

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH PHÁC ĐỒ R-CHOP TRÊN BỆNH NHÂN U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Phạm Quang Phi¹, Phạm Nguyên Tường²

¹Diag Center, Thành phố Hồ Chí Minh

²Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Huế

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá độc tính của phác đồ R-CHOP trong điều trị bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan toả CD20 dương tính tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 37 bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan toả CD20+ điều trị bước một bằng phác đồ R-CHOP tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 3/2017 đến tháng 6/2020. Đánh giá độc tính theo WHO. Xử lý số liệu bằng các thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

Kết quả: Độc tính giảm bạch cầu hạt chiếm 70,2% trong đó giảm độ 4 là 13,5%. Có 2 bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt với tỷ lệ 5,4%. Về chức năng gan, thận, 35,1% tăng SGOT; 21,6% tăng SGPT trong đó 5,4% tăng men gan độ 4. 67,6% bệnh nhân có buồn nôn-nôn, 100% bệnh nhân rụng tóc; 5,4% tiêu chảy; 8,1% viêm da-niêm mạc; độc tính tim mức độ nhẹ 13,5%. Chỉ có 2 bệnh nhân có phản ứng với Rituximab ở lần truyền đầu tiên với tỷ lệ 5,4% bao gồm 1 trường hợp phản ứng độ 1 và 1 trường hợp độ 3, không gặp trường hợp nào phản ứng ở những lần truyền sau. Tỷ lệ tái hoạt hóa HBV ở nhóm HbsAg(-) và ở nhóm HbsAg(+) lần lượt là 8,0% và 8,3%.

Kết luận: Phác đồ R-CHOP điều trị bước 1 u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan toả CD20+ là một phác đồ có hiệu quả cao, độc tính ít gặp và ở mức độ nhẹ.

Từ khóa: Phác đồ R-CHOP, u lympho ác tính không Hodgkin, tế bào B lớn lan toả, độc tính.

ABSTRACT

TOXICITY EVALUATION OF R-CHOP FOR NON HODGKIN LYMPHOMA TREATED AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Phạm Quang Phi¹, Phạm Nguyên Tường²

Objective: Evaluating toxicities of R-CHOP in treating Diffused large B cell Non Hodgkin Lymphoma with CD20+ at Hue Central Hospital.

Methods: progressive descriptive study on 37 patients diagnosed with Diffused large B cell Non Hodgkin Lymphoma with CD20+ at Hue Central Hospital from 03/2017 to 06/2020. Toxicities were evaluated by WHO grading system. Data were analyzed by medical statistics algorithms SPSS 20.0.

Ngày nhận bài:

05/6/2023

Ngày chỉnh sửa:

10/7/2023

Chấp thuận đăng:

15/7/2023

Tác giả liên hệ:

Phạm Nguyên Tường

Email: phamnguyentuongub

hue@gmail.com

SĐT: 0913493432

Đánh giá độc tính phác đồ R-CHOP trên bệnh nhân u lympho ác tính...

Results: Neutropenia was 70.2%, grade IV was 13.5%. Elevated SGOT and SGPT were 35.1% and 21.6%, respectively, including 5.4% with elevated common transaminase. Other adverse effects including nausea - vomiting, alopecia, diarrhea, mucositis and cardiac toxicity were 67.6%, 100%, 5.4%, 8.1% and 13.5%, respectively. There were two patients with hypersensitivity on Rituximab at the first infusion (5.4%), including one grade I and one grade III, there was no hypersensitivity in the later infusions. Rate of HBV-reactive in HbSAg (-) and HbSAg (+) were 8.0% and 8.3%, respectively.

Conclusions: First line R-CHOP for Diffused large B cell Non Hodgkin Lymphoma with CD20+ is an effective regimen with good response, uncommon and less toxicities.

Keywords: R-CHOP, malignant Non Hodgkin Lymphoma, Diffused large B cell, toxicity

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho là loại bệnh lý thường gặp nhất trong nhóm bệnh lý huyết học ác tính ở người lớn, bao gồm u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin. U lympho 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. Bệnh u lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) phát sinh và phát triển chủ yếu ở các hạch bạch huyết và có thể lan tràn khắp cơ thể nên có thể biểu hiện ở ngoài hệ thống bạch huyết như da, xương, dạ dày, phổi... Theo GLOBOCAN 2018, ULAKH là loại ung thư đứng thứ 11 trên thế giới và đứng thứ 14 ở Việt Nam.

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2016, ULAKH được chia thành 2 nhóm chính: ung thư tế bào B, ung thư tế bào T và NK [1]. Mỗi nhóm có nhiều típ và dưới típ, trong đó thường gặp nhất là u lympho típ tế bào B lớn lan tỏa chiếm từ 30 đến 40% tùy vào các vùng địa lý với 95% các trường hợp có biểu hiện CD20 dương tính [2].

ULAKH típ tế bào B lớn lan tỏa (ULBLT) có CD20 dương tính là thể bệnh tiến triển nhanh, tuy nhiên có tỷ lệ điều trị khỏi khá cao. Cho đến nay, phác đồ R-CHOP (đa hóa trị gồm cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin và prednisolon - CHOP kết hợp kháng thể đơn dòng Rituximab) được xem là phác đồ chuẩn trong điều trị bước một [3 - 5]. Khi Rituximab gắn với CD20 giúp cho tế bào u dễ dàng bị nhận diện hơn bởi hệ thống miễn dịch. Đây được gọi là liệu pháp nhắm đích (targeted therapy), một trong những điều trị tiềm năng của y học hiện đại. Phác đồ R-CHOP đã

mang lại những cải thiện đáng kể trong tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, thời gian sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ [6].

Ở Việt Nam phác đồ R-CHOP đã được áp dụng thường quy để điều trị ULAKH típ tế bào B lớn lan tỏa CD20 dương tính. Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá độc tính của phác đồ R-CHOP trong điều trị bệnh nhân ULAKH típ tế bào B lớn lan tỏa CD20 dương tính tại Bệnh viện Trung ương Huế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

37 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ULAKH típ tế bào B lớn lan tỏa CD20+ điều trị bước một bằng phác đồ R-CHOP tại bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 3/2017 đến tháng 6/2020.

Đây là nghiên cứu mô tả tiến cứu, có can thiệp lâm sàng, không đối chứng.

Phác đồ R-CHOP, 6 - 8 chu kỳ, mỗi chu kỳ cách nhau 21 ngày:

- Rituximab: 375 mg/m², pha trong 500 ml dung dịch NaCl 0,9%, truyền tĩnh mạch 50 ml trong giờ đầu, sau đó cứ mỗi 30 phút tăng tốc độ truyền lên 50ml/giờ, tối đa 400ml/giờ (dùng máy tiêm truyền), thực hiện ngày thứ nhất của chu kỳ.

- Cyclophosphamide 750mg/m², pha trong 250 ml dung dịch NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch ngày 1.

- Doxorubicine 50mg/m², pha trong 250ml dung dịch NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch ngày 1.

- Vincristine 1,4mg/m² (tổng liều tối đa 2mg), pha trong 100ml dung dịch NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch ngày 1.

- Prednisolon 40mg/m², uống từ ngày 1 sau ăn no.

Đánh giá độc tính theo WHO [6].

Xử lý số liệu bằng các thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

Đánh giá độc tính phác đồ R-CHOP trên bệnh nhân u lympho ác tính...

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân	N	%
Tuổi	53 ± 13 [21- 72]	
Giới		
Nam	19	51,4
Nữ	18	48,6
Vị trí tổn thương		
Tại hạch	31	83,8
Ngoài hạch	22	59,5
Giai đoạn bệnh		
I	8	21,6
II	9	24,3
III	8	21,6
IV	12	32,4
Hội chứng B		
Có	10	27
Không	27	73
Chỉ số tiên lượng quốc tế IPI		
Nguy cơ thấp (0 - 1)	16	43,2
Nguy cơ trung bình (2 - 3)	16	43,2
Nguy cơ cao (4 - 5)	4	13,6
Nồng độ LDH (U/l)		
225	15	40,5
> 225	22	59,5
Viêm gan B		
Dương tính	12	32,4
Âm tính	25	67,6

3.2. Độc tính

Bảng 2: Mức độ giảm bạch cầu hạt sau đợt điều trị

Độc tính (N = 37)		Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Giảm bạch cầu hạt	n	11	7	7	7	5
	%	29,8	18,9	18,9	18,9	13,5
Giảm Hb	n	14	15	7	1	0
	%	37,8	40,5	18,9	2,7	0
Giảm tiểu cầu	n	37	0	0	0	0
	%	100	9,2	0	0	0
SGOT	n	24	9	2	0	2
	%	64,9	24,3	5,4	0	5,4

Đánh giá độc tính phác đồ R-CHOP trên bệnh nhân u lympho ác tính...

Độc tính (N = 37)		Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
SGPT	n	29	6	0	0	2
	%	78,4	16,2	0	0	5,4
Ure/Creatinin (mmol/l)	n	37	0	0	0	0
	%	100,0	0	0	0	0

Bảng 3: Các độc tính ngoài hệ tạo huyết

Triệu chứng	Độ 0 (%)	Độ 1 - 2 (%)	Độ 3 - 4 (%)
Buồn nôn - nôn	12 (32,4)	23 (62,2)	2 (5,4)
Rụng tóc	0 (0)	0 (0)	37 (100)
Loạn nhịp	32 (86,5)	5 (13,5)	0 (0)
Tiêu chảy	35 (94,6)	2 (5,4)	0 (0)
Da - niêm mạc	34 (91,9)	3 (8,1)	0 (0)

Bảng 4: Tỷ lệ tái hoạt hóa viêm gan B

Tái hoạt hóa	HBsAg (-)	HBsAg (+)
Có	2 (8%)	1 (8,3%)
Không	23 (92%)	11 (91,7%)
Tổng	25 (100%)	12 (100%)

Bảng 5: Độc tính do tiêm truyền Rituximab

Phản ứng	Không	Có	Độ 1A	Độ 1B	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
	35 (94,6%)	2 (5,4%)	1	0	0	1	0	0

IV. BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi mắc bệnh trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 53 ± 13 , tỷ lệ nam/nữ 2,1/2. Giai đoạn III - IV chiếm 54%. 83,8% các bệnh nhân có tổn thương ngoài hạch và 27% có hội chứng B. 59,5% bệnh nhân có tăng LDH và 32,4% nhiễm virus viêm gan B mạn tính trước điều trị. Đánh giá chỉ số tiên lượng quốc tế IPI cho thấy nguy cơ thấp, trung bình và cao lần lượt là 43,2%, 43,2% và 13,6%. Kết quả nghiên cứu cho thấy 91,9% bệnh nhân đáp ứng toàn bộ bao gồm 75,7% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm nguy cơ thấp - trung bình là 89,2% và ở nhóm nguy cơ cao là 61,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,026$. Phần lớn các nghiên cứu đều kết luận phác đồ phối hợp Rituximab với CHOP cho thấy sự cải thiện cải thiện

đáng kể tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cũng như đáp ứng toàn bộ của bệnh nhân ULBLLT có CD20(+).

3.2. Độc tính trên hệ tạo huyết

Độc tính trên tế bào máu mà chúng tôi gặp nhiều nhất ở trong nghiên cứu này là thiếu máu, chiếm tỷ lệ 62,2% ở trên bệnh nhân xét trên tất cả các đợt điều trị. Đa phần là thiếu máu mức độ I và độ II với tỷ lệ 59,5%; thiếu máu độ III chỉ gặp ở 1 bệnh nhân. Những trường hợp thiếu máu mức độ trung bình, đa số bệnh nhân chỉ cần truyền 1 đến 2 đơn vị hồng cầu khối; những trường hợp thiếu máu mức độ nhẹ thì hầu hết hồi phục sau khi kết thúc hoá trị liệu.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có đến 26 bệnh nhân biểu hiện giảm bạch cầu hạt trung tính (BCHTT) chiếm tỷ lệ 70,2%. Trong đó giảm BCHTT mức độ 1, 2, 3 đều là 7 trường hợp và chiếm tỷ lệ 18,9%. Đặc biệt gặp 5 trường hợp giảm BCHTT độ 4.

Đánh giá độc tính phác đồ R-CHOP trên bệnh nhân u lympho ác tính...

Giảm bạch cầu hạt trung tính là độc tính về huyết học cần được chú ý trong hoá trị liệu ULAKH. Giảm BCHTT có thể gây ra các nhiễm khuẩn thứ phát, từ đó ảnh hưởng đến thời gian điều trị cũng như hiệu quả điều trị cho bệnh nhân. Sốt giảm bạch cầu hạt được xem là một cấp cứu y tế và bệnh nhân phải ngay lập tức được dùng kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm. Nghiên cứu của chúng tôi có 2 bệnh nhân có biểu hiện sốt giảm bạch cầu hạt chiếm tỷ lệ 5,4%; trong đó 1 bệnh nhân xuất hiện biến chứng này ở ngay chu kỳ 1. So sánh với nghiên cứu của Masahiro Yokoyama (2018) khảo sát trên 462 bệnh nhân ULAKH tế bào B với 9,1% biểu hiện sốt giảm bạch cầu hạt ở chu kỳ 1 và 12,3% tính trên tổng chu kỳ [7]. Yong Won Choi (2014) nghiên cứu trên 181 bệnh nhân ULBLT thấy 60,2% bệnh nhân có giảm BCHTT độ 4 ít nhất 1 lần trong suốt quá trình điều trị trong đó 42,2% có biểu hiện sốt giảm bạch cầu hạt. Những yếu tố nguy cơ độc lập bao gồm bệnh lý kèm theo, xâm lấn tủy xương và giới nữ [5]. Ray - Coquard và cộng sự cho rằng giá trị tuyệt đối thấp của bạch cầu lympho trước điều trị hoặc ở thời điểm 5 ngày sau điều trị được xem là một yếu tố tiên lượng cho sự xuất hiện sốt giảm bạch cầu hạt [8].

Những bệnh nhân giảm BCHTT đều được dùng thuốc Filgrastim. Đây là loại thuốc có tác dụng kích thích tăng trưởng và biệt hoá của tế bào đầu dòng bạch cầu hạt (G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor). Tác dụng phục hồi nhanh số lượng BCHTT, nhằm tránh các biến chứng nhiễm khuẩn do giảm BCHTT trong điều trị. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả của G-CSF đối với sự phục hồi BCHTT, qua đó nâng cao hiệu quả điều trị cũng như giảm chi phí nằm viện dài ngày cho các bệnh nhân ULAKH [9]. Ở những bệnh nhân có tiền sử giảm nặng BCHTT hoặc xuất hiện triệu chứng như sốt hoặc nhiễm khuẩn thì có thể cân nhắc tiêm dự phòng G-CSF sau mỗi đợt điều trị.

Ở dòng tiểu cầu, không có trường hợp nào xuất hiện độc tính gây giảm tiểu cầu.

Như vậy, độc tính đối với hệ tạo huyết của phác đồ R-CHOP thường là nhẹ và trung bình, ít gặp độc tính mức độ nặng. Bệnh nhân có thể hồi phục được, vì vậy hầu như không ảnh hưởng đến kết quả điều trị chung.

Các thuốc điều trị ung thư được chuyển hóa và thải trừ qua gan và thận, vì vậy chúng tôi cũng đánh giá ảnh hưởng của nó đối với hai cơ quan này.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ tăng men gan SGOT, SGPT tương ứng với 21,6% và 35,1%, có hồi phục tốt sau khi ngừng hóa chất. Có 2 bệnh nhân tăng men gan độ IV đều xuất hiện trên nền bệnh lý viêm gan virus B mạn tính. 1 trường hợp tái hoạt hoá HBV có tăng men gan độ IV nên buộc phải trì hoãn điều trị 1 chu kỳ hóa chất để ổn định chức năng gan. Chúng tôi không ghi nhận có bệnh nhân nào tử vong do độc tính đối với tế bào gan trong suốt quá trình điều trị. Tuy nhiên, có 1 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tử vong vì viêm gan B tối cấp sau khi tự ý sử dụng thuốc mọc tóc và ngưng uống thuốc kháng virus 2 tháng sau khi đạt đáp ứng hoàn toàn.

Nghiên cứu của chúng tôi không gặp trường hợp nào tăng ure hoặc creatinin máu. Chức năng thận của bệnh nhân được bảo toàn khi điều trị bằng phác đồ R-CHOP.

Như vậy, phác đồ R-CHOP có độc tính không đáng kể lên chức năng gan - thận.

3.3. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Hầu hết các phác đồ hoá trị đều gây rụng tóc. Tuy đây không phải là một biến chứng gây nguy hiểm nhưng lại ảnh hưởng rất lớn đến tâm lý của bệnh nhân, nhất là những phụ nữ trẻ. 100% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều bị rụng tóc, nhưng đều phục hồi sau khi kết thúc hoá trị. Hiện nay, song hành cùng với việc điều trị bệnh thì các biện pháp nhằm giảm thiểu sự rụng tóc trên bệnh nhân đã được đề cập tới và trở nên phổ biến trên thế giới như là kỹ thuật áp lạnh da đầu [10]. Có thể tư vấn cho bệnh nhân đội tóc giả hoặc mũ trùm đầu, cũng như cần lưu ý về việc tránh sử dụng các thuốc mọc tóc không rõ nguồn gốc vì trong nghiên cứu của chúng tôi có một bệnh nhân tự ý dùng thuốc mọc tóc gây biến chứng viêm gan tối cấp.

Độc tính phổ biến của hoá trị mà bệnh nhân cảm thấy sợ hơn cả đó là nôn và buồn nôn. Mức độ của tác dụng này phụ thuộc vào loại hoá chất, liều lượng cũng như phác đồ sử dụng. Phác đồ R-CHOP có chứa cyclophosphamide và doxorubicin khi kết hợp với nhau có thể gây buồn nôn và nôn đối với khoảng trên 90% bệnh nhân [11]. Chúng tôi ghi nhận có 67,6% bệnh nhân có biểu hiện buồn nôn và nôn từ mức nhẹ đến nặng theo Tổ chức Y tế thế giới, trong đó: 62,2% là mức độ 1 - 2, chỉ có 5,4% nôn nhiều lần trong ngày cần phải điều trị tăng liều chống nôn,

bù dịch và chất điện giải. Tất cả các bệnh nhân của chúng tôi đều được dự phòng bằng thuốc chống nôn trong những ngày điều trị hoá chất, nên nhìn chung tác dụng ngoài ý muốn này là nhẹ và thoáng qua. Hiện nay, bệnh nhân ULAKH điều trị phác đồ R-CHOP có dự phòng chống nôn duy nhất bằng chất ức chế thụ thể 5HT₃ như Palonosetron tỏ ra có hiệu quả với đạt tỉ lệ kiểm soát hoàn toàn lên tới 80% và không có sự khác biệt giữa dạng tiêm hay dạng uống [12 - 14].

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp các rối loạn tim mạch mức độ nhẹ, trong đó chủ yếu là nhịp nhanh xoang (mức độ I). Các rối loạn này thường chỉ xuất hiện lẻ tẻ ở một vài chu kỳ, bệnh nhân không có biểu hiện triệu chứng và không cần phải điều trị. Vì phác đồ R-CHOP chứa hoá chất có độc tính tích lũy lên tim mạch như Doxorubicin, nên ở trước mỗi chu kỳ hoá trị tất cả các bệnh nhân của chúng tôi đều được siêu âm tim đánh giá chức năng thất trái. Nghiên cứu của Michael A. Fridrik và cộng sự (2015) cho rằng phác đồ R-CHOP 6 chu kỳ ít gây độc tính sớm lên tim mạch dù rằng có đến 15,8% bệnh nhân có biểu hiện giảm chức năng thất trái trong lúc điều trị [15]. Nghiên cứu ONCO-ECHO (2018) cũng ghi nhận các phác đồ RCHOP, RCOP, CHOP và COP có thể gây giãn hoặc giảm chức năng tâm trương thất trái, nhưng chưa ghi nhận được trường hợp nào bị suy tim tại thời điểm theo dõi 12 tháng sau khi kết thúc điều trị [16].

Các độc tính khác ít gặp hơn bao gồm tổn thương đường tiêu hóa gây loét miệng, tiêu chảy và độc tính trên da. Chỉ có 1 bệnh nhân có độc tính da mức độ 1; 1 bệnh nhân viêm loét niêm mạc miệng độ 2; 2 bệnh nhân tiêu chảy độ 1 trong nghiên cứu của chúng tôi. Các độc tính này nói chung đều nhẹ, thoáng qua.

3.4. Độc tính do tiêm truyền Rituximab

Rituximab cũng như các kháng thể đơn dòng khác khi truyền vào cơ thể BN dễ sinh ra phản ứng quá mẫn. Phản ứng thường xảy ra ở lần truyền đầu tiên, với các mức độ từ nhẹ (đỏ mặt, sốt) đến trung bình (đau họng, hạ huyết áp) và nặng (co thắt phế quản). Nặng nhất là sốc phản vệ, có thể đưa đến tử vong. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp 2 bệnh nhân có phản ứng với Rituximab ở lần truyền đầu tiên với tỷ lệ 5,4% bao gồm 1 trường hợp phản ứng độ 1 và 1 trường hợp độ 3, không gặp trường hợp nào phản ứng ở những lần truyền sau. Tỷ lệ này thấp hơn

nhiều so với nghiên cứu của Phan Thị Phượng (22%) và nghiên cứu của Amy S. Levin (63%) [17, 18]. Hiện nay, bằng việc dự phòng với steroid corticoid, kháng histamin và paracetamol 30 phút trước truyền Rituximab cũng như thực hiện truyền thuốc qua bơm tiêm điện có năng dần tốc độ giúp giảm thiểu được tác dụng không mong muốn này.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 1 bệnh nhân tái hoạt hoá HBV ở nhóm bệnh nhân HBsAg(+) chiếm tỷ lệ 8,3%. So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thủy (2016) nghiên cứu tình hình tái hoạt hoá HBV ở bệnh nhân hóa trị, ghi nhận có tới 33,33% bệnh nhân LKH với HBsAg(+) xuất hiện tái hoạt hoá HBV và ở nhóm có sử dụng Rituximab là 75% [19]. Tỷ lệ này cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi, vì ở nghiên cứu này có nhiều bệnh nhân không được dự phòng bằng thuốc kháng virus. Đặc biệt, chúng tôi ghi nhận có 2 trường hợp HBsAg dương tính trở lại ở nhóm HBsAg(-) ban đầu. Hiện nay, theo định nghĩa tái hoạt hoá HBV thì nó có thể xảy ra ở cả nhóm nhiễm HBV mạn tính hoặc nhiễm HBV đã khỏi. Cả 2 nhóm này đều nên được dự phòng bằng thuốc kháng virus nếu phác đồ điều trị có nguy cơ cao gây tái hoạt hoá HBV [20].

Rituximab là kháng thể đơn dòng đầu tiên được sử dụng trên lâm sàng. Phác đồ R-CHOP một mặt làm tăng hiệu quả điều trị ULBLLT có CD20 dương tính, mặt khác làm tăng nguy cơ tái hoạt hoá virus viêm gan B ở những bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính hoặc đã nhiễm HBV đã khỏi. Tái hoạt hoá HBV xuất hiện trong quá trình điều trị có thể gây gián đoạn liệu trình, thậm chí làm bệnh nhân tử vong do viêm gan tối cấp. Nhiều nghiên cứu cho thấy sử dụng thuốc kháng virus dự phòng ở nhóm nguy cơ cao (HBsAg+ và anti - HBc+; HBsAg- và anti - HBc+) có hiệu quả giảm tỷ lệ tái hoạt hoá HBV [21,22]. Vì vậy, vấn đề quản lý và dự phòng tái hoạt hoá HBV nên được chú trọng song song với điều trị bệnh đích.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy phác đồ R-CHOP điều trị bước 1 u lympho ác tính không Hodgkin tít tế bào B lớn lan tỏa có CD20 dương là một phác đồ có hiệu quả cao, độc tính ít gặp và ở mức độ nhẹ. Tỷ lệ tái hoạt hoá HBV ở nhóm HbsAg(-) và ở nhóm HbsAg(+) lần lượt là 8,0% và 8,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90.
2. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology (Phila)*. 2018 Jan;50(1):74-87.
3. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):235-42.
4. Grillo - Lopez A, White C, Dallaire B, Varns C, Shen C, Wei A, et al. Rituximab The First Monoclonal Antibody Approved for the Treatment of Lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol*. 2000 Jul 1;1(1):1-9.
5. Choi YW, Jeong SH, Ahn MS, Lee HW, Kang SY, Choi JH, et al. Patterns of Neutropenia and Risk Factors for Febrile Neutropenia of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Treated with Rituximab-CHOP. *J Korean Med Sci*. 2014;29(11):1493.
6. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long - Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4117-26.
7. Yokoyama M, Kusano Y, Takahashi A, Inoue N, Ueda K, Nishimura N, et al. Incidence and risk factors of febrile neutropenia in patients with non - Hodgkin B-cell lymphoma receiving R-CHOP in a single center in Japan. *Support Care Cancer*. 2017 Nov;25(11):3313-20.
8. Ray - Coquard I, Borg C, Bachelot T, Sebban C, Philip I, et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *Br J Cancer*. 2003 Jan;88(2):181-6.
9. Dale DC, Crawford J, Klippel Z, Reiner M, Osslund T, Fan E, et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2018 Jan;26(1):7-20.
10. Dunnill CJ, Al - Tameemi W, Collett A, Haslam IS, Georgopoulos NT. A Clinical and Biological Guide for Understanding Chemotherapy-Induced Alopecia and Its Prevention. *The Oncologist*. 2018 Jan 1;23(1):84-96.
11. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):103-9.
12. Di Renzo N, Montanini A, Mannina D, Dondi A, Muci S, Mancuso S, et al. Single - dose palonosetron for prevention of chemotherapy - induced nausea and vomiting in patients with aggressive non - Hodgkin's lymphoma receiving moderately emetogenic chemotherapy containing steroids: results of a phase II study from the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi (GISL). *Support Care Cancer*. 2011 Oct;19(10):1505-10.
13. Takahashi T, Okada T, Ikejiri F, Ito S, Okada Y, Takahashi F, et al. A prospective study of palonosetron for prevention of chemotherapy - induced nausea and vomiting in malignant lymphoma patients following highly emetogenic chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2018 Feb;23(1):189-94.
14. Takahashi T, Kumanomidou S, Takami S, Okada T, Adachi K, Jo Y, et al. A retrospective study of R-CHOP/CHOP therapy-induced nausea and vomiting in non-Hodgkin's lymphoma patients: a comparison of intravenous and oral 5-HT3 receptor antagonists. *Int J Hematol*. 2016 Sep;104(3):378-83.
15. Fridrik MA, Jaeger U, Petzer A, Willenbacher W, Keil F, Lang A, et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer*. 2016 May;58:112-21.
16. Mizia - Stec K, Elzbieciak M, Wybraniec MT, Rózewicz M, Bodys A, Braksator W, et al. Chemotherapy and echocardiographic indices in patients with non-Hodgkin lymphoma: the ONCO - ECHO study. *Med Oncol*. 2018 Jan;35(1):14.
17. Levin AS, Otani IM, Lax T, Hochberg E, Banerji A. Reactions to Rituximab in an Outpatient Infusion Center: A 5-Year Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jan;5(1):107-113.e1.
18. Phan Thị Phụng. Nghiên cứu kết quả điều trị một số dưới nhóm u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa bằng phác đồ R - CHOP tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2015 - 2017, Luận văn Thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội; 2017.
19. Phùng Phương, Nguyễn Thị Thuý. Nghiên cứu tình hình hoạt hoá viêm gan B và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân hoá trị. *J Med Pharm*. 2016 Mar;74-80.
20. Myint A, Tong MJ, Beaven SW. Reactivation of Hepatitis B Virus: A Review of Clinical Guidelines. *Clin Liver Dis*. 2020 Apr;15(4):162-7.
21. Merli M, Rattotti S, Gotti M, Arcaini L. Antiviral therapies for managing viral hepatitis in lymphoma patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Mar 4;18(4):363-76.
22. Picardi M, Pepa RD, Giordano C, Zacheo I, Mortaruolo C, Trastulli F, et al. Tenofovir versus lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in advanced-stage DLBCL.