

## ĐÁNH GIÁ BỆNH TỒN LƯU TỐI THIỂU SAU TỰ GHÉP TỬY TRONG ĐIỀU TRỊ ĐA U TỬY BẰNG PHƯƠNG PHÁP TẾ BÀO DÒNG CHẢY

Nguyễn Phương Liên<sup>1</sup>, Đặng Nguyễn Bảo Trâm<sup>2</sup>, Nguyễn Ngọc Sang<sup>1</sup>,  
Hoàng Thị Tuệ Ngọc<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hồng Diệp<sup>1</sup>, Nguyễn Kim Yên<sup>1</sup>,  
Mai Trường Cửu<sup>1</sup>, Huỳnh Văn Mẫn<sup>1</sup>, Cao Sỹ Luân<sup>1</sup>, Phan Thị Xinh<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Đa u tủy (Multiple myeloma - MM) là bệnh lý huyết học ác tính dòng tế bào lympho B đặc trưng bởi sự tăng sinh tương bào ác tính dẫn đến tăng globulin miễn dịch đơn dòng gây tổn thương và rối loạn chức năng của các cơ quan. Dù có nhiều tiến bộ trong điều trị nhưng vẫn không thể tránh khỏi bệnh tái phát, chủ yếu là do sự loại bỏ không hoàn toàn tương bào ác tính. Vì vậy, đánh giá bệnh tồn lưu tối thiểu (Minimal residual disease - MRD) sau điều trị là vô cùng quan trọng. Trong những năm gần đây, phương pháp tế bào dòng chảy (Multiparametric flow cytometry - MFC) tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học (BV.TMHH) đã được chuẩn hoá theo tiêu chuẩn Euro Flow, hỗ trợ cho quá trình khảo sát MRD. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá MRD bằng phương pháp MFC sau tự ghép tủy (Autologous stem cell transplant - ASCT) để có cái nhìn tổng quát về vai trò của MRD sau điều trị.

**Mục tiêu:** Đánh giá MRD sau ASCT trong điều trị MM bằng MFC tại BV.TMHH.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu với đối tượng là 14 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán MM điều trị tại BV.TMHH từ 06/2020 đến 06/2022.

**Kết quả:** Đánh giá đáp ứng sau 4 chu kỳ VCD (Velcade – Cyclophosphamide – Dexamethason) bằng MFC ghi nhận trước ASCT tỷ lệ BN đạt MRD âm tính chiếm 42,9%. Sau ASCT, số BN đạt MRD âm tính tăng lên chiếm 85,7%. Tỷ lệ BN đạt được đáp ứng VGPR sau 4 chu kỳ VCD là 21,4% và sau ASCT tỷ lệ này đạt được 50%. Ngoài ra, chúng tôi còn ghi nhận MFC còn cung cấp các dấu ấn tương quan với tiên lượng như CD27, CD28, CD81, CD117.

**Kết luận:** Đánh giá MRD trên BN MM sau ASCT bằng MFC cho thấy MRD ở BN có ghép tốt hơn không ghép. Bên cạnh đó, MFC còn cung cấp các dấu ấn có vai trò tiên lượng trong MM mới chẩn đoán giúp định hướng cho quá trình điều trị.

**Từ khoá:** bệnh tồn lưu tối thiểu, tự ghép, đa u tủy, tế bào dòng chảy.

### SUMMARY

#### ASSESSMENT OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE AFTER AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA BY FLOW CYTOMETRY

**Objective:** Multiple myeloma (MM) is a B-lymphocyte hematologic malignancy characterized by malignant plasma cell

<sup>1</sup>Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

<sup>2</sup>Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Nguyễn Bảo Trâm  
SĐT: 0948.382.792

Email: dnbaotram95@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/9/2022

proliferation leading to increased monoclonal immunoglobulin, which causes damage and organ dysfunction. Despite many advances in treatment, relapse is still unavoidable, mainly due to incomplete elimination of malignant plasma cells. Assessment of minimal residual disease (MRD) after treatment is extremely important. In recent years, multiparametric flow cytometry (MFC) has been standardized according to Euro Flow standards at Blood Transfusion Hematology Hospital, Ho Chi Minh City (BTH), supporting the MRD survey process. Therefore, we conduct a study to evaluate MRD by MFC method after autologous stem cell transplantation (ASCT) in order to have an overview of the role of MRD after treatment.

**Methods:** To evaluate MRD after ASCT in the treatment of 14 MM patients with MFC at BTH.

**Results:** Evaluation of response after 4 cycles of VCD (Velcade - Cyclophosphamide - Dexamethasone) by MFC recorded before ASCT, the proportion of patients with MRD-negative accounted for 42,9%. However, after ASCT, the number of patients with MRD-negative increased to 85,7%. Meanwhile, the rate of patients achieving VGPR after 4 cycles of VCD is 21,4% and after ASCT this rate changes into 50%. In addition, MFC also applied few prognostic markers as CD27, CD28, CD81, CD117.

**Conclusion:** Evaluation of MRD in MM patients after ASCT with MFC showed that MRD in patients with transplant was better than without transplant. Besides, MFC also provides markers with prognostic role in newly diagnosed MM to help guide the treatment process.

**Keywords:** minimal residual disease, autologous stem cell transplantation, multiple myeloma, flow cytometry.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy (MM) là bệnh lý đặc trưng bởi sự tăng sinh đơn dòng của tương bào ác tính, chiếm 1% tổng bệnh lý ung thư toàn thể giới và 10 – 15% trong tổng số bệnh lý ác tính huyết học. Sự ra đời của các thuốc mới cùng với ASCT đã làm tăng đáng kể thời gian sống trung bình của bệnh nhân MM. Tuy nhiên, MM vẫn là bệnh không thể chữa khỏi với khả năng tái phát là hoàn toàn không thể tránh khỏi ngay cả sau khi đạt được đáp ứng sâu. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng bệnh tái phát có liên quan đến MRD cũng như sự tương quan của MRD với bệnh sinh và diễn tiến của bệnh. Chẳng hạn như trong nghiên cứu PETHEMA/GEM2012MENOS65, MRD được đánh giá trong 1100 mẫu tủy xương từ 397 BN, 61 BN không có dữ liệu MRD do đã ngừng điều trị trong thời gian khởi phát và được coi là MRD dương tính để phân tích điều trị. Qua nghiên cứu này, cho thấy BN có MRD âm tính giảm 82% nguy cơ tiến triển hoặc tử vong và giảm 88% nguy cơ tử vong, so với BN có MRD dương. Đáng chú ý, MRD âm tính đã phủ nhận các đặc điểm tiên lượng xấu khi chẩn đoán, bao gồm di truyền tế bào nguy cơ cao và phân loại R-ISS ban đầu. Cụ thể, với thời gian theo dõi trung bình là 40 tháng, tiến triển bệnh xảy ra ở 14 BN (7%) với MRD âm tính so với 101 bệnh nhân (40%) với MRD dương tính dai dẳng sau khi củng cố ( $p < 0,001$ ) [3].

Từ năm 2012, BVTMHH đã triển khai sử dụng kỹ thuật tế bào dòng chảy để chẩn đoán tương bào lành tính, ác tính bằng kỹ thuật 5 màu; đến năm 2017 thì bắt đầu sử dụng panel 8 – 12 màu theo tiêu chuẩn Euro Flow. Từ năm 2020, đã thực hiện đánh giá MRD theo dõi kết quả điều trị trên bệnh nhân MM.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Người bệnh được chẩn đoán MM và điều trị tại BVTMHH từ tháng 06/2020 đến 06/2022.

### Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Bệnh nhân người lớn  $\geq 18$  tuổi, mới được chẩn đoán MM theo tiêu chuẩn của IMWG.

- Có sử dụng kỹ thuật dấu ấn miễn dịch lúc chẩn đoán và theo dõi MRD.

- Điều trị theo phác đồ của BVTMHH và có tự ghép tế bào gốc.

### Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang điều trị một ung thư khác đi kèm, không tuân thủ điều trị.

- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ.

### Phương pháp nghiên cứu

#### Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca hồi cứu.

#### Phương pháp tiến hành

Vì đây là nghiên cứu trên bệnh không thường gặp và đặc biệt bệnh nhân còn được tiến hành ASCT nên lấy tất cả các người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ tham gia nghiên cứu. Thu thập dữ liệu dựa vào hồi cứu các hồ sơ bệnh án, các thông tin sẽ được ghi nhận vào phiếu thu thập số liệu. Có 14 trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ. Bệnh được chẩn đoán xác định và đánh giá đáp ứng bệnh theo tiêu chuẩn của Hiệp hội đa u tủy thể giới (IMWG).

#### Định nghĩa biến số chính

• Đáp ứng điều trị: biến số không liên tục, có 2 giá trị đáp ứng một phần (PR), đáp ứng một phần rất tốt (VGPR).

- Đáp ứng một phần (PR): 1 trong các tiêu chuẩn sau

+ M-protein huyết thanh giảm  $\geq 50\%$  và M-protein nước tiểu 24 giờ giảm  $\geq 90\%$  hay còn  $< 200$  mg/24 giờ.

+ Tỷ lệ chuỗi nhẹ bệnh lý và không bệnh lý giảm  $\geq 50\%$

+ Giảm  $\geq 50\%$  tương bào với điều kiện tương bào trong tủy xương ban đầu  $\geq 30\%$ .

+ Tổng đường kính của các sang thương phải giảm  $\geq 50\%$

- Đáp ứng một phần rất tốt (VGPR): 1 trong các tiêu chuẩn sau

+ Protein đơn dòng còn phát hiện trên điện di cố định miễn dịch nhưng (-) trên điện di đậm máu và nước tiểu.

+ M-protein huyết thanh giảm  $\geq 90\%$  và M-protein nước tiểu còn  $< 100$  mg/24h.

• Đánh giá MRD: biến số định tính, âm tính và dương tính.

- MRD âm tính: tỷ lệ tương bào ác tính  $< 0,001\%$  [13].

- MRD dương tính: tỷ lệ tương bào ác tính  $\geq 0,001\%$  [13].

#### Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

Các dữ liệu được nhập vào phiếu thu thập số liệu, tổng hợp và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel và phần mềm SPSS.

Các biến số định tính: thiếu máu, đau xương, gãy xương, u tương bào.

#### Y đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng y đức trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh số 184/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 21/02/2022.

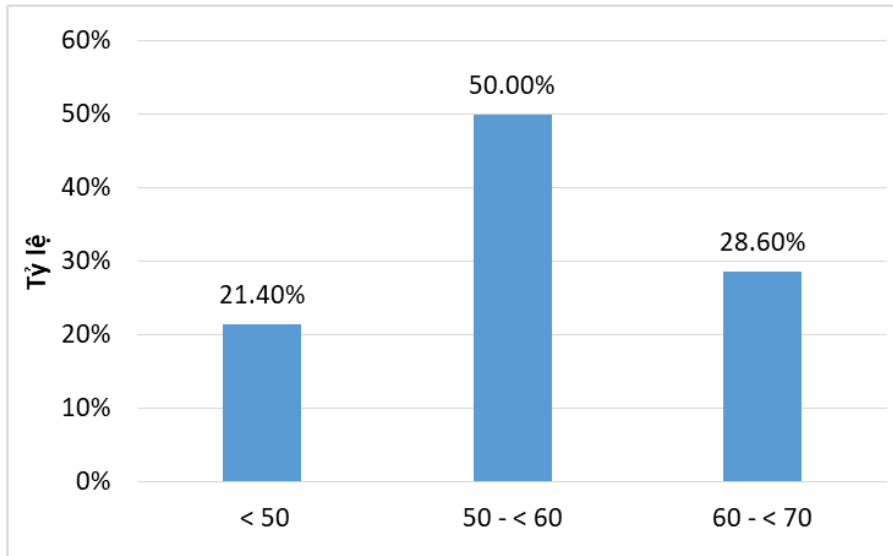
## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm của người bệnh

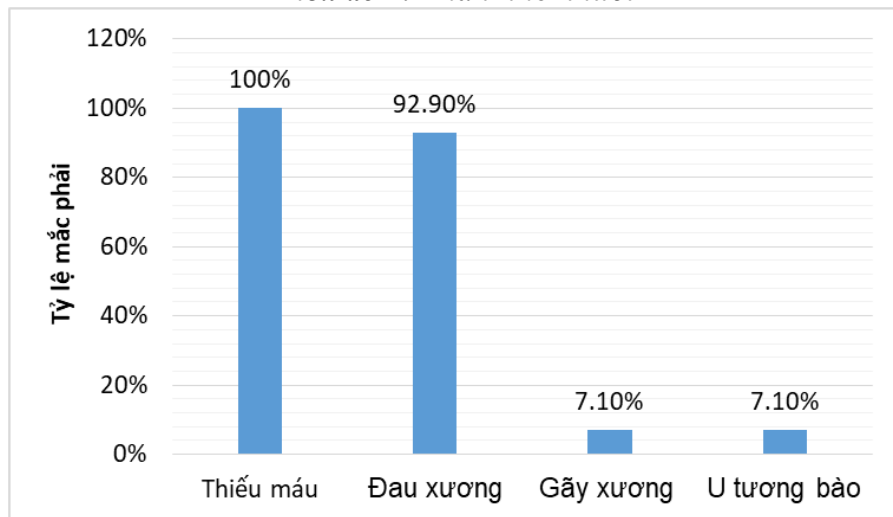
Nghiên cứu có 14 bệnh nhân MM được điều trị theo phác đồ có VCD và ASCT.

Tuổi trung bình lúc chẩn đoán bệnh là 55,9. Độ tuổi trung bình từ 50 – 60 tuổi có số lượng bệnh nhân mới được chẩn đoán chiếm nhiều nhất (Hình 1).

Thiếu máu và đau xương là hai triệu chứng thường gặp nhất gặp ở  $> 90\%$  bệnh nhân MM lúc mới chẩn đoán (Hình 2).



**Biểu đồ 1: Phân nhóm tuổi**



**Biểu đồ 2: Triệu chứng lâm sàng lúc chẩn đoán**

**Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân lúc chẩn đoán (N = 14 BN)**

Các chỉ số	Số ca	Tỷ lệ %
<b>Đặc điểm sinh học</b>		
Hb < 10 g/dl	9	64,3%
Số lượng tiểu cầu < 100 000 k/uL	2	14,3%
Albumin < 3.5 mg/dL	7	50%
LDH > 280 U/L	4	28,6%
$\beta$ 2M $\geq$ 3.5 mg/L	11	78,6%
Creatinin $\geq$ 177 umol/L	2	14,3%
<b>Các thể bệnh</b>		
Thể toàn tiết	13	92,9%

IgG	12	92,9%
IgA	1	7,1%
Thể tiết chuỗi nhẹ	1	7,1%
Thể không tiết	0	0
<b>Đặc điểm di truyền tế bào</b>		
Nguy cơ cao: del(17p), t(4;14), t(14;16)	2	14,3%
Nguy cơ chuẩn: không có các bất thường nhiễm sắc thể thuộc nhóm nguy cơ cao	12	85,7%
<b>Phân giai đoạn theo R – ISS</b>		
Giai đoạn I	3	21,4%
Giai đoạn II	7	50%
Giai đoạn III	4	28,6%

Khoảng 2/3 bệnh nhân MM lúc chẩn đoán có thiếu máu từ trung bình đến nặng. Bên cạnh đó, trên 3/4 trường hợp có  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2M) tăng tại thời điểm chẩn đoán. Bệnh nhân MM hầu hết thuộc thể toàn tiết (92,9%).

Về phân loại giai đoạn bệnh, người bệnh lúc chẩn đoán hầu hết ở giai đoạn II (50%) và giai đoạn III (28,6%) theo R – ISS.

**Bảng 2. Đặc điểm bệnh nhân trước ghép (N=14 BN)**

Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Tuổi $\geq$ 60	4	28,6
Nguy cơ cao theo di truyền tế bào	2	14,3
Nguy cơ II – III theo R- ISS	11	78,6

Trong nghiên cứu này, có 14 bệnh nhân được tiến hành tự ghép, hầu hết là bệnh nhân dưới 60 tuổi (chiếm 71,4%) và phân nhóm nguy cơ II – III theo R – ISS chiếm tỉ lệ cao 78,6%. Trước khi tiến hành tự ghép, bệnh nhân được điều trị với phác đồ VCD 4 chu kì.

### 3.2. Kiểu hình tương bào lúc chẩn đoán:

- 100% có CD38<sup>bright</sup> CD138<sup>+</sup> CD19<sup>-</sup> CD56<sup>+</sup> và 92,9% có CD45<sup>-</sup>.

- Ghi nhận có 2 kiểu hình CD38<sup>++</sup>CD138<sup>+</sup> CD19<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> CD45<sup>-</sup> (92,9%), và CD38<sup>++</sup>CD138<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> CD45<sup>+</sup> (7,1%).

- Trong đó cyK+/cyL- chiếm 71,4%; cyL+/cyK- là 28,6%

- Bên cạnh đó, chúng tôi còn sử dụng các dấu ấn có giá trị tiên lượng khác như: CD27, CD28, CD81, CD117. Kết quả lần lượt là: CD27- (4 BN, 28,6%); CD28+ (4 BN, 28,6%); CD117+ (7 BN, 50%) và CD81- (10 BN, 71,4%).

Chúng tôi tiến hành xem xét mối tương quan của các dấu ấn và MRD sau điều trị với đặc điểm cận lâm sàng (Hb, tiểu cầu, LDH,  $\beta$ 2M, albumin, canxi, creatinin, protein niệu 24 giờ), đặc điểm bệnh giai đoạn, nguy cơ lúc chẩn đoán và đáp ứng sau điều trị. Chúng tôi ghi nhận được các mối tương quan có ý nghĩa trong các bảng dưới đây:

**Bảng 3. Mối tương quan giữa MRD trước ghép và các đặc điểm của BN**

Đặc điểm	MRD trước ghép (N=14)		P
	Âm tính (N=6)	Dương tính (N=8)	
Hb (g/L)	10±0,5	8,5±0,3	<b>0,03</b>
Albumin (mg/L)	37,5±1,8	31,7±1,5	<b>0,035</b>

**Nhận xét:** Nhóm BN có MRD âm tính trước ghép có nồng độ Hb và albumin máu cao hơn nhóm có MRD dương tính có ý nghĩa với p lần lượt là 0,03 và 0,035.

**Bảng 4. Mối tương quan giữa CD27 và các đặc điểm của BN**

Đặc điểm	CD27 (N=14)		P
	Âm tính (N=4)	Dương tính (N=10)	
Canxi (mmol/L)	2,6±0,1	2,3±0,1	<b>0,045</b>

**Nhận xét:** Canxi máu ở nhóm CD27 âm tính cao hơn có ý nghĩa thống kê (p = 0,045) so với nhóm CD27 dương tính.

**Bảng 5. Mối tương quan giữa CD117 và các đặc điểm của BN**

Đặc điểm	CD117 (N=14)		P
	Âm tính (N=7)	Dương tính (N=7)	
$\beta$ 2M (mg/L)	8,2±1,5	5±0,8	<b>0,03</b>

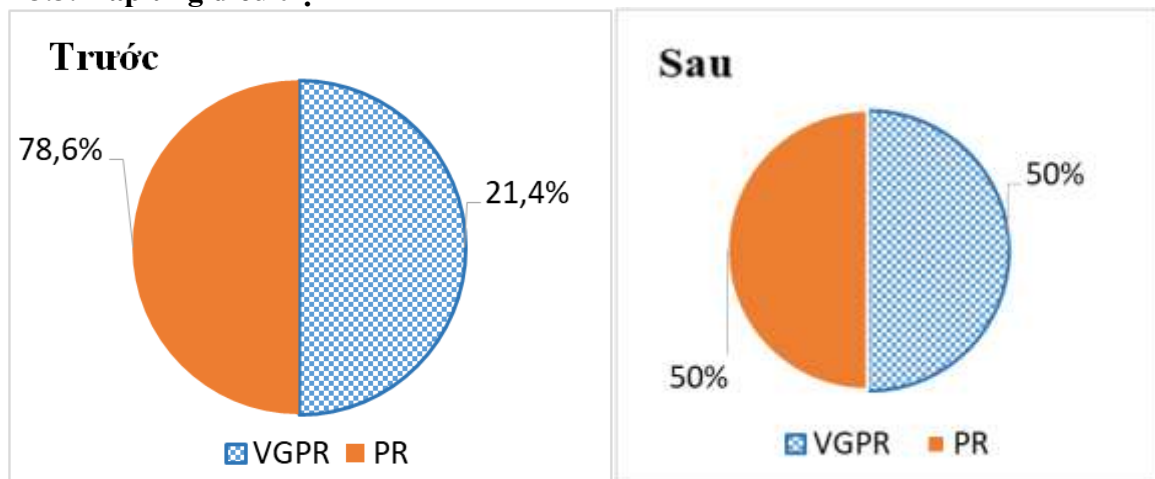
**Nhận xét:**  $\beta$ 2M ở nhóm CD117 âm tính cao hơn có ý nghĩa thống kê (p = 0,03) so với nhóm CD117 dương tính.

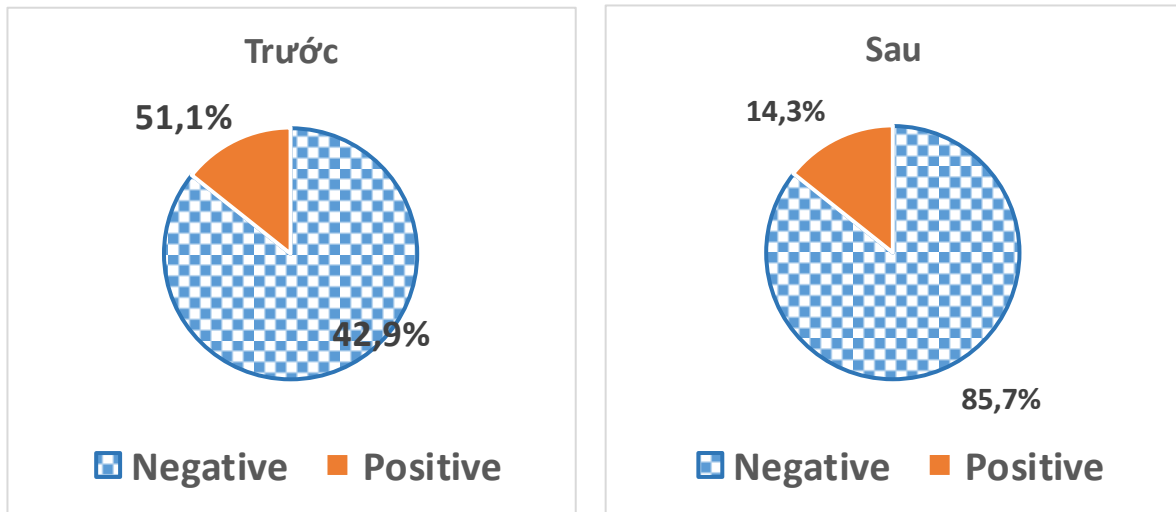
**Bảng 6. Mối tương quan giữa cyK hoặc cyL và các đặc điểm của BN**

Đặc điểm	Chuỗi nhẹ (CyK hoặc CyL)		P
	CyK <sup>+</sup> /CyL <sup>-</sup> (N=10)	CyL <sup>+</sup> /CyK <sup>-</sup> (N=4)	
Tiểu cầu (k/uL)	205,6±20,0	166±15,0	<b>0,044</b>

**Nhận xét:** Nhóm BN có biểu hiện CyK dương tính có số lượng tiểu cầu tại thời điểm chẩn đoán cao hơn nhóm có biểu hiện âm tính (p = 0,044).

### 3.3. Đáp ứng điều trị

**Biểu đồ 3: Tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng PR và VGPR trước và sau ghép**



**Biểu đồ 4: Tỷ lệ MRD trước và sau ghép**

**Nhận xét:** Tỷ lệ BN đạt được đáp ứng VGPR tăng từ 21,4% ở thời điểm trước ghép lên 50% sau ghép (Biểu đồ 3). Và tỷ lệ bệnh nhân đạt MRD âm sau tự ghép tăng lên đáng kể từ 42,9% lên 85,7% (Biểu đồ 4).

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm bệnh nhân trước điều trị

Hầu hết bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu trên lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán với các triệu chứng thường gặp như hoa mắt, chóng mặt, mệt mỏi,... (100%). Theo sau là triệu chứng đau xương chiếm tỷ lệ 92,9%. Các triệu chứng khác có thể gặp trên lâm sàng như u tương bào, gãy xương.

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân khi được chẩn đoán đa u tủy là 55,9 tương tự nghiên cứu của tác giả Nguyễn Phương Liên tại BVTMHH cho thấy tuổi mắc bệnh trung bình là 57 tuổi nhưng lại thấp hơn so với nghiên cứu của nước ngoài như theo Kazandjian và cộng sự thì độ tuổi này dao động trong khoảng 66 – 70 và tại Hoa Kỳ theo nghiên cứu Landgren công bố vào năm

2021 thì độ tuổi bệnh nhân trung bình lúc chẩn đoán là 69 [6][7][10].

Vì bệnh hay gặp trên những người lớn tuổi nên thường có bệnh nền đi kèm. Trong khảo sát này, có 57,1% bệnh nhân tiến hành điều trị tự ghép có ít nhất 1 bệnh lí nền trước. Trên thế giới đã đưa ra qui chuẩn chung về tự ghép trong bệnh lí đa u tủy là đối tượng < 65 tuổi là tốt nhất nhưng vẫn có các trường hợp ngoại lệ > 65 với độ tuổi lên đến 72 hay 75 tuổi [1]. Trong nghiên cứu này cũng gặp phải những bệnh nhân tự ghép với độ tuổi ≥ 60 tuổi chiếm 28,6%. Số bệnh nhân tiến hành ghép hầu như được xếp vào giai đoạn II – III theo R-ISS chiếm 78,6% cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Verónica González-Calle là 68% [5].

##### Đánh giá chẩn đoán và điều trị

Tương tự như nhiều nghiên cứu trên thế giới và nghiên cứu gần đây nhất ở Việt Nam của tác giả Nghiêm Lý Thanh Thảo, kiểu hình gặp hầu hết trên bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán qua khảo sát là CD45<sup>-</sup>CD19<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> chiếm 92,6% [9].

Bên cạnh kiểu hình miễn dịch có những dấu ấn tế bào mang vai trò chẩn đoán thì còn có những dấu ấn mang tính chất tiên lượng cao.

Nghiên cứu của tác giả Philippe Moreau trên 86 bệnh nhân cũng nhận thấy kiểu hình miễn dịch không biểu hiện CD27 trên tương bào bệnh nhân đa u tủy làm rút ngắn thời gian sống còn chung [8]. Cho thấy CD27 dương tính là một dấu ấn thuận lợi ở bệnh nhân đa u tủy. Ở khảo sát này, ghi nhận được bệnh nhân mới chẩn đoán có canxi máu ở nhóm CD27 âm tính cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,045$ ) so với nhóm CD27 dương tính. Điều này xuất hiện tương tự trong nghiên cứu của tác giả Bin Chu trên 165 bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán và nhận thấy nhóm CD27 âm tính có tỷ lệ tương bào trên tủy đồ, B2M, canxi, giai đoạn III theo ISS cao hơn so với nhóm CD27 dương tính. Theo dõi lâu dài, tác giả này cũng nhận thấy nhóm CD27 âm tính có tỷ lệ đáp ứng chung sau 4 đợt hóa trị, PFS và OS thấp hơn so với nhóm CD27 dương tính [8].

Với CD28, tác giả Nelly Robillard khi nghiên cứu trên 116 bệnh nhân đa u tủy cũng đã cho ra kết luận: sự hiện diện của CD28 liên quan đến sự lan rộng của khối u

và thất bại với điều trị [12]. Nhiều nghiên cứu khác cũng đưa ra kết luận rằng biểu hiện CD28 trong MM tương quan đáng kể với tiên lượng xấu và sự tiến triển của bệnh [2]. Nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận được mối tương quan của CD28 với những đặc điểm khác của bệnh.

Ở khảo sát chúng tôi ghi nhận được B2M ở nhóm CD117 âm tính cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,03$ ) so với nhóm CD117 dương tính. Một số tác giả trên thế giới cũng tìm thấy mối quan hệ giữa biểu hiện CD117 với nồng độ B2M máu tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Cụ thể, khi nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán, tác giả Fundan Ceran và tác giả Regis Bataille đều cho kết quả nhóm có CD117 âm tính có nồng độ B2M cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có CD117 dương tính và gợi ý CD117 dương tính mang tiên lượng tốt [4].

Hầu hết bệnh nhân đạt được đáp ứng từ PR trở lên sau điều trị 4 chu kỳ VCD, thỏa tiêu chuẩn bệnh nhân được tiến hành ASCT tại BV.TMHH. Sau ASCT đa số BN đạt được đáp ứng sâu hơn về mặt xét nghiệm máu và nước tiểu. Cụ thể là trước ghép tỷ lệ bệnh nhân đạt được VGPR và PR lần lượt là 21,4% và 78,6%. Sau ghép con số này là 50% cho VGPR và PR.

Bên cạnh đó, chúng tôi cũng tiến hành đánh giá đáp ứng sau 4 chu kỳ VCD trên bệnh nhân MM bằng MFC xem xét sự tồn lưu còn lại của những tế bào ác tính (MRD)



và ghi nhận được trước khi tiến hành ASCT tỷ lệ bệnh nhân đạt được MRD âm tính < 50% (42,9%) và dương tính chiếm tỷ lệ cao hơn (59,1%). Tuy nhiên, sau khi trải qua điều trị ASCT, BN đạt được MRD âm tính tăng lên đáng kể chiếm 85,7% và giảm tỷ lệ MRD dương tính còn 14,3%. Điều tương tự này cũng đã được công bố trong nghiên cứu của Rawstron và cộng sự trên 1114 bệnh nhân MM mới chẩn đoán. Điều trị tấn công ban đầu cho các BN này là phác đồ CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone) (n = 556) và CTD (cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone) (n = 555) từ 4 – 6 chu kỳ cho đến khi đạt được đáp ứng tối đa và tiến hành ASCT sau đó. Tỷ lệ đạt đáp ứng MRD âm tính đánh giá bằng MFC sau khi hoàn tất điều trị tấn công CVAD và CTD lần lượt là 13% và 25%. Sau khi BN được tiến hành tự ghép thì tỷ lệ MRD âm tính đạt được trên nhóm điều trị CVAD và VTD lần lượt là 54% và 71% với  $p < 0,001$ . Ngoài ra, nghiên cứu này còn đưa ra kết luận rằng trên những BN có MRD âm tính sau tự ghép cho giá trị tiên đoán cao về kết cục thuận lợi của BN (PFS,  $P < 0,001$ ; OS,  $P < 0,0183$ ) [11].

## V. KẾT LUẬN

Đánh giá MRD trên bệnh nhân MM sau ASCT bằng MFC cho thấy MRD ở BN có ghép tốt hơn không ghép. Bên cạnh đó, MFC còn cung cấp các dấu ấn có vai trò tiên lượng

trong MM mới chẩn đoán giúp định hướng cho quá trình điều trị.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và công nghệ TP. Hồ Chí Minh, Sở Khoa học và Công nghệ TP. Hồ Chí Minh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M.** Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019;9(4):44.
2. **Bahlis, N. J., King, A. M., Kolonias, D., Carlson, L. M., Liu, H. Y., Hussein, M. A.,... Lee, K. P.** (2007). CD28-mediated regulation of multiple myeloma cell proliferation and survival. *Blood*, 109(11), 5002–5010.
3. **Charalampous, C., & Kourelis, T.** (2022). Minimal Residual Disease Assessment in Multiple Myeloma Patients: Minimal Disease With Maximal Implications. *Frontiers in Oncology*.
4. **Ceran F., Falay M., Dağdaş S., et al.** (2017), "The Assessment of CD56 and CD117 Expressions at the Time of the Diagnosis in Multiple Myeloma Patients", *Turk J Haematol*, 34 (3), 226-232.
5. **González-Calle V, Slack A, Keane N, Luft S, Pearce KE, Ketterling RP, Jain T, Chirackal S, Reeder C, Mikhael J, Noel P, Mayo A, Adams RH, Ahmann G, Braggio E, Stewart AK, Bergsagel PL, Van Wier SA, Fonseca R.** Evaluation of Revised

- International Staging System (R-ISS) for transplant-eligible multiple myeloma patients. *Ann Hematol.* 2018 Aug;97(8):1453-1462.
6. **Kazandjian, Dickran.** "Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy." *Seminars in oncology* vol. 43,6 (2016): 676-681.
  7. **Landgren, Ola, and Dickran Kazandjian.** "Diagnosed with myeloma before age 40." *Blood* vol. 138,25 (2021): 2601-2602.
  8. **Moreau P, Robillard N, Jégo G, et al,** (2006), "Lack of CD27 in myeloma delineates different presentation and outcome", *Br J Haematol*, 132 (2), pp. 168-170.
  9. **Nghiêm Lý Thanh Thảo** (2020). Khảo sát bệnh tồn lưu tối thiểu trên bệnh nhân đa u tủy bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy tại bệnh viện Chợ Rẫy. Luận Văn Tốt Nghiệp Nội Trú, Đại học Y Dược TP. HCM.
  10. **Nguyễn Phương Liên, Nguyễn Thị Kim Yến,** (2017), "Phân biệt tương bào ác tính và lành tính bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy tại bệnh viện truyền máu huyết học", *Y học thực hành*, 894, tr. 122-127.
  11. **Rawstron, A. C., Child, J. A., de Tute, R. M., Davies, F. E., Gregory, W. M., Bell, S. E., ... Owen, R. G.** (2013). Minimal Residual Disease Assessed by Multiparameter Flow Cytometry in Multiple Myeloma: Impact on Outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. *Journal of Clinical Oncology*, 31(20), 2540–2547.
  12. **Robillard N, Jégo G, Pellat-Deceunynck C, Pineau D, et al,** (1998), "CD28, a marker associated with tumoral expansion in multiple myeloma", *Clin Cancer Res*, 4 (6), pp. 1521-1526. status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019;9(4):44.
  13. **Zatopkova M, Jelinek T, Bezdekova R, Burgos L, Simicek M, Sevcikova T, Paiva B, Hajek R.** Current applications of multiparameter flow cytometry in plasma cell disorders. *Blood Cancer J.* 2017 Oct 20;7(10):e617.