

NHẬN XÉT HIỆU QUẢ BƯỚC ĐẦU CỦA RITUXIMAB KẾT HỢP HÓA TRỊ LIỆU ĐIỀU TRỊ U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN CD20 +

Lê Thị Khánh Tâm¹, Nguyễn Thị Thái Hòa¹

TÓM TẮT

U lympho ác tính không Hodgkin là nhóm bệnh tăng sinh ác tính dòng tế bào lympho với biểu hiện phức tạp về lâm sàng, mô bệnh học và tiên lượng bệnh.

Mục tiêu: Đánh giá tỉ lệ đáp ứng, tỉ lệ sống thêm không bệnh tiến triển và 1, 2, 3 năm toàn bộ của bệnh nhân U lympho ác tính không Hodgkin CD20+ được điều trị bằng Rituximab kết hợp hóa trị liệu tại Bệnh viện Hữu Nghị

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Hồi cứu hồ sơ 23 bệnh nhân được chẩn đoán xác định U lympho ác tính không Hodgkin CD 20+ và điều trị bằng Rituximab kết hợp hóa trị liệu (2009 - 2013) tại bệnh viện Hữu Nghị. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 15.1.

Kết quả: Tuổi trung bình là 69,4 tuổi, tỉ lệ tuổi trên 60 là 91,3%. Lý do vào viện hay gặp nhất là sờ thấy hạch ngoại vi chiếm 52%. 82,6% bệnh nhân đến viện là giai đoạn 1,2,3. GPBL: 78.26% tế bào B lớn, thể lan tỏa. Đáp ứng hoàn toàn sau 6 đợt hóa trị là 82,6%. Tỉ lệ bệnh nhân sống 1, 2, 3 năm lần lượt là 94,4%, 81,2%, 71,0%. Sống không bệnh tiến triển sau 3 năm là 72,2%.

Kết luận: Rituximab kết hợp với hóa trị làm tăng khả năng đáp ứng với điều trị và kéo dài thời gian sống.

Từ khóa: Rituximab, U lympho ác tính không Hodgkin

ABSTRACT

COMMENT ON PRIMARY EFFECTIVENESS OF RITUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN TREATING CD 20 + NON HODGKIN LYMPHOMA

Le Thi Khanh Tam¹, Nguyen Thi Thai Hoa¹

Non Hodgkin lymphoma is a malignant lymphoid system disease with various symptoms and prediction.

Objectives: Found out response ratio, progression-free survival and overall survival time in NHL (CD 20+) patients who are treated with Rituximab plus chemotherapy in the Friendship hospital.

Method: Retrospective 23 patients who were confirmed NHL with B cell, CD 20+ treated by Rituximab plus chemotherapy. Data processing software SPSS 15.1.

Results: Average age is 69,4 years, age over 60 ratio is 91,3%. Enlarge lympho node is the most common symptom (52%). Four fifth of patients is stage I, II, III. 82,6% of patients are completed response after 6

1. Bệnh viện Hữu Nghị, Hà Nội

- Ngày nhận bài (received): 26/6/2013; Ngày phản biện (revised): 25/7/2013;
- Ngày đăng bài (accepted): 26/8/2013
- Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Duy Thăng; BSCKII. Nguyễn Văn Tránh
- Người phản hồi (corresponding author): Lê Thị Khánh Tâm
- Email: lethikhanhtam@gmail.com; ĐT: 0913510815

cycles. 1- 2- 3 year overall survival is 94,4%, 81,2%, 71,0%. 3 year progression-free survival is 72,2%.

Conclusion: Rituximab added to six to eight cycles of CHOP is an effective treatment for patients with CD 20+ Non Hodgkin lymphoma.

Key words: Rituximab, Non Hodgkin lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính không Hodgkin là nhóm bệnh tăng sinh ác tính dòng tế bào lympho với biểu hiện phức tạp về lâm sàng, mô bệnh học và tiên lượng bệnh. Trên thế giới, ước tính mỗi năm có 356 431 trường hợp mới mắc (Globocan 2008). Tại Mỹ ước tính trong năm 2010 có 65 980 trường hợp mới mắc và 19 500 trường hợp tử vong do bệnh. Ở Việt Nam năm 2010, tỉ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 6,3 và 3,7/100.000 dân, đứng hàng thứ 7 ở nam giới và đứng hàng thứ 9 ở nữ trong các loại ung thư. Bệnh có tỉ lệ mắc cao ở nhóm tuổi 35 – 40 và 50 – 55 [1].

U lympho ác tính không Hodgkin là bệnh có đáp ứng với hoá chất, các phác đồ hóa chất có khả năng kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân. Với sự tiến bộ của khoa học, từ khi kháng thể đơn dòng và các tác nhân điều trị sinh học xuất hiện, khả năng sống và khả năng sống không bệnh của bệnh nhân ung thư nói chung và bệnh nhân U lympho ác tính không Hodgkin được cải thiện đáng kể. Tại bệnh viện Hữu Nghị, kháng thể đơn dòng Rituximab điều trị U lympho ác tính không Hodgkin CD 20+ được sử dụng từ 2009 nhưng chưa có đề tài nào đánh giá hiệu quả của kháng thể này, do vậy, chúng tôi thực hiện đề tài “Nhận xét hiệu quả bước đầu của Rituximab kết hợp hóa trị liệu điều trị U lympho ác tính không Hodgkin CD20 + tại Bệnh viện Hữu Nghị” nhằm mục tiêu: 1. *Mô tả một số đặc điểm của U lympho ác tính không Hodgkin*; 2. *Đánh giá tỉ lệ đáp ứng và tỉ lệ sống thêm không bệnh tiến triển và sống thêm toàn bộ.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Gồm 23 bn được điều trị bằng Rituximab kết hợp hóa trị liệu từ tháng 1/2009 đến tháng 4/2013.

- Thoả mãn tiêu chuẩn sau:

+ Chẩn đoán xác định u lympho ác tính không Hodgkin CD 20+ bằng hóa mô miễn dịch.

+ Được điều trị đủ liệu trình (6 - 8 đợt hóa chất) tại bệnh viện Hữu Nghị.

+ Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Xâm nhập hệ thần kinh trung ương.

2.2. Phương pháp: Mô tả hồi cứu, tiến cứu.

- Chẩn đoán xác định U lympho ác tính không Hodgkin dựa vào giải phẫu bệnh lý (phân loại mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin theo WHO 2001) và hóa mô miễn dịch: CD 20+

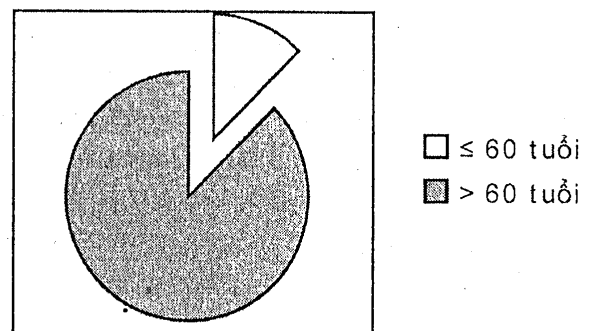
- Chẩn đoán giai đoạn: theo Ann Arbor

- Đánh giá đáp ứng: theo Response Criteria for Lymphoma - NCCN guidelines (without PET). (Đo kích thước các tổn thương trước và sau điều trị).

- Mã hóa và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 15.1.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung



Biểu đồ 1. Phân bố theo lứa tuổi

Tuổi trung bình là 69,4 tuổi, trong đó tuổi trên 60 chiếm đa số với 91,3%.

Chỉ có 1/23 bệnh nhân là nữ giới.

Bảng 1: Lý do vào viện

Lý do vào viện	n	%
Sờ thấy hạch ngoại vi	12	52
Đau bụng	5	21,7
Đau ngực	1	4,3
Đau xương	1	4,3
Triệu chứng khác	4	17,4
Tổng số	23	100

52% bệnh nhân đến viện là do sờ thấy hạch ngoại vi to, 21,7% là đau bụng.

Bảng 2: Giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh	n	%
1, 2, 3	19	82,6
4	4	17,4
Tổng số	23	100

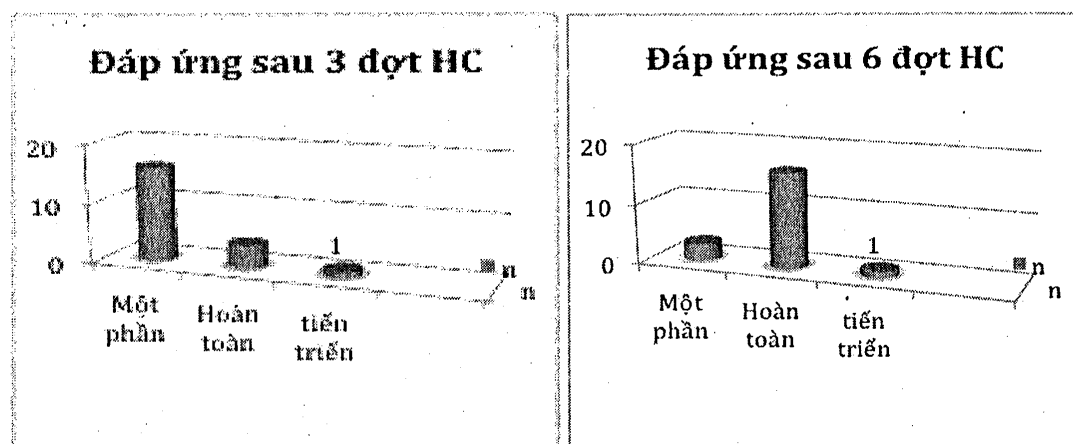
Đa số bệnh nhân đến viện là giai đoạn sớm.

Bảng 3: Đặc điểm mô bệnh học

Phân loại mô bệnh học	n	%
Tế bào B, thể nang	5	21,74
Tế bào B lớn, thể lan tỏa	18	78,26
Tổng số	23	100

Tế bào B lớn, thể lan tỏa chiếm 78,26% (18/23 bệnh nhân)

3.2. Kết quả điều trị



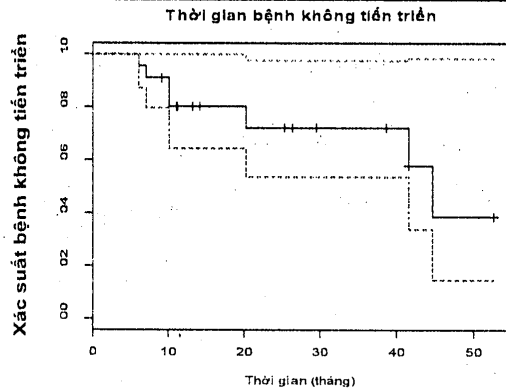
Biểu đồ 2: Đáp ứng với hóa trị

Sau 3 đợt hóa trị liệu, có 4 bn đáp ứng hoàn toàn chiếm 17,4%, sau 6 đợt 82,6% (19/23) bn đáp ứng hoàn toàn. Duy nhất 1 trường hợp bệnh kháng với điều trị (tiến triển từ sau 3 đợt).

3.3. Tỷ lệ sống thêm

Bảng 4. Thời gian bệnh không tiến triển

Thời gian	Số BN (n=22)	PFS %
Sau 12 tháng	17	80,2
Sau 24 tháng	10	72,2
Sau 36 tháng	10	72,2



Biểu đồ 3: Thời gian bệnh không tiến triển

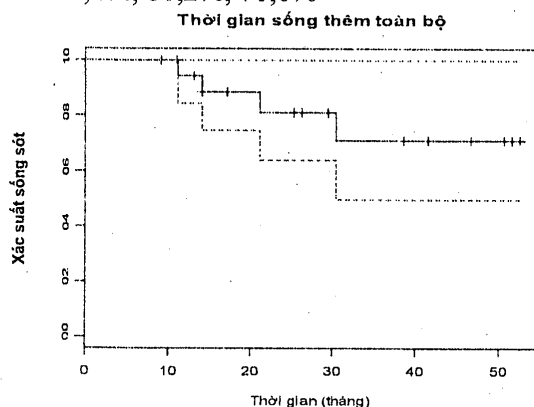
Tại thời điểm 3 năm: 72,2% số bệnh nhân trong nghiên cứu bệnh không tiến triển

3.4. Sống thêm toàn bộ

Bảng 5. Sống thêm toàn bộ

Thời gian	Số BN (n=22)	OS %
Sau 12 tháng	18	94,4
Sau 24 tháng	12	81,2
Sau 36 tháng	8	71,0

Sống thêm toàn bộ 1, 2, 3 năm theo Kaplan - Meier: 94,4%, 81,2%, 71,0%



Biểu đồ 4: Sống thêm toàn bộ theo Kaplan Meier

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi và giới

- Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 69,4 tuổi, tương đương với nghiên cứu Coiffier (trên người già) tuổi trung bình là 69 tuổi [7].

- Nam giới chiếm tỉ lệ chủ yếu (95,65%), tỉ lệ này cao hơn nhiều trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Hải Yến (1:1.09) [6]. Nguyên nhân do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn ít và do đặc thù đối tượng bệnh nhân của Bệnh viện Hữu Nghị chủ yếu là nam giới nên đối tượng không có tỉ lệ giới phân bố đầy đủ giống như dân số.

4.2. Phân loại mô học

Chúng tôi đánh giá phân loại mô học dựa vào bảng phân loại mô bệnh học U lympho ác tính không Hodgkin theo WHO 2001, sau đó nhuộm hóa mô miễn dịch tế bào để nhận diện sự hiện diện của dấu ấn: CD 20. Trong nghiên cứu của chúng tôi, U lympho thể nang chiếm 21,74%, tương đương tỉ lệ trong dân số châu Âu và Mỹ: tỉ lệ u lympho thể nang chiếm khoảng 22%. Trong nghiên cứu của Nguyễn Trường Sơn không có trường hợp nào u lympho thể nang [3].

4.3. Đáp ứng điều trị

- Đáp ứng hoàn toàn: tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 6 đợt hóa trị là 82,6% gần tương đương với kết quả báo cáo 83,3% của Nguyễn Trường Sơn, Nguyễn Thị Hải Yến 2010 (80,4%), Van Oers và cs 2006: 85,1%, cao hơn của Coiffier 2002: (76%) và Lê Thanh Tú 2008: (71%) [7], [6] [9].

- Đáp ứng một phần: sau 3 đợt hóa trị tỉ lệ đáp ứng 1 phần 69,56%, sau 6 đợt tỉ lệ này chỉ còn 13,04%. Trong số 23 bệnh nhân, có 1 trường hợp bệnh tiến triển (từ sau 2 đợt trị liệu) và bệnh nhân tử vong do bệnh trước khi chuyển sang hóa trị bước 2.

4.4. Thời gian sống thêm.

- Tại thời điểm 2 năm: 72,2% số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh tiến triển, kết quả này cao hơn kết quả của Coiffier (2002): 57%, Nguyễn Trường Sơn (2012): 50%, thấp hơn kết quả của Nguyễn Thị Hải Yến 2010: 82,1%. Sau 3 năm sống không bệnh tiến triển ở nghiên cứu này là 72,2%, thấp hơn kết quả của Pfreundschuh và cs: 79% Nguyên nhân có thể do tuổi của đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn (45 - 79 tuổi) so với nghiên cứu của

Pfreundschuh (18 - 60) và cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ hơn và rải rác trong nhiều năm [7], [3], [6], [8].

- Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm sau 1 năm, 2 năm lần lượt là 94,4%, 81,2%. Kết quả này cao hơn kết quả sống toàn bộ tại thời điểm 1 năm của Lưu Hùng Vũ: 91%, 2 năm của Coiffier (2002) 70%. Tỷ lệ sống 2 năm trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Nguyễn Trường Sơn: 75,7% so với 50% do đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 21,74% thể mô bệnh học là thể nang còn trong nghiên cứu của Nguyễn Trường Sơn không có trường hợp thể nang nào, điều này phù hợp với y văn: mô bệnh học thể nang có tiên lượng tốt hơn thể lan tỏa [5], [7], [3].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 23 bệnh nhân U lympho ác tính không Hodgkin CD20+ tại Bệnh viện Hữu Nghị được

điều trị bằng Rituximab kết hợp hóa trị liệu từ tháng 1/2009 đến tháng 4/2013 chúng tôi rút ra 1 số kết luận sau:

- Tuổi trung bình là 69,4 tuổi, tỉ lệ tuổi trên 60 là 91,3%.
- Lý do vào viện hay gặp nhất là sờ thấy hạch ngoại vi chiếm 52%, 21,7% bệnh nhân vào viện vì đau bụng.
- Giai đoạn bệnh: 82,6% bệnh nhân đến viện là giai đoạn sớm (< 4).
- Đặc điểm mô bệnh học: 78,26% (18/23 bệnh nhân) là bệnh nhân thể giải phẫu bệnh tế bào B lớn, thể lan tỏa.
- Đáp ứng hoàn toàn sau 6 đợt hóa trị là 82,6%.
- Tỷ lệ bệnh nhân sống 1, 2, 3 năm lần lượt là 94,4%, 81,2%, 71,0%.
- Sống không bệnh tiến triển sau 3 năm là 72,2%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức và cs (2012), "Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020", *Tài liệu hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần thứ 16*, tr. 13 - 19.
2. Nguyễn Trường Sơn (2010), "Đánh giá bước đầu hiệu quả của Rituximab trong điều trị Lymphoma không Hodgkin tại khoa Huyết Học Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2007 - 2009", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2, tr. 112 - 117.
3. Nguyễn Trường Sơn (2012), "Đánh giá hiệu quả của Rituximab trong điều trị Lymphoma không Hodgkin tại Bệnh viện Chợ Rẫy trong 5 năm 2007 - 2011", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 4, tr. 438 - 443.
4. Lê Thanh Tú và cs (2008), "Đánh giá bước đầu hiệu quả của Rituximab trong điều trị Lymphoma và CLL CD 20+ ở Bệnh viện Huyết Học Tp HCM năm 2006 - 2007", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2, tr. 309 - 319.
5. Lưu Hùng Vũ, Phạm Xuân Dũng (2012), "Đánh giá hiệu quả của hóa trị phối hợp Rituximab trên bệnh nhân Lymphoma lan tỏa tế bào B lớn tại Bệnh viện Ung bướu Tp HCM", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 4, tr. 449 - 456.
6. Phạm Hải Yến (2008), *Đánh giá hiệu quả của phác đồ RCHOP trong điều trị Lymphoma tại Bệnh viện Huyết Học và Truyền máu Trung ương*, Luận văn Thạc sỹ Y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al (2002), "CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma", *New England J Med*, pp. 235 - 242.
8. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al (2006), "CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group", *Lancet Oncol*, 7, pp. 379-91.
9. Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al (2006), "Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial", *Blood*, 108, pp. 3295-301.