

Kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh nhân đa u tủy xương tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Result of autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple myeloma at 108 Military Central Hospital

Phạm Thị Tuyết Nhung, Nguyễn Thị Minh Phương,
Nguyễn Thanh Bình, Phạm Văn Hiệu, Lý Tuấn Khải,
Trần Huyền Trang, Đào Hồng Nga,
Hồ Xuân Trường, Phan Văn Phương

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 08 bệnh nhân đa u tủy xương được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân tại Trung tâm Ghép tế bào gốc tạo máu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2021 đến tháng 5/2023. **Kết quả:** Tỷ lệ mọc ghép đạt 100%, thời gian mọc ghép trung bình dòng bạch cầu: $9,38 \pm 0,92$ ngày, dòng tiểu cầu: $9,13 \pm 0,32$ ngày; tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ 2 năm lần lượt là 75% và 100%, không có bệnh nhân bị tử vong liên quan đến ghép, tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là suy tủy xương tạm thời mức độ nặng 100% và trên đường tiêu hóa, nhưng hồi phục hoàn toàn và không để lại di chứng. **Kết luận:** Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh nhân đa u tủy xương cho kết quả tốt và an toàn.

Từ khóa: Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, đa u tủy xương.

Summary

Objective: To assess the results of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. **Subject and method:** A descriptive, prospective study on 8 patients with multiple myeloma using autologous hematopoietic stem cell transplantation from 01/2021 to 4/2023 at Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, 108 Military Central Hospital. **Result:** 100% patient engrafted, time to neutrophil and platelete engrafted were 9.38 ± 0.92 days and 9.13 ± 0.32 days. 2 years PFS and OS were 75% and 100%, respectively. Treatment related mortality was 0%, the most common side effects were myelosuppression (100% grade IV) and GI symptoms, but totally resolved with no sequelae. **Conclusion:** Autologous hematopoietic stem cell transplantation is safe and effective for patients with multiple myeloma.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma.

Ngày nhận bài: 03/7/2023, ngày chấp nhận đăng: 22/8/2023

Người phản hồi: Phạm Thị Tuyết Nhung, Email: nhunginseoul@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Đau tuỷ xương chiếm khoảng 10% tổng số các bệnh lý ác tính của cơ quan tạo máu [1]. Mặc dù có nhiều tiến bộ về các thuốc điều trị nhưng đây vẫn là bệnh lý ác tính không thể chữa khỏi được. Mục tiêu điều trị bệnh đa u tuỷ xương hiện nay là đạt được lui bệnh lâu dài, kéo dài thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ, dẫn đưa bệnh này trở thành mạn tính. Để đạt được điều đó thì hoá trị liều cao kết hợp với ghép tế bào gốc tạo máu tự thân đã trở thành một khâu quan trọng trong tiến trình điều trị [2]. Phương pháp này đã được áp dụng từ những năm 1990s và đến nay vẫn là điều trị chuẩn cho bệnh nhân đau tuỷ xương phù hợp cho ghép TBG [1, 3]. Quy trình ghép ngày càng được cải tiến nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, giảm thiểu biến chứng và chi phí. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá kết quả và độ an toàn của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị bệnh đa u tuỷ xương.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu 8 bệnh nhân đa u tuỷ xương mới chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Đa u tuỷ xương quốc tế năm 2014 (IMWG), đã đạt lui bệnh sau điều trị hóa chất tấn công được ghép TBG/MTT tại Khoa Huyết học lâm sàng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2021 đến tháng 5/2023.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Tuổi: 18-70 tuổi.

Chẩn đoán xác định bệnh đa u tuỷ xương.

BN đạt lui bệnh hoàn toàn hoặc một phần rất tốt, hoặc một phần sau hóa chất tấn công.

Thể trạng chung cho phép thực hiện kỹ thuật ghép, PS = 0-1.

Chức năng các cơ quan tim gan thận phổi trong giới hạn bình thường.

Đồng ý ghép tuỷ.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có các bệnh lý kết hợp nặng (chỉ số HCT-Cl > 2) hoặc tình trạng nhiễm trùng đang hoạt động.

Các bước tiến hành:

Huy động tế bào gốc (TBG) bằng cyclophosphamide ($2-2,5\text{g/m}^2$ 1 ngày) kết hợp với thuốc kích bạch cầu (GCSF) liên tục từ ngày thứ 3 liều $5\mu\text{g/kg/mỗi}$ 12 giờ (Theo hướng dẫn của Bộ Y tế) [3] tại Khoa Huyết học lâm sàng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Khi số lượng TBG (CD34) ở máu ngoại vi đạt ≥ 20 tế bào/microlit thì tiến hành tách tế bào gốc tạo máu bằng hệ thống máy và kit tách Optia Spectra (Terumo, Nhật Bản) tại Khoa Huyết học lâm sàng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Liều CD34 tối thiểu cần huy động là 3×10^6 tế bào/kg cân nặng của bệnh nhân.

Khối tế bào gốc sau đó được điều chế, lưu trữ và bảo quản ở nhiệt độ âm sâu (-196°C) tại Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Điều trị điều kiện bằng hoá chất liều cao: Melphalan 200mg/m^2 1 ngày cho bệnh nhân dưới 65 tuổi và 140mg/m^2 1 ngày cho bệnh nhân trên 65 tuổi.

Truyền TBG sau điều kiện hóa ít nhất 24 giờ: Khối TBG được vận chuyển đến phòng ghép bằng bình nito lỏng và được giữ đông bằng bình thủy 37 độ, ngay sau đó được truyền cho bệnh nhân qua tĩnh mạch trung tâm với tốc độ tối đa.

BN được theo dõi, chăm sóc và điều trị hỗ trợ tích cực trong phòng ghép đến khi mọc ghép hoàn toàn. Sử dụng thuốc dự phòng nhiễm khuẩn, nhiễm virus, nhiễm nấm. Dùng GCSF từ ngày thứ 3 sau truyền TBG (+3). Theo dõi các biến chứng sau ghép.

Tiêu chuẩn mọc ghép: Mọc ghép dòng bạch cầu khi bạch cầu hạt $\geq 0,5\text{G/L}$ trong 3 ngày liên tiếp mà không cần dùng GCSF, mọc ghép dòng tiểu cầu khi tiểu cầu $\geq 20\text{G/L}$ trong 3 ngày liên tiếp mà không cần truyền tiểu cầu.

Đánh giá tác dụng không mong muốn theo phân độ của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 1979.

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 để xử lý số liệu.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Vấn đề nghiên cứu nằm trong đề án ghép mô bộ phận cơ thể người của Bệnh viện TƯQĐ 108 và đã được thông qua hội đồng y đức của bệnh viện.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân trước ghép TBG

Đặc điểm		Số BN (n = 8)	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình		52,7 ± 8,9 (39-66)	
Giới	Nam	3	37,5
	Nữ	5	62,5
Bệnh kèm theo	Không có bệnh kèm theo	6	75,0
	Tăng huyết áp	1	12,5
	Bệnh thần kinh ngoại vi	1	12,5
Giai đoạn bệnh theo ISS khi chẩn đoán	Giai đoạn I	1	12,5
	Giai đoạn II	5	62,5
	Giai đoạn III	2	25,0
	A: Không suy thận	6	75,0
	B: Có suy thận	2	25,0
Nhóm nguy cơ	Nguy cơ thấp	0	0
	Nguy cơ trung bình	6	75,0
	Nguy cơ cao	2	25,0
Phác đồ hóa chất tấn công trước ghép	VTD	7	87,5
	VCD	1	12,5
Tình trạng đáp ứng trước ghép	Lui bệnh 1 phần rất tốt	5	62,5
	Lui bệnh 1 phần	3	37,5

VCD: Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone.

VTD: Bortezomib + Thalidomide + Dexamethasone.

Tuổi trung bình của BN tại thời điểm chẩn đoán là 52,7 tuổi, BN cao tuổi nhất là 66 tuổi, 1 BN có tăng huyết áp và 1 BN bị bệnh lý thần kinh ngoại vi mức độ vừa kèm theo. 62,5% BN ở giai đoạn II. 100% BN được điều trị phác đồ tấn công có bortezomib với 62,5% đạt được lui bệnh một phần rất tốt trước ghép.

3.2. Kết quả ghép tế bào gốc tạo máu

Bảng 2. Kết quả huy động TBG

Kết quả huy động TBG	Trung bình ± độ lệch chuẩn
Liều cyclophosphamide (g/m ²)	2,13 ± 0,23 (2-2,5)
Thời gian từ khi truyền cyclophosphamide đến khi tách TBG	8,38 ± 0,52 (8-9 ngày)
Số lần tách TBG	1,38 ± 0,5 (1-2 lần)
Số lượng TBG thu được (tế bào CD34/kg BN)	11,03 ± 4,1×10 ⁶ (5,95×10 ⁶ -17,19×10 ⁶)
Số lượng TBG truyền cho BN/kg cân nặng BN	5,3 ± 0,8×10 ⁶ (3,82×10 ⁶ -6,47×10 ⁶)

Số lượng TBG thu được trung bình là 11,03 ± 4,1×10⁶ tế bào CD34/kg cân nặng với từ 1 đến 2 lần tách. Thời điểm tách TBG là sau truyền cyclophosphamide trung bình là 8,38 ngày (từ 8-9 ngày).

Bảng 3. Thời gian mọc ghép và số đơn vị chế phẩm máu cần dùng

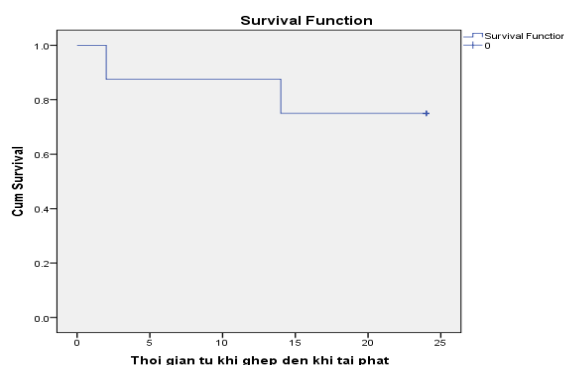
	Trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn
Thời gian mọc ghép bạch cầu	9,38 $\pm$ 0,92 (8-11) ngày
Thời gian mọc ghép tiểu cầu	9,13 $\pm$ 0,32 (8-11) ngày
Số đơn vị tiểu cầu đã truyền (250ml)	2,5 $\pm$ 1,41 (1-5) đơn vị
Số đơn vị khối hồng cầu đã truyền (350ml)	0,38 $\pm$ 0,52 (0-1) đơn vị

Thời gian mọc ghép bạch cầu trung bình là 9,38 ngày và mọc ghép tiểu cầu trung bình là 9,13 ngày. 100% bệnh nhân cần truyền tiểu cầu với mức trung bình là 2,5 đơn vị. Đa số BN không cần truyền khối hồng cầu.

Bảng 4. Các tác dụng phụ không mong muốn trong quá trình ghép

Triệu chứng	Số BN (n = 8)	Tỷ lệ %
Nôn/Buồn nôn	8	100
Độ 1	3	37,5
Độ 2	2	25,0
Độ 3	3	37,5
Viêm loét niêm mạc miệng	6	75,0
Độ 1	4	50,0
Độ 2	1	12,5
Độ 3	1	12,5
Tiêu chảy	6	75,0
Độ 1	3	37,5
Độ 2	3	37,5
Rụng tóc		
Độ 4	8	100
Sốt	8	100
Tăng CRP (C-Protein Reaction)	8	100
Tăng men gan độ 2	2	25

Tất cả các BN đều có sốt và tăng CRP trong quá trình ghép do hạ bạch cầu hoặc do mọc mảnh ghép, hoặc do bội nhiễm. 100% BN bị rụng tóc độ 4 và buồn nôn/nôn ở các mức độ khác nhau.

Thời gian sống thêm của bệnh nhân**Biểu đồ 1. Ước tính thời gian sống thêm không tiến triển (tháng)**

Theo dõi trong 2 năm tính từ khi ghép TBG thấy không có bệnh nhân nào tử vong, có 2 bệnh nhân tái phát ở thời điểm 2 và 14 tháng sau ghép.

4. Bàn luận

Trong số 8 bệnh nhân nghiên cứu có 5 BN thuộc giai đoạn II theo ISS và có 2 BN bị suy thận do bệnh đa u tủy xương lúc chẩn đoán, đa số (6/8) BN thuộc nhóm nguy cơ trung bình theo các bất thường di truyền. Sau hóa chất tấn công ít nhất 4 chu kỳ chúng tôi có 5 BN đạt đáp ứng một phần rất tốt và 3 BN đáp ứng một phần. Hiện nay, ở Việt Nam do hạn chế về các kỹ thuật xét nghiệm như đánh giá bệnh tồn dư tối thiểu, điện di miễn dịch nước tiểu... nên không thể xác định được chính xác bệnh nhân có đạt lui bệnh hoàn toàn hay không.

Huy động TBGTM là khâu đầu tiên trong quy trình ghép TBG. Huy động đủ số lượng TBGTM là yếu tố quan trọng để thực hiện thành công ghép tự thân cho BN. Các phác đồ huy động TBGTM bao gồm: GCSF đơn thuần hoặc cyclophosphamide kết hợp

với GCSF (Cy-GCSF). Chúng tôi chọn phác đồ Cy-GCSF vì theo các nghiên cứu thì ưu điểm của phác đồ phối hợp này là giúp tăng số lượng CD34 huy động được do đó sẽ rút ngắn lần tách TBGTM giúp làm giảm chi phí và ngoài ra cyclophosphamide còn có hiệu quả chống u [5]. Khoảng từ 8 đến 9 ngày sau hóa chất huy động, 100% BN đều đạt số lượng CD34 máu ngoại vi tối thiểu ≥ 20 tế bào/ μ l đủ tiêu chuẩn để tiến hành tách TBGTM. Lượng TBGTM trung bình thu được là $11,03 \pm 4,1 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng BN. Đa số bệnh nhân (5/8) chỉ cần tách 1 lần là đủ số lượng TBGTM và chỉ 3 BN cần tách 2 lần. Các BN tách 2 lần vì dự kiến ghép 2 lần hoặc sẽ ghép lần 2 khi BN tái phát (BN còn trẻ) nên số lượng TBG cần gấp đôi so với chỉ ghép 1 lần. Nghiên cứu của Gertz cho thấy khi huy động bằng cyclophosphamide và G-CSF chỉ cần tối đa 2 lần tách TBG là đủ số lượng cần trong khi đó nhóm chỉ dùng G-CSF đơn thuần thì cần đến 4 lần tách [5]. Thời gian từ khi truyền cyclophosphamide đến khi tách TBG trung bình là $8,38 \pm 0,52$ ngày. Bạch Quốc Khánh chỉ dùng G-CSF cho huy động với thời gian dùng G-CSF trung bình là 6,6 ngày, đa phần BN đều cần 2 lần gạn tách TBG (61,9%) với lượng CD34 thu được trung bình là $4,97 \times 10^6$ CD34/kg cân nặng [4]. Như vậy, sử dụng phác đồ cyclophosphamide và G-CSF mặc dù làm tăng số ngày nằm viện nhưng giúp giảm số lần tách TBG đồng nghĩa với việc giảm số lần điều chế bảo quản, dẫn tới giảm đáng kể thời gian, công sức, và chi phí cho cuộc ghép.

Điều kiện hóa bằng melphalan tĩnh mạch liều cao là phác đồ chuẩn cho BN đa u tủy xương phù hợp ghép. Sau hóa chất liều cao sẽ gây giảm nặng các dòng tế bào máu đặc biệt là giảm bạch cầu hạt dẫn đến các biến chứng như nhiễm khuẩn, nhiễm nấm, nhiễm virus thậm chí có thể gây tử vong. Chính vì vậy phải dùng TBGTM để hồi phục chức năng sinh máu của tủy xương. Cả 8 BN đều có sốt và tăng CRP sau 5-9 ngày truyền TBG. Đây là giai đoạn giảm bạch cầu sâu, có những ngày tuyệt lập bạch cầu nên nguy cơ BN bị nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn máu rất cao. Các BN đều được sử dụng kháng sinh dự phòng nhưng khi xuất hiện sốt nghi do nhiễm khuẩn đều được chuyển kháng sinh mạnh, phổ rộng và xuống thang kháng sinh khi BN hết sốt và mọc

bạch cầu. Nghiên cứu của Palumbo có 16,3% BN bị nhiễm khuẩn [6] và Bạch Quốc Khánh có 5% BN nhiễm khuẩn huyết [4]. Các tác dụng phụ khác gặp phải chủ yếu trên đường tiêu hóa như: Nôn và hoặc buồn nôn, viêm loét niêm mạc miệng và tiêu chảy. Các tác dụng phụ này đa số chỉ độ 1-2 và giảm dần khi tủy xương hồi phục.

100% BN đều mọc ghép với thời gian mọc ghép bạch cầu trung bình là $9,38 \pm 0,92$ (8-11) ngày và mọc ghép tiểu cầu trung bình là $9,13 \pm 0,32$ (8-11) ngày. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của các tác giả trong nước. Như nghiên cứu của Phạm Quang Vinh ở Bạch Mai thời gian mọc ghép bạch cầu là 9-10 ngày, mọc ghép tiểu cầu (TC $> 50G/l$) là 10-13 ngày [7]; nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh thời gian mọc ghép bạch cầu trung bình là 9,2 ngày (4-19 ngày), mọc ghép tiểu cầu trung bình là 10,8 ngày (5-23 ngày) [4]; nghiên cứu của Huỳnh Đức Vinh Phú thời gian mọc ghép bạch cầu trung bình là 10,07 ngày (8-12 ngày), thời gian mọc ghép tiểu cầu trung bình là 10,14 ngày (8-13 ngày) [8]. Nghiên cứu của Gertz, thời gian mọc ghép tiểu cầu trung bình là 18 ngày dài hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [5].

Tỷ lệ sống thêm không tiến triển (PFS) của BN sau 2 năm trong nghiên cứu này là 75%. Kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh là 86,8% [4] và của Harrouseau là 81,4% [9]. Sự khác biệt này có thể do số lượng BN trong nghiên cứu còn hạn chế trong khi có một BN trong nhóm nghiên cứu tái phát ngay sau khi ghép 2 tháng, thể hiện sự kháng trị với hóa chất ngay từ đầu.

5. Kết luận

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân cho các bệnh nhân đa u tủy xương tại trung tâm ghép tế bào gốc tạo máu của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cho kết quả tốt, 100% bệnh nhân mọc ghép trong 8-10 ngày. Kỹ thuật này được thực hiện an toàn, không có bệnh nhân tử vong do ghép, và các tác dụng không mong muốn có thể kiểm soát được.

Tài liệu tham khảo

1. Devarakonda S, Efebera Y, Sharma N (2021) *Role of stem cell transplantation in multiple myeloma*. Cancers (Basel) 13(4).

2. NCCN guideline (2023) *Multiple myeloma*. version 12023.
3. Bộ Y tế (2022) *Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh máu*. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh lý huyết học, 7, tr. 415-427.
4. Bạch Quốc Khánh (2014) *Nghiên cứu hiệu quả của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương và u lympho ác tính không Hodgkin*. Trường Đại học Y Hà Nội, luận án tiến sĩ y học.
5. Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Gastineau DA, Winters JL, Litzow MR (2009) *Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma*. Bone Marrow Transplant 43 (8): 619-625.
6. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, Pezzatti S, Caravita T, Cerrato C, Ribakovsky E, Genuardi M, Cafro A, Marcatti M, Catalano L, Offidani M, Carella AM, Zamagni E, Patriarca F, Musto P, Evangelista A, Ciccone G, Omedé P, Crippa C, Corradini P, Nagler A, Boccadoro M, Cavo M (2014) *Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma*. N Eng J Med 371: 10.
7. Phạm Quang Vinh và cộng sự (2013) *Một số đặc điểm khối tế bào gốc và diễn biến sau ghép tế bào gốc tự thân 4 bệnh nhân đa u tủy xương tại Bệnh viện Bạch Mai*. Y học TP. Hồ Chí Minh, chuyên đề Truyền máu huyết học 17(5), tr. 220-225.
8. Huỳnh Đức Vĩnh Phú và cộng sự (2013) *Bước đầu đánh giá hiệu quả phương pháp tự ghép tế bào gốc máu ngoại vi ở bệnh nhân đa u tủy xương tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM*. Y học Việt Nam 405, tr. 118-125.
9. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P (2010) *Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial*. J Clin Oncol 28: 4621-4629.