

Kết quả điều trị bệnh u lympho ác tính không hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Treatment outcome of diffuse large B-cell lymphoma CD20(+) with R-CHOP regimen at the 108 Military Central Hospital

Nguyễn Quỳnh Tú, Nguyễn Thị Minh Phương,
Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Tâm Long, Phan Văn Hiệu

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ R-CHOP ở bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) tế bào B lớn lan tỏa CD 20(+) tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả cắt ngang, tiến cứu kết hợp hồi cứu, trên 40 bệnh nhân (BN) ULAKH tế bào B lớn lan tỏa có CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP (Rituximab + endoxan, doxorubicin, vincristin, prednisolone) tại Bệnh viện Trung ương Quân 108 từ năm 2018 - 2021. Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn của Lugano. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) sau 3 chu kỳ điều trị là 35% và sau khi kết thúc phác đồ điều trị là 82,5%. Bệnh nhân có chỉ số tiên lượng IPI ≤ 3 có tỷ lệ ĐUHT cao hơn rõ rệt so với bệnh nhân có chỉ số tiên lượng IPI > 4 (91,2% và 33,3%). Bệnh nhân có kích thước u nhỏ dưới 10cm cho tỷ lệ ĐUHT cao hơn nhóm u kích thước > 10 cm (90,3% và 55,6%). Tác dụng không mong muốn của phác đồ R-CHOP chủ yếu là hạ bạch cầu độ 2, 3; kích bạch cầu dự phòng cho hiệu quả tốt. **Kết luận:** Phác đồ R-CHOP có kết quả điều trị tốt cho bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD 20(+) và tác dụng không mong muốn có thể quản lý và điều trị được.

Từ khóa: U lympho ác tính không Hodgkin, lympho B CD20(+), phác đồ R-CHOP, hạ bạch cầu.

Summary

Objective: To evaluate treatment response and adverse effects of R-CHOP regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma CD20(+) at 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** Cross-sectional, prospective and retrospective description, over 40 patients with diffuse large B-cell lymphoma CD20(+) by R-CHOP regimen (Rituximab + endoxan, doxorubicin, vincristin, prednisolone) at 108 Military Central Hospital from 2018 - 2021. Evaluation of treatment response according to Lugano standard. **Result:** The rate of complete response (CR) after 3 cycles of treatment was 35% and after the end of the treatment regimen was 82.5%. Patients with prognostic index IPI ≤ 3 had a significantly higher rate of CR than patients with prognostic index IPI > 4 (91.2% vs 33.3%). Patients with small tumor size less than 10cm had a higher rate of SU 9 than those with tumor size > 10 cm (90.3% and 55.6%). Undesirable effects of R-CHOP regimen were mainly grade 2 and 3 leukopenia; Preventive leukocyte stimulation had good effect. **Conclusion:** The R-CHOP regimen has good results for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma with CD 20(+) and side effects that are manageable and treatable.

Keywords: Non-Hodgkin's lymphoma, CD20(+) B lymphocytes, R-CHOP regimen, leukopenia.

Ngày nhận bài: 5/10/2021, ngày chấp nhận đăng: 28/10/2021

Người phản hồi: Nguyễn Quỳnh Tú, Email: quynhtu2411@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

U lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) là nhóm bệnh lý tăng sinh ác tính dòng tế bào lympho. Bệnh khởi phát và tiến triển chủ yếu ở hệ thống hạch bạch huyết, ngoài ra ở cả ngoài hệ bạch huyết như dạ dày, gan, đại tràng...

ULAKH tế bào B lớn lan tỏa chiếm khoảng 30% trong nhóm ULAKH thể diễn tiến nhanh, đa số tái phát trong 2 năm đầu sau khi kết thúc điều trị [1]. Nhóm này có đặc điểm khó điều trị, tử vong cao, thời gian sống thêm ngắn. Trong những năm gần đây, kết quả điều trị ULAKH đã có nhiều cải thiện ngoạn mục nhờ sử dụng các kháng thể đơn dòng trong đó rituximab là điển hình của liệu pháp trúng đích trong điều trị ULAKH tế bào B lớn lan tỏa CD20(+). Phác đồ hóa chất cổ điển thường dùng là Endoxan, doxorubicin, vincristin, prednisolon (CHOP). Các nghiên cứu trên thế giới và trong nước cho thấy thời gian sống thêm trung bình là 37 tháng ở nhóm CHOP và 7 năm 9 tháng ở nhóm R-CHOP với tỷ lệ sống sót sau 10 năm là 28% và 43% [2].

Tại Bệnh viện Trung ương Quân đội (TWQĐ) 108, phác đồ R-CHOP cũng đã được áp dụng và cho kết quả đáng khích lệ. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá đáp ứng điều trị phác đồ R-CHOP và tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20(+)*.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Các bệnh nhân mới chẩn đoán mô bệnh học là ULAKH tế bào B lớn lan tỏa, được điều trị bằng phác đồ R-CHOP tại Viện Ung thư, Bệnh viện TWQĐ 108 từ năm 2018 đến năm 2021

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân có độ tuổi: 18 - 70 tuổi.

Chẩn đoán ULAKH tế bào B lớn lan tỏa CD 20(+) lần đầu, chưa điều trị hóa chất.

Được điều trị phác đồ R-CHOP.

Được đánh giá tiên lượng theo thang điểm IPI.

Không mắc các bệnh lý phối hợp có chống chỉ định với hóa chất phác đồ R-CHOP như suy tim, suy

thận, viêm gan cấp... Bệnh nhân được xét nghiệm vi rút viêm gan B, C trước điều trị. Nếu dương tính với vi rút viêm gan thì được điều trị dự phòng thuốc kháng vi rút theo hướng dẫn, theo dõi sát chức năng gan trong suốt quá trình điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không truyền đủ ít nhất là 6 chu kỳ điều trị.

Loại trừ nhóm xâm lấn tủy xương, u lympho nguyên phát hoặc xâm lấn thần kinh trung ương, u tại tinh hoàn, u sau phúc mạc, u tại hệ tiêu hóa đã được phẫu thuật cắt u, u tại vùng Waldayer, u bulky vì có nhiều khác biệt trong điều trị, cần phối hợp các biện pháp điều trị bổ sung như phẫu thuật, xạ trị, tiêm methotrexate liều cao.

Loại trừ nhóm bệnh nhân dương tính HIV.

Bệnh nhân có ung thư khác đã hoặc đang điều trị.

Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với các thuốc trong phác đồ.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, tiến cứu kết hợp với hồi cứu.

Chọn mẫu thuận tiện:

Phác đồ điều trị:

Phác đồ điều trị R-CHOP:

Cyclophosphamide 750mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.

Doxorubicine 50mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.

Vincristine 1,4mg/m² (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 1.

Prednisolon 40mg/m² - 100mg/m², uống từ ngày 1 - 5, sau khi ăn no.

Rituximab: 375mg/m² da, ngày thứ nhất, pha trong 500ml NaCl 0,9%.

Điều trị phác đồ dự phòng buồn nôn, nôn theo hướng dẫn.

Chu kỳ mỗi 3 tuần.

Số chu kỳ điều trị hóa chất: Bệnh nhân đánh giá đáp ứng hoàn toàn sau 3 đợt sẽ được điều trị 6 chu kỳ hóa trị, còn những bệnh nhân đáp ứng 1 phần sau 3 chu kỳ được điều trị 8 chu kỳ hóa trị. Các bệnh

nhân bệnh ổn định hoặc không đáp ứng thì được chuyển phác đồ điều trị.

Đánh giá đáp ứng điều trị (Dựa theo tiêu chuẩn của Lugano): BN được đánh giá đầy đủ về lâm sàng và cận lâm sàng sau 3 chu kì, sau kết thúc liệu trình điều trị và bất kỳ khi nào có biểu hiện tiến triển bệnh.

Các thăm dò về hình ảnh trong ULAKH bao gồm: Chụp CT scanner, PET/CT, trong đó PET/CT có độ nhạy cao hơn trong đánh giá các tổn thương so với chụp CT scanner. Bệnh nhân được chụp PET/CT trước điều trị, đánh giá sau 3, 6, 8 chu kì bằng CT scanner.

3. Kết quả

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn, tuổi, giới, IPI

Đặc điểm		Số lượng (n = 40)	Tỷ lệ %
Tuổi	≤30	1	2,5
	31 - 40	5	12,5
	41 - 50	8	20,0
	51 - 60	9	22,5
	> 60	17	42,5
	Tuổi trung bình (năm)	55,9 ± 12,63	
Giới	Nam	26	65
	Nữ	14	35
Giai đoạn	I, II	20	50
	III, IV	20	50
Chỉ số toàn trạng (PS)	0	2	5
	1	27	67,5
	2	8	20
	3	3	7,5
	4	0	0
Yếu tố nguy cơ (IPI)	Nguy cơ thấp và trung bình (IPI ≤ 3)	34	85
	Nguy cơ cao (IPI > 4)	6	15

Nhận xét: Tuổi trên 60 chiếm 42,5%. Nam/nữ: 1,85/1. Giai đoạn I, II và giai đoạn IV đương nhau đều chiếm 50%. Chỉ số toàn trạng PS = 1 là chủ yếu chiếm 67,5%. Các bệnh nhân chủ yếu ở nhóm nguy cơ thấp và trung bình chiếm 85%, nhóm yếu tố nguy cơ cao chiếm 15%.

Bảng 2. Một số tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng

TDKMM		Số lượng BN (n = 40)	Tỷ lệ %
Lâm sàng	Phản ứng truyền rituximab	6	15
	Buồn nôn, nôn	17	42,5
	Rụng tóc	40	100
	Tiêu chảy	3	7,5
	Loét miệng	13	32,5

Bảng 2. Một số tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng (Tiếp theo)

TDKMM			Số lượng BN (n = 40)	Tỷ lệ %
Cận lâm sàng	Hạ bạch cầu hạt	Độ 1, 2	10	25
		Độ 3, 4	19	47,5
	Giảm huyết sắc tố	Độ 1, 2	2	5
		Độ 3, 4	4	10
	Hạ tiểu cầu	Độ 1	1	2,5
		Độ 2	1	2,5
	Tăng ALT	Độ 1	4	10
		Độ 2	8	20
	Tăng AST	Độ 1	5	12,5
		Độ 2	7	17,5

Nhận xét: Các độc tính trên lâm sàng thường gặp nhất là rụng tóc (100%), buồn nôn (42,5%), loét miệng (32,5%). Phản ứng sau truyền rituximab gặp ở 15% các bệnh nhân. Giảm bạch cầu là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất, chiếm 72,5% trong đó độ 3, 4 là 47,5%. Giảm tiểu cầu gặp với tỷ lệ thấp hơn, khoảng 5% số bệnh nhân. Có 15% bệnh nhân có giảm huyết sắc tố trong đó 10% là giảm huyết sắc tố nặng độ 3, 4. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết thường gặp liên quan đến chức năng gan bao gồm tăng men gan cả AST và ALT chiếm 30% các bệnh nhân và chỉ gặp độ 1, 2.

Bảng 3. Đáp ứng điều trị của phác đồ R-CHOP

Đáp ứng	Sau 3 chu kì		Sau kết thúc điều trị R-CHOP	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	14	35	33	82,5
Đáp ứng một phần	26	65	4	10
Bệnh ổn định	0	0	1	2,5
Bệnh tiến triển	0	0	2	5
Tổng số	40	100	40	100

Nhận xét: Sau 3 chu kì điều trị hóa chất phác đồ R-CHOP tỷ lệ đạt đáp ứng là 100%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 35%, đáp ứng một phần là 26%. Không có bệnh nhân không thay đổi tình trạng tổn thương và không có bệnh nhân tiến triển bệnh được thay đổi phác đồ điều trị. Các bệnh nhân có đáp ứng tiếp tục được điều trị phác đồ R-CHOP. Sau khi kết thúc điều trị 6 đến 8 chu kì hóa chất, có 82,5% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn và 10% đạt đáp ứng một phần. Có 1 bệnh nhân không thay đổi tình trạng tổn thương và 2 bệnh nhân bệnh tiến triển được đổi phác đồ điều trị.

Bảng 4. Liên quan giữa giai đoạn, IPI, kích thước u với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn

		Tỷ lệ ĐUHT	p
Kích thước u	≤ 10cm	28/31 (90,3%)	0,034
	> 10cm	5/9 (55,6%)	
Giai đoạn	Giai đoạn khu trú (I, II)	19/20 (95%)	0,046
	Giai đoạn lan tràn (III, IV)	14/20 (80%)	
IPI	0 - 3 điểm	31/34 (91,2%)	0,005
	4 - 5 điểm	2/6 (33,3%)	

Nhận xét: Tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn ở nhóm bệnh nhân giai đoạn khu trú là 95%, ở nhóm bệnh nhân giai đoạn lan tràn là 80%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,046$. Tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn ở nhóm bệnh nhân nhóm nguy cơ thấp và trung bình với điểm IPI từ 0 - 3 điểm là 91,2% cao hơn so với nhóm nguy cơ cao là 33,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn ở nhóm bệnh nhân có kích thước u lớn nhất $\leq 10\text{cm}$ là 90,3% cao hơn so với có kích thước u lớn nhất $> 10\text{cm}$ là 55,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

4. Bàn luận

Về đối tượng nghiên cứu: Về nhóm tuổi tương đối phù hợp với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước. Tuy nhiên tỷ lệ nam/nữ cao hơn hẳn các nghiên cứu khác theo Globocan do đặc thù bệnh viện Quân đội nên số lượng bệnh nhân nam cao hơn do đối tượng quân nhân chủ yếu là nam giới.

Về đáp ứng điều trị, theo nghiên cứu này, kết quả ĐUHT sau 3 chu kỳ là 35% và tỷ lệ này đã tăng lên đáng kể sau khi kết thúc phác đồ điều trị là 82,5%. ĐUMP sau 3 chu kỳ chiếm 65%, sau điều trị còn 10%. Tuy nhiên có 2 trường hợp bệnh nhân có bệnh tiến triển, đã xuất hiện tổn thương mới vào gần cuối của liệu trình điều trị chiếm 5% và 1 bệnh nhân bệnh giữ nguyên sau 6 chu kỳ so với sau 3 chu kỳ chiếm 2,5%. Như vậy, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau điều trị đạt 92,5%. Kết quả này tương đối phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu được tiến hành trên thế giới và tại Việt Nam. Trong nghiên cứu GELA 98,5 (2010) của Coiffier B và cộng sự, trên bệnh nhân 60 - 80 tuổi mắc ULAKH thể lan tỏa tế bào B lớn, so sánh phác đồ R-CHOP với CHOP cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ĐUHT + ĐUMP) ở nhánh điều trị với phác đồ R-CHOP là 76% và ở nhánh điều trị với CHOP là 63%, thời gian sống thêm trung bình là 37 tháng ở nhóm CHOP và 7 năm 9 tháng ở nhóm R-CHOP với tỷ lệ sống sót sau 10 năm là 28% và 43% [2]. Trong nghiên cứu MInT (2002, 2006) của Pfreundschuh M và cộng sự ở bệnh nhân 18 - 60 tuổi mắc ULAKH thể lan tỏa tế bào B so sánh phác đồ R-CHOP với CHOP đã cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở nhánh điều trị R-CHOP là 93% và ở nhánh CHOP là 79% [3]. Theo tác giả Bùi Bá Toàn (2010) nghiên cứu

trên 36 bệnh nhân ULAKH tế bào B so sánh phác đồ R-CHOP với CHOP cho kết quả ĐUHT là 83,3% so với 66,7% [4]. Theo Đỗ Anh Tú (2010) nghiên cứu trên 30 bệnh nhân ULAKH tế bào B so sánh R-CHOP với CHOP cho kết quả ĐUHT 93,5% so với 87,5% [1]. Tỷ lệ ĐUHT của phác đồ CHOP chỉ đạt 43,1% theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Bá Đức (1995) và 60% theo nghiên cứu của tác giả Đỗ Huyền Nga (2005) [5], [6]. Như vậy sự thêm rituximab vào phác đồ CHOP đã làm tăng một cách đáng kể tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cũng như toàn bộ của bệnh ULAKH tế bào B CD20(+). Rituximab là một kháng thể đơn dòng gắn với CD20 ở tế bào lympho B, khi rituximab gắn với CD20 sẽ giúp cho tế bào này dễ dàng bị nhận diện hơn bởi hệ thống miễn dịch, do đó sẽ làm tăng hiệu quả điều trị. Trong nghiên cứu kết quả điều trị ULAKH bằng phác đồ CHOP, một số tác giả thấy có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng điều trị và tỷ lệ sống thêm theo giai đoạn. Theo nghiên cứu của Nguyễn Bá Đức (1995) cho thấy tỷ lệ ĐUHT giảm dần từ giai đoạn I - IV ở bệnh nhân có độ ác tính trung bình lần lượt là 71,4%, 63,6%, 33,8% và 33,3% [5]. Theo Vũ Hồng Thăng (2008) tỷ lệ ĐUHT ở giai đoạn khu trú là 87,8% cao hơn ở giai đoạn lan tràn 80% [7]. Trong nghiên cứu này ở 40 bệnh nhân ULAKH tế bào B có CD20(+) được điều trị bằng phác đồ R-CHOP, cho thấy tỷ lệ ĐUHT ở giai đoạn khu trú là 95% cao hơn so với ở giai đoạn lan tràn (80%), Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,046$. Theo tác giả Coiffier B tỷ lệ tái phát bệnh ở nhóm có kích thước tổn thương ban đầu ban đầu $< 10\text{cm}$ thấp hơn so với nhóm $\geq 10\text{cm}$ [2]. Theo tác giả Đỗ Huyền Nga (2005) tỷ lệ ĐUHT ở nhóm có kích thước tổn thương ban đầu $< 10\text{cm}$ là 87,7% cao hơn so với nhóm có tổn thương $\geq 10\text{cm}$ (61,5%) [6]. Trong nghiên cứu này tỷ lệ ĐUHT ở nhóm có kích thước tổn thương ban đầu $< 10\text{cm}$ là 90,3% cao hơn rõ rệt so với nhóm có tổn thương $\geq 10\text{cm}$ (55,6%). Điều này cho thấy ở những tổn thương u có kích thước nhỏ hơn sẽ đáp ứng với điều trị tốt hơn so với khối u có kích thước lớn.

Chỉ số tiên lượng IPI là yếu tố tiên lượng quan trọng trong bệnh ULAKH. Nó có ảnh hưởng rõ rệt đến thời gian sống thêm của bệnh nhân. Theo tác giả Phan Thị Phương (2017) tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn ở bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp đến

trung bình với điểm IPI từ 0 đến 3 điểm là 89,19% cao hơn so với nhóm nguy cơ cao là 61,54% [8]. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,026$. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số các bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn có 31 bệnh nhân có điểm IPI từ 0 - 3, đạt 91,2%, và chỉ có 2 bệnh nhân ở nhóm nguy cơ cao có điểm IPI 4 - 5, đạt 33,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,024$.

Về các tác dụng không mong muốn chúng tôi nhận thấy trên lâm sàng chủ yếu là rụng tóc chiếm 100%, nôn buồn nôn 42,5%. Các bệnh nhân đều được dự phòng nôn bằng thuốc chống nôn tác dụng kéo dài kết hợp thuốc chống dị ứng, giảm tiết acid dạ dày... nên tỷ lệ bệnh nhân nôn nặng và nôn kéo dài thấp. Chỉ có 6 bệnh nhân có tác dụng không mong muốn rét run khi truyền rituximab và chỉ xảy ra ở chu kỳ đầu. Các bệnh nhân đều được dự phòng tác dụng không mong muốn này bằng thuốc paracetamol 500mg $\times$ 2 viên, chlorpheniramine 4mg $\times$ 2 viên uống trước truyền rituximab. Trên hệ tạo huyết tỷ lệ bệnh nhân có hạ bạch cầu là 72,5%, trong đó hạ bạch cầu độ 3, 4 là 47,5% cho thấy đây là tác dụng không mong muốn phổ biến và đáng lưu tâm. Bệnh nhân có hạ bạch cầu độ 3, 4 đều được xử trí kích bạch cầu kịp thời không có bệnh nhân có tai biến điều trị. Các bệnh nhân này đều được kích bạch cầu dự phòng ở các chu kỳ sau nên không bị trì hoãn điều trị và góp phần làm tăng tỷ lệ đáp ứng của phác đồ.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 40 bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa có CD20(+) được điều trị bước 1 bằng phác đồ R-CHOP tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 2018 - 2021 cho thấy: Tỷ lệ ĐUHT sau 3 chu kỳ điều trị là 35% và sau khi kết thúc phác đồ hóa trị liệu là 82,5%. Bệnh nhân có kích thước u nhỏ ($< 10\text{cm}$) có tỷ lệ ĐUHT cao hơn rõ rệt so với bệnh nhân có kích thước u lớn ($\geq 10\text{cm}$) (90,3% so với 55,6%). Tỷ lệ ĐUHT ở giai đoạn bệnh khu trú (95%), IPI ≤ 3 (91,2%) cao hơn so với các nhóm tương ứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Tác dụng không mong muốn chủ yếu là rụng tóc, buồn nôn, hạ bạch cầu đều là các triệu chứng có thể kiểm soát được và hồi phục tốt sau khi dùng hóa chất. Phác đồ R-CHOP là phác đồ an toàn, có hiệu quả điều trị bệnh tốt.

Tài liệu tham khảo

1. Đỗ Anh Tú (2012) *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, Trường đại học Y Hà Nội.
2. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S et al (2010) *Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte*. Blood 116(12): 2040-2045.
3. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A et al (2008) *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*. The Lancet Oncology 7(5): 379-391.
4. Bùi Bá Toàn (2010) *Đánh giá hiệu quả Rituximab trong điều trị u lympho ác tính không Hodgkin lan tỏa tế bào B, CD20(+) tổng kết 5 năm ở Bệnh viện truyền máu Thành phố Hồ Chí Minh*. Tạp chí Ung thư học 2010.
5. Nguyễn Bá Đức (1995) *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị u lympho ác tính không Hodgkin tại Bệnh viện K Hà Nội từ 1982 đến 1993*. Luận án Phó tiến sĩ khoa học y dược, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Đỗ Huyền Nga (2005) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh u lympho ác tính không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch vùng đầu cổ tại Bệnh viện K*. Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Vũ Hồng Thăng và cộng sự (2008) *Đánh giá hiệu quả bước đầu của phác đồ CHOP trên bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tại Bệnh viện K*. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, Hội thảo Quốc gia phòng chống ung thư 2008.
8. Phan Thị Phương (2017) *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 RCHOP tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2015-2017*. Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
9. Yokoyama M, Kusano Y, Nishihara A et al (2020) *Incidence and risk factors for febrile neutropenia in Japanese patients with non-Hodgkin B cell lymphoma receiving R-CHOP: 2-year experience in a single center (STOP FN in NHL 2)*. Support Care Cancer 28(2): 571-579.