

Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài kết hợp sử dụng kỹ thuật chiếu xạ toàn thân trong phác đồ điều kiện hoá để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho

Allogeneic stem cell transplantation using total body irradiation in conditioning regimen for treatment of acute lymphoblastic leukemia

Phù Chí Dũng*, Đỗ Thị Thuỳ Dương*, Nguyễn Thế Quang*,
Huỳnh Văn Mẫn*, Phạm Thị Tuyết Nhung**,
Nguyễn Thị Minh Phương**, Nguyễn Xuân Kiên**,
Phạm Quang Trung**, Trần Ánh Dương***

**Bệnh viện Truyền máu Huyết học,*
***Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,*
****Bệnh viện FV*

Tóm tắt

Chiếu xạ toàn thân (Total Body Irradiation - TBI) là kỹ thuật cao được sử dụng trong điều kiện hoá ở bệnh nhân (BN) dị ghép tế bào gốc tạo máu (TBGTM). Việc sử dụng TBI trong dị ghép TBGTM đã được triển khai từ sớm tại các quốc gia trên thế giới trong điều trị các bệnh lý huyết học lành tính và ác tính. Lần đầu tiên tại Việt Nam, kỹ thuật TBI được áp dụng vào điều kiện hoá trong ghép TBGTM bạch cầu cấp dòng lympho. *Kết luận:* Chúng tôi bước đầu thực hiện báo cáo hai trường hợp lâm sàng là những người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho nguy cơ cao được ghép TBGTM sử dụng phác đồ điều kiện hoá có TBI.

Từ khoá: Chiếu xạ toàn thân, Bạch cầu cấp dòng lympho, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

Summary

Total Body Irradiation (TBI) is an advanced technique using in allogeneic stem cell transplantation. Applying TBI in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has been implemented early in many countries worldwide to treat benign and malignant hematological diseases. For the first time in Vietnam, the TBI technique is applied in conditioning regimen for acute lymphoblastic hematopoietic stem cell transplantation. *Conclusion:* We initially reported two cases with high-risk acute lymphoblastic leukemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation using a conditioning regimen with TBI.

Keywords: Total Body Irradiation, acute lymphoblastic leukemia, hematopoietic stem cell transplantaion.

Ngày nhận bài: 03/11/2023, ngày chấp nhận đăng: 05/12/2023

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

1. Đặt vấn đề

Người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (Acute lymphoblastic leukemia - ALL) thuộc nhóm nguy cơ cao hoặc tái phát có tiên lượng xấu. Những người bệnh này cần điều trị cường độ mạnh sau khi đã đạt được lui bệnh nhờ hoá trị liệu đa mô thức. Dị ghép tế bào gốc tạo máu (TBGTM) có thể mang đến tác dụng miễn dịch chống ung thư cho người bệnh ALL một cách hiệu quả nhờ hiệu ứng mảnh ghép chống ung thư graft versus leukemia effect (GVL). Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị (treatment related mortality - TRM) và biến chứng muộn vẫn là những vấn đề nghiêm trọng của mô thức điều trị này.

Chiếu xạ toàn thân (Total Body Irradiation - TBI) từ nhiều thập kỷ nay luôn là phương pháp diệt tuỷ và ức chế miễn dịch được sử dụng thường xuyên nhất trước khi dị ghép TBGTM cho người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho. Hầu hết các trung tâm ghép đều sử dụng TBI phân liều để giảm các tác dụng phụ cấp tính, như buồn nôn và nôn, và các biến chứng muộn, như đục thuỷ tinh thể. TBI phương pháp truyền thống có tỷ lệ viêm phổi cao. Tắm che chắn phổi đã được sử dụng rộng rãi để phòng ngừa viêm phổi do xạ trị. Gần đây, với kỹ thuật và trang thiết bị hiện đại có thể thực hiện TBI theo mô đích (Targeted TBI), có thể làm giảm tỷ lệ viêm phổi cũng như giảm độc tính khác ở bệnh nhân TBI. Ở châu Âu, đa số các trung tâm ghép không xạ trẻ em dưới 2 tuổi nhằm tránh các tác dụng phụ ảnh hưởng sự phát triển não bộ. Tuy nhiên, gánh nặng lớn nhất ở trẻ em sau xạ trị toàn thân là nguy cơ mắc ung thư thứ phát, chậm tăng trưởng (đặc biệt đối với trẻ em nhỏ hơn 10 tuổi) và vô sinh (đa phần khi chiếu xạ trong hoặc sau tuổi dậy thì).

Tại Việt Nam, lần đầu tiên TBI được áp dụng tại Bệnh viện FV. Do đó, chúng tôi trình bày các ca bệnh ghép TBGTM tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh có phối hợp với Bệnh viện FV sử dụng TBI trong phác đồ điều kiện hoá nhằm mục tiêu: *Chia sẻ kinh nghiệm và trình bày những lợi ích cũng như thách thức trong điều trị bạch cầu cấp dòng lympho.*

2. Trường hợp lâm sàng

2.1. Trường hợp 1

Người bệnh nữ 38 tuổi, PARA 2002, mang thai 12 tuần. Lần đầu phát hiện bệnh vào tháng 05/2022 khi đi khám thai, xét nghiệm máu ghi nhận tiểu cầu 14G/l. Được chẩn đoán ALL với nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính (FISH ghi nhận t(9; 22) (q34; q11). Karyotype cho thấy kết quả 46, XX, t(9; 22)(q34; q11) [5]/46, XX [15]. Xét nghiệm gen ghi nhận gen BCR/ABL p190 dương tính. Người bệnh quyết định chấm dứt thai kỳ và sau đó được điều trị theo phác đồ GRAALL 2005. Trong giai đoạn tấn công, ghi nhận các tổn thương tụ máu dưới màng cứng, dưới nhện, người bệnh được phẫu thuật và hồi phục tốt hậu phẫu. Sau khi hoàn tất điều trị đợt 4 hoá trị liệu theo phác đồ GRAALL, người bệnh được dị ghép TBGTM.

Đánh giá trước ghép: Bệnh tồn dư tối thiểu (Minimal Residual Disease - MRD) bằng kỹ thuật Đếm tế bào dòng chảy (Flow cytometry) không ghi nhận kiểu hình miễn dịch liên quan đến leukemia (Leukemia associated immunophenotypes - LAIPs) sau giai đoạn củng cố. Xét nghiệm gen cho thấy BCR/ABL âm tính và tuỷ đồ đạt lui bệnh hoàn toàn.

Cả người bệnh và người cho đều có kết quả xét nghiệm tầm soát các loại virus: Anti-CMV IgM âm tính và anti-CMV IgG dương tính, anti-EBV IgM âm tính và anti-EBV IgG dương tính. Ngoài ra HbsAg, anti-HBc total âm tính, anti-HBs dương tính. Anti-HCV và anti-HIV âm tính.

Người bệnh được điều kiện hoá trước ghép bằng TBI 12Gy chia thành 6 phân liều từ ngày -8 đến -6 và cyclophosphamide 60mg/kg vào ngày -4 và -3. Sau khi hoàn thành TBI, người bệnh được theo dõi sát toàn trạng, được bôi kem bảo vệ da, ví dụ: Biafin, Flamigel..., không ghi nhận tổn thương da sau tia xạ.

Sau đó vào ngày 0, người bệnh được bơm tế bào gốc máu ngoại vi từ người cho sibling phù hợp HLA 10/10, khác nhóm máu minor, liều tế bào CD34+ đã bơm là 7×10^6 /kg cân nặng người bệnh. Ức chế miễn dịch sau ghép dự phòng GvHD được sử dụng là Tacrolimus truyền tĩnh mạch bắt đầu từ ngày -1 (định lượng mỗi 2-3 ngày, mục tiêu 200-300ng/ml) và methotrexate vào ngày +1, +3, +6, +11.

Acid ursodeoxycholic liều 200mg/m² diện tích da x 2 lần/ngày dùng từ khi bắt đầu điều kiện hoá để dự phòng bệnh tắc tĩnh mạch trên gan (veno-occlusive disease - VOD)/SOS).

Người bệnh suy dòng bạch cầu hạt từ ngày +1 đến ngày +14. Thuốc kích bạch cầu hạt (Granulocyte Colony Stimulating Factor - GCSF) được tiêm dưới da từ ngày 5. Dòng tiểu cầu suy từ ngày +1 đến ngày +20.

Sau ghép người bệnh biểu hiện loét miệng độ II được sử dụng thuốc giảm đau bằng morphin pha tiêm mạch chậm, và sốt giảm bạch cầu hạt vào ngày +2 không có bằng chứng vi sinh về ổ nhiễm.

Đánh giá vào ngày +28 ghi nhận 2% blast bằng tuỷ đồ, MRD âm tính, Chimerism toàn phần 100% người cho.

Người bệnh được xuất viện vào ngày +29 sau ghép.

Ngày +41 sau ghép, người bệnh tái hoạt Cytomegalo virus (CMV) 1760 copies/ml trong máu, điều trị bằng ganciclovir truyền tĩnh mạch 3 tuần. Giảm tiểu cầu và suy thận hồi phục được ghi nhận sau sử dụng ganciclovir.

Không ghi nhận dấu hiệu GvHD, người bệnh được giảm liều thuốc ức chế miễn dịch dần và ngưng khoảng ngày +100 sau ghép. Imatinib được sử dụng duy trì sau ghép khi tiểu cầu hồi phục trên 70 G/l sau ngưng ganciclovir.

Người bệnh được theo dõi ngoại trú đến nay (11 tháng sau ghép), Chimerism và tuỷ đồ, MRD (bằng gen BCR/ABL) ghi nhận kết quả lần lượt 100% người cho và lui bệnh hoàn toàn ở các tháng thứ 3, thứ 6 sau ghép.

2.2. Trường hợp 2

Người bệnh nam, 32 tuổi, được chẩn đoán xác định: Bạch cầu cấp dòng lympho pre-B, không ghi nhận nhiễm sắc thể Philadelphia; điều trị bằng phác đồ 5 chu kỳ HyperCVAD và tiêm hoá chất nội tuỷ dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương được 5 chu kỳ. 8 tháng sau người bệnh biểu hiện đau đầu và dấu liệt dây thần kinh VII ngoại biên bên trái. MRI sọ não và xét nghiệm tế bào học dịch não tuỷ chẩn đoán ALL xâm lấn thần kinh trung ương. Người bệnh được tiếp tục điều trị chu kỳ 6 HyperCVAD và 4 đợt

thuốc tiêm nội tuỷ. Tuỷ đồ ghi nhận lui bệnh hoàn toàn, 1% blast. MRD bằng Flow cytometry ghi nhận 0,03% quần thể ác tính ban đầu. Dịch não tuỷ không ghi nhận blast trên 2 mẫu liên tiếp trước ghép.

Người bệnh sau đó được dị ghép TBGTM đồng loài từ anh trai ruột phù hợp HLA 10/10 khác nhóm máu major.

Cả người bệnh và người cho đều có anti-CMV IgM âm tính và anti-CMV IgG dương tính. Ngoài ra, PCR EBV, HbsAg, anti-HBc total, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV âm tính ở cả người cho và người bệnh.

Phác đồ điều kiện hoá trước ghép được sử dụng là TBI 12Gy chia thành 6 phân liều từ ngày -8 đến -6 và cyclophosphamid 60mg/kg vào ngày -4 và -3. Người bệnh được theo dõi sát toàn trạng, bôi kem bảo vệ da, ví dụ: Biafin, Flamigel..., dự phòng viêm da sau tia xạ.

Tế bào gốc máu ngoại vi được bơm vào ngày 0, liều 7 x 10⁶ tế bào CD34+/kg cân nặng người bệnh.

Thuốc ức chế miễn dịch dự phòng GvHD được sử dụng gồm methotrexate pha truyền tĩnh mạch liều 15mg/m² vào ngày +1, sau đó 10mg/m² vào ngày +3, +6, +11 và ciclosporin A bắt đầu từ ngày -1 (chỉnh liều theo định lượng trong máu, mục tiêu 200-300ng/ml)

Acid ursodeoxycholic liều 200mg/m² diện tích da x 2 lần/ngày được sử dụng từ khi bắt đầu điều kiện hoá để dự phòng VOD/SOS.

Người bệnh suy dòng bạch cầu hạt từ ngày 0 đến +10. GCSF được sử dụng từ ngày +5. Dòng tiểu cầu suy từ ngày +3 đến ngày +14.

Sau ghép người bệnh biểu hiện loét miệng độ III, giảm đau bằng morphin tiêm mạch chậm, kèm loét tiêu hoá độ I, loét hậu môn độ I. Người bệnh được hỗ trợ dinh dưỡng tĩnh mạch một phần và bơm sữa cao năng lượng qua sonde mũi - dạ dày. Ngoài ra, người bệnh biểu hiện sốt giảm bạch cầu hạt không ghi nhận tác nhân vi sinh. Đái tháo đường týp 2 được kiểm soát đường huyết bằng insulin tiêm dưới da, sau đó chuyển duy trì bằng thuốc ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) uống.

Vào ngày +4, người bệnh tái hoạt CMV, điều trị với ganciclovir 3 tuần.

Không ghi nhận triệu chứng VOD/SOS.

Đánh giá tuỷ đồ vào ngày +30 ghi nhận lui bệnh hoàn toàn, blast 2%. MRD bằng kỹ thuật Flow cytometry mẫu tuỷ còn ghi nhận quần thể B-Lymphoblast lần chẩn đoán 0,02%. Chimerism đánh giá vào ngày +30 là 100% người cho.

Ngày +50, người bệnh biểu hiện GvHD cấp độ III, đáp ứng điều trị Corticoid.

Ngày +80, người bệnh tái hoạt CMV lần 2, điều trị ganclovir truyền tĩnh mạch. Giảm 3 dòng tế bào máu, tuỷ đồ ghi nhận 20% blast. Người bệnh được chẩn đoán tái phát tuỷ sau ghép. Chưa ghi nhận triệu chứng lâm sàng gợi ý tái phát thần kinh trung ương. Người bệnh được điều trị lại HyperCVAD. Chưa đánh giá được chimerism sau ngày +30 do điều kiện labo tại cơ sở chưa đáp ứng.

3. Bàn luận

Chiếu xạ toàn thân

Người bệnh có chỉ định TBI sẽ được xạ theo phác đồ phân liều 2Gy x 2 lần/ngày và trong 3 ngày liên tiếp. Tổng liều xạ là 12Gy, đáp ứng được mục tiêu diệt tuỷ của phác đồ điều kiện hoá. Để giảm tối đa các tác dụng phụ muộn do tia xạ, thời gian tối thiểu cần tuân thủ giữa 2 phân liều TBI là 6 giờ.

Mục tiêu của kỹ thuật TBI là cung cấp một liều điều trị đồng nhất cho toàn bộ cơ thể và giảm liều cho các cơ quan trọng yếu (Organs at risk, OARs) bao gồm phổi, thận và thủy tinh thể. Trong TBI cổ điển sử dụng kỹ thuật SSD mở rộng từ 2-4m (extended SSD treatment technique-TBI-SSD) với các trường chiếu 2D đối xứng chiếu xạ toàn bộ cơ thể, đồng thời che chắn các cơ quan trọng yếu bằng các khối chì. Kỹ thuật này còn có nhiều hạn chế như cung cấp liều điều trị không đồng nhất, các khối chì sử dụng để che chắn phổi đồng thời che chắn các khoang tuỷ xương là một phần quan trọng của thể tích bia lập kế hoạch (Planning target volume, PTV), tư thế điều trị không thoải mái và khó tái lập, thời gian điều trị kéo dài và nhiều tác dụng phụ đã được ghi nhận. Tác dụng phụ cấp tính thường thấy là buồn nôn, tiêu chảy, nhức đầu, sốt và mệt mỏi. Một loạt tác dụng muộn đã được ghi nhận bao gồm viêm phổi,

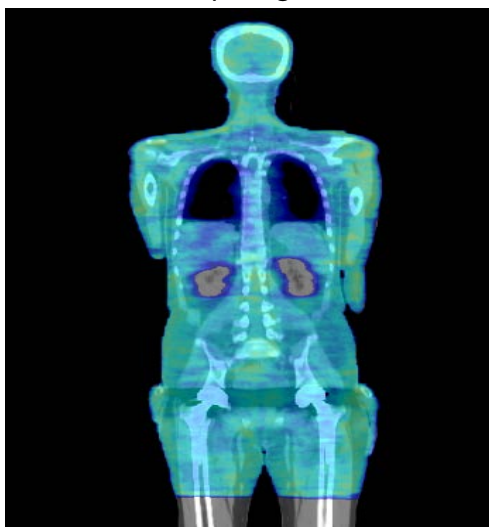
viêm thận, đục thủy tinh thể và vô sinh. Ngoài ra kỹ thuật này khó thực hiện ở các trung tâm xạ trị, nơi phòng điều trị không được thiết kế đủ rộng cho TBI-SSD.

Gần đây, với sự ra đời của nhiều hệ thống xạ trị tiên tiến, cùng với sự phát triển của nhiều kỹ thuật xạ trị mới như xạ trị cắt lớp (Tomotherapy) và xạ trị điều biến liều theo thể tích (Volumetric modulated arc therapy, VMAT). Các kỹ thuật này đã được sử dụng để chiếu xạ toàn bộ cơ thể; với các ưu điểm: Sử dụng các thiết bị mô phỏng đơn giản hơn, bệnh nhân được mô phỏng với tư thế nằm ngửa trên túi chân không, phân bố liều đồng nhất hơn, giảm liều các cơ quan trọng yếu, không yêu cầu phòng điều trị kích thước lớn... TBI-VMAT có thể được thực hiện một cách an toàn và dễ dàng tại các trung tâm xạ trị, nơi VMAT đã là một kỹ thuật điều trị tiêu chuẩn. Trong bài viết này chúng tôi giới thiệu trường hợp lâm sàng chiếu xạ toàn thân - TBI sử dụng kỹ thuật điều biến liều theo thể tích - VMAT. Bệnh nhân được cố định và chụp CT mô phỏng, thực hiện trên hệ thống CT mô phỏng GE DiscoveryRT™ với độ dày lát cắt 5mm. Chuỗi CT nằm ngửa đầu vào trước (Head-first supine - HFS) quét từ đỉnh đầu đến đùi dưới (Hình 1) và chuỗi CT nằm ngửa chân vào trước (Feet-first supine - FFS) quét từ ngón chân đến xương chậu. Bệnh nhân cố định ở tư thế nằm ngửa; sử dụng túi chân không Bluebag- Elekta cố định toàn bộ cơ thể; mặt nạ 5 điểm Orfit™ sử dụng cho ung thư đầu cổ và tấm đỡ Raycast™- Orfit để cố định vùng đầu cổ và vai.

Xác định thể tích điều trị PTV và các cơ quan trọng yếu - OARs được xác định trên hệ thống Monaco Simulaton™ - Elekta phiên bản 5.11.03. Thứ viện các cấu trúc cần được xác định cho TBI được thiết lập trước bao gồm: Da, thủy tinh thể, mắt, thận - thận PRV, phổi và PTV. Hai PTV được xác định trên hai chuỗi hình ảnh CT mô phỏng (PTV_HFS và PTV_FFS). PTV gồm toàn bộ cơ thể trừ 3mm dưới da, trừ thận PRV và chồng lẫn với phổi 5mm.

Kế hoạch điều trị được thực hiện trên hệ thống lập kế hoạch xạ trị Monaco™ - Elekta phiên bản 5.11.03 với thuật toán tính toán liều Monte Carlo; bao gồm một kế hoạch điều trị VMAT trên chuỗi CT

mô phỏng HFS và một kế hoạch điều trị AP-PA 3D-FIF trên chuỗi CT mô phỏng FFS.



Hình 1. Phân bố liều trên chuỗi CT nằm ngửa đầu vào trước (Head-first supine - HFS)

Mục tiêu của kế hoạch điều trị là: Ít nhất 90% thể tích PTV nhận liều 12Gy ($V100\% \geq 90\%$) và ít nhất 95% thể tích PTV nhận liều 11,4Gy ($V95\% \geq 95\%$). Liều trung bình phổi và thận thấp nhất có thể và phải thấp hơn 10Gy; liều tối đa cho thủy tinh thể dưới 6Gy. Độ đồng nhất liều của PTV HI < 1,15, HI là tỷ lệ giữa liều mà 95% thể tích PTV nhận được ($D95\%$) với liều của 5% thể tích PTV nhận được ($D5\%$).

Việc đảm bảo chất lượng kế hoạch điều trị được thực hiện trên phantom Octavius 4D™ - PTW. Chỉ số gamma 3%/3mm (Có thể chấp nhận 3,5%/3,5mm) với tỷ lệ số điểm liều đạt yêu cầu lớn hơn 95% trên tổng số.

Bệnh nhân được điều trị trên hệ thống máy gia tốc tuyến tính Infinity™-Elekta với sự hướng dẫn của hình ảnh CBCT và 2D KV-MV; 2 phân liều mỗi ngày trong ba ngày, các lần điều trị cách nhau tối thiểu 6 giờ. Bệnh nhân được cố định và tái lập tư thế điều trị tương tự tư thế CT mô phỏng. Thực hiện điều trị với tư thế nằm ngửa đầu vào trước (HFS); quét XVI™ CBCT cho từng tâm điều trị trước khi tiến hành điều trị. Sau đó, bệnh nhân được xoay sang vị trí nằm ngửa chân vào trước (FFS) và chụp kiểm tra bằng MV cho mỗi lần thực hiện điều trị với kế hoạch xạ trị AP-PA 3D-FIF (Hình 2).



Hình 2. Tư thế bệnh nhân điều trị TBI

Xạ não và xâm lấn thần kinh trung ương

Đối với người bệnh không có tiền căn xâm lấn thần kinh trung ương thì không cần xạ não thêm. Đối với người bệnh có tổn thương thần kinh trung ương tại bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị cần được xem xét xạ não thêm. Đối với trẻ em lớn hơn 24 tháng tuổi tại thời điểm chẩn đoán ban đầu hoặc thời điểm chẩn đoán tái phát mà chưa được xạ thần kinh trung ương trước đó, có thể cần xạ não thêm tối đa 6Gy ngoài liều TBI trong điều kiện hoá. Vai trò của xạ não thêm ngoài TBI cần xem xét từng trường hợp và cần thêm các báo cáo để tham khảo.

Xạ tinh hoàn

Tổn thương tinh hoàn nguyên phát tại thời điểm chẩn đoán hoặc tái phát có kết hợp xâm lấn tinh hoàn không cần xạ thêm tại chỗ ngoài TBI. Hiệu lực sinh học của TBI tương ứng với liều quy ước 15Gy. Hoá trị liệu diệt tuỷ thường đủ điều trị các xâm lấn tinh hoàn. Ngoài ra, tiền căn xạ tinh hoàn trước đó không chống chỉ định đối với TBI.

Xạ các tổn thương khác

Trong một số hiếm báo cáo ca xâm lấn bạch cầu cấp ở các vị trí khác nên cần xạ thêm tại chỗ (ví dụ: tổn thương xương).

Tác dụng phụ cấp tính và muộn của TBI

Mặc dù tỷ lệ tử vong liên quan ghép đã giảm trong thập kỷ gần đây nhờ lựa chọn người cho phù

hợp HLA hơn, kiểm soát và dự phòng nhiễm trùng tốt, các gánh nặng tác dụng phụ muộn vẫn đáng lo.

Các biến chứng có sớm có thể gặp: Mệt mỏi, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, rụng tóc, khô miệng, viêm da niêm mạc, viêm tuyến mang tai, viêm phổi do virus, nấm, suy thận, suy tim... Để hạn chế các độc tính cấp và biến chứng ở các bệnh nhân được xạ trị toàn thân trong ghép tế bào gốc tạo máu cần: Tính toán liều xạ đảm bảo liều tối đa vào mô đích cần chiếu xạ, đồng thời hạn chế tối thiểu liều vào mô lành, đảm bảo công tác vô khuẩn ở tất cả các khâu trong quá trình ghép tế bào gốc cho bệnh nhân, điều trị kháng sinh dự phòng, điều trị theo kháng sinh đồ nếu có nhiễm khuẩn, điều trị kháng virus, kháng nấm... Điều trị triệu chứng: Chống viêm, trợ tim, giải độc gan thận...

Các biến chứng muộn có thể gặp: Viêm phổi kẽ (5-15%) có thể dẫn đến tử vong, đục thủy tinh thể: 13% sau 5 năm (với liều từ 12-15Gy), tỷ lệ này tăng khi sử dụng steroid kèm theo, rối loạn chức năng sinh dục, suy giảm nhận thức, chậm lớn, suy tuyến giáp... Bệnh tắc TM gan (VOD: Venous occlusive disease): Gặp 5%, khi xạ > 14Gy làm tăng tỷ lệ biến chứng này, các triệu chứng thường gặp: Cổ trướng, gan to đau, hội chứng não gan, vàng da... tỷ lệ tử vong cao khi gặp phải biến chứng này (80%). Ung thư thứ phát: 13-20% sau 15 năm, ở riêng trẻ em thì tỷ lệ này là 11% sau 15 năm.

Chậm tăng trưởng, rối loạn hormon, vô sinh và nguy cơ ung thư thứ phát là những biến chứng muộn của TBI, đặc biệt ở trẻ em [8-10]. Tuy nhiên cho đến nay, không có nghiên cứu tiến cứu nào cho thấy tiên lượng tương tự ở bạch cầu cấp lympho sử dụng hoá trị liệu để điều kiện hoá trước ghép [4, 5]. Lợi ích tiềm ẩn cho trẻ em và vị thành niên không TBI là độc tính ở các cơ quan ít nặng nề hơn nhờ các quá trình giảm viêm, các tuyến sinh dục ít bị phá huỷ hơn và đặc biệt ít nguy cơ mắc ung thư thứ phát hơn [10, 11]. Nguy cơ tiềm ẩn của người bệnh không TBI và mắc bạch cầu cấp ác tính cao là tái phát sau ghép [1]. Tuy nhiên, chúng ta có thể thấy trước sự kiểm soát bệnh nhờ miễn dịch từ mảnh ghép, như hầu hết các người bệnh ghép

không sử dụng phương pháp diệt tế bào lympho T. Ngoài ra, vẫn có cơ hội cho người bệnh tái phát sau điều kiện hoá bằng hoá chất là TBI để điều kiện hoá trước ghép lần 2 [6, 12]. Mặc dù các thành phần thuốc trong điều kiện hoá bằng hoá chất đã được sử dụng từ nhiều năm nay, nhưng sự kết hợp Thiotepe/Busulfan truyền tĩnh mạch với các thuốc khác vẫn chưa được nghiên cứu rộng ở người bệnh bạch cầu cấp lympho, đặc biệt ở trẻ em; đặc biệt các tác dụng phụ sau sử dụng các thuốc này nên được theo dõi cẩn thận [3, 5, 6, 7, 13].

Các ca bệnh được sử dụng TBI

Hầu hết các trường hợp bạch cầu cấp dòng lympho trên đều mang tiên lượng xấu với nguy cơ tái phát cao trước ghép. Việc chỉ định ghép TBGTM như một phương pháp cứu cánh giúp người bệnh có khả năng đạt lui bệnh nhờ vào hiệu ứng GvL. Do đó, việc sử dụng phác đồ điều kiện hoá có TBI là cần thiết nhằm tiêu diệt các tế bào lymphoblast ác tính trong tuỷ xương, đồng thời giúp chuẩn bị môi trường tuỷ để tế bào gốc người cho được hồi phục.

Các trường hợp ALL trên hầu hết dung nạp tốt với TBI. Các biến chứng thường gặp sau khi điều kiện hoá là loét niêm mạc, sốt giảm bạch cầu hạt và tái hoạt CMV. Các biến chứng này đều là các biến chứng xuất hiện thường xuyên trong quá trình ghép TBGTM ở cả các trường hợp có hoặc không có TBI. Cả 2 trường hợp đều mọc mảnh ghép tốt vào ngày 28-30 sau ghép với chimerism 100% người cho và bạch cầu hạt, tiểu cầu hồi phục tốt. Đồng thời, tại thời điểm này tình trạng lui bệnh cũng được đánh giá qua MRD âm tính. Chứng tỏ việc sử dụng phác đồ điều kiện hoá có TBI tạo điều kiện thuận lợi cho việc hồi phục các tế bào của người cho.

Tuy nhiên, 1 trong 2 trường hợp tái phát sau đó cho thấy việc kiểm soát lui bệnh sau ghép ở người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho vẫn còn là một thách thức lớn. Đánh giá nguy cơ trước ghép, tiên lượng độ nặng của bệnh, điều chỉnh cường độ điều kiện hoá, xạ trị tăng cường vào hệ thần kinh trung ương với các đối tượng có nguy cơ cao, nghệ thuật cân chỉnh các thuốc ức chế miễn dịch sau ghép ... là những yếu tố quan trọng giúp người bệnh đạt đáp

ứng lâu dài sau ghép TBGTM. Đồng thời, việc sử dụng các phương pháp duy trì sau ghép cũng đang được cân nhắc nhằm giảm tái phát cũng như giảm gánh nặng cho gia đình người bệnh nói riêng và ngành y tế nói chung.

4. Kết luận

TBI là một kỹ thuật mới tại Việt Nam góp phần rất lớn vào điều trị người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho cũng như các bệnh lý huyết học lành tính và ác tính khác khi vai trò của ghép TBGTM ngày càng được nâng cao.

Tài liệu tham khảo

- Marks DI, Forman SJ, Blume KG et al (2006) *A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission.* Biol Blood Marrow Transplant 12: 438-53.
- Litzow MR, Perez WS, Klein JP et al (2002) *Comparison of outcome following allogeneic bone marrow transplantation with cyclophosphamide-total body irradiation versus busulphan - cyclophosphamide conditioning regimens for acute myelogenous leukaemia in first remission.* Br J Haematol 119: 1115-24.
- Jamieson CHM, Amylon MD, Wong RM, Blume KG (2003) *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: A 15-year experience.* Experimental Hematology 3: 98-6.
- Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Collaborative Group (CALLCG) (2009) *Beneficial and harmful effects of anthracyclines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: A systematic review and meta-analysis.* Br J Haematol 145: 376-388.
- Davies SM, Ramsay NK, Klein JP et al (2000) *Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia.* J Clin Oncol 18: 340-347.
- Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S (2003) *Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study.* Bone Marrow Transplant 32: 543-548.
- Wall DA, Chan KW, Nieder ML et al (2008) *Safety, efficacy, and pharmacokinetics of intravenous busulfan in children undergoing 15. Oliansky DM, Appelbaum F, Cassileth PA, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myelogenous leukemia in adults: an evidence-based review.* Biol Blood Marrow Transplant 14: 137-180.
- Ferry C, Gemayel G, Rocha V et al (2007) *Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies.* Bone Marrow Transplant 40: 219-224.
- Cohen A, Rovelli A, Merlo DF et al (2007) *Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: An EBMT Late Effects Working Party Study.* J Clin Oncol 25: 2449-2454.
- Bhatia S, Robison LL, Francisco L et al (2005) *Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: Report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study.* Blood 105: 4215-4222.
- Socie G, Curtis RE, Deeg HJ et al (2000) *New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia.* J Clin Oncol 18: 348-357.
- Russell JA, Tran HT, Quinlan D et al (2002) *Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes.* Biol Blood Marrow Transplant 8: 468-476.
- Styczynski J, Tallamy B, Waxman I et al (2011) *A pilot study of reduced toxicity conditioning with BU, fludarabine and alemtuzumab before the allogeneic hematopoietic SCT in children and adolescents.* Bone Marrow Transplant 46: 790-799.