

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA BRENTUXIMAB VEDOTIN PHỐI HỢP VỚI HÓA TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN LYMPHÔM HODGKIN TÁI PHÁT, KHÁNG TRỊ CÓ CD30(+) TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Phan Minh Châu*, Nguyễn Thị Trang Dung, Lưu Hùng Vũ

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của brentuximab vedotin phối hợp với hóa trị trên bệnh nhân lymphôm Hodgkin tái phát, kháng trị có CD30(+).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 18 bệnh nhân ≥ 18 tuổi, lymphôm Hodgkin cổ điển tái phát, kháng trị có CD30(+), được hóa trị phối hợp brentuximab vedotin (Bv) tại khoa Nội Huyết học, Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/2023 đến 12/2024 và theo dõi đến 12/2025.

Kết quả: Tuổi trung vị 32 tuổi, nhóm tuổi từ 20-44 chiếm tỷ lệ cao nhất (83,3%), tỷ lệ nam:nữ là 1:1,25. Triệu chứng lâm sàng khi tái phát, tiến triển thường gặp nhất là hạch cổ và hạch trung to (83,3%), u bulky (55,6%) và xâm nhiễm ngoài hạch (77,8%). Đa số bệnh ở giai đoạn trể III-IV (83,3%), chỉ số IPS nguy cơ cao chiếm 40%. Mô bệnh học khi tái phát ưu thế là lymphôm Hodgkin thể xơ nốt (66,7%). Trung vị số phác đồ điều trị trước là 2,3. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (66,7%), đáp ứng hoàn toàn 27,8%. Tác dụng phụ chủ yếu là viêm thần kinh ngoại vi grad 1 (61,1%). Giảm bạch cầu nặng độ 3-4 chiếm 33,3%.

Kết luận: Phác đồ hóa trị phối hợp brentuximab vedotin đạt hiệu quả khá cao và dung nạp tốt trên bệnh nhân lymphôm Hodgkin cổ điển tái phát, kháng trị.

Từ khóa: Lymphôm Hodgkin tái phát; kháng trị; brentuximab vedotin.

Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh

*Chịu trách nhiệm chính: Phan Minh Châu

Email: minhchauphan.1612@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/10/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/10/2025

Ngày duyệt bài: 30/10/2025

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF BRENTUXIMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY ON RELAPSE, REFRACTORY HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS WITH CD30(+) AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of of brentuximab vedotin in combination with chemotherapy on relapse, refractory Hodgkin lymphoma patients with CD30(+)

Patients and Methods: A retrospective study of 18 patients ≥ 18 years old diagnosed relapsed, refractory Hodgkin's lymphoma with CD30(+) and treated with brentuximab vedotin (Bv) in combination with chemotherapy at Department of Internal Hematology, Ho Chi Minh City Oncology Hospital from January 2023 to December 2024, with follow-up until December 2025.

Results: Median age was 32 years old, the age group from 20-44 had the highest proportion (83,3%). The female:male ratio was 1.25:1. The most common symptoms of relapse, refractory patients were enlarged cervical and mediastinal lymph nodes (83.3%), bulky disease (55.6%), extranodal involvement (77,8%). The majority of the patients were in late stages III-IV (83.3%) and the group of high-risk IPS score was 40%. The predominant histology on relapse patients was nodular sclerosis Hodgkin lymphoma (66.7%). The median number of previous treatments was 2.3. The ORR and CR rates were 66.7% and 27.8%, respectively. The main side effect was grad 1 peripheral sensory neuropathy (61.1%). Grad 3-4 neutropenia accounted for 33.3%.

Conclusion: brentuximab vedotin in combination with chemotherapy demonstrated fairly high effective and well tolerated in patients with relapse, refractory classical Hodgkin lymphoma.

Keyword: Relapse; refractory Hodgkin lymphoma; brentuximab vedotin.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphôm Hodgkin (LH) thuộc nhóm bệnh huyết học ác tính, chiếm khoảng 10% các trường hợp u lymphô ác. Theo Globocan 2022, xuất độ chuẩn chung ở hai giới của bệnh Hodgkin là 0,95/100.000 dân và 0,48/100.000 dân tại Việt Nam; xếp thứ 23 trong các bệnh ung thư phổ biến ở nước ta. Điều trị LH chủ yếu theo giai đoạn. Giai đoạn sớm, nhóm thuận lợi: khuyến cáo hóa trị phác đồ ABVD phối hợp với xạ trị. Giai đoạn trễ hoặc có yếu tố bất lợi đi kèm, khuyến cáo hóa trị phác đồ tăng cường liệu BEACOPP và xạ trị vào tổn thương còn sót. Đây là nhóm bệnh đáp ứng tốt với điều trị và sống còn lâu dài.

Khoảng 10-15% bệnh nhân (BN) giai đoạn sớm và 30-40% nhóm giai đoạn tiến xa sẽ tái phát sau điều trị ban đầu. Khoảng 10-15% các trường hợp kháng trị nguyên phát với tiên lượng xấu. Điều trị tùy thuộc vào thời gian tái phát, giai đoạn bệnh, vị trí tái phát, tổng trạng BN và mức độ đáp ứng với điều trị trước. Hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tự thân là điều trị chuẩn giúp đạt lui bệnh 30-80% các trường hợp. Bệnh tiến triển, tái phát nhiều lần, không phù hợp ghép tế bào gốc hoặc tái phát sau ghép có thể xem xét hóa trị cứu vớt phác đồ DHAP, ESHAP, gemcitabin, bendamustine... với tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn từ 20-50%.

Sự ra đời của thuốc mới brentuximab vedotin

(Bv), kháng thể đơn dòng kháng CD30 lần đầu tiên được FDA phê duyệt vào năm 2011, đã chứng minh được hiệu quả và an toàn trong điều trị LH cổ điển tái phát, kháng trị, giúp tăng tỷ lệ đáp ứng, cải thiện thời gian sống còn và giảm 43% nguy cơ tiến triển bệnh so với nhóm hóa trị đơn thuần. Hiện nay, nhiều phác đồ phối hợp với brentuximab vedotin đã được ứng dụng trong điều trị LH mới chẩn đoán và cả nhóm tái phát, tiến triển. Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng phụ của brentuximab vedotin phối hợp với hóa trị ở những BN LH cổ điển tái phát, kháng trị có CD30(+) tại khoa Nội huyết học, Hạch bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

2.1 Khảo sát một số đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng của BN được hóa trị phối hợp với brentuximab vedotin.

2.2 Đánh giá kết quả điều trị qua tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và một số tác dụng phụ không mong muốn khi hóa trị khi phối hợp với brentuximab vedotin.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Đối tượng nghiên cứu

BN ≥ 18 tuổi được chẩn đoán LH thể cổ điển tái phát, kháng trị có CD30(+), điều trị phác đồ brentuximab vedotin phối hợp hóa trị tại Khoa Nội Huyết học, Hạch, Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 02/01/2023 đến 30/12/2024.

3.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

BN ≥ 18 tuổi, có chẩn đoán mô bệnh học khi tái phát, kháng trị là lymphôm Hodgkin thể cổ điển, CD30(+) theo WHO 2016 và được hóa trị phác đồ phối hợp với brentuximab vedotin.

BN không có chống chỉ định về tim mạch, phân suất tống máu tim EF $> 50\%$.

BN không có bệnh lý nội khoa kết hợp gây chống chỉ định điều trị phác đồ phối hợp BV.

3.3. Tiêu chuẩn loại trừ

BN chẩn đoán không rõ ràng, không làm đủ xét nghiệm.

BN có ung thư thứ phát hoặc bệnh nội khoa trầm trọng đi kèm.

3.4 Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả loạt ca.

Dữ liệu nghiên cứu được thu thập từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân, được ghi nhận vào các bảng thu thập số liệu. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

3.5. Quy trình chẩn đoán và điều trị

- Nghiên cứu được chấp thuận thông qua hội đồng y đức của Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

- BN sau khi nhập viện được khám lâm sàng, sinh thiết hạch hay tổn thương ngoài hạch để xác định mô bệnh học tái phát theo WHO 2016, thực hiện xét nghiệm đánh giá giai đoạn và tiên lượng.

- Xếp giai đoạn bệnh theo Ann-Arbor 1970.

- Đánh giá yếu tố nguy cơ theo NCCN: > 50 tuổi, triệu chứng B, LDH tăng, tốc độ lắng máu tăng ≥ 50 mm/giờ, u bulky > 10 cm, > 3 vùng hạch, tổn thương ngoài hạch bất kỳ.

- Chỉ số tiên lượng IPS cho giai đoạn trễ III-IV theo NCCN 2024.

- Phác đồ hóa trị phối hợp Bv được sử dụng chia làm hai nhóm:

Nhóm hóa trị Bv + bendamustine, xem xét khả năng ghép tế bào gốc sau 2 chu kỳ. BN không ghép sẽ hóa trị đủ 6 chu kỳ, nếu đạt đáp ứng PR hoặc CR sẽ duy trì Bv đủ 16 chu kỳ.

Nhóm hóa trị Bv + DHAP, xem xét khả năng ghép tế bào gốc sau 2 chu kỳ. BN không ghép sẽ hóa trị đủ 6 chu kỳ, nếu đạt đáp ứng PR hoặc CR sẽ duy trì Bv đủ 16 chu kỳ.

Liều brentuximab vedotin: 1,8 mg/kg, hiệu chỉnh theo chức năng gan, thận.

- Đánh giá đáp ứng điều trị sau 2-3 chu kỳ, 6 chu kỳ và khi kết thúc điều trị theo tiêu chuẩn IWG (International Working Group) 1999 hoặc tiêu chuẩn Lugano nếu có chụp PET-CT.

- Đánh giá độc tính hóa trị theo NCI-CTCAE phiên bản 5.0, năm 2017 của NCI, độ 1-5, mỗi bệnh nhân lấy độ nặng nhất của điều trị.

4. KẾT QUẢ

Từ 01/2023 đến 12/2024 có 18 bệnh nhân LH thể cổ điển tái phát, kháng trị, được hóa trị phổi hợp brentuximab vedotin thỏa nghiên cứu. Hồi cứu hồ sơ chúng tôi thu được kết quả sau:

4.1. Dịch tễ học và lâm sàng

Bảng 1: Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	Tuổi trung vị 31,5 (18-59)		
	< 20 tuổi	1	5,6
	≤ 20-40 tuổi	15	83,3
	41-59 tuổi	2	11,1
Giới	Nam: nữ 1:1,25		
	Nữ	11	55,6
	Nam	7	44,4
ECOG	0-1	8	44,4
	≥ 2	10	55,6
Có triệu chứng B		15	83,3

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tổn thương* tại hạch	Hạch cổ	15	83,3
	Hạch trung thất	15	83,3
	Hạch nách	9	50
	Hạch ổ bụng, chậu	10	55,6
	Hạch bẹn	6	33,3
	Hội chứng trung thất	10	55,6
Tổn thương ngoài hạch*	Có tổn thương	14	77,8
	≥ 2 vị trí tổn thương	11	61,1
	Phổi - màng phổi	7	38,9
	Gan	3	16,7
	Lách	4	22,2
	Xương - Tủy xương	3	16,7
	Khác: thận, thượng thận, khí quản, màng tim, vòng Waldeyer, vú, đại tràng	10	55,6
Kích thước khối u*	Umax trung bình 9,3 cm (4-15 cm)		
	U bulky > 10 cm	10	55,6

*Các tổn thương được ghi nhận trên tùy đồ/sinh thiết tủy, siêu âm, CT, MRI, PET/CT

Nhận xét:

- Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất từ 20-40 tuổi. Nữ thường gặp hơn nam.

- Đa số BN có thể trạng kém khi bệnh tái phát.

- Hạch cổ và hạch trung thất là vị trí tái phát chiếm tỷ lệ rất cao.

- Hơn 50% BN có khối u bulky và hội chứng trung thất đi kèm.

- Tổn thương ngoài hạch chiếm tỷ lệ rất cao đến 77,8%, đặc biệt ở phổi và màng phổi.

4.2. Cận lâm sàng

Bảng 2: Một số đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Huyết đồ	Bạch cầu $\geq 15,0$ g/L	9	50
	Lymphocyte $< 0,6$ g/L	2	11,1
	Hb $< 10,5$ g/dL	5	27,8
LDH tăng		16	88,9
Tốc độ lắng máu tăng	9 BN xét nghiệm	9	100
HBsAg(+)/anti-HBc total(+)	-	3	16,7

Mô bệnh học	Thể xơ nốt	12	66,7
	Thể hỗn hợp tế bào	6	33,3

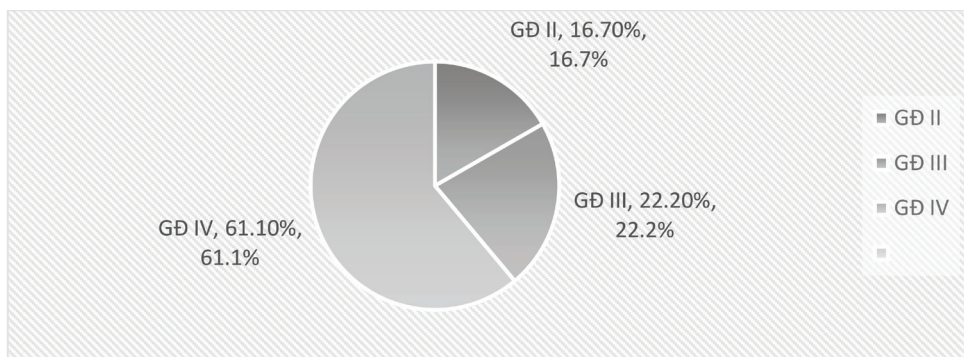
Nhận xét:

- Tỷ lệ tăng bạch cầu chiếm 1/2 các trường hợp. Tốc độ lắng máu chưa xét nghiệm đầy đủ. Hơn 2/3 BN tăng LDH máu.

- Hơn 2/3 BN có tổn thương ngoài hạch khi bệnh tái phát, tiến triển, đặc biệt ở phổi, màng phổi.

- Mô bệnh học khi tái phát, kháng trị phổ biến là thể xơ nốt. Không có trường hợp nào là thể giàu lympho bào hay khiếm khuyết lympho bào.

4.3. Giai đoạn bệnh theo Ann Arbor



Biểu đồ 1: Tỷ lệ giai đoạn bệnh khi tái phát

Nhận xét:

Phần lớn BN khi tái phát, tiến triển ở giai đoạn trễ III-IV (83,3%).

Nguy cơ thấp (IPS 0-3 điểm): 9 BN (60%).

Nguy cơ cao (IPS 4-7 điểm): 6 BN (40%).

4.4. Tiên lượng

Giai đoạn III-IV: 15 BN (83,3%).

4.5. Điều trị

4.5.1. Tình trạng bệnh khi tái phát

Bảng 3: Tình trạng tái phát, tiến triển

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Phác đồ điều trị ban đầu	ABVD	10	55,6
	eBEACOPP	4	22,2
	Leo thang ABVD $\rightarrow$ eBEACOPP	4	22,2

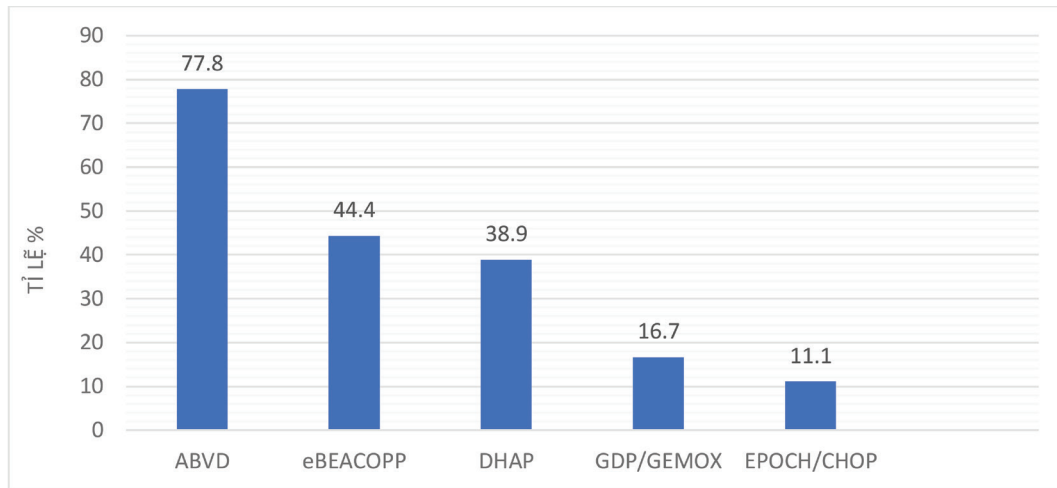
Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tình trạng tái phát	Kháng trị nguyên phát	7	38,9
	Tái phát < 12 tháng	8	44,4
	Tái phát ≥ 12 tháng	3	16,7
Thời gian đến khi tái phát	Trung vị 6,3 tháng (1-45)		
Số phác đồ điều trị trước	Trung vị 2,3 phác đồ (1-5)		

Nhận xét:

- Thời gian tái phát ngắn khoảng 6 tháng.

- Bệnh nhân kháng trị nguyên phát và tái phát sớm chiếm tỷ lệ rất cao sau nhiều phác đồ điều trị.

4.5.2. Các phác đồ điều trị trước



Biểu đồ 2: Tỷ lệ các phác đồ điều trị trước

Nhận xét:

- Phác đồ thường sử dụng trước hóa trị Bv chủ yếu là ABVD, eBEACOPP và DHAP.

Bảng 4: Tỷ lệ đáp ứng hóa trị

4.5.3 Đáp ứng với điều trị

Phác đồ hóa trị phối hợp Bv:

- Bv + bendamustine (Bvb): 15 BN (83,3%).

- Bv + DHAP: 3 BN (16,7%).

Đáp ứng	Sau 2 chu kỳ n (%)	Sau 6 chu kỳ n (%)	Sau duy trì Bv n (%)
Hoàn toàn	0 (0)	2 (11,1)	5 (27,8)
Một phần	6 (33,3)	12 (66,7)	7 (38,9)
Bệnh ổn định	11 (61,1)	0 (0)	0 (0)
Tiến triển	1 (5,6)	2 (11,1)	4 (22,2)

Nhận xét:

- Sau 2 chu kỳ hóa trị, không có BN nào ghép tế bào gốc do không đạt đáp ứng tốt.

- 2 BN hóa trị đến 8 chu kỳ Bvb do giảm liều bendamustin 3 chu kỳ đầu 30%

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ khá cao (66,7%). Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tăng theo số chu kỳ hóa trị.

4.5.4. Theo dõi - Sống còn

- Trung vị theo dõi 22,7 tháng.

Bảng 5: Theo dõi và sống còn

Tình trạng BN	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Bệnh ổn định	11	61,1
Tiếp tục điều trị sau Bv	5	27,8
Tử vong	2	11,1

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh ổn định khá cao

- Tử vong do bệnh tiến triển sau 2 và 4 chu kỳ hóa trị Bvb.

- Ngưng điều trị sau 13 chu kỳ: 1 BN (5,6%), bệnh vẫn ổn định.

4.5.5. Tác dụng phụ của hóa trị

Biến chứng sớm.

Bảng 6: Tỷ lệ các tác dụng phụ của hóa trị

Tác dụng phụ		Phân độ Số BN (n)	(n=18)	
			Tỷ lệ (%)	
Huyết học		Độ 0	2	11,1
	Giảm bạch cầu	Độ 1-2	10	55,6
		Độ 3-4	6	33,3

Huyết học	Giảm hồng cầu	Độ 1-2	2	11,1
		Độ 3-4	3	16,7
	Giảm tiểu cầu	Độ 1-2	4	22,2
		Độ 3-4	2	11,1
Ngoài huyết học	Giảm 3 dòng		4	22,2
		Độ 0	6	33,3
	Tăng men gan	Độ 1-2	9	50
		Độ 3-4	3	16,7
	Tái hoạt hóa HBV		0	0
	Thần kinh ngoại vi	Độ 0	4	22,2
		Độ 1	11	61,1
	Buồn nôn - Nôn	Độ 0	6	33,3
		Độ 1	12	66,7
	Tiêu chảy	Độ 0	14	77,8
		Độ 1	2	11,1
	Rụng tóc	Không	10	55,6
		Có	8	44,4

Nhận xét:

- Tác dụng phụ huyết học:

+ Giảm bạch cầu hạt mức độ nặng (3 - 4) chiếm khoảng 1/3 các trường hợp, đặc biệt ở nhóm Bv-DHAP. Đa số BN thiếu máu và giảm tiểu cầu chủ yếu ở mức độ nhẹ. Có 4 trường hợp ghi nhận có giảm 3 dòng tế bào máu.

- Tác dụng phụ ngoài huyết học:

+ Tác dụng phụ phổ biến là độc tính thần kinh cảm giác ngoại vi và buồn nôn - nôn, xảy ra ở mức độ nhẹ không gián đoạn quá trình điều trị

+ Chức năng gan, thận ít bị ảnh hưởng bởi hóa trị.

Biến chứng muộn

- 2 BN bị biến chứng tim mạch, rối loạn nhịp và phân suất tổng máu giảm dưới 60%. Các trường hợp này được điều trị theo chuyên khoa.

- Không trường hợp nào bị ung thư thứ phát ở nhóm nghiên cứu.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Dịch tể

- Tuổi trung vị mắc bệnh khi tái phát là 32 tuổi, nhỏ nhất là 18, lớn nhất là 59 tuổi, chủ yếu ở nhóm BN trẻ từ 20-40 tuổi chiếm 83,3%, phù hợp với y văn. Nghiên cứu của tác giả Anh Thư và cộng sự trên bệnh nhân LH tại Bệnh viện Ung Bướu trước đây ghi nhận 46,2% ở nhóm 15-35 tuổi, tỷ lệ nam nhiều hơn nữ. Kết quả nghiên cứu của V.Đ. Bình (2020) tại viện Huyết học trung ương thì tuổi trung bình là 29 tuổi, độ tuổi 20-40 chiếm 65,6%.

- Bệnh thường gặp ở nữ giới. Tỷ lệ nam: nữ là 1,25:1, trong khi hầu hết các tác giả ghi nhận bệnh chiếm ưu thế ở nam hơn. Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ ghi nhận LH phân bố ở cả 2 giới; đỉnh tuổi thường gặp là thanh thiếu niên và người lớn tuổi. Tại châu Âu, tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm 15-39 tuổi tương tự nghiên cứu của chúng tôi, đây là nhóm nên bệnh cần được quan tâm toàn diện về mặt bệnh lý cũng như sức khỏe tâm thần.

Lâm sàng và cận lâm sàng

- Hạch cổ và hạch trung thất to là triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất chiếm 83,3%. Kích thước khối u trung bình to (9,3 cm). Hạch ngoại vi to cũng là triệu chứng dễ gây chú ý giúp bệnh nhân đến tái khám sớm hơn và thuận lợi cho việc điều trị lại. Mặt khác, hơn 50% BN nhập viện vì khó thở kèm hội chứng trung thất, với khối u bulky

trên 10 cm. Điều này cho thấy nhóm BN tái phát ở giai đoạn trễ, bệnh tiến triển nhanh gây triệu chứng chèn ép trên lâm sàng và tiên lượng xấu. Theo WHO 2016 ghi nhận khoảng 80% LH thể xơ nốt có hạch trung thất to đi kèm. Tác giả Allen và cs ghi nhận có khoảng 14% các trường hợp LH có tổn thương Bulky kèm theo. Đây cũng là một trong các yếu tố tiên lượng bệnh, ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng với hoá trị.

- Tổn thương ngoài hạch khi bệnh tái phát, tiến triển chiếm đến 77,8%. Vị trí ngoài hạch thường gặp nhất là xâm nhiễm phổi-màng phổi (38,9%), lách (22,2%), gan và xương-tủy xương (16,7%). Các vị trí xâm nhiễm khác (55,6%) khá đa dạng như: khí quản, vú, thận, thượng thận, đại tràng, vòng waldeyer... Đây là yếu tố tiên lượng xấu, đáp ứng kém với điều trị và thời gian sống còn ngắn. Nghiên cứu của tác giả Gaudio F (2018) ghi nhận trên 384 bệnh nhân LH cho thấy tổn thương ngoài hạch thường gặp nhất là xương và phổi.

- Hơn phân nửa BN nhập viện với thể trạng kém, ECOG 2 điểm và có biểu hiện triệu chứng B (83,3%). Tỷ lệ tăng LDH và tốc độ lắng máu rất cao. Các yếu tố này gợi ý về sự phát triển nhanh của bệnh và mối tương quan đến tình trạng nhiễm trùng trên lâm sàng. Mặt khác, chỉ số LDH tăng trong bệnh lý u lympho có thể do thể tích khối u lớn; khối u xâm nhiễm gan hoặc tăng trong một số trường hợp như stress, tổn thương cơ quan trong cơ thể. Đa số BN trong nghiên cứu này khi tái phát với khối u trung bình 9,3 cm và kèm nhiều vị trí ngoài hạch, Như vậy cho thấy sự tương đồng giữa lâm sàng và kết quả xét nghiệm. Đồng thời chúng tôi có thể dự đoán sức chịu đựng của BN kém, khả năng kháng trị do khối u cao... gây bất lợi trong việc lập kế hoạch điều trị lâu dài.

- Hầu hết các BN tái phát ở giai đoạn trễ III-IV (83,3%) và thuộc nhóm nguy cơ cao theo IPS; giai đoạn IV chiếm 61,1%. Dữ liệu đòi thực nghiên cứu trên 41 BN HL tái phát, kháng trị hóa trị phổi hợp với Bv cho thấy tỷ lệ xâm nhiễm ngoài hạch

chỉ khoảng 19,5%, giai đoạn III-IV chiếm 56,1% và giai đoạn IV là 34,1%. Điểm số IPS càng cao thì tiên lượng sống còn của BN càng giảm. Giai đoạn và tổn thương bulky là các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị.

- Mô bệnh học khi tái phát chủ yếu là LH thể xơ nốt (66,7%), tiếp đến là thể hỗn hợp tế bào (33,3%), không có trường hợp nào là LH thể giàu lympho bào và LH thể nghèo lympho bào. Theo xếp loại của WHO 2016, 95% BN thuộc nhóm LH cổ điển, trong đó thể xơ nốt chiếm ưu thế khoảng 70% và thể hỗn hợp tế bào là 20-25%. Nghiên cứu của tác giả Hjalgrim và cộng sự cũng đã chỉ ra 2 thể bệnh phổ biến nhất là thể xơ nốt (66%) và thể hỗn hợp tế bào (20%).

4.2. Điều trị

- Từ kết quả khảo sát của chúng tôi cho thấy phác đồ điều trị hàng 1 chủ yếu là ABVD. Các phác đồ eBEACOPP, DHAP chiếm tỷ lệ thấp hơn. Theo y văn, HL là nhóm bệnh đáp ứng tốt với điều trị ban đầu và sống còn lâu dài. Tuy nhiên, khoảng một phần ba BN ở nhóm giai đoạn tiến xa sẽ tái phát và 10-15% BN kháng trị nguyên phát. Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ kháng trị nguyên phát và tái phát sớm khá cao (38,9% và 44,4%); tái phát trễ sau 12 tháng chỉ ở 16,7% các trường hợp. Trung vị thời gian đến khi bệnh tiến triển ngắn khoảng 6 tháng; trung vị phác đồ điều trị trước là 2,3, nhiều nhất là 5 phác đồ. Như vậy, với BN thể trạng kém, giai đoạn trễ, nhiều yếu tố bất lợi như bulky và xâm nhiễm ngoài hạch, đã điều trị nhiều phác đồ trước đó sẽ rất khó khăn trong việc lựa chọn phác đồ hóa trị phù hợp với thể trạng và dự đoán khả năng đáp ứng thuốc kém.

Tỷ lệ đáp ứng

- Hiện nay, hoá trị liều cao và ghép tế bào gốc tự thân là phác đồ điều trị chuẩn cho các bệnh nhân LH tái phát. Sự phát triển của các thuốc nhắm đích mới và liệu pháp miễn dịch được xem như một lựa chọn mang tính chất bắc cầu, giúp

tăng tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng để ghép tế bào gốc hoặc cải thiện tỷ lệ đáp ứng với hóa trị cứu vớt cho nhóm bệnh nhân LH tái phát, kháng trị không có chỉ định ghép tế bào gốc. Tuy nhiên các phương pháp này vẫn còn nhiều hạn chế, khó phổ biến do chi phí điều trị cao. Cần cân nhắc tùy theo điều kiện cơ sở y tế, tình trạng người bệnh để lựa chọn phương thức điều trị phù hợp cá thể hóa.

- Trong nghiên cứu này chúng tôi chủ yếu sử dụng phác đồ Bv-bendamustine. Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đáp ứng tăng dần theo các chu kỳ điều trị với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 6 chu kỳ là 77,8%, tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn khá thấp, chỉ chiếm 11,1%. Vì vậy, các BN trong nghiên cứu này không thể đưa vào ghép tế bào gốc sau 2 chu kỳ hóa trị. Điều này có thể do nhóm BN trong nghiên cứu có nhiều yếu tố tiên lượng xấu đi kèm như bệnh kháng trị sau nhiều phác đồ quy ước, hóa trị giảm liều do thể trạng BN yếu, khối u bulky và tái phát nhiều vị trí ngoài hạch...

- Các nghiên cứu lâm sàng ngày nay cho thấy vai trò của brentuximab vedotin nên được phối hợp sớm khi bệnh tái phát, kháng trị với phác đồ quy ước như bendamustine, ICE, DHAP, ESHAP, Gemcitabin... đã cải thiện tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn từ 20-50%, tăng khả năng BN được ghép tế bào gốc và kéo dài thời gian sống còn không bệnh 5 năm so với nhóm nhóm hóa trị đơn thuần từ 31% lên 75%. Nghiên cứu của Lacsace và cộng sự trên 55 BN hóa trị Bv-bendamustine cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ rất cao (92,5%), đáp ứng hoàn toàn (73,6%) và hơn 70% BN được ghép tế bào gốc sau 2 chu kỳ. Có thể do nhóm bệnh trong nghiên cứu này ở giai đoạn sớm hơn, ít yếu tố tiên lượng xấu đi kèm như bulky (9%) và u ngoài hạch (30,9%). Qua đó, việc lập kế hoạch điều trị và tiên lượng bệnh khi mới chẩn đoán hoặc khi bệnh tái phát là yếu tố quan trọng để quyết định thời điểm hóa trị lại phù hợp. Phác đồ có Bv phối hợp hóa trị nên được sử dụng ngay khi bệnh tái phát, kháng trị ban đầu, là điều kiện cần để cải thiện kết quả điều trị và tăng tỷ lệ BN được ghép tế bào gốc.

- Hơn thế nữa, vai trò của hóa trị duy trì Bv sau khi đạt đáp ứng với hóa trị hoặc ghép tế bào gốc đã được khuyến cáo rộng rãi. Kết quả của chúng tôi cho thấy duy trì Bv sau đạt đáp ứng giúp bệnh ổn định và tăng tỷ lệ đáp ứng toàn bộ lên 27,8%. Như vậy, BN nhận được càng nhiều chu kỳ trị liệu duy trì Bv thì tỷ lệ đáp ứng càng cao và bệnh ổn định lâu dài.

Tác dụng phụ

- Giảm bạch cầu hạt nặng độ 3-4 chiếm 33,3% chủ yếu ở nhóm hóa trị Bv-DHAP và có tình trạng xâm nhập tủy xương trước đó. Thiếu máu và giảm tiểu cầu mức độ 3-4 chiếm tỷ lệ thấp. Các tác dụng phụ khác ngoài huyết học ở mức độ nhẹ thoáng qua không làm gián đoạn quá trình điều trị. Độc tính thần kinh ngoại vi độ 1 khá cao (61,1%), không có BN nào grad 3-4 và bị ảnh hưởng chức năng vận động. Theo y văn, độc tính trên thần kinh cảm giác ngoại vi ở mức độ nhẹ từ 67-80% và giảm bạch cầu hạt grad 3-4 là 20% các trường hợp.

Theo dõi - Sống còn

- BN ổn định sau hóa trị phối hợp Bv trong nghiên cứu chúng tôi là 61,1% với trung vị theo dõi 22,7 tháng. Một phân tích gộp của tác giả Bonthapally và cộng sự được thực hiện trên 2.518 BN HL tái phát, tiến triển cho thấy vai trò hóa trị phối hợp với Bv giúp cải thiện sống còn đáng kể với thời gian sống còn trung bình là 40,5 tháng so với 26,4 tháng; sự khác biệt về trung vị sống còn toàn bộ ở nhóm hóa trị có Bv, nhóm hóa trị ghép tế bào gốc đồng loài và các liệu pháp khác lần lượt là 19 tháng, 9,4 tháng và 6,4 tháng. Như vậy, hóa trị cứu vớt phác đồ phối hợp Bv là một trong những lựa chọn hiệu quả cho những BN HL cổ điển tái phát và kháng trị so với các phương pháp điều trị thông thường.

- Nghiên cứu chúng tôi cũng ghi nhận 2 trường hợp tử vong sớm do bệnh tiến triển sau 2 và 4

chu kỳ điều trị Bvb. Từ đó cho thấy chúng ta cần thiết lập kế hoạch điều trị lâu dài, tiên đoán bệnh tái phát kháng trị, theo dõi sát và quyết định thời điểm điều trị lại cho phù hợp trên nhóm bệnh tái phát sớm hoặc kháng trị nguyên phát tăng cường. Vai trò hóa trị phối hợp với các nhóm thuốc mới ở BN mới chẩn đoán, nhằm góp phần làm tăng hiệu quả điều trị, giảm tái phát và kéo dài sống còn cho BN.

5. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 18 bệnh nhân lymphôm Hodgkin cổ điển tái phát, kháng trị có CD30(+) được hóa trị phối hợp với brentuximab vedotin, chúng tôi nhận thấy phác đồ này mang lại tính hiệu quả, an toàn và là một trong những lựa chọn điều trị cho những bệnh nhân lymphôm Hodgkin cổ điển tái phát, kháng trị có CD30(+).

6. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

- Nghiên cứu này bị giới hạn bởi tính chất hồi cứu, cỡ mẫu nhỏ do chi phí điều trị thuốc cao chưa được chi trả bảo hiểm y tế.

- Chúng tôi chưa đánh giá thời gian sống còn và sống còn không bệnh tiến triển, chưa theo dõi được các biến chứng muộn đầy đủ cho bệnh nhân. Điều này có ý nghĩa quan trọng vì đây là bệnh lý xảy ra chủ yếu ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

- [1]. Nguyễn Trần Anh Thư, Phạm Xuân Dũng, Nguyễn Hồng Hải. Kết quả điều trị lymphôm Hodgkin ở người lớn tại Bệnh viện Ung Bướu TP HCM. *Tạp chí Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2009;15.

- [2]. Quyết định số 1832/QĐ-BYT. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học (Bộ Y Tế); 272-291 (2022).
- [3]. Vũ Đức Bình. Đánh giá hiệu quả phác đồ BEACOPP tiêu chuẩn trong điều trị U lympho Hodgkin tại viện Huyết Học Truyền máu TW từ 1/2015 đến 12/2019. *tạp chí y học Việt Nam*. 2020;496:226-236.
- Tiếng Anh**
- [4]. Abramson J.S., et al. "Management of peripheral neuropathy associated with brentuximab vedotin in the frontline treatment of classical Hodgkin lymphoma." *Elsevier*, Volume 204, December 2024, 104499.
- [5]. Bonthapally V., et al. "brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis." *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1377-89.
- [6]. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
- [7]. Potre O, Pescaru M, Sima A, et al. Evaluation of the Relapse Risk and Survival Rate in Patients with Hodgkin Lymphoma: A Monocentric Experience. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10). doi:10.3390/medicina57101026
- [8]. Kersten M.J., et al. "Combining brentuximab vedotin with DHAP as Salvage Treatment in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: The Phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study." *Haematologica*, 2021 Apr 1;106(4):1129-1137.
- [9]. LaCasce A.S., et al. "brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma." *Blood*, 2018 Jul 5;132(1):40-48.
- [10]. Lannitto E., et al. "brentuximab vedotin in association with bendamustine in refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. A retrospective real-world study." *Eur J Haematol*, 2020 Jun;104(6):581-587.
- [11]. Pinczés L.I., et al. "Real-world efficacy of brentuximab vedotin plus bendamustine as a bridge to autologous hematopoietic stem cell transplantation in primary refractory or relapsed classical Hodgkin lymphoma." *Ann Hematol*, 2020 Aug 3;99(10):2385–2392.
- [12]. Polyatskin IL, Artemyeva AS, Krivolapov YA. [Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition):lymphoid tumors]. *Arkiv Patol*. 2019;81(3):59-65. doi:10.17116/patol20198103159
- [13]. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820
- [14]. Swerdlow S.H., et al. "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms." *Blood*, 2016 May 19;127(20):2375-90.