

MỐI LIÊN QUAN GIỮA KẾT QUẢ CHIMERISM VÀ MỘT SỐ BIẾN CHỨNG SAU GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOÀI ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH MÁU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2010 - 2021

Bạch Quốc Khánh¹, Nguyễn Bá Khanh²,
Võ Thị Thanh Bình¹, Đào Phan Thu Hương¹

TÓM TẮT

Đánh giá chuyển đổi mảnh ghép giữa người hiến bệnh nhân (chimerism) có ý nghĩa quan trọng trong theo dõi kết quả ghép. **Mục tiêu:** Tìm hiểu mối liên quan giữa kết quả chimerism và một số biến chứng sau ghép tế bào gốc đồng loài điều trị một số bệnh máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 2010 - 2021. **Đối tượng:** 218 bệnh nhân thuộc cả nhóm bệnh lành tính và ác tính được điều trị bằng ghép tế bào gốc đồng loài tại khoa Ghép tế bào gốc. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu phân tích, hồi cứu kết hợp tiền cứu. **Kết quả:** có 170 bệnh nhân đạt chimerism hoàn toàn, 19 bệnh nhân đạt chimerism hỗn hợp và 29 bệnh nhân thải ghép. Những bệnh nhân có chimerism hoàn toàn thì xác suất sống toàn bộ, xác suất sống không biến cố đều cao hơn, nguy cơ nhiễm trùng, thải ghép đều thấp hơn so với nhóm còn lại, tuy nhiên xác suất gặp bệnh ghép chống chủ mạn lại cao hơn. Chimerism sụt giảm bất kỳ giai đoạn nào sau ghép đều làm tăng nguy cơ tử vong. **Kết luận:** Đánh giá chimerism có vai trò rất quan trọng trong theo dõi kết quả sau ghép tế bào gốc đồng loài để có chiến lược can thiệp phù hợp.

Từ khóa: ghép tế bào gốc, biến chứng, mọc mảnh ghép, chimerism.

SUMMARY

THE ASSOCIATION BETWEEN CHIMERISM RESULTS AND SOME COMPLICATIONS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR TREATMENT OF SOME HEMATOLOGICAL DISEASES AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION DURING PERIOD 2010-2021

Evaluation of graft transformation from patients' cell to donors (chimerism) is very important in monitoring transplantation outcomes. **Objective:** To explore the association between chimerism results and some complications after allogeneic stem cell transplantation for treatment of some hematological diseases at National Institute of Hematology and Blood transfusion from 2010-2021. **Subjects:** 218

patients with benign and malignant blood diseases, treated by allogeneic stem cell transplantation at Stem cell transplantation department. **Phương pháp nghiên cứu:** Analytical retrospective and prospective study. **Results:** 170 patients achieved complete chimerism, 19 patients had mixed chimerism while 29 patients had primary graft failure. Patients with complete chimerism had significantly better overall and event-free survival compared to other groups, but these had higher risk of chronic GVHD. Decreasing of chimerism in any time after transplantation was related to higher risk of mortality for patients. **Conclusion:** chimerism evaluation has a very important role in monitoring post-transplant outcomes which may help to indicate appropriate treatment.

Keywords: stem cell transplantation, complication, engraftment, chimerism.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc (TBG) đồng loài là kỹ thuật điều trị hiện đại, có thể đem lại cơ hội khỏi bệnh cho một số nhóm bệnh huyết học ác tính và lành tính. Việc theo dõi mọc mảnh ghép trong ghép tế bào gốc đồng loài, ngoài việc đánh giá về số lượng, còn phải đánh giá về chất lượng để biết thành phần tế bào trong cơ thể bệnh nhân có bao nhiêu phần có nguồn gốc bệnh nhân và bao nhiêu phần bắt nguồn từ người hiến. Sự biến động về thành phần mảnh ghép hay chimerism sau ghép có giá trị tiên lượng đến khả năng tái phát hay ổn định của bệnh, thậm chí có khả năng liên quan đến những biến chứng khác như ghép chống chủ, thải ghép... Vì vậy, nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài này với mục tiêu "Tìm hiểu mối liên quan giữa kết quả chimerism và một số biến chứng sau ghép tế bào gốc đồng loài tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 2010 - 2021".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 218 bệnh nhân mắc bệnh máu được điều trị bằng ghép tế bào gốc đồng loài.

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu phân tích, hồi cứu kết hợp tiền cứu. Chọn mẫu thuận tiện với tất cả bệnh nhân mắc bệnh máu lành tính, ác tính, được ghép tế bào gốc đồng loài trong giai đoạn từ tháng 01 năm 2010 đến tháng 3 năm 2021, từ tháng 01 năm 2010 đến tháng 08 năm 2021, tại khoa Ghép tế bào gốc, Viện

¹Viện Huyết học – Truyền máu TW

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Bạch Quốc Khánh

Email: khanhbq@fpt.vn

Ngày nhận bài: 10.11.2023

Ngày phản biện khoa học: 14.12.2023

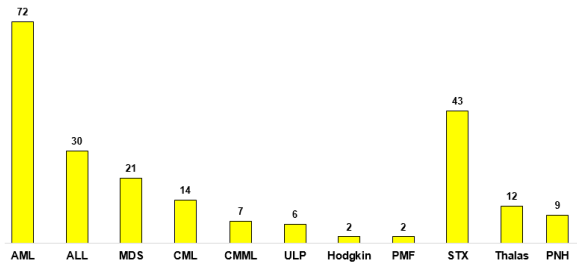
Ngày duyệt bài: 15.01.2024

HH-TM TW.

Tiêu chuẩn đánh giá: Đánh giá về sinh học phân tử bằng kỹ thuật PCR định lượng hoặc xét nghiệm FISH định lượng nhiễm sắc thể giới tính, với mức độ mọc mảnh ghép được chia như sau: <5%: thất bại ghép hay thải ghép; 5%-95%: mảnh ghép hỗn hợp; >95%: mọc mảnh ghép hoàn toàn. Các biến chứng: Tổn thương niêm mạc; nhiễm vi khuẩn, virus; bệnh ghép chống chủ cấp, mạn theo tiêu chuẩn NIH 2019. Các thông số nghiên cứu: Đặc điểm bệnh nhân: tuổi, giới, chẩn đoán; Đặc điểm liệu tế bào gốc; Kết quả chimerism qua các giai đoạn theo dõi; Biến chứng sau ghép, tái phát, tử vong.

Thu thập và xử lý số liệu: Tính các tỷ lệ %, giá trị trung bình, phân tích tỷ lệ sống theo thời gian bằng đường cong Kaplan-Meier thuật toán log-rank trên phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

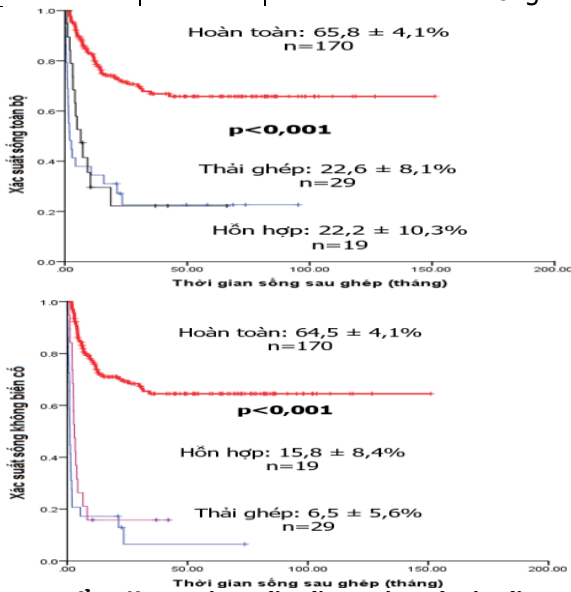


Biểu đồ 5. Đặc điểm chẩn đoán của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trong quần thể bệnh nhân nghiên cứu, nhóm bệnh ác tính chiếm đa số (biểu đồ 1). Với nhóm bệnh này, vấn đề chimerism càng quan trọng vì chimerism thấp sẽ dẫn đến tỷ lệ tế bào tự thân cao và nguy cơ tế bào ung thư tái phát càng cao.

Bảng 14. Đặc điểm hồi phục tế bào máu và chimerism

Đặc điểm		Số trường hợp (n=218)	%	
Đặc điểm chimerism Lympho T	Chimerism hoàn toàn từ đầu	Duy trì ổn định liên tục	138 (sống 114, tử vong 24)	63,3
		Chuyển hỗn hợp nhưng không thải ghép	3 (sống 02, tử vong 01)	1,4
		Suy chức năng mảnh ghép	2 (sống 01, tử vong 01)	0,9
		Thải ghép và tử vong	21	9,6
		Tái phát khi chimerism vẫn hoàn toàn	6 (sống 02, tử vong 04)	2,8
	Tổng		170	78,0
	Chimerism hỗn hợp	Ổn định lâu dài	5	2,3
		Thải ghép và tử vong	13	6,0
		Tử vong do biến chứng khác	1	0,5
		Tổng	19	8,7
	Thải ghép từ đầu	Trở về như tình trạng cũ và còn sống	6	2,8
		Ghép lại thành công và còn sống	1	0,5
		Tử vong do biến chứng	22	10,1
		Tổng	29	13,3



Biểu đồ 2. Xác suất sống toàn bộ và sống

không biến cố theo mức độ chimerism sau 11 năm theo dõi của toàn bộ nhóm bệnh nhân

Kết quả cho thấy, nhóm đạt chimerism hoàn toàn từ ban đầu có 170 trường hợp, trong đó đa số (138/170=81,2%) ổn định lâu dài sau ghép (bảng 1). Trong khi các trường hợp chimerism hỗn hợp thì chỉ có 5/19 ca ổn định lâu dài (26,3%), còn lại là thải ghép hoặc tử vong. Xác suất sống toàn bộ của các bệnh nhân có mảnh ghép hoàn toàn từ đầu sau theo dõi 11 năm là 65,8%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại (biểu đồ 2). Như vậy, mức chimerism có liên quan khá rõ rệt với kết quả ghép.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy các biến chứng sau ghép rất đa dạng, trong đó thường gặp nhất là nhiễm khuẩn 39,9%, CMV tái hoạt động 61%, bệnh ghép chống chủ cấp (23,9%) và bệnh ghép chống chủ mạn (37,2%; trong đó mức độ nhẹ là 17,9%; mức độ trung bình-nặng là 19,3%). Tỷ lệ thải ghép là 31,7% (69 bệnh

nhân), tái phát là 20,6% (45 bệnh nhân).

Bảng 2. Mối liên quan giữa chuyển đổi chimerism lympho T hoàn toàn và khả năng gặp các biến chứng

Biến chứng	Đặc điểm	Chimerism hoàn toàn		OR	p
		Không	Có		
Nhiễm khuẩn nặng	Không	20	111	0,38	<0,01
	Có	28	59		
CMV tái hoạt động	Không	26	59	2,22	0,19
	Có	22	111		
Bệnh ghép chống chủ cấp	Không	39	127	1,47	0,23
	Có	9	43		
Bệnh ghép chống chủ mạn	Không	43	94	6,95	<0,001
	Có	5	76		
Tái phát	Không	25	148	0,16	<0,001
	Có	23	22		
Tử vong	Không	12	121	0,14	<0,001
	Có	36	49		

Bảng 3. So sánh mức độ bệnh ghép chống chủ cấp theo các mức chimerism

Đặc điểm	Biến chứng	Bệnh ghép chống chủ cấp				
		Không	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Mức chimerism	Hỗn hợp	19	5	1	1	2
	Hoàn toàn	127	26	4	5	8

Bảng 4. So sánh mức độ bệnh ghép chống chủ mạn theo các mức chimerism

Đặc điểm	Biến chứng	Bệnh ghép chống chủ mạn			
		Không	Nhẹ	Trung bình	Nặng
Mức chimerism	Hỗn hợp	14	1	1	3
	Hoàn toàn	94	38	18	20

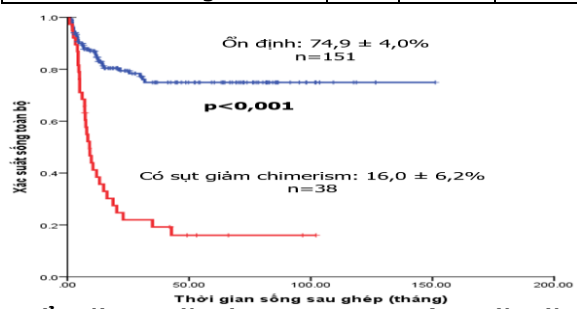
Bảng 5. Mối liên quan giữa đặc điểm chimerism và khả năng thải ghép thứ phát

		Thải ghép thứ phát		OR	p
		Không	Có		
Mức chimerism	Hỗn hợp	6	13	0,87	<0,001
	Hoàn toàn	143	27		

Bảng 6. Mối liên quan giữa nguy cơ tử vong và tình trạng chimerism

Yếu tố ảnh hưởng	Tổng số bệnh nhân	Nguy cơ tử vong	
		Hazard ratio	p
Chimerism không hoàn toàn sau 1 tháng	218	2,35	<0,001
Chimerism giảm thời điểm 3 tháng	174	2,08	0,008
Chimerism giảm thời điểm 6 tháng	155	2,76	0,002
Chimerism giảm thời điểm 9 tháng	134	2,92	0,005

Chimerism giảm thời điểm 12 tháng	122	2,62	0,029
-----------------------------------	-----	------	-------



Biểu đồ 3. Mối liên quan giữa xác suất sống toàn bộ sau 11 năm theo dõi và tình trạng sụt giảm chimerism sau ghép

(Tính trên những bệnh nhân có chimerism hoàn toàn hoặc hỗn hợp từ ban đầu)

Biến chứng sau ghép bao gồm nhiễm khuẩn, CMV tái hoạt động, bệnh ghép chống chủ cấp-mạn, thải ghép, tái phát và tử vong. Việc đạt chimerism hoàn toàn có vai trò rất quan trọng làm giảm có ý nghĩa đối với nguy cơ của một số biến chứng, cụ thể là nhiễm khuẩn nặng, tái phát và tử vong ($p < 0,01$) (bảng 2). Chimerism không có ảnh hưởng rõ ràng với CMV tái hoạt động hay bệnh ghép chống chủ cấp. Việc đạt chimerism hoàn toàn làm tăng nguy cơ bệnh ghép chống chủ mạn gấp 6,95 lần ($p < 0,001$) (bảng 3). Biểu hiện bệnh ghép chống chủ mạn ở mức độ trung bình-nặng gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân có chimerism hoàn toàn, trong khi đó bệnh ghép chống chủ cấp lại gặp ít hơn (bảng 4,5). Ngoài ra bệnh ghép chống chủ ở mức trung bình-nặng đều gặp rất ít ở nhóm chimerism ở mức hỗn hợp. Đối với thải ghép thứ phát, nghiên cứu cũng nhận thấy những bệnh nhân có chimerism hoàn toàn thì khả năng thải ghép thứ phát giảm hơn có ý nghĩa thống kê so với những trường hợp có chimerism hỗn hợp. Theo dõi dọc các giai đoạn sau ghép trong vòng 1 năm cho thấy chimerism sụt giảm đều có vai trò rất quan trọng trong việc tiên lượng nguy cơ tử vong sau ghép (bảng 6). Xác suất sống toàn bộ của nhóm bệnh nhân có chimerism ổn định sau 11 năm là 74,9% trong khi nhóm có sụt giảm chimerism chỉ là 16% (biểu đồ 3).

Các nghiên cứu trên thế giới cũng nhận thấy vai trò của chimerism với các biến chứng sau ghép. Park và cs (2011) nhận thấy ở các trường hợp ghép đồng loài cho bệnh không ác tính, chimerism mức độ hỗn hợp ổn định thì giảm nguy cơ ghép chống chủ, nhưng mức độ hỗn hợp càng nhiều (tế bào tự thân >30%) thì tiên lượng thải ghép càng cao [1]. Deeg và cs (2020)

nguyên cứu ghép cho 131 bệnh nhân có xơ tủy thấy rằng chimerism của tế bào T ở mức hỗn hợp thì giảm nguy cơ bệnh ghép chống chủ cấp [2]. Theo Mousavi và cs (2017), chimerism càng cao ở các giai đoạn ngày 15, 30, 60 thì càng tăng nguy cơ bệnh ghép chống chủ mạn [3]. Theo Saito (2008) khi nghiên cứu ghép đồng loài cho 117 bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính, chimerism tế bào T dưới 60% ngày 30 có liên quan với giảm xác suất sống toàn bộ và xác suất sống không biến cố và vai trò tiên lượng xấu với kết quả ghép đồng loài [4]. Lejman và cs (2019) nghiên cứu trên 56 trường hợp bệnh nhân nhi lỵxêmi cấp dòng lympho ghép đồng loài nhận thấy chimerism hoàn toàn giúp cải thiện xác suất sống toàn bộ sau ghép so với chimerism hỗn hợp [5]. Reshef và cs (2014) thấy rằng chimerism tế bào T ngày 30 có giá trị tiên lượng tốt với nguy cơ tử vong và tái phát sau ghép giảm cường độ liều [6].

IV. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu 218 bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài tại Viện HH-TM TW cho một số kết luận như sau: (1) Bệnh nhân có chimerism hoàn toàn của người hiến từ ban đầu và ổn định thì có tỷ lệ sống toàn bộ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có chimerism hỗn hợp hoặc sụt giảm; (2) Bệnh nhân có chimerism hỗn hợp thì các biến chứng như nhiễm khuẩn nặng, thải ghép gặp nhiều hơn so với nhóm chimerism hoàn toàn, nhưng không khác biệt về nguy cơ CMV tái hoạt động; (3) Bệnh nhân có chimerism hoàn toàn thì không có sự khác biệt về nguy cơ bệnh ghép chống chủ cấp nhưng có

nguy cơ bệnh ghép chống chủ mạn cao hơn so với nhóm chimerism hỗn hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Meerim Park, Kyung Nam Koh, Jong Jin Seo, et al.** (2011). Clinical implications of chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Korean J Hematol*, 46, 258-64.
2. **H Joachim Deeg, Rachel B Salit, Tim Monahan, et al.** (2020). Early Mixed Lymphoid Donor/Host Chimerism is Associated with Improved Transplant Outcome in Patients with Primary or Secondary Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*, 26, 2197-2203.
3. **Seyed Asadollah Mousavi, Mina Javadimoghadam, Ardeshir Ghavamzadeh, et al.** (2017). The Relationship between STR-PCR Chimerism Analysis and Chronic GvHD Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 11, 24-9.
4. **Bungo Saito, Takahiro Fukuda, Hiroki Yokoyama, et al.** (2008). Impact of T Cell Chimerism on Clinical Outcome in 117 Patients Who Underwent Allogeneic Stem Cell Transplantation with a Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 14, 1148-55.
5. **Monika Lejman, Agnieszka Zaucha-Prazmo, Joanna Zawitkowska, et al.** (2019). Impact of early chimerism status on clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *BMC Cancer*, 19, 1-8.
6. **Ran Reshef, Elizabeth O. Hexner, Alison W. Loren, et al.** (2014). Early Donor Chimerism Levels Predict Relapse and Survival after Allogeneic Stem Cell Transplantation with Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 20, 1758-66.

HIỆU QUẢ CHỐNG DÍNH CỦA HYALURONIC ACID TRONG PHẪU THUẬT NỘI SOI MŨI XOANG: TỔNG QUAN LUẬN ĐIỂM VÀ PHÂN TÍCH GỘP

Phạm Trung Hiếu¹, Đỗ Bá Hưng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả chống dính của hyaluronic acid trong phẫu thuật nội soi mũi xoang. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tổng quan luận điểm bao gồm các nghiên cứu sử dụng hyaluronic acid sau phẫu thuật nội soi mũi xoang trên các bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính được thực hiện.

Nghiên cứu phân tích gộp được thực hiện để đánh giá tỉ lệ dính. **Kết quả:** Có 10 nghiên cứu bao gồm 483 bệnh nhân được lựa chọn. Nghiên cứu phân tích gộp về tình trạng hình thành dính đánh giá trên nội soi minh họa tỉ suất chênh thấp hơn ở nhóm sử dụng hyaluronic acid (47 trong 312 trường hợp) so với nhóm chứng (86 trong 312 trường hợp) (OR = 0.45, khoảng tin cậy 95% = 0.30 - 0.68). Trong các nghiên cứu, sử dụng Hyaluronic acid không liên quan tới bất kì tác dụng phụ nghiêm trọng nào. **Kết luận:** Trong các nghiên cứu, sử dụng Hyaluronic acid về mặt lâm sàng là tương đối an toàn và dung nạp tốt, và có thể được sử dụng như một phương pháp hỗ trợ sau phẫu thuật nội soi mũi xoang để giảm tình trạng dính. Để kì vọng một kết quả chính xác hơn, cần thiết phải có một

¹Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Trung Hiếu

Email: trunghieupham180397@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2023

Ngày phản biện khoa học: 15.12.2023

Ngày duyệt bài: 11.01.2024