# TỔNG QUAN Y VĂN VÀ BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP GHÉP TẾ BÀO GỐC KHÔNG CÙNG HUYẾT THỐNG TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Trần Quang Hưng [1,2], Huỳnh Văn Mẫn[2], Nguyễn Hạnh Thư[1], Huỳnh Đức Vĩnh Phú[1], Phù Chí Dũng[1]

**TÓM TẮT**

*Ghép tế bào gốc không cùng huyết thống đã và đang phát triển nhanh trên khắp thế giới. Nhờ vào hiệu quả cải thiện rõ rệt theo thời gian, chỉ định ghép tế bào gốc không cùng huyết thống ngày càng được mở rộng, không chỉ trong bệnh lý huyết học ác tính mà còn trong nhiều bệnh lý lành tính khác. Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học (TMHH) TP.HCM đã hợp tác với trung tâm tế bào gốc Tzu Chi tại Đài Loan nhằm nâng cao khả năng tìm kiếm nguồn tế bào gốc cho ghép không cùng huyết thống. Bệnh viện TMHH bước đầu đã thực hiện thành công ca dị ghép không cùng huyết thống đầu tiên, mở ra cơ hội chữa bệnh cho các bệnh nhân Việt Nam có chỉ định ghép tế bào gốc nhưng không có người thân trong gia đình phù hợp HLA.*

***Từ khóa:*** *Ghép tế bào gốc không cùng huyết thống,*

**ABSTRACT**

**A MEDICAL OVERVIEW AND CASE REPORT ON UNRELATED DONOR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL HOCHIMINH CITY**

Tran Quang Hung [1,2], Huynh Van Man[2], Nguyen Hanh Thu[1], Huynh Duc Vinh Phu[1], Phu Chi Dung[1]

*Unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation has been on the rise throughout the world. As the results achieved with unrelated donors have been shown satisfactory, the indications for unrelated transplantation have been broaden to various malignant and non-malignant hematologic diseases. Blood Transfusion and Hematology hospital signed a cooperation agreement with Buddhist Tzu Chi Stem Cells Center (Taiwan) to raise the chance of finding unrelated donors. The cooperation leads to the success of the first unrelated donor transplantation at Blood Transfusion and Hematology hospital, and offers hope to Vietnamese patients who are candidates for stem cell transplantation but fail to have a suitable related donor.*

***Key word:*** *Unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation*

## I. MỞ ĐẦU

Ghép tế bào gốc là phương cách chữa trị cho nhiều loại bệnh huyết học lành tính và ác tính. Vào năm 2012, ước tính có gần 70,000 ca ghép tế bào gốc được tiến hành, trong đó số ca ghép tế bào gốc

1. Bệnh viện Truyền máu Huyết học TPHCM
2. Bộ môn Huyết học, Đại học Y dược TPHCM

- 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

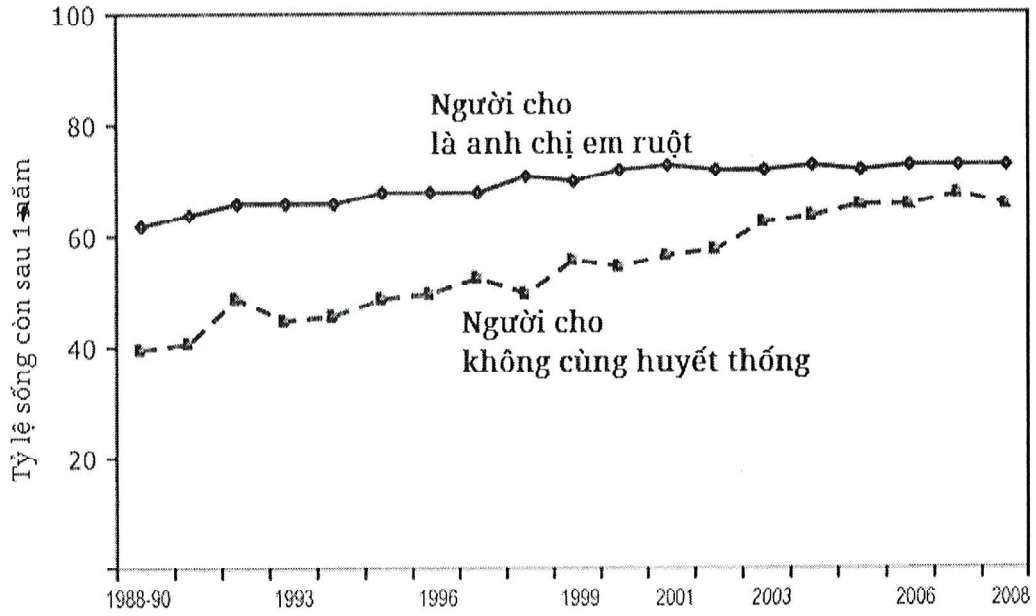
đồng loại chiếm 47%. Cũng theo báo cáo vào năm 2012, số ca dị ghép không cùng huyết thống (16,433 ca) đã vượt qua số ca dị ghép cùng huyết thống (15,493 ca) [16].

Những năm gần đây, khi kỹ thuật dị ghép tế bào gốc ngày càng phát triển, và khả năng tìm được anh chị em phù hợp HLA chỉ ở mức khiêm tốn, các trung tâm ghép trên thế giới ngày càng tập trung phát triển và nâng cao số lượng ca dị ghép không cùng huyết thống, nhằm mục tiêu nâng cao khả năng chữa khỏi bệnh cho bệnh nhân.

## II. XU HƯỚNG PHÁT TRIỂN GHÉP KHÔNG CÙNG HUYẾT THỐNG TRÊN THẾ GIỚI

Khi lựa chọn người cho để tiến hành dị ghép, anh chị em ruột phù hợp HLA hoàn toàn vẫn là lựa chọn hàng đầu. Tuy nhiên, ước tính chỉ khoảng 30% bệnh nhân có chỉ định ghép tìm được người cho phù hợp trong gia đình, 70% trường hợp còn lại phải dựa vào nguồn tế bào gốc không cùng huyết thống.

Song song với việc nhiều nghiên cứu cho thấy kết quả khả quan với dị ghép không cùng huyết thống [1], số ca ghép không cùng huyết thống trên thế giới cũng tăng dần theo thời gian. Năm 2011, tỷ lệ dị ghép không cùng huyết thống chiếm 44,6% tổng số các trường hợp dị ghép trên toàn thế giới [9]. Đến năm 2012, tỷ lệ dị ghép không cùng huyết thống đã lên đến 51,4% [16].




*Hình 1: Hiệu quả của ghép tế bào gốc đồng loại từ người cho không cùng huyết thống được cải thiện qua từng năm, dần tiệm cận nhóm dị ghép từ người cho là anh chị em ruột [1]. Năm 2008, tỷ lệ sống còn sau 1 năm của 2 nhóm lần lượt là 65% và 74%. Dữ liệu tổng hợp từ các bệnh nhân bạch cầu cấp, bạch cầu mạn dòng tủy và loạn sinh tủy, từ trung tâm nghiên cứu ghép tế bào máu và tủy xương quốc tế (CIBMTR).*

Tại các nước châu Á, do tập quán quần tụ gia đình cũng như số lượng con cái thường đông, nên ghép cùng huyết thống vẫn là lựa chọn ưu thế. Tuy nhiên, có thể nhận thấy số ca ghép không cùng huyết thống đang tăng đáng kể theo thời gian. Tính đến năm 2011, tỷ lệ ghép không cùng huyết thống trung bình của các nước châu Á là 48% [9]. Ở một số quốc gia sinh ít con và huy động người dân hiến tế bào gốc tốt như Nhật Bản, tỷ lệ dị ghép không cùng huyết thống chiếm đến 62% tổng số các trường hợp ghép tế bào gốc đồng loại [10].

Tỷ lệ hiến tế bào gốc của các nước châu Á vẫn còn ở mức thấp. Trong chương trình hiến tủy xương toàn cầu (BMDW), dân số châu Á chỉ chiếm

11%, gây khó khăn trong việc tìm kiếm người cho tế bào gốc phù hợp [11]. Tại một số quốc gia có tỷ lệ hiến tế bào gốc thấp như Ấn Độ, khả năng tìm được người cho phù hợp không cùng huyết thống trong chương trình HLA đa quốc gia chỉ là 16%, và khả năng tìm được người cho phù hợp tính riêng trong chương trình hiến tủy xương của Ấn Độ chỉ là 0.008% [11].

Do đó, việc nâng cao nhận thức, khuyến khích cộng đồng hiến tế bào gốc, cùng với việc liên kết chặt chẽ với các ngân hàng tế bào gốc trên thế giới đóng vai trò rất quan trọng trong việc nâng cao khả năng tìm kiếm người cho phù hợp.

## III. HIỆU QUẢ CỦA GHÉP KHÔNG CÙNG HUYẾT THỐNG TRONG ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH LÝ HUYẾT HỌC

### 3.1. Bạch cầu cấp dòng tủy

Nhiều nghiên cứu so sánh hiệu quả giữa dị ghép cùng huyết thống và dị ghép không cùng huyết thống trên các bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy đã được tiến hành.

Trong nghiên cứu được công bố vào năm 2012 của CIBMTR với dữ liệu từ 2223 bệnh nhân, mặc dù nhóm bệnh nhân được di ghép không cùng huyết thống với người cho phù hợp 8/8 có nguy cơ GVHD từ grade B trở lên cao hơn nhóm được dị ghép từ người cho là anh chị em ruột (51% so với 33%, p < 0,001), tỷ lệ sống còn sau 3 năm của hai nhóm là tương tự nhau, khoảng 35% (p = 0.62) [3].

Cũng vào năm 2012, Bacigalupo tổng hợp kết quả từ 4 nghiên cứu lớn trước đó, với dữ liệu từ gần 15.000 bệnh nhân, ghi nhận rằng tỷ lệ sống còn sau 3 năm của 2 nhóm dị ghép cùng huyết thống và không cùng huyết thống lần lượt là 47% và 46% [1]. Sự khác biệt gần như không đáng kể. Điều này có nghĩa rằng trong trường hợp không thể tìm được người cho phù hợp là anh chị em ruột, chúng ta vẫn có thể tiến hành dị ghép không cùng huyết thống trên các bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy với hiệu quả tương đương.

**Một số nghiên cứu so sánh hiệu quả dị ghép không cùng huyết thống và dị ghép cùng huyết thống trên nhóm bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy [1]**

| Nghiên cứu | Thời điểm ghép | Độ tuổi | OS 3 năm Cùng huyết thống | OS 3 năm Không cùng huyết thống | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Saber et al. | | BN người lớn | 35% | 34% | 0.61 |
| Walter et al. | CR1 | BN người lớn | 61% | 58% | 0.1 |
| EBMT 2012 | CR1/MA | BN người lớn | 64% | 55% | 0.001 |
| | CR1/RIC | BN người lớn | 54% | 54% | 0.46 |
| | CR2/MA | BN người lớn | 47% | 56% | 0.008 |
| | CR2/RIC | BN người lớn | 48% | 39% | 0.02 |
| Litzow et al. | | BN người lớn | 21% | 27% | 0.19 |
| Tổng cộng | | | 47% | 46% | |

Hiệu quả của dị ghép tế bào gốc phụ thuộc rất nhiều vào giai đoạn bệnh lúc ghép. Việc tìm kiếm người cho phù hợp nên được tiến hành sớm, ngay từ khi bắt đầu điều trị.

### 3.2. Bạch cầu cấp dòng lympho

Năm 2012, Zhang và nhóm cộng sự tiến hành nghiên cứu đánh giá hiệu quả của dị ghép không cùng huyết thống trên đối tượng bệnh nhi bạch cầu cấp dòng tủy nguy cơ cao [4]. Theo báo cáo này, hiệu quả của dị ghép không cùng huyết thống và cùng huyết thống là tương đương nhau. Tỷ lệ sống còn không tái phát bệnh sau 3 năm trong 2 nhóm lần lượt là 44% và 50% [4]. Nguy cơ GVHD cấp và mạn trong nhóm dị ghép không cùng huyết thống là

cao hơn so với nhóm ghép cùng huyết thống.

Trên các bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho người lớn, kết quả đạt được với dị ghép không cùng huyết thống cũng tương tự như dị ghép cùng huyết thống. Trong nghiên cứu tổng kết phác đồ GRAALL 2005, tác giả Dhédin và cộng sự ghi nhận tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 3 năm giữa nhóm ghép cùng huyết thống và ghép không cùng huyết thống là như nhau (69,3% so với 69,6%, p = 0,8) [5]. Tỷ lệ sống còn không tái phát bệnh cũng như nhau giữa hai nhóm (63,6% so với 65,8%, p = 0,91) [5].

**3.3. Bạch cầu mạn dòng tủy**

Trong những năm gần đây, sự ra đời của các thuốc ức chế tyrosine kinase giúp cải thiện tiên lượng bệnh nhân một cách ngoạn mục. Các thuốc ức chế tyrosine kinase trở thành lựa chọn hàng đầu cho bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy. Ghép tế bào gốc chỉ được tính đến khi bệnh nhân không đáp ứng thuốc như mong đợi.

Dị ghép không đồng huyết thống là một lựa chọn hợp lý, nếu bệnh nhân có chỉ định ghép (như kháng các thuốc TKI thế hệ 2 hoặc bệnh tiến triển/chuyển cấp, hoặc bệnh nhân có đột biến T315I) và không có anh chị em ruột phù hợp HLA.

Đối với những bệnh nhân được dị ghép trong vòng 1 năm sau thời điểm chẩn đoán, khi vẫn còn trong giai đoạn mạn, tỷ lệ sống còn không bệnh với người cho không cùng huyết thống phù hợp hoàn toàn là tương tự, hoặc chỉ thấp hơn một chút khi so với trường hợp người cho cùng huyết thống phù hợp HLA hoàn toàn [8]. Cụ thể, với những bệnh nhân dưới 30 tuổi, tỷ lệ sống còn trong nhóm ghép không cùng huyết thống và cùng huyết thống lần lượt là 61% và 68% (p = 0,18); đối với các bệnh nhân 30-40 tuổi, tỷ lệ sống còn trong hai nhóm lần lượt là 57% và 67% (p = 0,05); đối với các bệnh nhân > 40 tuổi, tỷ lệ sống còn trong hai nhóm lần lượt là 46% và 57% (p = 0,02) [8].

Trong một nghiên cứu khác tại Trung Quốc với 91 bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy, tỷ lệ sống còn trong nhóm dị ghép không cùng huyết thống phù hợp HLA hoàn toàn cũng ngang bằng với nhóm có người cho đồng huyết thống phù hợp HLA hoàn toàn [7].

**3.4. Suy tủy**

Đối với những bệnh nhân suy tủy mắc phải mức độ nặng, dữ liệu tổng kết 10 năm của CIBMTR cho thấy hiệu quả ghép với người cho cùng huyết thống nhỉnh hơn khi dị ghép không đồng huyết thống (tỷ lệ sống còn lần lượt là 76% và 58%, p < 0,001). Sự chênh lệch là 18% trong 5 năm đầu tiên, nhưng giảm còn 11% trong 5 năm sau (từ 2005 đến 2009), cho thấy hiệu quả dần cải thiện của ghép không cùng huyết thống.

Trong bài báo cáo vào năm 2015, tổng kết dữ liệu từ năm 2005 đến năm 2009 của EBMT, tác giả Bacigalupo nhận thấy rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân suy tủy mức độ nặng được dị ghép từ người cho là anh chị em ruột với nhóm được ghép không cùng huyết thống (p = 0,16), mặc dù nhóm được ghép không cùng huyết thống có nguy cơ GVHD cấp và mạn cao hơn. Yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến kết quả ghép là loại tế bào gốc (thu thập tế bào gốc từ tủy xương cho kết quả tốt hơn thu thập từ máu ngoại biên).

Trong các hướng dẫn điều trị gần đây, dị ghép không cùng huyết thống vẫn chưa phải là lựa chọn bước đầu như dị ghép từ người cho là anh chị em ruột. Dù vậy, dị ghép không cùng huyết thống, với hiệu quả cải thiện trong những năm gần đây, là lựa chọn điều trị tối ưu đối với những bệnh nhân không thể thực hiện dị ghép với người cho là anh chị em ruột và không đáp ứng tốt với điều trị ức chế miễn dịch.

Từ những nghiên cứu trên, có thể thấy rằng hiệu quả đạt được là không khác biệt hoặc khác biệt không nhiều giữa người cho cùng huyết thống và không cùng huyết thống. Do đó, chúng ta cần đẩy mạnh việc phát triển dị ghép không cùng huyết thống theo xu hướng của thế giới, trong bối cảnh các gia đình ngày càng sinh ít con, dẫn đến khả năng tìm được người cho phù hợp cùng huyết thống là không cao.

hematopoietic stem cell transplantation for chronic phase chronic myelogenous leukemia: a single institution experience in China. Ann Hematol. 2011;90(3):331-41.

8. Gupta V, Tallman MS, He W, et al. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. Blood. 2010;116(11):1839-1848.
9. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: A Global Perspective. JAMA. 2010;303(16):1617-1624.
10. A Yoshimi, Suzuki R, Atsuta Y, et al. Hematopoietic SCT activity in Asia: a report from the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. Bone Marrow Transplant. 2010;45(12):1682-91.
11. Tiwari AK, Bhati-Kushwaha H, Kukreja P, et al. Probability of Finding Marrow Unrelated Donor (MUD) for an Indian patient in a Multi-national Human Leukocyte Antigen (HLA) Registry. Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion.
12. Weisdorf DJ, Anasetti C, Antin JH et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: comparative analysis of unrelated versus matched sibling donor transplantation. Blood. 2002 Mar 15;99(6):1971-7.
13. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009; 10 (3): 223-32.
14. Zang DY, Deeg HJ, Gooley T, et al. Treatment of chronic myelomonocytic leukaemia by allogeneic marrow transplantation. Br J Haematol 2000; 110: 217-222.
15. Liu HD, Ahn KW, Hu ZH, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Chronic Myelomonocytic Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(5): 767-775.
16. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. Bone Marrow Transplant. 2016 Jun;51(6):778-85.
17. Kröger N, Zabelina T, Guardiola P, et al. Allogeneic stem cell transplantation of adult chronic myelomonocytic leukaemia. A report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Br J Haematol. 2002 Jul;118(1):67-73.