

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LƯU HÙNG VŨ

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ U LYMPHÔ  
ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO  
B LỚN LAN TỎA VỚI CD20(+) BẰNG  
PHÁC ĐỒ R-CHOP**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LƯU HÙNG VŨ

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ U LYMPHÔ  
ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO  
B LỚN LAN TỎA VỚI CD20(+)  
BẰNG PHÁC ĐỒ R-CHOP**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 9720108

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1.PGS.TS. Nguyễn Quang Tùng

2.TS.BS. Phạm Xuân Dũng

**HÀ NỘI - 2022**

## 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.

- PGS.TS. Lê Văn Quảng, các Thầy Cô bộ môn Ung thư trường Đại học Y Hà Nội đã chấp thuận tên đề tài và hướng dẫn thực hiện nghiên cứu.

- PGS.TS. Nguyễn Quang Tùng và TS.BS. Phạm Xuân Dũng là những 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.

- Ban Giám đốc BVUB, Phòng Kế hoạch tổng hợp, Phòng Chỉ đạo tuyến, các bác sỹ, điều dưỡng Khoa Nội Huyết học, hạch đã hỗ trợ chúng tôi trong lục hồ sơ bệnh án và ghi thông tin vào phiếu ghi nhận.

- Các bác sỹ, điều dưỡng Khoa Giải phẫu bệnh BV Ung Bướu TP.HCM và đơn vị sinh học phân tử phòng khám đa khoa Đại Phước giúp chẩn đoán mô bệnh học và thực hiện xét nghiệm FISH tìm đột biến gen trên mẫu mô của bệnh nhân.

- Các Quý Thầy Cô, Đồng nghiệp đã hỗ trợ, góp ý, sửa chữa trong thời gian chúng tôi thực hiện luận án.

- Tất cả bệnh nhân trong loạt nghiên cứu này đã tích cực tham gia và hợp tác từ lúc chẩn đoán, điều trị và theo dõi sau điều trị, giúp chúng tôi có được đầy đủ kết quả nghiên cứu.

Đặc biệt tôi xin trân 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.

**Lưu Hùng Vũ**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là LƯU HÙNG VŨ, nghiên cứu sinh khóa 35 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 PGS.TS. Nguyễn Quang Tùng và TS.BS. Phạm Xuân Dũng
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 14 tháng 06 năm 2022*

**Người viết cam đoan**

**Lưu Hùng Vũ**

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

<b>Tiếng Việt</b>	
ADN	Axit deoxyribonucleic
ARN	Axit ribonucleic
BVUB TP.HCM	Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh
CSTLQT	Chỉ số tiên lượng quốc tế
ĐUHT	Đáp ứng hoàn toàn
ĐUMP	Đáp ứng một phần
ĐUTB	Đáp ứng toàn bộ
HMMD	Hóa mô miễn dịch
KTTM	Không trung tâm mầm
STKTT	Sống thêm không tiến triển
STTB	Sống thêm toàn bộ
TKTW	Thần kinh trung ương
TTM	Trung tâm mầm
ULATKH	U lymphô ác tính không Hodgkin
ULBLLT	U lymphô tế bào B lớn lan tỏa
<b>Tiếng Anh</b>	
ABC	Activated B-cell like
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
CTCAE	Commun Terminology Criteria for Adverse Events
CT scan	Computer tomography scanner
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
DFS	Disease-free survival

DNA	Deoxyribonucleic acid
EBV	Epstein Barr Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EF	Ejection fraction
EFS	Event-free survival
FDG	18-fluorodeoxyglucose
FISH	Fluorescent in situ hybridization
GCB	Germinal centre B-cell like
GEP	Gene expression profiling
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus
HHV	Human Herpes virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IG	Immunoglobulin
IGH	Immunoglobulin high-chain
IGK	Immunoglobulin kappa-chain
IGL	Immunoglobulin lambda-chain
IWG	International Working Group
LDH	Lactate dehydrogenase
LLN	Lower limit of normal
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin's lymphomas
NON-GCB	Non-Germinal centre B-cell like
OS	Overall survival
PET	Positron Emission Tomography

PFS	Progressive-free survival
REAL	Revised European American Lymphoma Classification
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SWOG	South West Oncology Group
ULN	Upper limit of normal
WHO	World Health Organization
<b>Tiếng Pháp</b>	
GELA	Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte
LNH	Lymphome non Hodgkinien

## Bảng đối chiếu thuật ngữ Anh-Việt

Tiếng Anh	Tiếng Việt
Activated B-cell	Tế bào B hoạt hóa
Computer tomography scanner	Chụp cắt lớp vi tính
Diffuse large B-cell lymphoma	U lymphô tế bào B lớn lan tỏa
Disease-free survival	Sống thêm không bệnh
Double-hit lymphoma	U lymphô với đột biến kép
Double expressor lymphoma	U lymphô đồng biểu hiện hai protein
Ejection fraction	Phân suất tổng máu
Event-free survival	Sống thêm không biến cố
Fluorescence in-situ hybridization	Lai tại chỗ phát huỳnh quang
Germinal centre B-cell	Tế bào B trung tâm mầm
Gene expression profiling	Trắc đồ biểu hiện gen
International Prognostic Index	Chỉ số tiên lượng quốc tế
National Comprehensive Cancer Network	Mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ
National Cancer Institute	Viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ
Non-Germinal centre B-cell	Tế bào B không trung tâm mầm
Overall survival	Sống thêm toàn bộ
Positron Emission Tomography	Chụp cắt lớp phát hạt điện tích dương
Post-Transplant Lymphoproliferative Disease	Bệnh lý tăng sinh lympho sau ghép
Progressive-free survival	Sống thêm không tiến triển
Triple-hit lymphoma	U lympho với ba đột biến
World Health Organization	Tổ chức y tế thế giới



## MỤC LỤC

### ĐẶT VẤN ĐỀ 1

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....	3
1.1. Tổng quan về u lymphô tế bào B lớn lan tỏa.....	3
1.1.1. Lịch sử tên gọi.....	3
1.1.2. Dịch tễ .....	3
1.1.3. Nguyên nhân .....	4
1.1.4. Bệnh học.....	5
1.1.5. Chẩn đoán.....	12
1.1.6. Xếp giai đoạn .....	18
1.1.7. Tiên lượng .....	19
1.1.8. Điều trị.....	23
1.2. Tình hình nghiên cứu liên quan đến đề tài luận án.....	30
1.2.1. Các công trình nghiên cứu trong và ngoài nước về u lymphô tế bào B lớn lan tỏa.....	30
1.2.2. Những vấn đề tồn tại mà luận án cần tập trung nghiên cứu giải quyết.....	37
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	38
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	38
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh: .....	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: .....	38
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	39
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	39
2.2.2. Cỡ mẫu .....	39
2.2.3. Quy trình nghiên cứu.....	39
2.2.4. Các tiêu chuẩn, chỉ số và biến số nghiên cứu .....	44

2.2.5. Phương pháp thu thập dữ liệu .....	47
2.2.6. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu .....	47
2.2.7. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	48
2.2.8. Đạo đức nghiên cứu .....	48
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	49
3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ULATKH tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP.....	49
3.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu .....	49
3.1.2. Đặc điểm của phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 ....	57
3.1.3. Đặc điểm phân nhóm tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6..	58
3.2. Kết quả điều trị của bệnh nhân ULATKH tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP và phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 .....	58
3.2.1. Tỷ lệ đáp ứng.....	58
3.2.2. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ 3 năm .....	65
3.2.3. Tác dụng phụ của hóa trị ở bệnh nhân nghiên cứu .....	81
Chương 4: BÀN LUẬN .....	85
4.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ULATKH tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP.....	85
4.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu .....	85
4.1.2. Đặc điểm phân nhóm có tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6.....	95
4.1.3. Đặc điểm bệnh nhân tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 ...	98
4.2. Kết quả điều trị của bệnh nhân nghiên cứu và phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 .....	99
4.2.1. Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân nghiên cứu và phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 .....	99

4.2.2. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ 3 năm của bệnh nhân nghiên cứu và phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6.....	105
4.2.3. Tác dụng phụ của hóa trị ở bệnh nhân nghiên cứu .....	114
KẾT LUẬN	118
KIẾN NGHỊ	120
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ	
DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

## DANH MỤC BẢNG

<b>Bảng 1.1:</b>	<b>U lymphô tế bào B lớn lan tỏa theo phân loại WHO 2008</b>	<b>5</b>
<b>Bảng 1.2:</b>	<b>Phân loại WHO cập nhật 2016 của ULBLLT và các phân nhóm.....</b>	<b>8</b>
<b>Bảng 1.3:</b>	<b>Các chất đánh dấu thường biểu hiện trong ULBLLT .....</b>	<b>9</b>
<b>Bảng 1.4:</b>	<b>Các chuyển vị nhiễm sắc thể và gen ở ULBLLT .....</b>	<b>10</b>
<b>Bảng 1.5:</b>	<b>Hệ thống xếp giai đoạn Ann Arbor.....</b>	<b>18</b>
<b>Bảng 1.6:</b>	<b>Kết quả 1063 bệnh nhân u lymphô diễn tiến nhanh điều trị bằng RCHOP theo CSTLQT.....</b>	<b>19</b>
<b>Bảng 1.7:</b>	<b>Hướng dẫn cách thức truyền phác đồ R-CHOP của BCCA .....</b>	<b>24</b>
<b>Bảng 1.8:</b>	<b>Các nghiên cứu trong nước về ULATKH bao gồm cả ULBLLT.....</b>	<b>30</b>
<b>Bảng 1.9:</b>	<b>Các nghiên cứu trong nước về ULATKH bao gồm cả ULBLLT.....</b>	<b>31</b>
<b>Bảng 1.10:</b>	<b>Các nghiên cứu chính trong ULBLLT giai đoạn khu trú.</b>	<b>33</b>
<b>Bảng 1.11:</b>	<b>Các nghiên cứu chính trong ULBLLT giai đoạn tiến xa ..</b>	<b>34</b>
<b>Bảng 1.12:</b>	<b>Các nghiên cứu điều trị ở ULBLLT với đột biến gen MYC và u lymphô với cú hích đôi .....</b>	<b>36</b>
<b>Bảng 3.1:</b>	<b>Triệu chứng đầu tiên của bệnh nhân nghiên cứu.....</b>	<b>50</b>
<b>Bảng 3.2:</b>	<b>Thời gian khởi phát bệnh của bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>51</b>
<b>Bảng 3.3:</b>	<b>Triệu chứng B của bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>51</b>
<b>Bảng 3.4:</b>	<b>Vị trí tổn thương ngoài hạch của bệnh nhân nghiên cứu .</b>	<b>52</b>
<b>Bảng 3.5:</b>	<b>Kích thước tổn thương của bệnh nhân nghiên cứu.....</b>	<b>53</b>
<b>Bảng 3.6:</b>	<b>Xếp giai đoạn của bệnh nhân nghiên cứu.....</b>	<b>53</b>

<b>Bảng 3.7:</b>	<b>Sự liên hệ giữa giai đoạn và triệu chứng B ở bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>53</b>
<b>Bảng 3.8:</b>	<b>LDH máu trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu.....</b>	<b>54</b>
<b>Bảng 3.9:</b>	<b>CSTLQT của bệnh nhân nghiên cứu.....</b>	<b>54</b>
<b>Bảng 3.10:</b>	<b>Phân nhóm trung tâm mầm và không trung tâm mầm của bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>55</b>
<b>Bảng 3.11:</b>	<b>Phân nhóm đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/BCL6 của bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>55</b>
<b>Bảng 3.12:</b>	<b>Đặc điểm của 39 trường hợp phân nhóm có và không tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 .....</b>	<b>57</b>
<b>Bảng 3.13:</b>	<b>Đặc điểm 2 trường hợp tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6.....</b>	<b>58</b>
<b>Bảng 3.14:</b>	<b>Phương pháp điều trị của bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>58</b>
<b>Bảng 3.15:</b>	<b>Số chu kỳ hóa trị của bệnh nhân nghiên cứu.....</b>	<b>59</b>
<b>Bảng 3.16:</b>	<b>Liều thực tế hóa trị của bệnh nhân nghiên cứu.....</b>	<b>59</b>
<b>Bảng 3.17:</b>	<b>Đáp ứng sau 2 chu kỳ hóa trị của bệnh nhân nghiên cứu.</b>	<b>60</b>
<b>Bảng 3.18:</b>	<b>Đáp ứng điều trị của bệnh nhân nghiên cứu.....</b>	<b>60</b>
<b>Bảng 3.19:</b>	<b>Sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và kích thước tổn thương .....</b>	<b>61</b>
<b>Bảng 3.20:</b>	<b>Sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và giai đoạn .....</b>	<b>61</b>
<b>Bảng 3.21:</b>	<b>Sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và Chỉ số tiên lượng quốc tế .....</b>	<b>62</b>
<b>Bảng 3.22:</b>	<b>Sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và liều thực tế hóa trị.....</b>	<b>62</b>
<b>Bảng 3.23:</b>	<b>Đáp ứng điều trị của 39 bệnh nhân theo tái sắp xếp gen chung.....</b>	<b>63</b>
<b>Bảng 3.24:</b>	<b>Đáp ứng điều trị theo tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 .....</b>	<b>64</b>

<b>Bảng 3.25:</b>	<b>Sự liên hệ giữa một số đặc điểm lâm sàng và STKTT .....</b>	<b>68</b>
<b>Bảng 3.26:</b>	<b>Sự liên hệ giữa một số yếu tố tiên lượng, phương pháp điều trị, liều thực tế hóa trị và STKTT .....</b>	<b>69</b>
<b>Bảng 3.27:</b>	<b>Sự liên hệ giữa các yếu tố sinh học và STKTT .....</b>	<b>70</b>
<b>Bảng 3.28:</b>	<b>Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng STKTT có ý nghĩa .....</b>	<b>71</b>
<b>Bảng 3.29:</b>	<b>Phân tích đa biến hồi qui Cox năm yếu tố trước điều trị ảnh hưởng STKTT.....</b>	<b>72</b>
<b>Bảng 3.30:</b>	<b>Sự liên hệ giữa một số đặc điểm lâm sàng và STTB.....</b>	<b>76</b>
<b>Bảng 3.31:</b>	<b>Sự liên hệ giữa một số yếu tố tiên lượng, phương pháp điều trị, liều thực tế hóa trị và STTB .....</b>	<b>77</b>
<b>Bảng 3.32:</b>	<b>Sự liên hệ giữa các yếu tố sinh học và STTB.....</b>	<b>78</b>
<b>Bảng 3.33:</b>	<b>Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng STTB có ý nghĩa .....</b>	<b>79</b>
<b>Bảng 3.34:</b>	<b>Phân tích đa biến hồi qui Cox bốn yếu tố trước điều trị ảnh hưởng STTB.....</b>	<b>80</b>
<b>Bảng 3.35:</b>	<b>Tác dụng phụ trong khi truyền của bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>81</b>
<b>Bảng 3.36:</b>	<b>Tác dụng phụ huyết học của bệnh nhân nghiên cứu.....</b>	<b>82</b>
<b>Bảng 3.37:</b>	<b>Tác dụng phụ ngoài huyết học của bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>83</b>
<b>Bảng 3.38:</b>	<b>Tác dụng phụ nhiễm trùng của bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>84</b>
<b>Bảng 4.1:</b>	<b>Kết quả tỷ lệ nam:nữ theo các nghiên cứu .....</b>	<b>85</b>
<b>Bảng 4.2:</b>	<b>So sánh tuổi trung bình theo giới của bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>86</b>
<b>Bảng 4.3:</b>	<b>Tỷ lệ đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/BCL6 theo các nghiên cứu .....</b>	<b>93</b>

<b>Bảng 4.4:</b>	<b>Sự liên hệ giữa đồng biểu hiện protein và phân nhóm trung tâm mầm-không trung tâm mầm ở bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>94</b>
<b>Bảng 4.5:</b>	<b>So sánh đặc điểm của phân nhóm tái sắp xếp MYC, BCL2, BCL6 .....</b>	<b>97</b>
<b>Bảng 4.6:</b>	<b>So sánh tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trong các nghiên cứu..</b>	<b>101</b>
<b>Bảng 4.7:</b>	<b>Sống thêm toàn bộ của ULBLLT, CD20(+) theo các nghiên cứu .....</b>	<b>108</b>
<b>Bảng 4.8:</b>	<b>Kết quả các nghiên cứu về tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 trên bệnh nhân ULBLLT, CD20(+)..</b>	<b>113</b>
<b>Bảng 4.9:</b>	<b>Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt độ 3-4 theo cách thức dự phòng ở 48 bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>115</b>

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

<b>Biểu đồ 1.1:</b>	<b>Các phân nhóm của ULBLLT theo trắc đồ biểu hiện gen 21</b>	
<b>Biểu đồ 3.1:</b>	<b>Giới của bệnh nhân nghiên cứu.....</b>	<b>49</b>
<b>Biểu đồ 3.2:</b>	<b>Tuổi của bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>50</b>
<b>Biểu đồ 3.3 :</b>	<b>Vị trí tổn thương hạch của bệnh nhân nghiên cứu.....</b>	<b>52</b>
<b>Biểu đồ 3.4:</b>	<b>Đường Kaplan-Meier biểu diễn SKTT của 48 bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>65</b>
<b>Biểu đồ 3.5:</b>	<b>Đường Kaplan-Meier biểu diễn SKTT của 39 bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp gen MYC.....</b>	<b>66</b>
<b>Biểu đồ 3.6:</b>	<b>Đường Kaplan-Meier biểu diễn SKTT của 39 bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp gen BCL2.....</b>	<b>66</b>
<b>Biểu đồ 3.7:</b>	<b>Đường Kaplan-Meier biểu diễn SKTT của 39 bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp gen BCL6.....</b>	<b>67</b>
<b>Biểu đồ 3.8:</b>	<b>Đường Kaplan-Meier biểu diễn SKTT của 39 bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Biểu đồ 3.9:</b>	<b>Đường Kaplan-Meier biểu diễn STTB của bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>73</b>
<b>Biểu đồ 3.10:</b>	<b>Đường Kaplan-Meier biểu diễn STTB theo tái sắp xếp gen MYC .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Biểu đồ 3.11:</b>	<b>Đường Kaplan-Meier biểu diễn STTB theo tái sắp xếp gen BCL2 .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Biểu đồ 3.12:</b>	<b>Đường Kaplan-Meier biểu diễn STTB theo tái sắp xếp gen BCL6 .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Biểu đồ 3.13:</b>	<b>Đường Kaplan-Meier biểu diễn STTB theo tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>



## DANH MỤC HÌNH

<b>Hình 1.1:</b>	<b>Hình thái học ULBLLT.....</b>	<b>6</b>
<b>Hình 1.2:</b>	<b>Một trường hợp ULBLLT, biến thể nguyên tâm bào với biểu hiện CD20, P53, BCL2 và MYC (~80%). Ki-67 chỉ ra tỉ lệ tăng sinh cao.....</b>	<b>10</b>
<b>Hình 1.3:</b>	<b>Kỹ thuật FISH phát hiện tái sắp xếp gen MYC và BCL2 trong u lymphô với cú hích đôi.....</b>	<b>11</b>
<b>Hình 1.4:</b>	<b>Xác định tế bào cội nguồn trong ULBLLT .....</b>	<b>16</b>
<b>Hình 1.5:</b>	<b>Sự liên hệ giữa các phân nhóm của ULBLLT.....</b>	<b>22</b>

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

-

<b>Sơ đồ 1.1:</b>	<b>Thuật toán Hans để xác định hai phân nhóm TTM và KTTM của ULBLLT bằng HMMD.....</b>	<b>17</b>
<b>Sơ đồ 1.2:</b>	<b>Điều trị u lympho tế bào B lan tỏa hiện nay .....</b>	<b>29</b>
<b>Sơ đồ 2.1:</b>	<b>Sơ đồ chọn mẫu hệ thống dựa trên ước tính cỡ quần thể và cỡ mẫu định chọn.....</b>	<b>44</b>
<b>Sơ đồ 2.2:</b>	<b>Tóm tắt quy trình nghiên cứu điều trị bệnh nhân ULBLLT, CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP tại BVUB TP.HCM.....</b>	<b>46</b>
<b>Sơ đồ 3.1:</b>	<b>Tỷ lệ tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 của 39 bệnh nhân nghiên cứu .....</b>	<b>56</b>

## ĐẶT VẤN ĐỀ

U lymphô ác là bệnh lý huyết học ác tính thường gặp, bao gồm hai loại: u lymphô Hodgkin và u lymphô không Hodgkin. U lymphô ác tính không Hodgkin (ULATKH) thì thường gặp hơn, chiếm 90% toàn bộ u lymphô ác và còn lại là u lymphô Hodgkin<sup>1</sup>.

Theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới (WHO) 2008, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa là thực thể thường gặp nhất của ULATKH, chiếm tỷ lệ 30-40% toàn bộ bệnh lý này<sup>2</sup>. Tuy nhiên, thực thể này có nhiều biến thể và phân nhóm, trong đó chủ yếu là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa không đặc hiệu, gọi tắt là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (ULBLLT) chiếm 80-85% trường hợp; còn lại 15-20% trường hợp là các u lymphô tế bào B lớn khác<sup>3,4</sup>.

ULBLLT thuộc nhóm u lymphô diễn tiến nhanh với thời gian sống thêm của bệnh nhân nếu không điều trị tính bằng tháng<sup>5</sup>. Tiên lượng bệnh nhân trên lâm sàng bằng Chỉ số Tiên lượng Quốc tế, được chia làm bốn nhóm nguy cơ: thấp, trung bình-thấp, trung bình-cao và cao<sup>6</sup>.

Về điều trị, phác đồ CHOP được xem là phác đồ chuẩn từ năm 1975, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) cao 70% nhưng chỉ có 30% bệnh nhân sống kéo dài<sup>7</sup>. Năm 1997, với sự ra đời của rituximab-một kháng thể đơn dòng kháng CD20- sử dụng phối hợp với CHOP (phác đồ R-CHOP) được xem là tiêu chuẩn vàng trong điều trị ULBLLT, làm tăng thêm tỷ lệ ĐUHT và cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không biến cố so với CHOP đơn thuần<sup>8,9,10</sup>. Trên thực tế, ngay ở kỷ nguyên rituximab hiện tại cũng chỉ có 2/3 bệnh nhân ULBLLT, CD20(+) được chữa khỏi bằng R-CHOP và khi tái phát thường có kết quả xấu ngay cả với hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tự thân. Vì vậy, người ta cho rằng ngoài các yếu tố lâm sàng còn có các dấu ấn sinh học ảnh hưởng đến tiên lượng của ULBLLT<sup>11</sup>.

Ở nước ngoài, đã có nhiều nghiên cứu cho thấy các yếu tố sinh học ảnh hưởng xấu đến kết quả điều trị của ULBLLT, CD20(+) với R-CHOP như: *ULBLLT phân nhóm tế bào B hoạt hóa/ không trung tâm mầm* (có thời gian sống thêm thấp hơn phân nhóm trung tâm mầm), hoặc *ULBLLT kèm tái sắp xếp gen MYC*, hoặc *tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/hoặc BCL6* (đáp ứng điều trị kém hơn phân nhóm không có tái sắp xếp gen và bệnh tiến triển trong vòng 12 tháng). Gần đây, bảng phân loại WHO cập nhật 2016 đề nghị xác định các yếu tố sinh học này ngay từ đầu và phân ULBLLT ra dưới nhóm<sup>3</sup>.

Trong nước, tính đến nay có khoảng hơn mười nghiên cứu về ULBLLT điều trị bằng CHOP/R-CHOP<sup>12-22</sup>. Nhìn chung, hầu như chưa có nghiên cứu nào về ULBLLT kèm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 điều trị với phác đồ R-CHOP. Để phát hiện các tái sắp xếp gen này ở bệnh nhân ULBLLT cần thực hiện xét nghiệm lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH). Tuy nhiên, FISH là một xét nghiệm kỹ thuật cao, khó thực hiện, chi phí đắt và chỉ có sẵn ở một số ít bệnh viện hoặc trung tâm chẩn đoán/điều trị ung thư.

Do đó, chẩn đoán dưới nhóm ULBLLT theo phân loại WHO 2016 để tiên lượng bệnh nhân là một vấn đề cấp thiết và là lý do chúng tôi chọn làm đề tài. Qua đó, chúng tôi bước đầu khảo sát tái sắp xếp các gen MYC, BCL2, BCL6 ảnh hưởng như thế nào đến thời gian sống thêm của ULBLLT, CD20(+) điều trị với phác đồ R-CHOP. Đó là đóng góp mới của đề tài này.

#### **Mục tiêu nghiên cứu:**

- 1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ULATKH tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP.**
- 2. Đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân ULATKH tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP và phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6.**

## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Tổng quan về u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (ULBLLT)

##### 1.1.1. Lịch sử tên gọi

Trước đây, ULBLLT được gọi dưới nhiều tên gọi khác nhau:

- Sarcôm tế bào lưới (Gall và Malory, 1942)
- U lymphô mô bào lan tỏa (Hick, Rappaport và Winter, 1956)
- U lymphô lan tỏa loại hỗn hợp tế bào, u lymphô lan tỏa tế bào lớn và u lymphô loại nguyên bào miễn dịch (phân loại Working Formulation, 1982)

Từ ULBLLT được sử dụng trong phân loại REAL 1994, sau đó trong phân loại WHO 2001, 2008, cập nhật 2016 và được dùng chính thức cho đến ngày nay<sup>5,23</sup>.

##### 1.1.2. Dịch tễ

###### 1.1.2.1. Xuất độ

U lymphô ác tính không Hodgkin (ULATKH) là bệnh lý huyết học ác tính thường gặp, có xuất độ (tỷ lệ mắc bệnh) và tử suất (tỷ lệ tử vong) cao:

- Theo GLOBOCAN 2020, trên toàn thế giới có 544.352 trường hợp mới mắc (xếp thứ 12) và 259.793 trường hợp tử vong (xếp thứ 12)<sup>24</sup>.

- Tại Việt Nam, cũng theo GLOBOCAN 2020, có 3725 trường hợp mới mắc (xếp thứ 13) và 2214 trường hợp tử vong (xếp thứ 13)<sup>24</sup>. Theo ghi nhận ung thư năm 2010: xuất độ chuẩn theo tuổi của ULATKH là 6,3/100.000 dân ở nam giới (xếp thứ 7) và 3,7/100.000 dân ở nữ giới (xếp thứ 9)<sup>25</sup>.

ULBLLT là một nhóm thực thể thường gặp nhất của ULATKH, chiếm 31% tổng số ULATKH ở các nước phương Tây và 37% bứu tế bào B trên toàn thế giới<sup>26</sup>.

Tại châu Âu, ULBLLT cũng là loại ung thư thường gặp ở người lớn với xuất độ 3,5/100.000 dân/năm<sup>27</sup>.

Tại Hoa Kỳ, theo Chương trình giám sát, dịch tễ học và kết quả sau cùng của Viện Ung thư quốc gia (SEER) năm 2014: xuất độ của ULBLLT ước tính là 7/100.000 dân, ảnh hưởng nhiều đến bệnh nhân trên 60 tuổi, mặc dù bệnh có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, kể cả trẻ em <sup>28</sup>.

#### *1.1.2.2. Tuổi*

Tuổi thường gặp trên 50-60 tuổi. Ở các nước phương Tây, ULBLLT thường được chẩn đoán ở bệnh nhân 70 tuổi và tăng theo tuổi <sup>3</sup>.

#### *1.1.2.3. Giới*

Bệnh thường gặp ở nam nhiều hơn nữ <sup>3</sup>.

#### *1.1.2.4. Màu da*

ULBLLT thường gặp ở da trắng nhiều hơn các màu da khác <sup>3</sup>.

### **1.1.3. Nguyên nhân**

Cho đến nay, nguyên nhân của các trường hợp ULBLLT vẫn chưa rõ. Người ta nhận thấy các yếu tố nguy cơ có thể đi kèm với bệnh là <sup>26</sup>:

- Chất hóa học (thuốc trừ sâu, phân bón) hay thuốc hóa chất (đặc biệt là tác nhân alkyl trong điều trị ung thư u đặc và hệ tạo huyết): được cho là tác nhân gây bệnh. Sự kết hợp tác nhân alkyl và xạ trị làm tăng tỉ lệ u lymphô như là một ung thư thứ hai, thường gặp khi xạ trị vào tủy xương hay lách.

- Bệnh lý suy giảm miễn dịch di truyền hay mắc phải: bệnh mất điều hòa dẫn mạch, hội chứng Wiskott-Aldrich, hội chứng tăng sinh lymphô liên kết X, ức chế miễn dịch do thuốc sau ghép tạng hoặc ghép tủy (gọi là bệnh lý tăng sinh lymphô sau ghép), AIDS, hội chứng Sjogren, viêm giáp Hashimoto, viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống.

- Siêu vi: HCV (thường kết hợp với u lymphô tiến triển nhanh); HIV (giai đoạn đầu của AIDS thường là u lymphô tiến triển nhanh, giai đoạn cuối là u lymphô hệ TKTW nguyên phát); EBV (thường gặp ở ULBLLT đi kèm viêm mạn tính, ULBLLT ở người già); HHV8 (thường kết hợp với u lymphô tràn dịch nguyên phát hoặc bệnh lý tăng sinh lymphô như bệnh Castleman).

### 1.1.4. Bệnh học

#### 1.1.4.1. Phân loại - hình thái học

- Phân loại WHO 2008

U lymphô tế bào B lớn lan tỏa (ULBLLT) là một trong bốn loại của u lymphô tế bào lớn và có các phân nhóm đi kèm (bảng 1.1) <sup>5</sup>:

**Bảng 1.1: U lymphô tế bào B lớn lan tỏa theo phân loại WHO 2008**

<p><b>U lymphô tế bào B lớn lan tỏa, không đặc hiệu (DLBCL, not otherwise specified)</b></p> <p>U lymphô tế bào B lớn giàu tế bào T/ mô bào (T cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma)</p> <p>ULBLLT, EBV (+) ở người già (EBV-positive DLBCL of the elderly)</p>
<p><b>ULBLLT với vị trí ưu thế ngoài hạch (DLBCL with a predominant extranodal location)</b></p> <p>U lymphô tế bào B lớn trung thất nguyên phát (Primary mediastinal large B-cell lymphoma)</p> <p>U lymphô tế bào B lớn trong mạch máu (Intravascular large B-cell lymphoma)</p> <p>ULBLLT da nguyên phát, kiểu chân (Primary cutaneous DLBCL, leg type)</p> <p>ULBLLT nguyên phát của hệ thần kinh trung ương (Primary DLBCL of the CNS)</p> <p>Bệnh u hạt dạng lymphô (Lymphomatoid granulomatosis)</p>
<p><b>U lymphô tế bào lớn của tế bào B biệt hóa cuối cùng (Large cell lymphoma of terminally differentiated B-cells)</b></p> <p>U lymphô tế bào B lớn, ALK (+) (Anaplastic Lymphoma Kinase-positive large B-cell lymphoma)</p> <p>U lymphô dạng nguyên tương bào (Plasmablastic lymphoma)</p> <p>U lymphô tràn dịch nguyên phát (Primary effusion lymphoma)</p> <p>ULBLLT kết hợp với viêm mạn tính (DLBCL associated with chronic inflammation)</p>
<p><b>U tế bào B với đặc điểm trung gian giữa UBLLT và u dạng lymphô khác (B-cell neoplasms with features intermediated between DLBCL and other lymphoid tumours)</b></p> <p>U lymphô tế bào B, không xếp loại, với đặc điểm trung gian giữa ULBLLT và u lymphô Burkitt</p> <p>U lymphô tế bào B, không xếp loại, với đặc điểm trung gian giữa ULBLLT và u lymphô Hodgkin cổ điển</p>

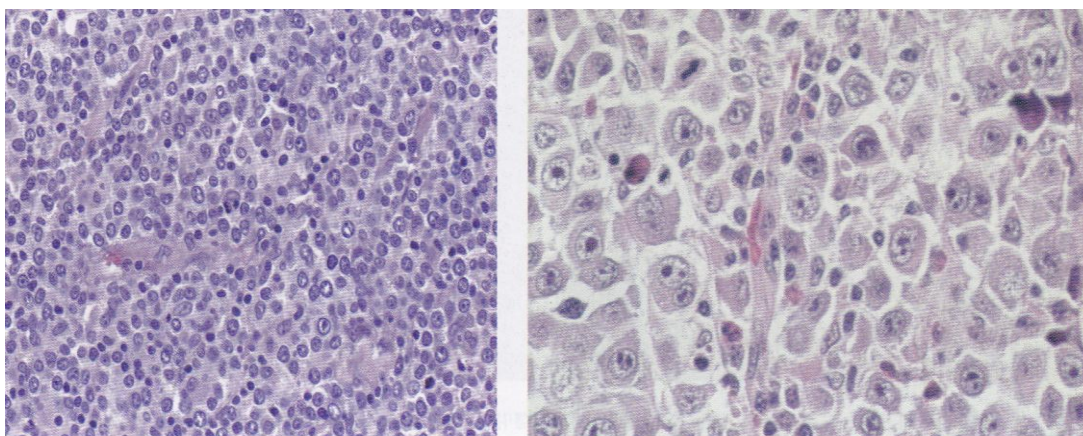
- Hình thái học:

ULBLLT được định nghĩa trong phân loại WHO 2008: đó là u tân sinh của những tế bào lymphô B lớn với kích thước nhân bằng hay lớn hơn nhân của đại thực bào bình thường, hay kích thước lớn hơn hai lần kích thước của tế bào lymphô bình thường, đi kèm kiểu tăng trưởng lan tỏa<sup>2,5</sup>.

Trên thực tế dưới kính hiển vi, các tế bào u nhìn giống như các tế bào tăng sinh của trung tâm mầm (*nguyên tâm bào*) hoặc giống các *nguyên bào miễn dịch*, nhưng thường gặp là hỗn hợp cả hai loại tế bào này (hình 1.1)<sup>5</sup>.

*Kiểu nguyên tâm bào* (80% trường hợp): bao gồm các nguyên tâm bào, có 1 đến 3 nhân nằm ở ngoại vi với bào tương ái kiềm hẹp, thường xen lẫn với các nguyên bào miễn dịch. Đôi khi nguyên tâm bào có thùy.

*Kiểu nguyên bào miễn dịch* (10% trường hợp): chủ yếu là nguyên bào miễn dịch, với ưu thế nhân ở trung tâm, bào tương ái kiềm rộng, thường biệt hóa thành dạng tương bào.



(A)

(B)

**Hình 1.1: Hình thái học ULBLLT<sup>5</sup>**

(A) Đa số trường hợp là hỗn hợp tế bào lớn bao gồm nguyên tâm bào với nhân ở ngoại vi và một số ít nguyên bào miễn dịch với nhân ở trung tâm.

(B) Đôi khi chiếm ưu thế là tế bào lớn với nhân ở trung tâm và bào tương rộng giống như nguyên bào miễn dịch.



- Tiêu chuẩn chẩn đoán hình thái học của ULBLLT (theo Trường Y Khoa Stanford <sup>29</sup>)

- Kiểu lan tỏa, xóa bỏ cấu trúc bình thường của hạch lymphô.
- Các tế bào lớn không dính nhau, tập trung > 50% dân số tế bào.
- Thường hiện diện nhân lớn và tiểu nhân chiếm ưu thế.
- Bào tương tử trung bình đến lớn.

- Một dân số tế bào nhỏ có thể xuất hiện: nếu > 50% tế bào B nhỏ không điển hình thì được gọi là u lymphô tế bào B hỗn hợp lan tỏa; nếu > 90% tế bào T nhỏ hay mô bào thì được gọi là u lymphô tế bào B giàu tế bào T; nếu các tế bào nhỏ dạng tương bào thì được gọi là u lymphô dạng tương bào.

- Kiểu hình mang đặc điểm của dòng tế bào B.

- Phân loại WHO cập nhật 2016

So với phân loại WHO 2008, phiên bản cập nhật 2016 có một số thay đổi (bảng 1.2) <sup>3</sup>. Sự thay đổi đó là:

- i. Dựa vào tế bào cội nguồn để chia ra làm hai phân nhóm: tế bào B trung tâm mầm (TTM) và tế bào B hoạt hóa hay không trung tâm mầm (KTTM).

- ii. Đi kèm CD5(+) có tiên lượng xấu và nên được đánh giá.

- iii. Biểu hiện của hai protein MYC và BCL2 (đồng biểu hiện) qua kỹ thuật hóa mô miễn dịch là yếu tố tiên lượng xấu, cần đánh giá.

- iiii. Loại “U lymphô tế bào B, không xếp loại, với đặc điểm trung gian giữa ULBLLT và u lymphô Burkitt” trong phân loại WHO 2008 được bỏ đi và thay bằng hai loại mới:

- a. U lymphô tế bào B grad cao với chuyển đoạn gen MYC và BCL2 và/hoặc BCL6 gọi là u lymphô với đột biến kép (double-hit lymphoma) hoặc u lymphô với ba đột biến (triple-hit lymphoma)

- b. U lymphô tế bào B grad cao, không đặc hiệu khác

**Bảng 1.2: Phân loại WHO cập nhật 2016 của ULBLLT và các phân nhóm**

<p><b>U lymphô tế bào B lớn lan tỏa, không đặc hiệu (DLBCL, not otherwise specified)</b></p> <p>Phân nhóm giống tế bào B trung tâm mầm đối đầu phân nhóm giống tế bào B hoạt hóa hay không trung tâm mầm (GCB versus ABC/non-GCB)</p> <p>Đồng biểu hiện MYC và BCL2 (MYC and BCL2 double expressor)</p> <p>CD5(+)</p>
<p><b>Các phân nhóm ULBLLT (DLBCL subtypes)</b></p> <p>U lymphô tế bào B lớn giàu tế bào T/ mô bào (T cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma)</p> <p>ULBLLT nguyên phát của hệ thần kinh trung ương (Primary DLBCL of the CNS)</p> <p>ULBLLT da nguyên phát, kiểu chân (Primary cutaneous DLBCL, leg type)</p> <p>ULBLLT, EBV (+) ở người già (EBV-positive DLBCL of the elderly)</p>
<p><b>U lymphô tế bào B lớn khác (Other lymphomas of large B-cells)</b></p> <p>U lymphô tế bào B lớn trung thất nguyên phát (Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma)</p> <p>U lymphô tế bào B lớn trong mạch máu (Intravascular large B-cell lymphoma)</p> <p>ULBLLT kết hợp với viêm mạn tính (DLBCL associated with chronic inflammation)</p> <p>Bệnh u hạt dạng lymphô (Lymphomatoid granulomatosis)</p> <p>U lymphô tế bào B lớn, ALK (+) (Anaplastic Lymphoma Kinase-positive large B-cell lymphoma)</p> <p>U lymphô dạng nguyên tương bào (Plasmablastic lymphoma)</p> <p>U lymphô tế bào B lớn lan tỏa, không đặc hiệu HHV8+ (HHV8+ DLBCL, NOS)</p> <p>U lymphô tràn dịch nguyên phát (Primary effusion lymphoma)</p>
<p><b>Những trường hợp trung gian (Borderline cases)</b></p> <p>U lymphô tế bào B grad cao với chuyển đoạn gen MYC và BCL2 và/hay BCL6 (High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6)</p> <p>U lymphô tế bào B grad cao, không đặc hiệu (High-grade B-cell lymphoma, NOS)</p> <p>U lymphô tế bào B, không xếp loại, với đặc điểm trung gian giữa ULBLLT và u lymphô Hodgkin cổ điển (B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Hodgkin lymphoma classical)</p>

#### 1.1.4.2. Kiểu hình miễn dịch

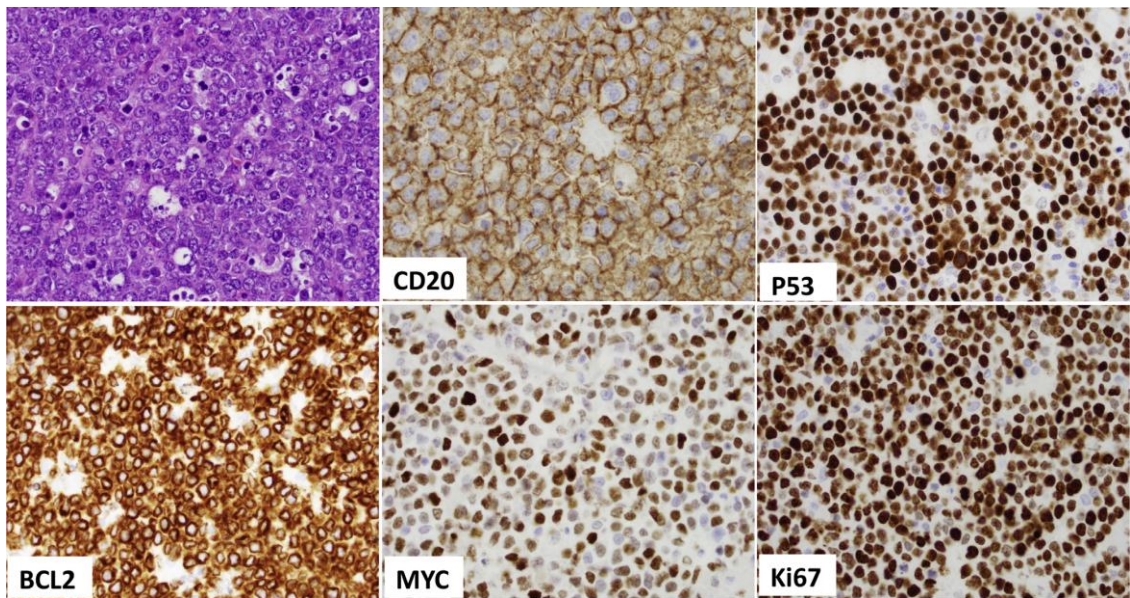
Bộ hóa mô miễn dịch (HMMD) được thiết kế để xác nhận kiểu hình miễn dịch của ULBLLT phải đủ và bao gồm các biến thể như u lymphô nguyên bào miễn dịch, u lymphô trung thất nguyên phát, u lymphô tế bào B giàu tế bào T. Đôi khi bộ kháng nguyên được mở rộng để phân biệt những trường hợp khó chẩn đoán như u lymphô Burkitt, u lymphô tế bào B mang đặc điểm trung gian, u lymphô tế bào áo nang, u lymphô Hodgkin<sup>26,27</sup>.

Các chất đánh dấu trong bộ HMMD được liệt kê theo bảng 1.3<sup>3</sup>.

**Bảng 1.3: Các chất đánh dấu thường biểu hiện trong ULBLLT**

<b>Chất đánh dấu</b>	<b>Biểu hiện</b>	<b>Ý nghĩa</b>
CD19	Thường gặp	Chẩn đoán, đích điều trị
CD20	Thường gặp	Chẩn đoán, đích điều trị
CD22	Thường gặp	Chẩn đoán, đích điều trị
CD79a/CD79b	Thường gặp	Chẩn đoán
PAX5	Thường gặp	Chẩn đoán
sIG hay cytoIG	50-75%	Chẩn đoán
CD5	5-10%	Tiền lượng
CD30	Thay đổi (kiểu thoái sản)	Tiền lượng, đích điều trị
CD10	30-60%	Cả ba chất đánh dấu kết
BCL6	60-90%	hợp để xác định phân
MUM-1	35-65%	nhóm TTM và KTTM
Ki-67	Thay đổi, thường > 40%	Tăng sinh tế bào
MYC	20-40%	Xác định đồng biểu hiện
BCL2	Thường gặp	Tiền lượng, đích điều trị
P53	Thay đổi	Tiền lượng

Hình ảnh vi thể và phản ứng với các chất đánh dấu cho kết quả hiển thị màu của mô bệnh phẩm ULBLLT được minh họa theo hình 1.2 dưới đây.



**Hình 1.2: Một trường hợp ULBLLT, biến thể nguyên tâm bào với biểu hiện CD20, P53, BCL2 và MYC (~80%). Ki-67 chỉ ra tỉ lệ tăng sinh cao (~95%)<sup>3</sup>**

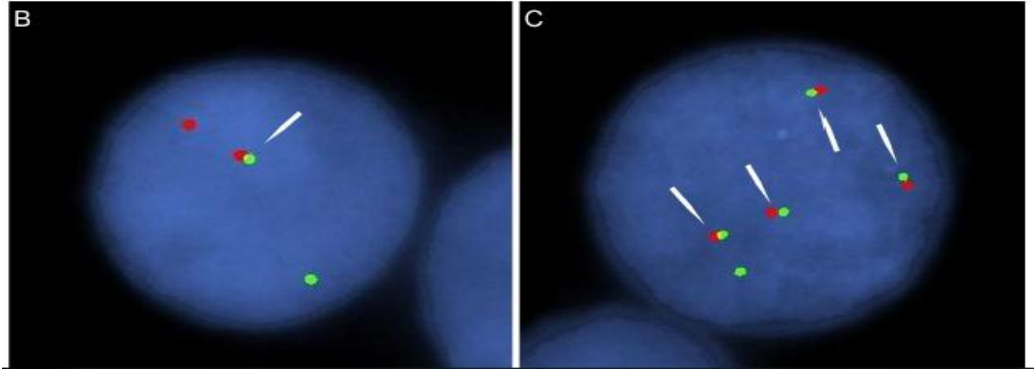
#### 1.1.4.3. Kiểu gen

Phân tích di truyền tế bào giúp phát hiện bất thường của nhiễm sắc thể. Có ba chuyển đoạn gen thường gặp ở ULBLLT là gen MYC, BCL2, BCL6 (bảng 1.4) và được phát hiện bằng kỹ thuật FISH (hình 1.3)<sup>30</sup>.

**Bảng 1.4: Các chuyển đoạn nhiễm sắc thể và gen ở ULBLLT**

Chuyển vị	Gen	Tỉ lệ
t(3;v)(q27;v)	<b>BCL6 và bất cặp khác</b> (IGH thường gặp)	<b>30-40%</b>
t(14;18)(q32;q21)	<b>BCL2 và IGH</b>	<b>20-30%</b>
t(8;v)(q24;v)	<b>MYC và bất cặp khác</b> (IGH thường nhất; IGK/IGL 10%)	<b>5-15%</b>
inv(3q)	TBL1XR1-TP63	~5%
t(6;v)(p25.3;v)	IRF4 và IG; thường gặp IGH; hiếm hơn IGK hay IGL	4-5%

(t: chuyển đoạn; v: thay đổi; inv: đảo đoạn; p: nhánh ngắn; q: nhánh dài)



**Hình 1.3: Kỹ thuật FISH phát hiện tái sắp xếp gen MYC và BCL2 trong u lymphô với đột biến kép<sup>30</sup>.**

(B) Sự hợp nhất (mũi tên) tượng trưng cho đoạn gen bình thường. **Sự tách rời giữa tín hiệu màu đỏ và màu xanh lá chỉ ra tái sắp xếp C-MYC**; (C) Sự kết hợp immunoglobulin chuỗi nặng (IGH) màu xanh lá và BCL2 màu đỏ tượng trưng cho đoạn gen bình thường (mũi tên). **Sự mất NST 18 bình thường (mất tín hiệu đỏ)** là do chuyển đoạn gen.

- Tái sắp xếp gen MYC

Gen MYC có vị trí 8q24.21 (gen nằm ở băng 24, vùng 21 trên nhánh dài của nhiễm sắc thể 8) là yếu tố giải mã, kiểm soát trực tiếp hoặc gián tiếp việc biểu hiện của 10% các gen, chủ yếu là các chức năng sinh lý của tế bào<sup>31,32</sup>.

Tái sắp xếp gen MYC là đặc điểm nổi bật của hầu hết u lympho Burkitt. Ở ULBLLT, *tái sắp xếp gen MYC chiếm 5-10% trường hợp*, được phát hiện bằng FISH<sup>33</sup>, thường ở phân nhóm trung tâm mầm, tiên lượng xấu với điều trị RCHOP, đặc biệt là khi đi kèm với tái sắp xếp gen BCL2/BCL6<sup>34,35</sup>.

Đôi khi tiên lượng xấu của tái sắp xếp gen MYC đơn độc **còn bàn cãi**:

+ Phụ thuộc vào gen bắt cặp của gen MYC: chuyển đoạn gen MYC với gen immunoglobulin (Ig) thì có tiên lượng xấu hơn gen không Ig<sup>36</sup>.

+ Một nghiên cứu cho thấy tăng số lượng bản sao MYC (không chuyển đoạn gen) thì không có tiên lượng xấu<sup>37</sup>. Tuy nhiên, một vài nghiên cứu khác báo cáo tăng số lượng bản sao MYC kết hợp với tiên lượng xấu<sup>38,39</sup>.

- Tái sắp xếp gen BCL2 và BCL6

BCL2 được phát hiện qua biểu hiện của t(14;18) ở u lympho nang, có vai trò trung tâm trong ức chế tế bào chết theo lập trình (apoptosis). Chuyển đoạn t(14;18) gây ra biểu hiện quá mức protein BCL2 bằng cách gắn kết với Ig chuỗi nặng, thành phần làm tăng cường gen. *Chuyển đoạn này gặp ở 20% trường hợp ULBLLT*, thường gặp ở phân nhóm trung tâm mầm. Ngoài cơ chế mất điều hòa BCL2, còn có thể do khuếch đại gen BCL2 và tăng điều hòa dẫn truyền tín hiệu con đường yếu tố trong nhân tế bào- $\kappa\beta$  <sup>40</sup>.

BCL-6 là phân tử ức chế dẫn truyền, chủ yếu trong sự tạo thành phản ứng trung tâm mầm. Đa số các bất thường gen BCL6 dẫn đến biểu hiện quá mức BCL6. Hậu quả là các tế bào B không thể biệt hóa thành tương bào, tiếp tục phân chia và tăng sinh. Chuyển đoạn gen BCL6 là đột biến thường xảy ra nhất ở ULBLLT, xảy ra khoảng *35% trường hợp* <sup>41</sup>.

Ý nghĩa tiên lượng: tái sắp xếp gen BCL2 hoặc BCL6 **có thể có hoặc không** ảnh hưởng đến tiên lượng của ULBLLT (do kết quả các nghiên cứu trái ngược nhau). Một nghiên cứu cho thấy tái sắp xếp gen MYC và BCL6 đi kèm với kết quả xấu, trong khi tái sắp xếp gen BCL2 không ảnh hưởng đến tiên lượng <sup>42</sup>. Một nghiên cứu khác đã chỉ ra gen BCL2 có tiên lượng xấu hơn ở bệnh nhân thuộc phân nhóm trung tâm mầm nhưng lại không ảnh hưởng đến không trung tâm mầm <sup>43</sup>.

### **1.1.5. Chẩn đoán**

#### **1.1.5.1. Chẩn đoán ULBLLT, CD20(+)**

Chẩn đoán ULBLLT bao gồm: hỏi bệnh sử và khám lâm sàng, sinh thiết, chẩn đoán mô bệnh học, chẩn đoán phân biệt và xét nghiệm cận lâm sàng.

- Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng

Đa số bệnh nhân xuất hiện hạch lymphô to, không đau, chắc nhưng đàn hồi như cao su, lớn nhanh, điển hình thấy ở cổ hoặc một khối ở bụng <sup>44</sup>.

Triệu chứng toàn thân “B” (sốt, sụt cân, đổ mồ hôi đêm) gặp ở 30% trường hợp <sup>44</sup>.

Tình trạng giảm chỉ số hoạt động cơ thể gặp ở 25% trường hợp <sup>5</sup>.

Khoảng 60% bệnh nhân có bệnh lan tràn (giai đoạn III-IV) ở thời điểm chẩn đoán <sup>44</sup>.

Bệnh lý bulky (tổn thương kích thước lớn) gặp ở 25-30% trường hợp <sup>5</sup>.

Tổn thương tủy xương gặp ở 15% trường hợp <sup>44</sup>. Thường tủy xương bị xâm nhiễm bởi các tế bào lymphô nhỏ hơn là các tế bào lymphô lớn <sup>5</sup>.

Các tổn thương ngoài hạch khác có thể gặp là tinh hoàn, xương, tuyến giáp, tuyến nước bọt, da, gan, vú, hốc mũi, xoang cạnh mũi, xoang màng phổi và hệ thần kinh trung ương (TKTW) <sup>44</sup>.

- Sinh thiết

Sinh thiết giúp chẩn đoán xác định ULBLLT và thường là sinh thiết hạch lymphô ngoại vi. Sinh thiết mở vẫn còn là phương pháp tối ưu để chẩn đoán. Điều này giúp đánh giá được cấu trúc hạch và cung cấp đủ mẫu mô cho các xét nghiệm về phân tử và kiểu hình miễn dịch <sup>27</sup>.

Đối với sinh thiết hạch, khuyến cáo nên sinh thiết trọn hạch nếu được là tốt nhất và nên ưu tiên vị trí hạch cổ hơn các vị trí có nhiều nang lông, tuyến bã (như nách, bẹn) dễ bị viêm nhiễm đi kèm, gây khó chẩn đoán.

Sinh thiết bằng kim có lõi nên thực hiện ở tổn thương khó tiếp cận. Chọc hút bằng kim nhỏ tránh sử dụng trong chẩn đoán ULBLLT <sup>27</sup>.

- Chẩn đoán mô bệnh học ULBLLT, CD20(+)

Theo phân loại WHO 2016, chẩn đoán mô bệnh học của ULBLLT, CD20(+) gồm chẩn đoán về hình thái học và bộ HMMD hỗ trợ. Theo Khuyến cáo của Mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ (NCCN), bộ HMMD bao gồm 10 kháng nguyên: CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL2, BCL6, Ki-67, IRF4/MUM1, MYC <sup>4</sup>.

CD20 âm tính:

- CD20 là một phosphoprotein không glucosyl hóa của tế bào lymphô B trưởng thành. CD20 biểu hiện ở tất cả giai đoạn biệt hóa của tế bào lymphô B ngoại trừ ở giai đoạn đầu (nguyên bào lymphô) và cuối (tương bào) <sup>45</sup>.

- Hầu như tất cả u lympho không Hodgkin tế bào B đều có CD20(+). Tỷ lệ CD20 âm tính hiếm gặp, chiếm 1-2% toàn bộ u lympho không Hodgkin tế bào B. Tiêu chuẩn để chẩn đoán u lympho tế bào B, CD20(-) là: CD19, CD79a và PAX-5 (+). Bệnh thường đi kèm với tổn thương ngoài hạch, diễn tiến lâm sàng rầm rộ, kháng với hóa trị chuẩn CHOP và tiên lượng xấu <sup>46</sup>.

- Chẩn đoán phân biệt

*Một diễn tiến không phải u:* quá trình nguyên bào miễn dịch phản ứng, bệnh viêm hạch Kikuchi <sup>29</sup>.

*Các u lymphô ác tính khác:* phân biệt ULBLLT với u lymphô Burkitt, u lymphô Hodgkin, u lymphô tế bào lớn thoái sản và u lymphô trung gian giữa ULBLLT và u lymphô Burkitt/ u lymphô Hodgkin <sup>47,48</sup>.

*Carcinôm hoặc sarcôm di căn hạch:* đặc biệt là carcinôm kém biệt hóa di căn hạch có hình ảnh vi thể rất giống với u lympho tế bào lớn lan tỏa <sup>49</sup>.

- Cận lâm sàng

- Công thức máu: để đánh giá sự xâm nhập tủy xương, có thể dẫn đến thiếu máu, giảm tiểu cầu và/ hay giảm bạch cầu <sup>5</sup>.

- Creatinin máu, độ lọc cầu thận, điện giải đồ: bất thường có thể xảy ra khi u lymphô xâm nhiễm vào thận <sup>5</sup>.

- Lactate dehydrogenase và acid uric máu: mức độ tăng cao tương ứng với tải trọng bướu lớn <sup>5</sup>.

- Kiểm tra chức năng gan, viêm gan siêu vi B: trước khi bệnh nhân tiếp nhận hóa trị phối hợp với rituximab do nguy cơ tái hoạt hóa siêu vi B cao <sup>50</sup>.



- Siêu âm bụng: giúp đánh giá tổn thương hạch ổ bụng và tổn thương các tạng đi kèm<sup>50</sup>. Tuy nhiên, giá trị chẩn đoán bị giới hạn vì đa số các tổn thương u lympho thường phản âm kém. Cần kết hợp thêm với chụp cắt lớp vi tính.

- Xét nghiệm hình ảnh học

+ Chụp cắt lớp vi tính (CT scan) đầu cổ, ngực, bụng: được khuyến cáo giúp nhận diện tổn thương hạch/ngoài hạch toàn thân<sup>50</sup>.

+ Chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI): chỉ định khi nghi ngờ bệnh nhân có tổn thương hệ TKTW<sup>50</sup>.

- Chụp cắt lớp điện toán có phát hạt mang điện tích dương (PET): sử dụng chất đồng vị phóng xạ 18-fluorodeoxyglucose, thường sử dụng ở bệnh nhân u lymphô hạo đồng vị phóng xạ (như u lymphô Hodgkin hoặc ULBLLT hoặc u lymphô nang chuyển dạng). Khuyến cáo PET/CT có bốn chỉ định là<sup>51</sup>:

+ Chẩn đoán và xếp giai đoạn ban đầu: thực hiện thường qui.

+ Đánh giá sau 2-3 chu kỳ hóa trị: nên thực hiện thường qui.

+ Đánh giá đáp ứng sau khi chấm dứt điều trị: thực hiện thường qui.

+ Theo dõi và chẩn đoán tái phát: không thực hiện thường qui.

- Sinh thiết tủy: chọc hút và sinh thiết tủy nên thực hiện ở tất cả bệnh nhân. Sinh thiết tủy hai bên được khuyến cáo vì tăng độ nhạy phát hiện xâm nhập tủy xương. Mẫu mô tủy được xem là đạt (> 1,6 cm theo NCCN<sup>4</sup>; > 2 cm theo ESMO<sup>27</sup>) thường đủ để chẩn đoán. Ngoài kết quả hình thái học với nhuộm thông thường, có thể sử dụng HMMD để hỗ trợ chẩn đoán<sup>27</sup>.

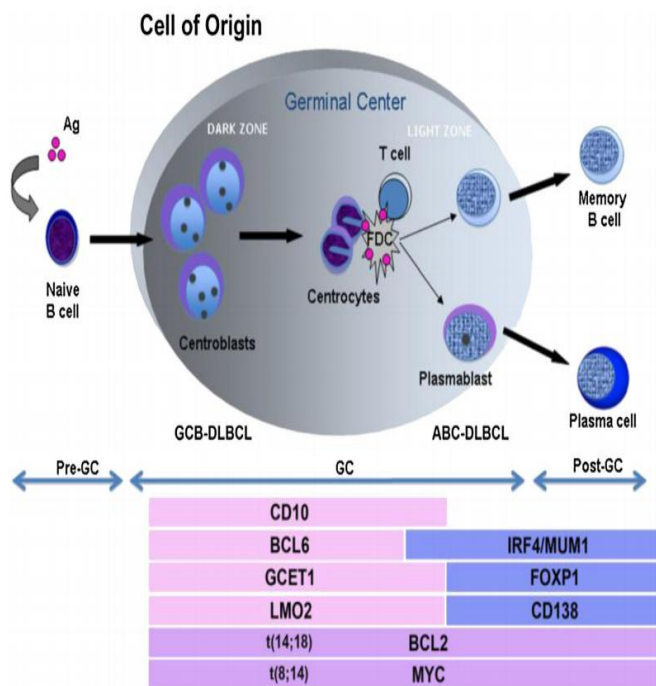
- Chọc dò tủy sống: bệnh nhân có nguy cơ xâm nhập hệ TKTW cao (tổn thương mũi, xoang cạnh mũi, thận hoặc đi kèm HIV+), cần thiết chọc dò tủy sống để phân tích tế bào và sinh hóa của dịch não tủy<sup>27</sup>.

- Nội soi: bao gồm nội soi tai mũi họng (đánh giá tổn thương vùng Waldeyer), nội soi thực quản-dạ dày hoặc đại tràng (khi bệnh nhân có triệu chứng đường tiêu hóa gợi ý). Cần kết hợp với chụp CT scan bụng<sup>50</sup>.

### 1.1.5.2. Chẩn đoán dưới nhóm của ULBLLT, CD20(+)

- Xác định tế bào cội nguồn:

Quá trình biệt hóa tế bào lympho B bình thường xảy ra ở hạch lymphô. ULBLLT hình thành là do bất thường về di truyền dẫn đến rối loạn quá trình biệt hóa này ở vị trí trung tâm mầm của hạch lymphô. Có hai loại tế bào u của ULBLLT: tế bào B trung tâm mầm và tế bào B hoạt hóa/ không trung tâm mầm<sup>52</sup>.



Ag: Antigen (kháng nguyên); GC: Germinal Center (trung tâm mầm); GCB-DLBCL: germinal center diffuse large B-cell lymphoma (tế bào B trung tâm mầm); ABC: activated B-cell (tế bào B hoạt hóa); FDC: follicular dendritic cell (tế bào nang có gai); Cell of Origin: tế bào cội nguồn; Naive B cell: tế bào B trình nguyên; Centroblast: nguyên tâm bào; Centrocyte: tâm bào; Memory B cell: tế bào B nhớ; Plasmablast: nguyên tương bào; Plasma cell; tương bào.

**Hình 1.4: Xác định tế bào cội nguồn trong ULBLLT<sup>52</sup>.**

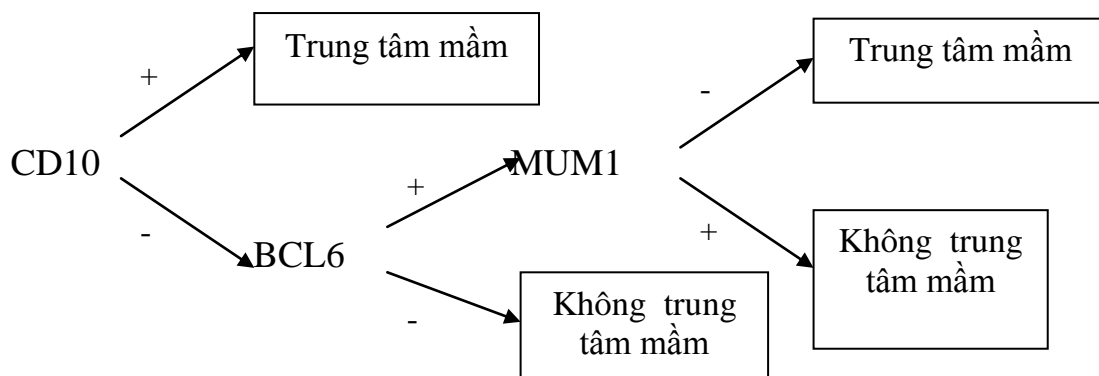
Theo hình 1.4: các tế bào B trung tâm mầm ULBLLT xuất phát từ nguyên tâm bào, còn các tế bào B hoạt hóa xuất phát từ nguyên tương bào, ngay trước khi ra khỏi trung tâm mầm. Như vậy, tế bào B hoạt hóa và tế bào sau trung tâm mầm có kháng nguyên giống nhau (gọi chung là không trung tâm mầm).

- Chẩn đoán phân nhóm trung tâm mầm và không trung tâm mầm: có ba phương pháp thực hiện phân nhóm ULBLLT: trắc đồ biểu hiện gen (GEP), hóa mô miễn dịch (HMMD) và phân tích Lymph2CX<sup>53</sup>.

+ **Phân nhóm ULBLLT bằng GEP:** được sử dụng để phân ULBLLT thành hai phân nhóm trung tâm mầm và tế bào B hoạt hóa, với một tỷ lệ nhỏ không thể xếp loại. Bệnh nhân ULBLLT thuộc phân nhóm trung tâm mầm tiên lượng tốt hơn B hoạt hóa. GEP được xem là “tiêu chuẩn vàng” trong việc phân loại tế bào cội nguồn và được dùng để tiên lượng bệnh chính xác<sup>54</sup>.

Tuy nhiên, kỹ thuật GEP giá thành đắt, tốn nhiều thời gian, không thích hợp với mô đúc sáp. Vì vậy, HMMD đã được đề nghị thay thế<sup>27</sup>.

+ **Phân nhóm ULBLLT bằng HMMD:** Nhiều thuật toán HMMD đã được xây dựng với ưu điểm là có thể tiến hành trên mô đúc sáp, rẻ tiền và dễ thực hiện. Trong số đó, thuật toán Hans có sự tương đồng cao với các phân nhóm theo GEP (80% trường hợp) nên được sử dụng nhiều trên lâm sàng. Hệ thống Hans sử dụng ba kháng nguyên là CD10, BCL6 và MUM1/IRF4 (sơ đồ 2.1) với biểu hiện từ 30% trở lên được xem là dương tính<sup>55</sup>.



**Sơ đồ 1.1: Thuật toán Hans để xác định hai phân nhóm TTM và KTTM của ULBLLT bằng HMMD<sup>55</sup>**

+ **Phân nhóm ULBLLT bằng phân tích Lymph2CX:** sử dụng kỹ thuật NanoString và bộ gồm 20 gen để xác định tế bào cội nguồn, kết quả 95% trường hợp tương hợp với GEP. Phương pháp này có thể thực hiện với mẫu mô đúc sáp, nên được kỳ vọng trong tương lai sẽ thay thế cho HMMD<sup>53</sup>.

- Chẩn đoán ULBLLT có tái sắp xếp MYC và BCL2/BCL6: sử dụng FISH để phát hiện tái sắp xếp hai gen/ ba gen (double/triple hit lymphoma)<sup>53</sup>.

### 1.1.6. Xếp giai đoạn

Hệ thống xếp giai đoạn Ann Arbor (1971): dựa trên lâm sàng, siêu âm bụng, X quang ngực, CT scan (đầu cổ, ngực, bụng), huyết đồ, tủy đồ/sinh thiết tủy, nội soi (bảng 1.5) <sup>56</sup>. Hiện nay bảng xếp giai đoạn này vẫn được các trung tâm sử dụng do chi phí thấp và có ý nghĩa tiên lượng lâm sàng.

**Bảng 1.5: Hệ thống xếp giai đoạn Ann Arbor**

<b>Giai đoạn</b>	<b>Đặc điểm</b>
<b>I</b>	Tồn thương một vùng hạch duy nhất hoặc một cơ quan hay vị trí ngoài hạch duy nhất (IE)
<b>II</b>	Tồn thương từ hai vùng hạch trở lên cùng một bên cơ hoành – hoặc tổn thương khu trú một cơ quan hay vị trí ngoài hạch (IIE) và một vùng hạch hay hơn cùng một bên cơ hoành
<b>III</b> <b>III<sub>1</sub></b>	Tồn thương nhiều vùng hạch ở cả hai bên cơ hoành Với tổn thương giới hạn ở lách, hạch rốn lách – hạch tĩnh mạch cửa - hay hạch thân tạng
<b>III<sub>2</sub></b>	Với tổn thương hạch cạnh động mạch chủ bụng, hạch chậu, hay hạch mạc treo
<b>IV</b>	Tồn thương lan tỏa hay lan tràn một hay nhiều vị trí ngoài hạch có thể kèm hay không tổn thương hạch
<b>Phân nhóm</b>	
<b>A</b>	Không triệu chứng
<b>B</b>	Sốt > 38°C, đổ mồ hôi đêm, sụt cân > 10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng

Hệ thống Lugano (2014): sử dụng PET/CT để xếp giai đoạn và đánh giá đáp ứng dành cho u lymphô Hodgkin và không Hodgkin <sup>51</sup>. Tuy nhiên, hệ thống này khó áp dụng rộng rãi cho bệnh nhân ở nước ta do PET/CT là kỹ thuật cao, chi phí đắt.

### 1.1.7. Tiên lượng

#### 1.1.7.1. Các yếu tố tiên lượng lâm sàng

- Chỉ số Tiên lượng Quốc tế (CSTLQT)

Năm 1993, phân tích kết quả điều trị của 2031 bệnh nhân ULATKH điều trị bằng phác đồ CHOP các nhà lâm sàng và giải phẫu bệnh đã thống nhất đưa ra CSTLQT bao gồm năm yếu tố tiên lượng xấu (có một yếu tố tính 1 điểm): tuổi > 60, chỉ số hoạt động theo ECOG > 1, giai đoạn III-IV, số vị trí ngoài hạch > 1 và LDH tăng. Bệnh nhân được xếp vào bốn nhóm nguy cơ: thấp (0-1 điểm), trung bình-thấp (2 điểm), trung bình-cao (3 điểm) và cao (4-5 điểm). Tỷ lệ STTB 5 năm của nhóm nguy cơ thấp là 73% và nguy cơ cao là 26%<sup>44</sup>.

Ngoài ra, còn có các chỉ số tiên lượng khác: CSTLQT sửa đổi<sup>57</sup>, CSTLQT chỉnh theo tuổi<sup>53</sup>, CSTLQT chỉnh theo giai đoạn<sup>53</sup> và gần đây là CSTLQT của mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ<sup>4</sup>.

Một nghiên cứu (2010) cho thấy CSTLQT vẫn có giá trị tiên lượng kết quả điều trị ở ULBLLT, CD20+ với phác đồ R-CHOP (bảng 1.6)<sup>58</sup>.

**Bảng 1.6: Kết quả 1063 bệnh nhân u lymphô diễn tiến nhanh điều trị bằng RCHOP theo CSTLQT<sup>58</sup>**

Thang điểm	Sống thêm không biến cố 3 năm (%)	Sống thêm không tiến triển 3 năm (%)	Sống thêm toàn bộ 3 năm (%)
0-1	81	87	91
2	69	75	81
3	53	59	65
4-5	50	50	59

- Tuổi

Một trong những yếu tố tiên lượng độc lập trong các nghiên cứu hiện tại, đó là tuổi. Thực tế hóa-miễn dịch trị liệu ở những bệnh nhân già chỉ đạt dưới mức tối ưu, do chỉ số hoạt động cơ thể giảm và bệnh lý nội khoa đi kèm nên thường phải giảm liều<sup>59</sup>.

- Nam giới

Trong những nghiên cứu gần đây cho thấy nam giới tiên lượng xấu hơn nữ giới, được cho rằng độ thanh thải rituximab người nam nhanh hơn và như vậy nồng độ rituximab/máu đạt dưới mức tối ưu<sup>60</sup>. Vì thế, một số tác giả đề nghị liều rituximab ở bệnh nhân nam nên cao hơn liều chuẩn 375 mg/m<sup>2</sup><sup>61</sup>.

- Bệnh lý tổn thương kích thước lớn (bulky disease)

Nhiều nghiên cứu cho thấy đường kính tối đa có ảnh hưởng tiên lượng xấu đến sống thêm không biến cố ở bệnh nhân điều trị R-CHOP và bệnh lý tổn thương kích thước lớn có tiên lượng xấu<sup>61</sup>.

Trước đây tổn thương kích thước lớn được định nghĩa là đường kính tổn thương > 10 cm hoặc đường kính khối hạch trung thất > 1/3 đường kính lồng ngực<sup>5</sup>. Từ năm 2015 đến nay, các khuyến cáo điều trị ULBLLT của Mạng lưới hiểu biết ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ đã giảm bớt tiêu chuẩn và lấy đường kính > 7,5 cm được xem là tổn thương kích thước lớn<sup>4</sup>.

- Xâm nhập tủy xương

Tỷ lệ xâm nhập tủy xương trong ULBLLT khoảng 10-15%, thường gặp là các tế bào lymphô nhỏ hơn là các tế bào lymphô lớn<sup>5</sup>.

Xâm nhập tủy xương kết hợp với tiên lượng xấu, độc lập với CSTLQT. Một nghiên cứu trên BN ULBLLT kèm xâm nhập tủy xương cho thấy kết quả xấu với STTB 5 năm là 10%<sup>62</sup>.

- Khảo sát PET/CT

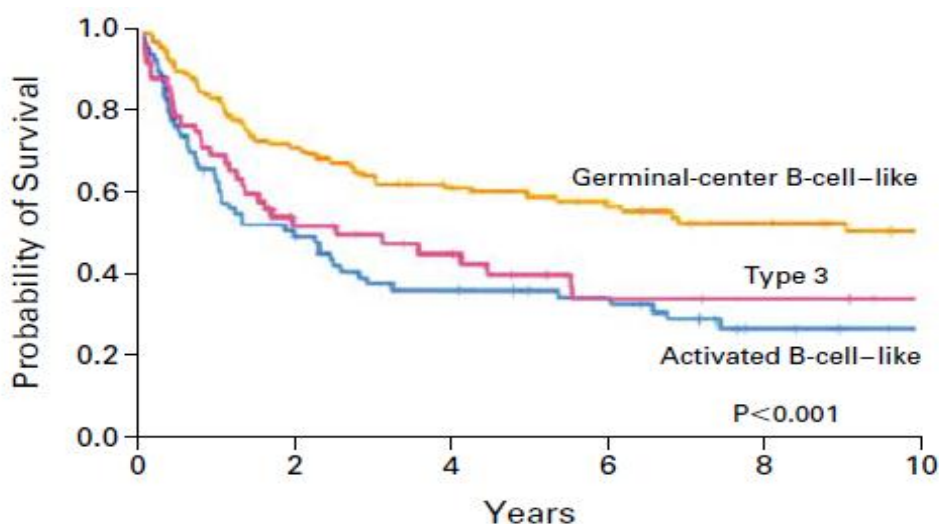
PET/CT có vai trò trong đánh giá đáp ứng sau 2-3 chu kỳ và lúc chấm dứt điều trị ở bệnh nhân ULBLLT. Một kết quả PET/CT âm tính sau khi chấm dứt điều trị là dự báo cho kết quả tốt. Ngược lại, kết quả PET dương tính sau khi chấm dứt điều trị dự báo bệnh tồn lưu hay tỷ lệ tái phát cao, đi kèm với sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển thấp<sup>63</sup>.

### 1.1.7.2. Các dấu ấn sinh học

Hiện tại, các dấu ấn sinh học được công nhận có ảnh hưởng xấu đến kết quả điều trị của BN ULBLLT bằng phác đồ R-CHOP như sau<sup>3, 53, 64</sup>:

- ULBLLT phân nhóm tế bào B hoạt hóa/không trung tâm mầm

Cho dù thực hiện phân nhóm ULBLLT bằng kỹ thuật trắc đồ biểu hiện gen (GEP) hay thuật toán HMMD, các nghiên cứu đều cho thấy kết quả sống thêm của phân nhóm tế bào B hoạt hóa/không trung tâm mầm xấu hơn phân nhóm trung tâm mầm<sup>54,55</sup>. Nghiên cứu điển hình phân nhóm ULBLLT bằng kỹ thuật GEP được minh họa theo biểu đồ 1.1<sup>54</sup>.



**Biểu đồ 1.1: Các phân nhóm của ULBLLT theo trắc đồ biểu hiện gen**

- ULBLLT có tái sắp xếp gen MYC: đa số trường hợp ảnh hưởng xấu đến tiên lượng của ULBLLT. Một số trường hợp còn bàn cãi về gen bắt cặp hoặc tăng bản sao gen (đã trình bày ở trang 11).

- ULBLLT có tái sắp xếp gen BCL2 hoặc BCL6: có hoặc không ảnh hưởng đến tiên lượng của ULBLLT (đã trình bày ở trang 12).

- ULBLLT có tái sắp xếp hai gen (đột biến kép) MYC và BCL2/BCL6

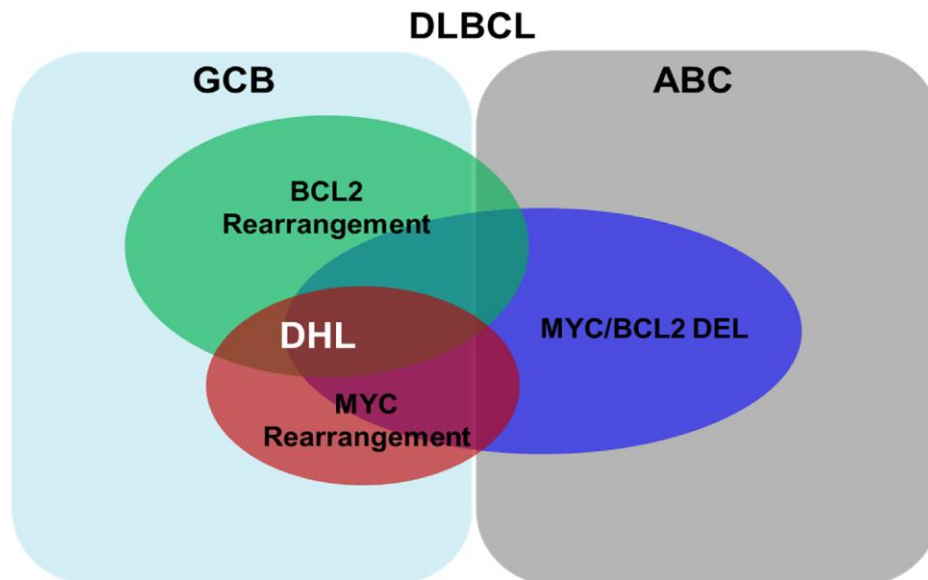
Là u lymphô tế bào B grad cao trong phân loại WHO 2016, chiếm 5-10% trường hợp ULBLLT và ưu thế ở phân nhóm trung tâm mầm. U lymphô

với đột biến kép **MYC/BCL2** là loại thường gặp nhất, chiếm **65%** trường hợp; u lymphô với ba đột biến **MYC/BCL2/BCL6** chiếm **20%** trường hợp và u lymphô với đột biến kép **MYC/BCL6** chiếm **15%** trường hợp<sup>3</sup>.

Bệnh nhân có diễn tiến lâm sàng rầm rộ, tiên lượng xấu với R-CHOP. Trung vị thời gian sống thêm thường < 12 tháng<sup>65</sup>.

- ULBLLT có đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/hay BCL6

Là ULBLLT biểu hiện đồng thời hai protein MYC và BCL2/BCL6 được chẩn đoán bằng HMMD. Thực thể này chiếm khoảng 20-35% trường hợp ULBLLT và thường gặp ở phân nhóm tế bào B hoạt hóa. Bệnh nhân đồng biểu hiện protein có tiên lượng xấu hơn so với không biểu hiện, nhưng lại tốt hơn u lymphô với đột biến kép (double hit lymphoma)<sup>3</sup>.



**Hình 1.5: Sự liên hệ giữa các phân nhóm của ULBLLT<sup>3</sup>.**

ULBLLT (DLBCL) được chia ra hai phân nhóm trung tâm mầm (GCB) và tế bào B hoạt hóa (ABC). Trong phân nhóm GCB có chứa phân nhóm tái sắp xếp MYC (MYC rearrangement) và BCL2 (BCL2 rearrangement) và phần chung của MYC và BCL2 (DHL: double-hit lymphoma). Trong phân nhóm ABC có chứa u lymphô đồng biểu hiện protein (MYC/BCL2 DEL: MYC/BCL2 double expressor lymphoma).



### **1.1.8. Điều trị**

#### **1.1.8.1. Điều trị ULBLLT mới (điều trị bước một)**

Theo hướng dẫn điều trị của Mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) <sup>4</sup> và Hội Huyết học Anh Quốc <sup>66</sup> điều trị bệnh nhân ULBLLT mới dựa vào giai đoạn và kích thước hạch.

#### **• NCCN 2021:**

##### **Giai đoạn I-II, không có tổn thương kích thước lớn (tổn thương < 7,5 cm)**

Hóa trị R-CHOP x 3 chu kỳ + Xạ trị tổn thương 30-36 Gy hoặc

Hóa trị R-CHOP x 6 chu kỳ ± Xạ trị tổn thương 30-36 Gy hoặc

Hóa trị R-CHOP x 4 chu kỳ hoặc R-CHOP x 4 chu kỳ + R x 2 đợt (IPI=0)

##### **Giai đoạn I-II, có tổn thương kích thước lớn (tổn thương ≥ 7,5 cm)**

Hóa trị R-CHOP x 6 chu kỳ ± Xạ trị tổn thương 30-50 Gy

##### **Giai đoạn III-IV:**

Hóa trị R-CHOP x 6 chu kỳ (đánh giá sau 2-4 chu kỳ bằng PET/CT)

#### **• Hội Huyết học Anh Quốc 2016:**

##### **Giai đoạn I-II, không có tổn thương kích thước lớn (tổn thương < 7,5 cm)**

###### ***Giai đoạn I***

Hóa trị R-CHOP x 3-4 chu kỳ + Xạ trị vị trí tổn thương 30 Gy (với tổn thương là hạch cổ, nách hay bẹn) hoặc

Hóa trị R-CHOP x 6 chu kỳ (không xạ trị vào vị trí tổn thương vì có thể gây biến chứng cấp và muộn khi xạ trị)

###### ***Giai đoạn II***

Hóa trị R-CHOP x 6 chu kỳ

##### **Giai đoạn I-II, có tổn thương kích thước lớn (tổn thương > 7,5 cm)**

Hóa trị R-CHOP x 6 chu kỳ + Xạ trị vị trí ban đầu/kích thước lớn 30 Gy

##### **Giai đoạn III-IV:**

Hóa trị R-CHOP x 6-8 chu kỳ hoặc R-CHOP21/R-CHOP14 x 6 + 2 đợt R

Bệnh nhân có chức năng tâm thu thất trái kém (phân suất tổng máu < 50%): thay doxorubicin bằng etoposide hay liposomal doxorubicin hay gemcitabin. Các phác đồ này gọi chung là giống R-CHOP<sup>4</sup>.

Bệnh nhân rất yếu hoặc trên 80 tuổi với bệnh nội khoa đi kèm: sử dụng R-miniCHOP hay thay doxorubicin bằng liposomal doxorubicin/gemcitabin<sup>4</sup>.

• **Liệu trình phác đồ R-CHOP**

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> TTM ngày 1

Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> TTM ngày 1

Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> TTM ngày 1

Vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> TM ngày 1

Prednisone 45 mg/m<sup>2</sup> uống ngày 1 đến ngày 5

Chu kỳ mỗi 3 tuần<sup>67</sup>.

• **Thuốc trước truyền và cách thức truyền phác đồ R-CHOP**

Theo BCCA: odansetron 8mg uống và dexamethasone 12 mg uống trước truyền CHOP; diphenhydramine 50 mg uống và acetaminophen 650 mg trước truyền rituximab và sau đó 4 giờ (nếu thời gian truyền trên 4 giờ)<sup>67</sup>.

Cách thức truyền phác đồ R-CHOP (bảng 2.14)<sup>67</sup>.

**Bảng 1.7: Hướng dẫn cách thức truyền phác đồ R-CHOP của BCCA**

<i>Thuốc</i>	<i>Liều</i>	<i>Cách thức truyền</i>
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> ngày 1 hoặc ngày 2, nhưng không muộn hơn hóa trị 72 giờ	TTM trong 250 mL NaCl 0,9% trên 90 phút-8 giờ
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> TTM ngày 1	TM hay TTM trong 100 mL NaCl 0,9%
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup> TTM ngày 1	TTM trong 250 mL NaCl 0,9%
Vincristine	1,4 mg/m <sup>2</sup> TM ngày 1	TM (pha loãng Vincristine đến 20 mL trong xilanh 30 mL)
Prednisone	45 mg/m <sup>2</sup> uống ngày 1-5	Uống một lúc vào buổi sáng với thức ăn

### • Tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm

Theo nghiên cứu GELA còn gọi là LNH 98.5 (nghiên cứu pha III đầu tiên trên thế giới), so sánh ngẫu nhiên giữa hai phác đồ R-CHOP và CHOP trên 399 bệnh nhân ULBLLT, CD20(+) già, 60-80 tuổi cho thấy <sup>8</sup>:

Tỷ lệ ĐUHT: **75% RCHOP** so với 63% CHOP,  $p = 0,005$ .

Thời gian sống thêm: ưu thế nghiêng về RCHOP có ý nghĩa ( $p < 0,05$ )

- 2 năm: sống thêm không biến cố (**57% RCHOP** và 38% CHOP);  
STTB (**70% RCHOP** và 57% CHOP) <sup>8</sup>

- 5 năm: sống thêm không tiến triển (**54% RCHOP** và 30% CHOP);  
STTB (**58% RCHOP** và 45% CHOP) <sup>9</sup>

- 10 năm: sống thêm không tiến triển (**36,5% RCHOP** và 20% CHOP),  
STTB (**43,5% RCHOP** và 28% CHOP) <sup>10</sup>

### • Các tác dụng phụ thường gặp

**Phản ứng quá mẫn trong khi truyền:** rituximab cũng như các kháng thể đơn dòng khác khi truyền vào cơ thể bệnh nhân dễ sinh ra phản ứng quá mẫn. Phản ứng thường xảy ra ở lần truyền đầu tiên, với các mức độ từ nhẹ (đỏ mặt, sốt) đến trung bình (đau họng, hạ huyết áp) và nặng (co thắt phế quản). Nặng nhất là sốc phản vệ, có thể đưa đến tử vong. Tuy nhiên, phản ứng nặng hay sốc phản vệ ít xảy ra nếu phòng ngừa cẩn thận trước khi truyền <sup>67</sup>.

+ *Xử trí:* cần ngưng ngay dịch truyền, thở oxy, thuốc chống sốc (hydrocortisone 100mg hoặc nếu nặng adrenaline 1mg/1mL), thuốc chống dị ứng (diphenhydramin 50mg). Sau đó, nếu bệnh nhân hết các triệu chứng quá mẫn thì có thể truyền tiếp chai dịch có rituximab với tốc độ bằng nửa tốc độ lúc xảy ra phản ứng. Từ lần truyền thứ hai trở đi ít xảy ra phản ứng quá mẫn nên có thể truyền với tốc độ nhanh gấp đôi lần đầu.

+ *Phòng ngừa:* uống trước khi truyền rituximab 30 phút - 1 giờ hai thuốc acetaminophen và diphenhydramin. Quá mẫn muộn có thể xảy ra trong vòng

72 giờ vì vậy nên uống thuốc từ 1-3 ngày. Đặc biệt, cần chú ý đến tốc độ truyền ở lần truyền đầu tiên, nên truyền thật chậm với tốc độ X giọt/phút trong giờ đầu tiên, sau đó mới tăng lên XX giọt/phút trong giờ thứ hai.

**Giảm bạch cầu hạt:** hay xảy ra và thường gặp hơn giảm tiểu cầu hay thiếu máu <sup>67</sup>. Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt độ 3-4 trong nghiên cứu GELA chiếm khoảng 50% <sup>8</sup>.

+ *Xử trí:* sử dụng thuốc kích thích tủy G-CSF. Nếu có sốt kèm theo giảm bạch cầu hạt độ 3-4 cần đánh giá sinh hiệu, độ nặng, nghe tim phổi, khám họng, da, thử công thức máu, cấy máu, kháng sinh đồ và sử dụng ngay kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm.

+ *Dự phòng giảm bạch cầu hạt:* phác đồ R-CHOP gây nguy cơ giảm bạch cầu hạt ở mức độ trung bình (10-20%) nên phòng ngừa giảm bạch cầu hạt ở ngay chu kỳ 1 không bắt buộc. Từ chu kỳ 2 trở đi có thể xem xét phòng ngừa giảm bạch cầu hạt nếu trước đó bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu hạt hoặc thời gian giảm bạch cầu hạt kéo dài 7-10 ngày <sup>66</sup>.

**Độc tính tim mạch:** do thuốc doxorubicin gây ra. Thường gặp: rối loạn nhịp tim, thiếu máu cơ tim, giảm phân suất tống máu <sup>67</sup>.

+ *Xử trí:* tùy theo độ nặng mà giảm liều hay ngưng doxorubicin. Chú ý liều độc tích lũy của doxorubicin là 450-550mg/m<sup>2</sup> và liều này sẽ giảm xuống nếu trước đó bệnh nhân có xạ trị vào trung thất.

+ *Dự phòng:* cần đánh giá cẩn thận chức năng tim mạch trước và trong khi điều trị. Nếu phân suất tống máu thất trái < 50% có thể thay doxorubicin bằng etoposide hay liposomal doxorubicin.

**Độc tính thần kinh ngoại vi:** do vincristine gây ra. Thường gặp là dị cảm đầu chi mức độ nhẹ (cảm nắm bình thường), đến trung bình (khó cài cúc áo) và nặng (bàn tay rũ, mất vận động). Xử trí: giảm liều hay ngưng vincristine, tùy thuộc vào mức độ nặng nhẹ của bệnh nhân <sup>67</sup>.

- **Biến chứng nặng**

Viêm phổi nặng, nhiễm trùng huyết: cần kháng sinh mạnh ngay từ đầu.

Hội chứng ly giải u: thường gặp ở ở chu kỳ đầu tiên trên bệnh nhân giai đoạn III-IV, tổn thương kích thước lớn, gây suy thận cấp, tăng creatinin máu, acid uric, kali máu. Cần dự phòng bằng truyền dịch, lợi tiểu, allopurinol<sup>67</sup>.

Tái hoạt hóa virus viêm gan B: thường gặp trên bệnh nhân ULATKH, có HBsAg dương tính (tỷ lệ khoảng 50%), đặc biệt có sử dụng rituximab. Cần phòng ngừa kháng virút (tenofovir, adefacavir) trước điều trị<sup>67</sup>.

- **Đánh giá đáp ứng điều trị**

*Đánh giá đáp ứng sau khi chấm dứt điều trị:* thông thường bao gồm khám lâm sàng, chụp CT scan toàn thân và chọc hút/sinh thiết tủy. Tiêu chuẩn đáp ứng theo IWG 1999 (phụ lục 1.1)<sup>68</sup>.

Hiện tại, chụp PET/CT với FDG là một tiêu chuẩn được khuyến cáo để đánh giá đáp ứng điều trị ở ULBLLT, gọi là “đáp ứng chuyển hóa”. Tiêu chuẩn Deauville đánh giá đáp ứng gồm thang 5 điểm<sup>51</sup>.

*Đánh giá đáp ứng giữa điều trị (sau 2-4 chu kỳ):* đánh giá bằng PET/CT ở bệnh nhân giai đoạn sớm, cần thiết phối hợp hóa trị và xạ trị<sup>4,27</sup>.

#### 1.1.8.2. Điều trị dự phòng hệ thần kinh trung ương (TKTW)

ULBLLT có nguy cơ cao tái phát hệ TKTW khi vị trí tổn thương ban đầu ở mũi, xoang cạnh mũi, ngoài màng cứng, tinh hoàn và vú<sup>5</sup>. NCCN bổ sung thêm: u lymphô kèm HIV(+), ULBLLT có đột biến gen MYC và BCL2/BCL6, u lymphô tế bào B lớn ở da nguyên phát, kiểu chân<sup>4</sup>.

Schmitz và cộng sự đưa ra 6 yếu tố nguy cơ tái phát hệ TKTW (thêm thận và thượng thận) cần điều trị dự phòng trong ULBLLT (phụ lục 1.2)<sup>4</sup>.

Điều trị dự phòng hệ TKTW: bơm kênh tủy với methotrexate 10mg/m<sup>2</sup>, 4-8 liều cách tuần hoặc methotrexate liều cao (3-3,5g/m<sup>2</sup>) truyền tĩnh mạch 2-4 chu kỳ trong quá trình điều trị<sup>4</sup>.

### 1.1.8.3. Theo dõi sau điều trị

Liệu trình theo dõi: mỗi 3 tháng trong năm đầu tiên, mỗi 6 tháng trong hai năm kế tiếp và sau đó mỗi năm một lần <sup>27</sup>.

Hỏi bệnh sử và thăm khám lâm sàng kỹ lưỡng khi bệnh nhân tái khám. Tổng phân tích tế bào máu, LDH máu thực hiện mỗi 3, 6, 12 và 24 tháng <sup>27</sup>.

Chụp CT scan mỗi 6, 12 và 24 tháng có thể chỉ định trong thực hành chung, nhưng không có chứng cứ rõ ràng giúp phát hiện sớm tái phát. Ngược lại, chụp CT scan thường qui có thể làm tăng xuất độ ung thư thứ hai <sup>27</sup>.

Giám sát thường qui bằng PET scan thì không được khuyến cáo <sup>27</sup>.

### 1.1.8.4. Điều trị ULBLLT tái phát hay kháng với điều trị (điều trị bước hai)

Khoảng 30-40% ULBLLT giai đoạn tiến xa thất bại với điều trị ban đầu. Hiện nay, hiệu quả nhất là hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tự thân <sup>4,27</sup>:

+ Bệnh nhân trẻ < 65 tuổi, khỏe mạnh, không có bệnh nội khoa đi kèm nên hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tự thân sau hóa trị phác đồ cứu vớt (R-DHAP, R-ICE, R-GDP). Nếu còn nhạy với hóa trị, 40% đạt đáp ứng kéo dài. Ngược lại, nếu không đáp ứng chỉ có 15% đạt được đáp ứng kéo dài.

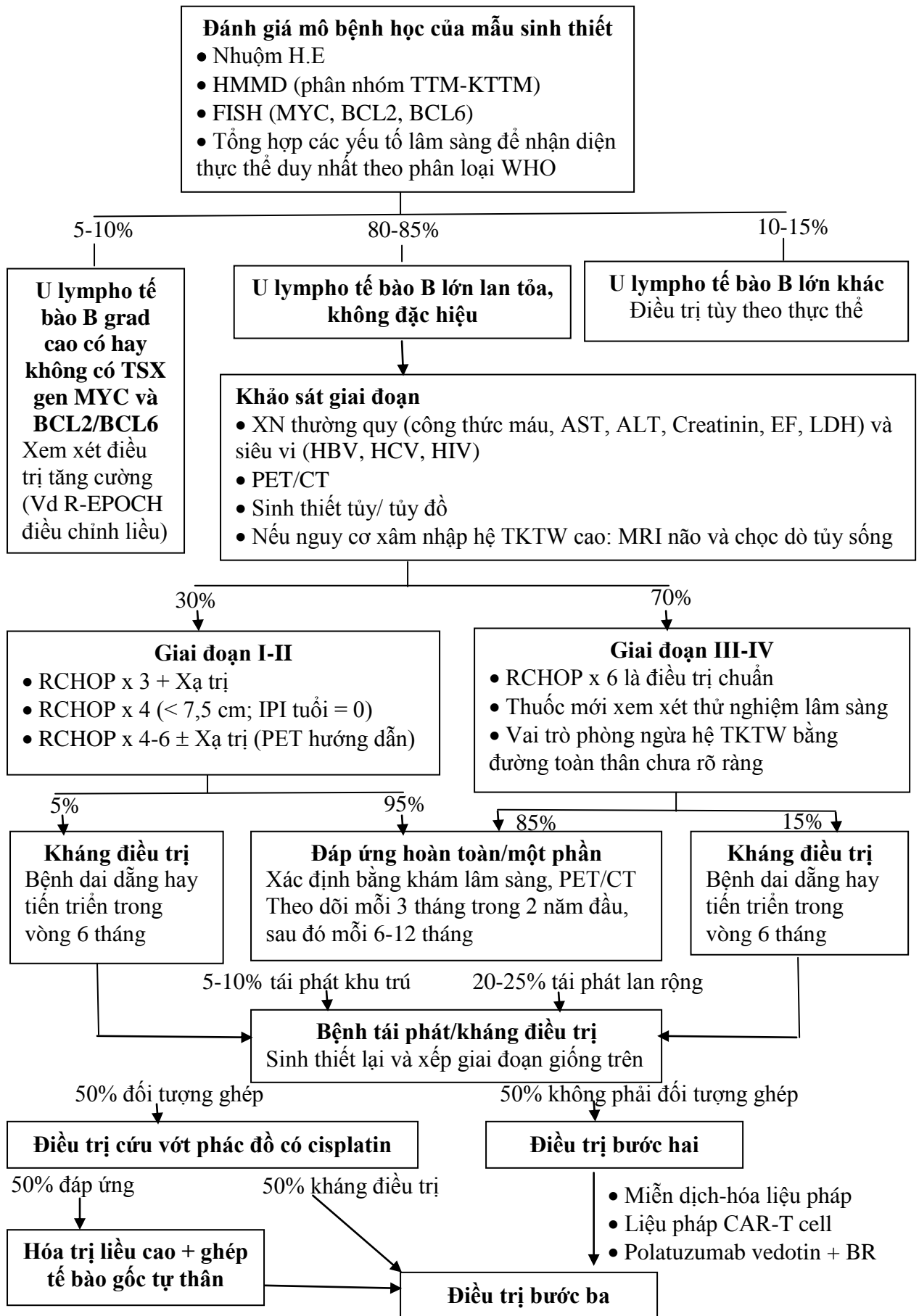
+ Bệnh nhân không phải là đối tượng ghép nên hóa trị bằng phác đồ cứu vớt nhẹ hơn (CEPP-B, GEMOX) ± rituximab. Tỷ lệ đáp ứng 20-30% và thời gian kéo dài đáp ứng < 2 năm.

### 1.1.8.5. Điều trị ULBLLT kèm tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6

Chưa có phác đồ chuẩn cho những bệnh nhân này. Hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tự thân không mang lại nhiều lợi ích. Đa số sử dụng các phác đồ tăng cường liều, trong đó R-EPOCH điều chỉnh liều là hiệu quả nhất <sup>4,66</sup>.

### 1.1.8.6. Các điều trị mới

Hiện nay, các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha I-II cho ULBLLT tái phát/kháng trị bao gồm: điều trị tế bào T thụ thể kháng nguyên khảm, kết hợp thuốc-kháng thể, thuốc ức chế chốt kiểm soát miễn dịch ... <sup>69,70</sup>.



**Sơ đồ 1.2: Điều trị u lympho tế bào B lớn lan tỏa hiện nay<sup>70</sup>**

## 1.2. Tình hình nghiên cứu liên quan đến đề tài luận án

### 1.2.1. Các công trình nghiên cứu trong và ngoài nước về u lymphô tế bào B lớn lan tỏa

#### 1.2.1.1. Các công trình nghiên cứu trong nước

Các công trình nghiên cứu trong nước có thể chia ra làm hai giai đoạn: trước và sau khi thuốc rituximab có mặt trên thị trường Việt Nam (2007).

- Các công trình nghiên cứu trong nước từ năm 2007 trở về trước:

**Bảng 1.8: Các nghiên cứu trong nước về ULATKH bao gồm cả ULBLLT (từ năm 2007 trở về trước)**

Tác giả (năm)	Tổng số bệnh nhân (Số trường hợp ULATKH thể lan tỏa tế bào B lớn)	Phác đồ	ĐUHT (%)	Kết quả (%)	
				Sống thêm không bệnh	Sống thêm toàn bộ
1.Nguyễn Bá Đức (1995) <sup>12</sup>	755 (627)	CHOP x 6	43,1 (GĐI-II:61,4; GĐIII-IV:44,6)		3n:54,4 5n: 33 10n: 8
2.Nguyễn Bá Đức và cộng sự (2000) <sup>13</sup>	158	CHOP x 6	72,2 (Yếu tố thuận lợi:GĐI-II,số hạch < 3, không triệu chứng B, giá trị beta2-M thấp)		1n:76,8 2n:65,8 (Yếu tố tiên lượng: tuổi, GĐ, ĐUHT sau hóa trị)
3.Đỗ Huyền Nga (2003) <sup>14</sup>		CHOP x 6	60 (< 10cm:87,7; ≥10cm:61,5)		
4.Phạm Xuân Dũng (2005) <sup>15</sup>	198	CHOP x 6 Hoặc CEOP x 6	80 (Yếu tố ảnh hưởng: GĐ, CSTLQTđáp ứng 2 chu kỳ)		
5.Bệnh viện K (2006) <sup>16</sup>	64	CHOP x 6 + xạ trị	87,5 (CHOP); 90,6 (CHOP + xạ trị)		

(ĐUHT: đáp ứng hoàn toàn; GĐ: giai đoạn; CSTLQT: Chỉ số tiên lượng quốc tế; 3n: 3 năm; 5n: 5 năm; 10n: 10 năm).



Đánh giá các nghiên cứu:

- Bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ CHOP hoặc tương tự CHOP.
- Có 4/5 nghiên cứu là ULATKH bao gồm cả ULBLLT, được chẩn đoán mô bệnh học theo phân loại cũ Working Formulation. Chỉ có một nghiên cứu khảo sát theo phân loại REAL/WHO.
- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) với phác đồ CHOP: 40-87%. Các yếu tố ảnh hưởng xấu đến ĐUHT: có triệu chứng B, giai đoạn III-IV, kích thước hạch > 10 cm, số vị trí tổn thương > 3, có hạch trung thất. Xạ trị phối hợp với hóa trị làm tăng thêm tỷ lệ ĐUHT khoảng 10% ở bệnh nhân ULBLLT giai đoạn sớm I-II. Sống thêm toàn bộ: 2 năm là 65%, 3 năm là 54%; 5 năm là 33% và 10 năm là 8%.
- Hạn chế: thiếu nghiên cứu ULBLLT sử dụng phác đồ RCHOP.
- Các công trình nghiên cứu trong nước từ năm 2008 đến nay:

**Bảng 1.9: Các nghiên cứu trong nước về ULATKH bao gồm cả ULBLLT (từ năm 2008 đến nay)**

Tác giả (năm)	Tổng số bệnh nhân ULATKH (Số trường hợp u lympho thể lan tỏa tế bào B lớn)	Phác đồ	ĐUHT (%)	Kết quả (%)	
				Sống thêm không bệnh	Sống thêm toàn bộ
1.Vũ Hồng Thăng và cộng sự (2008) <sup>14</sup>		R-CHOP x 6	87,8 (GĐI-II) 80 (GĐIII-IV)		
2.Bùi Bá Toàn (2010) <sup>14</sup>	36	R-CHOP x 6 CHOP x 6	83,3 66,7		
3.Đỗ Anh Tú (2010) <sup>14</sup>	30	R-CHOP x 6 CHOP x 6	93,5 87,5		
4.Phạm Thị Quế (2011) <sup>17</sup>	55 (45)	R-CHOP x 6-8	92,7		

5.Nguyễn Tuyết Mai (2013) <sup>14</sup>	55 (45)	R-CHOP x 6	92,8 (Hạch < 10cm: 95,9; ≥10cm: 66,7)		
6.Vũ Đức Bình và cộng sự (2017) <sup>18</sup>	207 (125 ULKH TB B)	R-CHOP x 6	89,8 (GĐI-II: 85,7; GĐIII- IV: 62,7)		
7.Lê Thanh Tú và cộng sự (2011) <sup>19</sup>	40 ULBLLT	R-CHOP (20 BN) CHOP (20 BN)	75 35	6n:70,6 6n:48,1	6n:84 6n:65
8.Bùi Lê Cường và cộng sự (2015) <sup>20</sup>	265 ULBLLT	R-CHOP	81,1		5n:71,7
9.Lưu Hùng Vũ và Phạm Xuân Dũng (2018) <sup>21</sup>	39 ULBLLT	R-CHOP/ R-CEOP	84,6	5n:58,9 10n:20	5n:61,5 10n:28,2
10. Lưu Hùng Vũ và Phạm Xuân Dũng (2018) <sup>22</sup>	137 ULBLLT (39 TTM và 98 KTTM)	R-hóa trị/ Hóa trị	74,3 TTM; 70,4 KTTM	2n:79 TTM; 2n: 65 KTTM	2n:82 TTM; 2n: 70 KTTM

(ĐUHT: đáp ứng hoàn toàn; 3n: 3 năm; 5n: 5 năm; 10n: 10 năm; ULATKH: u lympho ác tính không Hodgkin; ULBLLT: u lympho tế bào B lớn lan tỏa; TTM: trung tâm mầm; KTTM: không trung tâm mầm; GĐ: giai đoạn)

Đánh giá các nghiên cứu:

- Bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ R-CHOP hay tương tự R-CHOP.
- Có 6/10 nghiên cứu chẩn đoán xác định là ULBLLT, CD20(+) với mô bệnh học được chẩn đoán theo phân loại WHO 2008.
- Tỷ lệ ĐUHT của R-CHOP: 80-92%, cao hơn so với các nghiên cứu trước đây với CHOP. Tuy nhiên, tỉ lệ ĐUHT của R-CHOP không khác biệt

giữa hai phân nhóm trung tâm mầm và không trung tâm mầm. Các yếu tố ảnh hưởng xấu đến ĐUHT: giai đoạn III-IV, kích thước hạch > 10 cm.

- Thời gian sống thêm: với R-CHOP, tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 58%; sống thêm toàn bộ 5 năm là 61-71%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 10 năm là 20%; sống thêm toàn bộ 10 năm là 28% (cao hơn so với tỷ lệ sống thêm toàn bộ 10 năm của phác đồ CHOP 8% trong các nghiên cứu trước). Điều này chứng tỏ rằng rituximab phối hợp với CHOP đã cải thiện sống thêm ở bệnh nhân ULBLLT ở nước ta trong khoảng hơn chục năm nay.

- Hạn chế: chưa khảo sát các phân nhóm của ULBLLT kèm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 (theo phân loại WHO 2016).

*1.2.1.2. Các công trình nghiên cứu ngoài nước về u lymphô tế bào B lớn lan tỏa*

- Điều trị ULBLLT giai đoạn khu trú <sup>44</sup>

**Bảng 1.10: Các nghiên cứu chính trong ULBLLT giai đoạn khu trú <sup>44</sup>**

<b>Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu</b>	<b>n</b>	<b>Điều trị</b>	<b>STTB 5 năm (%)</b>
GĐ I-II, không hạch lớn	401	CHOP x 8 So với CHOP x 3 + xạ trị	72 (p = 0,05) 82
GĐ I, IE, II, IIE kèm hạch lớn	399	CHOP x 8 So với CHOP x 8 + xạ trị	73 (p = 0,24) 87
Tuổi > 60, CSTLQT = 0	576	CHOP x 4 So với CHOP x 4 + xạ trị	72 (p = 0,5) 68
Tuổi < 60, GĐ I-II, CSTLQT = 0	647	ACVBP So với	90 (p < 0,001)
Tuổi > 60, CSTLQT > 0	60	CHOP x 4+ xạ trị/ R-CHOP x 4 + xạ trị	87 92

(STTB: sống thêm toàn bộ; GĐ: giai đoạn; CSTLQT: chỉ số tiên lượng quốc tế)

Đánh giá các nghiên cứu:

- Các nghiên cứu đều thực hiện trên số lượng lớn bệnh nhân và chẩn đoán ULBLLT, CD20(+) theo phân loại WHO.

- Bệnh nhân ULBLLT, CD20(+) giai đoạn khu trú, không có hạch kích thước lớn: hóa trị CHOP 3 chu kỳ + xạ trị trường chiếu tổn thương là đủ. Trong nghiên cứu thứ tư (nghiên cứu GELA) cho thấy hóa trị R-CHOP + xạ trị cho kết quả tốt hơn CHOP + xạ trị, có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,001$ ).

- Điều trị ULBLLT giai đoạn tiến xa <sup>71</sup>

**Bảng 1.11: Các nghiên cứu chính trong ULBLLT giai đoạn tiến xa <sup>71</sup>**

Nghiên cứu	Số BN Tuổi	Giai đoạn CSTLQT	Phác đồ	ĐUHT (%)	Kết quả (%)	
					STKBC	STTB
LNH98-5	399	II-IV	R-CHOP21x8	76	2n:57	2n:70
	60-80	0-5	CHOP21x8	63	2n:38	2n:57
RICOVER 60	1222	I-IV	CHOP14x6	68		3n:67,7
	61-80	1-5	CHOP14x8	72		66,0
			R-CHOP14x6	78		78,1
			R-CHOP14x8	76		72,5
CALGB9783/ ECOG- SWOG 4494	632	I-IV	RCHOP21x6-8	ĐU'TB:77	3n:52	3n: 67
	>60	0-5 (theo tuổi)	CHOP21x6-8 +/- R duy trì	78	3n:39	3n: 58
MInT	824	II-IV	R-CHOPlíkex6	86	6n:74,8	6n:90,1
	18-60	0-1 (tuổi)	CHOPlíkex6	68	6n:55,8	6n:80,0
LNH03-2B	380	I-IV	R-ACVBPx8	ĐU'TB:90	3n:86,8	3n:92,2
	18-59	0-1 (tuổi)	R-CHOP21x8	88,5	73,4	83,8
UK NCRI	1080	I-IV	RCHOP14x6 +Rx2	58	2n:75	2n:81
	≥ 18	1-3 (tuổi)	R-CHOP21x8	63	75	83
LNH03-6B	602	I-IV	R-CHOP14x8	71	3n:56	3n:69
	60-80	1-3 (tuổi)	R-CHOP21x8	74	60	72

(ĐUHT: đáp ứng hoàn toàn, ĐU'TB: đáp ứng toàn bộ; STKBC: sống thêm không biến cố; STTB: sống thêm toàn bộ; 2n: 2 năm; 3n: 3 năm; 6n: 6 năm)

Đánh giá các nghiên cứu:

- Các nghiên cứu đều thực hiện trên số lượng lớn và chẩn đoán ULBLLT, CD20(+) theo phân loại WHO.

- Ba nghiên cứu đầu trên bệnh nhân già > 60 tuổi, trong đó hai nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên giữa R-CHOP-21 với CHOP-21: R-CHOP cho tỷ lệ ĐUHT cao hơn, sống thêm không tiến triển (STKTT) và sống thêm toàn bộ (STTB) cao hơn CHOP; một nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên giữa R-CHOP-14 x 6-8 chu kỳ với CHOP-14 x 6-8 chu kỳ, kết quả: phối hợp rituximab cho tỷ lệ ĐUHT, STKTT và STTB tương đương so với không có rituximab và 8 chu kỳ không khác 6 chu kỳ, nhưng độc tính cao hơn). Kết luận: R-CHOP-21 là phác đồ chuẩn trong điều trị bệnh nhân ULBLLT, già > 60 tuổi.

- Một nghiên cứu khảo sát trên bệnh nhân trẻ < 60 tuổi, so sánh ngẫu nhiên giữa phác đồ giống CHOP ± rituximab, kết quả: nhóm có rituximab cho tỷ lệ ĐUHT, sống thêm không biến cố và STTB cao hơn nhóm không có rituximab.

- Một nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên giữa phác đồ tăng cường liều ACVBP với phác đồ CHOP. kết quả: phác đồ ACVBP cho tỷ lệ ĐUHT, sống thêm không biến cố và STTB cao hơn CHOP, tuy nhiên độc tính nặng hơn.

- Hai nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên giữa phác đồ R-CHOP-14 và phác đồ R-CHOP-21, kết quả: phác đồ R-CHOP-21 cho ĐUHT, sống thêm không biến cố và STTB cao hơn R-CHOP-14, độc tính thấp hơn). *Kết luận*: phác đồ R-CHOP-21 là phác đồ chuẩn trong điều trị ULBLLT, mọi lứa tuổi.

- Điều trị ULBLLT theo phân nhóm phân tử <sup>72</sup>

ULBLLT phân nhóm TTM và KTTM:

+ *R-CHOP*: STKTT 3 năm 40% (KTTM) xấu hơn so với 74% (TTM) <sup>73</sup>

+ *R-EPOCH điều chỉnh liều*: không thay đổi tiên lượng xấu của KTTM.

STTB 5 năm 64-68% (KTTM) so với 84-94% (TTM) <sup>74.75</sup>

ULBLLT kèm tái sắp xếp gen MYC: với R-CHOP, đa số kết quả cho thấy có tái sắp xếp gen MYC xấu hơn không có tái sắp xếp gen <sup>72</sup>.

U lymphô với đột biến kép (double hit lymphoma): đáp ứng kém với R-CHOP, phác đồ R-EPOCH điều chỉnh liều cho thấy hiệu quả nhất <sup>72</sup>.

Kết quả các nghiên cứu ULBLLT kèm tái sắp xếp gen MYC và u lymphô với đột biến kép được liệt kê trong bảng 1.12 dưới đây.

**Bảng 1.12: Các nghiên cứu điều trị ở ULBLLT với đột biến gen MYC và u lymphô với đột biến hai gen MYC và BCL2/BCL6**

Tác giả	Đột biến MYC/ hai gen	Số bệnh nhân	Phác đồ (%)	Kết quả (%)	Nghiên cứu bổ sung (%)
Barrans và cộng sự <sup>34</sup>	MYC+	35	R-CHOP	STTB2n:35	MYC-, ULBLLT STTB2n: 61
Johnson và cộng sự <sup>76</sup>	Hai gen	54	R-CHOP (11) CHOP (23) HTLC (6)	Trung vị STTB: 1,4n (R-CHOP) 0,42n (CHOP) 0,26n (HTLC)	
Savage và cộng sự <sup>35</sup>	MYC+	12	R-CHOP	STKTT5n: 31 STTB5n: 33	MYC-, ULBLLT STKTT5n: 66 STTB5n: 70
Snuderl và cộng sự <sup>77</sup>	Hai gen	20	RCHOP+M(6) RCHOP(3) REPOCH+M(3) CODOX-M/R-IVAC(3) RICE+M+ghép(1) CHOP(1)	Trung vị STTB:4,5tháng	Tồn thương hệ TKTW 45%
Li và cộng sự <sup>78</sup>	Hai gen	52	R-CHOP(19) R-HyperCVAD(23) CODOX(1)	Trung vị STTB: 18,6 tháng STTB1n: 58	
Petrich và cộng sự <sup>79</sup>	Hai gen	311	R-CHOP(100) R-HyperCVAD(65) DA-EPOCH-R(64) R-CODOX-M/IVAC(42) Khác(24), R-ICE(9) Củng cố ghép (83)	Trung vị STKTT 10,9 tháng Trung vị STTB: 21,9 tháng STKTT2n: 40 STTB2n: 49	Trung vị STKTT: 7,8 tháng (RCHOP) 21,6 tháng (HT tăng cường liều)
Oki và cộng sự <sup>80</sup>	Hai gen	129	R-CHOP (57) R-EPOCH (28) R-HyperCVAD(34) Khác (10)	STTB2n: 41(RCHOP) 70 (REPOCH) 44(RHyperCVAD) 44 (khác)	STKTT2n: 60 sv 59 STTB2n: 83 sv 75

(Hai gen: gen MYC và BCL2/BCL6; HTLC: hóa trị liều cao; M: methotrexate; R-EPOCH: rituximab, etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide và

prednisone; CODOX-M/IVAC: cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, methotrexate, ifosfamide, etoposide và cytarabine; ICE: ifosfamide, carboplatin và etoposide; R-HyperCVAD/MA: rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone xen kẽ methotrexate, cytarabin).

### ***1.2.2. Những vấn đề tồn tại mà luận án cần tập trung nghiên cứu giải quyết***

- **Chẩn đoán:**

Chẩn đoán ULBLLT theo phân loại WHO 2016.

Tỷ lệ tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 của ULBLLT.

- **Điều trị:**

Nghiên cứu tỷ lệ ĐUHT, thời gian sống thêm 3 năm của ULBLLT và phân nhóm tái sắp xếp gen (3 năm là mốc thời gian theo dõi vừa phải)

Khảo sát các tác dụng phụ của hóa trị R-CHOP, đặc biệt là tác dụng phụ nặng (sốt giảm bạch cầu hạt, viêm gan siêu vi B tái hoạt hóa) ở ULBLLT.

- **Xác định mục tiêu của đề tài, nội dung và phương pháp nghiên cứu:**

Mục tiêu của đề tài: mục tiêu 1 (đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu) và mục tiêu 2 (kết quả điều trị của toàn bộ bệnh nhân và phân nhóm tái sắp xếp gen).

Nội dung và phương pháp nghiên cứu:

+ Nội dung: *chẩn đoán* ULBLLT, CD20(+) có kèm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 và *kết quả điều trị sau 3 năm với RCHOP*.

+ Phương pháp nghiên cứu: tiến cứu và can thiệp không đối chứng.

Đề tài này cần thực hiện tiến cứu vì hai lý do: theo dõi được thời gian sống thêm 3 năm của bệnh nhân và có thể phát hiện được tái sắp xếp gen qua kỹ thuật FISH (mẫu mô từ lúc sinh thiết đến lúc xét nghiệm < 6 tháng).

+ Ước tính cỡ mẫu: dựa vào tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm = 67% của bệnh nhân ULBLLT điều trị với phác đồ RCHOP trong nghiên cứu của Habermann và cộng sự, đồng thời rituximab duy trì không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm<sup>81</sup>. Tỷ lệ 67% phù hợp với y văn: khoảng 2/3 bệnh nhân được chữa khỏi với RCHOP<sup>3,11,53,71</sup>, vì vậy chúng tôi chọn để ước tính cỡ mẫu trong nghiên cứu này.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

48 bệnh nhân được chẩn đoán ULBLLT, CD20(+)  $\geq$  16 tuổi và điều trị bằng phác đồ R-CHOP tại Khoa Nội Huyết Học, Hạch - Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh (BVUB) từ tháng 1/9/2017 đến 31/3/2018.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Chẩn đoán mô bệnh học ULBLLT, CD20(+) theo phân loại WHO 2016.
- Bệnh mới, chưa điều trị trước đó.
- Tuổi bệnh nhân: 16-80 tuổi.
- Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG 0-1.
- Chấp thuận tham gia nghiên cứu và đồng ý ký vào bản cam kết.
- Điều trị với phác đồ R-CHOP: tối thiểu 1 chu kỳ, tối đa 6 chu kỳ.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Suy tim hay chức năng thất trái kém (LVEF  $<$  50%).
- Bilirubin toàn phần  $>$  1,5 x giới hạn trên của bình thường (ULN).
- AST hay ALT  $>$  2,5 x ULN.
- Độ thanh thải Creatinin  $<$  50mL/phút (theo công thức Cockcroft-Gault).
- Có bệnh lý nội khoa nặng đi kèm; phụ nữ có thai/cho con bú.
- Có ung thư thứ hai đồng thời vào thời điểm chẩn đoán ULBLLT.
- Bệnh bạch cầu lymphô cấp (lymphoblast/tủy xương  $\geq$  20%).
- Tổn thương ngoài hạch ở hệ TKTW, mũi và xoang cạnh mũi, ngoài màng cứng, vú, thận và tuyến thượng thận, hoặc ULBLLT kèm HIV(+). Lý do: các bệnh nhân này cần thiết điều trị phối hợp đa mô thức (hóa trị + xạ trị + dự phòng xâm nhập hệ TKTW), không nằm trong mục tiêu nghiên cứu.



## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. *Thiết kế nghiên cứu:* tiến cứu, can thiệp lâm sàng không đối chứng.

2.2.2. *Cỡ mẫu:*

Cỡ mẫu được tính bởi công thức:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \times p \times (1-p)}{(p\varepsilon)^2}$$

n: Cỡ mẫu nghiên cứu cần có;

p: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm theo nghiên cứu Habermann và cộng sự<sup>81</sup> = 67% = 0,67;

1-p = 1 – 0,67 = 0,33;

Z: Thang điểm tương ứng với mức ý nghĩa thống kê mong muốn;  $\alpha$ : sai lầm loại 1 = 5% = 0,05; 2-side test Z (tra bảng) = 1,96;

$\varepsilon$ : Khoảng sai lệch tương đối mong muốn, chọn  $\varepsilon = 0,2$ ;

Tính ra: 
$$n = \frac{1,96^2 \times 0,67 \times 0,33}{(0,67 \times 0,2)^2} = 47,3$$

Vậy chọn cỡ mẫu là 48 bệnh nhân.

2.2.3. *Quy trình nghiên cứu:*

2.2.3.1. *Quy trình chẩn đoán và điều trị bệnh nhân ULBLLT, CD20(+) tại Khoa Nội Huyết Học, Hạch – Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM*

- Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng

Thời gian khởi bệnh, triệu chứng toàn thân B

Khám tổn thương hạch/ngoài hạch: đánh giá vị trí trên cơ thể, đường kính tổn thương, màu sắc, mật độ, độ di động, đau hay không.

Các hội chứng đi kèm: gan lách to, thiếu máu, xuất huyết da niêm.

- Sinh thiết: mẫu bệnh phẩm được cố định formol trong 15-30 phút và chuyển về khoa giải phẫu bệnh trong 1-3 giờ để đúc sáp.

- Chẩn đoán giải phẫu bệnh

*Hình thái học:* Mẫu mô được rửa sáp, cắt lam, nhuộm Hematoxylin và đọc hình thái học. Nếu kết quả hướng về ULBLLT sẽ dùng bộ HMMD hỗ trợ để xác định chẩn đoán, nếu chưa phân biệt được giữa u lymphô, u biểu mô hay u trung mô thì dùng HMMD với kháng nguyên LCA, EMA và CK để phân biệt.

*Hóa mô miễn dịch (HMMD):* bộ HMMD hỗ trợ gồm 10 CD là CD3, CD5, CD10, CD20, BCL2, BCL6, CYCLIN D1, MUM1, Ki67 và MYC. Một kết quả HMMD được xem là dương tính khi phản ứng kháng nguyên-kháng thể bắt màu > 30% tế bào. Dùng phương pháp Hans dựa trên 3 kháng nguyên CD10, BCL6 và MUM 1 để chia ra phân nhóm trung tâm mầm và không trung tâm mầm.

*Xét nghiệm lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH):* tìm tái sắp xếp ba gen MYC, BCL2 và BCL6 bằng cách sử dụng bốn đoạn thăm dò MYC, BCL2, BCL6 và IgH. Sau đó, khảo sát trên 100 tế bào u ở kỳ giữa của phân bào. Tái sắp xếp một gen được xem là dương tính khi nhân tế bào có chuyển đoạn gen làm thay đổi tín hiệu màu kép > 10-20% tế bào (phụ lục 1.3).

- Cận lâm sàng

*Xếp giai đoạn:* CT scan đầu cổ-ngực-bụng (đánh giá hạch ổ bụng, gan, lách), tủy đồ (đánh giá tổn thương tủy xương), nội soi (đánh giá tổn thương đường tiêu hóa, vòng Waldeyer). Không sử dụng PET.

*Xét nghiệm thường qui:* công thức máu, LDH máu, beta2-microglobulin, AST, ALT, Creatinin máu, độ lọc cầu thận (GFR), ECG, siêu âm tim.

*Xét nghiệm siêu vi B, C, HIV.*

- Điều trị

**Hóa trị:** phác đồ R-CHOP x 6 chu kỳ. Bệnh nhân giai đoạn IV (tổn thương ở tủy xương, gan...), điều trị không thay đổi.

Phác đồ R-CHOP (chu kỳ 21 ngày):

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch ngày 1

Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch ngày 1

Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch ngày 1

Vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch ngày 1

Prednison 45 mg/m<sup>2</sup> uống ngày 1-5 (thay bằng methyl-prednisolone)

*Điều chỉnh liều hóa trị:* tùy theo kết quả tổng phân tích tế bào máu, chức năng gan, thận, tim sẽ giảm liều hoặc hoãn hóa trị (khi bạch cầu đoạn trung tính < 1.0 x 10<sup>9</sup>/L, hồng cầu < 7 g/dL, tiểu cầu < 75 x 10<sup>9</sup>/L, men gan > 3 lần giới hạn trên của bình thường, bilirubin toàn phần > 1,5 lần giới hạn trên của bình thường, GFR < 50 mL/phút); chấm dứt hóa trị khi độc tính kéo dài và không hồi phục; bệnh nhân > 75 tuổi giảm 25% liều hóa trị ngay từ đầu.

*Xạ trị:* hóa trị phối hợp xạ trị khi bệnh nhân giai đoạn I, II kèm tổn thương kích thước lớn (> 7,5 cm). Trường chiếu xạ: vị trí tổn thương. Liều xạ 36-40 Gy (còn tổn thương: 40 Gy, không còn tổn thương: 36 Gy), phân liều 2 Gy.

*Dự phòng tái hoạt hóa virus B:* bệnh nhân có HBsAg(+) hoặc HBsAg(-), anti HBe total (+) được điều trị dự phòng bằng Tenofovir 300mg/ngày hoặc Entercavir 0,5 mg/ngày trước hóa trị 5-7 ngày và sau khi kết thúc hóa trị 6-12 tháng. Khi HBsAg (+) thử thêm HBV-DNA để xác định tái hoạt hóa virus B.

*Dự phòng giảm bạch cầu hạt với peg-filgrastim:*

Dự phòng nguyên phát: dự phòng ở chu kỳ 1. Chỉ định: bệnh nhân già > 65-70 tuổi, có bệnh lý nội khoa đi kèm và ở giai đoạn tiến xa.

Dự phòng thứ phát: dự phòng ở chu kỳ 2 trở đi. Chỉ định: bệnh nhân trước đó có giảm bạch cầu hạt kéo dài 7-10 ngày.

Dự phòng bằng sử dụng peg-filgrastim: liều duy nhất 6 mg/ống tiêm dưới da vào ngày 2 của hóa trị phác đồ R-CHOP. Tác dụng phụ: gây đau xương.

*Dự phòng hội chứng ly giải u:* ở chu kỳ đầu tiên trên bệnh nhân giai đoạn III-IV, tổn thương kích thước lớn bằng truyền dịch, lợi tiểu, allopurinol.

- Đánh giá đáp ứng điều trị

**Đánh giá sau 2 chu kỳ và kết thúc điều trị**, theo Tiêu chuẩn IWG 1999 dành cho u lymphô, sử dụng CT scan, không sử dụng PET (phụ lục 1.1) <sup>68</sup>.

*Đáp ứng hoàn toàn*: được định nghĩa là sự biến mất của tất cả tổn thương và bất thường trên X quang hoặc sinh học lúc chẩn đoán và không xuất hiện tổn thương mới.

*Đáp ứng hoàn toàn không chắc chắn*: được định nghĩa là đáp ứng hoàn toàn nhưng còn tồn tại tổn thương trên X quang, trong đó đường kính tổn thương giảm ít nhất 75%.

*Đáp ứng một phần*: được định nghĩa là sự giảm tất cả các tổn thương đo được > 50%, sự biến mất các tổn thương không đo được và không xuất hiện tổn thương mới.

*Bệnh ổn định*: được định nghĩa là sự giảm bất kỳ tổn thương đo được  $\leq$  50% hoặc không thay đổi của tổn thương không đo được, nhưng không có sự phát triển của tổn thương hoặc xuất hiện tổn thương mới.

*Bệnh tiến triển*: được định nghĩa là sự xuất hiện tổn thương mới hoặc bất kỳ sự phát triển của tổn thương ban đầu > 25% hoặc tăng đường kính tổn thương > 50% sau khi đã giảm xuống nhỏ nhất do điều trị.

- Đánh giá tác dụng phụ của hóa trị

Theo Tiêu chuẩn thuật ngữ thông dụng dành cho các biến cố bất lợi (CTCAE) của Viện Ung thư quốc gia Hoa kỳ (phiên bản 3.0, năm 2006), gồm độ 1-5 tùy thuộc vào độ nặng của biến cố bất lợi (phụ lục 1.4) <sup>82</sup>.

Độ 1: Biến cố bất lợi nhẹ

Độ 2: Biến cố bất lợi trung bình

Độ 3: Biến cố bất lợi nặng

Độ 4: Biến cố bất lợi đe dọa mạng sống

Độ 5: Tử vong liên hệ với biến cố bất lợi (ở mỗi bệnh nhân, đánh giá trên tất cả chu kỳ hóa trị và lấy độ nặng nhất làm độ độc tính của tác dụng phụ).

*Giảm bạch cầu hạt độ 3-4*: khi số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính  $< 0.5-1 \times 10^9 /L$  và bệnh nhân không sốt. Xử trí: kháng sinh đường uống (Amoxicycllin/acid clavulinic phối hợp với ciprofoxacin), G-CSF (filgrastim) 300 mcg x 1 ống tiêm dưới da 1-3 ngày. Ngưng tiêm G-CSF khi số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính  $> 1-1.5 \times 10^9 /L$ .

*Sốt giảm bạch cầu hạt độ 3-4*: khi bệnh nhân sốt  $\geq 38,3^\circ C$  đi kèm số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính  $< 0.5-1 \times 10^9 /L$  Xử trí: kháng sinh phổ rộng, hạ sốt, G-CSF, dịch truyền. Nếu đánh giá tình trạng bệnh nhân nặng, cần điều trị dự phòng nhiễm nấm Candida (fluconazol), nhiễm virút Herpes (acyclovir) và viêm phổi do Pneumocystis jirovecii-một loại nấm, trước đây gọi là Pneumocystis carinii (trimethoprim/sulfamethoxazole).

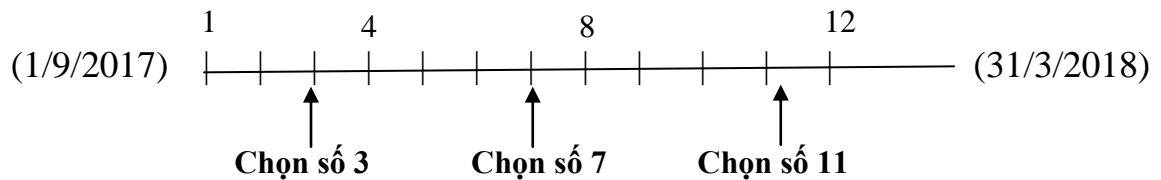
*Tái hoạt hóa siêu vi viêm gan B*: nhẹ thì chán ăn đến nặng như sốt, vàng da, suy tế bào gan cấp. Xét nghiệm: AST, ALT tăng gấp 3 lần bình thường, HBV-DNA  $> 2000 IU/mL$ . Xử trí: hoãn hóa trị, vitamin B, C và thuốc diệt virút như tenofovir 300mg/ngày hoặc entercavir 0,5mg/ngày hoặc phối hợp cả hai thuốc nếu đã điều trị dự phòng trước đó.

- Theo dõi sau điều trị: mỗi 3 tháng trong hai năm đầu, kế tiếp mỗi 6 tháng trong hai năm tiếp theo và sau đó mỗi năm một lần.

### 2.2.3.2. Cách thức chọn mẫu

Theo ghi nhận số bệnh nhân mới nhập viện tại Khoa Nội Huyết Học-Hạch, BVUB: trong 6 tháng đầu năm 2017 (1/1/2017-30/6/2017) có khoảng 252 bệnh nhân u lympho không Hodgkin mới nhập viện, trong đó có khoảng 190 bệnh nhân *ULBLLT mới*, Như vậy, để có 48 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên thì khoảng mẫu k là:  $190:48 = 3,9 \approx 4$ .

Chọn mẫu hệ thống: trong 7 tháng (từ 1/9/2017 đến 31/3/2018), những bệnh nhân ULBLLT mới nhập viện vào khoa thì cứ bốn người chọn một người với khoảng cách là 4 (người đầu tiên được chọn là người số 3, tiếp theo được chọn là người số  $3 + 4 = 7$ , tiếp theo nữa là người số  $3 + 2 \times 4 = 11$ ...).



**Sơ đồ 2.1: Sơ đồ chọn mẫu hệ thống dựa trên ước tính cỡ quần thể và cỡ mẫu định chọn**

#### 2.2.4. Các tiêu chuẩn, chỉ số và biến số nghiên cứu

##### 2.2.4.1. Tiêu chuẩn:

- Chẩn đoán mô bệnh học ULBLLT theo phân loại WHO 2016.
- Xếp giai đoạn theo hệ thống Ann Arbor 1971.
- Đánh giá đáp ứng điều trị theo IWG 1999.
- Đánh giá tác dụng phụ của hóa trị theo CTCAE của NCI 2006.

##### 2.2.4.2. Chỉ số:

- Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG
- Chỉ số Tiên lượng Quốc tế

##### 2.2.4.2. Biến số:

- Đặc điểm lâm sàng
  - Tuổi, giới, triệu chứng B
  - Tổn thương hạch, ngoài hạch, kích thước tổn thương
- Cận lâm sàng
  - Huyết đồ, tủy đồ, siêu âm, CT scan, nội soi
  - LDH máu, beta2-microglobulin
  - Chức năng gan, thận, tim; virus B, C, HIV

- Giải phẫu bệnh ULBLLT, CD20(+)  
 - Phân nhóm trung tâm mầm-không trung tâm mầm  
 - Biểu hiện protein MYC, BCL2, BCL6 trên HMMD  
 - Tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 trên FISH
- Xếp giai đoạn – tiên lượng  
 - Giai đoạn: I-IV theo hệ thống Ann Arbor  
 - Tiên lượng: theo Chỉ số Tiên lượng Quốc tế
- Điều trị  
 - Phương pháp điều trị: hóa trị đơn thuần, hóa trị + xạ trị  
 - Số chu kỳ hóa trị: 1-6 chu kỳ  
 - Liều hóa trị thực tế so với liều lý thuyết: 100%, 80-90% và 75% liều.

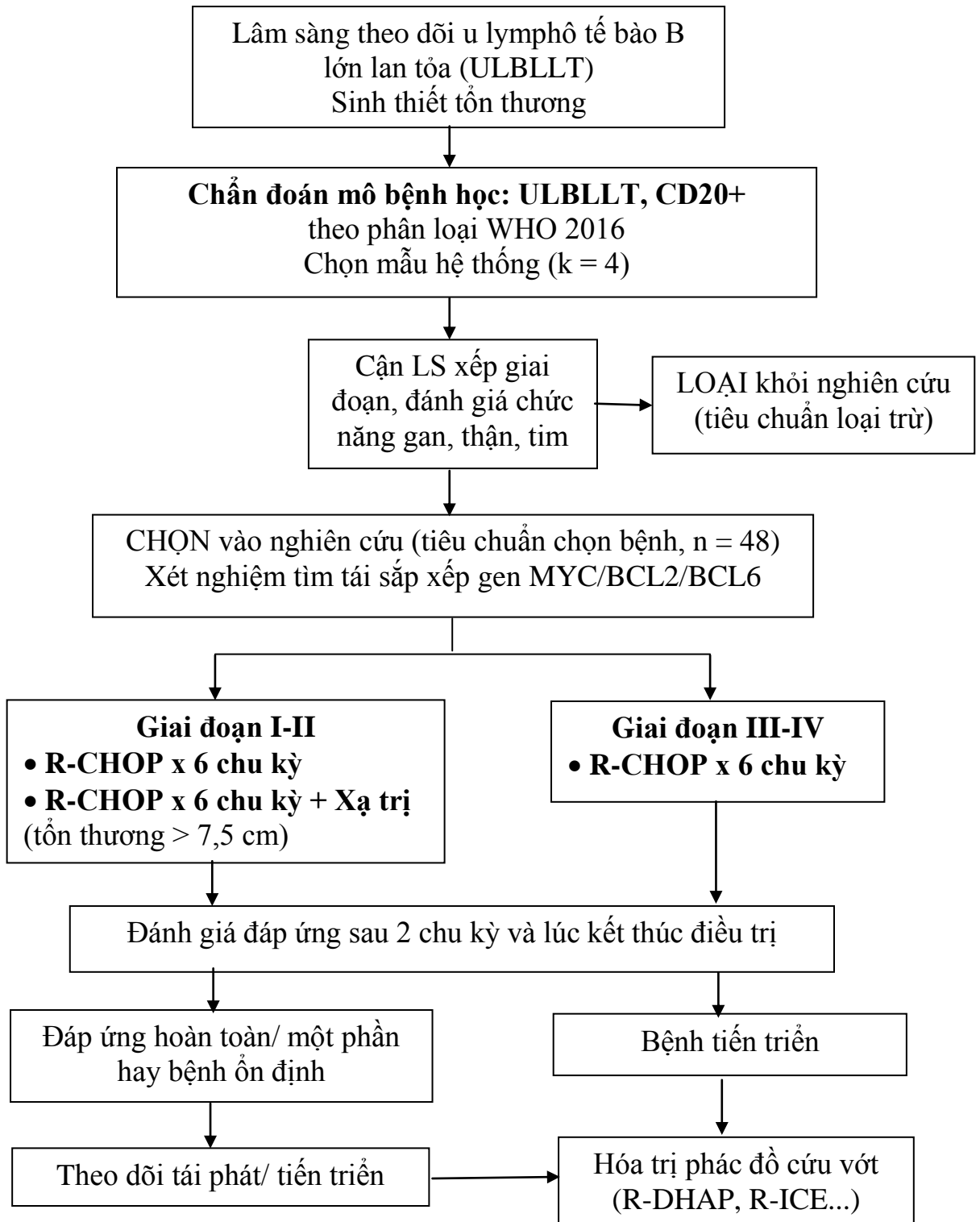
Liều thực tế: 
$$\frac{\text{Liều doxorubicin} + \text{cyclophosphamide} + \text{vincristine}}{50 \text{ mg/m}^2 + 750 \text{ mg/m}^2 + 1,4 \text{ mg/m}^2 (\text{tối đa } 2 \text{ mg})} \times 100\%$$

Giả sử bệnh nhân có diện tích da 1,5 m<sup>2</sup> và sử dụng 90% liều lý thuyết cho mỗi thuốc thì liều thực tế: 
$$\frac{0,9 \times 50 \times 1,5 + 0,9 \times 750 \times 1,5 + 0,9 \times 2}{50 \times 1,5 + 750 \times 1,5 + 2} \times 100\%$$

$$= \frac{0,9 (50 \times 1,5 + 750 \times 1,5 + 2)}{50 \times 1,5 + 750 \times 1,5 + 2} \times 100\%$$

$$= 90\%$$

- Đáp ứng điều trị: đánh giá đáp ứng sau 2 chu kỳ và lúc kết thúc điều trị.  
 - Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần. bệnh ổn định, bệnh tiến triển
- Tác dụng phụ của hóa trị:  
 - Tác dụng phụ trong khi truyền: sốt, ớn lạnh, đau họng, tăng huyết áp  
 - Tác dụng phụ huyết học: giảm bạch cầu, giảm hồng cầu, giảm tiểu cầu  
 - Tác dụng phụ ngoài huyết học: nôn ói, gan, thận, tim, thần kinh  
 - Tác dụng phụ nhiễm trùng: sốt giảm bạch cầu hạt, viêm phổi nặng
- Thời gian sống thêm: sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ



**Sơ đồ 2.2: Tóm tắt quy trình nghiên cứu điều trị bệnh nhân ULBLLT, CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP tại BVUB TP.HCM**



### 2.2.5. Phương pháp thu thập dữ liệu

Thu thập thông tin của bệnh nhân qua hồ sơ bệnh án, sau đó dữ liệu được mã hóa vào phiếu ghi nhận (phụ lục 2).

Thông tin sống, chết cuối cùng của bệnh nhân dựa vào hồ sơ bệnh án, hoặc gọi điện thoại liên hệ.

### 2.2.6. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 23.0 for Windows. Dùng *phép kiểm chi bình phương* khi xét mối tương quan giữa hai biến định tính; *phép kiểm t-Student* giữa hai biến định lượng, với giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê.

Khảo sát thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển bằng phương pháp Kaplan-Meier. Thời điểm kết thúc nghiên cứu là 01/09/2021. Thời gian theo dõi sống thêm của bệnh nhân: dài nhất là 47 tháng, trung vị thời gian theo dõi là 40 tháng.

- Thời gian sống thêm toàn bộ (STTB): là thời gian tính từ lúc bệnh nhân bắt đầu đưa vào nghiên cứu cho đến khi bệnh nhân tử vong vì bất cứ nguyên nhân gì, hoặc thời điểm cuối cùng có được thông tin của bệnh nhân.
- Thời gian sống thêm không tiến triển (SKTT): là thời gian tính từ lúc bệnh nhân bắt đầu đưa vào nghiên cứu cho đến lúc bệnh tiến triển hay tử vong vì bệnh u lymphô.

Phân tích đơn biến các yếu tố trước điều trị (lâm sàng, sinh học) và phương pháp điều trị ảnh hưởng đến STTB và SKTT bằng *phép kiểm Log-rank*, với giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê. Sau đó, các biến số trước điều trị với  $p < 0,05$  trong phân tích đơn biến tiếp tục được phân tích đa biến để xác định yếu tố tiên lượng kiểu mẫu ảnh hưởng đến STTB và SKTT bằng phương pháp hồi qui Cox, giá trị  $p < 0,05$  với khoảng tin cậy 95% của tỷ số nguy cơ được xem là có ý nghĩa. Tất cả giá trị  $p$  đều là 2 đuôi.

### **2.2.7. Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

Thời gian nghiên cứu: thời điểm bắt đầu tiến hành nghiên cứu là 01/09/2017 và kết thúc nghiên cứu là 01/09/2021.

Địa điểm nghiên cứu:

- Bệnh nhân nhập viện được khám lâm sàng, sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học, xét nghiệm cận lâm sàng và điều trị với phác đồ R-CHOP tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

- Riêng xét nghiệm lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH) của bệnh nhân: bóc mượn từ Khoa Giải phẫu bệnh của Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh được chuyển đến Phòng xét nghiệm Sinh học phân tử của một bệnh viện tư nhân, sau đó xét nghiệm FISH được thực hiện tại Trung tâm Y Sinh học phân tử của Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (bệnh viện tư nhân liên kết với Trường Đại học).

### **2.2.8. Đạo đức nghiên cứu**

Phác đồ R-CHOP chứng minh tính hiệu quả và an toàn, được các trung tâm trên thế giới và trong nước sử dụng cho bệnh nhân ULBLLT từ 1997 đến nay.

Có đơn tình nguyện tham gia nghiên cứu để bệnh nhân đọc và ký xác nhận sau khi nghe tư vấn về chẩn đoán và điều trị bệnh (phụ lục 2).

Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội và Hội đồng đạo đức Bệnh viện Ung Bướu duyệt và chấp thuận.

Bệnh nhân không phải thanh toán chi phí xét nghiệm FISH (nghiên cứu sinh tự chi trả).

### Chương 3

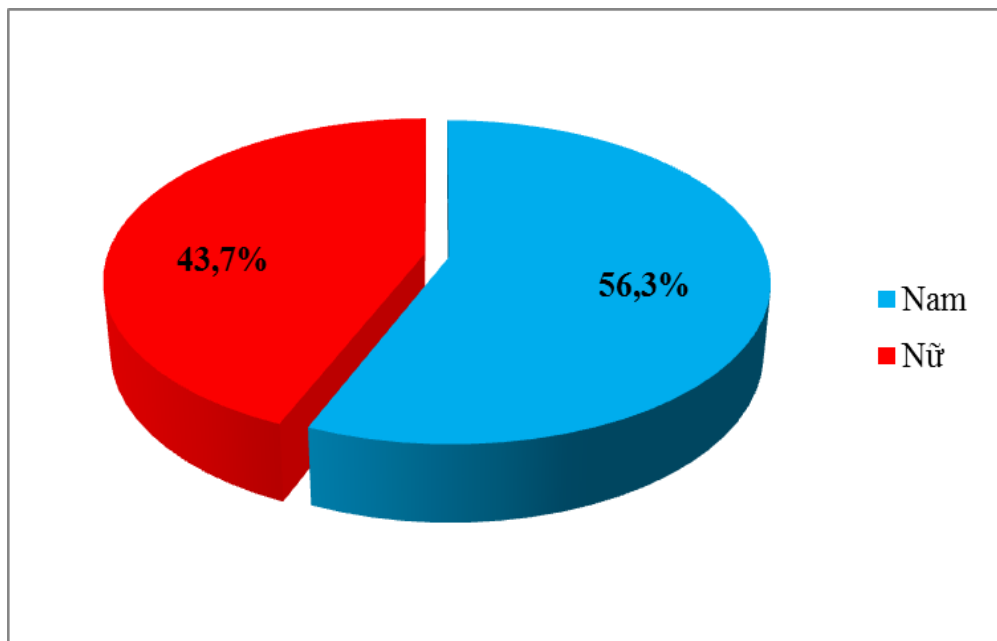
## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng cộng có 48 bệnh nhân ULBLLT với CD20(+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP thỏa tiêu chuẩn và được đưa vào nghiên cứu. Chúng tôi thực hiện xét nghiệm FISH trên toàn bộ 48 bệnh nhân nhưng chỉ có 39 trường hợp cho kết quả lai hóa. Các kết quả thu được từ nghiên cứu như sau:

### 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ULATKH tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP

#### 3.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

- Giới



**Biểu đồ 3.1: Giới của bệnh nhân nghiên cứu**

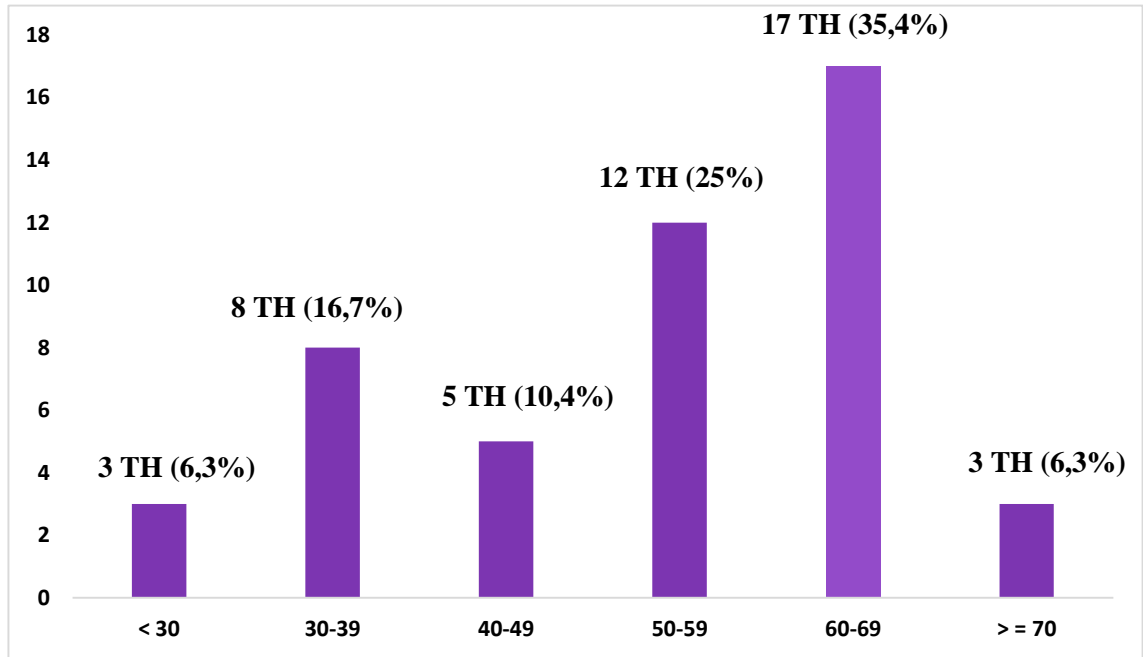
- Nhận xét:

Nam = 27 trường hợp (56,3%). nữ = 21 trường hợp (43,7%).

Tỷ lệ nam: nữ = 1,3:1.

- Tuổi

Số trường hợp (%)



**Biểu đồ 3.2: Tuổi của bệnh nhân nghiên cứu**

- Nhận xét:

*60-69 tuổi là khoảng tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (35,4%).*

*Tuổi  $\geq 60$ : 19 trường hợp (39,6%); tuổi  $< 60$ : 29 trường hợp (60,4%).*

*Tuổi trung bình:  $52,7 \pm 13,6$  tuổi.*

*Tuổi trung vị 56,5 tuổi. Tuổi nhỏ nhất = 17; tuổi lớn nhất = 73.*

- Triệu chứng đầu tiên

**Bảng 3.1: Triệu chứng đầu tiên của bệnh nhân nghiên cứu**

Triệu chứng đầu tiên	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Hạch ngoại vi lớn	42	87,5
Khác (sốt, nuốt vướng, đau bụng)	6	12,5
Tổng	48	100

- Nhận xét: *Hạch ngoại vi lớn là triệu chứng đầu tiên thường gặp.*

- Thời gian khởi phát bệnh (là thời gian tính từ lúc bệnh nhân có triệu chứng đầu tiên cho đến lúc nhập viện)

**Bảng 3.2: Thời gian khởi phát bệnh của bệnh nhân nghiên cứu**

<b>Thời gian khởi phát bệnh</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>1-3 tháng</b>	<b>34</b>	<b>70,8</b>
> 3 tháng	14	29,2
Tổng	48	100

- Nhận xét:

*Đa số bệnh nhân có thời gian khởi phát bệnh từ 1-3 tháng.*

- Triệu chứng B

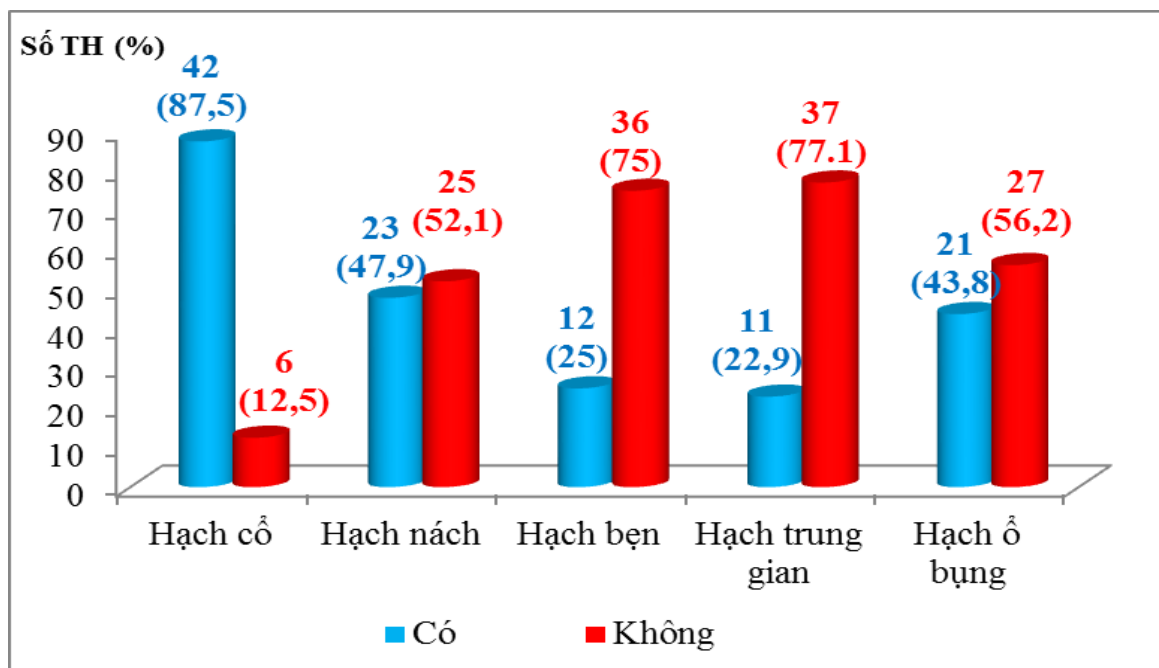
**Bảng 3.3: Triệu chứng B của bệnh nhân nghiên cứu**

<b>Triệu chứng B</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Có triệu chứng B</b>	<b>15</b>	<b>31,3</b>
Không triệu chứng B	33	68,7
Tổng	48	100

- Nhận xét:

*Có triệu chứng B chiếm dưới 1/3 trường hợp (31,3%).*

- Tồn thương hạch



**Biểu đồ 3.3 : Vị trí tồn thương hạch của bệnh nhân nghiên cứu**

- Nhận xét: Hạch cổ là vị trí tồn thương hạch thường gặp nhất (87,5%).

- Tồn thương ngoài hạch

**Bảng 3.4: Vị trí tồn thương ngoài hạch của bệnh nhân nghiên cứu**

Tồn thương ngoài hạch	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Vòng Waldeyer	12	52,2
Đường tiêu hóa (dạ dày; đại tràng; ruột non)	7 (4; 2; 1)	30,4 (17,4; 8,7; 4,3)
Lách	1	4,3
Gan	1	4,3
Phổi	1	4,3
Tủy xương	1	4,3
Tổng	23	100

- Nhận xét: Vòng Waldeyer và đường tiêu hóa là hai vị trí tồn thương ngoài hạch thường gặp,

- Kích thước tổn thương

**Bảng 3.5: Kích thước tổn thương của bệnh nhân nghiên cứu**

Kích thước tổn thương	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
< 4 cm	<b>40</b>	<b>83,3</b>
4-7,5 cm	4	8,3
> 7,5 cm	4	8,3
Tổng	48	100

- Nhận xét:

*Bệnh nhân có kích thước tổn thương < 4 cm thường gặp nhất.*

- Xếp giai đoạn

**Bảng 3.6: Xếp giai đoạn của bệnh nhân nghiên cứu**

Giai đoạn (GD)	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
I	3	6,3
<b>II</b>	<b>24</b>	<b>50</b>
III	18	37,5
IV	3	6,3
Tổng	48	100

- Nhận xét: GD I-II chiếm 27 TH (56,3%); GD III-IV chiếm 21 TH (43,8%)

➤ Phân tích sự liên hệ giữa giai đoạn và triệu chứng B

**Bảng 3.7: Sự liên hệ giữa giai đoạn và triệu chứng B**

*ở bệnh nhân nghiên cứu*

Triệu chứng \ Giai đoạn	GĐ I-II	GĐ III-IV	Tổng
	Số trường hợp (%)	Số trường hợp (%)	Số trường hợp (%)
<b>Có triệu chứng B</b>	<b>5 (10,4)</b>	<b>10 (20,8)</b>	<b>15 (31,3)</b>
Không triệu chứng B	22 (45,8)	11 (22,9)	33 (68,8)
Tổng	27 (56,3)	21 (43,8)	48 (100)

- Nhận xét: GD III-IV có tỷ lệ triệu chứng B nhiều gấp đôi GD I-II, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (kiểm định  $\chi^2$ ,  $p = 0,03$ ).

- LDH máu trước điều trị

**Bảng 3.8: LDH máu trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu**

<b>LDH MÁU</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Tăng (&gt; 240 U/L)</b>	<b>23</b>	<b>47,9</b>
Bình thường (120-240 U/L)	25	52,1
Tổng	48	100

- Nhận xét:

*LDH máu tăng chiếm 23 trường hợp (47,9%).*

- Chỉ số tiên lượng quốc tế (CSTLQT)

**Bảng 3.9: CSTLQT của bệnh nhân nghiên cứu**

<b>CSTLQT</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Nguy cơ thấp (0-1 điểm)</b>	<b>24</b>	<b>50</b>
<b>Nguy cơ trung bình-thấp (2 điểm)</b>	<b>13</b>	<b>27,1</b>
Nguy cơ trung bình-cao (3 điểm)	10	20,8
Nguy cơ cao (4-5 điểm)	1	2,1
Tổng	48	100

- Nhận xét:

*Nguy cơ thấp và trung bình-thấp (0-2 điểm) chiếm 77,1%.*

*Nguy cơ trung bình-cao và cao (> 2 điểm) chiếm 22,9%.*



- Phân nhóm trung tâm mầm và không trung tâm mầm

Trong 48 bệnh nhân nghiên cứu có 2 trường hợp giải phẫu bệnh không phân nhóm theo trung tâm mầm/ không trung tâm mầm và đồng biểu hiện protein/ không đồng biểu hiện.

**Bảng 3.10: Phân nhóm trung tâm mầm và không trung tâm mầm của bệnh nhân nghiên cứu**

Phân nhóm	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Trung tâm mầm	21	43,7
<b>Không trung tâm mầm</b>	<b>25</b>	<b>52,1</b>
Không phân nhóm	2	4,2
Tổng	48	100

- Nhận xét:

*Phân nhóm không trung tâm mầm chiếm tỷ lệ cao hơn phân nhóm trung tâm mầm.*

- Phân nhóm đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/BCL6 của ULBLLT

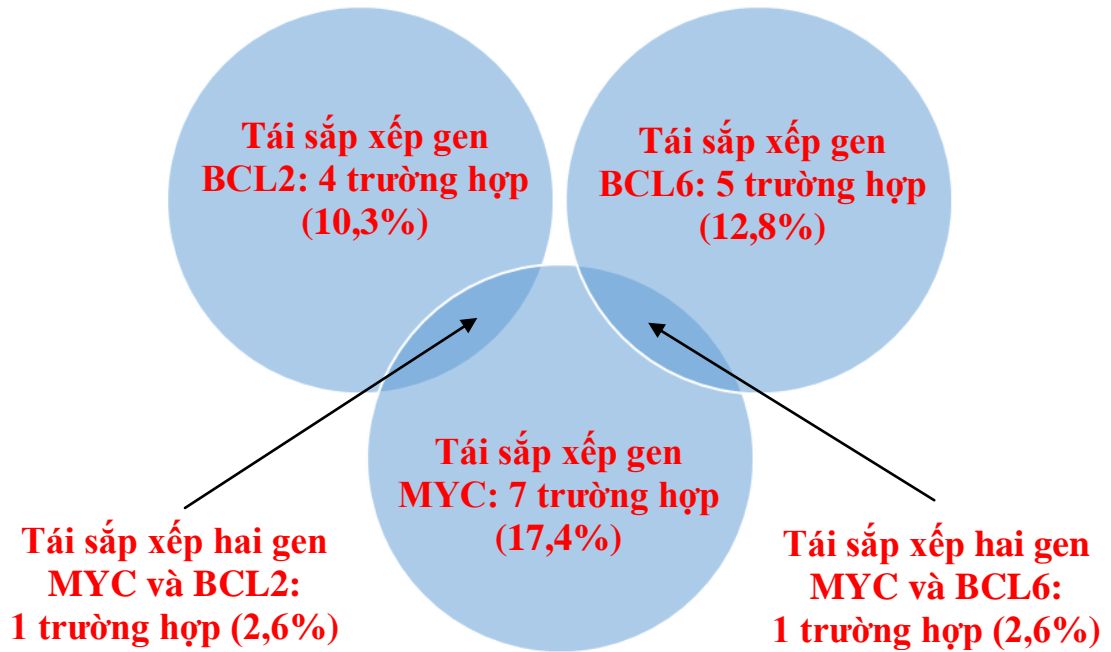
**Bảng 3.11: Phân nhóm đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/BCL6 của bệnh nhân nghiên cứu**

Phân nhóm đồng biểu hiện MYC và BCL2/BCL6	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
<b>Có đồng biểu hiện</b>	<b>34</b>	<b>70,8</b>
Không có đồng biểu hiện	12	25,0
Không phân nhóm	2	4,2
Tổng	48	100

- Nhận xét:

*Bệnh nhân có đồng biểu hiện protein chiếm tỷ lệ cao 70,8%.*

- Tỷ lệ tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 của 39 bệnh nhân nghiên cứu



**Sơ đồ 3.1: Tỷ lệ tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 của 39 bệnh nhân nghiên cứu**

- Nhận xét:

*Tỷ lệ tái sắp xếp gen MYC cao nhất = 17,9% (7 TH).*

*Tỷ lệ tái sắp xếp cả hai gen MYC và BCL2/BCL6 = 5,1% (2 TH).*

*Không có TH tái sắp xếp cả ba gen MYC, BCL2 và BCL6.*

### 3.1.2. Đặc điểm của phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6

**Bảng 3.12: Đặc điểm của 39 trường hợp phân nhóm có và không tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6**

Đặc điểm Phân tầng (Số trường hợp)	Tái sắp xếp MYC Số trường hợp (%)		Tái sắp xếp BCL2 Số trường hợp (%)		Tái sắp xếp BCL6 Số trường hợp (%)	
	Có	Không	Có	Không	Có	Không
<b>Giới</b>	$p = 0,9$		$p = 0,49$		$p = 0,3$	
Nam (23)	<b>4 (57,1)</b>	19 (59,4)	<b>3 (75)</b>	20 (57,1)	<b>4 (80)</b>	19 (55,9)
Nữ (16)	3 (42,9)	13 (40,6)	1 (25)	15 (42,9)	1 (20)	15 (44,1)
Tỉ lệ nam:nữ	1,3:1	1,5:1	3:1	1,3:1	4:1	1,2:1
<b>Tuổi</b>	$p = 0,23$		$p = 0,7$		$p = 0,09$	
< 60 (26)	<b>6 (85,7)</b>	20 (62,5)	<b>3 (75)</b>	23 (65,7)	<b>5 (100)</b>	21 (70,6)
≥ 60 (13)	1 (14,3)	12 (37,5)	1 (25)	12 (34,3)	0	13 (29,4)
Tuổi trung bình	48,7	55,3	49,5	54,2	41,8	53,7
<b>Triệu chứng B</b>	$p = 0,36$		$p = 0,3$		$p = 0,09$	
Có (11)	1 (14,3)	10 (31,2)	<b>2 (50)</b>	9 (25,7)	<b>3 (60)</b>	8 (22,6)
Không (28)	6 (85,7)	22 (68,8)	2 (50)	26 (74,3)	2 (40)	26 (77,4)
<b>Số tổn thương ngoài hạch</b>	$p = 0,39$		$p = 0,54$		$p = 0,26$	
0-1 vị trí (36)	<b>7 (100)</b>	29 (90,6)	<b>4 (100)</b>	32 (91,4)	<b>4 (80)</b>	32 (94,1)
≥ 2 vị trí (3)	0	3 (9,4)	0	3 (8,6)	1 (20)	2 (5,9)
<b>LDH máu</b>	$p = 0,96$		$p = 0,78$		$p = 0,86$	
Bình thường (22)	4 (57,1)	18 (56,3)	2 (50)	20 (57,1)	3 (60)	19 (55,9)
Tăng (17)	<b>3 (42,9)</b>	14 (43,7)	<b>2 (50)</b>	15 (42,9)	<b>2 (40)</b>	15 (44,1)
<b>Giai đoạn</b>	$p = 0,14$		$p = 0,11$		$p = 0,94$	
I-II (24)	<b>6 (85,7)</b>	18 (56,3)	1 (25)	23 (65,7)	<b>3 (60)</b>	21 (61,8)
III-IV (15)	1 (14,3)	14 (43,7)	<b>3 (75)</b>	12 (34,3)	2 (40)	13 (38,2)
<b>CSTLQT</b>	$p = 0,13$		$p = 0,28$		$p = 0,22$	
0-2 điểm (31)	<b>7 (100)</b>	24 (75)	<b>4 (100)</b>	27 (77,1)	<b>5 (100)</b>	26 (76,5)
3-5 điểm (8)	0	8 (25)	0	8 (22,9)	0	8 (23,5)
<b>Phân nhóm</b>	$p = 0,09$		$p = 0,4$		$p = 0,21$	
TTM (17)	<b>3 (42,9)</b>	14 (43,8)	<b>3 (75)</b>	14 (40)	<b>3 (60)</b>	14 (42,4)
KTTM (21)	<b>3 (42,9)</b>	18 (56,3)	1 (25)	20 (57,1)	1 (20)	20 (58,8)
Không xếp (1)	1 (14,2)	0	0	1 (2,9)	1 (20)	0
<b>Protein tương ứng</b>	$p = 0,73$		$p = 0,81$		$p = 0,89$	
Dương tính (20)	<b>4 (57,1)</b>	16 (50)	<b>3 (75)</b>	28 (80)	<b>4 (80)</b>	28 (82,4)
Âm tính (19)	3 (42,9)	16 (50)	1 (25)	7 (20)	1 (20)	6 (17,6)

- Nhận xét: Đặc điểm bệnh nhân có tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 không khác biệt so với bệnh nhân không tái sắp xếp gen (kiểm định  $\chi^2$ ,  $p > 0,05$ ).

### 3.1.3. Đặc điểm phân nhóm tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6

**Bảng 3.13: Đặc điểm 2 trường hợp tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Trường hợp tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2</b>	<b>Trường hợp tái sắp xếp hai gen MYC và BCL6</b>
Giới	Nam	Nam
Tuổi	51	59
Triệu chứng B	Không	Không
Số tổn thương ngoài hạch	0	1
LDH máu	Tăng	Tăng
Giai đoạn	III	II
CSTLQT	Nguy cơ trung bình-thấp	Nguy cơ thấp
Phân nhóm theo Hans	Trung tâm mầm	Không xếp loại
Biểu hiện protein tương ứng	MYC (-), BCL2 (-)	MYC (-), BCL6 (+)

## 3.2. Kết quả điều trị của bệnh nhân nghiên cứu và phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6

### 3.2.1. Tỷ lệ đáp ứng

#### 3.2.1.1. Tỷ lệ đáp ứng của 48 bệnh nhân nghiên cứu

- Phương pháp điều trị

**Bảng 3.14: Phương pháp điều trị của bệnh nhân nghiên cứu**

<b>Phương pháp điều trị</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Hóa trị</b>	<b>46</b>	<b>95,8</b>
Hóa trị + xạ trị	2	4,2
<b>Tổng</b>	<b>48</b>	<b>100</b>

- Nhận xét: Hóa trị là phương pháp điều trị chủ yếu (95,8%),

- Số chu kỳ hóa trị

**Bảng 3.15: Số chu kỳ hóa trị của bệnh nhân nghiên cứu**

Số chu kỳ hóa trị	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
1	1	2,1
2	1	2,1
3	1	2,1
4	1	2,1
5	2	4,1
<b>6</b>	<b>42</b>	<b>87,5</b>
Tổng	48	100

\* *Chú thích:* bệnh nhân hóa trị < 6 chu kỳ do tử vong hoặc bệnh tiến triển

- Nhận xét:

*Đa số hóa trị đủ 6 chu kỳ (87,5%), còn lại hóa trị dưới 6 chu kỳ.*

- Liệu thực tế hóa trị

**Bảng 3.16: Liệu thực tế hóa trị của bệnh nhân nghiên cứu**

Liệu thực tế hóa trị	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
<b>100% liệu lý thuyết</b>	<b>30</b>	<b>62,5</b>
<b>85-95% liệu lý thuyết</b>	<b>12</b>	<b>25,0</b>
75-80% liệu lý thuyết	6	12,5
Tổng	48	100

- Nhận xét:

*Đa số bệnh nhân có liệu thực tế = 85-100% liệu lý thuyết.*

*37,5% bệnh nhân có giảm liều hóa trị.*

- Đáp ứng sau 2 chu kỳ hóa trị

**Bảng 3.17: Đáp ứng sau 2 chu kỳ hóa trị của bệnh nhân nghiên cứu**

<b>Đáp ứng sau 2 chu kỳ</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT)</b>	<b>5</b>	<b>10,4</b>
<b>Đáp ứng hoàn toàn không chắc chắn</b>	<b>2</b>	<b>4,2</b>
Đáp ứng một phần (ĐUMP)	38	79,1
Bệnh ổn định	2	4,2
Bệnh tiến triển	1	2,1
Tổng	48	100

- Nhận xét:

$$\text{Tỷ lệ ĐUHT chung} = \text{ĐUHT} + \text{ĐUHT không chắc chắn} = 14,6\%.$$

- Đáp ứng lúc kết thúc hóa trị (đáp ứng điều trị)

**Bảng 3.18: Đáp ứng điều trị của bệnh nhân nghiên cứu**

<b>Đáp ứng điều trị</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT)</b>	<b>32</b>	<b>66,6</b>
<b>Đáp ứng hoàn toàn không chắc chắn</b>	<b>2</b>	<b>4,2</b>
Đáp ứng một phần (ĐUMP)	11	22,9
Bệnh ổn định	2	4,2
Bệnh tiến triển	1	2,1
Tổng	48	100

- Nhận xét:

$$\text{Tỷ lệ ĐUHT chung} = \text{ĐUHT} + \text{ĐUHT không chắc chắn} = 70,8\%.$$

- Phân tích sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và kích thước tổn thương

**Bảng 3.19: Sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và kích thước tổn thương**

<b>Đáp ứng</b> (n = 48) <b>Tổn Thương</b>	<b>ĐUHT + ĐUHT không chắc chắn</b> Số trường hợp (%)	<b>ĐUMP</b> Số trường hợp (%)	<b>Bệnh ổn định</b> Số trường hợp (%)	<b>Bệnh tiến triển</b> Số trường hợp (%)	<b>Giá trị p</b>
< 4 cm	<b>31 (91,2)</b>	8 (72,7)	1 (50)	0	<b>0,005</b>
4-7,5 cm	<b>1 (2,9)</b>	2 (18,2)	0	1 (100)	
> 7,5 cm	<b>2 (5,9)</b>	1 (9,1)	1 (50)	0	
<b>Tổng</b>	34 (100)	11 (100)	2 (100)	1 (100)	

- Nhận xét:

*Kích thước tổn thương < 4 cm có tỷ lệ ĐUHT cao nhất, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (kiểm định  $\chi^2$ ,  $p = 0,005$ ).*

- Phân tích sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và giai đoạn

**Bảng 3.20: Sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và giai đoạn**

<b>Đáp ứng</b> (n = 48) <b>Giai đoạn</b>	<b>ĐUHT + ĐUHT không chắc chắn</b> Số trường hợp (%)	<b>ĐUMP</b> Số trường hợp (%)	<b>Bệnh ổn định</b> Số trường hợp (%)	<b>Bệnh tiến triển</b> Số trường hợp (%)	<b>Giá trị p</b>
I-II	<b>22 (64,7)</b>	4 (36,4)	1 (50)	0	<b>0,25</b>
III-IV	<b>12 (35,3)</b>	7 (63,6)	1 (50)	1 (100)	
<b>Tổng</b>	34 (100)	11 (100)	2 (100)	1 (100)	

- Nhận xét:

*Giai đoạn I-II có tỷ lệ ĐUHT cao hơn giai đoạn III-IV, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định  $\chi^2$ ,  $p = 0,25$ ).*

- Phân tích sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và Chỉ số tiên lượng quốc tế

**Bảng 3.21: Sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và Chỉ số tiên lượng quốc tế**

<b>Đáp ứng</b> (n = 48) <b>Nguy cơ</b>	<b>ĐUHT + ĐUHT không chắc chắn</b> Số trường hợp (%)	<b>ĐUMP</b> Số trường hợp (%)	<b>Bệnh ổn định</b> Số trường hợp (%)	<b>Bệnh tiến triển</b> Số trường hợp (%)	<b>Giá trị p</b>
Thấp	<b>20 (58,8)</b>	3 (27,3)	1 (50)	0	0,39
Trung bình-thấp	<b>8 (23,5)</b>	3 (27,3)	1 (50)	1 (100)	
Trung bình-cao	<b>5 (14,7)</b>	5 (45,4)	0	0	
Cao	<b>1 (2,9)</b>	0	0	0	
Tổng	34 (100)	11 (100)	2 (100)	1 (100)	

- Nhận xét:

*Nguy cơ càng cao thì tỷ lệ ĐUHT càng giảm, nhưng không có ý nghĩa thống kê (kiểm định  $\chi^2$ , p = 0,39).*

- Phân tích sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và liều thực tế hóa trị

**Bảng 3.22: Sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và liều thực tế hóa trị**

<b>Đáp ứng</b> (n = 48) <b>Liều thực tế</b>	<b>ĐUHT + ĐUHT không chắc chắn</b> Số trường hợp (%)	<b>ĐUMP</b> Số trường hợp (%)	<b>Bệnh ổn định</b> Số trường hợp (%)	<b>Bệnh tiến triển</b> Số trường hợp (%)	<b>Giá trị p</b>
100% liều	<b>22 (64,7)</b>	7 (63,6)	1 (50)	0	0,29
85-95% liều	<b>9 (26,5)</b>	1 (9,1)	1 (50)	1 (100)	
75-80% liều	<b>3 (8,8)</b>	3 (27,3)	0	0	
Tổng	34 (100)	11 (100)	2 (100)	1 (100)	

- Nhận xét:

*Tỷ lệ ĐUHT giảm khi liều thực tế < 100% liều, không có ý nghĩa thống kê (kiểm định  $\chi^2$ , p = 0,29).*



### 3.2.1.2. Tỷ lệ đáp ứng của 39 bệnh nhân có kết quả FISH

- Phân tích đáp ứng điều trị theo tái sắp xếp gen chung: 39 bệnh nhân kèm tái sắp xếp gen có thể chia làm ba nhóm theo bảng 3.23 dưới đây.

**Bảng 3.23: Đáp ứng điều trị của 39 bệnh nhân theo tái sắp xếp gen chung**

<b>Đáp ứng</b> ( <i>n</i> = 39)	<b>DUHT +</b> <b>DUHT không</b> <b>chắc chắn</b> <i>Số</i> <i>trường</i> <i>hợp (%)</i>	<b>ĐUMP</b> <i>Số</i> <i>trường</i> <i>hợp (%)</i>	<b>Bệnh ổn</b> <b>định</b> <i>Số</i> <i>trường</i> <i>hợp (%)</i>	<b>Bệnh</b> <b>tiến triển</b> <i>Số</i> <i>trường</i> <i>hợp (%)</i>	<b>Giá</b> <b>trị p</b>
<b>Tái sắp xếp gen: số trường hợp</b>					
Không tái sắp xếp: 27	<b>21 (70)</b>	4 (66,7)	1 (50)	1 (100)	0,93
Tái sắp xếp 1 gen: 10	<b>7 (23,3)</b>	2 (33,3)	1 (50)	0	
Tái sắp xếp 2 gen: 2	<b>2 (6,7)</b>	0	0	0	
Tổng	30 (100)	6 (100)	2 (100)	1 (100)	

- Nhận xét:

Tỷ lệ DUHT của không tái sắp xếp > tái sắp xếp 1 gen > tái sắp xếp 2 gen, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định  $\chi^2$ ,  $p = 0,93$ ).

➤ Phân tích đáp ứng điều trị theo tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6

**Bảng 3.24: Đáp ứng điều trị theo tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6**

Đáp ứng (n = 39)		ĐUHT + ĐUHT không chắc chắn Số trường hợp (%)	ĐUMP Số trường hợp (%)	Bệnh ổn định Số trường hợp (%)	Bệnh tiến triển Số trường hợp (%)	Giá trị p
MYC	<b>Có: 7</b>	<b>5 (16,7)</b>	1 (16,7)	1 (50)	0	0,64
	Không: 32	25 (83,3)	5 (83,3)	1 (50)	1 (100)	
	<i>Tổng</i>	30 (100)	6 (100)	2 (100)	1 (100)	
BCL2	<b>Có: 4</b>	<b>2 (6,7)</b>	1 (16,7)	1 (50)	0	0,23
	Không: 35	28 (93,3)	5 (83,3)	1 (50)	1 (100)	
	<i>Tổng</i>	30 (100)	6 (100)	2 (100)	1 (100)	
BCL6	<b>Có: 5</b>	<b>5 (16,7)</b>	0	0	0	0,63
	Không: 34	25 (83,3)	6 (100)	2 (100)	1 (100)	
	<i>Tổng</i>	30 (100)	6 (100)	2 (100)	1 (100)	

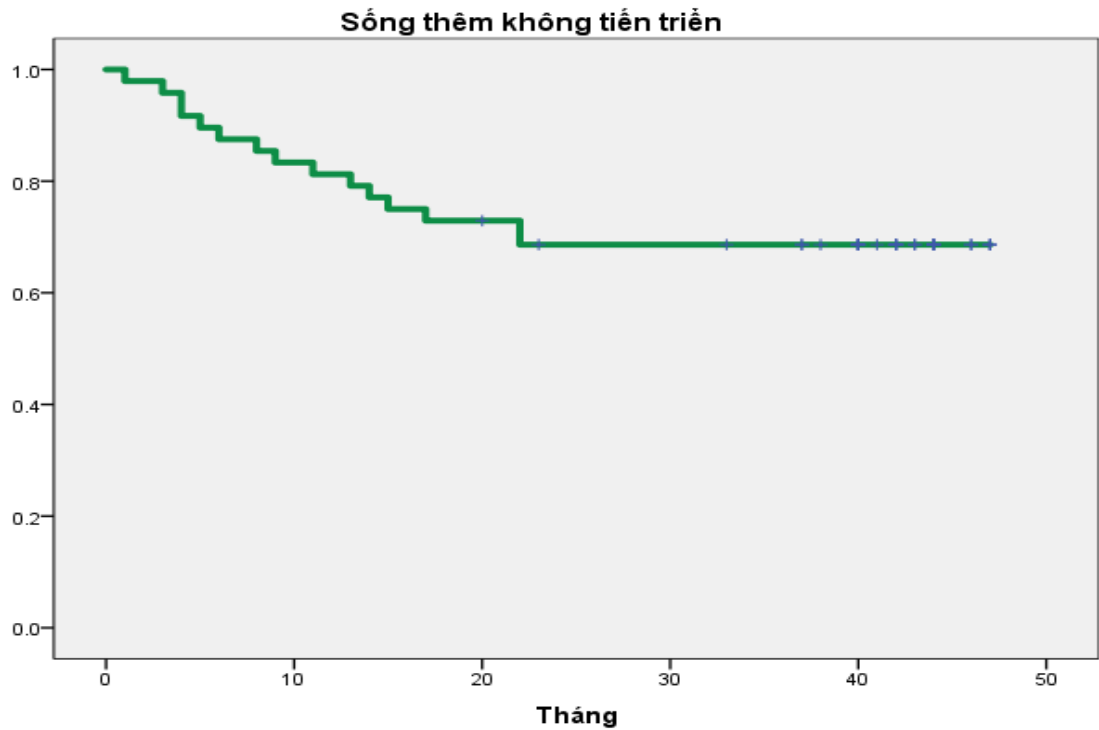
- Nhận xét:

Tỷ lệ ĐUHT: có tái sắp xếp gen MYC < không MYC, có tái sắp xếp gen BCL2 < không BCL2, có tái sắp xếp gen BCL6 < không BCL6; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định  $\chi^2$ ,  $p > 0,05$ ).

### 3.2.2. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ 3 năm

#### 3.2.2.1. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển (STKTT) 3 năm

- Toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu



Số bệnh nhân (không tiến triển):

48                      40                      35                      33                      33

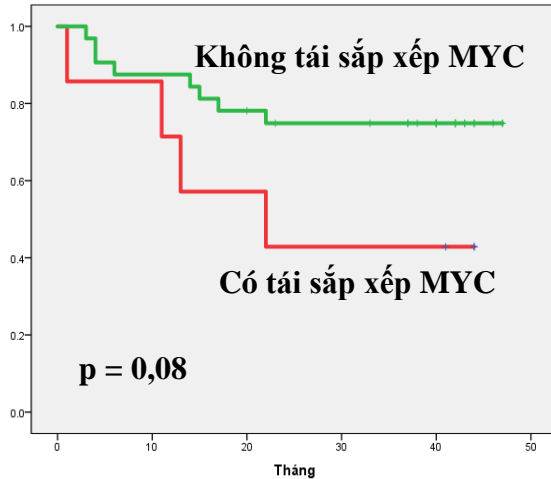
**Biểu đồ 3.4: Đường Kaplan-Meier biểu diễn STKTT của 48 bệnh nhân nghiên cứu**

- Nhận xét:

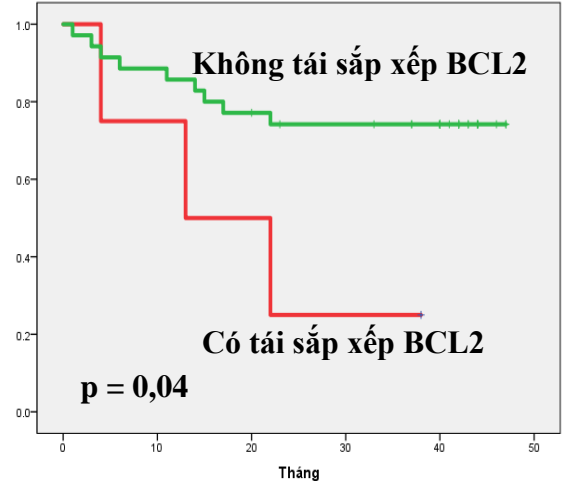
*Thời gian STKTT trung bình = 35,4 tháng (95% khoảng tin cậy: 30,5-40,4).*

*Ước tính tỷ lệ STKTT 3 năm = 68,6%.*

- Bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp gen MYC, gen BCL2



**Biểu đồ 3.5: Đường Kaplan-Meier biểu diễn STKTT của 39 bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp gen MYC**



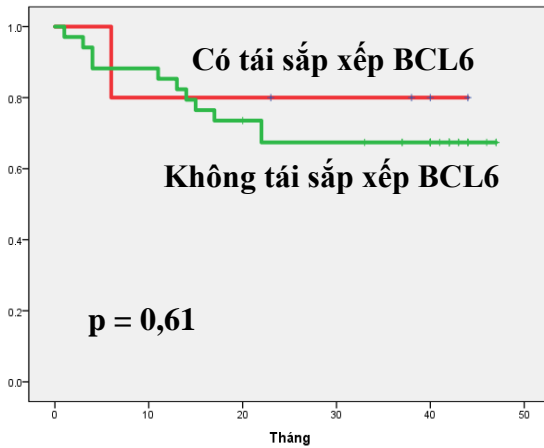
**Biểu đồ 3.6: Đường Kaplan-Meier biểu diễn STKTT của 39 bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp gen BCL2**

- Nhận xét:

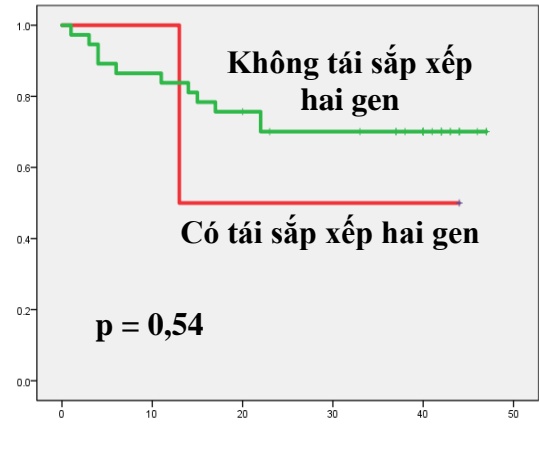
Tỷ lệ STKTT 3 năm: có tái sắp xếp MYC = 42% < không tái sắp xếp MYC = 74,9%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p = 0,08$ ).

Tỷ lệ STKTT 3 năm: có tái sắp xếp BCL2 = 25% < không tái sắp xếp BCL2 = 74,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p = 0,04$ ).

- Bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp gen BCL6, hai gen MYC và BCL2/BCL6



**Biểu đồ 3.7: Đường Kaplan-Meier biểu diễn STKTT của 39 bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp gen BCL6**



**Biểu đồ 3.8: Đường Kaplan-Meier biểu diễn STKTT của 39 bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6**

- Nhận xét:

Tỷ lệ STKTT 3 năm: có tái sắp xếp BCL6 = 80% > không tái sắp xếp BCL6 = 67,4% (ngược lại với các yếu tố MYC và BCL2). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p = 0,61$ ).

Tỷ lệ STKTT 3 năm: có tái sắp xếp hai gen = 50% < không tái sắp xếp hai gen = 70,1%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p = 0,54$ ).

\* Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm không tiến triển (STKTT) của 48 bệnh nhân nghiên cứu

- Phân tích đơn biến

- STKTT theo một số đặc điểm lâm sàng

**Bảng 3.25: Sự liên hệ giữa một số đặc điểm lâm sàng và STKTT**

Các yếu tố (số trường hợp)		Thời gian STKTT trung bình tháng (95% khoảng tin cậy)	Giá trị p
Giới (48)	Nam (27)	32,3 (25,5-29,2)	0,29
	Nữ (21)	38,6 (32,1-45,2)	
Tuổi (48)	≥ 60 (19)	38,6 (32-45,1)	0,42
	< 60 (29)	31,5 (25,2-37,8)	
<b>Triệu chứng B (48)</b>	<b>Có (15)</b>	22,9 (13,1-32,6)	<b>0,001</b>
	Không (33)	41,0 (36,6-45,4)	
Hạch cổ (48)	Có (42)	34,7 (29,3-40,0)	0,42
	Không có (6)	40,1 (29,7-50,6)	
Hạch nách (48)	Có (24)	30,8 (23,0-38,5)	0,08
	Không có (24)	40,2 (34,7-45,6)	
Hạch bẹn (48)	Có (12)	30,4 (19,2-41,5)	0,28
	Không có (36)	37,1 (31,8-42,4)	
Hạch trung thất (48)	Có (11)	32,9 (19,6-35,9)	0,69
	Không có (37)	39,0 (30,5-41,6)	
Hạch ổ bụng (48)	Có (21)	32 (23,9-40,2)	0,28
	Không có (27)	38,1 (32,3-44,0)	
<b>Tổn thương tủy xương (48)</b>	<b>Có (1)</b>	<b>5 (5-5)</b>	<b>0.006</b>
	Không có (47)	36,1 (31,2-41,0)	
<b>Tổn thương ngoài hạch (48)</b>	<b>≥ 2 vị trí (4)</b>	<b>20,5 (5,1-35,8)</b>	<b>0,04</b>
	0-1 vị trí (44)	36,8 (31,8-41,8)	
Kích thước tổn thương (48)	> 7,5 cm (4)	26,5 (6,1-46,8)	0,27
	≤ 7,5 cm (44)	36,3 (31,3-41,2)	

- Nhận xét:

Trong các yếu tố kể trên, có triệu chứng B, tổn thương tủy xương và tổn thương ngoài hạch từ 2 vị trí trở lên ảnh hưởng xấu đến thời gian STKTT trung bình có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p < 0,05$ ).

➤ STKTT theo giai đoạn, LDH máu, Chỉ số tiên lượng quốc tế (CSTLQT), phương pháp điều trị, liều thực tế hóa trị

**Bảng 3.26: Sự liên hệ giữa một số yếu tố tiên lượng, phương pháp điều trị, liều thực tế hóa trị và STKTT**

Các yếu tố (số trường hợp)		Thời gian STKTT trung bình tháng (95% khoảng tin cậy)	Giá trị p
Giai đoạn (48)	I-II (27)	39,3 (33,7-44,9)	0,09
	III-IV (21)	30,5 (22,3-38,7)	
LDH máu (48)	Tăng (23)	28,5 (20,5-36,4)	0,01
	Bình thường (25)	41,0 (36,3-45,6)	
CSTLQT (48)	0-2 điểm (37)	37,1 (31,8-42,4)	0,22
	3-5 điểm (11)	29,8 (18,5-41,1)	
Phương pháp điều trị (48)	Hóa trị (46)	Không tính được STKTT trung bình, ước tính STKTT 3 năm = 67,3%	0,37
	Hóa trị + xạ trị (2)	Không tính được STKTT trung bình, ước tính STKTT 3 năm = 100%	
Liều thực tế hóa trị (48)	85-100% liều (42)	36,2 (30,9-41,4)	0,37
	75-80% liều (6)	30,5 (16,9-44,0)	

- Nhận xét:

Trong các yếu tố kể trên, LDH máu tăng trước điều trị là yếu tố ảnh hưởng xấu đến thời gian STKTT trung bình có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p < 0,05$ ).

➤ STKTT theo các yếu tố sinh học

**Bảng 3.27: Sự liên hệ giữa các yếu tố sinh học và STKTT**

<b>Các yếu tố</b> (số trường hợp)		<b>Thời gian STKTT</b> <b>trung bình - tháng</b> (95% khoảng tin cậy)	<b>Giá trị</b> <b>p</b>
Phân nhóm theo Hans (46)	Trung tâm mầm (21)	36,0 (29,2-42,9)	0,55
	Không trung tâm mầm (25)	33,4 (26,2-40,6)	
Phân nhóm đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/ BCL6 (46)	Có đồng biểu hiện (34)	35,2 (29,3-41,1)	0,91
	Không đồng biểu hiện (12)	33,5 (23,5-43,5)	
Phân nhóm theo tái sắp xếp gen MYC (39)	Có tái sắp xếp MYC (7)	25,5 (13,0-38,1)	0,08
	Không tái sắp xếp (32)	37,8 (32,2-43,4)	
<b>Phân nhóm theo</b> <b>tái sắp xếp gen</b> <b>BCL2 (39)</b>	<b>Có tái sắp xếp BCL2</b> <b>(4)</b>	<b>19,2 (6,9-31,5)</b>	<b>0,04</b>
	Không tái sắp xếp (35)	37,5 (32,1-42,9)	
Phân nhóm theo tái sắp xếp gen BCL6 (39)	Có tái sắp xếp BCL6 (5)	36,4 (23,0-49,7)	0,61
	Không tái sắp xếp (34)	35,4 (29,6-41,2)	
Phân nhóm theo tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/ BCL6 (39)	Có tái sắp xếp hai gen (2)	28,5 (7,0-49,9)	0,54
	Không tái sắp xếp hai gen (37)	36,1 (30,6-41,6)	

- Nhận xét:

*Trong các yếu tố sinh học, tái sắp xếp gen BCL2 là yếu tố ảnh hưởng xấu đến thời gian STKTT trung bình có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p < 0,05$ ).*



Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng STKTT có ý nghĩa thống kê được tóm tắt theo bảng 3.28 dưới đây.

**Bảng 3.28: Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng STKTT có ý nghĩa**

<b>Biến số</b> Phân tầng: số trường hợp	<b>Thời gian STKTT trung bình</b> (tháng)	<b>95% khoảng tin cậy</b>	<b>Giá trị p</b>
Triệu chứng B <b>Có (nguy cơ xấu): 15</b> Không có (đối chiếu): 33	22,9 41,0	13,1-32,6 36,6-41,4	<b>0,001</b>
Tổn thương tủy xương <b>Có (nguy cơ xấu): 1</b> Không có (đối chiếu): 47	5 36,1	5-5 31,2-41,0	<b>0,006</b>
Tổn thương ngoài hạch <b>≥ 2 vị trí (nguy cơ xấu): 4</b> 0-1 vị trí (đối chiếu): 44	20,5 36,8	5,1-35,8 31,8-41,8	<b>0,04</b>
LDH máu <b>Tăng (nguy cơ xấu): 20</b> Bình thường (đối chiếu): 28	28,5 41,0	20,5-36,4 36,3-45,6	<b>0,01</b>
Tái sắp xếp gen BCL2 <b>Có (nguy cơ xấu): 4</b> Không (đối chiếu): 35	19,2 37,5	6,9-31,5 32,1-42,9	<b>0,04</b>

- Nhận xét:

*Phân tích đơn biến cho thấy có năm yếu tố tiên lượng xấu là: có triệu chứng B, tổn thương tủy xương, tổn thương ngoài hạch ≥ 2 vị trí, LDH máu tăng và có tái sắp xếp gen BCL2 ảnh hưởng đến STKTT của bệnh nhân nghiên cứu có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p < 0,05$ ).*

- Phân tích đa biến: tiếp tục phân tích đa biến năm yếu tố tiên lượng xấu có ý nghĩa để xác định yếu tố tiên lượng kiểu mẫu ảnh hưởng đến STKTT của bệnh nhân nghiên cứu.

**Bảng 3.29: Phân tích đa biến hồi qui Cox năm yếu tố trước điều trị ảnh hưởng STKTT**

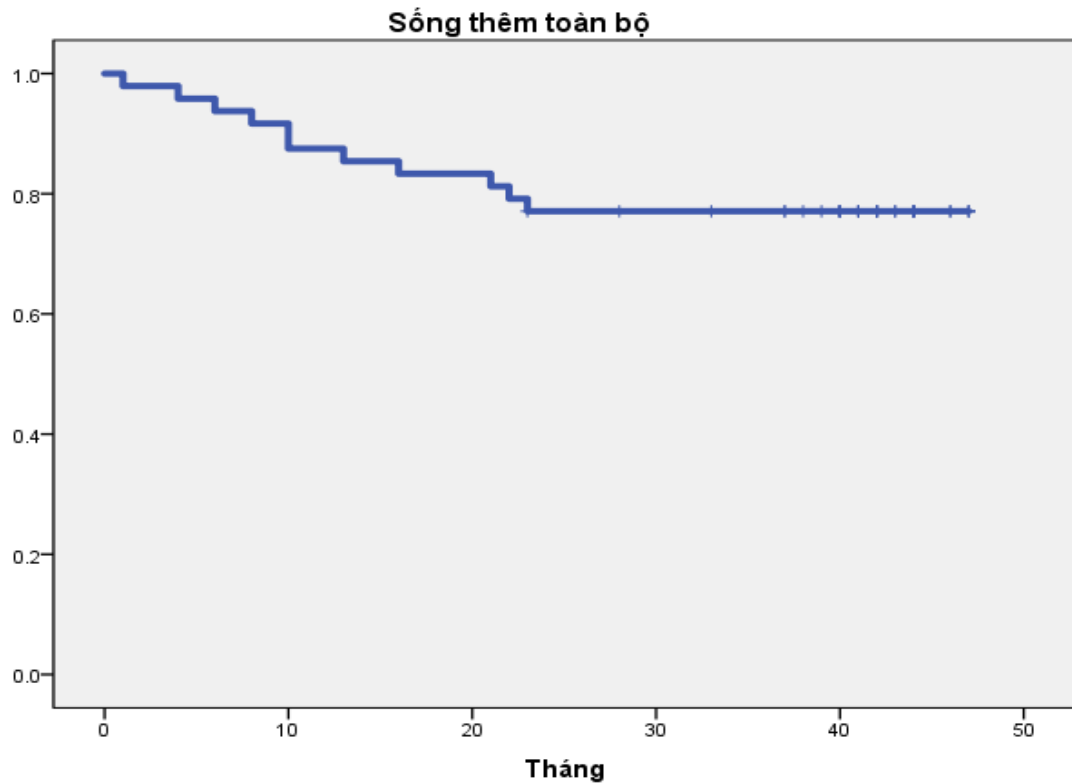
<b>Yếu tố nguy cơ xấu</b>	<b>Tỷ số nguy cơ (95% khoảng tin cậy)</b>	<b>Giá trị p</b>
Có triệu chứng B	0,280 (0,063-1,237)	0,083
Tổn thương tủy xương	0	
Tổn thương ngoài hạch $\geq 2$ vị trí	2,746 (0,416-16,103)	0,294
LDH máu tăng	0,222 (0,49-1,018)	0,053
Có tái sắp xếp gen BCL2	0,240 (0,051-1,131)	0,071

- Nhận xét:

*Phân tích đa biến hồi qui Cox cho thấy không có yếu tố nào kết hợp có ý nghĩa với giảm STKTT của bệnh nhân nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).*

### 3.2.2.2. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (STTB) 3 năm

- Toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu



Số bệnh nhân (còn sống/ bị kiểm duyệt):

48                  43                  40                  37                  37

***Biểu đồ 3.9: Đường Kaplan-Meier biểu diễn STTB của bệnh nhân nghiên cứu***

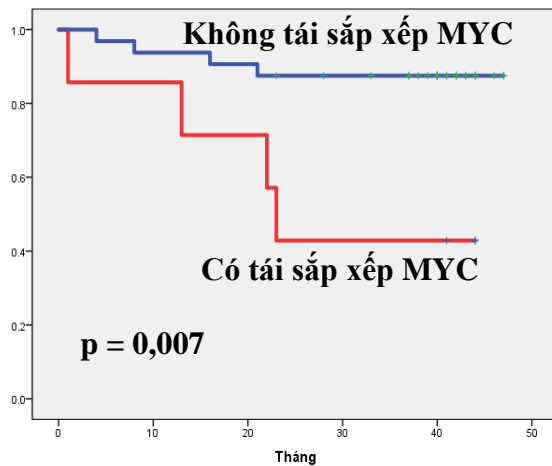
- Nhận xét:

*Thời gian STTB trung bình = 39,0 tháng (95% khoảng tin cậy: 34,7-43,2).*

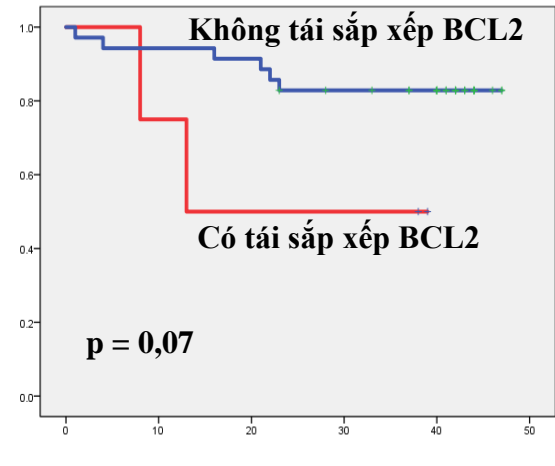
*Ước tính tỷ lệ STTB 3 năm = 77%.*

*Tỷ lệ tử vong =  $11/48 = 22,9\%$  (trung vị theo dõi 40 tháng)*

- Bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp gen MYC, gen BCL2



**Biểu đồ 3.10: Đường Kaplan-Meier biểu diễn STTB của 39 bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp gen MYC**



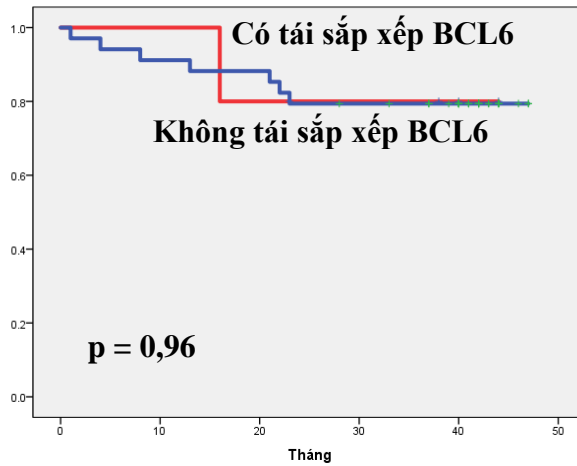
**Biểu đồ 3.11: Đường Kaplan-Meier biểu diễn STTB của 39 bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp gen BCL2**

- Nhận xét:

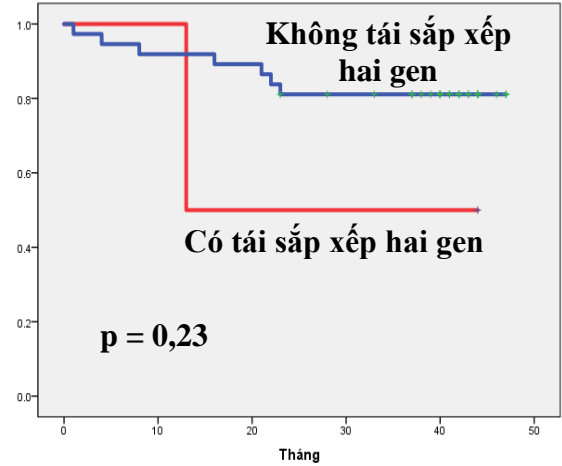
Tỷ lệ STTB 3 năm: có tái sắp xếp MYC = 42,9% < không tái sắp xếp MYC = 87,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p = 0,007$ ).

Tỷ lệ STTB 3 năm: có tái sắp xếp BCL2 = 50% < không tái sắp xếp BCL2 = 82,9%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p = 0,07$ ).

- Bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp gen BCL6, hai gen MYC và BCL2/BCL6



**Biểu đồ 3.12: Đường Kaplan-Meier biểu diễn STTB của 39 bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp gen BCL6**



**Biểu đồ 3.13: Đường Kaplan-Meier biểu diễn STTB của 39 bệnh nhân phân nhóm theo tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6**

- Nhận xét:

Tỷ lệ STTB 3 năm: có tái sắp xếp gen BCL6 = 80% > không tái sắp xếp BCL6 = 79,4%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p = 0,96$ ).

Tỷ lệ STTB 3 năm: tái sắp xếp hai gen = 50% < tái sắp xếp hai gen = 81,1%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p = 0,23$ ).

\* Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ (STTB) của 48 bệnh nhân nghiên cứu

• Phân tích đơn biến

➤ STTB theo một số đặc điểm lâm sàng:

**Bảng 3.30: Sự liên hệ giữa một số đặc điểm lâm sàng và STTB**

Các yếu tố (số trường hợp)		Thời gian STTB trung bình tháng (95% khoảng tin cậy)	Giá trị p
Giới (48)	Nam (27)	35,4 (29,1-41,7)	0,18
	Nữ (21)	42,7 (38,1-47,3)	
Tuổi (48)	≥ 60 (19)	41,6 (35,9-47,3)	0,33
	< 60 (29)	35,1 (29,7-40,5)	
<b>Triệu chứng B (48)</b>	<b>Có (15)</b>	<b>28,2 (16-31)</b>	<b>0,003</b>
	Không (33)	43,6 (40,6-46,7)	
Hạch cổ (48)	Có (42)	38,4 (33,7-36)	0,65
	Không có (6)	42,0 (34,8-49,1)	
Hạch nách (48)	Có (24)	36,2 (29,4-43,1)	0,27
	Không có (24)	41,7 (36,9-46,5)	
Hạch bẹn (48)	Có (12)	35,0 (25,4-44,6)	0,31
	Không có (36)	40,3 (35,7-44,9)	
Hạch trung thất (48)	Có (11)	37,3 (28,8-45,9)	0,71
	Không có (37)	39,2 (34,4-44,1)	
Hạch ổ bụng (48)	Có (21)	36,5 (29,4-43,6)	0,39
	Không có (27)	40,9 (35,8-45,9)	
<b>Tổn thương tủy xương (48)</b>	<b>Có (1)</b>	<b>6 (6-6)</b>	<b>0.000</b>
	Không có (47)	39,7 (35,6-43,8)	
Tổn thương ngoài hạch (48)	≥ 2 vị trí (4)	32,7 (18,6-46,8)	0,22
	0-1 vị trí (44)	39,5 (35,1-44,0)	
Kích thước tổn thương (48)	> 7,5 cm (4)	29,2 (10,3-48,1)	0,14
	≤ 7,5 cm (44)	39,9 (35,6-44,1)	

- Nhận xét:

Trong các yếu tố kể trên, có triệu chứng B và tổn thương tủy xương là hai yếu tố ảnh hưởng xấu đến thời gian STTB trung bình có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p < 0,05$ ).

- STTB theo giai đoạn, LDH máu, Chỉ số tiên lượng quốc tế (CSTLQT), phương pháp điều trị, liều thực tế hóa trị

**Bảng 3.31: Sự liên hệ giữa một số yếu tố tiên lượng, phương pháp điều trị, liều thực tế hóa trị và STTB**

Các yếu tố (số trường hợp)		Thời gian STTB trung bình tháng (95% khoảng tin cậy)	Giá trị p
Giai đoạn (48)	I-II (27)	41,8 (37,0-46,7)	0,13
	III-IV (21)	35,3 (28,1-42,4)	
LDH máu (48)	Tăng (23)	33,3 (26,2-40,4)	0,01
	Bình thường (25)	43,2 (39,4-47,0)	
CSTLQT (48)	0-2 điểm (37)	40,6 (36,2-44,9)	0,18
	3-5 điểm (11)	33,6 (22,9-44,3)	
Phương pháp điều trị (48)	Hóa trị (46)	Không tính được STTB trung bình, ước tính STTB 3 năm = 76,1%	0,46
	Hóa trị + xạ trị (2)	Không tính được STTB trung bình, ước tính STTB 3 năm = 100%	
Liều thực tế hóa trị (48)	85-100% liều	39,9 (35,4-44,4)	0,14
	75-80% liều	32,6 (20,7-44,6)	

- Nhận xét:

Trong các yếu tố kể trên, LDH máu tăng trước điều trị là yếu tố ảnh hưởng xấu đến thời gian STTB trung bình có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p < 0,05$ ).

➤ STTB theo các yếu tố sinh học

**Bảng 3.32: Sự liên hệ giữa các yếu tố sinh học và STTB**

Các yếu tố (số trường hợp)		Thời gian STTB trung bình - tháng (95% khoảng tin cậy)	Giá trị p
Phân nhóm theo Hans (46)	Trung tâm mầm (21)	39,8 (34,2-45,3)	0,45
	Không trung tâm mầm (25)	37,0 (30,5-43,5)	
Phân nhóm đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/ BCL6 (46)	Có đồng biểu hiện (34)	39,5 (34,5-44,6)	0,41
	Không đồng biểu hiện (12)	35,4 (26,7-44,0)	
Phân nhóm theo tái sắp xếp gen MYC (39)	Có tái sắp xếp MYC (7)	27,2 (15,4-39,0)	<b>0,007</b>
	Không tái sắp xếp (32)	42,6 (38,5-46,7)	
Phân nhóm theo tái sắp xếp gen BCL2 (39)	Có tái sắp xếp BCL2 (4)	24,7 (10,6-38,8)	0,07
	Không tái sắp xếp (35)	41,4 (37,1-45,6)	
Phân nhóm theo tái sắp xếp gen BCL6 (39)	Có tái sắp xếp BCL6 (5)	38,4 (28,5-48,2)	0,96
	Không tái sắp xếp (34)	40,0 (35,2-44,8)	
Phân nhóm theo tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/ BCL6 (39)	Có tái sắp xếp hai gen (2)	28,5 (7,0-49,9)	0,23
	Không tái sắp xếp hai gen (37)	40,6 (36,2-45,0)	

- Nhận xét:

*Trong các yếu tố kể trên, có tái sắp xếp MYC là yếu tố ảnh hưởng xấu đến thời gian STTB trung bình có ý nghĩa (kiểm định Log Rank:  $p < 0,05$ ).*



Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến STTB có ý nghĩa thống kê được tóm tắt theo bảng 3.33 dưới đây

**Bảng 3.33: Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng STTB có ý nghĩa**

<b>Biến số</b> Phân tầng: số trường hợp	<b>Thời gian</b> <b>STTB trung</b> <b>bình (tháng)</b>	<b>95%</b> <b>khoảng tin</b> <b>cậy</b>	<b>Giá trị</b> <b>p</b>
Triệu chứng B <b>Có (nguy cơ xấu): 15</b> Không có (đối chiếu): 33	28,2 43,6	16-31 40,6-46,7	<b>0,003</b>
Tổn thương tủy xương <b>Có (nguy cơ xấu): 1</b> Không có (đối chiếu): 47	6 39,7	6-6 35,6-43,8	<b>0,000</b>
LDH máu <b>Tăng (nguy cơ xấu): 23</b> Bình thường (đối chiếu): 25	33,3 43,2	26,2-40,4 39,4-47,0	<b>0,01</b>
Tái sắp xếp gen MYC <b>Có (nguy cơ xấu): 7</b> Không (đối chiếu): 32	27,2 42,6	15,4-39,0 38,5-46,7	<b>0,007</b>

- Nhận xét:

Phân tích đơn biến cho thấy **bốn yếu tố tiên lượng xấu** là: có triệu chứng B, tổn thương tủy xương, LDH máu tăng và có tái sắp xếp gen MYC ảnh hưởng đến STTB của bệnh nhân nghiên cứu có ý nghĩa thống kê (kiểm định Log Rank:  $p < 0,05$ ).

- Phân tích đa biến: tiếp tục phân tích đa biến bốn yếu tố tiên lượng xấu có ý nghĩa để xác định yếu tố tiên lượng kiểu mẫu ảnh hưởng đến STTB của bệnh nhân nghiên cứu.

**Bảng 3.34: Phân tích đa biến hồi qui Cox bốn yếu tố trước điều trị ảnh hưởng STTB**

<b>Yếu tố nguy cơ xấu</b>	<b>Tỷ số nguy cơ</b>	<b>95% khoảng tin cậy</b>	<b>Giá trị p</b>
<b>Có triệu chứng B</b>	<b>0,024</b>	0,002-0,383	<b>0,008</b>
Tổn thương tủy xương	0		
<b>LDH máu tăng</b>	<b>0,123</b>	0,022-0,694	<b>0,018</b>
<b>Có tái sắp xếp gen MYC</b>	<b>0,024</b>	0,002-0,340	<b>0,006</b>

- Nhận xét:

Phân tích đa biến hồi qui Cox cho thấy **ba yếu tố kết hợp có ý nghĩa với giảm STTB** của bệnh nhân là: có triệu chứng B, LDH máu tăng và có tái sắp xếp gen MYC ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.3. Tác dụng phụ của hóa trị ở bệnh nhân nghiên cứu

#### 3.2.3.1. Tác dụng phụ trong khi truyền

**Bảng 3.35: Tác dụng phụ trong khi truyền của bệnh nhân nghiên cứu**

Biến cố bất lợi	Chu kỳ	Chu kỳ	Chu kỳ	Chu kỳ	Chu kỳ	Chu kỳ
	1 (n = 48)	2 (n = 47)	3 (n = 46)	4 (n = 45)	5 (n = 44)	6 (n = 42)
	Số trường hợp/ tổng số bệnh nhân (%)					
Sốt < 38°C	5/48 (10,4)	2/47 (4,2)	1/46 (2,2)	2/45 (4,4)	1/44 (2,3)	2/42 (4,8)
Ốn lạnh nhẹ	2/48 (4,2)	1/47 (2,1)	0/46 (0)	1/45 (2,2)	0/44 (0)	0/42 (0)
Nghẹt mũi nhẹ	2/48 (4,2)	2/47 (4,2)	1/46 (2,2)	1/45 (2,2)	0/44 (0)	1/42 (2,4)
Đau nhẹ tại chỗ tiêm	1/48 (2,1)	0/47 (0)	1/46 (2,2)	0/45 (0)	1/44 (2,3)	1/42 (2,4)
Buồn nôn nhẹ	5/48 (10,4)	2/47 (4,2)	1/46 (2,2)	1/45 (2,2)	2/44 (4,5)	1/42 (2,4)

\*Chú thích: Tổng số bệnh nhân thay đổi theo số thứ tự chu kỳ hóa trị; chu kỳ 1 có 48 bệnh nhân; chu kỳ 2 có 47 bệnh nhân; chu kỳ 3 có 46 bệnh nhân; chu kỳ 4 có 45 bệnh nhân; chu kỳ 5 có 44 bệnh nhân; chu kỳ 6 có 42 bệnh nhân.

- Nhận xét:

*Phản ứng trong khi truyền xảy ra ở chu kỳ 1 nhiều hơn các chu kỳ còn lại, trong đó hai dấu hiệu thường gặp chiếm > 10% là sốt và buồn nôn nhẹ.*

## 3.2.3.2. Tác dụng phụ huyết học

**Bảng 3.36: Tác dụng phụ huyết học của bệnh nhân nghiên cứu**

<b>Biến cố bất lợi</b> (Giá trị bình thường = độ 0)	<b>Phân độ</b>	<b>Tổng số bệnh nhân (n = 48)</b>	
		<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Giảm bạch cầu (4.0-10.0 x10 <sup>9</sup> /L)	<b>Độ 0-1</b>	<b>20</b>	<b>41,7</b>
	Độ 2	13	27,1
	<b>Độ 3-4</b>	<b>15</b>	<b>31,2</b>
	Độ 5	0	0
Giảm bạch cầu hạt (2.5-7.0 x10 <sup>9</sup> /L)	<b>Độ 0-1</b>	<b>22</b>	<b>45,8</b>
	Độ 2	11	22,0
	<b>Độ 3-4</b>	<b>15</b>	<b>31,2</b>
	Độ 5	0	0
Giảm hemoglobin (12-13 g/dL)	<b>Độ 0-1</b>	<b>24</b>	<b>50,0</b>
	<b>Độ 2</b>	<b>23</b>	<b>47,9</b>
	Độ 3-4	1	2,1
	Độ 5	0	0
Giảm tiểu cầu (100-150 x10 <sup>9</sup> /L)	<b>Độ 0-1</b>	<b>38</b>	<b>79,1</b>
	<b>Độ 2</b>	<b>9</b>	<b>18,8</b>
	Độ 3-4	1	2,1
	Độ 5	0	0

- Nhận xét: Đa số có tác dụng phụ huyết học từ độ 0-1 (bình thường-nhẹ) đến độ 2 (trung bình); trong đó giảm bạch cầu và bạch cầu hạt độ 3-4 (nặng) chiếm hơn 1/3 trường hợp.

## 3.2.3.3. Tác dụng phụ ngoài huyết học

**Bảng 3.37: Tác dụng phụ ngoài huyết học của bệnh nhân nghiên cứu**

<b>Biến cố bất lợi (Giá trị bình thường = độ 0)</b>	<b>Phân độ</b>	<b>Tổng số bệnh nhân (n = 48)</b>	
		<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Tăng AST/ALT (5-40 U/L)	<b>Độ 0-1</b>	<b>30</b>	<b>62,5</b>
	Độ 2	18	37,5
	Độ 3-4	0	0
Tăng creatinin máu, không giảm GFR (45-127 $\mu\text{mol/L}$ )	<b>Độ 0-1</b>	<b>48</b>	<b>100</b>
	Độ 2	0	0
	Độ 3-4	0	0
	Độ 5	0	0
Rối loạn chức năng tâm thu thất trái (EF $\geq$ 60%)	<b>Độ 0-1</b>	<b>46</b>	<b>95,8</b>
	Độ 2	2	4,2
	Độ 3-4	0	0
	Độ 5	0	0
Nôn	<b>Độ 0-1</b>	<b>40</b>	<b>83,3</b>
	Độ 2	8	16,7
	Độ 3-4	0	0
	Độ 5	0	0
Táo bón	<b>Độ 0-1</b>	<b>46</b>	<b>95,8</b>
	Độ 2	2	4,2
	Độ 3-4	0	0
	Độ 5	0	0
Tiêu chảy	<b>Độ 0-1</b>	<b>44</b>	<b>91,7</b>
	Độ 2	4	8,3
	Độ 3-4	0	0
	Độ 5	0	0

<b>Biến cố bất lợi</b> (Giá trị bình thường = độ 0)	<b>Phân độ</b>	<b>Tổng số bệnh nhân (n = 48)</b>	
		<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Rối loạn thần kinh cảm giác	<b>Độ 0-1</b>	<b>32</b>	<b>66,6</b>
	<b>Độ 2</b>	<b>15</b>	<b>31,3</b>
	Độ 3-4	1	2,1
	Độ 5	0	0
Rụng tóc	Độ 0-1	2	4,2
	<b>Độ 2</b>	<b>46</b>	<b>95,8</b>
Hội chứng ly giải u	<b>Độ 0</b>	<b>48</b>	<b>100</b>
	Độ 3	0	0

- Nhận xét: Đa số tác dụng phụ ngoài huyết học độ 0-1, trừ rụng tóc (độ 2).

#### 3.2.3.4. Tác dụng phụ nhiễm trùng

**Bảng 3.38: Tác dụng phụ nhiễm trùng của bệnh nhân nghiên cứu**

<b>Biến cố bất lợi</b>	<b>Phân độ</b>	<b>Tổng số bệnh nhân (n = 48)</b>	
		<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Sốt giảm bạch cầu hạt (11 trường hợp có dự phòng)	Độ 0	44	91,7
	<b>Độ 3</b>	<b>4</b>	<b>8,3</b>
	Độ 4-5	0	0
Viêm phổi nặng	Độ 0	45	93,7
	<b>Độ 3</b>	<b>2</b>	<b>4,2</b>
	<b>Độ 4-5</b>	<b>1</b>	<b>2,1</b>
Virus viêm gan B tái hoạt hóa (9 trường hợp có dự phòng)	Độ 0-1	47	97,9
	<b>Độ 2</b>	<b>1</b>	<b>2,1</b>
	Độ 3	0	0
	Độ 4-5	0	0

- Nhận xét:

Tử vong do nhiễm trùng liên quan điều trị = 2,1% (1/48 trường hợp).

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ULATKH tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP

##### 4.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

###### • Giới

Biểu đồ 3.1 cho thấy: tổng cộng 48 bệnh nhân, trong đó có 27 nam (56,3%) và 21 nữ (43,7%). Tỷ lệ nam: nữ = 1,3:1, nam thường gặp hơn nữ. Kết quả này của chúng tôi *phù hợp* với nghiên cứu của nước ngoài và *gần giống* với trong nước.

+ Theo Armitage J.O (2010): trong ULBLLT, nam nhiều hơn nữ <sup>5</sup>. Tương tự, theo Kuma V. và cộng sự (2018): *tỷ lệ nam:nữ = 1,5-1,6* <sup>83</sup>. Theo Shi Y. và cộng sự (2019): *tỷ lệ nam:nữ = 1,27:1* <sup>84</sup>.

+ Theo Nguyễn Tuyết Mai (2013) nghiên cứu trên 55 trường hợp ULATKH tế bào B điều trị R-CHOP tại BV K: nam (50,9%) nhiều hơn nữ (49,1%), *tỷ lệ nam:nữ = 1,03:1* <sup>14</sup>. Tuy nhiên, một nghiên cứu của Bệnh viện K (2006) thực hiện trên 64 bệnh nhân u lymphô ác tính không Hodgkin (ULATKH) thể tế bào B lớn lan tỏa điều trị CHOP kết hợp với xạ trị, *tỷ lệ nam:nữ = 1:1* <sup>16</sup>

**Bảng 4.1: Kết quả tỷ lệ nam:nữ theo các nghiên cứu**

Nghiên cứu	Tỷ lệ nam : nữ
Kuma và cộng sự (2018)	1,5:1
Shi và cộng sự (2019)	1,27:1
Nguyễn Tuyết Mai (2013)	1,03:1
Bệnh viện K (2006)	1:1
<b>Chúng tôi</b>	<b>1,3:1</b>

- Tuổi

Biểu đồ 3.2 cho thấy: 60-69 tuổi là khoảng tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (35,4%); dưới 60 tuổi (chiếm 60,4%) nhiều hơn trên 60 tuổi (39,6%); tuổi trung bình  $52,7 \pm 13,6$  tuổi; tuổi trung vị 56,5 tuổi (khoảng 17 tuổi, 73 tuổi).

Kết quả tuổi trung bình = 52,7 tuổi trong nghiên cứu chúng tôi gần phù hợp với các nghiên cứu nước ngoài. Theo Shi Y. và cộng sự (2019): tuổi trung vị 57 tuổi (khoảng 7, 85 tuổi)<sup>84</sup>; còn theo Ting C.Y. và cộng sự (2019): tuổi trung bình là  $54,1 \pm 14,6$  tuổi<sup>85</sup>.

Tuy vậy, tuổi trung bình này của bệnh nhân chúng tôi (52,7 tuổi) lớn hơn so với các tác giả trong nước. Theo nghiên cứu của Bệnh viện K (2006): tuổi trung bình 48,16 tuổi (khoảng 17-75 tuổi)<sup>16</sup>. Điều này có thể giải thích do khác biệt về cỡ mẫu và tiêu chuẩn chọn bệnh nhân giữa hai nghiên cứu. Tương tự, theo Nguyễn Tuyết Mai (2013): tuổi trung bình 46,8 tuổi (tuổi nhỏ nhất 20 tuổi, lớn nhất 70 tuổi)<sup>14</sup>. Lý giải: trong nghiên cứu của tác giả N.T.Mai có nhiều bệnh nhân < 60 tuổi hơn (81,8% so với 60,4% của chúng tôi), do đó tuổi trung bình của bệnh nhân nhỏ hơn.

Chúng tôi thực hiện so sánh tuổi trung bình theo giới của bệnh nhân nghiên cứu bằng phép kiểm t-Student cho thấy sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 4.2: So sánh tuổi trung bình theo giới của bệnh nhân nghiên cứu**

Giới	Số trường hợp	Tuổi trung bình	Độ lệch chuẩn	Sự khác biệt tuổi trung bình giữa hai nhóm	Giá trị p
Nam	27	51,04	14,034	-3,725 (giả định phương sai bằng nhau)	0,355
Nữ	21	54,76	13,244		



- Triệu chứng đầu tiên

Hạch ngoại vi lớn là triệu chứng đầu tiên thường gặp (87,5%). Các triệu chứng khác ít gặp hơn (12,5%) như: sốt, nuốt vướng do amidan to hoặc đau bụng do hạch ổ bụng lớn chèn ép. *Phù hợp với y văn*: hạch ngoại vi lớn là triệu chứng đầu tiên thường gặp, giúp người bệnh phát hiện bệnh và sau đó đến bác sỹ để khám<sup>5,7,23</sup>.

Kết quả này của chúng tôi *phù hợp* với các tác giả Armitage<sup>5</sup>, *cao hơn* Phạm Thị Quế<sup>17</sup>. Theo tác giả Phạm Thị Quế: hạch ngoại vi lớn là triệu chứng đầu tiên thường gặp (49,1%), kế đến là đau bụng (20%), amidan to (5,4%) và các triệu chứng khác (25,5%)<sup>17</sup>. Sự khác biệt với kết quả chúng tôi do tác giả trong nước chọn đối tượng nghiên cứu là ULATKH tế bào B, CD20(+).

- Thời gian khởi phát bệnh

Hơn 2/3 bệnh nhân (70,8%) nghiên cứu có thời gian khởi bệnh ngắn từ 1-3 tháng, số còn lại có thời gian khởi bệnh > 3 tháng. *Phù hợp với y văn*: ULBLLT có diễn tiến nhanh, rầm rộ và được xếp là u lympho tiến triển nhanh (aggressive lymphoma). Khoảng 60% bệnh nhân có bệnh lan tràn (giai đoạn III-IV) ở thời điểm chẩn đoán<sup>44</sup>. Điều này giải thích bệnh nhân có khuynh hướng đi khám bệnh sớm hơn các loại u lymphô khác như u lympho tiến triển chậm (indolent lymphoma) hoặc u lympho Hodgkin<sup>50</sup>.

Thời gian khởi phát bệnh theo tác giả Phạm Thị Quế: 1-3 tháng (89,7%); > 3-6 tháng (6,9%); > 6 tháng (3,4%)<sup>17</sup>. Sự khác biệt do có sự khác về đối tượng nghiên cứu như đã lý luận ở trên.

- Triệu chứng B

Bảng 3.3 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng B chiếm 31,3% (15/48 trường hợp). Triệu chứng B ở đây gồm một trong ba triệu chứng là sốt, sụt cân hay đổ mồ hôi đêm.

Kết quả của chúng tôi *gần phù hợp* với tác giả nước ngoài: tỷ lệ có triệu chứng B theo Colomo và cộng sự (2003) là 39%<sup>86</sup>, theo Armitage J.O (2010) là 30%<sup>5</sup>. Tuy nhiên, tỷ lệ này của chúng tôi *cao hơn* tác giả trong nước: theo Nguyễn Tuyết Mai (2013), tỷ lệ có triệu chứng B là 16,4%<sup>14</sup>. Điều này có thể giải thích do trong nghiên cứu của N.T.Mai, 55 bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B vừa có 47 trường hợp độ ác cao và vừa có 8 trường hợp độ ác thấp, cho nên có thể tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng B thấp hơn.

- Tồn thương hạch

Tính trên tổng số bệnh nhân: tồn thương hạch là 42/48 trường hợp, trong khi tồn thương ngoài hạch là 23/48 trường hợp. Chúng tôi không tính tỷ lệ cho từng tồn thương hạch hay ngoài hạch vì một bệnh nhân có thể có hạch đi kèm với ngoài hạch. Chính vì thế, tổng số % của tồn thương hạch và ngoài hạch > 100%.

Từ biểu đồ 3.3 ta có vị trí các tồn thương hạch theo tỷ lệ xuất hiện giảm dần là: hạch cổ 87,5% - hạch nách 47,9% - hạch ổ bụng 43,8% - hạch bẹn 25% - hạch trung thất 22,9%. Như vậy, hạch cổ là vị trí tồn thương hạch thường gặp nhất trên lâm sàng.

Kết quả này của chúng tôi *phù hợp* với Phạm Thị Quế: hạch cổ thường gặp nhất, chiếm 60% - hạch ổ bụng 34,5% - hạch bẹn 18,5% - hạch nách 14,5% - hạch trung thất 9,1%<sup>17</sup>.

- Tồn thương ngoài hạch

Vòng Waldeyer là vị trí thường gặp nhất (52,2%); kế đến là tồn thương đường tiêu hóa (30,4%), trong đó dạ dày 17,4%, đại tràng 8,7%, ruột non 4,3%. Các tồn thương còn lại thấp như lách (4,3%); gan (4,3%); phổi (4,3%); tủy xương (4,3%).

Kết quả này của chúng tôi *phù hợp* với nghiên cứu của Bệnh viện K (2006): tồn thương amidan và đường tiêu hóa là hai vị trí ngoài hạch thường

gặp nhất<sup>16</sup>. Tuy nhiên, kết quả chúng tôi *khác với* nghiên cứu của Shi Y và cộng sự (2019), vị trí nguyên phát hạch thường gặp là hạch lympho (64,8%), sau đó là vòng Waldeyer (19,7%), tuyến ức (12,8%) và lách (2,7%); vị trí nguyên phát ngoài hạch thường gặp là dạ dày (22,4%), ruột non (16%)<sup>84</sup>.

Giải thích: sở dĩ có sự khác biệt với tác giả nước ngoài do khác nhau về cách phân loại bệnh theo hệ thống củ Ann Arbor-1971 (chia N-nodal là hạch và E-extranodal là ngoài hạch)<sup>42</sup> hoặc theo hệ thống mới Lugano 2014 (chia N-nodal-lymphatic bao gồm hạch lympho, vòng Waldeyer, lách, tuyến ức và E-extralymphatic là ngoài hệ lympho tức ngoài bốn thành phần kể trên)<sup>44</sup>.

Ngoài ra, tổn thương tủy xương 4,3% trong nghiên cứu chúng tôi cũng *thấp hơn* các tác giả nước ngoài. Theo Stephen và cộng sự (2017), tỷ lệ tổn thương tủy xương trong ULBLLT là 15%<sup>44</sup>. Lý giải: do chúng tôi thực hiện khảo sát tổn thương tủy xương bằng tủy đồ, chỉ những trường hợp nghi ngờ mới cho sinh thiết tủy cho nên tỷ lệ tổn thương tủy xương thấp hơn thực tế. Theo Armitage, tổn thương tủy xương thường gặp là các tế bào lymphocyte, ít gặp hơn là lymphoblast<sup>5</sup>. Chính vì vậy, sinh thiết tủy mới đánh giá chính xác tỷ lệ tế bào u lymphô xâm nhập tủy xương. Đây chính là *hạn chế* khi thực hiện đề tài này. Bên cạnh đó, việc chụp PET/CT cũng giúp khảo sát chính xác tổn thương tủy xương trong ULBLLT (và cả đánh giá đáp ứng với điều trị) mà trong nghiên cứu này không thực hiện. Đây cũng là một *hạn chế* của đề tài chúng tôi.

- Kích thước tổn thương

Bệnh nhân có kích thước tổn thương < 4 cm thường gặp nhất (83,3%). Ít gặp là kích thước tổn thương 4-7,5 cm (8,3%) và > 7,5 cm (8,3%). Tổn thương > 7,5 cm được xem là tổn thương kích thước lớn theo tiêu chuẩn mới của các khuyến cáo điều trị hiện tại<sup>4,66</sup>.

Trước đây, trong các nghiên cứu thường lấy tiêu chuẩn bệnh lý Bulky = kích thước tổn thương > 10 cm hoặc hạch trung thất > 1/3 đường kính ngang lớn nhất của lồng ngực/ đường kính ngang lồng ngực ở D5-D6<sup>5</sup>. Từ năm 2015 đến nay, khuyến cáo điều trị ULBLLT của Mạng lưới hiểu biết ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ đã giảm tiêu chuẩn và lấy đường kính tổn thương > 7,5 cm được xem là bệnh lý tổn thương kích thước lớn<sup>4</sup>.

Chính vì thế, kết quả nghiên cứu về kích thước tổn thương của các tác giả trước đây đều khác với chúng tôi. Theo Phạm Thị Quế (2011): tỷ lệ hạch  $\geq 10$  cm là 10,9% và hạch < 10 cm là 89,1%<sup>17</sup>. Tương tự, Shi Y. và cộng sự (2019): tỷ lệ hạch  $\geq 10$  cm là 9,2% và hạch < 10 cm là 90,8%<sup>84</sup>.

- Xếp giai đoạn (GD)

Qua bảng 3.6 ta có: GD I (6,3%), GD II (50%), GD III (37,5%), GD IV (6,3%). Như vậy, GD sớm I-II (56,3%) nhiều hơn GD trễ III-IV (43,7%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi *phù hợp* với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Theo nghiên cứu của Bệnh viện K (2006): GD I-II (75%), GD III-IV (25%)<sup>16</sup>; hoặc theo nghiên cứu của Shi Y. và cộng sự (2019): GD I-II (64,7%), GD III-IV (35,3%)<sup>84</sup>.

Phân tích sự liên hệ giữa giai đoạn và triệu chứng B (bảng 3.7) cho thấy GD III-IV có *tỷ lệ triệu chứng B nhiều gấp đôi* GD I-II (20,8% so với 10,4%) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (kiểm định  $\chi^2$ ,  $p = 0,03$ ). Kết quả này của chúng tôi *giống* với kết quả của tác giả Phạm Thị Quế: tỷ lệ triệu chứng B ở GD III-IV gần gấp đôi ở GD I-II (10,9% so với 5,5%)<sup>17</sup>.

- LDH máu trước điều trị

Tỷ lệ LDH máu tăng trước điều trị ở bệnh nhân nghiên cứu là 47,9% (23/48 trường hợp).

Kết quả này *cao hơn* nghiên cứu trong nước của Phạm Thị Quế (2011): LDH máu tăng chiếm 21,8% (do mẫu nghiên cứu có u lympho không

Hodgkin độ mô học thấp và cao) <sup>17</sup>. Tuy nhiên, kết quả này *gần phù hợp* với nghiên cứu nước ngoài của Shi Y. và cộng sự (2019): LDH máu tăng chiếm 45,2% <sup>84</sup>.

Về lý thuyết, lactate dehydrogenase (LDH) là một men phân bố rộng rãi trong nhiều loại mô như cơ, tế bào gan và cũng như tế bào tạo huyết. Do vậy, LDH tăng có thể gặp trong các TH nhồi máu cơ tim, bệnh lý cơ, rối loạn chức năng gan, bệnh lý ác tính v.v... Nhiều ung thư có thể tăng LDH trong huyết thanh, nên chất này có thể được sử dụng như là một chất đánh dấu bướu, tuy nhiên tại cùng một thời điểm **LDH không có giá trị trong việc chẩn đoán một loại ung thư** do sự phân bố rộng như trên <sup>87</sup>.

LDH thường tăng trong bệnh lý tăng sinh lymphô. Ở ULATKH, mức LDH trong huyết thanh được sử dụng để tiên lượng bệnh, theo dõi đáp ứng điều trị và tái phát <sup>87</sup>. Thật vậy, từ lâu LDH máu đã được xem là một trong năm yếu tố tiên lượng trong đánh giá Chỉ số tiên lượng quốc tế của ULATKH <sup>6</sup>.

Gần đây, Mạng lưới hiểu biết ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ còn đề nghị Chỉ số tiên lượng quốc tế mới, trong đó LDH có 3 mức: giá trị bình thường (0 điểm), > 1 x giá trị bình thường nhưng  $\leq 3$  x giá trị bình thường (1 điểm), > 3 x giá trị bình thường (2 điểm) <sup>4</sup>. Tuy nhiên, do chúng tôi không khảo sát mức độ tăng của LDH máu của bệnh nhân tại Bệnh viện Ung Bướu nên không thể áp dụng và so sánh chỉ số mới này được.

- Chỉ số tiên lượng quốc tế (CSTLQT)

Tỷ lệ các nhóm nguy cơ từ cao đến thấp (bảng 3.9) như sau: nguy cơ thấp 50%; nguy cơ trung bình-thấp 27,1%; nguy cơ trung bình-cao 20,8% và nguy cơ cao 2,1%.

Nghiên cứu chúng tôi *gần giống* với nghiên cứu trong và ngoài nước. Theo Phạm Thị Quế (2011): nguy cơ thấp 63,6%; nguy cơ trung bình-thấp 21,8%; nguy cơ trung bình-cao và nguy cơ cao 14,6% <sup>17</sup>. Tương tự, theo

nghiên cứu của Shi Y và cộng sự (2019): nguy cơ thấp 54,7%; nguy cơ trung bình-thấp 23,4%; nguy cơ trung bình-cao 12,3% và nguy cơ cao 9,7%<sup>84</sup>.

Do kết quả điều trị ULBLLT, CD20(+) được cải thiện rõ rệt với phác đồ R-CHOP nên một số tác giả đã đề nghị các yếu tố tiên lượng mới như Chỉ số tiên lượng quốc tế sửa đổi (Sehn và cộng sự 2007) hoặc gần đây là Chỉ số tiên lượng quốc tế- Mạng lưới hiểu biết ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ<sup>4</sup>. Tuy nhiên trong các nghiên cứu này, bệnh nhân được đánh giá xếp giai đoạn ban đầu bằng PET/CT nên rất chính xác, trong khi bệnh nhân chúng tôi chỉ sử dụng CT scan toàn thân để xếp giai đoạn, nên không thể chính xác cũng như khó áp dụng các yếu tố tiên lượng mới này. Mặt khác, như đã nói ở phần bàn luận ở trên đa số bệnh nhân chúng tôi có chỉ số LDH huyết thanh nếu có tăng chỉ từ 1,5 x giá trị bình thường, hiếm khi tăng 2 x giá trị bình thường. Tóm lại, chúng tôi vẫn sử dụng Chỉ số tiên lượng quốc tế để tiên lượng cho bệnh nhân và đa số các tác giả nước ngoài hiện nay cũng sử dụng chỉ số này<sup>84,85,86</sup>.

- Phân nhóm trung tâm mầm (TTM) và không trung tâm mầm (KTTM)

Theo bảng 3.10: có 46/48 bệnh nhân được chia phân nhóm TTM và KTTM, trong đó phân nhóm TTM chiếm 21 trường hợp (45,7%) và KTTM chiếm 25 trường hợp (54,3%). Như vậy, phân nhóm TTM thấp hơn KTTM.

Kết quả chúng tôi thu được *gần giống* với Hans và cộng sự (2004): qua phân tích 142 bệnh nhân ULBLLT, phân nhóm TTM chiếm 64 trường hợp (42%) và KTTM chiếm 88 trường hợp (58%)<sup>39</sup>. Tuy nhiên, theo Huang H. và cộng sự (2020) khảo sát trên 570 bệnh nhân ULBLLT: phân nhóm TTM chiếm 194 trường hợp (34%), phân nhóm KTTM chiếm 336 trường hợp (58,9%) và một tỷ lệ không xếp loại chiếm 40 trường hợp (7%)<sup>88</sup>. Theo chúng tôi, sở dĩ có sự khác nhau là do sự khác biệt về kết quả giữa các labô xét nghiệm, phụ thuộc vào thuốc thử, cách bộc lộ kháng nguyên và điểm cắt

của CD10, BCL6 và MUM-1 (tại BVUB, một CD gọi là dương tính khi phản ứng kháng nguyên-kháng thể bắt màu > 30% tế bào).

• Phân nhóm đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/BCL6

Theo bảng 3.11: phân nhóm đồng biểu hiện protein chiếm 34 trường hợp (73,9%) và phân nhóm không đồng biểu hiện chiếm 12 trường hợp (26,1%).

Tỷ lệ đồng biểu hiện của chúng tôi *cao hơn* các tác giả nước ngoài (29-44%)<sup>32</sup>. Giải thích: do sự khác biệt về điểm cắt của MYC trong các nghiên cứu được trình bày theo bảng dưới đây.

**Bảng 4.3: Tỷ lệ đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/BCL6 theo các nghiên cứu**

Nghiên cứu	% Đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/BCL6	Điểm cắt cho protein MYC+	Chiếm ưu thế ở phân nhóm tế bào B hoạt hóa/ không trung tâm mầm
Green và cộng sự	29%	40%	Có
Johnson và cộng sự	21%	40%	Có
Valera và cộng sự	27%	10%	Không đặc hiệu
Perry và cộng sự	44%	50%	Không
Yan và cộng sự	28%	40%	Có
<b>Chúng tôi</b>	<b>73,9%</b>	<b>30%</b>	<b>Không</b>

Theo y văn: trong khi u lymphô với đột biến kép (u lymphô kèm tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6) chiếm ưu thế ở phân nhóm TTM, u lymphô với đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/BCL6 có thể gặp ở cả hai phân nhóm nhưng thường chiếm ưu thế ở phân nhóm tế bào B hoạt hóa (hay KTTM), đồng thời kết quả điều trị nằm trung gian giữa ULBLLT và u lymphô với đột biến kép<sup>32</sup>.

Chúng tôi khảo sát xem đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/BCL6 có chiếm ưu thế ở phân nhóm không trung tâm mầm theo bảng 4.4 dưới đây.

**Bảng 4.4: Sự liên hệ giữa đồng biểu hiện protein và phân nhóm trung tâm mầm-không trung tâm mầm ở bệnh nhân nghiên cứu**

<b>Bệnh nhân nghiên cứu</b>	<b>Trung tâm mầm</b> <i>Số trường hợp (%)</i>	<b>Không trung tâm mầm</b> <i>Số trường hợp (%)</i>	<b>Tổng</b> <i>Số trường hợp (%)</i>
<b>Đồng biểu hiện protein</b>	<b>16 (34,8)</b>	<b>18 (39,1)</b>	34 (73,9)
Không đồng biểu hiện	5 (10,9)	7 (15,2)	12 (26,1)
Tổng	21 (45,7)	25 (54,3)	46 (100)

Như vậy, bệnh nhân có đồng biểu hiện protein trong nghiên cứu chúng tôi *không chiếm ưu thế* ở phân nhóm KTTM do tỷ lệ ở hai phân nhóm gần tương đương nhau, không có ý nghĩa thống kê (kiểm định  $\chi^2$ ,  $p = 0,74$ ).

- Tỷ lệ tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 của 39 bệnh nhân nghiên cứu

Tỷ lệ tái sắp xếp gen trong nghiên cứu của chúng tôi: MYC = 17,9 % (y văn 5-15%); BCL2 = 10,3 % (y văn 20-30%); BCL6 = 12,8% (y văn 30-40%); hai gen MYC và BCL2/BCL6 = 5,1% (y văn 5-10%)<sup>3</sup>. Như vậy so với y văn, kết quả chúng tôi thực hiện có tái sắp xếp MYC và hai gen là phù hợp, BCL2 và BCL6 thấp hơn. Đây chính là *hạn chế của đề tài*: số lượng bệnh nhân chưa nhiều (48 bệnh nhân), kỹ thuật lai hóa có thể chưa chuẩn (có 9 trường hợp không lai hóa). Các số liệu này có thể xem là bước đầu, cần có thêm những nghiên cứu khác.

Chẩn đoán tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 bằng FISH là kỹ thuật mới, khó thực hiện và đắt tiền. Có hai vấn đề cần bàn thêm ở đây, đó là:

- + i) U lymphô với đột biến kép (double hit lymphoma) được xác định bởi Aucoma và cộng sự, đó là u lymphô tế bào B mang tái sắp xếp gen MYC và tái sắp xếp một gen sinh ung khác, thường là BCL2, ít gặp hơn là BCL6,



hiếm gặp hơn là BCL3 hay CCND1<sup>89</sup>. Có trường hợp mang tái sắp xếp cả ba gen MYC, BCL2 và BCL6, được gọi là u lymphô với ba đột biến. Và cũng có trường hợp rất hiếm gặp mang tái sắp xếp của cả bốn gen MYC, BCL2, BCL6 và CCND1<sup>3</sup>.

U lymphô với đột biến kép hiện diện khoảng 10% tất cả ULBLLT; trong đó u lymphô tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2 là loại thường gặp nhất chiếm 65% TH, u lymphô tái sắp xếp ba gen MYC, BCL2 và BCL6 xảy ra ở 20% TH và u lymphô tái sắp xếp hai gen MYC và BCL6 hiện diện 15% TH<sup>90</sup>.

Một vài trường hợp ULBLLT có sự bất thường của gen MYC và gen BCL2 nhưng hiện diện bản sao thay vì tái sắp xếp gen. Li và cộng sự (2015) đã báo cáo có ba khả năng xảy ra: (1) tái sắp xếp MYC và bản sao của BCL2; (2) tái sắp xếp BCL2 và bản sao của MYC; (3) bản sao của MYC và BCL2 mà không có tái sắp xếp gen. Bệnh nhân có các bất thường này tiên lượng xấu hơn và gọi là u lymphô với đột biến kép MYC và BCL2 không điển hình<sup>91</sup>.

+ ii) Một nghiên cứu ở Malaysia (2020) nhằm làm sáng tỏ kiểu đột biến gen MYC, BCL2 và BCL6 trong số bệnh nhân u lympho tế bào B bằng FISH. Ở bệnh nhân ULBLLT, đột biến gen MYC và BCL2 theo kiểu vừa có chuyển đoạn và tăng bản sao; riêng đột biến gen BCL6 theo ba kiểu là chuyển đoạn, tăng bản sao và hỗn hợp cả hai<sup>92</sup>.

Như vậy, trong tương lai để thu được kết quả tái sắp xếp của các gen MYC, BCL2, BCL6 ở bệnh nhân ULBLLT chính xác bằng xét nghiệm FISH cần tìm chuyển đoạn gen, bản sao của gen và hỗn hợp cả hai. Vấn đề này thật sự cần đầu tư nhiều về thời gian và công sức của các bác sỹ sinh học phân tử.

#### **4.1.2. Đặc điểm phân nhóm có tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6**

Bảng 3.12 cho thấy so với các trường hợp không tái sắp xếp gen, bệnh nhân có tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 có các đặc điểm sau:

*Giới:* Tỷ lệ nam vượt trội nữ lần lượt ở tái sắp xếp MYC, BCL2 và BCL6 là 1,3:1; 3:1 và 4:1, không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Các tỷ lệ này bằng và cao hơn tỉ lệ 1.3:1 của bệnh nhân nghiên cứu.

*Tuổi:* Tuổi trung bình trẻ hơn ( $< 50$  tuổi), không có ý nghĩa,  $p > 0,05$  và trẻ hơn tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu (52,7 tuổi).

*Triệu chứng B:* tỷ lệ có triệu chứng B cao hơn ở phân nhóm tái sắp xếp gen BCL2 và BCL6 (chiếm 50-60%). không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ) và cũng cao hơn bệnh nhân nghiên cứu (chiếm 30%).

*Số tổn thương ngoài hạch:* 2 vị trí tổn thương ít hơn so với với bệnh nhân không tái sắp xếp, không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

*LDH máu tăng:* chiếm tỷ lệ cao (40-50%) tuy nhiên sự khác biệt với bệnh nhân không tái sắp xếp không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ), nhưng tương đồng với tỷ lệ 47,4% của bệnh nhân nghiên cứu.

*Giai đoạn:* đa số GĐ sớm (trừ tái sắp xếp BCL2 chủ yếu gặp ở GĐ trễ), khác biệt với bệnh nhân không tái sắp xếp, không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

*Chỉ số tiên lượng quốc tế:* phần lớn thuộc nhóm nguy cơ thấp và trung bình-thấp, khác với bệnh nhân không tái sắp xếp, không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

*Phân nhóm TTM-KTTM:* đa số thuộc phân nhóm KTTM (trừ tái sắp xếp MYC hai phân nhóm bằng nhau), sự khác biệt với bệnh nhân không tái sắp xếp, không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

*Protein tương ứng:* không có sự liên hệ giữa tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 và biểu hiện protein tương ứng MYC, BCL2, BCL6 ( $p > 0,05$ ).

So sánh đặc điểm lâm sàng-bệnh học của tái sắp xếp các gen MYC, BCL2, BCL6 trong nghiên cứu chúng tôi và Ting C.Y (2018)<sup>85</sup> theo bảng 4.5 sau.

**Bảng 4.5: So sánh đặc điểm của phân nhóm tái sắp xếp MYC, BCL2, BCL6**

Nghiên cứu	Đặc điểm						
	ULBLLT	MYC+ <i>p</i>		BCL2+ <i>p</i>		BCL6+ <i>p</i>	
	<i>n (%)</i>						
Ting C.Y	120	7 (5,8)		7 (5,8)		17 (14,1)	
Chúng tôi	48	7/39 (17,9)		4/39 (10,3)		5/39 (12,8)	
	<i>Nam:nữ</i>						
Ting C.Y	1,14/1	3/4	0,84	3/4	0,29	5/12	0,03
Chúng tôi	1,3/1	1,3/1	0,9	3/1	0,49	4/1	0,3
	<i>Tuổi trung bình</i>						
Ting C.Y	54,1	58,5	0,053	61	0,718	54,5	0,71
Chúng tôi	52,7	48,7	0,23	49,5	0,7	41,8	0,09
	<i>LDH tăng</i>						
Ting C.Y	89 (74,2)	7 (100)	0,057	7 (100)	0,313	13 (76,4)	0,56
Chúng tôi	23 (47,9)	3 (42,9)	0,96	2 (50)	0,78	2 (40)	0,76
	<i>Giai đoạn III-IV</i>						
Ting C.Y	68 (56,7)	3 (42,9)	0,33	6 (85,7)	0,21	11 (64,7)	0,47
Chúng tôi	21 (43,8)	1 (14,3)	0,14	3 (75)	0,11	2 (40)	0,94
	<i>CSTLQT trung bình-cao (3-5 điểm)</i>						
Ting C.Y	50 (41,7)	3 (42,9)	0,69	3 (42,9)	0,49	9 (52,9)	0,30
Chúng tôi	11 (22,9)	0	0,13	0	0,28	0	0,22
	<i>Phân nhóm KTTM</i>						
Ting C.Y	89 (74,2)	4 (57,1)	0,53	4 (57,1)	0,198	12 (70,6)	0,76
Chúng tôi	25 (54,3)	3 (42,9)	0,09	1 (25)	0,4	1 (20)	0,21
	<i>Protein MYC+</i>						
Ting C.Y		7/7 (100)	0,066				
Chúng tôi		4/7 (57,1)	0,73				
	<i>Protein BCL2+</i>						
Ting C.Y				6/7 (85,7)	0,84		
Chúng tôi				3/4 (75)	0,81		
	<i>Protein BCL6+</i>						
Ting C.Y						11/17 (64,7)	0,55
Chúng tôi						4/5 (80)	0,89

Kết luận của Ting C.Y và cộng sự (2018): ở bệnh nhân phân nhóm có tái sắp xếp gen thì nữ thường gặp hơn nam, có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ); đa số thuộc phân nhóm KTTM, sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ); tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 cho thấy sự liên hệ yếu với biểu hiện protein MYC, BCL2, BCL6 ( $p > 0,05$ ) và do đó không sử dụng biểu hiện protein để tiên đoán có tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6<sup>85</sup>.

Kết luận ở phần này trong nghiên cứu chúng tôi cũng tương tự tác giả Ting và cộng sự, chỉ khác ở phân nhóm có tái sắp xếp gen thì nam thường gặp hơn nữ, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

#### **4.1.3. Đặc điểm bệnh nhân tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6**

Hai bệnh nhân tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 đều là nam, 51 và 54 tuổi (< 60 tuổi), LDH máu tăng, giai đoạn II và III, nguy cơ thấp và trung bình-thấp, một trường hợp thuộc phân nhóm TTM, một trường hợp không xếp loại, không có sự liên hệ giữa biểu hiện protein và tái sắp xếp gen tương ứng.

Các đặc điểm này trong nghiên cứu chúng tôi *gần phù hợp* với y văn: bệnh nhân tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 thường gặp ở nam giới, trung vị tuổi lúc chẩn đoán là 60 tuổi, thường đi kèm với chỉ số hoạt động cơ thể kém, LDH tăng, CSTLQT cao, GĐ tiến xa, có bệnh lý ngoài hạch và tổn thương tủy xương, hay gặp ở phân nhóm TTM (ngược lại với bệnh nhân phân nhóm đồng biểu hiện protein hay gặp ở phân nhóm KTTM), đáp ứng kém với R-CHOP và tái phát sớm<sup>3,32,79,92,93</sup>.

Riêng vấn đề sự liên hệ giữa tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 và biểu hiện protein tương ứng có nhiều kết luận trái ngược nhau: một nghiên cứu cho thấy các chuyển đoạn gen này liên hệ có ý nghĩa với các protein tương ứng<sup>94</sup>; ngược lại các nghiên cứu khác lại cho rằng không có sự liên hệ và không thể sử dụng biểu hiện protein để tiên đoán có tái sắp xếp gen<sup>42,85</sup>.

## 4.2. Kết quả điều trị của bệnh nhân nghiên cứu và phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6

### 4.2.1. Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân nghiên cứu và phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6

#### 4.2.1.1. Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân nghiên cứu

- Phương pháp điều trị

Hóa trị là điều trị chủ yếu chiếm 46 trường hợp (95,8%); hóa trị phối hợp xạ trị chỉ có 2 trường hợp (4,2%). Cả hai trường hợp được xạ trị này đều là GD sớm I-II, có hạch cổ kích thước lớn > 7,5 cm sau hóa trị 6 chu kỳ, đạt ĐUMP nên tiếp tục được xạ trị vào hạch cổ tổng liều 40 Gy, phân liều 2 Gy. Điều này phù hợp với Hướng dẫn điều trị của Mạng lưới hiểu biết ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ<sup>4</sup>.

- Số chu kỳ hóa trị

Bệnh nhân hóa trị đủ 6 chu kỳ chiếm 42 trường hợp (87,5%); hóa trị < 6 chu kỳ chiếm 6 trường hợp (12,5%). Đây cũng là *hạn chế của đề tài*: không đủ 100% BN hóa trị đủ 6 chu kỳ như ban đầu đã đặt ra (do bệnh nhân tử vong liên quan với điều trị hoặc bệnh tiến triển). Tuy nhiên, nếu loại bỏ số bệnh nhân này thì cỡ mẫu càng nhỏ hơn, khó có ý nghĩa về mặt thống kê.

- Liều thực tế hóa trị

Đa số bệnh nhân có liều thực tế = 85-100% liều lý thuyết (87,5%), số còn lại có liều thực tế = 75-80% liều lý thuyết (12,5%).

Liều thực tế hóa trị mà nghiên cứu chúng tôi đề cập ở đây đa số là liều hóa trị ở chu kỳ đầu tiên, được lấy theo các tiêu chuẩn sau: nếu bệnh nhân trẻ < 60 tuổi, KPS: 100 thì lấy 100% liều; nếu bệnh nhân trẻ, KPS: 80-90 hoặc bệnh nhân già từ 60-70 tuổi thì lấy 90% liều (tuy nhiên nếu nhóm này có bệnh lý nội khoa đi kèm thì lấy 85% liều); nếu bệnh nhân già > 70-75 tuổi và thường có bệnh lý nội khoa đi kèm thì lấy 75-80% liều. Các tiêu chuẩn này

một phần chúng tôi dựa trên Tóm tắt liệu trình điều trị u lympho với R-CHOP ở Trung tâm Ung thư British Columbia của Connors J (2006)<sup>95</sup> và bản cập nhật của Sehn LH (2021)<sup>67</sup>. Một số ít bệnh nhân giảm liều hóa trị từ chu kỳ 2 trở đi do độc tính hóa trị và % liều thực tế hóa trị cũng theo các tiêu chuẩn trong hai hướng dẫn kể trên.

- Đáp ứng sau 2 chu kỳ hóa trị

- Tỷ lệ ĐUHT chung (ĐUHT + ĐUHT không chắc chắn) = 14,6%.

- Tỷ lệ ĐUMP = 79,1%.

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ = tỷ lệ ĐUHT chung + tỷ lệ ĐUMP = 93,7%.

Kết quả tỷ lệ ĐUHT thấp, ĐUMP và đáp ứng toàn bộ cao có thể do chúng tôi đánh giá đáp ứng bằng siêu âm hoặc CT scan, không sử dụng PET/CT. Vì vậy, có thể những tổn thương tuy còn hiện diện trên CT scan (đánh giá ĐUMP hay ĐUHT không chắc chắn) nhưng trên PET/CT được đánh giá theo thang điểm Deauville 1 hoặc 2 điểm (tức ĐUHT). Đây cũng chính là *hạn chế của đề tài*.

Cần nói thêm các tác giả nước ngoài sử dụng PET để đánh giá đáp ứng của ULBLLT vào giữa thời gian điều trị (sau 2-3 chu kỳ), mục đích để tiên lượng. Trong một nghiên cứu so sánh giữa PET âm tính sau 2 chu kỳ và PET dương tính cho thấy kết quả tốt hơn có ý nghĩa về ĐUHT (97,3% so với 33,3%), STKTT 3 năm (75,8% so với 38,2%) và STTB 3 năm (93,5% so với 55,6%)<sup>96</sup>.

- Đáp ứng lúc kết thúc hóa trị (đáp ứng điều trị)

- Tỷ lệ ĐUHT chung (ĐUHT + ĐUHT không chắc chắn) = 70,8%.

- Tỷ lệ ĐUMP = 22,9%.

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ = tỷ lệ ĐUHT chung + tỷ lệ ĐUMP = 93,7%.

So sánh đáp ứng lúc kết thúc điều trị với đáp ứng sau 2 chu kỳ hóa trị: tỷ lệ ĐUHT tăng, ĐUMP giảm, đáp ứng toàn bộ không đổi. Điều này cho thấy

bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi càng hóa trị gần hoặc đủ 6 chu kỳ thì tỷ lệ ĐUHT càng tăng, do những trường hợp đạt ĐUMP sẽ chuyển thành ĐUHT.

Kết quả tỷ lệ ĐUHT 70,8% trong nghiên cứu của chúng tôi *gần phù hợp* với các tác giả nước ngoài với RCHOP như nghiên cứu LNH98-5 (ĐUHT 75%)<sup>8</sup>, nghiên cứu LNH-03-6B (ĐUHT 74%)<sup>97</sup>; nhưng *thấp hơn* so với các tác giả trong nước (ĐUHT > 90%)<sup>14</sup>. Lý giải về sự khác biệt này với với các nghiên cứu trong nước: có thể do khác nhau về đối tượng nghiên cứu (các nghiên cứu thường là ULATKH tế bào B gồm cả độ mô học thấp và cao) và cách đánh giá đáp ứng điều trị (nghiên cứu chúng tôi tách riêng ĐUHT không chắc chắn, trong khi các tác giả trong nước thì không nên khác nhau).

So sánh tỷ lệ ĐUHT trong nghiên cứu chúng tôi với các tác giả trong và ngoài nước được tóm tắt trong bảng 4.6 dưới đây.

**Bảng 4.6: So sánh tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) trong các nghiên cứu**

Nghiên cứu/ tác giả (năm)	Phác đồ Sử dụng	Tỷ lệ ĐUHT (ĐUHT + ĐUHT không chắc chắn)
<b>LNH98-5 (2002)</b> <sup>8</sup>	<b>RCHOP x 8</b>	<b>75 (52+23)%</b>
	CHOP x 8	63%
<b>LNH03-6B (2013)</b> <sup>97</sup>	<b>RCHOP21 x 8</b>	<b>74%</b>
	RCHOP14 x 8	71%
Đỗ Anh Tú (2010) <sup>14</sup>	RCHOP x 6	93,5%
	CHOP x 6	87,5%
Nguyễn Tuyết Mai (2013) <sup>14</sup>	RCHOP x 6	92,8%
<b>Chúng tôi</b>	<b>RCHOP x 6</b>	<b>70,8 (66,6+4,2)%</b>

Một vấn đề khác cần bàn ở đây là *hóa trị phối hợp với xạ trị có làm tăng tỷ lệ ĐUHT ở ULBLLT hay không?* Trong tỷ lệ ĐUHT chúng tôi có hai trường hợp kèm hạch kích thước lớn được hóa trị 6 chu kỳ phối hợp với xạ trị và cả hai trường hợp này đều tăng từ ĐUMP lên ĐUHT (tỷ lệ ĐUHT trước xạ là 70,8%, sau xạ là 75% - tăng thêm 4,2%). Kết quả này *phù hợp* với nghiên cứu của Bệnh viện K (2006): hóa trị phối hợp với xạ trị làm tăng tỷ lệ ĐUHT sau xạ (từ 87,5% lên 90,6% tức tăng thêm 3,1%)<sup>16</sup>. Như vậy, **cần thiết hóa trị phối hợp xạ trị** ở bệnh nhân giai đoạn sớm có tổn thương kích thước lớn (bulky disease), giúp tăng tỷ lệ ĐUHT của ULBLLT.

➤ Phân tích sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và kích thước tổn thương

Tỷ lệ ĐUHT chung của kích thước tổn thương < 4 cm cao nhất (91,2%) và khi kích thước tổn thương tăng > 4-7,5 cm hoặc > 7,5 cm thì *tỷ lệ ĐUHT giảm, có ý nghĩa thống kê* ( $p = 0,005$ ). Kết quả này của chúng tôi *gần phù hợp* với các tác giả trong nước. Theo Vũ Hồng Thăng (2008): tỷ lệ ĐUHT 91,9% (tổn thương < 10 cm) và 75,9% (tổn thương  $\geq 10$  cm)<sup>14</sup>. Tương tự, theo Nguyễn Tuyết Mai (2013): ĐUHT 95,9% (< 10 cm) và 66,7% ( $\geq 10$  cm)<sup>14</sup>.

➤ Phân tích sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và giai đoạn

Tỷ lệ ĐUHT chung 64,7% (GD I-II) cao hơn 35,3% (GD III-IV), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ . Kết quả này phù hợp với Vũ Hồng Thăng (2008): tỷ lệ ĐUHT 87,8% (GD I-II) so với 80% (GD III-IV) và Nguyễn Tuyết Mai (2013): tỷ lệ ĐUHT 96,6% (GD I-II) so với 88,7% (GD III-IV) với  $p > 0,05$ <sup>14</sup>.

➤ Phân tích sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và Chỉ số tiên lượng quốc tế

Tỷ lệ ĐUHT chung giảm khi số nguy cơ tăng: 58,8% ở nguy cơ thấp; 23,5% ở nguy cơ trung bình-thấp; 14,7% ở nguy cơ trung bình-cao và 2,9% ở nguy cơ cao; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Theo y văn: số nguy cơ tăng thì tỷ lệ ĐUHT giảm với phác đồ CHOP<sup>44</sup>.



Một nghiên cứu khác về RCHOP cho thấy các nhóm nguy cơ không ảnh hưởng đến tỷ lệ ĐUHT, nhưng ảnh hưởng đến sống thêm không biến cố, sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ (STTB) 3 năm. Cụ thể tỷ lệ STTB 3 năm: 91% (nguy cơ thấp), 81% (nguy cơ trung bình-thấp), 65% (nguy cơ trung bình-cao) và 59% (nguy cơ cao) <sup>58</sup>.

➤ Phân tích sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và liều thực tế hóa trị

Tỷ lệ ĐUHT giảm khi liều thực tế hóa trị giảm so với liều lý thuyết: 64,7% (với 100% liều lý thuyết); 26,5% (85-95% liều lý thuyết); 8,8% (75-80% liều lý thuyết), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p > 0,05$ . Ở đây, nếu nói giảm liều có nghĩa là chúng tôi giảm liều của cả ba thuốc doxorubicin, cyclophosphamide và vincristine. Theo y văn: giảm liều lý thuyết hóa trị không ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng nhưng làm giảm sống thêm toàn bộ của bệnh nhân <sup>98,99</sup>.

Giảm liều hóa trị là một vấn đề mà bất kỳ bác sỹ nội khoa ung thư nào cũng phải đối mặt trong quá trình điều trị bệnh nhân. Giảm liều hóa trị có hai bước: giảm liều ở chu kỳ đầu và giảm liều từ chu kỳ 2 trở đi. Trong khi giảm liều từ chu kỳ 2 trở đi phụ thuộc vào độ nặng của các biến cố bất lợi và có tiêu chuẩn rõ ràng tương ứng với độ nặng nào thì giảm bao nhiêu % liều lý thuyết, giảm liều ở chu kỳ 1 thì ít có khuyến cáo rõ ràng. Đối với bệnh nhân già > 80 tuổi thường được khuyến cáo sử dụng phác đồ R-miniCHOP (tức RCHOP 50% liều) <sup>4</sup>, trong khi đó với bệnh nhân già 65-80 tuổi, người bác sỹ sẽ đứng trước câu hỏi sử dụng đủ liều RCHOP hay giảm liều hóa trị, và nếu giảm thì giảm bao nhiêu % liều?

Theo một nghiên cứu của Kayamori K và cộng sự (2018) so sánh giảm liều R-CHOP ở bệnh nhân ULBLLT. Bệnh nhân nghiên cứu được chia làm ba nhóm. Nhóm 1 từ 65-79 tuổi (100% liều), nhóm 2 từ 65-79 tuổi (5/6 ~ 80% liều) và nhóm 3  $\geq$  80 tuổi (7/12 ~ 60% liều). Kết quả: nhóm 3 có sống thêm

không biến cố 3 năm xấu có ý nghĩa (25,9%), trong khi nhóm 1 và 2 có sống thêm không biến cố 3 năm cao hơn và không khác biệt (60,2% và 56,7%). Kết luận: sử dụng 60% liều hóa trị ảnh hưởng xấu đến sống thêm ở bệnh nhân già, trong khi 80% liều hóa trị cho kết quả sống thêm tương đương 100% liều hóa trị. Như vậy, trong thực hành hằng ngày nếu phải giảm liều hóa trị ở chu kỳ đầu tiên thì 80% liều là cột mốc cần nhớ để hạn chế tái phát hoặc tiến triển bệnh về sau cho bệnh nhân <sup>98</sup>.

Một nghiên cứu hậu kiểm khác (2021) đánh giá ảnh hưởng của cường độ liều RCHOP trên kết quả sống thêm của bệnh nhân ULBLLT: khảo sát trên 13 nghiên cứu bao gồm 5188 bệnh nhân. Các nghiên cứu đánh giá cường độ liều giảm theo nhiều kiểu khác nhau: doxorubicin đơn thuần, hoặc doxorubicin và cyclophosphamide, hoặc doxorubicin, cyclophosphamide và vincristine. Kết luận: *STTB cải thiện tương ứng với cường độ liều cao hơn có ý nghĩa thống kê* ( $p < 0,05$ ) <sup>99</sup>.

#### 4.2.1.2. Tỷ lệ đáp ứng của phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6

- Phân tích đáp ứng điều trị theo tái sắp xếp gen chung ở 39 bệnh nhân

Theo bảng 3.24: tỷ lệ ĐUHT chung của phân nhóm không tái sắp xếp gen = 70%; tái sắp xếp một gen = 23,3% và tái sắp xếp hai gen = 6,7%. Điều này có nghĩa là khi bệnh nhân có tái sắp xếp gen sẽ làm giảm đáp ứng điều trị, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định  $\chi^2$ ,  $p = 0,93$ ).

Kết quả của chúng tôi phù hợp với các tác giả nước ngoài: tái sắp xếp một gen (MYC thường gặp hơn BCL2/BCL6), tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 đáp ứng kém với phác đồ RCHOP và thời gian sống thêm ngắn hơn so với nhóm không có tái sắp xếp gen <sup>63,64,75</sup>.

- Phân tích đáp ứng điều trị theo tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6

+ Tỷ lệ ĐUHT với RCHOP ở 39 bệnh nhân có và không tái sắp xếp MYC lần lượt là 16,7% và 83,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p = 0,64$ ).

+ Tỷ lệ ĐUHT với RCHOP ở 39 bệnh nhân có và không tái sắp xếp BCL2 lần lượt là 6,7% và 93,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p = 0,23$ ).

+ Tỷ lệ ĐUHT với RCHOP ở 39 bệnh nhân có và không tái sắp xếp BCL6 lần lượt là 16,7% và 83,3%). Sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p = 0,63$ ).

Như vậy, tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 không ảnh hưởng đến tỷ lệ ĐUHT của 39 bệnh nhân nghiên cứu. Kết quả này của chúng tôi *phù hợp* với y văn: đa số nghiên cứu cho thấy tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 không ảnh hưởng đến tỷ lệ ĐUHT, nhưng lại ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân<sup>34,42</sup>. Duy nhất có một nghiên cứu của Ting và cộng sự (2019) cho kết quả tỷ lệ ĐUHT ở bệnh nhân có tái sắp xếp MYC (0%) và BCL6 28,5%) thấp hơn có ý nghĩa so với không tái sắp xếp gen MYC (68,3%,) và BCL6 (68,4%), trong khi tái sắp xếp BCL2 không ảnh hưởng đến tỷ lệ ĐUHT<sup>85</sup>.

#### **4.2.2. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ 3 năm của bệnh nhân nghiên cứu và phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6**

##### **4.2.2.1. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển (STKTT) 3 năm**

- Bệnh nhân nghiên cứu

Thời gian STKTT trung bình: 35,4 tháng (95% khoảng tin cậy: 30,5-40,4).

Ước tính **tỷ lệ STKTT 3 năm = 68,6%**.

Kết quả của chúng tôi *gần phù hợp* với nghiên cứu LNH03-6B (2013): tỷ lệ sống thêm không biến cố 3 năm ở nhóm điều trị RCHOP21 = 60%<sup>97</sup>.

Tuy nhiên, kết quả chúng tôi *thấp hơn* so với nghiên cứu của Lê Thanh Tú (2011): tỷ lệ sống thêm không bệnh 6 năm ở bệnh nhân điều trị RCHOP = 70,6%<sup>19</sup>. Sự khác biệt có thể do khác về đối tượng nghiên cứu, đánh giá đáp ứng cũng như theo dõi sau điều trị giữa hai nghiên cứu.

- Bệnh nhân phân nhóm có tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6

Bệnh nhân có tái sắp xếp gen MYC cho thấy kết quả STKTT xấu hơn không tái sắp xếp gen MYC không có ý nghĩa: tỷ lệ STKTT 3 năm = 42% so với 74,9%,  $p = 0,08$ . Kết quả này của chúng tôi *phù hợp* với y văn. Theo

nghiên cứu của Savage và cộng sự (2009): sống thêm không tiến triển 5 năm có tái sắp xếp MYC 31% xấu hơn có ý nghĩa so với không tái sắp xếp MYC 66%<sup>87</sup>. Như vậy, để kết quả nghiên cứu của chúng tôi có ý nghĩa thống kê cần khảo sát thêm với cỡ mẫu lớn hơn.

Bệnh nhân có tái sắp xếp gen BCL2 cho thấy kết quả STKTT xấu hơn không tái sắp xếp gen BCL2 có ý nghĩa thống kê: **tỷ lệ STKTT 3 năm = 25%** so với 74,2%,  $p = 0,04$ . Kết quả của chúng tôi *phù hợp một phần* với nghiên cứu của Visco C và cộng sự (2013): bệnh nhân ULBLLT thuộc trung tâm mầm kèm tái sắp xếp gen BCL2 điều trị với RCHOP có kết quả xấu hơn không tái sắp xếp BCL2 (STKTT 3 năm 53% so với 76%,  $p = 0,0002$ ); tương tự với phân nhóm tế bào B hoạt hóa (STKTT 3 năm 52%,  $p = 0,30$ ); nhưng vẫn tốt hơn nhóm double-hit lymphoma ( $p < 0,0001$ )<sup>43</sup>. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác cho thấy tái sắp xếp BCL2 không ảnh hưởng xấu đến STKTT<sup>42</sup>. Cần nghiên cứu thêm về vấn đề này.

Bệnh nhân có tái sắp xếp gen BCL6 cho thấy kết quả STKTT tốt hơn không tái sắp xếp gen BCL6 không có ý nghĩa: tỷ lệ STKTT 3 năm = 80% so với 67,4%,  $p = 0,61$ . Kết quả này *gần phù hợp với y văn*. Đa số các tác giả nhận thấy ULBLLT có tái sắp xếp BCL6 điều trị bằng RCHOP làm STTB xấu hơn nhưng không ảnh hưởng đến STKTT như Copie-Berman (2009)<sup>100</sup> hay Akyurek (2012)<sup>42</sup>. Ngược lại, có một nghiên cứu của tác giả Offit (1994) cho thấy ULBLLT có tái sắp xếp BCL6 làm kết quả STTB tốt hơn nhưng không ảnh hưởng STKTT, tuy nhiên phác đồ điều trị là CHOP<sup>101</sup>.

- Bệnh nhân phân nhóm có tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2,/BCL6

Nhóm có tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 cho thấy kết quả STKTT xấu hơn không tái sắp xếp nhưng không ý nghĩa: tỷ lệ STKTT 3 năm = 50 % so với 70,1%,  $p = 0,54$ .

Kết quả chúng tôi *gần giống* với các tác giả nước ngoài: đa số các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân có tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 có kết quả STKTT xấu hơn có ý nghĩa so với không tái sắp xếp. Theo tác giả Petrich và cộng sự (2014) nghiên cứu hồi cứu trên 311 bệnh nhân ULBLLT có tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 được điều trị tấn công với nhiều loại phác đồ như R-CHOP, R-HyperCVAD, R-EPOCH biến đổi liều, R-CODOX-M/IVAC, R-ICE kết hợp với ghép tế bào gốc tự thân hoặc dị thân cho thấy kết quả trung vị STKTT và STTB lần lượt là 10,9 tháng và 21,9 tháng. Tỷ lệ STKTT và STTB 2 năm thấp: 40% và 49%. Phác đồ tăng cường liều cải thiện cho STKTT 21,6 tháng so với R-CHOP cực kỳ xấu 7,8 tháng<sup>79</sup>.

*\* Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm không tiến triển (STKTT) của 48 bệnh nhân nghiên cứu*

- Phân tích đơn biến

Các yếu tố tiên lượng xấu làm giảm STKTT có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ): có triệu chứng B, tổn thương tủy xương, vị trí tổn thương ngoài hạch  $\geq 2$ , LDH máu trước điều trị tăng và tái sắp xếp gen BCL2.

- Phân tích đa biến

Tiếp tục phân tích năm yếu tố trước điều trị ảnh hưởng đến STKTT có ý nghĩa (có triệu chứng B, tổn thương tủy xương, số tổn thương ngoài hạch  $\geq 2$ , LDH máu trước điều trị tăng, tái sắp xếp BCL2 bằng phương pháp hồi qui Cox cho thấy không có yếu tố nào làm giảm STKTT có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

#### 4.2.1.3. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (STTB) 3 năm

- Bệnh nhân nghiên cứu

Thời gian STTB trung bình: 39 tháng (95% khoảng tin cậy: 34,7-43,2).

Ước tính **tỷ lệ STTB 3 năm = 77%**.

Tỷ lệ tử vong = 22,9% (trung vị theo dõi 40 tháng).

So sánh tỷ lệ STTB 3 năm = 77% với nghiên cứu của tác giả nước ngoài:

+ Kết quả của chúng tôi gần tương đương với tỷ lệ STTB 3 năm = 72% ở nhánh RCHOP21 trong nghiên cứu LNH03-6B (2013)<sup>97</sup>. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi thì cao hơn so với tỷ lệ STTB 3 năm = 67% ở nhánh RCHOP21 trong nghiên cứu CALGB 9793<sup>81</sup>. Sự khác biệt có thể do tuổi: tuổi bệnh nhân của chúng tôi từ 16-80 tuổi, trong khi tuổi bệnh nhân của họ > 60 tuổi, tổng trạng yếu, thường đi kèm với bệnh lý nội khoa nên STTB thường thấp hơn.

+ Tỷ lệ tử vong 22,9% của chúng tôi gần tương đương với tỷ lệ tử vong 29% ở nhánh RCHOP21 trong nghiên cứu LNH98-5 (2002)<sup>8</sup>. Điều này chứng tỏ phác đồ RCHOP21 có hiệu quả tương đương và độc tính chấp nhận được ở bệnh nhân ULBLLT, CD20(+) điều trị tại BVUB TP.HCM.

So với nghiên cứu các tác giả trong nước, kết quả STTB 3 năm = 77% của chúng tôi thấp hơn<sup>19,20</sup>. Lý giải: có thể do sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu, cần khảo sát thêm.

Vấn đề trên được tóm tắt theo bảng 4.7 dưới đây.

**Bảng 4.7: Sống thêm toàn bộ của ULBLLT, CD20(+) theo các nghiên cứu**

Nghiên cứu	Số bệnh nhân	Phác đồ	Sống thêm toàn bộ
LNH03-6B <sup>97</sup>	602	<b>RCHOP21 x 8</b>	<b>STTB 3 năm = 72%</b>
		RCHOP14 x 8	STTB 3 năm = 69%
CALGB 9793 <sup>81</sup>	632	RCHOP21 x 6-8	STTB 3 năm = 67%
		RCHOP14 x 6-8	STTB 3 năm = 58%
		+/- rituximab duy trì	
Lê Thanh Tú <sup>19</sup>	40	RCHOP x 6	STTB 6 năm = 84%
		CHOP x 6	STTB 6 năm = 65%
Bùi Lê Cường <sup>20</sup>	265	RCHOP x 6	STTB 5 năm = 71,7%
<b>Chúng tôi</b>	<b>48</b>	<b>RCHOP x 6</b>	<b>STTB 3 năm = 77%</b>

- Bệnh nhân phân nhóm có tái sắp xếp các gen MYC, BCL2, BCL6

Bệnh nhân có tái sắp xếp gen MYC cho thấy kết quả STTB xấu hơn không tái sắp xếp gen MYC *có ý nghĩa thống kê*: tỷ lệ STTB 3 năm = 42,9% so với 87,5%,  $p = 0,007$ ). Kết quả này của chúng tôi *phù hợp với y văn*. Theo Akyurek và cộng sự (2012): tái sắp xếp gen MYC làm giảm STTB có ý nghĩa so với không tái sắp xếp MYC ( $p = 0,01$ ), đặc biệt là ở phân nhóm TTM ( $p = 0,009$ )<sup>42</sup>; còn theo Savage và cộng sự (2009): tỷ lệ STTB 5 năm ở nhóm có tái sắp xếp gen MYC là 33% xấu hơn so với nhóm không tái sắp xếp gen MYC là 72%<sup>35</sup>.

Bệnh nhân có tái sắp xếp gen BCL2 cho thấy kết quả STTB xấu hơn không tái sắp xếp gen BCL2 không có ý nghĩa: tỷ lệ STTB 3 năm = 50% so với 82,9%,  $p = 0,07$ ). Kết quả của chúng tôi *phù hợp* với Ting và cộng sự (2012): có tái sắp xếp BCL2 làm giảm STTB có ý nghĩa so với không tái sắp xếp BCL2<sup>85</sup>. Ngược lại, kết quả này *khác với* tác giả Akyurek: bệnh nhân có tái sắp xếp gen BCL2 không ảnh hưởng đến STTB<sup>42</sup>. Cần nghiên cứu thêm về vấn đề này.

Bệnh nhân có tái sắp xếp gen BCL6 cho thấy kết quả STTB tương đương với không tái sắp xếp gen BCL6 không có ý nghĩa: tỷ lệ STTB 3 năm = 80% so với 79,4%,  $p = 0,96$ ). Kết quả chúng tôi *khác với y văn*. Theo Akyurek: tái sắp xếp gen BCL6 tiên đoán STTB xấu hơn ( $p = 0,02$ ), đặc biệt là ở phân nhóm không trung tâm mầm ( $p = 0,02$ )<sup>42</sup>. Lý giải: có thể do tỷ lệ phát hiện tái sắp xếp gen BCL6 (12,8%) trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu của nước ngoài (30-40%) nên trong tương lai cần khảo sát thêm vấn đề này trong một nghiên cứu khác.

Tóm lại, trong nghiên cứu chúng tôi **tái sắp xếp gen MYC là một yếu tố tiên lượng xấu làm giảm STTB** ở ULBLLT *có ý nghĩa thống kê* ( $p < 0,05$ ); trong khi tái sắp xếp gen BCL2 và BCL6 không ảnh hưởng đến STTB.

- Bệnh nhân phân nhóm có tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6

Bệnh nhân có tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 cho thấy kết quả STTB xấu hơn bệnh nhân không tái sắp xếp hai gen nhưng không ý nghĩa thống kê: tỷ lệ STTB 3 năm là 50% so với 81,1%,  $p = 0,23$ . Trong số hai bệnh nhân ULBLLT có tái sắp xếp hai gen điều trị với RCHOP thì sau 3 năm tử vong một trường hợp, còn lại một trường hợp (50%) chứng tỏ kết quả xấu. Kết quả *phù hợp với y văn*, tuy nhiên do số trường hợp tái sắp xếp hai gen ít (2 trường hợp) nên cần nghiên cứu thêm về vấn đề này. Theo y văn: bệnh nhân tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 đáp ứng kém với phác đồ tiêu chuẩn RCHOP, thường được đề nghị điều trị tăng cường liều có hoặc không có hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tự thân<sup>3,32</sup>. Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 193 bệnh nhân ULBLLT cho thấy trung vị STTB của bệnh nhân có chuyển đoạn hai gen là 13 tháng so với 95 tháng của bệnh nhân không chuyển đoạn hai gen ( $p < 0,05$ )<sup>102</sup>.

Một nghiên cứu của Petrich và cộng sự (2014) cho thấy hóa trị tăng cường liều ở bệnh nhân tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 có cải thiện STKTT nhưng không cải thiện STTB, đồng thời ghép tế bào gốc tự thân sau đó không cải thiện STTB ở bệnh nhân đạt ĐUHT lần đầu ( $p = 0,14$ )<sup>79</sup>. Tương tự, một nghiên cứu khác của Landsburg và cộng sự (2017) cho thấy u lympho với cú hích đôi đạt ĐUHT, củng cố bằng ghép tế bào gốc tự thân không cải thiện thời gian STTB 3 năm, đồng thời nhóm điều trị bằng R-CHOP có sống thêm không tái phát 3 năm thấp hơn nhóm hóa trị tăng cường liều<sup>103</sup>.

Một vấn đề khác cần bàn ở bệnh nhân u lympho với cú hích đôi (double-hit lymphoma): đó là cách thức tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6. Đa số là có sự chuyển đoạn của gen MYC và gen BCL2 hoặc BCL6. Tuy nhiên, có một số trường hợp là chuyển đoạn gen MYC kết hợp với bản sao bổ sung của gen BCL2, hoặc ngược lại, hoặc cả hai đều là bản sao bổ sung mà không có tái sắp xếp, được gọi là u lympho với cú hích đôi không điển hình, cũng có tiên lượng xấu<sup>91</sup>.



+ Theo Huang và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 130 bệnh nhân ULBLLT cho thấy tỷ lệ bản sao bổ sung của MYC, BCL2 và BCL6 là 10,8%; 20% và 14,6% so với tỷ lệ tái sắp xếp gen tương ứng lần lượt là 10%; 14,6% và 16,9%. Tổng cộng có 7,7% (10/130) là u lympho với hai cú hích đôi/hích ba (nhóm 1); 9,2% (12/130) là ULBLLT với bất thường gen MYC và BCL2 và/BCL6 bao gồm cả bản sao bổ sung (nhóm 2). Bệnh nhân nhóm 2 có STTB ngắn hơn nhóm không có thay đổi gen ( $p < 0,001$ ) và không khác biệt với nhóm 1. Kết luận: bản sao bổ sung của MYC là yếu tố tiên lượng độc lập<sup>104</sup>.

+ Một nghiên cứu khác xác nhận gia tăng số lượng bản sao ở ULBLLT cho kết quả STTB xấu giống như u lympho với hai cú hích đôi<sup>105</sup>.

+ Tuy nhiên, kết quả ngược lại với Sermer và cộng sự (2020) hồi cứu trên 144 bệnh nhân u lympho tế bào B grad cao cho thấy 46 trường hợp có chuyển đoạn hai gen/ba gen, 55 trường hợp với bản sao MYC đi kèm với chuyển đoạn hay bản sao của BCL2 và/hoặc BCL6 (nhóm bản sao bổ sung) và 43 trường hợp không có sự thay đổi của MYC, BCL2 và BCL6 (nhóm hoang dại). Với trung vị thời gian là 36 tháng, tỷ lệ sống thêm không biến cố 2 năm tương tự giữa nhóm hoang dại và nhóm bản sao bổ sung là 77% và 82%, trong khi tỷ lệ này của nhóm u lympho chuyển đoạn hai gen là 63%. Tỷ lệ STTB 2 năm ở nhóm hoang dại, nhóm bản sao bổ sung và nhóm u lympho chuyển đoạn hai gen là 86%, 89% và 74%. Trong số bệnh nhân được điều trị bằng R-CHOP, nhóm bản sao bổ sung có kết quả tương tự như nhóm hoang dại. Kết luận của nghiên cứu: bệnh nhân ULBLLT với bản sao bổ sung của MYC, BCL2 và BCL6 khác biệt so với u lympho tế bào B grad cao và đáp ứng tốt với điều trị tiêu chuẩn R-CHOP<sup>106</sup>.

Tóm lại, trong tương lai ở bệnh nhân ULBLLT kèm tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 cần xác định rõ là chuyển đoạn gen hoặc tăng bản sao, từ đó mới có cơ sở tiên lượng kết quả điều trị với phác đồ R-CHOP.

\* *Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ (STTB) của 48 bệnh nhân nghiên cứu*

• **Phân tích đơn biến**

Các yếu tố tiên lượng xấu làm giảm STTB có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ): có triệu chứng B, tổn thương tủy xương, LDH máu tăng và tái sắp xếp gen MYC.

Kết quả của chúng tôi *phù hợp với y văn*: tái sắp xếp gen MYC ảnh hưởng xấu đến STTB như nghiên cứu của Barrans và cộng sự: STTB 2 năm 35% (MYC+) so với 61% (MYC-) <sup>34</sup>; hoặc theo Savage và cộng sự: STTB 5 năm 33% (MYC+) so với 70% (MYC-) <sup>35</sup>.

• **Phân tích đa biến**

Tiếp tục phân tích bốn yếu tố trước điều trị ảnh hưởng đến STTB có ý nghĩa (có triệu chứng B, tổn thương tủy xương, LDH máu trước điều trị tăng, có tái sắp xếp gen MYC bằng phương pháp hồi qui Cox cho thấy ba yếu tố kết hợp với giảm STTB có ý nghĩa là: *triệu chứng B, LDH máu tăng và tái sắp xếp gen MYC* ( $p < 0,05$ ).

Trong tương lai, thiết nghĩ những bệnh nhân ULBLLT có ba yếu tố kết hợp với giảm STTB kể trên nên xem xét điều trị tăng cường để cải thiện thời gian STTB.

\* Toàn bộ kết quả STTB và SKTT của bệnh nhân ULBLLT có tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 trong các nghiên cứu đã trình bày trong phần bàn luận được tóm tắt theo bảng 4.8 dưới đây.

**Bảng 4.8: Kết quả các nghiên cứu về tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 trên bệnh nhân ULBLLT, CD20(+)**

<b>Gen</b>	<b>Nghiên cứu (n)</b>	<b>Tỷ lệ tái sắp xếp</b>	<b>Phác đồ điều trị</b>	<b>Kết quả thời gian sống thêm</b>
MYC	Savage (135) <sup>35</sup>	9%	RCHOP	STKTT và STTB xấu hơn không tái sắp xếp
	Akyurek (239) <sup>42</sup>	6%	RCHOP	STTB xấu hơn
	<b>Chúng tôi (39)</b>	<b>17,9%</b>	<b>RCHOP</b>	<b>STTB xấu hơn</b> <i>STTB 3 năm:</i> <i>MYC+ 42,9%</i> <i>MYC- 87,5% (p&lt;0,05)</i>
BCL2	Visco (327) <sup>43</sup>	-	RCHOP	STKTT xấu hơn
	Akyurek (239) <sup>42</sup>	15%	RCHOP	Không ảnh hưởng
	<b>Chúng tôi (39)</b>	<b>10,3%</b>	<b>RCHOP</b>	<b>STKTT xấu hơn</b> <i>STKTT 3 năm:</i> <i>BCL2+ 25%</i> <i>BCL2- 74,2% (p&lt;0,05)</i>
BCL6	Copie-Bergman (71) <sup>100</sup>	30%	RCHOP	Không ảnh hưởng
	Akyurek (239) <sup>42</sup>	29%	RCHOP	STTB xấu hơn
	Offit (102) <sup>101</sup>	22%	CHOP	STTB tốt hơn
	<b>Chúng tôi (39)</b>	<b>12,8%</b>	<b>RCHOP</b>	<b>Không ảnh hưởng</b>
MYC và BCL2/ BCL6	Petrich (311) <sup>79</sup>	-	RCHOP/ R-HyperCAVD/ DA-EPOCH-R/ R-ICE/ Củng cố ghép	STKTT và STTB xấu hơn STKTT 2 năm 40%; STTB 2 năm 49%
	<b>Chúng tôi (39)</b>	<b>5,1%</b>	<b>RCHOP</b>	<b>Không ảnh hưởng</b>

### 4.2.3. Tác dụng phụ của hóa trị ở bệnh nhân nghiên cứu

#### 4.2.3.1. Tác dụng phụ trong khi truyền

Phản ứng trong khi truyền xảy ra ở chu kỳ 1 nhiều hơn các chu kỳ còn lại, trong đó hai dấu hiệu thường gặp là sốt và buồn nôn nhẹ (> 10%); ít gặp hơn là ớn lạnh, nghẹt mũi và đau nhẹ tại chỗ tiêm (< 10%): *phù hợp với y văn*. Theo một nghiên cứu của Atay và cộng sự (2012): lần truyền đầu tiên với rituximab cần truyền chậm, sau đó ở các chu kỳ sau có thể truyền rituximab nhanh trong 90 phút; bệnh nhân dung nạp tốt với tác dụng phụ trong khi truyền thường gặp là sốt nhẹ (5,4%) và tăng huyết áp (4,8%)<sup>108</sup>.

#### 4.2.3.2. Tác dụng phụ huyết học

Giảm bạch cầu độ 0-1 chiếm tỷ lệ cao nhất 41,7% (20/48 trường hợp), trong đó **giảm bạch cầu độ 3-4 chiếm 31,2%** (15/48 trường hợp).

Giảm bạch cầu hạt độ 0-1 chiếm tỷ lệ cao nhất 45,8% (22/48 trường hợp), trong đó **giảm bạch cầu hạt độ 3-4 chiếm 31,2%** (15/48 trường hợp).

Thiếu máu độ 0-1 chiếm tỷ lệ cao nhất 50% (24/48 trường hợp), trong đó thiếu máu độ 3-4 chiếm 2,1% (1/48 trường hợp).

Giảm tiểu cầu độ 0-1 chiếm tỷ lệ cao nhất 79,2% (38/48 trường hợp), trong đó giảm tiểu cầu độ 3-4 chiếm 2,1% (1/48 trường hợp).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi *phù hợp với y văn*:

+ Theo Phạm Thị Quế (2011): giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt độ 0-1 chiếm tỷ lệ cao nhất (72,4% và 76,9%), nhưng độ 3-4 chiếm tỷ lệ thấp (9,2% và 10,2%); thiếu máu và giảm tiểu cầu độ 0-1 chiếm gần tuyệt đối (92,1% và 100%), trong khi độ 3-4 không đáng kể (0,8% và 0%)<sup>17</sup>.

+ Theo nghiên cứu của nhóm GELA (2002): trong nhóm điều trị với RCHOP, giảm bạch cầu hạt độ 4 ở chu kỳ 1 chiếm khoảng 50%; tỷ lệ bệnh nhân cần thiết sử dụng G-CSF từ 37% cho 4 chu kỳ và 43% cho 8 chu kỳ; thiếu máu độ 3-4 chiếm 14%; giảm tiểu cầu độ 0-1 trong toàn bộ 8 chu kỳ<sup>8</sup>.

Vấn đề dự phòng giảm bạch cầu hạt với *peg-filgrastim*: chúng tôi chia 48 bệnh nhân ra ba nhóm theo bảng 4.9 dưới đây.

**Bảng 4.9: Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt độ 3-4 theo cách thức dự phòng ở 48 bệnh nhân nghiên cứu**

	<b>Dự phòng nguyên phát (ở chu kỳ 1)</b>	<b>Dự phòng thứ phát (chu kỳ 2-6)</b>	<b>Không dự phòng</b>
Giảm bạch cầu hạt độ 3-4	0 (0%)	3 (30%)	12 (32,4%)
Không giảm bạch cầu hạt độ 3-4	1 (100%)	7 (70%)	25 (67,6%)
<i>Tổng: 48</i>	1 (100%)	10 (100%)	37 (100%)

Giảm bạch cầu hạt độ 3-4 chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm không dự phòng (32,4%), kế đến là nhóm dự phòng thứ phát (30%) và dự phòng nguyên phát (0%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định  $\chi^2$ , với  $p = 0,7$ ). Như vậy, *dự phòng nguyên phát có khả năng làm giảm tỷ lệ giảm bạch cầu hạt* so với dự phòng thứ phát và không dự phòng. Điều này *phù hợp với y văn*. Theo một nghiên cứu của Tu và cộng sự (2020): dự phòng PEG-G-CSF tái tổ hợp làm giảm tỷ lệ sốt giảm bạch cầu hạt đồng thời an toàn ở u lymphô sau hóa trị; đồng thời giảm nguy cơ giảm bạch cầu hạt độ 4 ở tất cả các chu kỳ so với dự phòng thứ phát<sup>109</sup>.

#### 4.2.3.3. Tác dụng phụ ngoài huyết học

Đa số bệnh nhân có tác dụng phụ ngoài huyết học độ 0-1: nôn ói 83,3%, tăng transaminase 62,5%; rối loạn chức năng thất trái 95,8%; rối loạn thần kinh cảm giác 66,7%. Các tác dụng phụ ngoài huyết học độ 3-4 hiếm gặp (0-

2,1%). Riêng tác dụng phụ rụng tóc thường gặp ở độ 2 tức rụng hết tóc (95,8%). Hội chứng ly giải u không gặp trong nghiên cứu này (100% độ 0).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi gần phù hợp với y văn:

+ Theo Phạm Thị Quế: chủ yếu buồn nôn hay nôn độ 1-2 (90,8%); tăng transaminase AST-ALT độ 1-2 (> 90%); tiêu chảy độ 0 (94,5%)<sup>17</sup>.

+ Theo nghiên cứu LNH98-5 của nhóm GELA: với phác đồ RCHOP, buồn nôn hay nôn ở tất cả các độ là 42% (độ 3-4: 4%); độc tính gan tất cả các độ là 46% (độ 3-4: 3%); độc tính tim tất cả các độ là 47% (độ 3-4: 8%); độc tính thần kinh tất cả các độ là 51% (độ 3-4: 5%). Lưu ý: độc tính tim độ 4 trong nghiên cứu nhóm GELA có suy thất trái và rối loạn nhịp tim nặng mà trong nghiên cứu của chúng tôi thì không gặp trường hợp nào<sup>8</sup>.

#### 4.2.3.4. Tác dụng phụ nhiễm trùng

**Nhiễm trùng kèm giảm bạch cầu hạt độ 4** chiếm 8,3% (4 trường hợp). Kết quả sau xử trí: ba trường hợp hồi phục < 7 ngày, một trường hợp nặng hồi phục > 7 ngày. Cả bốn trường hợp đều được sử dụng G-CSF và kháng sinh phổ rộng từ đầu. Cây máu (+) ở 1 trong 4 trường hợp với kết quả là E. Coli. Theo nghiên cứu của nhóm GELA: tỷ lệ nhiễm trùng kèm giảm bạch cầu hạt độ 3-4 của RCHOP là 12%<sup>8</sup>.

*Vấn đề điều trị kháng sinh ở bệnh nhân sốt kèm giảm bạch cầu hạt hiện nay theo NCCN: 1/ đánh giá nguy cơ nhiễm trùng; 2/ sử dụng kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm bao gồm cả chống pseudomonas (trước khi có kết quả vi trùng học); 3/ theo dõi tình trạng suy cơ quan hay dị ứng thuốc<sup>110</sup>.*

**Viêm phổi nặng** chiếm 6,3% (2 trường hợp viêm phổi mô kẽ, 1 trường hợp viêm phổi thùy). Kết quả sau xử trí: 2 trường hợp hồi phục và 1 trường hợp suy hô hấp, sau đó tử vong (2,1%). Trường hợp suy hô hấp gặp ở bệnh nhân nam, già, tiền căn hút thuốc lá nhiều kèm viêm phổi tắc nghẽn mạn tính, X quang cho hình ảnh viêm phổi mô kẽ, không đáp ứng với điều trị kháng

sinh và corticoid. Theo y văn: viêm phổi mô kẽ là một biến chứng có thể gây chết người ở bệnh nhân u lymphô trong khi hóa trị, chiếm 2,4% ULATKH, thường gặp sau hóa trị 3 chu kỳ và 98,8% trường hợp hồi phục sau điều trị bằng corticoids. Bệnh có thể tái phát khi bệnh nhân hóa trị trở lại <sup>111</sup>.

**Virus viêm gan B tái hoạt hóa** chiếm tỷ lệ 11,1% (1 trường hợp tái hoạt hóa trong số 9 bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn đã được điều trị dự phòng bằng tenofovir 300mg/ngày). Sau khi kết thúc hóa trị chu kỳ 4, bệnh nhân ăn ngủ kém, vàng mắt, vàng da, tăng men transaminase > 3 lần giá trị bình thường, HBV-DNA > 10<sup>5</sup> copies/mL, rối loạn chức năng đông máu. Xử trí: ngưng hóa trị RCHOP, điều trị kháng virus với tenofovir 300mg/ngày phối hợp với lamivudine 100mg/ngày và nâng đỡ chức năng gan.

Tỷ lệ tái hoạt hóa virus viêm gan B của chúng tôi 11,1% phù hợp với y văn. Theo tác giả Wang và cộng sự: điều trị dự phòng cho thấy tỷ lệ tái hoạt hóa virus B thấp hơn nhóm không dự phòng (11,5 % so với 56%, p = 0,001) <sup>112</sup>. Vấn đề lựa chọn thuốc điều trị dự phòng tái hoạt hóa HBV hiện nay: *đưa số khuyến cáo sử dụng nhóm ức chế nucleoside (tenofovir hoặc entecavir) như là điều trị bước một cho cả hai mục đích dự phòng và điều trị tái hoạt hóa do hiệu quả cao hơn và ít bị kháng so với lamivudine. Một nghiên cứu khác của Picardi và cộng sự cho thấy tỷ lệ tái hoạt hóa của HBV của tenofovir là 0% (0/39 bệnh nhân) so với lamivudine là 39,47% (16/38 bệnh nhân)* <sup>113</sup>.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 48 bệnh nhân ULBLLT với CD20(+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP (trong đó có 39 trường hợp có kết quả xét nghiệm FISH tìm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6), chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

### **1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ULATKH tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP**

- Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu:

Bệnh thường gặp ở nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam: nữ = 1,3:1. Tuổi trung bình: 52,7 tuổi. Hạch ngoại vi lớn (87,5%) thường là triệu chứng đầu tiên và đa số bệnh nhân (70,8%) có khởi phát bệnh 1-3 tháng. Có triệu chứng B chiếm 31,3%. Hạch cổ và hạch nách là hai vị trí tổn thương hạch thường gặp, trong khi vòng Waldeyer và đường tiêu hóa thì hay gặp đối với tổn thương ngoài hạch. Đa số tổn thương có kích thước < 4 cm (83,3%). GĐ III-IV chiếm 43,8% và đi kèm triệu chứng B nhiều gấp đôi GĐ I-II có ý nghĩa. LDH máu tăng chiếm 47,9%. Bệnh nhân nguy cơ thấp và trung bình-thấp chiếm 77,1%. Tỷ lệ tái sắp xếp gen MYC, BCL2 và BCL6 lần lượt là 17,9% (7/39 trường hợp), 10,3% (4/39 trường hợp) và 12,8% (5/39 trường hợp); tỷ lệ tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/BCL6 là 5,1% (2/39 trường hợp).

- Đặc điểm của bệnh nhân tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6:

Đặc điểm của bệnh nhân tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 không khác biệt so với không tái sắp xếp gen ( $p > 0,05$ ). Hai trường hợp có tái sắp xếp hai gen đều là nam, < 60 tuổi, LDH máu tăng, không có sự liên hệ giữa biểu hiện protein và tái sắp xếp gen.



## 2. Kết quả điều trị của bệnh nhân ULATKH tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP và phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6

- Tỷ lệ ĐUHT, sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ 3 năm

Hóa trị đơn thuần chiếm 95,8% (46/48 trường hợp), hóa trị + xạ trị chiếm 4,2% (2/48 trường hợp). Hóa trị đủ 6 chu kỳ chiếm 87,5% (42/48 trường hợp). Đa số bệnh nhân (87,5%) được sử dụng 85-100% liều lý thuyết. Tỷ lệ ĐUHT lúc kết thúc hóa trị là 70,8%. Cả hai trường hợp hóa trị + xạ trị (4,2%) tăng từ ĐUMP lên ĐUHT. ĐUHT liên hệ có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) với kích thước tổn thương:  $< 4$  cm (91,2%), 4-7,5 cm (2,9%) và  $> 7,5$  cm (5,9%). Bệnh nhân có hoặc không có tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 không khác biệt về tỷ lệ ĐUHT.

Tỷ lệ STKTT 3 năm = 68,6% và STTB 3 năm = 77%. Bệnh nhân có tái sắp xếp gen BCL2 làm giảm STKTT 3 năm hoặc có tái sắp xếp gen MYC làm giảm STTB 3 năm so với không có tái sắp xếp gen, có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ).

Phân tích đơn biến các yếu tố lâm sàng, bệnh học ở 48 bệnh nhân nghiên cứu cho thấy: có triệu chứng B, tổn thương tủy xương, tổn thương ngoài hạch  $\geq 2$  vị trí, LDH máu tăng và có tái sắp xếp gen BCL2 ảnh hưởng xấu đến STKTT ( $p < 0,05$ ); trong khi có triệu chứng B, tổn thương tủy xương, LDH máu tăng và có tái sắp xếp gen MYC ảnh hưởng xấu đến STTB ( $p < 0,05$ ).

Phân tích đa biến cho thấy ba yếu tố kết hợp có ý nghĩa với giảm STTB là: có triệu chứng B, LDH máu tăng và có tái sắp xếp gen MYC ( $p < 0,05$ ).

- Tác dụng phụ của hóa trị phác đồ RCHOP:

Các tác dụng phụ chấp nhận được: 2,1% tử vong liên quan với điều trị.

Tác dụng phụ trong khi truyền thường xảy ra ở chu kỳ 1; hai triệu chứng thường gặp là sốt  $< 38^{\circ}\text{C}$  và buồn nôn nhẹ cùng chiếm 10,4%.

Tác dụng phụ huyết học và ngoài huyết học chủ yếu độ 0-1; giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt (độ 3-4) cùng chiếm 31,2%; tăng transaminase máu độ 2 là 37,5%.; tăng creatinin máu độ 2 là 0%.

Tác dụng phụ nhiễm trùng: nhiễm trùng kèm giảm bạch cầu hạt độ 4 (8,3%); viêm phổi nặng (6,3%); virus viêm gan B tái hoạt hóa (11,1%).

## **KIẾN NGHỊ**

Trên đây là những bước nghiên cứu ban đầu, còn nhiều hạn chế. Chúng tôi kiến nghị xét nghiệm tìm tái sắp xếp gen MYC và BCL2 ngay lúc chẩn đoán ULBLLT để giúp tiên lượng bệnh, từ đó có thể lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp cho bệnh nhân ./.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ

1. Lưu Hùng Vũ. Ý nghĩa tiên lượng của tái sắp xếp gen MYC, BCL2 và BCL6 ở bệnh nhân u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, CD20(+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP tại BVUB TP.HCM. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2019;2(2):330-336.
2. Lưu Hùng Vũ. Đánh giá kết quả điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa kèm đột biến gen MYC bằng phác đồ R-CHOP tại BVUB TP.HCM. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2019;5:141-146.
3. Lưu Hùng Vũ, Phan Minh Châu, Trần Thị Duy Linh và cộng sự. Ảnh hưởng tiên lượng của phân nhóm tế bào B trung tâm mầm và không trung tâm mầm ở bệnh nhân u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, CD20(+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2020; 5(2):62-68.

## DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Armitage J.O, Gascoyne R.D, Lunning M.A et al. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017;390:298-310.
2. Jaffe E.S, Harris N.L, Stein H et al. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008; 112: 4384-4399.
3. Shaoying L, Ken H.Y and Medeiros J.L. Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Pathology*. 2018; 50(1):74-87.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-cell lymphoma, version 1.2020. [http://www.nccn.org/physician\\_gls](http://www.nccn.org/physician_gls). Accessed May 15, 2020.
5. Armitage J.O, Mauch P.M, Harris N.L et al. Diffuse Large B-cell Lymphoma. In: Armitage JO, Mauch PM, Harris NL. *Non Hodgkin's Lymphomas*, 2<sup>nd</sup> edition. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:304-326.
6. Freedman A.S and Aster J.C. Epidemiology, clinical manifestations, pathology features and diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathology-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-B-cell-lymphoma/>. Published 2018. Accessed June 26, 2018.
7. Friedberg J.W, Fisher R. Large-Cell Lymphoma. In: Canellos GP, Lister TA, Young B. *The Lymphomas*, 2<sup>nd</sup> edition. New York, NY: Saunder Elsevier; 2006:295-303.
8. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-242.

9. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23:4117-4136.
10. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010; 116(12): 2040–2045.
11. Sehn L.H and Gascoynes R.D. Diffuse large B-cell lymphoma: Optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*. 2015;125(1):22-32.
12. Nguyễn Bá Đức. *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị U lympho ác tính không Hodgkin tại bệnh viện K Hà Nội từ 1982-1993*. Luận án Phó tiến sĩ khoa học y dược. 1995. Trường ĐH Y Hà Nội.
13. Nguyễn Bá Đức và cộng sự. Các yếu tố tiên lượng trong điều trị hóa chất U lympho ác tính không Hodgkin. *Tạp chí Y học Thực hành*. 2000;333. Thư viện Quốc Gia.
14. Nguyễn Tuyết Mai. Kết quả điều trị U lympho ác tính không Hodgkin tế bào B có CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP tại bệnh viện K. *Tạp chí Y học Thực hành*. 2013;870(5):20-23.
15. Phạm Xuân Dũng. *Lymphôm không Hodgkin người lớn: dịch tễ, chẩn đoán và điều trị*, Luận án Chuyên Khoa Cấp II ngành Ung thư học. 2005. Trường Đại học Y Dược TP.HCM.
16. Bệnh viện K. Nghiên cứu tiên cứu nhằm đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị bước đầu bệnh u lympho không Hodgkin thể lan tỏa tế bào B lớn bằng hóa chất phác đồ CHOP kết hợp với xạ trị. *Tạp chí Y học Thực hành*, 2006. Thư viện Quốc Gia.

17. Phạm Thị Quế. *Đánh giá kết quả điều trị hóa chất phác đồ R-CHOP trong U lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tại bệnh viện K*. Luận văn thạc sĩ Y học. 2011. Trường Đại học Y Hà Nội.
18. Vũ Đức Bình và cộng sự. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của u lympho không Hodgkin và kết quả điều trị u lympho không Hodgkin tế bào B bằng phác đồ có rituximab. *Tạp chí Y học Thực hành*. 2017. Thư viện Quốc Gia.
19. Lê Thanh Tú và cộng sự. Đánh giá hiệu quả CHOP + rituximab so với CHOP đơn thuần trên BN trẻ tuổi ULBLLT, CD20(+). Tổng kết 6 năm tại BV Truyền máu Huyết học Tp.HCM. *Tạp chí Y học TP.HCM*. Phụ bản, chuyên đề Truyền máu Huyết học. 2011;15(4):194-201.
20. Bùi Lê Cường và cộng sự. Đánh giá kết quả điều trị lymphôm không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20 (+) bằng phác đồ RCHOP. *Tạp chí Y học TP.HCM*. Phụ bản, chuyên đề Truyền máu Huyết học. 2015;19(4):521-525.
21. Lưu Hùng Vũ và Phạm Xuân Dũng. Kết quả theo dõi 10 năm của 39 bệnh nhân u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, CD20(+) tiếp nhận rituximab kèm hóa trị tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2018;1:319-324.
22. Lưu Hùng Vũ và Phạm Xuân Dũng. Phân tích sống thêm 2 năm của hai phân nhóm tế bào B trung tâm mầm và không trung tâm mầm ở bệnh nhân u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, CD20(+) tại BVUB TP.HCM. *Tạp chí Y học TP.HCM*. 2018;467:290-296.
23. Armitage J.O. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma, *Blood*. 2007;110(1):29-36.
24. Global Cancer Observatory. Globocan 2020. <http://www.gco.iarc.fr>. Published 2020. Accessed January 2, 2022.

25. Nguyễn Chân Hùng và cộng sự. Làm nhẹ gánh nặng Ung thư. *Tạp chí Y học TP.HCM*. 2010;14(14):iii-iv.
26. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C et al. Diffuse large B-cell lymphoma, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;87:146-171.
27. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al. DLBCL: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(5):v116-v125.
28. US National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program 1973-2011. <http://www.seer.cancer.gov>. Published 2014. Accessed April 25, 2016.
29. Natkunam Y and Rouse RV. Diffuse Large B-cell Lymphoma. Stanford University School of Medicine. <http://www.surgpathcriteria.stanford.edu>. Published 2017. Accessed May 30, 2017.
30. Nguyen L, Papenhausen P, Shao H et al. The role of c-MYC in B-cell lymphomas: diagnosis and molecular aspects. *Genes*. 2017;8:116.
31. Nie Z, Hu G, Wei G et al. c-MYC is a universal amplifier of expressed gene in lymphocytes and embryonic stem cells. *Cell*. 2012;151:68-79.
32. Rosenthal A and Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. *Blood Rev*. 2017; 31(2):37-42.
33. Obermann E.C, Csato M, Dirnhofer S et al. Aberration of the MYC gene in unselected cases of diffuse large B-cell lymphoma are rare and unpredictable by morphological or immunohistochemical assessment. *J Clin Pathol*. 2009;62(8):754-6.

34. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-Cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol*. 2010;28:3360-3365.
35. Savage K.J, Johnson N.A, Ben-Neria S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-Cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009;119:3533-3537.
36. Pedersen M.O, Gang M.O, Poulson T.S et al. MYC translocation partner gene determines survival of patients with large B-cell lymphoma with MYC or double hit MYC/BCL2 translocations. *Eur J Haematol*. 2014;92:42-48.
37. Landsburg D.J, Falkiewicz M.K, Petrich A.M et al. Sole rearrangement but not amplification of MYC is associated with a poor prognosis in patients with diffuse large B-Cell lymphoma and B-cell lymphoma unclassifiable. *Br J Haematol*. 2016;175(4):631-40.
38. Quesada A.E, Mederios L.J, Desai P.A et al. Increased MYC copy number is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol*. 2017;30(12):1688-97.
39. Ennishi D, Mottok A, Ben-Neria S et al. Genetic profiling of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma determines cell-of-origin-specific clinical impact. *Blood*. 2017;129(20):2760-70.
40. Schuetz J.M, Johnson N.A, Morin R.D et al. BCL2 mutations in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2012;26:1383-90.
41. Winter J.N, Weller E.A, Horning S.J, et al. Prognostic significance of BCL-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or RCHOP: a prospective correlative study. *Blood*. 2006;107(11):4207-13.



42. Akyurek N, Uner A, Benekli M et al. Prognostic Significance of MYC, BCL2 and BCL6 rearrangements in patients with DLBCL treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone plus rituximab. *Cancer*. 2012;4173-4183.
43. Visco C, Tzankov A, Xu-Monette Z.Y, et al. Patients with diffuse large B-cell lymphoma of germinal center origin with BCL2 translocations have poor outcome, irrespective of MYC status: a report from an international DLBCL rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Haematologica*. 2013;98:255-263.
44. Stephen D et Oliver W. Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Related Diseases. In: Litchman MA, Kaushansky K, Prchal JT et al. *Williams Manual of Hematology*, Ninth edition, New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017. E-book.
45. Jungmin J, Changhoon Y, Yongchel A et al. Comparison Between CD20-Negative and CD20-Positive Diffuse Large B Cell Lymphoma: Characteristics and Clinical Outcome. *Blood*. 2010;116:48-91.
46. Katchi T and Liu D. Diagnosis and treatment of CD20 negative B cell lymphoma. *Biomarker Research*; 2017:1-5.
47. Singh R, Dubey A.P, Rathore A et al. Diffuse Large B-cell Lymphoma- Review. *J Med Sci*. 2018;38(4):137-143.
48. Jaffe ES and Pittaluga S. Aggressive B-cell Lymphomas: A Review of New and Old Entities in the WHO Classification. *Hematology*. 2011: 506-514.
49. Sangle N. Lymphoma and Plasma cell neoplasms: B-cell lymphoma subtypes – Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathologyoutlines*. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomadiffuse.html>. Published 2017. Accessed May 30, 2017.

50. Lauren C, Brown P and Casciato DA. Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Manual of Clinical Oncology*, 6<sup>th</sup> edition, New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins;2009:431-470.
51. Cheson B.D, Fisher R.I, Barrington S.F et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin's lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32:3059-3068.
52. Martinez L.Q. It is only about MYC? How to approach the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Hematological oncology*. 2015;33:50-55.
53. Freedman A.S and Aster J.C. Prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *UpToDate*. <http://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-diffuse-large-B-cell-lymphoma>. Published 2018. Accessed June 26, 2018.
54. Rosenwalt A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1937-1947.
55. Hans C.P, Weisenburger D.D, Greiner T.C, et al. Confirmation of molecular classification of DLBCL by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275-282.
56. Armitage J.O. Staging Non-Hodgkin's Lymphoma. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55(6):368-376.
57. Sehn L.H, Berry B, Chhanabhai M et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for pts with DLBCL treated with R-CHOP. *Blood*. 2007; 109(5):1957-1861.
58. Ziepert M, Hansclevler D, Kuhnt E et al. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010; 28:2373.

59. Hedström G, Hagberg O, Jerkeman A et al. The impact of age on survival of diffuse large B-cell lymphoma: a population-base study. *Acta Oncologica*. 2015;54:916-923.
60. Müller C, Murawski N, Martin H et al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. *Blood*. 2012;119:3276-3284.
61. Coutinho R and Gribben J. Biomarker of DLBCL: impact on diagnosis, treatment, and prognosis. *Current Biomarker Findings*. 2013;3:17-34.
62. Sehn L.H, Scott D.W, Chhanabhai M et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*, 2011;29(11):1452-1457.
63. Vaidya R. and Witzig T.E. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Annals of Oncology*. 2014;25:2124-2133.
64. Horning S.J. Biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Meeting Reports*. 2009;3(3):49-50.
65. Li S, Weiss V.L, Wang X.J et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC rearrangement and without BCL2 and BCL6 rearrangement is associated with high P53 expression and a poor prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:253-261.
66. Chaganti S, Illidge T, Barrington S et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2016;174:43-76.
67. Sehn L.H. BCCA Protocol Summary for Treatment of Lymphoma with Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone and Rituximab (CHOP-R). *BCCA Protocol Summary LYCHOP-R*. 2021:1-5.
68. Cheson B.D, Horning S.J, Coiffier B et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol*. 1999;17:1244-1253.

69. Wang L, Li L and Young K.H. New agents and regimens for diffuse large B-cell lymphoma. *J Haematol Oncol*. 2020;13:175-198.
70. Sehn L.H and Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New Engl Med*. 2021;384(9):842-858.
71. Miyazaki K. Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2016;56(2):79-88.
72. Freedman A.S and Friedberg J.W. Initial treatment of advanced stage diffuse large B-cell lymphoma. UpToDate, <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diffuse-large-B-cell-lymphoma/>. Published 2018. Accessed June 26, 2018.
73. Lenz G, Wright G, Dave S.S, et al (2008). Stromal gene signatures in large B-cell lymphomas. *N Engl J Med*, 359, 2313-2323.
74. Wilson W.H, Dunleavy K, Pittaluga S, et al (2008). Pha II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal-center and post-germinal center biomarker. *J Clin Oncol*, 26, 2717-2724.
75. Wilson W.H, Jung S.H, Porcu P, et al (2012). A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtypes. *Haematologica*, 97, 758-765.
76. Johnson N.A, Stacw G.W, Savage K.J et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30:3452-3459.
77. Snuderl M, Kolman O.K, Chen Y.B et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34:327-340.

78. Li S, Lin P, Fayad L.P, et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangement and IGH-BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Mod Pathol*. 2012;25:145-156.
79. Petrich A.M, Gandhi M, Jovanovic B et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcome in double-hit lymphoma: a multiplecenter retrospective analysis. *Blood*. 2014; 124: 2354-2361.
80. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014; 166:891-901.
81. Habermann T.M, Weller E.A, Morisson V.A et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:3121-3127.
82. Common Terminology Criteria for Adverse Events-CTCAE, v3.0. National Cancer Institute. 2006. <http://www.ctep.cancer.gov/docs/ctca>, Accessed March 11, 2021.
83. Kuma V, Shrivastava S.M, Meghal T et al. Recent Advances in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Hematology - Latest Research and Clinical Advances*. IntechOpen. 2018;39-72.
84. Shi Y, Han Y , Yang J et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal and extranodal primary sites origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institute in China. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2019;31(1):152-161.

85. Ting C.Y, Chang K.M, Kuan K.W et al. Clinical Significance of *BCL2*, *C-MYC*, and *BCL6* Genetic Abnormalities, Epstein-Barr Virus Infection, CD5 Protein Expression, Germinal Center B Cell/Non-Germinal Center B-Cell Subtypes, Co-expression of *MYC/BCL2* Proteins and Co-expression of *MYC/BCL2/BCL6* Proteins in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Clinical and Pathological Correlation Study of 120 Patients. *Int. J. Med. Sci.* 2019;16:556-566.
86. Colomo L, Guillermo A.L, Perales M et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2003;101(1):78-84.
87. Yadav C, Ahmad A and Souza V.D. Serum Lactate Dehydrogenase in Non-Hodgkin's Lymphoma: A Prognostic Indicator. *Indian J Clin Biochem.* 2016;31(2):240-242.
88. Huang H, Fan L, Fu D et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-like or CHOP-like regimens: an 8-year experience from a single center. *Ann Palliat Med.* 2020;9(4):1442-1452.
89. Aucoma S.M, Siebert R, Schuurin R, et al. Double hit B-cell lymphomas. *Blood.* 2011;117:2319-2331.
90. Landsburg D.J, Petrich A.M, Abramson J.S et al. Impact of oncogene rearrangement patterns on outcome in patients with double-hit non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*, 2016;122:559-564.
91. Li S, Seegmillar A.C, Lin P et al. B-cell lymphoma with concurrent *MYC* and *BCL2* abnormalities other than translocation behave similarly to *MYC/BCL2* double-hit lymphoma. *Mod Pathol.* 2015; 28: 208-217.
92. Salam D.S.D.A, Thit E.E, Theoh S.H et al. *C-MYC*, *BCL2* and *BCL6* Translocation in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Cases. *Journal of Cancer.* 2020;11:190-198.

93. Ma Z, Niu Z, Cao Y et al. Clinical significance of ‘double-hit’ and ‘double-expression’ lymphomas. *J Clin Pathol*. 2020;73(3):126-138.
94. Zang Y, Wang H, Reng C et al. Correlation Between C-MYC, BCL-2, and BCL-6 Protein Expression and Gene Translocation as Biomarkers in Diagnosis and Prognosis of Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Front Pharmacol*. 2018;9:1497.
95. Connors J. BCCA Protocol Summary for Treatment of Lymphoma with Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone and Rituximab (CHOP-R). *BCCA Protocol Summary LYCHOP-R*, 2006,1-4.
96. Zang X, Fan W, Xia Z.J et al. Use of subsequent PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma patients in complete remission following primary therapy. *Chinese Journal of Cancer*. 2015;34(2):70-78.
97. Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:525-533.
98. Kayamori K, Shono K, Onoda M et al. Efficacy and tolerability of rituximab and reduced-dose cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone therapy for elderly patient with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology*. 2018;24(1):52-59.
99. Bataillard E.J, Cheah C.Y, Maurer M.J et al. Impact of RCHOP dose intensity on survival outcomes in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review, *Blood Advances*. 2021;5(9):2426-2437.
100. Copie-Bergman C, Gaulard P, Leroy K, et al. Immuno-fluorescence in situ hybridization index predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a GELA Study. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5573-5579.

101. Offit K, Lo Coco F, Louie D.C, et al. Rearrangement of the bcl-6 gene as a prognostic marker in diffuse large-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 1994;331:74-80.
102. Sesques P and Johnson N.A. Approach to diagnosis and treatment of high grad B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood.* 2017;129(3):280-288.
103. Landsburg D, Falkiewicz M, Maly J et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol.* 2017;35:2260-2267.
104. Huang S, Nong L, Wang W et al. Prognostic impact of diffuse large B-cell lymphoma with extra copies of MYC, BCL2 and/or BCL6: comparison with double/triple hit lymphoma and double expressor lymphoma. *Diagn Pathol.* 2019;14(1):81.
105. Krull J.E, Wenzl K, Novak A.J et al. Somatic copy number gains in MYC, BCL2, and BCL6 identifies a subset of aggressive alternative-DH/TH DLBCL patients. *Blood Cancer Journal.* 2020;117:1116.
106. Sermer D, Bobillo S, Dogan A et al. Extra copies of MYC, BCL2, and BCL6 and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Advances.* 2020;4(14):3382-3390.
107. Berger M.D, Trelle S, Büchi A.E et al. Impact on survival through consolidation radiotherapy for diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive meta-analysis. *Haematologica.* 2020;105:1-13.
108. Atay S, Barista I, Gundogdu F et al. Rapid-infusion rituximab in lymphoma treatment: 2-years experience in a single institution. *Journal of Oncology Practice.* 2012;8(3):141-143.
109. Tu M, Zhu J and Song Y. Efficacy and safety of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the primary and secondary prevention of chemotherapy-induced neutropenia in patients with lymphoma, *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(15),



110. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, version 2.2020, [http://www.nccn.org/physician\\_gls/](http://www.nccn.org/physician_gls/). Accessed May 15, 2020.
111. Liu W.P, Wang X.P, Zeng W et al. Incidence, clinical characteristics, and outcome of interstitial pneumonia in patients with lymphoma. *Ann Hematol.* 2018;97:133–139.
112. Wang B, Mufti G and Agarwal K. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hematologic disorders. *Heamatologica.* 2019; 104(3):435-443.
113. Myint A, Tong M.J and Beaven S.W. Reactivation of Hepatitic B Virus: A Review of Clinical Guidelines. *Clin Liver Disease.* 2020;15(4):162-167.

## PHỤ LỤC 1: CÁC TIÊU CHUẨN SỬ DỤNG TRONG LUẬN ÁN

*Phụ lục 1.1: Tiêu chuẩn đáp ứng dành cho u lymphô không Hodgkin  
(IWG 1999)*

<b>Loại đáp ứng</b>	<b>Khám lâm sàng</b>	<b>Hạch lymphô</b>	<b>Khối hạch lymphô</b>	<b>Tủy xương</b>
<i>Đáp ứng hoàn toàn</i>	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
<i>Đáp ứng hoàn toàn không chắc chắn</i>	Bình thường Bình thường	Bình thường Bình thường	Bình thường Giảm > 75%	Không xác định Bình thường hoặc không xác định
<i>Đáp ứng một phần</i>	Bình thường Bình thường  Gan, lách giảm kích thước	Bình thường Giảm > 50%  Giảm > 50%	Bình thường Giảm > 50%  Giảm > 50%	Dương tính Không tế bào lymphô ác tính Không tế bào lymphô ác tính
<i>Tái phát/ tiến triển</i>	Gan, lách to hoặc có tổn thương mới	Tổn thương mới hoặc tổn thương cũ tăng kích thước	Tổn thương mới hoặc tổn thương cũ tăng kích thước	Tái xuất hiện tế bào lymphô ác tính

*\* Đánh giá bệnh ổn định khi không đạt ĐUHT/ĐUMP nhưng không tiến triển*

***Phụ lục 1.2: Đánh giá nguy cơ tái phát hệ TKTW***

Tuổi > 60	Nguy cơ thấp: 0-1
LDH tăng	Nguy cơ trung bình: 2-3
Chỉ số ECOG > 1	Nguy cơ cao: 4-6 hay có tổn thương thận/ tuyến thượng thận
Giai đoạn III hay IV	
Tổn thương ngoài hạch > 1	
Tổn thương thận/ tuyến thượng thận	

***Phụ lục 1.3: Quy trình xét nghiệm FISH tìm tái sắp xếp gen MYC, BCL2 và BCL6***

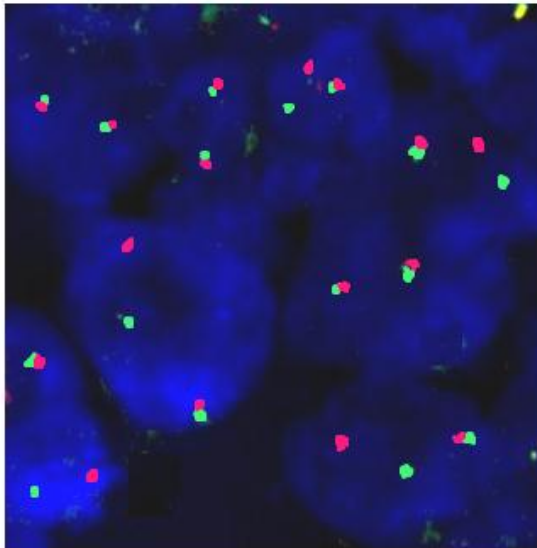
Mượn bloc của bệnh nhân từ Khoa Giải phẫu bệnh BVUB TP.HCM, sau đó gửi bloc qua Trung Tâm Y sinh học phân tử của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

Tiến hành xét nghiệm FISH trên toàn bộ 48 bệnh nhân bằng cách sử dụng 3 đoạn dò (probe) gồm IGH/BCL2 translocation/t(14;18)(q32;q21), BCL6 breakapart/3q27, C-MYC breakapart /8q24 (hãng CytoCell, Cambridge, Anh). Phần mô cố định formalin, nhuộm haematoxylin-eosin để xác định vùng bướu. Mẫu mô dày 4  $\mu\text{m}$  được xử lý và lai hóa với các đoạn dò theo quy trình dưới đây.

Quy trình thực hiện FISH: nướng slide 60°C trong 60 phút, khử paraffin bằng dung dịch xylene và xử lý với proteinase K. Việc xử lý proteinase K có thể lặp lại 2-5 lần cho đến khi nhân tế bào được bộc lộ rõ ra. Nếu vùng tế bào đánh dấu đã đạt tiêu chuẩn (mật độ tế bào đủ dày và nhân tế bào bộc lộ rõ) thì tiến hành lai hóa với đoạn dò. Nhỏ đoạn dò lên vùng tế bào đã đánh dấu, đặt lamelle và dán keo xung quanh -> cho vào máy biến tính ở 77°C trong 7 phút, sau đó cho vào hộp có sẵn giấy làm ẩm và ủ ở 37°C từ 19 – 20 tiếng đồng hồ. Rửa sau lai để loại bỏ các đoạn dò bắt cặp không đặc hiệu, nhuộm nhân tế bào bằng DAPI (4', 6-diamidino-2-phenylindole) và PPD (P-phenylenediamine). Kết quả được phân tích bằng kính hiển vi huỳnh quang BX51 (Olympus, Nhật Bản) với phần mềm Metasystem's ISIS Metafer (Đức).

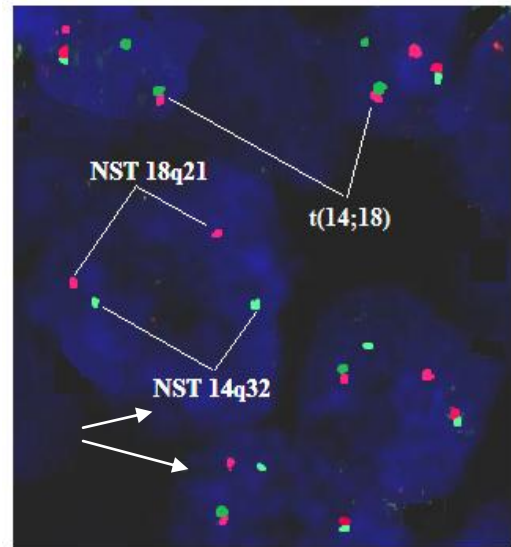
Diễn giải kết quả FISH: phân tích kết quả trên 10 đến 15 vùng tế bào với ít nhất là 50 tế bào. Khi kết luận mẫu bệnh phẩm có tái sắp xếp hoặc chuyển vị nhiễm sắc thể thì đòi hỏi phải có  $\geq 15\%$  tế bào có bất thường. Tùy vào kiểu probe được sử dụng sẽ có các kiểu tín hiệu bình thường và bất thường khác

nhau. Khi xác định tín hiệu có tái sắp xếp đối với đoạn dò breakapart thì khoảng cách giữa 2 tín hiệu xanh và đỏ tách ra phải lớn hơn 2 lần kích thước của tín hiệu



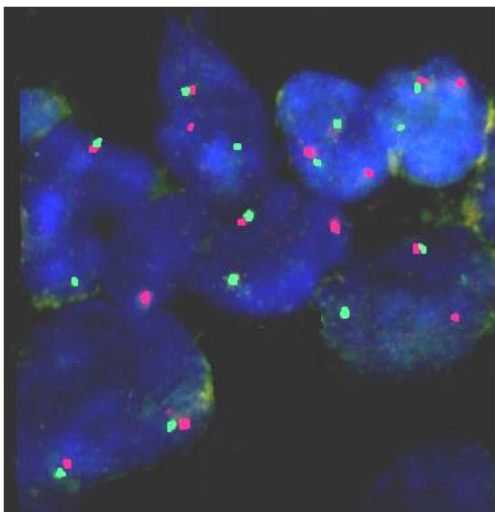
**Tế bào có tái sắp xếp gen *cMYC***

Bệnh nhân Võ Thị L, sinh 1984, kết quả: phát hiện 30% tế bào có tái sắp xếp gen *cMYC* (hai tín hiệu xanh và đỏ tách rời nhau)



**Tế bào có tái sắp xếp *BCL2***

Bệnh nhân Trần Văn P, sinh 1959, kết quả: phát hiện 40% tế bào có chuyển vị  $t(14;18)(q32;q21)$  (hai cặp tín hiệu xanh và đỏ nằm gần nhau)



**Tế bào có tái sắp xếp gen *BCL6***

Bệnh nhân Phạm Thị S, sinh 1982, kết quả: phát hiện 25% tế bào có tái sắp xếp *BCL6* (hai tín hiệu xanh và đỏ tách rời nhau)

**Phụ lục 1.4: Bảng trích dẫn Tiêu chuẩn thuật ngữ thường dùng dành cho các biến cố bất lợi (NCI-Mỹ, phiên bản 3.0, 2006)**

<b>Dị ứng</b>					
<b>Biến cố bất lợi</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>	<b>Độ 5</b>
Phản ứng dị ứng/ quá mẫn	Đỏ mặt hay nổi mẩn đỏ thoáng qua, sốt < 38°C	Mẩn đỏ; đỏ mặt, mề đay; khó thở; sốt do thuốc ≥ 38°C	Co thắt phế quản; nổi mề đay; phù dị ứng; hạ huyết áp; chỉ định thuốc tiêm mạch (TM)	Sốc phản vệ	Tử vong
Viêm mũi dị ứng (nhảy mũi, nghẹt mũi, chảy nước mũi)	Nhẹ, không can thiệp	Trung bình, chỉ định can thiệp	Không có	Không có	Không có
<b>Máu/tủy xương</b>					
<b>Biến cố bất lợi</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>	<b>Độ 5</b>
Giảm bạch cầu (tổng số bạch cầu)	< giới hạn thấp của giá trị bình thường (LLN)-3.0 x10 <sup>9</sup> /L	< 3.0-2.0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 2.0-1.0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L	Tử vong
Giảm bạch cầu hạt (bạch cầu đa nhân trung tính)	< LLN-1.5 x10 <sup>9</sup> /L	< 1.5-1.0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 1.0-0.5 x 10 <sup>9</sup> /L	< 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L	Tử vong
Thiếu máu (Hemoglobin)	< LLN-10 (g/dL)	< 10-8 (g/dL)	< 8-6.5 (g/dL)	< 6.5 (g/dL)	Tử vong
Giảm tiểu cầu	< LLN-75 x	< 75-50 x	< 50-25 x	< 25 x	Tử

(tiêu cầu)	10 <sup>9</sup> /L	10 <sup>9</sup> /L	10 <sup>9</sup> /L	10 <sup>9</sup> /L	vong
<b>Tổng quát tim</b>					
<b>Biến cố bất lợi</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>	<b>Độ 5</b>
Tăng huyết áp	Không triệu chứng, tăng tạm thời (< 24h) huyết áp tâm trương > 20 mmHg hoặc > 150/100, không can thiệp	Có triệu chứng hoặc lặp lại hoặc dai dẳng (> 24h) tăng huyết áp tâm trương > 20 mmHg hoặc > 150/100, chỉ định đơn trị liệu	Điều trị đòi hỏi hơn một loại thuốc hoặc điều trị tăng cường	Di chứng đe dọa sự sống (ví dụ những cơn cao huyết áp kịch phát)	Tử vong
Hạ huyết áp	Khi thay đổi tư thế, không can thiệp	Ngắn (< 24h), sử dụng dịch truyền hoặc điều trị khác, không hậu quả về sinh lý	Điều trị duy trì (> 24h), không có hậu quả về sinh lý	Sốc (ví dụ nhiễm toan, suy chức năng các cơ quan trọng yếu)	Tử vong
Rối loạn chức năng tâm trương thất trái	Phát hiện chẩn đoán không triệu chứng, không can thiệp	Không triệu chứng, chỉ định can thiệp	Suy tim ứ huyết có triệu chứng, đáp ứng với can thiệp	Suy tim ứ huyết kháng trị, khó kiểm soát, can thiệp bằng thiết bị hỗ trợ tim hoặc chỉ định ghép tim	Tử vong
Rối loạn chức năng tâm thu	Không triệu chứng, phân	Không triệu chứng,	Suy tim ứ huyết có	Suy tim ứ huyết	Tử vong

thất trái	suất tổng máu thất trái (EF) < 60-50%	EF < 50-40%	triệu chứng, đáp ứng với can thiệp, EF < 40-20%	kháng trị, khó kiểm soát, can thiệp bằng thiết bị hỗ trợ tim hoặc chỉ định ghép tim	
<b>Triệu chứng toàn thân</b>					
<b>Biến cố bất lợi</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>	<b>Độ 5</b>
Rùng mình/ớn lạnh	Nhẹ	Trung bình, chỉ định morphin/dẫn xuất morphin	Nặng hoặc kéo dài, không đáp ứng với opioid	Không có	Không có
<b>Da</b>					
<b>Biến cố bất lợi</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>	<b>Độ 5</b>
Rụng tóc/lông (da đầu hay da cơ thể)	Tóc/lông thưa thớt hoặc rụng từng đám	Rụng hoàn toàn	Không có	Không có	Không có
Phản ứng tại chỗ tiêm/thay đổi do thoát mạch	Đau, ngứa, đỏ da	Đau hoặc sưng tấy, phản ứng viêm hoặc viêm tĩnh mạch	Loét hoặc hoại tử nặng, chỉ định can thiệp phẫu thuật	Không có	Không có
<b>Đường tiêu hóa</b>					
<b>Biến cố bất lợi</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>	<b>Độ 5</b>
Táo bón	Triệu chứng thỉnh thoảng/không liên	Triệu chứng dai dẳng với thường xuyên	Triệu chứng làm ảnh hưởng	Hậu quả đe dọa sự sống (ví dụ tắc	Tử vong



	tục, đôi khi sử dụng chất làm mềm phân, thuốc nhuận trường, thay đổi chế độ ăn /thụt tháo	sử dụng thuốc nhuận trường hoặc thụt tháo	hoạt động sống hằng ngày; cần chỉ định xổ ruột thường xuyên	ruột, bệnh dài đại tràng do độc tính hóa chất)	
Tiêu chảy	Tăng < 4 lần đi tiêu trong ngày nhiều hơn bình thường, hoặc tăng nhẹ lượng phân ở hậu môn nhân tạo so với bình thường	Tăng 4-6 lần đi tiêu trong ngày, hoặc tăng vừa lượng phân ở hậu môn nhân tạo so với bình thường; không ảnh hưởng hoạt động sống hằng ngày; chỉ định dịch truyền TM < 24h	Tăng > 7 lần đi tiêu trong ngày, tăng nhiều lượng phân ở hậu môn nhân tạo so với bình thường; ảnh hưởng hoạt động sống hằng ngày; chỉ định dịch truyền TM $\geq$ 24h, nhập viện	Hậu quả đe dọa sự sống	Tử vong
Buồn nôn	Mất cảm giác ngon miệng nhưng không thay đổi thói quen ăn uống	Giảm ăn uống qua đường miệng nhưng không giảm cân, mất nước hoặc suy dinh dưỡng; chỉ định dịch	Năng lượng thức ăn đường miệng hoặc dịch truyền đưa vào không đủ; đặt sond nuôi	Hậu quả đe dọa sự sống	Tử vong

		truyền TM < 24h	ăn, chỉ định dịch truyền $\geq$ 24h		
Nôn	1 lần/24h	2-5 lần/24h, chỉ định dịch truyền TM < 24h	> 6 lần/24h, chỉ định dịch truyền TM $\geq$ 24h	Hậu quả đe dọa sự sống	Tử vong
<b>Chuyển hóa</b>					
<b>Biến cố bất lợi</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>	<b>Độ 5</b>
Tăng ALT/SGPT huyết thanh (glutamic pyruvic transaminase)	> giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN) -2,5 x ULN	> 2,5 - 5 x ULN	> 5 - 20 x ULN	> 20 x ULN	Không có
Tăng AST/SGOT huyết thanh (glutamic oxaloacetic transaminase)	> ULN -2,5 x ULN	> 2,5 - 5 x ULN	> 5 - 20 x ULN	> 20 x ULN	Không có
Tăng bilirubin máu (bilirubin toàn phần)	> ULN -1,5 x ULN	> 1,5 - 3 x ULN	> 3 - 10 x ULN	> 10 x ULN	Không có
Chú ý: vàng da không phải là một biến cố bất lợi, có thể là biểu hiện của rối loạn chức năng gan/suy gan hoặc tăng bilirubin. Nếu vàng da kết hợp với tăng bilirubin thì phân độ bilirubin					
Tăng creatinin huyết thanh (creatinine)	> ULN -1,5 x ULN	> 1,5 - 3 x ULN	> 3 - 6 x ULN	> 6 x ULN	Tử vong

<b>Thần kinh</b>					
<b>Biến cố bất lợi</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>	<b>Độ 5</b>
Bệnh lý thần kinh cảm giác	Không triệu chứng, giảm phản xạ gân cơ sâu hoặc dị cảm (bao gồm thấy rần như kiến bò) nhưng không ảnh hưởng đến chức năng	Thay đổi cảm giác hoặc dị cảm (bao gồm thấy rần như kiến bò), ảnh hưởng chức năng nhưng không ảnh hưởng đến hoạt động sống hằng ngày	Thay đổi cảm giác hoặc dị cảm, ảnh hưởng đến hoạt động sống hằng ngày	Hết làm gì được	Tử vong
<b>Hội chứng</b>					
<b>Biến cố bất lợi</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>	<b>Độ 5</b>
Hội chứng ly giải u	Không có	Không có	Hiện diện	Không có	Tử vong
<b>Nhiễm trùng</b>					
<b>Biến cố bất lợi</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>	<b>Độ 5</b>
Sốt giảm bạch cầu hạt (sốt $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ và số lượng bạch cầu đa nhân trung tính-ANC $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ), lâm sàng sốt không	Không có	Không có	Hiện diện	Hậu quả đe dọa sự sống (ví dụ sốt nhiễm trùng, hạ huyết áp, nhiễm	Tử vong

rõ nguồn gốc và không có kết quả vi trùng học				toan, hoại tử)	
Nhiễm trùng kèm giảm bạch cầu hạt độ 3-4 (ANC < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L), có kết quả vi trùng học	Không có	Khu trú, chỉ định can thiệp kháng sinh tại chỗ	Chỉ định kháng sinh phổ rộng TM, kháng nấm, kháng virút, chụp X quang	Hậu quả đe dọa sự sống (ví dụ sốc nhiễm trùng, hạ huyết áp, nhiễm toan, hoại tử)	Tử vong
Viêm gan siêu vi	Hiện diện: transaminase và chức năng gan bình thường	Transaminase bất thường; chức năng gan bình thường	Triệu chứng của rối loạn chức năng gan; xơ gan qua sinh thiết; suy gan còn bù	Suy gan mất bù (ví dụ ascites, rối loạn đông máu, bệnh não-gan, hôn mê)	Tử vong
Nhiễm trùng đặc hiệu khác (phôi...)	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Đe dọa sự sống	Tử vong

**PHỤ LỤC 2: ĐƠN TÌNH NGHUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU –  
PHIẾU GHI NHẬN – DANH SÁCH BỆNH NHÂN**

**ĐƠN TÌNH NGHUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

Tôi, .....

Xác nhận rằng:

Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu “**Nghiên cứu điều trị u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP**” tại

.....

..... Phiên bản ....., ngày ...../...../..... , .....

trang) và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này.

Tôi đã có thời gian và cơ hội cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.

Tôi hiểu rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.

Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu):

**Có**

**Không**

**Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu này**

Ký tên người tham gia

Ngày..... tháng ..... năm 20

BỆNH VIỆN UNG BUỚU

Ngày lấy thông tin: .....

KHOA NỘI HUYẾT HỌC. HẠCH

## PHIẾU GHI NHẬN

**U lymphô tế bào B lớn lan tỏa, CD20 (+) >=16 tuổi**

### I. PHẦN HÀNH CHÁNH

Họ tên bệnh nhân: ..... Nam  Nữ

Năm sinh: ..... Số hồ sơ: .....

Địa chỉ thường trú: ..... Số ĐT: .....

Họ tên người liên lạc (nếu có): ..... Số ĐT: .....

Ngày vào viện: .....

### II. PHẦN CHUYÊN MÔN

1. Lý do vào viện:.....

#### 2. Bệnh sử:

– Thời gian khởi bệnh: ..... tháng

– Triệu chứng đầu tiên:

+ Hạch ngoại vi to

+ Triệu chứng khác  .....

– Triệu chứng toàn thân

\* Sốt: có  không  (từ đây nếu **không ghi nhận** thì đánh dấu không)

\* Đổ mồ hôi đêm: có  không

\* Sụt cân: có  không

\* Đau (hạch/bụng/xương/khác): có  không

#### 3. Tiền căn:

– Bệnh lý nội khoa đi kèm: THA  ĐTĐ típ II  Viêm loét dạ dày

Hp(+)  không gì lạ

– Gia đình có người thân bị bệnh u lymphô: có  không

#### 4. Khám lâm sàng:

- Chỉ số hoạt động cơ thể: KPS 100 (ECOG 0)  KPS 80-90 (ECOG 1)
- Các vị trí tổn thương trên lâm sàng
  - Hạch cổ: có  không
  - Hạch nách: có  không
  - Hạch bẹn: có  không
  - Hạch khuỷu: có  không
  - Mass ổ bụng: có  không
  - Lách to: có  không
  - Gan to: có  không
  - Hội chứng đi kèm: HC trung thất  Phù 2 chi dưới  Thiếu máu  Không

#### 5. Giải phẫu bệnh:

- Hình thái học: u lymphô tế bào lớn lan tỏa
- HMMD:
  - \* CD3: âm  dương
  - \* CD5: âm  dương
  - \* CD10: âm  dương
  - \* BCL6: âm  dương
  - \* CD20: âm  dương
  - \* BCL2: âm  dương
  - \* CYCLIN D1: âm  dương
  - \* MUM1: âm  dương
  - \* Ki-67: âm  dương  %
  - \* MYC : âm  ..... dương  %
- Kết luận: U lymphô tế bào B lớn lan tỏa, CD20 (+) trung tâm mầm   
không/hậu trung tâm mầm

## 6. FISH:

- TSX MYC: không  có .....%
- TSX BCL2: không  có .....%
- TSX BCL6: không  có .....%

## 7. Cận lâm sàng:

- TPTTBM: số lượng tuyệt đối lymphocyte /mm<sup>3</sup> (1,2 – 3,2 x10<sup>3</sup>)
- Tủy đồ: bình thường  xâm nhập tủy  (lymphocyte/lymphoblast %)
- Siêu âm: có hạch ổ bụng  có tổn thương tạng  bình thường
- X-quang phổi thẳng: có hạch trung thất  có tổn thương phổi   
bình thường
- Nội soi tai mũi họng: có tổn thương đại thể (amidan/ vòm hầu/ đáy lưỡi) và GPB (+) có tổn thương đại thể nhưng GPB (-)  bình thường
- CT scan đầu cổ-ngực-bụng: có hạch ổ bụng  có hạch trung thất  có tổn thương ngoài hạch .....  không có tổn thương
- Nội soi đường tiêu hóa: có tổn thương đại thể (dạ dày/đại, trực tràng) và GPB(+) có tổn thương đại thể nhưng GPB (-)  có kèm Hp (+)   
không thử Hp   
bình thường  không thực hiện
- MRI hệ TKTW: có tổn thương não .....  tổn thương màng não   
tổn thương tủy sống .....  bình thường  không thực hiện
- LDH:..... U/L (130-230)
- AST: ..... U/L (5-40)      ALT: ..... U/L (5-40)
- Creatinin/máu: ..... μmol/L (45-127)
- Siêu âm tim: EF =..... %;      ECG: .....
- Đường huyết: ..... mmol/L (3,9-6,4)
- HIV (-)  HIV (+) → loại
- HCV (-)  HCV (+)  → loại
- HbsAg (-), anti HBc (-)       HbsAg (+), anti HBc (+)



HbsAg (-), anti HBc total/IgG (+)  → HBV-DNA = \_\_\_\_\_ copies/mL

**8. Xếp giai đoạn – tiên lượng:**

– Xếp giai đoạn: gđ I  gđ II  gđ III  gđ IV

– Triệu chứng B: có  không

– Số vị trí tổn thương ngoài hạch E: .....

– Chỉ số tiên lượng quốc tế: ..... nguy cơ

Tuổi  $\geq 60$

ECOG  $\geq 1$  (KPS  $\leq 70$ )

Giai đoạn III, IV

Vị trí tổn thương ngoài hạch  $\geq 2$

LDH tăng

**9. Điều trị:**

– Hóa trị R-CHOP x 6 chu kỳ  không đủ 6 chu kỳ  ..... chu kỳ

– Đánh giá đáp ứng sau 2 chu kỳ: khám LS + SA bụng, X-quang phổi/CT scan

CR  PR  SD  PD

– Đánh giá đáp ứng sau 6 chu kỳ: khám LS + SA bụng, X-quang phổi/CT scan

CR  PR  SD  PD

– Đánh giá độc tính hóa trị:

	Chu kỳ 1	Chu kỳ 2	Chu kỳ 3	Chu kỳ 4	Chu kỳ 5	Chu kỳ 6
Neutrophil (/mm <sup>3</sup> )						
Hb (g/dL)						
TC n(/mm <sup>3</sup> )						
AST (U/L)						
ALT (U/L)						
Creatinin ( $\mu$ mol/L)						
Rối loạn TK ngoại vi						
EF (siêu âm tim)						
Nôn ói (số lần)						

\* Tác dụng phụ trong khi truyền:

Sốt  Đỏ mặt  Đau tại chỗ  Đau toàn thân  Ngứa da   
Tăng/hạ huyết áp  Khó thở/co thắt khí phế quản

\* Biện chứng:

- Thoát mạch
- Sốt giảm bạch cầu hạt  chu kì mấy?... số lượng BCDNTT?.....  
Kháng sinh sử dụng ..... ; số ngày sử dụng: .....

Có phòng ngừa giảm bạch cầu hạt trước đó: có  không

Cấy đàm  dương  kết quả .....  
âm

Cấy máu  dương  kết quả .....  
âm

- Nhiễm trùng cơ quan/Viêm phổi: có  không
- Viêm gan siêu vi B tái hoạt hóa: có  không
- Suy tim: có  không

\* Liều sử dụng/ liều lý thuyết: ...../100 liều.

### 10. Tình trạng bệnh nhân:

Ngày theo dõi gần nhất: .....

Sống

Chết  (ngày.....tháng .....năm .....) Do bệnh u lympho

NN khác

Bệnh ổn định

Bệnh tái phát  (ngày.....tháng .....năm .....)

Điều trị tái phát:

- Điều trị bước 2  không điều trị
- Phác đồ cứu vớt: ..... x ..... chu kỳ
- Đáp ứng:

CR

PR

SD

PD