

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U LYMPHO TẾ BÀO B TRƯỞNG THÀNH BẰNG PHÁC ĐỒ LMB 96 TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Bùi Ngọc Lan¹, Nguyễn Hoài Anh^{1*},
Trần Thị Liên Nhi¹, Nguyễn Thị Nga¹, Trần Thu Hà¹

DOI: 10.38103/jcmhch.2021.74.14

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U lympho tế bào B trưởng thành (B - NHL) là bệnh lý ác tính và tiến triển nhanh ở trẻ em. Kết quả điều trị đã được cải thiện đáng kể bằng phác đồ đa hóa chất liều cao. Nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân B - NHL bằng phác đồ LMB 96 tại Bệnh viện Nhi Trung ương (BVNTU).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang các bệnh nhân dưới 16 tuổi được chẩn đoán B - NHL dưới 16 tuổi được điều trị tại BVNTU từ 01/01/2015 đến thời điểm kết thúc điều trị trước 30/06/2021, không bao gồm các bệnh nhân không theo dõi được.

Kết quả: 84 bệnh nhân B - NHL được điều trị theo phác đồ LMB 96 trong thời gian 6 năm. 23 bệnh nhân tử vong (27,4%). Nguyên nhân tử vong chính là do nhiễm trùng nặng liên quan đến giảm bạch cầu hạt độ 4 (11,9%). Xác suất sống toàn bộ (OS) và xác suất sống không bệnh (EFS) 6 năm lần lượt là 69,6% và 63,9%. OS và EFS 6 năm của nhóm bệnh nhân giai đoạn 3 là 77,2% và 76,7%; giai đoạn 4 là 46,4% và 35,7%, thấp hơn giai đoạn 1 và 2 ($p = 0$). OS và EFS 6 năm của nhóm bệnh nhân có LDH ≥ 1000 UI/ml là 58,2% và 52,6%, thấp hơn nhóm có LDH < 1000 UI/ml ($p \leq 0,05$). OS và EFS 6 năm của nhóm có thâm nhiễm tủy xương thấp hơn nhóm không thâm nhiễm tủy xương ($p \leq 0,05$). Hội chứng ly giải u gặp ở 10,7% bệnh nhân trước điều trị và 11,9% bệnh nhân sau khi bắt đầu điều trị, xuất hiện chủ yếu trên bệnh nhân có LDH ≥ 1000 UI/ml, thể Burkitt, giai đoạn 3 và 4.

Kết luận: Kết quả điều trị bệnh nhân B - NHL theo phác đồ LMB 96 tại BVNTU tương đương với các nước đang phát triển nhưng thấp hơn các nước phát triển. Các biện pháp điều trị hỗ trợ cần cải thiện hơn để nâng cao tỉ lệ sống cho bệnh nhân.

Từ khóa: U lympho tế bào B trưởng thành, Bệnh viện Nhi trung ương, kết quả điều trị.

ABSTRACT

OUTCOME OF MATURE B CELL LYMPHOMA TREATED BY LMB 96 PROTOCOL IN VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Bui Ngoc Lan¹, Nguyen Hoai Anh^{1*},
Tran Thi Lien Nhi¹, Nguyen Thi Nga¹, Tran Thu Ha¹

Mature B cell lymphoma (B - NHL) is a highly aggressive and fast - growing human disease in children. The outcome of childhood B - NHL treatment has improved steadily through the use of intensive multi -

¹Trung tâm Ung thư,
Bệnh viện Nhi Trung ương

- Ngày nhận bài (Received): 05/11/2021; Ngày phản biện (Revised): 23/11/2021;
- Ngày đăng bài (Accepted): 06/12/2021
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Hoài Anh
- Email: hoaianh.md@gmail.com; SĐT: 0962003112

agent chemotherapy regimens. This study aims to reveal the outcome of treatment according to LMB 96 protocol in Vietnam National Children's Hospital (VNCH).

Objective and methods: A descriptive study was carried out in all B - NHL patients under 16 years old that start their treatment in VN CH since 01 January 2015 and end before 30 June 2021, excluding patients can't follow up.

Results: Eighty - four patients were diagnosed with B - NHL, who underwent chemotherapy by the LMB96 protocol and followed up in 6 years. Twenty - three patients (27.4%) died. The main cause of death was severe sepsis related to grade IV neutropenia in 11.9% of the patients. The 6 years OS and EFS were 69.6% and 63.9%, respectively, for the whole groups of patients. The 6 years OS and EFS were 77.2% and 76.7% at stage III; 46.4% and 35.7% at stage 4, lower than at stage I and II ($p = 0$). The 6 years OS and EFS in the group with LDH ≥ 1000 U/ml were 58.2% and 52.6%, worse than in the group with LDH < 1000 U/ml ($p \leq 0,05$). OS and EFS in the non - bone marrow involvement group were much lower than the bone marrow involvement patients ($p \leq 0,05$). Tumor lysis syndrome was seen in 10.7% of the patients before starting chemotherapy and 11.9% of those after the beginning of treatment, mostly occurs in patients with LDH ≥ 1000 U/ml, Burkitt lymphoma, stage 3 and 4.

Conclusion: The outcome of treatment mature B cell lymphoma in VNCH according to LMB 96 protocol was similar to other results in developing countries but lower than those in developed countries. Supportive care needs to improve to increase the survival rate.

Keywords: Mature B cell lymphoma, outcome, Vietnam National Children's Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho tế bào B trưởng thành (B - NHL) chiếm 50 - 60% u lympho không Hodgkin ở trẻ em và thanh thiếu niên trên thế giới [1]. Theo phân loại mô bệnh học (WHO 2008), B - NHL được chia thành nhiều dưới nhóm, nhưng ở trẻ em chỉ hay gặp u lympho thể Burkitt (BL) và u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). B - NHL có tính chất ác tính, lan tỏa và tiến triển nhanh. Kết quả điều trị của bệnh nhân B - NHL đã được cải thiện rõ rệt trong nhiều năm qua khi sử dụng các phác đồ đa hóa chất mạnh. Tại các nước phát triển, OS và EFS 5 năm đạt 90% khi điều trị phác đồ LMB96 hoặc BFM, trong khi tại các nước đang phát triển EFS 5 năm chỉ khoảng 60% - 70% [2 - 5]. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân B - NHL bằng phác đồ LMB 96 tại Bệnh viện Nhi Trung ương (BVNTU).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả cắt ngang, theo dõi dọc trên 84 bệnh nhân dưới 16 tuổi được chẩn đoán B - NHL dựa vào mô bệnh học, hóa mô

miễn dịch, dấu ấn miễn dịch tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian từ 01/01/2015 và có thời điểm kết thúc điều trị trước 30/06/2021. Loại trừ các bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu và không theo dõi được.

Biến số nghiên cứu gồm: tỉ lệ tử vong, tái phát, tiến triển, nguyên nhân tử vong; xác suất sống toàn bộ (OS), xác suất sống không bệnh (EFS) sau 6 năm; tỉ lệ hội chứng ly giải u theo nhóm nồng độ LDH máu, theo mô bệnh học, theo giai đoạn bệnh; tỉ lệ mắc nhiễm trùng theo giai đoạn điều trị, vị trí nhiễm trùng; độc tính về huyết học liên quan đến giảm bạch cầu hạt.

Phân loại giai đoạn bệnh theo phân loại Murphy (1980). Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt theo phác đồ LMB 96. Dựa vào giai đoạn bệnh, tình trạng thâm nhiễm thần kinh trung ương, đáp ứng với điều trị, bệnh nhân được chia thành 3 nhóm điều trị hoá chất của phác đồ LMB 96. Nhóm A: 2 đợt COPAD. Nhóm B: 6 đợt COP, COPAMD1, 2, CYM1, 2, và COPAMD3 (MTX 5 g/m², tiêm tùy sống 2 thuốc). Nhóm C gồm 9 đợt: COP, COPAMD1, 2, CYVE1, 2, M1 - 4 (MTX 8g/m², tiêm tùy sống 3 thuốc).

Bệnh viện Trung ương Huế

Xử lý số liệu: Nhập và xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 20.0.

Vấn đề y đức: Nghiên cứu đã thông qua Hội đồng y đức, Bệnh viện Nhi Trung ương.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của 84 bệnh nhân trong nghiên cứu

Tuổi trung bình là 5,4 năm. Thể mô bệnh học chủ yếu là thể Burkitt (75%), sau đó là thể DLBCL (11,9%). Giai đoạn 3 và 4 chiếm tỉ lệ nhiều nhất (51,2% và 33,3%). Nhóm LDH < 1000 UI/ml chiếm 57,1%. 88,1% bệnh nhân không có thâm nhiễm thần kinh trung ương. 70,2% bệnh nhân không có thâm nhiễm tủy xương, 27,4% bệnh nhân có thâm nhiễm

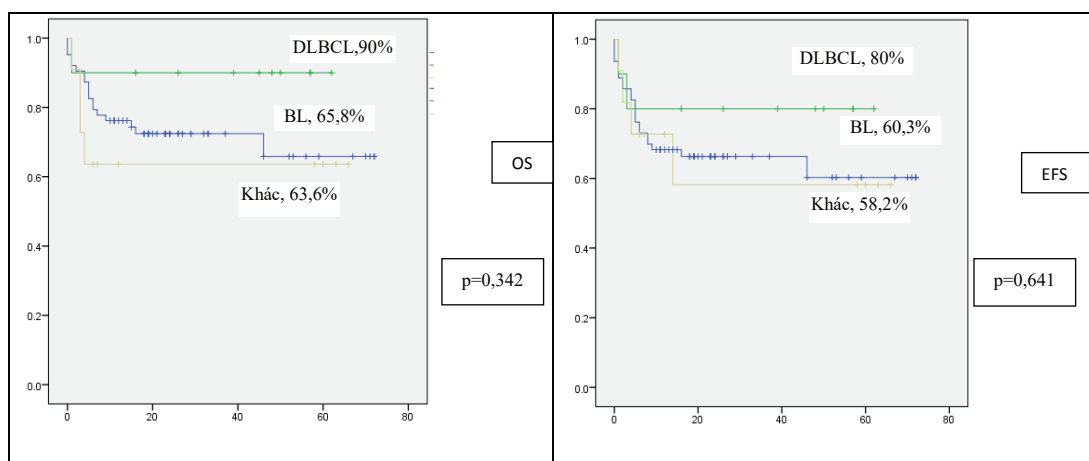
tủy xương $\geq 25\%$ và còn lại là có thâm nhiễm tủy xương < 25%.

3.2. Tỉ lệ tử vong và tái phát

Trong 84 bệnh nhân có 61 bệnh nhân sống (72,6%), gồm 56 bệnh nhân hoàn thành điều trị và 5 bệnh nhân bỏ điều trị; 23 bệnh nhân tử vong (27,4%) gồm 10 bệnh nhân tử vong do nhiễm trùng nặng, 1 bệnh nhân do hội chứng ly giải u, 2 bệnh nhân tái phát và 10 bệnh nhân do bệnh tiến triển. Tỉ lệ tái phát là 2,4%. Thời gian tái phát của 2 bệnh nhân là 3 tháng và 6 tháng kể từ lúc kết thúc điều trị.

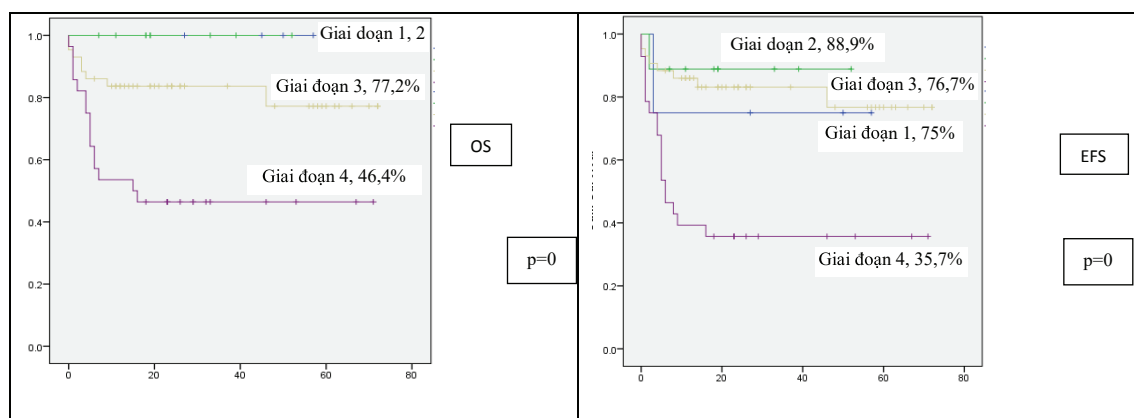
3.3. Xác suất sống toàn bộ OS và xác suất sống không bệnh EFS

OS và EFS 6 năm lần lượt là $69,6\% \pm 5,9\%$ và $63,9\% \pm 5,9\%$.



Biểu đồ 1: OS và EFS theo mô bệnh học

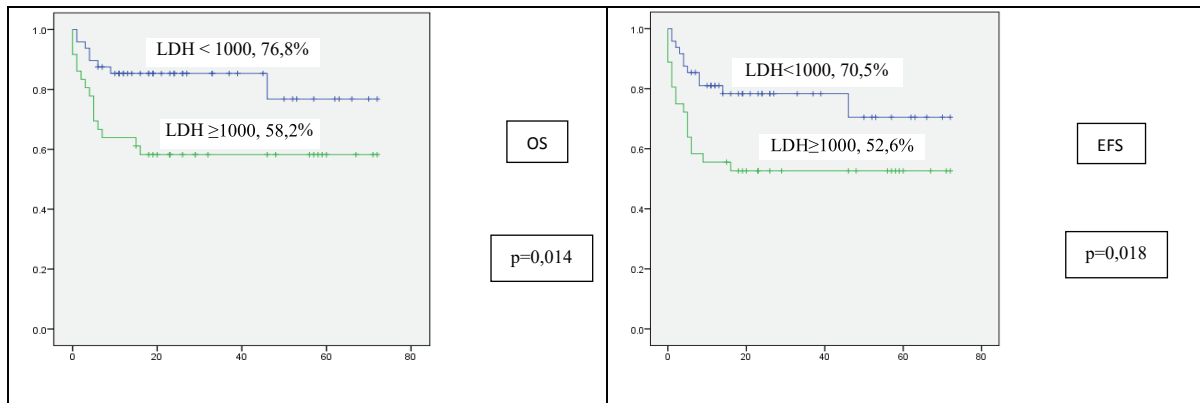
Kết quả OS và EFS 6 năm của bệnh nhân DLBCL cao nhất trong các thể mô bệnh học, lần lượt là 90% và 80%. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 2: OS và EFS theo giai đoạn bệnh

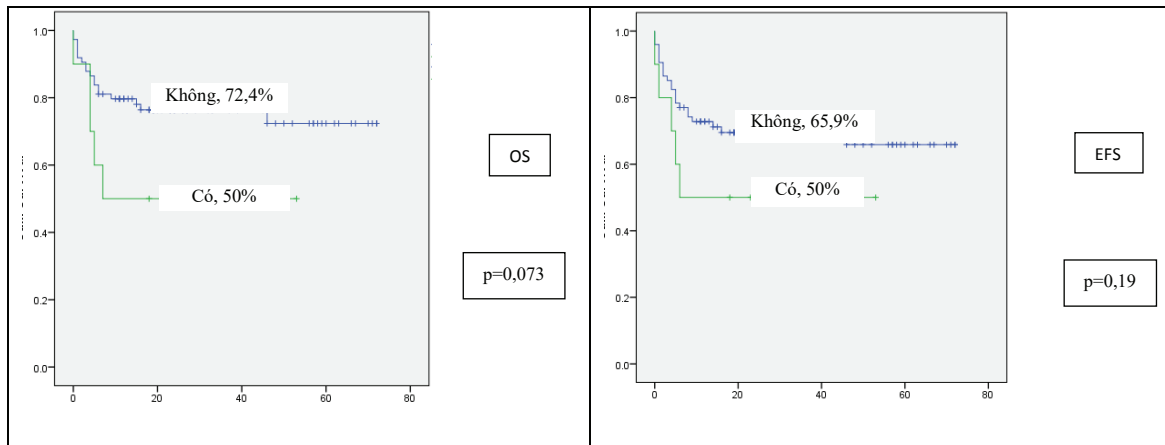
Bệnh nhân B - NHL ở giai đoạn 3 và giai đoạn 4 có OS và EFS thấp hơn, $p = 0$.

Kết quả điều trị u lympho tế bào B trưởng thành bằng phác đồ...



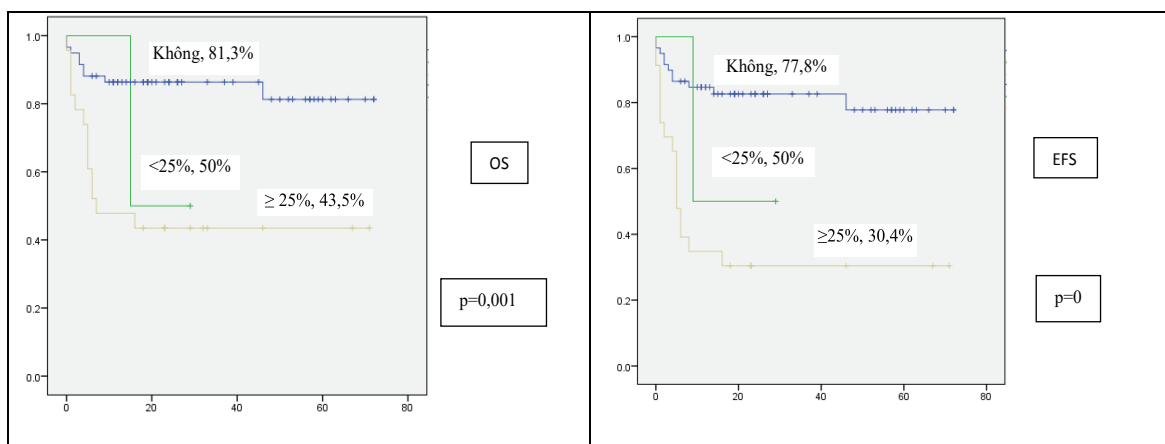
Biểu đồ 3: OS và EFS theo nhóm nồng độ LDH máu

Bệnh nhân B - NHL có LDH < 1000UI/ml có OS và EFS 6 năm lần lượt là 76,8% và 70,5%, cao hơn nhóm có LDH ≥ 1000. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,05$.



Biểu đồ 4: OS và EFS theo tình trạng thâm nhiễm thần kinh trung ương

Nhóm bệnh nhân có thâm nhiễm thần kinh trung ương có OS và EFS thấp hơn nhóm không có thâm nhiễm thần kinh trung ương: OS và EFS 6 năm đều là 50%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 5: OS và EFS theo tình trạng thâm nhiễm tủy xương

Bệnh nhân không có thâm nhiễm tủy xương có OS và EFS 6 năm lần lượt là 81,3% và 77,8%, cao hơn so với nhóm có thâm nhiễm tủy xương với $p \leq 0,05$.

3.3. Biến chứng do điều trị

Bảng 1: Mức độ ảnh hưởng đến bạch cầu hạt theo giai đoạn điều trị

Giai đoạn điều trị	Số bệnh nhân (%)					Tổng
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	
COP	80 (95,2)				4 (4,8)	84 (100%)
Tấn công	4 (4,9)		1 (1,3)		76 (93,8)	81 (100%)
Củng cố	25 (33,8)		11 (14,9)	1 (1,3)	37 (50)	74 (100%)
Duy trì	24 (38,1)		5 (7,9)	1 (1,6)	33 (52,4)	63 (100%)

Bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt độ 4 gặp ở tất cả các giai đoạn điều trị.

Bảng 2: Tỷ lệ bệnh nhân mắc nhiễm trùng theo các giai đoạn điều trị

Giai đoạn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
COP (n = 84)	7	8,3
Tấn công (n = 81)	78	96,3
Củng cố (n = 74)	45	63,4
Duy trì (n = 63)	36	57,1

Bệnh nhân có thể mắc nhiễm trùng ở tất cả các giai đoạn điều trị nhưng nhiều nhất trong giai đoạn tấn công.

Bảng 3: Tỷ lệ tình trạng nhiễm trùng do điều trị

Biến chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Loét miệng	72	85,7
Nhiễm trùng tiêu hóa	57	67,9
Nhiễm trùng đường hô hấp	48	57,1
Nhiễm trùng da, phần mềm	9	10,7
Viêm não - màng não	4	4,8
Sốc nhiễm khuẩn	9	10,7

Loét miệng, nhiễm trùng tiêu hóa và nhiễm trùng hô hấp là các loại nhiễm trùng hay gặp nhất. 10,7% bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn.

Trong 84 bệnh nhân có 9 bệnh nhân bị hội chứng ly giải u (LTS, lysis tumor syndrome) trước điều trị (10,7%) và 10 bệnh nhân bị hội chứng ly giải u sau khi bắt đầu điều trị (11,9%). Chỉ có 1 bệnh nhân tử vong do hội chứng ly giải u.

Bảng 4: Phân bố hội chứng ly giải u theo nồng độ LDH máu, mô bệnh học, giai đoạn bệnh

TLS	LDH < 1000	LDH ≥ 1000	BL	DLBCL	Giai đoạn 1 và 2	Giai đoạn 3 và 4
Trước điều trị (n = 9)	2	7	8	1	0	9
Sau điều trị (n = 10)	2	8	10	0	0	10
p	0,18	0,109	0,039	0,002	0,004	0,002

Hội chứng ly giải u gặp chủ yếu trên nhóm bệnh nhân có nồng độ LDH ≥ 1000 UI/ml, thể Burkitt và giai đoạn 3, 4.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ tử vong, tái phát và tiến triển

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tử vong là 27,4% cao hơn nhiều so với một số nước phát triển như Patte và Cairo tại Pháp và Mỹ là 7,3% trong nghiên cứu dùng LMB 89 [4] và 4,6% trong nghiên cứu dùng LMB96 [6]. Tsurusawa báo cáo tỷ lệ tử vong ở Nhật là 7,7% và < 1% chết do độc tính điều trị [7]. Điều kiện y tế tại các nước phát triển tốt hơn, mỗi bệnh nhân nằm 1 phòng riêng, sử dụng phòng áp lực dương và kháng sinh mạnh phối hợp có thể là lý do giảm tỷ lệ tử vong. Trong số bệnh nhân tử vong, chỉ có 1 bệnh nhân do hội chứng ly giải u, trong khi có tới 11,9% liên quan đến nhiễm trùng do giảm bạch cầu hạt độ 4, 11,9% do bệnh tiến triển và 2,4% do tái phát. Thời gian tái phát kể từ lúc kết thúc điều trị là dưới 1 năm, tương tự các nghiên cứu của Morale và Rigaud [3, 8].

4.2. OS và EFS 6 năm

OS và EFS 6 năm chung của nhóm nghiên cứu là 69,6% và 63,9%, tương tự kết quả của các nước kinh tế đang phát triển, nhưng thấp hơn đáng kể so với các nước phát triển. Nghiên cứu của Gaytan - Morales tại Mexico trong 16 năm cho thấy OS và EFS 5 năm là 76,3% và 66,6% [3]. Nghiên cứu của Cunha tại Brazil có OS 3 năm là 73% [2]. Trong khi đó, Patte ở Pháp báo cáo OS 5 năm là 92,5% và EFS 91% [4]. Nghiên cứu của Tsurusawa tại Nhật chỉ ra OS và EFS 4 năm là 92,7% và 87,4% [7]. Nghiên cứu của Eldar tại Israel có OS và EFS 3 năm là 90,9% và 88,6% [9]. Điều này có thể do ở những nước phát triển, điều kiện y tế tốt hơn, bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị kịp thời, giảm các biến chứng trong quá trình điều trị.

Nhóm bệnh nhân thể DLBCL có OS và EFS 6 năm cao nhất là 90% và 80%. Tiếp theo là nhóm bệnh nhân thể BL với OS 65,8% và EFS 60,3%, giống với một số nghiên cứu trước đây trên thế giới. Trong một nghiên cứu của Morale, OS và EFS 5 năm của nhóm BL là 71% và 63%, nhóm DLBCL là 83% và 80% [3]. Nhiều tác giả khác ghi nhận EFS của nhóm bệnh nhân thể DLBCL có thể từ 85 - 95% [4, 6, 10 - 12].

Bệnh nhân B - NHL giai đoạn 3 và 4 có OS và EFS thấp hơn giai đoạn 1 và 2, kết quả này tương tự với các nghiên cứu trên thế giới [3, 13].

Nhóm bệnh nhân có nồng độ LDH < 1000 UI/ml có OS 76,8% và EFS 70,5%, cao hơn nhóm bệnh nhân có nồng độ LDH ≥ 1000 UI/ml, tương tự với tác giả Eldar và Cairo [9, 14]. Nồng độ LDH trong máu có liên quan đến tình trạng tăng chuyển hóa trong tế bào. Tế bào càng ác tính và tiến triển nhanh thì nồng độ LDH máu tăng cao. Như vậy, nồng độ LDH máu cũng phản ánh mức độ nặng của bệnh, thể hiện qua OS và EFS 6 năm thấp hơn ở nhóm bệnh nhân có nồng độ LDH máu cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có thâm nhiễm tủy xương lúc chẩn đoán có kết quả điều trị thấp hơn so với nhóm có thâm nhiễm thần kinh trung ương. Các nghiên cứu trước đây chỉ ra kết quả ngược lại, thâm nhiễm thần kinh trung ương là yếu tố làm giảm xác suất sống, và bệnh nhân có thâm nhiễm tủy xương có tiên lượng tốt hơn [4, 6, 7]. Lý giải điều này có thể do tình trạng thâm nhiễm tủy xương làm tăng nguy cơ độc tính hệ tạo máu và tăng tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị.

4.3. Biến chứng do điều trị

Giảm bạch cầu hạt độ 4 xuất hiện ở tất cả các giai đoạn điều trị, nhiều nhất trong giai đoạn tấn công, tiếp đến là giai đoạn củng cố. Đây cũng là nguyên nhân khiến tỷ lệ nhiễm trùng trong giai đoạn tấn công tăng cao. Kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Eldar, nhiễm trùng gặp nhiều nhất trong giai đoạn tấn công, tiếp đến là trong giai đoạn củng cố, và giai đoạn duy trì vẫn gặp tình trạng nhiễm trùng nhưng giảm hơn nhiều [9].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tình trạng nhiễm trùng hay gặp là loét miệng, nhiễm trùng tiêu hóa và hô hấp, thường xuất hiện trong giai đoạn tấn công, tương tự với các nghiên cứu khác [6, 15]. Tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn khá cao là 10,7%.

Đặc điểm của hội chứng ly giải u trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới [16, 17]. Hội chứng ly giải u xảy ra

khi các tế bào u chết một cách ồ ạt làm giải phóng đột ngột các chất chuyển hóa nội bào. Hội chứng ly giải u thường xuất hiện ở các bệnh lý ác tính có tăng sinh tế bào nhanh, khối u kích thước lớn, không được theo dõi và điều trị dự phòng hoặc tế bào u nhạy cảm với điều trị hóa chất. Bệnh nhân u lympho Burkitt, giai đoạn bệnh muộn và nồng độ LDH máu tăng cao lúc chẩn đoán đều có những đặc điểm này [17].

V. KẾT LUẬN

Kết quả điều trị bệnh nhân B - NHL tại Bệnh viện Nhi Trung ương tương tự các nước đang phát triển nhưng thấp hơn nhiều so với các nước phát triển. Tình trạng thâm nhiễm tủy xương lúc chẩn đoán và độc tính liên quan đến điều trị, đặc biệt trong giai đoạn tấn công là yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Các biện pháp điều trị hỗ trợ cần tích cực hơn để giảm tỉ lệ tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Worch J, Rohde M, Burkhardt B. Mature B - cell lymphoma and leukemia in children and adolescents - review of standard chemotherapy regimen and perspectives. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(6):465-483.
2. Cunha KCCMS, Oliveira MCLA, Gomes ACS, de Castro LPF, Viana MB. Clinical course and prognostic factors of children with Burkitt's lymphoma in a developing country: the experience of a single centre in Brazil. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. 2012;34(5):361-366.
3. Gaytan - Morales F, Alejo - Gonzalez F, Reyes - Lopez A, et al. Pediatric mature B - cell NHL, early referral and supportive care problems in a developing country. *Hematol Amst Neth*. 2019;24(1):79-83.
4. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B - cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*. 2001;97(11):3370-3379.
5. Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B - cell non - Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Br J Haematol*. 2008;141(6):840-847.
6. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al. Results of a randomized international study of high - risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2007;109(7):2736-2743.
7. Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, et al. Improved treatment results of children with B - cell non - Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B - NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(7):1215-1221.
8. Rigaud C, Auperin A, Jourdain A, et al. Outcome of relapse in children and adolescents with B - cell non - Hodgkin lymphoma and mature acute leukemia: A report from the French LMB study. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(9):e27873.
9. Eldar AH, Futerman B, Abrahami G, et al. Burkitt lymphoma in children: the Israeli experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(6):428-436.
10. Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B - cell lymphoma in children. *Br J Haematol*. 2008;142(3):329-347.
11. Perkins SL. Work - up and diagnosis of pediatric non - Hodgkin's lymphomas. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2000;3(4):374-390.
12. Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B - cell non - Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce

- treatment for the early responding patients. *Blood*. 2007;109(7):2773-2780.
13. Mukhtar F, Boffetta P, Risch HA, et al. Survival predictors of Burkitt's lymphoma in children, adults and elderly in the United States during 2000 - 2013. *Int J Cancer*. 2017;140(7):1494-1502.
 14. Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(4):387-393.
 15. Abdel Rahman H, Moussa E, Sedki M. Pediatric mature B - cell non Hodgkin lymphoma treatment with LMB - 96 protocol. The Children Cancer Hospital Egypt experience. *Int J Cancer Ther Oncol*. 2015;3:3215.
 16. Pession A, Masetti R, Gaidano G, et al. Risk evaluation, prophylaxis, and treatment of tumor lysis syndrome: consensus of an Italian expert panel. *Adv Ther*. 2011;28(8):684-697.
 17. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol*. 2010;149(4):578-586.