

TỶ LỆ MẮC VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ GÂY SỐT GIẢM BẠCH CẦU HẠT Ở BỆNH NHÂN U LYMPHO KHÔNG HODGKIN

Lê Thị Tâm Thảo^{1}, Hà Văn Quang¹, Trần Thị Tâm¹
Nguyễn Ngọc Hải², Đinh Thị Phương Liên¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ mắc sốt giảm bạch cầu (BC) hạt (febrile neutropenia - FN) và các yếu tố nguy cơ liên quan ở bệnh nhân (BN) u lympho không Hodgkin (ULKH). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 100 BN mắc ULKH mới được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 5/2021 - 5/2025, với các chỉ tiêu gồm đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước và sau mỗi chu kỳ điều trị và phương pháp điều trị. **Kết quả:** Tỷ lệ FN là 32%, 25% xảy ra sau chu kỳ hóa trị đầu tiên. Một số yếu tố có liên quan với nguy cơ FN bao gồm sụt cân nhanh (OR = 3,25; p = 0,008), ECOG $\geq$ 2 (OR = 3,96; p = 0,009), IPI 3-4 (OR = 3,53; p = 0,005), thiếu máu (OR = 2,72; p = 0,022), tăng LDH (OR = 2,45; p = 0,043) và giảm albumin máu (OR = 2,90; p = 0,022). Chỉ số huyết học NLR (tỷ lệ BC trung tính/BC lympho) và NMLR (tỷ lệ BC trung tính/tổng BC lympho + mono) của nhóm có FN cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có FN. **Kết luận:** FN là biến chứng thường gặp trong điều trị hóa chất ở BN mắc ULKH. Việc xác định các yếu tố nguy cơ như thể trạng kém, suy dinh dưỡng, gánh nặng khối u cao và các biến đổi huyết học có thể hỗ trợ phân tầng nguy cơ sớm và định hướng các chiến lược dự phòng cá thể hoá.

Từ khoá: U lympho không Hodgkin; Sốt giảm bạch cầu hạt; Yếu tố nguy cơ.

INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR FEBRILE NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Abstract

Objectives: To determine the incidence of febrile neutropenia (FN) and identify related risk factors in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL).

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Tập đoàn Bưu chính Viễn thông Việt Nam

*Tác giả liên hệ: Lê Thị Tâm Thảo (bshoamattroi1987@gmail.com)

Ngày nhận bài: 27/7/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/8/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i8.1474>

Methods: A retrospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 100 newly diagnosed NHL patients treated at Military Hospital 103 from May 2021 to May 2025, with research parameters including clinical characteristics, paraclinical findings before and after each treatment cycle, and treatment methods. **Results:** The incidence of FN was 32%, with 25% occurring after the first chemotherapy cycle. The study identified several statistically significant risk factors for FN, including rapid weight loss prior to treatment (OR = 3.25; $p = 0.008$), ECOG score ≥ 2 (OR = 3.96; $p = 0.009$), IPI score of 3 - 4 (OR = 3.53; $p = 0.005$), anemia (OR = 2.72; $p = 0.022$), elevated LDH levels (OR = 2.45; $p = 0.043$), and hypoalbuminemia (OR = 2.90; $p = 0.022$). Hematological indices, including the NLR and NMLR, were significantly elevated in the FN group compared to the non-FN group. **Conclusion:** FN is a common and significant complication in NHL patients undergoing chemotherapy. Identifying key risk factors such as poor physical status, malnutrition, high tumor burden, and hematological changes can support early risk stratification and guide individualized prophylactic strategies.

Keywords: Non-Hodgkin's lymphoma; Febrile neutropenia; Risk factor.

ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin là bệnh lý huyết học ác tính thường gặp, có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị vẫn bị ảnh hưởng bởi các biến chứng liên quan đến hóa trị, trong đó FN là vấn đề nghiêm trọng, gây ra nhiều thách thức trong quản lý lâm sàng.

FN được định nghĩa là có nhiệt độ cơ thể đo 1 lần $\geq 38,3^\circ\text{C}$ hoặc $\geq 38^\circ\text{C}$ kéo dài > 1 giờ, kèm theo số lượng BC hạt $< 0,5$ G/L hoặc có nguy cơ hạ xuống $< 0,5$ G/L trong vòng 48 giờ [1]. Tình trạng này có thể dẫn đến buộc phải giảm liều hoặc trì hoãn hóa trị và có thể ảnh hưởng đến kết quả lâm sàng, đặc biệt là gây nhiễm khuẩn huyết và tử vong [2].

G-CSF (yếu tố kích thích tạo BC hạt) đã được chứng minh là có thể làm giảm tỷ lệ FN do hoá trị, nhưng không phải tất cả BN đều được sử dụng ngay từ chu kỳ đầu do khó khăn trong nhận diện sớm các yếu tố nguy cơ FN [2, 3]. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Xác định tỷ lệ mắc và một số yếu tố nguy cơ dẫn đến FN ở BN mắc ULKH được điều trị tại Bệnh viện Quân y 103.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 100 BN được chẩn đoán mới mắc ULKH và điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 5/2021 - 5/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán xác định ULKH theo phân

loại của WHO [1]; BN điều trị liệu trình đầu tiên; BN có tuổi từ 18 - 80.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN đã hóa xạ trị trước đó; BN mắc đồng thời các bệnh lý ác tính khác; BN không có đủ thông tin thu thập số liệu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang.

* *Phương pháp chọn cỡ mẫu*: Thuận tiện.

* *Phương pháp tiến hành*: Lựa chọn BN đủ tiêu chuẩn từ hồ sơ bệnh án điện tử. Thu thập số liệu theo phiếu nghiên cứu gồm đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, chỉ số sinh hóa máu, chẩn đoán hình ảnh. Thu thập tại các thời điểm: Mới chẩn đoán và chưa điều trị hóa chất, sau mỗi chu kỳ điều trị hóa chất.

* *Biến số nghiên cứu*:

Đặc điểm người bệnh: Tuổi, giới tính, ECOG, bệnh lý kết hợp.

Chẩn đoán: Xác định, phân nhóm, giai đoạn, chỉ số tiên lượng quốc tế IPI; xét nghiệm huyết học; xét nghiệm sinh hóa (albumin, bilirubin, GOT, GPT, GGT, LDH).

Điều trị: Phác đồ điều trị, dự phòng G-CSF, các xét nghiệm sau mỗi chu kỳ.

* *Xử lý số liệu*: Bảng excel 2016, phân tích bằng SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu thuộc đề tài cơ sở cấp Học viện theo Quyết định số 1501/QĐ-HVQY ngày 03/5/2024. Đối tượng nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện, không phải chi trả bất kỳ chi phí nào. Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y. Số liệu nghiên cứu được Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y cho phép công bố và sử dụng. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

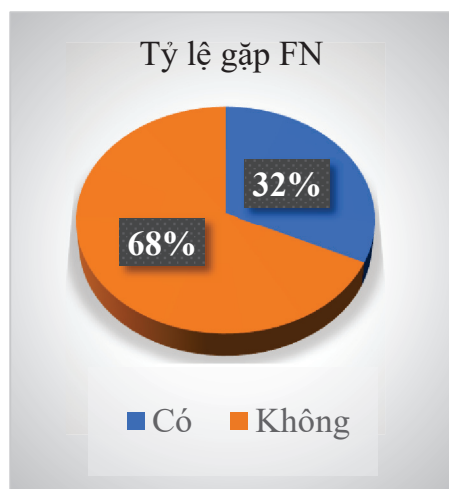
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.

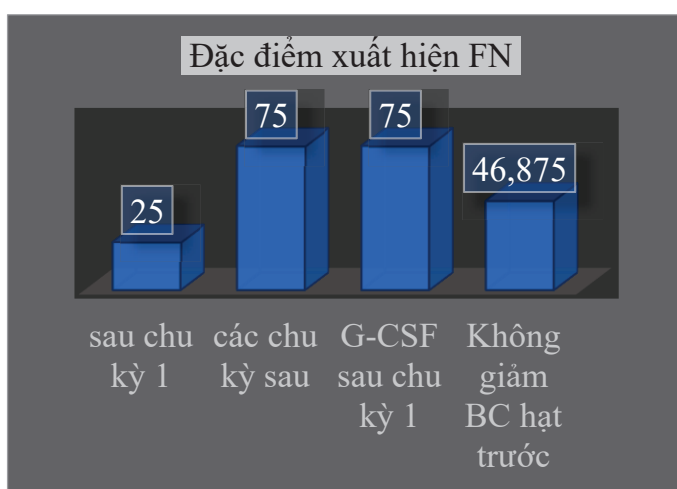
Đặc điểm		Số BN (n)
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)	Trung bình	62,71 $\pm$ 13,87
Giới tính (nam), n (%)		58 (58)
Có bệnh kết hợp, n (%)		44 (44)
Triệu chứng nhóm B, n (%)		48 (48)
Giai đoạn, n (%)	I - II	38 (38)
	III - IV	62 (62)

Đặc điểm		Số BN (n)
ECOG, n (%)	0 - 1	83 (83)
	2 - 4	17 (17)
IPI, n (%)	0 - 2	69 (69)
	3 - 4	31 (31)
Loại tế bào, n (%)	B	90 (90)
	T	10 (10)
Phác đồ hoá chất, n (%)	RCHOP/CHOP	67 (67)
	RVCP/VCP	23 (23)
Dùng G-CSF, n (%)	Trước khi điều trị	0 (0)
	Sau chu kỳ 1	76 (76)

Nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình là $62,71 \pm 13,87$, nam giới chiếm 58%. 48% BN có triệu chứng nhóm B, 62% BN ở giai đoạn lan tràn (III, IV). Tình trạng chức năng ECOG từ 0 - 1 điểm chiếm 83% và 69% có chỉ số IPI 0 - 2 điểm.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ FN.



Biểu đồ 2. Đặc điểm xuất hiện FN.

Có 32 BN (32%) gặp biến chứng FN trong quá trình điều trị. Trong đó, có 25% BN xuất hiện FN ngay sau chu kỳ đầu tiên; 75% xảy ra ở các chu kỳ tiếp theo. 75% BN được dùng G-CSF dự phòng giảm BC hạt sau chu kỳ đầu tiên. Có 46,87% BN không có dấu hiệu giảm BC trước khi xuất hiện.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng giữa hai nhóm FN và không FN

Yếu tố	OR (95%CI)	p
Tuổi ≥ 65	1,286 [0,552 - 2,993]	0,560
Nữ giới	0,619 [0,265 - 1,446]	0,266
Có bệnh kèm theo	0,985 [0,422 - 2,297]	0,985
Có triệu chứng B	1,966 [0,837 - 4,615]	0,985
Sốt	1,933 [0,680 - 5,494]	0,211
Sút cân nhanh	3,250 [1,333 - 7,923]	0,008
Ra mồ hôi trộm	0,840 [0,154 - 4,582]	0,840
Giai đoạn III - IV	1,540 [0,632 - 3,750]	0,340
ECOG ≥ 2	3,961 [1,343 - 11,686]	0,009
IPI ≥ 3	3,533 [1,438 - 8,685]	0,005
Có dự phòng G-CSF	0,923 [0,348 - 2,452]	0,872
Thiếu máu	2,720 [1,141 - 6,482]	0,022
Tăng LDH	2,451 [1,018 - 5,902]	0,043
Giảm albumin máu	2,895 [1,143 - 7,329]	0,022

Nguy cơ FN tăng đáng kể ở các BN có sút cân nhanh (OR = 3,25; p = 0,008), ECOG ≥ 2 (OR = 3,96; p = 0,009) và IPI cao (3 - 4) (OR = 3,53; p = 0,005). Các yếu tố khác như thiếu máu, tăng LDH và giảm albumin máu cũng liên quan có ý nghĩa thống kê với FN. Ngược lại, tuổi ≥ 65 , giới tính, bệnh lý kèm theo, giai đoạn bệnh, triệu chứng nhóm B (sốt, mồ hôi trộm) và sử dụng G-CSF sau chu kỳ đầu không cho thấy mối liên quan đáng kể.

Bảng 3. Đặc điểm về chỉ số huyết học giữa hai nhóm.

Đặc điểm	FN ($\bar{X} \pm SD$)	Không FN ($\bar{X} \pm SD$)	p
NLR	5,232 $\pm$ 1,628	2,788 $\pm$ 0,243	0,001
PLR	175,18 $\pm$ 114,072	151,881 $\pm$ 92,751	0,709
LMR	3,981 $\pm$ 0,862	4,590 $\pm$ 1,17	0,509
NMLR	2,77 $\pm$ 0,639	1,809 $\pm$ 0,137	0,009
MWR	0,098 $\pm$ 0,059	0,113 $\pm$ 0,057	0,896

Chỉ số NLR và NMLR ở nhóm FN cao hơn đáng kể so với nhóm không FN (p < 0,05). Các chỉ số PLR (tỷ lệ tiểu cầu/BC lympho), LMR (tỷ lệ BC lympho/BC mono), và MWR (tỷ lệ BC mono/tổng số lượng BC) không cho thấy sự khác biệt.

BÀN LUẬN

U lympho không Hodgkin thường gặp ở nam giới và người > 50 - 60 tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với một vài nghiên cứu trước đó như của Mashiro Yokoyamal và CS (tuổi trung bình là $63,3 \pm 12,89$, nam giới chiếm 56,4%) và phần lớn BN có ECOG 0 - 1 (94,2%), giai đoạn lan tràn chiếm 43,8% [3]. Triệu chứng nhóm B chiếm 48% cao hơn một số báo cáo trước (30 - 40%), phù hợp với nhóm BN ở giai đoạn muộn chiếm chủ yếu. U lympho tế bào B chiếm đa số (90%), phù hợp với báo cáo trước đây (85 - 90%). Phác đồ điều trị chủ yếu R-CHOP/CHOP (67%) vẫn là tiêu chuẩn điều trị hiện nay. Không có BN nào được dùng G-CSF dự phòng trước điều trị, nhưng 76% được dùng sau chu kỳ đầu tiên, phù hợp với hướng dẫn thực hành phòng ngừa giảm BC hạt trong ung thư.

Phân tích thời điểm xuất hiện FN và tỷ lệ FN ngay sau chu kỳ đầu tiên (25%) cho thấy nguy cơ biến chứng sớm có thể do tác động ức chế tủy xương mạnh của phác đồ hoá chất và việc chưa sử dụng G-CSF trước chu kỳ đầu. 75% trường hợp FN xảy ra ở các chu kỳ sau, mặc dù sử dụng G-CSF, cho thấy các yếu tố nguy cơ khác có thể đóng vai trò quan trọng trong sự xuất hiện FN. Đặc biệt,

46,87% BN FN không có dấu hiệu giảm BC hạt rõ ràng trước khi xuất hiện FN, điều này cho thấy FN có thể xảy ra đột ngột mà không có dấu hiệu cảnh báo trước trên xét nghiệm huyết học. Hiện tượng này phù hợp với y văn, trong đó FN thường được ghi nhận là biến chứng khó dự đoán.

Kết quả phân tích cho thấy 6 yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ FN ở BN ULKH gồm sụt cân nhanh trước điều trị, ECOG ≥ 2 , IPI cao, thiếu máu, tăng LDH và giảm albumin máu. Sụt cân nhanh là yếu tố nguy cơ mạnh (OR = 3,25), phù hợp với các nghiên cứu gần đây về vai trò của dinh dưỡng và khối lượng cơ trong u lympho. Tác giả Go và CS (2025) báo cáo sarcopenia (biểu hiện của giảm khối lượng và sức mạnh cơ) làm tăng nguy cơ FN gần gấp 3,6 lần, ngay cả khi đã được dự phòng G-CSF đầy đủ, điều đó cho thấy tình trạng dinh dưỡng kém đóng vai trò trung tâm trong biến chứng huyết học ở BN lymphoma [4]. Thể trạng kém (ECOG ≥ 2) làm tăng nguy cơ FN cao gần gấp 4 lần, tương tự với nghiên cứu của Choi và CS (2014) trên 246 BN ULKH [5]. Những phát hiện này một lần nữa khẳng định giá trị tiên lượng của thang ECOG, vốn phản ánh khả năng hoạt động thể lực và dung nạp hóa trị của BN. Chỉ số IPI cao (3 - 4 điểm) cũng

làm tăng đáng kể nguy cơ FN. Điều này phù hợp với kết quả từ mô hình tiên lượng FN của tác giả Morimoto (2024), trong đó IPI được xác nhận là chỉ số tổng hợp quan trọng giúp dự đoán biến chứng huyết học ngay trong chu kỳ hóa trị đầu tiên [6].

Ba yếu tố gồm thiếu máu, tăng LDH và giảm albumin máu cũng có liên quan chặt chẽ với nguy cơ FN. Thiếu máu trước điều trị phản ánh gánh nặng bệnh lý, đặc biệt ở những BN có xâm lấn tủy xương hoặc tình trạng viêm mạn tính [7]. Tương tự, tăng LDH là biểu hiện của khối lượng tế bào u lớn hoặc tổn thương mô, là yếu tố đã được đưa vào trong hệ thống IPI, và có liên quan đến biến chứng sau hoá trị trong đó có FN [8]. Giảm albumin huyết thanh (< 35 g/L) không chỉ đại diện cho tình trạng suy dinh dưỡng mà còn phản ánh tình trạng viêm hệ thống. Tác giả Kim và CS (2021) chỉ ra albumin thấp làm tăng đáng kể nguy cơ FN ngay cả khi có dự phòng G-CSF [9].

Ngược lại, các yếu tố như tuổi ≥ 65 , giới tính nữ, bệnh lý kết hợp, giai đoạn bệnh không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê với FN, phù hợp với phân tích của tác giả Choi (2014), trong đó các yếu tố này không còn ý nghĩa sau

khi điều chỉnh đa biến [5]. Ngoài ra, việc sử dụng G-CSF dự phòng không làm giảm nguy cơ FN một cách đáng kể. Kết quả này được củng cố bởi nghiên cứu của Kim và CS (2021) đã chứng minh mặc dù G-CSF giúp giảm tỷ lệ FN chung, nhưng ở nhóm nguy cơ cao, việc dự phòng này không đảm bảo hiệu quả tối ưu [9].

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá 5 chỉ số huyết học (NLR, PLR, LMR, NMLR và MWR) nhằm xác định mối liên quan với nguy cơ FN ở BN mắc ULKH. Kết quả cho thấy NLR trung bình của nhóm FN cao hơn đáng kể so với nhóm không FN, với $p = 0,001$. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây ghi nhận NLR phản ánh tình trạng viêm hệ thống và rối loạn cân bằng miễn dịch. Tác giả Shih và CS (2023) chỉ ra NLR trước điều trị cao ($\geq 7,2$) liên quan chặt chẽ với nguy cơ nhiễm trùng, bao gồm FN, cũng như tiên lượng sống còn kém. NLR cao kết hợp với frailty (hội chứng suy nhược) và sarcopenia (tình trạng mất cơ) là các yếu tố tiên lượng độc lập làm tăng nguy cơ biến chứng trong quá trình hóa trị [10]. Điều này củng cố vai trò của NLR như chỉ số huyết học đơn giản, dễ áp dụng trong thực hành nhằm tiên lượng nguy cơ FN.

Tương tự, chỉ số NMLR cũng ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với FN. Đây là chỉ số kết hợp phản ánh đồng thời vai trò của tế bào viêm (neutrophil), tế bào miễn dịch (lymphocyte) và tế bào đơn nhân (monocyte), từ đó phản ánh chính xác hơn nguy cơ rối loạn miễn dịch và viêm hệ thống. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi bổ sung thêm bằng chứng cho vai trò tiên lượng sớm FN của NMLR.

Các chỉ số PLR, LMR và MWR không cho thấy sự khác biệt giữa nhóm FN và không FN. Một số nghiên cứu trước đây đã chỉ ra PLR và LMR có liên quan đến tiên lượng sống còn, nhưng mối liên hệ trực tiếp với FN chưa được khẳng định rõ ràng.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy FN là biến chứng thường gặp ở BN ULKH. Một số yếu tố nguy cơ liên quan chặt chẽ với FN như sụt cân nhanh, ECOG ≥ 2 , IPI 3 - 4, thiếu máu, tăng LDH và giảm albumin máu. Ngoài ra, hai chỉ số huyết học đơn giản là NLR và NMLR cũng cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không có FN. Sử dụng G-CSF sau chu kỳ đầu chưa thấy rõ việc giảm tỷ lệ FN, đặc biệt ở nhóm nguy cơ cao. Kết quả nghiên cứu giúp định hướng sớm nhóm nguy cơ để

phòng ngừa và dùng G-CSF hợp lý, nâng cao hiệu quả và an toàn điều trị.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả chân thành cảm ơn Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103 đã giúp chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lương Ngọc Khuê và CS. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Bộ Y tế. 2022; 270-289.
2. Morimoto M. Development of a predictive model for febrile neutropenia after chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma and diffuse large B cell lymphoma. St. Luke's International University. 2022.
3. Yokoyama M, et al. 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). 2020; 28(2):571-579.
4. Go S-I, et al. Sarcopenia attenuates the efficacy of PEGylated granulocyte colony-stimulating factor in preventing febrile neutropenia. 2025; 33(7):533.
5. Choi YW, 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):1493-1500.

6. Morimoto M, et al. Predictive model for occurrence of febrile neutropenia after chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma: A multicenter, retrospective, observational study. *Hematol dep.* 2024; 16(1):76-88.
7. Hardianti M, et al. Risk factors for neutropenia after the first cycle of chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Med Health Sci.* 2021; 3(6):73-77.
8. Bakirtas M, et al. Febrile neutropenia risk factors in actively treated diffuse large B-cell lymphoma patients. 2022; 11(1):7-12.
9. Kim YR, KS, Kim SH, et al. Risk factors of febrile neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma patients receiving chemotherapy with prophylactic pegylated G-CSF. *Ann Hematol.* 2021;100(6): 1429-1438.
10. Shih M-f, et al. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and infection and survival in diffuse large B cell lymphoma. 2023; 37(2):948-954.