

NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B TÁI PHÁT BẰNG PHÁC ĐỒ GDP

Nguyễn Văn Hưng^{1,✉}, Nguyễn Tuấn Tùng¹, Phạm Quang Vinh²

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Hà Nội

Phác đồ GDP (Giemcitabine, Cisplatin, Dexamethazole) được nhiều quốc gia sử dụng để điều trị ULAKH tái phát/dai dẳng. Nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ GDP ở bệnh nhân ULAKH tế bào B tái phát và tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến điều trị. 61 bệnh nhân ULAKH tế bào B tái phát được lựa chọn nghiên cứu theo phương pháp can thiệp lâm sàng. Tỷ lệ đáp ứng tổng là 77,0%, đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) 28/61 (45,9%), đáp ứng một phần (ĐUMP) 19/61 (31,1%). Thời điểm 5 năm, tỷ lệ sống thêm không tiến triển (PFS) và sống thêm toàn bộ (OS) là: 21,6% và 41,6%. Thử DLBCL: LDH bình thường, đạt ĐUHT, BCl6 (+), không có biểu hiện gen kép trên nhuộm hóa mô miễn dịch (MYC và BCL2/BCI6) có PFS và OS dài hơn so với nhóm LDH cao, đạt ĐUMP, BCl6 (-), biểu hiện gen kép, sự khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhóm bệnh nhân có BCl6 (+) làm giảm nguy cơ tái phát, tử vong so với nhóm BCl6 (-) là 0,22 và 0,261 lần. Nhóm LDH cao nguy cơ tử vong tăng 3,826 lần. Nhóm đạt ĐUHT giảm nguy cơ tử vong so với nhóm ĐUMP 0,35 lần.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin, phác đồ GDP

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

ULAKH là nhóm bệnh lý ác tính của tổ chức lympho, luôn nằm trong 10 loại ung thư hàng đầu hay gặp. Năm 2018, theo tính toán của GLOBOCAN tỷ lệ mắc mới và tử vong là 19,4/100.000 dân và 5,7/100.000 dân, ở Việt Nam số ca mắc mới và tử vong là 3508 và 2137 ca¹. Từ trước tới nay đã có nhiều cách phân loại bệnh. Năm 2001, Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTGG) thống nhất bảng phân loại ULAKH, bảng này được cập nhật lại năm 2008 và 2016.² Nhờ vào sự tiến bộ trong phân loại ULAKH mà 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 trong điều

trị ULAKH tế bào B. 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. Đến giai đoạn này bệnh rất khó điều trị, tỷ lệ tử vong cao, thời gian sống thêm ngắn. Một số phác đồ cứu vớt thường được khuyến cáo sử dụng để điều trị ULAKH tái phát như DHAP, ICE, MINE...thường cho kết quả đáp ứng không cao, nhiều độc tính.^{3,4}

Giemcitabine là một thuốc chống ung thư có tên quốc tế là 2' - deoxy - 2', 2 diflouroctidine monohydrochride, được FDA phê duyệt vào năm 1996. Giemcitabin e có thể dùng đơn độc hoặc kết hợp với một số loại hóa chất khác. Trên thế giới, nhiều cơ sở điều trị sử dụng Giemcitabin kết hợp với Cisplastin và Dexamethazone (phác đồ GDP) điều trị cho ULAKH tái phát/dai dẳng và đạt được nhiều kết quả khả quan, độc tính thấp, giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân.^{4,5,6} Tại Việt Nam, Giemcitabine được sử dụng điều trị

Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Hưng,

Bệnh viện Bạch Mai

Email: Nguyenvanhungbm@gmail.com

Ngày nhận: 13/09/2020

Ngày được chấp nhận: 20/10/2020

trong một số bệnh ác tính như ung thư phổi; Tại Bệnh viện Bạch Mai, phác đồ GDP được đề xuất đưa vào điều trị cho nhóm ULAKH tái phát/kháng thuốc từ năm 2013. Nhằm mục đích đánh giá kết quả và sự an toàn của phác đồ này trên lâm sàng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: (1) Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ GDP điều trị bệnh u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tái phát tại Bệnh viện Bạch Mai. (2) Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Gồm 61 bệnh nhân ULAKH tế bào B tái phát điều trị bằng phác đồ GDP tại Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai từ 1/1/2013 đến 30/7/2020 đáp ứng các tiêu chuẩn.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán xác định ULKH tế bào B theo tiêu chuẩn của TCYTTC năm 2008, đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn của NCCN năm 2014. 2,7

- Không mắc các bệnh lý chống chỉ định điều trị bằng hóa trị liệu.

- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ: Bỏ dở điều trị, không tuân thủ theo liệu trình điều trị.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng có theo dõi dọc, kết hợp tiến cứu và hồi cứu.

Thời gian nghiên cứu: Từ 1/1/2013 đến

30/7/2020

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai.

Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu: Lấy mẫu thuận tiện, tối thiểu 30 mẫu.

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu: Tuổi, giới, toàn trạng, thể bệnh, giai đoạn bệnh, các yếu tố tiên lượng, thời gian tái phát, các đặc điểm về lâm sàng, cận lâm sàng.

- Chỉ tiêu về kết quả điều trị bằng phác đồ GDP ± Rituximab: Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng, ĐƯHT, ĐƯMP, tiến triển, tử vong sau 2 chu kỳ và khi kết thúc điều trị. Thời gian sống thêm, các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.

Quy trình nghiên cứu:

Khám lâm sàng: Đánh giá toàn trạng theo thang điểm của ECOG. Đo chiều cao, cân nặng, tính diện tích da. Khám lâm sàng để đánh giá các tổn thương.

Cận lâm sàng:

- Xét nghiệm huyết học, hóa sinh, vi sinh, nhuộm PAS+HE, hóa mô miễn dịch được thực hiện tại các khoa Hóa sinh, Huyết học, Vi sinh và Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Bạch Mai

- Chẩn đoán hình ảnh: Siêu âm, X quang, chụp CT scanner tại trung tâm Điện quang. Chụp PET – CT tại trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai.

Chẩn đoán giai đoạn bệnh: Theo bảng phân loại của Ann Arbor.

Phân nhóm tiên lượng: Theo chỉ số tiên lượng quốc tế - IPI.

Bảng 1. Phác đồ GDP ± R (Nếu có CD20 (+)), chu kỳ 21 ngày (từ 4 – 6 chu kỳ)

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Giemcitabin	1000/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1
Cisplastin	75 mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1
Dexamethazole	40 mg/ngày	Truyền tĩnh mạch	1 → 4
Rituximab	375 mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1

Đánh giá kết quả điều trị:

- Đánh giá kết quả điều trị chung: sau 2 chu kỳ và kết thúc điều trị, theo tiêu chuẩn của NCCN năm 2014.

- Theo dõi sau điều trị: Bệnh nhân được tái khám 1 tháng sau điều trị, sau đó khám lại 3 tháng một lần trong 2 năm, 6 tháng một lần trong các năm tiếp theo.

- Đánh giá thời gian sống thêm: Gọi điện thoại ghi nhận các thông tin hiện tại của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân đã tử vong ghi thời gian tử vong, nguyên nhân tử vong.

3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0. Các biến số định lượng được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm với 2 chữ số thập phân. 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 bệnh nhân. 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.

4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số 187/HĐĐĐĐHYHN, ký ngày 20 tháng 02 năm 2016. Nghiên cứu có sự tham gia tự nguyện của bệnh nhân, các thông tin cá nhân của bệnh nhân được đảm bảo bí mật. Kết quả nghiên cứu này chỉ mục đích phục vụ công tác điều trị, chăm sóc sức khỏe nhân dân.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tỷ lệ Nam/Nữ \approx 3/1; Tuổi trung bình là 55,9 \pm 13,2 (29 – 80)

Một số đặc điểm về điều trị và phân loại bệnh theo TCYTTG năm 2008: Tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ R-CHOP là: 91,8%. Tỷ lệ bệnh nhân tái phát trước 24 tháng là 59,0%.

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo thể bệnh

Thể bệnh	Thời điểm ban đầu		Thời điểm tái phát	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
DLBCL	35	57,4	36	59,0
SLL	10	16,4	7	11,5
FL	3	4,9	3	4,9
Mantle	6	9,8	9	14,8
Vùng rìa	3	4,9	3	4,9
Maltoma	2	3,3	2	3,3
Tương Bào	1	1,6	1	1,6
Lymphoplasmacytic	1	1,6	0	0,0
Tổng	61	100,0	61	100,0

Kết quả cho thấy, thể bệnh hay gặp nhất là DLBCL, chiếm tỷ lệ 59,0%. Dưới typ không tâm mầm (non -GCB) chiếm tỷ lệ 58,4%. Tỷ lệ chuyển thể mô bệnh học là 5/61 (8,2%), trong đó 2 bệnh nhân thể SLL chuyển sang thể DLBCL. Các thể: SLL, DLBCL, Lymphoplasmacytic mỗi thể có 1 bệnh nhân chuyển sang thể Mantle.

Một số đặc điểm khác của nhóm bệnh nhân nghiên cứu: Triệu chứng B chiếm tỷ lệ 75,9%, tỷ lệ xâm lấn tủy xương là 34,4%. Tỷ lệ bệnh nhân dương tính với các dấu ấn CD20, CD5, BCL2, BCL6 lần lượt là: 96,7%; 66,7%; 82,5% và 28,6%. Có 2 bệnh nhân âm tính với CD20 từ khi chẩn đoán ban đầu. Nhóm DLBCL, tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện đồng thời 2 gen trên nhuộm hóa mô miễn dịch (MYC + Bcl2/Bcl6) là 4/10, chiếm 40%; biểu hiện đồng thời 3 gen (MYC + Bcl2 + Bcl6) là 2/10.

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn bệnh và theo chỉ số IPI

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

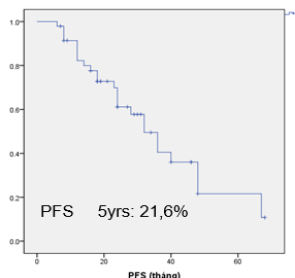
Kết quả cho thấy, giai đoạn IV chiếm tỷ lệ cao nhất là 77,0% sau đó đến giai đoạn III là 14,8%. 42/61 bệnh nhân có IPI là 3 điểm, chiếm tỷ lệ 68,9% sau đó đến IPI 2 điểm 21,3%.

2. Kết quả điều trị ULAKH tế bào B bằng phác đồ GDP ± R

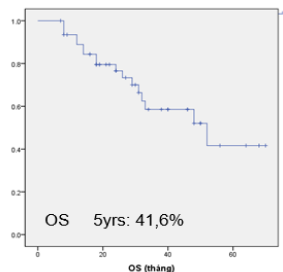
Bảng 4. Kết quả điều trị bằng phác đồ GDP sau 2 chu kỳ và kết thúc điều trị

Kết quả điều trị	Sau 2 chu kỳ		Kết thúc điều trị	
	N	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
ĐƯHT	19	31,1	28	45,9
ĐƯMP	28	45,9	19	31,1
Bệnh ổn định	7	11,5	Chuyển phác đồ điều trị	
Bệnh tiến triển	7	11,5		
Bệnh tiến triển và tử vong	2	3,3		
Tổng số	61	100,0	47	77,0

Kết quả cho thấy, sau 2 chu kỳ điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đạt ĐƯHT là: 31,1 %, đến khi kết thúc điều trị tỷ lệ này là 45,9%. Tỷ lệ bệnh nhân đạt ĐƯMP sau kết thúc điều trị là 31,1% (19 bệnh nhân). Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng với điều trị là 23,0%, có 2 bệnh nhân tiến triển và tử vong.



Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Thời gian sống thêm toàn bộ

Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ (n = 47)

Kết quả cho thấy, PFS và OS trung bình ước tính là: $36,2 \pm 3,7$ tháng (95% CI: 29,0 – 43,4) và $46,5 \pm 4,2$ tháng (95% CI: 38,2 – 54,7). Tại thời điểm 5 năm, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ ước tính là: 21,6% và 41,6%

3. Mối liên quan giữa yếu tố tiên lượng với kết quả điều trị

Phân tích đơn biến: Nhóm bệnh nhân thể DLBCL: Nồng độ LDH bình thường, đạt ĐƯHT, BCL6 (-), không có biểu hiện gen kép (MYC và BCL2/BCI6) có PFS và OS dài hơn so với nhóm LDH cao, đạt ĐƯMP, BCL6 (+), biểu hiện gen kép, sự khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Phân tích đa biến: Sử dụng phương trình hồi quy Cox để phân tích thời gian sống thêm của bệnh nhân liên quan đến một số yếu tố tiên lượng.

Bảng 5. Các biến có giá trị dự báo thời gian sống thêm

Yếu tố	Hệ số B	Sai số chuẩn	p	95%CI	Tỷ suất chênh (OR)
Các biến có giá trị dự báo thời gian sống thêm bệnh không tiến triển					
BCL6					
Âm tính: 25 BN Dương tính: 11 BN	-1,516	0,592	0,01	0,069 – 0,701	0,220
Các biến có giá trị dự báo thời gian sống thêm toàn bộ					
LDH					
Bình thường: 42 BN Cao: 5 BN	-1,342	0,667	0,044	1,035 - 14,149	3,826
BCL6					
Âm tính: 25 BN Dương tính: 11 BN	-1,345	0,678	0,047	0,069 – 0,984	0,261
Đáp ứng sau khi kết thúc điều trị					
ĐƯHT: 28 BN ĐƯMP: 19 BN	-1,050	0,518	0,043	0,127 – 0,967	0,35

Qua phân tích đa biến ta thấy nhóm bệnh nhân có BCL6 (+) làm giảm nguy cơ tái phát so với nhóm BCL6 (-) là 0,22 lần và làm giảm nguy cơ tử vong 0,261 lần. Nhóm bệnh nhân có nồng độ LDH cao tăng nguy cơ tử vong cao hơn so với nhóm LDH bình thường là 3,826 lần. Nhóm bệnh nhân đạt ĐƯHT giảm nguy cơ tử vong so với nhóm chỉ đạt ĐƯMP là 0,35 lần.

IV. BÀN LUẬN

Theo các y văn trong nước và thế giới đều ghi nhận bệnh ULAKH thường gặp ở người lớn tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 56,3 (29 - 80). Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu khác như của Alden Monica, tuổi trung bình là 57 (20 -79).⁴ Về giới tính, các nghiên cứu đều ghi nhận tỷ lệ mắc ULAKH cao hơn ở Nam giới như của Nguyễn Bá Đức, tỷ lệ mắc ở Nam giới cao hơn 2 lần Nữ giới, Nguyễn Anh Tú, tỷ lệ Nam/Nữ $\approx 1,4$.⁸ Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ Nam/Nữ $\approx 2,87$.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 2, cho ta thấy, thể bệnh DLBCL chiếm tỷ lệ cao nhất 59,0%. Kết quả này cũng tương đồng với một số nghiên cứu khác tại Bệnh viện Bạch Mai như của Nguyễn Văn

Hưng, Phạm Văn Tuyền tỷ lệ DLBCL là 64,9% và 75,4%. Đến giai đoạn tái phát có 5 bệnh nhân chuyển đổi độ mô học, chiếm tỷ lệ 8,2% trong đó 2 bệnh nhân thể SLL chuyển thành DLBCL, có 1 bệnh nhân thể DLBCL chuyển thành thể Mantle, 1 bệnh nhân thể Lymphoplasmacytic chuyển thể Mantle. 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). Sinh thiết tổn thương mới là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán hội chứng RS. Nghiên cứu của Rania Hafez trên 100 bệnh nhân ULAKH tái phát, tỷ lệ chuyển độ mô học là 26%.⁹ Chuyển độ mô học từ FL sang DLBCL với tỷ lệ khoảng 1 - 2%/năm và đang có xu hướng gia tăng.

Giai đoạn bệnh và chỉ số tiên lượng quốc tế được trình bày ở bảng 3, cho thấy giai đoạn lan tràn chiếm tỷ lệ 91,4% (giai đoạn III: 13,8% và IV: 77,6%). Kết quả này cũng tương đồng với Nguyễn Lan Phương tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn III, IV chiếm tỷ lệ 89,4%. 10 Nghiên cứu của Alden Monica và Heba Sheha, giai đoạn III, VI chiếm tỷ lệ 65% và 72,8%.¹¹ Ở bảng này cũng cho thấy đa số bệnh nhân có điểm IPI là 3 điểm và 4 điểm, chiếm tỷ lệ 68,9% và 9,8%, chỉ số IPI rất quan trọng để các bác sỹ lập kế hoạch điều trị cho bệnh nhân. Triệu chứng B chiếm tỷ lệ là 51,7%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Xuân Dũng, nghiên cứu GELA 98.⁵ của Coiffier. B cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng B dao động trong khoảng từ 20 - 40%.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 4 ta thấy, tỷ lệ bệnh nhân có CD20 dương tính là 96,7%. Không ghi nhận trường hợp nào trước đó CD20 dương tính, khi tái phát CD20 âm tính. Trong thể DLBCL, tỷ lệ bệnh nhân dương tính với dấu ấn BCI2 là 73,9%, 4/9 bệnh nhân dương tính với dấu ấn MYC. MYC là một yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng cả đến OS và PFS.

Kết quả điều trị ULAKH tế bào B tái phát bằng phác đồ GDP được trình bày ở bảng 4, tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng sau khi kết thúc điều trị là 77,0%, trong đó ĐƯHT sau 2 và khi kết thúc điều trị là 31,1 và 45,9%, có 2 bệnh nhân tiến triển và tử vong trong quá trình điều trị. Kết quả này cũng tương đương với một số nghiên cứu khác như của tác giả Nguyễn Lan Phương, tỷ lệ ĐƯHT là 5/12 (41,6%).¹⁰ Nghiên cứu của Diego Villa, tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng đạt 76% và có tới 85% được GTBG.⁶ Nghiên cứu của Rania Hafez năm 2018, tỷ lệ có đáp ứng của GDP là 70%.⁹ Nghiên cứu Francesco Ghio (2016) trên nhóm DLBCL tái phát/dai đẳng, tỷ lệ đáp ứng là 63%.¹²

So sánh kết quả của phác đồ GDP với một số phác đồ điều trị cứu vớt khác như DHAP, ICE. Tác giả Christian Gisselbrecht¹³, thiết lập nghiên cứu nhằm mục đích so sánh hiệu quả điều trị của ba phác đồ DHAP, ICE, GDP ở bệnh nhân DLBCL tái phát/dai đẳng, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng với điều trị 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. Nghiên cứu của Rania Hafez năm 2018 cũng nhằm mục tiêu so sánh kết quả điều trị giữa 2 phác đồ GDP và DHAP cho 100 bệnh nhân ULAKH tái phát/dai đẳng được phân ngẫu nhiên, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng tổng thể của GDP và DHAP là 70% và 64%, chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng và PFS, OS. Về độc tính, nhóm bệnh nhân 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 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong hướng dẫn điều trị của ESMO 2016 các tác giả kết luận phác đồ GDP có hiệu quả không kém hơn so với phác đồ khác nhưng độc tính nhất là với hệ tạo máu thì thấp hơn hẳn.

Thời gian sống thêm của bệnh nhân được thể hiện ở biểu đồ 1, ta thấy PFS và OS của nhóm có đáp ứng điều trị trung bình ước tính là: $36,2 \pm 3,7$ tháng (95% CI: 29,0 – 43,4) và $46,5 \pm 4,2$ tháng (95% CI: 38,2 – 54,7). Tại thời điểm 5 năm, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ ước tính là: 21,6% và 41,6%.

Các yếu tố tiên lượng như tuổi, giới, GD, IPI, triệu chứng B chưa có sự khác biệt về thời gian sống thêm có ý nghĩa thống kê, có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn nhỏ, thời gian theo dõi chưa đủ dài. Các YTTL khác như LDH, mức độ đáp ứng, dấu ấn BCL6, biểu hiện gen kép (MYC và BCL2/BCL6) ảnh hưởng đến thời gian sống thêm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác như của Rania Hafez, Christian Gisselbrecht và Crum.^{8,9,14} Phân tích đa biến, nhóm bệnh nhân có BCL6 dương tính làm giảm nguy cơ tái phát so với nhóm BCL6 âm tính là 0,22 lần và tăng nguy cơ tử vong lên 0,261 lần. Nhóm bệnh nhân có LDH cao có nguy cơ tử vong cao hơn 3,826 lần so với nhóm LDH bình thường. Nhóm BN đạt ĐƯHT sau khi kết thúc điều trị làm giảm nguy cơ tử vong so với nhóm chỉ đạt ĐƯMP là 0,35 lần.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 61 bệnh nhân ULAKH tế bào B tái phát điều trị bằng phác đồ GDP, chúng tôi rút ra một số kết luận sau: Tỷ lệ bệnh nhân đạt ĐƯHT là 45,9%, ĐƯMP là 31,1%. Tại thời điểm 5 năm, tỷ lệ PFS, OS ước tính là 21,6% và 41,6%. Ở thể bệnh DLBCL, các yếu tố tiên lượng như: Nồng độ LDH bình thường, bệnh nhân đạt ĐƯHT, biểu hiện gen BCL6 (-), không biểu hiện gen kép có PFS và OS dài hơn so với nhóm có nồng độ LDH cao, bệnh nhân đạt ĐƯMP, BCL6 (+), biểu hiện gen kép, sự khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Qua phân tích đa biến, nhóm bệnh nhân có BCL6 (+) làm giảm nguy cơ tái phát, tử vong so với nhóm BCL6 âm tính là 0,22 và 0,261 lần. Nhóm có LDH tăng có nguy cơ tử vong cao hơn 3,826 lần so với nhóm LDH bình thường. Nhóm đạt ĐƯHT giảm nguy cơ tử vong 0,35 lần so với nhóm ĐƯMP.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The GLOBOCAN 2018: counting the toll of cancer. *Lancet (London, England)*. 2018; 392(10152): 985.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011; 117(19): 5019 - 5032.
3. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013; 98 (11): 1726 - 1731.
4. Moccia AA, Hitz F, Hoskins P, et al. 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*. 2017; 58(2): 324 - 332.
5. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2014.
6. Villa D, Seshadri T, Puig N, et al. Second-line salvage chemotherapy for transplant-

eligible patients with Hodgkin's lymphoma resistant to platinum-containing first-line salvage chemotherapy. *Haematologica*. 2012; 97(5): 751 - 757.

7. Vũ Minh Phương. U lympho không Hodgkin. Bài giảng sau đại học Huyết học Truyền máu. Hà Nội, *Nhà xuất bản Y học*; 2019: 323 - 335.

8. Đỗ Anh Tú. 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. Hà Nội, Trường đại học Y Hà Nội*; 2012.

9. Hafez R, Hussein S, Ismail M. Definitive salvage chemotherapy for the treatment of refractory/relapsed non-Hodgkin lymphoma, a single center experience. *Alexandria journal of medicine*. 2018; 54(4): 679 - 683.

10. Nguyễn Lan Phương. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của BN u lympho tế bào B lớn lan tỏa tái phát tại viện Huyết học-Truyền máu trung ương. *Luận văn chuyên khoa cấp II. Hà Nội, Trường Đại học Y Hà Nội*; 2019.

11. Sebban C, Brice P, Delarue R, et al.

Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *Journal of clinical oncology*. 2008; 26(21): 3614 - 3620.

12. Ghio F, Cervetti G, Ceconi N, et al. 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*, 2016.

13. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. 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*. 2012; 30(36) :4462.

14. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. 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*. 2011; 29(31): 4079-4087.

Summary

RESEARCH ON TREATMENT RESULTS FOR B CELL LYMPHOMA RELAPSE WITH GDP REGIMEN

GDP regimen (Giemcitabine, Cisplatin, Dexamethazone) were used in many countries including Bach Mai Hospital to treat relapsed/refractory lymphoma. This research is to evaluate treatment results for B cell lymphoma relapse with GDP regimen and to investigate associated factors related to the treatment results. We studied follow-up clinical intervention of 61 B-cell lymphoma relapsed patients. The result showed the overall response rate (ORR) was 77.0%, complete response (CR) 28/61 (45.9%), partial response (PR) 19/61 (31.1%). In 5 years, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 21.6% and 41.6%. In DLBCL, normal LDH level, CR, BCL6 positive, no expressing double gene (MYC and BCL2/BCL6) had PFS, OS longer than high LDH, PR, BCL6 negative, expressing double gene with $p < 0,05$. Group BCL6 positive patients had decreased risk of recurrence and death compared to the group BCL6 (-) of 0.22 and 0.261 times. High LDH increased the risk of death 3.826 times. CR group reduced the risk of death 0.35 times compared to the PR group.

Key words: Non Hodgkin lymphoma, GDP regimen