

Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở người bệnh đa u tủy điều trị có tự ghép tế bào gốc tại Bệnh viện Truyền máu - Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh

Nguyễn Trần Minh Thắng¹, Trịnh Thùy Dương² và Hà Thị Anh^{3*}

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, ²Bệnh viện Truyền Máu - Huyết Học

³Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đa u tủy (Multiple myeloma, MM) là bệnh lý ác tính của tương bào sản xuất globulin miễn dịch đơn dòng, những tế bào ác tính tích lũy trong tủy xương, dẫn đến tổn thương xương và suy giảm chức năng tủy xương. Cho đến nay, dù đã có nhiều phương pháp điều trị mới ra đời nhưng tình trạng tái phát gần như không thể tránh khỏi đối với hầu hết người bệnh, chủ yếu là do sự loại bỏ không hoàn toàn các tế bào tương bào ác tính. Vì vậy, việc hiểu rõ các đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng này là cần thiết, đặc biệt trong thời kỳ phát triển những xét nghiệm kỹ thuật cao như sinh học phân tử (SHPT), giúp phân nhóm chính xác hơn, hữu ích trong việc chọn phác đồ điều trị cho người bệnh và tiên lượng bệnh. **Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm lâm sàng, sinh học ở bệnh nhân MM điều trị có tự ghép tế bào gốc (Autologous stem cell, ASCT) tại Bệnh viện Truyền máu - Huyết học (BVTMHH). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu với đối tượng là người bệnh được chẩn đoán MM và điều trị có ASCT tại BVTMHH từ 01/2012 đến 09/2020. **Kết quả:** Qua khảo sát hồ sơ, chúng tôi thu thập được 62 trường hợp thỏa tiêu chuẩn với tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 56.4 tuổi. Phần lớn người bệnh đều có biểu hiện thiếu máu và đau nhức xương với tỷ lệ lần lượt là 85.5% và 80.7%. Gần 50% người bệnh thiếu máu nặng cần can thiệp truyền hồng cầu lắng và 12.9% trường hợp suy thận theo Tổ chức hoạt động đa u tủy xương thế giới (IMWG). 22.6% người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao theo sinh học phân tử, nhưng khi xếp nhóm nguy cơ theo R-ISS (dựa trên tổng hợp các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng, sinh học phân tử) thì chỉ 6.5% xếp giai đoạn III, 71% xếp giai đoạn II. Điều này cho thấy, đặc điểm SHPT mặc dù quan trọng và là một trong các yếu tố góp phần vào tiên lượng bệnh, tuy nhiên cần kết hợp thêm các đặc điểm khác như lâm sàng, LDH, β_2 -microglobulin, creatinine để tiên lượng lâu dài, định hướng điều trị thích hợp cho từng cá thể. **Kết luận:** Cho đến nay, dù đã xuất hiện nhiều phương án thuốc mới, nhưng việc hiểu rõ các đặc điểm bệnh cũng giúp ích rất nhiều trong phân nhóm nguy cơ, định hướng điều trị phù hợp nhất theo từng cá thể.

Từ khóa: đa u tủy, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tự ghép tế bào gốc

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

MM là một bệnh lý được đặc trưng bởi sự tăng sinh đơn dòng của các tương bào ác tính và các kháng thể. Đây là bệnh chiếm khoảng 1.4% các loại ung thư và 10% trong các bệnh lý ác tính huyết học [1]. Với việc nghiên cứu và đưa vào sử dụng các loại thuốc mới thì việc điều trị MM ngày càng trở nên hiệu quả và cải thiện tỷ lệ đáp ứng với thuốc cũng như sống còn của bệnh nhân. Trước đây, tỷ lệ sống trung bình sau chẩn đoán ở người bệnh có điều trị trung bình khoảng 3 năm. Hiện

nay, tỷ lệ sống trung bình sau tấn công và ASCT có thể đạt đến 7 năm. Mặc dù bệnh nhạy cảm với nhiều thuốc hóa trị khác nhau nhưng bệnh lại có khuynh hướng tái phát nên cho đến nay đa u tủy vẫn được xem như là bệnh không chữa khỏi. Với những thay đổi trong phân loại hiện nay trong thời đại sinh học phân tử, việc hiểu rõ các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nhằm giúp các nhân viên y tế phân loại bệnh chính xác hơn, đưa ra các khuyến cáo điều trị theo nhóm nguy cơ.

Tác giả liên hệ: PGS.TS Hà Thị Anh

Email: anhht@hiu.vn

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng: người bệnh được chẩn đoán MM và điều trị tại BVTMHH từ tháng 01 năm 2012 đến tháng 09 năm 2020, thỏa tiêu chuẩn dưới đây:

Tiêu chuẩn chọn mẫu: là hồ sơ các người bệnh mới lần đầu được chẩn đoán xác định MM theo IMWG [2], được điều trị đặc hiệu và ASCT tại BVTMHH.

Tiêu chuẩn loại trừ: hồ sơ bệnh án không đầy đủ, rõ ràng; người bệnh không điều trị đầy đủ tại BVTMHH (ví dụ bệnh chỉ điều trị tấn công nhưng không ASCT, bệnh điều trị tấn công tại bệnh viện khác, chỉ ASCT tại BVTMHH).

Cỡ mẫu: vì đây là nghiên cứu trên bệnh không thường gặp, đặc biệt là có ASCT nên chúng tôi lấy tất cả các người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca hồi cứu.

Phương pháp tiến hành: có 62 trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ.

Bệnh được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn của IMWG và điều trị đầy đủ theo phác đồ BVTMHH.

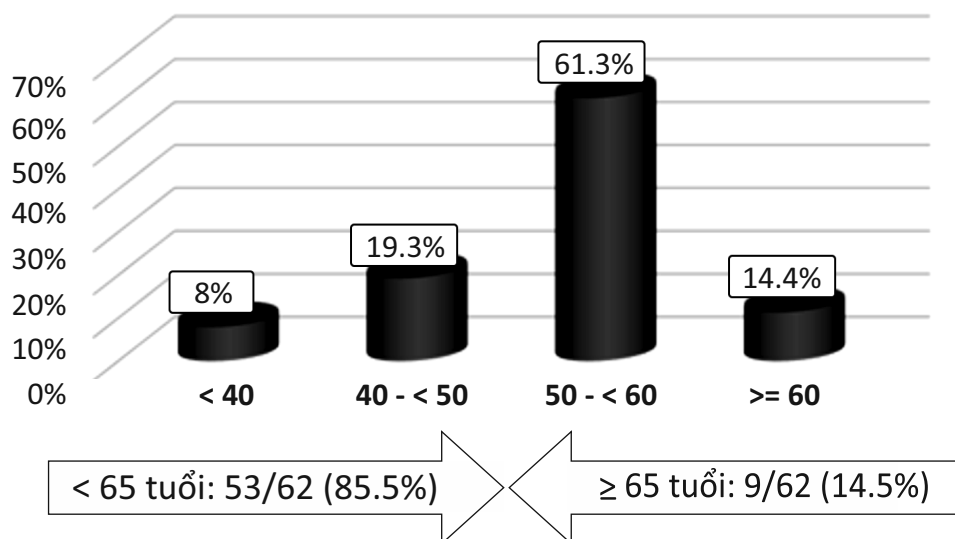
Phương pháp phân tích và xử lý số liệu: các số liệu đã thu thập được nhập vào máy tính và phân tích bằng chương trình Excel 2010. Các biến số định tính được mô tả bằng bảng phân phối tần số và tỷ lệ %. Các biến số định lượng được biểu diễn bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn.

Vấn đề y đức: nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Y đức Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, quyết định số: 270/HĐĐĐ-TĐHYKPNT ngày 27 tháng 02 năm 2020.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của người bệnh

Tỷ lệ nam/nữ = 0.93/1, gần tương đương nhau với nam ít hơn nữ với tuổi trung bình 56.4 ± 8.7 (từ 17 - 69 tuổi) với nhóm tuổi từ 50 - < 60 chiếm đa số. Bên cạnh đó, các lí do dẫn người bệnh đến khám bệnh và nhập viện bao gồm: sốt, xanh xao, xuất huyết và đau nhức xương. Trong đó, đau nhức xương là nguyên nhân thường gặp nhất với 67.8%.

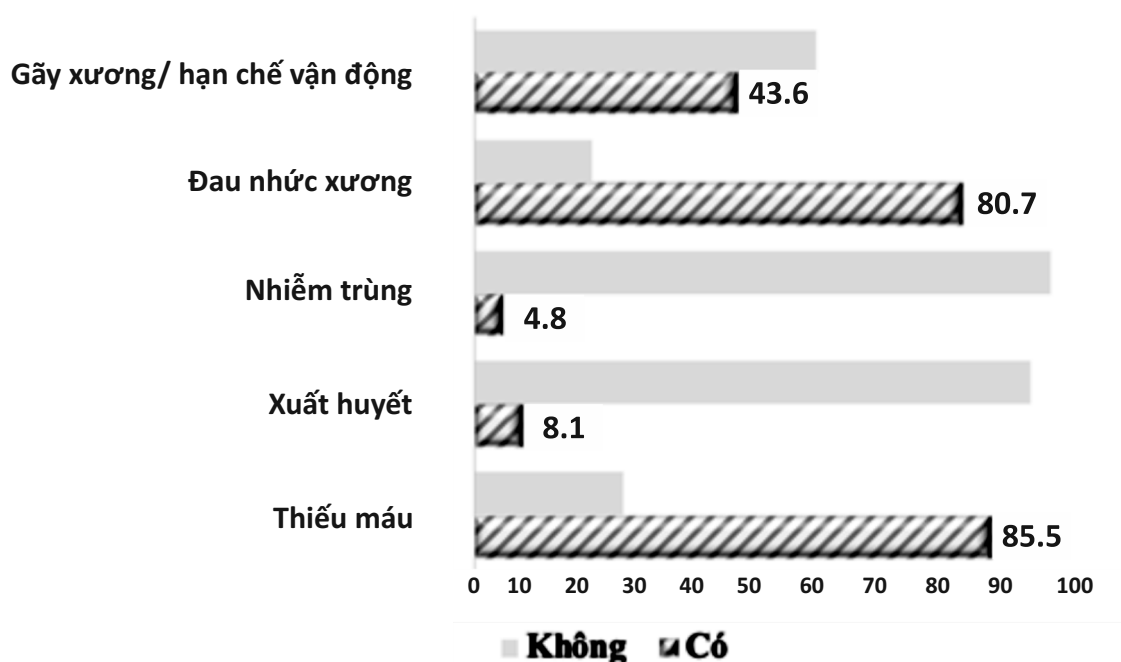


Hình 1. Phân tầng độ tuổi người bệnh lúc chẩn đoán

3.2. Đặc điểm lâm sàng của người bệnh

Trên 80% người bệnh có triệu chứng thiếu máu hoặc đau nhức xương. Các triệu chứng khác như sốt và xuất huyết chiếm tỷ lệ rất thấp < 10%. Đồng

thời, có 43.6% trường hợp bị gãy xương hạn chế vận động, ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày của người bệnh và trên 35% người bệnh có từ 2 hay 3 triệu chứng tại thời điểm chẩn đoán.



Hình 2. Tỷ lệ phần trăm các triệu chứng lâm sàng

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng của người bệnh

Nồng độ hemoglobin trung bình 8.37 g/dL. Hầu hết người bệnh thiếu máu từ mức độ trung bình đến nặng, trong đó gần 50% người bệnh thiếu máu nặng, với mức thấp nhất là 4.1 g/dL, cần can thiệp truyền hồng cầu lắg. 79.1% người bệnh có nồng độ Hb < 10 g/dL.

Đồng thời, khi khảo sát số lượng tiểu cầu (TC) và bạch cầu (BC), chúng tôi ghi nhận rất ít trường hợp xảy ra giảm TC, chỉ 16.1% trên tổng số người bệnh, tuy nhiên trong đó có 2 ca giảm TC nặng (9×10^9 tiểu cầu/L và 21×10^9 tiểu cầu/L). Đồng thời hiếm khi có trường hợp giảm BC hạt tại thời điểm chẩn đoán, chỉ có 3.2% (2/62) và 2 người bệnh này cũng có biểu hiện nhiễm trùng trên lâm sàng.

Nồng độ creatinine trong huyết thanh phần lớn trong giới hạn bình thường, trong đó, có khoảng 12.9% trường hợp có creatinine tăng ($\geq 177 \mu\text{mol/L}$) thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán suy thận theo IMWG.

Trên 1/2 người bệnh có $\beta 2$ -microglobulin tăng tại thời điểm chẩn đoán, trong đó, 30.6% trường hợp tăng $\geq 5 \text{ mg/L}$. Bên cạnh đó, hơn 2/3 trường hợp có giảm albumin trong huyết thanh thấp hơn 35 g/L và gần 2/3 trường hợp có tăng protein máu. Hơn nữa, gần 1/4 người bệnh có acid uric tăng cao lúc phát hiện bệnh.

Phần lớn người bệnh có nồng độ canxi, LDH huyết thanh trong giới hạn bình thường (> 90%). Chỉ có 5/62 (8.1%) trường hợp có canxi toàn phần tăng trên 2.75 mmol/L và 3/62 (4.8%) trường hợp LDH tăng trên giới hạn trên.

Bảng 1. Mức độ thiếu máu dựa trên nồng độ hemoglobin

Mức độ thiếu máu (g/dL)	Số ca/Tổng số	Tỷ lệ %
Không (≥ 12)	12/62	19.4
Nhẹ ($10 - <12$)	1/62	1.6
Trung bình ($8 - < 10$)	20/62	32.3
Nặng (< 8)	29/62	46.8

Bảng 2. Các đặc điểm sinh hóa lúc chẩn đoán

Đặc điểm sinh hóa		Số ca/Tổng số (62 ca)	Tỷ lệ %
Suy thận (Creatinine $\geq 177 \mu\text{mol/L}$)	Không	54	87.1
	Có	8	12.9
Acid uric (mmol/L)	Không tăng	47	75.8
	Có tăng	15	24.2
Canci toàn phần (mmol/L)	Không tăng	57	91.9
	2.75 - < 3	1	1.6
	≥ 3	4	6.5
LDH (U/L)	Không tăng	59	95.2
	Tăng trên giới hạn trên bình thường	3	4.8
$\beta 2$ -microglobulin (mg/L)	< 3.5	29	46.8
	3.5 - < 5	14	22.6
	≥ 5	19	30.6
Albumin (g/L)	≥ 35	20	32.3
	< 35	42	67.7
Protein máu (g/L)	Bình thường	24	38.7
	Tăng trên giới hạn trên bình thường	38	61.3

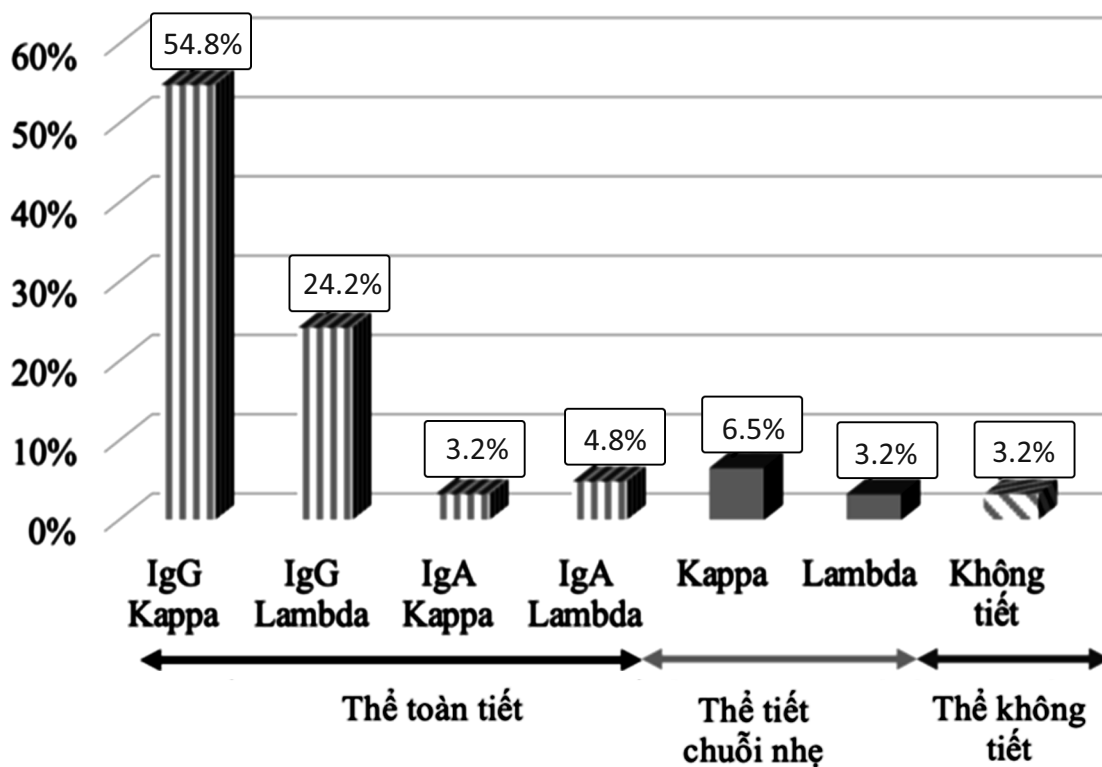
3.4. Các thể bệnh đa u tủy

MM thể toàn tiết chiếm đa số và cao gấp 9 lần so với thể tiết chuỗi nhẹ (87% so với 9.7%), trong đó dạng IgG Kappa chiếm tỷ lệ cao nhất 54.8%. Đồng thời, trong cả 2 thể trên, tiết chuỗi nhẹ κ đều nhiều hơn so chuỗi λ . Chỉ một số ít trường hợp tiết IgA, chưa ghi nhận người bệnh tiết IgM, IgD và IgE. Bên cạnh đó, có 2 ca thể không tiết (Hình 3).

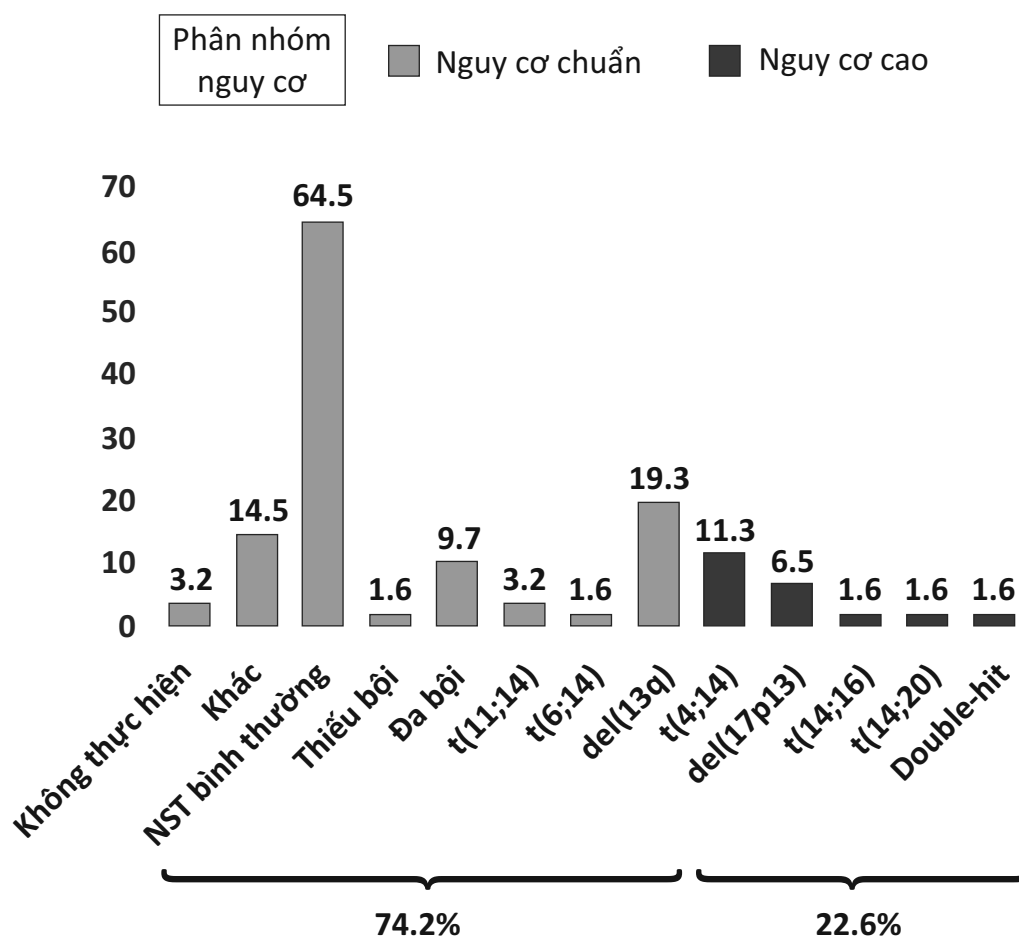
3.5. Đặc điểm về bất thường di truyền và nguy cơ theo sinh học phân tử

Có 60/62 người bệnh được thực hiện kỹ thuật

này, khoảng 14.5% (9/62) trường hợp có bộ nhiễm sắc thể khác. Các đặc điểm di truyền khác này như: 45, XX, rob(13;14)(q10;q10) hay del(1)(q11) hay +3, -8, der(13)t(8;13) hay ins(?;9), là những bất thường khảo sát được trên người bệnh ở thời điểm mới chẩn đoán nhưng không nằm trong bảng phân loại đột biến nguy cơ đã biết. Một số người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao, trong đó có 4 trường hợp có bất thường del(17p13) và 1 trường hợp mang cả 2 đột biến thuộc nhóm nguy cơ cao nên xếp vào double - hit (Hình 4).



Hình 3. Tỷ lệ các thể bệnh đa u tủy (tổng 62 ca)



Hình 4. Đặc điểm di truyền tế bào và nguy cơ theo SHPT

3.6. Đặc điểm phân loại giai đoạn bệnh theo ISS và R-ISS

Theo hệ thống phân loại ISS và R-ISS, giai đoạn II

luôn chiếm tỷ lệ cao nhất với tỷ lệ lần lượt là 48.4% và 71%. Kết quả này còn cho thấy có sự tương đồng khi phân loại theo cả 2 hệ thống ở giai đoạn I và II.

Bảng 3. Phân giai đoạn theo R-ISS

Giai đoạn ISS số ca (%)	Giai đoạn theo R-ISS, số ca (%)				Tổng
	I	II	III	Không làm	
I	12 (19.5)	1 (1.6)	0	2 (3.2)	15 (24.2)
II	0	30 (48.4)	0	0	30 (48.4)
III	0	13 (21.0)	4 (6.5)	0	17 (27.4)
Tổng	12 (19.4)	44 (71.0)	4 (6.5)	2 (3.2)	62 (100%)

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của người bệnh

Số lượng người bệnh nam trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nữ, với tỷ lệ 0.93:1. Tỷ lệ này gần giống với tỷ lệ trong nghiên cứu của tác giả Cao Thị Lộc [3] (0.94:1) và tác giả Nguyễn Đắc Quỳnh Anh [4] (0.81:1). Tuy nhiên, theo nhiều báo cáo trong và ngoài nước khác đều ghi nhận tỷ lệ nam cao hơn nữ như NC CALGB, NC GIMEMA (1.1:1) là các nghiên cứu đa trung tâm [5]. Tỷ lệ giới tính khác nhau giữa các nghiên cứu có thể do cỡ mẫu khác nhau, đặc biệt trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ tiến hành trên đối tượng người bệnh tự ghép. Do đó, có thể cần các cỡ mẫu lớn hơn nữa để biết chính xác hơn về đặc điểm dịch tễ bệnh đa u tủy ở Việt Nam.

Tuổi trung bình của người bệnh đa u tủy trong nghiên cứu của chúng tôi là 56.4 tuổi (với tuổi nhỏ nhất là 17 và tuổi lớn nhất là 69 tuổi). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Cao Thị Lộc [3] và tác giả Ngô Ngọc Ngân Linh [6] lần lượt là 58.5 tuổi và 58 tuổi. Khi so sánh với các nghiên cứu trên thế giới như CALGB, GIMEMA, IFM với độ tuổi trung bình từ 56.2 - 58.1 [5] thì cũng cho kết quả tương tự. Theo thống kê của các báo cáo trên thế giới [7, 8], tỷ lệ người bệnh đa u tủy < 65 tuổi chiếm ưu thế, kết quả này tương tự với tổng kết trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ là 85.5%. Điều này cũng phù

hợp vì các người bệnh trong nghiên cứu thuộc đối tượng có tự ghép tế bào gốc nên thường độ tuổi trẻ hơn so với phân bố nhóm tuổi đa u tủy thường gặp trên thế giới.

Hơn 2/3 trường hợp người bệnh phát hiện tình cờ do có triệu chứng đau nhức xương, 1/4 trường hợp đi khám vì xanh xao, chóng mặt. Đây cũng là 2 triệu chứng thường gặp của nhóm bệnh này.

4.2. Đặc điểm lâm sàng của người bệnh

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trên 80% người bệnh có biểu hiện thiếu máu, đau nhức xương với thiếu máu chiếm ưu thế. Đây cũng là 2 lý do chính dẫn người bệnh đến khám và nhập viện. Kết quả này tương đương với báo cáo tổng kết ở Mỹ trên 1,027 người bệnh mới chẩn đoán của tác giả Kyle và cộng sự (cs) [9], cũng như của tác giả Cao Thị Lộc [3] với tỷ lệ lần lượt là 73%, 58% và 61.3%, 77%. Các triệu chứng này phù hợp với diễn tiến tự nhiên của bệnh.

Bên cạnh đó, Hình 2 còn cho thấy 43.6% người bệnh bị gãy xương gây hạn chế vận động và được xác định là một trong các đặc điểm của đa u tủy. Trong y văn cũng đã ghi nhận sự hiện diện của tổn thương hủy xương, đau xương sẽ làm tăng nguy cơ gãy xương bệnh lý của nhóm bệnh này [1].

Như chúng ta đã biết, đa u tủy là một bệnh ác

tính dòng tương bào, gây lắng đọng của globulin miễn dịch trong các cơ quan nội tạng và ức chế miễn dịch, do đó người bệnh không chỉ có thiếu máu, đau nhức xương mà còn có thể có các triệu chứng khác như sốt, xuất huyết hay gãy xương gây hạn chế vận động. Vì vậy, các người bệnh khi nhập viện điều trị không chỉ có một triệu chứng đơn độc mà thường kết hợp nhiều triệu chứng lâm sàng. Trong nghiên cứu này cũng ghi nhận phần lớn trường hợp có từ 2, 3, hay 4 triệu chứng lâm sàng trở lên, trong đó, 11.3% người bệnh có 4 triệu chứng trở lên tại thời điểm chẩn đoán bệnh, chứng tỏ các người bệnh này thường phát hiện bệnh trễ, tổn thương xâm lấn nhiều nơi.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng của người bệnh

Qua khảo sát đặc điểm huyết học thời điểm chẩn đoán, chúng tôi nhận thấy hơn 4/5 trường hợp có biểu hiện thiếu máu với các mức độ từ nhẹ đến nặng với Hb trung bình là 8.37 g/dL. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đắc Quỳnh Anh là 8.67 g/dL [4] và cũng tương tự với ghi nhận của nghiên cứu tổng kết 1,027 người bệnh trên thế giới [9]. Trong đó thiếu máu nặng chiếm đa số (46.8%) với người bệnh thiếu máu nặng nhất là 4.1 g/dL, cần can thiệp truyền hồng cầu lắng.

Số trường hợp Hb < 10 g/dL chiếm khoảng 79.1%, tương tự nghiên cứu tác giả Nguyễn Đắc Quỳnh Anh (70%) [4] và tác giả Bạch Quốc Khánh tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương năm 2014 (77.8%) [10]. Thiếu máu cũng là một trong những nguyên nhân gây cảm giác mệt mỏi, chóng mặt, khiến người bệnh phải đến khám và nhập viện.

Mặt khác, giảm tiểu cầu và bạch cầu hạt không thường gặp trong nhóm bệnh này, thậm chí là khi tỷ lệ tương bào trong tủy tăng cao. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chỉ 16.1% trường hợp có số lượng tiểu cầu < 100×10^9 tiểu cầu/L và có 2 người bệnh giảm tiểu cầu nặng là 9×10^9 tiểu cầu/L và 21×10^9 tiểu cầu/L gây chảy máu trên

lâm sàng, đe dọa tính mạng. Bên cạnh đó, có 2 người bệnh giảm bạch cầu hạt vào thời điểm chẩn đoán khiến người bệnh phải nhập viện vì tình trạng sốt chưa rõ nguyên nhân. Vì vậy, giảm tiểu cầu và bạch cầu hạt rất hiếm gặp trong đa u tủy nhưng vẫn không thể chủ quan và bỏ qua.

Nồng độ creatinine trong máu $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ gặp trong 12.9% trường hợp và được chẩn đoán là suy thận theo tiêu chuẩn IMWG. Tỷ lệ này tương đương với báo cáo tác giả Cao Thị Lộc [3] và Jagannath và cs [8] là 13% và 15%. Theo tác giả Dimopoulos và cs [11], suy thận chủ yếu do 2 nguyên nhân chính là do chuỗi nhẹ tăng quá mức, bị lắng đọng ở ống thận và tăng canxi máu. Ngoài ra còn ghi nhận một số yếu tố khác góp phần làm nặng thêm tình trạng suy thận trên bệnh nhân đa u tủy là thiếu nước, tăng acid uric máu và sử dụng những thuốc độc thận và các bệnh đồng mắc.

Bên cạnh đó, có 53.2% người bệnh có nồng độ $\beta 2$ -microglobulin tăng $\geq 3.5 \text{ g/dL}$ tại thời điểm chẩn đoán. Tỷ lệ này tương đồng nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đắc Quỳnh Anh là 60% (2) [4]. Chỉ số này là một trong các yếu tố tiên lượng trong hệ thống ISS và R-ISS những năm gần đây. Trong nghiên cứu của Rossi và cs [12], nồng độ $\beta 2$ -microglobulin tăng có ảnh hưởng xấu đến kết cuộc của bệnh. Giá trị tiên lượng của nó ở 2 yếu tố: một là nồng độ cao có liên quan đến tải lượng khối u cao, hai là sẽ làm tăng nguy cơ suy thận.

Như ta đã biết, có nhiều báo cáo ghi nhận tăng canxi máu hay tăng LDH được xem như một trong các yếu tố tiên lượng bệnh. Nghiên cứu của tác giả Kyle và cs thống kê có 13% người bệnh, tăng canxi $\geq 2.75 \text{ mmol/L}$ và có thể cần phải điều trị khẩn cấp [9]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 8.1%, kết quả này thấp hơn có thể do nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu tiến hành trên đối tượng có ghép và cỡ mẫu chưa đủ nhiều. Song, kết quả này lại tương đồng với tác giả Nguyễn Đắc Quỳnh Anh [4] là

6.67%. Tăng canxi máu sẽ gây người bệnh mệt mỏi, buồn nôn, táo bón và lắng đọng ống thận gây suy thận.

Mặt khác, trong các phân tích đa biến đã xác định LDH tăng cao là một giá trị tiên lượng độc lập và bất lợi cho cả OS và PFS [13, 14]. OS trung bình ở nhóm LDH bình thường là 54 tháng, so với 21 tháng ở nhóm LDH tăng. Chính vì vậy, hiện nay nó là một trong các yếu tố tham gia vào hệ thống R-ISS để phân loại nhóm nguy cơ cao. Theo các báo cáo này, tỷ lệ LDH tăng cao thường chiếm 10% ở các người bệnh đa u tủy mới chẩn đoán, có triệu chứng. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ có khoảng 5%, đây có thể do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ dẫn đến sự khác biệt này.

Tình trạng giảm albumin trong máu trong nghiên cứu của chúng tôi là 67.7%, tương đồng với kết quả của tác giả Cao Thị Lộc là 73% [3]. Theo tác giả Chen và cs, nồng độ albumin máu tương quan đáng kể với nồng độ IgG đơn dòng, nồng độ Hb, giai đoạn lâm sàng và gánh nặng khối u. Trước đây, khi hệ thống phân loại Durie - Salmon được thiết kế với mỗi giai đoạn được chia thành các phân nhóm A và B theo chức năng thận, thì từ 2005, hệ thống phân loại ISS đã sử dụng albumin máu làm một trong các yếu tố tiên lượng bệnh [15]. Khi khảo sát tỷ lệ tổn thương xương trên hình ảnh học, nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy toàn bộ người bệnh đều có tổn thương từ 1 vị trí trở lên. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu tại Bệnh viện Truyền máu - Huyết học năm 2020 với tỷ lệ là 95% [3] và cao hơn báo cáo của tác giả Lichtman và cs năm 2017 (70%) [1]. Sự khác biệt này có thể là do chúng tôi ghi nhận các tổn thương này không chỉ bằng X-quang khung xương toàn bộ mà còn dựa trên chụp cộng hưởng từ. Rõ ràng ở những bệnh nhân đa u tủy, tổn thương xương là rất phổ biến, có thể dẫn đến những biểu hiện của đau xương, gãy xương hay thậm chí là chèn ép tủy sống gây giảm chất

lượng cuộc sống. Do đó, bên cạnh chú trọng điều trị bệnh chính, cần chú ý bổ sung điều trị hỗ trợ như biphosphonate, xạ trị, kiểm soát đau, tạo hình hoặc can thiệp phẫu thuật ngay khi có chỉ định.

4.4. Các thể bệnh đa u tủy

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa u tủy loại IgG chiếm tỷ lệ cao nhất với tỷ lệ 79%, kết quả này tương đồng với nghiên cứu tác giả Cao Thị Lộc [3] và tác giả Suzanne MCB Thanh Thanh [16] lần lượt là 76.7% và 78.26% và cũng tương tự như thống kê của các báo cáo trên thế giới với thể tiết IgG luôn chiếm đa số [16 - 18], đặc biệt là IgG Kappa thường gặp hơn so với IgG Lambda.

Hơn nữa, các thể thường gặp kế tiếp là thể tiết chuỗi nhẹ, tiết IgA và cuối cùng, thể không tiết chiếm một phần rất ít với các tỷ lệ lần lượt là 9.7%, 8% và 3.2%. Trong đó, theo báo cáo của Rafae và cs năm 2018 [19], đa u tủy chuỗi nhẹ chiếm tỷ lệ thấp (15%) nhưng có tiên lượng xấu hơn khi so sánh với thể IgG và IgA, thường gây tổn thương thận hơn các dạng khác.

Điều đáng lưu ý là trong nghiên cứu của chúng tôi có 6 ca có nồng độ chuỗi nhẹ > 1,500 mg/L và 1/2 trong số đó có suy thận với creatinine ≥ 177 $\mu\text{mol/L}$. Điều này cũng phù hợp với nhiều báo cáo trên thế giới cho rằng sự tổn thương mô kẽ ống thận là hậu quả trực tiếp của nồng độ sFLC cao trong tuần hoàn. Đồng thời theo tác giả Chilkulwar và cs, nồng độ chuỗi nhẹ > 1,000 mg/dL ở thời điểm chẩn đoán có ý nghĩa tiên lượng rất xấu trong nhóm bệnh này [20].

4.5. Đặc điểm về bất thường di truyền và nguy cơ theo sinh học phân tử

74.2% người bệnh thuộc nhóm nguy cơ chuẩn khi khảo sát các đặc điểm di truyền, kết quả này tương tự nghiên cứu tổng kết của Rajkumar năm 2020 (75%) [2] và tác giả Nguyễn Đắc Quỳnh Anh (73.3%) [4].

Mặt khác, nghiên cứu của chúng tôi tiến hành

trên các người bệnh có tự ghép tế bào gốc từ 2012 đến nay, vào thời điểm đó, chưa triển khai kỹ thuật sinh học phân tử để đánh giá nhóm nguy cơ nên chỉ có 60/62 trường hợp có đánh giá nhóm nguy cơ theo sinh học phân tử. Hình 4 cho thấy tỷ lệ các loại đột biến thường gặp nhất, trong nghiên cứu lần lượt là del(13q), t(4;14), del(17p13), t(11;14). Tuy nhiên, theo các tác giả trên thế giới [1], chuyển vị thường gặp là t(11;14)(q13;q32) (20% trường hợp) dẫn đến điều chỉnh lại cyclin D1, một yếu tố thúc đẩy quan trọng trong quá trình chuyển đổi G1 sang S thông qua kinase. Sự khác biệt này có thể do khác nhau về cỡ mẫu nghiên cứu. Hiếm gặp hơn là cyclin D2 và cyclin D3 có thể được tái sắp xếp thông qua t(12;14) (< 1%) hay t(6;14) (2%). Hơn nữa, nghiên cứu của chúng tôi cũng khảo sát được 3/7 người bệnh có đột biến del(13q) đi kèm với t(4;14). Nhiều báo cáo cũng thấy rằng chuyển vị t(4;14) liên quan đến cặp đôi MMSET/WHSC1 (một histone methyltransferase) và FGFR3 (một oncogenic tyrosine kinase), là yếu tố tiên lượng xấu, thường kết hợp với bất thường NST 13.

Bên cạnh đó, 14.5% người bệnh có các đột biến khác ghi nhận trên nhiễm sắc thể đồ mà không nằm trong bảng phân loại nhóm nguy cơ do đó vẫn xếp vào nhóm nguy cơ chuẩn nhưng tác động của đột biến gen này trên bệnh thì chưa biết rõ.

4.6. Đặc điểm phân loại giai đoạn bệnh theo ISS và R-ISS

Khi phân loại theo hệ thống ISS và R-ISS, giai đoạn II luôn chiếm phần lớn với tỷ lệ là 48.4% và 71%. Tuy nhiên, một số ca giai đoạn III theo ISS sẽ chuyển thành giai đoạn II theo R-ISS do người bệnh không kèm bất thường NST nguy cơ cao hay LDH không tăng. Do đó, tỷ lệ giai đoạn II theo R-ISS cao hơn gần gấp đôi so với ISS là do hệ thống này kết hợp thêm yếu tố di truyền tế bào. Cũng như những bệnh lý huyết học ác tính khác, di truyền tế bào là một trong những yếu tố

tiên lượng quan trọng nhất trong bệnh đa u tủy. Kết quả này tương đồng với ghi nhận trong Wintrobe's [1] với giai đoạn II theo R-ISS chiếm ưu thế (62%), từ đó, chúng tôi có thể dự đoán thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS). Chẳng hạn, người bệnh giai đoạn II theo R-ISS cho OS 5 năm là 62% và PFS là 36% ở đối tượng có ASCT, trong khi giai đoạn III cho tỷ lệ lần lượt là 39% và 22%.

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu cho thấy tuổi trung bình lúc chẩn đoán bệnh là 56.4 tuổi với tỷ lệ nam/nữ gần tương đương nhau. Đau nhức xương là lý do thường gặp nhất (67.8%) khiến người bệnh đến khám và nhập viện. 46.8% trường hợp thiếu máu nặng theo nồng độ hemoglobin. Các biểu hiện suy thận, tăng acid uric máu, tăng canxi máu, LDH, tăng protein máu thì không thường gặp. 53.2% người bệnh có β 2-microglobulin ≥ 3.5 mg/L. Bên cạnh đó, hầu hết người bệnh có tổn thương xương từ 2 vị trí trở lên và 22.6% trường hợp có u tủy xương.

Phần lớn người bệnh thể toàn tiết với 54.8% là IgG Kappa. Chỉ 22.6% người bệnh là nguy cơ cao khi xét dựa trên bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử. Khi xếp giai đoạn theo R-ISS 71% trường hợp người bệnh ở giai đoạn II.

Cho đến nay, MM vẫn là nhóm bệnh chưa điều trị khỏi nên tái phát là vấn đề tất yếu có thể xảy ra. Dựa trên sự hiểu biết về các đặc điểm bệnh, sự ra đời các phân loại nhóm nguy cơ dựa trên sinh học phân tử, các tác giả trong và ngoài nước đã tiến hành nghiên cứu điều trị bệnh này với nhiều phương án thuốc mới kể cả ASCT, điều trị duy trì chỉ nhằm mục đích kéo dài thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không tiến triển bệnh.

Do vậy, càng hiểu rõ các đặc điểm bệnh, phân nhóm chính xác các nhóm nguy cơ sẽ giúp các nhà lâm sàng định hướng được phương án điều trị thích hợp cho từng cá thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] M. A. Lichtman, K. Kaushansky, J. T. Prchal, M. M. Levi, L. J. Burns, and J. Armitage, *Williams manual of hematology*. McGraw Hill Professional, 2017.
- [2] S. V. Rajkumar, "Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management," *Am J Hematol*, vol. 95, no. 5, pp. 548-567, May 2020, doi: 10.1002/ajh.25791.
- [3] C. T. Lộc, "Khảo sát giá trị của sFLC trong đánh giá tiên lượng và đáp ứng điều trị ở bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu huyết học," Luận văn tốt nghiệp nội trú, 2020.
- [4] N. D. Q. Anh, "Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh đa u tủy bằng phương pháp ghép tế bào gốc tự thân giữ đông lạnh tại bệnh viện Truyền máu huyết học," Luận văn tốt nghiệp nội trú, 2016.
- [5] P. L. McCarthy et al., "Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis," *J Clin Oncol*, vol. 35, no. 29, pp. 3279-3289, Oct 10 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679.
- [6] N. N. N. Linh và N. T. Bình, "Hiệu quả điều trị của phác đồ Bortezomib kết hợp Dexamethasone trên bệnh nhân đa u tủy xương tại bệnh viện Truyền máu huyết học," (in 4), *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, vol. 19(4), p. 4, 2015.
- [7] D. Sivaraj et al., "Outcomes of Maintenance Therapy with Bortezomib after Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Multiple Myeloma," *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 23, no. 2, pp. 262-268, Feb 2017, doi: 10.1016/j.bbmt.2016.11.010.
- [8] S. Jagannath et al., "Impact of post-ASCT maintenance therapy on outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma in Connect MM," *Blood Adv*, vol. 2, no. 13, pp. 1608-1615, Jul 10 2018, doi: 10.1182/bloodadvances.2018017186.
- [9] R. A. Kyle et al., "Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma," *Mayo Clin Proc*, vol. 78, no. 1, pp. 21-33, Jan 2003, doi: 10.4065/78.1.21.
- [10] B. Q. Khánh, "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 văn tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, 2014.
- [11] M. A. Dimopoulos et al., "International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment," *J Clin Oncol*, vol. 34, no. 13, pp. 1544-57, May 1 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
- [12] D. Rossi et al., "Beta-2-microglobulin is an independent predictor of progression in asymptomatic multiple myeloma," *Cancer*, vol. 116, no. 9, pp. 2188-200, May 1 2010, doi: 10.1002/cncr.24959.
- [13] Y. Gu et al., "High serum lactate dehydrogenase predicts an unfavorable outcome in Chinese elderly patients with multiple myeloma," *Oncotarget*, vol. 8, no. 29, pp. 48350-48361, Jul 18 2017, doi: 10.18632/oncotarget.16237.
- [14] M. Gkotzamanidou et al., "Increased serum lactate dehydrongenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma," *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, vol. 11, no. 5, pp. 409-13, Oct 2011, doi: 10.1016/j.clml.2011.07.001.
- [15] J. H. Chen et al., "Prognostic Significance of Initial Serum Albumin and 24 Hour Daily Protein Excretion before Treatment in Multiple Myeloma," *PLoS One*, vol. 10, no. 6, p. e0128905, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0128905.

- [16] Suzanne MCB Thanh Thanh, "Nghiên cứu đặc điểm cận lâm sàng của bệnh đa u tủy tại Khoa Huyết học Bệnh Viện Chợ Rẫy," (in 1), *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, vol. tập 15 (* Phụ bản của Số 4 *), 2011.
- [17] G. H. Jackson *et al.*, "Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial," *Lancet Oncol*, vol. 20, no. 1, pp. 57-73, Jan 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9.
- [18] J. Huang *et al.*, "Lenalidomide vs bortezomib maintenance choice post-autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma," *Bone Marrow Transplant*, vol. 53, no. 6, pp. 701-707, Jun 2018, doi: 10.1038/s41409-018-0177-6.
- [19] A. Rafae, M. N. Malik, M. Abu Zar, S. Durer, and C. Durer, "An Overview of Light Chain Multiple Myeloma: Clinical Characteristics and Rarities, Management Strategies, and Disease Monitoring," *Cureus*, vol. 10, no. 8, p. e3148, Aug 15 2018, doi: 10.7759/cureus.3148.
- [20] M. Abhishek Chilkulwar, Prerna Mewawalla, MD, Anna Miller, Gina Berteotti, Entezam Sahovic, MD, John Lister, MD, "Serum Free Light Chain Concentration (>1000mg/dl) at Diagnosis and at Relapse Predicts for Very Poor Prognosis in Multiple Myeloma," *Blood*, vol. 128, no. 22, 2016.

Research on clinical and biological characteristics in multiple myeloma patients that treated with autologous stem cell transplantation in blood transfusion and hematology hospital

Nguyen Tran Minh Thang¹, Trinh Thuy Duong² and Ha Thi Anh^{3,*}

ABSTRACT

Objective: Multiple myeloma (MM) is a malignancy of monoclonal immunoglobulin-producing plasma cells, malignant cells that accumulate in the bone marrow, leading to bone damage and impaired bone marrow function. To date, despite the emergent of new treatments, relapse is almost inevitable for most patients, mainly due to incomplete eradication of malignant plasma cells. Therefore, it is necessary to understand the clinical and biological characteristics of this subject, especially in the period of developing high-tech tests such as molecular biology, which helps the clinicals evaluate more accurate, useful in choosing treatment regimens for patients and prognosis. Subjects and research methods: A retrospective, case-series descriptive study with patients who were diagnosed with MM and treated with ASCT at Ho Chi Minh City Hospital from January 2012 to September 2020. Results: 62 cases that met the criteria with the average age at diagnosis was 56.4 years old. Most of the patients had anemia and bone pain with the rate of 85.5% and 80.7%, respectively. Nearly 50% of patients with severe anemia need blood transfusion and 12.9% of renal failure cases according to IMWG. 22.6% of patients were in the high-risk group according to molecular biology, but when classifying the risk group according to R-ISS (based on the synthesis of clinical, biological, and molecular biological factors), only 6.5% in stage III, 71% in

stage II. Conclusion: Up to now, although many new drug options have appeared, understanding the disease characteristics also helps a lot in risk grouping and orienting the most appropriate treatment for each type.

Keywords: *multiple myeloma, clinical, paraclinical characteristics, autologous stem cell transplantation*

Received: 12/10/2021

Revised: 27/10/2021

Accepted for publication: 01/11/2021