

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM THỊ VIỆT HƯƠNG

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U LYMPHO
ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN Ở TRẺ EM GIAI ĐOẠN III+IV
BẰNG PHÁC ĐỒ NHL - BFM 90 TẠI BỆNH VIỆN K**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2016

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM THỊ VIỆT HƯƠNG

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U LYMPHO
ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN Ở TRẺ EM GIAI ĐOẠN III+IV
BẰNG PHÁC ĐỒ NHL - BFM 90 TẠI BỆNH VIỆN K**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS Phạm Duy Hiền

HÀ NỘI - 2016

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình thực hiện và hoàn thành luận án tiến sỹ, tôi xin trân trọng cảm ơn:

Đảng ủy, Ban giám hiệu, Phòng quản lý đào tạo Sau đại học, Bộ môn Ung thư – Trường Đại học Y Hà Nội.

Ban giám đốc Bệnh viện K, Phòng kế hoạch tổng hợp, khoa giải phẫu bệnh tế bào cùng các khoa phòng bệnh viện K.

Chủ nhiệm bộ môn Ung thư – Trường Đại học Y Hà Nội – PGS.TS Lê Văn Quảng, nguyên chủ nhiệm bộ môn ung thư PGS.TS Nguyễn Văn Hiếu.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới **PGS. TS Phạm Duy Hiên**, là người Thầy đã hướng dẫn khoa học và tận tình chỉ bảo tôi trong toàn bộ quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Đồng thời, tôi cũng xin trân trọng cảm ơn các Thầy Cô trong Bộ môn Ung thư – Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và truyền đạt kiến thức cho tôi trong quá trình học tập. Tôi cũng chân thành cảm ơn các anh chị em bác sĩ, bạn bè đã luôn ở bên và hỗ trợ tôi trong quá trình hoàn thành luận án.

Đặc biệt tôi xin kính trọng bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới Bố, Mẹ và gia đình đã luôn ủng hộ, động viên tôi học tập, phấn đấu và trưởng thành trong cuộc sống và sự nghiệp.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày 20 tháng 7 năm 2016

Tác giả luận án

Phạm Thị Việt Hương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phạm Thị Việt Hương, nghiên cứu sinh khóa 29 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS. TS Phạm Duy Hiển.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 20 tháng 7 năm 2016

Tác giả luận án

Phạm Thị Việt Hương

CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

BC, BCTT, TC	: Bạch cầu, bạch cầu trung tính, tiểu cầu
BN	: Bệnh nhi
CD	: (Cluster of differentiation) Cụm biệt hóa
cs	: Cộng sự
ĐUHT, ĐUMP	: Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần
g/l	: Gram/lít
G/l	: Giga/lít
Hb	: Hemoglobin
LDH	: Lactat Dehydrogenase
MBH	: Mô bệnh học
mg/l	: Miligram/lít
mg/m ²	: Milligram/mét vuông diện tích da cơ thể
NHL - BFM 90	: Non-Hodgkin's Lymphoma – Berlin-Frankfurt-Münster 90.
SGOT/ SGPT	: Serum Glutamat Oxalat/Pyruvat Transaminase
STKB, STTB	: Sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ
TKTW	: Thần kinh trung ương
TM	: Truyền tĩnh mạch ngoại vi
U/L	: Đơn vị/Lít
ULAKH	: U lympho ác tính không Hodgkin
WF 1982	: Working Formulation 1982
WHO	: World Health Organization: Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Một số đặc điểm dịch tễ ULAKH trẻ em	3
1.1.1. Tỷ lệ mắc bệnh.....	3
1.1.2. Tuổi	3
1.1.3. Giới.....	5
1.1.4. Vùng địa lý và chủng tộc	5
1.2. Một số yếu tố nguy cơ.....	6
1.2.1. Các yếu tố di truyền và đột biến gen	6
1.2.2. Suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải.....	6
1.2.3. Các virus, vi khuẩn	7
1.3. Đặc điểm lâm sàng.....	7
1.3.1. Triệu chứng toàn thân	7
1.3.2. Triệu chứng thực thể	8
1.4. Giai đoạn bệnh	11
1.5. Đặc điểm MBH	12
1.6. Đặc điểm miễn dịch nguồn gốc tế bào.....	17
1.7. Điều trị ULAKH trẻ em	17
1.7.1. Nguyên tắc chung	17
1.7.2. Vai trò của các phương pháp điều trị.....	17
1.8. Điều trị ULAKH trẻ em tái phát	33
1.9. Điều trị đích trong ULAKH trẻ em.....	34
1.10. Điều trị một số thể đặc biệt.....	37
1.10.1. ULAKH nguyên phát ở hệ TKTW	37
1.10.2. ULAKH thể MALT ở trẻ em	37
1.11. Ghép tế bào gốc tạo máu.....	38

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu	39
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	39
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	39
2.2.1. Tính cỡ mẫu	39
2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	40
2.2.3. Các chỉ tiêu ghi nhận.....	41
2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu.....	53
2.2.5. Kỹ thuật không chế sai số	53
2.2.6. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu.....	53
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu.....	54
2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	54
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	56
3.1. Tuổi và giới	56
3.2. Đặc điểm lâm sàng	57
3.2.1. Lý do vào viện.....	57
3.2.2. Thời gian khởi bệnh	58
3.2.3. Phân bố tổn thương	58
3.2.4. Đánh giá giai đoạn	60
3.3. Đặc điểm cận lâm sàng	61
3.3.1. Phân loại MBH và nguồn gốc tế bào	61
3.3.2. Xét nghiệm tuỷ đồ trước điều trị.....	63
3.3.3. Nồng độ LDH huyết thanh.....	63
3.4. Kết quả điều trị bằng phác đồ NHL-BFM 90	64
3.4.1. Đáp ứng sau pha tấn công và các yếu tố liên quan đến đáp ứng	64
3.4.2. Đáp ứng hoàn toàn sớm - muộn và các yếu tố liên quan.....	67
3.4.3. Độc tính liên quan đến phác đồ điều trị	70

3.4.4. Tái phát và một số yếu tố liên quan	74
3.4.5. Tử vong và một số yếu tố liên quan.....	76
3.4.6. Sống thêm với một số yếu tố liên quan.....	81
Chương 4: BÀN LUẬN.....	92
4.1. Đặc điểm về tuổi và giới	92
4.2. Đặc điểm lâm sàng.....	94
4.2.1. Lý do vào viện.....	94
4.2.2. Thời gian khởi bệnh	94
4.2.3. Phân bố tổn thương	95
4.2.4. Ảnh hưởng của bệnh đối với toàn thân.....	97
4.2.5. Tỷ lệ giai đoạn bệnh.....	98
4.3. Đặc điểm MBH	98
4.3.1. Phân loại MBH theo WF 1982	98
4.3.2. Phân loại MBH theo WHO 2001	100
4.3.3. Phân nhóm nguồn gốc tế bào	102
4.4. Tình trạng tủy trước điều trị.....	103
4.5. Nồng độ LDH huyết thanh.....	103
4.6. Kết quả điều trị.....	103
4.6.1. Tỷ lệ ĐUHT sau pha tấn công	103
4.6.2. Độc tính liên quan đến phác đồ điều trị	106
4.6.3. Tái phát	113
4.6.4. Tử vong	114
4.6.5. Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm	116
KẾT LUẬN	124
KIẾN NGHỊ	126
MỘT SỐ CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN	
QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG BIỂU

Bảng 1.1.	Giai đoạn bệnh ULAKH trẻ em theo St Jude Murphy	12
Bảng 1.2.	Công thức thực hành phân loại MBH ULAKH 1982.....	13
Bảng 1.3.	Phân loại MBH của Tổ chức Y tế thế giới (2001)	14
Bảng 2.1.	Phân độ độc tính trên hệ tạo huyết.....	49
Bảng 2.2.	Phân độ độc tính trên gan, thận	50
Bảng 2.3.	Phân độ độc tính khác	50
Bảng 3.1.	Phân bố nhóm tuổi	56
Bảng 3.2.	Tỷ lệ các lý do vào viện	57
Bảng 3.3.	Thời gian khởi bệnh.....	58
Bảng 3.4.	Tỷ lệ các vị trí tổn thương.....	59
Bảng 3.5.	Tỷ lệ các tổn thương cơ quan nội tạng	59
Bảng 3.6.	Tỷ lệ ảnh hưởng toàn thân	60
Bảng 3.7.	Tỷ lệ thể MBH theo phân loại WF 1982	61
Bảng 3.8.	Tỷ lệ MBH theo WHO 2001	62
Bảng 3.9.	Tỷ lệ phân loại nguồn gốc tế bào.....	62
Bảng 3.10.	Tỷ lệ LDH huyết thanh tăng	63
Bảng 3.11.	Tỷ lệ đáp ứng sau pha tấn công	64
Bảng 3.12.	Tỷ lệ ĐUHT theo lứa tuổi.....	65
Bảng 3.13.	Tỷ lệ ĐUHT theo thời gian khởi bệnh.....	65
Bảng 3.14.	Tỷ lệ ĐUHT theo LDH huyết thanh.....	66
Bảng 3.15.	Tỷ lệ ĐUHT theo thể MBH.....	66
Bảng 3.16.	Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn.....	67
Bảng 3.17.	Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo giới	67
Bảng 3.18.	Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo lứa tuổi	68
Bảng 3.19.	Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo thời gian khởi bệnh	68

Bảng 3.20.	Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo LDH huyết thanh	69
Bảng 3.21.	Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo MBH (phân loại WHO 2001) ...	69
Bảng 3.22.	Tỷ lệ độc tính trên hệ tạo huyết	70
Bảng 3.23.	Tỷ lệ độc tính trên gan thận	72
Bảng 3.24.	Tỷ lệ một số tác dụng phụ không mong muốn khác.....	73
Bảng 3.25.	Tỷ lệ tái phát liên quan đến nồng độ LDH huyết thanh	75
Bảng 3.26.	Tỷ lệ tử vong theo giới.....	77
Bảng 3.27.	Tỷ lệ tử vong theo nhóm tuổi.....	77
Bảng 3.28.	Tỷ lệ tử vong liên quan đến thời gian khởi bệnh.....	78
Bảng 3.29.	Tỷ lệ tử vong liên quan đến giai đoạn	78
Bảng 3.30.	Tỷ lệ tử vong liên quan đến ĐUHT sớm – muộn.....	79
Bảng 3.31.	Tỷ lệ tử vong liên quan đến LDH huyết thanh	79
Bảng 4.1.	So sánh tuổi trung bình với các nghiên cứu khác.....	92
Bảng 4.2.	So sánh tỷ lệ nam/nữ với các nghiên cứu khác.....	93
Bảng 4.3.	So sánh tỷ lệ (%) giai đoạn bệnh với một số nghiên cứu	98
Bảng 4.4.	So sánh tỷ lệ nguồn gốc tế bào theo một số tác giả.....	102
Bảng 4.5.	So sánh tỷ lệ ĐUHT sau pha tấn công giữa các nghiên cứu	104
Bảng 4.6.	So sánh tỷ lệ STKB, STTB 5 năm với một số nghiên cứu.....	117

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Tỷ lệ nam, nữ	57
Biểu đồ 3.2.	Tỷ lệ giai đoạn bệnh	60
Biểu đồ 3.3.	Tỷ lệ tình trạng tủy xương	63
Biểu đồ 3.4.	Tỷ lệ ĐUHT theo giới	64
Biểu đồ 3.5.	Tỷ lệ tái phát	74
Biểu đồ 3.6.	Tỷ lệ tái phát liên quan đến ĐUHT sớm – muộn	75
Biểu đồ 3.7.	Tỷ lệ tử vong chung	76
Biểu đồ 3.8.	Tỷ lệ tử vong sau mỗi pha điều trị	76
Biểu đồ 3.9.	Tỷ lệ các nguyên nhân tử vong	80
Biểu đồ 3.10.	Tỷ lệ và thời gian STKB	81
Biểu đồ 3.11.	Tỷ lệ và thời gian STTB	81
Biểu đồ 3.12.	STKB theo giới	82
Biểu đồ 3.13.	STTB theo giới	82
Biểu đồ 3.14.	STKB theo nhóm tuổi	83
Biểu đồ 3.15.	STTB theo nhóm tuổi	84
Biểu đồ 3.16.	STKB liên quan thời gian khởi bệnh	85
Biểu đồ 3.17.	STTB liên quan thời gian khởi bệnh	85
Biểu đồ 3.18.	STKB theo giai đoạn	86
Biểu đồ 3.19.	STTB theo giai đoạn	87
Biểu đồ 3.20.	STKB theo thể MBH	87
Biểu đồ 3.21.	STTB theo thể MBH	88
Biểu đồ 3.22.	STKB theo LDH huyết thanh	89
Biểu đồ 3.23.	STTB theo LDH huyết thanh	90
Biểu đồ 3.24.	STKB theo đáp ứng sớm - muộn	90
Biểu đồ 3.25.	STTB theo đáp ứng sớm-muộn	91

DANH MỤC HÌNH

Hình 4.1. BN nữ 14 tuổi, ULAKH giai đoạn IV, trước và sau pha tấn công phác đồ NH-BFM 90	123
Hình 4.2. BN nữ 16 tuổi ULAKH giai đoạn III trước và sau pha tấn công phác đồ NHL - BFM 90	123
Hình 4.3. BN nữ 6 tuổi ULAKH giai đoạn IV trước và sau pha tấn công phác đồ NHL - BFM 90	123

ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính là thuật ngữ mô tả một nhóm các bệnh ác tính khác nhau trong đó khởi đầu là một tế bào lympho ngoài tuỷ xương chuyển dạng, tăng sinh không kiểm soát, tạo thành khối u. Do hệ bạch huyết có mặt khắp nơi trong cơ thể nên u lympho có thể bắt đầu ở bất kỳ chỗ nào và lan tràn đến hầu hết các cơ quan [1], [2], [3].

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 [4], [5], [6].

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 [4], [5], [6], [7]. Trên lâm sàng bệnh được chia giai đoạn khu trú (giai đoạn I và II) và lan tràn (giai đoạn III và IV). Về MBH, 90% trường hợp ULAKH trẻ em có độ MBH ác tính cao, do đó thường bệnh tiến triển nhanh, nặng nề hơn ở người lớn [5]. Việc chẩn đoán ULAKH trẻ em dựa vào đặc điểm u hạch trên lâm sàng và bằng chứng MBH.

Trước những năm 1970, tỷ lệ chữa khỏi bằng phẫu thuật và/hoặc tia xạ ULAKH trẻ em chỉ là 10% - 20% [5], [7], [8], [9]. 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. Có nhiều thử nghiệm lâm sàng nghiên cứu kết quả điều trị của các phác đồ kết hợp nhiều thuốc. Hiện nay, lựa chọn phác đồ điều trị tùy thuộc vào giai đoạn bệnh và phân nhóm MBH còn gặp nhiều khó khăn do bệnh giai đoạn muộn, phác đồ điều trị thường mạnh, nhiều tai biến. Tuy vậy, nhờ hóa trị, 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 [10]. Hiện nay, trên thế giới có khoảng 70% - 90% trẻ bị ULAKH có thể sống thêm 5 năm sau hoá trị đúng mức [5], [7], [9], [10]. 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 báo cáo khoảng 70% [5], [7]. 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. Được sự đồng ý của Hội đồng khoa học bệnh viện, khoa Nhi bệnh viện K đã áp dụng phác đồ NHL - BFM 90, là một phác đồ đã được áp dụng ở 120 trung tâm điều trị ung thư trẻ em trên thế giới cho ULAKH trẻ em có giải phẫu bệnh ác tính cao và/hoặc giai đoạn muộn, phác đồ có ưu điểm so với các phác đồ khác ở chỗ có sẵn thuốc cung cấp ở Việt Nam, rút xạ trị khỏi phác đồ so với các thể hệ phác đồ BFM trước, không có phẫu thuật cắt u trong phác đồ. Tuy nhiên chưa có báo cáo kết quả điều trị. 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.***

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Một số đặc điểm dịch tễ ULAKH trẻ em

1.1.1. Tỷ lệ mắc bệnh

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 ULAKH chiếm khoảng 4,3% tất cả các ung thư trẻ em [4], [5], [6]. Theo thống kê giai đoạn 2001 - 2004, ULAKH chiếm 11,3% ung thư trẻ em trên thế giới, 13,9% ung thư trẻ em ở Việt Nam [4]. Trong năm 2013, theo Siegel R và cs, ULAKH chiếm 4% tất cả các ung thư trẻ em ≤ 15 tuổi, số trường hợp được chẩn đoán ULAKH là 465 ở Mỹ [10]. Theo Elizabeth Ward và cs (2014), ước tính trong 2014 ở Mỹ có 620 trẻ em và 420 thanh thiếu niên sẽ được chẩn đoán ULAKH [11].

Tỷ lệ ULAKH cũng cao hơn ở Trung Đông, Nigeria và Uganda (15 trường hợp/100.000 trẻ em 5 - 10 tuổi mỗi năm) [6], [7], [8].

Tỷ lệ ULAKH tế bào B tăng đặc biệt ở trẻ có bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải như hội chứng Wiskott - Aldrich, suy giảm miễn dịch nặng phối hợp, bệnh tăng sinh lympho liên quan đến tia Roenghen, bệnh mất điều hòa giãn mạch và nhiều bệnh suy giảm miễn dịch hay gặp khác. Trẻ dùng các thuốc ức chế miễn dịch cũng làm tăng tỷ lệ bị ULAKH như trong ghép tạng, trẻ bị mắc AIDS, nhiễm virus Epstein - Barr, trẻ sau ghép tế bào gốc dị gen...[5], [6], [7], [8].

1.1.2. Tuổi

Tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi thay đổi từ 6,1/1.000.000 trẻ (0 - 15 tuổi) ở Anh và Nhật Bản đến 9,1/1.000.000 trẻ theo báo cáo từ Ibadan, Nigeria. Tỷ lệ phân bố ULAKH trong tổng số ung thư trẻ em tăng lên từ 3% với trẻ ≤ 5 tuổi

đến 8 - 9% với trẻ 10 - 14 tuổi. Tỷ lệ mắc tăng nhanh sau 3 tuổi, khoảng 10/1.000.000 trẻ ở độ tuổi quanh 4 tuổi. Trung bình hay gặp 9 tuổi, đỉnh cao nhất khoảng 7 - 10 tuổi. ULAKH hiếm gặp ở trẻ sơ sinh (1% theo các nghiên cứu của Berlin - Frankfurt - Münster từ 1986 đến 2002) [5], [6], [7], [8], [9].

Theo Murphy SB và cs (1989) nghiên cứu 338 trường hợp ULAKH tuổi nhỏ nhất: 7 tháng, trung bình: 10 tuổi [12]. Theo Reiter A (1999) tuổi trung bình: 9 [13]. Tuổi mắc bệnh trung bình theo Sun XF (2006): 8 tuổi [14]. Theo Salzburg J (2007): 9,37 tuổi [15]. Theo số liệu của Chương trình điều tra về dịch tễ Viện Ung thư Quốc gia Mỹ trong khoảng 2002 - 2006, ULAKH chiếm 1,1 trường hợp/100.000 người độ tuổi 0 - 19 tuổi [5], [6], [10], [11].

Ở Việt Nam, chưa có thống kê đầy đủ tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi của ULAKH trẻ em. Theo Hứa Thị Ngọc Hà (1995), lứa tuổi 1 - 5 hay gặp nhất (44,3%), tuổi trung bình: 6,9 tuổi [16]. Theo Nguyễn Thị Mai Hương và cs (2002), đỉnh cao gặp ở trẻ 5 tuổi (28,95%) [17]. Theo Trần Chánh Khương và cs (2003), bệnh thường gặp nhất ở lứa tuổi 10 - 15 (43,5%), tuổi trung bình: 6,18 tuổi [18], [19]. Theo Phạm Thị Việt Hương (2008), tuổi trung bình: 9,8 tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất: 9 - 12 tuổi [20].

ULAKH thứ phát ít gặp ở trẻ em hơn so với ở người lớn. Theo dõi 5484 trẻ em được điều trị bệnh ác tính trước đó tại Bệnh viện Nghiên cứu trẻ em St Jude, chỉ có 3 trường hợp bị ULAKH thứ phát. Nguy cơ bị ULAKH tích lũy 15 năm là 0,16% trong nhóm này. Tuy nhiên, những trẻ trước đó điều trị hóa chất, tia xạ bệnh Hodgkin thì đặc biệt có nguy cơ bị ULAKH thứ phát. Có 24 trường hợp bị ULAKH thứ phát ở những BN được chẩn đoán bệnh ác tính nguyên phát khi ≤ 20 tuổi. 18 trường hợp (75%) trong số 24 BN này có bệnh Hodgkin trước đó [21]. Hội cứu Đăng ký ung thư trẻ em của Đức (2008) cho biết có 09 trong 2968 trẻ ≤ 20 tuổi mới được chẩn đoán ULAKH là bệnh thứ phát, chiếm 0,3% [22].

1.1.3. Giới

ULAKH gặp ở trẻ trai nhiều hơn trẻ gái. Tỷ lệ nam/nữ khác nhau nhưng nhìn chung khoảng 3/1. Theo Murphy SB và cs (1989) nghiên cứu 338 trường hợp ULAKH 71% là nam [12]. Theo Alfred Reiter và cs (1999) tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1 [13].

Ở Việt Nam, tỷ lệ nam/nữ theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai Hương và cs là 2,2/1 [17]. Trần Chánh Khương và cs là 2,3/1 [18], [19]. Phạm Thị Việt Hương (2008) là 3,5/1 [20].

1.1.4. Vùng địa lý và chủng tộc

Trong 3 thập niên qua, ULAKH dường như có xu hướng tăng ở Canada, ở Mỹ. Nguyên nhân của tình trạng tăng này chưa rõ ràng. U lympho Burkitt phổ biến hơn đáng kể ở các nước Châu Phi cận Sahara, nơi mà thể bệnh này chiếm khoảng một nửa ung thư trẻ em nói chung và ở Đông Bắc Brazil. Tỷ lệ u lympho Burkitt dường như cũng cao hơn ở các nước Châu Mỹ La tinh, Bắc Phi và Trung Đông so với ở Mỹ và Châu Âu. ULAKH có vẻ rất hiếm gặp ở Nhật Bản trong khi bệnh chiếm tới khoảng một nửa trong tất cả các bệnh ác tính ở trẻ em vùng Châu Phi xích đạo.

Về chủng tộc, tỷ lệ bệnh cao hơn ở người Mỹ da trắng so với người Mỹ Châu Phi. Các số liệu điều tra về dịch tễ ULAKH thể Burkitt được chẩn đoán ở Mỹ từ 1992 đến 2008 cho biết tỷ lệ 2,5/1.000.000 người/năm. U lympho Burkitt gặp phổ biến hơn ở người da trắng không phải Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha (3,2 trường hợp/1.000.000 người/năm) so với người da trắng Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha (2 trường hợp/1.000.000 người/năm). Tỷ lệ ULAKH ở chủng tộc người da trắng Cáp ca (Caucasia) gấp khoảng 2 lần so với ở trẻ em Mỹ Châu Phi, tỷ lệ khoảng 9,2 trường hợp/1.000.000 người so với 4,6/1.000.000 người. ULAKH hiếm gặp nhất ở trẻ em Mỹ Ấn và trẻ em Alaska bản địa (0,69/100.000) [6], [7], [8].

Ở Việt Nam, theo ghi nhận giai đoạn 2001 - 2004, ULAKH trẻ em đứng hàng thứ hai ở Hà Nội (15%), Hải Phòng (15,4%), Thái Nguyên (14,3%), Thừa Thiên Huế (16,4%), đứng hàng thứ ba ở Cần Thơ (20,9%) [4].

1.2. Một số yếu tố nguy cơ

1.2.1. Các yếu tố di truyền và đột biến gen

Theo Levine và cs (1994) chứng thất điều - giãn mạch liên quan đến tăng 10% nguy cơ bị ULAKH tế bào B lớn lan tỏa. Khoảng 15% người bị hội chứng Wiscott - Aldridge xuất hiện bệnh ULAKH lan tỏa tế bào B lớn. Những khối u này thường nguyên phát ngoài hạch, thường liên quan đến thần kinh trung ương (TKTW) và thường nhiễm virus Epstein - Barr (EBV) [23]. Paltiel và cs (2000) quan sát thấy những người trong gia đình có người thân bị ULAKH hoặc bệnh tăng sinh lympho khác thì nguy cơ bị ULAKH tăng 2,5-4 lần [24].

Đột biến nhiễm sắc thể như chuyển đoạn vị trí số 32 và 21 trên nhánh dài nhiễm sắc thể 14 và 18 cũng liên quan đến tăng nguy cơ mắc ULAKH [8].

1.2.2. Suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải

Suy giảm miễn dịch bẩm sinh có tỷ lệ cao trong cộng đồng BN ULAKH như các bệnh tự miễn, chẳng hạn viêm khớp dạng thấp [25]. Bệnh lupus ban đỏ hệ thống [26]. Hội chứng Sjogren, và bệnh ruột [27]. Mặc dù các thuốc ức chế miễn dịch dùng điều trị những bệnh này có thể làm tăng nguy cơ bị ULAKH nhưng các bằng chứng gợi ý rằng hoạt động viêm nhiễm dai dẳng của quá trình tự miễn có thể liên quan trực tiếp đến tăng nguy cơ u lympho [28]. Theo Baecklund và cs (1998) nguy cơ bị ULAKH tăng gấp 25 lần trong số những người viêm khớp dạng thấp nặng so với người bị viêm khớp dạng thấp nhẹ, nguy cơ này không liên quan đến điều trị [29]. Theo Filipovich và cs (1992) hội chứng suy giảm miễn dịch bán cấp và hội chứng tăng sinh lympho liên quan đến tia roenghen cũng làm tăng nguy cơ bị ULAKH, thường mắc EBV và biểu hiện một vị trí ngoài hạch. Nói chung, ULAKH có tính gia đình chiếm dưới 5% các trường hợp [30].

Những người suy giảm miễn dịch thứ phát cũng có nguy cơ đáng chú ý bị ULAKH. Theo Opelz và Henderson (1993), nguy cơ ULAKH tăng 67 lần ở những người ghép tạng phụ thuộc vào mức độ, liệu trình, loại thuốc ức chế miễn dịch [31]. ULAKH là một trong những bệnh ác tính hay gặp nhất liên quan đến HIV. Theo Goedert (2000) ước tính nguy cơ ULAKH trong số những bệnh nhân AIDS tăng 150 - 250 lần [32].

1.2.3. Các virus, vi khuẩn

Epstein - Barr Virus (EBV)

EBV làm tăng nguy cơ mắc u lympho Burkitt. Theo dõi ở Uganda cho thấy những trẻ em có hàm lượng kháng thể kháng EBV cao thì có nguy cơ cao mắc bệnh u lympho Burkitt. Ngược lại những BN bị u lympho Burkitt thì có kháng thể kháng EBV cao hơn so với nhóm chứng [8].

Human T Lymphotropic Virus type I (HTLVI): Liên quan u lympho hoặc bạch cầu cấp tế bào T ở người lớn [1], [2], [3].

Virus herpes người typ 8 (HHV8): Liên quan đến sarcoma Kaposi, được phát hiện trong đa số BN bị ULAKH tràn dịch nguyên phát [33].

Helicobacter Pylory (HP): Liên quan tới ULAKH ác tính thấp tế bào B ở dạ dày. Điều trị kháng sinh diệt HP thì u cũng có thể mất. Wotherspoon và cs (1991) phát hiện nhiễm HP trong 92% trường hợp ULAKH MALT nguyên phát dạ dày, gợi ý mối liên quan giữa HP với ULAKH [34].

1.3. Đặc điểm lâm sàng

1.3.1. Triệu chứng toàn thân

- Các triệu chứng của hội chứng B: Sốt - nhiệt độ $> 38^{\circ}\text{C}$, sụt cân - trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng qua, đổ mồ hôi ban đêm, ngứa.

Theo Murphy SB (1989), sốt gặp 53,2%, sụt cân 28,6% [12]. Theo Armitage J.O (1998), sốt gặp 70,2%, sụt cân gặp 43,9% [35]. Theo Sandlund JT (2000), sốt 62,4%; sụt cân 41,8% [36], Nguyễn Thị Mai Hương (2002), sốt

50%; sút cân 31,38% [19]. Theo Trần Chánh Khương (2003), sốt 50% [20], [21]. Theo Phạm Thị Việt Hương (2008), sốt 70,9%; sút cân 48,8% [22].

- Hội chứng tan hủy u: Có thể xuất hiện ngay từ lúc chẩn đoán hoặc trong quá trình điều trị độc tế bào. Lưu ý BN có khối u lớn, thể MBH Burkitt, nguyên bào lympho có nguy cơ cao bị tan hủy u. Các triệu chứng của hội chứng tan hủy u có thể là đau bụng, đầy bụng, đau lưng, nôn, ỉa chảy, mất nước, chán ăn, chuột rút, co thắt, co giật, động kinh và những thay đổi về ý thức gợi ý đến hạ calci, nặng hơn là suy thận do lắng đọng urat. Đặc biệt chú ý đến huyết áp, nhịp tim, các khối choán chỗ trong ổ bụng, tràn dịch màng phổi hoặc cổ chướng, các triệu chứng của hội chứng tĩnh mạch chủ trên, hội chứng trung thất trước và các triệu chứng phù não.

1.3.2. 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 với những tổn thương ngoài hạch như ổ bụng, trung thất tủy xương, thần kinh trung ương (TKTW)...[36]. 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 lần lượt chiếm tỷ lệ 23% và 36% [5], [7], [12], [15]. Theo Magrath IT, Sandlund JT, Baruchel A và cs (1998), ULAKH ổ bụng gặp từ 31- 40% [37]. Theo Trần Chánh Khương và cs (2003, 2004), hạch ổ bụng gặp 22% [20], [21]. Theo Nguyễn Thị Mai Hương và cs (2002), u ổ bụng chiếm 55,2% [19]. Theo Hứa Thị Ngọc Hà và cs (1995), tổn thương ở ổ bụng có 76/141 trường hợp (53,9%) [18]. Các vị trí nguyên phát ít gặp hơn trong ổ bụng như ống tiêu hoá, buồng trứng, gan và lách. Xâm lấn hạch lympho trong ổ bụng, quanh động mạch chủ bụng, hạch mạc treo cũng như gieo mầm vào trong ổ bụng, mạc treo ruột thường không phổ biến.

Tổn thương ở trung thất là vị trí nguyên phát hay gặp thứ hai trong ULAKH trẻ em, chiếm 15-45% [40]. Hơn 75% trường hợp ULAKH nguyên phát trung thất có thể MBH là nguyên bào lympho, thường có nguồn gốc tế bào T [1], [2], [3], [4], [5]. Tổn thương trung thất theo Magrath IT và cs gặp 26-30% [37], Ob Eden: 25-30% [38], Nguyễn Thị Mai Hương: 23,7% [19], Trần Chánh Khương: 30% [20], [21], theo Cairo và cs: 30% [39]. Theo nghiên cứu của Phạm Thị Việt Hương (2008), BN có hạch trung thất 26,7% và có u trung thất 23,3% [22]. Tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim, dịch cổ chướng, có thể do xâm lấn hoặc chèn ép tới hệ thống mạch bạch huyết. Tổn thương màng phổi. Tắc hoàn toàn đường thở có thể gây tử vong đột ngột. Theo Sandlund JT và cs (1996), Magrath IT và cs (1998), khoảng 75% BN ULAKH nguyên bào lympho sẽ biểu hiện với một khối u trung thất trước, gây khó thở, thở rít, tức ngực, hoặc phù đầu và cổ [40], [37]. Trong một nghiên cứu 124 trẻ em bị ULAKH, 6% có hội chứng tĩnh mạch chủ trên [8]. Tỷ lệ thâm nhiễm tủy trong ULAKH biểu hiện ở trung thất rất cao, 49/68 (70%) trường hợp có tế bào ác tính trong tủy >20% [15], [40]. Các vị trí khác thường là thể ác tính cao như: Tinh hoàn, xương, thận, tuyến tiền liệt, bàng quang, buồng trứng, hốc mắt, tim, vú, tuyến nước bọt, tuyến giáp, và tuyến thượng thận, da... Tổn thương nguyên phát ở đầu cổ chiếm 5-10% [12], [38], [40]. Biểu hiện ở hệ TKTW có thể là nguyên phát (1%) hoặc là thâm nhiễm trong quá trình bệnh. Thâm nhiễm TKTW biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng và/hoặc tìm thấy tế bào ác tính trong dịch não tủy. Các triệu chứng thâm nhiễm TKTW trên lâm sàng như đau đầu ngày càng tăng, nôn vọt, liệt dây thần kinh sọ não, thường là dây III, V, VI. Nhìn đôi. Rối loạn cơ tròn. Liệt nửa người, hôn mê... Theo Sandlund JT, nghiên cứu trên 445 trẻ ULAKH từ 1975 đến 1995, có 36 trẻ (8,1%) ULAKH có thâm nhiễm TKTW ngay từ lúc chẩn đoán, trong đó 23 trẻ tìm thấy tế bào ác tính trong dịch não tủy, 9 trẻ có

liệt dây thần kinh sọ và 4 trẻ có cả hai biểu hiện này [36]. Trong nghiên cứu của Janina và cs (2005) có 111/2086 (5,3%) trẻ thâm nhiễm TKTW ngay tại lúc chẩn đoán [41]. Theo Salzburg J và cs (2007) thâm nhiễm TKTW lúc chẩn đoán là 5,9% (141/2381 trẻ) và có liên quan đến giai đoạn tiến triển của bệnh [42]. Khi có thâm nhiễm TKTW ngay từ đầu, bệnh được xếp giai đoạn IV và cần phải được điều trị bằng những phác đồ có nhiều thuốc qua được hàng rào máu não (Methotrexate, Cytarabine), có điều trị TKTW như tiêm hoá chất nội tủy, tia xạ sọ não. Tổn thương nguyên phát ở hạch ngoại vi (>25%) ít gặp hơn so với ULAKH ở người lớn. Hạch cổ hay gặp nhất nhưng cũng có thể gặp ở bất kỳ vị trí hạch nào [40]. Ngoài ra, trẻ có thể đến bệnh viện trong những tình huống cấp cứu như:

- Chèn ép tủy sống gây liệt hai chi dưới, rối loạn cơ tròn.
- Tràn dịch màng ngoài tim gây khó thở.
- Can xi máu cao (gặp ở người lớn tế bào u lympho T/ung thư máu).
- Chèn ép tĩnh mạch chủ trên gây phù áo khoác.
- Tăng bạch cầu (ULAKH nguyên bào lympho B hoặc T).
- Tắc nghẽn đường thở cấp tính (U lympho trung thất).
- U lympho màng não và/hoặc tổn thương lớn TKTW.
- Ure máu cao và hội chứng tan hủy khối u.
- Hội chứng tăng độ nhót máu (u lympho lymphoplasmacytic với hội chứng Waldenstrom).
- Tắc ruột, rối loạn hấp thu.
- Tắc nghẽn niệu quản, ú nước một hay 2 bên thận.
- Suy giảm chức năng gan nghiêm trọng.
- Bệnh viêm tắc tĩnh mạch.

- Thiếu máu tan huyết tự miễn nghiêm trọng và/hoặc ban xuất huyết tiểu cầu (U lympho tế bào B nhỏ).
- Những biểu hiện bất thường khác - Thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu do xâm lấn tủy xương hoặc tăng sinh lách, canxi máu cao [35], [38], [40], [42].

1.4. Giai đoạn bệnh

Có nhiều hệ thống phân loại giai đoạn ULAKH như cách phân loại của Ann Arbor, cách phân loại của Trung tâm ung bướu Memorial Sloan - Kettering, cách phân loại của Bệnh viện Nghiên cứu về trẻ em St Jude, cách phân loại của Bệnh viện trẻ em Prince of Wales.

Ngày nay, cách đánh giá giai đoạn của Murphy St Jude đã cải tiến dựa vào vị trí nguyên phát và mức độ lan tràn của khối u được chấp nhận áp dụng rộng rãi cho ULAKH trẻ em, theo đó chia làm 4 giai đoạn bệnh [43].

Phân biệt khái niệm ULAKH thâm nhiễm tủy và bệnh bạch cầu cấp dòng lympho còn gây nhiều tranh cãi. Một trường phái của Murphy SB cho rằng khi tỷ lệ lymphoblast trong tủy từ 5-25% được coi là ULAKH thâm nhiễm tủy, khi tỷ lệ lymphoblast trong tủy $\geq 25\%$ được coi là ULAKH chuyển bạch cầu cấp [43]. Một trường phái khác của John S. Lilleyman cho rằng khi có một bệnh sử rõ ràng là ULAKH thì tỷ lệ lymphoblast trong tủy dù rất cao vẫn phải coi đây là ULAKH thâm nhiễm tủy. Điều trị cho những BN này bằng phác đồ cho ULAKH tiến triển hay như bệnh bạch cầu lympho cấp vẫn còn cần có nhiều thử nghiệm lâm sàng tiến cứu thêm [44]. Theo Ob Eden, điều này không phải có ý nghĩa trong tất cả các trường hợp. Trong ULAKH tế bào B, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả điều trị của giai đoạn III với giai đoạn IV với tỷ lệ lymphoblast trong tủy $> 70\%$ [38].

Bảng 1.1. Giai đoạn bệnh ULAKH trẻ em theo St Jude Murphy [43]

Giai đoạn I	Một u (ngoài hạch) hay một vùng hạch ngoại trừ trung thất hay ổ bụng.
Giai đoạn II	Một u (ngoài hạch) kèm xâm lấn hạch vùng. Khối u nguyên phát ở dạ dày ruột có hoặc không xâm lấn hạch mạc treo. Trên cùng một phía cơ hoành: - Hai hoặc hơn hai vùng hạch. - Hai khối u riêng biệt (ngoài hạch) có hoặc không xâm lấn hạch vùng.
Giai đoạn III	- Ở hai phía cơ hoành: Hai khối u riêng biệt (ngoài hạch), hai hoặc hơn hai vùng hạch. - Tất cả các khối u nguyên phát trong lồng ngực (trung thất, màng phổi, tuyến ức); tất cả các tổn thương nguyên phát lan tràn trong ổ bụng; tất cả các khối u quanh cột sống hoặc ngoài màng cứng không cần xem xét các vị trí khác.
Giai đoạn IV	Bất kỳ tình trạng nào như trên kèm thâm nhiễm hệ TKTW và/hoặc tuỷ xương.

1.5. Đặc điểm MBH

Nhìn chung thì mô học, quá trình biệt hóa u lympho cũng giống như ở người lớn nhưng ULAKH có đặc điểm MBH ác tính cao hơn, các tế bào non hơn thậm chí là tế bào tiền thân, tế bào đầu dòng (precursor, pre B) so với ULAKH người lớn.

Từ trước tới nay đã có nhiều phân loại MBH trong ULAKH.

- Phân loại của Rappaport (1966) dựa vào 3 tiêu chí là kiểu MBH, nhóm tế bào, độ biệt hoá. Cải biên của phân loại này là thêm vào chia các u lympho thành thể cục và thể lan toả, có ý nghĩa tiên lượng.

- Phân loại của Lennert (1974) chia các u lympho thành độ ác tính thấp và cao dựa vào loại tế bào. Loại ác tính thấp gồm các loại tế bào (-cytes) và độ ác tính cao gồm các nguyên bào (-blast). Phân loại này cũng bao gồm quan niệm u lympho B và T cũng như nhấn mạnh sự thường gặp của tủy tủy nang.

- Phân loại của Farrer - Brown, của Henry Kiel, cách phân loại của Dorfman (1974) chia ULAKH thành dạng nang hay dạng lan toả.

- Phân loại của Lukes - Collins (1974) chia ULAKH thành hai tủy nhỏ theo hai dòng tế bào B và T.

- Phân loại của Tổ chức y tế Thế giới (1976) chia ULAKH thành sarcoma lympho thể nốt, thể lan toả, u sùi dạng nấm, u tương bào, và các u không xếp loại được.

- Bảng phân loại công thức thực hành 1982 (Working Formulation - WF) dành cho lâm sàng: Bảng này chia ULAKH thành 3 nhóm lớn có giá trị tiên lượng bệnh là độ ác tính thấp, trung bình và cao, bao gồm 10 phân nhóm mô bệnh học.

Bảng 1.2. Công thức thực hành phân loại MBH ULAKH 1982

Độ ác tính thấp	WF1: Lympho bào nhỏ
	WF2: Dạng nang, ưu thế các lympho nhỏ nhân khía
	WF3: Dạng nang, các tế bào nhỏ và to nhân khía
Độ ác tính trung bình	WF4: Dạng nang, ưu thế tế bào lớn
	WF5: Dạng lan toả, tế bào nhỏ nhân khía
	WF6: Dạng lan toả, hỗn hợp tế bào to và nhỏ
	WF7: Dạng lan toả, tế bào lớn
Độ ác tính cao	WF8: Tế bào to nguyên bào miễn dịch
	WF9: Nguyên bào lympho
	WF10: Tế bào nhỏ nhân không khía, tế bào Burkitt
	hoặc lan toả không biệt hoá không phải tế bào Burkitt
Không xếp loại: Thể bất thực sản tế bào lớn, thể mycosis fungoides, thể MALT-oma...	

- Bảng phân loại của Revised European American Lymphoma Classification 1994 (REAL) dựa trên hình thái học, miễn dịch, di truyền tế bào và sinh học phân tử để xác định các phân nhóm u. Bảng này chia các ULAKH thành nhiều loại u theo nguồn gốc tế bào, có đối chiếu với bảng Công thức thực hành (WF 1982).

- Phân loại của Tổ chức y tế Thế giới (2001): Bao hàm hình thái học, phân nhóm miễn dịch, những biến đổi di truyền và các đặc điểm lâm sàng. Đây là hệ thống phân loại chi tiết nhất, có ý nghĩa thực tiễn. Dựa vào sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch (Cluster of Differentiation). Tuy nhiên mới chỉ bắt đầu thực hiện ở Bệnh viện K trong hơn 10 năm gần đây và chưa rộng rãi do chi phí tốn kém.

Bảng 1.3. Phân loại MBH của Tổ chức Y tế thế giới (2001) [1], [45], [46], [47]

Các u tế bào B

- *Các u tế bào B tiền thân*
 - + *Bệnh bạch cầu/u lympho nguyên bào lympho B tiền thân*
 - *Các u tế bào B thuần thực*
 - + *Bệnh bạch cầu lympho mạn tính/u lympho tế bào lympho nhỏ*
 - + *Bệnh bạch cầu tiền lympho bào B*
 - + *U lympho lympho tương bào*
 - + *U lympho vùng rìa của lách*
 - + *Bệnh bạch cầu tế bào tóc*
 - + *U tủy tương bào*
 - + *U tương bào đơn độc của xương*
 - + *U tương bào ngoài xương*
 - + *U lympho tế bào B vùng rìa ngoài hạch của mô lympho niêm mạc*
 - + *U lympho tế bào B vùng rìa của hạch*
-

-
- + *U lympho nang*
 - + *U lympho tế bào áo nang*
 - + *U lympho tế bào B lớn lan toả*
 - + *U lympho tế bào B lớn trung thất*
 - + *U lympho tế bào B lớn trong mạch*
 - + *U lympho tràn dịch tiên phát*
 - + *U lympho/bệnh bạch cầu Burkitt*

Các u tế bào T và NK

- *Các u tế bào T tiền thân*
 - + *Bệnh bạch cầu/u lympho nguyên bào lympho T tiền thân*
 - *Các u tế bào T và NK thuần thực*
 - + *Bệnh bạch cầu tiền lympho bào T*
 - + *Bệnh bạch cầu lympho bào T lớn có hạt*
 - + *Bệnh bạch cầu tế bào NK tiến triển (aggressive)*
 - + *Bệnh bạch cầu/u lympho ở người lớn*
 - + *U lympho tế bào T/NK ngoài hạch, ở mũi*
 - + *U lympho tế bào T ở ruột*
 - + *U lympho tế bào T ở gan, lách*
 - + *U lympho tế bào T dạng viêm mỡ dưới da*
 - + *U sùi dạng nấm/hội chứng Sezary*
 - + *U lympho tế bào lớn bất thực sản nguyên phát ở da*
 - + *U lympho tế bào T ngoại vi không đặc hiệu*
 - + *U lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch*
 - + *U lympho tế bào T lớn bất thực sản*
 - + *U lympho tế bào NK nguyên bào*
-

Hiện nay ở Việt Nam, đa số các trung tâm điều trị ung thư vẫn áp dụng cách phân loại MBH theo Công thức thực hành dùng cho lâm sàng 1982 do dễ áp dụng, chi phí thấp. Một số bệnh viện tuyến trung ương hoặc chuyên khoa ung thư đã triển khai áp dụng phân loại MBH của WHO 2001, WHO 2008. Đây cũng là bước tiến bộ trong chẩn đoán ULAKH nói chung.

MBH ULAKH ở trẻ em chủ yếu là độ ác tính cao (90%), còn lại là độ ác tính thấp. Nhóm độ ác tính cao hay gặp thể lan toả tế bào lớn 25%, thể nguyên bào lympho 30%, thể tế bào nhỏ nhân không khía 40 - 50% và thể tế bào lớn thoái sản [35], [38], [40]. Về mặt sinh học ULAKH lan toả tế bào B lớn ở trẻ em và thanh niên khác với ULAKH lan toả tế bào B lớn ở người lớn. Đa số ULAKH lan toả tế bào B lớn ở trẻ em có phân nhóm tế bào B trung tâm mầm, đánh giá qua phân tích hóa mô miễn dịch các protein được phát hiện trong các tế bào B trung tâm mầm bình thường, chẳng hạn các sản phẩm gen BCL6 và CD10. Theo Murphy SB, nghiên cứu 338 trường hợp thấy theo WF 1982 thì thể lan toả tế bào lớn chủ yếu là nguyên bào miễn dịch chiếm 26,3%, thể nguyên bào lympho 28,1%, thể lan toả tế bào nhỏ nhân không khía (không biệt hoá, Burkitt hoặc không Burkitt) 38,8%, chỉ có 6,8% là các thể khác [12]. Một số nghiên cứu mối liên quan giữa thể MBH với tuổi cho thấy các khối u Burkitt và giống Burkitt trội lên ở lứa tuổi 5 - 14 tuổi và thể lan toả tế bào lớn là phân nhóm hay gặp nhất ở trẻ 15 - 19 tuổi [48]. Theo Trần Chánh Khương, phân loại theo WF 1982 trên 62 BN cho thấy độ ác tính cao chiếm 83,9% trong đó thể nguyên bào miễn dịch tế bào lớn 19,4%, thể nguyên bào lympho chiếm cao nhất 54,9%, thể tế bào nhỏ nhân không khía 9,6% [20], [21]. Theo Nguyễn Thị Mai Hương, thể lan toả tế bào lớn chiếm 15,8%, thể nguyên bào miễn dịch 5,3%, thể nguyên bào lympho 10,5% và thể tế bào nhỏ nhân không khía 15,8% [19]. Theo Hứa Thị Ngọc Hà, ULAKH độ ác tính cao chiếm 92,2% [18].

Phân loại MBH u lympho mới nhất hiện nay là phân loại theo WHO 2008, WHO 2010... bao gồm hơn 80 thể, xếp vào 4 nhóm lớn, chưa áp dụng nhiều trong lâm sàng ở Việt Nam do khá phức tạp, chi phí tốn kém [49].

1.6. Đặc điểm miễn dịch nguồn gốc tế bào

Ngày nay những tiến bộ trong phương pháp nhuộm hoá mô miễn dịch giúp phân loại ULAKH thành các phân nhóm MBH và nguồn gốc tế bào, có ý nghĩa tiên lượng và lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp. Theo Murphy SB và cs (1989), nguồn gốc tế bào B chiếm 51,5%; tế bào T chiếm 42%; không B không T chiếm 6,5% [12]. Ở Việt nam, có một số báo cáo về phân nhóm nguồn gốc tế bào trong ULAKH ở người lớn nhưng chưa có báo cáo đầy đủ về vấn đề này trong ULAKH trẻ em, chỉ có một vài báo cáo nhỏ về các khía cạnh khác của bệnh trong đó các tác giả đề cập đến phân nhóm nguồn gốc tế bào. Theo Nguyễn Thị Mai Hương, gặp 10/11 trường hợp ULAKH tế bào T và B [19].

1.7. Điều trị ULAKH trẻ em

1.7.1. Nguyên tắc chung

- Điều trị càng sớm càng tốt vì ULAKH trẻ em tiến triển nhanh, lan tràn rộng.
- Điều trị kết hợp đa mô thức: Phẫu thuật, tia xạ, hoá chất, miễn dịch, điều trị dự phòng hệ TKTW, phòng trị hội chứng tan huyết u và các rối loạn chuyển hoá trong điều trị, hóa chất liều cao kết hợp ghép tế bào gốc.
- Đa hoá trị liệu tốt hơn đơn hoá trị liệu. Xu hướng ngày càng lựa chọn phác đồ nhiều thuốc, liều cao, kết hợp ghép tế bào gốc.

1.7.2. Vai trò của các phương pháp điều trị

1.7.2.1. Vai trò của phẫu thuật

Phẫu thuật chẩn đoán

Hạch bạch huyết to lên rõ rệt, kéo dài 4 - 6 tuần, tiếp tục tăng lên về kích thước thì nên cân nhắc sinh thiết. Theo Slap và cs (1984, 1986), ở nhóm

những BN 9 - 25 tuổi, đường kính tối đa của hạch bạch huyết > 2 cm cần sinh thiết chẩn đoán [50], [51]. Theo Pangalis và cs (1993), ở nhóm những người lớn cho thấy với kích thước là $2,25 \text{ cm}^2$ (tức là, một hạch với 2 đường kính vuông góc $1,5 \times 1,5 \text{ cm}$) là giới hạn thấp gợi ý sự biệt hóa tăng sản khối u hay bệnh u hạch từ các nguyên nhân khác [52], [53]. Hạch đường kính $< 1 \text{ cm}$, không cần làm sinh thiết. Cũng theo Pangalis và cs (1993), 220 BN có hạch to, chẩn đoán xác định ULAKH: 6,4% có biểu hiện hạch tại chỗ; 2,2% biểu hiện tại vùng (2 hoặc 3 khu vực giải phẫu); và 14% của những người có hạch toàn thân (> 3 khu vực) [53], [54]. Vị trí hạch chọn sinh thiết ảnh hưởng đến kết quả chẩn đoán. Khả năng dương tính như sau [54], [55], [56], [57]:

- Hạch thượng đòn 75 - 90%.
- Hạch ở cổ và hạch nách 60 - 70%.
- Những hạch ở bẹn 30 - 40%.

Sinh thiết mở lấy toàn bộ hạch còn nguyên vẹn cho phép đánh giá mô học, miễn dịch, sinh học phân tử, và phân loại. Khi không có hạch ngoại vi nào phù hợp cho việc sinh thiết thì có thể sinh thiết theo hướng dẫn của CT scans, hoặc sinh thiết nhiều vị trí khi nội soi ổ bụng, thậm chí mổ mở ổ bụng, mổ lồng ngực lấy bệnh phẩm, sinh thiết xương, tủy xương...

Shamberger RC và cs (1992) hồi cứu 53 trẻ em chẩn đoán u lympho Burkitt từ 1977 đến 1990 nhằm đánh giá vai trò của phẫu thuật. Có 12 BN được mổ ổ bụng và sinh thiết. Trong số 14 BN không được mổ ổ bụng, chẩn đoán dựa vào kết quả sinh thiết tủy xương 6 BN, tế bào dịch màng phổi và/hoặc màng bụng 6 BN, sinh thiết hạch lympho 1 BN, sinh thiết tinh hoàn 1 BN, sinh thiết xương chày 1 BN và sinh thiết qua da 1 BN. Nghiên cứu kết luận phẫu thuật chỉ nên áp dụng trong những trường hợp cấp cứu ổ bụng hoặc bắt buộc phải mổ ổ bụng lấy bệnh phẩm nếu không tiếp cận chẩn đoán được bằng cách khác [58].

Zakaria OM và cs (2013) hồi cứu 33 BN trẻ em có u lympho ổ bụng điều trị từ 2000 đến 2007. Kết quả: trong số 15 BN, có 11 BN được mở ổ bụng cấp, 4 BN mở ổ bụng thăm dò. Sinh thiết hạch lympho được tiến hành ở 7 BN và thủ thuật nội soi ổ bụng được tiến hành ở 3 BN như là một phương tiện chẩn đoán. 8 trẻ còn lại được sinh thiết kim [59].

Phẫu thuật điều trị triệt căn - Do ULAKH là bệnh toàn thân nên phẫu thuật không được áp dụng điều trị triệt căn đơn thuần nữa.

LaQuaglian MP và cs (1992) phân tích 68 trẻ thì có 67 trẻ (99%) được phẫu thuật mở ổ bụng, 28 trẻ (42%) được cắt bỏ hoàn toàn khối u. Tuy nhiên 8/10 biến chứng phẫu thuật được ghi nhận, nhất là ở những BN có tổn thương lan rộng. Chống chỉ định can thiệp công phá u lympho lớn sau phúc mạc hoặc u lympho dính vào nhu mô [60].

Theo H  loury Y và cs (1995) hồi cứu 17 trẻ được điều trị từ 1983 đến 1992 nhằm xác định vị trí của phẫu thuật trong kiểm soát u lympho Burkitt ổ bụng cho thấy việc phẫu thuật chỉ nên áp dụng trong trường hợp cấp cứu tắc ruột. Trường hợp có khối u ổ bụng, nên tránh phẫu thuật nhất là khi dịch cổ chướng dương tính. Cắt hoàn toàn khối u không làm tăng tỷ lệ sống thêm. Sống thêm phụ thuộc vào mức độ lan tràn ngoài ổ bụng và mức độ đáp ứng hóa chất [61].

Gupta H (2007) nghiên cứu 189 trẻ u lympho Burkitt nguyên phát ổ bụng. Có 33 BN cắt được toàn bộ khối u. Tỷ lệ cắt toàn bộ khối u cao hơn nếu BN có lồng ruột. Có 33/189 trường hợp biểu hiện bệnh bằng triệu chứng lồng ruột, 23/33 số BN lồng ruột đó (70%) cắt bỏ được toàn bộ khối u, so với 10/156 BN không lồng ruột còn lại cắt được toàn bộ khối u (6,4%) [62].

Phẫu thuật điều trị phối hợp

Phẫu thuật cấp cứu - Cấp cứu lồng ruột, tắc ruột do khối u trong ống tiêu hoá, u hạch ổ bụng to chèn ép, thủng ruột do những khối u thành ruột

trước và trong điều trị, mở khí quản cấp cứu trong tắc nghẽn đường thở do khối u vùng mũi hầu họng. Phẫu thuật hẹp môn vị, thủng ruột, bí đái. Cắt lách trong những trường hợp lách to có nguy cơ vỡ lách. Phẫu thuật trong quá trình điều trị như những trường hợp nhồi máu, viêm tụy cấp có liên quan đến hóa chất, sửa chữa gãy xương...

Theo Idigoras G và cs (1988), từ 1972 đến 1986 trong số 46 trẻ em được chẩn đoán ULAKH điều trị tại bệnh viện Infantil de Cruces thì có 12 trường hợp phẫu thuật cấp cứu. 9/12 trường hợp đó biểu hiện bệnh bằng tình trạng bụng ngoại khoa cấp, 3/12 bị thủng đại tràng trong điều trị. Tỷ lệ sống thêm 5 năm là 58% [63].

Pionat C (2004) cũng báo cáo 7 ca lâm sàng lồng ruột do u lympho trẻ em. Tất cả 7 BN được phẫu thuật mở ổ bụng: Sinh thiết khối u lớn ổ bụng 6 đến 8 tuần sau khi cắt khối lồng ở 2 BN; cắt hồi tràng ở 1 BN; cắt nửa đại tràng phải do có u ruột thừa ở 1 BN và cắt u ở 2 BN có u khu trú hồi tràng; sinh thiết hạch mạc treo ở 1 BN. Tất cả 7 BN đã được điều trị thành công với hóa chất. Theo dõi 15 tháng đến 13 năm không thấy tái phát. Nghiên cứu kết luận: các phẫu thuật viên nên cân nhắc chỉ định ngoại khoa trong u lympho ở hồi tràng. Chẩn đoán u lympho có thể khó khăn sau khi đã tháo lồng. Nên lấy được mẫu bệnh phẩm bất kỳ một bất thường nào như hạch mạc treo, dịch màng bụng. Cắt một đoạn ruột có thể cho phép giảm được mức độ hóa trị nhưng phải hết sức hạn chế ở mức có thể: Cắt đoạn hồi tràng khi lồng ruột gây biến chứng, cắt khối u trong trường hợp khối u biệt lập ít nhiều với hồi tràng, tháo lồng đơn thuần (không cắt u hồi tràng) dường như có hiệu quả nếu việc chẩn đoán u lympho có thể có được từ bệnh phẩm ngoại vi (dịch màng bụng, hạch mạc treo, sinh thiết tủy xương...) [64].

Phẫu thuật kết hợp xạ trị - Hầu hết ULAKH trẻ em là ở giai đoạn lan tràn, có MBH ác tính cao nên ít áp dụng phương pháp điều trị tại vùng đơn thuần.

Phẫu thuật kết hợp hóa trị - ULAKH là bệnh toàn thân, cần điều trị hóa chất, ngay cả trong trường hợp đã cắt bỏ được toàn bộ khối u.

Attarbaschi A và cs (2002) phân tích hồi cứu hiệu quả của phẫu thuật ban đầu và phẫu thuật kiểm tra sau điều trị (second look) lên sống thêm của 79 BN ULAKH tế bào B. Kết luận: trong những trường hợp u khu trú, có thể cố gắng cắt bỏ toàn bộ u nhằm giảm mức độ mạnh của hóa trị sau đó. Tuy nhiên việc chỉ phẫu thuật một phần khối u dường như khả thi hơn, phẫu thuật chỉ nên áp dụng trong những tình huống cần thiết, nhất là khi u đe dọa tính mạng và để thiết lập chẩn đoán xác định [65].

Morsi A và cs (2005), báo cáo 43 trẻ em chẩn đoán ULAKH nguyên phát ở đường tiêu hóa thu thập trong 7 năm tại Viện nghiên cứu ung thư Trường Đại học Cairo từ 1/1997 đến 12/2003. Tồn thương ruột non 15 BN, đại tràng 14 BN, hồi manh tràng 10 BN, dạ dày 2 BN và tổn thương nhiều vị trí đường tiêu hóa 2 BN. MBH chủ yếu là thể Burkitt (24 BN). Phẫu thuật thăm dò được thực hiện trên 39 BN (cắt hoàn toàn tổn thương 23 BN, cắt một phần tổn thương (debulking) 14 BN và chỉ sinh thiết hạch ổ bụng 2 BN). Không BN nào tử vong sau phẫu thuật. Có 5 biến chứng phẫu thuật được ghi nhận (12,8%): Tắc ruột dai dẳng, nứt vết mổ, mất máu > 250 ml, áp xe dưới gan đòi hỏi phải dẫn lưu, 1 BN biểu hiện khí niệu, sau đó được phát hiện có tổn thương ruột non xâm lấn bàng quang, đại tràng sigmoid, được cắt một phần ruột non. Hậu phẫu 1 ngày, BN dò nước tiểu do tắc ống dẫn lưu, sau đó được mở thông bàng quang trên khớp mu. Tất cả BN đều được điều trị hóa chất. Tổng cộng có 7 BN tử vong: 4 do bệnh tiến triển, 2 do tái phát, 1 do nhiễm trùng nhiễm độc hạ bạch cầu liên quan đến hóa chất. Theo dõi trung bình 44 tháng, Sống thêm toàn bộ (STTB) và sống thêm thêm không bệnh (STKB) đạt 80,6% và 86,1% [66].

Chen CY (2009) báo cáo 10 trẻ có u lympho nguyên phát ở ruột vào khoa Ngoại trẻ em ở Sofia từ 1/1996 đến 11/2005 trong tình trạng cấp cứu bụng ngoại khoa. Trẻ có bệnh khu trú được cắt một phần khối u: 3 BN; cắt một phần đại tràng: 4 BN; cắt ruột thừa: 1 BN; trong khi đó có 2 BN bệnh giai đoạn tiến triển chỉ được sinh thiết chẩn đoán đơn thuần. Về MBH thì 5 trẻ có ULAKH Burkitt, 5 trẻ có ULAKH nguyên bào lympho. Trẻ được điều trị hóa chất phác đồ CHOP. Sống thêm không tái phát qua 5 năm đối với bệnh khu trú chiếm 6 trẻ [67].

Ali AM và cs (2011) nghiên cứu 35 trẻ có ULAKH ổ bụng điều trị 5 năm ở Viện Ung thư Nam Ả rập Trường Đại học Assiut từ 1/2005 đến 1/2010. Có 28,5% trường hợp giai đoạn II; 71,5% giai đoạn III. Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn tổn thương được thực hiện trên 28,5% BN; phẫu thuật công phá: 17%; sinh thiết dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh: 54%. Tất cả BN đều được điều trị hóa chất toàn thân phác đồ COP AD hoặc phác đồ LMB 89. Theo dõi trung bình 63 tháng. STKB 5 năm chung: 88,2%. Nghiên cứu đưa ra kết luận: Phẫu thuật chỉ định trong những tình huống như cấp cứu ổ bụng, sinh thiết chẩn đoán và lấy toàn bộ khối u trong trường hợp bệnh khu trú. Hóa trị là quan trọng trong ULAKH ổ bụng trẻ em [68].

Ngoài ra, phẫu thuật đặt buồng tiêm truyền dưới da, phẫu thuật phục hồi lưu thông, phẫu thuật thẩm mỹ tái tạo sau điều trị khỏi bệnh.

1.7.2.2. *Vai trò của xạ trị*

Xạ trị triệt căn

- Áp dụng cho ULAKH giai đoạn khu trú, độ ác tính thấp, ULAKH tái phát một ổ đơn độc, một số trường hợp có chống chỉ định hóa chất. Tuy nhiên, do ULAKH là bệnh hệ thống, đa số trẻ có thể MBH ác tính cao, bệnh lan tràn nhiều vị trí nên không áp dụng tia xạ đơn thuần với mục đích triệt căn.

Xạ trị phối hợp

- Xạ trị ULAKH trẻ em chủ yếu phối hợp với hoá trị.
- Xạ trị hạch nguyên phát ≥ 5 cm sau khi đáp ứng với hóa trị nhằm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ (liều 25 Gy - 30 Gy). Trường hợp hạch còn lại sau hoá trị, có thể nâng liều tới 44 Gy.

Steven C. Carabell và cs (1978) nghiên cứu 64 trẻ em ≤ 18 tuổi, chẩn đoán ULAKH giữa 1971 và 1976 điều trị tại Trung tâm y khoa bệnh viện trẻ em Boston liên kết với trung tâm xạ trị, sử dụng đa mô thức bao gồm xạ trị (3500-4500 rad), phẫu thuật và hóa chất. Tỷ lệ sống thêm 5 năm của 64 BN là 61%, trong đó sống thêm không tái phát là 54%. Theo dõi trung bình 40 tháng và tất cả những BN mà tái phát thì đều tái phát trong vòng 24 tháng [69].

Theo M G Mott và cs (1984) nghiên cứu 82 trẻ bị bạch cầu cấp tế bào T/u lympho thấy xạ trị bổ trợ liều thấp trung thất giúp cải thiện có ý nghĩa tỷ lệ sống thêm không tái phát, nhất là ở BN u lympho tế bào T (66% so với 18%, $p = 0,006$) [70].

Theo Link MP và cs (1990) nghiên cứu 129 trẻ em ULAKH giai đoạn khu trú được thiết kế ngẫu nhiên hoặc là hóa trị kết hợp xạ trị 27 Gy trường chiếu liên quan, hoặc là hóa trị đơn thuần. STKB 4 năm ở nhóm hóa trị đơn thuần là $87,9\% \pm 8,8\%$ so với ở nhóm phối hợp hóa xạ trị là $87,3\% \pm 9,4\%$ ($p = 0,44$). Ngoài ra độc tính điều trị của nhóm hóa xạ trị phối hợp tồi tệ hơn. Kết luận: Hầu hết trẻ ULAKH giai đoạn khu trú có thể được chữa khỏi bằng một phác đồ hóa trị giảm liều và giảm liệu trình. Xạ trị có thể rút khỏi phác đồ mà không làm thay đổi khả năng điều trị khỏi [71].

Kaveri Survanaravan và cs (1999) nghiên cứu 31 trẻ ULAKH nguyên phát, khu trú ở xương từ 1983 đến 1997. Trẻ được điều trị ngẫu nhiên hoặc là xạ trị 27 Gy hoặc là hóa trị mà không kết hợp xạ trị. Có 7 BN được điều trị 8 tháng hóa chất, sau đó xạ trị trường chiếu liên quan, 4 BN được điều trị 8

tháng hóa chất đơn thuần và 20 BN được điều trị tia xạ đơn thuần. Kết quả 31 BN ĐUHT. Sống thêm không biến cố 5 năm: 95% (SE, 7%). Theo dõi tối đa 12 năm. Kết luận: ULAKH nguyên phát, khu trú ở xương có thể điều trị khỏi với các phác đồ hóa chất, giảm liều, giảm liệu trình không tia xạ [72].

Theo Laskar S và cs (2008) nghiên cứu 32 trẻ em ULAKH biểu hiện ở vòng Waldeyer trong đó 25% BN giai đoạn I và 75% BN giai đoạn II, điều trị từ 1/1990 đến 12/2001. Có 75% BN được điều trị kết hợp hóa xạ trị, trong số đó 71% BN được tia xạ liều ≥ 45 Gy. Theo dõi trung bình 45 tháng, tỷ lệ STKB 5 năm là 76,5% và tỷ lệ STTB 83,2%. Nhóm BN điều trị kết hợp hóa xạ trị có kết cục tốt hơn so với BN hóa trị đơn thuần (STKB 87,1% so với 56,2%, $p = 0,056$). ĐUHT ($p = 0,003$), STKB ($p = 0,001$) và STTB ($p = 0,001$) tốt hơn có ý nghĩa ở những BN được xạ trị liều ≥ 45 Gy [73].

Theo Zhao-Yang Wangl (2009) nghiên cứu 37 trẻ em chẩn đoán ULAKH tế bào T/mũi NK ngoài hạch được xạ trị ban đầu. Kết quả ĐUHT: 73,7%, cao hơn có ý nghĩa so với tỷ lệ đáp ứng với hóa trị ban đầu. Tỷ lệ STTB 5 năm và sống thêm không tái phát cho tất cả 37 BN: 77,0% và 68,5% [74].

- Xạ trị não: Chỉ định cho ULAKH có độ ác tính cao và/hoặc thâm nhiễm TKTW. Liều xạ toàn não 18 Gy tới đốt sống cổ 2. Với ULAKH nguyên phát TKTW, có thể xạ trị toàn não liều 30 Gy. Hiện nay xạ trị não không áp dụng rộng rãi ở BN trẻ em do những độc tính với thần kinh của tia xạ. Chỉ những trường hợp không thể tiêm hóa chất nội tủy được và không áp dụng được phác đồ hóa chất toàn thân mạnh tương ứng với giai đoạn bệnh, MBH ác tính cao thì mới cân nhắc việc xạ trị não.

Burkhardt B và cs (2006) nghiên cứu xem liệu có thể loại bỏ tia xạ dự phòng sọ não khỏi phác đồ NHL - BFM 95 ở trẻ em và thiếu niên bị ULAKH thể nguyên bào lympho giai đoạn III/IV hay không. Nghiên cứu tiến hành trên 319 trẻ. Tỷ lệ STKB 5 năm là $88\% \pm 3\%$ ở nhóm không tia xạ dự phòng sọ

não so với chứng lịch sử là $91\% \pm 2\%$. Kết luận: Với trẻ em ULAKH nguyên bào lympho giai đoạn III/IV chưa di căn TKTW, không tia xạ sọ não dự phòng có lẽ không kém hơn so với có tia xạ sọ não dự phòng [75].

Xạ trị triệu chứng

- Xạ trị đặc biệt quan trọng trong những trường hợp liệt hai chi dưới, rối loạn cơ tròn do u cạnh cột sống, ngoài màng cứng.

- Hạch trung thất lớn chèn ép gây khó thở, tuần hoàn bàng hệ, phù kiềng áo khoác: Xạ trị chống chèn ép trước, liều 15 Gy - 20 Gy, phối hợp với corticoide liều trung bình 40 mg.

- U lympho ác xâm lấn xương hoặc phát triển ở xương hoặc chèn ép tủy sống: Xạ trị chống đau, chống chèn ép 21 Gy, 3 Gy/ngày trong 7 ngày. Tuy nhiên nhờ có sự phát triển mạnh mẽ của hóa trị và các thuốc giảm đau nên xạ trị không còn chỉ định rộng rãi trong ULAKH trẻ em nữa.

Enza Barbieri và cs (2004) báo cáo kết quả điều trị 77 BN chẩn đoán ULAKH nguyên phát ở xương từ 4/1983 đến 10/2001. Tất cả đều được tia xạ liều trung bình 40 Gy, 67 BN được điều trị phối hợp với hóa chất phác đồ có Anthracyclin. 94,8% ĐUHT. Chỉ có 4 BN được xạ trị đơn thuần. STKB và STTB 15 năm là 76,6% và 88,3%. Nghiên cứu kết luận: Điều trị phối hợp hóa xạ trị cho kết quả tốt hơn xạ trị đơn thuần với những khối u rất nhỏ ở xương hàm và phát hiện sớm [76].

Theo Mark A. Lones và cs (2002), hồi cứu 31 trẻ em chẩn đoán ULAKH nguyên phát ở xương được điều trị theo 1 trong các phác đồ CCG-551, CCG-502, CCG-503, CCG-5911, CCG-5941, trong đó phác đồ CCG-551 và CCG-502 có kết hợp xạ trị. Kết quả: ĐUHT 100%, tái phát xảy ra ở 5 BN (16,1%). Cả 5 BN tái phát này đều là 5 BN được xạ trị trước đó: ngoài tái phát trong trường chiếu xạ thì 2/5 BN này còn tái phát cả vị trí ngoài trường chiếu. Cả 5 BN tiến triển tổn thương tái phát và tử vong sau tái phát từ 3 đến

14 tháng. 26 BN còn lại sống thêm không tái phát. Sống thêm 5 năm không biến cố chung của 31 BN đạt $83,8\% \pm 6,7\%$ và STTB đạt $83,5\% \pm 6,7\%$. Sống thêm không biến cố 5 năm của 17 BN được kết hợp hóa xạ trị là $70,1\% \pm 11,2\%$, trong khi đó sống thêm không biến cố 5 năm của 14 BN hóa trị đơn thuần không có xạ trị là 100% (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,03$). Nghiên cứu kết luận: Kết hợp xạ trị không làm tăng hiệu quả điều trị cho ULAKH nguyên phát ở xương, thậm chí xạ trị liên quan đến tăng nguy cơ ung thư thứ phát tại trường chiếu xạ. Ngay cả xạ trị giảm đau cũng không nên áp dụng nữa [77].

- Hạch lớn trong ổ bụng chèn ép nội tạng: Xạ trị chống chèn ép 15 Gy - 20 Gy, phối hợp với corticoide liều trung bình 40 mg/ngày.

1.7.2.3. *Vai trò của hóa trị*

Năm 1947, Tiến sỹ y học Sidney Farber thành lập Quỹ Nghiên cứu Ung thư trẻ em, nay là Viện Ung thư Dana-Farber, giới thiệu chương trình nghiên cứu đầu tiên về hoá trị cho trẻ em ung thư [78].

Nguyên tắc chung của điều trị hóa chất ung thư trẻ em:

Đa hóa chất tốt hơn đơn hóa chất

Zeigler JL và cs (1970) báo cáo kết quả điều trị 57 trẻ chẩn đoán u lympho Burkitt, tham gia nghiên cứu bắt đầu tháng 8/1967. Tất cả đều chưa được điều trị trước đó. Truyền tĩnh mạch Cyclophosphamide 40 mg/kg thể trọng một đợt. Nếu ĐUHT thì tiếp tục 5 đợt nữa, chu kỳ mỗi 2 tuần. Nếu tái phát thì điều trị hóa chất bước 2 với phác đồ kết hợp Vincristin, Methotrexate, Ara-C. Kết quả cho thấy 74% ĐUHT với đơn hóa chất Cyclophosphamide. 61,4% tái phát. Theo dõi 2 năm, chỉ có 35% STKB. Với hóa trị bước 2 phối hợp 3 thuốc, thoái lui lần 2 đạt 90% [79].

Wollner N từ Trung tâm ung bướu Memorial-Kettering là người đã bắt đầu một thời kỳ mới với các phác đồ gồm nhiều hóa chất khác nhau. Wollner

N và cộng sự (1976) báo cáo kết quả so sánh 43 BN không được điều trị và 43 BN điều trị phác đồ LSA2L2. Theo dõi trung bình 25 tháng. STKB ở nhóm không điều trị là 11% so với 76% ở nhóm điều trị. Sau đó người ta áp dụng phác đồ này cho tất cả BN trẻ em chẩn đoán ULAKH không cần xem xét mức độ thâm nhiễm tủy xương [80].

Theo Fousseyni Traore và cs (2011) nghiên cứu tiến cứu đa trung tâm so sánh đơn hóa chất Cyclophosphamide với đa hóa chất bước 2 trên 178 trẻ chẩn đoán u lympho Burkitt điều trị từ 4/2005 đến 3/2008. Liều Cyclophosphamide đơn trị liệu là 1200 mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch. Nếu ĐUHT, tiếp tục theo dõi. Nếu chỉ ĐUMP, tái phát thì chuyển phác đồ 4 thuốc COMP x 2 đợt, CYM x 2 đợt. Kết quả: ĐUHT với Cyclophosphamide đơn thuần là 47%, STKB chung là 33,3%. Có 108 BN (60,7%) thất bại với đơn trị liệu Cyclophosphamide (bệnh dai dẳng hoặc tái phát). Trong đó 32 BN (29,6%) tử vong. 76 BN được điều trị bước 2 với đa hóa trị. Kết quả 35,7% ĐUHT, 23% STTB. Sau bước 1, bước 2, STTB 2 năm đạt 50,5% [81].

Điều trị càng sớm càng tốt: ULAKH ở trẻ em tiến triển nhanh và lan tràn rộng nên điều trị càng sớm càng tốt. ULAKH trẻ em giai đoạn I/II điều trị như nhau, giai đoạn III/IV điều trị như nhau. Giai đoạn III/IV cần phác đồ nhiều thuốc hơn, liều cao hơn so với giai đoạn I/II.

Theo Anderson JR (1983) phân tích kết quả lâu dài nghiên cứu ngẫu nhiên của Nhóm ung thư trẻ em (Children Cancer Group). Tỷ lệ sống thêm không biến cố 5 năm là 84% đối với giai đoạn khu trú. Không có sự khác biệt giữa hai phác đồ. Với giai đoạn lan tràn, kết quả phụ thuộc thể MBH: Thể nguyên bào lympho điều trị bằng phác đồ LSA2L2 tốt hơn (Sống thêm không biến cố 64% so với 35% phác đồ COMP). Thể không biệt hóa điều trị phác đồ COMP tốt hơn (Sống thêm không biến cố 50% so với 29% phác đồ LSA2L2) [82].

Meadows AT và cs (1989) báo cáo kết quả điều trị 211 trẻ em ULAKH khu trú không phải thể nguyên bào lympho điều trị bằng phác đồ COMP 6 tháng thay vì điều trị 18 tháng. Nghiên cứu được tiến hành bởi 2 Nhóm nghiên cứu Ung thư trẻ em CCG 551 và CCG 501. Tỷ lệ STTB là 91% theo Nhóm CCG 551 và 98% theo nhóm CCG 501. Kết luận: Phác đồ COMP 6 tháng cho kết quả tốt hơn [83].

Kusumakumary P và cs (1998) hồi cứu 34 trẻ em chẩn đoán ULAKH. MBH là thể nguyên bào lympho hoặc thể tế bào nhỏ không khía. Điều trị phác đồ COMP hoặc ACOP. ĐUHT 88,2%. Sống thêm không biến cố 5 năm: 64%. Kết quả chỉ ra rằng hầu hết trẻ em ULAKH giai đoạn khu trú có thể được chữa khỏi bằng phác đồ COMP nhưng cần điều trị mạnh hơn ở giai đoạn lan tràn nhằm cải thiện sống thêm [84].

Theo Márky I và cs (2004) hồi cứu 230 trẻ ULAKH ≤ 15 tuổi chẩn đoán từ 1995 đến 2000 cho thấy tại thời điểm 5 năm, sống thêm không biến cố cho tất cả các trường hợp là $86\% \pm 2\%$. Sống thêm không biến cố 5 năm theo giai đoạn từ I đến IV lần lượt là 94%, 98%, 83%, 79% [85].

Theo Baez F (2008) báo cáo kết quả điều trị 53 trẻ ≤ 18 tuổi được chẩn đoán ULAKH thể Burkitt và thể nguyên bào lympho điều trị từ 4/1996 đến 5/2003 ở Nicaragua. ĐUHT 86%. Sống thêm không biến cố theo giai đoạn I, II, III, IV lần lượt là 100%; 71%; 55%; 17%. Theo dõi trung bình 3 năm. STTB 9 năm: 63%, sống thêm không biến cố 9 năm: 53%. Nghiên cứu kết luận: Việc điều trị là có hiệu quả, khả thi, dung nạp thuốc tốt [86].

Điều trị theo MBH: Độ MBH ác tính cao cần phác đồ nhiều thuốc, liều cao hơn và nhiều pha điều trị hơn so với MBH ác tính thấp.

Theo Atra A (2000) nghiên cứu 112 trẻ em chẩn đoán ULAKH tế bào B giai đoạn III/IV được điều trị phác đồ 9002 Nhóm Nghiên cứu UTTE Vương quốc Anh. Theo dõi trung bình 48 tháng, STTB 87% và sống thêm

không biến cố: 83,7%. Chỉ có 6 BN (5,4%) không đạt ĐUHT, sau đó tử vong 5/6, còn lại 1/6 BN tiếp tục được điều trị hóa chất liều cao kết hợp ghép tủy tự thân và sống thêm 2 năm kể từ lúc chẩn đoán [87].

Mora J (2000) phân tích 78 BN trẻ em chẩn đoán ULAKH tế bào lớn bất thực sản CD 30 (+) và CD 30 (-) giai đoạn III/IV điều trị phác đồ LSA2L2 và LSA4. Tỷ lệ STKB 72%, theo dõi trung bình 120 tháng [50]. Tỷ lệ tái phát (33%) cao hơn có ý nghĩa ở BN CD 30 (+) so với BN CD 30 (-) (0,04%). Thời gian theo dõi tái phát trung bình 24 tháng. Các tác giả đề xuất, với tế bào lớn bất thực sản CD 30 (+) thì nên điều trị tấn công liều tương đương như với tế bào lớn bất thực sản CD 30 (-) nhưng nên được điều trị hóa chất duy trì kéo dài [88].

Theo Laver JH và cs (2001) báo cáo kết quả thử nghiệm 120 trẻ chẩn đoán ULAKH thể lan toả tế bào B lớn hoặc nguyên bào miễn dịch từ 10/1986 đến 11/1991, ngẫu nhiên được điều trị theo một trong 2 phác đồ là ACOP và APO (phác đồ APO chính là phác đồ ACOP bỏ Cyclophosphamide). Chỉ xạ trị khối u lớn khi bệnh tiến triển hoặc không ĐUHT. Kế hoạch điều trị trong 12 tháng. Sống thêm không biến cố 5 năm với phác đồ ACOP là $62\% \pm 7\%$ và với phác đồ APO là 72%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,28$. Nghiên cứu kết luận: Việc không dùng Cyclophosphamide trong phác đồ chưa đủ thuyết phục như hiệu quả của nó với sống thêm không biến cố. Ngoài ra, đa số BN (92%) không cần xạ trị chứng tỏ các phác đồ hóa chất là đủ để đạt được ĐUHT [89].

Moleti ML và cs (2011) hồi cứu kết quả điều trị bằng phác đồ LMB 96 cải biên cho 239 trẻ em ≤ 15 tuổi chẩn đoán ULAKH tế bào B tại khoa ung thư trẻ em, bệnh viện đào tạo phúc lợi trẻ em ở Baghdad (Iraq) từ 2000 đến 2005. ĐUHT 77%. Tại thời điểm 24 tháng, STTB: 66%, sống thêm không biến cố: 53,3%. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong trong điều trị còn cao (29%) do chăm sóc hỗ trợ hạn chế [90].

Lervat C và cs (2013) phân tích 112 BN trẻ em chẩn đoán ULAKH tế bào B biểu hiện ở vùng đầu cổ. Tỷ lệ thâm nhiễm TKTW lúc chẩn đoán ở BN biểu hiện vùng đầu cổ cao hơn so với ở BN không có biểu hiện ở đầu cổ (26% so với 8,5%, $p < 0,0001$). Tất cả BN được điều trị bằng phác đồ LMB 89. ĐUHT 97%, STTB và sống thêm không biến cố 4 năm: 95,5% [91].

Ye QD (2013) nghiên cứu kết quả điều trị 104 trẻ em ULAKH tế bào B điều trị bằng phác đồ B - NHL 2001. Ước tính sống thêm không biến cố 5 năm: $86\% \pm 3,5\%$. Phân tích đơn biến thấy các yếu tố liên quan đến tái phát là giai đoạn muộn, LDH huyết thanh tăng cao, đáp ứng muộn với điều trị. Các yếu tố không liên quan nguy cơ thất bại điều trị là tuổi, giới, giải phẫu bệnh, vị trí nguyên phát của u, thâm nhiễm xương, tủy xương, C-MYC [92].

Gao YJ và cs (2014) hồi cứu 108 trẻ em từ 2001 đến 2010 chẩn đoán ULAKH nguyên bào lympho được điều trị theo một trong ba phác đồ CCCG-99, SCMC-T-NHL-2-2, LBL-CHOF-2006 ở bệnh viện trẻ em, trường Y Thượng Hải, Đại học Fudan, Trung quốc. Theo dõi trung bình 40,4 tháng. Ước tính khả năng sống thêm không biến cố 5 năm là $63,9\% \pm 4,6\%$ cho tất cả các BN. Khả năng sống thêm không biến cố với thể tế bào B tiền thân (precursor B) tốt hơn so với thể tế bào T, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (100% so với $61,3\% \pm 5,1\%$, $P = 0,007$) [93].

Phác đồ thường trải qua nhiều pha điều trị:

Phác đồ Non-Hodgkin's Lymphoma – Berlin-Frankfurt-Münster 90 (NHL - BFM 90): Đây là phác đồ được xây dựng từ đầu những năm 1990, do hợp tác nghiên cứu nhiều trung tâm, viện, bệnh viện của Đức, Pháp, Mỹ, Thụy điển, Anh,...qua nhiều thử nghiệm cho thấy là phác đồ hiệu quả điều trị ULAKH giai đoạn lan tràn, MBH ác tính cao. Hiện nay, phác đồ này cho tỷ lệ STKB 5 năm khoảng 80% - 98% tùy theo báo cáo.

Kavan (1999) nghiên cứu 54 trẻ ULAKH thể Burkitt, thể tế bào lớn, thể nguyên bào lympho. Điều trị phác đồ NHL - BFM 90 có đáp ứng toàn bộ là 92,6%, 4 BN tử vong do độc tính khi kết thúc pha tấn công (7,4%), tỷ lệ STKB 5 năm: 74% và STTB 5 năm: 80% [94].

Nghiên cứu của Reiter A (2000) trên 101 trẻ ULAKH thể nguyên bào lympho: 79,2% ĐUHT, STKB 5 năm: 90% [95].

Attarbaschi A (2002) báo cáo kết quả điều trị từ 1986 đến 2000 của 183 trẻ em và thiếu niên ở Autria chẩn đoán ULAKH và bạch cầu cấp tế bào B trưởng thành tham gia vào 3 nghiên cứu thử nghiệm phác đồ NHL - BFM 86, NHL - BFM 90 và NHL - BFM 95. Phác đồ NHL - BFM 86 phân nhóm nguy cơ BN theo MBH và giai đoạn bệnh. Phác đồ NHL - BFM 90 và NHL - BFM 95 phân nhóm nguy cơ BN theo tốc độ đáp ứng của khối u và nồng độ LDH huyết thanh. Kết quả: Tỷ lệ sống thêm không biến cố với thử nghiệm NHL - BFM 86 là $84\% \pm 6\%$ (39 BN), với thử nghiệm NHL - BFM 90 (67 BN) và NHL - BFM 95 (77 BN) đều là $86\% \pm 4\%$. Nghiên cứu kết luận: Các chiến lược điều trị theo BFM của ULAKH đạt thành công rất cao ở đa số BN [96].

Burkhardt B (2005) hồi cứu 2084 trẻ em chẩn đoán ULAKH 10/1986 - 12/2002 điều trị theo các phác đồ đa trung tâm ở Đức như NHL - BFM 86, NHL - BFM 90, NHL - BFM 95. Theo dõi trung bình 5,7 năm, ước tính sống thêm không biến cố 5 năm tất cả 2084 BN: $85\% \pm 1\%$. Ước tính sống thêm không biến cố 5 năm không khác biệt theo giới (nam $85\% \pm 1\%$, nữ $82\% \pm 2\%$, $p = 0,11$), khác biệt có ý nghĩa theo tuổi (sống thêm không biến cố 5 năm $87\% \pm 1\%$ nhóm 5 - 9 tuổi so với $81\% \pm 2\%$ nhóm nhỏ tuổi hơn, $p = 0,02$ và $81\% \pm 3\%$ nhóm tuổi thanh niên, $p = 0,03$) [48].

Theo Sun XF (2006), nghiên cứu trên 55 trẻ ULAKH thể Burkitt và lan toả tế bào lớn, ĐUHT đạt 83%. Theo dõi trung bình 24 tháng, tỷ lệ STKB 2 năm cho tất cả các BN: $85\% \pm 5\%$ [14].

Burkhardt B và cs (2006) báo cáo kết quả điều trị 163 trẻ chẩn đoán ULAKH thể nguyên bào lympho giai đoạn III/IV chưa thâm nhiễm hệ TKTW điều trị bằng phác đồ NHL - BFM 90/86. Thời gian theo dõi trung bình 10,7 năm. Tỷ lệ STKB 5 năm là $91\% \pm 2\%$ [75].

Sun XF và cs (2007) nghiên cứu 31 trẻ ULAKH thể Burkitt điều trị phác đồ NHL-BFM 90, ĐUHT 83,3%, STKB 3 năm đạt 86% [97].

Karadeniz C và cs (2007) báo cáo kết quả điều trị bằng phác đồ NHL - BFM 90 cải biên cho 45 trẻ ULAKH tế bào B, tỷ lệ STTB 5 năm: 85,2% và tỷ lệ sống thêm không biến cố 5 năm: 84,6% [98].

Müller J và cs (2008) hồi cứu 230 trẻ em ULAKH điều trị theo phác đồ NHL-BFM 90 và 95 từ 1990 đến 2004 ở Hungary. Tỷ lệ ĐUHT: 89%. STTB 5 năm: 78% và sống thêm không biến cố 5 năm: 75% [99].

Fukano R và cs (2012) hồi cứu kết quả điều trị 76 trẻ em chẩn đoán ULAKH thể lan tỏa tế bào lớn và nguyên bào lympho từ 3/1989 đến 12/2004, điều trị theo hai phác đồ NHL - 89 và NHL - 96. Theo dõi trung bình 150 tháng với phác đồ NHL - 89 và 90,5 tháng với phác đồ NHL - 96. Ước tính sống thêm không biến cố 5 năm là $76,2\% \pm 6,6\%$ với phác đồ NHL - 89 và $67,7\% \pm 8\%$ với phác đồ NHL - 96 [100].

Meng JH (2012) báo cáo kết quả điều trị 24 trẻ em chẩn đoán ULAKH tế bào B trưởng thành (bao gồm Burkitt và lan tỏa tế bào B lớn) điều trị từ 1/2005 đến 12/2008 bằng phác đồ BFM 90. Tỷ lệ ĐUHT 83,3%. Theo dõi trung bình 62 tháng. Sống thêm không biến cố 3 năm: 75% [101].

Chen Y, Sun XF và cs (2013) nghiên cứu 76 trẻ em mới được chẩn đoán ULAKH tế bào B lớn lan tỏa điều trị ở trung tâm Ung thư Đại học Sun Yat-sen từ 2/2000 đến 5/2011. Phác đồ B-NHL-BFM-90/95 cải biên được áp dụng cho 50 BN và kết quả sống thêm không biến cố 4 năm: 85,8% [102].

Cơ chế tác dụng và các tác dụng phụ không mong muốn của hóa chất điều trị ung thư được nghiên cứu và đề cập đến nhiều cho thấy vai trò chủ yếu của nó trong điều trị ung thư nói chung và ULAKH nói riêng [103], [104].

Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về kết quả và độc tính điều trị của phác đồ NHL - BFM 90. Từ năm 2005, được sự cho phép của Hội đồng khoa học bệnh viện, khoa Nhi Bệnh viện K đã triển khai áp dụng phác đồ này cho ULAKH trẻ em.

Tuy nhiên cho đến nay vẫn còn nhiều tranh cãi trong điều trị ULAKH trẻ em. Trẻ được khuyến khích tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng với nhiều phác đồ. Xu hướng điều trị ULAKH giai đoạn III, IV ở trẻ em là hóa chất liều cao, mạnh, kéo dài kết hợp truyền tế bào gốc hoặc ghép tủy. Điều trị đích cũng đang được nghiên cứu ứng dụng trên trẻ em. Ngoài ra, nghiên cứu đặc điểm sinh học, biến đổi gen, nhiễm sắc thể đang là xu hướng tất yếu để tìm hiểu khả năng đáp ứng điều trị, nguyên nhân bệnh tiến triển nhanh, tái phát sớm, kháng điều trị ở một số thể bệnh đặc biệt.

1.8. Điều trị ULAKH trẻ em tái phát

Tiên lượng ULAKH tái phát ở trẻ em phụ thuộc vào thể MBH. Theo Kobrinsky NL (2001), nghiên cứu của Nhóm Ung thư trẻ em có thể đạt ĐUHT 40% [105]. U lympho ác tính tế bào B lớn và Burkitt: tái phát sau dùng điều trị 6 - 8 tháng thường liên quan đến kháng thuốc. Chỉ định dùng hóa chất liều cao và ghép tế bào gốc được lựa chọn đầu tiên. Phác đồ BAMT (Bischloroethylnitrosourea, Ara-C, Cyclophosphamide, 6-thioguanin hoặc thay 6-thioguanin bằng Etoposide trong phác đồ BEAC). Hóa chất liều cao và ghép tế bào gốc cho kết quả STKB sau 2 năm với loại tế bào B lớn lan tỏa là 20% và u lympho Burkitt đạt 50%. Tái phát tại hệ TKTW có thể dùng phác đồ điều trị toàn thân với hóa chất nội tủy. Tuy nhiên, kết quả STKB chỉ có 10%. Nhóm nghiên cứu ung thư trẻ em sử dụng Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin và Etoposide (R-ICE) để điều trị ULAKH tế bào B tái phát (tế bào B lớn lan tỏa và u Burkitt) cho tỷ lệ đáp ứng 60%. Phác đồ DECAL: Dexamethasone, Etoposide, Cisplatin, Cytarabine và L-asparaginase sử dụng cho những trường hợp tái phát [106].

Thể nguyên bào lympho: Nếu tái phát trên 6 tháng sau hoàn thành điều trị có thể sử dụng lại phác đồ trước đó. Truyền ghép tủy xương còn chưa rõ ràng, phụ thuộc vào mức độ lan rộng và thời hạn đáp ứng sau tái phát. Phác đồ có thể dùng là DECAL: dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and L-asparaginase và phác đồ ICE: ifosfamide, carboplatin và etoposide.

U lympho tế bào lớn bất thực sản: Một số nghiên cứu điều trị đạt được thoái giảm tốt với vincristin, Cis-retinoic acide và interferon-alpha. Một số phác đồ có thể sử dụng như DECAL: dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine và L-asparaginase; ICE: ifosfamide, carboplatin, etoposide. Vinblastine đơn thuần cũng cho tỷ lệ đáp ứng là 20% đến 40%. Hóa chất liều cao truyền tế bào gốc có thể được chỉ định.

1.9. Điều trị đích trong ULAKH trẻ em

Rituximab đang được nghiên cứu ở trẻ em với bệnh có bộc lộ CD20, bao gồm u lympho Burkitt, u lympho tế bào B lớn lan toả. Rituximab đơn thuần hay kết hợp với hóa chất chuẩn cho kết quả khích lệ.

Theo Attias D (2008), nghiên cứu 19 trẻ bị ULAKH tế bào B trưởng thành/bạch cầu lympho cấp tế bào B cho thấy Rituximab có hiệu quả trong những trẻ em có ULAKH tế bào B độ ác tính cao, nặng trước điều trị. 79% BN có đáp ứng, 63% BN vẫn sống thoái lui hoàn toàn tại thời điểm theo dõi 5 đến 48 tháng. Chỉ có 1 BN không đáp ứng với Rituximab. Việc sử dụng Rituximab có thể được điều chỉnh trong một nghiên cứu tiến cứu có đối chứng giảm liều hóa trị [107].

Shabbat S (2009) báo cáo 2 trẻ chẩn đoán ULAKH tế bào B lớn lan toả được điều trị Rituximab, 1 trẻ dùng rituximab đơn trị liệu, 1 trẻ dùng kết hợp với phác đồ CHOP. ĐUHT ở cả hai trẻ [108].

Bilié E (2010) báo cáo kết quả điều trị 07 trẻ em chẩn đoán ULAKH CD 20 (+) điều trị theo phác đồ NHL - BFM 95 và rituximab ngày thứ 5.

ĐUHT ở cả 7 BN, trong đó 6 BN duy trì được ĐUHT ít nhất 12 tháng sau khi kết thúc hóa trị. Vì số lượng BN quá nhỏ nên cần theo dõi trên số lượng trẻ em lớn hơn để xác định vai trò của Rituximab trên trẻ em [109].

Meinhardt A và cs (2010) tiến hành nghiên cứu phase II 136 BN nhằm đánh giá hoạt tính và độ dung nạp Rituximab từ 4/2004 đến 8/2008. Độc tính độ 3/4 liên quan đến Rituximab là tình trạng chung: mệt mỏi 13%; quá mẫn 7%; nhiễm trùng 3%; tăng men gan glutamic-oxaloacetic transaminase/glutamic-pyruvic transaminase 8%; không có tai biến thoát mạch; không có tử vong liên quan đến độc tính. 49 BN không đánh giá đáp ứng do rút khỏi nghiên cứu. Trong 87 BN đánh giá được, 36 BN đáp ứng. Kết luận Rituximab có hoạt tính như một đơn chất trong ULAKH tế bào B trẻ em mặc dù tỷ lệ đáp ứng thấp hơn so với yêu cầu trong kết hoạch nghiên cứu phase II [110].

Theo Kumar R và cs (2011), 6 trẻ em được chẩn đoán ULAKH thể nang được điều trị bằng Rituximab kết hợp phác đồ CHOP thì có 5 trẻ duy trì được thoái lui với thời gian theo dõi trung bình là 31 tháng [111].

J. Kimble Frazer và cs (2012) nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn khi thêm Rituximab vào hóa trị FAB nhóm C không có xạ trị TKTW trên 15 BN trẻ em ULAKH Burkitt thâm nhiễm TKTW. Kết quả là 14/15 (93%) BN sống không bệnh. Nghiên cứu kết luận: Rituximab thêm vào hóa chất phác đồ FAB nhóm C có dung nạp tốt. Kết cục của 15 BN này gợi ý việc thêm Rituximab vào phác đồ FAB nhóm C không có xạ trị TKTW có lẽ giảm tái phát toàn thân. Cần phải nghiên cứu mẫu ngẫu nhiên lớn hơn [112].

Epratuzumab, kháng thể đơn dòng kháng CD22, có thời gian bán hủy trong huyết thanh khá dài (23 ngày) nên duy trì được tác dụng chống u. Có một tỷ lệ lớn u lympho ác tính tế bào B và bệnh bạch cầu lympho cấp tế bào tiền B bộc lộ CD22. Ở trẻ em bị bạch cầu lympho cấp tế bào tiền B tái phát, epratuzumab kết hợp với phác đồ hóa chất chuẩn đã cho đáp ứng khá tốt.

Alemtuzumab, một kháng thể đơn dòng chống CD52 rất có hoạt tính với u lympho tế bào B và bệnh bạch cầu lympho mạn tế bào B. CD52 bộc lộ ở khá nhiều trẻ em bị bệnh bạch cầu lymphô cấp. Alemtuzumab đang được đánh giá ở trẻ em bị bạch cầu lympho cấp tái phát.

Để tăng cường chức năng hiệu lực của kháng thể đơn dòng, việc gắn kết với thuốc, chất độc và các nguyên tử phóng xạ đã được nghiên cứu tích cực. Doxorubicin, Melphalan, Methotrexate và Vinca alkaloid khi gắn với kháng thể đơn dòng đã cho kết quả lâm sàng hạn chế. Thuốc ức chế tyrosine kinase (cụ thể là Genistein) có thể được kết hợp với kháng thể đơn dòng (cụ thể là kháng CD19) nhằm vào các bệnh ác tính dòng lympho.

Kháng thể đơn dòng được gắn các chất độc từ thảo mộc hoặc vi khuẩn. Các chất độc khi vào được trong tế bào sẽ ức chế tổng hợp protein.

Brentuximab vedotin (Adcetris) là một KT kháng CD30 được gắn với một hóa chất. Một số tế bào u lympho có CD30 trên bề mặt. Kháng thể hoạt động như một tín hiệu, mang thuốc hóa chất đến các tế bào u lympho. Brentuximab có thể được sử dụng để điều trị ULAKH tế bào lớn bắt thực sản tái phát sau điều trị. Đến nay chủ yếu dùng cho người lớn, nhưng vẫn còn đang nghiên cứu trên trẻ em.

Kháng thể đơn dòng có khả năng là đích nhắm của điều trị phóng xạ miễn dịch (radioimmunotherapy-RIT). Đáp ứng với RIT hiếm khi thấy ở các u đặc mà thường ở u lymphô và bệnh bạch cầu. Mặc dù I^{131} là đồng vị được sử dụng nhiều nhất, Y^{90} và Cu^{67} có thể có nhiều đặc tính vật lý tốt hơn. Mặc dù nhiều khối u ở trẻ em nhạy cảm với phóng xạ, kinh nghiệm về RIT ở trẻ em còn khá ít.

Ibritumomab là kháng thể đơn dòng kháng CD20 gắn với Y^{90} đã được chấp thuận sử dụng trên u lympho tế bào B thể nang ở người lớn. Erin Cooney-Qualter và cs (2007) đã có nghiên cứu pha I trên 5 trẻ em bị ULAKH CD20 dương tính tái phát/kháng điều trị cho thấy không có độc tính nghiêm

trọng xảy ra với liều 5 mCi. Tositumomab, kháng thể kháng CD20 gắn I^{131} được nghiên cứu và ứng dụng trên người lớn nhiều hơn ở trẻ em.

Interferon- α và - β có thể hoạt hoá chức năng của tế bào diệt tự nhiên (NK) tế bào đơn nhân và có hoạt tính trên lâm sàng chống một số ung thư ở người lớn trong đó có ULAKH. Tuy nhiên, các thử nghiệm interferon ở trẻ em còn hạn chế. Interferon- α kết hợp acid cis-retinoic có thể cho thoái lui lâu dài ở trẻ bị u lympho tế bào lớn bất thực sản tái phát. Trẻ em với bệnh bạch cầu lympho cấp tế bào T và ULAKH loại tế bào T kháng với điều trị cũng có một tỷ lệ nhỏ đáp ứng với interferon- α 2B.

1.10. Điều trị một số thể đặc biệt

1.10.1. ULAKH nguyên phát ở hệ TKTW

ULAKH nguyên phát hệ TKTW hiếm gặp ở trẻ em. Thông thường là thâm nhiễm trong quá trình tiến triển bệnh. Việc điều trị cần chọn phác đồ có Methotrexate liều cao và Cytarabine liều cao, có hay không có kết hợp xạ trị sọ não.

Theo Abla O (2006) mô tả 12 trẻ chẩn đoán ULAKH nguyên phát TKTW ở 6 trung tâm chăm sóc trẻ em giai đoạn cuối. 10 trẻ được điều trị Methotrexate liều cao và Cytarabine liều cao, không có xạ trị. Tỷ lệ sống thêm không biến cố 5 năm là $70\% \pm 14,5\%$. Hai trẻ còn lại được hóa xạ trị kết hợp thì có một trẻ tái phát và chết [113].

K Makino và cs (2007) báo cáo một bé trai 5 tuổi có tổn thương ULAKH nguyên phát ở bán cầu đại não trái, được xạ trị toàn não 30 Gy. Sau đó xạ trị thêm 20Gy vào diện u. Kết quả: Trẻ sống khỏe mạnh và duy trì thoái lui 14 năm sau điều trị [114].

1.10.2. ULAKH thể MALT ở trẻ em

Theo Claviez A (2006), trong 2703 trẻ em và thanh niên tham gia vào các nghiên cứu tiến cứu điều trị đa trung tâm NHL - BFM từ 1986, chỉ có 4 trẻ (0,1%) chẩn đoán u lympho MALT [115].

MALT lymphoma ở trẻ em đa số biểu hiện ở giai đoạn sớm. U lympho MALT ở dạ dày thường liên quan đến *Helicobacter Pylori*. Hiện nay có nhiều hóa chất điều trị nên có thể cố gắng bảo tồn dạ dày cho trẻ, phẫu thuật thường khi cấp cứu tai biến chảy máu nặng, thủng dạ dày.

1.11. Ghép tế bào gốc tạo máu

Ghép tế bào gốc tạo máu (hay gọi ngắn là ghép tủy): Là một phương pháp điều trị cho các trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin tái phát. Cả ghép tủy và ghép tế bào gốc ngoại vi hoặc ở dây rốn (nhau thai) là các tế bào rất non, có thể sản sinh ra các tế bào máu. Hiện tại chưa áp dụng ghép tủy nhiều trong u lympho do khan hiếm tủy cho, do những tác dụng không mong muốn sau ghép tủy, do chi phí lớn và hiệu quả chưa được chứng minh. Năm 1995, Bureau E và cs đã báo cáo hồi cứu 46 trẻ ULAKH được ghép tủy ở 6 trung tâm của Tây Ban Nha. Trong đó 14 BN ghép tủy dị gen, 32 BN ghép tủy tự thân. Tất cả đều giai đoạn lan tràn và có thể MBH ác tính cao, trong đó 21 BN ULAKH nguyên bào lympho, 19 ULAKH thể Burkitt và 6 BN ULAKH thể lan tỏa tế bào lớn. Theo dõi trung bình 33 tháng. Tỷ lệ sống thêm không biến cố chung là 58% [116].

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.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tuổi ≤ 16 tuổi theo quy định về độ tuổi trẻ em Điều 1 Luật Bảo vệ, chăm sóc và giáo dục trẻ em năm 2004 của Việt Nam.
- Chẩn đoán xác định ULAKH bằng MBH.
- Giai đoạn III, IV theo phân loại giai đoạn của St Jude Murphy.
- Chưa từng được điều trị hoá chất trước đó.
- Điều trị phác đồ NHL - BFM 90.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không thuộc các tiêu chuẩn trên.
- Giải phẫu bệnh nghi ngờ, không rõ ràng.
- Có bệnh ung thư khác đồng thời.
- Chẩn đoán ULAKH thứ phát.
- Chống chỉ định hóa chất như suy tim mất bù, hôn mê, phản vệ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Can thiệp lâm sàng một nhóm không đối chứng, có theo dõi dọc.

2.2.1. Tính cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức cho một nghiên cứu can thiệp 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:

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

Trong đó:

α : Mức ý nghĩa thống kê, lấy $\alpha = 0,05$.

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

p : Tỷ lệ sống thêm 5 năm của ULAKH trẻ em giai đoạn III+IV, lấy trung bình là 70% [5], [7].

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.

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Chọn những BN đủ tiêu chuẩn chọn vào nhóm nghiên cứu.
- Làm xét nghiệm MBH chẩn đoán xác định, đánh giá giai đoạn, đánh giá bilan đầy đủ.
- Ghi nhận thông tin các chỉ tiêu nghiên cứu đặt ra.
- Ghi nhận có hội chứng tan hủy u lúc chẩn đoán, trong điều trị hay không ? Nếu có, phải được cấp cứu ngay.
- Áp dụng điều trị phác đồ NHL - BFM 90, trong quá trình điều trị thường xuyên ghi nhận độc tính và xử trí độc tính.
- Đánh giá đáp ứng lần 1 với phác đồ NHL - BFM 90 vào ngày 33 pha tấn công (vì đây là thời điểm đã điều trị tấn công được 4 tuần, là khoảng thời gian đủ để tế bào ung thư đạt được đáp ứng hay không) và lần 2 vào thời điểm kết thúc pha tấn công.

- Ghi nhận tái phát vào bất kỳ thời điểm nào sau ĐUHT và trong quá trình theo dõi sau điều trị, tái khám.

- Đánh giá STKB kể từ ngày đạt ĐUHT.

- Đánh giá STTB kể từ ngày vào viện được chẩn đoán xác định.

2.2.3. Các chỉ tiêu ghi nhận

2.2.3.1. Đặc điểm BN và lâm sàng

- Tuổi, giới, phân bố BN theo nhóm 1-5 tuổi, 5-9 tuổi, 9-13 tuổi, 13-16 tuổi.

- Lý do vào viện.

- Thời gian khởi bệnh: Tính từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi bắt đầu điều trị.

- Vị trí tổn thương: Phân bố tổn thương tại hạch, ngoài hạch, cụ thể các vị trí hạch và u. Ghi nhận các vị trí u hạch và kích thước để đánh giá đáp ứng với điều trị và theo dõi.

- Các biểu hiện toàn thân:

- + Tỷ lệ thiếu máu: Tổ chức Y tế Thế giới đã định nghĩa: Thiếu máu xảy ra khi mức độ huyết sắc tố lưu hành của một người nào đó thấp hơn mức độ của một người khoẻ mạnh cùng giới, cùng tuổi, cùng một môi trường sống.

- + Gầy sút: Tổ chức Y tế Thế giới đã định nghĩa: Gọi là gầy sút cân khi mất từ 5% trọng lượng cơ thể trở lên mà không phải do áp dụng chế độ giảm cân.

- + Hội chứng B: Bao gồm sốt $> 38^{\circ}\text{C}$, ngứa, vã mồ hôi ban đêm, mất $> 10\%$ trọng lượng cơ thể trong 6 tháng gần đây.

- + Hội chứng tan hủy u. Triệu chứng lâm sàng của hội chứng tan hủy u gồm: Suy thận, rối loạn nhịp tim, có thể co giật. Kết hợp với xét nghiệm trình bày sau.

- Xếp giai đoạn bệnh theo St Jude Murphy: Giai đoạn III, IV.

	- Ở hai phía cơ hoành: Hai khối u riêng biệt (ngoài hạch), hai hoặc hơn hai vùng hạch.
Giai đoạn III	- Tất cả các khối u nguyên phát trong lồng ngực (trung thất, màng phổi, tuyến ức); tất cả các tổn thương nguyên phát lan tràn trong ổ bụng; tất cả các khối u quanh cột sống hoặc ngoài màng cứng không cần xem xét các vị trí khác.
Giai đoạn IV	Bất kỳ tình trạng nào như trên kèm thâm nhiễm hệ TKTW và/hoặc tuỷ xương.

2.2.3.2. Các xét nghiệm chẩn đoán xác định, giai đoạn và đánh giá bilan trước điều trị

- MBH: Bệnh phẩm được phẫu tích, cố định trong formol 10%, sau đó chuyển đúc trong paraffin, cắt nhuộm Hemotoxylin - Eosin, Giemsa, PAS, reticulin cho các xét nghiệm mô học thường quy.

- Phân loại MBH, chia độ ác tính thấp, trung bình, cao theo WF 1982.

- Phân loại MBH theo WHO 2001, nhóm nguồn gốc tế bào B, T dựa vào kết quả dương tính với một số dấu ấn bề mặt tế bào khi nhuộm hoá mô miễn dịch. Nhuộm hóa mô miễn dịch được thực hiện trên các lát cắt mô vùi nền bằng kỹ thuật Biotin - Avidin Complex. Các bước nhuộm tiến hành theo phương pháp chuẩn mô tả bởi nhà sản xuất DAKO. Kết quả được bác sỹ giải phẫu bệnh đánh giá trên kính hiển vi quang học dựa vào sự dương tính với các dấu ấn nhuộm hóa mô miễn dịch để phân loại MBH theo Tổ chức Y tế thế giới 2001.

Các u lympho B: Khi các tế bào u dương tính với CD₂₀, CD_{79a}.

Các u lympho T: Khi các tế bào u dương tính với CD₃, CD₇, CD₄₃, CD_{45RO}.

- Công thức máu: Số lượng bạch cầu (BC), bạch cầu trung tính (BCTT), tiểu cầu (TC), nồng độ huyết sắc tố (Hb) trước và giữa, sau mỗi pha điều trị.

- Xét nghiệm huyết tuỷ đồ trước điều trị, sau 33 ngày điều trị pha tấn công, kết thúc pha tấn công và bất kỳ thời điểm nào nghi ngờ tái phát: Tình trạng của tuỷ xương bình thường? Thâm nhiễm tuỷ?

- Xét nghiệm LDH huyết thanh trước điều trị, sau điều trị 33 ngày pha tấn công, kết thúc pha tấn công, và bất cứ thời điểm nào nghi ngờ tái phát:

Nồng độ LDH bình thường 207-414 U/L.

Tăng vừa: gấp đôi đến dưới gấp 3 lần giới hạn bình thường trên.

Tăng cao: Gấp 3 lần giới hạn bình thường trên trở lên.

- Các chỉ số sinh hóa chức năng gan thận trước điều trị, sau mỗi pha điều trị:

+ Ure

Bình thường (2,8 - 7,0 mmol/L).

Tăng vừa: Gấp 2 đến dưới 3 lần giới hạn bình thường trên.

Tăng cao: Trên 3 lần giới hạn bình thường trên.

+ Creatinine

Bình thường 70 - 100 μ mol/L.

Tăng vừa: Gấp từ 2 đến dưới 3 lần giới hạn bình thường trên.

Tăng cao: Trên 3 lần giới hạn bình thường trên.

+ Transaminase (SGOT, SGPT)

Bình thường 5 - 40 U/L.

Tăng vừa: Gấp 2 đến dưới 3 lần giới hạn bình thường trên.

Tăng cao: Trên 3 lần giới hạn bình thường trên.

- Định lượng acid uric huyết thanh, xét nghiệm điện giải đồ nhằm phát hiện và phòng ngừa hội chứng tan huyết u trước, trong điều trị. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định có hội chứng tan huyết u, ngoài lâm sàng có suy thận còn cần ít nhất 2 tiêu chuẩn xét nghiệm sau:

+ Acid Uric tăng > 25% so với giới hạn bình thường trên (bình thường 143-399 U/L).

+ Potassium > 6 mEq/L hoặc tăng > 25% giới hạn bình thường trên (bình thường 3,4-4,5 mmol/l).

+ Phosphate > 1,45 mmol/L hoặc tăng trên 25% giới hạn bình thường trên.

+ Calcium < 1,75 mmol/L hoặc hạ thấp hơn 25% so với giới hạn bình thường dưới (bình thường 2,15-2,55 mmol/l).

- X quang tim phổi, chụp cắt lớp lồng ngực vào thời điểm trước điều trị, sau 33 ngày pha tấn công, kết thúc pha tấn công và bất kỳ thời điểm nào nghi ngờ: Có u hạch trung thất, hạch rốn phổi, u phổi, tràn dịch màng phổi, màng ngoài tim, viêm phế quản phổi, tổn thương xương sườn, xương ức... Mô tả xâm lấn, kích thước u hạch đo được, ghi nhận tổn thương không đo được.

- Siêu âm ổ bụng trước điều trị, sau 33 ngày pha tấn công, kết thúc pha tấn công và bất kỳ thời điểm nào nghi ngờ: Có u hạch ổ bụng, sau phúc mạc, tình trạng gan lách to, thâm nhiễm các tạng khác trong ổ bụng, tràn dịch màng bụng..., mô tả xâm lấn, kích thước u hạch đo được, ghi nhận tổn thương không đo được.

- Chụp cắt lớp ổ bụng trước điều trị, sau 33 ngày pha tấn công, kết thúc pha tấn công và bất kỳ thời điểm nào nghi ngờ: Mô tả kích thước tổn thương đo được, tình trạng xâm lấn các cơ quan trong ổ bụng của u hạch, tổn thương gan lách và các tạng khác, tràn dịch màng bụng...

- Chụp sọ não thường, cộng hưởng từ não trước điều trị, sau 33 ngày pha tấn công, kết thúc pha tấn công và bất kỳ thời điểm nào nghi ngờ: Phát hiện tình trạng thâm nhiễm TKTW, tổn thương xâm lấn xoang sọ, xương hàm, các xương sọ...

- Chụp cộng hưởng từ cột sống phát hiện u ngoài màng cứng, những khối u cạnh cột sống, trên thân đốt sống. Chụp cộng hưởng từ não khi nghi ngờ thâm nhiễm não.

- Điện tim đồ: Nhằm phát hiện bất thường tim mạch, phát hiện các biểu hiện trên điện tim đồ nếu có của hội chứng tan hủy u: kali huyết thanh trên 6,0 mEq/l trong hội chứng tan hủy u có thể gây ra phức bộ QRS rộng và sóng T nhọn, cao, có thể nhịp nhanh thất, rung thất. Giảm calci trong hội chứng tan hủy u có thể gây QT kéo dài.

- Tìm tế bào ác tính trong bệnh phẩm từ dịch ly tâm: Dịch màng phổi, màng bụng, dịch não tủy...

2.2.3.3. *Áp dụng điều trị cho BN bằng phác đồ NHL - BFM 90*

Tất cả các BN trong nghiên cứu được điều trị pha tấn công. Đánh giá đáp ứng vào thời điểm ngày 33 pha tấn công và sau ngày 33 (bất kỳ thời điểm nào sau ngày 33 được coi là đáp ứng muộn). Những BN đạt ĐUHT sau pha tấn công sẽ tiếp tục pha tái tấn công và các pha tiếp theo. Những BN không đáp ứng, tiến triển bệnh thì chuyển phác đồ hoặc chuyển chăm sóc giảm nhẹ tùy theo mức độ sức khỏe chung. Những BN có hội chứng tan hủy u ngay trước điều trị hoặc xuất hiện trong điều trị, phải được coi là cấp cứu.

Diễn giải phác đồ: Phác đồ gồm 4 pha điều trị:

Pha tấn công (tuần 1 đến 9):

Prednisolon 60 mg/m² uống từ ngày 1-28 sau đó giảm liều xuống 3 lần x 3 ngày.

Vincristin 1,5 mg/m² (tối đa 2 mg) TM ngày 8, 15, 22, 29.

Daunorubicin 30 mg/m² TM ngày 8, 15, 22, 29.

L'asparaginase 10.000 IU/m² TM ngày 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33.

Cyclophosphamide 1000 mg/m² TM ngày 36, 64 (với mesna liều 90 - 100% so với liều Cyclophosphamide)

Cytarabine 75 mg/m² TM ngày 38-41, 45-48, 52-55, 59-62.

Mercaptopurin 60 mg/m² uống ngày 36-63.

Methotrexate 12 mg tiêm nội tủy ngày 1, 15, 29, 45, 59 (điều chỉnh liều cho trẻ < 3 tuổi, thêm ngày 8 và 22 nếu thâm nhiễm TKTW ngay lúc chẩn đoán).

Pha củng cố (tuần 11-19):

Mercaptopurin 25 mg/m² uống ngày 1-56.

Methotrexate 5000 mg/m² TM ngày 8, 22, 36, 50.

Methotrexate 12 mg tiêm nội tủy ngày 8, 22, 36, 50.

Pha tái tấn công(tuần 22-28):

Dexamethason 10 mg/m² uống ngày 1-21 sau đó giảm liều xuống 3 lần x 3 ngày.

Vincristin 1,5 mg/m² (max 2 mg) TM ngày 8, 15, 22, 29.

Doxorubicin 30 mg/m² TM ngày 8, 15, 22, 29.

L'asparaginase 10.000IU/m² TM ngày 8, 11, 15, 18.

Cyclophosphamide 1000 mg/m² TM ngày 36 (với mesna).

Cytarabine 75 mg/m² TM ngày 38-41, 45-48.

Mercaptopurin 60 mg/m² uống ngày 36-63.

Methotrexate 12 mg tiêm nội tủy ngày 38, 45.

Pha duy trì (tuần 30-104):

Mercaptopurin 60 mg/m²/ngày, uống hàng ngày.

Methotrexate 20 mg/ngày/tuần uống 1 ngày trong 1 tuần, hàng tuần.

Xử trí các độc tính liên quan hóa chất trong quá trình điều trị:

- Nếu số lượng bạch cầu (BC) < 3 x 10⁹/l và/hoặc bạch cầu trung tính (BCTT) < 1,5 x 10⁹/l, hóa chất sẽ được giảm liều còn 75%. Nếu BCTT < 1 x 10⁹/l, giảm liều còn 50%. Nếu BCTT < 0,5 x 10⁹/l cần ngừng hóa trị hoàn toàn, theo dõi sát, nằm buồng cách ly, có thể cho kháng sinh dự phòng. Một số trường hợp có thể dùng thuốc kích thích tủy xương sinh bạch cầu (G-CSF).

- Trường hợp BN có sốt hạ BC sẽ được điều trị kháng sinh và thuốc G-CSF.

- BN nhiễm trùng được dùng kháng sinh theo kháng sinh đồ hoặc kinh nghiệm.

- Nếu huyết sắc tố (Hb) < 90g/l sẽ tiêm thuốc kích thích tủy xương tạo hồng cầu (Erythropoietin) hoặc truyền khối hồng cầu cho tới khi Hb ≥ 100g/l. Trường hợp tiểu cầu (TC) < 80 x 10⁹/l sẽ truyền khối TC hoặc cân nhắc tạm ngừng điều trị cho tới khi số lượng TC ≥ 100 x 10⁹/l sẽ tiếp tục điều trị.

- Trường hợp các chỉ số chức năng gan - thận $> 2,5$ lần mức bình thường, BN sẽ được điều trị nội khoa cho tới khi các chỉ số này $\leq 2,5$ mức bình thường mới tiếp tục điều trị hóa chất.

- Trường hợp xuất hiện độc tính đối với tim mạch mức độ nặng ảnh hưởng chức năng, sinh hoạt cần ngừng hóa trị, sử dụng thuốc trợ tim. Làm các xét nghiệm đánh giá lại, có thể chuyển phác đồ.

- Nếu có viêm tụy cấp liên quan đến L' asparaginase, BN được điều trị theo phác đồ viêm tụy cấp cho đến khi ổn định mới tiếp tục điều trị hóa chất.

- Nếu BN viêm loét miệng độ 3, 4 sẽ được hướng dẫn vệ sinh răng miệng, nuôi dưỡng thêm đường tĩnh mạch, dùng kháng sinh, giảm đau kê cả Morphin.

- BN tiêu chảy độ 3, 4: Hoãn truyền hóa chất. Bù nước điện giải đến khi hết tiêu chảy thì tiếp tục hóa trị.

- Xuất huyết độ 3, 4: Hoãn truyền hóa chất. Truyền các chế phẩm máu như khối TC, khối hồng cầu.

- Cấp cứu BN có hội chứng tan hủy u: Truyền nhiều dịch liều 3000 - 3500 ml/m² là quan trọng nhất trong điều trị. Không nên cho thêm kali hoặc calci vào dịch truyền trừ khi BN có triệu chứng giảm kali, calci. Nếu số lượng nước tiểu giảm dưới 60 ml/m²/giờ, có thể cho manitol 0,5 mg/kg trong 15 phút, sau đó cho furosemide 0,5 - 1,0 mg/kg. Uống Allopurinol (250 - 500 mg/m²/ngày, tối đa là 800 mg). Kiểm tra nước tiểu bằng cách truyền Natri Bicarbonat giúp hoà loãng acid uric. Mục tiêu đạt pH nước tiểu > 7 . Khi nồng độ acid uric trong huyết thanh về mức bình thường và bắt đầu điều trị độc tế bào thì ngừng kiểm tra. Đo cân nặng của BN hai lần một ngày. Làm điện giải đồ, tần suất làm tùy thuộc vào mức độ nguy cơ của BN. BN bị u lympho Burkitt có hội chứng tan hủy u, làm các xét nghiệm đánh giá chuyển hoá 4 giờ một lần sau khi tiến hành điều trị và ít

nhất 4 lần một ngày. Thăm tách (thăm phân) phúc mạc khi các biện pháp trên không hiệu quả. Chống chỉ định thăm phân phúc mạc khi có khối u ổ bụng và vùng chậu.

2.2.3.4. *Đánh giá đáp ứng*: Dựa vào đáp ứng cả về lâm sàng và xét nghiệm

* Đáp ứng lâm sàng: Theo tiêu chuẩn của WHO 2000

- Đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT): Khối u và hạch đo được tan hoàn toàn ít nhất kéo dài trong 4 tuần, không xuất hiện thêm tổn thương mới.

- Đáp ứng một phần (ĐUMP): Giảm $\geq 50\%$ kích thước lớn nhất của tất cả các tổn thương đo được và không xuất hiện tổn thương mới ít nhất trong 4 tuần.

- Bệnh không thay đổi: Kích thước của các tổn thương đo được giảm đi $< 50\%$ hoặc tăng lên $< 25\%$ ở một hoặc nhiều vị trí tổn thương, không có tổn thương mới.

- Bệnh tiến triển (không đáp ứng): Tăng kích thước của các tổn thương $> 25\%$ hoặc xuất hiện thêm bất kỳ một tổn thương mới.

* Đáp ứng qua các chỉ số xét nghiệm:

- ĐUHT: Khi LDH huyết thanh trở về bình thường, các tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh biến mất, tủy đồ: không còn tế bào ác tính trong tủy xương.

- ĐUMP: Các xét nghiệm có giảm nhưng chưa về mức bình thường, tủy đồ: tỷ lệ tế bào ác tính có giảm nhưng chưa hết hoàn toàn.

- Bệnh tiến triển (không đáp ứng): Các kết quả xét nghiệm nặng nề hơn, tủy đồ: tỷ lệ tế bào ác tính tăng lên.

Một số quy ước:

+ Tổn thương đo được: Các tổn thương có thể đo được chính xác ít nhất một đường kính với đường kính lớn nhất 20 mm theo các phương pháp thông thường hoặc 10 mm bằng chụp cắt lớp xoắn ốc sẽ được xếp vào loại tổn thương đo được.

+ Tổn thương không đo được: Các tổn thương khác các tổn thương nói trên bao gồm các tổn thương nhỏ < 20 mm theo các phương pháp thông thường hoặc 10 mm bằng chụp cắt lớp xoắn ốc), cụ thể như các tổn thương xương, bệnh biểu hiện ở màng não mềm, dịch ổ bụng, dịch màng phổi/màng ngoài tim, viêm bạch huyết của da, phổi, các tổn thương nang và các khối ở bụng không thể khẳng định hoặc theo dõi được bằng chẩn đoán hình ảnh sẽ được coi là các tổn thương không đo được.

+ Tổn thương đích: Tất cả các tổn thương đo được với tối đa 5 tổn thương mỗi cơ quan và tổng cộng 10 tổn thương trên cơ thể và tất cả các cơ quan có tổn thương nên có đại diện. Các tổn thương này được xếp là các tổn thương đích và cần ghi lại lúc trước điều trị.

+ Tổn thương không phải đích: Tất cả các tổn thương, vị trí bệnh còn lại được coi là các tổn thương không phải đích. Các tổn thương này không cần đo đạc nhưng cần ghi nhận có mặt hoặc không có mặt trong suốt quá trình theo dõi.

+ Các chất chỉ điểm u đơn thuần không được sử dụng để đánh giá đáp ứng.

2.2.3.5. Đánh giá độc tính liên quan đến điều trị

BN được xét nghiệm máu để xác định mức độ độc tính trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết trong suốt quá trình điều trị để phục vụ cho điều trị, xử lý độc tính tùy theo mức độ. Ghi nhận nghiên cứu độc tính nặng nhất trong từng pha điều trị. Phân độ độc tính theo WHO.

* Độc tính trên hệ tạo huyết:

Bảng 2.1. Phân độ độc tính trên hệ tạo huyết

Độ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
BC (G/l)	≥ 4	3,9-3	2,9-2	1,9-1	< 1,0
BCTT (G/l)	≥ 2	1,9-1,5	1,4-1	0,9-0,5	< 0,5
Hb (g/l)	120-140	BT-100	100-80	79-65	< 65
TC (G/l)	150-300	BT-75	74,9-50	49,9-25	< 25

* Độ tính trên gan thận:

Bảng 2.2. Phân độ độc tính trên gan, thận

Độ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
SGOT, SGPT (U/l/37 ⁰ C)	< 40	BT-<2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	> 20 lần BT
Ure (mmol/l)	< 7,5	7,6-10,9	11-18	> 18	> 18
Creatinine (mmol/l)	96-106	< 1,5 lần BT	1,5-3 lần BT	3,1-6 lần BT	> 6 lần BT

* Một số tác dụng phụ không mong muốn khác:

Bảng 2.3. Phân độ độc tính khác

Tác dụng phụ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Nôn	Không	1 lần/24 giờ	2-5 lần	6-10 lần	> 10 lần
Viêm miệng	Không	Nổi ban, chợt loét nhẹ	Nổi ban, phù nề, loét, còn ăn được	Nổi ban, phù nề, loét, không ăn được	Cần nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch
Tiêu chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày	≥ 10 lần/ngày
Rụng tóc	Không	Rụng nhẹ	Rụng gần hết hoặc toàn bộ	Như độ 2	Như độ 2
Xuất huyết	Không	Nhẹ, không cần truyền máu	Đại thể, truyền 1-2 đơn vị máu	Đại thể, truyền 3-4 đơn vị máu	Nặng, cần truyền > 4 đơn vị máu
Nhiễm trùng	Không	Nhẹ, không cần điều trị	Trung bình, điều trị kháng sinh uống	Nặng, kháng sinh tiêm, nhập viện	Nguy hiểm tính mạng

2.2.3.6. *Đánh giá kết quả sống thêm*

Trực tiếp khám định kỳ cho BN 3 tháng một lần trong hai năm đầu, 6 tháng một lần trong các năm tiếp theo.

- Khám lâm sàng.
- Xét nghiệm chụp phổi, siêu âm bụng, cắt lớp vi tính lồng ngực, ổ bụng...
- Định lượng chỉ điểm u huyết thanh: LDH.
- Tổng phân tích máu toàn phần.
- Huyết tủy đồ.
- Sinh hóa máu: Định lượng Ure, Creatinin huyết thanh, SGOT, SGPT.
- Đánh giá về tái phát: BN được xác định tái phát qua những lần đến khám định kỳ tại Bệnh viện K, dựa trên khám lâm sàng, xét nghiệm. Được gọi là tái phát khi bất kỳ thời điểm nào sau đạt ĐUHT lại xuất hiện tổn thương mới.

Gửi thư hoặc gọi điện thăm hỏi theo một mẫu thống nhất (có trong phần phụ lục) nhằm tìm hiểu các thông tin sau:

- BN còn sống hay đã chết?
- Hiện tại có tái phát, di căn?
- Nếu tái phát thì sau bao lâu kể từ khi đạt ĐUHT?
- Nếu BN đã tử vong thì nguyên nhân là gì? thời gian, ngày, tháng, năm.
- Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm.
- Tỷ lệ ST 5 năm liên quan đến một số yếu tố tiên lượng.
 - + Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm theo giới.
 - + Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm theo nhóm tuổi.
 - + Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm theo từng giai đoạn III, IV.
 - + Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm theo thời gian khởi bệnh.
 - + Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm theo LDH trước điều trị.
 - + Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm theo đáp ứng với điều trị sớm - muộn.

- Tỷ lệ tái phát, thời gian tái phát trung bình, sớm nhất, muộn nhất?
- Tỷ lệ tử vong, nguyên nhân tử vong.
- Tỷ lệ tử vong liên quan đến một số yếu tố như giới, lứa tuổi, LDH huyết thanh, thời gian khởi bệnh trước vào viện trước 3 tháng - sau 3 tháng, đáp ứng sớm - muộn, không đáp ứng.

Định nghĩa các khoảng thời gian:

Thời gian khởi bệnh: Được tính từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi bắt đầu được điều trị (đơn vị: tháng).

Thời gian tái phát: Được gọi là tái phát khi sau đạt ĐUHT, BN xuất hiện bất kỳ tổn thương mới nào. Thời gian tái phát tính từ khi đạt ĐUHT đến khi có triệu chứng, tổn thương đầu tiên xuất hiện mới trở lại (đơn vị: tháng).

Thời gian STKB (ở BN ĐUHT): Là thời gian từ khi đạt ĐUHT cho đến khi bệnh tái phát hoặc cho đến khi BN tử vong hoặc có thông tin cuối.

Thời gian STTB: Là thời gian từ khi bắt đầu được chẩn đoán xác định cho tới khi BN tử vong hoặc có thông tin cuối.

2.2.3.7. Phân tích một số yếu tố tiên lượng lâm sàng và MBH

- Mỗi liên quan giữa các yếu tố: Nhóm tuổi, giới, thời gian khởi bệnh trước điều trị, giai đoạn bệnh, triệu chứng toàn thân như sốt, thiếu máu, hội chứng B, xét nghiệm LDH huyết thanh, thể MBH theo WHO 2001, đáp ứng điều trị, đáp ứng sớm - muộn với kết quả sống thêm.

- Phân tích đơn biến các yếu tố: Nhóm tuổi, giới, thời gian bệnh trước điều trị, giai đoạn bệnh, thể MBH theo WHO 2001, nồng độ LDH huyết thanh, các triệu chứng ảnh hưởng toàn thân, mức độ đáp ứng điều trị, đáp ứng sớm - muộn với thời gian STKB, thời gian STTB để tìm ra các yếu tố tiên lượng.

- Các yếu tố có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến sẽ đưa vào phân tích đa biến về thời gian STKB, STTB để tìm ra các yếu tố tiên lượng độc lập.

2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu

Mỗi BN được ghi nhận thông tin vào mẫu bệnh án nghiên cứu thiết kế riêng qua:

- Hồ sơ bệnh án điều trị được lưu trữ ở bệnh viện.
- Gửi thư mời BN đến khám lại, thăm dò kết quả điều trị theo mẫu in sẵn với nội dung dễ hiểu.
- Gọi điện thoại.

2.2.5. Kỹ thuật khống chế sai số

- Tiêu chuẩn chọn BN, đánh giá lâm sàng, xét nghiệm, điều trị và theo dõi sau điều trị theo một quy trình thống nhất.

- Các xét nghiệm sinh hóa, huyết học được sử dụng thống nhất theo một phương pháp làm tại khoa huyết học, khoa sinh hóa bệnh viện K. MBH và hóa mô miễn dịch được tiến hành tại khoa Giải phẫu bệnh bệnh viện K. Kết quả được nhà giải phẫu bệnh có kinh nghiệm đọc. Nhà giải phẫu bệnh này không nhận được thông tin về diễn biến lâm sàng, kết quả điều trị của BN.

- Thống nhất biểu mẫu thông tin cho tất cả các BN nghiên cứu.

2.2.6. Phương pháp xử lý và phân tích 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 2 yếu tố định lượng 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.

- Sử dụng phương pháp phân tích đa biến (phương trình hồi quy cox) để đánh giá các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến 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 ($\bar{X} \pm sd$).

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

- Có sự đồng ý hợp tác của người giám hộ BN.
- Thông tin riêng tư của BN được giữ bí mật.
- Nghiên cứu được sự đồng ý của Hội đồng khoa học bệnh viện.
- BN được chẩn đoán, điều trị bệnh, theo dõi, chăm sóc sức khỏe.

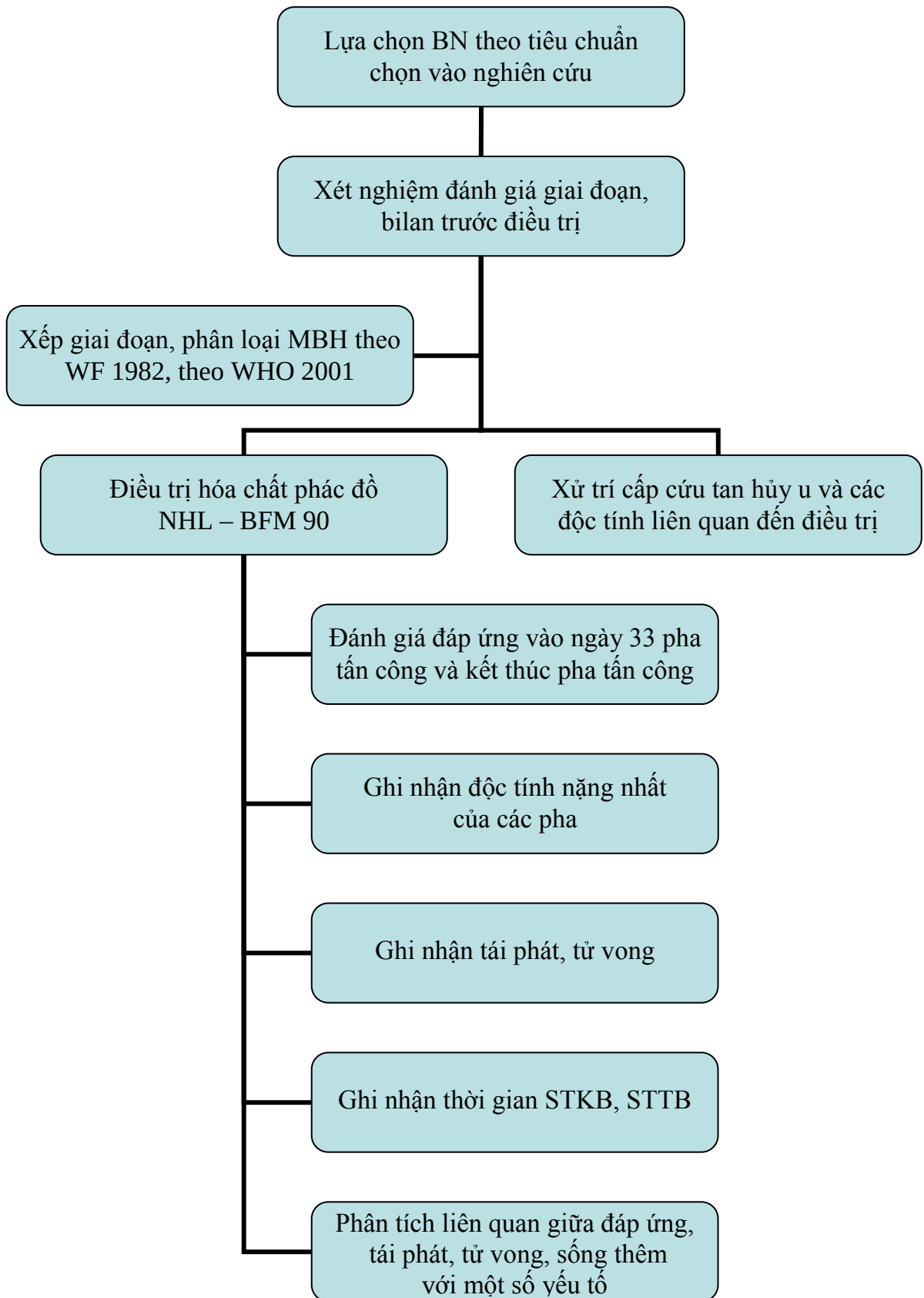
Trong quá trình nghiên cứu, nếu BN gặp tai biến nguy hiểm sẽ được cấp cứu, điều trị và có thể ngừng nghiên cứu để đảm bảo tính mạng.

- Kết quả nghiên cứu trung thực, khách quan, góp phần chăm sóc, điều trị ULAKH trẻ em.

2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Tại khoa Nhi Bệnh viện K.
- Từ 1/6/2005 đến 30/10/2014.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 1/6/2005 đến 30/10/2014, có 73 BN được chẩn đoán xác định ULAKH bằng MBH đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu.

3.1. Tuổi và giới

Tuổi

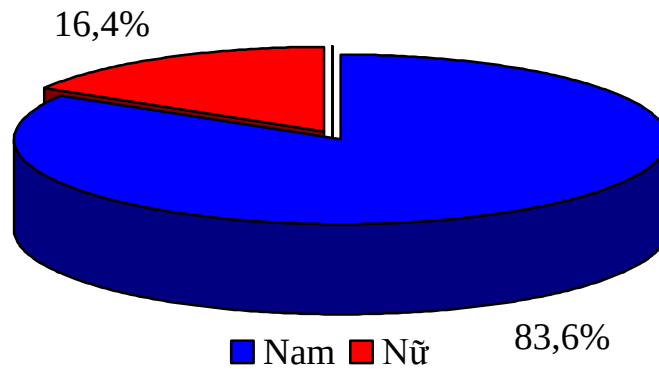
Bảng 3.1. Phân bố nhóm tuổi

Nhóm tuổi (Năm)	Giới		Nam		Nữ		Chung		p
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
<1 – 5	18	29,5	2	16,7	20	27,4			0,74
5 – 9	18	29,5	3	25,0	21	28,8			
9 – 13	20	32,8	6	50,0	26	35,6			
13 – 16	5	8,2	1	8,3	6	8,2			
Tổng	61	100,0	12	100,0	73	100,0			
X ± SD	8,2 ± 3,9		9,6 ± 3,9		8,5 ± 3,9				
Nhỏ nhất – Lớn nhất	1 - 15		3 - 16		1 - 16				

Nhận xét:

- Ở giai đoạn III+IV, nhóm tuổi hay gặp nhất của giới nam, nữ đều là 9 - 13 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt về nhóm tuổi cũng không có ý nghĩa thống kê giữa 2 giới ($p = 0,74$).

- Tuổi mắc bệnh trung bình giai đoạn III, IV chung: $8,5 \pm 3,9$ tuổi.

Giới**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ nam, nữ****Nhận xét:**

Ở giai đoạn III + IV, bệnh hay gặp ở trẻ nam nhiều hơn trẻ nữ, tỷ lệ nam/nữ: 3,9/1.

3.2. Đặc điểm lâm sàng**3.2.1. Lý do vào viện****Bảng 3.2. Tỷ lệ các lý do vào viện**

Lý do vào viện	Số BN	Tỷ lệ (%)
Tự phát hiện u hạch	57	78,1
Khó thở	11	15,1
Khác	5	6,8
Tổng	73	100

Nhận xét:

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%).

3.2.2. Thời gian khởi bệnh

Bảng 3.3. Thời gian khởi bệnh

Thời gian khởi bệnh (tháng)	Giai đoạn III		Giai đoạn IV		Chung		P
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
< 3	22	78,6	37	82,2	59	80,8	0,60
≥ 3	6	21,4	8	17,8	14	19,2	
Tổng	28	100,0	45	100,0	73	100,0	
$\bar{X} \pm SD$	3,2 ± 6,9		2,0 ± 3,6		2,5 ± 5,1		
Sớm nhất – Muộn nhất	0,5 – 36,0		0,1 – 24,0		0,1 – 36,0		

Nhận xét:

- Đa số BN được vào viện trong vòng 3 tháng đầu kể từ khi có triệu chứng đầu tiên: Trước 3 tháng: 59 BN (80,8%).

- Trung bình đến viện sau 2,5 ± 5,1 tháng.

- Sự khác biệt về thời gian khởi bệnh không có ý nghĩa thống kê khi so sánh giai đoạn III và giai đoạn IV (p=0,60).

3.2.3. Phân bố tổn thương

- **Phân bố các vị trí tổn thương:** BN thường có hai hay nhiều tổn thương với phân bố như sau:

Bảng 3.4. Tỷ lệ các vị trí tổn thương

Tổn thương		Số BN	Tỷ lệ (%)
Hạch	Hạch đầu mặt cổ	37	50,7
	Hạch ổ bụng	24	32,9
	Hạch trung thất	18	24,7
	Hạch nách	7	9,6
	Hạch bẹn	6	8,2
U	U đầu mặt cổ	28	38,4
	U trung thất	26	35,6
	U ổ bụng	20	27,4
	U xương	3	4,1

Nhận xét:

Giai đoạn III + IV, 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.

- Phân bố tổn thương các cơ quan nội tạng**Bảng 3.5. Tỷ lệ các tổn thương cơ quan nội tạng**

Tổn thương	Số BN	Tỷ lệ (%)
Gan to	14	19,2
Lách to	14	19,2
Tràn dịch/máu màng phổi/tim	5	6,8
Hội chứng chèn ép TM chủ trên	5	6,8
Tràn dịch/máu màng bụng	3	4,1
Thâm nhiễm TKTW ngay lúc chẩn đoán	1	1,4

Nhận xét:

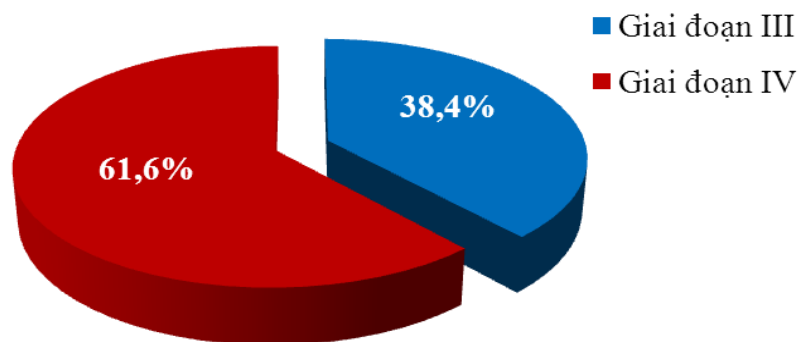
Gan lách to gặp 14 BN (19,2%). Hội chứng chèn ép TM chủ trên có 5 BN (6,8%). Có 5 BN (6,8%) bị tràn dịch màng tim màng phổi. 5 BN (6,8%) có chèn ép TM chủ trên gây phù áo khoác. Chỉ gặp 1 BN thâm nhiễm TKTW ngay lúc chẩn đoán (1,4%).

- Biểu hiện ảnh hưởng toàn thân**Bảng 3.6. Tỷ lệ ảnh hưởng toàn thân**

Biểu hiện toàn thân	Có		Không	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Thiếu máu	46	63,0	27	37
Gầy sút cân	48	65,8	25	34,2
Hội chứng B	54	74,0	19	26
Tan hủy u lúc chẩn đoán	5	6,8	68	93,2

Nhận xét:

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%).

3.2.4. Đánh giá giai đoạn (theo St Jude Murphy Hoa Kỳ)**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ giai đoạn bệnh****Nhận xét:**

Giai đoạn III chiếm 38,4%, giai đoạn IV chiếm 61,6%.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

3.3.1. Phân loại MBH và nguồn gốc tế bào

Phân loại MBH theo WF 1982

Bảng 3.7. Tỷ lệ thể MBH theo phân loại WF 1982

Độ ác tính	Thể MBH theo WF 1982	Số BN	Tỷ lệ (%)
Ác tính thấp	WF1	4	5,5
	WF2	2	2,7
	WF3	1	1,4
	Tổng	7	9,6
Ác tính trung bình	WF4	2	2,8
	WF5	5	6,8
	WF6	9	12,3
	WF7	21	28,8
	Tổng	37	50,7
Ác tính cao	WF8	0	0
	WF9	23	31,5
	Burkitt	0	0
	WF10	6	8,2
	Tổng	29	39,7
Tổng		73	100

Nhận xét:

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***Bảng 3.8. Tỷ lệ MBH theo WHO 2001***

Các thể MBH theo WHO 2001	Số BN	Tỷ lệ (%)
Nguyên bào lympho	39	53,4
Burkitt	14	19,2
Tế bào B lớn lan tỏa	15	20,5
Tế bào nhỏ	5	6,9
Tổng	73	100

Nhận xét:

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 B lớn lan tỏa 15 BN (20,5%) và thể Burkitt 14 BN (19,2%). Các thể khác ít gặp.

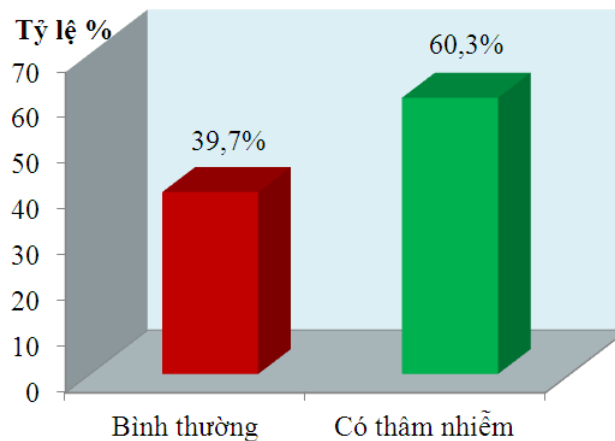
Nguồn gốc tế bào***Bảng 3.9. Tỷ lệ phân loại nguồn gốc tế bào***

Nguồn gốc tế bào	Số BN	Tỷ lệ (%)
Tế bào B	32	43,8
Tế bào T	36	49,4
Không phân loại được	3	4,1
Không làm được	2	2,7
Tổng	73	100

Nhận xét:

Nguồn gốc tế bào B có 32 BN (43,8%); tế bào T có 36 BN (49,4%); không phân loại được nguồn gốc 3 BN (4,1%) và không làm được 2 BN (2,7%) do bệnh phẩm nhỏ.

3.3.2. Xét nghiệm tủy đồ trước điều trị



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ tình trạng tủy xương

Nhận xét: Giai đoạn III+IV

- Tỷ lệ tủy bình thường 29 BN, chiếm 39,7%.
- Tỷ lệ tủy có thâm nhiễm tế bào ác tính 44 BN, chiếm 60,3%.

3.3.3. Nồng độ LDH huyết thanh

Bảng 3.10. Tỷ lệ LDH huyết thanh tăng

LDH huyết thanh	Số BN	Tỷ lệ (%)
Bình thường	24	32,9
Tăng	49	67,1
Tổng	73	100
LDH huyết thanh tăng	Số BN	Tỷ lệ (%)
Tăng vừa	27	55,1
Tăng cao	22	44,9
Tổng	49	100,0

Nhận xét:

Ở giai đoạn III+IV, LDH tăng trong 49 BN (67,1%); trong đó tăng vừa 27 BN (55,1%) và tăng cao 22 BN (44,9%).

3.4. Kết quả điều trị bằng phác đồ NHL-BFM 90

3.4.1. Đáp ứng sau pha tấn công và các yếu tố liên quan đến đáp ứng

Tỷ lệ đáp ứng sau pha tấn công

Bảng 3.11. Tỷ lệ đáp ứng sau pha tấn công

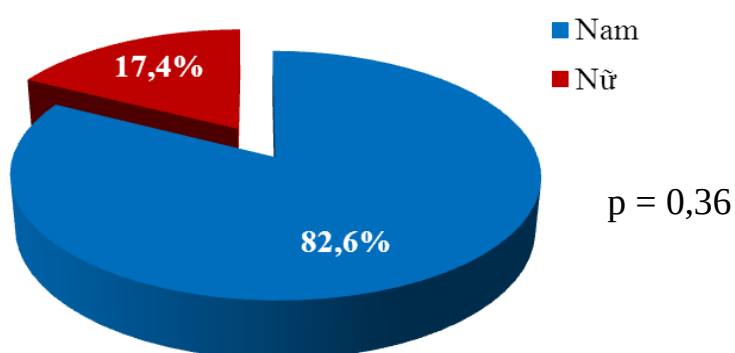
Giai đoạn		ĐUHT	ĐUMP	Không đáp ứng
Đáp ứng				
Giai đoạn III	Số BN (28)	26	0	2
	Tỷ lệ (%)	92,8	0	7,2
Giai đoạn IV	Số BN (45)	43	0	2
	Tỷ lệ (%)	95,6	0	4,4
Tổng	Số BN (73)	69	0	4
	Tỷ lệ (%)	94,5	0	5,5

*p = 0,37

Nhận xét:

Đa số BN đạt ĐUHT sau pha tấn công 69 BN (94,5%); có 4 BN không đáp ứng (5,5%), trong 4 BN này có 3 BN bệnh tiến triển và có 1 BN tử vong sớm sau 07 ngày điều trị. 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 liên quan đến giới



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ ĐUHT theo giới

Nhận xét: Trong 69 BN chung đạt ĐUHT, BN nam đạt ĐUHT 82,6%, nữ đạt ĐUHT 17,4%. Tuy nhiên sự khác biệt về ĐUHT với không ĐUHT theo giới không có ý nghĩa thống kê (p=0,36).

Tỷ lệ ĐUHT theo lứa tuổi**Bảng 3.12. Tỷ lệ ĐUHT theo lứa tuổi**

Lứa tuổi (năm)	Có ĐUHT		Không ĐUHT	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
<1 – 5	19	27,5	1	25
5 – 9	20	29,0	1	25
9 – 13	24	34,8	2	50
13 – 16	6	8,7	0	0
Tổng	69	100,0	4	100

*p = 0,89

Nhận xét:

Khác biệt về tỷ lệ ĐUHT theo lứa tuổi không có ý nghĩa thống kê (p=0,89).

Đáp ứng hoàn toàn theo thời gian khởi bệnh**Bảng 3.13. Tỷ lệ ĐUHT theo thời gian khởi bệnh**

Thời gian khởi bệnh	ĐUHT		Không ĐUHT	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
< 3 tháng	56	94,9	3	5,1
≥ 3 tháng	13	92,9	1	7,1
Tổng	69	94,5	4	5,5

*p = 0,045

Nhận xét:

Tỷ lệ ĐUHT ở nhóm đến viện sớm < 3 tháng là 94,9%, trong khi tỷ lệ ĐUHT ở nhóm đến viện muộn ≥ 3 tháng là 92,9%. Sự khác biệt về tỷ lệ ĐUHT của BN đến sớm < 3 tháng khi so sánh với của BN đến bệnh viện muộn ≥ 3 tháng có ý nghĩa thống kê (p=0,045).

Tỷ lệ ĐUHT theo LDH huyết thanh

Bảng 3.14. Tỷ lệ ĐUHT theo LDH huyết thanh

LDH huyết thanh	Có ĐUHT		Không ĐUHT	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Bình thường	22	31,9	2	50
Tăng	47	68,1	2	50
Tổng	69	100	4	100

*p=0,594

Nhận xét:

Trong 69 BN đạt ĐUHT, tỷ lệ đạt ĐUHT khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm BN có LDH huyết thanh tăng so với BN có LDH huyết thanh bình thường (p=0,59).

Tỷ lệ ĐUHT theo MBH (phân loại WHO 2001)

Bảng 3.15. Tỷ lệ ĐUHT theo thể MBH (phân loại WHO 2001)

CÁC TYP MBH	ĐUHT	Có ĐUHT		Không ĐUHT	
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Nguyên bào lympho		37	53,7	2	50
Tế bào B lớn lan tỏa		14	20,3	1	25
Burkitt		13	18,8	1	25
Tế bào nhỏ		5	7,2	0	0
Tổng		69	100,0	4	100

*p=0,93

Nhận xét:

Trong 69 BN đạt ĐUHT, tỷ lệ ĐUHT của các thể MBH khác nhau khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,93).

3.4.2. Đáp ứng hoàn toàn sớm - muộn và các yếu tố liên quan

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

Bảng 3.16. Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn

ĐUHT	Giai đoạn	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	
ĐUHT muộn		12	46,2	25	58,1	37	53,6	0,33
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 tấn công (46,4%) và 37 BN ĐUHT muộn sau 33 ngày pha tấn 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 ĐUHT sớm - muộn theo giới

Bảng 3.17. Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo giới

ĐUHT	Giới	Nam		Nữ		Chung		p
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
ĐUHT sớm		25	43,9	7	58,3	32	46,4	
ĐUHT muộn		32	56,1	5	41,7	37	53,6	0,36
Tổng		57	100	12	100	69	100	

Nhận xét:

Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn ở mỗi giới khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,36$).

Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo lứa tuổi

Bảng 3.18. Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo lứa tuổi

Lứa tuổi \ Giới	ĐUHT sớm		ĐUHT muộn		Chung		P
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
<1 – 5	6	31,6	13	68,4	19	27,5	0,16
5 – 9	9	45,0	11	55,0	20	29,0	
9 – 13	12	50,0	12	50,0	24	34,8	
13 – 16	5	83,3	1	16,7	6	8,7	
Tổng	32	46,4	37	53,6	69	100,0	

Nhận xét:

Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa các lứa tuổi ($p=0,16$).

Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo thời gian khởi bệnh

Bảng 3.19. Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo thời gian khởi bệnh

Thời gian (tháng)	ĐUHT sớm		ĐUHT muộn		Chung		P
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
< 3	28	87,5	28	75,7	56	81,2	0,30
≥ 3	4	12,5	9	24,3	13	18,8	
Tổng	32	100,0	37	100,0	69	100,0	
Sớm nhất – Muộn nhất	0,5 – 36,0		0,1 – 24,0		0,1 – 36,0		

Nhận xét:

Trong 69 BN đạt ĐUHT, tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhau trong mỗi nhóm theo thời gian khởi bệnh ($p=0,30$).

Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo LDH huyết thanh

Bảng 3.20. Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo LDH huyết thanh

LDH huyết thanh \ ĐUHT	ĐUHT sớm		ĐUHT muộn	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Bình thường	11	34,4	11	29,7
Tăng	21	65,6	26	70,3
Tổng	32	100,0	37	100,0

*p=0,90

Nhận xét:

Trong 69 BN đạt ĐUHT, tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn khác nhau không có ý nghĩa thống kê trong mỗi nhóm có LDH huyết thanh bình thường hoặc tăng (p=0,90).

Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo MBH

Bảng 3.21. Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn theo MBH (phân loại WHO 2001)

Các thể MBH \ ĐUHT	ĐUHT sớm		ĐUHT muộn	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Nguyên bào lympho	19	51,4	18	48,6
Tế bào B lớn lan tỏa	6	42,9	8	57,1
Burkitt	6	46,2	7	53,8
Tế bào nhỏ	1	20,0	4	80,0
Tổng	32	46,4	37	53,6

*p=0,61

Nhận xét:

Trong 69 BN đạt ĐUHT, tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhau trong mỗi nhóm có thể MBH khác nhau (p=0,61).

3.4.3. Độ tính liên quan đến phác đồ điều trị

3.4.3.1. Độ tính trên hệ tạo huyết

Bảng 3.22. Tỷ lệ độ tính trên hệ tạo huyết

Chỉ số	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 %)
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
BCTT	Độ 0	0 (0,0)	2 (3,0)	0	40 (80,0)
	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.

3.4.3.2. Độc tính trên chức năng gan thận

Bảng 3.23. Tỷ lệ độc tính trên gan thận

Pha điều trị Chỉ số		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 %)
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 (10,3)	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.

3.4.3.3. Một số tác dụng phụ không mong muốn khác

Bảng 3.24. Tỷ lệ một số tác dụng phụ không mong muốn khác

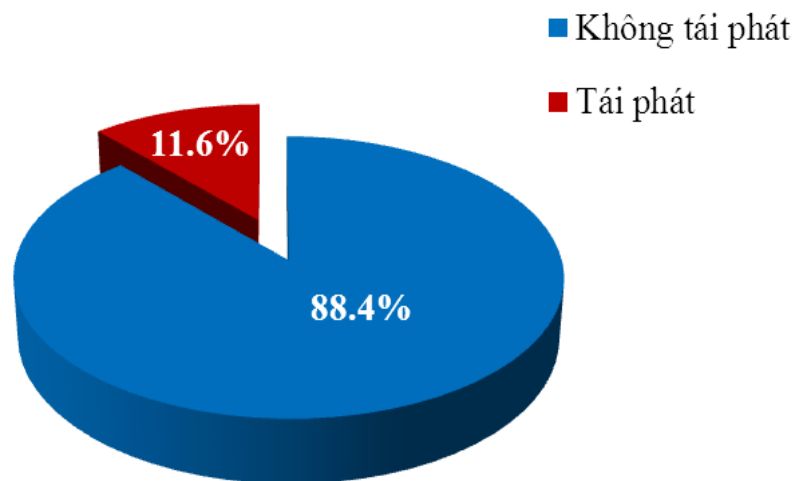
Pha điều trị Triệu chứng		Tấn công (73 BN) (Tỷ lệ %)	Củng cố (66 BN) (Tỷ lệ %)	Tái tấn công (58 BN) (Tỷ lệ %)	Duy trì (50 BN) (Tỷ lệ %)
Nôn	Độ 0	9 (12,4)	42 (63,6)	26 (45,6)	50 (100,0)
	Độ 1	32 (43,8)	19 (28,8)	24 (42,1)	0
	Độ 2	32 (43,8)	4 (6,1)	6 (10,5)	0
	Độ 3	0	1 (1,5)	1 (1,8)	0
	Độ 4	0	0	0	0
Viêm 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 khi điều trị ở 7 BN (9,6%) trong pha tấn công. Như vậy tất cả có 12 BN (16,4%) bao gồm cả 5 BN có tan hủy u ngay lúc chẩn đoán.

Viêm tụy liên quan đến L'asparaginase ở pha tấn công gặp 6 BN (8,2%), pha tái tấn công 3 BN (5,2%).

3.4.4. Tái phát và một số yếu tố liên quan***Tỷ lệ tái phát chung******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%.

Thời gian tái phát: Trung bình 10,7 tháng, trung vị 8,3 tháng, tái phát sớm nhất là sau 4,4 tháng, muộn nhất là sau 22 tháng kể từ lúc đạt ĐUHT.

Mối liên quan giữa tái phát và nồng độ LDH huyết thanh

Bảng 3.25. Tỷ lệ tái phát liên quan đến nồng độ LDH huyết thanh

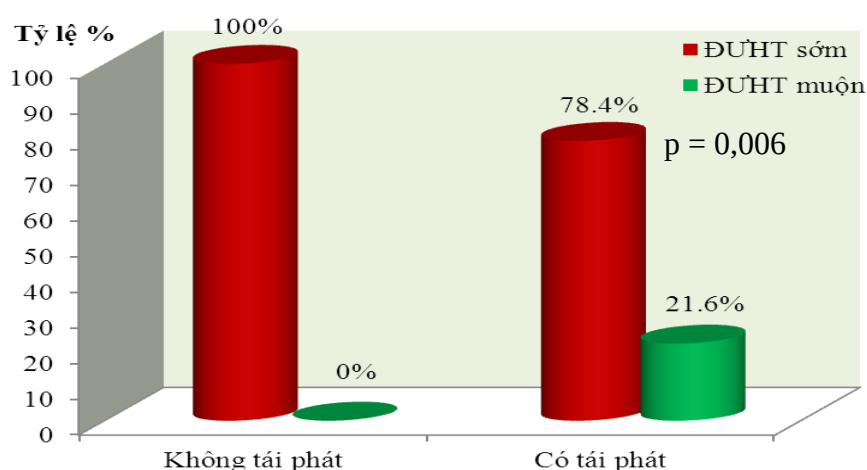
LDH	Tái phát		Không tái phát		Có tái phát	
			Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Bình thường			22	100	0	0
Tăng			39	83	8	17
Tổng			61	88,4	8	11,6

*p = 0,025

Nhận xét:

Với BN có LDH huyết thanh tăng, tỷ lệ tái phát chiếm 17% trong khi ở nhóm BN có LDH huyết thanh bình thường thì tỷ lệ tái phát là 0%. Sự khác biệt có ý thống kê với $p < 0,05$.

Mối liên quan giữa tái phát với ĐUHT sớm - muộn



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ tái phát liên quan đến ĐUHT sớm – muộn

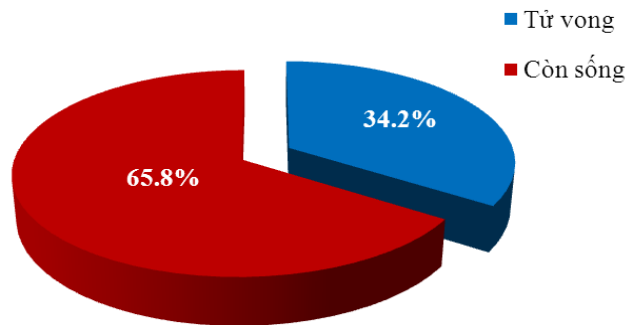
Nhận xét:

- Trong 32 BN đạt ĐUHT sớm, không có BN nào tái phát.
- Trong 37 BN đạt ĐUHT muộn, tỷ lệ tái phát là 8/37 BN (21,6%).
- $p = 0,006$.
- Sự khác biệt về tỷ lệ tái phát của nhóm ĐUHT sớm so với của nhóm ĐUHT muộn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.4.5. Tử vong và một số yếu tố liên quan

Thời gian tử vong trung bình sau $10,8 \pm 13,0$ tháng kể từ bắt đầu điều trị, trung vị 6,5 tháng, tử vong sớm nhất 1,1 tháng, muộn nhất 65,5 tháng.

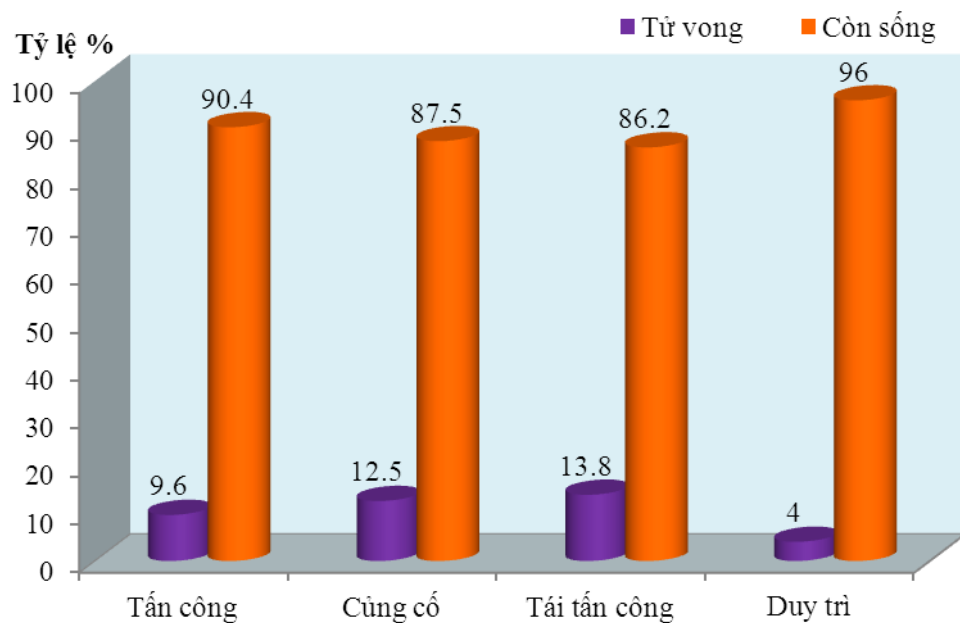
Tỷ lệ tử vong chung



Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ tử vong chung

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

Tỷ lệ tử vong sau mỗi pha điều trị



Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ tử vong sau mỗi pha điều trị

Nhận xét:

Tỷ lệ tử vong sau pha tấn công: 7 BN (9,6%); pha củng cố: 8 BN (12,5%); pha tái tấn công: 8 BN (13,8%); pha duy trì: 2 BN (4%).

Tỷ lệ tử vong liên quan đến giới

Bảng 3.26. Tỷ lệ tử vong theo giới

Tình trạng	Nam		Nữ		Tổng	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Sống	42	68,9	6	50,0	48	65,8
Tử vong	19	31,1	6	50,0	25	34,2
Tổng	61	100,0	12	100,0	73	100,0

*p=0,21

Nhận xét:

- Tỷ lệ tử vong của trẻ trai là 31,1%, trẻ gái là 50%.
- Tỷ lệ tử vong theo giới khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tỷ lệ tử vong liên quan đến nhóm tuổi

Bảng 3.27. Tỷ lệ tử vong theo nhóm tuổi

Tình trạng	Còn sống	Tử vong	Tổng	p
	Số BN (Tỷ lệ %)	Số BN (Tỷ lệ %)	Số BN (Tỷ lệ %)	
Nhóm tuổi				
1-5	10 (50,0)	10 (50,0)	20 (100,0)	0,33
5-9	15 (71,4)	6 (28,6)	21 (100,0)	
9-13	18 (69,2)	8 (30,8)	26 (100,0)	
13-16	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (100,0)	
Tổng	48 (65,8)	25 (34,2)	73 (100,0)	

Nhận xét:

Tỷ lệ tử vong ở các nhóm tuổi khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tỷ lệ tử vong liên quan đến thời gian khởi bệnh

Bảng 3.28. Tỷ lệ tử vong liên quan đến thời gian khởi bệnh

Tình trạng	< 3 tháng		≥3 tháng		Tổng	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Còn sống	43	72,9	5	35,7	48	65,8
Tử vong	16	27,1	9	64,3	25	34,2
Tổng	59	100,0	14	100,0	73	100,0

*p= 0,08

Nhận xét:

- Tỷ lệ tử vong của BN vào viện trước 3 tháng: 27,1%.
- Tỷ lệ tử vong của BN vào viện muộn sau 3 tháng: 64,3%.
- p = 0,08.
- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Tỷ lệ tử vong liên quan đến giai đoạn bệnh

Bảng 3.29. Tỷ lệ tử vong liên quan đến giai đoạn

Tình trạng	Giai đoạn	Giai đoạn III	Giai đoạn IV	Tổng	p
	Số BN (Tỷ lệ %)	Số BN (Tỷ lệ %)	Số BN (Tỷ lệ %)	Số BN (Tỷ lệ %)	
Khỏe mạnh	18 (64,3)	30 (66,7)	48 (65,8)		
Đã tử vong	10 (35,7)	15 (33,3)	25 (34,2)		0,84
Tổng	28 (100,0)	45 (100,0)	73 (100,0)		

Nhận xét:

Tỷ lệ tử vong của giai đoạn III và giai đoạn IV khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,84).

Tỷ lệ tử vong liên quan đến ĐUHT sớm – muộn

Bảng 3.30. Tỷ lệ tử vong liên quan đến ĐUHT sớm – muộn

Tình trạng	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 (4)	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%.
- p=0,001.

- Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong liên quan đến ĐUHT sớm so với ĐUHT muộn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

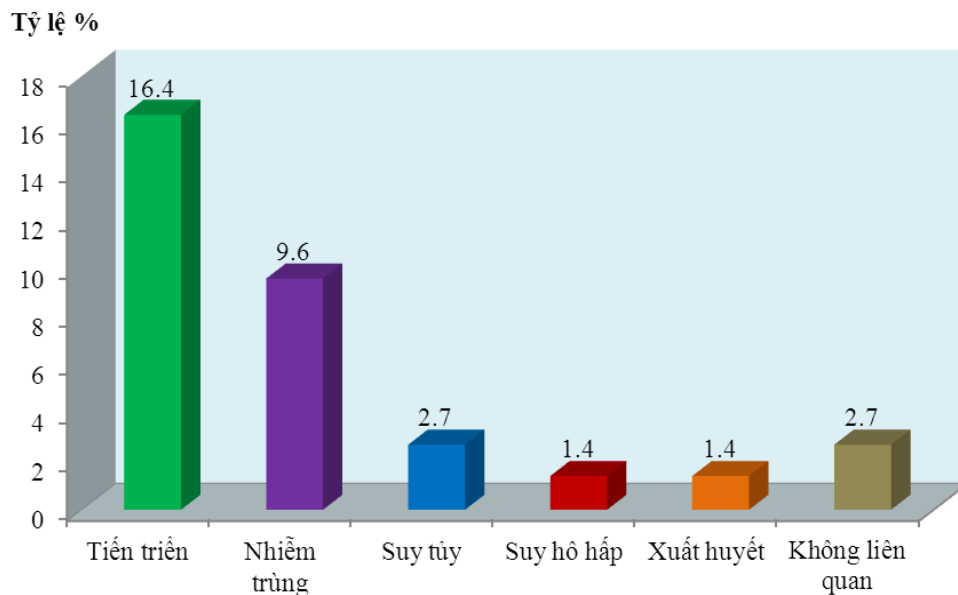
Tỷ lệ tử vong liên quan đến LDH huyết thanh

Bảng 3.31. Tỷ lệ tử vong liên quan đến LDH huyết thanh

LDH	Bình thường	Tăng	Tổng	p
	Số BN	Số BN	Số BN	
Tình trạng	(Tỷ lệ %)	(Tỷ lệ %)	(Tỷ lệ %)	
Còn sống	18 (75,0)	30 (61,2)	48 (65,8)	
Đã tử vong	6 (25,0)	19 (38,8)	25 (34,2)	0,24
Tổng	24 (100,0)	49 (100,0)	73 (100,0)	

Nhận xét:

- Tỷ lệ tử vong của BN có LDH huyết thanh tăng: 38,8%.
- Tỷ lệ tử vong của BN có LDH bình thường: 25,0%.
- $p=0,24$.
- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Nguyên nhân tử vong**Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ các nguyên nhân tử vong****Nhận xét:** Nguyên nhân tử vong

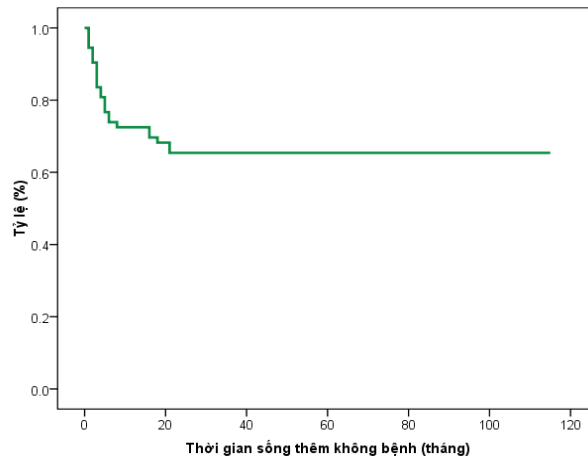
- Hay gặp nhất là do bệnh tiến triển: 12 BN (12/73 BN, chiếm 16,4%).
- Hay gặp thứ hai là do nhiễm trùng: 7 BN (7/73 BN, chiếm 9,6%).
- Tử vong do suy tủy: 2 BN (2/73 BN, chiếm 2,7%).
- Do suy hô hấp: 1 BN (1/73 BN, chiếm 1,4%).
- Do xuất huyết: 1 BN (1/73 BN, chiếm 1,4%).
- 2 BN tử vong không liên quan đến bệnh và điều trị (2/72 BN, chiếm 2,7%).

3.4.6. Sống thêm với một số yếu tố liên quan

Thời gian theo dõi trung bình của 73 BN là $48,5 \pm 34,5$ tháng, trung vị 52,2 tháng, theo dõi ngắn nhất 01 tháng, dài nhất là 115,9 tháng.

3.4.6.1. STKB, STTB 5 năm

STKB

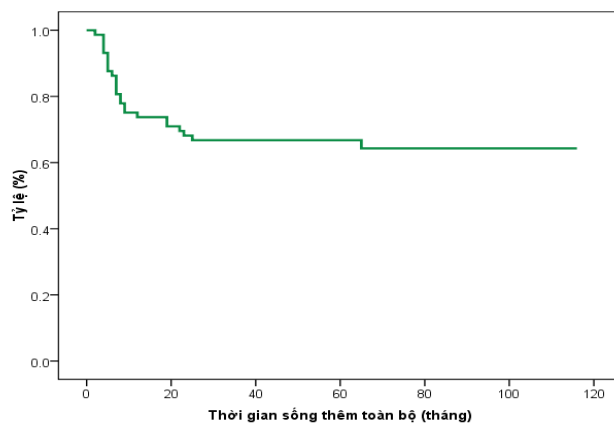


Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ và thời gian STKB

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



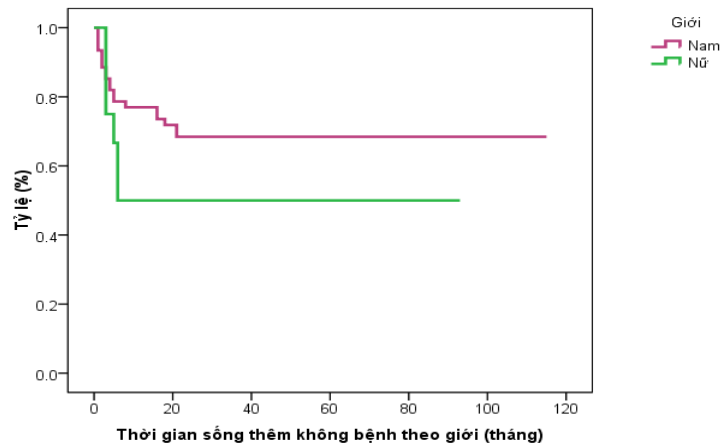
Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ và thời gian STTB

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%.

3.4.6.2. STKB, STTB theo giới

STKB theo giới

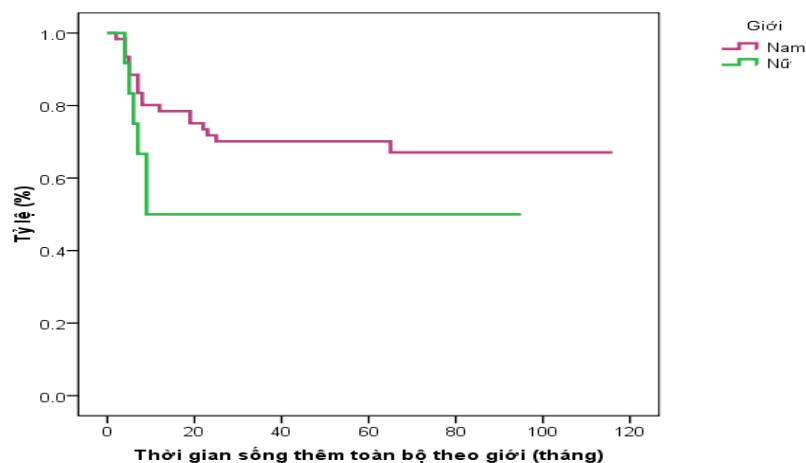


Biểu đồ 3.12. STKB theo giới

Nhận xét:

- Trẻ nam: thời gian STKB trung bình là $80,2 \pm 6,5$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 68%.
- Trẻ nữ: thời gian STKB trung bình là $48,0 \pm 12,8$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 50%.
- Log Rank=1,581; p=0,209.
- Khác biệt về thời gian STKB theo giới không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

STTB theo giới



Biểu đồ 3.13. STTB theo giới

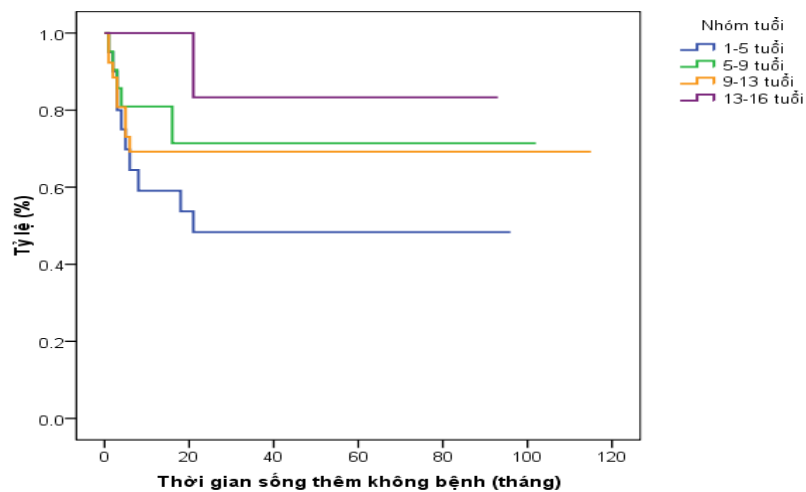
Nhận xét:

- Trẻ nam: thời gian STTB trung bình: $82,5 \pm 6,4$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 70%.

- Trẻ nữ: thời gian STTB trung bình $50,2 \pm 12,8$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 50%.

- Log Rank = 1,910; $p = 0,167$.

- Khác biệt về thời gian STTB theo giới không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.4.6.3. STKB, STTB theo nhóm tuổi**STKB theo nhóm tuổi****Biểu đồ 3.14. STKB theo nhóm tuổi****Nhận xét:**

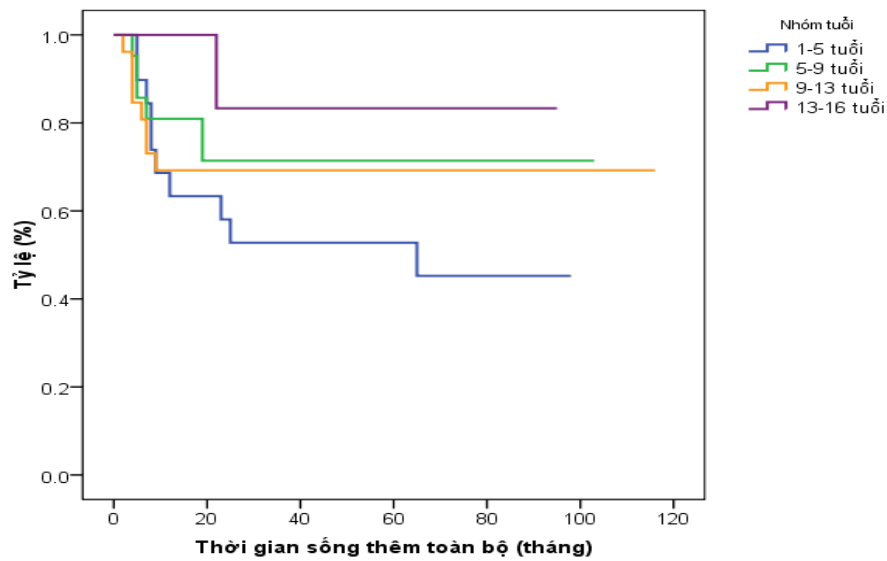
- Thời gian STKB trung bình của nhóm 1-5; 5-9; 9-13; 13-16 tuổi ước tính theo Kaplan-Meier lần lượt là $39,3 \pm 10,2$ tháng; $74,4 \pm 9,4$ tháng; $79,8 \pm 10,1$ tháng; $80,3 \pm 11,0$ tháng.

- Tỷ lệ STKB 5 năm của mỗi nhóm ước tính theo Kaplan-Meier lần lượt là 48,0%; 71,0%; 69,0%; 83,0%.

- Log Rank = 3,410; $p=0,334$.

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

STTB theo nhóm tuổi



Biểu đồ 3.15. STTB theo nhóm tuổi

Nhận xét:

- Thời gian STTB trung bình của nhóm tuổi 1-5; 5-9; 9-13; 13-16 tuổi ước tính theo Kaplan-Meier lần lượt là $54,1 \pm 9,7$ tháng; $75,8 \pm 9,3$ tháng; $81,7 \pm 10,1$ tháng; $82,3 \pm 11,1$ tháng.

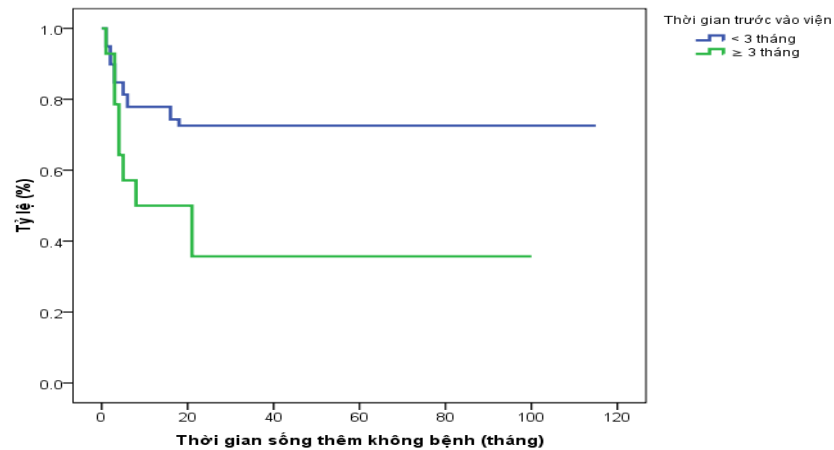
- Tỷ lệ STTB 5 năm của nhóm tuổi 1-5; 5-9; 9-13; 13-16 tuổi ước tính theo Kaplan-Meier lần lượt là 53,0%; 71,0%; 69,0%; 83,0%.

- Log Rank = 2,878; $p=0,411$.

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.4.6.4. STKB, STTB theo thời gian khởi bệnh

STKB theo thời gian khởi bệnh

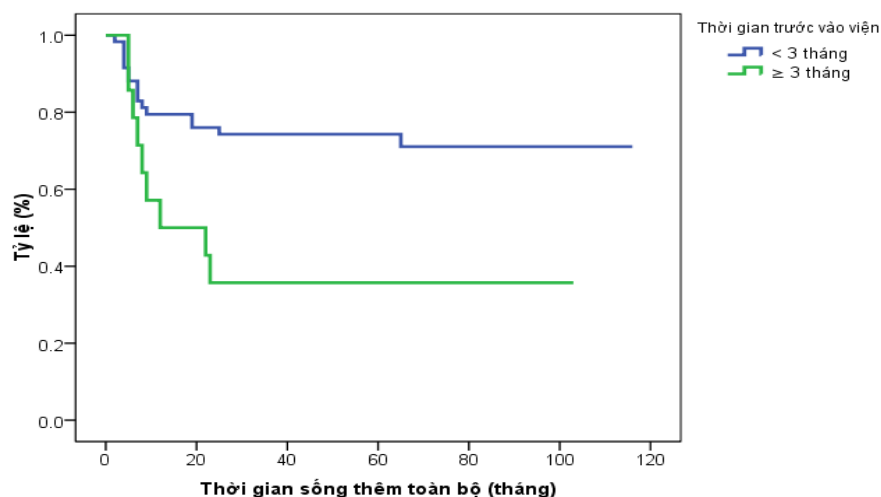


Biểu đồ 3.16. STKB liên quan thời gian khởi bệnh

Nhận xét:

- BN vào viện sớm trước 3 tháng: thời gian STKB trung bình: $84,3 \pm 6,4$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 73,0%.
- BN vào viện muộn sau 3 tháng: thời gian STKB trung bình là $40,1 \pm 12,0$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 36,0%.
- Log Rank = 6,489; $p=0,011$.
- Sự khác biệt về thời gian và tỷ lệ STKB 5 năm của BN vào viện trước 3 tháng so với sau 3 tháng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

STTB theo thời gian khởi bệnh



Biểu đồ 3.17. STTB liên quan thời gian khởi bệnh

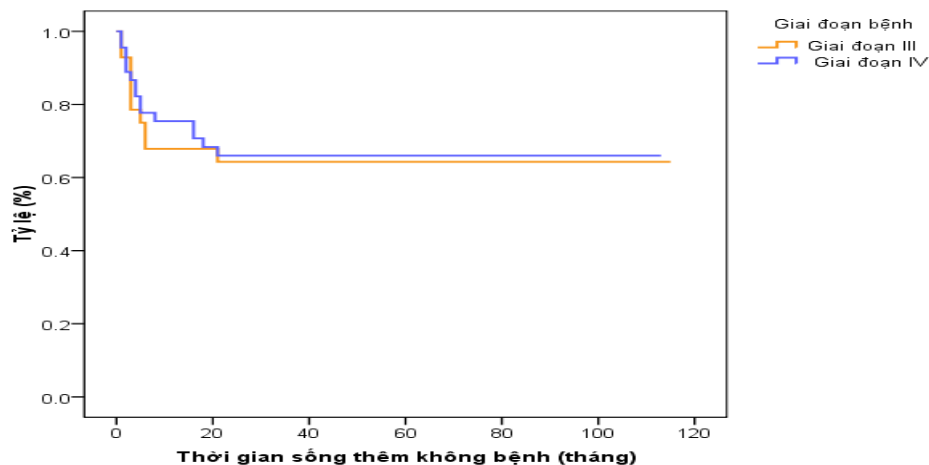
Nhận xét:

- BN vào viện sớm trước 3 tháng: thời gian STTB trung bình: $86,4 \pm 6,3$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 74,0%.

- BN vào viện muộn sau 3 tháng: thời gian STTB trung bình: $43,3 \pm 11,9$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 36%.

- Log Rank = 6,261; $p=0,012$.

- Sự khác biệt về thời gian và tỷ lệ STTB 5 năm của BN vào viện trước 3 tháng so với sau 3 tháng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.4.6.5. STKB, STTB theo giai đoạn bệnh**STKB theo giai đoạn bệnh**

Biểu đồ 3.18. STKB theo giai đoạn

Nhận xét:

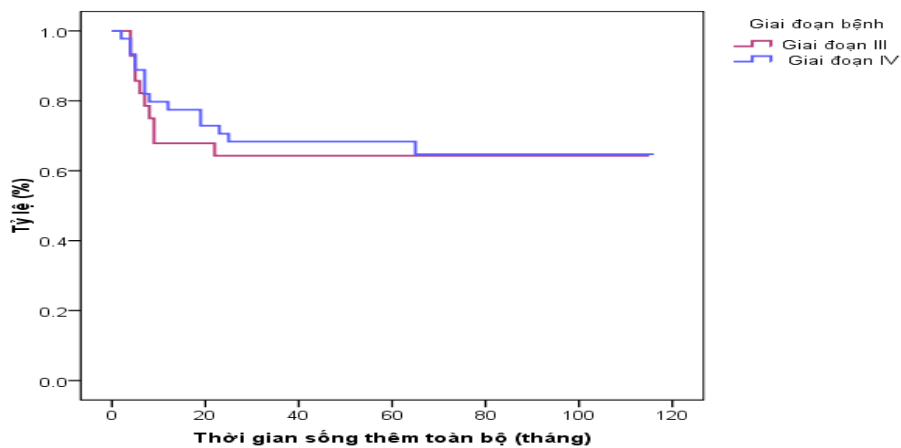
- Giai đoạn III: Thời gian STKB trung bình: $75,0 \pm 10,0$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 64%.

- Giai đoạn IV: Thời gian STKB trung bình: $76,7 \pm 7,6$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 66%.

- Log Rank = 0,054; $p=0,816$.

- Sự khác biệt về thời gian và tỷ lệ STKB giữa giai đoạn III và IV không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

STTB theo giai đoạn bệnh



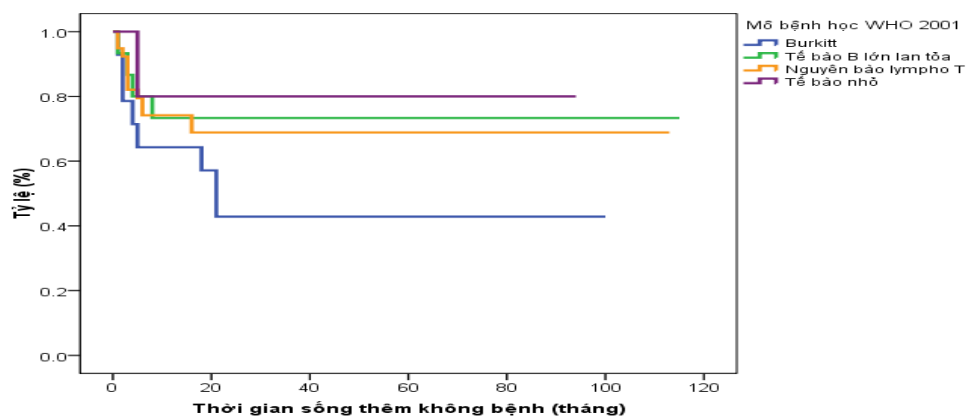
Biểu đồ 3.19. STTB theo giai đoạn

Nhận xét:

- Giai đoạn III: Thời gian STTB trung bình: $76,1 \pm 9,7$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 64%.
- Giai đoạn IV: Thời gian STTB trung bình: $80,0 \pm 7,5$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 68%.
- Log Rank = 0,087; $p=0,768$.
- Sự khác biệt về thời gian và tỷ lệ STTB 5 năm giữa giai đoạn III và IV không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.4.6.6. STKB, STTB theo thể MBH (phân loại WHO 2001)

STKB theo thể MBH



Biểu đồ 3.20. STKB theo thể MBH

Nhận xét:

Thời gian STKB trung bình và tỷ lệ STKB 5 năm của BN có MBH (theo WHO 2001):

- Thể Burkitt: Thời gian STKB trung bình: $47,3 \pm 12,1$ tháng. Tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 43%.

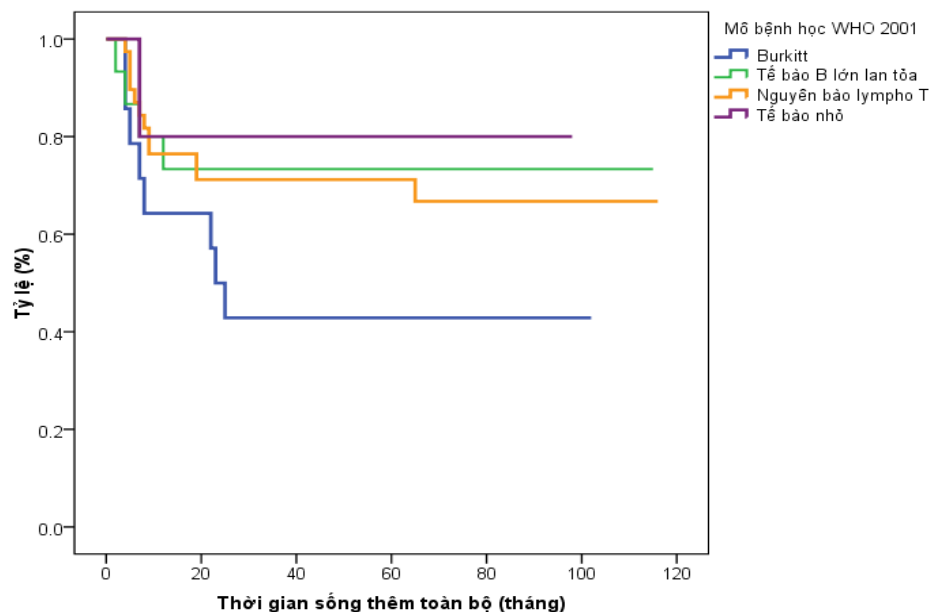
- Thể tế bào B lớn lan tỏa: Thời gian STKB trung bình: $84,6 \pm 12,7$ tháng. Tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 73%.

- Thể nguyên bào lympho: Thời gian STKB trung bình: $79,2 \pm 8,0$ tháng. Tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 69%.

- Thể tế bào nhỏ: Thời gian STKB trung bình: $76,0 \pm 16,0$ tháng. Tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 80%.

- Log Rank = 3,938; $p=0,268$.

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

STTB theo thể MBH

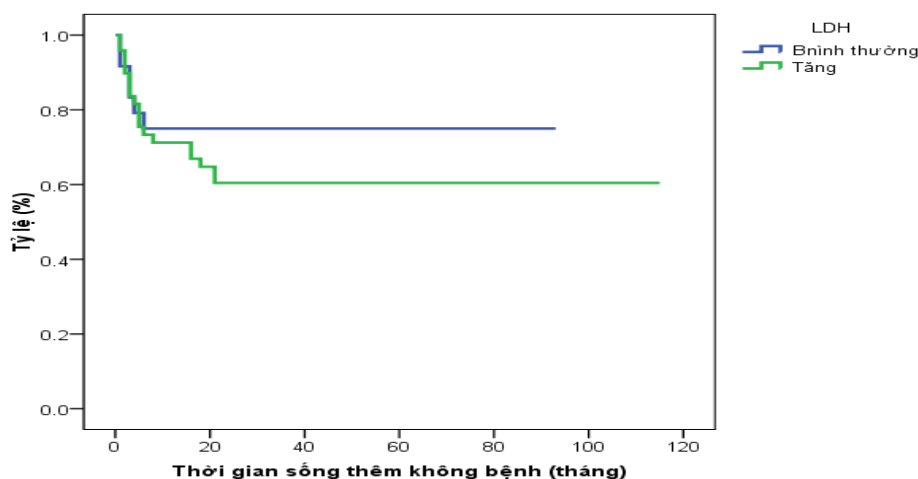
Biểu đồ 3.21. STTB theo thể MBH

Nhận xét: Thời gian STTB trung bình và tỷ lệ STTB 5 năm của BN có MBH:

- Thở Burkitt: Thời gian STTB trung bình: $50,3 \pm 12,0$ tháng. Tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 43%.
- Thở tế bào B lớn lan tỏa: Thời gian STTB trung bình $85,4 \pm 12,4$ tháng. Tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 73%.
- Thở nguyên bào lympho: Thời gian STTB trung bình: $82,4 \pm 8,0$ tháng. Tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 71%.
- Thở tế bào nhỏ: Thời gian STTB trung bình: $79,3 \pm 16,3$ tháng. Tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 80%.
- Log Rank = 3,970; $p=0,265$.
- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.4.6.7. STKB, STTB theo tình trạng LDH huyết thanh

STKB theo tình trạng LDH huyết thanh trước điều trị

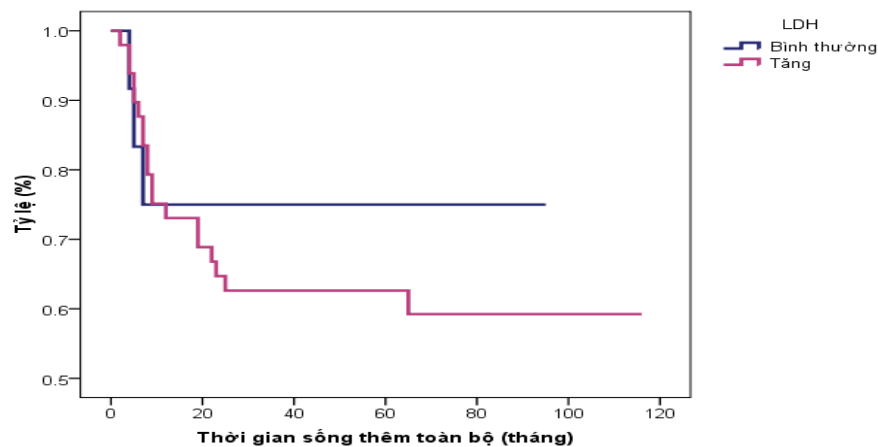


Biểu đồ 3.22. STKB theo LDH huyết thanh

Nhận xét:

- BN có LDH huyết thanh bình thường: thời gian STKB trung bình: $71,8 \pm 7,6$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 75%.
- BN có LDH tăng: thời gian STKB trung bình: $69,8 \pm 7,9$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 60%.
- Log Rank = 1,070; $p=0,31$.
- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

STTB theo tình trạng LDH huyết thanh trước điều trị



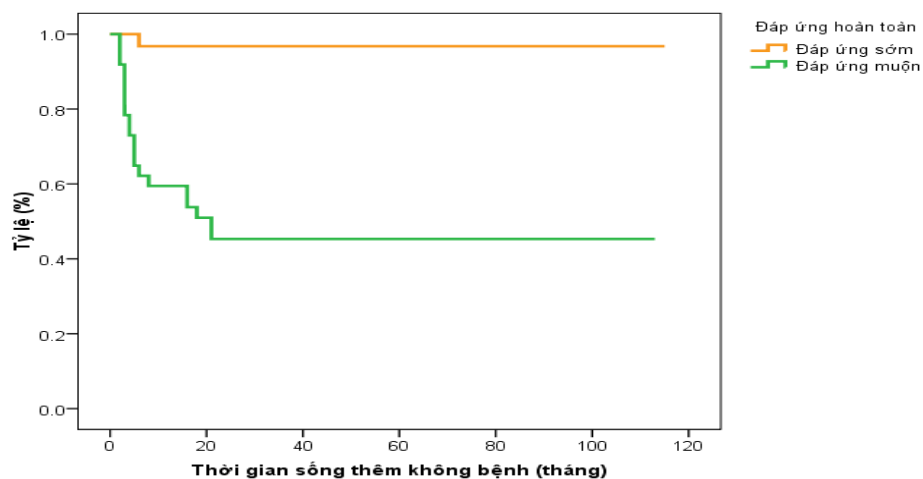
Biểu đồ 3.23. STTB theo LDH huyết thanh

Nhận xét:

- BN có LDH huyết thanh bình thường, thời gian STTB trung bình: $74,6 \pm 7,4$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 75%.
- BN có LDH huyết thanh tăng, thời gian STTB trung bình: $72,0 \pm 7,9$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 63%.
- Log Rank = 0,866; $p=0,352$.
- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.4.6.8. STKB, STTB theo đáp ứng sớm - muộn

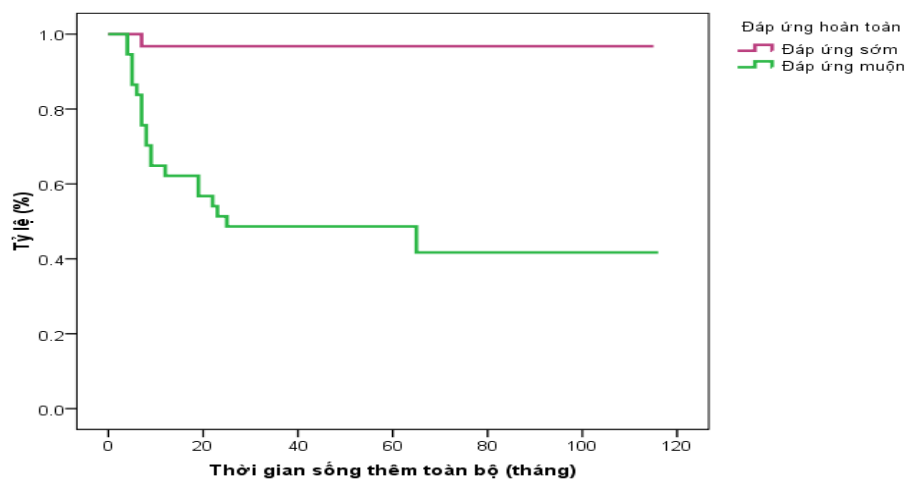
STKB theo đáp ứng sớm – muộn



Biểu đồ 3.24. 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 3.25. 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 $p < 0,05$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Tuổi:

Theo nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi hay gặp nhất của cả nam và nữ đều là 9 – 13 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt về nhóm tuổi cũng không có ý nghĩa thống kê giữa 2 giới ($p=0,74$).

- Tuổi mắc bệnh trung bình chung cả hai giới: $8,5 \pm 3,9$ tuổi.

Bảng 4.1. So sánh tuổi trung bình với các nghiên cứu khác

Tác giả	Tuổi trung bình (năm)
Murphy SB (1989) [12]	10
Reiter A (1999) [13]	9
Sun XF (2006) [14]	8
Salzburg J (2007) [15]	9,37
Müller J (2008) [99]	10,1
Fadoo và cs (2010) [117]	8,4
Ofrat Beyar Katz (2011) [118]	9
Dokmanovic L và cs (2012) [119]	9,2
Ji Sook Kim (2014) [120]	9
Shosuke Sunami (2014) [121]	9,07
Luận án này (2016)	$8,5 \pm 3,9$

Ở Việt Nam, chưa có thống kê đầy đủ tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi của ULAKH trẻ em. Theo Hứa Thị Ngọc Hà (1995), lứa tuổi 1-5 hay gặp nhất (44,3%), tuổi trung bình: 6,9 tuổi [18]. Theo Nguyễn Thị Mai Hương và cs (2002), đỉnh cao gặp ở trẻ 5 tuổi (28,9%) [19]. Có lẽ do các tác giả này nghiên

cứu ở bệnh viện Nhi nên thường gặp trẻ nhỏ tuổi hơn. Theo Trần Chánh Khương và cs (2003), bệnh thường gặp nhất ở lứa tuổi 10-15 tuổi (43,5%) [20], [21], tuổi trung bình: 6,2 tuổi. Theo Phạm Thị Việt Hương (2008), tuổi trung bình: 9,8 tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất: 9-12 tuổi [22].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tất cả các nghiên cứu cho thấy có 2 đỉnh lứa tuổi hay gặp là lứa tuổi 1-5 tuổi và khoảng 9 tuổi. Trung bình là quanh 9 tuổi.

Giới:

Theo nghiên cứu của chúng tôi, trẻ trai chiếm 83,6%, trẻ gái 16,4%, tỷ lệ nam/nữ: 3,9/1. Phù hợp với tất cả các nghiên cứu cho thấy ULAKH gặp ở trẻ trai nhiều hơn trẻ gái.

Bảng 4.2. So sánh tỷ lệ nam/nữ với các nghiên cứu khác

Tác giả	Tỷ lệ nam/nữ
Murphy SB (1989) [12]	2,5/1
Alfred Reiter (1999) [13]	3,5/1
Müller J (2008) [99]	2,6/1
Fadoo (2010) [117]	5,8/1
Ofrat Beyar Katz (2011) [118]	5,5/1
Dokmanovic L (2012) [119]	2,4/1
Ji Sook Kim (2014) [120]	4,7/1
Nguyễn Thị Mai Hương (2002) [17]	2,2/1
Trần Chánh Khương (2003) [18]	2,3/1
Phạm Thị Việt Hương (2008) [20]	3,5/1
Luận án này (2016)	3,9/1

4.2. Đặc điểm lâm sàng

4.2.1. Lý do vào viện

- Với giai đoạn III + IV, lý do vào viện hay gặp nhất là gia đình tự phát hiện u hạch 57 BN (78,1%), lý do hay gặp thứ hai là khó thở 11 BN (15,1%).

Hầu hết các tác giả nghiên cứu trong nước cũng như nước ngoài không đề cập đến lý do vào viện của ULAKH trẻ em. Theo Ji Sook Kim và cs (2014), triệu chứng đầu tiên và cũng là lý do vào viện bao gồm hạch to: 38,2%; đau bụng: 29,4%; sờ thấy khối ổ bụng: 26,5% và khoảng 5,9% vào viện là do các nguyên nhân khác [120].

Giải thích lý do vào viện này là do hầu hết trẻ em Việt Nam không được quan tâm thỏa đáng tình trạng bệnh tật, thường được phát hiện muộn khi xuất hiện u hạch ngoại vi hoặc u hạch rất to thì gia đình mới sờ, phát hiện thấy.

4.2.2. Thời gian khởi bệnh

Đa số BN của chúng tôi được vào viện trong vòng 3 tháng đầu kể từ khi có triệu chứng đầu tiên: Trước 3 tháng: 59 BN (80,8%). Điều này cũng cho thấy tính chất tiến triển nhanh của bệnh. Trung bình đến viện sau $2,5 \pm 5,1$ tháng. Sự khác biệt về thời gian khởi bệnh không có ý nghĩa thống kê khi so sánh giai đoạn III và giai đoạn IV ($p=0,60$).

Theo Márcia Ferreira Pedrosa và cs (2007), nghiên cứu 110 trẻ ULAKH thì thời gian trung bình trước vào viện là $50,2 \pm 55,2$ ngày (trung vị 30 ngày). Có 43 BN (39,1%) đến viện sau 01 tháng khởi bệnh [122]. Nghiên cứu của chúng tôi tương đương nghiên cứu của Geoffrey C Buckle và cs (2013), thời gian trung bình từ lúc có triệu chứng bệnh đến khi nhập viện của trẻ chẩn đoán ULAKH Burkitt ở miền tây Kenya và Uganda là 12,1 tuần (từ 4,9 đến 19,9 tuần) với trẻ Kenya và 12,9 tuần với trẻ Uganda, liên quan đến điều kiện kinh tế xã hội, hiểu biết của người giám hộ trẻ và hệ thống y tế của những vùng này [123]. Theo Budiongo AN và cs (2015), nghiên cứu 63 trẻ

ULAKH, thời gian trung bình từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện là 82 ± 59 ngày, tương đương với kết quả trong luận án này [124].

4.2.3. Phân bố tổn thương

Đa số BN có nhiều vị trí tổn thương, tổn thương đa dạng gồm hạch và u. Theo bảng 3.4, 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.

Theo bảng 3.5., Gan lách to gặp 14 BN (19,2%). Hội chứng chèn ép TM chủ trên có 5 BN (6,8%). Chỉ gặp 1 BN thâm nhiễm TKTW ngay lúc chẩn đoán (1,4%).

Theo Nguyễn Thị Mai Hương (2002), u ổ bụng chiếm 55,3% [19]. Theo Hứa Thị Ngọc Hà (1995), tổn thương ở ổ bụng có 53,9% [16]. Theo Trần Chánh Khương, hạch ổ bụng gặp 22% [18], [19]. Shamberger hồi cứu 53 trường hợp trẻ em ULAKH thể Burkitt thì có 38 trường hợp (71,7%) vị trí nguyên phát trong ổ bụng [60]. Theo Sandlund JT và cs (1996), ULAKH ổ bụng gặp từ 31-40% [40].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương kết quả nghiên cứu của Magrath IT và cs u trung thất gặp 26-30% trường hợp ULAKH trẻ em [40]. Tổn thương trung thất theo Ob Eden và cs: 25-30% [38]. Nguyễn Thị Mai Hương và cs: 23,68% [19]. Trần Chánh Khương: 30% [20], [21]. Theo Cairo và cs: 30% [125]. Theo nghiên cứu của Phạm Thị Việt Hương (2008), BN có hạch trung thất 26,7% và có u trung thất 23,3% [22].

Sandlund JT và cs (1996), Magrath IT và cs (1998), khoảng 75% BN ULAKH nguyên bào lympho sẽ biểu hiện với một khối u trung thất trước, gây khó thở, thở rít, tức ngực, hoặc phù đầu và cổ [40], [41].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ có ULAKH biểu hiện ở xương thấp, chỉ 3 BN (4,1%). Phù hợp với nghiên cứu của Rosenthal H, tỷ lệ xâm lấn xương ngay từ đầu trong ULAKH trẻ em là 6,8% [38]. Xương không phải là vị trí phổ biến có ULAKH trẻ em.

Chúng tôi gặp 1 trường hợp thâm nhiễm TKTW ngay tại thời điểm chẩn đoán (1,4%). Nghiên cứu của Trần Chánh Khương và Nguyễn Thị Mai Hương không gặp trường hợp thâm nhiễm TKTW nào [17], [18], [19]. Theo Sandlund JT, tỷ lệ thâm nhiễm TKTW là 8,09% (36/445 trẻ) [36]. Theo Márky I nghiên cứu 230 trẻ em ULAKH thì thâm nhiễm TKTW lúc chẩn đoán là 5,2% [85]. Trong nghiên cứu của Janina và cs có 111/2086 (5,3%) trẻ em có thâm nhiễm TKTW ngay tại lúc chẩn đoán [126]. Theo Salzburg J và cs thâm nhiễm TKTW lúc chẩn đoán là 5,9% (141/2381 trẻ) và có liên quan đến giai đoạn tiến triển của bệnh [42]. Theo Dokmanovic L (2012), thâm nhiễm TKTW ngay từ lúc chẩn đoán gặp 1,8% [119]. Tỷ lệ thâm nhiễm TKTW ngay lúc chẩn đoán trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài có lẽ do BN của chúng tôi không được chụp cộng hưởng từ và xét nghiệm dịch não tủy đồng loạt, nên không phát hiện thâm nhiễm TKTW được khi không biểu hiện lâm sàng rõ ràng.

Theo Müller J và cs (2008), tổn thương ở ổ bụng: 33%, trung thất: 23%, đầu cổ: 23%, hạch ngoài vi: 10% và các vị trí khác: 11% [99].

Theo Dokmanovic L và cs (2012), phân bố tổn thương ở ổ bụng: 35,1%; trung thất: 24,6%; đầu cổ: 21%; hạch ngoài vi: 8,8%; còn lại các vị trí khác: 10,5%; tràn dịch màng phổi: 17,5%; cổ chướng gặp 7% [119]. Theo bảng 3.5., chúng tôi gặp tỷ lệ tràn dịch màng phổi là 5,9%, cổ chướng 3,5%. Báo cáo của Ji Sook Kim và cs (2014) cũng cho thấy vị trí tổn thương hay gặp là ổ bụng (44,1%), tiếp theo là đầu cổ (32,4%), và trung thất (20,6%) [120].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng như hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy biểu hiện lâm sàng ULAKH trẻ em thường lan tràn nhiều vị trí, nhiều cơ quan. Vị trí hay gặp là ổ bụng, trung thất, tủy xương. Hạch đầu mặt cổ hay gặp nhất so với các vị trí hạch khác. Các vị trí ít gặp như xương, da, buồng trứng, tinh hoàn...

4.2.4. Ảnh hưởng của bệnh đối với toàn thân

Theo bảng 3.6., biểu hiện toàn thân thường rõ rệt với thiếu máu, gầy sút, hội chứng B lần lượt chiếm 63,0%; 65,8%; 74,0%.

Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Laver JH và cs (2005), trên 180 trẻ ULAKH, gầy sút và hội chứng B có ở 122 BN (67,8%) [127]. Theo Márcia Ferreira Pedrosa và cs (2007), nghiên cứu 110 trẻ ULAKH, tình trạng toàn thân gầy sút suy dinh dưỡng chiếm 22,7% [122]. Điều này cho thấy ULAKH trẻ em là bệnh có mức độ lan tràn nhanh, tổn thương nhiều vị trí, cơ quan trong cơ thể dẫn tới tình trạng toàn thân nặng nề.

Burkhart B (2011) gặp BN có hội chứng B ít hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (37%), có lẽ do tác giả này nghiên cứu trên 378 thanh thiếu niên là những đối tượng lớn hơn, có sức khỏe hơn so với nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả trẻ bé và thanh thiếu niên ≤ 16 tuổi [128].

Chúng tôi gặp hội chứng tan hủy u ngay lúc chẩn đoán 5 BN (6,8%). Theo Huang S và cs (2011), nghiên cứu 103 trẻ thì có 18 BN (17,5%) bị hội chứng tan hủy u. Cả 18 BN đều có bệnh ở giai đoạn III hoặc IV, đều có u kích thước lớn, 7 BN trong số đó được phát hiện là có blasts trong tủy xương $>25\%$ (38,9%) và đều có nồng độ LDH huyết thanh > 1000 U/L. Sở dĩ Huang S gặp tỷ lệ tan hủy u cao hơn vì tác giả này nghiên cứu về ULAKH Burkitt, là thể ác tính cao nhất, có thời gian nhân đôi tế bào nhanh nhất (24 giờ) [129]. Theo Betül Sevinir và cs (2010), nghiên cứu trên 113 BN ULAKH trẻ em, hội chứng tan hủy u gặp 18 BN (15,9%) [130], tỷ lệ này cao hơn trong nghiên cứu

của chúng tôi có lẽ do BN được xét nghiệm điện giải đồ, acid uric thường quy nên phát hiện được triệu chứng của hội chứng tan hủy u được nhiều hơn.

4.2.5. Tỷ lệ giai đoạn bệnh

Bảng 4.3. So sánh tỷ lệ (%) giai đoạn bệnh với một số nghiên cứu

Tỷ lệ giai đoạn Tác giả	I	II	III	IV
Murphy SB (1980) [43]	18	21	43	18
Patte C (1991) [131]	41		40	19
Friedberg JW (2003)	25		50	25
T C Khương (2003) [18]	15		35	30
N T Mai Hương (2002) [19]	0	23,7	60,5	15,8
Müller J (2008) [99]	12	28	40	20
Dokmanovic L (2012) [119]	14	12,3	57,9	15,8
Ji Sook Kim (2014) [120]	5,9	14,7	52,9	26,5
Luận án này (2016)			38,4	61,6

Đa số BN của chúng tôi đến bệnh viện ở giai đoạn bệnh lan tràn, giai đoạn III, IV lần lượt chiếm 38,4%; 61,6%. Phù hợp với tất cả các nghiên cứu cho thấy đa số bệnh ở giai đoạn muộn.

4.3. Đặc điểm MBH

4.3.1. Phân loại MBH theo WF 1982

Nhìn vào bảng 3.7, 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%. Chỉ có 9,6% trẻ có MBH ác tính thấp theo phân loại của WF 1982. Phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả khác.

Mizugami T và cs (1988) nghiên cứu phân loại lại 58 BN trẻ em dưới 15 tuổi từ 1976 đến 1986 ở Kanto. Có 48 trường hợp chẩn đoán ULAKH.

Phân loại MBH theo WF 1982: thể nguyên bào lympho hay gặp nhất chiếm 54,2%, thể tế bào lớn hay gặp thứ hai chiếm 22,9%, Burkitt chiếm 14,5%, còn lại là các thể khác [132].

Theo Murphy SB (1989), nghiên cứu 338 trường hợp thấy theo WF 1982 thì thể lan toả tế bào lớn chủ yếu là typ nguyên bào miễn dịch 26,3%; thể nguyên bào lympho 28,1%; thể lan toả tế bào nhỏ nhân không khía (không biệt hoá, Burkitt hoặc không Burkitt) 38,8%; chỉ 6,8% là các thể khác [12].

Davison AM và cs (1992) nghiên cứu phân loại MBH theo WF 1982 trên 43 trẻ em chẩn đoán ULAKH, kết quả: thể nguyên bào lympho cũng là thể hay gặp nhất có 17/43 BN (39,5%); thể tế bào nhỏ nhân không khía có 15/43 BN (34,9%); và u lympho tế bào lớn có 4/43 BN (9,3%); còn lại các thể khác 7/43 (16,3%) [133].

Theo Reiter A (1995) nghiên cứu trên 302 trẻ em từ 10/1986 đến 3/1990 phân loại theo WF 1982 thì có 50% là ULAKH Burkitt; 24% thể nguyên bào lympho; 18% thể lan toả tế bào lớn và 8% trẻ ULAKH không phân loại thêm được [134].

Theo Nguyễn Thị Mai Hương (2002), phân loại theo WF 1982, thể lan toả tế bào lớn chiếm 15,79%; thể nguyên bào miễn dịch 5,26%; thể nguyên bào lympho 10,53% và thể tế bào nhỏ nhân không khía 15,79% [17].

Theo Trần Chánh Khương (2003), phân loại theo WF 1982 trên 62 BN cho thấy độ ác tính cao chiếm 83,9% trong đó thể nguyên bào lympho chiếm cao nhất 54,9%; thể nguyên bào miễn dịch tế bào lớn 19,4%; thể tế bào nhỏ nhân không khía 9,6% [18].

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 toả 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 [135].

4.3.2. Phân loại MBH theo WHO 2001

Theo bảng 3.8, ở giai đoạn III+IV, thể MBH hay gặp nhất là nguyên bào lympho 39 BN (53,4%), tiếp theo là thể tế bào lớn lan tỏa 15 BN (20,5%), thể Burkitt 14 BN (19,2%). Ít gặp thể tế bào nhỏ và thể tế bào lớn bất thực sản.

Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Murphy SB và cs (1989), thể nguyên bào lympho chiếm 28,1% [12], phù hợp với nghiên cứu của Neth O, Seidemann K và cs (2000): thể nguyên bào lympho chiếm 30% [136]. 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% [137]. 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% [95]. 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% [138]. 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% [139]. 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%) [140]. 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%) [141]. RT Yaqa 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 [142]. Theo Minipadam MT và cs (2011) nghiên cứu 252 BN tuổi dưới 20 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 [143]. Wang J (2012) hồi cứu bệnh án 213 BN 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 [144].

Như vậy đặc điểm MBH ULAKH trẻ em trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như đặc điểm trong tất cả các nghiên cứu, cho thấy đa số ULAKH trẻ em có thể MBH ác tính cao. Đối chiếu cách phân loại MBH theo WF 1982 và theo WHO 2001 cho thấy cách phân loại MBH theo WF 1982 là không phù hợp. Có 7 BN (9,6%) thể MBH ác tính thấp không tương xứng với lâm sàng bệnh tiến triển nặng, giai đoạn muộn. Khi đem bệnh phẩm nhuộm hóa mô miễn dịch, phân loại lại theo WHO 2001 thì đều thành thể MBH ác tính cao. Khi phân loại theo WHO 2001 hay gặp là thể nguyên bào lympho, Burkitt, lan tỏa tế bào bào lớn và thể tế bào nhỏ. Ít gặp ULAKH trẻ em có thể MBH ác tính thấp.

4.3.3. Phân nhóm nguồn gốc tế bào

ULAKH trẻ em có nguồn gốc tế bào phong phú.

Bảng 4.4. So sánh tỷ lệ nguồn gốc tế bào theo một số tác giả

Tác giả	Nguồn gốc tế bào	Tỷ lệ (%)
Murphy và cs (1989) [12]	B	51,5
	T	42
	Không B, không T	6,5
Coccia và cs (1990) [38]	B	27
	T	73
Quinn và cs (1993) [38]	B	46
	T	54
Bernard và cs (1998) [38]	B	36
	T	56
	Không B, không T	8
Crist và cs (1999) [38]	B	45
	T	51
	Không B, không T	14
N T Mai Hương (2002) [11]	B	54,5
	T	36,4
	Không xác định	9,1
Márky I (2004) [85]	B	53
	Tiền B, tiền T	33
	Khác	14
Wröbel G (2004) [145]	B	58
	T	34
	Khác	8
Gualco G (2010) [146]	B	81
	T	19
Luận án này (2016)	B	43,8
	T	49,4
	Không xác định	4,1
	Không làm	2,7

4.4. Tình trạng tủy trước điều trị

Theo biểu đồ 3.3., nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tủy có thâm nhiễm tế bào ác tính chiếm 60,3% ; tủy bình thường chiếm 39,7%. Kết quả của chúng tôi cao hơn theo Nguyễn Thị Mai Hương (2002): thâm nhiễm tủy 20,7% [17]. Theo Murphy SB (1989): thâm nhiễm tủy 18% [12]. Theo Alfred Reiter (1999): thâm nhiễm tủy 19% [13]. Theo Trần Chánh Khương (2003): thâm nhiễm tủy 31,6% [18], [19]. Có lẽ do chúng tôi đã chọc hút tủy đồ thường quy cho tất cả các BN nên phát hiện thâm nhiễm tủy nhiều hơn và bệnh viện của chúng tôi là tuyến cuối cùng nên nhiều BN đến trong tình trạng bệnh giai đoạn muộn hơn.

4.5. Nồng độ LDH huyết thanh

Trong 73 BN nghiên cứu, ở giai đoạn lan tràn, LDH tăng trong 49 BN (67,1%). Trong đó, LDH tăng vừa 27 BN (55,1%), tăng cao 22 BN (44,9%). Kết quả của chúng tôi cao hơn theo nghiên cứu của Márcia Ferreira Pedrosa và cs (2007), tỷ lệ LDH tăng chiếm 33% [122]. Kết quả này cũng cao hơn kết quả nghiên cứu của Burkhardt B (2011) có 35% BN tăng LDH huyết thanh [127]. Kết quả của chúng tôi cũng cao hơn kết quả nghiên cứu của Betül Sevinir và cs (2011), nghiên cứu trên 113 BN trẻ em ULAKH, tỷ lệ LDH huyết thanh tăng gấp trong 64 BN (56,6%) [128]. Ji Sook Kim và cs (2014) nghiên cứu 34 BN thì tỷ lệ LDH huyết thanh tăng chiếm 66,6%, LDH huyết thanh bình thường chiếm 33,4% [120].

4.6. Kết quả điều trị

4.6.1. Tỷ lệ ĐUHT sau pha tấn công

Chúng tôi có 73 BN điều trị phác đồ NHL – BFM 90, theo bảng 3.11., tỷ lệ ĐUHT sau pha tấn công đạt 94,5%.

Bảng 4.5. So sánh tỷ lệ ĐUHT sau pha tấn công giữa các nghiên cứu

Tác giả	Số BN nghiên cứu	Tỷ lệ ĐUHT (%)
Kavan (1999) [94]	54	92,6
Reiter A (2000) [95]	101	79,2
Sun XF (2004) [147]	20	90
Sun XF (2006) [14]	55	83
Sun XF (2007) [97]	31	83,3
Müller J (2008) [99]	230	84
Sun XF (2009) [148]	18	83,3
Meng JH (2012) [101]	24	83,3
Dokmanovic L(2012) [119]	57	93
Jin L (2012) [149]	112	100
Luận án này (2016)	73	94,5

Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy kết quả của ULAKH trẻ em khi điều trị với phác đồ NHL - BFM 90 đạt tỷ lệ ĐUHT rất cao, từ hơn 80% tới 100%. Nghiên cứu của chúng tôi với 73 BN, ĐUHT 94,5% tương đương kết quả của các trung tâm điều trị ung thư trẻ em trong khu vực và trên thế giới.

Theo biểu đồ 3.4. BN nam đạt ĐUHT 82,6%; BN nữ đạt 17,4%. Tuy nhiên sự khác biệt về ĐUHT, không ĐUHT theo giới không có ý nghĩa thống kê ($p=0,36$).

Theo bảng 3.12 khác biệt về tỷ lệ ĐUHT theo lứa tuổi trong nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê ($p=0,89$), mặc dù lứa tuổi có vẻ đạt ĐUHT cao nhất là từ 9-13 tuổi.

Bảng 3.13., tỷ lệ ĐUHT ở nhóm đến viện sớm < 3 tháng là 94,9%, trong khi tỷ lệ ĐUHT ở nhóm đến viện muộn ≥ 3 tháng là 92,9%. Sự khác biệt về tỷ lệ ĐUHT của BN đến sớm < 3 tháng khi so sánh với của BN đến

bệnh viện muộn ≥ 3 tháng có ý nghĩa thống kê ($p=0,045$). Điều này gợi ý kết quả điều trị sẽ khác biệt tùy thuộc vào việc BN đến viện sớm hay muộn. Hiện nay chưa có tác giả nào đề cập so sánh tỷ lệ đáp ứng điều trị với thời gian khởi bệnh.

Bảng 3.14., cho thấy tỷ lệ đạt ĐUHT khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm BN có LDH huyết thanh tăng so với BN có LDH huyết thanh bình thường ($p=0,59$).

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ ĐUHT của các thể MBH khác nhau khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,93$). Không có nghiên cứu nào đề cập đến mối liên quan giữa đáp ứng với phác đồ NHL - BFM 90 trong ULAKH trẻ em với các yếu tố như giới, nhóm tuổi, giai đoạn bệnh và nồng độ LDH huyết thanh. Tuy nhiên qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy những yếu tố này không có ý nghĩa tiên lượng dự báo kết quả đáp ứng với điều trị ngoài thời gian trễ đến bệnh viện càng sớm càng tốt.

Tỷ lệ ĐUHT sớm theo nghiên cứu của chúng tôi: trong 69 BN đạt ĐUHT, có 32 BN ĐUHT sớm trước 33 ngày pha tấn công (46,4%) và 37 BN ĐUHT muộn sau 33 ngày pha tấn 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 này thấp hơn nghiên cứu của Ofrat Beyar Katz và cs (2011), tỷ lệ ĐUHT sớm trước 33 ngày pha tấn công đạt 97,3%; ĐUHT muộn sau 33 ngày 2,7%. Có lẽ do Ofrat Beyar Katz nghiên cứu trên 37 BN ULAKH có thể MBH đồng nhất là thể nguyên bào lympho, giai đoạn cả sớm và muộn [118]. Điều này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Zhang Yu-tong và cs (2014), tỷ lệ ĐUHT sớm trước 33 ngày pha tấn công là 94% cũng có lẽ do đối tượng nghiên cứu đồng nhất là ULAKH thể nguyên bào lympho [150].

Theo bảng 3.17; 3.18; 3.19; tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn ở mỗi giới khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,36$), tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn khác biệt

không có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa các lứa tuổi ($p=0,16$), tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn không khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhau trong mỗi nhóm theo thời gian khởi bệnh ($p=0,30$). Không có nghiên cứu nào đề cập đến mối liên quan giữa tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn với các yếu tố như giới, nhóm tuổi, thời gian khởi bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các yếu tố này cũng không có ý nghĩa tiên lượng dự báo khả năng ĐUHT sớm - muộn.

Theo bảng 3.20; 3.21 tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn khác nhau không có ý nghĩa thống kê trong mỗi nhóm có LDH huyết thanh bình thường hoặc tăng ($p=0,90$), tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhau trong mỗi nhóm có thể MBH khác nhau ($p=0,61$). Các tác giả nghiên cứu khác cũng không đề cập đến mối liên quan giữa tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn với nồng độ LDH huyết thanh và thể MBH. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy hai xét nghiệm này không có ý nghĩa tiên lượng dự đoán ĐUHT sớm - muộn với phác đồ điều trị.

4.6.2. Độc tính liên quan đến phác đồ điều trị

Theo bảng 3.22, 3.23, 3.24 độc tính của phác đồ NHL - BFM 90 trên 73 BN trong nghiên cứu của chúng tôi gồm: 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.

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

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.

Theo nghiên cứu của Kavan P và cs (1999), 100% BN gặp độc tính huyết học độ 3 + 4 nhưng dung nạp được, trong đó có 4 BN tử vong do độc tính liên quan đến điều trị trong lúc thoái lui hoàn toàn. Cả 4 BN này đều suy tủy độ 4, trong đó 2 BN sốc nhiễm trùng nhiễm độc, 1 BN suy hô hấp do viêm phổi nặng và 1 BN viêm màng não mủ [94].

Theo Alfred Reiter và cs (1999), nghiên cứu trên 413 trẻ được điều trị phác đồ NHL - BFM 90 độc tính ngoài suy tủy thì viêm niêm mạc là độc tính hàng đầu của phác đồ này và liên quan đến liều Methotrexate. Viêm niêm mạc độ ≥ 2 xảy ra 12%, 19%, 47%, 48%, và 13% lần lượt qua các pha điều trị. Sốt hạ BC ở các pha điều trị lần lượt chiếm 7%; 12%; 7%; 37%; 31% và 24%. 9 BN chết vì nhiễm trùng huyết và viêm ruột [13]. Số liệu này thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi do tác giả đã kiểm soát được nồng độ Methotrexate trong máu nhờ có xét nghiệm đo nồng độ Methotrexate trong máu trong suốt quá trình truyền và 3-4 ngày sau truyền và điều chỉnh liều Leucovorin giải cứu.

Theo nghiên cứu của Reiter A (2000), không có BN nào tử vong do độc tính liên quan đến điều trị. Độc tính lâu dài có 1 BN mắc bạch cầu cấp dòng tủy sau 6 năm chẩn đoán ULAKH nguyên bào lympho T [95].

Theo Sun XF và cs (2004), nghiên cứu 20 BN chẩn đoán ULAKH nguyên bào lympho T, điều trị phác đồ NHL-BFM 90 cải biên, tất cả BN đều suy tủy độ 3-4 trong pha tấn công và tái tấn công, nhưng có thể kiểm soát được [147]. Mức độ độc tính này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Burkhardt B và cs (2006) báo cáo kết quả điều trị 109 trẻ chẩn đoán ULAKH nguyên bào lympho giai đoạn III hoặc IV chưa thâm nhiễm hệ TKTW điều trị bằng phác đồ NHL - BFM 90 tại 76 trung tâm của Austria,

Đức, và Thụy Sĩ từ 4/1995 đến 3/2001. Hầu hết hạ BC độ 3 + 4, nhưng không có BN tử vong do độc tính liên quan đến điều trị [75].

Sun XF và cs (2007) nghiên cứu kết quả điều trị 36 BN ULAKH nguyên bào lympho 3 đến 18 tuổi. Độc tính liên quan đến điều trị: 2 BN tử vong trong pha tấn công trong đó 1 BN sốc nhiễm nấm và 1 BN xuất huyết não. Độc tính chủ yếu là suy tủy nhưng chấp nhận được và kiểm soát được [97].

Cũng theo Sun XF và cs (2007) nghiên cứu 31 BN dưới 20 tuổi chẩn đoán u lympho Burkitt từ 10/1999 đến 11/2006, hầu hết BN bị suy tủy độ 3-4 và hồi phục được nhờ chăm sóc hỗ trợ tích cực [97].

Sun XF và cs (2008) báo cáo nghiên cứu gồm 60 BN trẻ em dưới 18 tuổi chẩn đoán ULAKH nguyên bào lympho từ 3/1998 đến 11/2006 được điều trị bằng phác đồ NHL - BFM 90. Có 3 BN tử vong do độc tính liên quan hoá chất trong pha tấn công. Còn 57 BN tiếp tục điều trị. Độc tính liên quan đến điều trị trên huyết học xảy ra ở tất cả BN. 6 BN nhiễm trùng trong đó dẫn tới tử vong 2 BN. 1 BN tử vong do xuất huyết não. 2 BN tiểu đường thứ phát, 1 BN bị chảy máu dạ dày do uống dexamethason, 1 BN viêm tụy cấp và 1 BN hoại tử xương [151].

Theo Luận văn thạc sỹ của Phạm Thị Việt Hương (2008), nghiên cứu 23 trẻ em chẩn đoán ULAKH giai đoạn III+IV được điều trị tiên cứu với phác đồ NHL-BFM 90. Trong pha tấn công, độc tính hạ BC, BCTT ở mức độ nặng. Hạ BC độ 3+4 chiếm 60,8% (14/23 BN), hạ BCTT độ 3+4 chiếm 69,6% (16/23 BN). Độc tính với Hb độ 3+4 chiếm 39,1% (9/23 BN). Độc tính với TC mức độ nhẹ là chủ yếu. - Độc tính trên chức năng gan: Không gặp BN nào tăng men gan độ 4. Tăng SGOT độ 1, 2, 3 gặp mỗi độ 5 BN ($p < 0,05$). Tăng SGPT độ 1, 2, 3 lần lượt gặp 7, 4, 5 BN ($p < 0,05$).

Độc tính trên chức năng thận: Không có BN nào tăng ure, creatinin độ 2, đa số xét nghiệm bình thường. Chỉ gặp 7 BN tăng nồng độ ure huyết thanh độ 1

($p < 0,05$) và 5 BN tăng nồng độ creatinin huyết thanh độ 1 ($p < 0,05$). Độc tính trên hệ tiêu hoá: + Nôn độ 1 có 13 BN (56,5%), độ 2 có 8 BN (34,8%), độ 3 có 1 BN (4,3%), không BN nào nôn độ 4. + Viêm miệng: Chỉ gặp viêm miệng mức độ nhẹ, 4 BN độ 1, 6 BN độ 2, không gặp trường hợp nào viêm miệng độ 3, 4. +Ỉa chảy: Chỉ có 1 BN ỉa chảy độ 1 ($p > 0,05$). - Xuất huyết: Không BN nào bị xuất huyết trên lâm sàng. - Rụng tóc: Tất cả BN bị rụng tóc toàn bộ sau 1 tháng đầu điều trị. - Dị ứng: Chỉ gặp 1 BN dị ứng với L'asparaginase, mức độ dị ứng nặng buộc phải bỏ thuốc này do BN có tiền sử dị ứng nặng với nhiều thuốc. Đến thời điểm kết thúc nghiên cứu có 1 trường hợp tử vong do độc tính hạ BCTT và TC độ 4 trong giai đoạn điều trị củng cố [20].

Theo Sun XF và cs (2009), nghiên cứu 18 trẻ dưới 16 tuổi chẩn đoán ULAKH bất thực sản tế bào T được điều trị từ 10/2002 đến 1/2008 bằng phác đồ B-NHL-BFM-90 cải biên. Hầu hết BN chịu độc tính suy tủy độ 3-4 và hồi phục sau khi được chăm sóc hỗ trợ tích cực [148].

Zhen ZJ và cs (2009), nghiên cứu tỷ lệ, vị trí, tác nhân gây nhiễm trùng liên quan đến phác đồ NHL - BFM 90. Nhiễm trùng là tác dụng phụ không mong muốn hay gặp nhất của phác đồ này, ảnh hưởng đến hiệu quả và tiên lượng nếu không được can thiệp thỏa đáng. Nghiên cứu bao gồm 104 trẻ em và thanh thiếu niên chẩn đoán ULAKH nguyên bào lympho. Mối liên quan giữa hóa trị, suy tủy và nhiễm trùng được phân tích. Kết quả: Tỷ lệ nhiễm trùng trong pha tấn công Ia, Ib và pha tái tấn công IIa, IIb lần lượt là 52,5%; 60,7% và 48,6%; 28,2%. Tỷ lệ nhiễm trùng trong pha củng cố đối với BN nguy cơ thấp và trung bình là 17,2% và BN nguy cơ cao là 100%. Tổng cộng có 302 đợt nhiễm trùng xảy ra. 167 đợt nhiễm trùng (55,3%) được ghi lại vị trí, chủ yếu là nhiễm trùng đường hô hấp. 95 đợt nhiễm trùng (31,5%) được ghi nhận tác nhân gây bệnh, chủ yếu là nhiễm vi khuẩn Gram âm. Nhiễm trùng của 262 đợt (86,8%) là hậu quả của suy tủy. Sau điều trị chống nhiễm

trùng, 296 đợt được chữa khỏi, 2 trường hợp tử vong do sốc nhiễm trùng nhiễm độc [152].

Theo Fadoo và cs (2010), nghiên cứu 37 BN ULAKH nguyên bào lympho được điều trị phác đồ NHL - BFM 90, chết do độc tính điều trị là 1 BN ở pha tái tấn công, không có độc tính trên thận, độc tính thần kinh thì có 1 BN co giật. 1 BN bị huyết khối tĩnh mạch xoang, 1 BN nhồi máu cơ tim thoáng qua. Độc tính nhiễm trùng có 1 BN nhiễm liên cầu tan huyết, 1 BN sốc nhiễm trùng cấy máu âm tính nhưng hồi phục ngay sau khi được lấy buồng tim truyền trung tâm ra. Ở pha duy trì, 1 BN nhiễm virus herpes zoster. Độc tính dạ dày ruột: 1 BN viêm tụy cấp và nang giả tụy nhưng không có biến chứng nặng và phải ngừng asparaginase [117].

Ofrat Beyar Katz và cs (2011) nghiên cứu kết quả điều trị 37 BN trẻ em chẩn đoán ULAKH từ 1/1999 đến 12/2006, tại 6 trung tâm Ung thư trẻ em của Israel. Tất cả BN được điều trị theo phác đồ NHL - BFM 90. Tử vong do độc tính liên quan đến điều trị gặp 1 BN, BN này suy tủy nặng trong pha tái tấn công, nhập viện điều trị, bị xuất huyết phổi và tử vong do suy hô hấp. Không ghi nhận BN nào có độc tính trên thận. Độc tính thần kinh gặp 1 BN trong pha tấn công, 1 BN trong pha duy trì. Độc tính huyết khối tĩnh mạch gặp 1 BN trong pha tấn công. Độc tính nhiễm trùng gặp 1 BN trong pha tấn công [118].

Meng JH (2012) báo cáo kết quả điều trị 24 trẻ em chẩn đoán ULAKH tế bào B trưởng thành (bao gồm Burkitt và lan tỏa tế bào B lớn) điều trị từ 1/2005 đến 12/2008 bằng phác đồ BFM 90. Độc tính chủ yếu là suy tủy và viêm niêm mạc nhưng có thể dung nạp được và kiểm soát được [101].

Jin L và cs (2012), nghiên cứu 112 trẻ em được chẩn đoán ULAKH nguyên bào lympho từ 1/2003 đến 12/2009 ở trung tâm Huyết học bệnh viện trẻ em Beijing điều trị bằng phác đồ BCH-LBL-2003, là cải biên phác đồ

BFM-90. Theo dõi trung bình 29 tháng (từ 1 đến 90 tháng). 100% BN đều bị độc tính huyết học liên quan đến điều trị độ 3-4. Phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Tác dụng phụ liên quan đến điều trị dung nạp được [149].

Chen Y, Sun XF và cs (2013) nghiên cứu 76 trẻ em mới được chẩn đoán ULAKH tế bào B lớn lan tỏa điều trị ở trung tâm Ung thư Đại học Sun Yat-sen từ 2/2000 đến 5/2011. Giai đoạn I/II có 28 BN (36,8%), giai đoạn III/IV có 48 BN (63,2%). Theo dõi trung bình 43 tháng (4-106 tháng). Có 6 BN tử vong: 1 do độc tính liên quan đến hóa chất, 4 do khối u trong 2,5 năm, và 1 không do các yếu tố liên quan đến khối u [102].

Sun XF và cs (2013), nghiên cứu kết quả điều trị 138 BN trẻ em chẩn đoán ULAKH thể Burkitt (82 BN) và ULAKH lan tỏa tế bào B lớn (56 BN) điều trị bằng phác đồ NHL-BFM 90. Theo dõi trung bình 50 tháng (1-158 tháng), tổng số có 19 BN tử vong do bệnh. Độc tính chủ yếu là suy tủy nhưng dung nạp và kiểm soát được [153].

Theo Zhang Yu-tong và cs (2014), nghiên cứu kết quả điều trị 57 BN chẩn đoán ULAKH nguyên bào lympho trong đó 31 BN với phác đồ NHL-BFM 95 (là phác đồ NHL-BFM 90 cải biên thay L'asparaginase bằng pegaspargase), còn lại 23 BN điều trị với L'asparaginase. Độc tính điều trị cả 57 BN (100%) suy tủy độ 4 cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, dị ứng độ 3 có 6 BN (10,5%) trong đó 5 BN dị ứng độ 3 với L'asparaginase và 1 BN dị ứng độ 3 với Pegaspargase, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,032$. Độc tính viêm tụy độ 2 gặp 4 BN (7%), không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa L'asparaginase và Pegaspargase. Rối loạn đông máu độ 2 gặp 6 BN (10,51%) [150].

Chúng tôi gặp hội chứng ly giải 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%). Cao hơn kết quả của Zhang Yu-tong và cs (2014).

Hầu như các báo cáo đều cho thấy phác đồ NHL - BFM 90 có độc tính trên huyết học độ 3,4 nhưng dung nạp và kiểm soát được. Pha tấn công, hay gặp độc tính hạ BC, BCTT nặng. Pha củng cố, do phác đồ có truyền Methotrexate liều cao nên một số tác giả đã đề cập đến tác dụng phụ không mong muốn của Methotrexate liều cao. Kiểm hóa nước tiểu được sử dụng nhằm dự phòng độc tính trên thận trong khi truyền Methotrexate liều cao. Mikkelsen TS và cs (2014) đã nghiên cứu 47 BN với tuổi trung bình 4,9 tuổi. Thời gian truyền dịch trước không có hiệu quả trên độc tính với thận do Methotrexate liều cao xảy ra ở 18,5% trong số tất cả các trường hợp truyền Methotrexate liều 5 g/m² và ở 40,0% tất cả các trường hợp truyền Methotrexate liều 8 g/m². Thời gian truyền dịch trước đó cũng không tác động đến thanh thải Methotrexate toàn thân. Vì vậy, nghiên cứu kết luận việc truyền dịch trước 4 giờ không làm giảm nguy cơ độc tính trên thận hoặc thanh thải muon sau khi truyền Methotrexate liều 5-8 g/m² [154].

Theo Yan Xie và cs (2015), nghiên cứu trên 57 BN thanh niên và người lớn chẩn đoán ULAKH nguyên bào lympho điều trị với phác đồ NHL - BFM 90, độc tính trên huyết học độ 3 + 4 cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, trong đó hạ BC 86%, hạ TC 56%, thiếu máu 49% và hạ BCTT 46%. Độc tính ngoài huyết học tương tự nghiên cứu của chúng tôi, tăng men gan độ 3 chỉ gặp 6/57 BN, 1/57 BN bị suy thận cấp do Methotrexate liều cao ở pha củng cố, và 1 BN viêm tụy cấp do dùng pegylated asparaginase. Tuy nhiên không có BN nào tử vong do độc tính. Độc tính ngoài huyết học nhẹ, không có độc tính ngoài huyết học độ 3 và 4 [155].

Theo Nina Erculj và cs (2014), trong 29 trẻ ULAKH nguyên bào lympho T được điều trị theo phác đồ BFM 90, nghiên cứu độc tính của Methotrexate liều cao ở pha củng cố 28 BN (1 BN không có số liệu) thì có 17,2% thiếu máu độ ≥ 2 ; 20,7% hạ BC độ ≥ 2 ; 24,1% hạ TC độ ≥ 2 ; 55,2% độc tính trên gan độ ≥ 1 ;

chỉ có 1 BN (3,5%) có độc tính trên thận; chỉ có 2 BN (6,9%) độc tính trên dạ dày ruột; có 8 BN (27,6%) độc tính viêm niêm mạc độ ≥ 1 [156].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với hầu hết các nghiên cứu cho thấy phác đồ NHL - BFM 90 chủ yếu gặp độc tính trên huyết học, trong đó hạ BC độ 3+4, hạ BCTT độ 3+4 chiếm tỷ lệ cao. Những độc tính trên gan thận và các độc tính khác không đáng kể và chấp nhận được.

4.6.3. Tái phát

Biểu đồ 3.5; 3.6 cho thấy, trong 69 BN đạt ĐUHT sau pha tấn công của phác đồ NHL-BFM 90, có 8 BN tái phát, chiếm 11,6%. Thời gian tái phát trung bình 10,7 tháng; trung vị 8,3 tháng; tái phát sớm nhất là sau 4,4 tháng; muộn nhất là sau 22 tháng kể từ lúc đạt ĐUHT. Trong 32 BN đạt ĐUHT sớm, không có BN nào tái phát. Trong 37 BN đạt ĐUHT muộn, tỷ lệ tái phát là 8/37 BN (21,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,006$.

Theo Alfred Reiter và cs (2000), tỷ lệ tái phát là 8/101 BN (7,9%) thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, có lẽ do nghiên cứu của Alfred Reiter có tỷ lệ đáp ứng sớm cao hơn là 64/101 BN (63,4%) và tỷ lệ đáp ứng muộn thấp hơn là 35/101 BN (34,6%). Nên số BN tái phát trong nhóm đáp ứng sớm là 3/64, trong nhóm đáp ứng muộn là 5/35 [95]. Thời gian tái phát, đa số trong vòng 1 năm đầu kể từ lúc chẩn đoán, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Theo Alfred Reiter và cs, những BN đạt ĐUHT sớm thì tỷ lệ tái phát là 4,7%, trong khi đó những BN đạt ĐUHT muộn thì tỷ lệ tái phát 13,5% [95].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương kết quả nghiên cứu của Burkhardt B (2009), tỷ lệ tái phát là 34/324 (10%) trẻ ULAKH nguyên bào lympho điều trị bằng phác đồ BFM 90. Thời gian tái phát trung bình với thể nguyên bào lympho T là 10 tháng, với thể nguyên bào tiền B là từ 13 đến 51 tháng [157].

Theo Ofrat Beyar Katz và cs (2011), tỷ lệ tái phát là 5/37 BN (13,5%) cao hơn so với của chúng tôi. Trong đó 1/5 BN tái phát trước 1 năm, 4/5 BN tái phát trong vòng sau 1 năm đến 3,5 năm kể từ lúc chẩn đoán [120]. Có lẽ do 37 BN trong nghiên cứu của Ofrat Beyar Katz và cs ngay từ đầu có biểu hiện lâm sàng nặng hơn với tỷ lệ u nguyên phát ở trung thất chiếm 91,9% [118].

Nghiên cứu của chúng tôi tìm ra với BN có LDH huyết thanh tăng, tỷ lệ tái phát chiếm 17% trong khi ở nhóm BN có LDH huyết thanh bình thường thì tỷ lệ tái phát là 0%. Sự khác biệt có ý thống kê với $p = 0,025$. Hầu như các nghiên cứu đều chỉ đề cập đến liên quan giữa nồng độ LDH huyết thanh có phải là yếu tố tiên lượng liên quan đến sống thêm không mà không đề cập đến liên quan với tỷ lệ tái phát. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi gợi ý LDH huyết thanh tăng có liên quan đến tỷ lệ tái phát cao hơn và từ đó liên quan đến tỷ lệ sống thêm thấp hơn.

4.6.4. Tử vong

Nhìn vào biểu đồ 3.7, biểu đồ 3.8: trong 73 BN được điều trị theo phác đồ NHL - BFM 90, tỷ lệ tử vong chung là 25/73 (34,2%). Sau pha tấn công, có 7 BN tử vong (9,6%), pha củng cố có 8 BN (12,5%), pha tái tấn công có 8 BN (13,8%). Có 2 BN tử vong trong pha duy trì (4%). Kết quả này cao hơn một kết quả nghiên cứu của Reiter A (2000), có 8/105 BN tái phát và tử vong do bệnh (7,62%) có thể do tác giả này chọn BN cả giai đoạn sớm I+II và điều kiện chăm sóc hỗ trợ tốt hơn [96]. Nghiên cứu của Sun XF và cs (2004), nghiên cứu 20 BN chẩn đoán ULAKH nguyên bào lympho T, điều trị phác đồ NHL - BFM 90 cải biên, mặc dù tất cả BN đều suy tủy độ 3-4 trong pha tấn công và tái tấn công, nhưng độc tính trên hệ huyết học có thể kiểm soát được, không có BN nào tử vong [147]. Theo nghiên cứu của Burkhardt B và cs (2006) cũng không có BN nào tử vong do độc tính liên quan đến điều trị [76].

Bảng 3.26; 3.27 cho thấy tỷ lệ tử vong khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh về giới và nhóm tuổi. Phù hợp với nghiên cứu của Jin L (2012), Zhang Yu-tong (2014) cho thấy giới và nhóm tuổi không phải là yếu tố tiên lượng liên quan đến tử vong và kết cục điều trị [149], [150].

- Nguyên nhân tử vong: Theo biểu đồ 3.9 nguyên nhân tử vong hay gặp nhất là do bệnh tiến triển, 12 BN (16,4%) tiếp theo là do nhiễm trùng 7 BN (9,6%), tử vong do suy tủy có 2 BN (2,7%), suy hô hấp và xuất huyết mỗi nguyên nhân có 1 BN (1,4%). Có 2 BN tử vong không liên quan đến bệnh và điều trị (2,7%).

Theo Kavan P và cs (1999), nghiên cứu trên 54 BN, có 4 BN tử vong do độc tính liên quan đến điều trị trong lúc thoái lui hoàn toàn. Cả 4 BN này đều suy tủy độ 4 (7,4%), trong đó 2 BN sốc nhiễm trùng nhiễm độc, 1 BN suy hô hấp do viêm phổi nặng và 1 BN viêm màng não mủ [95]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Sun XF và cs (2007) nghiên cứu 36 BN ULAKH nguyên bào lympho tuổi từ 3 đến 18 tuổi. Độc tính liên quan đến điều trị: có 2 BN tử vong trong pha tấn công trong đó 1 BN sốc nhiễm nấm và 1 BN xuất huyết não [98]. Cũng theo Sun XF và cs (2008) báo cáo nghiên cứu gồm 60 BN trẻ em dưới 18 tuổi chẩn đoán ULAKH nguyên bào lympho từ 3/1998 đến 11/2006 được điều trị bằng phác đồ NHL - BFM 90. Có 3 BN tử vong do độc tính liên quan hoá chất trong pha tấn công. Trong 57 BN tiếp tục điều trị thì 6 BN nhiễm trùng trong đó dẫn tới tử vong 2 BN. 1 BN tử vong do xuất huyết não [151]. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn trong nghiên cứu của Zhen ZJ và cs (2009) bao gồm 104 trẻ em và thanh thiếu niên chẩn đoán ULAKH nguyên bào lympho thì có 2 BN tử vong do Shock nhiễm trùng nhiễm độc (1,9%) [152]. Ofrat Beyar Katz và cs (2011) nghiên cứu kết quả điều trị 37 BN trẻ em chẩn đoán ULAKH từ 1/1999 đến 12/2006, tại 6 trung tâm Ung thư trẻ em của Israel.

Tất cả BN được điều trị theo phác đồ NHL-BFM 90. Tử vong do độc tính liên quan đến điều trị gặp 1 BN do suy tủy nặng trong pha tái tấn công, nhập viện điều trị, bị xuất huyết phổi và tử vong do suy hô hấp [118].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho tỷ lệ tử vong cao hơn kết quả nghiên cứu của Chen Y, Sun XF và cs (2013) gồm 76 trẻ em mới được chẩn đoán ULAKH tế bào B lớn lan tỏa điều trị ở trung tâm Ung thư Đại học Sun Yat-sen từ 2/2000 đến 5/2011. Theo dõi trung bình 43 tháng (4-106 tháng). Có 6 BN tử vong (7,9%): 1 do độc tính liên quan đến hóa chất, 4 do khối u tiến triển trong 2,5 năm, và 1 không do các yếu tố liên quan đến khối u [103]. Tử vong do bệnh tiến triển trong nghiên cứu của Sun XF và cs (2013), nghiên cứu kết quả điều trị 138 BN trẻ em chẩn đoán ULAKH thể Burkitt (82 BN) và ULAKH lan tỏa tế bào B lớn (56 BN) điều trị bằng phác đồ NHL-BFM 90. Theo dõi trung bình 50 tháng (1-158 tháng), tổng số có 19 BN tử vong do bệnh (13,8%) [153], tỷ lệ này thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

- Tỷ lệ tử vong liên quan đến đáp ứng điều trị sớm-muộn: Theo bảng 3.30 trong nghiên cứu của chúng tôi, có 69 BN đạt ĐUHT, với BN ĐUHT sớm thì tỷ lệ tử vong chiếm 3,1%; với BN ĐUHT muộn thì tỷ lệ tử vong chiếm 54,1%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Không có nghiên cứu nào đề cập đến mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong với đáp ứng sớm – muộn.

4.6.5. Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm

4.6.5.1. Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm chung

Kết quả của chúng tôi đạt STKB 5 năm là 65%, STTB 5 năm là 65,8%.

Bảng 4.6. So sánh tỷ lệ STKB, STTB 5 năm với một số nghiên cứu

Tác giả	Số BN	Tỷ lệ STKB 5 năm (%)	Tỷ lệ STTB 5 năm (%)
Kavan P (1999) [94]	54	74	80
Reiter A (2000) [95]	105	90	
Grenzebach J (2001) [158]	105	91,4	
Attarbaschi A (2002) [96]	67	86 $\pm$ 4	
Burkhardt B (2005) [48]	2084	85 $\pm$ 1	
Burkhardt B (2006) [75]	109	88 $\pm$ 3	
Karadeniz C (2007) [98]	31	84,6	
Müller J (2008) [99]	230	75 $\pm$ 3	78 $\pm$ 3
B Burkhardt (2011) [128]	2537	85 $\pm$ 1	90 $\pm$ 1
Dokmanovic L (2012) [119]	57	84,1	93
Jin L (2012) [149]	112	83,5	
Sun XF (2013) [153]	138	85,8	85,8
Ji Sook Kim (2014) [120]	34	67,7 $\pm$ 8,0	79,3 $\pm$ 7,0
Sun XF (2014) [159]	107	75,5	77,8
Nghiên cứu này (2016)	73	65	65,8

Hầu hết các nghiên cứu cho thấy kết quả STKB và STTB 5 năm chung đạt tỷ lệ rất cao. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ STKB, STTB 5 năm thấp hơn các nghiên cứu khác có lẽ do BN đến bệnh viện muộn hơn, điều kiện chăm sóc hỗ trợ ở Việt Nam còn hạn chế nên thường điều trị nhiều độc tính hơn, hay phải gián đoạn hơn.

4.6.5.2. STKB, STTB 5 năm theo giới

Nhìn vào biểu đồ 3.12. và 3.13., trẻ nam: thời gian STKB trung bình là 80,2 $\pm$ 6,5 tháng, tỷ lệ STKB 5 năm: 68%. Trẻ nữ: thời gian STKB trung bình là 48,0 $\pm$ 12,8 tháng, tỷ lệ STKB 5 năm: 50%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p=0,209.

Trẻ trai: thời gian STTB trung bình là $82,5 \pm 6,4$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm: 70%. Trẻ nữ: thời gian STTB trung bình $50,2 \pm 12,8$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm: 50%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,167$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Shosuke Sunami và cs (2014), STKB 5 năm cũng không có sự khác biệt về giới có ý nghĩa thống kê, nam 78,2% so với nữ 73,0% [121].

4.6.5.3. STKB, STTB 5 năm theo nhóm tuổi

Nhìn vào biểu đồ 3.14, 3.15. nghiên cứu của chúng tôi đạt thời gian STKB trung bình của nhóm tuổi 1-5; 5-9; 9-13; 13-16 tuổi lần lượt là $39,3 \pm 10,2$ tháng; $74,4 \pm 9,4$ tháng; $79,8 \pm 10,1$ tháng; $80,3 \pm 11,0$ tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,334$. Tỷ lệ STKB 5 năm của mỗi nhóm lần lượt là 48,0%; 71,0%; 69,0%; 83,0%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,334$. Thời gian STTB trung bình của nhóm tuổi 1-5; 5-9; 9-13; 13-16 tuổi lần lượt là $54,1 \pm 9,7$ tháng; $75,8 \pm 9,3$ tháng; $81,7 \pm 10,1$ tháng; $82,3 \pm 11,1$ tháng và tỷ lệ STTB 5 năm của nhóm tuổi 1-5; 5-9; 9-13; 13-16 tuổi lần lượt là 53,0%; 71,0%; 69,0%; 83,0%; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,411$. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Ji Sook Kim và cs (2014), tỷ lệ STKB 5 năm theo nhóm tuổi < 5 tuổi; 5-10 tuổi; 11-18 tuổi lần lượt là 60%; 71,4% và 66,7%; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [120].

4.6.5.4. STKB, STTB theo thời gian khởi bệnh

Theo biểu đồ 3.16, 3.17, BN vào viện trước 3 tháng: thời gian STKB trung bình là $84,3 \pm 6,4$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm 73,0%. BN vào viện sau 3 tháng: thời gian STKB trung bình là $40,1 \pm 12,0$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm: 36,0%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,011$. BN vào viện trước 3 tháng: thời gian STTB trung bình là $86,4 \pm 6,3$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm 74,0%. BN vào viện sau 3 tháng: thời gian STTB trung bình là $43,3 \pm 11,9$

tháng, tỷ lệ STTB 5 năm: 36%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,012$. Như vậy, BN vào viện điều trị càng sớm càng có tỷ lệ STKB, STTB cao hơn. Chưa có nghiên cứu nào đề cập tới mối liên quan giữa thời gian khởi bệnh với kết quả STKB, STTB sau điều trị của ULAKH trẻ em.

4.6.5.5. STKB, STTB 5 năm liên quan đến giai đoạn bệnh

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi từ biểu đồ 3.18, 3.19, thời gian STKB trung bình của BN giai đoạn III là $75,0 \pm 10,0$ tháng, của BN giai đoạn IV là $76,7 \pm 7,6$ tháng. Tỷ lệ STKB 5 năm của BN giai đoạn III và IV lần lượt là 64% và 66%. Sự khác biệt về thời gian và tỷ lệ STKB giữa giai đoạn III và IV không có ý nghĩa thống kê với $p=0,816$. Thời gian STTB của BN giai đoạn III là $76,1 \pm 9,7$ tháng, của BN giai đoạn IV là $80,0 \pm 7,5$ tháng. Tỷ lệ STTB 5 năm của BN giai đoạn III và IV lần lượt là 64% và 68%. Sự khác biệt về thời gian và tỷ lệ STTB giữa giai đoạn III và IV không có ý nghĩa thống kê với $p=0,768$.

Kết quả của chúng tôi thấp hơn kết quả trong nghiên cứu của Reiter A (2000) trên 101 trẻ ULAKH thể nguyên bào lympho điều trị phác đồ NHL – BFM 90, theo dõi trung vị 4,5 năm (từ 1,9 đến 6,9 năm) ước tính STKB 5 năm là $90\% \pm 3\%$ với BN giai đoạn III và $95\% \pm 5\%$ với BN giai đoạn IV [95]. Lý giải điều này, chúng tôi cho rằng do BN của chúng tôi nặng hơn, đến bệnh viện thường muộn hơn và tỷ lệ tái phát, tử vong cao hơn nên kết quả sống thêm thấp hơn.

Kết quả của chúng tôi cũng thấp hơn kết quả nghiên cứu của Sun XF và cs (2008) nghiên cứu 57 BN ULAKH nguyên bào lympho điều trị với phác đồ NHL - BFM 90, cũng cho thấy không có sự khác biệt về STKB của giai đoạn III ($90,91\% \pm 0,08\%$) với STKB của giai đoạn IV ($87,68\% \pm 0,06\%$) [151]. Có lẽ do tác giả này nghiên cứu 57 BN đồng nhất về MBH thể nguyên bào lympho.

Theo Ofrat Beyar Katz và cs (2011), theo dõi trung vị 4 năm (từ 1-9 năm) của 37 BN ULAKH nguyên bào lympho điều trị phác đồ NHL - BFM 90, STKB của giai đoạn III là 83,3%, của BN giai đoạn IV là 83,3%. Tỷ lệ STTB của BN giai đoạn III là 86,7% và của BN giai đoạn IV là 83,3% [118]. Kết quả này cao hơn kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi có lẽ do số lượng BN ít hơn và thể MBH đồng nhất là thể nguyên bào lympho.

Kết quả của chúng tôi cũng thấp hơn kết quả trong nghiên cứu của Sun XF và cs (2013), nghiên cứu 138 BN trẻ em chẩn đoán ULAKH thể Burkitt (82 BN) và ULAKH lan tỏa tế bào B lớn (56 BN) điều trị bằng phác đồ NHL-BFM 90. Theo dõi trung bình 50 tháng (1-158 tháng) STKB theo giai đoạn: đạt 97,1% với giai đoạn I/II; 82,1% với giai đoạn III/IV sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,039$ [153]. Sở dĩ tác giả này có kết quả sống thêm cao hơn vì còn có BN giai đoạn sớm (I+II). Tuy nhiên cũng không có khác biệt về sống thêm khi so sánh giai đoạn III với giai đoạn IV.

Kết quả của chúng tôi tương đương kết quả nghiên cứu của Ji Sook Kim và cs (2014), tỷ lệ STKB 5 năm của BN giai đoạn III là $69,2\pm 9,1\%$ và giai đoạn IV là $76,7\pm 8,3\%$ [120].

Theo Shosuke Sunami và cs (2014), nghiên cứu 136 trẻ ULAKH nguyên bào lympho T ở Nhật từ tháng 11 năm 2004 đến tháng 10 năm 2010, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về STKB 5 năm giữa giai đoạn III là 70,6% và giai đoạn IV là 88,9% ($P=0,031$). Sở dĩ có sự khác biệt này là do ở giai đoạn IV, BN trong nghiên cứu của Shosuke Sunami và cs có 31 BN thâm nhiễm TKTW và 8 BN vừa thâm nhiễm TKTW vừa thâm nhiễm tủy xương, nặng hơn nhiều so với BN giai đoạn III và nặng hơn BN trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả khác biệt về STKB giữa giai đoạn III với giai đoạn IV theo nghiên cứu của Shosuke Sunami là khác với nghiên cứu của chúng tôi [121].

4.6.5.6. STKB, STTB 5 năm theo MBH

Theo biểu đồ 3.20, 3.21, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ thời gian STKB trung bình của BN có thể MBH (theo WHO 2001) Burkitt là $47,3 \pm 12,1$ tháng; thể lan tỏa tế bào B lớn là $84,6 \pm 12,7$ tháng; thể nguyên bào lympho T là $79,2 \pm 8,0$ tháng và thể tế bào nhỏ là $76,0 \pm 16,0$ tháng; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,268$. Tỷ lệ STKB 5 năm của BN thể Burkitt là 43%; thể lan tỏa tế bào B lớn là 73%; thể nguyên bào lympho T là 69% và thể tế bào nhỏ là 80%; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,268$. Thời gian STTB trung bình của BN có MBH thể Burkitt là $50,3 \pm 12,0$ tháng; của BN thể lan tỏa tế bào B lớn là $85,4 \pm 12,4$ tháng; của BN thể nguyên bào lympho T là $82,4 \pm 8,0$ tháng; của BN thể tế bào nhỏ là $79,3 \pm 16,3$ tháng; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,265$. Tỷ lệ STTB 5 năm của BN có MBH thể Burkitt là 43%; của BN thể lan tỏa tế bào B lớn là 73%; của BN thể nguyên bào lympho T là 71%; của BN thể tế bào nhỏ là 80%; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,265$. Phù hợp với nghiên cứu của Müller J và cs (2008) nghiên cứu kết quả điều trị 230 BN, STKB 5 năm và STTB 5 năm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các thể MBH. Trong đó STKB 5 năm của ULAKH không tế bào B, ULAKH tế bào B, ULAKH tế bào lớn bất thực sản lần lượt là 69%; 81%; 74%. STTB 5 năm của ULAKH không tế bào B, ULAKH tế bào B, ULAKH tế bào lớn bất thực sản lần lượt là 72%; 83%; 80% [100].

4.6.5.7. STKB, STTB 5 năm theo LDH huyết thanh

Theo biểu đồ 3.22, 3.23, BN có LDH huyết thanh bình thường: thời gian STKB trung bình: $71,8 \pm 7,6$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm 75%. BN có LDH tăng: thời gian STKB trung bình: $69,8 \pm 7,9$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm: 60%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,31$. BN có LDH huyết thanh bình thường, thời gian STTB trung bình: $74,6 \pm 7,4$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm:

75%. BN có LDH huyết thanh tăng, thời gian STTB trung bình: $72,0 \pm 7,9$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm: 63%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,352$. Kết quả này khác với nghiên cứu của Alfred Reiter và cs (1999), nghiên cứu trên 413 BN, STKB thấp hơn có ý nghĩa thống kê giữa nhóm BN cùng giai đoạn III/IV có LDH cao hơn 1000 U/L so với nhóm BN có LDH thấp hơn 1000 U/L ($70\% \pm 5\%$ so với $90\% \pm 3\%$; $p = 0,0001$) [13]. Có lẽ do số lượng BN của chúng tôi ít và Alfred Reiter chọn so sánh với ngưỡng LDH huyết thanh rất cao (1000 U/L).

4.6.5.8. STKB, STTB 5 năm theo đáp ứng điều trị sớm và muộn

Theo biểu đồ 3.24, 3.25, tỷ lệ BN đạt ĐUHT sớm: thời gian STKB trung bình: $110,7 \pm 3,4$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm: 97%; thời gian STTB trung bình: $110,9 \pm 3,4$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm: 97%. BN đạt ĐUHT muộn thời gian STKB trung bình: $54,9 \pm 8,8$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm: 45%, thời gian STTB trung bình: $58,0 \pm 8,8$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm: 49%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,000$.

Tỷ lệ STKB 5 năm của nhóm ĐUHT sớm trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của Alfred Reiter và cs (2000), nghiên cứu 101 giai đoạn III, IV BN điều trị phác đồ NHL - BFM 90, với BN đạt ĐUHT sớm thì tỷ lệ STKB 5 năm là $95\% \pm 2\%$. Tuy nhiên theo nghiên cứu của Alfred Reiter và cs (2000), tỷ lệ STKB 5 năm của BN đạt ĐUHT muộn lại cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, $89\% \pm 5\%$, sự khác biệt về tỷ lệ STKB 5 năm giữa BN đạt ĐUHT sớm với ĐUHT muộn không có ý nghĩa thống kê ($p=0,37$) [95].

Kết quả của luận án phù hợp với kết quả nghiên cứu của Shosuke Sunami và cs (2014), nghiên cứu 136 trẻ ở Nhật từ tháng 11 năm 2004 đến tháng 10 năm 2010, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về STKB 5 năm của BN đạt ĐUHT sớm trước 33 ngày và sau 33 ngày, lần lượt là 86,9% và 69,7% ($p=0,034$) [121].

MỘT SỐ HÌNH ẢNH BỆNH NHÂN TRONG NGHIÊN CỨU



Hình 4.1. BN nữ 14 tuổi, ULAKEH giai đoạn IV, trước và sau pha tấn công phác đồ NH-BFM 90 [số hồ sơ 46/09]



Hình 4.2. BN nữ 16 tuổi ULAKEH giai đoạn III trước và sau pha tấn công phác đồ NHL - BFM 90 [số hồ sơ 2210/10]



Hình 43. BN nữ 6 tuổi ULAKEH giai đoạn IV trước và sau pha tấn công phác đồ NHL - BFM 90 [số hồ sơ 511/08]

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 73 BN trẻ em được chẩn đoán ULAKH giai đoạn III, IV và điều trị bằng phác đồ NHL - BFM 90 tại bệnh viện K chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

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: Thiếu máu, gầy sút, hội chứng B lần lượt chiếm 63,0%; 65,8%; 74,0%, hội chứng tan hủy u trước điều trị 6,8%.

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%.

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.

Kết quả điều trị giai đoạn III+IV với phác đồ NHL - BFM 90

Tỷ lệ ĐUHT

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

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.

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.

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%.

Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm

Theo dõi trung bình $48,5 \pm 34,5$ tháng, trung vị 52,2 tháng, STKB 5 năm 65%. STTB 5 năm 65,8%.

Các yếu tố ảnh hưởng đến 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, tử vong và STKB, STTB. Nồng độ LDH huyết thanh tăng liên quan có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ tái phát tăng.

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 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 thêm, 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 trình 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 liều cao kết hợp ghép tế bào gốc tạo máu...

MỘT SỐ CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Pham Thi Viet Huong et al (2008). Treatment results of childhood disseminated non-Hodgkin's lymphomas in National Cancer Hospital from 6/2000 to 10/2008-*Hematology meeting reports 2009; 3 (issue 5) -NSSN 1970-7339, 3rd International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin's Lymphoma, Frankfurt, Germany, June 11-13, 2009*- Owned and Published by the Ferrata, Storti-Foundation, Pavia, Italy.
2. Phạm Thị Việt Hương (2008). *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ULAKH trẻ em và kết quả điều trị ULAKH giai đoạn III/IV bằng phác đồ NHL BFM 90 tại bệnh viện K*. Luận văn Thạc sỹ y học, Đại học Y Hà nội.
3. Phạm Thị Việt Hương và cộng sự (2008). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị u lympho ác tính không Hodgkin giai đoạn III, IV ở trẻ em tại bệnh viện K (6/2000-6/2008) – *Tạp chí Ung thư học Việt Nam số 01 – 2008 – Hội thảo quốc gia Phòng chống ung thư – 25-26/9/2008 – Hội phòng chống ung thư – Việt Nam*.
4. Phạm Thị Việt Hương, Trần Văn Công, Ngô Quang Cử, Nguyễn Thị Thúy (2009). Nhân một trường hợp u lympho ác tính không Hogdkin biểu hiện ở hốc mắt – *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh, chuyên đề ung bướu học, Hội phòng chống ung thư - Hội thảo phòng chống ung thư – Thành phố Cần thơ – 2009, Phụ bản của tập 13, số 5 , 2009 – Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh*.
5. Phạm Thị Việt Hương, Phạm Duy Hiên, Trần Văn Công, Trần Văn Tuấn (2012). “Liên quan giữa mô bệnh học theo phân loại WHO 2001 với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u lympho ác tính không Hodgkin trẻ em”. *Tạp chí Ung thư học Việt nam, Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần thứ XVI, 25-26/10/2012. Số 1-2012. Hội Phòng chống ung thư Việt Nam*.

6. Phạm Thị Việt Hương, Phạm Duy Hiền, Trần Văn Tuấn (2012). “Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị u lympho ác tính không Hodgkin trẻ em”. *Tạp chí Ung thư học Việt nam, Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần thứ XVI, 25-26/10/2012. Số 1-2012.* Hội Phòng chống ung thư Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Đình Roanh (2001). U của một số cơ quan và hệ thống, *Bệnh học các không u*, Nhà xuất bản y học, 256-271.
2. Nguyễn Bá Đức (2007). U lympho ác tính không Hodgkin, *Chẩn đoán và điều trị ung thư*, Nhà xuất bản y học, 408-416.
3. Trần Văn Bé (1998). Bệnh lymphoma (không phải Hodgkin), *Lâm sàng huyết học*, Nhà xuất bản y học, 172-178.
4. Nguyễn Bá Đức (2006). Nghiên cứu dịch tễ học bệnh ung thư tại một số vùng địa lý Việt Nam, *Đề tài cấp Nhà nước mã số KC 10-06: Nghiên cứu dịch tễ học, chẩn đoán, điều trị, phòng chống một số bệnh ung thư ở Việt nam (vú, gan, dạ dày, ruột, máu)*, Bộ Khoa học và công nghệ, 79.
5. Alfred Reiter (2008). Diagnosis and treatment of Childhood Non-Hodgkin's Lymphoma, *Blood*, Vol 95 No 6, 3375-3390.
6. Kaatsch P (2010). Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:277.
7. Lanzkowsky P (2005). Non-Hodgkin's Lymphoma. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. 4th edition. California: Academic Press; 2005.* 491-511.
8. Chiu BC, Weisenburger DD (2003). An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma, *Clin Lymphoma*, 4(3), 161.
9. Reiter A, Klapper W (2008). Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br J Haematol* 142 (3): 329-47, 2008.
10. Siegel R et al (2013). Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11.
11. Elizabeth Ward et al (2014). Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014, *CA Cancer J Clin* 2014. 9-10.

12. Murphy SB (1989). Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol*. 1989 Feb;7(2):186-93.
13. Alfred Reiter, Martin Schrappe et al (1999). Improved Treatment Results in Childhood B-cell Neoplasms with Tailored Intensification of Therapy: A Report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90, *Blood*, Vol 94 No 10 (november 15), 3294-3306.
14. Sun XF, Zhen ZJ, Lui DG et al (2006). Improved treatment outcome in Chinese children and adolescents with Burkitt's lymphoma and large cell lymphoma by using the modified B-non-Hodgkin's lymphoma-Berlin-Frankfurt-Münster-90 protocol. *Eur J Haematology*, 2006 Nov; 77(5), 365-371.
15. Salzburg J, Burkhardt B et al (2007). Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. *J Clin Oncol* 2007; 25:3915.
16. Hứa Thị Ngọc Hà, Nguyễn Thị Khen (1995). Lymphoma ở trẻ em, Tổng kết 10 năm tại bệnh viện Nhi đồng I thành phố Hồ Chí Minh từ 1985 đến 1994, *Tập san hình thái học-Chuyên đề giải phẫu bệnh tập 5, số 2*, 5-9.
17. Nguyễn Thị Mai Hương, Nguyễn Công Khanh, Bùi mạnh Tuấn (2002). Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, phân loại bệnh u lympho không Hodgkin ở trẻ em tại Viện Nhi, *Tạp Chí Y học thực hành số 431/2002*, Bộ y tế xuất bản, 346-349.
18. Trần Chánh Khương, Ngô Thị Thanh Thủy (2003). Lymphoma không Hodgkin ở trẻ em: Dịch tễ học, chẩn đoán và điều trị, *Tạp chí thông tin y dược Hội thảo ung thư phụ nữ và trẻ em tổ chức tại hà nội ngày 6-7/11/2003*, Nhà xuất bản bản đồ, 42-46.

19. Trần Chánh Khương và cộng sự (2004). Ung thư hệ tạo huyết trẻ em: lympho không Hodgkin, *Ung bướu học nội khoa*, Nhà xuất bản y học, 434-443.
20. Phạm Thị Việt Hương (2008). *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ULAKH trẻ em và kết quả điều trị ULAKH giai đoạn III/IV bằng phác đồ NHL BFM 90 tại bệnh viện K*. Luận văn Thạc sỹ y học, Đại học Y Hà nội.
21. Eguiguren JM et al (1991). Secondary non-Hodgkin's lymphoma after treatment for childhood cancer, *Leukemia*. 1991 Oct;5(10):908-11.
22. Landmann E et al (2008). Secondary non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children and adolescents after childhood cancer other than NHL, *Br Haematol*. 2008 Nov;143(3):387-94.
23. Levine AM (1994). Lymphoma complicating immunodeficiency disorders. *Annals of. Oncology.*, 5, 29.
24. Paltiel O, Schmit T, Adler B et al (2000). The incidence of lymphoma in first-degree relatives of patients with Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 88, 2357–2366.
25. Kamel OW, Van de Rijn M, Hanasono MM et al (1995). Immunosuppression - associated lymphoproliferative disorders in rheumatic patients. *Leukemia Lymph.*, 16, 363.
26. Pettersson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C (1992). Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:437–439.
27. Harris OD, Cooke WT, Thompson H, Waterhouse JA (1967). Malignancy in adult coeliac disease and idiopathic steatorrhoea. *American. J. Med.*, 42(6), 899-912.
28. Jonsson V, Wiik A, Hou-Jensen K, et al (1999). Autoimmunity and extranodal lymphocytic infiltrates in lymphoproliferative disorders. *Journal of International Medicine* 1999;245: 277–286.

29. Baecklund E, Ekbom A, Sparen P, Feltelius N and Klareskog L (1998). Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *British Medicine Journal* 317: 180–181.
30. Filipovich AH, Mathur A, D Kamat et al (1992). Primary Immunodeficiency: Genetic Risk Factors for Lymphoma. *Cancer Research.*, 52, 5465s–5467s.
31. Opelz G and Henderson R. (1993). Incidence of non - Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*, 342, 1514–1516.
32. Goedert JJ (2000). The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin. Oncol*, 27, 390–401.
33. Melbye M and Trichopoulos D (2002). *Textbook of Cancer Epidemiology* Vol. 25. Adami H-O, Hunter D and Trichopoulos D (eds). Oxford University Press: Oxford, pp. 535–555.
34. Wotherspoon AC¹, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG (1991). Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*, 338, 1175–1176.
35. Armitage JO, Weisenburger DD (1998), New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes, Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, *J Clin Oncol*, 16(8), 2780.
36. Sandlund JT, Murphy SB et al (2000). CNS involvement in children with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma, *J Clin Oncol*, 2000 Aug; 18(16), 3018-3024.
37. Magrath IT (1998). Management of high-grade lymphomas. *Oncology (Williston Park)*. Oct 1998; 12(10 Suppl 8):40-8.
38. Ob Eden (2001). “Chapter 28: Lymphomas”, *Pediatric Hematology 2nd edition*, 565-573.

39. Cairo MS, Sposto R, Hoover-Regan M, et al (2003). Childhood and adolescent large-cell lymphoma: a review of the Children's Cancer Group experience. *Am J Hematol* 72 (1), 53-63.
40. Sandlund JT et al (1996), Non-Hodgkin's lymphoma in childhood, *N Engl J Med*. 1996 May 9;334(19):1238-48.
41. Janina Salzburg, Birgit Burkhardt et al (2005). CNS involvement in childhood and adolescence non-Hodgkin lymphoma: Prevalence and patient's outcome differ according to the subtype session type: oral seccion, *Blood*, vol. 106, issue 11, November 16, abstract # 233.
42. Salzburg J, Burkhardt B et al (2007). Prevalence, clinical pattern and outcome of CNS incolvment in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Münster Group Report, *J Clin Oncol*, 2007 Sep 1; 25(25),3915-3922.
43. Murphy SB (1980). Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults, *Semin Oncol* 1980 Sep;7(3):332-9.
44. John S. Lilleyman, Ian M. Hann, Victor S, Blanchette (1999). "Chapter 28: Lymphoma", *Pediatric Hematology*, 2nd edition, London Edinburgh New York Philadelphia Sydney Toronto.
45. Lê Đình Roanh và cộng sự (2004). U lympho ác tính không Hodgkin: kiểu hình miễn dịch và áp dụng phân loại mô học của WHO 2001. *Y học thực hành số 489 Hội thảo quốc gia về phòng chống ung thư*, Bộ y tế xuất bản, 291-295.
46. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (2008). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
47. Lê Đình Roanh, Nguyễn Phi Hùng và cs (2003). U lymphô ác tính không Hodgkin: Kiểu hình miễn dịch và áp dụng phân loại mô học của WHO-2001. *Tạp chí Y học*; 489: 291-295.

48. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, et al (2005). The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 131 (1): 39-49.
49. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al (2008). Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008, 157-66.
50. Slap, GB, Brooks et al (1984). When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. *JAMA* 1984; 252:1321.
51. Slap, GB, Connor, JL et al (1986). Validation of a model to identify young patients for lymph node biopsy. *JAMA* 1986; 255:2768.
52. Pangalis, G, Polliack, A, (Eds) (1993). Benign and Malignant Lymphadenopathies: Clinical and Laboratory Diagnosis. *Harwood Academic Publishers, Chur, Switzerland* 1993. 31.
53. Pangalis, GA et al (1993). Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin Oncol* 1993; 20:570.
54. Doberneck, RC (1983). The diagnostic yield of lymph node biopsy. *Arch Surg* 1983; 118:1203.
55. Doberneck, RC (1983). The diagnostic yield of lymph node biopsy. *Arch Surg* 1983; 118:1203.
56. Lee et al (1982). Biopsy of peripheral lymph nodes. *Am Surg* 1982; 48:536.
57. Sriwatanawongsa et al (1985). Incidence of malignancy in peripheral lymph node biopsy. *Am Surg* 1985; 51:587.
58. Shamberger RC, Weinstein HJ (1992). The role of surgery in abdominal Burkitt's lymphoma. *J Pediatr Surg.* 1992 Feb;27(2):236-40.

59. Zakaria OM, Hokkam EN, Elsayem K (2013), Different surgical modalities in management of paediatric abdominal lymphoma. *Gulf J Oncolog.* 2013 Jul;1(14):14-9.
60. LaQuaglia MP et al (1992). The role of surgery in abdominal non-Hodgkin's lymphoma: experience from the Childrens Cancer Study Group. *J Pediatr Surg.* 1992 Feb;27(2):230-5.
61. H  loury Y, M  chinaud-Lacroix F et al (1995). Abdominal lymphomas in children: place of surgery. *J Chir (Paris).* 1995 Dec;132(12):483-6.
62. Gupta H, Davidoff AM et al (2007). Clinical implications and surgical management of intussusception in pediatric patients with Burkitt lymphoma. *J Pediatr Surg.* 2007 Jun;42(6):998-1001
63. Id  goras G et al (1988). Non-Hodgkin's lymphoma and emergency surgery. Apropos of 12 cases. *An Esp Pediatr.* 1988 Oct;29 Suppl 34:126-8.
64. Piolat C et al (2004). Surgical aspects of intussusception due to lymphoma in children. *Arch Pediatr.* 2004 Jan;11(1):40-3.
65. Attarbaschi A et al (2002). The role of surgery in the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Surg.* 2002 Oct;37(10):1470-5.
66. Morsi A, ABD El-Ghani M, Majed El-Shafiey et al (2005), Clinico-Pathological Features and Outcome of Management of Pediatric Gastrointestinal Lymphoma, *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst., Vol. 17, No. 4, December:* 251-259, 2005.
67. Chen CY et al (2009). Primary non Hodgkin's lymphoma of rectum presenting with rectal prolapse. *J Pediatric Surg* 2009 May; 44 (5).
68. Ali AM, Sayd HA (2011). Role of Surgery in Stages II and III Pediatric Abdominal Non-Hodgkin Lymphoma: A 5-Years Experience. *Cancers (Basel).* 2011 Mar 29;3(2):1593-604.
69. Steven C. Carabell MD (1978). The role of radiation therapy in the treatment of pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Volume 42, Issue 5, pages 2193  2205, November 1978.*

70. M. G. Mott, J. M et al (1984). Adjuvant low dose radiation in childhood T cell leukaemia/lymphoma (report from the United Kingdom Childrens' Cancer Study Group—UKCCSG. *Br J Cancer*. 1984 October; 50(4): 457–462.
71. Link MP, Donaldson SS et al (1990). Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Engl J Med* 322:1169-1174.
72. Kaveri Suryanarayan et al (1999). *Treatment of Localized Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of Bone in A Pediatric Oncology Group Study*. *JCO Feb 1, 1999:456*
73. Laskar S, Bahl G et al (2008), Non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring in children: outcome using chemotherapy and involved field radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008 Oct;20(8):613-8.
74. Zhao Yang Wang, Li YX et al (2009). Primary radiotherapy showed favorable outcome in treating extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in children and adolescents. *Blood*. 2009 Nov 26; 114(23): 4771-6.
75. Burkhardt B, Woessmann W et al (2006). Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:491.
76. Enza Barbieri et al (2004). Primary non-hodgkin's lymphoma of the bone: treatment and analysis of prognostic factors for Stage I and Stage II. *International Journal of Radiation Oncology&Biology&Physics*. Volume 59, Issue 3, 1 July 2004, 760–764.
77. Mark A. Lones et al (2002), Non-Hodgkin's Lymphoma Arising in Bone in Children and Adolescents Is Associated With an Excellent Outcome: A Children's Cancer Group Report, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 9 (May 1), 2002: 2293-2301.

78. Vincent T. DeVita Jr, Edward Chu et al (2008). A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Res November 1*, 2008 68; 8643.
79. Ziegler JL, Morrow RH Jr et al (1970). Treatment of Burkitt's tumor with cyclophosphamide. *Cancer. 1970 Aug*;26(2):474-84.
80. Wollner N et al (1976). Non-Hodgkin's lymphoma in children. A comparative study of two modalities of therapy. *Cancer 1976 Jan*; 37(1): 123-34.
81. Fousseyni Traoré et al (2011). Cyclophosphamide monotherapy in children with Burkitt lymphoma: A study from the French–African Pediatric Oncology Group (GFAOP). *Pediatric Blood & Cancer. Volume 56, Issue 1*, 70–76, January 2011
82. Anderson JR, Wilson JF, Jenkin DT et al (1983). Childhood non-Hodgkin's lymphoma. The results of a randomized therapeutic trial comparing a 4-drug regimen (COMP) with a 10-drug regimen (LSA2-L2). *N Engl J Med. 1983 Mar 10*;308(10):559–565.
83. Meadows AT, Sposto R et al (1989). Similar efficacy of 6 and 18 months of therapy with four drugs (COMP) for localized non-Hodgkin's lymphoma of children: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol 7 (1)*: 92-9, 1989.
84. Kusumakumary P et al (1998). Non-Hodgkin's lymphoma in children: disease pattern and survival. *Pediatr Hematol Oncol. 1998 Nov-Dec*;15(6):509-17.
85. Márky I, Björk O et al (2004). Intensive chemotherapy without radiotherapy gives more than 85% event-free survival for non-Hodgkin lymphoma without central nervous involvement: a 6-year population-based study from the nordic society of pediatric hematology and oncology. *J Pediatr Hematol Oncol 2004*; 26: 555-560.
86. Baez F, Pillon M et al (2008). Treatment of pediatric non-Hodgkin lymphomas in a country with limited resources: results of the first national protocol in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer. 2008 Jan*;50(1):148-52.

87. Atra A et al (2000). Improved outcome in children with advanced stage B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL): results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) 9002 protocol. *Br J Cancer*. 2000 Apr;82(8):1396-402.
88. Mora J et al (2000). Large cell non-Hodgkin's lymphoma of childhood: Analysis of 78 consecutive patients enrolled in 2 consecutive protocols at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 2000 Jan 1; 88(1): 186-97.
89. Laver JH, Mahmoud H et al (2001). Results of a randomized phase III trial in children and adolescents with advanced stage diffuse large cell non Hodgkin's lymphoma: a Pediatric Oncology Group study, *Leuk Lymphoma* 42(3), 399-405.
90. Moleti ML, Al-Hadad SA et al (2011). Treatment of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma in a low-income country. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Apr;56(4):560-7.
91. Lervat C, Auperin A et al (2013). Head and neck presentations of B-NHL and B-ALL in children/adolescents: Experience of the LMB89 study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Aug 23.
92. Ye QD, Pan C et al (2013). Outcomes of 104 children with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013 May; 34(5): 399-403.
93. Gao YJ, Pan C et al (2014). Clinical outcome of childhood lymphoblastic lymphoma in Shanghai China 2001-2010. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Apr;61(4):659-63.
94. Kavan P, Kabickova E et al (1999). Treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphoma at the Motol Hospital in Prague, Czech Republic: results based on the NHL-BFM 90 protocols. *Pediatr Hematol Oncol*, 1999 May-Jun; 16(3), 201-112.

95. Reiter A, Schrappe M et al (2000). Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95:416.
96. Attarbaschi A, Mann G et al (2002). Malignant non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence in Austria--therapy results between 1986 and 2000. *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Dec 30;114(23-24):978-86.
97. Sun XF, Zhen ZJ et al (2007). Efficacy of modified B-NHL-BFM 90 protocol on Burkitt's lymphoma in Chinese children and adolescents, *Ai Zheng*, 2007 Dec; 26(12), 1339-1343.
98. Karadeniz C et al (2007). Clinical characteristics and treatment results of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2007 Sep; 24(6): 417-30.
99. Müller J, Csóka M et al (2008). Treatment of pediatric non-Hodgkin lymphoma in Hungary: 15 years experience with NHL-BFM 90 and 95 protocols. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Mar;50(3):633-5.
100. Fukano R, Suminoe A et al (2012). Treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood: KYCCSG NHL-89, 96. *Rinsho Ketsueki.* 2012 Nov;53(11):1898-905.
101. Meng JH et al (2012). Comparison of the efficacy of CCG-97 and BFM-90 protocols in the treatment for children with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2012 Mar; 34(3): 222-7.
102. Chen Y, Sun XF et al (2013). Germinal-center type B-cell classification and clinical characteristics of Chinese pediatric diffuse large B-cell lymphoma: a report of 76 cases. *Chin J Cancer* 2013 Oct; 32(10): 561-6.
103. Đỗ Trung Đàm (1995). *Thuốc chữa ung thư*, Nhà xuất bản y học, 1995.
104. *Mims Cẩm nang sử dụng thuốc* (2014), 35th ed 2014.

105. Kobrinsky NL et al (2001). Outcomes of treatment of children and adolescent with recurrent non Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma with dexamethason, etoposide, cisplatin, cytarabine, and l'asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J Clin Oncol* 19 (9): 2390-6.
106. Griffin TC, Weitzman S et al (2009). A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:177.
107. Attias D, Weitzman S (2008). The efficacy of rituximab in high-grade pediatric B-cell lymphoma/leukemia: a review of available evidence. *Curr Opin Pediatr.* 2008 Feb;20(1):17-22.
108. Shabbat S, Aharoni J et al (2009). Rituximab as monotherapy and in addition to reduced CHOP in children with primary immunodeficiency and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 May; 52(5): 664-6.
109. Bilić E, Femenić R et al (2010). CD20 positive childhood B-non Hodgkin lymphoma (B-NHL): morphology, immunophenotype and a novel treatment approach: a single center experience. *Coll Antropol.* 2010 Mar;34(1):171-5.
110. Meinhardt A, Burkhardt B et al (2010). Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19): 3115-21.
111. Kumar R, Galardy PJ (2011). Rituximab in combination with multiagent chemotherapy for pediatric follicular lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Aug;57(2):317-20.

112. J. Kimble Frazer, S Goldman et al (2012). Efficacy of rituximab plus FAB group C chemotherapy without CNS radiation in CNS-positive pediatric Burkitt lymphoma/leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology, 2012 ASCO Annual Meeting Abstract. Vol 30, No 15_Suppl, 2012*: 9501.
113. Ablu O, Sandlund JT et al (2006). A case series of pediatric primary central nervous system lymphoma: favorable outcome without cranial irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 47 (7): 880-5, 2006.
114. K Makino et al (2007). Pediatric primary CNS lymphoma: longterm survival after treatment with radiation monotherapy. *Acta Neurochirurgica. March 2007, Vo 149, Issue 3*, 295-298.
115. Claviez A, Meyer U et al (2006). MALT lymphoma in children: a report from the NHL-BFM Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 47 (2): 210-4, 2006.
116. Bureo E, Ortega JJ, Muñoz A, Cubells J, Madero L, Verdaguer A, Baro J, Olivé T, Maldonado MS, Pardo N, et al (1995). Bone marrow transplantation in 46 pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma. Spanish Working Party for Bone Marrow Transplantation in Children. *Bone Marrow Transplant.* 1995 Mar;15(3):353-9].
117. Fadoo, Zehra MBBS, DABP; Belgaumi et al (2010). Pediatric Lymphoma: A 10-year Experience at a Tertiary Care Hospital in Pakistan, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology: January 2010 - Volume 32 - Issue 1 - e14-e18.*
118. O. Beyar Katz, A. Ben Barak, G. Abrahami, et al (2011). Treatment of T Cell Lymphoblastic Lymphoma in Children and Adolescents: Israel Society of Pediatric Hematology Oncology Retrospective Study. *IMAJ* , Volume 13, Number 3, March 2011.
119. Lidija Dokmanovic, Nada Krstovski, Dragan Vukanic et al (2012). Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma: A Retrospective 14-Year Experience with Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Protocols from a Tertiary Care Hospital in Serbia, *Pediatric Hematology and Oncology*, 29:109–118, 2012, 109-118.

120. Ji Sook Kim, Seom Gim Kong, Chi Eun Oh et al (2014). Treatment Outcomes and Prognostic Factors in Children with Non-Hodgkin Lymphoma at a Single Institution, *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2014;21:86-94.
121. Shosuke Sunami, Masahiro Sekimizu, Tetsuya Takimoto et al (2014). Outcome of 136 Children with Advanced Lymphoblastic Lymphoma Receiving an BFM-Type Therapy with Intensified Maintenance: A Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ALB-NHL03 Study, *56th ASH Annual Meeting & Exposition*.
122. Márcia Ferreira Pedrosa; Francisco Pedrosa; Mecneide M. Lins et al (2007). Non-Hodgkin's lymphoma in childhood: clinical and epidemiological characteristics and survival analysis at a single center in Northeast Brazil, *J. Pediatr. (Rio J.)* vol.83 no.6 Porto Alegre Nov./ Dec. 2007.
123. Geoffrey C Buckle, Jennifer Pfau Collins, Peter Odada Sumba et al (2013). Factors influencing time to diagnosis and initiation of treatment of endemic Burkitt Lymphoma among children in Uganda and western Kenya: a cross-sectional survey, *Infectious Agents and Cancer* 2013.
124. Budiongo AN, Ngiyulu RM, Lebwaze BM et al (2015). Pediatric non-hodgkin lymphomas: first report from central Africa, *Pediatr Hematol Oncol*. 2015 May;32(4):239-49.
125. Cairo MS, Sposto R et al (2012). Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol* 2012; 30:387.
126. Janina Salzburg, Birgit Burkhardt et al (2005). CNS involvement in childhood and adolescence non-Hodgkin lymphoma: Prevalence and patient's outcome differ according to the subtype session type: oral seccion, *Blood*, vol. 106, issue 11, November 16, abstract # 233.

127. Laver JH, Kraveka JM et al (2005). Advanced- stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate- dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 541-547.
128. Burkhardt B et al (2011). Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia*. 2011 Jan;25(1):153-60.
129. Huang S, Yang J, Zhang R, Duan YL, Zhang YH (2011). Clinical analysis of 18 cases with acute tumor lysis syndrome in children with B-cell lymphoma, *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2011 Aug;49(8):622-5.
130. Betül Sevinir, Metin Demirkaya, Birol Baytan et al (2011). Hyperuricemia and tumor lysis syndrome in children with non-Hodgkin's lymphoma and acute lymphoblastic leukemia, *Turk J Hematol* 2011; 28: 52-9.
131. Patte C, Philip T, Rodary C et al (1991). High survival rate in advanced stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children, *J of Clin Oncol*, Vol 9, 123-132.
132. Mizugami T, Mikata A et al (1988). CHILDHOOD LYMPHOMA. A Clinicopathological and Immunohistological Study of 58 Cases. *Pathology International*, Volume 38, Issue 9, pages 1149–1166, September 1988.
133. Davison AM, P. A. McKinney et al (1992). Childhood lymphoma in Yorkshire. *J Clin Pathol*. 1992 February; 45(2): 130–134.
134. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R. et al (1995). Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stages—a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol*. 1995;13:359–372.

135. Al-Samawi AS, Saleh M, Aulaqi et al (2009). Childhood lymphomas in Yemen. Clinicopathological study. Saudi Medical Journal 2009; Vol. 30 (9): 1192-1196.
136. Neth O, Seidemann K, Jansen P, et al (2000). Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM 86 and 90. *Med Pediatr Oncol* 35 (1): 20-7.
137. Wright D, McKeever P, Carter R (1997). Childhood non-Hodgkin's lymphomas in the United Kingdom: findings from the UK Children's Cancer Study Group. *J Clin Pathol.* 1997;50:128–134.
138. Shah SH, Muzaffar S, Pervez S et al (2000). Childhood non-Hodgkin's lymphoma: an immunophenotypic analysis, *J Pak Med Assoc.* 2000 Mar;50(3):89-91.
139. Yang CP, Hung JJ, Jaing TH et al (2000). Treatment results of the TPOG-NHL92 protocols for childhood non-Hodgkin's lymphomas in Taiwan: a report from the Taiwan Pediatric Oncology Group (TPOG). *Acta Paediatr Taiwan.* 2000 Jul-Aug;41(4):193-204
140. Nakagawa A, Nakamura S et al (2004). Pathology review for paediatric non-Hodgkin's lymphoma patients in Japan; a report from the Japan association of childhood leukaemia study (JACLS). *Eur J Cancer.* 2004 Mar;40(5):725-33.
141. Peh SC et al (2004). Pattern of Epstein-Barr virus association in childhood non-Hodgkin's lymphoma: experience of university of malaya medical center. *Pathol Int.* 2004 Mar;54(3):151-7.
142. RT Yaqo et al (2011). Malignant lymphoma in northern Iraq: a retrospective analysis of 270 cases according to the World Health Organization classification. *Indian J Cancer.* 2011 Oct-Dec;48(4):446-51.
143. Manipadam MT, Nair S, Viswabandya A et al (2011). Non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence: frequency and distribution of immunomorphological types from a tertiary care center in South India. *World J Pediatr.* 2011 Nov;7(4):318-25.

144. Wang J, Wu X et al (2012). Paediatric lymphoma in China: a clinicopathological study of 213 cases. *Pathology: December 2012 - Volume 44 - Issue 7 - p 622–625*.
145. Wröbel G, Kazanowska B et al (2004). Progress in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in children. The report of Polish Pediatric Leukaemia/lymphoma Study Group (PPLLSG) (Polish). *Przegl Lek* 2004; 61 Suppl 2:45-48.
146. Gualco G, Weiss LM, Harrington WJ Jr, et al (2009). Nodal diffuse large B-cell lymphomas in children and adolescents: immunohistochemical expression patterns and c-MYC translocation in relation to clinical outcome. *Am J Surg Pathol* 33 (12): 1815-22.
147. Sun XF, Jiang WQ, Liu DG et al (2004). Efficacy of modified BFM-90 regimen on children and adolescents with T cell lymphoblastic lymphoma: a report of 20 cases. *Ai Zheng*. 2004 Dec;23(12):1687-91.
148. Sun XF et al (2009). Efficacy of modified B-NHL-BFM-90 protocol on anaplastic T-cell lymphoma in children and adolescents. *Ai Zheng*. 2009 May;28(5):506-10.
149. Jin L, Zhang R, Huang S et al (2012). Clinical features and prognosis of children with lymphoblastic lymphoma, *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2012 Feb;34(2):138-42.
150. Zhang Yu-tong, FENG Li-hua,; Zhong Xiao-dan, et al (2014). Treatment of Children with Advanced-Stage Lymphoblastic Lymphoma with Pegaspargase, *Iran J Pediatr*; Vol 24 (No 1), Feb 2014, 75-80.
151. Sun XF et al (2008). Intensive chemotherapy improved treatment outcome for Chinese children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. *Int J Clin Oncol*. 2008 Oct;13(5):436-41.
152. Zhen ZJ et al (2009). Prophylaxis and treatment of modified BFM-90 regimen for lymphoblastic lymphoma in children and adolescents accompanied with infection. *Ai Zheng*. 2009 Jul;28(7):718-24.

153. Sun XF, Zhen ZJ et al (2013). Outcome of children and adolescents with Burkitt lymphoma and diffuse large B cell lymphoma treated with a modified NHL-BFM-90 protocol. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013 Dec;34(12):1032-7.
154. Mikkelsen TS et al (2014). Extended duration of prehydration does not prevent nephrotoxicity or delayed drug elimination in high-dose methotrexate infusions: a prospectively randomized cross-over stud. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Feb;61(2):297-301.
155. Yan Xie, Yuntao Zhang, Wen Zheng et al (2015). Outcome of dose-adjusted Berlin – Frankfurt – Munster – 90 regimen without radiotherapy in adolescents and adults with T cell lymphoblastic lymphoma, *Med Oncol* (2015) 32:110.
156. Nina Erculj, Barbara Faganel Kotnik, Marusa Debeljak et al (2014). The influence of folate pathway polymorphisms on high-dose methotrexate-related toxicity and survival in children with non-Hodgkin malignant lymphoma, *Radiol Oncol* 2014; 48 (3): 289-292.
157. Burkhardt B, Alfred Reiter, Eva Landmann et al (2009). Poor Outcome for Children and Adolescents With Progressive Disease or Relapse of Lymphoblastic Lymphoma: A Report From the Berlin-Frankfurt-Muenster Group, *JCO July 10, 2009 vol. 27 no. 20*; 3363-3369.
158. Grenzebach J et al (2001). Favorable outcome for children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma with an intensive ALL-type therapy without local radiotherapy. *Ann Hematol*. 2001;80 Suppl 3:B73-6.
159. Sun XF, Zhen Z, Zhu J et al (2014). Outcome of modified NHL-BFM 90 protocol for children and adolescents with lymphoblastic lymphoma, *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2014 Dec; 35 (12): 1083-9.

PHIẾU THU THẬP THÔNG TIN ULAKH TRẺ EM Số hồ sơ:

I. Phần hành chính:

Họ và tên: Giới: ☐ nam¹, nữ² Tuổi:

Bố mẹ: ĐT:

Liên hệ khi cần

Địa chỉ:

Ngày vào viện: Ngày ĐUHT:

Ngày ra viện: Ngày tử vong:.....

Ngày phát hiện tái phát:

II. Phần hỏi và khám bệnh:

1. Lý do vào viện: ☐

- | | | |
|------------------------|---------------|----------------------|
| 1. tự phát hiện u hạch | 4. tắc ruột | 7. liệt hai chi dưới |
| 2. sốt | 5. thiếu máu | 8. gày sút |
| 3. khó thở | 6. xuất huyết | 9. tình cờ |

2. Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến vào viện: tháng.

3. Các tchứng khi khám: có Y không N

- | | | |
|--|---|--|
| 1. hạch ngoại vi ☐ | 8. Nhiễm trùng ☐ | 15. u cạnh cột sống ☐ |
| 2. u hốc mắt ☐ | 9. xuất huyết ☐ | 16. u hạch ổ bụng ☐ |
| 3. u vòng Waldeyer ☐ | 10. u xương ☐ | 17. u buồng trứng ☐ |
| 4. u trong xoang sọ ☐ | 11. u trung thất ☐ | 18. tr dịch/máu MP ☐ |
| 5. gan to ☐ | 12. U vùng răng hàm ☐ | 19. tr dịch/máuMB ☐ |
| 6. lách to ☐ | 13. u ở hệ tiết niệu ☐ | 20. u vùng Đ-M-cổ ☐ |
| 7. U hốc mũi ☐ | 14. u tinh hoàn ☐ | 21. ThnhiễmTKTW ☐ |

4. Các vị trí hạch: có Y, không N

- | | | |
|---|---|---|
| 1. hạch đầu mặt cổ ☐ | 2. hạch trung thất ☐ | 3. hạch ổ bụng ☐ |
| 4. hạch nách ☐ | 5. hạch bẹn ☐ | |

5. Chẩn đoán giai đoạn: theo St Jude.

Giai đoạn	Mô tả
I	Một u (ngoài hạch) hay một vùng giải phẫu (hạch) ngoại trừ trung thất hay ổ bụng.
II	Một u (ngoài hạch) kèm xâm lấn hạch vùng. Hai hay nhiều hạch vùng ở cùng một phía cơ hoành. Hai hay nhiều u (ngoài hạch) kèm hay không xâm lấn hạch vùng ở cùng một phía cơ hoành. Một u nguyên phát ở đường tiêu hoá thường là vùng hồi tràng kèm hay không xâm lấn hạch mạc treo.
III	Hai u (ngoài hạch) ở hai phía của cơ hoành. Hai hay nhiều vùng hạch ở hai phía của cơ hoành. Tất cả các u ở trong lồng ngực (trung thất, màng phổi, tuyến ức). Tất cả những u nguyên phát trong ổ bụng. Tất cả các u ở cạnh cột sống hay ngoài màng cứng bất kể các vị trí u khác
IV	Bất kể vị trí nào như trên kèm xâm lấn hệ thần kinh trung ương và/hoặc tuỷ xương.

5. Triệu chứng toàn thân: Hội chứng B ☐ Y có, N không

Thiếu máu ☐

Gầy sút ☐

III. Xét nghiệm:

1. Mô bệnh học nhuộm HE:

2. Nhuộm HMMD phân loại theo WHO 2001:

Dương tính với:

Âm tính với:

Kết luận:

.....

.....

3. Sinh hoá trước điều trị: 1.bình thường, 2.tăng vừa, 3.tăng cao, 4.không làm

LDH ☐

SGOT ☐

Ure ☐

β 2-microglobulin ☐

SGPT ☐

Creatinin ☐

Acid uric ☐

4. Tuỷ đồ trước điều trị: ☐ 1. bình thường, 2. thâm nhiễm tuỷ,

5. Tỷ lệ tế bào non trong tuỷ.....%, ngoại vi.....%

6. X quang tim phổi: ☐ 1.Bình thường, 2.Có u hạch trung thất 3. Tổn thương nhu mô phổi, 4. Tràn dịch màng phổi.

7. Siêu âm ổ bụng: ☐ 1.Bình thường, 2.Gan lách to 3.U, hạch ổ bụng,

4. Tràn dịch màng bụng

THƯ GỬI BỆNH NHÂN

Kính gửi: Ông (bà):

Là cha (mẹ, ông bà, người thân) của cháu:

Là bệnh nhân của khoa nhi, bệnh viện K, số hồ sơ:

Nhằm phục vụ công tác nghiên cứu, ghi nhận và rút kinh nghiệm trong chẩn đoán, điều trị bệnh ung thư nói chung, bệnh u lympho ác tính không Hodgkin nói riêng, xin ông (bà) vui lòng trả lời một số câu hỏi sau đây:

1. Hiện nay cháu.....còn sống hay đã mất:

Còn sống ☐

Đã mất ☐

2. Nếu còn sống, xin ông bà vui lòng cho biết tình hình cụ thể:

Khỏe mạnh ☐

Tái phát ☐

3. Nếu cháu tái phát bệnh, xin ông (bà) vui lòng cho biết cháu được xác định tái phát từ ngày....tháng....năm.....

4. Nếu cháu đã mất, xin được chia buồn sâu sắc cùng gia đình. Xin ông (bà) vui lòng cho biết cháu mất ngày....tháng....năm....(dương lịch ☐? Âm lịch ☐?)

5. Nếu cháu đã mất, xin vui lòng cho biết nguyên nhân mất mà bác sĩ thông báo?

Nhiễm trùng ☐

Bệnh tái phát tiến triển ☐

Xuất huyết ☐

Suy hô hấp ☐

Suy tủy ☐

Không liên quan bệnh và điều trị ☐

Xin trân trọng cảm ơn ông (bà) đã dành thời gian trả lời. Chúc ông bà và gia đình mạnh khỏe.

Kính thư

Bs Phạm Thị Việt Hương

DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên luận án:

“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin ở trẻ em và kết quả điều trị giai đoạn III+IV bằng phác đồ NHL – BFM 90 tại bệnh viện K”

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Số hồ sơ
1	Nguyễn Văn H	16	Nam	2559/06
2	Nguyễn Đình Tr	12	Nam	5083/08
3	Trần Quốc T	9	Nam	1660/07
4	Tạ Văn Th	12	Nam	3733/09
5	Nguyễn Gia X	11	Nam	4410/06
6	Quàng Văn H	5	Nam	3410/07
7	Nguyễn Tuấn A	7	Nam	4409/07
8	Mai Văn G	12	Nam	995/05
9	Nguyễn Tiến D	14	Nam	460/05
10	Tổng Xuân H	3	Nam	4953/10
11	Nguyễn Văn T	15	Nam	4120/05
12	Phạm Gia Đ	5	Nam	155/05
13	Nguyễn Duy B	9	Nam	420/05
14	Nguyễn Ngọc Q	3	Nam	4250/05
15	Nguyễn Văn L	4	Nam	772/06
16	Hoàng Đức H	9	Nam	291/06
17	Hoàng Phương N	5	Nam	2160/06
18	Lê Văn C	6	Nam	234/05
19	Vũ Văn T	14	Nam	987/06
20	Vũ Thanh T	9	Nam	5199/07
21	Ng. Thị Kim B	12	Nữ	286/08
22	Ng. Lưu Bạch D	15	Nữ	5880/06

23	Phạm Xuân H	9	Nam	1773/06
24	Trương Công H	10	Nam	945/06
25	Hồ Quang C	4	Nam	536/11
26	Hoàng Thị L	15	Nữ	1410/06
27	Nguyễn Văn C	12	Nam	234/05
28	Đào Thị V	4	Nữ	2593/07
29	Nguyễn Văn Q	15	Nam	7700/06
30	Bùi Văn C	4	Nam	4842/06
31	Nguyễn Văn Đ	11	Nam	2702/06
32	Trương Công H	11	Nam	945/06
33	Trần Thế D	4	Nam	2913/11
34	Trần Tuấn A	2	Nam	3202/08
35	Lò Thị Hồng T	15	Nữ	2995/06
36	Bùi Việt Đ	3,5	Nam	4732/06
37	Lò Văn T	12	Nam	1563/07
38	Nguyễn Danh S	13	Nam	3712/05
39	Lăng Văn Đ	4	Nam	4851/06
40	Vũ Đình L	11	Nam	1886/06
41	Ng. Đ. Bằng Đ	9	Nam	2579/08
42	Nông Tuấn V	14	Nam	1804/10
43	Nguyễn Văn V	14	Nam	247/07
44	Dương T. N. X	3,5	Nữ	1174/08
45	Tô Hồng N	6	Nữ	511/08
46	Nguyễn Huy H	12	Nam	3357/05
47	Chu Xuân H	3,5	Nam	3396/06
48	Lê Quốc T	14	Nam	3797/05
49	Nguyễn Hữu T	10	Nam	1314/06
50	Hoàng Quốc V	6	Nam	4978/11
51	Trần Đình L	15	Nam	664/05

52	Đào Thị X	15	Nữ	3097/08
53	Bùi Xuân M	5	Nam	3046/06
54	Nguyễn Văn T	14	Nam	4120/05
55	Trần Văn C	9	Nam	4224/05
56	Nông Văn C	9	Nam	71/06
57	Đỗ Đình T	5	Nam	755/06
58	Lê Ánh H	13	Nữ	8811/07
59	Vũ Văn T	6	Nam	987/06
60	Nguyễn Văn H	7	Nam	2539/06
61	Hoàng Ngọc H	7	Nam	3660/06
62	Hoàng Văn G	16	Nam	232/07
63	Hoàng Ngọc D	12	Nam	1725/05
64	Mai Văn G	12	Nam	995/05
65	Nguyễn Văn C	6	Nam	546/06
66	Nguyễn Thanh S	9	Nam	4117/11
67	Nguyễn Tuấn A	7	Nam	4409/07
68	Nguyễn Thị H	16	Nữ	4097/06
69	Lê Thị Tr	12	Nữ	8429/08
70	Phan Văn Th	14	Nam	5109/09
71	Phạm Anh P	3	Nam	1684/12
72	Trương Nguyễn Đăng P	9	Nam	2060/09
73	Hà Minh H	4	Nữ	2872/10

Hà nội ngày 20 tháng 7 năm 2016

Xác nhận của thầy hướng dẫn

**Xác nhận của phòng KHTH
bệnh viện K**