

ĐÁNH GIÁ THỜI GIAN SỐNG CỦA BỆNH ĐA U TỦY ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ CÙNG CỐ VỚI PHƯƠNG PHÁP GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN GIỮ ĐÔNG LẠNH TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Huỳnh Văn Mẫn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thời gian sống của bệnh nhân mới được chẩn đoán đa u tủy được điều trị với melphalan liều cao và ghép tế bào gốc tế bào máu giữ đông lạnh tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Từ tháng 1 năm 2012 đến tháng 9 năm 2015, 30 bệnh nhân có chức năng tim, phổi và thận bình thường, được điều trị bằng bortezomib và dexamethasone, được điều kiện hóa với Melphalan liều 200mg/m². Số tế bào CD34 + được truyền trung bình là 5 x 10⁶/kg.

Kết quả: Tuổi trung bình là 49,1 ± 6,21. Sau thời gian theo dõi trung bình 26 tháng, thời gian sống toàn bộ và thời gian sống bệnh không tiến triển là 39,9 ± 2,5 tháng (CI 95%, 35,1-44,9) và 28,9 ± 3,1 tháng (CI 95%, 22,8 - 35,2). Tỷ lệ sống toàn bộ và tỷ lệ sống bệnh không tiến triển sau 2 năm lần lượt là 83% và 59,5%.

Kết luận: Ghép tế bào gốc tạo máu giúp kéo dài thời gian sống ở bệnh nhân đa u tủy.

Từ khóa: Đa u tủy, ghép tế bào gốc tự thân

ABSTRACT

EVALUATION OF LIFE EXPECTANCY OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA ADJUVANT TREATED WITH FROZEN AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION AT HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION HOSPITAL

Huynh Van Man¹

Objective: To evaluate of life expectancy of patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) treated by high dose melphalan and frozen autologous peripheral blood stem cell transplantation at Hematology and Blood transfusion hospital.

Methods: From January 2012 to September 2015, 30 eligible patients with adequate cardiac, pulmonary and renal function who had undergone induction with bortezomib and dexamethasone (BD). Melphalan at 200 mg/m² was used as a conditioning regimen. The median of the transfused the CD34+ cells was 5 x 10⁶/kg.

Results: Median age was 49.1 ± 6.21 years. After a median follow-up of 26 months, the median overall and event-free survivals were 39.9 ± 2.5 months (CI 95%, 35.1- 44.9) and 28.9 ± 3.1 months (CI 95%, 22.8 – 35.2), respectively. The overall survival and progressive free survival of 2 years were 83% và 59.5%, respectively.

Conclusions: Autologous stem cell transplantation (ASCT) helps to prolong MM patient survival.

Key words: multiple myeloma (MM), autologous stem cell transplantation (ASCT)

1. Đại học Y Dược TP HCM

- Ngày nhận bài (Received): 12/9/2017; Ngày phản biện (Revised): 2/10/2017;

- Ngày đăng bài (Accepted): 31/10/2017

- Người phản hồi (Corresponding author): Huỳnh Văn Mẫn

- Email: huynhvanman@yahoo.com, ĐT: 0975 449 818

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ giữa những năm 1990 đã có nhiều thử nghiệm lâm sàng cho thấy ghép tế bào gốc tự thân giúp cải thiện tỉ lệ đáp ứng, mang lại thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) tốt hơn nên đã được xem là điều trị chuẩn ở những bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán, dưới 65-70 tuổi [12]. Từ cuối năm 2011 Bệnh viện Truyền máu huyết học thành phố Hồ Chí Minh đã bắt đầu triển khai ứng dụng ghép tế bào gốc tự thân trên bệnh nhân đa u tủy. Mục tiêu:

- Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học ở bệnh nhân đa u tủy vào lúc chẩn đoán và đặc điểm điều trị của nhóm bệnh đa u tủy trước ghép.

- Xác định tỉ lệ đáp ứng điều trị bệnh đa u tủy sau ghép tế bào gốc tự thân, thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS), thời gian sống toàn bộ (OS).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu mô tả hàng loạt ca. Đối tượng là bệnh nhân được chẩn đoán đa u tủy và được điều trị ghép tế bào gốc tự thân tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/2012 đến 09/2015. Ba mươi bệnh nhân đủ điều kiện được điều trị bằng bortezomib và dexamethasone (BD) có chức năng tim, phổi và thận bình thường được điều kiện hóa với Melphalan liều 200 mg/m². Số tế bào CD34 + được truyền trung bình là 5 x 10⁶ / kg. Sử dụng phần mềm SPSS 16 FOR WINDOW để thống kê, khảo sát thời gian sống bằng test Kaplan-Meier.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm	Kết quả
Số BN	n = 30
Nam/nữ	13/17
Tuổi trung bình	49 (39-59)
Giai đoạn (Durie & Salmon)	I: 10% (3) II: 70% (21) III: 20% (6)
Thể bệnh	IgG 73,3% (22), IgA 13,4% (4), Không tiết 6,7% (2), Chuỗi nhẹ 6,7% (2)
Hemoglobin	7,9g/dl (7,1-10)
Beta 2 Microglobulin	9257µg/L (2025-21063)
Plasmocyte ở tủy xương	59% (12-80%)
Creatinin	1,8 mg/dl (0,8-6,0)
Albumin	29 g/l (21-41)
Calcium	1,55 mol/L

3.2. Thời gian sống

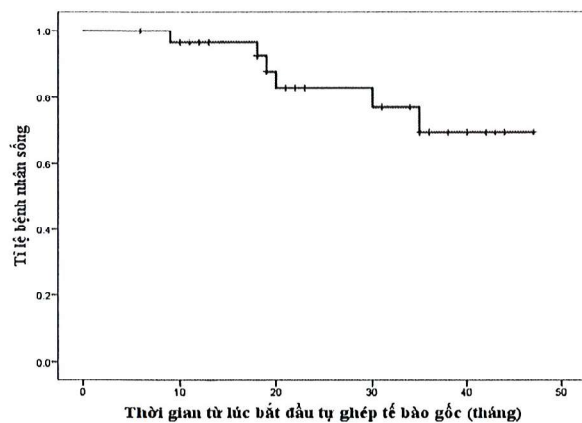
3.2.1. Tỷ lệ đáp ứng sau ghép tế bào gốc tự thân

Bảng 2. Mức độ đáp ứng sau hóa trị liệu tấn công trước ghép

Mức độ đáp ứng	VGPR trở lên (%)	PR (%)
Trước ghép	56,7	43,3
Sau ghép	76,7	23,3

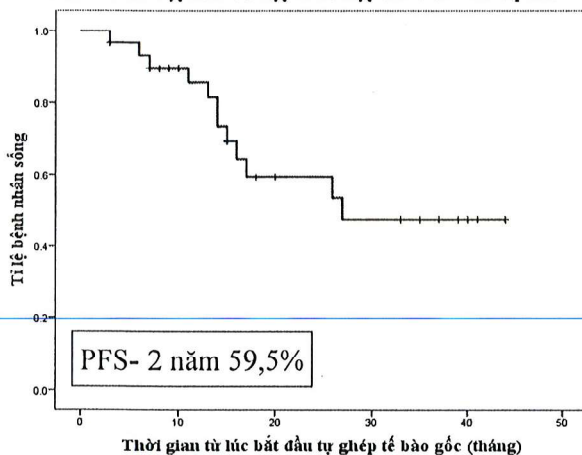
Sau ghép tế bào gốc tự thân, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 100%, trong đó mức độ đạt đáp ứng từ VGPR trở lên tăng từ 56,7% lên 76,7%, đồng thời tỉ lệ PR giảm từ 43,3% xuống còn 23,3%. Tất cả những bệnh nhân đạt VGPR trước ghép vẫn duy trì đạt tối thiểu VGPR sau ghép.

3.2.2. Thời gian sống toàn bộ



Biểu đồ 1. Kaplan-Meier biểu diễn OS của bệnh nhân trong nghiên cứu

3.2.3. Thời gian sống không tiến triển bệnh

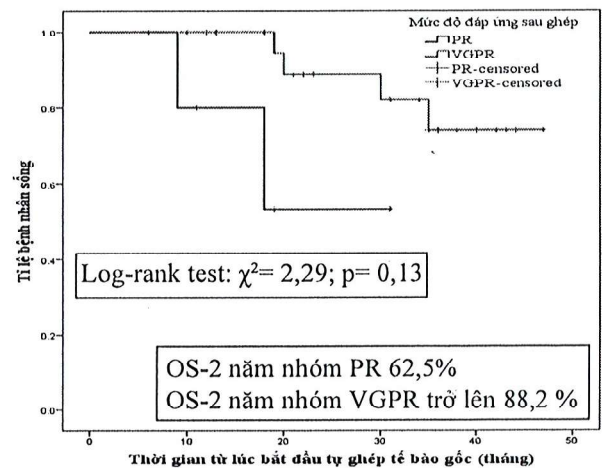


Biểu đồ 2. Kaplan-Meier biểu diễn PFS của các bệnh nhân trong nghiên cứu

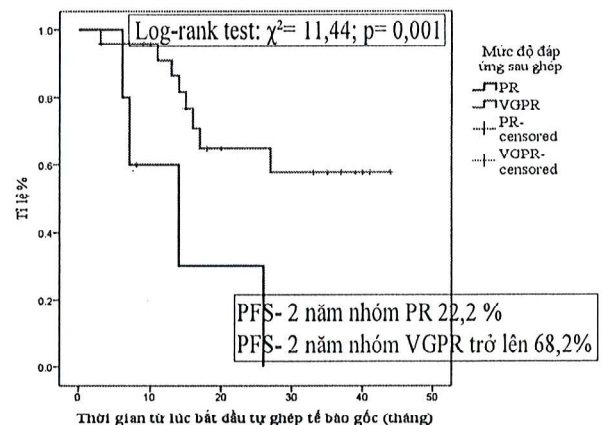
Trong nghiên cứu này, với thời gian theo dõi trung vị là 26 tháng (thấp nhất là 6 tháng, dài nhất là 47 tháng), thời gian sống toàn bộ và thời gian sống bệnh không tiến triển là $39,9 \pm 2,5$ tháng (CI 95%, 35,1-44,9) và $28,9 \pm 3,1$ tháng (CI 95%, 22,8 - 35,2). Tỉ lệ sống toàn bộ và tỉ lệ sống bệnh không tiến triển sau 2 năm ở bệnh nhân đa u tủy lần lượt là 83% và 59,5%.

3.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn

So sánh OS và PFS ở nhóm bệnh nhân đạt PR và VGPR trở lên sau ghép



Biểu đồ 3. Kaplan-Meier biểu diễn OS của bệnh nhân đạt PR và VGPR trở lên



Biểu đồ 4. Kaplan-Meier biểu diễn PFS của bệnh nhân đạt PR và VGPR trở lên

Nhóm đạt VGPR trở lên có PFS tốt hơn nhóm đạt PR ($p < 0,05$), còn OS khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Từ tháng 1/2012 đến tháng 09/2015 có 30 bệnh nhân đa u tủy thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được phân tích đưa vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của bệnh nhân đa u tủy trong nghiên cứu của chúng tôi là 49,1 tuổi (39 - 59 tuổi). Khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Bạch Quốc Khánh [1] thì độ tuổi trung bình tương tự (49,7 tuổi). Điều này cũng tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới, như 49 tuổi trong nghiên cứu ở châu Âu [4], 52 tuổi trong nghiên cứu ở Hàn Quốc [10].

Trong nghiên cứu của chúng tôi đa u tủy loại IgG chiếm tỉ lệ cao nhất (73,3%), tiếp theo là IgA, chuỗi nhẹ tự do và thể không tiết lần lượt là 13,4%; 6,7%; 6,7%, ngoài ra không ghi nhận trường hợp nào loại IgM hay IgD. Tỉ lệ này so với các nghiên cứu trước đây về bệnh đa u tủy ở Việt Nam của các tác giả Suzanne MCB Thanh Thanh [2] và Bạch Quốc Khánh [1] có phần tương tự với IgG chiếm tỉ lệ cao nhất (78,26 % và 73,8%). Bên cạnh đó trong các nghiên cứu trên thế giới của các tác giả Michel Attal [11].

4.2. Tỉ lệ đáp ứng và thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS)

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ sau ghép tế bào gốc tự thân trên bệnh nhân đa u tủy trong nghiên cứu của chúng tôi là 100%, trong đó đáp ứng từ VGPR trở lên là 23 (76,7%) và PR là 7 (23,3%). So với nghiên cứu của tác giả Bạch Quốc Khánh [1] tại Viện truyền máu huyết học Trung ương thì tỉ lệ đạt đáp ứng từ VGPR trở lên của chúng tôi thấp hơn (76,7% so với 92,6%), nhưng tương tự với các nghiên cứu của Bo-Hee Lee [10] và Kumar [9] (81,5% và 69,7%). Điều này có thể do cỡ mẫu khác nhau giữa các nghiên cứu. Tuy vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh tỉ lệ đáp ứng trước ghép với tỉ lệ đáp ứng sau ghép tế bào gốc tự thân thì tỉ lệ bệnh nhân đạt VGPR trở lên tăng từ 56,7% lên 76,7%, trong khi đó tỉ lệ bệnh nhân đạt PR giảm từ 43,3% xuống còn 23,3%. Ghép tế bào gốc tự thân đã cải thiện tỉ lệ đáp ứng cho 6/13 bệnh nhân (46,2%) đạt PR trước ghép,

và vẫn duy trì được đáp ứng VGPR ở những bệnh nhân đã đạt được VGPR trước ghép. Theo các kết quả nghiên cứu trên thế giới cho thấy bất kể phác đồ điều trị trước ghép thì ghép tế bào gốc tự thân đều giúp cải thiện tỉ lệ đáp ứng cho bệnh nhân đa u tủy, mang đến tỉ lệ đạt VGPR trở lên cao hơn sau ghép [1], [7], [5]. Nhiều nghiên cứu trên thế giới như của tác giả Harousseau [7], Chanan-Khan [6], Hoering [8] đã phân tích mối quan hệ giữa việc đạt tối thiểu VGPR và thời gian sống còn, cho thấy rằng đạt được tối thiểu VGPR là yếu tố dự đoán mạnh về OS và PFS cho bệnh nhân. Do đó có thể thấy rằng ghép tế bào gốc tự thân là phương pháp điều trị hiệu quả trên bệnh nhân đa u tủy, giúp tăng tỉ lệ đáp ứng và cải thiện mức độ đáp ứng sau ghép cho bệnh nhân.

Tỉ lệ sống toàn bộ và tỉ lệ sống bệnh không tiến triển 2 năm ở bệnh nhân đa u tủy lần lượt là 83 % và 59,5%. Nghiên cứu của chúng tôi có phần tương tự với kết quả của tác giả Alyea về thời gian sống toàn bộ 2 năm (83% so với 74%) [3].

Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) trung bình của cả nhóm nghiên cứu là $28,9 \pm 3,1$ tháng (CI 95%, 22,8 đến 35,2 tháng), OS trung bình trong nghiên cứu chưa tính được. PFS trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu Bạch Quốc Khánh với PFS trung bình là $46 \pm 7,5$ tháng (CI 95%, 31,2 đến 60,8 tháng) [1]. Khi so với nghiên cứu của tác giả Moreau P và cs, PFS có phần tương tự (28,9 tháng so với 29,5 tháng) [11]. Sự khác biệt này có thể do thời gian theo dõi nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn so với những nghiên cứu trên. Do đó cần có nghiên cứu khác với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá chính xác về thời gian sống còn của nhóm bệnh nhân đa u tủy được ghép tế bào gốc tại bệnh viện.

VI. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá thời gian sống ở 30 bệnh nhân đa u tủy bằng phương pháp ghép tế bào gốc giữ đông lạnh tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TPHCM, chúng tôi đã rút ra một số kết luận sau: OS và PFS 2 năm của bệnh nhân đa u tủy trong nghiên cứu lần lượt là 83% và 59,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bạch Quốc Khánh. (2014), *Nghiên cứu hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương và u lymphô ác tính không Hodgkin*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
2. Suzanne MCB Thanh Thanh và cs (2011), “Nghiên cứu đặc điểm cận lâm sàng của bệnh đa u tủy tại khoa Huyết học, Bệnh viện Chợ Rẫy”, *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 15(4), tr. 34- 42.
3. Alyea E W. E., Schlossman R, et al (2003), “Outcome after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: impact of graft-versus-myeloma effect.”, *Bone Marrow Transplant*, 32, pp. 1145–1151.
4. Bjiirkstrand B. (1995), “Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Results of the European Group for Bone Marrow Transplantation “, *STEM CELLS* 13 (supp 12), pp.140-146
5. Cavo M T. P., Patriarca F et al (2010), “Bortezomib thalidomide and dexamethasone compared with thalidomide and dexamethasone as induction before and consolidation therapy afyter double autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: result froma rndomized phase III study.”, *Lancet Oncol*, 379, pp.2075-208.
6. Chanan-Khan A G. S. (2010), “Importance of achieving a complete response inmultiple myeloma and the impact of novel agents.”, *J Clin Oncol* 28, pp.2612-2624.
7. Harousseau JL A. M., Avet-Loiseau H et al. (2010), “Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristin 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, pp.4621-4629.
8. Hoering A., J. Crowley, J. D. Shaughnessy Jr, et al. (2009), “ Complete remission in multiple myeloma examined as time-dependent variable in terms of both onset and duration in Total Therapy protocols. “, *Blood*, 114, pp.1299–1305.
9. Kumar L C. S., Tejomurtula TV, et al (2013), “Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: identification of prognostic factors”, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 13(1), pp.32-41.
10. Le B.-H. (2013), “Role of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients receiving borteomib-containing induction therapy”, *Int J Hematol* 97, pp.634–639
11. Michel Attal J. L. H. e. a. (1996), “Aprospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma”, *The New England Journal of Medicine* ,335(2), pp.56- 63.
12. Moreau P., et al (2011), “Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies”, *J Clin Oncol*, 29(14), pp. 1898-906.