

PHẦN IV. TẾ BÀO GỐC

KẾT QUẢ TẠO NGUỒN VÀ ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC TỪ MÁU DÂY RỖN
TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN 2012-2021Nguyễn Bá Khanh¹, Trần Ngọc Quế¹, Lê Xuân Thịnh¹
Vũ Thu Huyền¹, Bạch Quốc Khánh¹

TÓM TẮT

Máu dây rốn đang trở thành một trong những nguồn tế bào gốc tạo máu hiệu quả tại Viện Huyết học-Truyền máu TW. **Mục tiêu:** Mô tả kết quả tạo nguồn và ứng dụng tế bào gốc từ máu dây rốn tại Viện Huyết học – Truyền máu TW trong giai đoạn 2012-2021. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả và theo dõi dọc **Đối tượng:** 5433 đơn vị máu dây rốn được lưu giữ và 40 trường hợp bệnh nhân được ghép từ nguồn này. **Kết quả:** Qua 10 năm triển khai có 5433 đơn vị máu dây rốn gồm cả cộng đồng và dịch vụ được lưu trữ, số lượng mẫu tăng nhanh vào những năm 2014-2016, chậm lại từ năm 2019; số lượng tế bào CD34 của mẫu máu dây rốn trung bình lên tới $48,1 \times 10^5$ tế bào/túi, tế bào có nhân lên tới $132,6 \times 10^7$ tế bào/đơn vị. Có 40 ca được ghép trong đó 35 ca từ máu dây rốn cộng đồng và 05 ca từ máu dây rốn dịch vụ; tỷ lệ ghép thành công ổn định là 17/40 ca, quay lại trạng thái cũ là 04/40 ca và tử vong 17/40 ca; nhóm ghép điều trị lơ xê mi cấp chiếm tỷ lệ cao nhất; Một số hình thức kết hợp thành công giữa máu

dây rốn và các nguồn khác như haplotype (03 ca), dịch tủy xương (01 ca), 02 đơn vị máu dây rốn (01 ca). **Kết luận:** Các kết quả bước đầu cho thấy tế bào gốc từ máu dây rốn rất phù hợp và có hiệu quả trong ứng dụng ghép, cần tiếp tục mở rộng ứng dụng và phát triển.

Từ khóa: tế bào gốc máu dây rốn, máu dây rốn cộng đồng, máu dây rốn dịch vụ, tế bào CD34+.

SUMMARY

RESULTS OF CREATION
AND APPLICATION OF CORD BLOOD
STEM CELL AT NATIONAL
INSTITUTE OF HEMATOLOGY
AND BLOOD TRANSFUSION
FROM 2012-2021

Cord blood has become one of the effective stem cell sources at NIHBT. **Objective:** to describe the result of creation and application of cord blood stem cell at NIHBT in 2012-2021. **Method:** longitudinal descriptive study. **Subjects:** 5433 cord blood units and 40 transplantation patients. **Results:** After 10 years, there were 5433 stored cord blood units including public and private aspects at NIHBT. The number of units rose quickly during 2014-2016 and slowly since 2019, the mean CD34+ cell in each unit was 48.1×10^5 , total nucleated cell was 132.6×10^7 . There were 40 transplantation cases including 35 cases using

¹Viện Huyết học – Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Bá Khanh

SĐT: 0986.933.755

Email: khanhhtm@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2022

Ngày duyệt bài: 06/9/2022

public cord blood and 05 cases using private cord blood. The rate of successful transplantation was 17/40, back to original status was 04/40, mortality was 17/40. Acute leukemia was the most common group. There were some successful combination of stem cell sources including: haplotype (3 cases), bone marrow (01 case), double cord blood units (01 case). **Conclusion:** initial results have showed that cord blood stem cell is very appropriate and effective in transplantation and needed to be widely applied and developed.

Keywords: cord blood, stem cell, public, private, CD34.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu dây rốn là một trong những nguồn tế bào gốc tạo máu phổ biến hiện nay. Mặc dù được phát hiện và ứng dụng sau so với các nguồn máu ngoại vi, dịch tủy xương, tuy nhiên số lượng các ca ghép từ máu dây rốn trên thế giới đã và đang ngày một tăng cao. Các cơ sở trên thế giới đã đưa ra một số phương án ứng dụng máu dây rốn như ghép đơn độc 1 đơn vị, kết hợp 2 đơn vị, kết hợp máu dây rốn và các nguồn khác với kết quả khả quan. Viện Huyết học - Truyền máu TW từ 2012 đã triển khai tạo nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn, trong đó đặc biệt từ 2014 đã xây dựng ngân hàng máu dây rốn cộng đồng [1]. Đến nay, số lượng đơn vị tế bào gốc từ máu dây rốn lưu trữ trong ngân hàng đạt hơn 5000 và đây là cơ sở quan trọng cho việc triển khai ứng dụng ghép lâm sàng điều trị một số bệnh lý cơ quan tạo máu, miễn dịch. Việc tổng kết các hoạt động tạo nguồn và ứng dụng ghép từ máu dây rốn có ý nghĩa rất quan trọng, giúp nhận định được những ưu nhược điểm của quá trình hoạt động và đề ra những giải pháp giúp cải thiện chất lượng trong giai đoạn sau. Vì vậy, chúng tôi tiến

hành nghiên cứu với mục tiêu: “Mô tả kết quả tạo nguồn và ứng dụng tế bào gốc từ máu dây rốn tại Viện Huyết học – Truyền máu TW trong giai đoạn 2012-2021”.

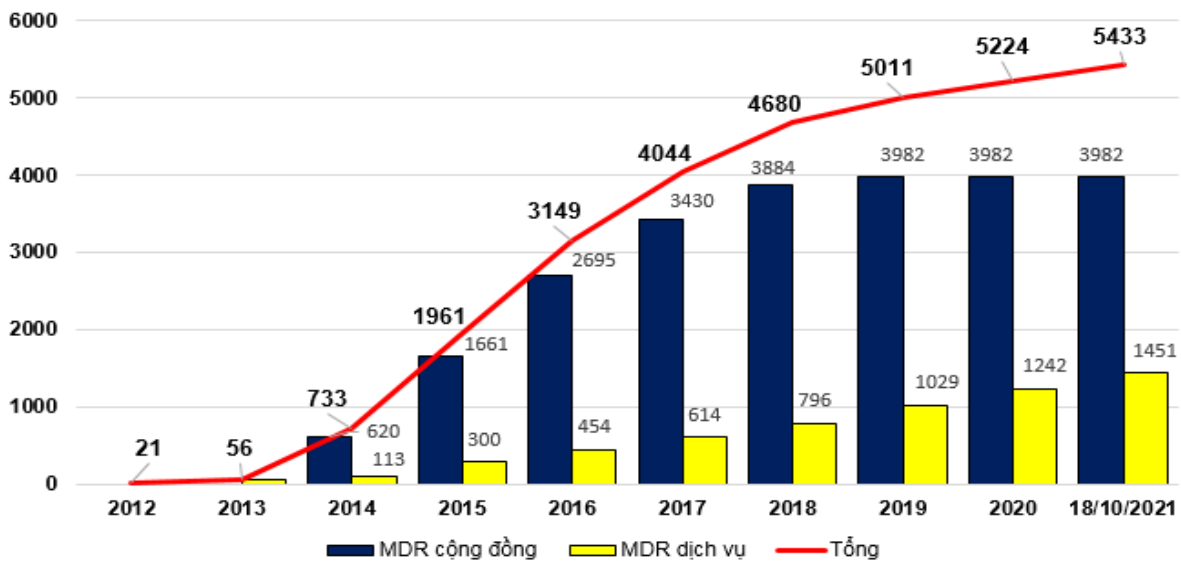
II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

5433 đơn vị máu dây rốn được thu thập, xử lý, xét nghiệm, lưu trữ và cấp phát tại Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học – Truyền máu TW và 40 bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn cộng đồng và các khối tế bào gốc dùng để ghép tương ứng.

Thiết kế nghiên cứu: mô tả và theo dõi dọc, thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2012 đến tháng 10/2021. Các thông số nghiên cứu gồm kết quả thu thập máu dây rốn qua các năm, kết quả xử lý máu dây rốn qua các năm, phân nhóm lưu trữ dịch vụ và cộng đồng, chất lượng tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng và dịch vụ qua các năm: số lượng tế bào có nhân, CD34, kết quả ứng dụng: số bệnh nhân đã ứng dụng ghép từ cộng đồng, ghép từ nguồn dịch vụ, các nhóm bệnh đã ứng dụng, tỷ lệ sống, tử vong, trở về trạng thái cũ/tái phát theo từng nhóm.

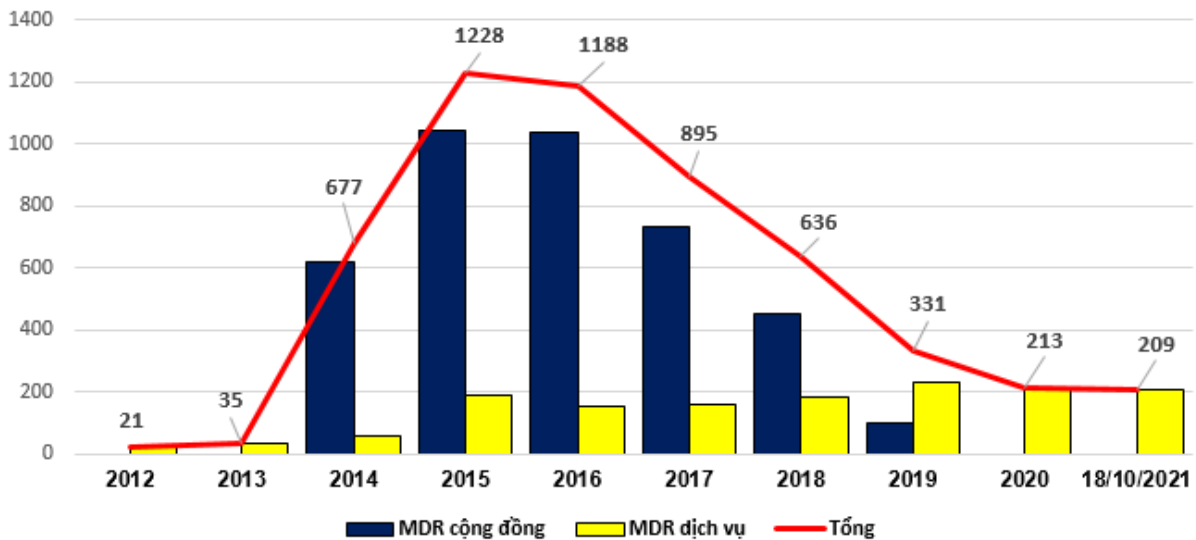
Các bước tiến hành nghiên cứu: lựa chọn mẫu nghiên cứu gồm số lượng tế bào gốc máu dây rốn đã lưu trữ thành công và số lượng mẫu đã cấp phát để ứng dụng; thu thập số liệu: các thông tin chi tiết của mẫu máu dây rốn lưu giữ và ứng dụng, kết quả ứng dụng; phân tích, đánh giá: thống kê số lượng, tỷ lệ, thành phần mẫu lưu trữ, ứng dụng; báo cáo. Nội dung nghiên cứu gồm kết quả tạo nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn: số lượng cộng đồng mẫu dây rốn, số lượng tế bào có nhân, CD34 của mẫu máu dây rốn qua các năm, kết quả ứng dụng tế bào gốc máu dây rốn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1. Số lượng cộng dồn máu dây rốn dịch vụ và cộng đồng đạt tiêu chuẩn lưu trữ qua các năm

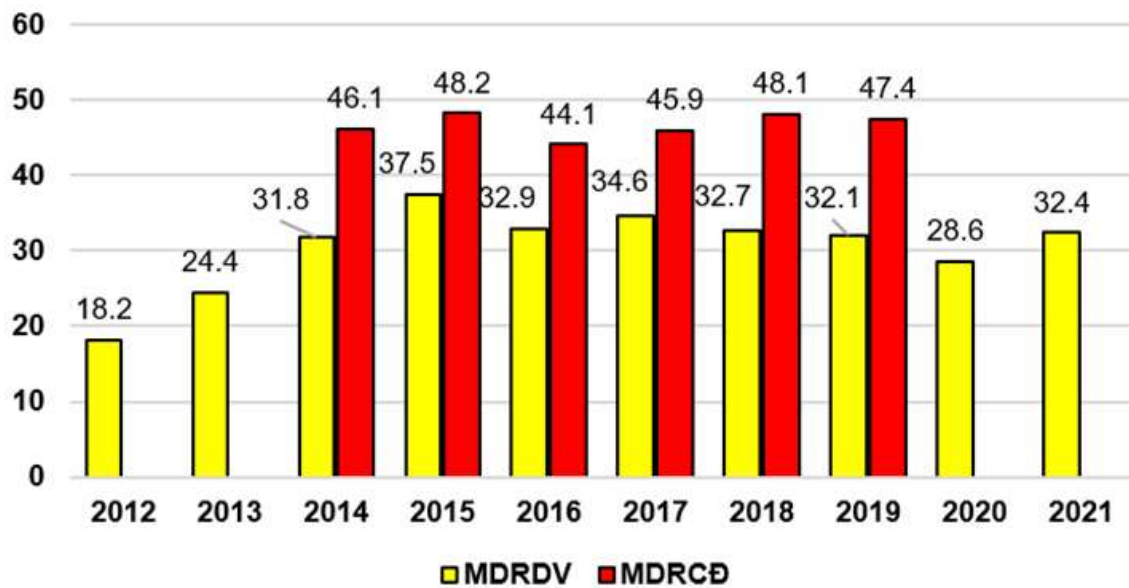
Nhận xét: Tổng lượng máu dây rốn lưu trữ tăng dần đều qua các năm, hiện tại có 5340 đơn vị máu dây rốn bao gồm cả máu dây rốn cộng đồng và dịch vụ.



Biểu đồ 2. Số lượng máu dây rốn dịch vụ và cộng đồng lưu trữ tại Ngân hàng Tế bào gốc theo thời gian

Nhận xét: Từ năm 2012 đến năm 2021, số lượng máu dây rốn lưu trữ hàng năm cao nhất là giai đoạn 2015-2016, những giai đoạn sau giảm dần tương ứng với giảm lượng lưu trữ máu dây rốn cộng đồng.

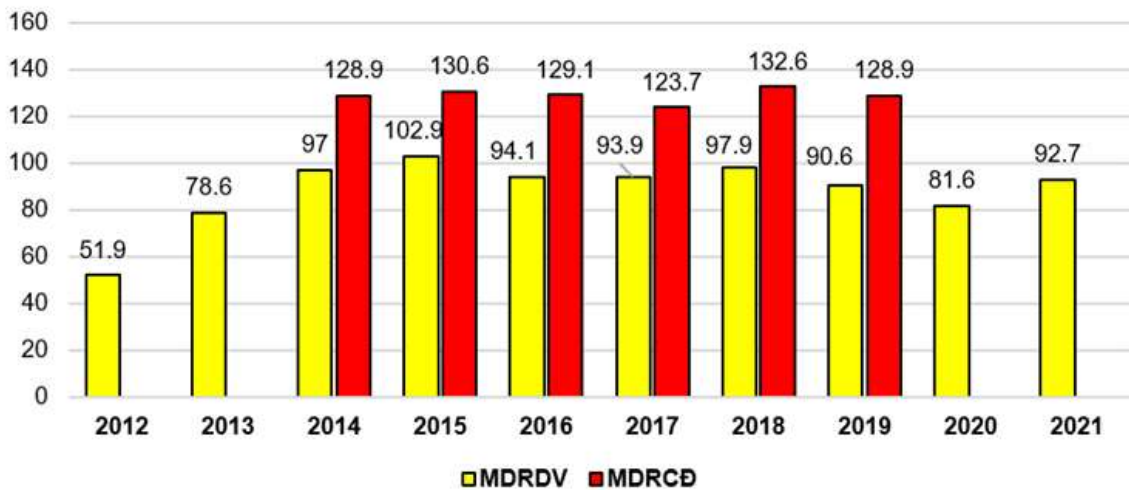
Số lượng tế bào CD34 trong túi TBG (10^5)



Biểu đồ 3. Số lượng tế bào CD34 của máu dây rốn dịch vụ và cộng đồng sau xử lý

Nhận xét: Số lượng tế bào CD34 trong máu dây rốn cộng đồng ổn định ở mức 44,1-48,1 (10^5 tế bào/đơn vị), trong khi tế bào CD34 trong máu dây rốn dịch vụ dao động ở mức 18,2-37,5 (10^5 tế bào/đơn vị).

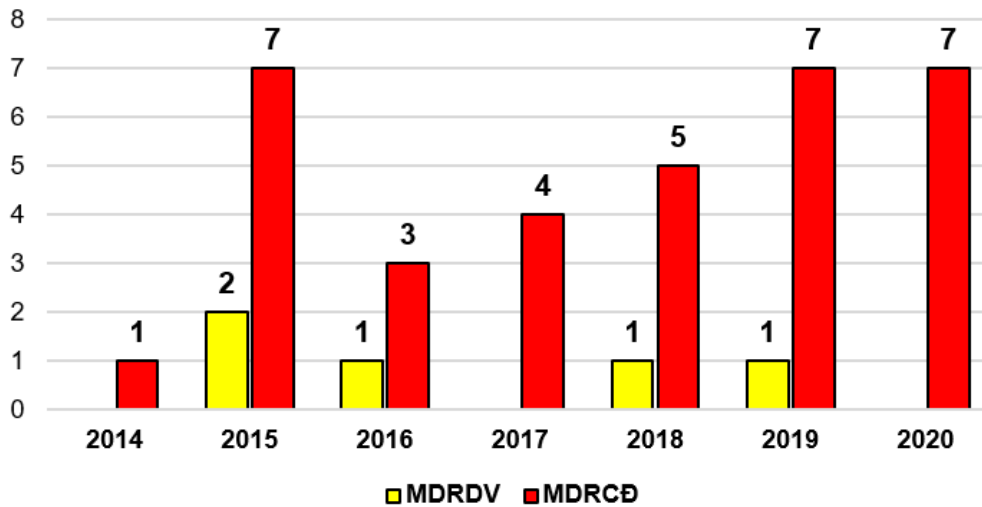
Tổng số tế bào có nhân trong túi TBG (10^7)



Biểu đồ 4. Số lượng tế bào có nhân của máu dây rốn dịch vụ và cộng đồng sau xử lý

Nhận xét: Số lượng tế bào có nhân trong túi TBG của máu dây rốn cộng đồng qua các năm dao động ở mức 123,7 - 132,6 (10^7 tế bào/đơn vị) trong khi đó số lượng tế bào có nhân của máu dây rốn dịch vụ là 51,9 - 102,9 (10^7 tế bào/đơn vị).

Số lượng ca ghép hàng năm



Biểu đồ 5. Số lượng mẫu tế bào gốc từ máu dây rốn dịch vụ, cộng đồng đã ứng dụng ghép

Nhận xét: Từ năm 2014 khi triển khai máu dây rốn cộng đồng đã bắt đầu tiến hành ghép, số ca ghép từ máu dây rốn cộng đồng nhiều nhất vào những năm 2015, 2019 và 2020 với 7 ca/năm. Máu dây rốn dịch vụ ứng dụng được tổng cộng 05 ca vào các năm 2015, 2016, 2018 và 2019.

Bảng 1. Kết quả ứng dụng của các trường hợp ghép từ máu dây rốn

	MDR cộng đồng	MDR dịch vụ	Chung
Tổng số ca ghép	35	5	40
Số ca còn sống ổn định	14	3	17
Sống và quay về trạng thái cũ/tái phát	4	2	6
Tử vong	17	0	17

Nhận xét: Trong số 40 ca đã ứng dụng ghép, có 17 ca (42,5%) hiện tại sống ổn định, 17 ca đã tử vong do thải ghép hoặc biến chứng, còn lại 6 ca quay về trạng thái cũ.

Bảng 2. Kết quả ứng dụng của các nhóm bệnh ghép từ máu dây rốn

	Lơ xê mi cấp	Suy tủy xương	Thalassemia	Rối loạn miễn dịch	Rối loạn sinh tủy
Tổng số	24	5	7	1	3
Còn sống ổn định	11	3	2	1	0
Sống và quay về trạng thái cũ/tái phát	1	0	4	0	1
Tử vong	12	2	1	0	2

Nhận xét: Nhóm bệnh được ứng dụng nhiều nhất là nhóm lơ xê mi cấp với 24 ca được ghép, trong đó có 11 ca thành công (45,8%), các nhóm bệnh còn lại được ứng dụng từ 1-7 trường hợp.

Bảng 3. Kết quả ứng dụng của các hình thức ghép liên quan đến máu dây rốn

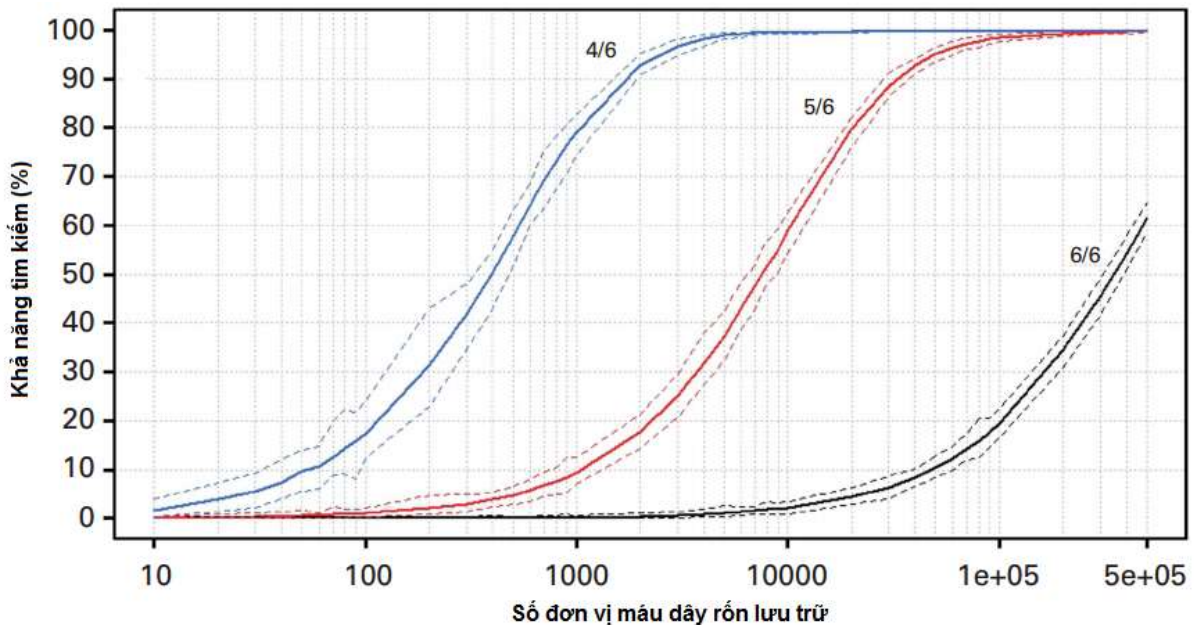
	1 máu dây rốn	2 máu dây rốn	Haplo + MDR	Tủy xương + MDR
Tổng số	35	1	3	1
Còn sống ổn định	12	1	3	1
Sống và quay về trạng thái cũ	6	0	0	0
Tử vong	17	0	0	0

Nhận xét: Đa số các trường hợp được ghép từ 01 đơn vị máu dây rốn với tỷ lệ thành công là 12/35 (34,3%), ngoài ra còn có các hình thức ứng dụng kết hợp như ghép 2 đơn vị máu dây rốn, ghép kết hợp haplotype hoặc dịch tủy xương và đều là những ca thành công (tổng cộng 5 trường hợp)

IV. BÀN LUẬN

Máu dây rốn là nguồn tế bào gốc thay thế phù hợp ứng dụng tại Việt Nam. Từ năm 2012, Ngân hàng Tế bào gốc đã bắt đầu triển khai hoạt động lưu giữ tế bào gốc từ máu dây rốn theo hình thức dịch vụ và đến năm 2014 bắt đầu lưu trữ máu dây rốn cộng đồng. Với các hình thức triển khai trên, số lượng tế bào gốc từ máu dây rốn tăng lên nhanh chóng từ 21 mẫu vào năm 2012 lên đến 5433 mẫu tế bào gốc vào tháng 10 năm 2021 (biểu đồ 1). Tốc độ tăng trưởng nhanh của mẫu lưu trữ chủ yếu liên quan đến máu dây rốn cộng đồng, nhằm tăng nhanh lượng mẫu để có thể tìm kiếm và ứng dụng càng nhanh càng tốt, đáp ứng được nhu cầu cấp thiết của các bệnh nhân đang cần tế bào gốc để ghép. Những năm mới bắt đầu triển khai là giai đoạn tăng mạnh nhất với trên 1000 mẫu/năm vào năm 2015, 2016 (biểu đồ 2). Ở những giai đoạn

sau, số lượng mẫu giảm dần và dừng lại ở năm 2019 khi đã đạt số lượng tối ưu (biểu đồ 2). Các nghiên cứu trên thế giới đều nhận thấy cỡ mẫu của một ngân hàng máu dây rốn cộng đồng liên quan đến khả năng tìm kiếm và ứng dụng tương ứng. Theo đó, cỡ mẫu 3000-4000 mẫu là phù hợp để có thể tìm kiếm được >90% số trường hợp cần tìm kiếm với khả năng hòa hợp HLA giữa bệnh nhân và người hiến tối thiểu 4/6 locus (HLA-A, -B, -DRB1) (biểu đồ 6) [2]. Theo nghiên cứu thực tế tại Ngân hàng Tế bào gốc, với cỡ mẫu 3844 đơn vị tế bào gốc máu dây rốn cộng đồng thì khả năng tìm kiếm lên tới 100% [3]. Do đó, hoạt động lưu trữ máu dây rốn cộng đồng có thể giảm bớt để tránh tăng chi phí và tiếp tục phát triển hoạt động lưu trữ máu dây rốn dịch vụ để duy trì Ngân hàng (biểu đồ 2).



Biểu đồ 6. Cơ mẫu và khả năng tìm kiếm theo tiêu chuẩn hòa hợp 3 locus HLA-A, HLA-B và HLA-DRB1 [2]

Chất lượng tế bào gốc của các đơn vị máu dây rốn cộng đồng có thể ghép cho bệnh nhân trung bình 44-48 kg theo liều CD34 ($\geq 1 \times 10^5$ tế bào/kg), hoặc 60-66 kg theo liều tế bào có nhân ($\geq 2 \times 10^7$ tế bào/kg) (biểu đồ 3,4). Chất lượng của máu dây rốn lưu giữ dịch vụ có xu hướng thấp hơn so với máu dây rốn cộng đồng (biểu đồ 3,4). Điều này là do máu dây rốn cộng đồng được chọn lọc về mặt chất lượng qua nhiều bước trong quá trình thu thập, xử lý, bảo quản, trong khi máu dây rốn dịch vụ hầu hết được lưu trữ nếu không có bất thường đặc biệt. Tuy nhiên nhờ các cải thiện về quy trình tạo nguồn tế bào gốc, liều tế bào đã được nâng cao, với cân nặng trung bình cho bệnh nhân ứng dụng ghép đạt 28-37 kg theo liều CD34 hoặc 40-51 kg theo liều tế bào có nhân (biểu đồ 3,4). Trên thực tế, có 05 trường hợp đã ứng dụng

ghép bằng nguồn máu dây rốn dịch vụ và đạt thành công 3/5 ca (bảng 1). Theo nghiên cứu tại Thụy Sĩ và Mỹ (2013), 68-72% mẫu máu dây rốn có số lượng tế bào tế bào có nhân $< 125 \times 10^7$ tế bào, thấp hơn so với các mẫu tế bào gốc tại Ngân hàng Tế bào gốc [4]. Chính vì vậy, Ngân hàng Tế bào gốc có thể chỉ cần sử dụng 01 mẫu là đủ liều trong khi nhiều nơi trên thế giới phải sử dụng 02 mẫu cùng lúc.

Từ năm 2014 sau khi triển khai ngân hàng tế bào gốc máu dây rốn cộng đồng, đã có 40 trường hợp được cấp phát tế bào gốc và ghép từ nguồn này. Số lượng ca ghép còn khiêm tốn so với lượng mẫu đang lưu trữ (1,03%) có thể là do đây là nguồn tế bào gốc mới và việc chỉ định ứng dụng còn chưa nhiều. Tỷ lệ thành công khi ứng dụng là 17/40 ca (42,5%), các trường hợp còn lại từ

vong hoặc không mọc ghép và trở về trạng thái cũ (bảng 1). Tỷ lệ số bệnh nhân tử vong hoặc trở về trạng thái cũ do thải ghép khá cao (23/40 ca). Điều này là do tế bào gốc từ máu dây rốn có số lượng khá thấp, tính sinh miễn dịch còn non yếu, do đó thời gian mọc ghép chậm và dễ bị thải ghép hơn so với các nguồn khác. Đây là một trong những nhược điểm cần khắc phục của nguồn này và cũng là hạn chế so với một số nguồn tế bào gốc khác từ người hiến trưởng thành. Nhóm bệnh được ghép tương đối đa dạng, trong đó số lượng nhiều nhất là nhóm lơ xê mi cấp với 24 ca, ngoài ra còn các trường hợp bệnh lành tính và ác tính khác như suy tủy xương, thalassemia, rối loạn sinh tủy và thậm chí có 1 ca rối loạn miễn dịch bẩm sinh (bảng 2). Theo EBMT (2019), nhóm các bệnh ác tính ghép tế bào gốc đồng loài nói chung, đặc biệt là lơ xê mi cấp, luôn chiếm tỷ lệ cao nhất, bao gồm cả ghép từ máu dây rốn [5]. Điều này hoàn toàn dễ hiểu vì đây thường là nhóm bệnh có nguy cơ tử vong cao cũng như nhu cầu ghép cấp thiết nhất.

Liều tế bào gốc của các đơn vị máu dây rốn cao nên 35/40 trường hợp ghép chỉ cần sử dụng 01 đơn vị máu dây rốn là đủ (bảng 3). Bên cạnh đó, Viện Huyết học – Truyền máu TW cũng tiến hành một số các hình thức ghép như kết hợp 2 đơn vị máu dây rốn cho bệnh nhân có cân nặng lớn, ghép kết hợp với tế bào gốc từ người hiến haplotype hoặc từ dịch tủy xương. Những kỹ thuật này đã được nhiều nơi trên thế giới áp dụng từ khi triển khai nguồn tế bào gốc máu dây rốn và cho thấy hiệu quả tốt [6],[7],[8]. Cơ sở của các

kiểu kết hợp này là để hạn chế nhược điểm của máu dây rốn do liều thấp, dẫn đến mọc ghép chậm và nguy cơ nhiễm trùng. Qua tổng kết cho thấy các hình thức ghép này đều thành công và chưa có bệnh nhân nào tái phát hoặc tử vong. Những thành công bước đầu sẽ giúp cho việc ứng dụng tế bào gốc từ máu dây rốn càng thêm rộng rãi và hiệu quả trong tương lai.

V. KẾT LUẬN

Kết quả triển khai ngân hàng tế bào gốc máu dây rốn trong 10 năm từ 2012-2021 đã cho thấy những kết luận sau:

– Đã có 5433 đơn vị tế bào gốc từ máu dây rốn được lưu trữ, trong đó lưu trữ cộng đồng là 3982 đơn vị bắt đầu từ 2014, đạt đỉnh từ năm 2019 và dừng bổ sung từ 2020; còn máu dây rốn dịch vụ tiếp tục lưu giữ đều qua các năm với số lượng tổng là 1451 đơn vị.

– Các đơn vị tế bào gốc máu dây rốn có thể ứng dụng ghép cho bệnh nhân người lớn với cân nặng trung bình lên tới 66 kg.

– Đã ứng dụng ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cho 40 trường hợp bệnh nhân mắc các bệnh máu ác tính và mạn tính, bao gồm 35 ca ghép từ máu dây rốn cộng đồng và 05 ca ghép từ máu dây rốn dịch vụ. Tỷ lệ bệnh nhân thành công và ổn định lâu dài sau ghép là 17/40 ca (42,5%), số ca còn sống nhưng thải ghép về trạng thái cũ là 4/40 ca, còn lại 17/40 ca tử vong. Một số ca ghép 2 đơn vị máu dây rốn hoặc kết hợp với các nguồn tế bào gốc khác như haplotype, dịch tủy xương đều đem lại hiệu quả tốt.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần tiếp tục thúc đẩy hoạt động ghép tế bào gốc từ máu dây rốn, đồng thời mở rộng nghiên cứu và ứng dụng tế bào gốc từ máu dây rốn với các hình thức kết hợp khác nhau để thấy rõ hơn hiệu quả của nguồn tế bào gốc này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Ngọc Quế, Nguyễn Bá Khanh, Lê Xuân Thịnh và cộng sự** (2015). Thành công bước đầu trong xây dựng ngân hàng tế bào gốc máu dây rốn cộng đồng ở Việt Nam. *Y học Việt Nam*, tập 429, 338-44.
2. **EY Song, JY Huh, SY Kim, et al.** (2014). Estimation of size of cord blood inventory based on high-resolution typing of HLAs. *Bone Marrow Transplantation*, 49, 977-9.
3. **Nguyễn Bá Khanh, Trần Ngọc Quế, Nguyễn Thị Hoàng Đức và cộng sự** (2019). Nghiên cứu khả năng tìm kiếm nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng cho bệnh nhân lơ xê mi cấp có chỉ định ghép tại Viện Huyết Học – Truyền Máu Tw (2015 – 2018). *Y học Việt Nam*, tập 477, 100-8.
4. **Thomas Bart, Michael Boo, Snejana Balabanova, et al.** (2013). Impact of Selection of Cord Blood Units from the United States and Swiss Registries on the Cost of Banking Operations. *Transfus Med Hemother*, 40, 14-20.
5. **Jakob R. Passweg, Helen Baldomero, Grzegorz W. Basak, et al.** (2019). The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplantation*, 54, 1575-85.
6. **Koen van Besien, Andrew Artz, Richard E. Champlin, et al.** (2019). Haploidentical vs haplo-cord transplant in adults under 60 years receiving fludarabine and melphalan conditioning. *Blood advances*, 3, 1858-67.
7. **Anastasia Sideri, Nikolaos Neokleous, Philippe Brunet De La Grange, et al.** (2011). An overview of the progress on double umbilical cord blood transplantation. *haematologica*, 96(8), 1213-20.
8. **Sandeep Soni, Farid Boulad, Morton J Cowan, et al.** (2014). Combined umbilical cord blood and bone marrow from HLA-identical sibling donors for hematopoietic stem cell transplantation in children with hemoglobinopathies. *Pediatr Blood Cancer*, 61, 1690-4.