

- Asthma. 2011;48(9):901-906. doi:10.3109/02770903.2011.611958
4. **Yangui F, Ayari R, Abouda M, Charfi MR.** The relationship between the fraction of exhaled nitric oxide and the level of asthma control. *Tunis Med.* 2019;97(7):891-897.
  5. **Kriti CY, Mohapatra AK, Manu MK, Kamath A.** Comparison of fractional exhaled nitric oxide, spirometry, and Asthma Control Test, in predicting asthma exacerbations: A prospective cohort study. *Lung India.* 2020;37(5):394-399. doi:10.4103/lungindia.lungindia\_546\_19
  6. **Nguyễn Như Vinh và cộng sự.** Giá Trị Của Nitric Oxide Hơi Thở Ra Trong Phân Bậc và Xếp Loại Mức Kiểm Soát Hen Theo GINA ở Bệnh Nhân Hen Tại Thành Phố Hồ Chí Minh. *Đại học y dược thành phố Hồ Chí Minh*; 2019.
  7. **Shirai T, Furuhashi K, Suda T, Chida K.** Relationship of the asthma control test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(6):608-613. doi:10.1016/S1081-1206(10)60223-2
  8. **Saito J, Sato S, Fukuhara A, et al.** Association of asthma education with asthma control evaluated by asthma control test, FEV1, and fractional exhaled nitric oxide. *J Asthma.* 2013; 50(1):97-102. doi:10.3109/02770903.2012.741638
  9. **Badar A, Salem AM, Bamosa AO, Qutub HO, Gupta RK, Siddiqui IA.** Association Between FeNO, Total Blood IgE, Peripheral Blood Eosinophil and Inflammatory Cytokines in Partly Controlled Asthma. *J Asthma Allergy.* 2020;13:533-543. doi:10.2147/JAA.S274022
  10. **Nakwan N, Thidarat Ruklerd T, Perkleang T, Taptawee P.** The levels and correlations of FeNO, blood eosinophils and lung function in well-controlled asthma. *Adv Respir Med.* Published online January 31, 2022. doi:10.5603/ARM.a2022.0015

## ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ U LYMPHO LAN TỎA TẾ BÀO B LỚN TÁI PHÁT HOẶC KHÁNG TRỊ TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY VÀ BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Vũ Thị Mai Hoa<sup>1</sup>, Suzanne Monivong Cheanh Beaupha<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả điều trị và tỉ lệ biến chứng cấp, mãn của các phác đồ điều trị u lympho lan tỏa tế bào B lớn (DLBCL) tái phát hoặc kháng trị tại BV. Chợ Rẫy và BV. Truyền máu Huyết học. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 104 bệnh nhân ( $\geq 18$  tuổi) được chẩn đoán DLBCL tái phát hoặc kháng trị tại BV Chợ Rẫy và BV Truyền máu Huyết học. Thiết kế nghiên cứu: hồi cứu và tiền cứu, mô tả loạt ca. **Kết quả:** Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) đạt 63,5% tại thời điểm giữa liệu trình và đạt 45,8% tại thời điểm kết thúc điều trị. OS, PFS-3 năm lần lượt là  $37.5 \pm 3.9\%$ ,  $18.3 \pm 4.4\%$ . Tỉ lệ CR và OS ở nhóm người bệnh ghép tế bào gốc (GTBG) tự thân cao hơn nhóm không GTBG ( $p < 0,05$ ). Tỉ lệ CR, OS còn ở nhóm tái phát muộn cao hơn nhóm tái phát sớm và kháng trị; tuy nhiên khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Các biến cố bất lợi chủ yếu là độc tính huyết học, tăng men gan và nhiễm trùng. Trong đó, phác đồ ESHAP $\pm$ R và DHAP $\pm$ R có độc tính huyết học cao hơn các phác đồ khác. Phác đồ DHAP $\pm$ R có độc tính trên thận cao nhất với tỉ lệ tăng creatinin là 57,1%. Tỉ lệ tử vong có liên quan điều trị là 20,2% và 100% nguyên nhân tử vong này là do nhiễm trùng. **Kết luận:** Việc điều trị DLBCL tái phát hoặc kháng trị cho những kết quả khả quan, đặc biệt ở nhóm người bệnh được điều

trị hóa trị kết hợp ghép tế bào gốc. Nhóm người bệnh tái phát muộn có tỉ lệ CR và OS cao hơn nhóm tái phát sớm và kháng trị. Tuy nhiên, tỉ lệ biến chứng huyết học và nhiễm trùng sau hóa trị khá cao do đó cần dự phòng giảm bạch cầu hạt, theo dõi chặt chẽ và phát hiện sớm, điều trị kịp thời biến chứng nhiễm trùng sau giảm bạch cầu hạt do hóa trị.

### SUMMARY

#### EVALUATION OF TREATMENT RESULTS OF RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA AT CHO RAY HOSPITAL AND BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

**Objectives:** This study was conducted to investigate the treatment results of relapsed or refractory diffuse large B-cell at Cho Ray Hospital and Blood Transfusion Hematology Hospital. **Patients and methods:** 104 patients ( $\geq 18$  years old) were diagnosed with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma at Cho Ray Hospital and Blood Transfusion Hematology Hospital. Study design: retrospective and prospective, case series description. **Results:** The complete response rate (CR) was 63.5% at interim treatment and 45.8% at the end of treatment. Three year-OS, PFS of the patients with relapsed or refractory DLBCL were  $37.5 \pm 3.9\%$ ,  $18.3 \pm 4.4\%$ , respectively. The rate of CR and OS in the group of patients treated with autologous stem cell transplantation was higher than the group treated without transplantation ( $p < 0.05$ ). The rate of CR and survival time were higher in the late relapse group than in the early relapse and refractory group; however, the difference is not statistically significant.

<sup>1</sup>Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Mai Hoa

Email: mh7602@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 14.3.2023

Ngày duyệt bài: 29.3.2023

The main adverse events were hematologic toxicity, elevation of liver enzymes, and infection. ESHAP±R and DHAP±R regimens have higher hematological toxicity than other regimens. The DHAP±R regimen had the highest nephrotoxicity with an increase in creatinine of 57.1%. Treatment-related mortality (TRM) was 20.2% and 100% of which were due to infection. **Conclusion:** The treatment of relapsed or refractory DLBCL gives positive results, especially in the group of patients receiving high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant. The group of patients with late relapse had higher rates of CR and extended OS than patients with early relapse and refractory disease. However, the rate of hematological complications and infection after chemotherapy is quite high, so it is necessary to prevent neutropenia, monitor and promptly treat infectious complications after neutropenia.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Bệnh u lympho không Hogkin (ULKH) là nhóm bệnh tăng sinh ác tính của mô lympho, thuộc nhóm 10 ung thư phổ biến nhất theo Globocan 2020; trong đó DLBCL chiếm tỉ lệ cao. Cùng với sự tiến bộ về các kĩ thuật và thuốc, điều trị nhóm bệnh này được cải thiện đáng kể. Với phác đồ R-CHOP, 50-70% bệnh nhân (BN) đạt CR và 30-40% BN không đáp ứng hoặc tái phát. Ở những BN DLBCL kháng trị hoặc tái phát, hóa trị bước hai sau đó GTBG tự thân vẫn là lựa chọn hàng đầu. Khoảng 50% BN đáp ứng với hóa trị bước hai và được tiến hành GTBG. Khoảng 30 - 40% BN có bệnh không tiến triển trong 3 năm sau ghép. Các phác đồ hóa trị bước hai thường được dùng bao gồm R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE và R-GDP. Tuy nhiên, hiện chưa có bằng chứng chắc chắn phác đồ nào ưu việt hơn.

Tại BV Chợ Rẫy và BV Truyền máu Huyết học, phác đồ hóa trị cho DLBCL tái phát hoặc kháng trị chưa đồng nhất. Hiện nay, chưa có khảo sát riêng biệt về DLBCL tái phát hoặc kháng trị. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá đáp ứng điều trị ở DLBCL tái phát hoặc kháng trị và biến chứng khi điều trị, góp phần giúp lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp và tiên lượng bệnh.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** 104 người bệnh (≥18 tuổi) được chẩn đoán DLBCL tái phát hoặc kháng trị tại BV Truyền máu huyết học và khoa Huyết học BV Chợ Rẫy từ tháng 1/2014 đến tháng 4/2022. Thời gian kết thúc theo dõi đến tháng 7/2022.

**2.2. Thiết kế nghiên cứu:** Hồi cứu và tiền cứu, mô tả hàng loạt ca.

**2.3. Một số định nghĩa:** Tiêu chuẩn tái

phát và kháng trị: theo tiêu chuẩn đáp ứng của International Working Group đối với ULKH năm 2007[1].

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm bệnh nhân.** Từ 1/2014 đến 4/2022, tại BV Chợ Rẫy và BV Truyền máu huyết học, chúng tôi ghi nhận 104 BN DLBCL tái phát hoặc kháng trị với 47,1% trường hợp kháng trị và 52,9% trường hợp tái phát. Trong đó, 25% BN tái phát sớm và 27,9% BN tái phát muộn.

Bảng 1 mô tả đặc điểm BN. Tuổi trung bình là 51,29 ± 14,678, tuổi nhỏ nhất là 18, lớn nhất là 77; tỉ số nữ: nam là 1:1.38. Có 33,6% trường hợp có bệnh mạn tính kèm theo. Tổn thương tại hạch kèm ngoài hạch chiếm tỉ lệ cao nhất lúc chẩn đoán ban đầu (63%) và lúc tái phát/kháng trị (49%); khối u bulky chiếm 21,2%. Chỉ số hoạt động cơ thể ECOG ≥2 chiếm 46,2%. Hb trung bình là 11,66±0,19 (g/dL), 6 BN thiếu máu mức độ nặng do u lympho xâm lấn tủy xương hoặc do u lympho đường tiêu hóa xuất huyết. Creatinin trung bình là 0,8±0,03 (mg/dL) với 8 trường hợp suy thận, do hạch hay u chèn ép, bệnh nền hoặc do hóa trị trước đó. Giai đoạn III-IV theo Ann Arbor chiếm hơn ¾ và tỉ lệ BN nhóm nguy cơ trung bình cao-cao theo IPI là 30,8%.

**Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân DLBCL tái phát hoặc kháng trị**

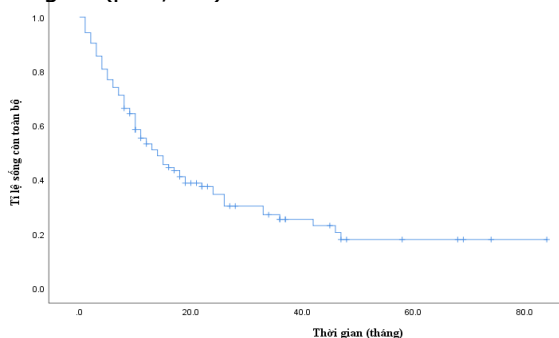
Đặc điểm	Bệnh nhân (N=104) (đơn vị: %)
Tuổi (năm) ≤ 60 tuổi	51,29±14,678 (18- 77) 71,2
Giới	
Nam	58
Nữ	42
Bệnh mạn tính kèm theo	33,6
Tình trạng bệnh	
Kháng trị	47,1
Tái phát sớm	25
Tái phát muộn	27,9
Đã từng tiếp xúc Rituximab	95,2
Thời gian trung bình tái phát (tháng)	19 ± 2,0
Vị trí tổn thương	
Tại hạch đơn thuần	37,5
Tại hạch kèm ngoài hạch	49
Ngoài hạch đơn thuần	13,5
Bulky	21,2
Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG	
0-1	53,8
≥2	46,2
Đặc điểm sinh học tại	

thời điểm tái phát Hemoglobin (g/dL)	13,78±1,3
Số lượng bạch cầu hạt (K/ $\mu$ L)	4,88±0,67
Số lượng tiểu cầu (K/ $\mu$ L)	280±11
LDH (U/L)	596,1±59,2
$\beta$ 2-microglobulin ( $\mu$ g/L)	2733,36±125,31
Giải phẫu bệnh DLBCL không trung tâm mằm	75,6
DLBCL trung tâm mầm U lympho nang chuyển dạng DLBCL	12,5 1,9
Giai đoạn bệnh theo Ann Arbor I-II	23
III-IV	67
Phân nhóm nguy cơ theo IPI	
Thấp-trung bình thấp	45,2
Trung bình cao-cao	54,8
Các phác đồ điều trị	
ICE±R	60,6
DHAP±R	8,7
ESHAP±R	13,4
GDP±R	13,4
RB	11,5
Có ghép tế bào gốc	18,3

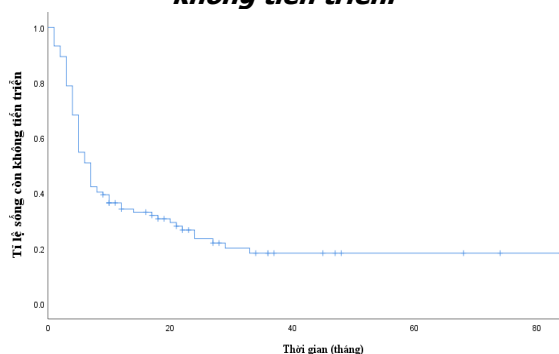
**3.2. Đáp ứng điều trị.** Tỷ lệ BN đạt đáp ứng giữa liệu trình là 63,5%. Tỷ lệ BN đạt CR cuối liệu trình là 45,8%, tỷ lệ này cao hơn ở nhóm tái phát muộn so với nhóm tái phát sớm/kháng trị (64% và 38%,  $p=0,029$ ). Ở nhóm BN hóa trị kèm GTBG, tỷ lệ CR đạt 73,7%, cao hơn nhóm không GTBG (51,1%) với  $p=0,092$ . Tại thời điểm giữa liệu trình, tỷ lệ đáp ứng với ICE±R, ESHAP±R, RB, GDP±R và DHAP±R lần lượt là 78,4%, 75%, 75%, 57,2% và 58,4% ( $p>0,05$ ). Tỷ lệ CR cuối liệu trình cũng khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các phác đồ.

PFS 6 tháng và 3 năm lần lượt là 51±4,9% và 18,3±4,4%. Thời gian sống còn toàn bộ trung bình là 27,3 ± 3,3 tháng. OS 3 năm là 25,4±4,9%. PFS 3 năm của nhóm tái phát sớm/kháng trị là 11,9%, thấp hơn nhóm tái phát muộn (30,2%) với  $p=0,052$ . OS 3 năm của nhóm tái phát sớm/kháng trị là 17,5±5,5%, thấp hơn nhóm tái phát muộn (41,9±9,5) với  $p=0,063$ . PFS 3 năm của nhóm GTBG với nhóm không GTBG lần lượt là 49,7% và 38,5%;  $p=0,122$ . OS 3 năm của nhóm GTBG với nhóm không ghép lần lượt là 50,2% và 35,7%;  $p=0,039$ . PFS 1 năm của nhóm người bệnh hóa trị ICE±R, DHAP±R, ESHAP±R, GDP±R và RB lần lượt là 45,2%, 28,6%, 25%, 21,4% và 8,3%;  $p>0,05$ . OS 2

năm của nhóm người bệnh hóa ICE±R, DHAP±R, ESHAP±R, GDP±R và RB (OS 2 năm) lần lượt là 38,5%, 19%, 48,6% và 35,7% và 8,3%. Sự khác biệt OS giữa RB và các phác đồ khác có ý nghĩa thống kê ( $p=0,011$ ).



**Biểu đồ 1: Đường biểu diễn tỉ lệ sống còn không tiến triển.**



**Biểu đồ 2: Đường biểu diễn tỉ lệ sống còn toàn bộ**

Trong thời gian theo dõi khi hóa trị, biến cố bất lợi huyết học chủ yếu trên BCH và hồng cầu; gần như tất cả BN có biến chứng thiếu máu và 33,6% BN cần truyền hồng cầu lắng. 69,2% BN có giảm bạch cầu hạt sau hóa trị, trong đó hơn một nửa BN giảm BCH mức độ 4. Hơn một nửa BN có biến chứng giảm tiểu cầu, trong đó mức độ 4 chiếm tỷ lệ cao (31,7%). Tỷ lệ tử vong liên quan điều trị chiếm 28,7% tổng số BN tử vong, trong đó 100% nguyên nhân tử vong do nhiễm trùng.

**Bảng 2: Mức độ các biến cố bất lợi theo CTCAE v5.0 (n=104, đơn vị: %)**

Mức độ	1	2	3	4
Thiếu máu	23,1	35,6	36,5	0
Giảm bạch cầu hạt	4,8	4,8	8,7	51
Giảm tiểu cầu	8,7	9,6	9,6	31,7
Tăng creatinin máu	3,8	10,6	2,9	0
Tăng bilirubin máu	2,9	1,9	2,9	0
Tăng AST/ALT	13,5	3,8	1,9	1
Giảm phân sắt tổng máu	0	0	0	0

Về biến chứng với phác đồ hóa trị, phác đồ RB ít có biến chứng thiếu máu độ 3 nhất so với

phác đồ khác (0%,  $p=0,003$ ). Giảm BCH độ 3-4 thường gặp với phác đồ ESHAP±R (91,7%) và GDP±R (71,4%) so với R-B (50%), ICE±R (52,5%), DHAP±R (57,1%); ( $p<0,05$ ). Giảm tiểu cầu độ 3-4 thường gặp nhất với ESHAP±R (83,3%) và DHAP±R (71,4%) so với các phác đồ

khác ( $p<0,001$ ). Nhu cầu truyền tiểu cầu cao nhất với DHAP±R (71,4%) và ESHAP±R (66,7%) so với các phác đồ khác ( $p<0,05$ ). Biến chứng tăng creatinin thường gặp nhất với DHAP±R (57,1%) và GDP±R (42,9%) so với phác đồ khác ( $p<0,05$ ).

**Bảng 3: Mức độ các biến cố bất lợi theo các phác đồ hóa trị (%)**

	ICE±R, n=59	DHAP±R, n=7	ESHAP±R, n=12	GDP±R, n=14	RB, n=12
Thiếu máu độ 3	47,5	28,6	16,7	42,9	0
Giảm bạch cầu hạt độ 3-4	52,5	57,1	91,7	71,4	50
Giảm tiểu cầu độ 3-4	38,9	71,4	83,3	14,3	25
Tăng creatinin máu	8,5	57,1	25	42,9	0
Tăng bilirubin máu	1,7	28,6	8,3	0	0
Tăng AST/ALT	23,7	42,9	25	7,1	0
Cần truyền hồng cầu lắng	40,7	28,6	33,3	28,6	8,3
Cần truyền tiểu cầu	28,2	71,4	66,7	14,3	8,3
Nhiễm trùng	33,9	57,1	41,7	50	50
Tử vong liên quan điều trị	18,6	0	0	28,6	50

Trong nghiên cứu có 21 BN tử vong có liên quan điều trị (20,2%). Các yếu tố có xu hướng liên quan đến tỉ lệ tử vong có liên quan điều trị gồm có: tuổi >55, ECOG >1 điểm, LDH tăng,  $\beta_2$ -microglobulin tăng, nhóm nguy cơ trung bình hoặc nguy cơ cao theo IPI, xâm lấn ngoài hạch, bệnh tái phát sớm, kháng trị, điều trị phác đồ ICE±R, GDP±R, RB, không dự phòng giảm BCH với peg-filgrastim hoặc filgrastim, nhiễm trùng trước hóa trị. Trong đó, chỉ yếu tố tuổi >55, ECOG >1 điểm, LDH tăng, điều trị phác đồ ICE±R, GDP±R, RB, không dự phòng giảm BCH với peg-filgrastim hoặc filgrastim và có nhiễm trùng trước hóa trị khác biệt có ý nghĩa thống kê.

#### IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và sinh học trong nghiên cứu khá tương đồng với các nghiên cứu khác thực hiện trên thế giới. Tuy nhiên, BN trong nghiên cứu chúng tôi có tổng trạng không tốt bằng và đa phần người bệnh trong nghiên cứu chúng tôi ở giai đoạn lan rộng và phân nhóm nguy cơ theo IPI trung bình cao – cao chiếm tỉ lệ cao. Nghiên cứu ghi nhận 25% BN tái phát sớm và 27,9% BN tái phát muộn và 47,1% BN kháng trị. Đặc điểm này khá tương đồng với nghiên cứu của Martín và cs, bao gồm 24,5% người bệnh tái phát sớm, 30,7% tái phát muộn, 44,8% kháng trị [7].

Nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ đáp ứng toàn bộ giữa liệu trình chung là 73,3%, trong đó tỉ lệ CR là 34,4%. Sau khi hoàn tất hóa trị, tỉ lệ CR là 45,8%. Mức độ đáp ứng hóa trị liệu này khá tương đồng với các nghiên cứu khác. Thí dụ như

theo nghiên cứu Gisselbrecht, điều trị R-ICE và R-DHAP cho tỉ lệ đáp ứng giữa liệu trình là 63,9% với tỉ lệ CR là 37,9% [2].

Khác với nghiên cứu của Philip và cs, tỉ lệ CR ở nhóm BN hóa trị kèm GTBG tự thân và nhóm không ghép khác biệt không có ý nghĩa thống kê (73,7% và 51,1%;  $p=0,092$ ) [3]. Kết quả này có thể do số lượng BN được GTBG tối còn hạn chế ( $n=19$ ). OS 3 năm của nhóm BN GTBG tự thân cao hơn nhóm không GTBG lần lượt là 50,2% và 35,7% ( $p=0,039$ ). Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ sống còn cao hơn ở nhóm bệnh được GTBG tự thân, phù hợp với các tác giả khác.

Tại thời điểm kết thúc điều trị, tỉ lệ CR, PFS và OS tương đương giữa các phác đồ hóa trị cường độ cao, tương tự với nghiên cứu của Gisselbrecht, Crump [2, 5]. Những BN điều trị RB trong nghiên cứu chúng tôi có tỉ lệ sống còn thấp hơn nhóm BN hóa trị cường độ cao, với PFS 1 năm và OS 1 năm lần lượt là 8,3% và 25% và trung vị PFS là 5 tháng. Theo Ohmachi, BN điều trị RB có PFS trung vị chỉ đạt 6,7 tháng [8]. Bước đầu các kết quả này đã gợi ý nhóm BN không đủ điều kiện hóa trị cường độ cao và GTBG có tiên lượng xấu.

PFS 3 năm của nhóm tái phát sớm/kháng trị và nhóm tái phát muộn lần lượt là 11,9% và 30,2% ( $p=0,052$ ). OS 3 năm của nhóm tái phát sớm/kháng trị và nhóm tái phát muộn lần lượt là 17,5% và 41,9% ( $p=0,063$ ). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của Gisselbrecht và Van Imhoff; tuy nhiên các khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê, có thể do cỡ mẫu nghiên cứu chúng tôi còn hạn chế so với các nghiên cứu trên.

Trong nghiên cứu chúng tôi, biến chứng huyết học nặng hơn khi điều trị DHAP ± R và ESHAP ± R so với R-ICE, tương tự kết quả nghiên cứu của Gisselbrecht; biến chứng huyết học độ 3-4 nặng hơn với phác đồ R-DHAP so với R-ICE và nhiều người bệnh cần truyền tiểu cầu hơn (57% với RDHAP và 35% với R-ICE). Tổng tỉ lệ biến chứng huyết học độ 3-4 và tỉ lệ cần truyền máu của BN trong từng phác đồ trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu trên thế giới; điều này có thể do tỉ lệ BN tổng trạng kém, giai đoạn muộn và điểm IPI cao trong nghiên cứu chúng tôi cao.

Biến chứng tăng creatinin thường gặp nhất với DHAP±R (57,1%) và GDP±R (42,9%) so với phác đồ khác ( $p < 0,05$ ). Đối với phác đồ DHAP±R, tổng tỉ lệ biến chứng tăng creatinin trong nghiên cứu cao hơn tác giả Press và cs (18% BN điều trị RDHAP tăng creatinin nhẹ ( $< 2\text{mg/dL}$ ), 6% BN biến chứng mức độ nặng cần chạy thận nhân tạo). Điều này có thể do chúng tôi dùng phân độ theo CTCAE v5.0, khác với phân độ trong nghiên cứu của Press. Khi xét về mức độ nặng, chỉ 1 BN mắc độ 3 và không BN nào độ 4, thấp hơn nghiên cứu của Press và cs[4]. Phác đồ GDP±R ghi nhận tỉ lệ cao mắc suy thận hơn nghiên cứu khác, điều này có thể do nhóm BN điều trị GDP±R đa phần lớn tuổi và nhiều bệnh nền, dẫn tới tỉ lệ độc thận cao hơn và cần cỡ mẫu lớn hơn để khảo sát.

Các yếu tố có liên quan đến tỉ lệ tử vong có liên quan điều trị gồm có: tuổi  $> 55$ , ECOG  $> 1$  điểm, LDH tăng, điều trị phác đồ ICE±R, GDP±R, RB, không dự phòng giảm BCH với peg-filgrastim hoặc filgrastim và có nhiễm trùng trước hóa trị. BN lớn tuổi và bệnh nền làm tăng nguy cơ độc tính huyết học, sốt giảm BCH dẫn đến tăng tỉ lệ tử vong, thời gian nằm viện, chi phí, trì hoãn chu kỳ hóa trị tiếp theo. Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung bướu Châu Âu (EORTC) khuyến cáo phác đồ hóa trị có nguy cơ sốt giảm BCH  $\geq 20\%$  nên sử dụng yếu tố tăng trưởng BCH[6]. Trong bối cảnh phác đồ cường độ cao có lợi ích sống còn như ở DLBCL tái phát kháng trị, nên dự phòng yếu tố tăng trưởng BCH để tránh giảm liều hóa trị và đảm bảo an toàn cho người bệnh. Bên cạnh đó, cần kiểm soát tốt nhiễm trùng trước hóa trị tránh nguy cơ bùng phát lại nhiễm trùng. Phác đồ ICE±R, GDP±R, RB có liên quan tăng tử vong hơn ESHAP±R, DHAP±R trong nghiên cứu chúng tôi, có thể do đa phần phác đồ ICE±R, GDP±R, RB được hóa trị ngoại trú, quá trình

theo dõi chưa sát cũng như tâm lý chủ quan của một phần BN, dẫn đến tỉ lệ tử vong cao hơn các phác đồ hóa trị nội viện. Do đó, cần theo dõi sát BN hơn, tư vấn và dặn dò BN hiểu kỹ hơn về biến chứng và cần nghiên cứu cỡ mẫu rộng và đặc điểm BN tương đồng hơn để có thể so sánh.

## V. KẾT LUẬN

Việc điều trị DLBCL tái phát hoặc kháng trị cho những kết quả khả quan, đặc biệt ở nhóm người bệnh được điều trị hóa trị kết hợp GTBG tự thân. Nhóm người bệnh tái phát muộn có tỉ lệ CR và OS cao hơn nhóm tái phát sớm và kháng trị. Tuy nhiên, tỉ lệ biến chứng huyết học và nhiễm trùng sau hóa trị khá cao do đó cần dự phòng giảm bạch cầu hạt và theo dõi chặt chẽ, phát hiện sớm, điều trị kịp thời biến chứng nhiễm trùng sau giảm bạch cầu hạt do hóa trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cheson, B. D., et al.** (2007), "Revised response criteria for malignant lymphoma", *J Clin Oncol.* 25(5), pp. 579-86.
2. **Gisselbrecht, C., et al.** (2010), "Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era", *J Clin Oncol.* 28(27), pp. 4184-90.
3. **Philip, T., et al.** (1995), "Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma", *N Engl J Med.* 333(23), pp. 1540-5.
4. **Press, O. W., et al.** (1991), "Treatment of relapsed non-Hodgkin's lymphomas with dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin before marrow transplantation", *Journal of Clinical Oncology.* 9(3), pp. 423-431.
5. **Crump, M., et al.** (2014), "Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12", *J Clin Oncol.* 32(31), pp. 3490-6.
6. **Kluin-Nelemans, H. C., et al.** (2001), "Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study", *J Natl Cancer Inst.* 93(1), pp. 22-30.
7. **Martín, A., et al.** (2008), "R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study", *Haematologica.* 93(12), pp. 1829-36.
8. **Ohmachi, K., et al.** (2013), "Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma", *J Clin Oncol.* 31(17), pp. 2103-9.