CHIẾN LƯỢC CÁ THỂ HÓA TRONG QUẢN LÝ U LYMPHO THỂ NANG: VAI TRÒ CỦA CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG

Dương Hải Yến[1]
Kiều Thị Vân Oanh[1]
Vũ Minh Phương[1,2]
Nguyễn Tuấn Tùng[1]
Dương Hải Bằng[1]

[1] *Bệnh viện Bạch Mai*
[2] *Trường Đại học Y Hà Nội*

Tác giả chịu trách nhiệm
Kiều Thị Vân Oanh
Bệnh viện Bạch Mai
Email: Vanoanh.hhbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/08/2026
Ngày phản biện: 07/10/2026
Ngày đồng ý đăng: 28/10/2026

DOI: 10.52322/jocmbmh.156.0303

TÓM TẮT

U lympho thể nang là một bệnh tiến triển chậm, 80% đáp ứng tốt nhưng 20% sẽ tái phát trong vòng 2 năm. Để nhận diện và dự đoán nhóm nguy cơ này, nhiều chỉ số tiên lượng đã được đưa ra. Hệ thống lâm sàng kinh điển: Các thang điểm FLIPI/FLIPI-2 giúp dự báo thời gian sống toàn bộ và sống bệnh không tiến triển (OS/PFS), tiêu chuẩn GELF đóng vai trò quyết định thời điểm bắt đầu can thiệp hóa miễn dịch. Đánh giá đáp ứng động học: Biến cố POD24 (bệnh tiến triển trong vòng 24 tháng) và mức độ lui bệnh chuyển hóa trên PET/CT là những thước đo độc lập, phản ánh mức độ ác tính của khối u và định hướng chuyển đổi sang các liệu pháp miễn dịch/tế bào thế hệ mới. Đặc điểm di truyền và phân tử: Theo dõi động học bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) qua t(14;18) dự báo chiều sâu lui bệnh. Các mô hình tích hợp như m7-FLIPI và POD24-PI giúp phân tầng nguy cơ chính xác. Trong đó, đột biến *TP53* cảnh báo kháng trị và tiên lượng cực kỳ xấu; *EZH2* dự báo đáp ứng hóa miễn dịch tốt và cơ hội điều trị đích; *KMT2D* tạo cơ chế giúp tế bào u lẩn tránh hệ miễn dịch.

Từ khóa: *U lympho thể nang, t(14;18), POD24, m7-FLIPI*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho thể nang là một bệnh lý ác tính thuộc nhóm u lympho không Hodgkin tế bào B, có nguồn gốc từ các tế bào trung tâm mầm của hạch bạch huyết, đặc trưng bởi sự hiện diện của chuyển đoạn t(14;18), dẫn đến biểu hiện BCL2 bất thường. Giải phẫu bệnh vi thể của bệnh là sự tăng sinh tế bào tạo thành các cấu trúc dạng nốt hoặc dạng nang, mô phỏng lại hình thái của một trung tâm mầm bình thường [1].

U lympho thể nang (FL) là u lympho không Hodgkin (NHL) tế bào B phổ biến thứ hai (chiếm 20-30%), có nguồn gốc từ trung tâm mầm. Bệnh đặc trưng bởi chuyển đoạn t(14;18) gây biểu hiện quá mức gen BCL2. Khởi phát chủ yếu ở tuổi 60-65, FL thường có tiên lượng tốt (OS > 20 năm, tỷ lệ đáp ứng 80%) [2].

Tuy nhiên, khoảng 19% bệnh nhân tiến triển hoặc tái phát trong vòng 24 tháng sau điều trị bước 1 (biến cố POD24). Nhóm POD24 mang đặc tính sinh học hung hãn, khiến tỷ lệ sống toàn bộ (OS) 5 năm giảm mạnh chỉ còn 50% (so với 90% ở nhóm không có POD24). Việc ứng dụng các chỉ số tiên lượng như FLIPI, PET/CT và các dấu ấn sinh học phân tử để phân tầng nguy cơ sớm là rất cần thiết [3]. Bài tổng quan này nhằm mục đích cập nhật vai trò của các yếu

tố tiên lượng và dự báo trong thực hành quản lý u lympho thể nang hiện nay.

2. PHƯƠNG PHÁP TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Tài liệu được tìm kiếm trên các cơ sở dữ liệu y khoa uy tín bao gồm PubMed, Cochrane và các hướng dẫn thực hành lâm sàng quốc tế (NCCN, ESMO). Các từ khóa tìm kiếm chính bao gồm: "Follicular lymphoma", "Prognostic factors", "POD24", "m7-FLIPI", "PET/CT", "t(14;18)". Các nghiên cứu được ưu tiên lựa chọn là các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng, các nghiên cứu đoàn hệ lớn và các hướng dẫn đồng thuận được xuất bản trong vòng 10 năm trở lại đây.

3. HỆ THỐNG TIÊN LƯỢNG CỔ ĐIỂN

Các công cụ kinh điển được sử dụng phổ biến nhất hiện nay trong quản lý U lympho thể nang (FL) bao gồm FLIPI, FLIPI-2 (dự báo tiên lượng sống còn) và tiêu chuẩn GELF của nhóm GELA (quyết định thời điểm điều trị).

3.1. Hệ thống điểm FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) [4]

1. FLIPI (2004): Tập trung dự báo thời gian sống toàn bộ (OS).

2. FLIPI-2 (2009): Được cập nhật trong kỷ nguyên hóa miễn dịch (kháng CD20). FLIPI-2 dự báo thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS).

Bảng 1. Các yếu tố đánh giá FLIPI và FLIPI-2 (Mỗi yếu tố được tính 1 điểm)

Đặc điểm	FLIPI (Dự báo OS)	FLIPI-2 (Dự báo PFS)	Nguy cơ
Tuổi	> 60	> 60	Thấp: 0-1 điểm
Huyết sắc tố (Hb)	< 120 g/L	< 120 g/L	
Đặc điểm hạch / Khối u	> 4 vùng hạch	Kích thước khối u lớn nhất > 6 cm	Trung bình: 2 điểm
Mức độ lan tràn	Giai đoạn III hoặc IV (Ann Arbor)	Có tổn thương xâm lấn tủy xương	Cao: ≥ 3 điểm
Chỉ số sinh hóa máu	LDH > giới hạn trên bình thường	Beta-2 microglobulin (B2M) > giới hạn trên bình thường	

Mặc dù dự báo PFS tốt, FLIPI-2 chưa hoàn toàn thay thế được FLIPI do đòi hỏi các thăm dò chi tiết hơn (PET/CT đo kích thước, sinh thiết tủy xương). Bên cạnh đó, cả hai hệ thống này đều được xây dựng từ trước kỷ nguyên của các liệu pháp tế bào và kháng thể đặc hiệu kép, do đó giá trị dự báo đối với các phác đồ mới hiện nay còn cần được nghiên cứu thêm.

3.2. Tiêu chuẩn GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires)

Tiêu chuẩn GELF được thiết lập để đánh giá gánh nặng khối u và hỗ trợ quyết định thời điểm cần bắt đầu điều trị. Bệnh nhân có chỉ định khởi trị khi có ≥ 1 tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn GELF (Chỉ cần ≥ 1 là có chỉ định điều trị)

1. Khối u dạng cồng kềnh (Bulky disease): Có ít nhất một khối u/hạch đường kính ≥ 7 cm.

2. Nhiều hạch lớn: Có từ 3 vùng hạch trở lên, mỗi vùng có đường kính ≥ 3 cm.

3. Lách to có triệu chứng: Lách to vượt quá rốn hoặc gây đau, chèn ép.

4. Chèn ép tạng: Khối u gây chèn ép đường mật, niệu quản, mạch máu, hoặc ống tiêu hóa.

5. Triệu chứng B: Sốt > 38°C không rõ nguyên nhân, đổ mồ hôi đêm ướt đẫm, sụt > 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng.

6. Huyết học: Tế bào u lympho tràn ra máu ngoại vi (giai đoạn lơ xê mi hóa) > 5,0 $\times 10^9$/L, hoặc ức chế tủy gây giảm tế bào máu (bạch cầu < 1,0 $\times 10^9$/L hoặc tiểu cầu < 100 $\times 10^9$/L).

- Việc áp dụng tiêu chuẩn GELF giúp bảo vệ nhóm bệnh nhân chưa có triệu chứng khỏi các độc tính không cần thiết của hóa trị. Nguyên tắc theo dõi chặt chẽ (Watch and Wait) ở bệnh nhân không có chỉ định điều trị đã được chứng minh qua nghiên cứu kinh điển của Brice et al. *(JCO, 1997) [6]* và tiếp tục là tiêu chuẩn trong các hướng dẫn hiện hành của NCCN và ESMO.

4. TIÊN LƯỢNG DỰA TRÊN ĐÁP ỨNG

4.1. Biến cố POD24 (Progression of Disease within 24 months)

- POD24 được xác định là bệnh tiến triển hoặc tái phát trong vòng 24 tháng kể từ khi bắt đầu hóa miễn dịch trị liệu bước 1, trong đó liệu pháp miễn dịch sử dụng kháng thể kháng CD20 (rituximab hoặc obinutuzumab).

- Khác với các thang điểm tĩnh lúc chẩn đoán (FLIPI, GELF), POD24 là một dấu ấn động phản ánh tính chất sinh học hung hãn. Nhiều ca POD24 thực chất là đã "chuyển dạng ác tính" (như sang u lympho tế bào B lớn lan tỏa - DLBCL) nhưng chưa được phát hiện trên sinh thiết.

- Đây là một yếu tố tiên lượng độc lập mạnh cho nguy cơ tử vong. POD24 là kim chỉ nam thay đổi chiến lược điều trị bước 2. Các phác đồ hóa chất truyền thống đơn thuần cần được thay bằng các liệu pháp cường độ cao hoặc có cơ chế mới hoàn toàn: ghép tế bào gốc tự thân, liệu pháp tế bào CAR-T, hoặc các kháng thể đặc hiệu kép.

- Cơ sở công nhận đối với POD24 được xây dựng trên phân tích dữ liệu lớn từ các nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm.

- Nghiên cứu NLCS (Casulo C, et al. JCO 2015) [7] theo dõi 588 bệnh nhân FL được điều trị bằng R-CHOP. Ghi nhận khoảng 20% trường hợp gặp POD24. Tỷ lệ OS sau 5 năm của nhóm POD24 chỉ là 50%, trong khi nhóm không bị POD24 lên tới 90%.

- Nghiên cứu của Jurinovic et al. (*Blood*, 2016) [8] và GALLIUM: Dù điều trị bằng phác đồ nào (R-CVP, R-CHOP) hay dùng thế hệ kháng CD20 mới hơn (obinutuzumab làm giảm tỷ lệ mắc POD24), những bệnh nhân đã rơi vào nhóm POD24 vẫn có nguy cơ tử vong rất cao.

Việc bệnh nhân rơi vào nhóm POD24 cho thấy nguy cơ tử vong cao, là một thời điểm quan trọng gợi ý bác sĩ lâm sàng cần cân nhắc chuyển đổi chiến lược điều trị sang các phương pháp mới như liệu pháp CAR-T, kháng thể đặc hiệu kép (bispecific antibodies) hoặc ghép tế bào gốc nếu bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn, thay vì chỉ tiếp tục hóa trị đơn thuần.

4.2. Vai trò của PET/CT

Trong thập kỷ qua, sự chuyển dịch từ hình thái học thuần túy (CT-scan) sang đánh giá chuyển hóa sinh học (PET/CT) đã làm thay đổi hoàn toàn cách định lượng gánh nặng bệnh và đánh giá đáp ứng ở bệnh nhân FL.

- Đánh giá giai đoạn ban đầu:

Dựa trên phân loại Lugano 2014, PET/CT là phương tiện chẩn đoán hình ảnh tiêu chuẩn trước điều trị nhờ ba ưu điểm cốt lõi:

- Chẩn đoán giai đoạn: Độ nhạy cao hơn CT trong phát hiện thâm nhiễm ngoài hạch và tổn thương nhỏ. PET/CT làm thay đổi phân loại giai đoạn ở 10-20% bệnh nhân (*Luminari et al., Ann Oncol 2013) [10]*.

- Tối ưu hóa chỉ định sinh thiết tủy xương

(STTX). PET/CT phát hiện thâm nhiễm tủy xương với độ đặc hiệu gần 100%, nhưng độ nhạy 50% ở bệnh nhân FL. Nếu PET/CT ở giai đoạn III/IV, sinh thiết tủy có thể không làm thay đổi quyết định điều trị toàn thân, song thăm dò này vẫn cần thiết ở giai đoạn I/II theo nhiều hướng dẫn nếu kết quả có khả năng làm thay đổi chiến lược (ví dụ từ xạ trị sang điều trị toàn thân ở giai đoạn sớm) [10].

- Gợi ý dạng mô học: FL thường có giá trị hấp thu chuẩn tối đa (SUVmax) thấp đến trung bình (4-10). Sự xuất hiện nốt tăng hấp thu bất thường (SUVmax > 13-15) cảnh báo nguy cơ chuyển dạng ác tính sang DLBCL (1-2%/năm), giúp định vị chính xác vị trí sinh thiết, tránh âm tính giả (*Noy et al., Ann Oncol 2009*) [11].

- Đánh giá đáp ứng cuối đợt điều trị (End-of-Treatment PET - EoT PET). Đây chính là vai trò tiên lượng quan trọng nhất của PET/CT, dựa trên thang điểm Deauville (DS) 5 mức độ tại thời điểm kết thúc hóa trị bước 1, lấy mức hấp thu nền của trung thất (DS 2) và gan (DS 3) làm chuẩn đối chiếu.

+ Lui bệnh hoàn toàn về chuyển hóa (CMR - Complete Metabolic Response): đạt DS 1, 2 hoặc 3.

+ Giá trị tiên lượng: bệnh nhân không đạt CMR (Deauville 4 hoặc 5) có nguy cơ tiến triển hoặc tử vong (PFS, OS) tồi tệ hơn rõ rệt. PET/CT dương tính cuối đợt điều trị là một yếu tố dự báo biến cố POD24 độc lập và mạnh mẽ.

5. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG DI TRUYỀN VÀ SINH HỌC PHÂN TỬ

Hiện nay, FLIPI đang dần được kết hợp với các dấu ấn di truyền (như đột biến gen *EZH2*, *EP300*) tạo thành mô hình m7-FLIPI, hoặc kết hợp với tình trạng đáp ứng trên PET/CT để đưa ra các thang điểm tiên lượng sát hơn, có độ chính xác cao hơn.

5.1. Chuyển đoạn t(14;18)

Trong quá trình biệt hóa tại trung tâm mầm của hạch bạch huyết, tế bào B phải tái tổ hợp gen liên tục để tạo ra các kháng thể đặc hiệu. Sai sót trong quá trình tái tổ hợp V(D)J hoặc chuyển đổi lớp kháng thể dẫn đến chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(14;18)(q32;q21). Sự kiện này đưa gen *BCL2* (mã hóa một protein chống lại sự chết tế bào theo chương trình) về nằm cạnh vùng gen tăng cường của IgH, dẫn đến protein BCL2 biểu hiện quá mức. Các tế bào tâm bào (centrocytes) mang chuyển đoạn này không bị đào thải dù hệ thụ thể kháng nguyên (BCR) của chúng có ái lực kém. Tuy vậy, chuyển đoạn t(14;18) chỉ là điều kiện cần vì nó tồn tại ở 30-50% người trưởng thành khỏe mạnh. Để tiến triển thành FL, các tế bào cần tích lũy thêm các đột biến ở gen điều hòa biểu sinh như *KMT2D, CREBBP*, hoặc *EZH2* để lẩn tránh sự giám sát miễn dịch [14].

- Nhóm FL âm tính với t(14;18): Theo WHO 2022, nhóm này được xếp vào thể không điển hình (uFL). Khối u không phụ thuộc vào BCL2, mà thường mang tái sắp xếp gen *BCL6*, đột biến *STAT6* hoặc *TNFRSF14*. Nhóm này thường có xu hướng bộc lộ hình thái tế bào ác tính hơn (tăng nguyên tâm bào, Ki-67 cao). Một số báo cáo chỉ ra nhóm này có nguy cơ kháng trị với phác đồ chuẩn và có tỷ lệ chuyển dạng mô học sớm cao hơn so với nhóm kinh điển có t(14;18) [15].

- Giá trị tiên lượng động học: Dấu ấn của bệnh tồn dư tối thiểu (MRD)

Chuyển đoạn t(14;18) thể hiện giá trị tiên lượng rõ ràng nhất. Có thể phát hiện bằng phương pháp PCR đặc hiệu (ASO-PCR) hoặc giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) với độ nhạy 10^5 đến 10^6 tế bào. Động học thanh thải MRD dự báo chính xác thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) và nguy cơ tái phát sớm (POD24):

Lui bệnh ở mức phân tử (Molecular

Remission): nếu MRD âm tính ở cuối đợt điều trị bước 1 dự đoán PFS có thể đạt tối đa. Ngược lại, những bệnh nhân dù đã đạt lui bệnh về chuyển hóa PET/CT nhưng MRD dương tính có nguy cơ tái phát hoặc gặp biến cố POD24 cao gấp nhiều lần.

Bằng chứng lâm sàng: Phân tích MRD từ thử nghiệm PRIMA (The Lancet Oncology, 2014) [15] trên bệnh nhân FL điều trị bằng rituximab kết hợp hóa trị. Nhóm đạt MRD âm tính ở cuối đợt điều trị có PFS 42 tháng lên tới 71,5%, vượt trội so với mức 37,5% của nhóm MRD (+). Thử nghiệm GALLIUM (Blood, 2019) [9]: Phác đồ chứa obinutuzumab giúp thanh thải MRD sâu và nhanh hơn so với rituximab (92% vs 85%). Những bệnh nhân giữ được MRD âm tính ở mốc 2,5 năm hầu như không có biến cố tái phát.

- Vai trò của ctDNA (Sinh thiết lỏng): Gần đây, việc đánh giá động học của DNA khối u lưu hành (ctDNA) kết hợp với PET/CT đang cho thấy nhiều triển vọng lớn. Các phân tích sinh thiết lỏng giúp dự báo sớm biến cố POD24, cung cấp bức tranh toàn diện về gánh nặng và sự tiến triển của khối u ở cấp độ phân tử so với sinh thiết mô đơn thuần.

5.2. Thang điểm sinh học m7-FLIPI (m7-Follicular Lymphoma International Prognostic Index)

- Mô hình m7-FLIPI tích hợp dữ liệu lâm sàng (FLIPI, ECOG) và trạng thái đột biến của 7 gen (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP*, *CARD11*). Sự hiện diện của đột biến *EP300* làm tăng điểm nguy cơ, trong khi *EZH2* và *ARID1A* làm giảm điểm. Công cụ này giúp nhận diện nhóm bệnh nhân có rủi ro tiến triển sớm ngay tại thời điểm chẩn đoán với độ chính xác cao (giá trị dự báo âm tính > 85%), từ đó củng cố sự tự tin khi lựa chọn chiến lược theo dõi hoặc điều trị ở nhóm nguy cơ thấp.

5.3. Thang điểm POD24-PI [17,18]

Để tối giản cho thực hành lâm sàng, POD24-PI tập trung vào 3 gen (*EP300*, *EZH2*, *FOXO1*) kết hợp yếu tố lâm sàng.

Bảng 2. So sánh thang điểm POD24-PI và m7-FLIPI

Tiêu chí	m7-FLIPI	POD24-PI
Mục tiêu thiết kế chính	Dự đoán thời gian sống bệnh không tiến triển dài hạn.	Dự đoán tiến triển sớm trong vòng 24 tháng (POD24).
Các đột biến gen	Bộ 7 gen: *EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11*.	Bộ 3 gen: *EP300, EZH2, FOXO1*.
Yếu tố lâm sàng đi kèm	Nguy cơ theo thang điểm FLIPI và ECOG PS.	Nguy cơ theo thang điểm FLIPI có/ không ECOG PS
Vai trò ưu tiên	Phân tầng nguy cơ tổng thể, tìm ra nhóm có tiên lượng sống còn dài hạn cực tốt hoặc cực kém.	Công cụ "tầm soát" sớm để phát hiện các ca thất bại điều trị bước 1.
Độ đặc hiệu	86% (phát hiện nguy cơ cao 22-28%)	61% (phát hiện nguy cơ cao 34%)
Độ nhạy	Thấp 43%	Cao 73%

5.4. Đột biến TP53

TP53 là một trong những gen ức chế khối u quan trọng nhất, mã hóa protein p53 có chức năng kiểm soát chu kỳ tế bào và kích hoạt chết theo chương trình khi DNA tổn thương. Trong FL, đột biến mất chức năng hoặc mất đoạn 17p xuất hiện ở 5-10% bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán, có tiên lượng đặc biệt xấu.

5.4.1. Cơ chế bệnh sinh và đề kháng điều trị

- Vô hiệu hóa hóa trị liệu: Các phác đồ chuẩn như CHOP hoặc bendamustine tiêu diệt tế bào u bằng cách gây tổn thương DNA và kích hoạt quá trình chết theo chương trình phụ thuộc p53. Đột biến *TP53* triệt tiêu cơ chế này dẫn đến hiện tượng "trơ" với hóa trị.

- Gia tăng sự bất ổn định hệ gen: Mất p53 khiến tế bào ung thư bỏ qua các trạm kiểm soát sửa chữa DNA, thúc đẩy tích lũy thứ phát các đột biến sinh ung thư khác (như tái cấu trúc *MYC*, *BCL6*).

5.4.2. Giá trị tiên lượng

- Là một yếu tố dự báo độc lập mạnh cho biến cố tiến triển hoặc tái phát trong vòng 24 tháng.

- Thúc đẩy chuyển dạng mô học sang U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Xuất hiện 30-40% ở nhóm chuyển dạng.

- Ảnh hưởng đến OS: Nghiên cứu của O'Shea et al. (Blood, 2008) chỉ ra trung vị OS của nhóm mang đột biến *TP53* chỉ đạt 4,8 năm, ngắn hơn đáng kể so với mức > 15 năm ở nhóm không mang đột biến.

- Khi phát hiện đột biến *TP53* ở thời điểm chẩn đoán, cần cân nhắc thận trọng khi chỉ định hóa miễn dịch truyền thống; có thể ưu tiên các liệu pháp mới (kháng thể đặc hiệu kép, CAR-T hoặc hóa trị kết hợp lenalidomide).

5.5. Đột biến EZH2 [9,13,16]

EZH2 mã hóa enzyme methyltransferase, đóng vai trò "tắt" các gen biệt hóa, giữ tế bào B lại ở trung tâm mầm. Đột biến *EZH2* trong FL (chủ yếu tại codon Y641) là đột biến tăng chức năng, xuất hiện ở khoảng 20-25% bệnh nhân.

5.5.1. Cơ chế và vai trò sinh bệnh học

- Cơ chế "đóng băng" tế bào ung thư ở giai đoạn tâm bào - trạng thái tế bào cực kỳ nhạy cảm với các tín hiệu vi môi trường và dễ bị tổn thương bởi hóa trị.

- Hạn chế bất ổn định gen: Khác với *TP53*, đột biến *EZH2* duy trì một cấu trúc gen khá nguyên vẹn, do đó hiếm khi gây chuyển dạng ác tính.

5.5.2. Giá trị tiên lượng: có đáp ứng tốt với các phác đồ có hóa miễn dịch rituximab hoặc obinutuzumab. Thử nghiệm GALLIUM: nhóm mang đột biến *EZH2* đạt tỷ lệ lui bệnh dài hạn cao nhất khi điều trị bằng obinutuzumab kết hợp hóa trị, với PFS 3 năm đạt trên 90%. Quan trọng hơn, khi bệnh tái phát, sự hiện diện của đột biến *EZH2* là cơ sở định hướng cho chỉ định liệu pháp nhắm trúng đích tazemetostat (thuốc ức chế enzyme EZH2 đường uống).

5.6. Đột biến KMT2D (MLL2)

KMT2D là gen mã hóa enzyme methyltransferase (H3K4), đóng vai trò hoạt hóa phiên mã gen. Đột biến *KMT2D* trong FL là đột biến mất chức năng và là bất thường gen phổ biến nhất, xuất hiện ở hơn 70% bệnh nhân ngay từ giai đoạn sớm.

- Cơ chế kháng trị qua vi môi trường: Mất *KMT2D* làm suy giảm sự bộc lộ của các phân tử truyền tín hiệu miễn dịch trên bề mặt tế bào ung thư (như CD40, tín hiệu HLA, và các con đường JAK-STAT). Điều này làm thay đổi toàn bộ vi môi trường khối u: giảm sự xâm nhập của tế bào T gây độc và đại thực bào, làm suy giảm khả năng nhận diện của hệ miễn dịch. Do đó, tế bào ung thư dễ dàng lẩn tránh được sự giám sát của hệ miễn dịch và làm giảm hiệu quả của các kháng thể đơn dòng (như rituximab).

- Nguy cơ chuyển dạng mô học: Bản thân

đột biến *KMT2D* đơn lẻ không trực tiếp gây ra chuyển dạng ác tính nhanh chóng như *TP53*. Tuy nhiên, nó tạo nền tảng cho tế bào dễ dàng tích lũy thêm các đột biến ác tính khác (như *MYC*, *BCL6*), từ đó gián tiếp thúc đẩy con đường chuyển dạng về lâu dài.

6. KẾT LUẬN

Quản lý u lympho thể nang hiện đại đang chứng kiến sự dịch chuyển từ việc chỉ sử dụng thang điểm lâm sàng (FLIPI) sang phân tầng nguy cơ tích hợp các yếu tố: lâm sàng, động học đáp ứng (POD24, PET/CT) và sinh học phân tử (m7-FLIPI, TP53, EZH2).

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng nhiều dấu ấn phân tử hiện nay vẫn chưa đủ cơ sở để sử dụng một cách độc lập trong việc quyết định phác đồ thường quy. Việc phân tầng nguy cơ chính xác chủ yếu nhằm định hướng chiến lược theo dõi, cá thể hóa điều trị: giúp bác sĩ tự tin áp dụng chiến lược trì hoãn ở nhóm nguy cơ thấp, lựa chọn hóa miễn dịch cho nhóm trung bình, và xem xét sớm các phương pháp đột phá hoặc các thử nghiệm lâm sàng cho nhóm có rủi ro thất bại cao (như nhóm POD24 hoặc có đột biến TP53).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
2. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020;10(7):74. doi:10.1038/s41408-020-00340-z
3. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-2522. doi:10.1200/JCO.2014.59.7534
4. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-1265. doi:10.1182/blood-2003-12-4434
5. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4555-4562. doi:10.1200/JCO.2008.21.3991
6. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110-1117. doi:10.1200/JCO.1997.15.3.1110
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
8. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, et al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood*. 2016;128(8):1112-1120. doi:10.1182/blood-2016-05-717355
9. Townsend W, Hiddemann W, Buske C, et al. Obinutuzumab versus rituximab immu-

nochemotherapy in previously untreated iNHL: final results from the GALLIUM study. *HemaSphere*. 2023;7(7):e919. doi:10.1097/HS9.0000000000000919

10. Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2013;24(8):2108-2112. doi:10.1093/annonc/mdt137
11. Noy A, Schöder H, Gönen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol*. 2009;20(3):508-512. doi:10.1093/annonc/mdn657
12. Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3194-3200. doi:10.1200/JCO.2011.35.0736
13. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1111-1122. doi:10.1016/S1470-2045(15)00169-2
14. O'Shea D, Giles C, Terol MJ, et al. Predictive factors for survival in follicular lymphoma: a population-based study. *Blood*. 2008;111(4):1822-1829.
15. Salaverria I, Weigert O, Quintanilla-Martinez L. The clinical and molecular taxonomy of t(14;18)-negative follicular lymphomas. *Blood Adv*. 2023;7(18):5258-5271. doi:10.1182/bloodadvances.2022009456
16. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253. doi:10.1182/blood.2022015851
17. Claudel A, Cottereau AS, Bachy E, et al. Combined PET and ctDNA response as a predictor of POD24 for follicular lymphoma after first-line induction treatment. *Blood*. 2025;146(8):913-925. doi:10.1182/blood.2024027727
18. Scherer F. Cracking the POD24 code in follicular lymphoma. *Blood*. 2025;146(8):899-900. doi:10.1182/blood.2025029930

ABSTRACT

PERSONALIZED MANAGEMENT OF FOLLICULAR LYMPHOMA: THE ROLE OF CONTEMPORARY PROGNOSTIC FACTORS

Follicular lymphoma (FL) is an indolent malignancy; while approximately 80% of patients exhibit favorable therapeutic responses, 20% will experience relapse within two years. Various prognostic indices have been established to identify and predict this high-risk cohort. Classical clinical systems: The FLIPI and FLIPI-2 scoring systems facilitate the prediction of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), whereas the GELF criteria are pivotal in determining the optimal timing to initiate

chemoimmunotherapy. Dynamic response assessment: The POD24 event (progression of disease within 24 months) and the depth of metabolic response on PET/CT serve as independent prognostic metrics. They reflect the biological aggressiveness of the tumor and guide the transition toward novel cellular and immunotherapies. Genetic and molecular profiles: Monitoring minimal residual disease (MRD) kinetics via the t(14;18) translocation predicts the depth of remission. Integrated clinico-genomic models, such as the m7-FLIPI and POD24-PI, enable precise risk stratification. Notably, *TP53* mutations indicate chemoresistance and confer an exceptionally dismal prognosis; *EZH2* mutations predict favorable responses to chemoimmunotherapy and present opportunities for targeted therapies; while *KMT2D* mutations drive mechanisms that facilitate immune evasion by tumor cells.

Keywords: *Follicular lymphoma, t(14;18), POD24, m7-FLIPI.*