

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN VĂN HÙNG

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B
TÁI PHÁT BẰNG PHÁC ĐỒ GDP VÀ GHÉP TẾ BÀO
GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

NGUYỄN VĂN HÙNG

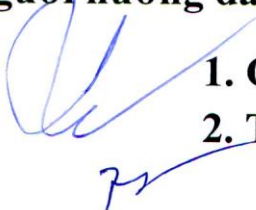
**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B
TÁI PHÁT BẰNG PHÁC ĐỒ GDP VÀ GHÉP TẾ BÀO
GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN**

Chuyên ngành : Huyết học – Truyền máu

Mã số : 62720151

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học



1. GS.TS. Phạm Quang Vinh

2. TS. Nguyễn Tuấn Tùng

HÀ NỘI – 2021

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành bản luận án này, tôi xin chân thành cảm ơn tới: Ban giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học, Bộ môn Huyết học - Truyền máu trường Đại học Y Hà Nội. Đảng ủy, Ban lãnh đạo Bệnh viện Bạch Mai, Ban lãnh đạo trung tâm Huyết học và Truyền máu đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi học tập và nghiên cứu trong suốt 5 năm qua.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới GS.TS. Phạm Quang Vinh là người thầy dẫn dắt tôi từ khi còn là sinh viên, thầy luôn động viên, trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng cảm ơn sâu sắc tới TS. Nguyễn Tuấn Tùng - Giám đốc trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai một người thầy, người anh đã luôn định hướng, động viên và tận tình chỉ bảo tôi.

Tôi xin chân thành cảm ơn tập thể các Bác sỹ, Điều dưỡng, Kỹ thuật viên trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai, những người đã tạo điều kiện, giúp đỡ tôi trong quá trình làm việc, học tập, thu nhập số liệu.

Tôi xin gửi tới toàn thể các thầy cô, anh chị và các bạn đồng nghiệp lời biết ơn chân thành về những tình cảm và sự giúp đỡ quý báu mà mọi người đã dành cho tôi trong suốt những năm qua.

Tôi xin được nói lời cảm ơn đến bố, mẹ đã sinh ra và dưỡng dục tôi trưởng thành, cảm ơn vợ và các con yêu đã luôn gần gũi, động viên và cũng là động lực để tôi phấn đấu vươn lên. Xin cảm ơn các anh, chị, em, các cháu đã luôn động viên tôi phấn đấu trong học tập và trong cuộc sống.

Hà Nội, ngày 06 tháng 12 năm 2021

Nguyễn Văn Hưng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Văn Hưng, nghiên cứu sinh Trường Đại Học Y Hà Nội, chuyên ngành Huyết học - Truyền máu khóa 34, xin cam đoan:

1. Đây là Luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Phạm Quang Vinh và TS. Nguyễn Tuấn Tùng.

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, khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 06 tháng 12 năm 2021

Người viết cam đoan

Nguyễn Văn Hưng

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. BỆNH U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN	3
1.1.1. Định nghĩa.....	3
1.1.2. Dịch tễ.....	3
1.1.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh	3
1.1.4. Đặc điểm lâm sàng.....	4
1.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng	6
1.1.6. Phân loại u lympho ác tính không Hodgkin	7
1.1.7. Chẩn đoán giai đoạn	12
1.1.8. Yếu tố tiên lượng	12
1.1.9. Điều trị u lympho ác tính không Hodgkin.....	13
1.1.10. Đánh giá đáp ứng điều trị	17
1.2. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TRONG ĐIỀU TRỊ U LYMPHO	
ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN	18
1.2.1. Lịch sử ghép tế bào gốc tạo máu	18
1.2.2. Nguyên lý ghép tế bào gốc tạo máu.....	19
1.2.3. Chỉ định ghép tế bào gốc trong u lympho ác tính không Hodgkin	20
1.2.4. Nguồn tế bào gốc cho ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.....	21
1.2.5. Điều kiện hóa trước ghép tế bào gốc tạo máu	23
1.2.6. Truyền tế bào gốc tạo máu cho người bệnh.....	24
1.2.7. Theo dõi sau ghép tế bào gốc tạo máu tự thân	25
1.2.8. Đánh giá mọc mảnh ghép	25
1.2.9. Các biến chứng hay gặp sau ghép tế bào gốc tạo máu	26
1.3. U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN TÁI PHÁT	27
1.3.1. Khái niệm u lympho ác tính không Hodgkin tái phát.....	27

1.3.2. Đặc điểm của u lympho ác tính không Hodgkin tái phát	28
1.3.3. Điều trị u lympho ác tính không Hodgkin tái phát.....	30
1.3.4. Một số nghiên cứu về điều trị u lympho không Hodgkin tái phát...	33
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	39
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	39
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn người bệnh	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	41
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	41
2.2.2. Công thức tính cỡ mẫu.....	41
2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	41
2.3. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU.....	41
2.3.1. Các thông số nghiên cứu.....	41
2.3.2. Các bước nghiên cứu	43
2.3.3. Các tiêu chí đánh giá.....	52
2.3.4. Vật liệu nghiên cứu.....	57
2.3.5. Phương tiện, dụng cụ nghiên cứu	58
2.3.6. Các kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu.....	58
2.4. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH KẾT QUẢ.....	60
2.4.1. Cách mô tả kết quả.....	60
2.4.2. So sánh các kết quả.....	60
2.5. ĐẠO ĐỨC CỦA NGHIÊN CỨU.....	60
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	61
3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGƯỜI BỆNH NGHIÊN CỨU	62
3.1.1. Phân bố theo độ tuổi	62
3.1.2. Phân bố theo giới tính.....	62
3.1.3. Phân bố theo thể bệnh.....	63

3.1.4. Quá trình điều trị ban đầu (trước tái phát) và thời gian tái phát.....	64
3.1.5. Chẩn đoán giai đoạn, chỉ số tiên lượng quốc tế thời điểm tái phát	65
3.1.6. Triệu chứng lâm sàng thời điểm tái phát.....	65
3.1.7. Một số chỉ số xét nghiệm huyết học thời điểm tái phát.....	66
3.1.8. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch thời điểm tái phát	67
3.1.9. Các chỉ số xét nghiệm hóa sinh và vi sinh thời điểm tái phát	68
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ, TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ GDP VÀ PHƯƠNG PHÁP GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN.....	69
3.2.1. Kết quả điều trị chung.....	69
3.2.2. Thay đổi triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng sau 2 chu kỳ điều trị	71
3.2.3. Kết quả điều trị tiếp sau 2 chu kỳ của hai nhóm.....	72
3.2.4. Thời gian sống thêm sau điều trị	77
3.2.5. Tác dụng không mong muốn	78
3.3. ẢNH HƯỞNG CỦA MỘT SỐ YẾU TỐ TỚI KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ GDP VÀ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN.....	83
3.3.1. Ảnh hưởng một số yếu tố tới kết quả điều trị của phác đồ GDP....	83
3.3.2. Ảnh hưởng của một số yếu tố đến kết quả GTBG tạo máu tự thân ..	104
Chương 4 BÀN LUẬN	105
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGƯỜI BỆNH NGHIÊN CỨU... ..	105
4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới.....	105
4.1.2. Đặc điểm phân bố theo thể bệnh u lympho không Hodgkin nhóm nghiên cứu	106
4.1.3. Quá trình điều trị trước tái phát	108
4.1.4. Giai đoạn lâm sàng, chỉ số tiên lượng quốc tế IPI.....	108
4.1.5. Triệu chứng lâm sàng	110
4.1.6. Triệu chứng cận lâm sàng.....	111

4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ, TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ GDP VÀ PHƯƠNG PHÁP GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN.....	114
4.2.1. Kết quả điều trị chung.....	114
4.2.2. Thay đổi về lâm sàng, cận lâm sàng trước và sau 2 chu kỳ điều trị...	118
4.2.3. Kết quả điều trị hóa chất và ghép tế bào gốc tiếp tục sau 2 chu kỳ	118
4.2.4. Thời gian sống thêm của nhóm không ghép tế bào gốc	125
4.2.5. Tác dụng không mong muốn	126
4.3. MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ GDP VÀ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN ...	130
4.3.1. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị bằng phác đồ GDP	130
4.3.2. Ảnh hưởng của một số yếu tố đến kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân	139
KẾT LUẬN	140
KIẾN NGHỊ	142
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tên tiếng Anh	Tên tiếng việt
AST	: Enzyme Alanin transaminase	Men Alanin transaminase
ALT	: Enzyme Aspartate transaminase	Men Aspartate transaminase
BỒĐ	: Stable disease	Bệnh ổn định
BT	: Normal	Bình thường
CD	: Cluster of Differentiation	Cụm biệt hóa
CHOP	: CHOP regimen	Phác đồ CHOP
DLBCL	: Diffuse large B-cell lymphoma	U lympho tế bào B lớn lan tỏa
ĐUHT	: Complete response	Đáp ứng hoàn toàn
ĐUMP	: Partial response	Đáp ứng một phần
FLIPI	: Follicular Lymphoma International Prognostic Index	Chỉ số tiên lượng quốc tế cho u lympho thể nang
GCB	: Germinal center B-cell	Tế bào B tâm mầm
Non-GCB	: Non - Germinal center B-cell	Tế bào B không tâm mầm
G-CSF	: Granulocyte colony-stimulating factor	Yếu tố tăng trưởng dòng bạch cầu hạt
GTBG	: Bone marrow transplantation	Ghép tế bào gốc
HGB	: Hemoglobin	Nồng độ Hemoglobin
IPI	: International Prognostic Index	Chỉ số tiên lượng quốc tế
LDH	: Lactate dehydrogenase	Lactate dehydrogenase
MBH	: Histopathology	Mô bệnh học
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network	Mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia (Mỹ)
NB	: Patient	Người bệnh
NST	: Chromosome	Nhiễm sắc thể
SLBC	: White blood cell count	Số lượng bạch cầu
SLHC	: Red blood cell count	Số lượng hồng cầu
SLTC	: Platelet count	Số lượng tiểu cầu
TBG	: Stem cells	Tế bào gốc
TCYT	: World Health Organization	Tổ chức y tế thế giới
ULAKH	: Non Hodgkin lymphoma	U lympho ác tính không Hodgkin
XN	: Test	Xét nghiệm
WF	: Working Formulation	Công thức thực hành

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Bảng phân loại u lympho theo TCYTTG năm 2016	10
Bảng 1.2. Tiêu chuẩn để điều trị u lympho theo GELF và BNLI.....	14
Bảng 1.3. Kết quả điều trị DLBCL bằng phác đồ R - ICE và R - DHAP	33
Bảng 1.4. So sánh kết quả điều trị phác đồ GDP và một số phác đồ khác	34
Bảng 2.1. Đánh giá toàn trạng theo thang điểm ECOG.....	43
Bảng 2.2. Xếp loại giai đoạn theo Ann-Arbor	45
Bảng 2.3. Bảng phân nhóm nguy cơ	46
Bảng 2.4. Bảng phân nhóm nguy cơ với u lympho thể nang.....	46
Bảng 2.5. Phác đồ GDP và cách dùng thuốc	47
Bảng 2.6. Phác đồ điều kiện hóa và cách dùng thuốc.....	50
Bảng 2.7. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo NCCN 2014	53
Bảng 2.8. Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng	56
Bảng 2.9. Đánh giá tác dụng không mong muốn đối với hệ tạo máu.....	57
Bảng 2.10. Tác dụng không mong muốn trên gan và thận	57
Bảng 2.11. Giá trị bình thường một số chỉ số tế bào máu	59
Bảng 2.12. Thiếu máu và xếp loại các mức độ thiếu máu	59
Bảng 3.1. Phân bố về tuổi của nhóm người bệnh nghiên cứu	62
Bảng 3.2. Phân bố thể bệnh ULAKH tế bào B theo TCYTTG 2008	63
Bảng 3.3. Phân bố người bệnh theo giai đoạn bệnh và theo chỉ số tiên lượng quốc tế	65
Bảng 3.4. Triệu chứng lâm sàng nhóm người bệnh nghiên cứu	65
Bảng 3.5. Tình trạng xâm lấn tủy xương	66
Bảng 3.6. Một số chỉ số tế bào máu ngoại vi	67
Bảng 3.7. Kết quả xét nghiệm hóa mô miễn dịch của 61 người bệnh	67
Bảng 3.8. Một số chỉ số xét nghiệm hóa sinh	68
Bảng 3.9. Kết quả điều sau 2 chu kỳ và kết thúc điều trị.....	69
Bảng 3.10. Tỷ lệ đáp ứng sau 2 chu kỳ và kết thúc điều trị theo thể bệnh	70

Bảng 3.11. Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP của nhóm không ghép tế bào gốc tạo máu tự thân	73
Bảng 3.12. Một số đặc điểm của nhóm người bệnh GTBG tự thân	74
Bảng 3.13. Một số đặc điểm về huy động và thu gom TBG CD34+.....	75
Bảng 3.14. Thời gian mọc mảnh ghép, nằm viện, và sử dụng G-CSF	76
Bảng 3.15. Kết quả điều trị 30 ngày sau GTBG	76
Bảng 3.16. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng theo chu kỳ điều trị	78
Bảng 3.17. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu theo chu kỳ điều trị ..	79
Bảng 3.18. Tác dụng không mong muốn trên gan và thận theo chu kỳ điều trị ...	80
Bảng 3.19. Triệu chứng lâm sàng trong và sau khi điều kiện hóa	81
Bảng 3.20. Độc tính của phác đồ điều kiện hóa đối với hệ tạo máu.....	81
Bảng 3.21. Độc tính với chức năng gan và chức năng thận	82
Bảng 3.22. Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP giữa các nhóm tuổi	83
Bảng 3.23. Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ GDP với giới tính.....	85
Bảng 3.24. So sánh tỷ lệ đáp ứng với thời gian tái phát	86
Bảng 3.25. Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP theo giai đoạn bệnh	88
Bảng 3.26. Tỷ lệ đáp ứng với triệu chứng B.....	90
Bảng 3.27. Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ GDP với chỉ số IPI	92
Bảng 3.28. Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP theo nồng độ LDH.....	94
Bảng 3.29. Tỷ lệ đáp ứng với nồng độ Ferritin.....	96
Bảng 3.30. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với dấu ấn BCL6 ...	102
Bảng 3.31. Thời gian sống thêm với biểu hiện gen kép	103
Bảng 3.32. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ trung bình sau điều trị theo một số yếu tố tiên lượng	104
Bảng 4.1. Kết quả điều trị DLBCL tái phát/dai dẳng	115
Bảng 4.2. Kết quả điều trị DLBCL bằng phác đồ R - ICE và R - DHAP	116
Bảng 4.3. Kết quả điều trị trên thể bệnh DLBCL tái phát/dai dẳng	117
Bảng 4.4. Kết quả huy động và thu gom tế bào gốc trong một số nghiên cứu..	121
Bảng 4.5. Thời gian mọc mảnh ghép trong một số nghiên cứu.....	124

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố người bệnh theo giới tính	62
Biểu đồ 3.2. Xếp dưới nhóm thể bệnh DLBCL theo lược đồ Hans	64
Biểu đồ 3.3. Phân bố người bệnh nghiên cứu theo thời gian tái phát	64
Biểu đồ 3.4. Các tổn thương nguyên phát ngoài hạch	66
Biểu đồ 3.5. Thay đổi triệu chứng hạch to và tổn thương ngoài hạch	71
Biểu đồ 3.6. Thay đổi về một số chỉ số cận lâm sàng.....	72
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ ..	77
Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ người bệnh có nhiễm trùng	82
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm với nhóm tuổi	84
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm với giới tính	85
Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm theo thời gian tái phát.....	87
Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm với giai đoạn bệnh	89
Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm với triệu chứng B.....	91
Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm với chỉ số tiên lượng quốc tế IPI	93
Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm với nồng độ LDH	95
Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm với chỉ số Ferritin	97
Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm theo mức độ đáp ứng.....	98
Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm với dưới nhóm tâm mầm, không tâm mầm..	99
Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm với dấu ấn CD10	100
Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm với dấu ấn CD5.....	101
Biểu đồ 3.21. Thời gian sống thêm với dấu ấn BCL6	102

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Lược đồ Hans	9
------------------------------	---

ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) là nhóm bệnh lý ác tính của hệ bạch huyết, thường gặp là u lympho tế bào lympho B. ULAKH có triệu chứng lâm sàng đa dạng với đặc trưng là sự tiến triển lan rộng bất thường của hệ thống hạch bạch huyết, ngoài ra bệnh còn có thể khởi phát ở ngoài hệ thống hạch như ở dạ dày, ruột, phổi, xương, vú, da, tinh hoàn...[1], [2]. Theo báo cáo của tổ chức nghiên cứu ung thư trên thế giới (GLOBOCAN) năm 2020, tỷ lệ mắc mới là 19,81/100.000 dân đứng thứ 12 trong số các ung thư, ở Việt Nam tỷ lệ mắc mới là 10,07/100.000 (3725 ca) đứng thứ 13 [3].

Bệnh được Thomas Hodgkin mô tả từ năm 1890. Xuyên suốt chiều dài lịch sử đã có rất nhiều bảng phân loại ra đời đặc biệt là trong 2 thập niên gần đây, đủ thấy việc phân loại mô bệnh học trong ULAKH là rất phức tạp và đa dạng. Đến năm 2001, Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG) mới thống nhất và giới thiệu bảng phân loại ULAKH dựa trên nền tảng của bảng phân loại của châu Âu và Mỹ (The Revised European American Lymphoma Classification - REAL) [4]. Bảng phân loại này được cập nhật lại vào các năm 2008 và 2016.

Nhờ vào sự tiến bộ trong phân loại ULAKH và những nghiên cứu mức độ phân tử giúp các nhà khoa học tìm ra và ứng dụng nhiều thuốc mới có hiệu quả cao vào điều trị ULAKH, nổi bật nhất đó là Rituximab. Có thể nói sự ra đời của Rituximab đã mở ra kỷ nguyên mới trong điều trị ULAKH tế bào B; sự kết hợp giữa Rituximab với phác đồ CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisolone) làm tăng thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ trung bình lên 4 năm [5]. Tuy vậy, cho đến nay vẫn chưa có phương pháp nào chữa khỏi hẳn bệnh ULAKH, bệnh sẽ tái phát trong khoảng thời gian từ 2 đến 5 năm, với tỷ lệ khoảng 30-40% ở thể bệnh hay gặp nhất là thể tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) [6], [7]. Giai đoạn này, bệnh rất khó điều trị, tỷ lệ đáp ứng thấp, thời gian sống thêm ngắn.

Ghép tế bào gốc (GTBG) tạo máu tự thân đã chứng minh được hiệu quả trong điều trị ULAKH tái phát. Tuy nhiên, để có thể tiến hành GTBG tạo máu

tự thân thì trước tiên người bệnh phải được điều trị bằng hóa trị liệu, đạt được đáp ứng một phần trở lên và thu đủ lượng tế bào gốc (TBG) tạo máu cần thiết. Một số phác đồ đa hóa trị liệu có bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20 thường hay được sử dụng để điều trị giai đoạn này như: DHAP (Dexamethasone, High-dose Ara-C, Cisplatin), ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide), ESHAP (Etoposide, Methylprednisolone, High-dose Ara-C, Cisplatin)... các phác đồ này chưa được đánh giá hiệu quả điều trị ở Việt Nam, bên cạnh đó các phác đồ này còn có nhiều độc tính [8]. Trên thế giới, nhiều cơ sở điều trị kết hợp ba hoạt chất là: Gemcitabine, Cisplatin và Dexamethazone (phác đồ GDP) bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20 điều trị ULAKH tái phát và đạt được nhiều kết quả tốt, độc tính thấp, giảm chi phí điều trị cho người bệnh [7], [9], [10].

Từ năm 2012, Trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai tiến hành GTBG tạo máu điều trị bệnh máu ác tính trong đó có bệnh ULAKH. Việc lựa chọn phác đồ điều trị cho nhóm bệnh ULAKH tái phát trước khi GTBG tạo máu tự thân phải đạt các tiêu chí như: tỷ lệ đáp ứng cao, độc tính thấp, nhất là độc tính đối với hệ tạo máu. Phác đồ GDP có bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20 đã được sử dụng để điều trị cho người bệnh ULAKH tái phát. Để đánh giá kết quả điều trị của phác đồ này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài nhằm hai mục tiêu:

Mục tiêu nghiên cứu:

- 1. Đánh giá kết quả điều trị, tác dụng không mong muốn của phác đồ GDP (có bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20) và phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tái phát.*
- 2. Nghiên cứu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị của phác đồ GDP và phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân ở người bệnh u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tái phát.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. BỆNH U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

1.1.1. Định nghĩa

ULAKH là một nhóm bệnh lý ác tính của hệ bạch huyết, thường gặp là tế bào lympho B. Đặc trưng của bệnh là sự lan rộng bất thường hệ thống hạch bạch huyết và có thể cả các mô ngoài hạch [1], [2].

1.1.2. Dịch tễ

ULAKH là nhóm bệnh lý ác tính thường gặp trong chuyên khoa Huyết học. Theo báo cáo của tổ chức nghiên cứu ung thư trên thế giới (GLOBOCAN) năm 2020, tỷ lệ mắc mới là 19,81/100.000 dân đứng thứ 12 trong số các ung thư, ở Việt Nam tỷ lệ mắc mới là 10,07/100.000 (3725 ca) đứng hàng thứ 13 [1], [2], [3].

Độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 60 tuổi, có sự khác nhau về tuổi giữa 2 thể ULAKH tiến triển nhanh và tiến triển chậm. ULAKH tiến triển chậm thường gặp ở người cao tuổi, những thể tiến triển nhanh như: nguyên bào miễn dịch, u lympho Burkitt... thường gặp ở người trẻ tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới cao hơn ở nữ giới [1], [11], [12], [13].

1.1.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

Nguyên nhân và cơ chế sinh bệnh vẫn chưa rõ ràng nhưng có một số yếu tố nguy cơ mà y văn thế giới đã liệt kê bao gồm [1], [2], [11], [12]:

a. Virus và vi khuẩn: các virus Epstein Barr virus (EBV), Human Immunodeficiency virus (HIV), Human T-Cell leukemia/lymphoma virus-1 (HTLV-1), Human Herpes virus 8 (HHV8) được thừa nhận là các tác nhân trực tiếp gây ra bệnh ULAKH, trong đó nổi trội nhất là vai trò của EBV [14]. Vi khuẩn *Helicobacter pylori* (HP) có vai trò đối với ULAKH liên quan đến niêm mạc dạ dày (thể MALT) [15], [16].

b. Tác nhân vật lý và hóa học: các yếu tố ở ngoài môi trường sống như: tia xạ, phóng xạ, thuốc trừ sâu, diệt cỏ, thuốc điều trị ung thư, Diphenylhydantoin, Benzene, Formaldehyde... những người tiếp xúc thường xuyên với các yếu tố này có tỷ lệ mắc ULAKH tăng cao. Trên thế giới đã ghi nhận tỷ lệ mắc bệnh lơ xê mi và u lympho tăng cao ở những người bị ảnh hưởng trực tiếp và những người sống ở những khu lân cận sau vụ ném bom nguyên tử tại Hiroshima (Nhật Bản) và vụ nổ nhà máy điện hạt nhân Chernobyl (Ucraina) [17], [18].

c. Bệnh tự miễn, hội chứng suy giảm miễn dịch bẩm sinh, mắc phải: ULAKH có liên quan nhiều đến các bệnh lý tự miễn như: viêm đa khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjogren. Người bệnh HIV/AIDS có nguy cơ mắc ULAKH cao gấp 150 - 650 lần. Cơ chế của hiện tượng này còn chưa được hiểu biết đầy đủ [14].

d. Sự biến đổi cấu trúc di truyền [1], [19], [20].

- Sự tái sắp xếp gen: các tế bào lympho T và B ác tính có sự tái sắp xếp ADN để trình diện những thụ thể đặc hiệu kháng nguyên. Bằng kỹ thuật xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase (PCR) có thể phát hiện đột biến gen đó.

- Chuyển đoạn nhiễm sắc thể: trong u lympho Burkitt, oncogen C-myc chuyển dạng được tìm thấy ở nhiễm sắc thể (NST) số 8 tại vị trí chuyển đoạn với gen chuỗi nặng trên NST số 14 hay một trong các gen chuỗi nhẹ trên NST số 2 hoặc NST số 22, chuyển đoạn t(14;18) trong u lympho thể nang hoặc một số chuyển đoạn khác như t(11;14) hay t(2;5).

1.1.4. Đặc điểm lâm sàng

a. Triệu chứng toàn thân (triệu chứng B): các triệu chứng này có thể do cơ chế tăng chuyển hóa của cơ thể liên quan đến ung thư bao gồm các triệu chứng sau [1], [2]:

- Sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng.

- Sốt cao trên 38⁰C kéo dài trên 1 tuần, dai dẳng hoặc tái diễn.
- Ra mồ hôi về đêm mà không tìm được nguyên nhân khác.

Các triệu chứng khác như: thiếu máu, xuất huyết, chèn ép tĩnh mạch chủ trên do khối hạch trung thất lớn, đau xương do xâm lấn, lồi mắt do u ở hốc mắt, tắc ruột do u chèn ép hoặc xâm lấn làm chít hẹp lòng ruột... thường gặp trong nhóm có diễn tiến lâm sàng rất nhanh như thể nguyên bào lympho.

b. Triệu chứng thực thể:

- Hạch to: thường gặp là tổn thương hạch nguyên phát, phân bố hạch đối xứng hai bên và lan tràn không theo kiểu xâm lấn. Tuy nhiên có sự khác biệt giữa ba nhóm như sau:

- + Nhóm diễn tiến lâm sàng chậm: thường gặp hạch to vùng cổ, ấn chắc, không đau, đôi khi hạch lúc to, lúc nhỏ.

- + Nhóm diễn tiến lâm sàng nhanh: hạch cổ to cũng là triệu chứng hay gặp nhất, diễn tiến nhanh trong vòng 1-2 tháng, thường có triệu chứng B và các tổn thương ngoài hạch đi kèm.

- + Nhóm diễn tiến lâm sàng rất nhanh: thường hay gặp là hạch to gây chèn ép, điển hình là hạch trung thất to chèn ép tĩnh mạch chủ trên (phù áo khoác). Hạch ổ bụng to, gây đau, tắc ruột...

Khi khám hạch cần phải trực tiếp thăm khám tới mọi vị trí hạch bạch huyết tiềm tàng có khả năng liên quan như: vùng Waldeyer, vùng cổ, thượng đòn, nách, bẹn, đùi, gan, lách, gáy, ống cánh tay, vùng trước tai, kheo chân.

- Tổn thương ngoài hạch: có thể là tổn thương nguyên phát hoặc thứ phát do tổ chức u xâm lấn:

- + Nhóm diễn tiến lâm sàng chậm: tổn thương ngoài hạch nguyên phát ít gặp (< 10%) nhưng tổn thương thứ phát hay gặp như: xâm lấn tủy, gan... rất hiếm gặp tình trạng thâm nhiễm thần kinh trung ương.

+ Nhóm diễn tiến lâm sàng nhanh: tổn thương ngoài hạch nguyên phát hay gặp hơn (khoảng 20 - 30%).

+ Nhóm diễn tiến lâm sàng rất nhanh: thường gặp là thâm nhiễm thần kinh trung ương và tủy xương.

1.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng

a. Xét nghiệm tế bào học và mô bệnh học hạch/khối u

- Xét nghiệm tế bào học hạch/u: giúp định hướng chẩn đoán trong nhiều trường hợp và định hướng các thăm dò tiếp theo.

- Mô bệnh học hạch/u: sinh thiết trọn vẹn một hạch bạch huyết hoặc tổ chức khối u là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh ULAKH, xét nghiệm này cho thấy các tế bào lympho bất thường có xu hướng phá hủy cấu trúc đặc trưng của hạch. Còn ở các tổ chức lympho khác, tế bào ác tính thâm nhiễm giữa các tế bào lành, sợi collagen hoặc các sợi cơ của mô bị ảnh hưởng.

- Xét nghiệm hóa mô miễn dịch: thực hiện trên mảnh sinh thiết hạch/u là sự kết hợp giữa phản ứng miễn dịch và hóa chất để làm rõ sự hiện diện của các kháng nguyên trên tế bào hạch/u. Kỹ thuật này cho phép quan sát được trên kính hiển vi sự hiện diện của kháng nguyên trên lát cắt mô, nhờ đó mà có thể đánh giá được hình thái và các kiểu hình miễn dịch của các tế bào nên rất có giá trị trong chẩn đoán và phân loại nguồn gốc tế bào lympho B, lympho T hoặc tế bào T/NK.

b. Xét nghiệm tế bào học và mô bệnh học tủy xương

Các xét nghiệm này nhằm mục đích đánh giá xem có sự xâm lấn của tế bào u vào tủy xương hay không và để loại trừ các bệnh lý ác tính của dòng lympho. Tỷ lệ ULAKH xâm lấn tủy xương vào khoảng 30-50%. Cũng có trường hợp tủy xương là vị trí phù hợp nhất để tiếp cận làm chẩn đoán khi không thể sinh thiết được hạch/khối u hoặc các trường hợp ULAKH nguyên phát tại tủy xương.

c. Các xét nghiệm cơ bản khác

- Huyết đồ: đánh giá hình thái, số lượng các dòng tế bào máu ngoại vi (hồng cầu, bạch cầu, thành phần bạch cầu, tiểu cầu).

- LDH (Lactate dehydrogenase): là xét nghiệm dấu ấn của khối u, dù không đặc hiệu nhưng là yếu tố tiên lượng quan trọng không phụ thuộc type giải phẫu bệnh.

- Có thể gặp tăng Calci máu, suy thận do tăng acid uric máu, tăng đường máu do rối loạn chuyển hóa.

- Các xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận: ure, creatinine máu, men Transaminase, Beta2 - microglobulin.

d. Xét nghiệm miễn dịch và phân tử

Nghiên cứu mức độ phân tử phát hiện những chuyển đoạn NST như: t(14;18), t(11;14)... và những tổ hợp gen đặc trưng như BCL2, BCL6, MYC... có vai trò quan trọng trong tiên lượng bệnh giúp cho lựa chọn phác đồ phù hợp trong điều trị [20], [19].

e. Chẩn đoán hình ảnh

Các thăm dò về chẩn đoán hình ảnh trong ULAKH bao gồm: siêu âm, chụp X quang, cắt lớp vi tính (CT scanner) giúp phát hiện và đo kích thước các nhóm hạch sâu như: hạch ổ bụng, hạch trung thất... qua đó đánh giá chính xác giai đoạn bệnh cũng như theo dõi tiến triển và đánh giá đáp ứng điều trị.

PET - CT sử dụng 18F - fluorodeoxyglucose (18F - FDG) rất nhạy cảm và đặc hiệu để phát hiện ULAKH tại hạch và các tổ chức ngoài hạch. Hiện nay ở nhiều quốc gia, PET-CT được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán giai đoạn và đánh giá đáp ứng điều trị trong ULAKH [21], [22].

1.1.6. Phân loại u lympho ác tính không Hodgkin

- Năm 1832, Thomas Hodgkin mô tả đặc điểm lâm sàng và đại thể của 7 người bệnh có hạch, lách to không liên quan đến nhiễm trùng, 3 ca sau này được chẩn đoán xác định là bệnh Hodgkin.

- Năm 1845, Rudolf Virchow đầu tiên sử dụng thuật ngữ lymphosarcom và phân biệt bệnh này với bệnh bạch cầu.

- Năm 1871, Billroth đề nghị dùng thuật ngữ lympho ác tính.

- Năm 1898 và 1902, Carl Sternberg và Dorothy Reed mô tả độc lập loại tế bào có hai nhân, sau này được gọi là tế bào Reed-Sternberg giúp chẩn đoán xác định bệnh Hodgkin.

- Năm 1908, Sternberg mô tả ca lâm sàng là một người bệnh trẻ tuổi có u trung thất tiến triển nhanh, ông gọi là sarcom Sternberg.

- Năm 1942, Gall và Mallory đưa ra một bảng phân loại dựa vào đặc điểm hình thái học tế bào khối u.

- Năm 1956, bảng phân loại Rappaport ra đời, sau đó năm 1966 Henry Rappaport sửa đổi đề nghị khi xếp loại ULAKH phải dựa vào hình thái và mức độ biệt hóa của tế bào khối u.

- Giai đoạn 1950 - 1970, có quá nhiều hệ thống phân loại tồn tại (phân loại của Rappaport, Lukes- Collins, Dorfman ở Mỹ, Kiel ở châu Âu, Bennett ở Anh, TCYTTG năm 1976). Việc nỗ lực để tìm sự thống nhất giữa các nhà khoa học ở hai bờ Đại Tây Dương không thành công mà còn nhiều vấn đề gây tranh cãi. Vì vậy, viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ (1975) đã tài trợ cho một nghiên cứu nhằm đánh giá các hệ thống phân loại trên. Nghiên cứu này dựa trên 1175 trường hợp ULAKH được chẩn đoán và điều trị ở bốn viện nghiên cứu khác nhau với mục đích sau:

+ Thứ nhất là đánh giá khả năng áp dụng trên lâm sàng của sáu hệ thống phân loại ULAKH kể trên.

+ Thứ hai là so sánh các hệ thống phân loại xem hệ thống nào có liên quan với lâm sàng tốt hơn.

+ Thứ ba là đánh giá tính ổn định qua các lần chẩn đoán (reproducibility) của sáu hệ thống phân loại.

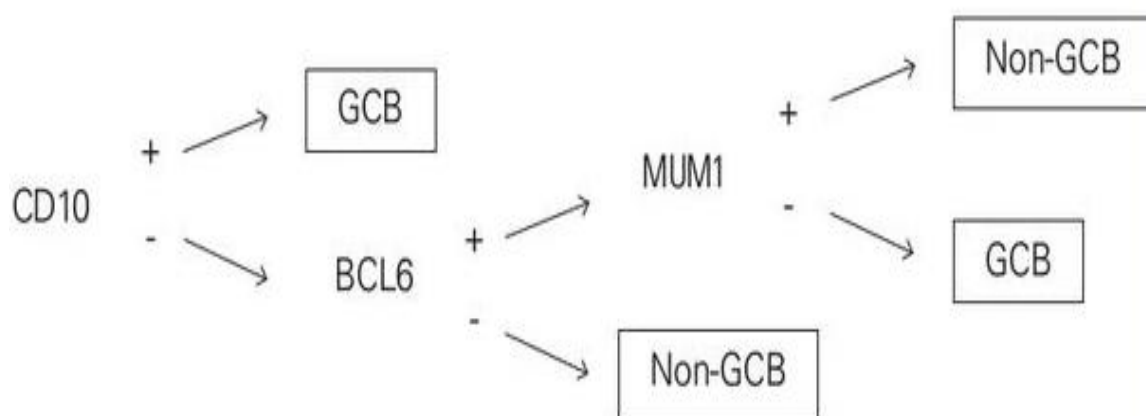
+ Thứ tư là sẽ đề xuất một công thức có thể chấp nhận, phù hợp với lâm sàng và có độ ổn định cao khi không tìm thấy hệ thống phân loại nào ưu việt hơn trong sáu phân loại sẵn có.

- Đến năm 1982, viện ung thư Hoa kỳ đề nghị công thức thực hành (Working Formulation - WF) để phân loại ULAKH, hiện tại vẫn còn một số Bệnh viện tại Việt Nam sử dụng.

- Năm 1992, bảng phân loại Kiel lần đầu tiên dựa vào nguồn gốc tế bào, đây là tiền đề cho các bảng phân loại sau này.

- Năm 1994, nhóm nghiên cứu quốc tế về u lympho đã đề nghị bảng phân loại REAL, bảng phân loại này dựa vào hình thái, miễn dịch và sự phân bố tế bào khối u.

- Năm 2001, TCYTTG phân loại dựa theo bảng REAL có bổ sung và làm rõ một số thể bệnh, đến năm 2008 bảng phân loại này được cập nhật lại và đang được áp dụng tại nhiều quốc gia trong đó có Việt Nam. Phân dưới nhóm u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) theo lược đồ Hans, dựa vào 3 marker: CD10, BCL6 và Mum₁ (hình 1.1) [4], [23], [24].



GCB: Germinal Center B-cell (Tâm mầm).

Non – GCB: Non - Germinal Center B-cell (Không tâm mầm)

Hình 1.1. Lược đồ Hans

(* Nguồn: www.cancernetword.com [24])

- Năm 2014, cuộc họp của các chuyên gia đến từ châu Mỹ, châu Âu và châu Á đã thống nhất sửa đổi bảng phân loại ULAKH theo TCYTTG 2008 và đến tháng 5 năm 2016 đã có bản hướng dẫn đầu tiên, bảng phân loại hoàn chỉnh ra đời vào cuối năm 2017. Có thể nói bảng phân loại ULAKH theo TCYTTG 2016 có sự phối hợp và đồng thuận rất lớn giữa các nhà khoa học thuộc các lĩnh vực như: giải phẫu bệnh, di truyền học và lâm sàng về cập nhật, tiêu chuẩn chẩn đoán các thể bệnh hiện tại, bổ sung một số thể bệnh mới, nêu lên mối liên quan giữa sinh học và lâm sàng giúp theo dõi các tổn thương ở giai đoạn sớm, mở ra các hướng điều trị hiện đại trong tương lai và các nghiên cứu tiếp theo trong lĩnh vực này (bảng 1.1) [25].

Bảng 1.1. Bảng phân loại u lympho theo TCYTTG năm 2016 [25]

TẾ BÀO B	TẾ BÀO T/NK
<p>Lơ xê mi kinh dòng lympho/u lympho tế bào nhỏ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tăng sinh tế bào B đơn dòng - Lơ xê mi tiền lympho - U lympho vùng rìa - Tế bào lympho B, không phân loại - Lơ xê mi tế bào tóc - U lympho B ở lách, không đặc hiệu - U lympho tế bào B nhỏ lan tỏa tại tủy đỏ lách - Lơ xê mi tế bào tóc biến thể - U lympho tế bào lympho tương bào - Bệnh Waldeström - Bệnh Gamma đơn dòng không xác định (MGUS), IgM - Bệnh chuỗi nặng 	<p>Lơ xê mi tiền T</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tế bào T lớn - Rối loạn biệt hóa tế bào NK mạn tính - Lơ xê mi tế bào NK - EBV dương tính ở trẻ nhỏ - Rối loạn tăng sinh lympho bào - Lơ xê mi tế bào T người lớn - Tế bào T/NK ngoại vi, dạng mũ

TẾ BÀO B	TẾ BÀO T/NK
<ul style="list-style-type: none"> - Bệnh chuỗi nặng Gamma - Bệnh chuỗi nặng Alpha - Bệnh gamma đơn dòng không xác định (MGUS), IgG /A - Đa u tủy xương - U tương bào đơn độc của xương - U tương bào ngoài tủy - Bệnh lắng đọng miễn dịch đơn dòng - U lympho liên quan niêm mạc dạ dày (MALT) - U lympho vùng rìa hạch - U lympho vùng rìa hạch trẻ em - U lympho thể nang - Tăng sinh thể nang tại chỗ - U lympho thể nang tủy tá tràng - U lympho thể nang trẻ em - Tế bào B lớn với sự sắp xếp lại IRF4 - Tiểu u nang nang trung tâm da - U lympho tế bào thần kinh - Tăng sinh thể nang tại chỗ tế bào phủ <i>U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL</i> + Type tâm mầm (GCB) <ul style="list-style-type: none"> + Type hoạt hóa (ABC) + Tế bào B lớn giàu lympho T + DLBCL nguyên phát thân kinh trung ương + DLBCL nguyên phát tại da, type chân + DLBCL EBV hoạt động 	<ul style="list-style-type: none"> - Tế bào T liên quan đến bệnh lý khác - Tế bào T đường ruột - Rối loạn biệt hóa tế bào T của đường tiêu hóa - Tế bào T Hepatosplenic - U lympho giống viêm mô mỡ dưới da - Mycosis fungoides - Hội chứng Sézary - Rối loạn biệt hóa tế bào T, CD30 dương tính - Lymphomatoid papulosis - Tế bào T bất thực sản da - Tế bào T nguyên phát ở da - Tế bào lớn CD8 dương tính - Rối loạn biệt hóa tế bào T CD4 dương tính - Tế bào T ngoại vi, NOS

TẾ BÀO B	TẾ BÀO T/NK
<ul style="list-style-type: none"> + DLBCL EBV dương tính, loét dạ dày + DLBCL kết hợp với viêm mạn tính + DLBCL có HHV8 dương tính - Lymphomatoid granulomatosis - U lympho tế bào B lớn trung thất - Tế bào B lớn nội mạc mạch máu - U lympho tế bào B có ALK dương tính - U lympho nguyên tương bào - U lympho tràn dịch nguyên phát - U lympho Burkitt - U lympho giống Burkitt với đột biến NST 11 <p><i>U lympho độ cao với MYC và BCL2 và/hoặc BCL6</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - U lympho tế bào B độ cao - U lympho tế bào B không phân loại (thể trung gian DLBCL và u lympho Hodgkin cổ điển) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch - Tế bào T dạng nang - Tế bào T ngoại vi với kiểu hình TFH - Tế bào lớn, ALK dương tính - Tế bào T lớn, ALK âm tính - Tế bào T lớn bất thực sản liên quan đến túi ngực

1.1.7. Chẩn đoán giai đoạn

Hệ thống xếp giai đoạn Ann - Arbor ra đời từ tháng 4 năm 1971, tại hội nghị Ann - Arbor (Michigan - Mỹ). Các nhà khoa học đã thống nhất chia ULAKH thành 4 giai đoạn (giai đoạn I, II, III, IV) [1], [2], [26].

1.1.8. Yếu tố tiên lượng

a. Chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI: *International Prognostic Index*)

- Chỉ số tiên lượng quốc tế ban đầu xây dựng để áp dụng tiên lượng cho ULAKH tiến triển nhanh. Tuy vậy, chỉ số IPI còn có thể áp dụng cho nhiều thể tiến triển chậm khác (trừ u lympho thể nang có chỉ số IPI riêng). Chỉ số IPI bao gồm 5 yếu tố tiên lượng độc lập: tuổi, toàn trạng với ULAKH có độ ác tính cao và nồng độ hemoglobin với ULAKH có độ ác tính thấp, giai đoạn

bệnh, số vị trí ngoài hạch và nồng độ LDH máu. Chỉ số IPI rất quan trọng giúp các bác sỹ lập kế hoạch điều trị cho người bệnh [1], [27].

- U lympho thể nang là thể tiến triển chậm, thời gian sống thêm dài. Các nhà khoa học đã xây dựng chỉ số IPI riêng cho thể này viết tắt là FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index). Các yếu tố tiên lượng bao gồm: tuổi, nồng độ hemoglobin, LDH và số nhóm hạch. Kể từ khi Rituximab được đưa vào điều trị, thời gian sống thêm của u lympho thể nang có sự cải thiện đáng kể nên các nhà khoa học có điều chỉnh chỉ số tiên lượng quốc tế FLIPI, các yếu tố tiên lượng bao gồm: tuổi, tình trạng xâm lấn tủy xương, nồng độ hemoglobin, đường kính hạch lớn nhất và Beta-2 microglobulin [1], [28].

b. Một số yếu tố tiên lượng khác

- Hạch có kích thước to (đường kính > 10 cm).
- β 2- macroglobulin.
- Yếu tố liên quan đến điều trị: nếu người bệnh điều trị > 5 chu kỳ với phác đồ tiêu chuẩn mới đạt được lui bệnh hoặc phải giảm liều hóa trị trong quá trình điều trị thì có nguy cơ tái phát cao.
- Những yếu tố sinh học, miễn dịch: chuyển đoạn NST, đột biến gen.

1.1.9. Điều trị u lympho ác tính không Hodgkin

Xu hướng điều trị ULAKH hiện nay là phối hợp nhiều phương pháp để đạt được hiệu quả điều trị tối ưu nhất, vì vậy mà đối với mỗi người bệnh phải xây dựng chiến lược điều trị lâu dài từ điều trị tấn công, duy trì, điều trị tái phát. Lựa chọn phương pháp, phác đồ điều trị cho mỗi người bệnh dựa vào các yếu tố: tuổi, thể bệnh, giai đoạn bệnh, các yếu tố tiên lượng tại thời điểm chẩn đoán.

a. Hóa trị liệu

- *Nhóm tiến triển chậm:*
 - + Giai đoạn I và giai đoạn II có tổn thương gần nhau: đa số tác giả khuyến cáo nên theo dõi và chờ đợi khi không có triệu chứng B hoặc điều trị triệt căn bằng xạ trị tổn thương với liều: 30-40 Gy. Chỉ định điều trị bằng hóa

trị liệu khi có một trong các tiêu chuẩn sau: theo tiêu chuẩn GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) năm 1998 hoặc BNLI (British National Lymphoma Investigation) năm 2003 (bảng 1.2) [29], [30].

Bảng 1.2. Tiêu chuẩn để điều trị u lympho theo GELF và BNLI [30]

GELF năm 1998	BNLI năm 2003
<ul style="list-style-type: none"> - Hạch hoặc tổn thương ngoài hạch có kích thước > 7 cm - Có ít nhất 3 hạch với mỗi hạch có kích thước > 3cm - Có triệu chứng B - Lách to ngang rốn - Biểu hiện chèn ép cơ quan như: niệu quản, dạ dày - ruột... hoặc tràn dịch màng phổi, màng bụng - Số lượng bạch cầu < 1 G/l và/hoặc số lượng tiểu cầu < 100 G/l - Chuyển lơ xê mi cấp với tỷ lệ Blast trong tủy $\geq 20\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> - Có triệu chứng B - Tiến triển nhanh (3 tháng) - Thâm nhiễm các cơ quan có nguy cơ gây tử vong - Giảm các dòng tế bào máu do xâm lấn tủy xương: <ul style="list-style-type: none"> + Nồng độ hemoglobin < 100 g/l + Số lượng bạch cầu < 1,5 G/l + Số lượng tiểu cầu < 100 G/l - Tổn thương xương, thâm nhiễm gan, thận

Có thể lựa chọn Clorambucin đơn thuần hoặc đa hóa trị liệu với phác đồ CVP, bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào hạch/u dương tính với CD 20.

+ Giai đoạn III, IV: có thể theo dõi sát và chờ đợi khi không có triệu chứng B, nếu có hạch hoặc các tổn thương nguyên phát ngoài hạch to có thể xạ trị vùng với liều 30-40 Gy. Chỉ định điều trị khi có một trong các tiêu chuẩn GELF năm 1998 hoặc BNLI 2003. Các phác đồ được lựa chọn như: CHOP, CVP, FC, FMD, Bendamustine đơn thuần, bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào hạch/u dương tính với CD20 [31]. Đối với một số thể riêng có thể bổ sung thêm các liệu pháp điều trị phù hợp:

+ Đối với thể Lymphoma lymphoplasmatic có thể sử dụng phác đồ Hyper CVAD, POMP, BFM, LBM86, CALGB, bổ sung thêm Imatinib nếu có nhiễm sắc thể Philadelphia (Ph1) [32].

+ Đối với u lympho thể da và hội chứng Sezary/Mycosis fungoides có thể phối hợp điều trị thêm với liệu pháp ánh sáng (UBV hoặc UAV) [33].

+ Đối với thể MALT ở dạ dày có vi khuẩn *Helicobacte Pylori* dương tính, cần điều trị triệt căn vi khuẩn HP, có thể phối hợp phẫu thuật sau điều trị tấn công [34].

- *Nhóm tiến triển nhanh:*

+ Giai đoạn I, II: điều trị đa hóa trị liệu với phác đồ CHOP hoặc CHOP like (CVP, Mini-CHOP, CHOP - E, CHOP - Bleo) từ 6 đến 8 chu kỳ có thể kết hợp xạ trị vùng, bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào hạch/u dương tính với CD20.

+ Giai đoạn III, IV: đa hóa trị liệu với phác đồ CHOP hoặc CHOP like (CVP, Mini-CHOP, CHOP - E, CHOP - Bleo) 3 chu kỳ sau đó đánh giá kết quả điều trị:

* Nếu đạt đáp ứng hoàn toàn sẽ tiếp tục điều trị đến 6 hoặc 8 chu kỳ.

* Nếu đáp ứng không hoàn toàn, điều trị tiếp 3 - 5 chu kỳ hoặc chuyển phác đồ điều trị (cân nhắc ghép tế bào gốc tạo máu).

* Trường hợp không lui bệnh phải đổi phác đồ điều trị (cân nhắc ghép tế bào gốc tạo máu tự thân).

Bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào hạch/u dương tính với CD20.

b. Liệu pháp miễn dịch

- Kháng thể đơn dòng: những tiến bộ trong nghiên cứu mức độ phân tử giúp các nhà khoa học hiểu rõ sự thay đổi DNA trong tế bào lympho bình thường khiến chúng trở thành tế bào lympho ác tính. Những hiểu biết đó đã giúp cho các nhà khoa học tìm ra và ứng dụng nhiều thuốc mới trong đó có kháng thể đơn dòng chống kháng nguyên đặc hiệu trên bề mặt của tế bào ung thư. Đại diện cho nhóm này là Rituximab, có thể nói Rituximab ra đời đã mở ra kỷ nguyên mới trong điều trị ULAKH tế bào B. Trải qua hơn 20 năm sử dụng đã có 294 nghiên cứu lâm sàng và có khoảng 4,4 triệu người bệnh được

sử dụng. Đã có rất nhiều nghiên cứu lâm sàng khẳng định hiệu quả của việc kết hợp Rituximab với các phác đồ kinh điển như: R-FC, FCM-R, R-CVP, R-CHOP... [35], [36], [37], [38].

Các nghiên cứu tiếp theo (thế hệ 2 và 3) về kháng CD20 đang được thử nghiệm lâm sàng và hoàn thiện theo hướng làm tăng hiệu quả của hệ miễn dịch và tăng khả năng gắn kết với CD20, các thuốc bao gồm: Ocrelizumab, Veltuzumab, Ofatumumab... [36], [39], [40], [41].

+ Alemtuzumab (Campath, Lemtrada): kháng thể đơn dòng kháng CD52 dùng điều trị các bệnh tăng sinh ác tính dòng lympho như lơ xê mi kinh dòng lympho, u lympho ác tính, lơ xê mi tiền lympho T... [42], [43].

+ Epratuzumab: là một kháng thể kháng CD22, kháng nguyên bề mặt tế bào có trên lympho B trưởng thành giúp điều chỉnh chức năng và sống còn dòng tế bào lympho B [43].

- Kháng thể đơn dòng liên kết: là một phức hợp gồm kháng thể đơn dòng gắn với một chất có khả năng gây độc, tiêu diệt tế bào ung thư. Đại diện của nhóm này là Gemtuzumab, kháng thể đơn dòng kháng CD33 có gắn thêm hóa chất, ^{131}I tositumomab (^{131}I), kết hợp kháng thể kháng CD20 với ^{131}I để điều trị ULAKH tế bào B [44].

- Các thuốc ức chế kiểm soát miễn dịch: các tế bào miễn dịch luôn có các chất hoạt động như các “trạm kiểm soát” để ngăn chúng tấn công các tế bào khỏe mạnh khác trong cơ thể. Các tế bào ung thư đôi khi tận dụng các “trạm kiểm soát” này để tránh bị tấn công bởi hệ thống miễn dịch. Một số loại thuốc mới như: Pembrolizumab, Nivolumab có cơ chế tác dụng là chặn các “trạm kiểm soát” này để tăng phản ứng miễn dịch tự nhiên của cơ thể đối với tế bào ung thư. Những loại thuốc này hiện nay đang được nghiên cứu và ứng dụng trong điều trị một số loại ung thư trong đó có ULAKH [45], [46], [47].

- Trị liệu thụ thể kháng nguyên khảm tế bào T (Chimeric antigen receptor T cell (CAR – T cell)): trong liệu pháp này, tế bào lympho T được thu gom và làm biến đổi trong phòng thí nghiệm tạo ra các thụ thể trên bề mặt. Những thụ thể này có thể gắn với các protein trên bề mặt các tế bào ung thư. Các tế bào lympho T này sau đó được nhân lên và truyền trở lại cơ thể của người bệnh, chúng có khả năng nhận diện chính xác và tiêu diệt tế bào khối u. Hiện nay, cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã chấp thuận phương pháp điều trị tế bào CAR – T cell cho một số thể ULA KH tế bào B tái phát/kháng thuốc. Trong thể bệnh DLBCL, các tế bào CAR-T gắn với CD19 có trên bề mặt tế bào lympho [48], [49], [50].

c. Ghép tế bào gốc tạo máu

Ghép tế bào gốc tạo máu điều trị u lympho ác tính được Appelbaum FR. thực hiện lần đầu tiên từ năm 1978. Hiện nay, ở Mỹ chỉ định GTBG tạo máu điều trị ULA KH đứng hàng thứ 2 sau bệnh đa u tủy xương. Các nhà khoa học đang tiếp tục hoàn thiện phương pháp GTBG tạo máu từ việc huy động, thu gom và làm sạch tế bào gốc trước khi ghép đến việc GTBG tạo máu cho người cao tuổi.

Chỉ định GTBG tạo máu hiện không được áp dụng cho tất cả các trường hợp ULA KH, thường chỉ định trong những trường hợp sau: ULA KH giai đoạn tái phát, ULA KH dai dẳng/tiến triển, thể bệnh có độ ác tính cao và những người bệnh có nguy cơ tái phát cao.

1.1.10. Đánh giá đáp ứng điều trị

Hiện tại, có nhiều tiêu chuẩn để đánh giá đáp ứng điều trị như tiêu chuẩn của nhóm quốc tế (International Working Group) năm 2000, của mạng lưới điều trị ung thư toàn diện quốc gia Mỹ (National Comprehensive Cancer Network - NCCN). Do một số quốc gia trong đó có Việt Nam, PET-CT chưa được sử dụng rộng rãi nên có thể sử dụng tiêu chuẩn đánh giá của NCCN năm 2014 dựa trên cơ sở chụp PET-CT hoặc CT scanner [51], [52], [10].

1.2. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TRONG ĐIỀU TRỊ U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

Đa hóa trị liệu đã được các tác giả chứng minh là có thể tiêu diệt nhiều tế bào ung thư hơn trong điều trị bệnh ung thư nói chung và bệnh ULAKH nói riêng. Theo nguyên lý của điều trị bằng hóa trị liệu: tăng cường độ liều hóa chất hoặc cùng liều nhưng rút ngắn thời gian chu kỳ điều trị sẽ tiêu diệt nhiều tế bào ung thư hơn, khả năng lui bệnh cao hơn. Tuy nhiên, hóa trị liệu liều cao cũng sẽ tác động đến các tế bào lành có khả năng phân chia mạnh như: tế bào miễn dịch, tủy xương (hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu), tế bào niêm mạc (đường tiêu hóa). Trong đó quan trọng nhất là các tế bào máu, để rút ngắn thời gian suy tủy, hồi phục nhanh các tế bào máu, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân sẽ giải quyết được vấn đề trên.

Kể cả trước và sau khi có Rituximab, GTBG tạo máu tự thân đã được chứng minh là có hiệu quả đối với ULAKH tái phát/dai dẳng [53].

1.2.1. Lịch sử ghép tế bào gốc tạo máu

Ghép tế bào gốc được thử nghiệm trên động vật từ giữa thập kỷ 50 của thế kỷ 20. Những kết quả khả quan trên động vật là những bước khởi đầu và củng cố thêm cho cơ sở lý thuyết để có thể thực hiện GTBG tạo máu trên người. Đến năm 1957, Edonnall Thomas thực hiện ca GTBG tạo máu đầu tiên trên người bệnh lơ xê mi cấp, người cho tủy là em sinh đôi cùng trứng, năm 1990 tác giả được nhận giải thưởng Nobel Y học.

Năm 1978, Appelbaum FR thực hiện ca GTBG tạo máu đầu tiên trên người bệnh u lympho ác tính.

Hai mươi năm sau, trên toàn thế giới đã có 17000 người bệnh được GTBG đồng loài và có trên 30000 người bệnh được GTBG tạo máu tự thân.

Đến năm 2012, trên toàn thế giới có 1 triệu ca GTBG được thực hiện ở trên 1566 trung tâm của 77 quốc gia trong đó GTBG đồng loài chiếm tỷ lệ 47%. Năm 2014, thế giới đạt kỷ lục về số lượng ca GTBG trong năm với 40.889 ca được ghép.

Tại châu Á - Thái Bình Dương, từ năm 2005 - 2015 có tổng cộng 138.165 ca GTBG ở 18 quốc gia và vùng lãnh thổ trong đó có Việt Nam.

Tại Việt Nam, từ năm 1995 GTBG được thực hiện tại bệnh viện Truyền máu - Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh, cho đến hiện nay đã có 9 trung tâm và viện với trên 1000 ca GTBG được thực hiện.

1.2.2. Nguyên lý ghép tế bào gốc tạo máu

Hằng ngày, tủy xương có thể cung cấp ra máu ngoại vi khoảng 2,5 tỷ hồng cầu, 1 tỷ bạch cầu, 0,2 tỷ bạch cầu lympho và 1,5 tỷ tiểu cầu. Tế bào gốc tạo máu vạn năng CD34 dương tính (CD34+) có khả năng sinh ra tất cả các tế bào đầu dòng (progenitor cells) của các dòng tế bào máu, kể cả lympho. Bình thường tế bào gốc tạo máu vạn năng CD34+ có rất ít trong tủy xương, chỉ khoảng $1/10^4 - 1/10^6$ tế bào. Những tế bào này có khả năng di chuyển từ máu ngoại vi đến tủy xương để định cư và nhờ các tín hiệu phát ra từ vi môi trường sinh máu mà các tế bào này có khả năng tự nhân lên và biệt hóa thành các tế bào máu trưởng thành [54], [55].

Hiện nay, hóa trị liệu vẫn là phương pháp điều trị ung thư phổ biến trong đó có ULAKH, do sử dụng thuốc gây độc tế bào tác động đến chu kỳ phân chia tế bào nên những tế bào có khả năng phân chia mạnh như: tế bào ung thư và một số tế bào lành khác sẽ chịu tác động trực tiếp của hóa chất. Như vậy, ngoài tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư, hóa chất còn gây độc đến tế bào của một số cơ quan khác có quá trình phân bào mạnh như: hệ tạo máu, tế bào miễn dịch, tế bào niêm mạc đường tiêu hóa... Để tăng cường tác dụng của hóa chất đến khả năng tiêu diệt các tế bào ung thư ta phải tăng liều trong cùng đơn vị thời gian hoặc cùng liều tích lũy trong thời gian ngắn. Hiệu ứng liều - đáp ứng được định nghĩa là một mối tương quan giữa hiệu quả của một thuốc hóa chất với sự tăng dần liều điều trị. Các nghiên cứu cho thấy cường độ của liều hóa chất càng cao thì mức độ đáp ứng càng cao đồng nghĩa với thời gian

sống thêm của người bệnh càng dài. Với những người bệnh tái phát và không đáp ứng với các phác đồ tiêu chuẩn hàng một, muốn đạt được kết quả điều trị tốt bằng hóa trị liệu cần phải tăng cường liều hóa chất. Mức liều này phải nằm trong giới hạn độc cho phép đối với các cơ quan quan trọng của cơ thể như gan, thận, tim... nhưng có thể vượt qua mức gây độc của tủy xương vì đã có giải pháp khắc phục đó là GTBG tạo máu tự thân.

Qua những cơ sở lý luận trên ta thấy, việc sử dụng hóa chất kết hợp với GTBG tạo máu tự thân sẽ cho phép được sử dụng hóa chất liều cao, giúp loại trừ tối đa các tế bào ung thư và như vậy sẽ giúp cho tỷ lệ lui bệnh, thời gian sống thêm cao hơn và sẽ hạn chế tối đa khả năng tái phát.

1.2.3. Chỉ định ghép tế bào gốc trong u lympho ác tính không Hodgkin [56], [57], [58]

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân không được chỉ định cho tất cả các trường hợp ULAKH mà thường chỉ định trong những trường hợp sau:

- Tuổi \leq 65 tuổi.
- Có đáp ứng với hoá chất (đáp ứng một phần trở lên) trong đợt điều trị tấn công từ đầu hay sau khi tái phát điều trị cứu vớt trước khi ghép.
- Thời điểm chỉ định ghép là tùy từng thể bệnh:
 - + Đối với ULAKH thể thâm lạng bao gồm các thể bệnh: thể nang, tế bào dạng lympho-plasmo, tế bào nhỏ và thể vùng rìa lách. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân được chỉ định khi:
 - * Đáp ứng kém với điều trị hóa chất ban đầu.
 - * Thời gian lui bệnh dưới 12 tháng.
 - * Bệnh tái phát.
 - * Chuyển dạng sang thể DLBCL.
 - + Đối với DLBCL hoặc u lympho độ cao (High – Grade lymphoma). Chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu tự thân cho các trường hợp sau:

- * Thất bại với điều trị pha một bằng các phác đồ tiêu chuẩn.
- * Đáp ứng hoàn toàn lần một với các người bệnh có chỉ số tiên lượng quốc tế thuộc nhóm nguy cơ trung bình cao và cao.
- * Người bệnh tái phát lần đầu.
- * Đạt đáp ứng hoàn toàn lần 2 hoặc đáp ứng một phần.
- * Biểu hiện đồng thời 2 gen kép (MYC và BCL2/BCL6) lúc chẩn đoán.
- + U lympho tế bào áo nang (Mantle cell lymphoma): chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu tự thân ngay sau khi điều trị tấn công đạt lui bệnh từ một phần trở lên.
- + Các thể bệnh khác: thể tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch, tế bào lớn bất thực sản, tế bào T/NK, tế bào T thể ngoại vi. Chỉ định GTBG tạo máu tự thân ngay sau điều trị đáp ứng với hoá chất hàng 1 hoặc sau tái phát điều trị cứu vãn hàng 2 có đáp ứng với hoá chất.

1.2.4. Nguồn tế bào gốc cho ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Có hai nguồn tế bào gốc tạo máu chính để sử dụng cho ghép tế bào gốc tạo máu tự thân đó là: nguồn tế bào gốc tạo máu lấy từ tủy xương và nguồn tế bào gốc tạo máu được huy động và thu gom ở máu ngoại vi.

a. Nguồn tế bào gốc tạo máu từ tủy xương

Để thu thập nguồn tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ta phải tiến hành chọc hút dịch tủy xương nhiều lần tại vị trí gai chậu sau trên của người bệnh sau khi đã được gây mê hoặc gây tê tủy sống. Biến chứng của phương pháp này thường là đau, cảm giác đau này có thể tự hết sau khoảng hai tuần. Đây chính là nguồn tế bào gốc tạo máu đầu tiên được sử dụng cho GTBG tạo máu tự thân cũng như đồng loài...

b. Nguồn tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi

Nguồn tế bào gốc tạo máu ngoại vi được Kessinger và cộng sự nghiên cứu và sử dụng thành công từ năm 1986, cho đến nay nguồn tế bào gốc tạo

máu này đang dần thay thế cho nguồn tế bào gốc từ tủy xương [59]. Trên thế giới và Việt Nam, nguồn tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi đã trở thành nguồn tế bào gốc tạo máu chủ yếu (chiếm 99%) phục vụ cho ghép tế bào gốc tạo máu tự thân và đồng loài. Nghiên cứu đa trung tâm của Schmitz N. và cộng sự trên 58 người bệnh u lympho tái phát và tiến triển được GTBG tự thân, trong đó 27 người bệnh sử dụng tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi và 31 người bệnh sử dụng tế bào gốc tạo máu từ tủy xương, kết quả cho thấy ưu điểm vượt trội của việc sử dụng tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi so với tế bào gốc tạo máu từ tủy xương về thời gian mọc mảnh ghép (bạch cầu, tiểu cầu), thời gian nằm viện và nhu cầu truyền hồng cầu [60]. Năm 2012, nghiên cứu của William I Bensinger cho thấy sau 10 năm từ năm 1996 có 4400 ca ghép tự thân, tỷ lệ sử dụng nguồn tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi là 30%, đến năm 2006 tỷ lệ sử dụng tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi đã tăng lên 71% trên 11500 ca ghép [61].

Trong điều kiện sinh lý bình thường, tế bào gốc sinh máu CD34+ cư trú chủ yếu trong tủy xương, có rất ít ở máu ngoại vi. Hiện nay, có rất nhiều phương pháp để “huy động” các tế bào gốc này ra máu ngoại vi như sử dụng các yếu tố tăng trưởng dòng bạch cầu hạt (Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)) phối hợp với các thuốc có bản chất là các cytokin hoặc các phác đồ hóa chất có cytokin.

Nghiên cứu của Pusic (2008), 1040 người bệnh được huy động tế bào gốc máu từ máu ngoại vi bằng cyclophosphamide ($4 - 7 \text{ g/m}^2$ da) kết hợp với G-CSF, kết quả là số lượng tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi thu được cao hơn rõ rệt so với phương pháp sử dụng G-CSF đơn thuần (5,43 so với $3,36 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng), tuy nhiên tỷ lệ người bệnh huy động và thu gom thất bại thì không có sự khác biệt giữa 2 nhóm [62].

Nghiên cứu của Watts MJ. (2000) và nghiên cứu của Lee JL. (2005) tiến hành so sánh giữa phác đồ ESHAP kết hợp với G-CSF và cyclophosphamide kết hợp với G-CSF, cho kết quả số lượng tế bào gốc tạo máu huy động và thu gom được bằng phác đồ ESHAP kết hợp G-CSF cao hơn là dùng cyclophosphamide kết hợp G-CSF [63], [64].

Hiện nay, một số tác giả sử dụng phác đồ G-CSF kết hợp với AMD3100 – là phân tử nhỏ có tác dụng ức chế CXCR4, một loại receptor nằm trên tế bào CD34+ đóng vai trò kết dính các tế bào này với tổ chức tủy xương. Các kết quả bước đầu cho thấy sự phối hợp hai thuốc trên đã làm tăng số lượng bạch cầu và số lượng tế bào CD34+ so với chỉ dùng G-CSF đơn thuần một cách có ý nghĩa thống kê.

1.2.5. Điều kiện hóa trước ghép tế bào gốc tạo máu

Một số phác đồ điều kiện hóa được xây dựng riêng trong GTBG tự thân cho ULAKH như: BEAM (Carmustine, Cytarabine, Etoposide, Melphalan), ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide)... nhưng do sự khan hiếm của Carmustine nên hiện nay ở các nước châu Á như: Nhật Bản, Hàn Quốc và Việt Nam sử dụng các phác đồ điều kiện hóa không có Carmustine (BCNU) như phác đồ LEED (Melphalan, Cyclophosphamide, Etoposide, Dexamethasone), BucyE (Busulfex, Cyclophosphamide, Etoposide)...

Nghiên cứu của Jeong Eun Kim năm 2011, trên 65 người bệnh ULAKH ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, trong đó 43 người bệnh điều kiện hóa bằng phác đồ BEAM và 22 người bệnh dùng phác đồ BucyE. Kết quả thời gian sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ sau điều trị và độc tính tương đương ở hai nhóm, thời gian mọc mảnh ghép ở nhóm dùng BucyE ngắn hơn [65].

Nghiên cứu của Ilhami Berber tại một trung tâm GTBG của Thổ Nhĩ Kỳ trên 42 người bệnh ULAKH tái phát/dai đẳng được GTBG tạo máu tự thân, trong đó có 11 người bệnh sử dụng phác đồ điều kiện hóa là BEAM và 31

người bệnh sử dụng phác đồ BuCyE. Tác giả nhận thấy thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh của 2 nhóm là như nhau và không có sự khác biệt về độc tính. Tác giả kết luận phác đồ BuCyE có thể sử dụng thay phác đồ BEAM để điều kiện hóa trước ghép tế bào gốc tạo máu cho người bệnh ULAKH [66].

Nghiên cứu của Jacqueline Sapelli MD đăng trên tạp chí *Biologi of Blood and Marrow Transplantation* tháng 3 năm 2020, tác giả so sánh hiệu quả của 2 phác đồ điều kiện là BEAM và BucyE trên người bệnh u lympho tái phát trong đó 77 người bệnh sử dụng BEAM và 45 người bệnh dùng BucyE. Kết quả cho thấy phác đồ BucyE có thời gian nằm viện dài hơn ($p = 0,004$), tỷ lệ tổn thương niêm mạc cấp độ ≥ 2 cao hơn ($p = 0,01$). Thời gian mọc mảnh ghép đối với tiểu cầu là như nhau với $p = 0,35$, với bạch cầu nhóm BEAM là 10 ngày, BucyE là 9 ngày với $p = 0,4$. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm [67].

Tại trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai, chủ yếu sử dụng phác đồ BucyE để điều kiện hóa trước GTBG tạo máu tự thân cho người bệnh ULAKH.

1.2.6. Truyền tế bào gốc tạo máu cho người bệnh

Người bệnh sẽ được truyền trả lại khối tế bào gốc vào thời điểm 24 giờ sau khi kết thúc điều kiện hóa bằng đường tĩnh mạch trung tâm theo quy trình được Bộ Y tế phê duyệt bao gồm các bước sau:

- Phá đông túi tế bào gốc đông lạnh trong bình cách thủy ở 37°C .
- Rút dung dịch có chứa tế bào gốc trong túi vào bơm tiêm 50 ml.
- Bơm chậm dung dịch có chứa tế bào gốc vào người bệnh qua đường tĩnh mạch trung tâm, sau khi kết thúc thì dùng 1 bơm tiêm 10 ml chứa chống đông heparin đưa phần tế bào gốc còn lại trong dây vào cơ thể.
- Theo dõi chỉ số sinh tồn của người bệnh và các biến chứng sớm có thể gặp như dị ứng, shock phản vệ với các chất bảo quản tế bào gốc.

1.2.7. Theo dõi sau ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

- Người bệnh được nằm trong phòng áp lực dương, cách ly tuyệt đối, theo dõi và chăm sóc toàn diện theo chế độ chăm sóc cấp I, nhân viên y tế chăm sóc đều phải rửa tay, mang trang phục đã được hấp tiệt trùng tương tự trang phục phòng mổ.

- Các xét nghiệm cần làm hàng ngày (2 lần/ngày): tế bào máu ngoại vi, định lượng urê, creatinin, AST, ALT, đường máu; điện giải đồ, CRPhs hoặc procalcitonin, hồng cầu lưới (1 lần/ngày). Các xét nghiệm làm 1 đến 2 lần/tuần: đông máu cơ bản (tỷ lệ prothrombin, thời gian Cephalin kaolin từng phần hoạt hóa, fibrinogen); định lượng pre - albumin, protein, albumin, bilirubin toàn phần, trực tiếp, gián tiếp, canxi toàn phần, canxi ion hóa, Mg.

- Truyền chế phẩm máu an toàn, hợp lý theo khuyến cáo của chương trình An toàn truyền máu quốc gia; chỉ định truyền khối hồng cầu khi lượng huyết sắc tố ≤ 80 g/l, truyền khối tiểu cầu khi số lượng tiểu cầu ≤ 20 G/l, sử dụng dây lọc bạch cầu khi truyền.

- Điều chỉnh rối loạn nước và điện giải: theo dõi dịch vào, dịch ra, truyền dịch dựa trên kết quả xét nghiệm hóa sinh.

- Chỉ định thuốc kích bạch cầu (G-CSF) khi số lượng bạch cầu trung tính giảm $\leq 0,5$ G/L hoặc số lượng bạch cầu < 1 G/L.

- Dinh dưỡng: đảm bảo vô trùng và vệ sinh dinh dưỡng tuyệt đối, tất cả thức ăn đều được đưa qua buồng khử trùng trước khi cho người bệnh sử dụng. Phối hợp với trung tâm dinh dưỡng lâm sàng để xây dựng một chế độ ăn đủ chất dinh dưỡng và đảm bảo vệ sinh. Bổ sung thêm các dung dịch nuôi dưỡng đường tĩnh mạch nếu cần thiết.

- Chăm sóc về tinh thần: là rất cần thiết vì người bệnh phải nằm trong buồng cách ly nên có rất nhiều xáo trộn về tâm lý.

1.2.8. Đánh giá mọc mảnh ghép

Người bệnh được xét nghiệm tế bào máu hằng ngày để theo dõi, được đánh giá mọc mảnh ghép đối với bạch cầu, tiểu cầu khi số lượng bạch cầu

trung tính $> 0,5$ G/l, số lượng tiểu cầu > 20 G/l trong 3 ngày liên tiếp theo tiêu chuẩn của E. Carreras [68].

1.2.9. Các biến chứng hay gặp sau ghép tế bào gốc tạo máu

Theo khuyến cáo của Hiệp hội ung thư của Mỹ, GTBG tạo máu là kỹ thuật khó, đòi hỏi phải có trang thiết bị hiện đại và đội bác sỹ giàu kinh nghiệm vì sau ghép hệ miễn dịch của cơ thể bị suy giảm nặng nề gây ra nhiều biến chứng nhất là nhiễm trùng. Các biến chứng khác của GTBG tạo máu chủ yếu liên quan các thuốc sử dụng trong phác đồ điều kiện hóa.

a. Viêm loét niêm mạc miệng: đây là biến chứng thường gặp của GTBG, nguyên nhân chủ yếu do các thuốc hóa chất của phác đồ điều kiện hóa.

b. Tiêu chảy: thường xảy ra sớm sau điều kiện hóa, nguyên nhân là do các hóa chất sử dụng trong điều kiện hóa làm tổn thương tế bào niêm mạc ruột - cũng là một trong những tế bào phân chia mạnh nên ảnh hưởng nặng nề bởi hóa chất.

c. Giảm tế bào máu: do sử dụng hóa chất liều cao trong các phác đồ điều kiện hóa trước ghép thường gây giảm tế bào nặng và kéo dài. Chỉ định điều trị bằng các thuốc kích thích sinh máu như G-CSF có thể rút ngắn thời gian giảm bạch cầu hạt trung tính. Giảm tiểu cầu nặng có thể dẫn đến các biến chứng xuất huyết nặng như xuất huyết não gây tử vong. Biến chứng này có thể dự phòng bằng truyền khối tiểu cầu gạn tách.

d. Hội chứng mọc mảnh ghép: thường xảy ra 72 giờ sau ghép tế bào gốc, nguyên nhân là do hóa trị liệu liều cao gây tổn thương tế bào mô, giải phóng ra các yếu tố gây viêm, cytokin kết hợp với bạch cầu hạt trung tính phục hồi. Tiêu chuẩn chính của hội chứng này bao gồm: sốt cao không do nhiễm trùng; ban đỏ trên da không liên quan đến các phản ứng dị ứng; thâm nhiễm phổi hoặc thiếu oxy tổ chức không do quá tải dịch; tắc tĩnh mạch phổi; suy tim. Tiêu chuẩn phụ gồm có: tiêu chảy; tăng cân; rối loạn chức năng gan, thận hoặc suy đa phủ tạng. Chẩn đoán hội chứng mọc mảnh ghép khi có 3 tiêu chuẩn chính hoặc có 2 tiêu chuẩn chính và 1 tiêu chuẩn phụ.

e. Viêm phổi vô căn (Idiopathic pneumonia syndrome): tổn thương phổi lan tỏa nhưng không tìm thấy tác nhân nhiễm trùng, theo các báo cáo tỷ lệ viêm phổi không do nhiễm khuẩn có thể gặp với tỷ lệ từ 10 - 20%, nguyên nhân cũng thường do tác dụng phụ của hóa chất trong phác đồ điều kiện hóa. Biến chứng này gia tăng với các phác đồ điều kiện hóa có BCNU [69].

f. Viêm tắc tĩnh mạch trên gan (Hepatic veno-occlusive disease): hay còn gọi là hội chứng tắc nghẽn hình sin, đây là biến chứng rất nặng, do tình trạng tắc nghẽn không do huyết khối của các tĩnh mạch nhỏ trên gan, tổn thương tế bào gan và các mao mạch dạng xoang bao quanh các trung tâm tiểu thùy (vùng 3 của tiểu thùy gan). Biến chứng này thường xảy ra 3 tuần sau ghép tế bào gốc với các triệu chứng vàng da, gan to (thường đau tức vùng gan), phù, cổ trướng, trường hợp nặng có thể gây suy hô hấp, suy thận. Tần suất xảy ra khoảng 3 - 54% ở những người bệnh ghép tế bào gốc đồng loài, tỷ lệ tử vong khoảng 30% [70], [71].

g. Ung thư thứ phát: là một biến chứng muộn có thể gặp. Đối với nhóm người bệnh GTBG tự thân, tỷ lệ rối loạn sinh tủy và lơ xê mi cấp dòng tủy thứ phát dao động trong khoảng từ 5% đến 15%. Thời điểm xuất hiện các ung thư thứ phát thường rơi vào khoảng 2 đến 5 năm sau ghép.

1.3. U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN TÁI PHÁT

Theo Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ (American Cancer Society), thời gian sống thêm đối với người bệnh ULAKH đã được cải thiện rõ rệt trong những năm gần đây nhờ những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị bệnh. Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm ULAKH hiện nay vào khoảng 86%. So với các loại ung thư khác thì đây là một tỷ lệ tương đối cao. Tuy nhiên, cho đến nay bệnh ULAKH vẫn không được chữa khỏi hoàn toàn, bệnh sẽ tái phát.

1.3.1. Khái niệm u lympho ác tính không Hodgkin tái phát

Theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của NCCN năm 2014, sau khi người bệnh được điều trị bằng các phác đồ tiêu chuẩn hàng 1 và đạt ĐUHT từ 6

tháng trở lên, có những biểu hiện sau và được khẳng định bằng xét nghiệm mô bệnh học hạch/khối u thì được đánh giá là ULAKH tái phát [1],[51], [10]:

- Xuất hiện bất kỳ tổn thương mới nào:
 - + Hạch mới kích thước $> 1,5$ cm.
 - + Vị trí ngoài hạch mới > 1 cm, nếu < 1 cm, cần xác định tổn thương.
- Có bằng chứng rõ ràng về sự to lên của tổn thương cũ.
 - + Hạch/hoặc tổn thương có đường kính ngang dài nhất của tổn thương ≥ 5 cm phải tăng $\geq 50\%$ so với đường kính chéo qua đường kính ngang dài nhất và đường kính vuông góc ban đầu.
 - + Hạch/tổn thương ≤ 2 cm phải tăng $0,5$ cm về đường kính ngang dài nhất hoặc đường kính ngắn nhất vuông góc với đường kính ngang dài nhất.
 - + Hạch tổn thương > 2 cm phải tăng 1 cm về đường kính ngang dài nhất hoặc đường kính ngắn nhất vuông góc với đường kính ngang dài nhất.
 - + Nếu lách to ban đầu, sau to thêm $> 50\%$.
 - + Nếu ban đầu lách không to, cần to thêm ít nhất 2 cm.
- Tủy xương:
 - + Xuất hiện xâm lấn tủy xương mới.
 - + Xâm lấn tủy xương trở lại mặc dù không có tổn thương mới cũng được tính là bệnh tái phát.

1.3.2. Đặc điểm của u lympho ác tính không Hodgkin tái phát

Mặc dù có sự tiến bộ đáng kể nhất là ở kỹ nguyên Rituximab trong điều trị ULAKH tế bào B nhưng ULAKH vẫn tái phát sau khi đã đạt lui bệnh hoàn toàn. Thời gian tái phát phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố khác nhau như: chỉ số tiên lượng quốc tế, các đột biến di truyền, quá trình điều trị trước... Tái phát thường xảy ra trong hai năm đầu tiên, tái phát sau 5 năm được gọi là tái phát muộn [72], [73].

Cơ chế của hiện tượng ULAKH tái phát là do hóa trị liệu chỉ tiêu diệt được những tế bào phát triển nhanh, còn các tế bào phát triển chậm hầu như không chịu sự tác động của hóa chất sẽ tích tụ lại. Các tế bào này không thể phát hiện được bằng các phương pháp tầm soát hiện có nên khi đánh giá đáp ứng vẫn được tính là lui bệnh hoàn toàn. Sau một thời gian, các tế bào này sẽ phát triển gây ra hiện tượng tái phát. ULAKH có thể tái phát tại chỗ biểu hiện bằng các tổn thương cũ (hạch/u) phát triển trở lại hoặc xuất hiện tổn thương mới.

Đối với u lympho thể nang: đây là thể bệnh có thời gian sống thêm dài, ngay cả nhóm nguy cơ trung bình theo FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) cũng có hơn 50% số người bệnh thêm 10 năm, theo quan sát của National Lympho Care Study từ năm 2004 – 2007 có 2655 ca được chẩn đoán, trong số đó 95% có đáp ứng với điều trị ban đầu, tỷ lệ sống thêm 5 năm đạt 70%, thời gian sống thêm trung bình là 14 năm tương đương với dân số đối chứng cùng nhóm tuổi. Ngược lại những người bệnh tái phát sớm (trước 2 năm) tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ đạt 50% so với 90% của nhóm tiến triển muộn, nhóm này chiếm khoảng 20%. Ghép tế bào gốc như một cứu cánh đối với nhóm bệnh này, tỷ lệ sống thêm không bệnh 10 năm đạt trên 70% [74], [75], [76], [77].

Đối với thể DLBCL, có khoảng 40 - 50% đạt được đáp ứng hoàn toàn sau điều trị bước 1 với hóa trị liệu và các liệu pháp miễn dịch nhưng hằng năm vẫn có khoảng 30 - 40% người bệnh DLBCL tái phát trở lại. Đa số các người bệnh DLBCL tái phát trong 2 năm đầu sau khi kết thúc điều trị. Tuy vậy, vẫn có đến 18% tái phát muộn trên 5 năm. Triệu chứng lâm sàng khi ULAKH tái phát đôi khi là thầm lặng và thường được chẩn đoán qua khám bệnh định kỳ sau điều trị. Một số người bệnh khi tái phát có thể xuất hiện trở lại hoặc xuất hiện mới triệu chứng B (sụt cân, sốt, mồ hôi đêm), giảm tế bào máu, hạch, gan, lách to trở lại hoặc xuất hiện tổn thương mới, đôi khi không

có triệu chứng lâm sàng. Nếu có triệu chứng lâm sàng hoặc những hình ảnh gợi ý người bệnh cần được sinh thiết lại để chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời. Các trường hợp DLBCL tái phát thường có tiên lượng rất xấu, nếu không được điều trị thời gian sống thêm khoảng 3 – 4 tháng, tỷ lệ điều trị đạt lui bệnh hoàn toàn lần 2 cũng thấp chỉ dưới 30% [9], [78].

1.3.3. Điều trị u lympho ác tính không Hodgkin tái phát

Người bệnh ULAKH tái phát rất khó điều trị, tỷ lệ đạt ĐUHT thấp, thời gian tái phát lại nhanh hơn rất nhiều so với lần điều trị ban đầu. Bệnh thường được điều trị lại bằng các phác đồ hóa trị liệu, ưu tiên lựa chọn những phác đồ có hóa chất khác với những loại được sử dụng để điều trị ban đầu. Hóa trị liệu cao kết hợp với ghép tế bào gốc tạo máu tự thân đã được chứng minh là mang lại kết quả tốt hơn so với điều trị lại bằng hóa trị liệu thông thường.

a. Đa hóa trị liệu

Xu hướng điều trị của nhiều quốc gia trên thế giới hiện nay đối với trường hợp DLBCL tái phát/dai dẳng là đa hóa trị liệu nhằm đủ điều kiện để GTBG tạo máu. Việc lựa chọn phác đồ điều trị trước ghép mang lại hiệu quả cao, đủ điều kiện cho việc thực hiện GTBG tạo máu, độc tính lại ít đang là vấn đề cấp thiết đối với các nhà khoa học. Điều kiện để có thể áp dụng phương pháp GTBG tự thân là người bệnh còn phải đáp ứng với hóa trị liệu (đạt đáp ứng một phần trở lên, tốt nhất là đáp ứng hoàn toàn), giảm ở mức thấp nhất các độc tính nhất là độc tính với hệ tạo máu, để đảm bảo thu đủ số lượng tế bào gốc cần thiết.

Như vậy, toàn bộ quá trình điều trị trước ghép có quyết định rất lớn đến việc thành bại của việc huy động và thu gom tế bào gốc. Có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến quá trình huy động và thu gom tế bào gốc như: tia xạ, mật độ tế bào tạo máu trong tủy, sự xâm lấn của các tế bào ung thư vào tủy xương, loại hóa chất trong các phác đồ điều trị... Trong ULAKH người bệnh thường

phải điều trị nhiều chu kỳ với các phác đồ có nhiều loại hóa chất, nhất là đến giai đoạn tái phát. Chính vì vậy, việc lựa chọn phác đồ điều trị trước ghép cần cân nhắc rất kỹ giữa hiệu quả và độc tính. Theo hướng dẫn điều trị của một số cơ quan uy tín như NCCN, ESMO, các phác đồ điều trị cho ULAKH tái phát thường được lựa chọn gồm: DHAP, ICE, ESHAP... [10]. Trong điều trị ULAKH các phác đồ có thể có hiệu quả tốt với người bệnh này nhưng với người bệnh khác lại không có kết quả. Vì vậy, tại các trung tâm điều trị người ta đánh giá sau 2 chu kỳ để xác định tiếp tục điều trị hóa chất hay thay đổi phác đồ điều trị.

Gemcitabine là một thuốc chống ung thư có tên quốc tế là 2' - deoxy - 2', 2 diflourocitidine monohydrochride, được nghiên cứu thử nghiệm trên lâm sàng từ đầu thập niên 1990, đến năm 1996 được FDA phê duyệt, thuốc này được sử dụng điều trị cho một số ung thư như: ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư vú di căn, ung thư buồng trứng, ung thư tụy. Gemcitabin có thể dùng đơn độc hoặc kết hợp với một số loại hóa chất khác. Trên thế giới, một số tác giả sử dụng Gemcitabine kết hợp với Cisplastin và Dexamethazone (phác đồ GDP) điều trị cho những người bệnh ULAKH tái phát/dai dẳng và đã đạt được nhiều kết quả tích cực như: tỷ lệ đáp ứng không kém hơn các phác đồ khác nhưng độc tính ít hơn hẳn, chi phí điều trị thấp [7], [9], [79].

b. Kháng thể đơn dòng mới

- Zevalin (Ibritumomab): Zevalin là một kháng thể đơn dòng gắn với phóng xạ đã được chấp thuận để điều trị ULAKH độ thấp tái phát/dai dẳng. Cơ chế tác dụng của Zevalin là sử dụng kháng thể đơn dòng để gắn định vị vào protein CD20 trên bề mặt tế bào lympho B, kích thích hệ thống miễn dịch tấn công các tế bào ung thư. Chất phóng xạ kèm theo (Yttrium 90) tiêu diệt ung thư bằng cách truyền bức xạ trực tiếp đến các tế bào này. Nghiên cứu của Joyce, J, M. W. Schuster và cộng sự trên nhóm ULAKH tái phát đã được điều trị từ 3 đến 7 phác đồ trước bao gồm cả GTBG và đã kháng với Rituximab,

những người bệnh này được điều trị bằng Zevalin; kết quả, tỷ lệ người bệnh có đáp ứng là 50% trong đó vẫn có tới 20% đạt đáp ứng hoàn toàn [80]. Zevalin được bổ sung vào phác đồ hóa trị liệu cao trước khi GTBG tạo máu tự thân đang là phương pháp điều trị đầy hứa hẹn đối với người bệnh ULAKH tái phát như trong nghiên cứu của Nademanee A, trên 3/4 (77%) người bệnh được điều trị bằng phương pháp này đạt đáp ứng hoàn toàn, xác suất ước tính khoảng 92% bệnh nhân sống còn sau 5 năm hoặc hơn [81].

- Rituximab và Epratuzumab: Epratuzumab là kháng thể đơn dòng nhắm đích là kháng nguyên CD22, một loại protein có trên bề mặt của tế bào lympho B. Sự kết hợp của Rituximab và epratuzumab cho thấy có cải thiện hiệu quả trong điều trị người bệnh ULAKH tái phát/kháng thuốc. Nghiên cứu của Leonard JP, trên 23 người bệnh ULAKH tái phát/dai dẳng, có sáu người bệnh tham gia vào nghiên cứu, kết quả cho thấy một nửa trong số đó đạt đáp ứng hoàn toàn. Các tác dụng phụ thường gặp là: sốt, mệt mỏi, rét run [82].

- Avastin (bevacizumab): Avastin là một loại kháng thể đơn dòng tác dụng lên tế bào ung thư bằng cách bỏ đói chúng. Thuốc này được FDA chấp thuận để điều trị bệnh nhân ung thư ruột kết giai đoạn cuối kết hợp với hóa trị. Avastin đã chứng minh hoạt tính chống ung thư ở bệnh nhân ULAKH tái phát/kháng thuốc [83]. Các nghiên cứu trong tương lai được lên kế hoạch để đánh giá Avastin kết hợp với hóa trị liệu cho bệnh nhân ULAKH tiến triển.

- Bexxar (131-I Tositumomab): Bexxar là kháng thể đơn dòng liên kết với chất phóng xạ I^{131} . Bexxar đã được FDA chấp thuận để điều trị cho những bệnh nhân ULAKH tiến triển sau khi đã điều trị bằng các phác đồ chuẩn. Kết quả của một số thử nghiệm lâm sàng ban đầu cho thấy rằng việc bổ sung Bexxar vào phác đồ hóa trị liệu cao (Carmustine, etoposide, cytarabine và melphalan - BEAM), sau đó GTBG tự thân cho những bệnh nhân ULAKH tái phát. Kết quả cho thấy trên 50% người bệnh nhân sống toàn bộ từ ba năm trở lên và gần 40% người bệnh sống thêm không bệnh [84].

1.3.4. Một số nghiên cứu về điều trị u lympho không Hodgkin tái phát

1.3.4.1. Một số nghiên cứu về điều trị ULAKH tái phát bằng hóa trị liệu

Nghiên cứu Coral - 23 [85], được thực hiện nhằm mục đích so sánh hiệu quả của phác đồ R - ICE và R - DHAP và kết quả huy động tế bào gốc tạo máu. Tổng cộng có 396 người bệnh DLBCL chia làm 2 nhóm ngẫu nhiên 202 người bệnh điều trị bằng R-ICE và 194 người bệnh điều trị bằng R - DHAP. Tác giả so sánh trên các tiêu chí: tỷ lệ đáp ứng tổng thể, tỷ lệ ĐUHT, ĐUMP, tỷ lệ huy động tế bào gốc tạo máu thất bại, tỷ lệ người bệnh được ghép tế bào gốc tạo máu. Kết quả của nghiên cứu ở bảng dưới đây:

Bảng 1.3. Kết quả điều trị DLBCL bằng phác đồ R - ICE và R - DHAP

Phác đồ	n	ORR n (%)	CR n (%)	PR n (%)	MF n (%)	ASCT n (%)
R-ICE	197	125 (63)	72 (36)	53 (27)	20 (10)	101(51)
R-DHAP	191	120 (63)	75 (42)	45 (24)	15 (8)	105(55)

ORR (overall response rate) tỷ lệ có đáp ứng; CR (complete response): đáp ứng hoàn toàn; PR (partial response) đáp ứng một phần. MF (mobilization failure): huy động tế bào gốc thất bại, ASCT (Autologous stem cell transplantation): ghép tế bào gốc tự thân.

Như vậy, tỷ lệ ĐUHT của phác đồ R-ICE và R- DHAP đạt được là 36% và 42%, tỷ lệ huy động TBG thất bại lên tới 10% với phác đồ R - ICE và 8% với phác đồ R - DHAP. Tỷ lệ người bệnh GTBG của phác đồ R-ICE và R-DHAP là 51% và 55%.

Nghiên cứu NCIC - CTG LY.12 được thiết kế nhằm mục đích chứng minh hiệu quả của phác đồ R - GDP trong điều trị DLBCL tái phát/dai đẳng không kém hơn so với phác đồ R - DHAP, đây là cách tiếp cận nghiên cứu khác với nghiên cứu Coral. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng của phác đồ R-GDP là: 47% (103/220 người bệnh) không kém hơn so với phác đồ R - DHAP: 44%

(92/209 người bệnh), tác giả nhận thấy độc tính của phác đồ R - GDP thấp hơn phác đồ R - DHAP và cũng tiết kiệm chi phí điều trị hơn [86].

Nghiên cứu của Gisselbrecht và cộng sự, nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả của các phác đồ DHAP, ICE, GDP ở người bệnh DLBCL tái phát/dai đẳng, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng tổng thể của phác đồ GDP không kém hơn so với DHAP và ICE nhưng độc tính là sự khác biệt lớn nhất giữa GDP và DHAP, ICE [79].

Bảng 1.4. So sánh kết quả điều trị phác đồ GDP và một số phác đồ khác

Phác đồ	n	OR	PR	CR	Tác giả
GDP	131	76			Diego Villa [87]
	24	58	37,5	20,8	Yun Fan [88]
	48	54,1	33,3	20,8	Dong Ta Zhong [89]
ICE	22	68	41	27	Abali H [90]
DHAP	27	48	30	18	Abali H [90]
ESHAP	84	64	37	27	Zelenet AD [8]

Nghiên cứu của Diego Villa, sử dụng phác đồ GDP điều trị cho 141 người bệnh ULAKH tái phát và dai đẳng, kết quả 76% có đáp ứng tổng thể (overall response) và có tới 112 (85%) được GTBG [87].

Nghiên cứu của Gopal AK (2010), tác giả sử dụng phác đồ có Gemcitabine điều trị pha II cho 51 người bệnh ULAKH tái phát, kết quả tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 67%, và khi huy động và thu gom TBG đạt trung bình: 10.9×10^6 tế bào CD34+/kg cân nặng ($5.0 - 24.1 \times 10^6$) [91].

Nghiên cứu của Francesco Ghio (2016), 45 người bệnh DLBCL tái phát/dai đẳng được điều trị bằng phác đồ R – GDP, Tỷ lệ đáp ứng chung (ORR) là 48,8%; đáp ứng hoàn toàn 15/45 (33,3%), đáp ứng một phần 7/45 (15,5%). Về độc tính: không có biến chứng nghiêm trọng nào xảy ra trong quá trình điều trị, phần lớn người bệnh được điều trị ngoại trú. Giảm số lượng bạch cầu

hạt trung tính ở mức 2, 3 và 4 lần lượt là 8,9%, 4,4% và 2,2%; trong khi giảm số lượng tiểu cầu độ 2 và 3 lần lượt là 4,4% và 8,8% người bệnh. Không gặp trường hợp nào sốt, giảm số lượng bạch cầu có sốt. Độ độc thần kinh cấp 2 xảy ra ở 2,2%, nhưng không có độc tính thần kinh cấp 3/4 nào được báo cáo. Ở 6 người bệnh, nồng độ creatinin (không vượt quá 176 $\mu\text{mol/L}$) tăng trong khi điều trị, cần phải nhập viện trong 1 trường hợp. Về độc tính không có sự khác biệt đáng kể xảy ra ở mỗi nhóm người bệnh và không bị ảnh hưởng bởi số lần điều trị trước đó. Trên thực tế, trong số 27 người bệnh được điều trị bằng 2 hoặc < 2 phác đồ trị liệu hóa học, ghi nhận 8 trường hợp độc tính huyết học (29%) và 18 người bệnh còn lại được điều trị với hơn 2 phác đồ hóa trị có ghi nhận 5 độc tính huyết học (28%) ($P = \text{ns}$) [9].

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Lan Phương tại viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương trên u lympho tế bào B lớn lan tỏa, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn với phác đồ GDP là 41,6% [92].

Nghiên cứu của Dittrich C và cộng sự cũng cho thấy, phác đồ GDP có hiệu quả không kém hơn so với phác đồ khác nhưng độc tính nhất là độc tính với hệ tạo máu thì thấp hơn hẳn [93].

1.3.4.2. Một số nghiên cứu điều trị u lympho không Hodgkin tái phát bằng ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

a. Đối với u lympho thể nang

U lympho thể nang (FL) đứng hàng thứ 2 về mức độ phổ biến ở châu Âu và Mỹ, tại Mỹ ước tính trong 1 năm có 15.000 ca mắc mới [94]. Trong những năm qua đã có rất nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, điều trị FL nhất là trong kỹ nguyên Rituximab giúp người bệnh cải thiện đáng kể tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm. Theo báo cáo của Arnold S Freedman, tỷ lệ FL đạt đáp ứng hoàn toàn khoảng 40 -80% và có khoảng 10% là không đáp ứng với hóa trị liệu ban đầu [95]. Trước đó đã có rất nhiều nghiên cứu GTBG tạo máu cũng có cho FL ngay lần đáp ứng đầu tiên nhưng kết quả không giúp cải thiện hơn

về thời gian sống thêm [96], [97]. Đến năm 2013, tổ chức ghép tế bào gốc châu âu (European Society for Blood and Marrow Transplantation - EBMT) khuyến cáo không GTBG tạo máu tự thân cho FL đạt được đáp ứng hoàn toàn, kể cả nhóm có nguy cơ tái phát cao theo thang điểm FLIPI [98].

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị trong những năm qua nhưng vẫn có khoảng 40% người bệnh FL tái phát sớm hoặc muộn sau lần đáp ứng đầu tiên. Đa hóa trị liệu điều trị FL tái phát cũng có thể mang lại đáp ứng hoàn toàn thêm một lần nữa nhưng thời gian lui bệnh rút ngắn rất nhiều so với lần lui bệnh trước đó [99]. Nhiều nghiên cứu lâm sàng cho thấy hóa trị liệu liều cao kết hợp với GTBG tự thân cải thiện đáng kể về tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm cho người bệnh FL tái phát.

Nghiên cứu GELA/GOELAMS (2011), 175 người bệnh được chẩn đoán FL tái phát, kết quả thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm nhóm ghép tế bào gốc cao hơn so với nhóm không ghép tế bào gốc (92% so với 63%) có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0003$ [100]. Trước đó, nghiên cứu của Freedman và cộng sự trên 153 FL tái phát được GTBG tạo máu tự thân bằng khối tế bào gốc được làm sạch bằng kháng thể kháng CD20, kết quả là tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ sau 8 năm lần lượt là 42% và 66% [95].

Nghiên cứu của Grzegorz Helbig, GTBG tạo máu tự thân cho 30 người bệnh FL tái phát đã được điều trị bằng Rituximab trước đó, kết quả tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh 10 năm là 60 và 33% [101].

Nghiên cứu của Andrew M. Evens, GTBG tạo máu tự thân cho 136 người bệnh FL tái phát và kháng thuốc, những người bệnh này đã được điều trị bằng Rituximab trước đó, kết quả tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 3 năm là 78 và 92% [102].

Như vậy kể cả trước và sau thời kỳ Rituximab, GTBG tạo máu tự thân cho người bệnh FL tái phát và kháng thuốc đều mang lại hiệu quả tốt, kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

b. Đối với u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa

Đây là thể bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất, ở châu Á, DLBCL chiếm tỷ lệ khoảng 40 - 60% với 6 biến thể khác nhau, DLBCL cũng có thể là sự tiến triển của ULAKH độ ác tính thấp như thể nang, thể Malt, tế bào B nhỏ lan tỏa, vùng rìa... Phác đồ R-CHOP được coi là phác đồ chuẩn trong điều trị DLBCL, những người bệnh không đáp ứng với phác đồ R-CHOP và nhóm tái phát sau khi đạt đáp ứng hoàn toàn có tiên lượng xấu, tỷ lệ tử vong cao, thời gian sống thêm chỉ khoảng 3-4 tháng nếu không được can thiệp bằng những biện pháp tích cực. Hóa trị liệu liều cao kết hợp với GTBG tạo máu được đánh giá là phương pháp có hiệu quả giúp kéo dài thời gian sống thêm của người bệnh DLBCL tái phát/dai dẳng trong suốt 2 thập kỷ qua. Hiệu quả của phương pháp này được kiểm chứng qua các kết quả nghiên cứu:

Đầu tiên phải kể đến nghiên cứu của nhóm PARMA (1995) [103], đây là một nghiên cứu đa trung tâm, đối tượng nghiên cứu là 215 người bệnh được chẩn đoán ULAKH tái phát từ tháng 7/1987 đến tháng 6/1994, điều trị 2 đợt bằng phác đồ DHAP, có 109 người bệnh đáp ứng với hóa trị liệu, sau đó chia thành 2 nhóm ngẫu nhiên như sau:

- *Nhóm 1*: 54 người bệnh, tiếp tục điều trị bằng phác đồ DHAP kết hợp với tia xạ, tỷ lệ đáp ứng là 44%.

- *Nhóm 2*: 55 người bệnh GTBG tạo máu tự thân, tỷ lệ đáp ứng là 84% .

- *Kết quả*: theo dõi sau 5 năm, xác suất sống thêm không bệnh ở nhóm GTBG là 46% và nhóm không ghép là 12%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Xác suất sống thêm toàn bộ ở nhóm GTBG là 53% và nhóm không ghép là 32% với $p = 0,038$.

Nghiên cứu của Nicolas mounier (2012), 470 người bệnh DLBC tái phát, trong đó 119 (25%) người bệnh được điều trị bằng Rituximab trước đó, thời gian đáp ứng hoàn toàn trung bình lần 1 là 11 tháng. Kết quả sau GTBG tạo máu tự thân 5 năm, tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh là: 63% và 48%. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 51 tháng, cao hơn rất nhiều so với

thời gian đáp ứng hoàn toàn lần 1 với $p < 0,01$ [104]. Như vậy đối với DLBCL tái phát/dai dẳng, hóa trị liệu liều cao kết hợp GTBG tạo máu tự thân giúp gia tăng đáng kể thời gian sống thêm của người bệnh.

Nghiên cứu của Abramson và cộng sự (2013), hồi cứu 105 người bệnh chẩn đoán ULAKH nguyên phát thần kinh trung ương được GTBG tạo máu tự thân trong thời gian 1997-2011, thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là: 85 và 121 tháng, xác suất sống còn tại thời điểm 2 năm và 5 năm là 82% và 79% [105].

Nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh tại viện Huyết học và Truyền máu Trung Ương, công bố năm 2014 cho thấy, GTBG tạo máu tự thân cho 8 người bệnh ULAKH tái phát/kháng thuốc. Kết quả, tỷ lệ đáp ứng chung là 87,5%, tăng thêm 12,5% so với kết quả điều trị bằng đa hóa trị liệu trước ghép. Tác giả đi đến kết luận GTBG tự thân có hiệu quả vượt trội so với các phác đồ đa hóa trị liệu hàng hai [56].

Nghiên cứu của Võ Thị Thanh Bình và cộng sự trên 50 người bệnh u lympho ác tính (36 u lympho không Hodgkin và 14 u lympho Hodgkin) GTBG tạo máu tự thân, điều kiện hóa bằng phác đồ BEAM và BucyE tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương cho thấy: tỷ lệ mọc ghép là 100%, tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 18 tháng nhóm dùng phác đồ BucyE là $87,4 \pm 7\%$, nhóm dùng phác đồ BEAM là $57,4 \pm 13,2\%$, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ [106].

Nghiên cứu của Huỳnh Đức Vĩnh Phú và cộng sự trên 24 người bệnh lymphoma không Hodgkin GTBG tạo máu tự thân tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành Phố Hồ Chí Minh năm 2018 cho kết quả: tại thời điểm 2 năm sau ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển là 83,3% và 58,5% [107].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 61 người bệnh ULAKH tế bào B tái phát được điều trị bằng phác đồ GDP tại trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 1/2013 đến tháng 6/2020 (hồi cứu 21 người bệnh, tiến cứu 40 người bệnh), 59 người bệnh được bổ sung thêm Rituximab do tế bào u có CD20 dương tính; trong đó:

- 61 người bệnh được điều trị 2 chu kỳ bằng phác đồ GDP hoặc GDP có bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u có CD20 dương tính.

- 12 người bệnh được GTBG tạo máu tự thân sau điều trị phác đồ GDP có bổ sung thêm Rituximab do tế bào u có CD20 dương tính.

- 35 người bệnh không GTBG, tiếp tục điều trị bằng phác đồ GDP hoặc GDP có bổ sung Rituximab nếu tế bào u có CD20 dương tính đủ 4 - 6 chu kỳ.

- 14 người bệnh không đáp ứng chuyển điều trị phác đồ khác, trong đó 2 người bệnh tiến triển và tử vong sau 2 chu kỳ điều trị.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn người bệnh

2.1.1.1. Tuổi: người bệnh có độ tuổi từ 16 tuổi trở lên.

2.1.1.2. Chẩn đoán xác định: người bệnh được chẩn đoán ULAKH tế bào B dựa trên kết quả xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch tổ chức hạch/khối u. Phân loại ULAKH tế bào B theo tiêu chuẩn của TCYTTG năm 2008 thành các thể bệnh chính như: tế bào lớn lan tỏa, tế bào nhỏ, tế bào áo nang, thể nang, vùng rìa, thể kết hợp niêm mạc dạ dày, tế bào B lớn biệt hóa tương bào, lympho tương bào... Thể DLBCL phân thành hai dưới nhóm: tâm mầm và không tâm mầm theo hướng dẫn của lược đồ Hans [23], [24].

- Mô bệnh học (nhuộm PAS, HE): hình ảnh cấu trúc hạch bình thường bị xóa một phần hoặc hoàn toàn tạo hình ảnh dạng nang hoặc lan tỏa. Tế bào lympho chiếm ưu thế, có kích thước lớn hoặc nhỏ hoặc hỗn hợp tế bào, có thể gặp nguyên bào lympho hoặc nguyên bào miễn dịch.

- Hóa mô miễn dịch theo từng bước, các marker thường được sử dụng là: CD20, CD3, CD5, CD43, CD 45RO, CD79a, CD10, BCl2, BCl6, Kia67... Chẩn đoán tế bào B khi tế bào u dương tính với các dấu ấn CD20, CD79a và không bộc lộ dấu ấn tế bào T (CD3, CD5, CD43, CD45RO), riêng dấu ấn CD5 và CD43 có thể xuất hiện ở tế bào B [108], [109].

2.1.1.3. Chẩn đoán tái phát: theo tiêu chuẩn của NCCN năm 2014 [1], [51] như sau: người bệnh được điều trị bằng các phác đồ tiêu chuẩn hàng một và đạt ĐUHT từ 6 tháng trở lên, có những biểu hiện sau và được khẳng định bằng xét nghiệm mô bệnh học hạch/khối u:

- Xuất hiện bất kỳ tổn thương mới nào:
 - + Hạch mới kích thước $> 1,5$ cm.
 - + Vị trí ngoài hạch mới > 1 cm, nếu < 1 cm, cần xác định tổn thương.
- Có bằng chứng rõ ràng về sự to lên của tổn thương cũ:
 - + Hạch/hoặc tổn thương có đường kính ngang dài nhất của tổn thương ≥ 5 cm phải tăng $\geq 50\%$ so với đường kính chéo qua đường kính ngang dài nhất và đường kính vuông góc ban đầu.
 - + Hạch/tổn thương ≤ 2 cm phải tăng 0,5 cm về đường kính ngang dài nhất hoặc đường kính ngắn nhất vuông góc với đường kính ngang dài nhất.
 - + Hạch tổn thương > 2 cm phải tăng 1 cm về đường kính ngang dài nhất hoặc đường kính ngắn nhất vuông góc với đường kính ngang dài nhất.
 - + Nếu lách to ban đầu, sau to thêm $> 50\%$.
 - + Nếu ban đầu lách không to, cần to thêm ít nhất 2 cm.
- Tủy xương:
 - + Xuất hiện xâm lấn tủy xương mới.
 - + Xâm lấn tủy xương trở lại.

2.1.1.4. Điều trị: người bệnh được điều trị bằng phác đồ GDP bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20.

2.1.1.5. Người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu tự thân thêm các tiêu chuẩn:

- Tuổi dưới hoặc bằng 65 tuổi.
- Đạt đáp ứng một phần trở lên sau điều trị bằng phác đồ GDP hoặc GDP bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u có CD20 dương tính.
- Người bệnh và gia đình người bệnh đồng ý GTBG tạo máu tự thân.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh mắc các bệnh thận kinh, tâm thần, tim, gan, thận có chống chỉ định điều trị hóa chất và GTBG tạo máu tự thân.
- Người bệnh và gia đình người bệnh không đồng ý điều trị bằng hóa chất và GTBT tạo máu tự thân.
- Người bệnh bỏ dở điều trị, không tuân thủ đầy đủ theo liệu trình điều trị, không khám lại định kỳ.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng theo dõi dọc, hồi cứu và tiền cứu

2.2.2. Công thức tính cỡ mẫu

Lấy mẫu thuận tiện.

2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 1/2013 đến tháng 6/2020 tại trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai.

2.3. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

Người bệnh ULAKH thỏa mãn các tiêu chuẩn của đối tượng nghiên cứu được nghiên cứu các nội dung sau:

2.3.1. Các thông số nghiên cứu

2.3.1.1. Thông số chung của nhóm nghiên cứu:

- Tuổi, giới, điểm toàn trạng, thời gian tái phát.

- Thể bệnh, giai đoạn bệnh, chỉ số tiên lượng quốc tế.
- Các đặc điểm về lâm sàng và cận lâm sàng.

2.3.1.2. Các thông số về kết quả điều trị và các tác dụng không mong muốn

- Đánh giá kết quả điều trị sau 2 chu kỳ và sau khi kết thúc điều trị qua các thông số: tỷ lệ người bệnh đạt ĐUHT, ĐUMP, bệnh ổn định, bệnh tiến triển, tử vong; thời gian, xác suất sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ ước tính sau điều trị của nhóm không GTBG tạo máu tự thân.

- Các thông số về GTBG tạo máu tự thân bao gồm: kết quả huy động và thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+; triệu chứng lâm sàng trước, trong và sau GTBG tạo máu tự thân; thời gian mọc mảnh ghép đối với bạch cầu hạt trung tính và tiểu cầu, thời gian nằm viện, thời gian sử dụng G - CFS; các biến chứng trong và sau GTBG tạo máu tự thân; đánh giá kết quả sau GTBG 30 ngày; thời gian, xác suất sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ ước tính sau GTBG tạo máu tự thân. So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị giữa nhóm GTBG tạo máu tự thân và không GTBG.

- Các thông số về các tác dụng không mong muốn khi điều trị bằng phác đồ GDP và GTBG được đánh giá dựa vào tiêu chuẩn của TCYTTG với 5 mức độ từ độ 0 đến độ 4 [110]; các triệu chứng lâm sàng như: buồn nôn - nôn, viêm - loét niêm mạc miệng, tiêu chảy, rét run; các chỉ số tế bào máu như: hemoglobin, số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính và tiểu cầu; các tác dụng không mong muốn trên gan qua hai enzym AST và ALT, chức năng thận qua 2 chỉ số ure, creatinine.

2.3.1.3. Các thông số về các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

So sánh tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm sau điều trị giữa các nhóm người bệnh theo các yếu tố tiên lượng như: tuổi, giới, thời gian tái phát, thể bệnh, giai đoạn bệnh, xâm lấn tủy xương, điểm IPI, LDH, Ferritin, các dưới nhóm tâm mầm, không tâm mầm và một số yếu tố tiên lượng của thể DLBCL (CD5, CD10, MYC, BCL2, BCL6).

2.3.2. Các bước nghiên cứu

2.3.2.1. Khám lâm sàng

- Đánh giá toàn trạng của người bệnh theo thang điểm của Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [2].

Bảng 2.1. Đánh giá toàn trạng theo thang điểm ECOG

Điểm	Tình trạng người bệnh
0	Hoạt động bình thường, có thể thực hiện được tất cả các hoạt động thông thường, không hạn chế, không cần dùng thuốc giảm đau
1	Hạn chế các hoạt động gắng sức nhưng có thể đi lại được và thực hiện các công việc nhẹ nhàng, công việc không đòi hỏi đi lại nhiều. Nhóm này bao gồm cả nhóm 0 điểm nhưng có trợ giúp của thuốc giảm đau
2	Có thể đi lại được và tự chăm sóc bản thân nhưng không thể làm việc được. Có thể ngồi hoặc đi lại trên 50% thời gian thức.
3	Chăm sóc bản thân một cách hạn chế, nghỉ ngơi tại giường hoặc ghế trên 50% thời gian thức
4	Mất hoàn toàn khả năng, không thực hiện được bất kỳ thao tác chăm sóc bản thân nào và hoàn toàn nằm nghỉ ngơi tại giường hoặc tại ghế

- Đo chiều cao, cân nặng, tính diện tích da cơ thể.

- Đo kích thước tất cả các hạch ngoại vi và đánh giá sự xâm lấn của hạch ra tổ chức xung quanh, tính số vị trí tổn thương bằng khám lâm sàng.

- Đánh giá các tổn thương khác ngoài hạch: gan, lách, ống tiêu hóa, các vị trí khác ở vùng đầu mặt cổ, da... bằng khám lâm sàng.

2.3.2.2. Cận lâm sàng

a. Xét nghiệm huyết học

- Tế bào máu ngoại vi, đông máu cơ bản, tốc độ máu lắng, hồng cầu lưới

- Tế bào học và mô bệnh học tủy xương: đánh giá tình trạng sinh máu, sự xâm lấn của các tế bào u vào tủy xương và để loại trừ các bệnh ác tính dòng lympho tại tủy như bệnh lơ xê mi cấp.

b. Xét nghiệm hóa sinh

Xét nghiệm hóa sinh bao gồm: glucose, ure, creatinin, AST, ALT, axit uric, sắt, ferritin, LDH, CRPhs, procalcitonin...

c. Xét nghiệm vi sinh

Các xét nghiệm chẩn đoán vi sinh như: virus HIV, HBsAg, HCV, CMV, EBV, ký sinh trùng đường ruột...

d. Chẩn đoán hình ảnh

- Siêu âm ổ bụng, siêu âm hạch vùng cổ, siêu âm các hạch hoặc khối u các vị trí khác trong cơ thể.

- Siêu âm tim, van tim: đánh giá trước điều trị hóa chất.

- Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, ổ bụng: đánh giá hạch trung thất, hạch ổ bụng, tổn thương phổi và các tổn thương tạng khác.

- Chụp PET-CT để đánh giá sự xâm lấn của tế bào ung thư khắp cơ thể.

e. Sinh thiết hạch/khối u

- Sinh thiết tổn thương nghi ngờ tái phát: hạch/khối u để xác định tổn thương của bệnh tái phát.

- Xét nghiệm nhuộm PAS, HE, hóa mô miễn dịch, phân loại ULAKH theo bảng phân loại của TCYTTG năm 2008.

f. Đếm tế bào gốc tạo máu CD34+

Xét nghiệm đếm số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ ở máu ngoại vi và tủy tế bào gốc bằng kỹ thuật phân tích tế bào dòng chảy (Flow cytometry).

2.3.2.3. Chẩn đoán giai đoạn bệnh, phân nhóm tiên lượng

a. Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo Ann Arbor

Bảng 2.2. Xếp loại giai đoạn theo Ann-Arbor [1], [2]

Giai đoạn	Đặc điểm bệnh lý
I	Tổn thương một vùng hạch hoặc tổn thương khu trú ở một vị trí hoặc một cơ quan ngoài hạch
II	Tổn thương hai vùng hạch trở lên ở cùng phía cơ hoành hoặc tổn thương khu trú ở một vị trí hoặc một cơ quan ngoài hạch và vùng hạch lympho của nó, kèm theo hoặc không tổn thương vùng lympho khác ở một phía của cơ hoành.
III	Tổn thương nhiều vùng hạch lympho ở cả hai phía của cơ hoành, Có thể tổn thương ở lách (IIIS), hoặc vị trí ngoài hạch (IIIE), hoặc cả hai (IIIES)
IV	Tổn thương lan toả nhiều ổ ở một hay nhiều cơ quan ngoài hạch, kèm theo hoặc không tổn thương hạch lympho phối hợp, hoặc tổn thương một cơ quan ngoài hạch kèm với tổn thương hạch ở xa.
Xếp loại theo triệu chứng toàn thân	
A	Không có triệu chứng toàn thân
B	Có 1 trong các triệu chứng sau: sút > 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng; sốt cao > 38 ⁰ C không rõ nguyên nhân, ra mồ hôi về đêm.

b. Phân nhóm tiên lượng (theo chỉ số tiên lượng quốc tế - IPI) [2],[28], [111]

- Đối với ULAKH độ ác tính cao: các yếu tố tiên lượng xấu gồm:

- + Tuổi trên 60.
- + Giai đoạn lâm sàng III-IV.
- + Nồng độ LDH lớn hơn giá trị bình thường.
- + Có 2 hoặc hơn vị trí ngoài hạch.
- + Điểm toàn trạng (ECOG) từ 2 điểm trở lên.

Mỗi yếu tố lượng trên được tính 1 điểm.

- Đối với ULAKH độ ác tính thấp, các yếu tố tiên lượng xấu bao gồm:

- + Tuổi trên 60.
- + Giai đoạn lâm sàng III - IV.
- + Nồng độ LDH lớn hơn giá trị bình thường.
- + Có 2 hoặc hơn vị trí ngoài hạch.
- + Lượng hemoglobin nhỏ hơn 120 g/l.

Mỗi yếu tố được tính là 1 điểm.

Bảng 2.3. Bảng phân nhóm nguy cơ

Phân nhóm nguy cơ	Điểm (số yếu tố tiên lượng)
Nguy cơ thấp	0 và 1
Nguy cơ trung bình - thấp	2
Nguy cơ trung bình - cao	3
Nguy cơ cao	4 và 5

- Đối với u lympho thể nang, sử dụng chỉ số FLIPI2 (sau thời kỳ có Rituximab), các yếu tố tiên lượng xấu bao gồm:

- + Tuổi trên 60.
- + Có xâm lấn tủy xương.
- + Lượng Hemoglobin nhỏ hơn 120 g/l.
- + Đường kính hạch lớn nhất trên 10 cm.
- + Beta-2 microglobulin lớn hơn giá trị bình thường.

Mỗi yếu tố tính là 1 điểm.

Bảng 2.4. Bảng phân nhóm nguy cơ với u lympho thể nang

Phân nhóm nguy cơ	Điểm (số yếu tố tiên lượng)
Nguy cơ thấp	0 và 1
Nguy cơ trung bình	2
Nguy cơ cao	≥ 3

2.3.2.4. Điều trị tân công

Điều trị tân công bằng hóa trị liệu với phác đồ GDP chu kỳ 21 ngày, bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20, sau 2 chu kỳ tiến hành đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn của NCCN 2014 [2], [51]. Nếu không đáp ứng, chuyển phác đồ khác trong số các phác đồ hàng 2 như: DHAP, ICE, ESHAP... tùy theo tình trạng người bệnh

a. Đối với người bệnh không GTBG tạo máu tự thân

Đây là nhóm người bệnh trên 65 tuổi hoặc mắc bệnh lý nền có chống chỉ định với GTBG tạo máu tự thân hoặc người bệnh và gia đình người bệnh không đồng ý tham gia. Nếu người bệnh đạt đáp ứng một phần trở lên sau 2 chu kỳ sẽ được điều trị tiếp đủ 4 đến 6 chu kỳ, đánh giá đáp ứng sau 4 chu kỳ.

b. Đối với người bệnh GTBG tạo máu tự thân

Nếu người bệnh đạt đáp ứng một phần trở lên và đủ các tiêu chí khác về chỉ định ghép thì tiến hành huy động, thu gom tế bào gốc từ máu ngoại vi và tiến hành các bước GTBG tạo máu tự thân.

c. Cách dùng phác đồ GDP

Phác đồ GDP bao gồm 3 loại thuốc kết hợp với nhau là: Gemcitabine, Dexamethasone và Cisplastin. Phác đồ này thường được điều trị từ 4 đến 6 chu kỳ (chu kỳ 21 ngày), đánh giá đáp ứng điều trị ở thời điểm sau 2 và sau 4 chu kỳ điều trị.

Bảng 2.5. Phác đồ GDP và cách dùng thuốc

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Gemcitabin	1000/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1
Cisplastin	75 mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1
Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền tĩnh mạch	1 → 4
Rituximab (nếu tế bào u có CD20 dương tính)	375 mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1

d. Xử trí các tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị

- Sử dụng thuốc kích bạch cầu cho người bệnh khi SLBC nhỏ hơn 1 G/l hoặc SLBC trung tính nhỏ hơn 0,5 G/l.
- Trường hợp người bệnh có sốt do nhiễm trùng sẽ được điều trị bằng kháng sinh kinh nghiệm và điều chỉnh theo kết quả kháng sinh đồ.
- Truyền khối hồng cầu nếu lượng huyết sắc tố nhỏ hơn 80 g/l.
- Truyền tiểu cầu khi: SLTC nhỏ hơn 20 G/l hoặc SLTC nhỏ hơn 50 G/l kèm theo có xuất huyết.
- Trường hợp chỉ số AST/ALT, ure/creatinine lớn hơn 2,5 lần bình thường người bệnh sẽ được điều trị nội khoa cho tới khi các chỉ số này nhỏ hơn hoặc bằng 2,5 lần bình thường mới tiếp tục điều trị theo phác đồ.
- Nếu xuất hiện độc tính đối với tim mạch, người bệnh sẽ được hội chẩn với chuyên khoa tim mạch để sử dụng thuốc hỗ trợ.

2.3.2.5. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

12 người bệnh đủ điều kiện GTBG tạo máu tự thân theo tiêu chuẩn của đối tượng nghiên cứu đã lựa chọn, được tiến hành các bước sau đây để GTBG tạo máu tự thân tại trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai.

a. Huy động tế bào gốc tạo máu CD34+ ra máu ngoại vi

- 11 người bệnh sử dụng thuốc kích thích bạch cầu G-CSF đơn thuần: liều 10 µg/kg/ngày tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch nhanh chia 2 lần cách nhau mỗi 12 giờ, được sử dụng sau khi kết thúc liệu trình truyền hóa chất. Tiến hành đếm số số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ từ ngày thứ 4 trở đi, khi số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ ở máu ngoại vi trên 10 tế bào/µl thì tiến hành thu gom tế bào gốc tạo máu. Những trường hợp đếm 3 lần liên tiếp không đạt số lượng nêu trên, chuyển phương pháp huy động khác.
- 01 người bệnh sử dụng phương pháp phối hợp giữa Cyclophosphamide liều 4g/m² truyền tĩnh mạch và G-CSF với liều 10 µg/kg/ngày tiêm dưới da chia 2 lần cách nhau mỗi 12 giờ, sau khi huy động bằng G-CSF đơn thuần thất bại.

b. Thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+ từ máu ngoại vi

Tiến hành thu gom tế bào gốc tạo máu bằng hệ thống máy tách tế bào tự động Cobe Spectra hoặc Optia Spectra khi số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ >10 tế bào/ μ l. Kết thúc thu gom khi số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ đạt $\geq 3 \times 10^6$ /kg cân nặng người bệnh.

c. Lưu trữ và bảo quản tế bào gốc tạo máu

Khối tế bào gốc tạo máu CD34+ sau khi thu gom được vận chuyển, bảo quản, lưu trữ ở điều kiện âm sâu (-196°C) tại Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương theo “Quy trình xử lý tế bào gốc máu ngoại vi bằng túi chuyên dụng” theo các bước sau:

- Chuẩn bị: nhân viên chuẩn bị và thực hiện kỹ thuật trong phòng sạch, túi tế bào gốc được sát khuẩn 1 lần bằng cồn 70°C trước khi chuyển vào phòng sạch để xử lý.

- Cân túi tế bào gốc sau gạn và tính thể tích thực tế túi tế bào gốc.

- Ghi thông tin vào phiếu xử lý và túi xử lý, dán barcode.

- Nối đầu hút mẫu với túi tế bào gốc (nếu cần).

- Thực hiện cân bằng và ly tâm túi tế bào gốc, (ly tâm với tốc độ 1190 rpm trong 10 phút, ở nhiệt độ 10°C , chương trình 2).

- Dựa vào số lượng bạch cầu để tính mật độ lưu trữ và dự kiến số túi.

$$V \text{ tế bào gốc giữ lại} = \frac{\text{Thể tích (V) xử lý} \times \text{số lượng bạch cầu}}{500(\text{số lượng tế bào trước bơm dung dịch bảo quản})}$$

- Loại huyết tương: V huyết tương = V trước xử lý - V tế bào gốc giữ lại.

- Chuẩn bị dung dịch bảo quản gồm: (1DMSO: 1Dextran: 3 huyết tương) sao cho lượng dung dịch DMSO trong túi sản phẩm cuối cùng là 10% và giữ ở nhiệt độ 4°C .

- Kết thúc ly tâm và nhẹ nhàng treo túi sản phẩm vào bàn ép, kéo phẳng và ép từ từ huyết tương sang túi còn lại sau đó cắt rời túi huyết tương.

- Căn cứ vào thể tích bao gồm cả thể tích dung dịch bảo quản để chia túi cho phù hợp.

- Hút dung dịch bảo quản đã chuẩn bị vào bơm tiêm điện 20ml hoặc 50ml sau đó gắn với túi tế bào gốc, mở van đẩy dung dịch bảo quản tới miệng túi rồi khóa van lại.

- Kẹp túi tế bào gốc và bơm chứa dung dịch bảo quản trong gel lạnh sau đó đặt trong ngăn mát tủ lạnh trong 10 phút

- Tiến hành bơm dung dịch bảo quản vào túi tế bào gốc trong 15 phút (vừa bơm vừa lắc cho dung dịch bảo quản được trộn đều).

- Kết thúc quá trình bơm, khóa van, lấy túi tế bào gốc ra khỏi gel lạnh, tháo rời bơm tiêm.

- Kết nối túi tế bào gốc vào túi bảo quản, trộn đều và phân chia toàn bộ tế bào gốc sang các túi bảo quản đã chuẩn bị.

- Lấy 2ml ở túi phân chia cuối cùng cấy vi khuẩn, nấm và lưu trữ

- Hàn dây và cân lại trọng lượng túi.

- Bọc túi bao ngoài, hàn, đui khí và đặt túi tế bào gốc trong hộp bảo vệ

- Chuyển túi tế bào gốc và mẫu đi hạ nhiệt độ và bảo quản

- Hoàn thiện hồ sơ, thu dọn dụng cụ

d. Điều kiện hóa trước ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Người bệnh được điều kiện hóa bằng hóa trị liệu liều cao sau khi thu gom đủ số lượng TBG cần thiết bằng phác đồ BEAM hoặc phác đồ BuCyE.

Bảng 2.6. Phác đồ điều kiện hóa và cách dùng thuốc

Tên thuốc	Liều dùng	Đường dùng	Ngày
Phác đồ BEAM			
Carmustine (BCNU)	400 mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	- 6
Etoposide	200 mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	- 5 → - 2
Cytarabine	200 mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	- 5 → - 2
Melphalan	140 mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	- 1
Phác đồ BucyE			
Busulfan	8mg/kg cân nặng	Truyền tĩnh mạch	- 7 → - 5
Cyclophosphamide	120 mg/kg cân nặng	Truyền tĩnh mạch	- 3 → - 2
Etoposide	400 mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	- 5 → - 4

Do số ngày sử dụng thuốc khác nhau giữa các phác đồ điều kiện hóa nên theo các hướng dẫn ghép tế bào gốc tạo máu trên thế giới đều đánh số ngày truyền tế bào gốc là ngày 0, các ngày trước đó sẽ tính là ngày âm (-)

e. Truyền tế bào gốc tạo máu CD34+ cho người bệnh

Tiến hành truyền khối tế bào gốc tạo máu CD34+ cho người bệnh vào ngày 0 (24 giờ sau khi kết thúc điều kiện hóa) theo quy trình kỹ thuật được Bộ Y tế phê duyệt, theo thứ tự các bước sau:

- Phá đông túi tế bào gốc đông lạnh bằng Nitơ lỏng trong bình cách thủy ở nhiệt độ 37⁰C.

- Rút dung dịch có chứa tế bào gốc trong túi vào bơm tiêm 50 ml.

- Bơm chậm tế bào gốc tạo máu CD34+ qua đường tĩnh mạch trung tâm, sau khi kết thúc dùng 1 bơm tiêm chứa 10 ml dung dịch chống đông heparin (10UI/ml) đưa phần tế bào gốc tạo máu C34+ còn lại trong dây vào cơ thể.

- Theo dõi chỉ số sinh tồn của người bệnh và các biến chứng sớm có thể gặp như dị ứng, shock phản vệ...

f. Theo dõi sau ghép tế bào gốc tự thân

- Thực hiện chế độ chăm sóc, theo dõi cấp 1 trong buồng vô trùng.

- Xét nghiệm: tế bào máu ngoại vi, ure, creatinin, điện giải đồ, CRPhs hoặc procalcitonin 2 lần/ngày.

- Truyền dịch, theo dõi cân bằng dịch vào, dịch ra, truyền khối hồng cầu khi HGB dưới 80g/L, truyền khối tiểu cầu gạn tách khi SLTC nhỏ hơn 20 G/L hoặc SLTC dưới 50 G/L kèm theo xuất huyết.

g. Chống nhiễm trùng

- Người bệnh nằm trong phòng cách ly tuyệt đối chỉ có nhân viên y tế chăm sóc để phòng chống nhiễm trùng. Nhân viên y tế thăm khám và chăm sóc đều phải mang trang phục vô trùng. Nếu người bệnh có dấu hiệu nhiễm trùng (sốt:

đo nhiệt độ ở miệng trên $38,5^{\circ}\text{C}$ hoặc nhiệt độ đo 2 lần bất kỳ, liên tiếp trong 2 giờ $> 38^{\circ}\text{C}$ và CRPhs hoặc procalcitonin tăng), thì tiến hành sử dụng kháng sinh phối hợp và cấy máu 2 vị trí ít nhất là 3 lần liên tục. Nếu có kết quả kháng sinh đồ thì điều chỉnh kháng sinh theo kết quả kháng sinh đồ [112].

- Chỉ định dùng G-CSF khi SLBC trung tính giảm dưới 0,5 G/L.

h. Dinh dưỡng

Chế độ ăn được đảm bảo 2000 Kcalo/ngày bởi các bác sỹ chuyên khoa dinh dưỡng. Thức ăn được khử trùng bằng tia cực tím trước khi sử dụng. Bổ sung dung dịch nuôi dưỡng tĩnh mạch nếu cần.

2.3.2.7. Theo dõi người bệnh sau điều trị

- Người bệnh được tái khám 1 tháng sau GTBG tạo máu tự thân hoặc sau kết thúc điều trị bằng phác đồ GDP, sau đó khám lại mỗi 3 tháng trong 2 năm, 6 tháng một lần trong các năm tiếp theo. Danh mục khám lại bao gồm:

- Khám lâm sàng.
- Siêu âm ổ bụng, hạch vùng cổ, chụp XQ tim phổi.
- Xét nghiệm tế bào máu, chức năng gan (AST/ALT), chức năng thận (ure, creatinin), LDH, điện giải đồ.

2.3.3. Các tiêu chí đánh giá

2.3.3.1. Đánh giá mọc mảnh ghép

Theo tiêu chuẩn của E. Carreras, được tính là mọc mảnh ghép khi SLBC trung tính trên 0,5 G/l và SLTC trên 20 G/l trong 3 ngày liên tiếp [68].

2.3.3.2. Đánh giá kết quả điều trị

a. Đánh giá đáp ứng chung

Tiến hành đánh giá điều trị sau 2 chu kỳ điều trị tấn công và sau GTBG tự thân 30 ngày hoặc sau 4 chu kỳ, người bệnh được đánh giá kết quả điều trị dựa trên sự so sánh về lâm sàng và các xét nghiệm bao gồm cả chụp CT scanner, PET - CT (nếu có điều kiện) và sinh thiết tủy xương theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của NCCN năm 2014 theo các mức độ đáp ứng sau:

Bảng 2.7. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo NCCN 2014 [51]

Mức độ đáp ứng	Vị trí hạch và khối u	PET-CT (Đáp ứng về chuyển hóa)	CT scanner (Đánh giá về chuẩn đoán hình ảnh)
Đáp ứng hoàn toàn	Hạch và khối u ngoài hạch	Điểm 1; 2 hoặc 3 với có hay không khối u tồn tại (theo thang điểm 5 - PS)	Tất cả các tiêu chuẩn - Hạch nhỏ lại về chỉ số đường kính ngang dài nhất của hạch tồn thương $\leq 1,5$ cm - Không có vị trí ngoài hạch
	Tồn thương không đo được	Không áp dụng	Không thấy
	Cơ quan to	Không áp dụng	Trở về bình thường
	Tồn thương mới	Không có	Không có
	Tủy xương	Hấp thu cao hơn bình thường nhưng giảm so với trước điều trị	Không áp dụng
Đáp ứng một phần	Hạch và khối u ngoài hạch	- Điểm 4 hoặc 5, có giảm hấp thu so với ban đầu - Không có tồn thương mới hoặc tồn thương cũ tiến triển. - Trong thời gian điều trị có dấu hiệu đáp ứng - Kết thúc điều trị có dấu hiệu bệnh tồn dư	Tất cả các tiêu chuẩn sau: - Chỉ số đo tổng các đường kính vuông góc của trên 6 vị trí hạch và ngoài hạch (với điều kiện đo được kích thước) giảm $\geq 50\%$ - Khi các tồn thương quá nhỏ, không đo được, tính sai số là 5 x 5 mm - Đối với các hạch có kích thước $> 5 \times 5$ mm nhưng nhỏ hơn bình thường, sử dụng kích thước thật để tính
	Tồn thương không đo được	Không áp dụng	Không có/bình thường hoặc giảm nhưng không to lên
	Cơ quan to	Không áp dụng	Lách giảm kích thước $> 50\%$
	Tồn thương mới	Không có	Không có

Mức độ đáp ứng	Vị trí hạch và khối u	PET-CT (Đáp ứng về chuyển hóa)	CT scanner (Đánh giá về chẩn đoán hình ảnh)
	Tủy xương	Hấp thu cao hơn bình thường nhưng giảm so với trước điều trị	Không áp dụng
Không đáp ứng hoặc dai dẳng	Hạch và khối u ngoài hạch	- Điểm 4 hoặc 5, không giảm hấp thu so với ban đầu - Không có tổn thương mới	Chỉ số đo tổng các đường kính vuông góc của trên 6 vị trí hạch và ngoài hạch (với điều kiện đo được kích thước) giảm dưới 50% và không có bằng chứng bệnh tiến triển
	Tổn thương không đo được	Không áp dụng	Không to hơn
	Cơ quan to	Không áp dụng	Không to hơn
	Tổn thương mới	Không có	Không có
	Tủy xương	Không thay đổi so với ban đầu	Không áp dụng
Bệnh tiến triển hoặc bệnh tái phát	Hạch và khối u ngoài hạch	Điểm 4 hoặc 5, hấp thu cao hơn ban đầu, hoặc xuất hiện thêm tổn thương mới	Có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau: - Hạch/ hoặc tổn thương có LDi ≥ 5 cm phải tăng $\geq 50\%$ so với đường kính chéo qua LDi và đường kính vuông góc ban đầu - Hạch/tổn thương ≤ 2 cm phải tăng 0,5 cm về LDi hoặc đường kính ngắn nhất vuông góc với LDi - Hạch tổn thương > 2 cm phải tăng 1 cm về LDi hoặc Sdi - Nếu lách to ban đầu, sau to thêm $> 50\%$ - Nếu ban đầu lách không to, cần to thêm ít nhất 2 cm

Mức độ đáp ứng	Vị trí hạch và khối u	PET-CT (Đáp ứng về chuyển hóa)	CT scanner (Đánh giá về chẩn đoán hình ảnh)
	Tồn thương không đo được	Không có	Có tổn thương mới hoặc có bằng chứng rõ ràng về sự to lên của tổn thương cũ
	Tồn thương mới	Hấp thu ở vị trí mới gợi ý là u lympho, nếu nghi ngờ tổn thương khác thì phải sinh thiết tổ chức	Hạch mới > 1,5 cm Vị trí ngoài hạch mới > 1 cm, nếu < 1 cm, cần xác định tổn thương
	Tủy xương	Tăng hoặc giữ nguyên mức độ hấp thu	Có tổn thương mới hoặc như trước

Ghi chú:

- *Thang điểm 5 - PS (thang điểm khi chụp PET-CT (PET five point -scale)*
1 điểm: không hấp thu cao hơn ngưỡng cơ bản.
2 điểm: hấp thu \leq mức hấp thu của trung thất.
3 điểm: mức hấp của trung thất < hấp thu < mức hấp thu của gan.
4 điểm: hấp thu vừa phải > mức hấp thu của gan.
5 điểm: hấp thu đáng kể so với gan và/hoặc tổn thương mới.
- *SDP: sum of product of the perpendicular diameter for multiple lesions (Tổng đường kính vuông góc của tổn thương).*
- *LDi: longest transverse diameter of the lesion (Đường kính ngang dài nhất của tổn thương).*
- *SDi: shortest axis perpendicular to the LDi (Đường ngắn nhất vuông góc với LDi).*
- *PPD: cross product of the LDi and perpendicular diameter (Đường chéo qua LDi và đường kính vuông góc).*
- b. Đánh giá thời gian sống thêm: theo phương pháp của Kaplan – Meier, gọi điện thoại ghi nhận các thông tin hiện tại của người bệnh. Nếu đã tử vong ghi thời gian tử vong, nguyên nhân tử vong. Nếu người bệnh còn sống hỏi tình trạng sức khỏe và kết quả thăm khám lần cuối.*

- **Thời gian sống toàn bộ:** là thời gian tính từ thời điểm bắt đầu chẩn đoán cho đến khi người bệnh tử vong do bất kỳ nguyên nhân gì hoặc có thông tin cuối về người bệnh.

- **Thời gian sống bệnh không tiến triển:** là thời gian tính từ khi người bệnh được điều trị cho đến khi người bệnh có dấu hiệu bệnh tiến triển hoặc người bệnh tử vong hoặc thời điểm có thông tin cuối của người bệnh.

c. Đánh giá kết quả điều trị theo một số yếu tố tiên lượng

So sánh kết quả điều trị theo một số yếu tố tiên lượng như: tuổi, giới, thể bệnh, giai đoạn bệnh, điểm IPI, thời gian tái phát, LDH, Ferritin, dưới nhóm (tâm mầm, không tâm mầm), các marker (CD5, MYC, BCL2, BCL6...)

2.3.3.3. Đánh giá tác dụng không mong muốn khi điều trị phác đồ GDP

Tác dụng không mong muốn được tính bằng số chu kỳ xảy ra tác dụng không mong muốn trên tổng số chu kỳ điều trị. Phân loại mức độ dựa vào bảng phân loại theo 5 mức độ của TCYTTG [110]

a. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Bảng 2.8. Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Nôn	Không	Ăn được	Khó ăn	Không ăn được	
Buồn nôn	Không	1 lần/24h	2-5 lần	6-10 lần	>10 lần
Viêm miệng	Không	Nổi ban, chọt, loét nhẹ	Nổi ban, phù nề, loét còn ăn được	Nổi ban, phù nề, loét không ăn được	
Tiêu chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày	≥10 lần/ngày
Rụng tóc	Không rụng	Rụng nhẹ	Rụng gần hết hoặc toàn bộ		

b. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu

Người bệnh được làm xét nghiệm tế bào máu ngoại vi để đánh giá trước mỗi chu kỳ điều trị, xét nghiệm theo dõi thường quy 2 lần/tuần. Khi SLBC <

1G/l hoặc SLTC < 50 G/l sẽ xét nghiệm hằng ngày để theo dõi. Phân loại mức độ dựa theo bảng sau:

Bảng 2.9. Đánh giá tác dụng không mong muốn đối với hệ tạo máu

Độ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Số lượng bạch cầu (G/l)	≥ 4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	< 1
Bạch cầu hạt trung tính (G/L)	≥ 2	1,5-1,9	1-1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Hemoglobin (g/l)	120-140	>100	80-100	65-79	< 65
Số lượng tiểu cầu (G/L)	150-300	>75	50 -74,9	25-49,9	< 25

c. Tác dụng không mong muốn trên gan và thận

Tác dụng không mong muốn trên gan được đánh giá qua 2 chỉ số Aspartate aminotransferase (AST) và Alanine aminotransferase (ALT). Đối với chức năng thận sẽ đánh giá qua 2 chỉ số ure máu và creatinine huyết thanh. Người bệnh được xét nghiệm các chỉ số này trước mỗi chu kỳ điều trị để đánh giá và 2 lần/ tuần để theo dõi.

Bảng 2.10. Tác dụng không mong muốn trên gan và thận

Độ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
AST (U/L 37 ⁰ C)	<40	<2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	>20lần BT
ALT (U/L37 ⁰ C)	<40	<2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	>20lần BT
Ure (mmol/L)	<7,5	7,6-10,9	11-18	>18	> 18
Creatinin	96-106	>1,5 lần BT	1,5-3 lần BT	3,1-6 lần BT	>6 lần BT

Ghi chú: BT - bình thường

2.3.4. Vật liệu nghiên cứu

- Máu ngoại vi: lấy 1 - 2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA K3 để đếm các chỉ số tế bào máu ngoại vi, làm tiêu bản máu đàn, đếm tế bào gốc tạo máu CD34 +. Lấy vừa đủ 2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng Natri Citrat 3,8% chạy các chỉ số về đông máu 2 ml máu chống đông bằng Heparin để làm xét nghiệm hóa sinh.

- Dịch tủy xương: chọc và lấy dịch tủy xương khoảng 0,5 – 1 ml ở gai chậu sau trên của người bệnh chống đông bằng EDTA K3 để làm xét nghiệm tế bào học tủy xương.

- Mô tủy xương: sinh thiết tủy xương ở gai chậu sau trên, lấy mảnh sinh thiết dài khoảng 1 - 2 cm.

- Mô hạch/u: nếu là hạch ưu tiên bóc trọn vẹn một hạch, nếu là tổ chức khối u có thể lấy một phần khối u.

2.3.5. Phương tiện, dụng cụ nghiên cứu

2.3.5.1. Dụng cụ nghiên cứu

- Máy đếm tế bào XN 1000 (Sysmex – Nhật Bản)
- Máy đông máu CS 2500 (Sysmex – Nhật Bản)
- Máy sinh hóa Hitachi 902 (Nhật Bản)
- Kính hiển vi quang học Nikon – Nhật Bản
- Máy thu gom tế bào gốc tạo máu Cope Spectra và Optia Spectra
- Máy đếm tế bào dòng chảy Navios EX của hãng Beckman Coulter

2.3.5.2. Hóa chất và sinh phẩm

- Giemsa để làm tiêu bản tế bào học tủy xương, máu đàn.
- Nhuộm HE, PAS mảnh sinh thiết tủy xương, mô hạch/khối u.
- Hóa chất dùng cho để nhuộm hóa mô miễn dịch mảnh sinh thiết hạch/khối u hoặc mô bệnh học tủy xương.
- Các loại hóa chất để làm xét nghiệm sinh hóa.
- Các loại hóa chất để đếm tế bào gốc tạo máu CD34+.

2.3.6. Các kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu

Các kỹ thuật xét nghiệm huyết học như: tế bào máu ngoại vi, đông máu cơ bản, tế bào học, mô bệnh học tủy xương được thực hiện theo quy trình của Bộ Y tế tại trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai. Các chỉ số tế bào máu ngoại vi được đánh giá dựa trên giá trị người Việt Nam bình thường khỏe mạnh đang được áp dụng tại Bệnh viện Bạch Mai [113].

Bảng 2.11. Giá trị bình thường một số chỉ số tế bào máu

Chỉ số	Giá trị bình thường	Chỉ số	Giá trị bình thường
Hemoglobin	120 – 160 g/L	Số lượng bạch cầu	4,0 – 10,0 G/L
Số lượng tiểu cầu	150 – 400 G/L	Bạch cầu trung tính	1,8 – 7,5 G/L

Bảng 2.12. Thiếu máu và xếp loại các mức độ thiếu máu

Thiếu máu, mức độ thiếu máu	Nồng độ Hemoglobin g/L
Thiếu máu	Hemoglobin < 120
Thiếu máu mức độ nhẹ	$90 \leq \text{Hemoglobin} < 120$
Thiếu máu mức độ vừa	$60 \leq \text{Hemoglobin} < 90$
Thiếu máu mức độ nặng	Hemoglobin < 60

- Các xét nghiệm hóa sinh như: glucose, ure, creatinin, AST, ALT, LDH, Ferritin... được thực hiện tại khoa Hóa sinh theo quy trình của Bộ Y tế tại khoa Hóa sinh - Bệnh viện Bạch Mai.

- Các kỹ thuật nhuộm HE, PAS mảnh sinh thiết hạch/khối u, nhuộm hóa mô miễn dịch được thực hiện theo quy trình của Bộ Y tế tại trung tâm Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Bạch Mai.

- Các kỹ thuật: siêu âm ổ bụng, vùng hạch, chụp CT ngực, bụng được thực hiện tại trung tâm Điện quang theo quy trình của Bộ Y tế tại trung tâm Điện quang - Bệnh viện Bạch Mai.

- Chụp PET - CT tại trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, bệnh viện Bạch mai theo quy trình của Bộ Y tế đang áp dụng tại trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai.

- Xét nghiệm đếm số lượng tế bào CD34+ được thực hiện tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương và trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai.

- Thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+ theo quy trình của Bộ Y tế tại trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai.

2.4. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH KẾT QUẢ

Số liệu nghiên cứu được quản lý và phân tích trên máy tính và sử dụng phần mềm SPSS 22.0 để xử lý số liệu.

2.4.1. Cách mô tả kết quả

- Các biến số định lượng được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn $\bar{X} \pm SD$.

- Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm với 2 chữ số thập phân.

2.4.2. So sánh các kết quả

- Tính thời gian sống thêm theo phương pháp phân tích Kaplan – Meier. Dùng test Log - rank để đánh giá sự khác biệt giữa các đường cong ước tính thời gian sống thêm của người bệnh.

- Sử dụng test χ^2 để kiểm định ý nghĩa thống kê khi so sánh các tỷ lệ, trường hợp giá trị nhỏ sử dụng test χ^2 hiệu chỉnh với Yates.

- Phép so sánh được đánh giá là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. ĐẠO ĐỨC CỦA NGHIÊN CỨU

- Đề cương nghiên cứu đã được duyệt và đồng ý bởi hội đồng đạo đức của trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số 187/HĐĐĐDHYN, ký ngày 20 tháng 02 năm 2016.

- Quyết định số 925/KCB – NV (12/9/2012) của Bộ Y Tế đồng ý cho Bệnh viện Bạch Mai được thực hiện ghép tế bào gốc tạo máu cho người bệnh u lympho.

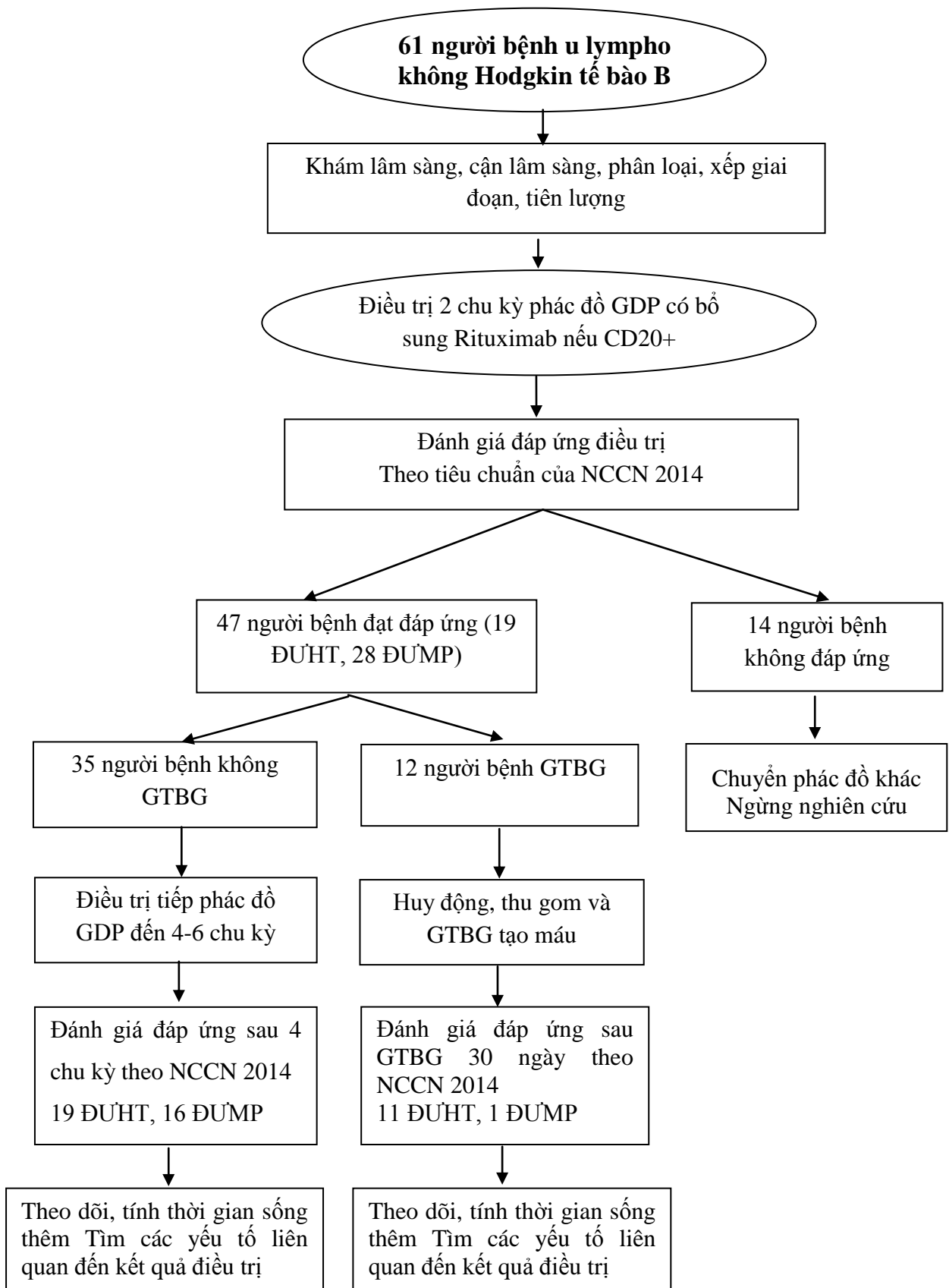
- Nghiên cứu được tiến hành khi có sự tham gia tự nguyện của người bệnh và gia đình người bệnh.

- Các thông tin về hành chính, kết quả nghiên cứu của người bệnh được đảm bảo bí mật.

- Kết quả nghiên cứu phục vụ cho công tác điều trị, chăm sóc sức khỏe của nhân dân.

- Đối với những người bệnh GTBG tạo máu tự thân đều được thông qua hội đồng GTBG của Bệnh viện Bạch Mai để đảm bảo lợi ích của người bệnh.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGƯỜI BỆNH NGHIÊN CỨU

3.1.1. Phân bố theo độ tuổi

Bảng 3.1. Phân bố về tuổi của nhóm người bệnh nghiên cứu (n=61)

Nhóm tuổi	Thời điểm chẩn đoán		Thời điểm tái phát	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
≤ 60 tuổi	42	68,9	38	62,3
> 60 tuổi	19	31,1	23	37,7
Tổng số	61	100,0%	61	100,0%
Trung bình ± SD (Min - Max)	53,8 ± 12,7 (27 - 78)		55,9 ± 13,2 (29 - 80)	

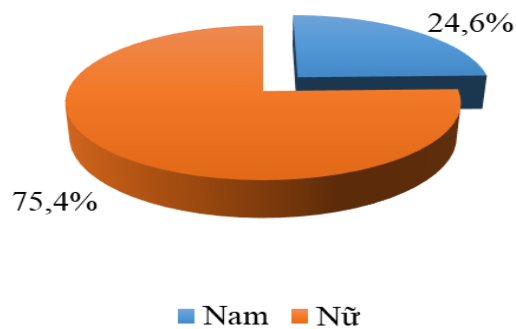
Nhận xét:

- Tuổi trung bình của nhóm người bệnh nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán ban đầu là 53,8 tuổi, ở thời điểm tái phát là 55,9 tuổi.

- Tại thời điểm tái phát, người bệnh ít tuổi nhất là 29 và cao nhất là 80 tuổi, nhóm người bệnh trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ 23/61 (37,7%).

3.1.2. Phân bố theo giới tính

Phân bố người bệnh theo giới tính được trình bày ở biểu đồ 3.1



Biểu đồ 3.1. Phân bố người bệnh theo giới tính (n=61)

Nhận xét:

Nam giới chiếm đa số 46/61 người bệnh (75,4%), tỷ lệ Nam/Nữ ≈ 3/1.

3.1.3. Phân bố theo thể bệnh

Bảng 3.2. Phân bố thể bệnh ULAKH tế bào B theo TCYTTG 2008 (n=61)

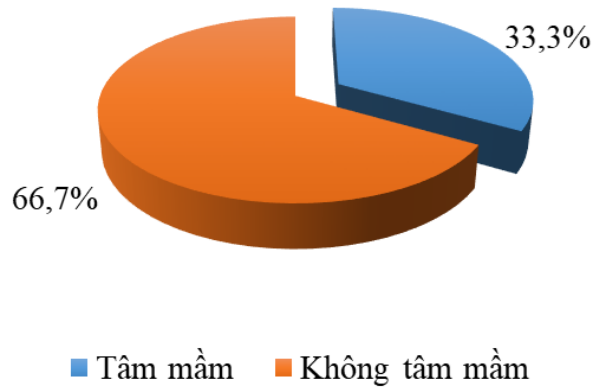
Thể bệnh	Thời điểm ban đầu		Thời điểm tái phát	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Tế bào B lớn lan tỏa	35	57,4	36	59,0
Tế bào B nhỏ	10	16,4	7	11,5
Tế bào B áo nang	6	9,8	9	14,8
Tế bào B thể nang	3	4,9	3	4,9
Tế bào B vùng rìa	3	4,9	3	4,9
Tế bào B niêm mạc dạ dày	2	3,3	2	3,3
Tế bào B lớn biệt hóa tương bào	1	1,6	1	1,6
Tế bào lympho tương bào	1	1,6	0	0,0
Tổng số	61	100,0	61	100,0
Chuyển thể bệnh			5/61	8,2

Nhận xét

- Đến thời điểm tái phát có 5/61 (8,2%,) người bệnh chuyển độ mô học, trong đó 3 người bệnh tế bào B nhỏ, 01 người bệnh thể tế bào lympho tương bào và 01 thể tế bào B lớn lan tỏa.

- Thể bệnh hay gặp nhất là DLBCL, thời điểm ban đầu có 35 người bệnh, tại thời điểm phát hiện tái phát là 36/61 người bệnh chiếm tỷ lệ 59,0%.

- Trong thể bệnh DLBCL được xếp thành 2 dưới nhóm: tâm mầm và không tâm mầm. Kết quả xếp dưới nhóm được trình bày ở biểu đồ 3.2.



Biểu đồ 3.2. Xếp dưới nhóm thể bệnh DLBCL theo lược đồ Hans (n=36)

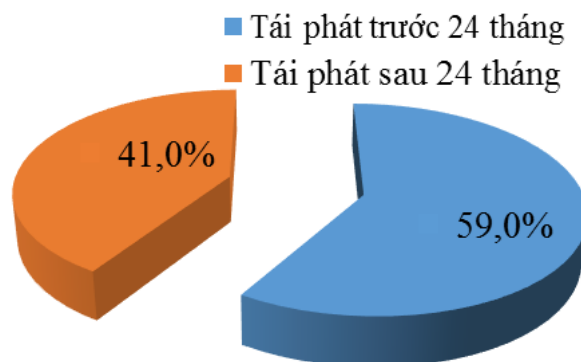
Nhận xét:

- Thể bệnh DLBCL, tỷ lệ người bệnh type không tâm mầm chiếm đa số 24/36 (66,7%), tỷ lệ người bệnh type tâm mầm là: 12/36 (33,3%).

3.1.4. Quá trình điều trị ban đầu (trước tái phát) và thời gian tái phát

- Nhóm nghiên cứu gồm 61 người bệnh ULAKH tế bào B, được điều trị chủ yếu bằng phác đồ CHOP bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20.

- Phân bố người bệnh nghiên cứu theo thời gian tái phát tính từ thời điểm xác định chẩn đoán được trình bày ở biểu đồ 3.3.



Biểu đồ 3.3. Phân bố người bệnh nghiên cứu theo thời gian tái phát (n=61)

Nhận xét:

Tỷ lệ người bệnh tái phát trước 24 tháng là 36/61, chiếm tỷ lệ 59,0%

3.1.5. Chẩn đoán giai đoạn, chỉ số tiên lượng quốc tế thời điểm tái phát

Bảng 3.3. Phân bố người bệnh theo giai đoạn bệnh (theo Ann Arbor) và theo chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI) (n=61)

Giai đoạn	n	Tỷ lệ %	Điểm IPI	n	Tỷ lệ %
Giai đoạn I	0	0,0	0 và 1	0	0,0
Giai đoạn II	5	8,2	2	13	21,3
Giai đoạn III	9	14,8	3	42	68,9
Giai đoạn IV	47	77,0	4	6	9,8
Tổng	61	100,0	Tổng	61	100,0

Nhận xét:

- Giai đoạn IV chiếm tỷ lệ cao nhất là 47/61 người bệnh (77,0%), sau đó đến giai đoạn III là 14,8%, giai đoạn II có 5/61 (8,2%), không có người bệnh nào xếp giai đoạn I.

- Số người bệnh có IPI là 3 điểm chiếm đa số 42/61 người bệnh, chiếm tỷ lệ 68,9% sau đó đến IPI 2 điểm 21,3% và IPI 4 điểm là 9,8%. Không có người bệnh nào có chỉ số IPI là 0 và 1 điểm.

3.1.6. Triệu chứng lâm sàng thời điểm tái phát

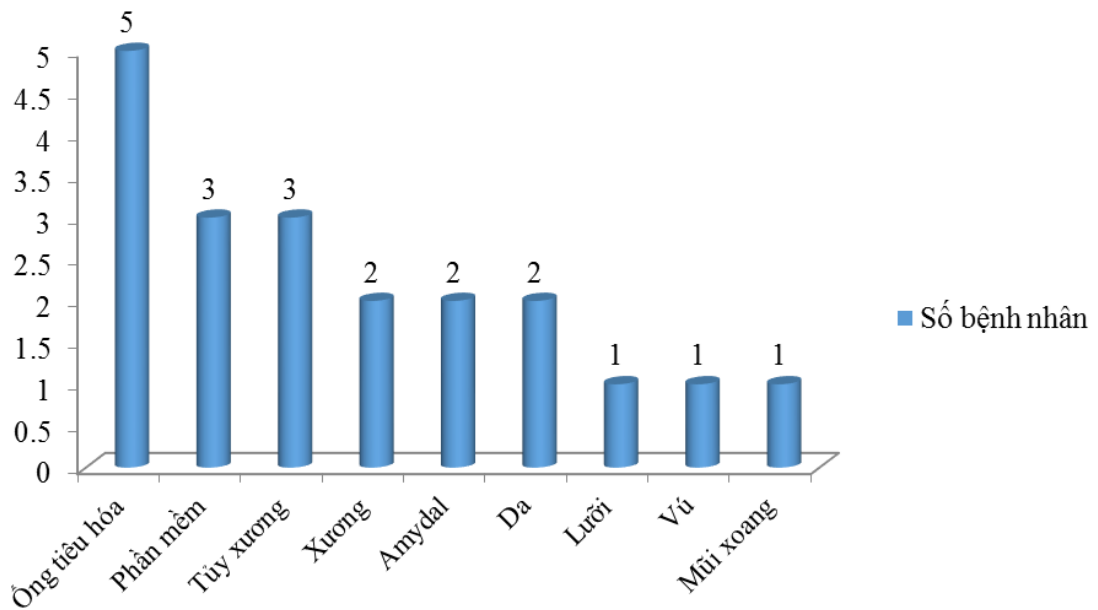
Bảng 3.4. Triệu chứng lâm sàng nhóm người bệnh nghiên cứu (n=61)

Triệu chứng lâm sàng	Có		Không		Tổng số	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ%
Triệu chứng B	44	72,1	17	27,9	61	100,0
Hạch to	54	88,5	7	11,5	61	100,0
Gan to	10	16,4	51	83,6	61	100,0
Lách to	20	32,8	41	67,2	61	100,0
Tổn thương ngoài hạch	20	32,8	41	67,2	61	100,0
Thiếu máu	33	54,1	28	45,9	61	100,0
Xuất huyết	1	1,6	60	98,4	61	100,0

Nhận xét:

- Triệu chứng B gặp tỷ lệ khá cao, chiếm tỷ lệ 72,1%

- Tần suất tổn thương nguyên phát ngoài hạch được trình bày ở biểu đồ 3.4.



Biểu đồ 3.4. Các tổn thương nguyên phát ngoài hạch ($n = 20$)

Nhận xét:

Tổn thương ngoài hạch gặp ở nhiều vị trí, hay gặp nhất là đường tiêu hóa 5/20 người bệnh (25,0%). Tủy xương, phần mềm gặp 3/20 người bệnh (15,0%). Ngoài ra còn gặp ở: xương, Amydal, da, vú, mũi xoang, lưỡi.

3.1.7. Một số chỉ số xét nghiệm huyết học thời điểm tái phát

- Đánh giá xâm lấn tủy xương của các tế bào u thông qua xét nghiệm tế bào học và mô bệnh học tủy xương, kết quả được trình bày ở bảng 3.5.

Bảng 3.5. Tình trạng xâm lấn tủy xương ($n = 61$)

Tình trạng xâm lấn tủy xương	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có xâm lấn	21	34,4
Không xâm lấn	40	65,6
Tổng số	61	100,0

Nhận xét:

- Tỷ lệ người bệnh có xâm lấn tủy xương là 21/61, chiếm tỷ lệ 34,4%.
- Các chỉ số tế bào máu ngoại vi như: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu của nhóm người bệnh nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.6.

Bảng 3.6. Một số chỉ số tế bào máu ngoại vi (n = 61)

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	Tỷ lệ giảm
Nồng độ Hemoglobin	117,5 ± 20,3	33/61 (54,1%)
Số lượng bạch cầu	6.6 ± 3,0	11/61 (18,0%)
Số lượng bạch cầu trung tính	4,3 ± 2,5	10/61 (16,4%)
Số lượng tiểu cầu	230,9 ± 98,2	15/61 (24,6%)

Nhận xét:

- Nồng độ HGB trung bình là 117,5 g/l, trong đó tỷ lệ người bệnh thiếu máu (HGB < 120 g/l) là 33/61, chiếm tỷ lệ 54,1%.
- Tỷ lệ người bệnh có giảm SLBC, BCTT lần lượt là: 18,0% và 16,4%.
- Số người bệnh giảm SLTC là 15/61, chiếm tỷ lệ 24,6%.

3.1.8. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch thời điểm tái phát**Bảng 3.7. Kết quả xét nghiệm hóa mô miễn dịch của 61 người bệnh**

Marker	Số NB làm XN	Âm tính		Dương tính	
		n	%	n	%
CD5	45	30	66,7	15	33,3
CD3	54	53	98,1	1	1,9
CD43	22	19	86,4	3	13,6
CD45RO	21	18	85,7	3	14,3
CD20	61	2	3,3	59	96,7
BCL2	40	7	17,5	33	82,5
BCL6	49	35	71,4	14	28,6
CD10	54	39	72,2	15	27,8
MYC	10	6	60,0	4	40,0
Kia67	32	3	9,4	29	90,6
CyclinD1	30	22	73,3	8	26,7
Mum1	26	6	23,1	20	76,9
MYC + BCL2/BCL6	10	6	60,0	4	40,0
MYC + BCL2 + BCL6	10	8	80,0	2	20,0

Nhận xét:

- Tỷ lệ người bệnh dương tính với CD20 là 59/61, chiếm tỷ lệ 96,7%.
- Tỷ lệ người bệnh dương tính với dấu ấn CD5 là 15/45 (33,3%).
- Tỷ lệ người bệnh dương tính với dấu ấn BCL2 là 33/40 (82,5%).
- Tỷ lệ người bệnh dương tính với dấu ấn BCL6 là 14/49 (28,6%).
- Tỷ lệ người bệnh dương tính với dấu ấn CD10 là 15/54 (27,8%).
- Nhóm DLBCL, tỷ lệ người bệnh biểu hiện đồng thời 2 gen (MYC và BCL2/BCL6) là 4/10 (40%); biểu hiện đồng thời 3 gen là 2/10 (20%).

3.1.9. Các chỉ số xét nghiệm hóa sinh và vi sinh thời điểm tái phát

- Tỷ lệ người bệnh nhiễm virus viêm gan B là: 12/61, chiếm tỷ lệ 19,7%. Không có người bệnh nào nhiễm virus viêm Gan C, HIV.
- Giá trị của một số xét nghiệm hóa sinh như: chức năng Gan, thận, LDH, Ferritin được trình bày ở bảng 3.8.

Bảng 3.8. Một số chỉ số xét nghiệm hóa sinh (n=61)

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	Tỷ lệ người bệnh tăng
Ure	6,2 ± 2,8	24/61 (39,3%)
Creatinin	86,0 ± 27,6	9/61 (14,8%)
AST	32,4 ± 18,9	19/61 (31,1%)
ALT	32,9 ± 32,0	7/61 (11,5%)
LDH	281,7 ± 175,3	6/61 (9,8%)
Ferritin	734,6 ± 818,9	36/61 (59,0%)

Nhận xét:

- Giai đoạn tái phát, tỷ lệ người bệnh có giảm chức năng thận chiếm khá cao, tỷ lệ tăng ure/creatinin là: 39,3% và 14,8%. Đối với chức năng gan, gặp tỷ lệ người bệnh tăng AST/ALT là: 31,1% và 11,5%.
- Nồng độ LDH cao là yếu tố tiên lượng độc lập, giai đoạn tái phát, chỉ gặp tỷ lệ người bệnh tăng LDH là 6/61, chiếm tỷ lệ 9,8%
- Số người bệnh có tăng Ferritin là 36/61, chiếm tỷ lệ 59,0%

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ, TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ GDP VÀ PHƯƠNG PHÁP GHEP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN

3.2.1. Kết quả điều trị chung

Người bệnh được điều trị bằng phác đồ GDP chu kỳ 21 ngày, bổ sung thêm Rituximab cho 59 người bệnh có CD20 dương tính. Đánh giá kết quả điều trị sau 2 chu kỳ và sau khi kết thúc điều trị dựa vào sự thay đổi về lâm sàng và cận lâm sàng theo tiêu chuẩn của NCCN năm 2014. Người bệnh thuộc chương trình điều trị củng cố bằng hóa trị liệu liều cao kết hợp với ghép tế bào gốc tự thân sẽ được thực hiện ngay sau đạt đáp ứng một phần trở lên.

Bảng 3.9. Kết quả điều trị sau 2 chu kỳ và kết thúc điều trị

Thời điểm đánh giá Đáp ứng điều trị	Sau 2 chu kỳ (n=61)		Kết thúc điều trị (n = 47)			
	n	Tỷ lệ %	Không ghép (n = 35)		Ghép TBG (n=12)	
			n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	19	31,2	19/35	54,3	11/12	91,7
Đáp ứng một phần	28	45,9	16/35	45,7	1/12	8,3
Bệnh ổn định	7	11,5	0	0	0	0
Bệnh tiến triển	5	8,2	0	0	0	0
Tiến triển/Tử vong	2	3,3	0	0	0	0
Tổng số	61	100,0	35	100,0	12	100,0

Nhận xét:

- Sau 2 chu kỳ điều trị, số người bệnh có đáp là 47/61, chiếm tỷ lệ 77,1%, tỷ lệ người bệnh đạt ĐUHT và ĐUMP là 31,2% và 45,9%.

- 35 người bệnh không ghép tế bào gốc, tiếp tục điều trị phác đồ GDP bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u có CD20 dương tính, 12 người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

- Kết thúc điều trị tiếp theo là
 - + 35 người bệnh không ghép tế bào gốc, 19 người bệnh đạt ĐUHT và 16 người bệnh chỉ đạt ĐUMP
 - + 12 người bệnh ghép tế bào gốc tự thân, 11 người bệnh đạt ĐUHT, còn 1 người bệnh chỉ đạt ĐUMP

Bảng 3.10. Tỷ lệ đáp ứng sau 2 chu kỳ và kết thúc điều trị theo thể bệnh

Đáp ứng điều trị Thể bệnh		Sau 2 chu kỳ (n= 61)				Kết thúc điều trị (n=47)			
		ĐUHT	ĐUMP	BÔĐ	BT	Không ghép		Ghép	
						ĐUHT	ĐUMP	ĐUHT	ĐUMP
Tế bào B lớn lan tỏa	n = 36	9/36	15/36	6/36	6/36	8/18	10/18	5/6	1/6
	%	25,0	41,6	16,7	16,7	44,4	55,6	83,3	16,7
Tế bào B áo nang	n = 9	4/9	5/9	0/9	0/9	3/6	3/6	3/3	0/3
	%	44,4	55,6	0,0	0,0	50,0	50,0	100,0	00
Tế bào B nhỏ	n = 7	4/7	2/7	0/7	1/7	3/5	2/5	1/1	0/0
	%	57,1	33,3	0,0	14,3	60,0	40,0	100,0	00
Tế bào B vùng rìa	n = 3	0/3	2/3	1/3	0/3	1/1	0/1	1/1	0/1
Tế bào B thể nang	n = 3	1/3	2/3	0/3	0/3	2/2	0/2	1/1	0/1
Tế bào B niêm mạc dạ dày	n = 2	1/2	1/2	0/2	0/2	2/2	0/2	0	0
Tế bào B biệt hóa tương bào	n = 1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0	0
Tổng số	61	19/61	28/61	7/61	7/61	19/35	16/35	11/12	1/12
	%	31,2	45,9	11,5	11,5	54,3	45,7	91,7	8,3
Nhóm chuyên thể	n = 5	3/5	1/5	1/5	0/5	2/3	1/3	1/1	0

Nhận xét:

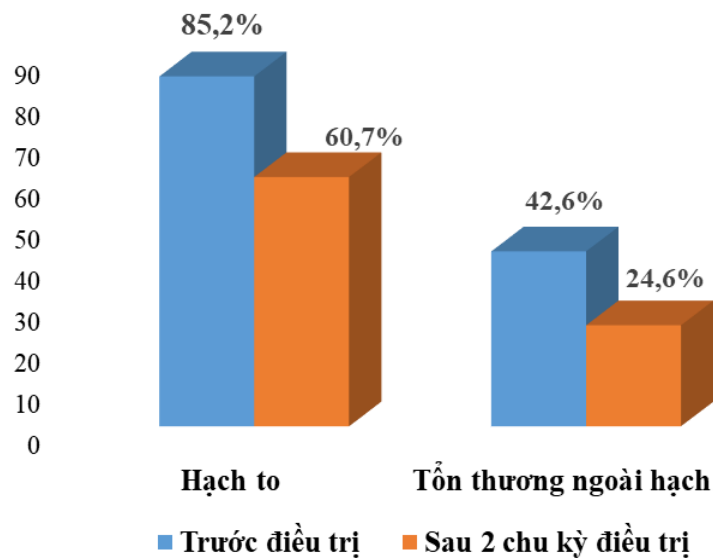
- Thể bệnh tế bào B lớn lan tỏa có 36 người bệnh, tỷ lệ ĐUHT và ĐUMP sau 2 chu kỳ điều trị là 9/36 và 15/36 người bệnh, có 6 người bệnh GTBG. Sau điều trị nhóm không ghép tế bào gốc, tỷ lệ ĐUHT và ĐUMP là 8/18 và 10/18. Nhóm GTBG, tỷ lệ ĐUHT và ĐUMP là 5/6 và 1/6.

- Thể tế bào B áo nang có 9 người bệnh, tỷ lệ đạt ĐUHT và ĐUMP sau 2 chu kỳ là 4/9 và 5/9, có 3 người bệnh GTBG tự thân. Sau điều trị, nhóm không GTBG có tỷ lệ ĐUHT và ĐUMP đều là 3/6, nhóm GTBG tự thân cả 3 người bệnh đều đạt ĐUHT.

- Có 5 người bệnh chuyển thể khi tái phát, tỷ lệ đạt ĐUHT sau 2 và sau kết thúc điều trị của nhóm này là 3/5 người bệnh (60%).

3.2.2. Thay đổi triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng sau 2 chu kỳ điều trị

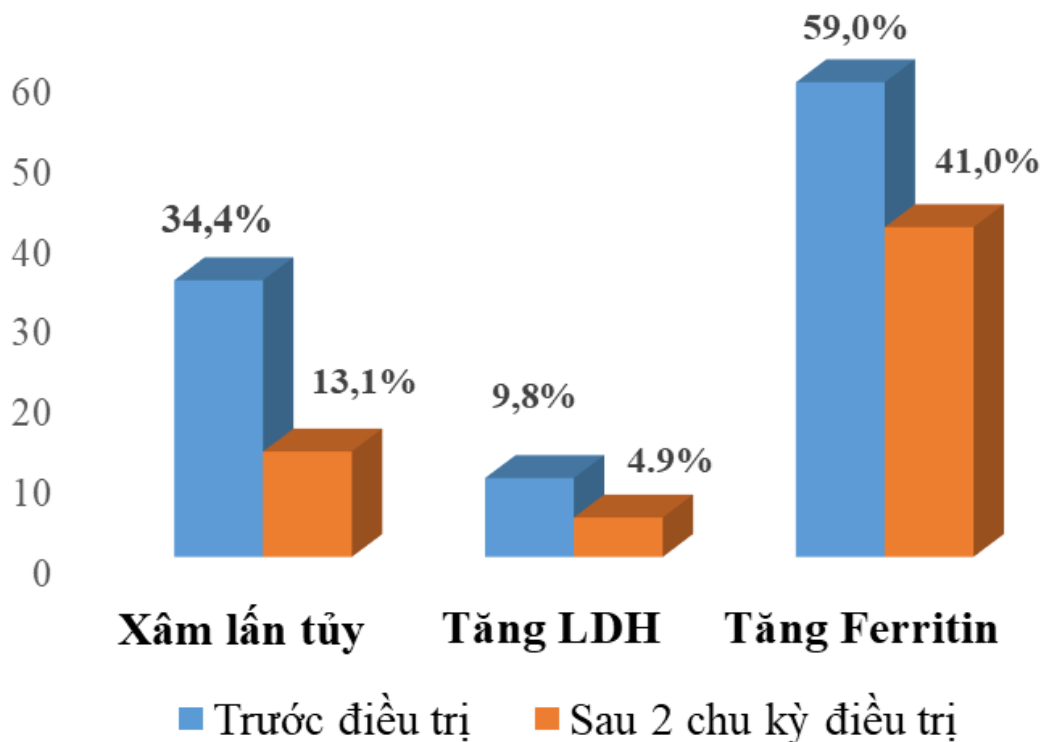
- Triệu chứng tổn thương hạch và ngoài hạch được trình bày ở biểu đồ 3.5

**Biểu đồ 3.5. Thay đổi triệu chứng hạch to và tổn thương ngoài hạch (n=61)**Nhận xét:

+ Trước điều trị, tỷ lệ người bệnh có hạch to là 85,2%, sau 2 chu kỳ điều trị triệu chứng này giảm xuống còn 60,7%.

+ Triệu chứng ngoài hạch sau 2 chu kỳ điều trị giảm xuống còn 24,6%, trước đó tỷ lệ này là 42,6%

- Thay đổi một số chỉ số xét nghiệm được trình bày ở biểu đồ 3.6



Biểu đồ 3.6. Thay đổi về một số chỉ số cận lâm sàng (n=61)

Nhận xét

+ Trước điều trị, tỷ lệ xâm lấn tủy xương là 21/61 người bệnh (34,4 %), sau 2 chu kỳ điều trị tỷ lệ này còn 8/61 (13,1%).

+ Tỷ lệ người bệnh có nồng độ LDH tăng trước điều trị 6/61 (9,8) sau 2 chu kỳ điều trị tỷ lệ này giảm còn 3/61 (4,9%).

+ Trước điều trị, tỷ lệ người bệnh có Ferritin tăng là 59%, sau 2 chu kỳ điều trị tỷ lệ này giảm xuống còn 41,0%.

3.2.3. Kết quả điều trị tiếp sau 2 chu kỳ của hai nhóm

Sau 2 chu kỳ điều trị có tổng số 47 người bệnh đạt đáp ứng một phần trở lên được chia thành 2 nhóm: nhóm ghép tế bào gốc tạo máu tự thân và nhóm không ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

3.2.3.1. Kết quả điều trị của nhóm không ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Nhóm này gồm 35 người bệnh được điều trị tiếp tục bằng phác đồ GDP bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20 và đánh giá đáp ứng sau 4 chu kỳ điều trị theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của NCCN 2014, tỷ lệ đáp ứng được trình bày ở bảng 3.11

Bảng 3.11. Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP của nhóm không ghép tế bào gốc tạo máu tự thân (n = 35)

Đáp ứng điều trị	Thời điểm đánh giá	Sau 2 chu kỳ điều trị		Kết thúc điều trị	
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn		9/35	25,7	19/35	54,3
Đáp ứng một phần		26/35	74,3	16/35	45,7
Tổng số		35	100,0	35	100,0

Nhận xét:

Sau 4 chu kỳ điều trị, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tăng từ 25,7% lên 54,3%. Còn 16/35 người bệnh không đạt đáp ứng hoàn toàn

3.2.3.2. Kết quả điều trị của nhóm ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

a. Đặc điểm chung của nhóm người bệnh GTBG tạo máu tự thân

Tổng số có 12/47 người bệnh có đáp ứng với phác đồ GDP hoặc phác đồ GDP bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20 được điều trị củng cố bằng GTBG tạo máu tự thân sau khi đạt đáp ứng một phần trở lên. Trong đó có 2 người bệnh được GTBG ngay sau 2 chu kỳ điều trị, các người bệnh khác được GTBG sau 3 hoặc 4 chu kỳ điều trị. Đặc điểm của nhóm người bệnh này được trình bày ở bảng 3.12.

Bảng 3.12. Một số đặc điểm của nhóm người bệnh GTBG tự thân (n =12)

Đặc điểm nhóm người bệnh GTBG		Số người bệnh
Tuổi trung bình \pm SD (Min – Max)		48,3 \pm 10,4 (34 -64)
Giới tính	Nam giới	8
	Nữ giới	4
Thể bệnh	Tế bào B lớn lan tỏa	6
	Tế bào B nhỏ	1
	Tế bào áo nang	3
	Tế bào B vùng rìa	1
	Tế bào B thể nang	1
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn II	1
	Giai đoạn III	3
	Giai đoạn IV	8
Triệu chứng B	Có	9
	Không	3
Điểm IPI	2 điểm	4
	3 điểm	7
	4 điểm	1
Xâm lấn tủy xương	Có xâm lấn	6
	Không xâm lấn	6

Nhận xét:

- Độ tuổi trung bình của nhóm GTBG là: 48,3 \pm 10,4; ít nhất là 34 tuổi và cao nhất là 64 tuổi.

- Nam giới chiếm đa số: 8/12 (66,7%), tỷ lệ nam/nữ là 2/1.

- Về thể bệnh: Có 5/12 người bệnh thể B lớn lan tỏa, chiếm tỷ lệ 41,7%. Thể áo nang có 3/12 người bệnh. Các thể khác như tế bào B nhỏ, tế bào B thể nang, tế bào B vùng rìa mỗi thể có 1 người bệnh.

- Giai đoạn IV có 8/12 người bệnh, triệu chứng B là 9/12 người bệnh, tỷ lệ xâm lấn tủy xương là 6/12 người bệnh và 7/12 người bệnh có điểm IPI = 3.

b. Đặc điểm về huy động và thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+

Bảng 3.13. Một số đặc điểm về huy động và thu gom TBG CD34+ (n =12)

Đặc điểm huy động và thu gom tế bào gốc		Số người bệnh
Phương pháp huy động TBG	G-CSF đơn thuần	11
	G-CSF + Cyclophosphamide	1
Số lần gạn tách TBG (CD34+)	1 lần	6
	2 lần	3
	3 lần	1
	4 lần	2
Số lượng TBG thu gom (*10 ⁶ /kg cân nặng)		8,4 ± 6,1 (3,1 – 21,5)
Số lượng TBG sử dụng (*10 ⁶ /kg cân nặng)		6,4 ± 2,8 (3,1 – 11,5)

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): yếu tố tăng trưởng dòng bạch cầu hạt. Hai người bệnh chỉ sử dụng một nửa số lượng TBG. Số lượng TBG sử dụng được tính trước khi bảo quản

Nhận xét:

- Có 11/12 người bệnh được huy động tế bào gốc tạo máu CD34+ bằng phương pháp sử dụng G-CSF đơn thuần, chiếm tỷ lệ: 91,7%.

- 6/12 người bệnh chỉ gạn tách tế bào gốc 1 lần, 2 người bệnh phải gạn tách 4 lần, còn lại là các người bệnh phải gạn tách từ 2 – 3 lần.

- Số lượng tế bào gốc trung bình đạt $8,4 \pm 6,1 * 10^6$ /kg cân nặng của người bệnh; thấp nhất là 3,1 và cao nhất là $21,5 * 10^6$ /kg cân nặng.

c. Thời gian mọc mảnh ghép, nằm viện và sử dụng G-CSF

Bảng 3.14. Thời gian mọc mảnh ghép, nằm viện, và sử dụng G-CSF (n =12)

Thời gian (ngày)		Trung bình \pm SD	Min - Max
Thời gian mọc mảnh ghép	Bạch cầu trung tính	10,5 \pm 1,2	9 - 12
	Tiểu cầu	13,3 \pm 2,6	11 - 19
Thời gian nằm viện		33,8 \pm 5,4	27 - 45
Thời gian sử dụng G-CSF		12,2 \pm 1,9	10 - 15

Nhận xét:

- Thời gian mọc mảnh ghép với bạch cầu trung tính trung bình là: 10,5 \pm 1,2 ngày, ngắn nhất là 9 ngày và dài nhất là 12 ngày.

- Thời gian mọc mảnh ghép trung bình đối với tiểu cầu là: 13,3 \pm 2,6 ngày, ngắn nhất là 11 ngày và dài nhất là 19 ngày.

- Thời gian sử dụng G-CSF để kích bạch cầu là: 12,2 \pm 1,9; ngắn nhất là 10 ngày và dài nhất là 15 ngày.

- Thời gian nằm viện trung bình là 33,8 \pm 5,4 ngày, dài nhất là 45 ngày, ngắn nhất là 27 ngày.

d. Kết quả chung 30 ngày sau ghép tế bào gốc tạo máu

Đánh giá kết quả phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, điều kiện hóa bằng phác đồ phác đồ BEAM và BucyE theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của NCCN năm 2014. Thời gian đánh giá là 30 ngày sau GTBG.

Bảng 3.15. Kết quả điều trị 30 ngày sau GTBG (n =12)

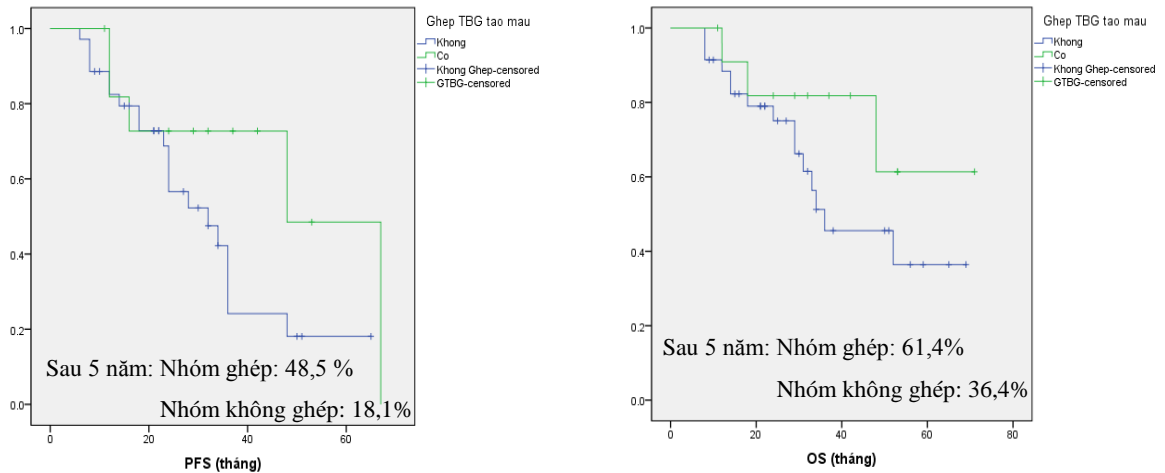
Kết quả \ Thời gian	Trước ghép (n)	Sau ghép 30 ngày (n)
Đáp ứng hoàn toàn	9/12	11/12
Đáp ứng một phần	3/10	1/12
Tổng số	12	12

Nhận xét:

Trước thời điểm GTBG có 9/12 người bệnh đạt ĐUHT, sau GTBG tăng thêm 2 người bệnh ĐUHT. Còn 1 người bệnh không đạt ĐUHT sau GTBG.

3.2.4. Thời gian sống thêm sau điều trị

Theo dõi nhóm 35 người bệnh không tham gia ghép tế bào gốc tạo máu tự thân và nhóm 12 người bệnh tham gia ghép tế bào gốc tạo máu tự thân. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ của hai nhóm được trình bày ở biểu đồ 3.7



PFS trung bình nhóm ghép: $44,4 \pm 8,3$ tháng

nhóm không ghép: $32,8 \pm 3,7$ tháng

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

OS trung bình nhóm ghép: $56,1 \pm 7,1$ tháng

nhóm không ghép: $42,8 \pm 4,6$ tháng

Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình sau điều trị ước tính của nhóm GTBG là: $44,4 \pm 8,3$ tháng, nhóm không GTBG là: $32,8 \pm 3,7$ tháng; sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,099$. Tại thời điểm 5 năm, xác suất sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị của nhóm GTBG và nhóm không GTBG là: 48,5% và 18,1%.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính của nhóm GTBG là $56,1 \pm 7,1$ tháng, nhóm không GTBG là $42,8 \pm 4,6$ tháng; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,049$.

- Tại thời điểm 5 năm, xác suất sống thêm toàn bộ sau điều trị của nhóm GTBG là 61,4% và nhóm không GTBG là 36,4%.

3.2.5. Tác dụng không mong muốn

3.2.5.1. Tác dụng không mong muốn khi điều trị bằng phác đồ GDP

Tác dụng không mong muốn (độc tính) gặp phải khi điều trị bằng phác đồ GDP bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20 được tính bằng số chu kỳ có độc tính trên tổng số chu kỳ điều trị, phân loại dựa vào bảng độc tính với 5 mức độ của TCYTTG.

a. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Một số triệu chứng lâm sàng hay gặp khi điều trị với phác đồ GDP bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20 là: nôn - buồn nôn, tiêu chảy, viêm loét niêm mạc miệng, rét run, sốt nhiễm trùng. Tần suất gặp các biến chứng này được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.16. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng theo chu kỳ điều trị (n=251)

Triệu chứng Độ	Nôn, buồn nôn		Tiêu chảy		Viêm niêm mạc miệng		Rét run		Sốt nhiễm trùng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Độ 0	72	28.7	215	85.7	248	98.8	248	98.8	243	96.8
Độ I	104	41.4	19	7.6	3	1.2	3	1.2	7	2.8
Độ II	63	25.1	15	6.0	0	0.0	0	0.0	1	0.4
Độ III	12	4.8	2	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Độ IV	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Tổng số	251	100,0	251	100,0	251	100,0	251	100,0	251	100,0

Nhận xét:

- Triệu chứng buồn nôn - nôn hay gặp nhất, chủ yếu gặp nôn - buồn nôn mức độ I và độ II, chiếm tỷ lệ 41,4% và 25,1%. Có tổng số 72 chu kỳ người bệnh không có triệu chứng này, chiếm tỷ lệ: 28,7%.

- Triệu chứng tiêu chảy ít gặp, có 85,7% chu kỳ không có triệu chứng tiêu chảy, chỉ gặp tiêu chảy mức độ I, II và III lần lượt là 7,6; 6,0 và 0,8%.

- Các triệu chứng: viêm loét niêm mạc miệng, rét run rất hiếm gặp, chỉ có 3/251 chu kỳ điều trị có triệu chứng này, chiếm tỷ lệ 1,2%

b. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu

Độc tính với hệ tạo máu đánh giá thông qua các chỉ số như: số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, nồng độ hemoglobin và số lượng tiểu cầu.

Bảng 3.17. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu theo chu kỳ điều trị (n=251)

Độ	Chỉ số	Giảm số lượng bạch cầu		Giảm số lượng bạch cầu trung tính		Giảm nồng độ Hemoglobin		Giảm số lượng tiểu cầu	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Độ 0		13	5.2	14	5.6	47	18.7	36	14.3
Độ I		28	11.2	38	15.1	74	29.5	44	17.5
Độ II		51	20.3	46	18.3	87	34.7	69	27.5
Độ III		92	36.7	84	33.5	42	16.7	80	31.9
Độ IV		67	26.7	69	27.5	1	0.4	22	8.8
Tổng số		251	100,0	251	100,0	251	100,0	251	100,0

Nhận xét:

- Giảm số lượng bạch cầu, bạch cầu đoạn trung tính chủ yếu xảy ra ở mức độ III, chiếm tỷ lệ 36,7% và 33,5%, giảm bạch cầu và bạch cầu đoạn trung tính ở độ IV là: 26,7 và 27,5%

- Thiếu máu (giảm hemoglobin) gặp chủ yếu ở mức độ II chiếm tỷ lệ 34,7%; giảm độ IV chỉ gặp ở 1 chu kỳ điều trị, chiếm tỷ lệ 0,4%

- Giảm tiểu cầu xảy ra nhiều nhất ở độ III chiếm tỷ lệ 31,9% các chu kỳ; giảm tiểu cầu độ IV gặp ở 22 chu kỳ, chiếm tỷ lệ 8,8%.

c. Tác dụng không mong muốn trên gan, thận

Độc tính đối với chức năng thận được đánh giá qua 2 chỉ số là ure và creatinin, đối với chức năng gan đánh giá thông qua 2 enzym AST và ALT.

Bảng 3.18. Tác dụng không mong muốn trên gan và thận theo chu kỳ điều trị (n=251)

Chỉ số Độ	Tăng Ure		Tăng Creatinin		Tăng AST		Tăng ALT	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Độ 0	215	85.7	206	82.1	206	82.1	202	80.5
Độ I	32	12.7	36	14.3	40	15.9	43	17.1
Độ II	4	1.6	9	3.6	4	1.6	5	2.0
Độ III	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0
Độ IV	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.4
Tổng số	251	100,0	251	100,0	251	100,0	251	100,0

Nhận xét:

- Tỷ lệ chu kỳ điều trị không ảnh hưởng tới chức năng thận (chỉ số ure/creatinin trong giới hạn bình thường) là: 85,7 và 82,1%, tăng chỉ số ure/creatinin độ I là 12,7 và 14,3%. Không gặp chu kỳ nào có độc tính đến chức năng thận mức độ III và độ IV.

- Tỷ lệ chu kỳ có chỉ số đánh giá chức năng gan (AST/ALT) trong giới hạn bình thường là 82,1 và 80,5%, tỷ lệ chu kỳ tăng AST và ALT mức độ II là 1,6 và 2,0% và chỉ có 1/251 chu kỳ tăng ALT mức độ IV, chiếm tỷ lệ 0,4%.

3.2.5.2. Tác dụng không mong muốn khi ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

a. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Ba triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất khi điều trị củng cố bằng hóa trị liệu liều cao kết hợp với GTBG tự thân là: nôn - buồn nôn, viêm loét miệng, tiêu chảy. Tần suất gặp các triệu chứng này được trình bày ở bảng 3.19.

Bảng 3.19. Triệu chứng lâm sàng trong và sau khi điều kiện hóa (n=12)

Triệu chứng Độ	Nôn, buồn nôn		Viêm loét miệng		Tiêu chảy	
	n	%	n	%	n	%
Độ 0	0	0,0	2/12	16,7	2/12	16,7
Độ I - II	10/12	83,3	10/12	83,3	6/12	50,0
Độ III -IV	2/12	16,7	0	0,0	4/12	33,3
Tổng số	12	100,0	12	100,0	12	100,0

Nhận xét:

- Do điều kiện hóa bằng hóa chất liều cao nên triệu chứng nôn - buồn nôn gặp ở tất cả các người bệnh, gặp nhiều nhất là mức độ I-II có 10/12 người bệnh, chiếm tỷ lệ 83,3%, mức độ nặng (độ III - IV) chiếm tỷ lệ 2/12 (16,7%).

- Tổng số có 10/12 người bệnh bị tiêu chảy, trong đó có 6/12 người bệnh bị tiêu chảy ở độ I - II và 4/12 là tiêu chảy độ III- IV. Có 2/12 người bệnh là không có triệu chứng tiêu chảy, chiếm tỷ lệ 16,7%.

*b. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu***Bảng 3.20. Độ tính của phác đồ điều kiện hóa đối với hệ tạo máu (n =12)**

Chỉ số Độ	Giảm số lượng bạch cầu		Giảm số lượng bạch cầu trung tính		Giảm nồng độ Hemoglobin		Giảm số lượng tiểu cầu	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Độ 0,I,II	0	0	0	0	0	0	0	0
Độ III	0	0	0	0	10/12	83,3	0	0
Độ IV	12/12	100	12/12	100	2/12	16,7	12/12	100
Tổng số	12	100	12	100	12	100	12	100

Nhận xét:

Hóa trị liều cao trước GTBG nhằm mục đích diệt tối đa tế bào ung thư, nhưng cũng diệt cả tế bào lành (diệt tủy). Vì vậy, tất cả các người bệnh sau GTBG đều có giảm số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, tiểu cầu mức độ IV kéo dài. 10/12 người bệnh giảm Hemoglobin độ III, có 2 người bệnh giảm mức độ IV

c. Tác dụng không mong muốn trên gan, thận

Bảng 3.21. Độ tính với chức năng gan và chức năng thận (n=12)

Chỉ số Độ	Tăng Ure		Tăng Creatinin		Tăng AST		Tăng ALT	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Độ 0	10/12	83,3	10/12	83,3	7	58,3	7	58,3
Độ I	2/12	16,7	2/12	16,7	5	41,7	5	41,7
II, III, IV	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tổng số	12	100,0	12	100,0	12	100,0	12	100,0

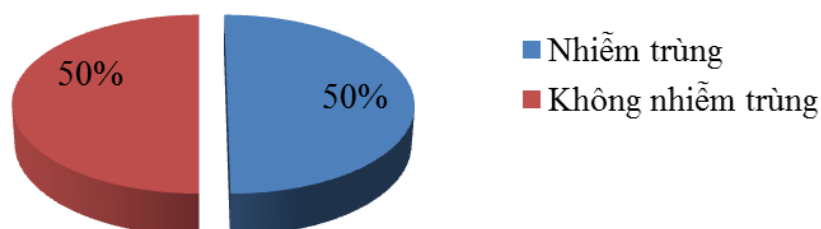
Nhận xét:

- Điều kiện hóa bằng hóa trị liệu liều cao nhưng ít ảnh hưởng tới chức năng gan và thận. Cụ thể là, có 10/12 người bệnh không tăng ure/creatinin, chỉ gặp 2/12 người bệnh có tăng ure/creatinin độ I.

- 7/12 người bệnh không tăng AST/ALT, còn lại 5/12, chiếm tỷ lệ 41,7% tăng AST/ALT ở độ I. Không gặp người bệnh nào ảnh hưởng đến chức năng gan, thận độ II trở lên.

d. Tình trạng nhiễm trùng trong quá trình GTBG tạo máu

Nhiễm trùng sau ghép tế bào gốc là biến chứng nguy hiểm đến tính mạng người bệnh. Tình trạng nhiễm trùng của nhóm người bệnh GTBG được trình bày ở biểu đồ 3.8.



Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ người bệnh có nhiễm trùng

Nhận xét:

- Mặc dù bệnh nhân nằm trong phòng vô trùng có áp lực dương và được chăm sóc đặc biệt nhưng vẫn gặp tỷ lệ người bệnh có dấu hiệu nhiễm trùng là 6/12, chiếm tỷ lệ 50,0% số ca ghép.

- Tất cả người bệnh được sử dụng kháng sinh phối hợp ngay khi có dấu hiệu nhiễm trùng nên không có người bệnh nào tử vong do biến chứng này.

3.3. ẢNH HƯỞNG CỦA MỘT SỐ YẾU TỐ TỚI KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ GDP VÀ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN

3.3.1. Ảnh hưởng một số yếu tố tới kết quả điều trị của phác đồ GDP

Sau 2 chu kỳ điều trị có 47 người bệnh đạt đáp ứng một phần trở lên, trong đó có 35 người bệnh không ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, những người bệnh này sẽ được điều trị tiếp đủ 4 đến 6 chu kỳ và theo dõi dọc.

3.3.1.1. Kết quả điều trị với phác đồ GDP theo nhóm tuổi, giới tính

a, Kết quả điều trị theo nhóm tuổi

Nhóm người bệnh nghiên cứu chia làm 2 nhóm tuổi: nhóm ≤ 60 tuổi và nhóm > 60 tuổi, tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP sau 2 chu kỳ và sau khi kết thúc điều trị của hai nhóm được trình bày ở bảng 3.22

Bảng 3.22. Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP giữa các nhóm tuổi

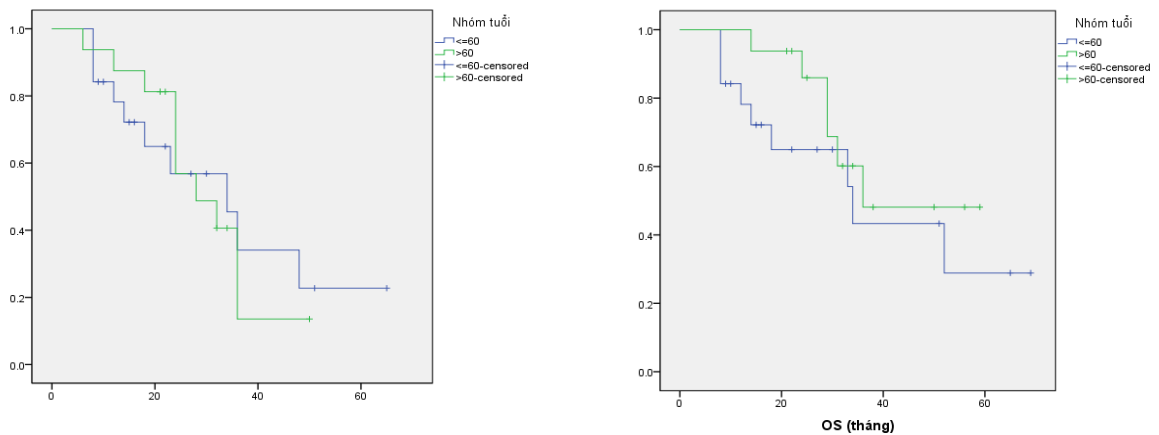
Kết quả		Nhóm tuổi		Tuổi ≤ 60		Tuổi > 60	
		<i>n</i> = 42	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 19	Tỷ lệ %		
Sau 2 chu kỳ điều trị (<i>n</i> = 61)	ĐUHT	14	33,3	5	26,3		
	ĐUMP	19	45,2	9	47,4		
	BỔĐ	5	11,9	2	10,5		
	BTT	4	9,5	3	15,8		
	<i>p</i>	0,885					
Kết thúc điều trị (<i>n</i> = 35)		<i>n</i> = 19	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 16	Tỷ lệ %		
	ĐUHT	11	57,9	8	50,0		
	ĐUMP	8	42,1	8	50,0		
	<i>p</i>	0,640					

Nhận xét:

- Sau 2 chu kỳ, tỷ lệ ĐUHT ở nhóm ≤ 60 tuổi là 33,3%; nhóm > 60 tuổi là 26,3%. Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,885$.

- Kết thúc điều trị, tỷ lệ đạt ĐUHT ở nhóm ≤ 60 tuổi là 57,9%; ở nhóm > 60 tuổi là 50,0%. Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,640$.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị của hai nhóm tuổi được trình bày ở biểu đồ 3.9



Nhóm ≤ 60 tuổi: $31,2 \pm 5,7$ tháng (95% CI: 23,1 – 45,3)

Nhóm ≤ 60 tuổi: $38,8 \pm 6,5$ tháng (95% CI: 26,2 – 51,5)

Nhóm > 60 tuổi: $29,5 \pm 3,3$ tháng (95% CI: 23,1 – 35,9)

Nhóm > 60 tuổi: $43,1 \pm 4,7$ tháng (95% CI: 33,9 – 52,3)

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm với nhóm tuổi (n=35)

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính của nhóm tuổi ≤ 60 là: $31,2 \pm 5,7$ tháng (95% CI: 23,1 – 45,3 tháng); nhóm > 60 tuổi là: $29,5 \pm 3,3$ tháng (95% CI: 23,1 – 35,9 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,956$.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm ≤ 60 tuổi là $38,8 \pm 6,5$ tháng (95% CI: 26,2 – 51,5 tháng); nhóm > 60 tuổi là $43,1 \pm 4,7$ tháng (95% CI: 33,9 – 52,3 tháng).

b. Kết quả điều trị với phác đồ GDP theo giới tính

Nhóm người bệnh nghiên cứu có 15/61 là nữ giới, chiếm tỷ lệ 24,6%, tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP theo giới tính được trình bày ở bảng 3.23

Bảng 3.23. Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ GDP với giới tính

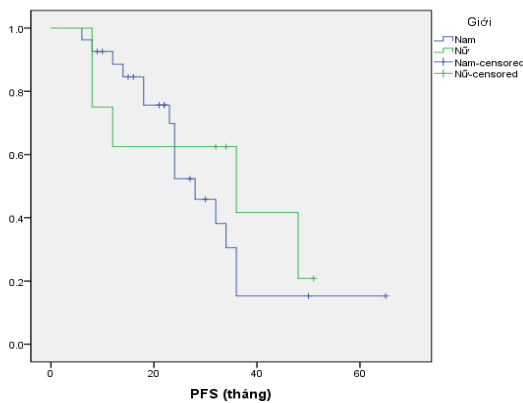
Giới tính		Nam		Nữ	
		<i>n</i> = 46	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 15	Tỷ lệ %
Sau 2 chu kỳ điều trị (<i>n</i> = 61)	ĐUHT	16	34,8	3	20,0
	ĐUMP	19	41,3	9	60,0
	BỒĐ	5	10,9	2	13,3
	BTT	6	13,0	1	6,7
	<i>p</i>	0,599			
Kết thúc điều trị (<i>n</i> = 35)		<i>n</i> = 27	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 8	Tỷ lệ %
	ĐUHT	17	63,0	2/8	25,0
	ĐUMP	10	37,0	6/8	75,0
	<i>p</i>	0,068			

Nhận xét:

- Sau 2 chu kỳ điều trị, tỷ lệ ĐUHT ở nam giới là 34,8%, ở nữ giới là 20,0%. Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,599$.

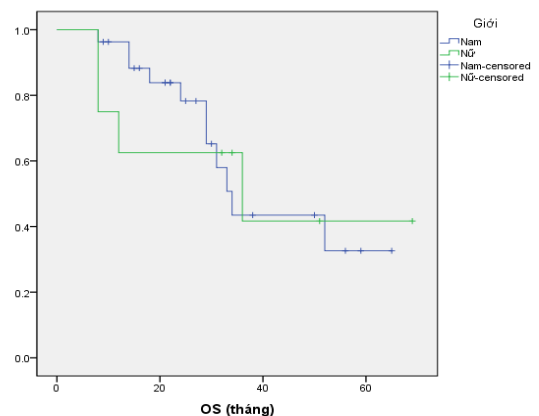
- Kết thúc điều trị, tỷ lệ ĐUHT ở nam giới là 63,0%, ở nữ giới là 25,0%. Tuy vậy, chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,068$.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị của hai giới được trình bày ở biểu đồ 3.10



Nữ: $31,6 \pm 6,6$ tháng (95% CI: 18,8 – 44,5)
 Nam: $31,0 \pm 4,0$ tháng (95% CI: 23,1 – 38,8)

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Nữ: $39,8 \pm 10,1$ tháng (95% CI: 20,0 – 59,5)
 Nam: $41,3 \pm 4,7$ tháng (95% CI: 32,1 – 50,5)

Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm với giới tính (*n* = 35)

Nhận xét: chưa ghi nhận có sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình sau điều trị ước tính có ý nghĩa thống kê ở nam và nữ giới, với $p > 0,5$

3.3.1.4. Kết quả điều trị với phác đồ GDP theo thời gian tái phát

Tỷ lệ người bệnh tái phát trước 24 tháng là 59,0%. Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP của nhóm tái phát trước và sau 24 tháng trình bày ở bảng 3.24

Bảng 3.24. So sánh tỷ lệ đáp ứng với thời gian tái phát

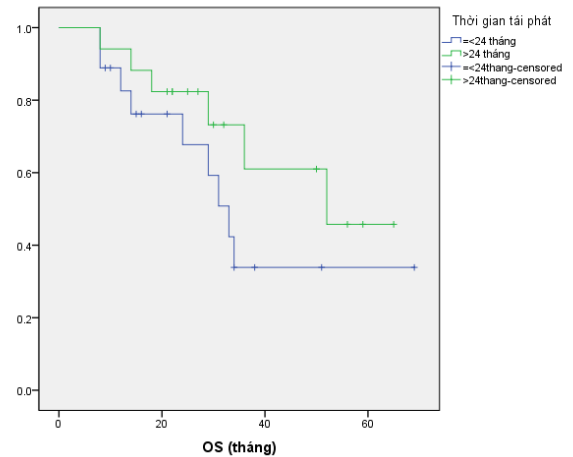
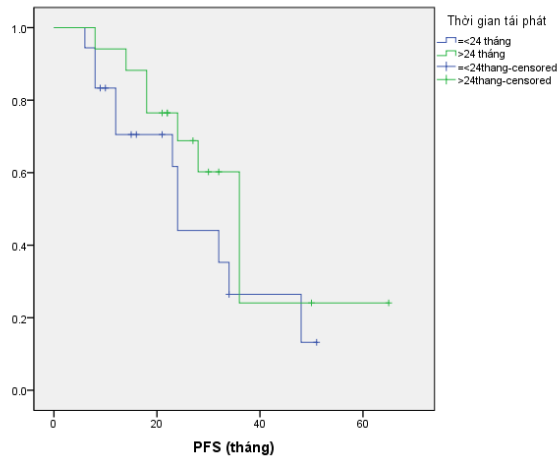
Kết quả		Thời gian	≤ 24 tháng		> 24 tháng	
			$n = 36$	Tỷ lệ %	$n = 25$	Tỷ lệ %
Sau 2 chu kỳ điều trị ($n = 61$)	ĐUHT		9	25,0	10	40,0
	ĐUMP		18	50,0	10	40,0
	BỔĐ		6	16,7	1	4,0
	BTT		3	8,3	4	16,0
	p		0,255			
Kết thúc điều trị ($n = 35$)			$n = 18$	Tỷ lệ %	$n = 17$	Tỷ lệ %
	ĐUHT		10	55,6	9	52,9
	ĐUMP		8	44,4	8	47,1
	p		0,887			

Nhận xét:

- Sau 2 chu kỳ, nhóm tái phát trước 24 tháng có tỷ lệ ĐUHT và ĐUMP là 25,0% và 50,0%, nhóm tái phát sau 24 tháng đều là 40,0%. Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,255$.

- Sau khi kết thúc điều trị, tỷ lệ đạt ĐUHT ở nhóm tái phát sau 24 tháng là 52,9%, nhóm tái phát trước 24 tháng là 55,6%; với $p = 0,887$.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị của hai nhóm được trình bày ở biểu đồ 3.11



≤ 24 tháng: $27,9 \pm 4,1$ tháng (95% CI: 19,9 – 35,9)

≤ 24 tháng: $38,7 \pm 6,3$ tháng (95% CI: 26,4 – 60,0)

> 24 tháng: $36,3 \pm 5,3$ tháng (95% CI: 25,9 – 46,8)

> 24 tháng: $47,1 \pm 5,6$ tháng (95% CI: 36,0 – 58,1)

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm theo thời gian tái phát (n = 35)

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình sau điều trị của nhóm tái phát ≤ 24 tháng là $27,9 \pm 4,1$ tháng (95% CI: 19,9 – 35,9 tháng); của nhóm tái phát sau 24 tháng là $36,3 \pm 5,3$ tháng (95% CI: 25,9 – 46,8 tháng).

Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,213$.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị ước tính ở nhóm tái phát ≤ 24 tháng là $38,7 \pm 6,3$ tháng (95% CI: 26,4 – 60,0 tháng) ngắn hơn với nhóm tái phát sau 24 tháng là $47,1 \pm 5,6$ tháng (95% CI: 36,0 – 58,1 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,217$.

3.3.1.5. Kết quả điều trị với phác đồ GDP theo giai đoạn bệnh

Nhóm người bệnh nghiên cứu được chia thành hai nhóm: nhóm giai đoạn khu trú (giai đoạn I, II), nhóm giai đoạn lan tràn (giai đoạn III, IV). Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP của hai nhóm được trình bày ở bảng 3.25.

Bảng 3.25. Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP theo giai đoạn bệnh

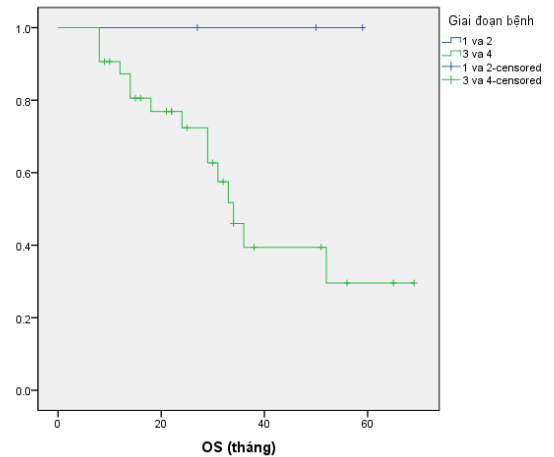
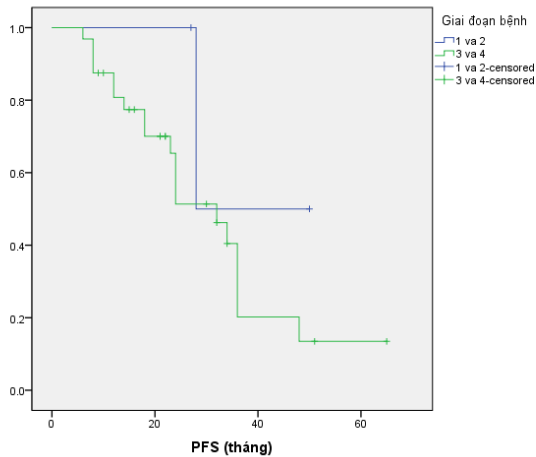
Kết quả	Giai đoạn	Khu trú (I,II)		Lan tràn (III, IV)	
		<i>n</i> = 5	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 56	Tỷ lệ %
Sau 2 chu kỳ điều trị (<i>n</i> = 61)	ĐUHT	3/5	60,0	16	28,6
	ĐUMP	1/5	20,0	27	48,2
	BÔĐ	0	0	7	12,5
	BTT	1/5	20,0	6	10,7
	<i>p</i>	0,382			
Kết thúc điều trị (<i>n</i> = 35)		<i>n</i> = 3	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 32	Tỷ lệ %
	ĐUHT	3/3	100,0	16	50,0
	ĐUMP	0/3	0	16	50,0
	<i>p</i>	0,234			

Nhận xét:

- Sau 2 chu kỳ điều trị, tỷ lệ người bệnh đạt ĐUHT và ĐUMP của giai đoạn khu trú là 3/5 và 1/5 người bệnh, giai đoạn lan tràn là 28,6% và 48,2%. Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,382$.

- Kết thúc điều trị, cả 3 người bệnh giai đoạn khu trú đều đạt ĐUHT (100%), tỷ lệ người bệnh đạt ĐUHT của nhóm giai đoạn lan tràn là 50,0%. Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,234$.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị của hai nhóm được trình bày ở biểu đồ 3.12



Giai đoạn I, II: $39,0 \pm 7,8$ tháng (95% CI: 23,8 – 54,2)

Gai đoạn III, IV: $30,9 \pm 3,7$ tháng (95% CI: 23,6 – 38,1)

Giai đoạn III,IV: $40,0 \pm 4,7$ tháng (95%CI: 30,8 – 49,2)

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm với giai đoạn bệnh (n = 35)

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm giai đoạn khu trú là: $39,0 \pm 7,8$ tháng (95% CI: 23,8 – 54,2 tháng); nhóm giai đoạn lan tràn là $30,9 \pm 3,7$ tháng (95% CI: 23,6 – 38,1 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,250$.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính của nhóm giai đoạn lan tràn là: $40,0 \pm 4,7$ tháng (95%CI: 30,8 – 49,2 tháng); nhóm giai đoạn khu trú chưa có người bệnh tử vong tại thời điểm nghiên cứu.

3.3.1.6. Kết quả điều trị với phác đồ GDP theo triệu chứng B

Tổng số có 44/61 người bệnh có triệu chứng B ở giai đoạn tái phát, tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP sau hai chu kỳ và sau khi kết thúc điều trị ở nhóm có và không có triệu chứng B được trình bày ở bảng 3.26

Bảng 3.26. Tỷ lệ đáp ứng với triệu chứng B

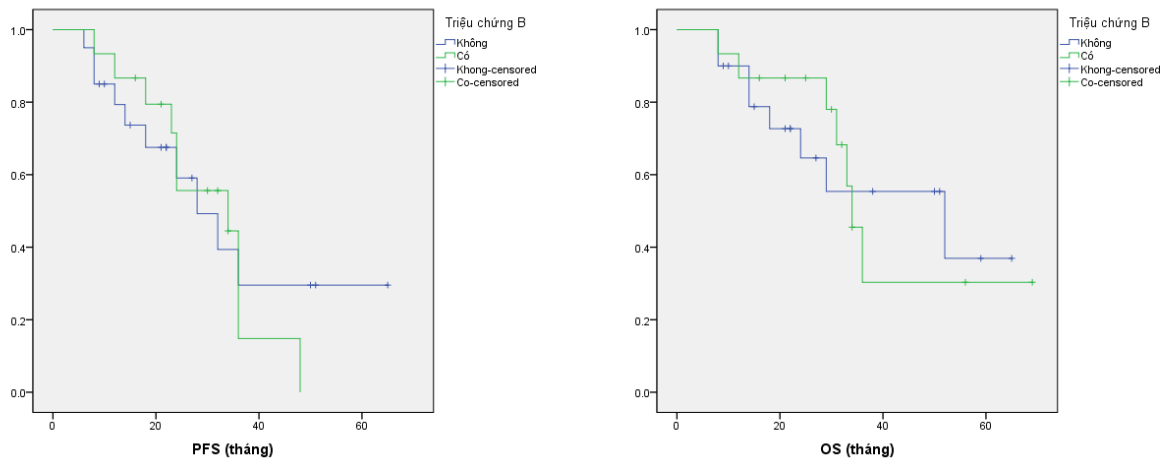
Kết quả \ Triệu chứng B		Có		Không	
		<i>n</i> = 44	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 17	Tỷ lệ %
Sau 2 chu kỳ điều trị (<i>n</i> = 61)	ĐUHT	12	27,3	7	41,2
	ĐUMP	18	40,9	10	58,8
	BỔĐ	7	15,9	0	0
	BTT	7	15,9	0	0
	<i>p</i>	0,066			
Kết thúc điều trị (<i>n</i> = 35)		<i>n</i> = 20	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 15	Tỷ lệ %
	ĐUHT	10	50,0	9	60,0
	ĐUMP	10	50,0	6	40,0
	<i>p</i>	0,557			

Nhận xét:

- Sau 2 chu kỳ điều trị, tỷ lệ người bệnh đạt ĐUHT và ĐUMP của nhóm không có triệu chứng B là 41,2% và 58,8%; nhóm có triệu chứng B là: 27,3% và 40,9%. Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,066$.

- Kết thúc điều trị, tỷ lệ người bệnh đạt ĐUHT của nhóm không có triệu chứng B là 60,0%; nhóm có triệu chứng B là 50,0%. Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,557$.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị ước tính của nhóm người bệnh có triệu chứng B và nhóm không có triệu chứng B được trình bày ở biểu đồ 3.13



Có B: $29,9 \pm 3,5$ tháng (95% CI: 23,0 – 36,7)

Có B: $40,9 \pm 6,5$ tháng (95% CI: 28,2 – 53,6)

Không B: $34,4 \pm 5,8$ tháng (95% CI: 22,9 – 45,8)

Không B: $41,7 \pm 5,9$ tháng (95% CI: 30,1 – 53,2)

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm với triệu chứng B (n = 35)

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm có triệu chứng B là $29,9 \pm 3,5$ tháng (95% CI: 23,0 – 36,7 tháng); nhóm không có triệu chứng B là $34,4 \pm 5,8$ tháng (95% CI: 22,9 – 45,8 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,820$.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm có triệu chứng B là $40,9 \pm 6,5$ tháng (95% CI: 28,2 – 53,6 tháng), nhóm không triệu chứng B là $41,7 \pm 5,9$ tháng (95% CI: 30,1 – 53,2 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,952$.

3.3.1.7. Kết quả điều trị với phác đồ GDP theo chỉ số tiên lượng quốc tế IPI

Nhóm người bệnh nghiên cứu chia thành 2 nhóm theo điểm chỉ số tiên lượng quốc tế IPI: nhóm có $IPI \leq 2$ điểm và nhóm có $IPI > 2$ điểm. Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP sau 2 chu kỳ và sau kết thúc điều trị của hai nhóm được trình bày ở bảng 3.27.

Bảng 3.27. Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ GDP với chỉ số IPI

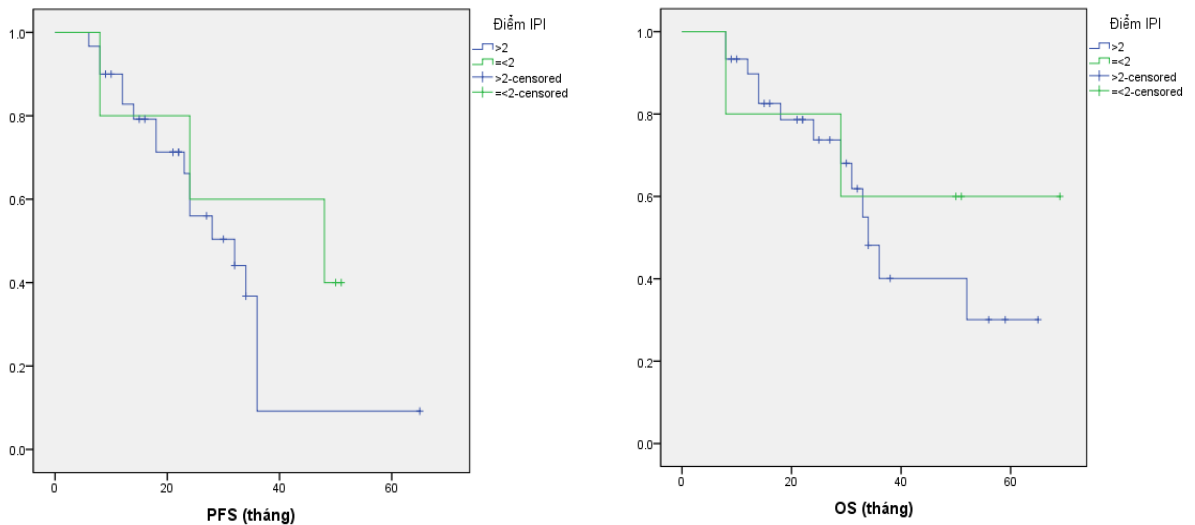
Kết quả		Điểm IPI	≤ 2 điểm		> 2 điểm	
			<i>n</i> = 13	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 48	Tỷ lệ %
Sau 2 chu kỳ điều trị (<i>n</i> = 61)	ĐUHT		6	46,2	13	27,1
	ĐUMP		3	23,0	25	52,1
	BỒĐ		2	15,4	5	10,4
	BTT		2	15,4	5	10,4
	<i>p</i>		0,211			
Kết thúc điều trị (<i>n</i> = 35)			<i>n</i> = 5	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 30	Tỷ lệ %
	ĐUHT		3/5	60,0	16	53,3
	ĐUMP		2/5	40,0	14	46,7
	<i>p</i>		1,00			

Nhận xét:

- Sau 2 chu kỳ điều trị, tỷ lệ đạt ĐUHT và ĐUMP ở nhóm có IPI ≤ 2 điểm là 46,2% và 23,0%, nhóm có IPI > 2 điểm là 27,1% và 52,1%. Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,211$.

- Kết thúc điều trị, tỷ lệ đạt ĐUHT ở nhóm có điểm IPI ≤ 2 điểm là 3/5 (60,0%); nhóm có IPI > 2 điểm tỷ lệ đạt ĐUHT là 53,3%; với $p = 1,00$.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị ước tính của hai nhóm người bệnh được trình bày ở biểu đồ 3.14



IPI ≤ 2: 36,4 ± 7,8 tháng (95% CI: 21,1 – 51,7)

IPI ≤ 2: 48,8 ± 11,4 tháng (95%CI: 26.3 – 71.3)

IPI > 2: 29,1 ± 3,5 tháng (95% CI: 22,3 – 36,0)

IPI > 2: 39,7 ± 4,5 tháng (95%CI: 30,8 – 48,5)

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm với chỉ số tiên lượng quốc tế IPI (n=35)

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm có IPI ≤ 2 điểm là 36,4 ± 7,8 tháng (95% CI: 21,1 – 51,7 tháng), nhóm IPI > 2 điểm là 29,1 ± 3,5 tháng (95% CI: 22,3 – 36,0 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,218.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm có điểm IPI ≤ 2 điểm là 48,8 ± 11,4 tháng (95%CI: 26.3 – 71.3 tháng), nhóm có điểm IPI > 2 điểm là 39,7 ± 4,5 tháng (95%CI: 30,8 – 48,5 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,532.

3.3.1.8. Kết quả điều trị với phác đồ GDP theo nồng độ LDH

LDH (Lactate Dehydrogenase) là một enzym có mặt trong hầu hết các mô của cơ thể và được giải phóng khi có tình trạng huỷ hoại tế bào. LDH là một yếu tố tiên lượng độc lập trong chỉ số tiên lượng quốc tế IPI.

Bảng 3.28. Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP theo nồng độ LDH

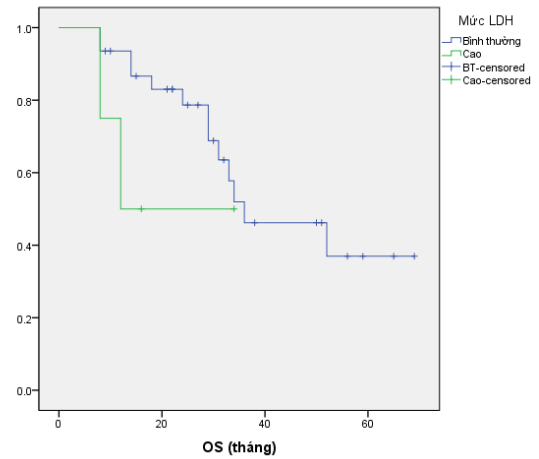
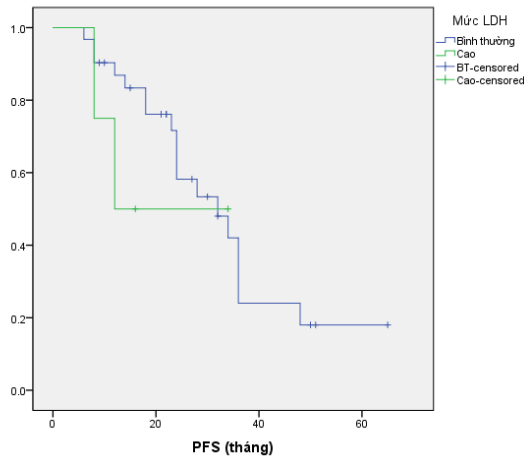
Kết quả		LDH		LDH bình thường		LDH cao	
		<i>n</i> = 55	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 6	Tỷ lệ %		
Sau 2 chu kỳ điều trị (<i>n</i> = 61)	ĐUHT	18	32,7	1/6	16,7		
	ĐUMP	24	43,6	4/6	66,6		
	BÔĐ	6	10,9	1/6	16,7		
	BTT	7	12,7	0	0		
	<i>p</i>	0,627					
Kết thúc điều trị (<i>n</i> = 35)		<i>n</i> = 31	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 4	Tỷ lệ %		
	ĐUHT	18	58,1	1/4	25,0		
	ĐUMP	13	41,9	3/4	75,0		
	<i>p</i>	0,312					

Nhận xét:

- Sau 2 chu kỳ điều trị, tỷ lệ đạt ĐUHT và ĐUMP ở nhóm có nồng độ LDH cao là 16,7% và 66,6%; nhóm nồng độ LDH bình thường là 32,7%; và 43,6%. Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,627$.

- Sau khi kết thúc điều trị, tỷ lệ ĐUHT ở nhóm LDH bình thường tăng lên 58,1%, ở nhóm LDH cao chỉ là 25,0%. Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,312$.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị của hai nhóm được trình bày ở biểu đồ 3.15



LDH cao: $22,0 \pm 6,0$ tháng (95% CI: 10,2 – 33,8)

LDH cao: $22,0 \pm 6,0$ tháng (95% CI: 10,2 – 33,8)

LDH bình thường: $33,3 \pm 3,8$ tháng (95% CI: 25,9 – 40,8)

LDH bình thường: $43,9 \pm 4,7$ tháng (95% CI: 34,7 – 53,1)

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm với nồng độ LDH (n = 35)

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm LDH cao là: $22,0 \pm 6,0$ tháng với (95% CI: 10,2 – 33,8 tháng), nhóm có LDH bình thường là $33,3 \pm 3,8$ tháng (95% CI: 25,9 – 40,8 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,543$.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm LDH cao là: $22,0 \pm 6,0$ tháng với (95% CI: 10,2 – 33,8 tháng) ngắn hơn so với nhóm LDH bình thường là $43,9 \pm 4,7$ tháng (95% CI: 34,7 – 53,1 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,313$.

3.3.1.9. Kết quả điều trị với nồng độ Ferritin trong máu

Chỉ số dự trữ sắt (Ferritin) chưa được nhiều tác giả ghi nhận là yếu tố tiên lượng trong ULAKH. Ở những người bệnh GTBG tạo máu tự thân hoặc đồng loài thì chỉ số này lại có liên quan đến các biến chứng khi GTBG như viêm tắc tĩnh mạch trên gan (VOD), đây là một biến chứng nguy hiểm, tỷ lệ tử vong cao. Trong nhóm nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số Ferritin cao là

36/61 người bệnh, chiếm tỷ lệ 59%. Tỷ lệ đáp ứng vấp phác đồ GDP sau 2 chu kỳ và sau khi kết thúc điều trị được trình bày ở bảng 3.29

Bảng 3.29. Tỷ lệ đáp ứng với nồng độ Ferritin

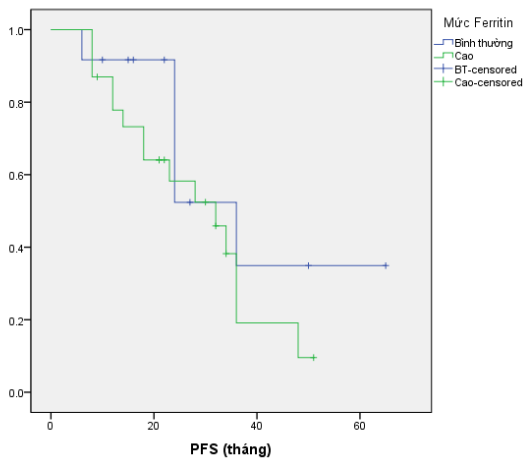
Kết quả		Ferritin	Ferritin \leq 400		Ferritin $>$ 400	
			<i>n</i> = 25	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 36	Tỷ lệ %
Sau 2 chu kỳ điều trị (<i>n</i> = 61)	ĐUHT		12	48,0	7	19,4
	ĐUMP		8	32,0	20	55,6
	BỒĐ		2	8,0	5	13,9
	BTT		3	12,0	4	11,1
	<i>p</i>		0,123			
Kết thúc điều trị (<i>n</i> = 35)			<i>n</i> = 12	Tỷ lệ %	<i>n</i> = 23	Tỷ lệ %
	ĐUHT		9	75,0	10	43,5
	ĐUMP		3	25,0	13	56,5
	<i>p</i>		0,046			

Nhận xét:

- Sau 2 chu kỳ điều trị, tỷ lệ người bệnh đạt ĐUHT và ĐUMP ở nhóm có chỉ số Ferritin cao là: 19,4% và 55,6%; tỷ lệ này ở nhóm có chỉ số Ferritin bình thường là: 48,0% và 32,0%. Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,123$.

- Kết thúc điều trị, tỷ lệ người bệnh đạt ĐUHT ở nhóm có chỉ số Ferritin cao là: 43,5%, tỷ lệ này ở nhóm có chỉ số Ferritin bình thường là 75,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,046$.

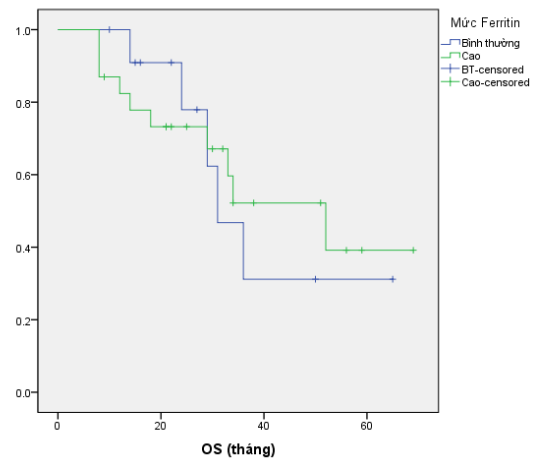
Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị của hai nhóm được trình bày ở biểu đồ 3.16



Ferritin cao: $28,4 \pm 3,2$ tháng (95% CI: 22,1 – 34,8)

Ferritin BT: $38,9 \pm 7,4$ tháng (95% CI = 24,5 – 53,3)

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Ferritin cao: $43,6 \pm 5,7$ tháng (95%CI: 32,5- 54,7)

Ferritin BT: $39,6 \pm 6,7$ tháng(95%CI: 26,5 – 52,7)

Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm với chỉ số Ferritin (n=35)

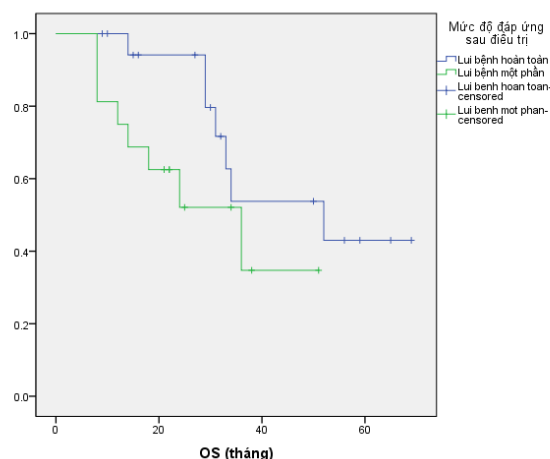
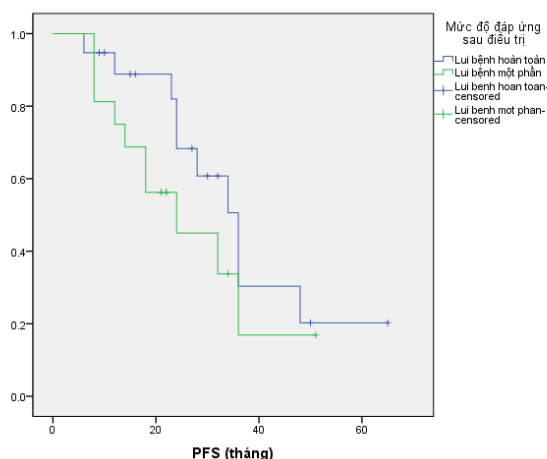
Nhận xét:

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm Ferritin cao là $28,4 \pm 3,2$ tháng với (95% CI: 22,1 – 34,8 tháng), nhóm Ferritin bình thường là $38,9 \pm 7,4$ tháng (95% CI = 24,5 – 53,3 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,261$.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm có Ferritin cao là $43,6 \pm 5,7$ tháng với (95%CI: 32,5 – 54,7 tháng), nhóm Ferritin bình thường là $39,6 \pm 6,7$ tháng (95%CI: 26,5 – 52,7 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,889$.

3.3.1.10. Thời gian sống thêm theo mức độ đáp ứng

Nhóm người bệnh có đáp ứng với với phác đồ GDP sau khi kết thúc điều trị được theo dõi dọc, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị được trình bày ở biểu đồ 3.17



Nhóm ĐUHT: $36,7 \pm 4,8$ tháng (95% CI: 27,3 – 46,2)

ĐUHT là: $48,8 \pm 5,4$ tháng (95% CI: 38,1 – 59,4)

Nhóm ĐUMP: $26,4 \pm 4,2$ tháng (95% CI: 18,2 – 34,5)

ĐUMP là: $30,7 \pm 4,8$ tháng (95% CI: 21,2 – 40,2)

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm theo mức độ đáp ứng (n=35)

Nhận xét:

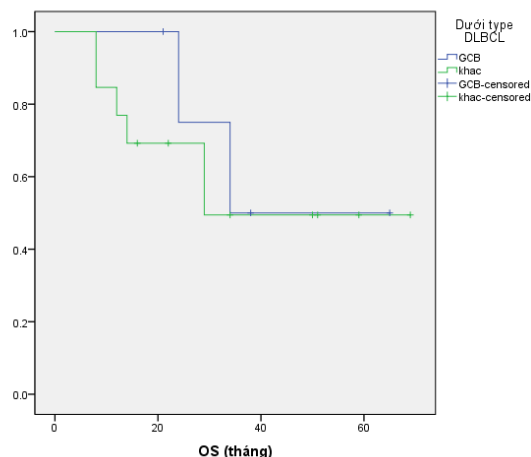
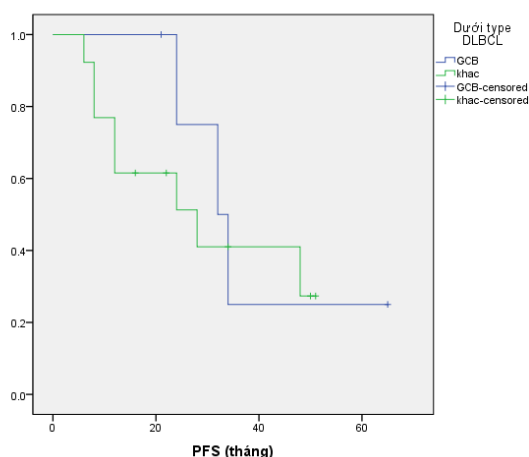
- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm đạt ĐUHT là $36,7 \pm 4,8$ tháng với (95% CI: 27,3 – 46,2 tháng), nhóm đạt ĐUMP là: $26,4 \pm 4,2$ tháng (95% CI: 18,2 – 34,5 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,202$.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm đạt ĐUHT là $48,8 \pm 5,4$ tháng với (95% CI: 38,1 – 59,4 tháng), nhóm đạt ĐUMP là $30,7 \pm 4,8$ tháng với (95% CI: 21,2 – 40,2 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,106$.

3.3.1.11. Thời gian sống thêm theo một số yếu tố tiên lượng của thể bệnh u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)

a. Thời gian sống thêm theo dưới nhóm tâm mầm, không tâm mầm

Sau khi kết thúc điều trị, có 18 người bệnh thể DLBCL (trong đó mỗi nhóm có 9 người bệnh) đạt ĐUMP trở lên được theo dõi sau điều trị. Thời gian sống thêm của 2 dưới nhóm được trình bày ở biểu đồ 3.18



Nhóm GCB: $38,8 \pm 7,8$ tháng (95% CI: 23,5 – 54,0)

Nhóm GCB: $47,0 \pm 9,2$ tháng (95% CI: 29,0 – 65,0)

Non-GCB: $29,4 \pm 5,3$ tháng (95% CI: 19,0 – 39,8)

Non-GCB: $43,1 \pm 7,7$ tháng (95% CI: 28,1 – 58,1)

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm với dưới nhóm tâm mầm, không tâm mầm

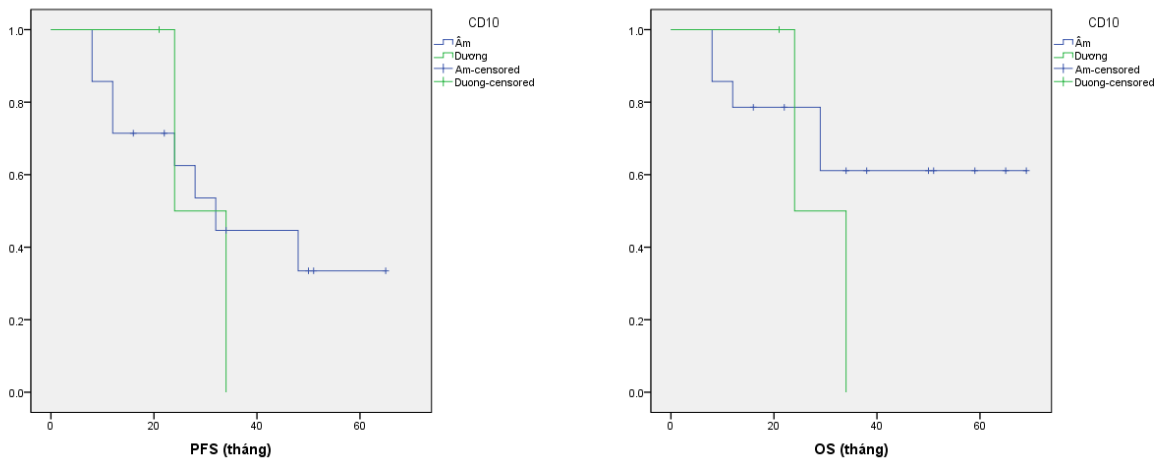
Nhận xét:

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm tâm mầm là $38,8 \pm 7,8$ tháng với (95% CI: 23,5 – 54,0 tháng), nhóm không tâm mầm là $29,4 \pm 5,3$ tháng (95% CI: 19,0 – 39,8 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,636$.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm tâm mầm là $47,0 \pm 9,2$ tháng (95% CI: 29,0 – 65,0 tháng), nhóm không tâm mầm là $43,1 \pm 7,7$ tháng (95% CI: 28,1 – 58,1 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,675$.

b. Thời gian sống thêm theo dấu ấn miễn dịch CD10 (n = 17)

CD10 phân bố rộng rãi trên các tế bào B chưa trưởng thành, các tế bào B tâm nang và các bạch cầu hạt trưởng thành nhưng biến mất ở các tế bào B “trình” trưởng thành. Dấu ấn CD10 có giá trị trong việc phân nhóm các bệnh bạch cầu cấp và các u lympho tế bào B độ ác tính thấp. CD10 là một trong dấu ấn quan trọng để phân dưới nhóm thể bệnh DLBCL. Thời gian sống thêm theo dấu ấn CD10 được trình bày ở biểu đồ 3.19



CD10 (-): $37,5 \pm 6,4$ tháng (95% CI: 25,0 – 50,0)

CD10 (-): $49,2 \pm 7,1$ tháng (95% CI: 35,4 – 63,1)

CD10 (+): $29,0 \pm 5,0$ tháng (95% CI: 19,2 – 38,8)

CD10 (+): $29,0 \pm 5,0$ tháng (95% CI: 19,2 – 38,8)

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm với dấu ấn CD10 (n = 17)

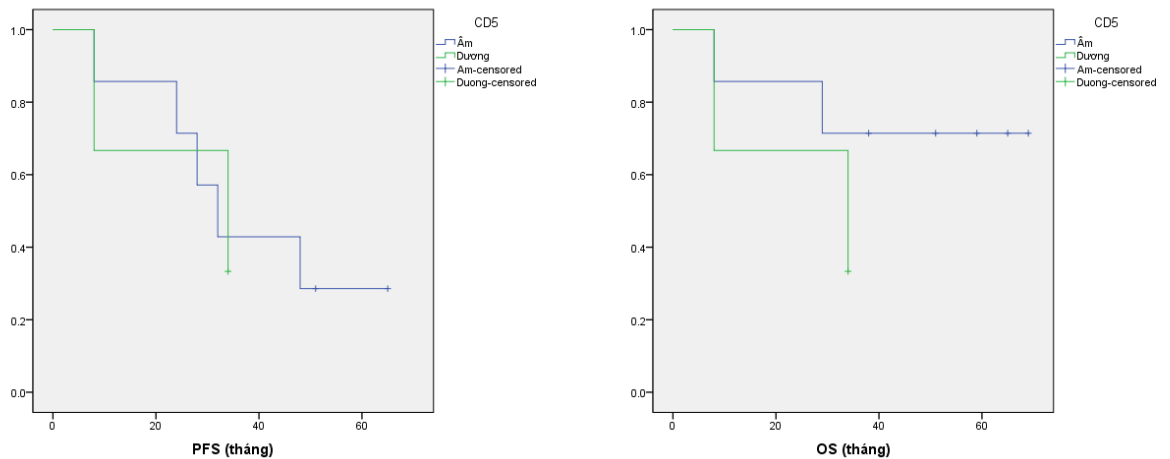
Nhận xét:

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm CD10 âm tính là $37,5 \pm 6,4$ tháng với (95% CI: 25,0 – 50,0 tháng); nhóm CD10 dương tính là $29,0 \pm 5,0$ tháng (95% CI: 19,2 – 38,8 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,709$.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm CD10 âm tính là $49,2 \pm 7,1$ tháng với (95% CI: 35,4 – 63,1 tháng), nhóm CD10 dương tính là $29,0 \pm 5,0$ tháng (95% CI: 19,2 – 38,8 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,308$.

c. Thời gian sống thêm theo dấu ấn CD5 (n=10)

Kháng nguyên CD5 thường bộc lộ trên các tế bào lympho T và một nhóm nhỏ (khoảng 20%) các tế bào B ngoại vi trưởng thành (mature B cells). Các nghiên cứu cho thấy, dấu ấn CD5 bộc lộ trên tế bào lympho B trong thể DLBCL báo hiệu kết quả không tốt khi điều trị. So sánh thời gian sống thêm giữa nhóm DLBCL có CD5 dương tính và nhóm DLBCL có CD5 âm tính được trình bày ở biểu đồ 3.20.



CD5 (-): $38,6 \pm 7,5$ tháng (95% CI: 23,8 – 53,4)

CD5 (-): $54,6 \pm 8,9$ tháng (95% CI: 37,2 – 72,0)

CD5 (+): $25,3 \pm 10,0$ tháng (95% CI: 5,7 – 44,9)

CD5 (+): $25,3 \pm 10,0$ tháng (95% CI: 5,7 – 44,9)

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm với dấu ấn CD5 (n = 10)

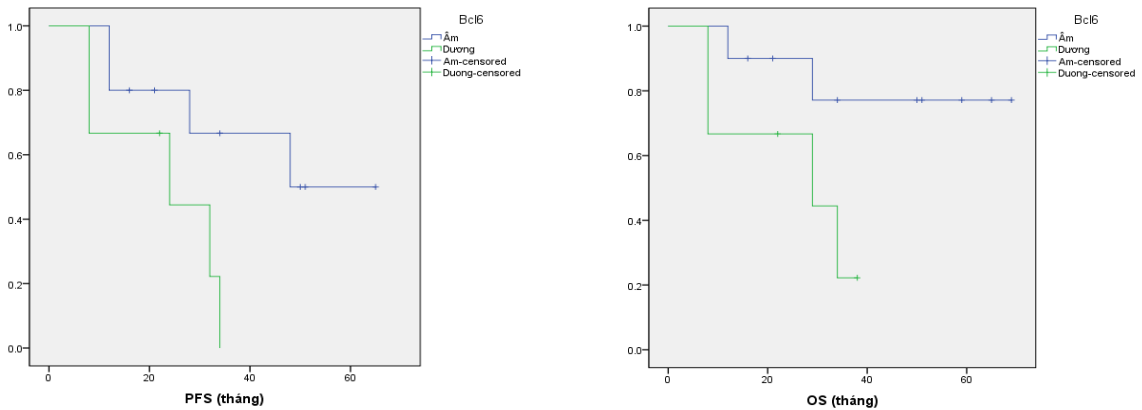
Nhận xét:

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm CD5 âm tính là $38,6 \pm 7,5$ tháng với (95% CI: 23,8 – 53,4 tháng); nhóm CD5 dương tính là $25,3 \pm 10,0$ tháng với (95% CI: 5,7 – 44,9 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,906$.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm CD5 âm tính là: $54,6 \pm 8,9$ tháng (95% CI: 37,2 – 72,0 tháng); nhóm CD5 dương tính là: $25,3 \pm 10,0$ tháng (95% CI: 5,7 – 44,9 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,323$.

d. Thời gian sống thêm theo dấu ấn BCL6 (n=16)

Dấu ấn BCL6 được phát hiện qua xét nghiệm hóa mô miễn dịch, trong thể bệnh DLBCL dấu ấn BCL6 là một yếu tố tiên lượng độc lập, là một trong dấu ấn để phân dưới nhóm tâm mầm và không tâm mầm. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ theo dấu ấn BCL6 được trình bày ở biểu đồ 3.21.



BCL6 (-): $46,6 \pm 7,2$ tháng (95% CI: 32,5 – 60,8) BCL6 (-): $58,2 \pm 6,8$ tháng (95% CI: 44,8 – 71,5)
 BCL6 (+): $22,7 \pm 5,1$ tháng (95% CI: 12,7 – 32,6) BCL6 (+): $25,1 \pm 5,1$ tháng (95% CI: 15,0 – 35,2)
 Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 3.21. Thời gian sống thêm với dấu ấn BCL6 (n=16)

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm BCL6 âm tính là: $46,6 \pm 7,2$ tháng với (95% CI: 32,5 – 60,8 tháng) dài hơn so với nhóm BCL6 dương tính là $22,7 \pm 5,1$ tháng với (95% CI: 12,7 – 32,6 tháng), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,035$.

- Chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị ở hai nhóm BCL6 âm tính và BCL6 dương tính với $p = 0,054$.

Sử dụng phương trình hồi quy Cox để phân tích thời gian sống thêm bệnh không tiến triển liên quan đến dấu ấn BCL6

Bảng 3.30. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với dấu ấn BCL6

Yếu tố	Hệ số B	Sai số chuẩn	Tỷ suất chênh (OR)	95%CI
Biến số có giá trị dự báo thời gian sống thêm bệnh không tiến triển				
BCL6				
Âm tính: 10 NB	1,419	0,740	4,132	0,97 – 17,6
Dương tính: 6 NB				

Nhận xét: nhóm người bệnh có BCL6 dương tính làm tăng nguy cơ tái phát so với nhóm âm tính, nguy cơ là 4,132 lần.

e. Thời gian sống thêm theo biểu hiện gen kép (MYC, BCL2 và/hoặc BCL6)

Tổng số có 8 người bệnh được làm đủ 3 biểu hiện gen MYC, BCL2 và BCL6 bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch, trong đó 2 người bệnh có biểu hiện 2 gen kép MYC và BCL2 và 1 người bệnh có biểu hiện cả 3 gen, nhiều tác giả ghi nhận biểu hiện gen kép là một trong yếu tố tiên lượng xấu. Kết quả điều trị được trình bày ở bảng 3.31.

Bảng 3.31. Thời gian sống thêm với biểu hiện gen kép (n=8)

Kết thúc nghiên cứu	Biểu hiện gen kép	
	Dương tính	Âm tính
Số người bệnh tái phát	3/3 (100%)	1/5
Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình sau điều trị ước tính (tháng)	10,0 ± 2,0	Chưa ước tính được
Chỉ số p	0,039	
Số người bệnh tử vong	3/3 (100%)	1/5
Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình sau điều trị ước tính (tháng)	18,5 ± 10,5	Chưa ước tính được
Chỉ số p	0,046	

Nhận xét:

- Đến thời điểm kết thúc nghiên cứu cả 3 người bệnh có biểu hiện gen kép đều đã tái phát và tử vong. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính là 10,0 ± 2,0 tháng (95%CI: 6,1 - 13,9 tháng) và 18,5 ± 10,5 tháng.

- Nhóm không có biểu hiện gen kép, đến thời điểm nghiên cứu có 1 người bệnh tái phát và tử vong.

3.3.2. Ảnh hưởng của một số yếu tố đến kết quả GTBG tạo máu tự thân

Tổng số có 12 người bệnh ghép tế ghép tế bào gốc tạo máu tự thân sau khi điều trị bằng phác đồ GDP đạt lui bệnh một phần trở lên. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ trung bình sau điều trị theo một số yếu tố tiên lượng của các nhóm được trình bày ở bảng 3.32.

Bảng 3.32. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ trung bình sau điều trị theo một số yếu tố tiên lượng (n =12)

Yếu tố tiên lượng	Nhóm (Số bệnh nhân)	PFS		OS	
		$\bar{X} \pm SD$	p	$\bar{X} \pm SD$	p
Tuổi	≤ 60 (n = 10)	46,5 ± 8,7	0,56	55,2 ± 7,5	0,65
	> 60 (n = 2)	Chưa tái phát		Chưa tử vong	
Giới	Nam (n = 8)	45,0 ± 5,3	0,514	45,9 ± 4,6	0,844
	Nữ (n = 4)	40,5 ± 16,3		56,3 ± 12,8	
Thể bệnh	DLBCL (n = 6)	38,3 ± 7,1	0,473	44,8 ± 6,1	0,805
	Thể khác (n = 6)	56,0 ± 13,9		60,4 ± 9,5	
Điểm IPI	≤ 2 (n = 4)	42,8 ± 8,9	0,671	42,8 ± 8,9	0,913
	> 2 (n = 8)	45,1 ± 10,2		56,9 ± 8,0	
Triệu chứng B	Có (n = 3)	31,0 ± 10,4	0,083	60,0 ± 6,6	0,142
	Không (n = 9)	59,1 ± 10,3		18,0 ± 4,2	
Xâm lấn tủy	Có (n = 6)	37,0 ± 4,6	0,437	38,0 ± 3,7	0,835
	Không (n = 6)	42,0 ± 16,2		54,6 ± 10,3	
Thời gian tái phát	≤ 24 tháng (n = 9)	36,5 ± 6,5	0,176	42,3 ± 11,3	0,531
	> 24 tháng (n = 3)	57,0 ± 0,0		60,1 ± 8,3	

Nhận xét:

Bước đầu ghi nhận các nhóm người bệnh có các yếu tố như: thể bệnh khác (thể nang, tế bào áo nang, tế bào nhỏ...), không có triệu chứng B, không xâm lấn tủy xương, thời gian tái phát sau 24 tháng có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ trung bình đạt trên 40 tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGƯỜI BỆNH NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Theo các y văn trong nước và thế giới đều ghi nhận bệnh ULAKH thường gặp ở người lớn tuổi, có 2 khoảng tuổi hay gặp nhất đó là 35 - 40 và khoảng tuổi 50 - 55. Theo chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI) thì tuổi là một trong các yếu tố tiên lượng độc lập, tuổi càng cao chỉ định điều trị bằng hóa trị liệu càng hạn chế do mắc nhiều bệnh phối hợp như: tiểu đường, cao huyết áp, tim mạch... Trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.1 cho thấy độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán là $53,8 \pm 12,7$ tuổi, đến giai đoạn tái phát độ tuổi trung bình tăng hơn 2 tuổi là $55,9 \pm 13,2$ (nhỏ nhất là 29 và cao nhất là 80 tuổi). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Phan Thị Phương tại Bệnh viện Bạch Mai, 50 người bệnh DLBCL có tuổi trung bình là 54,1 tuổi [114]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tuấn Tùng và Đinh Thị Hạnh Lâm, tuổi trung bình là 54,7 [115]. Tại viện Huyết học-Truyền máu Trung ương, nghiên cứu của Nguyễn Lan Phương trên 38 người bệnh ULAKH tái phát, tuổi trung bình là 53,3 tuổi [92]. So với kết quả các nghiên cứu tại Bệnh viện K như của tác giả Đỗ Anh Tú năm 2012 tuổi trung bình là 47,4 [116]. Nghiên cứu của Phạm Xuân Dũng tại Bệnh viện Ung bướu - Thành phố Hồ Chí Minh năm 2012, tuổi trung bình là 49,6 [117]. Với tác giả nước ngoài như Alden Monica, tuổi trung bình ở 153 người bệnh DLBCL tái phát là 57,2 (20 -79) [118]. Như vậy, tuổi trung bình của nhóm người bệnh nghiên cứu tương đương với các nghiên cứu về ULAKH ở người lớn.

Về giới tính, trong hầu hết các nghiên cứu và các tài liệu đều ghi nhận tỷ lệ mắc ULAKH cao hơn ở nam giới như nghiên cứu của Nguyễn Bá Đức trên 775 người bệnh ULAKH giai đoạn 1982 - 1993, tỷ lệ mắc ở nam giới cao hơn 2 lần nữ giới trong các khoảng tuổi [13], nghiên cứu của tác giả Đỗ Anh Tú tại bệnh viện K năm 2012, tỷ lệ nam/nữ $\approx 1,4$ [116]. Trong nghiên

cứu của chúng tôi, tại biểu đồ 3.1 cho thấy tỷ lệ nam/nữ $\approx 3,07$; tỷ lệ này cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Lan Phương là 2,16 [92]; cao hơn so với hầu hết các nghiên cứu khác. Sự khác biệt này có thể do nhóm người bệnh nghiên cứu của chúng tôi là những người bệnh đã tái phát, cỡ mẫu còn nhỏ và chỉ nghiên cứu trên nhóm người bệnh ULAKH tế bào B nên không đại diện cho tỷ lệ bệnh như hầu hết các tác giả khác.

4.1.2. Đặc điểm phân bố theo thể bệnh u lympho không Hodgkin nhóm nghiên cứu

Hiện tại, trung tâm Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Bạch Mai phân loại ULAKH dựa vào bảng phân loại của TCYTTG năm 2008, sử dụng các Marker CD10, BCL6, Mum1 để phân dưới nhóm DLBCL theo lược đồ Hans [108]. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.2 cho ta thấy, thể bệnh DLBCL chiếm tỷ lệ cao nhất 59,0% sau đó đến thể tế bào nhỏ chiếm tỷ lệ 11,5%, thể tế bào áo nang đứng thứ 3 với 14,8%, thể nang chỉ có 3 người bệnh (4,9%). Theo báo cáo của các tác giả trong và ngoài nước đều ghi nhận thể DLBCL luôn chiếm tỷ lệ cao nhất trong các nghiên cứu. Tỷ lệ DLBCL cao hơn ở Việt Nam và các nước châu Á, ít hơn tại châu Âu và Mỹ. Tại Mỹ, tỷ lệ DLBCL chiếm tỷ lệ 22% trong các trường hợp ULAKH tế bào B mới chẩn đoán, mỗi năm có khoảng 18000 ca được chẩn đoán. Tỷ lệ DLBCL trong nghiên cứu của Rania Hafez (Hy Lạp) trên 100 người bệnh ULAKH tái phát là 46% [119]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Lê Đình Roanh, Nguyễn Phi Hùng và cộng sự trên 140 người bệnh ULAKH tại hạch, tỷ lệ DLBCL là 37,9% trong tổng số và chiếm 46,1% tế bào B [109]. Nghiên cứu của tác giả Phạm Văn Tuyền tại Bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ thể DLBCL là 75,4% (356/472) [108]. Chỉ có 3 người bệnh thể nang, chiếm tỷ lệ 4,9%, tỷ lệ này thấp hơn so với một số nghiên cứu khác tại Bệnh viện Bạch Mai như của Phạm Văn Tuyền tỷ lệ FL là 6,4% [108]. Nghiên cứu của Lê Đình Roanh và Nguyễn Phi Hùng, tỷ lệ FL chiếm 22,9% [109]. Tỷ lệ FL trong nghiên cứu của chúng tôi thấp có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những người bệnh ULAKH tế bào B tái phát mà

FL có diễn tiến chậm, thời gian sống thêm kéo dài nên có thể chúng tôi không gặp nhiều thể bệnh này ở giai đoạn tái phát.

Đến giai đoạn tái phát đã có 5/61 người bệnh, chiếm tỷ lệ 8,2% chuyển thể bệnh so với thời điểm chẩn đoán ban đầu, so với các nghiên cứu khác tỷ lệ này thấp hơn như nghiên cứu của Rania Hafez trên 100 người bệnh ULAKH tái phát, tỷ lệ chuyển độ mô học lên tới 26% [119]. Hội chứng chuyển đổi mô học từ thể bệnh SLL/CLL sang thể mô khác có độ ác tính cao hơn thường là thể DLBCL (90%) được gọi RS (Richter's syndrome), trên lâm sàng có thể gặp các triệu chứng như: hạch to nhanh, triệu chứng B, thiếu máu, xuất huyết do giảm tế bào máu, tăng các chỉ số hóa sinh máu như: LDH, Canxi... Nguyên nhân hiện tượng này có thể do các tế bào u trong SLL/CLL biến đổi ác tính hơn hoặc là thứ phát sau hóa, xạ trị liệu, nguyên nhân cũng có thể là sự tích tụ những bất thường di truyền đủ lớn để có hội chứng RS. Sinh thiết tổn thương mới là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán hội chứng RS. Hội chứng RS có thể gặp với tỷ lệ từ 2 -10% các trường hợp SLL/CLL [120]. Chuyển độ mô học từ FL sang DLBCL cũng được nhiều tác giả nghiên cứu với tỷ lệ 1-2%/năm và đang có xu hướng gia tăng.

Hiện nay, phân loại thể bệnh DLBCL thành các dưới nhóm tâm mầm và không tâm mầm đã được thực hiện phổ biến ở nhiều Bệnh viện, việc phân loại này có ý nghĩa lớn trong tiên lượng cũng như lựa chọn phác đồ điều trị. Có nhiều cách phân loại dựa trên các dấu ấn miễn dịch như phân loại của Choi, Visco - Young, Hans... Nghiên cứu năm 2004 của Hans và cộng sự, cho thấy trong thể DLBCL chỉ với bộ 3 dấu ấn miễn dịch CD10, BCL6, MUM1 đủ để phân thành các dưới nhóm tâm mầm và không tâm mầm, kết quả của phân loại này cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm tâm mầm là 76% cao hơn rất nhiều so với nhóm không tâm mầm chỉ đạt 34% ($p < 0.001$) [24]. Tại Bệnh viện Bạch Mai chúng tôi áp dụng theo lược đồ Hans để phân loại. Kết quả ở biểu đồ 3.2 cho ta thấy, trong số 36 người bệnh DLBCL, tỷ lệ dưới nhóm tâm mầm là 33,3%, dưới nhóm không tâm mầm chiếm đa số 66,7%. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Phạm

Văn Tuyền, Phan Thị Phương ở Bệnh viện Bạch Mai [114]. So sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như Ana Batlle- López, Toda H thì dưới nhóm không tâm mạch cũng chiếm tỷ lệ cao hơn, dao động từ 59 đến 72% [121]. Nghiên cứu của Hans và cộng sự ở 152 người bệnh đã cho thấy tỷ lệ dưới nhóm không tâm mạch là 58%, cao hơn dưới nhóm tâm mạch là 42% [24]. Nghiên cứu của Dewivedi và cộng sự tại Ấn độ, tỷ lệ dưới nhóm tâm mạch là 53% [122]. Các nghiên cứu của Shiozawa [123], Zhang [124], và của Habara [125] trên quần thể người bệnh của khu vực Châu Á cũng đã chỉ ra tỷ lệ dưới nhóm không tâm mạch cao hơn nhóm tâm mạch.

Như vậy, tỷ lệ thể bệnh DLBCL chiếm tỷ lệ cao nhất là 59%, dưới nhóm không tâm mạch là 66,7% tương đương với kết quả hầu hết các nghiên cứu khác, tỷ lệ chuyển thể bệnh thời điểm tái phát là 8,2%.

4.1.3. Quá trình điều trị trước tái phát (điều trị ban đầu)

Biểu đồ 3.3 phân kết quả nghiên cứu cho ta thấy, tỷ lệ người bệnh tái phát trước 24 tháng là 59,0%. Kết quả này cũng tương đương với một số nghiên cứu khác như của tác giả Phạm Xuân Dũng năm 2012, thời gian sống còn không bệnh trung vị đạt 19 ± 2 tháng và tỷ lệ sống thêm không bệnh 2 năm đạt 40% [117], nghiên cứu của Phan Thị Phương trên nhóm DLBCL cho kết quả thời gian sống thêm không bệnh trung bình ước tính đạt 25,7 tháng [114]. So với các tác giả nước ngoài tỷ lệ của chúng tôi thấp hơn như của Yuankai Shi tỷ lệ sống thêm không sự kiện ở nhóm DLBCL 5 năm là 54,2% hay như những nghiên cứu kinh điển về ULAKH, nghiên cứu GELA 98,5 (2002) của Coiffier [5]. Có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ, điều kiện về thuốc cũng như cơ sở vật chất không được tốt như của các trung tâm điều trị tiên tiến trên thế giới.

4.1.4. Giai đoạn lâm sàng, chỉ số tiên lượng quốc tế IPI

4.1.4.1. Giai đoạn lâm sàng (theo Ann Arbor)

Đánh giá giai đoạn lâm sàng, có ý nghĩa lớn trong tiên lượng cũng như lựa chọn phương pháp, phác đồ điều trị bệnh. Đã có rất nhiều nghiên cứu được tiến hành đều ghi nhận giai đoạn bệnh có liên quan chặt chẽ với tỷ lệ

đáp ứng điều trị, thời gian sống thêm của người bệnh. Hiện nay, với nhiều kỹ thuật hiện đại được đưa vào đánh giá giai đoạn bệnh như PET-CT, sinh thiết tủy xương... nên việc đánh giá giai đoạn bệnh được chính xác hơn. Nhờ đó có thể phát hiện được bệnh ở giai đoạn sớm và đánh giá chính xác sự lan tràn của bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả người bệnh đều được áp dụng các kỹ thuật hiện đại như: siêu âm, chụp cắt lớp vị tính (CT scan) hoặc MRI và sinh thiết tủy xương, một số người bệnh được chụp PET - CT... và đánh giá giai đoạn theo tiêu chuẩn của Ann – Arbor. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.3 cho thấy, giai đoạn IV chiếm tỷ lệ cao nhất là 47/61 người bệnh (77,0%), sau đó đến giai đoạn III là 14,8%, giai đoạn II có 5/61 (8,2%), không có người bệnh nào xếp giai đoạn I. So sánh với kết quả các nghiên cứu khác về ULAKH tái phát như của tác giả Nguyễn Lan Phương, 38 người bệnh DLBCL tái phát, tỷ lệ giai đoạn III, IV là 89,4%, không có người bệnh nào xếp giai đoạn I [92]. Nghiên cứu của Alden Monica, 153 người bệnh DLBCL tái phát, tỷ lệ giai đoạn III, VI là 65% [118]. Nghiên cứu của Francesco Ghio năm 2018 tại Italia, 45 người bệnh DLBCL tái phát, giai đoạn III, IV chiếm tỷ lệ 70%. Nghiên cứu của Heba Sheha năm 2019 trên 217 người bệnh ULAKH tái phát/dai dẳng, tỷ lệ người bệnh ở giai đoạn III, IV là 72,8% [126].

Như vậy, cũng tương đương với kết quả nghiên cứu bệnh ULAKH giai đoạn tái phát, đa số người bệnh ở giai đoạn lan tràn (giai đoạn III và IV).

4.1.4.2. Chỉ số tiên lượng quốc tế IPI

Chỉ số tiên lượng quốc tế IPI bao gồm 5 yếu tố tiên lượng độc lập: tuổi, điểm toàn trạng với ULAKH độ ác tính cao và hemoglobin với ULAKH độ ác tính thấp, giai đoạn bệnh, số vị trí ngoài hạch và nồng độ LDH máu. Đối với U lympho thể nang chúng tôi áp dụng chỉ số FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) bao gồm: tuổi, hemoglobin, LDH và số nhóm hạch [127], [128]. Bảng 3.3 ở phần kết quả nghiên cứu cho ta thấy, đa số người bệnh có điểm IPI là 3 điểm và 4 điểm, chiếm tỷ lệ 68,8% và 9,8%. Như vậy có tới 45/61 người bệnh (78,7%) là những người bệnh thuộc nhóm nguy

cơ cao và rất cao, do đây là giai đoạn tái phát nên thường các người bệnh có thể trạng kém và kèm theo nhiều yếu tố nguy cơ khác như bệnh lan tràn, tăng nồng độ LDH, thiếu máu... Kết quả này cũng tương đương với một số nghiên cứu khác như của Alden A. Monica, tỷ lệ người bệnh có điểm IPI 3 điểm là 41% [118]. Nghiên cứu của Nguyễn Lan Phương tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, ghi nhận tới 56,8% người bệnh DLBCL tái phát có nguy cơ cao và trung bình cao [92].

4.1.5. Triệu chứng lâm sàng

4.1.5.1. Triệu chứng toàn thân (triệu chứng B)

Triệu chứng B bao gồm một trong các triệu chứng sau: sốt kéo dài trên 38°C , ra mồ hôi về đêm, sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng [1], [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ người bệnh có triệu chứng B là 75,9%. Tỷ lệ này cao hơn so với các nghiên cứu của tác giả khác trong giai đoạn mới chẩn đoán như nghiên cứu của tác giả Lê Đình Roanh, nghiên cứu của Phan Thị Phượng là 30% [114]. Nghiên cứu của Coiffier (GELA) cho thấy tỷ lệ người bệnh có triệu chứng B khá khác nhau tùy từng nghiên cứu, dao động trong khoảng từ 20 - 40% [5]. Nghiên cứu về ULAKH tái phát, nhiều tác giả cũng đã ghi nhận triệu chứng B xuất hiện trở lại hoặc xuất hiện mới trong giai đoạn tái phát. Nghiên cứu của Nguyễn Lan Phương, cho thấy tỷ lệ người bệnh DLBCL tái phát/dai dẳng có triệu chứng B là 63,2% [92]. Nghiên cứu của Rania Hafez trên 100 người bệnh ULAKH tái phát/dai dẳng, tỷ lệ người bệnh có triệu chứng B là 62/100 (62%) [119].

4.1.5.2. Triệu chứng gan, lách, hạch to

Nhiều tác giả đã ghi nhận, các triệu chứng của ULAKH tái phát có thể xuất hiện tại nơi có tổn thương ban đầu hoặc xuất hiện các tổn thương mới. Bảng 3.4 cho ta thấy, tỷ lệ hạch to ở nhóm ULAKH tái phát là 84,5% cao hơn so với các nghiên cứu về ULAKH giai đoạn ban đầu như của tác giả Phạm Xuân Dũng, hạch to là 66,7%, nghiên cứu của Nguyễn Anh Tú trên DLBCL tỷ lệ hạch to là 47,7% [116], nghiên cứu của Nguyễn Tuấn Tùng năm 2018,

tỷ lệ hạch ngoại vi to ở vùng đầu cổ, nách và bẹn là: 57,0; 24,1 và 23,4%. Như vậy ta thấy ở giai đoạn tái phát, tỷ lệ hạch to tăng cao điều đó đánh giá mức độ tràn của bệnh. Để minh chứng cho điều này, vẫn ở bảng 3.4, tỷ lệ người bệnh có tổn thương ngoài hạch là 91,4% đây là tỷ lệ khá cao so với các nghiên cứu khác về ULAKH giai đoạn ban đầu, như của Nguyễn Anh Tú, Phạm Xuân Dũng lần lượt là 52% và 70,9%. Các tài liệu nước ngoài cũng ghi nhận tỷ lệ ULAKH có tổn thương ngoài hạch là khá cao. Tổn thương ngoài hạch hay gặp nhất có thể kể đến là đường tiêu hóa, vùng đầu cổ... [116], [117].

Biểu đồ 3.4 cho ta thấy, tổn thương ngoài hạch trong ULAKH tế bào B tái phát rất phong phú, chiếm tỷ lệ cao nhất là ống tiêu hóa có 5 người bệnh, sau đó đến các vị trí như phần mềm và tủy xương đều có 3 người bệnh.

4.1.6. Triệu chứng cận lâm sàng

4.1.6.1. Tình trạng xâm lấn tủy xương

Bệnh ULAKH là bệnh của hệ thống lympho nên bệnh có xu hướng lan tràn, xâm lấn vào các cơ quan tổ chức đặc biệt là tủy xương. Vì vậy, đánh giá tủy xương là xét nghiệm có ý nghĩa quan trọng để xếp giai đoạn và tiên lượng bệnh cũng như tính liều thuốc điều trị và để chẩn đoán phân biệt với bệnh có biểu hiện lâm sàng khá giống nhau đó là bệnh Lơ xê mi cấp. Tổn thương tủy do các tế bào u xâm lấn thường ở dạng ổ nên cần áp dụng đồng thời cả xét nghiệm tế bào học và mô bệnh học tủy xương để đánh giá [129]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả người bệnh đều được áp dụng đồng thời cả hai xét nghiệm này. Bảng 3.5 cho ta thấy, số người bệnh có xâm lấn tủy xương là 21/61, chiếm tỷ lệ là 34,4%. So với các tác giả khác như nghiên cứu của Ebie trên 176 người bệnh ULAKH, trong đó có 57 người bệnh thể tiến triển chậm, tỷ lệ xâm lấn tủy xương là 44%; 112 người bệnh thể có độ ác tính cao, tỷ lệ xâm lấn tủy xương là 8% [129]. Xâm lấn tủy xương có liên quan chặt chẽ với tình trạng giảm tế bào máu ngoại vi như giảm số lượng bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu. Nghiên cứu của Alzahrani M. F (Canada) cho thấy tầm quan trọng xét nghiệm mô bệnh học

tủy xương trong kỹ nguyên PET-CT, tác giả cho thấy tỷ lệ DLBCL có xâm lấn tủy xương là 34% và chụp PET- CT đánh giá xâm lấn tủy xương có độ nhạy là 60%, độ đặc hiệu 79%, giá trị tiên đoán dương tính là 36% và giá trị tiên đoán âm tính 91% [130].

4.1.6.2. Một số chỉ số tế bào máu ngoại vi

Sự biến đổi các chỉ số máu ngoại vi như: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu là do tình trạng các tế bào u xâm lấn vào tủy xương. Đối với ULAKH tái phát có thể do sự phục hồi của tủy xương sau điều trị hóa chất chưa được tốt. Các chỉ số tế bào máu ngoại vi còn được sử dụng để theo dõi quá trình hồi phục và đáp ứng điều trị của người bệnh.

Bảng 3.6, cho ta thấy nồng độ huyết sắc tố trung bình của nhóm nghiên cứu thấp hơn so với giá trị bình thường, tỷ lệ người bệnh thiếu máu là 54,1% trong đó chủ yếu là thiếu máu nhẹ, tỷ lệ giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu là 25,9% và 19%. So với các kết quả nghiên cứu khác như của Nguyễn Văn Hưng trên những người bệnh ULAKH chẩn đoán lần đầu, tỷ lệ thiếu máu là 57,9% [131], nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quang Tùng (Đại học Y Hà Nội), thiếu máu gặp 38,5% [132]. Một số nghiên cứu trong và ngoài nước cũng cho thấy tình trạng thiếu máu là rất thường gặp như nghiên cứu của nghiên cứu Bloomfield (Mỹ) trên 140 người bệnh ULAKH thấy 57% người bệnh có bất thường về nồng độ Hemoglobin, bạch cầu hoặc tiểu cầu [133]. Trong một phân tích tương tự của Conlan trên 317 người bệnh ULAKH cho thấy, tỷ lệ thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu đã được ghi nhận tương ứng ở 42%, 13% và 6%. Có sự tương quan chặt chẽ giữa giảm bạch cầu với tổn thương ở tủy xương trong ULAKH được ghi nhận là 100%, giảm tiểu cầu là 69% và thiếu máu là 63%. Kết quả này cũng tương đương như một số nghiên cứu khác như của Conlan và của Bloomfield (Mỹ) [133], [134].

4.1.6.3. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.7 cho ta thấy, tỷ lệ người bệnh có CD20 dương tính là 59/61, chiếm tỷ lệ 96,7%. Còn 2/61 người bệnh, chiếm tỷ lệ 3,3%

âm tính với dấu ấn CD20, nhưng dương tính với các dấu ấn dòng lympho B khác như CD19. Không ghi nhận trường hợp nào trước đó CD20 dương tính, khi tái phát CD20 âm tính. Tỷ lệ người bệnh có dương tính với CD5 là 29/42 chiếm tỷ lệ 69,1%. CD5 là một dấu ấn bộc lộ hầu hết trên tế bào lympho T và một quần thể tế bào B, sự bộc lộ CD5 là một dấu ấn cảnh báo tiên lượng xấu [2].

Trong thể DLBCL chỉ có 1/36 người bệnh có CD20 âm tính, tỷ lệ người bệnh dương tính với dấu ấn BCL2 là 73,9%, chỉ có 10 người bệnh xét nghiệm dấu ấn MYC nhưng đã có 4/10 người bệnh, chiếm tỷ lệ 40,0% dương tính. Theo các tác giả tỷ lệ người bệnh dương tính với MYC trong thể DLBCL là khoảng 5 -10%. MYC là một yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng cả đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ cũng như khả năng thâm nhiễm thần kinh trung ương [2].

4.1.6.4. Một số chỉ số hóa sinh ở nhóm người bệnh nghiên cứu

Qua bảng 3.8 ở phần kết quả nghiên cứu ta thấy, tỷ lệ người bệnh có tăng ure và creatinin là: 39,3% và 14,8%, tỷ lệ tăng GOT và GPT là 31,1% và 11,5%, tỷ lệ người bệnh có tăng LDH là 9,8% và tỷ lệ tăng ferritin là 59,0%. Theo nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh trên 8 người bệnh ULAKH tái phát/kháng thuốc được GTBG tạo máu tự thân tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương có chỉ số sinh hóa đều nằm trong giới hạn bình thường [56].

Nồng độ của LDH (Lactat dehydrogenase) trong huyết thanh là một yếu tố tiên lượng độc lập trong chỉ số tiên lượng quốc tế IPI, xét nghiệm LDH thường được làm trước mỗi chu kỳ điều trị để đánh giá mối liên quan với kết quả điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ người bệnh có tăng LDH là 9,8%, tỷ lệ này có thấp hơn so với nghiên cứu của Đỗ Anh Tú trên nhóm đối tượng là DLBCL chẩn đoán lần đầu [116].

4.2.6.5. Kết quả xét nghiệm vi sinh

Kết quả nghiên cứu ở mục 3.1.9 cho thấy, không có người bệnh nào có virus viêm Gan C và HIV, tỷ lệ người bệnh có virus viêm Gan B là 12/61, chiếm tỷ lệ 19,7%. Theo báo cáo của văn phòng đại diện của TCYTTG tại Việt Nam, tỷ lệ mắc viêm gan B ở Nữ giới là 8,8% và ở Nam giới là 12,3% và

Việt Nam cũng là nước có tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B cao nhất trong khu vực Đông Nam Á. Như vậy, tỷ lệ nhiễm viêm gan B trong nhóm người bệnh nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tỷ lệ nhiễm viêm gan B của cộng đồng. Đã có nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa nhiễm virus viêm gan B và bệnh ULAKH, các tác giả nhận thấy nguy cơ mắc ULAKH tăng khoảng 2,5 lần ở những người bị nhiễm viêm gan B [135]. Theo nghiên cứu, những người bệnh ULAKH được điều trị bằng hóa trị liệu có nguy cơ tái hoạt động của virus viêm gan B, nguy cơ này tăng cao ở những người bệnh được điều trị bằng Rituximab. Các tác giả cũng nhận thấy vai trò chống tái hoạt của các thuốc ức chế virus như Entecavir và Tenofovir [136].

4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ, TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ GDP VÀ PHƯƠNG PHÁP GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN

4.2.1. Kết quả điều trị chung

Hiện nay, xu hướng điều trị của nhiều quốc gia trên thế giới và một số Bệnh viện ở Việt Nam có triển khai GTBG đối với trường hợp ULAKH tái phát/kháng thuốc là đa hóa trị liệu nhằm đủ điều kiện để GTBG tạo máu tự thân. Điều kiện để có thể GTBG tạo máu tự thân đó là người bệnh phải đạt được từ ĐUMP trở lên, tốt nhất là ĐUHT và phải thu đủ lượng tế bào gốc cần thiết. Như vậy, quá trình điều trị tấn công trước ghép sẽ ảnh hưởng nhiều đến việc GTBG sau này. Vì vậy, phác đồ điều trị được lựa chọn phải đáp ứng các điều kiện như: tỷ lệ đáp ứng cao, độc tính thấp, nhất là độc tính đối với hệ tạo máu. Một số phác đồ điều trị cứu vớt đã và đang được sử dụng như: DHAP, ESHAP, ICE... [10] thường cho tỷ lệ đáp ứng không cao, có nhiều độc tính nhất là độc tính đối với hệ tạo máu.

Giemcitabin là một thuốc chống ung thư có tên quốc tế là 2' - deoxy - 2', 2 diflourocitidine monohydrochride, được nghiên cứu thử nghiệm trên lâm sàng từ đầu thập niên 1990, đến năm 1996 được FDA phê duyệt và cho phép thuốc này được sử dụng điều trị cho một số loại ung thư như: ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư vú di căn, ung thư buồng trứng, ung thư tụy [137]...

Trên thế giới, đã có nhiều tác giả sử dụng Gemcitabin kết hợp với Cisplatin và Dexamethazone để điều trị bệnh ULAKH tái phát/kháng thuốc và đạt được nhiều kết quả tích cực. Tại Bệnh viện Bạch Mai phác đồ GDP được đưa vào điều trị cho nhóm ULAKH tái phát/kháng thuốc từ năm 2012.

Bảng 3.9 trong phần kết quả nghiên cứu cho ta thấy, sau 2 chu kỳ điều trị đã có tổng số 47/61 người bệnh, tương ứng với 77,1% có đáp ứng khi điều trị bằng phác đồ GDP, trong đó ĐUHT là 31,2% và ĐUMP là 45,9%. Sau khi kết thúc điều trị, nhóm chỉ điều trị bằng GDP, tỷ lệ đạt ĐUHT 19/35 (54,3%), ĐUMP là 16/35 (45,7%) người bệnh. Kết quả này tương đương với một số nghiên cứu khác như của Nguyễn Lan Phương trên nhóm DLBCL tái phát điều trị bằng phác đồ GDP tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, tỷ lệ ĐUHT là 41,6% [92]. So với kết quả điều trị của các tác giả trên thế giới như của Michel Crum, tỷ lệ đạt ĐUHT là 45,2% [86]. Nghiên cứu Rania Hafez, tỷ lệ có đáp ứng tổng thể là 70% [119]. Nghiên cứu của Diego Villa trên 141 người bệnh ULAKH tái phát/kháng thuốc điều trị bằng phác đồ GDP, tỷ lệ người bệnh có đáp ứng đạt 76% và có tới 112/141 người bệnh tương ứng với tỷ lệ là 85% được GTBG [87].

Bảng 4.1. Kết quả điều trị DLBCL tái phát/dai dẳng [138], [139]

Phác đồ	n	RP	Tỷ lệ GTBG	PFS
R - ICE	204	64 %	51 %	3-năm: 31%
R- DHAP (CORAL)	194	63 %	55 %	3-năm: 42%
R- DHAP (Ly12)	304	45 %	49 %	3-năm: 28%
R - GDP	306	44 %	52 %	3-năm: 28%
R-DHAP (ORCHARRD)	223	42 %	37 %	3-năm: 26%
O-DHAP (ORCHARRD)	222	38 %	33 %	2-năm: 24%

(R)-GDP, (rituximab)-gemcitabine, dexamethasone, cisplatinum; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; O-DHAP, Ofatumumab- dexamethasone, cytarabine, cisplatin; PFS, progression-free survival; R-DHAP, rituximab-dexamethasone, cytarabine, cisplatin; R-ICE, rituximab-ifosfamide, etoposide, carboplatin; RR, relative risk.

Nghiên cứu của Francesco Ghio (2016), sử dụng phác đồ R - GDP điều trị DLBCL tái phát/kháng thuốc, tỷ lệ đáp ứng là 63%. Nhiều tác giả trên thế giới đã tiến hành so sánh kết quả điều trị của phác đồ GDP với một số phác đồ cứu vớt khác như DHAP, ESHAP, ICE... hoặc giữa các phác đồ cứu vớt với nhau. Kết quả nghiên cứu được tổng hợp ở bảng 4.2.

Bảng 4.2. Kết quả điều trị DLBCL bằng phác đồ R - ICE và R - DHAP

Phác đồ	n	ORR n (%)	CR n (%)	PR n (%)	MF n (%)	ASCT n (%)
R-ICE	197	125 (63)	72 (36)	53 (27)	20 (10)	101(51)
R-DHAP	191	120 (63)	75 (42)	45 (24)	15 (8)	105(55)

ORR (overall response rate) tỷ lệ đáp ứng tổng thể; CR (complete response) đáp ứng hoàn toàn; PR (partial response) đáp ứng một phần. MF (mobilization failure): huy động thất bại, ASCT (Autologous stem cell transplantation): ghép tế bào gốc tự thân

Nghiên cứu Coral - 23 được thực hiện nhằm mục đích so sánh hiệu quả của phác đồ R - ICE và R - DHAP và kết quả huy động tế bào gốc tạo máu. Tổng cộng có 396 người bệnh DLBCL chia làm 2 nhóm ngẫu nhiên (202 người bệnh điều trị bằng R-ICE và 194 người bệnh điều trị bằng R - DHAP). Tác giả so sánh trên các tiêu chí: tỷ lệ người bệnh có đáp ứng, tỷ lệ ĐUHT, ĐUMP, tỷ lệ huy động tế bào gốc tạo máu thất bại, tỷ lệ người bệnh được GTBG tạo máu. Kết quả của các nghiên cứu trình bày ở bảng 4.2 [140].

Như vậy, ở 2 phác đồ này tỷ lệ người bệnh có đáp ứng tương đương với nhau cùng 63%, tỷ lệ ĐUHT của phác đồ R-DHAP cao hơn 42% so với 36%, tỷ lệ huy động tế bào gốc thất bại của phác đồ R-DHAP thấp hơn và tỷ lệ người bệnh được GTBG cao hơn so với phác đồ R-ICE. Nghiên cứu của Michel Crump với mục đích so sánh hiệu quả của phác đồ GDP và DHAP trong điều trị ULAKH tái phát/dai đẳng trước GTBG, tỷ lệ đáp ứng của phác đồ GDP là 45,2% và của phác đồ DHAP là 44,0%, tỷ lệ người bệnh GTBG trong nhóm điều trị bằng GDP là 51,2% và của DHAP là 49,3% với $p = 0,44$. Tác giả ghi nhận không có sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa 2 nhóm. Nhưng độc

tính của phác đồ GDP gặp ít hơn hẳn so với phác đồ DHAP với $p < 0,001$ và tỷ lệ người bệnh phải nhập viện của phác đồ GDP cũng ít hơn với $p < 0,001$ và chất lượng cuộc sống được bảo tồn tốt hơn với $p = 0,44$. Như vậy nghiên cứu LY.12 đã chứng minh cho ta thấy phác đồ GDP cho tỷ lệ đáp ứng không kém hơn so với phác đồ DHAP nhưng độc tính thì thấp hơn hẳn [86].

Nghiên cứu của Rania Hafez năm 2018, với mục đích so sánh kết quả điều trị giữa 2 phác đồ GDP và DHAP trên 100 người bệnh ULAKH tái phát/dai dẳng, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng của GDP và DHAP là 70% và 64%, chưa có sự khác biệt về thời gian sống thêm của 2 nhóm. Về độc tính, nhóm điều trị bằng GDP có tỷ lệ sốt giảm bạch cầu thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p = 0,04$ và chất lượng cuộc sống tốt hơn so với nhóm điều trị bằng DHAP với $p < 0,05$ [119].

Bảng 4.3. Kết quả điều trị trên thể bệnh DLBCL tái phát/dai dẳng

Nghiên cứu	n	Tỷ lệ ORR	Median PFS	Median OS
Colosia, Aribi et al, 2014 [141]	96 DLBCL: ESHAP:48% GDP: 48%	ESHAP: 55% GDP: 63%	3-năm PFS, ESHAP:10.9 (8,2-13,7) GDP: 20,5 (16,3 - 24) p = 0003	3- năm OS, ESHAP: 11.8 (8,9-14,6) GDP: 20,5 (16.5 - 24,5) p = 001
Gisselbrecht et al, 2010 [79]	388 DLBCL RICE: 197 RDHAP:191	RICE: 63.5% RDHAP:62.8%	3- năm PFS RICE: 31% RDHAP:42% p = 0.4	3- năm OS RICE: 47% RDHAP:51% p = 0.4
Ng V Hung	36 DLBCL R-GDP	24/36 (66,7%)		

Thể bệnh DLBCL chiếm tỷ lệ cao nhất, đây là thể có độ ác tính cao, khó điều trị, đa số các người bệnh DLBCL tái phát trong 2 năm đầu. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về điều trị thể DLBCL tái phát/dai dẳng, trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.10 cho thấy có 36 người bệnh thể DLBCL, tỷ lệ

có đáp ứng với phác đồ GDP là 66,7%, trong đó ĐUHT sau kết thúc điều trị là 14/36 người bệnh (38,9%). Tác giả Christian Gisselbrecht và Crum, thiết lập nghiên cứu nhằm mục đích so sánh hiệu quả điều trị của ba phác đồ DHAP, ICE, GDP ở người bệnh DLBCL tái phát/dai dẳng, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng của phác đồ GDP không kém hơn so với DHAP và ICE nhưng độc tính là sự khác biệt lớn nhất giữa GDP và DHAP, ICE [79], [86].

Như vậy, kết quả điều trị thể bệnh DLBCL tái phát bằng phác đồ GDP của chúng tôi tương đương với một số tác giả khác và cũng không kém hơn so với kết quả điều trị của các phác đồ cứu vớt khác như: ICE, DHAP, ESHAP.

Nghiên cứu của Dittrich và cộng sự cũng kết luận phác đồ GDP có hiệu quả không kém hơn so với phác đồ khác nhưng độc tính nhất là độc tính với hệ tạo máu thì thấp hơn hẳn [93].

4.2.2. Thay đổi về lâm sàng, cận lâm sàng trước và sau 2 chu kỳ điều trị

Đánh giá đáp ứng điều trị bằng cách so sánh sự thay đổi trước sau về lâm sàng và một số chỉ số cận lâm sàng trước và sau 2 chu kỳ. Biểu đồ 3.5 cho ta thấy tổn thương hạch trước điều trị là 82,5% sau 2 chu kỳ giảm còn 60,7%; Tổn thương ngoài hạch trước điều trị là 42,6% sau điều trị còn 24,6%. Kết quả này cũng tương đương với mức độ đáp ứng được trình bày ở bảng 3.9 phần kết quả nghiên cứu.

Qua biểu đồ 3.6 ta thấy, trước điều trị tỷ lệ xâm lấn tủy xương là 34,4% sau 2 chu kỳ điều trị còn 13,1%, chỉ số LDH trước điều trị có 9/61 người bệnh (9,8%) tăng, sau 2 chu kỳ điều trị còn 3/61 người bệnh chiếm tỷ lệ 4,9%. Chỉ số Ferritin trước điều trị tăng là 59,0% sau 2 chu kỳ điều trị tỷ lệ người bệnh tăng Ferritin là 41%

4.2.3. Kết quả điều trị hóa chất và ghép tế bào gốc tiếp tục sau 2 chu kỳ

Sau 2 chu kỳ điều trị, tổng số có 47 người bệnh đạt đáp ứng một phần trở lên được chia thành hai nhóm để tiếp tục liệu trình điều trị. Nhóm đủ các điều kiện như để tham gia chương trình ghép tế bào gốc tạo máu tự thân gồm có 12 người bệnh và nhóm còn lại gồm 35 người bệnh.

4.2.3.1. Kết quả điều trị nhóm không ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Theo hướng dẫn điều trị bằng phác đồ GDP của tác giả Horwitz đăng trong hướng dẫn điều trị của NCCN [10], nếu người bệnh đạt ĐUMP trở lên sẽ được điều trị tiếp tục bằng phác đồ GDP đến 4 - 6 chu kỳ và đánh giá đáp ứng sau 4 chu kỳ điều trị. Kết quả ở bảng 3.11 phần kết quả nghiên cứu cho ta thấy, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 4 chu kỳ điều trị tăng từ 25,7% lên 54,3%. Như vậy, vẫn còn 46,7% không đạt đáp ứng hoàn toàn. Kết quả nghiên cứu này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Lan Phương, tỷ lệ ĐUHT và ĐUMP sau 3 chu kỳ với phác đồ R- GDP và R- DHAP là 23,7% và 28,9%, sau 6 chu kỳ tỷ lệ ĐUHT với phác đồ R - GDP là 41,6% [92].

4.2.3.2. Kết quả điều trị bằng ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Hiện nay, trên thế giới chỉ định GTBG trong điều trị ULAKH đứng hàng thứ hai sau bệnh lý Đa u tủy xương trong số các bệnh ác tính về máu. GTBG không được áp dụng cho tất cả các trường hợp ULAKH. Các tác giả thường chỉ định trong những trường hợp sau: ULAKH tái phát/kháng thuốc/tiến triển, các thể có độ ác tính cao và những trường hợp có nguy cơ tái phát cao [10]

Trong số 47 người bệnh đạt ĐUMP trở lên sau khi điều trị bằng phác đồ GDP bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20, có 12 người bệnh đủ điều kiện và gia đình đồng ý GTBG tự thân. Về đặc điểm chung của nhóm GTBG được trình bày ở bảng 3.12 phần kết quả nghiên cứu cho ta thấy: tuổi trung bình là $48,3 \pm 10,4$, ít tuổi nhất là 34 và cao nhất là 64 tuổi, thấp hơn so với tuổi trung bình của nhóm người bệnh nghiên cứu nhưng tương đương với nghiên cứu khác trong nước như của tác giả Bạch Quốc Khánh tuổi trung bình là 41,4 (21-62) [56], của Huỳnh Đức Vĩnh Phú là 42,5 tuổi [107]. Bệnh viện Bạch Mai và các Trung tâm GTBG tạo máu khác tại Việt nam như Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, đều lựa chọn độ tuổi GTBG là dưới 65 tuổi để đảm bảo an toàn cho người bệnh khi phải điều trị hóa trị liệu liều cao. Trên thế giới các trung tâm GTBG đã nâng độ tuổi ghép lên cao hơn như báo cáo của Buadi, tỷ lệ GTBG cho người cao tuổi (trên 70 tuổi) giai

đoạn 1998 -2006 là 7,8% và đến giai đoạn 2007 - 2015 tăng lên là 12,9% [142]. Nghiên cứu của Ajay K.Gopal độ tuổi GTBG trung bình là 65 (60 - 76,2) [143]. Nghiên cứu của Jantunen E trên 2612 người bệnh DLBCL giai đoạn 2000 - 2005 cho thấy, tỷ lệ người bệnh trên 60 tuổi là 18% (tuổi trung bình 63) so với 2149 người bệnh dưới 60 tuổi, tác giả kết luận mặc dù tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển kém hơn, tỷ lệ tử vong cao ở nhóm người bệnh lớn tuổi nhưng GTBG cho người bệnh lớn tuổi là hoàn toàn khả thi và an toàn [144]. Một số đặc điểm khác như: tỷ lệ nam/nữ là 2/1, thể DLBCL chiếm tỷ lệ cao nhất 6/12 (50,0%), giai đoạn lan tràn là 11/12 người bệnh (91,7%), điểm IPI 3 - 4 điểm là 8/12 người bệnh (66,7%), người bệnh có triệu chứng B là 9/12, tỷ lệ người bệnh có xâm lấn tủy xương là 6/12 (50%).

a. Huy động và thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.13, cho thấy số lượng tế bào gốc CD34(+) thu gom được trung bình là $8,4 \pm 6,1 \times 10^6$ /kg cân nặng (3,1 - 21,5), có 11/12 người bệnh huy động và thu gom ngay sau khi điều trị hóa chất, chiếm tỷ lệ 91,7%. Một người bệnh sau khi huy động bằng G-CSF đơn thuần thất bại chuyển sang huy động bằng Cyclophosphamide phối hợp với G-CSF. Đối với người bệnh ULAKH do phải điều trị đa hóa trị liệu nhiều chu kỳ, nhất là đối với người bệnh ở giai đoạn tái phát nên toàn bộ quá trình điều trị trước ghép có ảnh hưởng rất nhiều đến quá trình huy động và thu gom tế bào gốc tạo máu. Hiện nay, đối với ULAKH trên thế giới và ở Việt Nam đang sử dụng 2 phương pháp huy động TBG ra máu ngoại vi: phương pháp thứ nhất là sử dụng thuốc kích bạch cầu (G-CSF) đơn thuần, phương pháp thứ hai là phối hợp với một loại hoá chất (Cyclophosphamid/Etoposide) hoặc phối hợp đa hóa trị liệu (phác đồ GDP, DHAP, ICE...). Đây là giai đoạn tủy sinh máu đang phục hồi sau khi bị tấn công bởi hóa trị liệu. Nghiên cứu của Jean – Philippe Adam về huy động TBG tạo máu ở những người bệnh được điều trị bằng phác đồ R-GDP, tác giả dùng G -CFS từ ngày thứ 9 -10 sau chu kỳ 2 hoặc 3. Kết quả đạt được 100% người bệnh thu gom đều đạt $\geq 2 \times 10^6$ tế bào

CD34(+)/kg cân nặng, trung bình đạt là $7,4 \times 10^6$ tế bào CD34(+)/ kg cân nặng (2,5 – 54,1), số lần thu gom trung bình là 2 lần (1- 5) và thu ở ngày 6 ± 2 sau khi bắt đầu sử dụng G-CSF [145]. Nghiên cứu của Gokamen trên 30 người bệnh ULAKH tái phát/kháng thuốc điều trị bằng phác đồ GDP, huy động TBG bằng G-CSF sau 2 chu kỳ điều trị, kết quả số lượng TBG thu trung bình đạt $13,4 \times 10^6$ tế bào CD34(+)/ kg cân nặng (3,0 – 59,0) [146]. Nghiên cứu hồi cứu của Cathetin Tang về hiệu quả và sự an toàn khi huy động TBG sau hóa trị liệu phác đồ GDP với ULAKH tái phát/kháng thuốc cho kết quả lượng TBG thu được khi sử dụng G-CSF sau điều trị phác đồ GDP là $8,5 \times 10^6$ tế bào CD34(+)/kg cân nặng cao hơn so với phương pháp huy động sử dụng Cyclophosphamid/ Etoposid kết hợp với G-CSF là $7,1 \times 10^6$ tế bào CD34(+)/ kg cân nặng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$ [147].

Bảng 4.4. Kết quả huy động và thu gom tế bào gốc trong một số nghiên cứu

Tác giả	Phác đồ	Số người bệnh	Số lượng TBG CD34+(10^6 /kg)
Watts MJ (2000) [63]	ESHAP + G-CSF	84	4,9 (<0,1 – 80,2)
Bạch Quốc Khánh (2014) [56]	DHAP + G-CSF	8	4,25 (1,26 - 17,03)
Jean –Philippe Adam [145]	GDP + G-CSF	27	7,4 (2,5 - 54,1)
Gokamen [146]	GDP + G-CSF	30	13,4 (3,0 - 59,0)
Cathetin Tang [147]	GDP + G-CSF	210	8,5
	Cyclo/Eto +G-CSF	129	7,1
Nguyễn Văn Hưng	GDP + G-CSF	11	7,86

Cyclo: Cyclophosphamide

Eto: Etoposide

Như vậy, có thể khẳng định huy động TBG máu ngoại vi với phương pháp sử dụng G-CSF đơn thuần ngay sau điều trị bằng hóa trị liệu với phác đồ GDP cho hiệu quả cao và không kém hơn so với các phác đồ khác như ESHAP, DHAP và Cyclophosphamide...

b. Phác đồ điều kiện hóa

Phác đồ hóa trị liệu liều cao trước GTBG tự thân nhằm mục đích tiêu diệt các tế bào ung thư ở mức cao nhất có thể. Nhưng phải cân đối tốt mối tương quan liều - hiệu quả đồng thời phải xem xét cẩn thận giới hạn độc tính của hóa chất đối với các cơ quan trong cơ thể khác như: thận, gan, tim... Các phác đồ điều kiện hóa của GTBG tự thân đều dựa trên nền tảng là phác đồ điều kiện hóa của GTBG đồng loại, các phác đồ này phải đảm bảo 2 mục đích là diệt tế bào ung thư ở mức cao nhất và ức chế miễn dịch. Phác đồ điều kiện hóa cho GTBG tự thân không cần đến các thuốc có hiệu quả ức chế miễn dịch mà chỉ tập trung vào các thuốc có tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư. Đối với ULAKH một số phác đồ được xây dựng riêng như: BEAM, LEED, BuCyE... Trong 12 người bệnh ULAKH tế bào B tái phát được GTBG tự thân có 3 người bệnh sử dụng phác đồ BEAM trước năm 2015, sau đó không còn thuốc BCNU nên chúng tôi sử dụng phác đồ BucyE. Đã có nhiều nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ BucyE cũng như so sánh kết quả của phác đồ BEAM với phác đồ BucyE như: nghiên cứu của Jeong Eun Kim năm 2011, GTBG tự thân cho 65 người bệnh ULAKH, trong đó 43 người bệnh điều kiện hóa bằng BEAM và 22 người bệnh dùng phác đồ BucyE. Kết quả thời gian sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ, độc tính tương đương ở hai nhóm, thời gian mọc mảnh ghép ở nhóm dùng BucyE ngắn hơn [65]. Nghiên cứu của Ilhami Berber năm 2015 trên 42 người bệnh ULAKH tái phát/kháng thuốc GTBG tự thân, trong đó có 11 người bệnh sử dụng phác đồ BEAM và 31 người bệnh sử dụng phác đồ BuCyE. Kết quả, thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh của 2

nhóm là như nhau và không có sự khác biệt về độc tính. Tác giả kết luận phác đồ BuCyE có thể sử dụng thay phác đồ BEAM để điều kiện hóa trước GTBG tạo máu cho người bệnh ULAKH [66].

Nghiên cứu của Jacqueline Sapelli MD đăng trên tạp chí *Biological Blood and Marrow Transplantation* tháng 3 năm 2020, tác giả so sánh hiệu quả của 2 phác đồ điều kiện là BEAM và BucyE trên người bệnh ULAKH tái phát trong đó 77 người bệnh sử dụng BEAM và 45 người bệnh dùng BucyE. Kết quả cho thấy phác đồ BucyE có thời gian nằm viện dài hơn ($p = 0,004$), tỷ lệ tổn thương niêm mạc cấp độ ≥ 2 cao hơn ($p = 0,01$). Thời gian mọc mảnh ghép đối với tiêu cầu là như nhau với $p = 0,35$, với bạch cầu nhóm BEAM là 10 ngày, BucyE là 9 ngày với $p = 0,4$. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm. Các tác giả đi đến nhận định có thể dùng phác đồ BucyE để thay thế cho phác đồ BEAM [67].

c. Thời gian mọc mảnh ghép

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.13 cho thấy, thời gian mọc mảnh ghép của bạch cầu trung tính là 10,2 ngày, ngắn nhất là 9 ngày, dài nhất là 12 ngày. Thời gian mọc mảnh ghép đối với tiểu cầu là $13,3 \pm 2,6$, ngắn nhất là 11 ngày, dài nhất là 19 ngày. Thời gian mọc mảnh ghép chịu ảnh hưởng của một số yếu tố như thời gian điều trị trước ghép, các thuốc đã sử dụng, liều tế bào gốc CD34+... Một số nghiên cứu về liều tế bào cần thiết cho ghép đã cho thấy số lượng tế bào CD34+ được ghép có liên quan đến tốc độ mọc mảnh ghép. Trong đa số trường hợp, liều tế bào CD34+ tối thiểu cần thiết cho ghép tự thân để đảm bảo phục hồi tạo máu ổn định là $2,0 \times 10^6$ /kg cân nặng, liều cao từ 3,5 đến $5,0 \times 10^6$ /kg cân nặng được coi là lý tưởng sẽ làm tăng khả năng tái lập tạo máu nhanh hơn. Tăng liều cũng không làm rút ngắn một cách tương xứng thời gian mọc mảnh ghép nhưng có thể đảm bảo cho tạo máu ổn định trong một thời gian dài. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả người bệnh đều được ghép với liều tế bào gốc tối ưu là trên 3×10^6 /kg cân nặng.

Bảng 4.5. Thời gian mọc mảnh ghép trong một số nghiên cứu

Tác giả	Phác đồ điều kiện hóa	Số bệnh nhân	Thời gian mọc ghép (ngày)	
			Bạch cầu	Tiểu cầu
Bạch Quốc Khánh [56]	ICE	8	9,3	8,8
Jeong Eun Kim [65]	BEAM	43	BucyE: thời gian mọc mảnh ghép ngắn hơn	
	BucyE	22		
Jacqueline Sapelli MD[67]	BEAM	77	10	Không có sự khác biệt
	BucyE	45	9	
Võ Thị Thanh Bình [106]	BEAM	15	12,4	18,3
	BucyE	35	9,3	14,5
Nguyễn Văn Hưng	BEAM/BucyE	12	10,2	13,3

ICE: *Ifosfamid, Cyclophosphamide, Etoposide*

BEAM: *carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan*

BucyE: *Busulfex, Cyclophosphamide, Etoposide*

Như vậy, so với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác với một số phác đồ điều kiện hóa khác nhau, thời gian mọc mảnh ghép đối với bạch cầu trung tính và tiểu cầu của chúng tôi là tương đương [65],[67], [56].

Thời gian nằm viện trung bình của phương pháp hóa trị liệu liều cao kết hợp với GTBG tự thân trong nghiên cứu của tôi là 33,8 ngày (Bảng 3.13) ngắn nhất là 27 ngày và dài nhất người bệnh phải nằm viện 45 ngày do có biến chứng nhiễm khuẩn tiêu hóa và nhiễm khuẩn huyết xảy ra trong quá trình GTBG tạo máu tự thân.

d. Kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.15 trong phần kết quả nghiên cứu cho ta thấy: sau GTBG tạo máu, tỷ lệ người bệnh đạt ĐUHT đã tăng từ 9/12 (75,0%) lên 11/12 (91,7%), chỉ còn 1/12 người bệnh không đạt ĐUHT sau GTBG. Mặc dù số lượng người bệnh được GTBG tạo máu tự thân còn ít nhưng sau GTBG tự thân có thêm 2/12 người bệnh đạt ĐUHT. Nghiên cứu

của tác giả Bạch Quốc Khánh cho kết quả, tỷ lệ đạt ĐUHT tăng lên sau ghép là 5/8 (62,5%), trước ghép là 3/8 [56]. Hiệu quả của GTBG tạo máu tự thân trong điều trị ULAKH đã được nhiều tác giả báo cáo, nổi bật nhất là nghiên cứu của nhóm PARMA (1995), đây là nghiên cứu đa trung tâm, gồm 215 người bệnh được chẩn đoán ULAKH tái phát từ tháng 7/1987 đến tháng 6/1994. Tất cả đều được điều trị 2 chu kỳ với phác đồ DHAP, có 109 người bệnh đáp ứng với hóa trị liệu, sau đó chia thành 2 nhóm ngẫu nhiên: Nhóm 1 có 54 người bệnh, không GTBG mà tiếp tục điều trị bằng phác đồ DHAP kết hợp với tia xạ, tỷ lệ đáp ứng là 44%. Nhóm 2 gồm 55 người bệnh được GTBG tạo máu tự thân, tỷ lệ đáp ứng là 84%. Kết quả, theo dõi sau 5 năm, tỷ lệ sống thêm không bệnh ở nhóm ghép là 46% và nhóm không ghép là 12%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm ghép là 53% và nhóm không ghép là 32% với $p = 0,038$ [103].

Nghiên cứu của Nicolas mounier (2012) trên 470 người bệnh DLBC tái phát, trong đó 119 (25%) người bệnh được điều trị bằng Rituximab trước đó, thời gian ĐUHT trung bình lần đầu là 11 tháng. Kết quả sau GTBG tạo máu tự thân 5 năm, tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh là: 63% và 48%. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 51 tháng, cao hơn rất nhiều so với thời gian ĐUHT lần 1 với $p < 0,01$ [104].

4.2.4. Thời gian sống thêm của nhóm không ghép tế bào gốc

Nhóm 35 người bệnh đạt ĐUMP trở lên sau điều trị bằng phác đồ GDP bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20 không tham gia GTBG tạo máu tự thân và nhóm 12 người bệnh GTBG tạo máu tự thân được theo dõi định kỳ và tính thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. Biểu đồ 3.7 phân kết quả nghiên cứu cho thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính nhóm GTBG là $44,4 \pm 8,3$ tháng dài hơn so với nhóm không được GTBG chỉ là $32,8 \pm 3,7$ tháng. Tại thời điểm 5 năm, xác suất sống thêm bệnh không tiến triển nhóm GTBG và nhóm không GTBG là: 48,5% và 18,1%. Tuy vậy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,099$, có thể do số lượng người bệnh được GTBG của

chúng tôi còn nhỏ, thời gian theo dõi chưa đủ dài nên rất cần các nghiên cứu tiếp theo. Cũng như thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính của nhóm GTBG là $56,1 \pm 7,1$ tháng dài hơn so với nhóm không GTBG chỉ là $42,8 \pm 4,6$ tháng; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tại thời điểm 5 năm, xác suất sống thêm toàn bộ của nhóm GTBG là 61,4% cao hơn so với nhóm không GTBG chỉ là 29,4%. Kết quả này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của các tác giả như Christian Gisselbrecht, Crum [79], [86], hay nghiên cứu Coral [140]. Biểu đồ 3.8, cho ta thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau GTBG trung bình ước tính theo Kaplan - Meier là: $44,4 \pm 8,3$ tháng và $56,1 \pm 7,1$ tháng. Xác suất sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau GTBG tại thời điểm 3 năm là: 72,7% và 81,8%; tại thời điểm 5 năm là: 48,5% và 61,4%. Kết quả này tương đương với một số nghiên cứu khác như của Nicolas mounier hay trong nghiên cứu Parma [103], [104].

Như vậy, đối với người bệnh được GTBG tạo máu tự thân đã cải thiện rõ rệt thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ.

4.2.5. Tác dụng không mong muốn

4.2.5.1. Tác dụng không mong muốn khi điều trị bằng phác đồ GDP

Hóa chất sử dụng trong điều trị ung thư là các tác nhân gây độc tế bào, hóa chất tác động vào quá trình phân chia của tế bào. Vì vậy, ngoài tác động lên tế bào ung thư thì hóa chất còn gây tổn thương cho tế bào lành nhất là các tế bào chia nhanh như: tế bào máu, tế bào miễn dịch, tế bào niêm mạc đường tiêu hóa, tế bào gan, thận (do thuốc đào thải qua gan và thận)... Mặc dù trong quá trình điều trị các hóa chất đã được tính về liều lượng, thời gian, đường dùng sao cho liều tác động tới tế bào ung thư là tối đa trong khi tác động đối với tế bào lành ở mức thấp nhất có thể chấp nhận được [13], [148], [149].

a. Một số tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Tác dụng phụ trên lâm sàng gây ảnh hưởng rõ rệt và sớm nhất khi điều trị bằng các thuốc gây độc tế bào là buồn nôn và nôn. Qua bảng 3.16, ta thấy 72 chu kỳ người bệnh không có triệu chứng nôn-buồn nôn chiếm tỷ lệ: 28,7%.

Thường gặp triệu chứng nôn và buồn nôn ở mức độ I và II chiếm tỷ lệ: 41,4 và 25,1%, các triệu chứng này thường xảy ra trong ngày đầu, giảm dần và hết ở các ngày tiếp theo. Kết quả này cũng do trước và sau quá trình truyền hóa chất chúng tôi có sử dụng thuốc chống nôn thêm Dexamethasone trong liệu trình điều trị cũng giảm triệu chứng nôn và buồn nôn. So với phác đồ CHOP, một phác đồ kinh điển được sử dụng nhiều nhất để điều trị ULAKH qua nghiên cứu của Đỗ Anh Tú có tỷ lệ buồn nôn, nôn là 48,4% và 40,6% [116]. Nghiên cứu của chúng tôi không gặp nôn, buồn nôn độ IV, ở độ này người bệnh sẽ kém ăn, uống thậm trí không ăn được cũng sẽ ảnh hưởng đến liệu trình và kết quả điều trị.

Tiêu chảy là triệu chứng hay gặp trong hóa trị liệu đặc biệt là đa hóa trị liệu do tế bào niêm mạc ruột phân chia nhanh nên dễ bị tổn thương do hóa trị liệu. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.16 ta thấy triệu chứng tiêu chảy ít gặp khi điều trị bằng phác đồ GDP, chỉ gặp tiêu chảy mức độ I, II và III với tỷ lệ lần lượt là 7,6; 6,0 và 0,8%. Cũng như triệu chứng tiêu chảy, triệu chứng viêm loét niêm mạc miệng, rét run và sốt nhiễm khuẩn cũng ít gặp khi điều trị bằng phác đồ GDP. Nhiều tác giả cũng đã ghi nhận khi điều trị ULAKH bằng phác đồ GDP gặp ít độc tính hơn, và giảm được tỷ lệ người bệnh phải nhập viện do các tác dụng phụ của thuốc [86], [118], [140], [146].

b. Tác dụng không mong muốn với hệ tạo máu

Trước GTBG tạo máu, việc lựa chọn được phác đồ có độc tính ít lên hệ tạo máu cần được xem xét vì nó liên quan đến số lượng và chất lượng tế bào gốc sử dụng cho GTBG. Qua bảng 3.17 ta thấy, giảm bạch cầu chiếm tỷ lệ 94,8%, trong đó giảm bạch cầu độ IV là 26,7%, hay gặp nhất là giảm bạch cầu độ III, chiếm tỷ lệ 36,7%. Tương tự như vậy, tỷ lệ chu kỳ có giảm bạch cầu trung tính là 94,4%, giảm bạch cầu trung tính độ IV chiếm tỷ lệ 27,5%, gặp chủ yếu là giảm độ III chiếm tỷ lệ 33,5%. Độc tính với hồng cầu biểu hiện bằng giảm nồng độ Hemoglobin xảy ra ở 81,3% các chu kỳ điều trị, giảm Hemoglobin xảy ra chủ yếu ở độ II, chiếm 34,7%. Với tiểu cầu, tỷ lệ giảm tiểu cầu gặp ở là 85,7%, trong đó giảm tiểu cầu độ IV là 8,8%, chiếm tỷ lệ cao nhất là giảm tiểu

cầu độ III (31.9%). So với các phác đồ điều trị ULAKH tái phát khác như: RCE, DHAP, ESHAP rõ ràng phác đồ GDP có độc tính tới hệ tạo máu thấp hơn. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Douglas Stewart phác đồ GDP ít độc và an toàn hơn so với phác đồ DHAP [150]. Nghiên cứu của Fan YL, Huang phác đồ GDP là phác đồ an toàn và hiệu quả, tỷ lệ giảm bạch cầu độ III/IV là 37,5%, tỷ lệ thiếu máu, giảm tiểu cầu là 16,7% và 25,0%, độc tính không liên quan đến huyết học là nhẹ [88]. Nghiên cứu của Nguyễn Lan Phương cũng ghi nhận, tỷ lệ thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu khi điều trị bằng phác đồ R- GDP là: 41,7%, 50,0% và 50,0 % thấp hơn so với nhóm điều trị bằng phác đồ R- DHAP [92].

c. Tác dụng không mong muốn đối với chức năng gan, thận

Độc tính đối với chức năng gan, thận chủ yếu biểu hiện trên các xét nghiệm men gan (AST, ALT) và xét nghiệm chức năng lọc của thận (ure, creatinin). Trong nghiên cứu của chúng tôi (theo bảng 3.18) thấy độc tính trên gan với tỷ lệ thấp chỉ có 17,9% và 19,5% số đợt điều trị có tăng AST và ALT và đa số ở độ I và II.

Đối với chức năng thận chỉ có 14,3% tăng Ure 17,9% tăng Creatinin ở độ I và độ II, không gặp tăng độ III và IV. Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu của Nguyễn Lan Phương, tỷ lệ bệnh nhân có độc tính trên gan là 25%, không ghi nhận người bệnh nào có độc tính trên thận [92]. Nghiên cứu của tác giả Đỗ Anh Tú cho thấy tỷ lệ độc tính với gan- thận khi điều trị bằng phác đồ CHOP cũng ở mức thấp (7,6% tăng men gan và hầu như không ảnh hưởng chức năng thận) [140].

4.2.5.2. Tác dụng không mong muốn khi GTBG

Cũng giống như khi bệnh nhân điều trị bằng phác đồ GDP, triệu chứng lâm sàng hay gặp trong quá trình điều kiện hóa là buồn nôn – nôn, chiếm tỷ lệ 100%, nhưng chủ yếu gặp ở độ II (người bệnh còn có thể ăn, uống được). Bảng 3.18 cho ta thấy, viêm, loét niêm mạc miệng cũng là triệu chứng hay gặp, chiếm tỷ lệ 83,3% đây là biến chứng gây khó chịu với người bệnh, ăn uống kém và rất dễ biến chứng nhiễm khuẩn nặng hơn như nhiễm khuẩn tiêu

hóa, nhiễm khuẩn huyết... tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Kusmal (Ấn độ) có tỷ lệ viêm loét niêm mạc miệng là 77% [151]. Theo nghiên cứu của Blijlevens và cộng sự, tỷ lệ viêm loét niêm mạc miệng ở người bệnh GTBG tự thân điều kiện hóa bằng Melphalan liều cao hoặc BEAM là 46% (95% CI, 36% đến 56%), thời gian viêm loét niêm mạc miệng kéo dài trung bình là 5,3 ngày [152]. Biến chứng tiêu chảy cũng là một trong những biến chứng hay gặp, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ biến chứng này là 10/12, chiếm tỷ lệ 83,3%. Nghiên cứu của Võ Thị Thanh Bình tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, tỷ lệ tiêu chảy là 77,1% đối với những người bệnh điều kiện hóa bằng phác đồ BucyE và 66,7% điều kiện hóa bằng phác đồ BEAM [106]. Nguyên nhân có thể do nhiễm khuẩn tiêu hóa kèm hoặc không kèm theo tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa, biến chứng này thường xảy ra 2 tuần sau điều kiện hóa với triệu chứng lâm sàng như: đau bụng con, chướng bụng, tiêu chảy... Biến chứng tiêu chảy, viêm niêm mạc miệng dẫn đến người bệnh kém ăn và cũng rất dễ biến chứng sang nhiễm khuẩn huyết ảnh hưởng nặng đến khả năng phục hồi của người bệnh sau ghép. Biến chứng này gia tăng khi vệ sinh cá nhân và an toàn thực phẩm không được đảm bảo. Về độc tính với hệ tạo máu, kết quả bảng 3.20 ta thấy, tất cả người bệnh đều giảm bạch cầu và tiểu cầu mức độ IV, đối với dòng hồng cầu thì đa số người bệnh 10/12 là giảm độ III, còn lại là giảm độ IV. Kết quả này cũng tương đương với kết quả của các tác giả khác như của Bạch Quốc Khánh [56], Jeong Eun Kim [65], Jacqueline Sapelli MD [67], cho dù các tác giả sử dụng các phác đồ điều kiện hóa khác nhau.

Kết quả ở biểu đồ 3.8, cho thấy mặc dù người bệnh đã được nằm trong phòng vô trùng có áp lực dương, chăm sóc cấp I nhưng tình trạng sốt nhiễm trùng vẫn xảy ra ở 6/12 người bệnh (50,0%) tham gia GTBG. Tất cả đều được điều trị kịp thời, tích cực nên không có người bệnh tử vong trong quá trình ghép. So với các nghiên cứu khác trong nước cũng như các nước trong khu vực, nếu thực hiện tốt các biện pháp phòng chống biến chứng nhiễm trùng thì tỷ lệ tử vong trong quá trình GTBG là rất thấp và có thể ở mức 0% như kết quả nghiên

cứu của chúng tôi. Có được kết quả này do khâu vô trùng khu GTBG được xây dựng đồng bộ, thực hiện quy trình chăm sóc người bệnh nghiêm ngặt, hệ thống áp lực dương được duy trì trong suốt quá trình ghép do đó hạn chế được tình trạng nhiễm trùng mặc dù bạch cầu trung tính giảm bằng 0 kéo dài. Nghiên cứu của chúng tôi không gặp biến chứng viêm tắc tĩnh mạch xoang gan (VOD), cũng tương tự như nghiên cứu của Võ Thị Thanh Bình [106], Bạch Quốc Khánh [56].

Như vậy, tác dụng không mong muốn khi GTBG tạo máu tự thân là: nôn, tiêu chảy và viêm loét niêm mạc miệng, nhiễm trùng chiếm 50% các trường hợp, không gặp các biến chứng nặng như viêm tắc tĩnh mạch trên gan, suy đa phủ tạng.

4.3. MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ GDP VÀ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN

4.3.1. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị bằng phác đồ GDP

4.3.1.1. Kết quả điều trị bằng phác đồ GDP theo nhóm tuổi

Theo chỉ số tiên lượng quốc tế IPI, tuổi > 60 là một trong yếu tố tiên lượng xấu. Nhóm người bệnh nghiên cứu được chia thành 2 nhóm tuổi, nhóm trên 60 tuổi có 19/61 người bệnh, chiếm tỷ lệ 31,1%. Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3.22 ta thấy, tỷ lệ người bệnh đạt ĐUHT với phác đồ GDP ở nhóm tuổi ≤ 60 sau 2 chu kỳ và sau khi kết thúc điều trị là: 33,3% và 57,9% đều cao hơn so với tỷ lệ này ở nhóm > 60 tuổi là 26,3% và 50,0%. Tuy vậy, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Biểu đồ 3.9 cho ta thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính của nhóm tuổi ≤ 60 là $31,2 \pm 5,7$ tháng dài hơn so với nhóm > 60 tuổi có PFS là: $29,5 \pm 3,3$ tháng, chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,956$. Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính của nhóm tuổi ≤ 60 là $38,8 \pm 6,5$ tháng, nhóm > 60 tuổi có OS là: $43,1 \pm 4,7$ tháng, với $p > 0,05$. Nghiên cứu của Francesco Ghio, cho thấy chưa có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm tuổi [153].

Như vậy, chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm sau điều trị của các nhóm tuổi.

4.3.1.2. So sánh kết quả điều trị bằng phác đồ GDP với giới tính

Tỷ lệ nam giới trong nhóm nghiên cứu là 46/61 người bệnh, chiếm tỷ lệ 75,4%. Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3.23 ta thấy, tỷ lệ nam giới đạt ĐUHT sau 2 chu kỳ và sau khi kết thúc điều trị là 34,8% và 63,0%; tỷ lệ này nữ giới là 20,0% và 25,0%; với $p > 0,05$.

Biểu đồ 3.10 cho ta thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình ước tính ở nữ giới là: $31,6 \pm 6,6$ tháng, ở nam giới là $31,0 \pm 4,0$; với $p > 0,05$. Thời gian sống thêm toàn bộ ở nữ giới là: $39,8 \pm 10,1$ tháng, nam giới là $41,3 \pm 4,7$ tháng, với $p > 0,05$. Đã có một số nghiên cứu cho thấy kết quả điều trị ở nữ giới thường tốt hơn nam giới như nghiên cứu của Fahad Mukhtar cho ta thấy dù nhóm tuổi, giai đoạn nào thì tỷ lệ sống thêm 5 năm của nữ giới vẫn cao hơn Nam giới. Giai đoạn tái phát, nghiên cứu của Francesco Ghio, thời gian sống thêm toàn bộ không khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa 2 giới với $p = 0,555$ [9].

4.3.1.3. Kết quả điều trị bằng phác đồ GDP với thời gian tái phát

Tỷ lệ người bệnh tái phát trước 24 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi là 36/61, chiếm tỷ lệ 59,0 %, theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3.24, tỷ lệ nhóm người bệnh tái phát trước 24 tháng đạt ĐUHT sau 2 chu kỳ và sau khi kết thúc điều trị là 25,0% và 55,6%. Tỷ lệ nhóm người bệnh tái phát sau 24 tháng đạt ĐUHT sau 2 chu kỳ và sau khi kết thúc điều trị là 40,0% và 52,9%. Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Biểu đồ 3.11 phân kết quả cho ta thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính của nhóm có thời gian tái phát ≤ 24 tháng là $27,9 \pm 4,1$ tháng (95% CI: 19,9 – 35,9 tháng) ngắn hơn nhóm tái phát sau 24 tháng là $36,3 \pm 5,3$ tháng (95% CI: 25,9 – 46,8 tháng); sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,213$. Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị ước tính ở nhóm có thời gian tái phát ≤ 24 tháng là $38,7 \pm 6,3$ tháng (95% CI: 26,4 – 60,0 tháng) ngắn hơn với nhóm tái phát sau 24 tháng là $47,1 \pm 5,6$ tháng (95% CI: 36,0 – 58,1 tháng). Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,217$. Như vậy, cả tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm bệnh không tiến

triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị ước tính của 2 nhóm chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. So với nghiên cứu của tác giả Maurer, Matthew với thể DLBCL cho thấy nhóm không xảy ra biến cố trước 24 tháng có thời gian sống thêm tương đương với nhóm chung [154]. Đối với u lympho thể nang, chỉ số POD24 (tái phát trước 24 tháng) là một trong yếu tố tiên lượng xấu, thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm nhóm không có POD 25 là 90%, nhóm POD24 chỉ là 74% [155], [156].

4.3.1.4. Kết quả điều trị của phác đồ GDP với giai đoạn bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ người bệnh ở giai đoạn khu trú (giai đoạn I, II) là 5/61, chiếm tỷ lệ: 8,33%. Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3.25, tỷ lệ nhóm người bệnh giai đoạn khu trú đạt ĐUHT sau 2 chu kỳ và sau kết thúc điều trị là 3/5 và 3/3 người bệnh. Tỷ lệ này ở nhóm người bệnh xếp giai đoạn lan tràn (giai đoạn III, IV) là 28,6% và 50,0%. Kết quả cho thấy, tỷ lệ đáp ứng của nhóm người bệnh khu trú cao hơn nhóm người bệnh giai đoạn lan tràn, tuy vậy sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Biểu đồ 3.12 cho ta thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm người bệnh giai đoạn khu trú (giai đoạn I, II) là: $39,0 \pm 7,8$ tháng dài hơn so với nhóm người bệnh giai đoạn lan tràn (giai đoạn III, IV) $30,9 \pm 3,7$ tháng. Tuy vậy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Ta thấy, cả tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm của nhóm giai đoạn khu trú đều tốt hơn so với nhóm bệnh lan tràn nhưng sự khác biệt đó chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,5$; có thể do cỡ mẫu nhóm giai đoạn khu trú thấp chỉ có 6 người bệnh, rất cần các nghiên cứu khác để đánh giá chính xác. So với nghiên cứu của F. Ghio, G. Cervetti, chưa có sự khác biệt về kết quả giữa giai đoạn khu trú và giai đoạn lan tràn của bệnh với $p = 0,863$ [9].

4.3.1.5. Kết quả điều trị của phác đồ GDP với triệu chứng B

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.26 ta thấy, nhóm không có triệu chứng B có 17/61 người bệnh, chiếm tỷ lệ 27,9%. Tỷ lệ ĐUHT của nhóm này sau 2 chu kỳ và sau kết thúc điều trị là 41% và 60%, cao hơn so với nhóm có triệu

chứng B (tỷ lệ ĐUHT sau 2 chu kỳ và sau kết thúc điều trị là: 27,3% và 50,0%). Tuy vậy, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,5$.

Biểu đồ 3.13 cho ta thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị nhóm có triệu chứng B là: $29,9 \pm 3,5$ tháng (95% CI: 23,0 – 36,7) ngắn hơn so với nhóm không B là $34,4 \pm 5,8$ tháng (95% CI: 22,9 – 45,8). Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,82$. Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm có triệu chứng B là $40,9 \pm 6,5$ tháng (95% CI: 28,2 – 53,6 tháng) tương đương với nhóm không triệu chứng B là $41,7 \pm 5,9$ tháng (95% CI: 30,1 – 53,2 tháng). Chưa có nhiều nghiên cứu về kết quả điều trị theo triệu chứng B ở những người bệnh ULAKH tái phát. Chúng tôi mong chờ những nghiên cứu tiếp để giải thích hiện tượng này. Nghiên cứu của Đỗ Anh Tú trên nhóm DLBCL điều trị lần đầu, tác giả cũng không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có và không có triệu chứng B về thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ [116].

4.3.1.7. So sánh kết quả điều trị của phác đồ GDP với chỉ số IPI

Tỷ lệ người bệnh có chỉ số IPI ≤ 2 điểm là 13/61, chiếm tỷ lệ 21,3%, kết quả nghiên cứu ở bảng 3.27 cho thấy tỷ ĐUHT của nhóm này sau 2 chu kỳ và sau kết thúc điều trị là 46,2% và 60,0%, cao hơn so với nhóm có chỉ số IPI > 2 điểm (tỷ lệ ĐUHT sau 2 chu kỳ và sau kết thúc điều trị là 27,1% và 53,3%), sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Biểu đồ 3.14, cho ta thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm có IPI ≤ 2 trung bình là $36,4 \pm 7,8$ tháng dài hơn so với nhóm có IPI > 2 điểm ($29,1 \pm 3,5$ tháng). Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,218$. Thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm có điểm IPI ≤ 2 trung bình ước tính là $48,8 \pm 11,4$ tháng dài hơn so với nhóm có điểm IPI > 2 điểm ($39,7 \pm 4,5$ tháng). Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,532$.

Như vậy cả tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm giữa nhóm có điểm IPI ≤ 2 tốt hơn so với nhóm IPI > 2 điểm, tuy vậy sự khác biệt này chưa có ý

nghĩa thống kê với $p > 0,05$. So với nghiên cứu của F. Ghio, tác giả cũng chưa nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm người bệnh này với $p = 0,823$ nhưng với thời gian tới khi điều trị thất bại (Time to treatment failure) có sự khác nhau giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,041$ [9]. Nghiên cứu Coral cho thấy thời gian sống còn toàn bộ 1 năm của nhóm $IPI \leq 2$ là 41,3% so với 6,4% của nhóm $IPI > 2$ điểm với $p = 0,001$ [153]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có thể do cỡ mẫu nhóm $IPI \leq 2$ chỉ có 13 người bệnh nên chúng tôi chưa nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của nhóm người bệnh này so với nhóm có $IPI > 2$ điểm.

4.3.1.8. Kết quả điều trị của phác đồ GDP với chỉ số LDH

LDH là một yếu tố tiên lượng độc lập trong chỉ số tiên lượng quốc tế IPI, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ người bệnh có tăng LDH là 6/61 (9,8%). Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.28 cho thấy tỷ lệ ĐUHT của nhóm này sau 2 chu kỳ và sau 4 chu kỳ thấp hơn so với nhóm có chỉ số LDH bình thường (16,7% và 25% so với 32,7% và 58,1%). Tuy vậy sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$; có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn nhỏ nên cần đánh giá thêm ở các nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Francesco Ghio, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian tới khi điều trị thất bại theo LDH chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ [9].

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.15 ta thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị ở nhóm LDH cao là $22,0 \pm 6,0$ tháng với (95% CI: 10,2 – 33,8 tháng), nhóm có LDH bình thường là $33,3 \pm 3,8$ tháng (95% CI: 25,9 – 40,8 tháng); chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,543$. Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm LDH cao là: $22,0 \pm 6,0$ tháng với (95% CI: 10,2 – 33,8 tháng) ngắn hơn so với nhóm LDH bình thường là $43,9 \pm 4,7$ tháng (95% CI: 34,7 – 53,1 tháng); chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,313$. Có thể do cỡ mẫu còn nhỏ nên chúng tôi chưa ghi nhận sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng với phác đồ GDP và thời gian sống thêm giữa 2 nhóm.

4.3.1.9. Kết quả điều trị của phác đồ GDP với nồng độ Ferritin

Nồng độ Ferritin huyết thanh cao thường liên quan đến bệnh ác tính, đã có nhiều báo cáo ghi nhận nồng độ Ferritin có liên quan đến tiên lượng xấu trong các bệnh ung thư khác nhau. Đối với ULAKH, Ferritin không phải là chỉ số tiên lượng độc lập trong chỉ số tiên lượng quốc tế IPI như LDH nhưng nồng độ Ferritin tăng cao là một trong yếu tố nguy cơ cao với biến chứng viêm tắc tĩnh mạch trên gan (Veno-occlusive disease of the liver - VOD), đây là một trong những biến chứng nguy hiểm nhất trong quá trình GTBG [157]. Chính vì lý do đó mà chúng tôi quan tâm đến chỉ số này trong nhóm bệnh ULAKH. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ người bệnh có nồng độ Ferritin cao là 36/61, chiếm tỷ lệ 59,0%. Kết quả nghiên cứu bảng 3.29 ta thấy nhóm người bệnh nồng độ Ferritin cao, tỷ lệ ĐUHT 2 chu kỳ chỉ là 19,4% thấp hơn so với nhóm có nồng độ Ferritin thấp, tỷ lệ này là 48,0%, tuy vậy sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,123$. Sau khi kết thúc điều trị, tỷ lệ ĐUHT nhóm có nồng độ Ferritin thấp là 75% cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p = 0,046$ so với nhóm người bệnh nồng độ Ferritin cao, tỷ lệ đạt ĐUHT chỉ là 43,5%.

Liên quan giữa thời gian sống thêm và nồng độ Ferritin được trình bày ở biểu đồ 3.16, ta thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ ở nhóm Ferritin cao là $28,4 \pm 3,2$ tháng và $43,6 \pm 5,7$ tháng ngắn hơn so với nhóm Ferritin bình thường là $38,9 \pm 7,4$ và $39,6 \pm 6,7$. Tuy vậy sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nghiên cứu của El-Habashy, D. M cho thấy, nồng độ Ferritin huyết thanh cao có liên quan đáng kể đến giai đoạn tiến triển, tình trạng hoạt động kém (PS), chỉ số tiên lượng quốc tế IPI cao/trung bình cao (IPI), tăng LDH và tăng $\beta 2$ microglobulin trong ULAKH tương ứng với giá trị $p = 0,023$, $p = 0,002$, $p = 0,001$, $p < 0,001$ và $p < 0,001$. Tác giả cũng ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê liên quan đến nồng độ Ferritin [158]. Như vậy, có thể nói ở nhóm người bệnh có nồng độ Ferritin huyết tương cao trên 400 ng/ml thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp hơn so với nhóm người bệnh có nồng độ Ferritin huyết thanh trong giới hạn bình thường.

4.3.1.10. Thời gian sống thêm sau điều trị theo mức độ đáp ứng

Kết thúc điều trị 35 người bệnh có đáp ứng với phác đồ GDP, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 16/35 và 19/35 người bệnh chỉ đạt đáp ứng một phần. Theo kết quả ở biểu đồ 3.17 ta thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm đạt ĐUHT là $36,7 \pm 4,8$ tháng với (95% CI: 27,3 – 46,2 tháng), nhóm đạt ĐUMP là: $26,4 \pm 4,2$ tháng (95% CI: 18,2 – 34,5 tháng); chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,202$. Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị trung bình ước tính ở nhóm đạt ĐUHT là $48,8 \pm 5,4$ tháng với (95% CI: 38,1 – 59,4 tháng), nhóm đạt ĐUMP là $30,7 \pm 4,8$ tháng với (95% CI: 21,2 – 40,2 tháng); chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,106$.

4.3.1.11. Thời gian sống thêm với một số yếu tố tiên lượng ở thể DLBCL

Trong ULAKH thể bệnh DLBCL luôn chiếm tỷ lệ cao nhất trong tất cả các nghiên cứu. Đã có nhiều tác giả ghi nhận có một số yếu tố tiên lượng liên quan đến thể bệnh này như: dưới type tâm mầm và không tâm mầm, dấu ấn miễn dịch như: CD5, MYC, BCL6...

a. Thời gian sống thêm sau điều trị của dưới nhóm tâm mầm, không tâm mầm

Biểu đồ 3.18, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị ở nhóm tâm mầm là $38,8 \pm 7,8$ tháng và $47,0 \pm 9,2$ tháng dài hơn so với nhóm không tâm mầm là $29,4 \pm 5,3$ tháng và $43,1 \pm 7,7$ tháng. Tuy nhiên sự khác biệt này chưa có nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Đa số tác giả đều nhận thấy kết quả điều trị ở nhóm tâm mầm tốt hơn so với nhóm không tâm mầm. Nghiên cứu của Phan Thị Phượng trên 50 người bệnh DLBCL cũng cho kết quả thời gian sống thêm ở nhóm tâm mầm dài hơn so với nhóm không tâm mầm [114]. Nghiên cứu của Catherine Thieblemont cho thấy kết quả điều trị nhóm tâm mầm tốt hơn nhóm không tâm mầm [159]. Nghiên cứu của Costa, L. J., Feldman, A. L cho thấy không có sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa 2 nhóm tâm mầm và không tâm mầm với $p = 0,48$ [160].

b. Thời gian sống thêm sau điều trị với dấu ấn CD10

Biểu đồ 3.19. thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị ở nhóm CD10 âm tính là $37,5 \pm 6,4$ tháng và $49,2 \pm 7,1$

dài hơn so với nhóm CD10 dương tính là $29,0 \pm 5,0$ tháng. Tuy vậy sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này cũng tương đồng với một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như của B Fabiani, A Delmer, E Lepage, thời gian sống thêm không sự kiện và sống thêm toàn bộ của nhóm người bệnh DLBCL có CD10 dương tính và nhóm CD10 âm tính không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($P = 0,44$ và $P = 0,34$) [161].

c. Thời gian sống thêm với dấu ấn CD5

Tỷ lệ CD5 dương tính ở thể DLBCL vào khoảng 5 – 10%, ý nghĩa trên lâm sàng của CD5 còn đang tranh cãi. Nghiên cứu của Hee Young Na trên 405 người bệnh DLBCL ở Hàn Quốc từ năm 1997 đến năm 2013 cho thấy, tỷ lệ dương tính với CD5 là 7,4%, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị ở nhóm CD5 dương tính đều ngắn hơn so với nhóm CD5 âm tính với $p = 0,025$ và $p = 0,033$ [162].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở biểu đồ 3.20 cho ta thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị nhóm CD5 âm tính là $38,6 \pm 7,5$ tháng và $54,6 \pm 8,9$ dài hơn nhóm CD5 dương tính có PFS và OS là $25,3 \pm 10,0$ tháng. Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn nhỏ nên chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê như của tác giả Hee Young Na. Nghiên cứu của Beenu Thakral và cộng sự trên 130 người bệnh DLBCL cho thấy, tỷ lệ CD5 dương tính là 12,3%; Thời gian sống thêm toàn bộ nhóm CD5 dương tính ngắn hơn có ý nghĩa thống kê với $p = 0,006$ so với nhóm CD5 âm tính [163]. Nghiên cứu của Mishima và cộng sự trên 350 người bệnh DLBCL, tỷ lệ dương tính với CD5 là 11,7%. Theo dõi 3,5 năm, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển nhóm CD5 âm tính và CD5 dương tính là 79,16% và 52,20% với $p < 0,0001$; Thời gian sống thêm toàn bộ của hai nhóm là 85,82% và 54,35% với $p < 0,0001$ [164]. Nghiên cứu của Phan Thị Phương trên 50 người bệnh DLBCL, có 3 người bệnh CD5 dương tính, kết thúc điều trị chỉ có 1/3 người bệnh đạt ĐUHT so với nhóm CD5 âm tính, tỷ lệ đạt ĐUHT là 85,1% [114].

Như vậy, cũng giống như các tác giả khác ghi nhận biểu hiện CD5 ở thể bệnh DLBCL là yếu tố tiên lượng xấu độc lập.

d. Thời gian sống thêm sau điều trị với dấu ấn BCL6

Dấu ấn BCL6 (3q27) được xác định và đặt tên lần đầu tiên vào năm 1993 bởi Baron và cộng sự [165]. BCL6 (3q27) là biểu hiện gen hay gặp nhất trong thể bệnh DLBCL chiếm gần 50%, tỷ lệ gặp BCL6 ở nhóm tâm mầm cao hơn so với nhóm không tâm mầm. Biểu hiện gen BCL6 có thể được phát hiện bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch hoặc FISH. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch để phát hiện dấu ấn BCL6. Hiện tại mối liên quan giữa BCL6 với tiên lượng của bệnh còn đang tranh cãi [6]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở biểu đồ 3.21 cho ta thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị ở nhóm BCL6 âm tính là $46,6 \pm 7,2$ tháng dài hơn so với nhóm BCL6 dương tính là $22,7 \pm 5,1$ tháng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,035$. Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị ở nhóm BCL6 âm tính là $58,2 \pm 6,8$ tháng dài hơn so với nhóm BCL6 dương tính là $25,1 \pm 5,1$ tháng. Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,054$. Như vậy, cả thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ của nhóm có BCL6 âm tính đều tốt hơn so với nhóm có biểu hiện gen BCL6. Sử dụng phương trình hồi quy Cox để phân tích thời gian sống thêm bệnh không tiến triển liên quan đến dấu ấn BCL6 ta thấy, nhóm người bệnh có BCL6 dương tính làm tăng nguy cơ tái phát so với nhóm âm tính, nguy cơ là 4,132 lần. Nghiên cứu của Suli và cộng sự tổng hợp của 22 nghiên cứu với 3037 người bệnh DLBCL cho thấy nhóm có BCL6 dương tính có thời gian sống thêm toàn bộ kém hơn so với nhóm BCL6 âm tính, với $p = 0,000$. Đối với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển thì dấu ấn BCL6 chưa ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê với $p = 0,573$ [6]. Tác giả còn ghi nhận BCL6 là yếu tố tiên lượng xấu bất kể là chủng tộc hay phương pháp phát hiện.

e. Thời gian sống thêm sau điều trị với biểu hiện gen kép

Biểu hiện đồng thời 2 hoặc 3 gen kép MYC và BCL2 hoặc và BCL6 được nhiều tác giả ghi nhận là yếu tố tiên lượng xấu trong đối với thể DLBCL

[166]. Bảng 3.31 cho ta thấy, đến thời điểm nghiên cứu cả 3/3 người bệnh có biểu hiện đồng thời 2 hoặc 3 gen kép đều đã tái phát và tử vong, nhóm không có biểu hiện gen kép chỉ có 1/5 người bệnh tái phát. Mặc dù số lượng người bệnh còn ít nhưng cũng đã ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Herrera và cộng sự trên 117 người bệnh cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 4 năm ở nhóm có biểu hiện gen kép so và nhóm không có biểu hiện gen kép là 28% và 67% với $p = 0,013$. Nghiên cứu của Akyurek và cộng sự cho thấy sự xuất hiện của biểu hiện gen MYC giảm thời gian sống thêm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,01$ [167].

4.3.2. Ảnh hưởng của một số yếu tố đến kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Tổng số có 12 người bệnh ghép tế ghép tế bào gốc tạo máu tự thân sau khi điều trị bằng phác đồ GDP đạt lui bệnh một phần trở lên. Đến thời điểm nghiên cứu có 3 người bệnh tử vong trong đó 1 người bệnh tử vong do ung thư thận, 1 người bệnh tử vong do nhiễm trùng đường mật và 1 người bệnh không đạt đáp ứng hoàn toàn sau ghép, tử vong do bệnh tiến triển. Do số lượng bệnh nhân còn ít, thời gian theo dõi chưa đủ dài nên chưa ghi nhận có yếu tố tiên lượng nào có ảnh hưởng đến kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân. Tuy vậy, ở bảng 3.32 bước đầu ghi nhận các nhóm người bệnh có các yếu tố như: thể bệnh khác, không có triệu chứng B, không xâm lấn tủy xương, thời gian tái phát sau 24 tháng có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ trung bình đạt trên 40 tháng. Nghiên cứu của Hasan, các yếu tố ảnh hưởng xấu đến kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là tuổi cao (> 45 tuổi), thời gian từ khi đạt đáp ứng hoàn toàn đến khi ghép tế bào gốc [168]. Nghiên cứu của Arboe cho thấy các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển bao gồm: tổn thương trên một vị trí ngoài hạch, bệnh dai dẳng, đã tái phát trên 2 lần trước đó. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ là: tuổi cao (> 58 tuổi), tổn thương trên một vị trí ngoài hạch, bệnh dai dẳng [169].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 61 người bệnh u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tái phát được điều trị bằng phác đồ GDP có bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20 và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân tại trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai từ 01/2013 đến tháng 7/2020, chúng em rút ra một số kết luận sau:

1. Kết quả điều trị, tác dụng không mong muốn của phác đồ GDP (có bổ sung thêm Rituximab nếu tế bào u dương tính với CD20) và phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Sau 2 chu kỳ điều trị phác đồ GDP

- Tỷ lệ người bệnh có đáp ứng là 77,1%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần là: 31,2 % và 45,9 %.

- Có 12 người bệnh đủ điều kiện để ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

Sau khi kết thúc điều trị

- Nhóm điều trị tiếp tục bằng phác đồ GDP, tỷ lệ người bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần là: 19/35 và 16/35. Xác suất sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị 3 năm là: 24,1 % và 45,5%; 5 năm là: 18,1% và 36,4%.

- Nhóm ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, tỷ lệ người bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn sau ghép là: 11/12 (trước ghép là 9/12). xác suất sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ sau điều trị 5 năm là: 48,5% và 61,4%.

- Ghép tế bào gốc tự thân giúp người bệnh có thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn so với nhóm không ghép có ý nghĩa thống kê với $p = 0.049$

Tác dụng không mong muốn

- Tác dụng không mong muốn khi điều trị bằng phác đồ GDP: buồn nôn – nôn độ I, II (41,4% và 25,1%); Ít gặp tiêu chảy, rét run, viêm niêm mạc

miệng. Giảm số lượng bạch cầu, tiểu cầu độ III – IV là: 63,4% và 40,7% số chu kỳ. Tỷ lệ chu kỳ không ảnh hưởng tới chức năng thận ure/creatinin là 85,7% và 82,1%, tỷ lệ chu kỳ không làm tăng AST/ALT là 82,1 và 80,5%.

- Tác dụng không mong muốn khi ghép tế bào gốc tự thân là: nôn - buồn xảy ra ở 100% người bệnh. Tỷ lệ viêm loét niêm mạc miệng, tiêu chảy là đều là 83%. Tỷ lệ người bệnh không tăng ure/creatinin là 83,0%; không tăng AST/ALT là 58,3%. Tỷ lệ nhiễm trùng là 6/12 người bệnh (50,0%).

2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị của phác đồ GDP:

- Kết thúc điều trị, ở nhóm người bệnh có nồng độ Ferritin cao tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp hơn so với nhóm người bệnh có nồng độ Ferritin bình thường (43,5% so với 75,0%).

- Nhóm người bệnh thể tế bào B lớn lan tỏa, BCL6 dương tính có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị ngắn hơn so với nhóm BCL6 âm tính ($22,7 \pm 5,1$ tháng so với $46,6 \pm 7,2$ tháng), với $p = 0,035$. BCL6 dương tính làm tăng nguy cơ tái phát lên 4,132 lần.

- Cả 3/3 người bệnh có biểu hiện gen kép (MYC và BCL2 và/hoặc BCL6) đều đã tái phát và tử vong tại thời điểm nghiên cứu.

Yếu tố ảnh hưởng đến kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân:

Chưa ghi nhận yếu tố tiên lượng nào ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê tới kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

KIẾN NGHỊ

1. Áp dụng rộng rãi phác đồ GDP điều trị bệnh U lympho ác tính không Hodgkin tái phát. Tiếp tục tiến hành các nghiên cứu đa trung tâm với số lượng lớn người bệnh để đánh giá về hiệu quả điều trị, các tác dụng không mong muốn cũng như chi phí điều trị của phác đồ GDP.
2. Triển khai kỹ thuật ghép tế bào gốc tự thân điều trị bệnh u lympho ác tính không Hodgkin ở bệnh viện có đủ điều kiện, để có nhiều người bệnh được tiếp cận với phương pháp điều trị hiện đại, góp phần nâng cao chất lượng khám chữa bệnh.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Nguyễn Văn Hưng, Nguyễn Tuấn Tùng, Vũ Văn Trường (2018). Nghiên cứu chỉ số tế bào máu ngoại vi và tủy xương ở bệnh nhân u lympho non Hodgkin tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y học Việt Nam*, **466 (5)**, số đặc biệt, 678 - 686.
2. Nguyễn Văn Hưng, Nguyễn Tuấn Tùng, Phạm Quang Vinh (2020). Nghiên cứu kết quả điều trị u lympho không Hodgkin tế bào B tái phát bằng phác đồ GDP. *Tạp chí Nghiên cứu Y học, Đại học Y Hà Nội*, **8(132)**, 190-197.
3. Nguyễn Văn Hưng, Nguyễn Thị Vân, Nguyễn Tuấn Tùng (2020). Kết quả bước đầu ghép tế bào gốc tạo máu tự thân ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y học Việt Nam*, **496 (11)**, 850-859.
4. Nguyễn Văn Hưng, Nguyễn Tuấn Tùng, Phạm Quang Vinh (2021). Nghiên cứu kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B tái phát tại Bệnh viện Bạch Mai, *Tạp chí nghiên cứu Y học, Đại học Y Hà Nội*, **140(4)**, 171-178.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Minh Phương (2019). U lympho không Hodgkin. *Bài giảng sau đại học Huyết học Truyền máu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 323-335.
2. Hoffbrand A. V., Steensma D. P. (2019). Non - Hodgkin lymphoma. *Hoffbrand's essential haematology*, John Wiley & Sons, 214-225.
3. The L. (2018). GLOBOCAN 2018: counting the toll of cancer. *Lancet (London, England)*, **392 (10152)**, 985.
4. Harris N., Jaffe E., Diebold J. et al (2000). Lymphoma classification—from controversy to consensus: the REAL and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Annals of oncology*, **11**, S3-S10.
5. Coiffier B., Feugier P., Mounier N. et al (2007). Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients. *Journal of Clinical Oncology*, **25 (18_suppl)**, 8009-8009.
6. Li S., Wang Z., Lin L. et al (2019). BCL6 rearrangement indicates poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients: a meta-analysis of cohort studies. *Journal of Cancer*, **10 (2)**, 530.
7. Moccia A. A., Hitz F., Hoskins P. et al (2017). Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, **58 (2)**, 324-332.
8. Zelenetz A., Hamlin P., Kewalramani T. et al (2003). Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology*, **14**, i5-i10.

9. Ghio F., Cervetti G., Cecconi N. et al (2016). Prognostic factors and efficacy of GDP-R therapy in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphomas not eligible for high-dose therapy. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, **2**, 59-63.
10. Horwitz S. M., Zelenetz A. D., Gordon L. I. et al (2016). NCCN guidelines insights: non-Hodgkin's lymphomas, version 3.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **14** (9), 1067-1079.
11. Lương Ngọc Khuê và Mai Trọng Khoa (2020). U lympho ác tính không Hodgkin. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 438-452.
12. Nguyễn Anh Trí (2006). U lympho ác tính. *Bài Giảng Huyết học - Truyền máu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 159 - 168.
13. Nguyễn Bá Đức (2000). U lympho ác tính không Hodgkin. *Hóa chất điều trị trong ung thư*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, Hà Nội, 175 - 190.
14. Grogg K., Miller R., Dogan A. (2007). HIV infection and lymphoma. *Journal of clinical pathology*, **60** (12), 1365-1372.
15. Shaikh K. H., Ahmed S., Ayyub M. et al (2009). Association of Helicobacter pylori infection with idiopathic thrombocytopenic purpura. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, **59** (10), 660.
16. Grünberger B., Wöhrer S., Streubel B. et al (2006). Antibiotic treatment is not effective in patients infected with Helicobacter pylori suffering from extragastric MALT lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **24** (9), 1370-1375.
17. Gluzman D., Imamura N., Sklyarenko L. et al (2005). Malignant diseases of hematopoietic and lymphoid tissues in Chernobyl clean-up workers. *The Hematology Journal*, **5** (7), 565-571.

18. Gluzman D. F., Sklyarenko L. M., Zavelevich M. P. et al (2012). Hematological malignancies in Chernobyl clean-up workers (1996–2010). *J Hematol Malignancies*, **2** (4), 43-50.
19. Sesques P., Johnson N. A. (2017). Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood*, **129** (3), 280-288.
20. Nguyen L., Papenhausen P., Shao H. (2017). The role of c-MYC in B-cell lymphomas: diagnostic and molecular aspects. *Genes*, **8** (4), 116.
21. Johnson K. A., Minoshima S., Bohnen N. I. et al (2013). Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *Journal of Nuclear Medicine*, **54** (7), 1011-1013.
22. Sher A. C., Seghers V., Paldino M. J. et al (2016). Assessment of sequential PET/MRI in comparison with PET/CT of pediatric lymphoma: a prospective study. *American Journal of Roentgenology*, **206** (3), 623-631.
23. Campo E., Swerdlow S. H., Harris N. L. et al (2011). The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, **117** (19), 5019-5032.
24. Hans C. P., Weisenburger D. D., Greiner T. C. et al (2004). Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, **103** (1), 275-282.
25. Swerdlow S. H. (2017). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, International Agency for Research on Cancer, **2**,

26. Kim S.-Y., Yang S.-W., Lee W.-S. et al (2017). Frontline treatment with chemoimmunotherapy for limited-stage ocular adnexal MALT lymphoma with adverse factors: a phase II study. *Oncotarget*, **8 (40)**, 68583.
27. Sehn L. H., Berry B., Chhanabhai M. et al (2007). The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*, **109 (5)**, 1857-1861.
28. Gine E., Montoto S., Bosch F. et al (2006). The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) and the histological subtype are the most important factors to predict histological transformation in follicular lymphoma. *Annals of oncology*, **17 (10)**, 1539-1545.
29. Morschhauser F., Mounier N., Sebban C. et al (2010). Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab- naive, recurrent/refractory follicular non- Hodgkin lymphoma with high tumor burden: A multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Cancer*, **116 (18)**, 4299-4308.
30. Kelsey S., Newland A., Hudson G. V. et al (1994). A British national lymphoma investigation randomised trial of single agent chlorambucil plus radiotherapy versus radiotherapy alone in low grade, localised non-hodgkins Lymphoma. *Medical oncology*, **11 (1)**, 19-25.
31. Kahl B. S., Burke J. M., van der Jagt R. et al (2017). Assessment of maintenance rituximab after first-line bendamustine-rituximab in patients with follicular lymphoma: an analysis from the BRIGHT trial. *Blood*, **130 (Supplement 1)**, 484-484.

32. Nitta E., Izutsu K., Sato T. et al (2007). A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma: a single-institution study. *Annals of oncology*, **18** (2), 364-369.
33. Jain S., Stroopinsky D., Yin L. et al (2015). Mucin 1 is a potential therapeutic target in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, **126** (3), 354-362.
34. Raderer M., Wöhrer S., Kiesewetter B. et al (2015). Antibiotic treatment as sole management of Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma: a single center experience with prolonged follow-up. *Annals of hematology*, **94** (6), 969-973.
35. Weiner G. J. (2010). Rituximab: mechanism of action. *Seminars in hematology*, Elsevier, **47**, 115-123.
36. Davis T. A., Grillo-López A. J., White C. A. et al (2000). Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *Journal of Clinical Oncology*, **18** (17), 3135-3143.
37. Mounier N., Heutte N., Thieblemont C. et al (2012). Ten-year relative survival and causes of death in elderly patients treated with R-CHOP or CHOP in the GELA LNH-985 trial. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **12** (3), 151-154.
38. Advani R. H., Chen H., Habermann T. M. et al (2010). Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B- cell lymphoma treated with R- CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E- IPI). *British journal of haematology*, **151** (2), 143-151.

39. Montalban X., Hauser S. L., Kappos L. et al (2017). Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, **376** (3), 209-220.
40. Negrea G. O., Elstrom R., Allen S. L. et al (2011). Subcutaneous injections of low-dose veltuzumab (humanized anti-CD20 antibody) are safe and active in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, **96** (4), 567-573.
41. Sorensen P. S., Lisby S., Grove R. et al (2014). Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*, **82** (7), 573-581.
42. Hu Y., Turner M. J., Shields J. et al (2009). Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*, **128** (2), 260-270.
43. Morris E., Thomson K., Craddock C. et al (2004). Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, **104** (13), 3865-3871.
44. Tsimberidou A., Cortes J., Thomas D. et al (2003). Gemtuzumab ozogamicin, fludarabine, cytarabine and cyclosporine combination regimen in patients with CD33+ primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Leukemia research*, **27** (10), 893-897.
45. Zinzani P. L., Ribrag V., Moskowitz C. H. et al (2017). Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, **130** (3), 267-270.
46. Younes A., Brody J., Carpio C. et al (2019). Safety and activity of ibrutinib in combination with nivolumab in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1/2a study. *The Lancet Haematology*, **6** (2), e67-e78.

47. Hebart H., Lang P., Woessmann W. (2016). Nivolumab for refractory anaplastic large cell lymphoma: a case report. *Annals of internal medicine*, **165 (8)**, 607-608.
48. Locke F. L., Neelapu S. S., Bartlett N. L. et al (2017). Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Molecular Therapy*, **25 (1)**, 285-295.
49. Kochenderfer J. N., Somerville R. P., Lu T. et al (2017). Long-duration complete remissions of diffuse large B cell lymphoma after anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy. *Molecular Therapy*, **25 (10)**, 2245-2253.
50. Schuster S., Bishop M. R., Tam C et al (2017). Global Pivotal Phase 2 trial of the CD19- targeted therapy CTL019 in adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B- cell lymphoma (DLBCL)—an interim analysis. *Hematological Oncology*, **35**, 27-27.
51. Cheson B. D., Pfistner B., Juweid M. E. et al (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **25 (5)**, 579-586.
52. Younes A., Hilden P., Coiffier B. et al (2017). International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Annals of oncology*, **28 (7)**, 1436-1447.
53. Gisselbrecht C., Schmitz N., Mounier N. et al (2012). Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **30 (36)**, 4462.

54. Phạm Quang Vinh, Nguyễn Hà Thanh (2019). Quá trình sinh máu trong cơ thể. *Bài giảng sau đại học Huyết học - Truyền máu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 7 - 22.
55. Đỗ Trung Phần (2006). Tế bào nguồn sinh máu và ghép tủy tế bào nguồn. *Bài giảng sau đại học Huyết học - Truyền máu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 57 - 68.
56. Bạch Quốc Khánh (2014). *Nghiên cứu hiệu quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh Đa u tủy xương và U lympho ác tính không Hodgkin*, Luận án tiến sỹ học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội,
57. Hiddemann W., Dreyling M. H., Metzner B. et al (2013). Evaluation of myeloablative therapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission in patients with advanced stage follicular lymphoma after initial immuno-chemotherapy (R-CHOP) or chemotherapy alone: analysis of 940 patients treated in prospective randomized trials of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*, **122** (21), 419.
58. Zahid U., Akbar F., Amaraneni A. et al (2017). A review of autologous stem cell transplantation in lymphoma. *Current hematologic malignancy reports*, **12** (3), 217-226.
59. Kessinger A., Armitage J. O., Landmark J. et al (1988). Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood*, **71** (3), 723-727.
60. Schmitz N., Dreger P., Linch D. et al (1996). Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *The Lancet*, **347** (8998), 353-357.

61. Bensinger W. I., Martin P. J., Storer B. et al (2001). Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *New England Journal of Medicine*, **344** (3), 175-181.
62. Pusic I., Jiang S. Y., Landua S. et al (2008). Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **14** (9), 1045-1056.
63. Watts M., Ings S., Leverett D. et al (2000). ESHAP and G-CSF is a superior blood stem cell mobilizing regimen compared to cyclophosphamide 1.5 gm⁻² and G-CSF for pre-treated lymphoma patients: a matched pairs analysis of 78 patients. *British journal of cancer*, **82** (2), 278-282.
64. Lee J., Kim S., Kim S. et al (2005). ESHAP plus G-CSF as an effective peripheral blood progenitor cell mobilization regimen in pretreated non-Hodgkin's lymphoma: comparison with high-dose cyclophosphamide plus G-CSF. *Bone marrow transplantation*, **35** (5), 449-454.
65. Kim J. E., Lee D. H., Yoo C. et al (2011). BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: a single center comparative analysis of efficacy and toxicity. *Leukemia research*, **35** (2), 183-187.
66. Berber I., Erkurt M. A., Nizam I. et al (2015). Can BuCyE conditioning regimen be an alternative treatment to BEAM at autologous transplantation in malignant lymphoma patients?: a single center experience. *International journal of clinical and experimental medicine*, **8** (9), 16308.

67. Sapelli J., Schmidt Filho J., Vieira G. M. M. et al (2020). Bucye Can Safely Replace BEAM As Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Lymphomas. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **26 (3)**, S152.
68. Carreras E., Dufour C., Mohty M. et al (2019). Chapter 41: Graft Failure. *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*, Springer Nature, 317 - 341.
69. Panoskaltzis-Mortari A., Griese M., Madtes D. K. et al (2011). An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **183 (9)**, 1262-1279.
70. Bonifazi F., Barbato F., Ravaioli F. et al (2020). Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Immunology*, **11**, 489.
71. Cheuk D. K. (2012). Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Prophylaxis and treatment controversies. *World Journal of Transplantation*, **2 (2)**, 27.
72. Jain S., Shah N., Gregory S. (2011). Relapsed diffuse large B-cell lymphoma—10 years later. *Clin Adv Hematol Oncol*, **9 (9)**, 704-708.
73. Friedberg J. W. (2011). Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*, **2011 (1)**, 498-505.
74. Friedberg J. W., Taylor M. D., Cerhan J. R. et al (2009). Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *Journal of Clinical Oncology*, **27 (8)**, 1202.

75. Friedberg J. W., Byrtek M., Link B. K. et al (2012). Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *Journal of Clinical Oncology*, **30 (27)**, 3368.
76. Casulo C., Friedberg J. W., Ahn K. W. et al (2018). Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **24 (6)**, 1163-1171.
77. Wang M., Fowler N., Wagner-Bartak N. et al (2013). Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia*, **27 (9)**, 1902-1909.
78. Raut L. S., Chakrabarti P. P. (2014). Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian journal of cancer*, **3 (1)**, 66.
79. Gisselbrecht C. (2014). Should we replace dexamethasone, cytarabine, and cisplatin for relapsed lymphoma? *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 3472-3473.
80. Joyce J., Schuster M., McCook B. et al (2005). Experience with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan after autologous stem cell transplant (ASCT) in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Journal of Clinical Oncology*, **23 (16_suppl)**, 6669-6669.
81. Nademanee A., Forman S., Molina A. et al (2005). A phase 1/2 trial of high-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, **106 (8)**, 2896-2902.

82. Leonard J. P., Coleman M., Ketas J. et al (2005). Combination antibody therapy with epratuzumab and rituximab in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **23 (22)**, 5044-5051.
83. Stopeck A., Bellamy W., Unger J. et al (2005). Phase II trial of single agent bevacizumab in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL): Southwest Oncology Group Study S0108. *Journal of Clinical Oncology*, **23 (16_suppl)**, 6592-6592.
84. Vose J. M., Bierman P. J., Enke C. et al (2005). Phase I trial of iodine-131 tositumomab with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **23 (3)**, 461-467.
85. Van Den Neste E., Schmitz N., Mounier N. et al (2016). Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone marrow transplantation*, **51 (1)**, 51-57.
86. Crump M., Baetz T., Couban S. et al (2004). Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, **101 (8)**, 1835-1842.
87. Villa D., Seshadri T., Puig N. et al (2012). Second-line salvage chemotherapy for transplant-eligible patients with Hodgkin's lymphoma resistant to platinum-containing first-line salvage chemotherapy. *Haematologica*, **97 (5)**, 751-757.
88. Fan Y., Huang Z.-Y., Luo L.-H. et al (2008). Efficacy of GDP regimen (gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin) on relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a report of 24 cases. *Ai zheng*, **27 (11)**, 1222-1225.

89. Zhong D. T., Shi C. M., Chen Q. et al (2012). Study on effectiveness of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for relapsed or refractory AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of hematology*, **91** (11), 1757-1763.
90. Abalı H., Ürün Y., Öksüzoğlu B. et al (2008). Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer investigation*, **26** (4), 401-406.
91. Gopal A. K., Rajendran J. G., Gooley T. A. et al (2007). High-dose [131I] tositumomab (anti-CD20) radioimmunotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for adults ≥ 60 years old with relapsed or refractory B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **25** (11), 1396-1402.
92. Nguyễn Lan Phương (2019). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan tỏa tái phát tại viện Huyết học - Truyền máu Trung ương*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội,
93. Dittrich C., Kosty M., Jezdic S. et al (2016). ESMO/ASCO recommendations for a global curriculum in medical oncology edition 2016. *ESMO open*, **1** (5), e000097.
94. Maura F., Farina L., Corradini P. (2016). The role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in follicular lymphoma in the new drugs era. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **8** (1),
95. Freedman A. S., Gribben J. G., Neuberg D. et al (1996). High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood*, **88** (7), 2780-2786.

96. Lenz G., Hiddemann W., Dreyling M. (2004). The role of fludarabine in the treatment of follicular and mantle cell lymphoma. *Cancer*, **101** (5), 883-893.
97. Al Khabori M., De Almeida J. R., Guyatt G. H. et al (2012). Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, **104** (1), 18-28.
98. El-Najjar I., Boumendil A., Luan J. J. et al (2011). The role of total body irradiation (TBI) in the high-dose regimen of patients with follicular lymphoma (FL) treated with autologous stem cell transplant (ASCT) in the rituximab era. A retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. 502.
99. Davids M. S., Seymour J. F., Gerecitano J. F. et al (2014). Phase I study of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): Responses observed in diffuse large B-cell (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) at higher cohort doses. 8522.
100. Le Gouill S., De Guibert S., Planche L. et al (2011). Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica*, **96** (8), 1128.
101. Helbig G., Krawczyk-Kulis M., Kopinska A. et al (2014). Autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: safety profile and clinical outcome in a single-center experience. *Medical oncology*, **31** (12), 310.
102. Evens A. M., Vanderplas A., LaCasce A. S. et al (2013). Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer*, **119** (20), 3662-3671.

103. Philip T. (1995). Autologous bone marrow transplantation versus conventional chemotherapy (DHAP) in relapsed non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the Parma randomized study (216 patients). *Proc Am Soc Clin Oncol*, **14**, 390.
104. Mounier N., Canals C., Gisselbrecht C. et al (2012). High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **18** (5), 788-793.
105. Abramson J. S. (2013). High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for secondary central nervous system lymphoma: many are called, but few are chosen. **98** (5), 663.
106. Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Khanh (2018). Bước đầu so sánh kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị u lympho ác tính ở bệnh nhân điều kiện hóa theo phác đồ BU/CY/ETO và phác đồ Beam tại viện Huyết học Truyền máu TW (2013 – 2017). *Tạp chí y học Việt Nam*, **467**, 1045 -1052.
107. Huỳnh Đức Vĩnh Phú, Huỳnh Thiện Ngôn, Nguyễn Hạnh Thu và cộng sự (2018). Bước đầu đánh giá hiệu quả của tự ghép tế bào gốc trên bệnh lymphoma không Hodgkin tại Bệnh viện Truyền máu huyết học TP.HCM. *Tạp chí y học Việt Nam*, **467**, 858 -865.
108. Phạm Văn Tuyền (2018). Phân loại mô bệnh học U lympho không Hodgkin tế bào B theo WHO 2018. *Tạp chí y học lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai*,
109. Lê Đình Roanh, Nguyễn Phi Hùng (2003). U lympho ác tính không Hodgkin: Kiểu hình miễn dịch và áp dụng phân loại mô bệnh học của WHO 2001. *Tạp chí y học*, **489**, 291 - 295.

110. Franklin H., Simonetti G., Dubbelman A. et al (1994). Toxicity grading systems: a comparison between the WHO scoring system and the common toxicity criteria when used for nausea and vomiting. *Annals of oncology*, **5** (2), 113-117.
111. Sehn L. H., Chhanabhai M., Fitzgerald C. et al (2005). Revised International Prognostic Index (R-IPI) Is a Better Predictor of Outcome Than the Standard IPI for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated with Rituximab and CHOP (R-CHOP). *Blood*, **106** (11), 492.
112. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, **315** (8), 801-810.
113. Đỗ Trung Phần (2006). Chỉ số Huyết học người Việt Nam bình thường giai đoạn 1995-2000. *Bài giảng Huyết học-Truyền máu sau đại học, Đại học Y Hà Nội*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 235-246.
114. Phan Thị Phương (2018). Nghiên cứu kết quả điều trị một số dưới nhóm u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa bằng phác đồ R-CHOP tại khoa Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Bạch mai. *Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu*, **467**, 281 -289.
115. Nguyễn Tuấn Tùng, Đinh Thị Hạnh Lâm (2018). Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u lympho không Hodgkin tế bào B và T theo phân loại của tổ chức y tế thế giới năm 2008 tại khoa Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai năm 2015 -2017. *Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu* (467), **344 -352**,

116. Đỗ Anh Tú (2012). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và điều trị u lympho ác tính không Hodgkin thể lan tỏa tế bào B lớn*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội,
117. Phạm Xuân Dũng (2012). *Đánh giá kết quả điều trị lympho không Hodgkin ở người lớn*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, thành phố Hồ Chí Minh,
118. Moccia A. A., Hitz F., Hoskins P. et al (2010). Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated outpatient salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and Hodgkin lymphoma (HL). *Blood*, **116 (21)**, 113.
119. Hafez R., Hussein S., Ismail M. (2018). Definitive salvage chemotherapy for the treatment of refractory/relapsed non-Hodgkin lymphoma, a single center experience. *Alexandria journal of medicine*, **54 (4)**, 679-683.
120. Rossi D., Spina V., Gaidano G. (2018). Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood*, **131 (25)**, 2761-2772.
121. Batlle-López A., De Villambrosía S. G., Francisco M. et al (2016). Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. *Oncotarget*, **7 (14)**, 18036.
122. Dwivedi A., Mehta A., Solanki P. (2015). Evaluation of immunohistochemical subtypes in diffuse large B-cell lymphoma and its impact on survival. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **58 (4)**, 453.
123. Shiozawa E., Yamochi-Onizuka T., Takimoto M. et al (2007). The GCB subtype of diffuse large B-cell lymphoma is less frequent in Asian countries. *Leukemia research*, **31 (11)**, 1579-1583.

124. Zhang Z., Shen Y., Shen D. et al (2012). Immunophenotype classification and therapeutic outcomes of Chinese primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma. *BMC gastroenterology*, **12 (1)**, 77.
125. Habara T., Sato Y., Takata K. et al (2012). Germinal center B-cell-like versus non-germinal center B-cell-like as important prognostic factor for localized nodal DLBCL. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*, **52 (2)**, 91-99.
126. Sheha H., Mekkawy M., Hassan H. et al (2019). Evaluation of Different Treatment Regimens for Relapsed and Refractory NHL: Single Institute Experience. *Journal of Cancer Therapy*, **10 (08)**, 642.
127. Zhou Z., Sehn L. H., Rademaker A. W. et al (2014). An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*, **123 (6)**, 837-842.
128. Tsujimoto Y., Cossman J., Jaffe E. et al (1985). Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma. *Science*, **228 (4706)**, 1440-1443.
129. Ebie N., Loew J., Gregory S. (1989). Bilateral trephine bone marrow biopsy for staging non-Hodgkin's lymphoma--a second look. *Hematologic pathology*, **3 (1)**, 29-33.
130. Alzahrani M. F., El-Galaly T. C., Hutchings M., et al (2014). Role of Bone Marrow Biopsy in the Staging of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the PET/CT Era. 2960.
131. Nguyễn Văn Hưng, Nguyễn Tuấn Tùng, Vũ Văn Trường (2018). Nghiên cứu chỉ số tế bào máu ngoại vi và tủy xương ở bệnh nhân U lympho non Hodgkin tại Bệnh viện Bạch mai. *Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu*, **467**, 678 - 686.

132. Nguyễn Quang Tùng (2013). Nghiên cứu sự thay đổi tế bào máu và tủy xương ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin. *Đại học Y Hà Nội*,
133. Bloomfield C. D., McKenna R., Brunning R. (1976). Significance of haematological parameters in the non- Hodgkin's malignant lymphomas. *British journal of haematology*, **32 (1)**, 41-46.
134. Conlan M. G., Armitage J. O., Bast M, et al (1991). Clinical significance of hematologic parameters in non- Hodgkin's lymphoma at diagnosis. *Cancer*, **67 (5)**, 1389-1395.
135. Li M., Gan Y., Fan C. et al (2018). Hepatitis B virus and risk of non-Hodgkin lymphoma: An updated meta-analysis of 58 studies. *Journal of viral hepatitis*, **25 (8)**, 894-903.
136. Kelling M., Sokol L., Dalia S. (2018). Hepatitis B Reactivation in the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Control*, **25 (1)**, 1073274818767879.
137. Noble S., Goa K. L. (1997). Gemcitabine. *Drugs*, **54 (3)**, 447-472.
138. Gisselbrecht C., Van Den Neste E. (2018). How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *British journal of haematology*, **182 (5)**, 633-643.
139. Van Imhoff G. W., McMillan A., Matasar M. J. et al (2017). Ofatumumab versus rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the ORCHARRD study. *Journal of Clinical Oncology*, **35 (5)**, 544-551.
140. Van Den Neste E., Gisselbrecht C., Schmitz N. et al (2013). Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients failing second-line R-DHAP or R-ICE chemotherapy included in the Coral Study. *Blood*, **122 (21)**, 764.

141. Colosia A., Njue A., Trask P. C. et al (2014). Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systematic literature review. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, **14** (5), 343-355. e346.
142. Muchtar E., Dingli D., Kumar S. et al (2016). Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. *Bone marrow transplantation*, **51** (11), 1449-1455.
143. Gopal A. K., Gooley T. A., Rajendran J. G. et al (2014). Myeloablative I-131-tositumomab with escalating doses of fludarabine and autologous hematopoietic transplantation for adults age \geq 60 years with B cell lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **20** (6), 770-775.
144. Jantunen E., Canals C., Rambaldi A. et al (2008). Autologous stem cell transplantation in elderly patients (\geq 60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Haematologica*, **93** (12), 1837-1842.
145. Adam J.-P., Tallefer V. T., Emond M. et al (2018). Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin+/-Rituximab (GDP+/-R) Is Highly Effective As a Mobilization Regimen in Relapsed or Refractory Lymphoma (COLLYM STUDY). *Blood*, **132** (Supplement 1), 3348-3348.
146. Gokmen A., Soydan E., Gokgoz Z. et al (2018). Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) as an effective therapy as salvage and mobilization regimen in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. **36** (15), e19517.
147. Tang C., Espin-Garcia O., Prica A. et al (2020). Efficacy and safety of stem cell mobilization following gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 1-8.

148. Jones R. (2016). Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine*, **44 (1)**, 25-29.
149. Goodman M. (1989). Managing the side effects of chemotherapy. *Seminars in oncology nursing*, **5**, 29-52.
150. Stewart D. (2013). non-Hodgkin lymphoma. *Landmarks*, **12 (1)**, 43-45.
151. Kumar L., Ganess P., Gogia A. et al (2010). High Dose Chemotherapy With Autologous Stem Cell Transplantation For Multiple Myeloma: What Predicts The Outcome? *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **16 (2)**, S239-S240.
152. Blijlevens N., Schwenkglenks M., Bacon P. et al (2008). Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy—European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *Journal of Clinical Oncology*, **26 (9)**, 1519-1525.
153. Kusano Y., Terui Y., Yokoyama M. et al (2016). P2-106 Achievement of at least PR was a robust prognostic factor in patients with refractory/relapsed DLBCL. *Annals of oncology*, **27 (suppl_7)**, mdw523. 029.
154. Maurer M. J., Ghesquières H., Jais J.-P. et al (2014). Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, **32 (10)**, 1066.
155. Lansigan F., Barak I., Pitcher B. et al (2019). The prognostic significance of PFS24 in follicular lymphoma following firstline immunotherapy: A combined analysis of 3 CALGB trials. *Cancer medicine*, **8 (1)**, 165-173.

156. Bitansky G., Vasilev E., Zlotnick M. et al (2019). Progression of Follicular Lymphoma within 24 Months of First Treatment (POD-24) As a Predictor of Overall Survival-a Single Center Retrospective Analysis. *Blood*, **134 (Supplement_1)**, 1534.
157. Morado M., Ojeda E., Garcia-Bustos J. et al (1999). Serum ferritin as risk factor for veno-occlusive disease of the liver. Prospective cohort study. *Hematology*, **4 (6)**, 505-512.
158. El-Habashy D., Tawfik E., Alhassanin S. et al (2018). 298P The prognostic significance of baseline serum ferritin in patients with malignant lymphoma. *Annals of oncology*, **29 (suppl_9)**, mdy437. 017.
159. Thieblemont C., Briere J., Mounier N. et al (2011). The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *Journal of Clinical Oncology*, **29 (31)**, 4079-4087.
160. Costa L. J., Feldman A. L., Micallef I. N. et al (2008). Germinal center B (GCB) and non- GCB cell- like diffuse large B cell lymphomas have similar outcomes following autologous haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology*, **142 (3)**, 404-412.
161. Fabiani B., Delmer A., Lepage E. et al (2004). CD10 expression in diffuse large B-cell lymphomas does not influence survival. *Virchows Archiv*, **445 (6)**, 545-551.
162. Na H. Y., Choe J.-Y., Shin S. A. et al (2019). Characteristics of CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma among Koreans: High incidence of BCL2 and MYC double-expressors. *PloS one*, **14 (10)**, e0224247.

163. Thakral B., Medeiros L. J., Desai P. et al (2017). Prognostic impact of CD 5 expression in diffuse large B- cell lymphoma in patients treated with rituximab- EPOCH. *European Journal of Haematology*, **98** (4), 415-421.
164. Mishima Y., Yokoyama M., Nishimura N. et al (2015). R-CHOP Therapy Cannot Overcome CD5 Positive Non-GCB Subtype of DLBCL. *Blood*, **126** (23), 1507.
165. Kerckaert J.-P., Deweindt C., Tilly H. et al (1993). LAZ3, a novel zinc-finger encoding gene, is disrupted by recurring chromosome 3q27 translocations in human lymphomas. *Nature genetics*, **5** (1), 66-70.
166. Kawamoto K., Miyoshi H., Yoshida N. et al (2016). MYC translocation and/or BCL 2 protein expression are associated with poor prognosis in diffuse large B- cell lymphoma. *Cancer science*, **107** (6), 853-861.
167. Akyurek N., Uner A., Benekli M. et al (2012). Prognostic significance of MYC, BCL2, and BCL6 rearrangements in patients with diffuse large B- cell lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone plus rituximab. *Cancer*, **118** (17), 4173-4183.
168. Hassan H., Hinz T., Kroger N. et al (1999). Factors influencing platelet recovery after autologous transplantation of G- CSF- mobilized peripheral blood stem/progenitor cells following myeloablative therapy in 50 heavily pretreated lymphoma patients. *Clinical & Laboratory Haematology*, **21** (1), 21-28.
169. Arboe B., Nielsen K. F., Madsen C. et al (2015). Prognostic Factors for Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma and Transformed Indolent Lymphoma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation in Denmark 2000-2012.

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. HÀNH CHÍNH

Họ và tên: _____ Tuổi: _____ Giới: Nam/ Nữ

Nghề nghiệp: _____

Địa chỉ: _____

Số điện thoại: _____

II. CHUYÊN MÔN

1. THỜI ĐIỂM CHẨN ĐOÁN LẦN ĐẦU TIÊN:

1.1. Lâm sàng:

Điểm toàn trạng: _____ điểm

Hạch to: có không Vị trí: Đường kính hạch lớn nhất: _____ cm

Sơ đồ vùng hạch: _____

Gan to: có kích thước _____ cm; không ; Lách to: có kích thước _____ cm; không

Triệu chứng B có không

Sốt: có không ; Sụt cân: có không ; Mô hôi trộm: có không

1.2. Cận lâm sàng

1.2.1. Kết quả giải phẫu bệnh:

Dương tính: _____

Âm tính: _____

1.2.2. Kết quả PET – CT:

1.2.3. CT ngực:

1.2.4. CT ổ bụng:

1.2.5. Siêu âm vùng cổ:

1.2.6. Siêu âm ổ bụng:

1.2.7. Điện tâm đồ:

1.2.8. Thăm dò khác:

1.2.9. Xét nghiệm huyết học – hóa sinh

Huyết tủy đỏ: _____

Sinh thiết tủy xương: _____

HGB:	g/l,	BC:	G/l	BCTT:	G/L	G/l, TC:	G/l
Ure:	mmol/l	Creatinin:			mmol/l		
AST:	U/l,	ALT:	U/l,	GGT:		LDH:	
Vi sinh:	HBsAg:	HIV:		HCV:		HAV:	
	CMV – IgG	IgM		EBV- IgG		IgM	

1.3. Quá trình điều trị ban đầu

1.3.1. Phác đồ: đợt

1.3.2. Đánh giá kết quả điều trị:

ĐUHT: ĐUMP: Bệnh ổn định: Bệnh tiến triển:

Tiêu chuẩn:

1.3.3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển: *tháng*

2. THỜI ĐIỂM TÁI PHÁT:

2.1. Lâm sàng:

Điểm toàn trạng: điểm

Hạch to: có không Vị trí: Đường kính hạch lớn nhất: cm

Sơ đồ vùng hạch:

Gan to: có kích thước cm; không ; Lách to: có kích thước cm; không

Triệu chứng B có không

Sốt: có không ; Sụt cân: có không ; Mô hôi trộm: có không

2.2. Cận lâm sàng

2.2.1. Kết quả giải phẫu bệnh mới:

Vị trí sinh thiết:

Dương tính với:

Âm tính với

2.2.2. Kết quả PET – CT

2.2.3. CT ngực

2.2.4. CT ổ bụng

2.2.5. Siêu âm vùng cổ:

2.2.6. Siêu âm ổ bụng:

2.2.7. Điện tâm đồ:

2.2.8. Thăm dò khác

2.2.9. Xét nghiệm huyết học – hóa sinh

Huyết tủy đồ:

Sinh thiết tủy xương:

HGB: g/l, BC: G/l BCTT: G/L G/l, TC: G/l
Ure: mmol/l Creatinin: mmol/l
AST: U/l, ALT: U/l, GGT: LDH:
Vi sinh: HBsAg: HIV: HCV: HAV:

3. ĐIỀU TRỊ TÁI PHÁT:

3.1. Điều trị đợt 1 (từ ngày:.....đến ngày:.....)

3.1.1. Lâm sàng

Điểm toàn trạng: điểm

Hạch to: có không Vị trí: Đường kính hạch lớn nhất: cm

Sơ đồ vùng hạch:

Gan to: có kích thước cm; không ; Lách to: có kích thước cm; không

Triệu chứng B có không

Sốt: có không ; Sụt cân: có không ; Mô hôi trộm: có không

3.1.2. Cận lâm sàng

CT scanner ngực:

CT scanner ổ bụng:

Siêu âm vùng cổ:

Siêu âm ổ bụng:

Điện tâm đồ:

Thăm dò khác

3.1.3. Phác đồ: GDP

Diện tích da: m²

3.1.4. Diễn biến điều trị

3.1.4.1. Lâm sàng:

Buồn nôn không có độ I độ II độ III độ IV

Nôn không có độ I độ II độ III

Viêm miệng không có độ I độ II độ III

Tiêu chảy không có độ I độ II độ III độ IV

Rụng tóc không có độ I độ II –III- IV

3.1.4.2. Cận lâm sàng

Độc tính trên hệ tạo máu:

Giảm BC không có độ I độ II độ III độ IV
Giảm BCTT không có độ I độ II độ III độ IV
Giảm TC không có độ I độ II độ III độ IV
Giảm HGB không có độ I độ II độ III độ IV

Độc tính trên Gan - Thận

Tăng AST không có độ I độ II độ III độ IV
Tăng ALT không có độ I độ II độ III độ IV
Tăng Ure không có độ I độ II độ III độ IV
Tăng Cre không có độ I độ II độ III độ IV

3.2. Điều trị đợt 2 (từ ngày:.....đến ngày:.....)

3.2.1. Lâm sàng

Điểm toàn trạng: điểm

Hạch to: có không Vị trí: Đường kính hạch lớn nhất: cm

Sơ đồ vùng hạch:

Gan to: có kích thước cm; không ; Lách to: có kích thước cm; không

Triệu chứng B có không

Sốt: có không ; Sụt cân: có không ; Mồ hôi trộm: có không

3.2.2. Cận lâm sàng

CT scanner ngực:

CT scanner ổ bụng:

Siêu âm vùng cổ:

Siêu âm ổ bụng:

Điện tâm đồ:

Thăm dò khác

3.2.3. Phác đồ: GDP

Diện tích da: m²

3.2.4. Diễn biến điều trị

3.2.4.1. Lâm sàng:

Buồn nôn không có độ I độ II độ III độ IV
Nôn không có độ I độ II độ III
Viêm miệng không có độ I độ II độ III
Tiêu chảy không có độ I độ II độ III độ IV
Rụng tóc không có độ I độ II –III- IV

3.2.4.2. Cận lâm sàng

Độc tính trên hệ tạo máu:

Giảm BC không có độ I độ II độ III độ IV

Giảm BCTT không có độ I độ II độ III độ IV

Giảm TC không có độ I độ II độ III độ IV

Giảm HGB không có độ I độ II độ III độ IV

Độc tính trên Gan - Thận

Tăng AST không có độ I độ II độ III độ IV

Tăng ALT không có độ I độ II độ III độ IV

Tăng Ure không có độ I độ II độ III độ IV

Tăng Cre không có độ I độ II độ III độ IV

4. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SAU 2 CHU KỲ

4.1. Lâm sàng

Hạch to: có không Vị trí: Đường kính hạch lớn nhất: cm

Sơ đồ vùng hạch:

Gan to: có kích thước cm; không ; Lách to: có kích thước cm; không

Triệu chứng B có không

Sốt: có không ; Sụt cân: có không ; Mồ hôi trộm: có không

4.2. Cận lâm sàng

CT scanner ngực:

CT scanner ổ bụng:

Siêu âm vùng cổ:

Siêu âm ổ bụng:

Điện tâm đồ:

Huyết tủy đồ + STTX:

4.3. Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn NCCN 2014

ĐUHT: ĐUMP: Bệnh ổn định: Bệnh tiến triển:

5. ĐIỀU TRỊ TIẾP TỤC VỚI PHÁC ĐỘ GDP

5.1. Điều trị đợt 3 (từ ngày:.....đến ngày:.....)

5.1.1. Lâm sàng

Điểm toàn trạng: điểm

Hạch to: có không Vị trí: Đường kính hạch lớn nhất: cm

Sơ đồ vùng hạch:

Gan to: có kích thước cm; không ; Lách to: có kích thước cm; không

Triệu chứng B có không

Sốt: có không ; Sụt cân: có không ; Mô hôi trộm: có không

5.1.2. Cận lâm sàng

CT scanner ngực:

CT scanner ổ bụng:

Siêu âm vùng cổ:

Siêu âm ổ bụng:

Điện tâm đồ:

Thăm dò khác

5.1.3. Phác đồ: GDP

Diện tích da: m²

5.1.4. Diễn biến điều trị

Lâm sàng:

Buồn nôn không có độ I độ II độ III độ IV

Nôn không có độ I độ II độ III

Viêm miệng không có độ I độ II độ III

Tiêu chảy không có độ I độ II độ III độ IV

Rụng tóc không có độ I độ II -III- IV

Cận lâm sàng

Độc tính trên hệ tạo máu:

Giảm BC không có độ I độ II độ III độ IV

Giảm BCTT không có độ I độ II độ III độ IV

Giảm TC không có độ I độ II độ III độ IV

Giảm HGB không có độ I độ II độ III độ IV

Độc tính trên Gan - Thận

Tăng AST không có độ I độ II độ III độ IV
Tăng ALT không có độ I độ II độ III độ IV
Tăng Ure không có độ I độ II độ III độ IV
Tăng Cre không có độ I độ II độ III độ IV

5.2. Điều trị đợt 4 (từ ngày:.....đến ngày:.....)

5.2.1. Lâm sàng

Điểm toàn trạng: điểm

Hạch to: có không Vị trí: Đường kính hạch lớn nhất: cm

Sơ đồ vùng hạch:

Gan to: có kích thước cm; không ; Lách to: có kích thước cm; không

Triệu chứng B có không

Sốt: có không ; Sụt cân: có không ; Mô hôi trộm: có không

5.2.2. Cận lâm sàng

CT scanner ngực:

CT scanner ổ bụng:

Siêu âm vùng cổ:

Siêu âm ổ bụng:

Điện tâm đồ:

Thăm dò khác

5.2.3. Phác đồ: GDP

Diện tích da: m²

5.2.4. Diễn biến điều trị

Lâm sàng:

Buồn nôn không có độ I độ II độ III độ IV
Nôn không có độ I độ II độ III
Viêm miệng không có độ I độ II độ III
Tiêu chảy không có độ I độ II độ III độ IV
Rụng tóc không có độ I độ II –III- IV

Cận lâm sàng

7.2. Cận lâm sàng

CT scanner ngực:

CT scanner ổ bụng:

Siêu âm vùng cổ:

Siêu âm ổ bụng:

Điện tâm đồ:

Huyết tủy đồ + STTX:

Xét nghiệm Huyết học – Hóa sinh

Huyết tủy đồ:

Sinh thiết tủy xương:

HGB:	g/l,	BC:	G/l	BCTT:	G/L	G/l, TC:	G/l
Ure:	mmol/l	Creatinin:	mmol/l				
AST:	U/l,	ALT:	U/l,	GGT:		LDH:	
Vi sinh:	HBsAg:	HIV:		HCV:		HAV:	
	CMV – IgG	IgM		EBV- IgG		IgM	

Ký sinh trùng đường ruột:

7.3. Chẩn đoán trước ghép, mức độ lui bệnh

U lympho non Hodgkin tế bàogiai đoạntái phát điều trị..... đợt

phác đồ GDP đạt: ĐUHT ĐUMP

7.4. Thu hoạch tế bào gốc

Huy động tế bào gốc bằng:

liều dùng:

Số lượng tế bào CD34+ : / μ l ngày thứ: 4, 5, 6

Tách tế bào gốc lần 1: số lượng tế bào CD34+: / 10^6 /kg cân nặng

Tách tế bào gốc lần 2: số lượng tế bào CD34+: / 10^6 /kg cân nặng

Tách tế bào gốc lần 3: số lượng tế bào CD34+: / 10^6 /kg cân nặng

Tổng số tế bào gốc CD34+: / 10^6 /kg cân nặng

7.5. Điều kiện hóa

7.5.1. Phác đồ BEAM

BCNU 400 mg/m² da:

mg/ngày da, ngày -6

Etoposide 200 mg/m² da:

mg/ngày, ngày -5 đến -2

Ara-C 200 mg/m² da: mg/ngày, ngày -5 đến -2

Melphalan 140 mg/m² da: mg/ngày, ngày -1

7.5.2. Phác đồ BuCyE

Busulfex 8mg/kg: mg/ngày, ngày -7 đến -5

Cyclophosphamide 120 mg/kg: mg/ngày, ngày -3, đến -2

Etoposide 400mg/kg: mg/ngày, ngày -5, đến -4

7.6. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Số lượng tế bào gốc CD34+ ghép: /10⁶/kg cân nặng

Quá trình ghép: an toàn phản ứng

7.7. Đánh giá kết quả điều trị sau ghép

ĐUHT ĐUMP Bệnh ổn định Bệnh tiến triển

7.8. Biến chứng

Buồn nôn không có độ I độ II độ III độ IV

Nôn không có độ I độ II độ III

Viêm miệng không có độ I độ II độ III

Tiêu chảy không có độ I độ II độ III độ IV

Rụng tóc không có độ I độ II –III- IV

Nhiễm khuẩn: Không Có Vị trí:

Biến chứng khác: Không , Có Biến chứng:

