

mật độ quang cũng phù hợp với nghiên cứu trên ghi nhận là  $0,3 < OD < 1,0$  chiếm ưu thế là 73%, mật độ quang  $1,0 \leq OD < 1,5$  chiếm 14%, và mật độ quang  $OD \geq 1,5$  chiếm 13% cho nhóm ELISA (+) GĐC.

BCAT, IgE vẫn là các xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán bệnh giun đũa chó và cũng hỗ trợ quyết định điều trị. Cần thực hiện xét nghiệm tầm soát nhiễm ấu trùng giun đũa chó khi tăng BCAT và IgE huyết thanh mà chưa rõ nguyên nhân.

## V. KẾT LUẬN

Phần lớn trẻ em có ELISA (+) GĐC trong nghiên cứu có mức độ kháng thể  $0,3 \leq OD < 0,5$ . Có mối liên quan đáng kể giữa nồng độ IgE và số lượng BCAT cho thấy hai thông số này là dấu ấn quan trọng để tham khảo điều trị bệnh nhiễm AT GĐC.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Mazur-Melewska K., Mania A., Figlerowicz M.** The influence of age on a clinical presentation of *Toxocara* spp. infection in children. *Ann Agric Env. Med.* 2012, 19(2):233-6.
- Dattoli VCC, Freire SM, Mendonça LR,** *Toxocara canis* infection is associated with eosinophilia and total IgE in blood donors from a large Brazilian centre, *Trop Med Int Health.* 2011;16(4). pp. 514-7.
- Elefant G, Shimizu S, Sanchez M. et al.** A serological follow-up of toxocariasis patients after chemotherapy based on the detection of IqG, IqA, and IqE antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Lab Anal.* 2006;

- 20(4):164–72.
- Beaver PC.** *Larva migrans.* *Exp Parasitol.* 1956;5:587–621.
- Fernando S. D., Wickramasinghe W. P., Kapilananda G. M., Dewasurendra R. L., Amarasooriva J. D., Davaratne H. G.** Epidemiological aspects and risk factors of toxocariasis in a pediatric population in Sri Lanka. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health.* 2007;38(6):983–990.
- Roldán W. H., Espinoza Y. A., Atúncar A., Ortega E., Martínez A., Saravia M.** Frequency of eosinophilia and risk factors and their association with *Toxocara* infection in schoolchildren during a health survey in the North of Lima, Peru. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.* 2008;50(5):273–278. doi: 10.1590/S0036-46652008000500005
- Wiśniewska-Ligier M, Woźniakowska-Gesicka T, Sobolewska-Dryjańska J, et al.** Analysis of the course and treatment of toxocariasis in children-a long-term observation. *Parasitol Res.* 2012; 110(6):2363–71.
- Lê Đình Vĩnh Phúc.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bằng thiabendazole trên người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại trung tâm y học thành phố hồ chí minh (2017 - 2019), 2019. Luận án tiến sỹ Y học, Viện Sốt rét-Ký sinh trùng-Côn trùng trung ương.
- Taylor M, Keane C, O'Connor P, et al.** The expanded spectrum of toxocaral disease. *Lancet.* 1988; 1(8587):692–5.
- Rubinsky-Elefant G, Hoshino-Shimizu S, Jacob C, et al.** Potential immunological markers for diagnosis and therapeutic assessment of toxocariasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2011;53(2):61–5.

## BƯỚC ĐẦU ỨNG DỤNG TRUYỀN TẾ BÀO LYMPHO NGƯỜI CHO TRONG DỊ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU

Nguyễn Thế Quang<sup>1</sup>, Huỳnh Văn Mẫn<sup>1</sup>, Phù Chí Dũng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Truyền lympho T người cho (Donor lymphocyte infusion – DLI) là một dạng của liệu pháp miễn dịch làm tăng cường hiệu ứng mảnh ghép chống ung thư (Graft-versus-leukemia – GVL) nhằm duy trì tình trạng lui bệnh lâu dài sau dị ghép tế bào gốc tạo máu (TBGTM). DLI có thể áp dụng trong dị ghép TBGTM với người cho từ nhiều nguồn khác nhau, bao gồm đồng huyết thống phù hợp hoàn toàn HLA, nửa thuận hợp HLA hoặc cả người cho không đồng huyết thống. Tại nhiều trung tâm ghép trên Thế Giới, DLI đã và

đang được áp dụng với mục đích điều trị và dự phòng tái phát ở người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML) và hội chứng loạn sinh tủy (MDS). Do đó, chúng tôi bước đầu thực hiện kỹ thuật DLI trên 3 người bệnh trong điều trị duy trì và điều trị tái phát sau dị ghép TBGTM tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

**Từ khóa:** Truyền lympho người cho, DLI, dị ghép tế bào gốc tạo máu.

### SUMMARY

#### INITIAL EXPERIENCE OF DONOR LYMPHOCYTE INFUSION IN ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Donor lymphocyte infusion (DLI) is a form of immunotherapy that increases the effect of graft-versus leukemia (GVL) to induce a long-lasting remission after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). DLI can potentially be utilized for allo-HSCTs from diverse donors, including matched related,

<sup>1</sup>Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thế Quang

Email: quangnt@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 3.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.2.2024

Ngày duyệt bài: 6.3.2024

unrelated, or haploidentical-related donors, in both HLA-matched and mismatched settings. Heretofore, DLI has been used to treat and prevent the recurrence of acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic neoplasms (MDS) in many transplant centers worldwide. Hence, we report our initial experience in clinical use of DLI for both salvage therapy and post-transplant maintenance in 3 cases at the Blood Transfusion Hematology Hospital.

**Key words:** Donor lymphocyte infusion, DLI, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cho đến nay, ghép TBGTM là phương pháp điều trị khả thi cho các bệnh lý huyết học ác tính và lành tính. Dị ghép TBGTM từ người cho đồng huyết thống hoặc không đồng huyết thống được khuyến cáo thực hiện ở người bệnh AML và MDS nhóm nguy cơ trung bình - cao khi đạt lui bệnh hoàn toàn sau hóa trị liệu với mục đích kéo dài đáp ứng. Trong dị ghép TBGTM, các tế bào miễn dịch của người cho nhận diện và tiêu diệt các tế bào ác tính tồn dư của người bệnh. Khả năng loại trừ các tế bào ung thư chính nhờ vào hiệu ứng mảnh ghép chống ung thư (Graft-versus-leukemia – GVL). Trong đó, những tế bào lympho T người cho nhận diện tế bào bạch cầu ác tính người bệnh thông qua tương tác giữa những thụ thể tế bào T (T-cell receptor – TCR) và phức hợp hoà hợp mô chính (Major histocompatibility complex – MHC) trên bề mặt tế bào ung thư. Tuy nhiên, nhìn chung có khoảng 30-80% người bệnh AML và MDS tái phát sau ghép TBGTM. Tái phát hiện vẫn là một trong những nguyên nhân tử vong phổ biến nhất sau ghép. Tái phát sau dị ghép TBGTM có kết cục xấu với tỷ lệ sống còn 2 năm sau ghép dưới 20% [1]. Theo thống kê của trung tâm nghiên cứu ghép máu và tủy xương quốc tế (Center for international blood and marrow transplant research – CIBMTR) vào năm 2020, tái phát vẫn là nguyên nhân tử vong chính vào 100 ngày sau ghép ở cả người lớn và trẻ em [2].

Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, hằng năm bệnh viện tiếp nhận khoảng 300 trường hợp AML. Tác giả Nguyễn Hạnh Thư đã báo cáo tỷ lệ tái phát tại thời điểm 3 năm sau ghép ở người bệnh AML lên đến 33% [3]. Do đó, việc áp dụng những liệu pháp điều trị mới trong dự phòng, điều trị có định hướng và điều trị tái phát sau dị ghép TBGTM là vô cùng cần thiết nhằm cải thiện sống còn cho người bệnh ung thư máu ác tính. DLI là một liệu pháp miễn dịch giúp tăng cường hiệu ứng GVL sau ghép. DLI có thể được ứng dụng kết hợp cùng các thuốc khác như tác nhân giảm methyl hoá (hypomethylating agent – HMA) (ví dụ: azacitidine) và các thuốc nhắm trúng đích

khác (ví dụ: ức chế FLT3 – sorafenib). Trong bài báo này, chúng tôi đã thực hiện và báo cáo 3 trường hợp AML và MDS được sử dụng DLI sau dị ghép TBGTM.

## II. BÁO CÁO CA BỆNH

### 2.1. Ca lâm sàng 1

**Điều trị DLI dự phòng:** Bệnh nhi nữ, 3 tuổi, bạch cầu cấp dòng tuỷ M4, nguy cơ cao di truyền học phân tử với đột biến ASXL1, KRAS, FLT3-TKD và tái sắp xếp 11q23. Bệnh nhi được hoá trị liệu theo phác đồ A7D3 và có bệnh tồn lưu tối thiểu (minimal residual disease – MRD) dương tính trước dị ghép TBGTM được phân tích bằng kỹ thuật dòng chảy tế bào (flow cytometry). Bệnh nhi được ghép từ chị gái phù hợp HLA 10/10. Phác đồ điều kiện hoá diệt tuỷ gồm busulfan và cyclophosphamide. Dự phòng bệnh mảnh ghép chống chủ (graft-vs-host disease – GVHD) gồm cyclosporine và methotrexate. Do bệnh nhi thuộc nhóm AML nguy cơ cao trước ghép, DLI + azacitidine dự phòng được sử dụng trong trường hợp này.

Người bệnh hồi phục bạch cầu hạt và tiểu cầu tốt sau ghép với chimerism 100% và MRD 0,05% tại N28. Thuốc ức chế miễn dịch dự phòng GVHD được giảm nhanh vào N44 và ngưng hoàn toàn vào N76. Azacitidine liều thấp 32mg/m<sup>2</sup> được khởi động từ N48, chu kỳ 28 ngày, người bệnh đã hoàn tất 10 chu kỳ vào N298. DLI được khởi động vào N83, mỗi 8 tuần, bắt đầu cách azacitidine liều cuối cùng 4 ngày. Liều tế bào CD3+ lần 1, lần 2, lần 3 và lần 4 lần lượt là 5x10<sup>6</sup>/kg, 7,15x10<sup>6</sup>/kg, 5x10<sup>7</sup>/kg và 5x10<sup>7</sup>/kg.

### **Bảng 1: Kết quả Chimerism, MRD, GVHD sau ghép**

	N28	N60	N114	N190	N247	N303
<b>Chimerism toàn phần</b>	100%	100%	94,8%	93%		
<b>Chimerism dòng T</b>					79,8%	82,3%
<b>MRD</b>	0,05%	(-)	(-)			
<b>GVHD</b>	Không	Không	Không	Không	Không	Không

Cho đến sau chu kỳ azacitidine lần 10 và DLI lần 4, lâm sàng bệnh nhi ổn, không GVHD. Do bệnh nhi thuộc nhóm nguy cơ cao sau ghép và có chimerism hỗn hợp sau ghép, khả năng GVL thấp, dự kiến điều trị sẽ được tiếp tục với DLI và azacitidine cho đến 1 năm sau ghép.

### 2.2. Ca lâm sàng 2

**Điều trị DLI có định hướng:** Người bệnh

nữ, 49 tuổi, được chẩn đoán hội chứng tuỷ loạn sinh thể giảm sinh, PNH(+), nhóm nguy cơ thấp (IPSS-R 2 điểm). Người bệnh được dị ghép TBGTM từ chị gái phù hợp HLA 10/10. Phác đồ điều kiện hoá giảm cường độ gồm fludarabin, melphalan và ATG thỏ. Dự phòng GVHD bằng cyclosporine và methotrexate. Vào N13 sau ghép, người bệnh tái hoạt CMV và được điều trị với ganciclovir. Người bệnh mọc mảnh ghép tốt với chimersim toàn phần vào N28 là 98% người cho. Vào N43, người bệnh tái hoạt CMV lần 2 và được sử dụng lại ganciclovir. Tuy nhiên, do độc tính chính của ganciclovir là giảm bạch cầu hạt, số lượng neutrophil người bệnh giảm dưới 1K/uL dai dẳng.

Kết quả chimerism toàn phần vào N60, N90, N143 và N170 lần lượt là 97%, 100%, 76% và 75,6%; chimerism dòng T N170 là 25%. Với sự xuất hiện của chimerism hỗn hợp sau ghép cùng giảm bạch cầu hạt, người bệnh có chỉ định sử dụng azacitidine kết hợp DLI điều trị cố định hướng.

Azacitidine liều thấp 32mg/m<sup>2</sup> được khởi động từ N189, chu kỳ 28 ngày. Người bệnh đã hoàn tất 8 chu kỳ azacitidine vào N406. DLI được khởi động vào N224, N280 và N334 với là

tế bào CD3+ lần lượt là 4,4x10<sup>6</sup>/kg, 1x10<sup>7</sup>/kg và 5x10<sup>7</sup>/kg.

Sau 3 chu kỳ DLI, số lượng bạch cầu hạt hồi phục. Chimerism dòng T cải thiện vào N257, N303 và N360 lần lượt là 38%, 42% và 52%. Tuy nhiên, vào N363 người bệnh xuất hiện GVHD cấp độ 3 ở da và gan và được khởi động sử dụng lại cyclosporine A. Đến N406, triệu chứng GVHD cải thiện, người bệnh được giảm liều cyclosporine A và ngưng DLI.

### 2.3. Ca lâm sàng 3

**Điều trị DLI tái phát:** Người bệnh nữ, 18 tuổi, bạch cầu cấp dòng tuỷ nhóm nguy cơ cao, đột biến FLT3-ITD. Người bệnh được dị ghép TBGTM nửa thuận hợp từ cha. Phác đồ điều kiện hoá diệt tuỷ gồm busulfan, fludarabin và cyclophosphamide liều thấp. Dự phòng GVHD bằng cyclophosphamide, tacrolimus và mycophenolate mofetil. Người bệnh mọc mảnh ghép tốt sau ghép và được duy trì sorafenib - ức chế FLT3 từ N100. Tuy nhiên, người bệnh tái phát thần kinh trung ương đơn độc vào N375. Người bệnh có chỉ định tiêm hoá chất nội tuỷ và DLI kết hợp sorafenib nhằm điều trị tái phát. Lâm sàng cải thiện và dịch não tuỷ blast âm tính sau 2 chu kỳ DLI, 9 đợt tiêm hoá chất nội tuỷ (IT) với thời gian là 37 ngày.

**Bảng 2: Diễn tiến ca lâm sàng 3**

Thời gian	Triệu chứng	Chimerism	Điều trị	Không còn blast dịch não tuỷ
<b>Trước tái phát</b>	Không GVHD	Chimerism N28, 60, 90, 180, 360: 100% MRD N28: 0,06% FLT3-ITD âm tính	Sorafenib từ N100	
<b>Tái phát N375</b>	Đau đầu Không GVHD	Chimerism dòng T 100% MRD: 0,078% FLT3-ITD: 3,54% MRI: bình thường	IT 2 lần/tuần Sorafenib DLI (liều 1: 5 x 10 <sup>5</sup> CD3/kg; liều 2: 1.3 x 10 <sup>6</sup> CD3/kg)	
<b>Sau tái phát</b>	Không đau đầu Không GVHD		IT/tháng Sorafenib DLI lần 3	Sau 9 đợt IT (37 ngày)

## IV. BÀN LUẬN

Tái phát sau dị ghép TBGTM ở người bệnh AML và MDS cho đến nay vẫn còn là gánh nặng trong điều trị bệnh lý huyết học. Do đó, việc nắm rõ các yếu tố nguy cơ và cơ chế dẫn đến tái phát sau ghép có thể giúp chúng ta phát triển và triển khai các liệu pháp duy trì sau ghép TBGTM.

Tế bào ung thư có khả năng vượt qua sự kiểm soát của hiệu ứng GVL sau dị ghép TBGTM nhờ vào cơ chế lẩn trốn miễn dịch (immune evasion). Việc lẩn trốn miễn dịch này có thể được phân thành 2 nhóm chính [4]:

### Cơ chế nội sinh (nội tại tế bào ung thư):

- Tăng sinh đột biến gen ung thư mới (ví dụ: FLT3-ITD, KRAS); mất gen ức chế ung thư (ví dụ: PTEN).

- Bất thường khả năng nhận diện tế bào ung thư (ví dụ: mất HLA sau ghép TBGTM nửa thuận hợp).

- Tăng biểu hiện các ligand trạm kiểm soát miễn dịch (Immune checkpoint) (ví dụ: PD-L1, CD155, B7-H3, B7-H4,...).

### Cơ chế ngoại sinh (thay đổi vi môi trường xung quanh tế bào ung thư):

- Tăng tiết các enzyme ức chế miễn dịch (ví dụ:IDO, CD73, CD39, arginase).

- Giảm các cytokine tiền viêm, giảm các yếu tố tăng trưởng (ví dụ: IL-15, G-CSF).

- Tăng tiết các cytokine ức chế viêm (vd: IL-10, TGF- $\beta$ ).

Các cơ chế lẫn lộn miễn dịch của tế bào ung thư sau dị ghép TBGTM dẫn đến sự tiến hoá có lợi cho các quần thể tế bào ung thư và làm kiệt quệ tế bào lympho T người cho sau ghép, khiến người bệnh tái phát sau ghép. Từ đó, những chiến lược điều trị và phòng ngừa AML/MDS sau ghép bao gồm [5]:

**Liệu pháp tiêu diệt ung thư trực tiếp:**

- Liệu pháp nhắm trúng đích: ức chế FLT3, IDH1/2, BCL,...

- Hoá trị liệu độc tế bào: cytarabine, anthracycline, fludarabine, etoposide.

- Liệu pháp ngoại biểu sinh gen: Tác nhân giảm methyl hoá (HMA) như azacitidine và decitabine...

**Liệu pháp tác động lên vi môi trường miễn dịch:**

- Liệu pháp tế bào: Truyền tế bào lympho người cho, dị ghép TBGTM lần 2.

- Ức chế các trạm kiểm soát miễn dịch: anti-CTA4, anti-PD1.

- Liệu pháp CAR-T. Nhằm tăng hiệu ứng GVL, việc thực hiện các liệu pháp đơn độc và/hoặc kết hợp nhiều phương pháp từ các liệu pháp trên đã được thực hiện trên nhiều trung tâm ghép trên Thế Giới. Liệu pháp HMA hiện nay đã được áp dụng để kết hợp với DLI nhờ vào khả năng điều hoà miễn dịch sau ghép. HMA có khả năng tăng biểu hiện và điều hoà biểu hiện MHC và các kháng nguyên ung thư trên bề mặt tế bào AML/MDS sau ghép, giảm nguy cơ GVHD sau ghép. Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, azacitidine đơn độc đã được áp dụng trong điều trị duy trì sau ghép ở người bệnh AML/MDS với kết quả thời gian sống không tái phát (RFS) và

thời gian sống toàn bộ là 77,9% (KTC 95%: 64,7-93,8%) và 82,2% (KTC 95%: 69-98%) [6]. Với kết quả khả quan trên, chúng tôi kết hợp sử dụng DLI và azacitidine trong điều trị dự phòng và điều trị tái phát sau ghép.

**Nhìn chung, DLI có thể được chỉ định trong những trường hợp sau:**

- Điều trị dự phòng sau ghép ở người bệnh AML/ MDS nguy cơ cao, bao gồm:

AML nguy cơ cao: AML đạt CR1 thuộc nhóm nguy cơ cao theo ELN 2017

AML đạt CR2 hoặc hơn

AML tái phát/ kháng trị

MDS nguy cơ trung bình/ cao theo IPSS-R

MRD (+) trước ghép

- Điều trị AML/MDS có MRD (+) sau ghép.

- Điều trị mixed chimerism sau ghép.

- Điều trị bệnh tái phát hoặc tiến triển sau ghép.

- Điều trị tái hoạt siêu vi không kiểm soát sau ghép.

- Điều trị bệnh lý tăng sinh tế bào lympho sau ghép (Post - transplant lymphoproliferative disorder – PTLĐ).

Trong DLI, tế bào lympho T được huy động từ người cho tế bào gốc cũ đã hiến cho người bệnh. Chiết tách tế bào lympho bằng máy Spectra Optia. Đếm số lượng tế bào lympho T CD3+ sử dụng kỹ thuật flow cytometry. Liều tế bào lympho T CD3+ tăng dần dùng trong DLI được chia thành liều cho trẻ em và người lớn. Đồng thời, tùy thuộc vào nguồn tế bào gốc mà liều tế bào CD3+ có thể khác nhau giữa người cho đồng huyết thống phù hợp HLA 10/10 (matched related donor – MRD), người cho không đồng huyết thống phù hợp HLA 10/10 (matched unrelated donor – MUD), người cho đồng huyết thống phù hợp HLA 9/10 và người cho đồng huyết thống phù hợp HLA nửa thuận hợp (haplo).

**Bảng 3: Liều tế bào lympho T CD3+ ở trẻ em**

Liều tế bào	MRD	MUD	9/10	Haplo
Liều 1 CD3/kg	$1 \times 10^6$	$0,5 \times 10^6$	$0,5 \times 10^5$	$0,5 \times 10^5$
Liều 2 CD3/kg	$5 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^5$
Liều 3 CD3/kg	$1 \times 10^7$	$5 \times 10^6$	$5 \times 10^5$	$3 \times 10^5$

**Bảng 4: Liều tế bào lympho T CD3+ ở người lớn**

Liều tế bào	MRD	MUD	9/10	Haplo
Liều 1 CD3/kg	$5 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^5$
Liều 2 CD3/kg	$1 \times 10^7$	$5 \times 10^6$	$5 \times 10^6$	$5 \times 10^5$
Liều 3 CD3/kg	$5 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^6$

Trong 3 trường hợp lâm sàng trên, ứng dụng DLI đã được chia thành 3 loại chính, bao gồm: điều trị dự phòng, điều trị có định hướng và điều trị tái phát. Điều trị dự phòng: DLI được chỉ định kết hợp với azacitidine 32mg/m<sup>2</sup> tiêm dưới da 5 ngày, chu kỳ 28 ngày, tối thiểu 4 chu kỳ, tối đa 12 chu kỳ từ N+40 đến N+60 sau ghép ở những trường hợp AML/MDS nguy cơ cao. Điều trị có định hướng: DLI + azacitidine được chỉ định ở trường hợp chimerism người cho hỗn hợp (<95% tế bào người cho)

và/hoặc MRD dương tính sau ghép. Điều trị tái phát: các trường hợp tái phát sau ghép, việc kết hợp DLI với các thuốc nhắm trúng đích khác cũng được thực hiện (vd: ức chế FLT3).

Việc đánh giá đáp ứng với DLI dựa phần lớn vào tình trạng chimerism và MRD trước mỗi chu kỳ DLI.

- AML/MDS nguy cơ cao**
- AML nguy cơ cao: AML đạt CR1 thuộc nhóm nguy cơ cao theo ELN 2017
  - AML đạt CR2 hoặc hơn
  - AML tái phát/ kháng trị
  - MDS nguy cơ trung bình/ cao theo IPSS-R
  - MRD (+) trước ghép > 10<sup>-5</sup>

**Nguy cơ tái phát sau ghép**

**Nguy cơ chuẩn:**

- GVHD cấp độ 1 đang hoạt động, HOẶC
- Tiền sử GVHD > độ II, HOẶC
- Full donor chimerism VÀ MRD (-) trước VÀ sau ghép

**Nguy cơ cao:**

- Không GVHD hoặc GVHD độ 1 đã khỏi, VÀ
- Mixed chimerism HOẶC MRD (+) trước HOẶC sau ghép

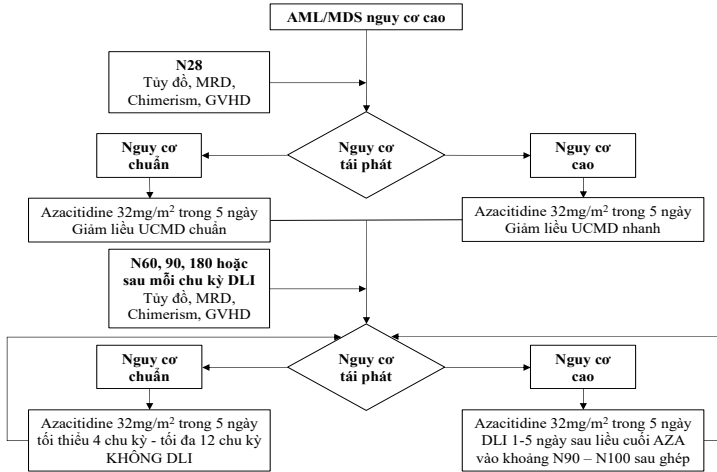
**Giảm liều ức chế miễn dịch**

**Giảm liều chuẩn:**

- Giảm liều chậm vào Tuần 6 (N30-50) và ngưng sau 10 tuần (3 tháng sau ghép)

**Giảm liều nhanh:**

- Giảm liều nhanh vào Tuần 6 (N30-50) và ngưng sau 2-4 tuần



**Hình 1: Sơ đồ điều trị DLI dự phòng tại bệnh viện Truyền máu Huyết học**

Ở trường hợp 1, người bệnh có đáp ứng tốt với DLI điều trị dự phòng khi chimerism dòng T cải thiện dần sau mỗi đợt điều trị. Ở trường hợp 2, người bệnh điều trị DLI có định hướng cũng cải thiện chimerism và hồi phục bạch cầu hạt. Theo nghiên cứu năm 2022 của tác giả Schmid và cộng sự, hiệu quả của sử dụng DLI có định hướng giúp giảm MRD ở 71% và tăng chimerism ở 70% các trường hợp ở 318 đối tượng nghiên cứu, với sống còn toàn bộ 5 năm là 51 - 68% ở các ca có đáp ứng với điều trị [7]. Ở trường hợp 3, người bệnh tái phát tuỷ đơn độc đã đạt blast âm tính trong dịch não tuỷ sau 2 đợt DLI. Việc kết hợp DLI và ức chế FLT3 + hoá trị liệu điều trị người bệnh tái phát cũng được đề cập nhiều trong các y văn, mặc dù việc tái phát sau ghép là một trong những yếu tố tiên lượng rất xấu ảnh hưởng đến sống còn của người bệnh. Nghiên cứu của tác giả Li Xuan cũng đề cập đến sử dụng ức chế FLT3 + DLI giúp cải thiện thời gian sống không tiến triển ở người bệnh AML tái phát sau ghép [8]. Tuy nhiên, việc sử dụng DLI nên được cân nhắc sớm trong các trường hợp dự phòng và có định hướng, vì việc điều trị DLI khi tái phát có thời gian sống còn toàn bộ (overall survival – OS) 3 năm là 32%, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với OS 3 năm là 55% và 58% ở người bệnh điều trị DLI vì chimerism hỗn hợp hoặc điều trị định hướng/dự phòng [9].

Biến chứng thường gặp nhất trong sử dụng DLI là GVHD. Trường hợp ca lâm sàng 2 xuất hiện GVHD độ 3 tại da và gan sau DLI là có chỉ

định ngưng DLI ở các chu kỳ sau. Tùy thuộc vào mức độ GVHD cấp và mạn sau DLI, việc cân nhắc tạm hoãn, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch ngoài da hoặc hệ thống sẽ được cân nhắc theo từng trường hợp. Do đó, việc theo dõi các dấu hiệu lâm sàng là điều vô cùng quan trọng trong thời gian sử dụng DLI.

**V. KẾT LUẬN**

DLI là một phương pháp miễn dịch dễ thực hiện và dễ tiếp cận ở gần như tất cả các loại dị ghép TBGTM giúp tăng hiệu ứng GVL. DLI ở người bệnh AML/MDS tái phát sau ghép có thể mang lại lui bệnh. Đồng thời, DLI cho các trường hợp MRD dương tính và chimerism hỗn hợp trong điều trị có định hướng và dự phòng có thể cải thiện kết cục cho người bệnh. Việc kết hợp DLI với các thuốc khác như HMA và ức chế FLT3 có thể là một phương pháp tiếp cận hợp lý cho người bệnh tại Việt Nam. Trong tương lai, ứng dụng kết hợp của DLI và các thuốc nhắm trúng đích khác mang lại hứa hẹn cải thiện tình trạng tái phát sau dị ghép TBGTM giúp kéo dài thời gian lui bệnh và cải thiện sống còn cho người bệnh AML và MDS.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Harada K. (2023), "Pre-emptive and prophylactic donor lymphocyte infusion following allogeneic stem cell transplantation". Int J Hematol, 118 (2), pp. 158-168.
2. Auletta JJ Kou J, Chen M, Shaw BE. " Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR US summary slides, 2021."

3. **Nguyễn Hạnh Thư (2020)**, "Đánh giá hiệu quả và độc tính của các phác đồ điều kiện hoá diệt tủy trước ghép ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy tại bệnh viện Truyền máu Huyết học", Luận văn tốt nghiệp Chuyên khoa 2, Đại học Y dược TP.HCM.
4. **Rovatti P. E., Gambacorta V., et al. (2020)**, "Mechanisms of Leukemia Immune Evasion and Their Role in Relapse After Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation". *Front Immunol*, 11, pp. 147.
5. **Abou Dalle I., Atoui A., et al. (2021)**, "The Elephant in The Room: AML Relapse Post Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation". *Front Oncol*, 11, pp. 793274.
6. **Nguyễn Văn Nhân, Nguyễn Thế Quang, Huỳnh Đức Vĩnh Phú, Hoàng Duy Nam, Nguyễn Hạnh Thư, Mã Xuân Tuấn, Huỳnh Văn Mẫn, Phù Chí Dũng (2023)**, "Bước đầu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của điều trị Azacitidine duy trì sau ghép tế bào gốc ở bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và loạn sinh tủy nhóm nguy cơ cao". *Tạp chí Y học Việt Nam*, 532 (Số đặc biệt), pp. 659-669.
7. **Schmid C., Labopin M., et al. (2022)**, "Long-term results and GvHD after prophylactic and preemptive donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia". *Bone Marrow Transplant*, 57 (2), pp. 215-223.
8. **Xuan L., Wang Y., et al. (2019)**, "Sorafenib Therapy Is Associated with Improved Outcomes for FMS-like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication Acute Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation". *Biol Blood Marrow Transplant*, 25 (8), pp. 1674-1681.
9. **Patriarca F., Sperotto A., et al. (2020)**, "Donor Lymphocyte Infusions After Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Leukemia: A Survey From the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)". *Front Oncol*, 10, pp. 572918.

## NGHIÊN CỨU VAI TRÒ CỘNG HƯỞNG TỪ 3.0 TESLA TRONG ĐÁNH GIÁ TỔN THƯƠNG SỤN CHÊM KHỚP GỐI DO CHẤN THƯƠNG

Ngô Thị Thảo<sup>1</sup>, Trần Công Đoàn<sup>2</sup>, Nghiêm Phương Thảo<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm hình ảnh cộng hưởng (CHT) từ 3.0 Tesla (3T) tổn thương sụn chêm khớp gối do chấn thương và xác định giá trị CHT 3T trong chẩn đoán tổn thương sụn chêm khớp gối do chấn thương qua đối chiếu với phẫu thuật nội soi. **Phương pháp:** Đây là nghiên cứu cắt ngang, hồi cứu. Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán trên lâm sàng có tổn thương sụn chêm do chấn thương tại Bệnh viện Quân Y 175 từ 01/2022 đến tháng 12/2022. **Kết quả:** có 119 trường hợp thỏa tiêu chí chọn mẫu, nam giới chiếm tỷ lệ 65,5% còn nữ giới là 34,5%. Độ tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là 39,4 ± 14,3 tuổi với độ tuổi nhỏ nhất là 12 và độ tuổi lớn nhất là 74. Chỉ có 70 trường hợp khảo sát được nguyên nhân chấn thương, trong đó chấn thương do tai nạn sinh hoạt chiếm tỉ lệ cao nhất (38 trường hợp, chiếm 48,6%). Tỉ lệ rách sụn chêm trong (SCT), rách sụn chêm ngoài (SCN) và rách cả hai sụn chêm (SC) lần lượt là 46,2%; 35,2% và 7,6%. Tỉ lệ rách sừng sau SC chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp đến là sừng trước SC và thân SC. Đường rách dọc là loại rách thường gặp nhất ở các trường hợp rách SCT (chiếm 40%) lẫn SCN (chiếm 43%). Độ nhạy độ đặc hiệu và độ chính xác của hình ảnh cộng hưởng từ đối với tổn thương sụn chêm ngoài

lần lượt là 80,0%, 80,4% và 82,3%; giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 66,7% và 90,9%. Độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của hình ảnh cộng hưởng từ đối với tổn thương SCT lần lượt là 91,3%, 82,2% và 85,7%; giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 76,4% và 93,7%. **Kết luận:** CHT 3T có độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao trong đánh giá rách sụn chêm khi so với nội soi khớp gối, cung cấp thông tin chi tiết, giúp phẫu thuật viên định hướng chiến thuật điều trị.

**Từ khóa:** cộng hưởng từ, 3 Tesla, sụn chêm, chấn thương.

### SUMMARY

#### ROLE OF 3-T MAGNETIC RESONANCE IMAGING TO IDENTIFY TRAUMATIC MENISCAL TEARS

**Objective:** Describe the characteristics of magnetic resonance imaging (MRI) 3.0 Tesla of traumatic meniscus tear and determine the value of 3.0 Tesla MRI in the diagnosis of traumatic meniscus tear compared with laparoscopic surgery. **Methods:** This is a cross-sectional, retrospective study. All patients clinically were diagnosed with traumatic meniscus tear at Military Hospital 175 from January 2022 to December 2022. **Results:** 119 cases. Men account for 65.5% and women account for 34.5%, mean age was 39.4 ± 14.3 years old (ranging from 12 to 74). There were only 70 cases where the cause of injury was investigated in which Domestic accidents accounted for the highest rate (38 cases, accounting for 48.6%). The rates of medial meniscus tear, lateral meniscus tear and both meniscus tears were 46.2%; 35.2% and 7.6% respectively. The rate of tearing of the posterior horn is the highest, followed by the

<sup>1</sup>Bệnh viện Ung Bướu Tp Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Trường Đại Học Quốc Tế Hồng Bàng

<sup>3</sup>Đại Học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Nghiêm Phương Thảo

Email: nghiempuongthaoy2003@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.2.2024

Ngày duyệt bài: 6.3.2024