

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SUY TỦY XƯƠNG BẰNG PHÁC ĐỒ ATG NGỰA KẾT HỢP CYCLOSPORIN A TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Đặng Hoàng Hải^{1,*}, Bạch Quốc Khánh², Võ Thị Thanh Bình¹, Phạm Quang Vinh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm của bệnh nhân suy tủy xương được điều trị bằng ATG kết hợp với cyclosporin A tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. **Phương pháp:** hồi cứu- can thiệp lâm sàng, đánh giá kết quả điều trị của phác đồ hATG kết hợp CsA trên 60 bệnh nhân STX tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. **Kết quả:** Sau điều trị 3 tháng, khoảng 1/3 bệnh nhân có đáp ứng, tỷ lệ này tăng dần theo thời gian điều trị, đạt 64% ở tháng thứ 12. Sau điều trị 3 tháng, tỷ lệ đáp ứng chung của thể nặng, rất nặng thấp hơn thể trung bình, tỷ lệ này tương tự nhau giữa các thể bệnh ở tháng thứ 6 và 12. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của nhóm trên 40 tuổi còn thấp ở tháng thứ 6 nhưng tăng dần, không khác nhau theo tuổi ở tháng thứ 12. Sau 3 năm điều trị, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 93,1%, tỷ lệ tái phát tích lũy là 4%. **Kết luận:** hATG kết hợp CsA là phác đồ có kết quả điều trị tốt với những bệnh nhân STX không có đủ điều kiện ghép tế bào gốc sinh máu đồng loài.

Từ khóa: Suy tủy xương (STX), ATG ngựa, Cyclosporin A, liệu pháp ức chế miễn dịch.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

STX là bệnh hiếm gặp với tỷ lệ mắc mới hàng năm khoảng 2/1,000,000 người [1]. Tồn thương tế bào gốc sinh máu do tự miễn dịch qua trung gian bạch cầu lympho T đóng 1 vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh. Tỷ lệ tử vong của bệnh lên tới 80 – 90% trong 5 năm ở những năm 1970 [2]. Thời gian sống thêm của bệnh đã được cải thiện đáng kể trong 5 thập kỷ gần đây nhờ các phương pháp điều trị mới như ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, liệu pháp ức chế miễn dịch kết hợp cải tiến điều trị hỗ trợ. Ghép tế bào gốc sinh máu đồng loài với người cho là anh chị em ruột hòa hợp Kháng nguyên bạch cầu

người hoàn toàn là phương pháp điều trị tốt nhất, cho phép chữa khỏi bệnh. Tuy nhiên xác suất người bệnh có được nguồn cho tế bào gốc phù hợp không cao. Liệu pháp ức chế miễn dịch là lựa chọn thay thế, trong đó, hATG kết hợp CsA là phác đồ hàng một [3]. Từ năm 2011, phác đồ này đã được áp dụng rộng rãi tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương; chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu đánh giá tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm của bệnh nhân STX được điều trị ATG kết hợp với cyclosporin A (CsA) tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân STX điều trị bằng phác đồ hATG kết hợp với CsA tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương từ năm 2011 – 2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* **Thiết kế nghiên cứu:** hồi cứu, có can thiệp lâm sàng

¹ Đại học Y Hà Nội

² Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

* Tác giả thực hiện chính

Và chịu trách nhiệm khoa học

Đặng Hoàng Hải

Email: danghoanghai1294@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 5/10/2020

Ngày phản biện: 10/10/2020

Ngày chấp nhận đăng: 4/12/2020

* **Cách chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện: "Lấy tất cả bệnh nhân STX được điều trị bằng phác đồ hATG kết hợp CsA từ Tháng 1/2011 đến tháng 8/2020".

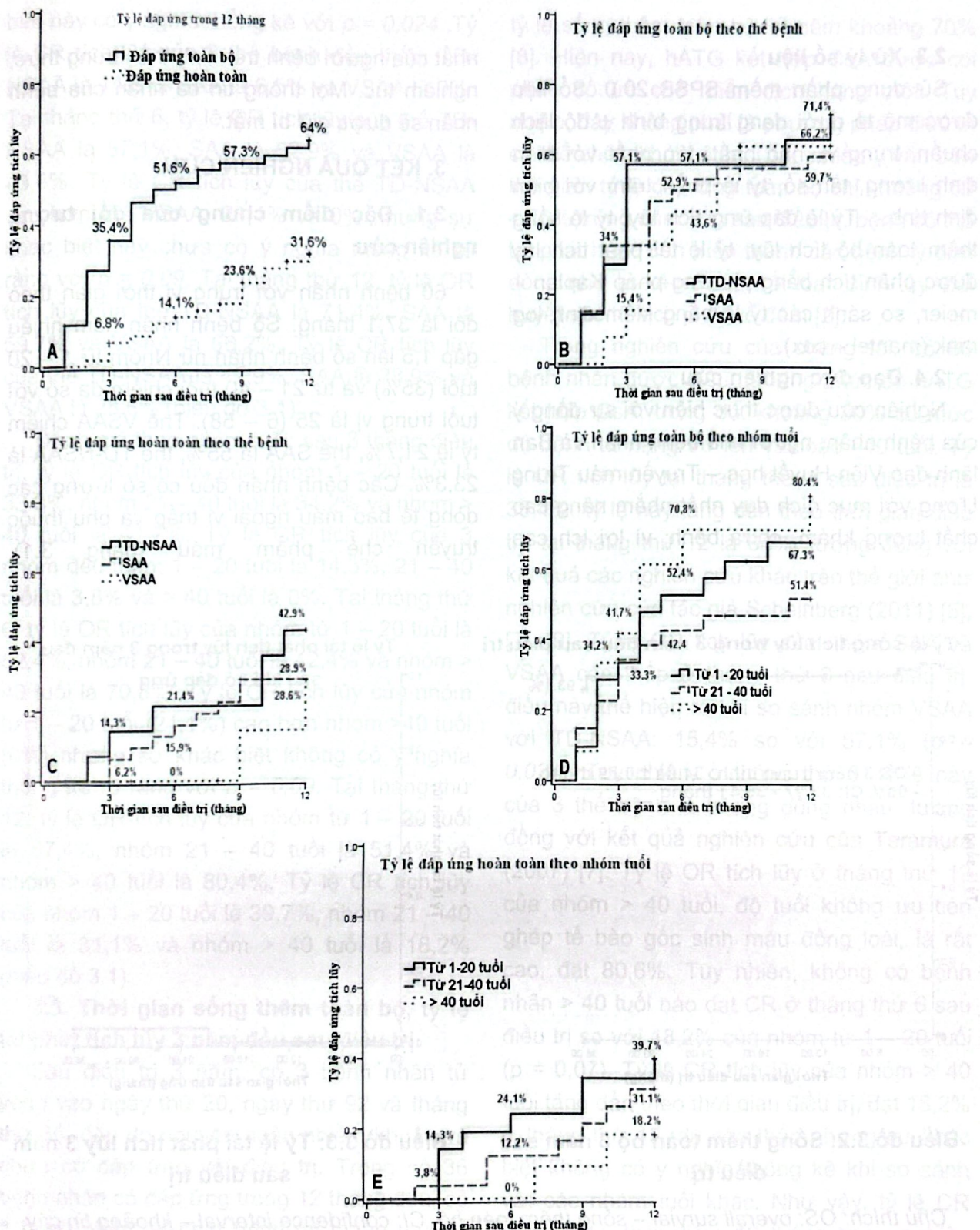
* **Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:** Tiêu chuẩn chẩn đoán STX và chẩn đoán thể bệnh theo Camitta (1975), đánh giá kết quả điều trị tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng và 36 tháng sau điều trị và/hoặc sau đáp ứng theo tiêu chuẩn của Viện sức khỏe Mỹ (2009)⁸. Đánh giá đáp ứng, tái phát, sống/chết dựa vào đặc điểm lâm sàng, sự phụ thuộc truyền chế phẩm máu, xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, huyết tủy đồ và mô bệnh học mảnh sinh thiết tủy xương.

* **Quy trình nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhân STX đều được điều trị hàng một bằng phác đồ hATG kết hợp CsA: hATG truyền tĩnh mạch với liều 40mg/kg/ngày trong 4 ngày đầu, sử dụng methylprednisolone, paracetamol và diphenhydramine để dự phòng các phản ứng tiêm truyền và phản ứng huyết thanh. CsA đường uống với liều 10mg/kg/ngày chia 2 lần cách nhau 12 giờ, điều chỉnh liều để nồng độ thuốc trong máu đạt từ 200 – 400 ng/mL. Thông tin về các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhân được thu thập từ khi bệnh nhân vào viện cho tới khi kết thúc nghiên cứu.

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n (%)	Trung vị (Min – max)
Giới tính	Nam	36 (60%)	-
	Nữ	24 (24%)	-
Tuổi		-	25 (6 – 58)
Số lượng BCHTT (G/L)		-	0,39 (0,01 – 1,45)
Số lượng hồng cầu lưới (G/L)		-	19 (1 – 79)
Số lượng tiểu cầu (G/L)		-	12 (2 – 58)
Thời gian theo dõi sau điều trị (tháng)		-	37,1 (0,67 – 107,5)
Nhóm tuổi	Từ 1 – 20	21 (35%)	-
	Từ 21 – 40	27 (45%)	-
	> 40	12 (20%)	-
Thể bệnh	VSAA	13 (21,7%)	-
	SAA	33 (55%)	-
	TD-NSAA	14 (23,3%)	-

Chú thích: VSAA: Very severe aplastic anemia – thể rất nặng, SAA: severe aplastic anemia – thể nặng, TD-NSAA: Transfusion dependent non-severe aplastic anemia – thể trung bình phụ thuộc truyền máu. BCHTT: bạch cầu hạt trung tính



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trong 12 tháng đầu sau điều trị

Chú thích: OR: overall response – đáp ứng toàn bộ, CR: complete response – đáp ứng hoàn toàn. Biểu đồ 3.1A: tỷ lệ OR và CR tích lũy chung. Biểu đồ 3.1B: tỷ lệ OR tích lũy theo thể bệnh. Biểu đồ 3.1C: tỷ lệ CR tích lũy theo thể bệnh. Biểu đồ 3.1D: tỷ lệ OR tích lũy theo nhóm tuổi. Biểu đồ 3.1E: tỷ lệ CR tích lũy theo nhóm tuổi.

2.3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Số liệu được mô tả dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, trung vị, nhỏ nhất, lớn nhất với biến định lượng, tần số, tỷ lệ phần trăm với biến định tính. Tỷ lệ đáp ứng tích lũy, tỷ lệ sống thêm toàn bộ tích lũy, tỷ lệ tái phát tích lũy được phân tích bằng phương pháp Kaplan – meier, so sánh các tỷ lệ bằng kiểm định log rank (mantel – cox).

2.4. Đạo đức nghiên cứu

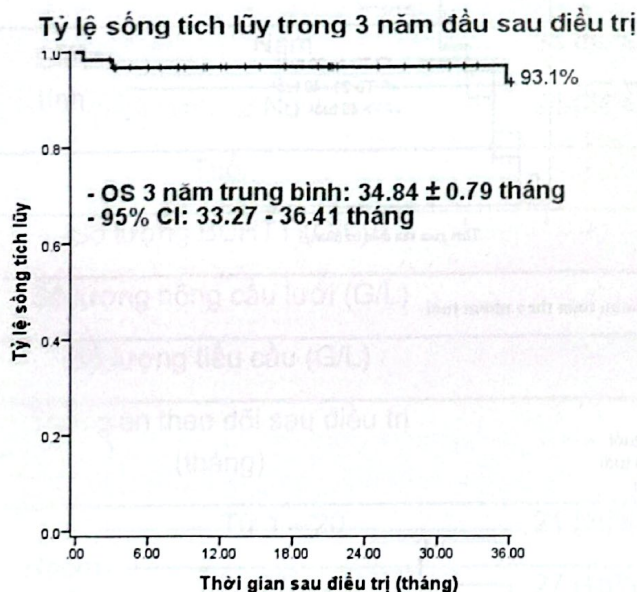
Nghiên cứu được thực hiện với sự đồng ý của bệnh nhân, người nhà bệnh nhân và Ban lãnh đạo Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương với mục đích duy nhất nhằm nâng cao chất lượng khám, chữa bệnh, vì lợi ích cao

nhất của người bệnh trên tinh thần trung thực, nghiêm túc. Mọi thông tin cá nhân của bệnh nhân sẽ được giữ bí mật.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

60 bệnh nhân với trung vị thời gian theo dõi là 37,1 tháng. Số bệnh nhân nam nhiều gấp 1,5 lần số bệnh nhân nữ Nhóm từ 1 – 20 tuổi (35%) và từ 21 – 40 tuổi chiếm đa số với tuổi trung vị là 25 (6 – 58). Thở VSAA chiếm tỷ lệ 21,7%, thở SAA là 55%, thở TD-NSAA là 23,3%. Các bệnh nhân đều có số lượng các dòng tế bào máu ngoại vi thấp và phụ thuộc truyền chế phẩm máu (bảng 3.1).

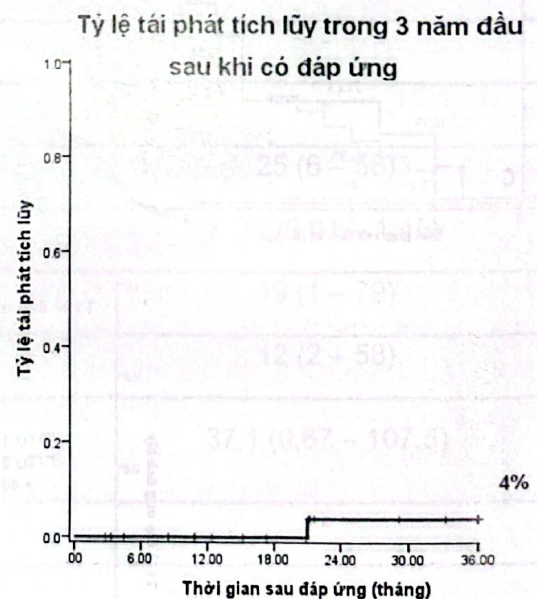


Biểu đồ 3.2: Sống thêm toàn bộ 3 năm sau điều trị

Chú thích: OS: overall survival – sống thêm toàn bộ, CI: confidence interval – khoảng tin cậy

3.2. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và đáp ứng hoàn toàn trong 12 tháng đầu sau điều trị

Tỷ lệ OR tích lũy tại tháng thứ 3 sau điều trị là 35,4%, tỷ lệ này tăng lên 51,6% tại tháng thứ 6 và 64% tại tháng thứ 12. Tỷ lệ CR tích



Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ tái phát tích lũy 3 năm sau điều trị

lưu tại tháng thứ 3 sau điều trị là 6,8%, tỷ lệ này tăng lên 14,1% tại tháng thứ 6 và 31,6% tại tháng thứ 12.

Đánh giá theo mức độ bệnh: sau 3 tháng điều trị, tỷ lệ OR tích lũy của thể TD-NSAA (57,1%) cao hơn thể VSAA (15,4%), sự khác

biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,024$. Tỷ lệ CR tích lũy của 3 thể bệnh đều thấp: TD-NSAA là 14,3%, SAA là 6,5% và VSAA là 0%. Tại tháng thứ 6, tỷ lệ OR tích lũy của thể TD-NSAA là 57,1%, SAA là 52,9% và VSAA là 43,6%. Tỷ lệ CR tích lũy của thể TD-NSAA cao hơn thể VSAA: 21,4% vs 0% nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê rõ ràng với $p = 0,09$. Tại tháng thứ 12, tỷ lệ OR tích lũy của thể TD-NSAA là 71,4%, SAA là 59,7% và VSAA là 66,2%. Tỷ lệ CR tích lũy của thể TD-NSAA là 42,9%, SAA là 28,9% và VSAA là 28,6% (biểu đồ 3.1).

Đánh giá theo nhóm tuổi: sau 3 tháng điều trị, tỷ lệ OR tích lũy của nhóm 1 – 20 tuổi là 33,3%, nhóm 21 – 40 tuổi là 34,2% và nhóm > 40 tuổi là 41,7%. Tỷ lệ CR tích lũy của 3 nhóm đều thấp: 1 – 20 tuổi là 14,3%, 21 – 40 tuổi là 3,8% và > 40 tuổi là 0%. Tại tháng thứ 6, tỷ lệ OR tích lũy của nhóm từ 1 – 20 tuổi là 52,4%, nhóm 21 – 40 tuổi là 42,4% và nhóm > 40 tuổi là 70,8%. Tỷ lệ CR tích lũy của nhóm từ 1 – 20 tuổi (24,1%) cao hơn nhóm > 40 tuổi (0%) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê rõ ràng với $p = 0,09$. Tại tháng thứ 12, tỷ lệ OR tích lũy của nhóm từ 1 – 20 tuổi là 67,4%, nhóm 21 – 40 tuổi là 51,4% và nhóm > 40 tuổi là 80,4%. Tỷ lệ CR tích lũy của nhóm 1 – 20 tuổi là 39,7%, nhóm 21 – 40 tuổi là 31,1% và nhóm > 40 tuổi là 18,2% (biểu đồ 3.1).

3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ, tỷ lệ tái phát tích lũy 3 năm đầu sau điều trị

Sau điều trị 3 năm, có 3 bệnh nhân tử vong vào ngày thứ 20, ngày thứ 92 và tháng thứ 36, đều do nguyên nhân nhiễm khuẩn và chưa có đáp ứng với điều trị. Trong số 36 bệnh nhân có đáp ứng trong 12 tháng đầu, có 1 bệnh nhân tái phát bệnh tại tháng thứ 21 sau khi có đáp ứng (biểu đồ 3.2 và 3.3).

4. BÀN LUẬN

Ghép tế bào gốc sinh máu đồng loài và liệu pháp ức chế miễn dịch là 2 phương pháp điều trị nền tảng của bệnh suy tủy xương với

tỷ lệ sống thêm toàn bộ 10 năm khoảng 70% [8]. Hiện nay, hATG kết hợp CsA được coi phác đồ ức chế miễn dịch hàng một. Tuy nhiên, đây không phải là phương pháp điều trị có thể chữa khỏi bệnh. Theo nhiều y văn trên thế giới: tỷ lệ đáp ứng toàn bộ chỉ khoảng 50 – 70% trong năm đầu sau điều trị, bệnh có thể tái phát hoặc tiến triển thành các bệnh lý đơn dòng như lơ-xê-mi cấp, rối loạn sinh tủy, đái huyết sắc tố kịch phát về đêm [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 60 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ hATG kết hợp CsA, trong đó, khoảng 80% có mức độ bệnh từ nặng trở lên và/hoặc > 40 tuổi. Tỷ lệ OR tích lũy tại tháng thứ 3 sau điều trị là 35,4%, tỷ lệ này tăng dần theo thời gian điều trị, tại tháng thứ 12 là 64%, tương đồng với kết quả các nghiên cứu khác trên thế giới như nghiên cứu của tác giả Scheinberg (2011) [5], [7], [9]. Tỷ lệ OR tích lũy của nhóm SAA và VSAA còn thấp ở tháng thứ 3 sau điều trị, điều này thể hiện rõ khi so sánh nhóm VSAA với TD-NSAA: 15,4% so với 57,1% ($p = 0,024$). Tuy nhiên, ở tháng thứ 6, tỷ lệ này của 3 thể bệnh là tương đồng nhau, tương đồng với kết quả nghiên cứu của Teramura (2007) [7]. Tỷ lệ OR tích lũy ở tháng thứ 12 của nhóm > 40 tuổi, độ tuổi không ưu tiên ghép tế bào gốc sinh máu đồng loài, là rất cao, đạt 80,6%. Tuy nhiên, không có bệnh nhân > 40 tuổi nào đạt CR ở tháng thứ 6 sau điều trị so với 18,2% của nhóm từ 1 – 20 tuổi ($p = 0,07$). Tỷ lệ CR tích lũy của nhóm > 40 tuổi tăng dần theo thời gian điều trị, đạt 18,2% ở tháng thứ 12, dù còn thấp nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh với các nhóm tuổi khác. Như vậy, tỷ lệ CR tích lũy tại thời điểm 12 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu trên giới [7, 8] có thể là do nhóm > 40 tuổi chiếm tỷ lệ nhỏ (20%).

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 3 năm đạt 93,1%, tương đồng với kết quả nghiên cứu của P. Scheinberg (2011) [9], cao

hơn 1 số nghiên cứu trong 1 – 2 thập kỷ trước. Điều này có thể do đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi < 40 tuổi và sự tiến bộ trong điều trị hỗ trợ. Các ca tử vong đều do nguyên nhân nhiễm khuẩn khi chưa đáp ứng với điều trị. Từ những kết quả này, có thể thấy phác đồ hATG kết hợp CsA giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ cho bệnh nhân, ngay cả ở nhóm không có đáp ứng. Điều này có thể là nhờ sự cải thiện của chỉ số bạch cầu hạt trung tính cũng như nhu cầu truyền máu có xu hướng giảm dần theo thời gian điều trị, từ đó giảm các biến chứng của bệnh. Theo 1 số nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ tái phát và tiến triển các bệnh lý có tính đơn dòng có thể lên tới 10 – 30% trong 6 năm đầu [2]. Tỷ lệ tái phát tích lũy 3 năm đầu trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ là 4%, có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn cũng như thời gian theo dõi còn ngắn.

5. KẾT LUẬN

Trên đây là kết quả điều trị hàng một bằng hATG kết hợp CsA của 60 bệnh nhân suy tủy xương. Chúng tôi nhận thấy, trong 1 năm đầu sau điều trị, có 2/3 số bệnh nhân có đáp ứng với điều trị và có 1/3 số bệnh nhân đạt CR. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ trong 3 năm đầu sau điều trị lên tới 93,1%. Như vậy, phác đồ hATG kết hợp CsA đã mang lại kết quả điều trị tốt cho những bệnh nhân suy tủy xương không đủ điều kiện để ghép tế bào gốc sinh máu đồng loài.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin cảm ơn đến GS. Phạm Quang Vinh cùng các quý thầy cô của bộ môn huyết học và truyền máu đã tận tình hướng giúp đỡ cho nghiên cứu này. Chúng tôi cũng xin gửi lời cảm ơn đến Ban lãnh đạo Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương, BSKII Võ Thị Thanh Bình (Trưởng khoa Ghép tế bào gốc) cùng toàn thể các đồng nghiệp tại khoa Ghép tế bào gốc đã giúp đỡ về mặt kỹ thuật trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Hà Thanh (2019)**, Suy tủy xương, Bài giảng sau đại học Huyết học - Truyền máu (GS. Phạm Quang Vinh, PGS. Nguyễn Hà Thanh) trang 224 - 234), Hà Nội: Nhà xuất bản Y Học.
2. **Bacigalupo A (2017)**, How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. ;129(11):1428 - 1436.
3. **Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al (1988)**, Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol*. ;70(2):177 - 182.
4. **Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al (2016)**, Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*. ;172(2):187-207.
5. **Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al (2007)**, Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. ;92(1):11-18.
6. **RE Lynch, DM Williams, JC Reading, GE Cartwright (1975)**, The prognosis in aplastic anemia. *Blood*; 45 (4): 517–528.
7. **Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al (2011)**, Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia. *New England Journal of Medicine*;365(5):430-438.
8. **Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al (2009)**, Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and

cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematologica*;94(3):348-354.

9. **Teramura M, Kimura A, Iwase S, et al (2007)**, Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood*;110(6):1756-1761.

10. **Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, et al (2011)**, A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*;117(17):4434-4441.

SUMMARY

TREATMENT RESULT IN 60 CASES OF APLASTIC ANEMIA WITH A COMBINATION OF HORSE ANTITHYMOCYTE GLOBULIN AND CYCLOSPORINE A: A SINGLE CENTRE, RETROSPECTIVE STUDY

Dang Hoang Hai¹, Bach Quoc Khanh², Vo Thi Thanh Binh¹, Pham Quang Vinh¹

Hanoi Medical University

Objective: evaluated response incidence and 3 years – overall survival in patients treated with hATG and CsA at National institute of Hematology and blood transfusion **Study method:** Retrospective, interventional study, evaluate treatment results in 60 case of acquired aplastic anemia at National institute of hematology and blood transfusion **Results:** One third of the patients had response at 3 months and it increased to 64% at 12 months. Cumulative OR incidence of SAA and VSAA were lower than TD-NSAA at 3 months but no difference was seen between these group at 6 and 12 months after treatment. Cumulative CR incidence of >40 years-old group was low at month 6th but increased with time, no difference was seen between age groups at 12 months after treatment. At 3 years, cumulative overall survival incidence was 93.1%; cumulative relapse incidence was 4%. **Conclusions:** hATG and CsA shown good treatment result for aplastic anemia patients not suitable for hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: Aplastic anemia, immunosuppressive therapy, horse ATG, cyclosporin A