

tìm hiểu nhiều hơn về tự kỷ và áp dụng nhiều phương pháp giáo dục, chăm sóc tiên tiến. Can thiệp sớm trong 5 năm đầu có thể làm tăng chất lượng cuộc sống cho trẻ và gia đình trẻ, giúp trẻ tăng khả năng hòa nhập với xã hội. Cần có thêm nhiều nghiên cứu và các phương pháp tiếp cận mới để cải thiện tình trạng răng miệng cho trẻ tự kỷ.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Hoàng Việt (2013).** Nhận xét thực trạng sâu răng, viêm lợi của trẻ mắc bệnh tự kỷ tại trường mầm non Newstar năm 2012, Luận án tốt nghiệp đại học, Trường đại học Y Hà Nội.
2. **Nguyễn Thị Hương Giang, Trần Thu Hà (2008).** Nghiên cứu xa thể mắc và một số đặc điểm dịch tễ học của trẻ tự kỷ điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương giai đoạn 2000- 2007, Y học thực hành, 4, tr 104-107.
3. **Baird G., Charman T. et al. (2000).** A Screening

instrument for autism at 18 months of age: A 6-years follow-up study. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 39, pp. 694 – 702.

4. **Centers for Disease Control and Prevention (2010).** Prevalence of the Autism Spectrum Disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 2006. Surveillance Summaries. 59(30); pp. 956.
5. **Kim Y. S., Leventhal B. et al. (2011).** Prevalence of Autism Spectrum Disorder in a total population sample. The American Journal of Psychiatry. 168, pp. 904 – 912.
6. **Mohamed Abdullah Jaber (2011),** Dental caries experience, oral health status and treatment needs of dental patients with autism, Journal of applied dental science, no.3.
7. **Shyama M (2001).** Dental caries experience of disable children and young adult in Kuwait. Community dental health,18, p. 181 – 186.

## ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN LYMPHOMA THỂ NANG VỚI PHÁC ĐỒ CÓ RITUXIMAB SAU 7 NĂM TẠI KHOA HUYẾT HỌC BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Lê Thị Phương Thảo<sup>1,2</sup>, Lê Hoàng Oanh<sup>2</sup>

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh nhân lymphoma thể nang với phác đồ có Rituximab tại khoa Huyết học – Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01 năm 2014 đến tháng 7 năm 2021. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, tiến cứu và hồi cứu loạt ca nhóm bệnh nhân lymphoma thể nang có CD20 (+) được chẩn đoán và điều trị theo phác đồ có Rituximab tại Khoa Huyết Học -Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/2014 đến tháng 07/2021. **Kết quả:** Qua nghiên cứu 54 bệnh nhân lymphoma thể nang, bước đầu chúng tôi ghi nhận được các kết quả như sau: độ tuổi trung bình của bệnh nhân (BN) là 54 tuổi (từ 26 – 83 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 1:1,08. Phần lớn bệnh nhân nhập viện ở giai đoạn trẻ, (giai đoạn III-IV - 72,2%). Phân nhóm nguy cơ theo chỉ số tiên lượng quốc tế FLIPI: nhóm nguy cơ thấp, trung bình, cao theo thứ tự lần lượt là 22,2%, 29,6% và 48,1%. Bệnh nhân có triệu chứng B chiếm 59,3%. Bệnh biểu hiện chủ yếu tại hạch (72,2%), lách (25,9%), xâm lấn tủy (20,4%), và tại các cơ quan khác: tá tràng, ruột non, ruột già, hốc mắt. Tất cả các bệnh nhân đều được điều trị với các phác đồ kết hợp Rituximab bao gồm RCHOP (72,2%), RB (20,4%), RCVP (3,7%) và Rituximab đơn

trị (3,7%). Tỷ lệ đáp ứng chung 98,1% (đáp ứng hoàn toàn - CR là 79,6%, đáp ứng một phần - PR là 18,5%). Thời gian sống còn trung bình là 71,5 tháng  $\pm$  4,3 tháng. Xác suất sống còn toàn bộ 7 năm là 73,3%  $\pm$  8,1%. Thời gian sống còn không bệnh tiến triển trung bình là 34,4 tháng (4 tháng – 84 tháng). Xác suất sống còn không bệnh tiến triển 7 năm là 49,1%  $\pm$  1,19%. **Kết luận:** Qua nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận điều trị bệnh nhân Lymphoma thể nang với phác đồ có Rituximab đạt tỷ lệ đáp ứng cao.

**Từ khóa:** lymphoma thể nang, rituximab

#### SUMMARY

#### EVALUATE THE EFFICACY OF FOLLICULAR LYMPHOMA PATIENTS WITH RITUXIMAB-CONTAINING REGIMEN AFTER 7 YEARS AT THE DEPARTMENT OF HEMATOLOGY, - CHO RAY HOSPITAL

**Objectives:** To evaluate the treatment effect of follicular lymphoma patients with rituximab-containing regimen at the Department of Hematology, Cho Ray Hospital from 2014 to 2021. **Subjects and methods:** Descriptive, prospective, and retrospective study of a series of CD20 (+) follicular lymphoma patients diagnosed and treated according to rituximab-containing regimens at the Department of Hematology - Chong Hospital from January 2014 to July 2021. **Results:** Through the study of 54 patients with follicular lymphoma, we initially recorded the following results: the mean age of the patient was 54 years old (from 26 to 83 years old). Male/Female ratio: 1:1.08. The majority of patients hospitalized in the late stage of disease (stage III-IV - 72,2%). Classification of risk

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

<sup>2</sup>Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Phương Thảo

Email: dr.phuongthao3012@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.5.2021

Ngày phản biện khoa học: 8.7.2021

Ngày duyệt bài: 16.7.2021

according to FLIPI: low, medium, and high-risk groups are 22,2%, 29,6%, and 48,1%, respectively. Patients with B symptoms accounted for 59,3%. The disease manifests mainly in the lymph nodes (72,2%), the spleen (25,9%), marrow invasion (20,4%), and in other organs: duodenum, small intestine, large intestine, cavity ophthalmic. All patients were treated with rituximab-containing regimen including RCHOP (72,2%), RB (20,4%), RCVP (3,7%) and Rituximab monotherapy (3,7%). Overall response rate was 98,1% (complete response - CR was 79,6%, partial response - PR was 18,5%). The mean overall survival time was 71,5 months  $\pm$  4,3 months. The 7-year overall survival probability is 73,3 %  $\pm$  8,1%. The mean progression-free survival was 34,4 months (4 months - 84 months). The probability of 7-year progression-free survival was 49,1%  $\pm$  1,19%.

**Conclusion:** The treatment of follicular lymphoma patients with rituximab-containing regimen achieved a high response rate.

**Key words:** follicular lymphoma, rituximab

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphoma không Hodgkin (LKH) là một trong 10 loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Ước tính có khoảng 47,200 trường hợp mới mắc và 19,970 trường hợp tử vong do LKH theo thống kê của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ vào năm 2019[7]. Trong LKH, lymphoma thể nang chiếm tỉ lệ xấp xỉ khoảng 35%, thường gặp thứ hai sau lymphoma tế bào B lớn lan tỏa và chiếm 70% nhóm lymphoma diễn tiến chậm[2],[4].

Lymphoma thể nang được xem là "bệnh không thể chữa khỏi", tuy nhiên bệnh có tiên lượng khá tốt với thời gian sống còn toàn bộ trung bình đến hơn 10 năm, đặc biệt sau sự ra đời của Rituximab – kháng thể đơn dòng kháng CD 20. Ở giai đoạn tiến triển, mật độ bướu cao, vai trò rituximab đã cải thiện đáng kể kết cục điều trị, duy trì rituximab sau khi đạt đáp ứng giúp ổn định bệnh lâu dài[5].

Tại bệnh viện Chợ Rẫy, nhờ các phương tiện chẩn đoán dần hoàn thiện cùng với sự triển khai sử dụng Rituximab tại bệnh viện Chợ Rẫy năm 2005 dựa trên Hướng dẫn điều trị theo Mạng lưới ung thư quốc gia toàn diện (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) và Phác đồ điều trị theo Cơ quan ung thư British Columbia (BC Cancer Agency – BCCA) đã giúp việc điều trị và quản lý bệnh nhân lymphoma thể nang ngày càng toàn diện hơn.

Nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, chúng tôi tiến hành nghiên cứu "Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh nhân Lymphoma thể nang với phác đồ có rituximab sau 7 năm tại Khoa Huyết học Bệnh viện Chợ Rẫy" với ba mục tiêu sau đây:

**Mục tiêu:** 1. Khảo sát tỉ lệ đáp ứng điều trị theo phác đồ có Rituximab ở bệnh nhân

*lymphoma thể nang.*

2. Khảo sát tỉ lệ sống còn toàn bộ 7 năm, tỉ lệ bệnh không tiến triển 7 năm của bệnh nhân lymphoma thể nang điều trị theo phác đồ có Rituximab.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Bệnh nhân lymphoma thể nang có CD20 (+) được chẩn đoán xác định dựa vào kết quả giải phẫu bệnh và nhuộm hóa mô miễn dịch, điều trị theo phác đồ có Rituximab tại Khoa Huyết Học - Bệnh viện Chợ Rẫy trong khoảng thời gian từ tháng 01/2014 đến tháng 07/2021.

**Tiêu chuẩn nhận vào:** Bệnh nhân lymphoma thể nang có CD20(+) được chẩn đoán xác định dựa vào kết quả giải phẫu bệnh và nhuộm hóa mô miễn dịch. Bệnh mới chẩn đoán chưa điều trị đặc hiệu. Bệnh nhân đồng ý điều trị theo phác đồ có Rituximab tại Khoa Huyết Học - Bệnh viện Chợ Rẫy trong khoảng thời gian từ tháng 01/2014 đến tháng 07/2021. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Hồ sơ thất lạc các thông tin lâm sàng, sinh học quan trọng cần ghi nhận. Suy tim ứ huyết hay chức năng thất trái kém, LVEF <45%. Bệnh nội khoa, ngoại khoa nặng kèm theo không thể điều trị.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: cứu mô tả, tiến cứu và hồi cứu loạt ca.

Biến số nghiên cứu: Trong nghiên cứu này, đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng Lugano cho Lymphoma không Hodgkin[1] gồm 4 mức độ: đáp ứng hoàn toàn (CR), đáp ứng một phần (PR), bệnh ổn định (SD) và bệnh tiến triển (PD). Ngoài ra chúng tôi cũng thu thập các số liệu về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng trong quá trình điều trị của bệnh nhân từ hồ sơ bệnh án.

**Xử lý thống kê:** Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ %. Khảo sát thời gian sống còn bằng phương pháp Kaplan-Meier.

Thời gian kết thúc nghiên cứu: 31/7/2021.

BN sau khi nhập viện được khám lâm sàng, sinh thiết hạch hay tổn thương ngoài hạch để xác định loại mô học chẩn đoán bệnh.

Phân loại nhóm nguy cơ theo FLIPI; Điều trị theo hướng dẫn NCCN và phác đồ BCCA.

**Phác đồ điều trị:** RCHOP tiêu chuẩn mỗi 21 ngày, điều trị 6-8 chu kì: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, N1, IV. Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, N1, IV. Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>, N1, IV. Vincristine

1.4 mg/m<sup>2</sup>, N1, IV. Prednisone 45 mg/m<sup>2</sup>, N1-5, PO  
**RB:** 6 chu kì Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, N1, IV.  
 Bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup>, N1-N2, IV

**RCVP:** Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, N1, IV.  
 Cyclophosphamide 1000 mg/m<sup>2</sup>, N1, IV.  
 Vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup>, N1, IV. Prednisone 100 mg/ngày, N1-5, PO.

**Rituximab đơn độc:** Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/ tuần x 4 chu kì.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

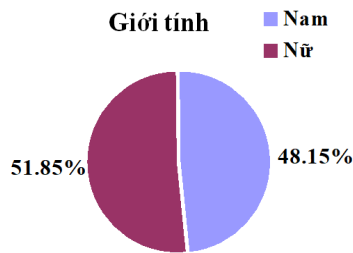
**3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu.** Qua 7 năm, chúng tôi có 54 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, kết quả nghiên cứu được trình bày sau đây:

**3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới**

**Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi**

		n = 54	Tỉ lệ %
<b>Tuổi</b>	≤ 60 tuổi	42	77.8
	> 60 tuổi	12	22.2
Tuổi trung bình		53,41 ± 11,6 (26 – 83 tuổi)	

**Nhận xét:** Tuổi trung bình khi chẩn đoán bệnh là 53,41 tuổi, nhỏ nhất là 26 tuổi, lớn nhất là 83 tuổi. Nhóm tuổi ≤ 60 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất 77.8%.



**Biểu đồ 3.1:** Đặc điểm về giới

**Nhận xét:** Tỉ lệ nam:nữ = 1:1.08

**3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

**Bảng 3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

**Bảng 3.4. Tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng hóa trị giữa đợt**

Đáp ứng hóa trị	Phác đồ điều trị n(%)				Tổng n(%)
	RCHOP	RB	RCVP	R	
CR	23 (59)	8 (72,7)	1 (50)	0	32 (59,2)
PR	12 (30,8)	2 (18,2)	1 (50)	1 (50)	16 (29,6)
SD	4 (10,2)	1 (9,1)	0	1 (50)	6 (11,2)
PD	0	0	0	0	0
<b>Tổng</b>	<b>39</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>54</b>

**Bảng 3.5. Tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng hóa trị cuối đợt**

Đáp ứng hóa trị	Phác đồ điều trị n(%)				Tổng n(%)
	RCHOP	RB	RCVP	R	
CR	30 (76,9)	10 (90,9)	2 (100)	1 (50)	43 (79,6)
PR	8 (20,5)	1 (9,1)	0	1 (50)	10 (18,5)
SD	0	0	0	0	0
PD	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,9)
<b>Tổng</b>	<b>39</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>54</b>

**Nhận xét:** Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn chung 79.6%, đáp ứng một phần 18.5%, đáp ứng toàn bộ đạt 98.1%. Tất cả các phác đồ có Rituximab đều cho tỉ lệ đạt đáp ứng cao.

Triệu chứng lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán	<b>Hạch to</b>		
	<b>39</b>	<b>72.2</b>	
	Lách to	14	25.9
Triệu chứng xâm lấn cơ quan khác			
	Xâm lấn tủy	11	20.4
Triệu chứng B	Có	32	59.3
	Grad 1	19	35.2
	Grad 2	31	57.4
	Grad 3a	4	7.4
	Grad 3b	0	0.0
Giải phẫu bệnh	1	2	3.7
	2	13	24.1
	3	22	40.7
	4	17	31.5
Giai đoạn bệnh	Thấp	12	22.2
	Trung bình	9	16.7
	Cao	33	61.1
Nhóm nguy cơ theo FLIPI			

**Nhận xét:** Bệnh biểu hiện nhiều nhất ở hạch (72,2%), lách (25,9%), ít nhất ở các cơ quan khác (24,1%) gồm tá tràng (1BN), ruột non (2BN), ruột già (1BN), hốc mắt (3BN). Triệu chứng B là 59,3%. Mô học grad 2 chiếm tỉ lệ cao nhất (57,4%). Đa số bệnh nhân phát hiện ở giai đoạn trẻ, giai đoạn III-IV chiếm 72.2%. Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao chiếm tỉ lệ cao nhất (61,1%)

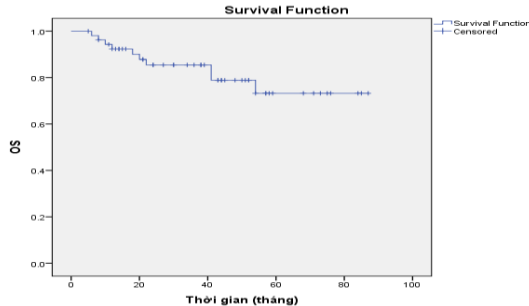
**3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị bệnh nhân Lymphoma thể nang**

**Bảng 3.3. Phác đồ điều trị Rituximab**

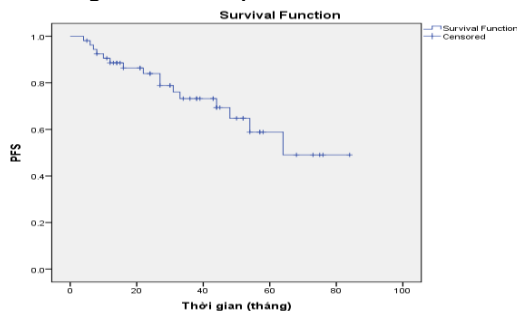
Phác đồ điều trị ban đầu	n = 54		Tỉ lệ %
	n	Tỉ lệ %	
<b>RCHOP</b>	39	72.2	
<b>RB</b>	11	20.4	
<b>RCVP</b>	2	3.7	
<b>R</b>	2	3.7	

**Nhận xét:** Đối với các phác đồ điều trị ban đầu, phác đồ RCHOP được sử dụng nhiều nhất (72.2%).

### 3.3. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 7 năm, tỷ lệ bệnh không tiến triển 7 năm của bệnh nhân Lymphoma thể nang điều trị với phác đồ có Rituximab



**Biểu đồ 3.2.** Xác suất sống còn toàn bộ 7 năm  
**Nhận xét:** Trung vị thời gian theo dõi là 38.5 tháng (5 tháng – 87 tháng). Trung vị thời gian sống còn 7 năm chưa tính được. Thời gian sống còn trung bình là 71.5 tháng  $\pm$  4.3 tháng. Xác suất sống còn toàn bộ 7 năm là 73.3 %  $\pm$  8.1%.



**Biểu đồ 3.3.** Xác suất sống bệnh không tiến triển 7 năm

**Nhận xét:** Trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển 7 năm chưa tính được. Thời gian sống còn không bệnh tiến triển trung bình là 34.4 tháng (4 tháng – 84 tháng). Xác suất sống còn không bệnh tiến triển 7 năm là 49.1%  $\pm$  1.19%.

### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều được điều trị với các phác đồ kết hợp Rituximab bao gồm RCHOP (72.2%), RB (20.4%), RCVP (3.7%) và Rituximab đơn trị (3.7%). Tỷ lệ đáp ứng chung trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các tác giả khác, bao gồm tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 98.1% (đáp ứng hoàn toàn - CR là 79.6%, đáp ứng một phần - PR là 18.5%). Trong nghiên cứu của tác giả Phạm Minh Châu, tỷ lệ này là 93% [8], theo tác giả Schulz là 87%[6]. Thời gian sống còn trung bình là 71.5 tháng  $\pm$  4.3 tháng. Xác suất sống còn toàn bộ 7 năm là 73.3 %  $\pm$  8.1%. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của tác giả Phạm Minh

Châu là 85,3  $\pm$  3,9%[8]. Thời gian sống không bệnh tiến triển trung bình là 34.4 tháng (4 tháng – 84 tháng). Xác suất sống không bệnh tiến triển 7 năm là 49.1%  $\pm$  1.19%, kết quả này thấp hơn nghiên cứu của tác giả Phạm Minh Châu là 71,6  $\pm$  4,1%[8] và tác giả Salles là 74,9%[3].

Qua các nghiên cứu trên thế giới và trong ước cho thấy lợi ích của việc thêm rituximab vào hóa trị liệu kết hợp để điều trị ban đầu lymphoma thể nang giúp cải thiện đáng kể về tỷ lệ đáp ứng, thời gian kiểm soát bệnh, thời gian sống còn toàn bộ[6],[8]. Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế là nghiên cứu hồi cứu dựa trên hồ sơ bệnh án do đó một số biến số có thể không được thu thập đầy đủ, nghiên cứu cỡ mẫu nhỏ, đơn trung tâm. Do vậy cần tiến hành nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, đa trung tâm, so sánh hiệu quả của các phác đồ khác nhau.

### V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận điều trị bệnh nhân Lymphoma thể nang với phác đồ có Rituximab đạt tỷ lệ đáp ứng cao.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cheson B. D., Fisher R. I., Barrington S. F., et al. (2014). "Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification". J Clin Oncol, 32 (27), 3059-68.
2. Morton L. M., Wang S. S., Devesa S. S., et al. (2006). "Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001". Blood, 107 (1), 265-76.
3. Salles G., Seymour J. F., Offner F., et al. (2011). "Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial". Lancet, 377 (9759), 42-51.
4. Sant M., Allemani C., Tereanu C., et al. (2010). "Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project". Blood, 116 (19), 3724-34.
5. Sarkozy C., Maurer M. J., Link B. K., et al. (2019). "Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts". J Clin Oncol, 37 (2), 144-152.
6. Schulz H., Bohlius J. F., Trelle S., et al. (2007). "Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis". J Natl Cancer Inst, 99 (9), 706-14.
7. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. (2019). "Cancer statistics, 2019". CA Cancer J Clin, 69 (1), 7-34.
8. Phan Minh Châu Lưu Hùng Vũ, Phạm Xuân Dũng (2018). "Khảo sát tình hình điều trị Lymphoma nang tại bệnh viện Ung bướu TPHCM". Tạp chí Ung thư học, 101-107.