

# HIỆU QUẢ VÀ ĐỘC TÍNH CỦA PHÁC ĐỒ R-CHOP TRONG ĐIỀU TRỊ U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA CD20 DƯƠNG TÍNH TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

Lê Trọng Thái, Lê Duy Toàn, Trần Việt Khôi, Trần Quốc Bảo, Phạm Tăng Tùng, Hồ Xuân Dũng  
Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

## Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** U lympho không Hodgkin (ULAKH) là bệnh ung thư phổ biến thứ mười trên thế giới, type bệnh chiếm phổ biến nhất là tế bào B lớn lan tỏa. Từ năm 2002, phác đồ điều trị ULAKH mới với sự kết hợp rituximab và phác đồ CHOP (R-CHOP) đã mang lại cải thiện trong đáp ứng cũng như kéo dài thời gian sống thêm. Tuy nhiên đến nay chưa có nghiên cứu nào về điều trị R-CHOP ở Huế. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả đáp ứng (hoàn toàn, bán phần), đánh giá thời gian sống bệnh không tiến triển và độc tính thường gặp của phác đồ R-CHOP. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thuần tập hồi cứu trên 36 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ULAKH tế bào B lớn lan tỏa có CD20 dương tính điều trị với R-CHOP tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế trong khoảng thời gian từ 2011 đến 2016. **Kết quả:** Dựa theo chỉ số tiên lượng IPI, tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ thấp là 41,7%, trung bình thấp 38,9%, trung bình cao 16,7% và nguy cơ cao là 2,7%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 52,8%, đáp ứng một phần là 30,5%. Độc tính thiếu máu độ III (13,8%), giảm bạch cầu độ III (11,1%) và buồn nôn (5,6%). Thời gian sống bệnh không tiến triển trung bình 3,3 năm với tỷ lệ 66,7%. **Kết luận:** Phác đồ RCHOP hiệu quả tốt trong điều trị ULAKH với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 52,8% và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 3,3 năm. Phác đồ này dễ dung nạp khi áp dụng điều trị với độc tính độ III thấp và có thể kiểm soát được.

**Từ khóa:** U lympho không Hodgkin, tế bào B lớn lan tỏa, CD20 dương tính, CHOP, rituximab

## Abstract

# EFFICACY AND SIDE EFFECTS OF R-CHOP REGIMEN IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL CD20 POSITIVE LYMPHOMA AT HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY HOSPITAL

Le Trong Thai, Le Duy Toan, Tran Viet Khoi, Tran Quoc Bao, Pham Tang Tung, Ho Xuan Dung  
Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

**Background:** Non-Hodgkin lymphomas (NHL) ranks 10 among the top 15 common cancers worldwide. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of the disease. Despite malignancy, DLBCL is curable and sensitive to chemotherapy and radiation therapy. Since first published in 1997, the protocol R-CHOP, a combination of classical chemotherapy CHOP with rituximab, has increased significantly the rate of complete response (CR) and improved overall survival (OS). However, there has been no report of R-CHOP treatment in Hue. Purpose of this research is to evaluate the efficiency of R-CHOP treatment (complete response, progression-free survival) and to describe the toxicities of the protocol. **Methods:** A retrospective cohort study on 36 patients with diffuse large B-cell lymphoma, CD 20 positive treated with R-CHOP at Hue University Hospital between 2011 and 2016. **Results:** According to the International prognostic index (IPI), 15 patients (41.7%) had low-risk disease, 14 (38.9%) low-to-intermediate risk, 6 (16.7%) high-to-intermediate risk and 1 (2.7%) high-risk disease. After finishing 8 cycles of therapy, 19 patients (52.8%) achieved complete response. Grade III anemia was observed (13.9%), grade III neutropenia in 4 patients (11.1%) and nausea (5.6%). During a 5-year period, progression – free survival was reported for 66.7% of patients and median for survival time was 3.3 years. **Conclusions:** The addition of rituximab to the CHOP regimen increases the complete-response rate and prolongs progression-free survival in patients with diffuse large-B-cell lymphoma. The treatment of R-CHOP is well tolerated that the adverse events are mostly reported at grade III and able to control effectively.

**Keywords:** diffuse large B-cell, non-hodgkin lymphoma, CD20 positive, CHOP, rituximab

Địa chỉ liên hệ: Lê Trọng Thái, email: thailetrongydh259@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/11/2017; Ngày đồng ý đăng: 11/6/2018; Ngày xuất bản: 5/7/2018

DOI: 10.34071/jmp.2018.3.8

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin (ULAKH) - bệnh ung thư nguyên phát của tế bào lympho - đứng thứ mười trên thế giới với gần 386.000 ca mắc mới trong năm 2012 (3% tổng số ca) [9] và cũng là loại ung thư máu phổ biến nhất ở người lớn [4]. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc ULAKH chuẩn theo tuổi ở cả hai giới là 3/100.000 dân [9].

ULAKH được phân thành 2 nhóm chính: tế bào B và tế bào T và NK, trong đó gồm nhiều típ với khoảng 10 dưới type có tiên lượng và điều trị khác nhau, phổ biến nhất là tế bào B lớn lan tỏa (48%) [7,15] với 95% trường hợp có CD20 dương tính.

Tuy ULAKH ác tính và tiến triển nhanh nhưng rất nhạy cảm với hóa trị và xạ trị. Trong quá khứ, phác đồ hóa trị kết hợp cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin và prednisolon (CHOP) từng được xem là chuẩn điều trị [6,7,8].

Tuy nhiên phác đồ này lại gây ra hạn chế trong đáp ứng với thuốc, đặc biệt là ở bệnh nhân lớn tuổi [7].

Năm 1997, một phác đồ mới ra đời với việc kết hợp Rituximab - kháng thể đơn dòng gắn đích vào phân tử CD20 trên bề mặt tế bào lympho B ác tính - và CHOP [7,10].

Với rất nhiều cải thiện trong đáp ứng điều trị và cải thiện thời gian sống, hiện nay trên thế giới R-CHOP được sử dụng ngày càng rộng rãi để điều trị bước 1 cho bệnh nhân ULAKH [12].

Ở Việt Nam gần đây, RCHOP đã được một số bệnh viện lớn áp dụng vào điều trị ULAKH, trong đó có bệnh viện Đại học Y Dược Huế. Tuy nhiên đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá về việc áp dụng phác đồ này ở đây.

Do vậy, chúng tôi đã tiến hành đề tài ***“Hiệu quả và độc tính của phác đồ R-CHOP trong điều trị bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20 dương tính tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế”*** với mục tiêu:

- Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20 dương tính tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế.

- Đánh giá hiệu quả của phác đồ: tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm không tiến triển bệnh của bệnh nhân điều trị với phác đồ R-CHOP

- Ghi nhận các độc tính thường gặp của phác đồ R-CHOP.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu trên 36 bệnh nhân chẩn

đoán xác định bằng mô bệnh học và hóa mô miễn dịch là u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20 dương tính, điều trị bước 1 bằng phác đồ hóa trị R-CHOP đơn thuần đủ liệu trình 6 - 8 chu kỳ tại khoa Ung bướu Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế trong khoảng thời gian từ 7/2011 đến 11/2016.

### 2.2. Tiêu chuẩn đánh giá

Chẩn đoán giai đoạn theo Ann Arbor [3] và đánh giá tiên lượng trước điều trị theo tiêu chuẩn NCCN-IPI [16] dựa trên tuổi, chỉ số LDH, tổng trạng, giai đoạn bệnh và vị trí các tổn thương bao gồm kích thước gan, lách, các nhóm hạch cổ, nách, bẹn và những vùng khác. Tổng trạng bệnh nhân lúc vào viện được đánh giá theo thang điểm ECOG [13],[16].

Sau hóa trị, đáp ứng của bệnh nhân theo tiêu chí đánh giá đáp ứng không PET-CT của NCCN version 4.2014 [14] như sau: đáp ứng hoàn toàn (CR): biến mất hoàn toàn các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng; đáp ứng bán phần (PR): các triệu chứng vẫn còn nhưng đã giảm, kích thước hạch, lách, gan giảm hơn 50% so với trước điều trị.

Nếu có tổn thương mới xuất hiện trên bệnh nhân đã đáp ứng hoàn toàn trước đó sẽ được xác định là bệnh tái phát (với bệnh nhân đáp ứng một phần sẽ là bệnh tiến triển (PD). Xét nghiệm đánh giá được sử dụng phối hợp Siêu âm bụng, CT – Scan ngực bụng, Tủy đồ.

Các mốc thời gian sống của bệnh nhân được đánh giá theo IWG [6]: thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) tính từ khi đáp ứng điều trị đến lúc bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân tử vong, thời gian sống không bệnh (DFS) là khoảng thời gian từ khi khỏi bệnh đến lúc bệnh tái phát, thời gian sống sót (EFS) là thời gian sống sau khi kết thúc điều trị đến khi tử vong vì bất kỳ lý do gì.

Độc tính của phác đồ dựa theo phân độ của viện Ung thư Hoa Kỳ CTCAE version 4.03 [5] đánh giá theo 5 mức độ các yếu tố sau: thiếu máu, nhiễm trùng, xuất huyết, nôn mửa, chức năng gan, chức năng thận, khó thở, dị ứng, rụng tóc, thần kinh ngoại biên.

### 2.3. Phác đồ điều trị

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV ngày 1
- Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> IV ngày 1
- Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> IV ngày 1
- Vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> IV ngày 1
- Prednisolon 100mg PO ngày 1-5
- Chu kỳ 3 tuần

### 3. KẾT QUẢ

#### 3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

**Bảng 1.** Đặc điểm bệnh nhân trước điều trị

| Đặc điểm          | n  | %     |
|-------------------|----|-------|
| Giới              |    |       |
| Nam               | 23 | 63,9% |
| Nữ                | 13 | 36,1% |
| Tuổi              |    |       |
| ≤ 60              | 21 | 58,3% |
| > 60              | 15 | 41,7% |
| Giai đoạn         |    |       |
| Khu trú (I-II)    | 20 | 55,6% |
| Lan tràn (III-IV) | 16 | 44,4% |
| IPI               |    |       |
| > 60 tuổi         |    |       |
| Thấp:             | 3  | 20%   |
| Trung bình – thấp | 5  | 33,3% |
| Trung bình – cao  | 6  | 40%   |
| Cao               | 1  | 6,7%  |
| ≤ 60 tuổi         |    |       |
| Thấp:             | 12 | 57,1% |
| Trung bình – thấp | 9  | 42,9% |
| Trung bình – cao  | 0  | 0%    |
| Cao               | 0  | 0%    |

Trong số 36 bệnh nhân, tuổi mắc bệnh trung bình là 54, trong đó bệnh nhân ULAKH trẻ tuổi nhất là 26 tuổi và lớn tuổi nhất là 83 tuổi. Trong số này, 20 bệnh nhân (55,6%) được chẩn đoán ở giai đoạn khu trú và 16 bệnh nhân ở giai đoạn lan tràn (chiếm tỷ lệ 44,4%).

Trong nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi, 20% các bệnh nhân có chỉ số tiên lượng nguy cơ IPI thấp (3 người), 33,3% (5 bệnh nhân) nguy cơ trung bình- thấp, 40% (6 bệnh nhân) nguy cơ trung bình- cao và 6,7% (1 bệnh nhân) là có nguy cơ cao.

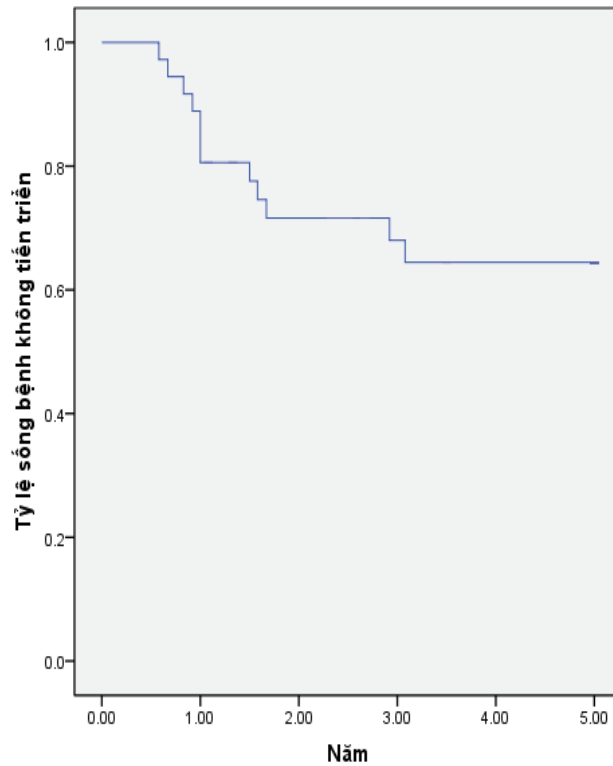
#### 3.2. Kết quả đáp ứng điều trị

Có 36,1% số bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với hóa trị sau 3 chu kỳ, 55,6% đáp ứng một phần. Sau khi kết thúc liệu trình, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tăng lên 52,8% và đáp ứng một phần đạt 30,5%. Trong khi đó, có 16,7% bệnh tiến triển sau khi kết thúc hóa trị.

**Bảng 2.** Đáp ứng với phác đồ R-CHOP

| Đáp ứng với điều trị | Sau 3 chu kỳ |      | Sau kết thúc hóa trị |      |
|----------------------|--------------|------|----------------------|------|
|                      | n            | %    | n                    | %    |
| CR                   | 13           | 36,1 | 19                   | 52,8 |
| PR                   | 20           | 55,6 | 11                   | 30,5 |
| PD                   | 3            | 8,3  | 6                    | 16,7 |
| Tổng số              | 36           | 100  | 36                   | 100  |

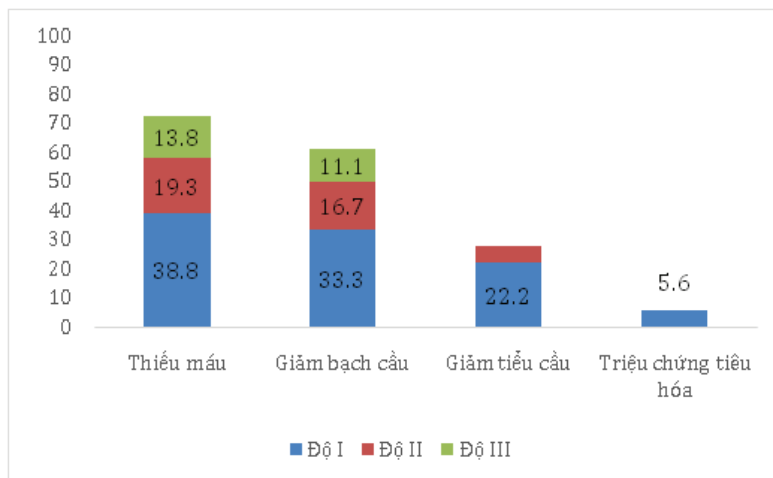
### Về thời gian sống thêm của bệnh nhân



**Hình 1.** Đánh giá thời gian sống của bệnh nhân sau điều trị

Sau 2 năm, tỷ lệ sống bệnh không tiến triển (PFS) là 75% và tỷ lệ này sau 5 năm theo dõi là 66,7%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 3,3 năm. Trong thời gian nghiên cứu, có 4 bệnh nhân tử vong (11,1%).

### 3.3. Độc tính sau điều trị



**Hình2.** Độc tính sau hóa trị

Độc tính chủ yếu là thiếu máu và giảm bạch cầu. Tình trạng thiếu máu ghi nhận trên 26 trường hợp, trong đó độ III xuất hiện ở 5 bệnh nhân (13,8%). Có 22 bệnh nhân xuất hiện giảm bạch cầu với 4 trường hợp độ III (11,1%). Có 2 trường hợp buồn nôn (5,6%) khi điều trị với R-CHOP.

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Về đặc điểm bệnh ULAKH

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình được chẩn đoán là 54 tuổi, tương đương tác giả Võ Hữu Tín (2014) [2] và Coiffier 2002 [7], tỷ lệ mắc bệnh nam : nữ  $\approx 1,5 : 1$  phù hợp tác giả Võ Hữu Tín (2014) [2]. Tuy nhiên so với số liệu trung bình toàn thế giới của Ferlay 2015 [9], tỷ lệ mắc bệnh chuẩn theo tuổi 2 giới là ngang nhau, đứng thứ 10 trong các loại ung thư.

Về giai đoạn bệnh ULAKH, kết quả chúng tôi thấy rằng giai đoạn khu trú (I/II) là 55,6% và lan tràn (III/

IV) là 44,4% phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Tuyết Mai (2013) [1] (52,7% và 47,3%). Tuy vậy, so với nghiên cứu trên thế giới của Coiffier (2002) [6] và Feugier (2005) [10] lại cho thấy sự khác biệt với tỷ lệ bệnh nhân chủ yếu ở giai đoạn lan tràn (cùng là 79% ở 2 nghiên cứu).

Về tỷ lệ bệnh theo tiên lượng IPI, tỷ lệ bệnh nhân của chúng tôi nguy cơ thấp và trung bình – thấp chiếm đa số ở cả 2 nhóm tuổi (53,3% ở nhóm trên 60 tuổi và 100% nhóm không quá 60 tuổi), tương đương tác giả Võ Hữu Tín (2014) [2] là 59,7% và Rueda (2008) [12] là 55,0%.

### 4.2. Về đáp ứng điều trị của phác đồ

#### 4.2.1. So sánh khả năng đáp ứng

**Bảng 3.** So sánh tỷ lệ đáp ứng

| Nghiên cứu        | Cỡ mẫu | Hiệu quả   |
|-------------------|--------|------------|
|                   |        | RCHOP      |
| Coiffier 2002 [6] | 197    | CR = 76%   |
| Feugier 2005 [10] | 399    | CR = 75%   |
| Mai 2013 [1]      | 55     | CR = 92,8% |
| Tín 2014 [2]      | 400    | CR = 84,4% |
| Chúng tôi         | 36     | CR = 52,8% |

So sánh cho thấy hiệu quả đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đối phù hợp với một số nghiên cứu. Nghiên cứu của Coiffier (2002) và Feugier (2005) cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của phác đồ R-CHOP lần lượt là 76% và 75%. Theo Nguyễn Tuyết Mai (2013), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 3 đợt hóa trị là 78,2% và sau khi kết thúc phác đồ là 92,8%. Theo kết quả Võ Hữu Tín (2014), phác đồ R-CHOP có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 84,4%. Điều đó cho thấy Rituximab cải thiện tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của bệnh ULAKH rõ rệt. Tuy vậy, tỷ lệ của chúng tôi vẫn còn ở mức thấp hơn các nghiên cứu trên, nguyên nhân có thể do cỡ mẫu hiện tại còn ít so với các nghiên cứu được so sánh này.

#### 4.2.2. Về thời gian sống thêm

Một số nghiên cứu cho thấy sự cải thiện thời gian sống thêm cũng như giảm tỷ lệ tiến triển bệnh của R-CHOP. Theo Coiffier, tỷ lệ bệnh tiến triển phác đồ R-CHOP [7] là thấp (9%), trong khi tỷ lệ bệnh nhân sống sót đạt 70%. Feugier [10] cho thấy rằng tỷ lệ sống thêm 5 năm của nhóm R-CHOP đạt 58%, tỷ lệ sống bệnh không tiến triển là 54% và thời gian sống không bệnh trung bình của R-CHOP là 3,8 năm. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ sống bệnh không tiến triển của phác đồ R-CHOP đạt 66,7% là phù hợp các nghiên cứu trên.

### 4.3. Về độc tính của phác đồ R-CHOP

Trong nghiên cứu này, tác dụng phụ chủ yếu gặp

trên bệnh nhân là thiếu máu và giảm bạch cầu độ III, với tỷ lệ lần lượt là (13,9% và 11,1%) và không có độ IV. Buồn nôn và nôn cũng ít xảy ra với tỷ lệ chỉ là 5,6%. So sánh với Coiffier, tác dụng phụ thường gặp nhất của R-CHOP là nhiễm trùng mức độ III trở lên. Theo Rueda (2008), tác dụng phụ R-CHOP phổ biến là nhiễm trùng, tuy nhiên dung nạp rất tốt với điều trị và chỉ gặp với tỷ lệ không lớn (11%) [12]. Nghiên cứu của Payandeh (2016) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ nhiễm trùng khi điều trị với phác đồ R-CHOP là không cao (15,8% với phác đồ R-CHOP điều trị 21 ngày) [11]. Như vậy, tỷ lệ xảy ra các tác dụng phụ của phác đồ R-CHOP giữa các nghiên cứu là tương đương nhau. Theo Dotan (2010), phác đồ R-CHOP thường được bệnh nhân dung nạp tốt và các tác dụng phụ đi kèm chỉ xảy ra ở tỷ lệ thấp, có thể kiểm soát và điều trị tốt [8].

## 5. KẾT LUẬN

Điều trị ULAKH tế bào B lớn lan tỏa CD20 dương tính với phác đồ R-CHOP mang lại hiệu quả tốt với 52,8% đáp ứng hoàn toàn. Việc dùng phác đồ cũng kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân trung bình 3,3 năm với tỷ lệ 66,7%. Một số tác dụng phụ xuất hiện là thiếu máu và giảm bạch cầu mức độ III, giảm tiểu cầu nhẹ và buồn nôn. Điều này cho thấy R-CHOP có tính hiệu quả và dung nạp cao trong điều trị ULAKH.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn T.M. (2013). Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng U lympho ác tính không Hodgkin tế bào B có CD 20 (+). *Tạp chí Y học thực hành - Bộ Y tế*, 870(5), 20–23.
2. Tín V.H., Dững H.A., và Thẩm Đ.T. (2014). Điều trị bệnh Lymphoma không Hodgkin tại khoa huyết học bệnh viện Chợ Rẫy từ 1/2010 đến 9/2012. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 18(2), 85–89.
3. Armitage J.O. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin*, 55(6), 368–76.
4. Barton S., Hawkes E.A., Wotherspoon A. và cộng sự. (2012). Are We Ready To Stratify Treatment for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Molecular Hallmarks?. *Oncologist*, 17(12), 1562–1573.
5. Basch E., Iasonos A., McDonough T. và cộng sự. (2006). Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol*, 7(11), 903–909.
6. Coiffier B., Lepage E., Brière J. và cộng sự. (2002). CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 346(4), 235–242.
7. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. và cộng sự. (1999). Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol*, 17(4), 1244–1244.
8. Dotan E., Aggarwal C., và Smith M.R. (2010). Impact of Rituximab (Rituxan) on the Treatment of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *P T*, 35(3), 148–57.
9. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. và cộng sự. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer*, 136(5), E359–86.
10. Feugier P., Van Hoof A., Sebban C. và cộng sự. (2005). 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*, 23(18), 4117–4126.
11. Payandeh M., Najafi S., Shojaiyan F.-Z. và cộng sự. (2016). Phase III of Study of R-CHOP-21 vs R-CHOP-14 for Untreated Stage III and IV B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma: a Report from Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*, 17(3), 1513–7.
12. Rueda A., Sabin P., Rifá J. và cộng sự. (2008). R-CHOP-14 in patients with diffuse large B-cell lymphoma younger than 70 years: a multicentre, prospective study. *Hematol Oncol*, 26(1), 27–32.
13. Young J., Badgery-Parker T., Dobbins T. và cộng sự. (2015). Comparison of ECOG/WHO Performance Status and ASA Score as a Measure of Functional Status. *J Pain Symptom Manage*, 49(2), 258–264.
14. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Wierda W.G. và cộng sự. (2014). Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014. *J Natl Compr Canc Netw*, 12(9), 1282–303.
15. Zhang H.-W., Cheng N.-L., Chen Z.-W. và cộng sự. (2011). Clinical Impact of t(14;18) in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Chin J Cancer Res*, 23(2), 160–4.
16. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. và cộng sự. (2014). An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*, 123(6), 837–842.