

MỘT SỐ ẢNH HƯỞNG TRÊN CHỨC NĂNG THẤT TRÁI Ở CÁC BỆNH NHÂN GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH MÁU ÁC TÍNH

Mã Thị Thu Hiền^{1,✉}, Đỗ Kim Bằng², Nguyễn Tuấn Tùng²

¹Bệnh viện đa khoa tỉnh Lào Cai

²Bệnh viện Bạch Mai

Hiện nay ung thư và các bệnh máu ác tính đang có xu hướng ngày càng gia tăng. Sự ra đời của phương pháp điều trị ghép tế bào gốc tạo máu cùng với sự phát triển của hóa trị liệu đã mang lại cơ hội sống cho nhiều bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính nhưng đồng thời cũng làm gia tăng gánh nặng bệnh tật do tác dụng phụ của hóa trị liệu trong đó có bệnh lý tim mạch. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp siêu âm tim 2D nhằm đánh giá chức năng thất trái ở các bệnh nhân này. Kết quả cho thấy, phân số tổng máu thất trái và sức căng cơ tim toàn bộ theo chiều dọc giảm ở thời điểm sau ghép tế bào gốc 1 tháng (khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$) và có sự hồi phục ở thời điểm sau ghép TBG 3 tháng. Vận tốc sóng E, tỷ lệ E/A, và vận tốc sóng e' bên giảm sau ghép 1 tháng (khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$).

Từ khóa: ghép tế bào gốc tạo máu, siêu âm tim 2-D, đánh dấu mô cơ tim, nhiễm độc cơ tim.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay ung thư và các bệnh máu ác tính đang có xu hướng ngày càng gia tăng không chỉ ở nước ta mà còn trên toàn thế giới.¹ Sự ra đời của phương pháp điều trị ghép tế bào gốc (TBG) tạo máu cùng với sự phát triển của hóa trị liệu đã mang lại cơ hội sống cho nhiều bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính như lơ xê mi, đa u tủy xương, u lympho ác tính.² Tuy nhiên, cùng với việc tăng tỉ lệ sống sót và kéo dài thời gian sống thêm của các bệnh nhân này^{3, 4} thì gánh nặng bệnh tật do tác dụng phụ của hóa trị liệu trong đó có các bệnh lý tim mạch như suy tim, bệnh mạch vành, rối loạn nhịp tim... cũng đang mở ra một lĩnh vực mới đầy thách thức cho các bác sĩ lâm sàng. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng những bệnh nhân sau điều trị ghép tế bào gốc tạo máu có nguy cơ giảm thời gian sống kì vọng do nhiều yếu tố bao gồm bệnh tái phát, nhiễm

trùng, bệnh ghép chống chủ và các bệnh lý tim mạch.⁵ Siêu âm tim là phương pháp thăm dò không xâm nhập và có thể lặp lại nhiều lần được khuyến cáo trong thực hành lâm sàng cũng như trong nghiên cứu để đánh giá và theo dõi chức năng tim ở các bệnh nhân điều trị hóa chất. Tại Việt Nam, số lượng các nghiên cứu về biến chứng tim mạch trên các bệnh nhân bệnh máu ác tính được ghép tế bào gốc vẫn còn rất khiêm tốn. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: “Nhận xét một số ảnh hưởng trên chức năng thất trái ở các bệnh nhân được ghép tế bào gốc điều trị bệnh máu ác tính.”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Gồm 24 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh máu ác tính được điều trị ghép TBG tạo máu tại trung tâm Huyết học - Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai và Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ tháng 9/2019 – 8/2020.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh

Tác giả liên hệ: Mã Thị Thu Hiền

Bệnh viện đa khoa tỉnh Lào Cai

Email: dr.hienma@gmail.com

Ngày nhận: 15/03/2021

Ngày được chấp nhận: 12/04/2021

máu ác tính thuộc một trong 3 bệnh lý: Đa u tủy xương, U lympho không Hodgkin, Lơ xê mi cấp.

+ Có chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu và đồng ý tiến hành điều trị ghép TBG tạo máu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, theo dõi dọc, tiến cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện theo trình tự thời gian.

Thời gian, địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 7/2019 đến tháng 8/2020, tại trung tâm Huyết học - Truyền máu, Viện tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai và Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

Phương tiện: máy siêu âm doppler màu GE S70N sử dụng đầu dò 2D 3,5MHz, máy có đầy đủ chức năng thăm dò siêu âm như: siêu âm TM, siêu âm Doppler xung, siêu âm doppler liên tục và doppler mã hóa màu.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Khám lâm sàng, cận lâm sàng đầy đủ: chọn các bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn lựa chọn, không có tiêu chuẩn loại trừ vào nghiên cứu.

- Làm bệnh án nghiên cứu đầy đủ.

- Siêu âm tim lần 1 và ghi nhận các thông số siêu âm tại phòng siêu âm tim Viện tim mạch trước khi bệnh nhân được điều kiện hóa và truyền TBG tạo máu. (Thời điểm T0).

- Tiến hành các bước điều trị ghép TBG tạo máu theo quy trình tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương và trung tâm Huyết học - Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai.

- Sau khi được điều trị ghép TBG 1 tháng, bệnh nhân được ghi nhận các thông số siêu âm tim lần 2. (Thời điểm T1)

- Tiếp tục ghi nhận các thông số nghiên cứu tại thời điểm 3 tháng sau ghép. (Thời điểm T2)

- *Theo dõi lâm sàng:* triệu chứng cơ năng, nhịp tim, huyết áp, siêu âm tim thêm trong suốt thời gian nghiên cứu và ghi nhận các biến cố xuất hiện trong thời gian này.

Một số tiêu chuẩn đánh giá sử dụng trong nghiên cứu:

* Tiêu chuẩn đánh giá rối loạn chức năng tâm thu thất trái.

- Phân độ rối loạn chức năng tâm thu (CNTT) thất trái theo phân số tổng máu thất trái (LVEF) (%): Chức năng tâm thu thất trái giảm khi LVEF < 52% đối với nam, và < 54% đối với nữ theo khuyến cáo của hiệp hội Siêu âm tim Hoa Kỳ năm 2015.⁶

* Tiêu chuẩn đánh giá rối loạn chức năng tâm thu thất trái liên quan đến liệu pháp điều trị ung thư.^{6,7}

Theo đồng thuận của Hội Siêu âm Tim Hoa Kỳ (ASE) và Hội hình ảnh tim mạch học Châu Âu năm 2014, rối loạn CNTT thất trái liên quan đến liệu pháp điều trị ung thư được định nghĩa như là một tình trạng sụt giảm LVEF trên 10%, tới một giá trị thấp hơn giới hạn dưới của bình thường (dưới 52% ở nam và dưới 54% với nữ) trên siêu âm tim 2D.

* Tiêu chuẩn đánh giá sức căng cơ tim toàn bộ theo chiều dọc (GLS)

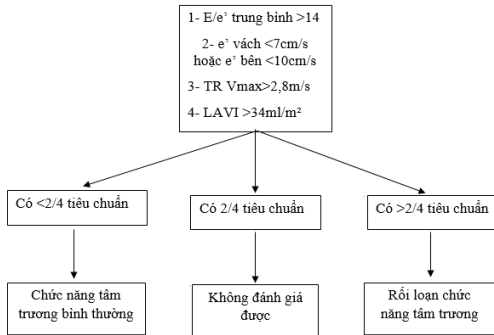
- GLS được coi là bất thường khi trị số tuyệt đối giảm dưới 18% (theo khuyến cáo của ASE 2015 cho dòng máy siêu âm tim GE).

- Sự sụt giảm tương đối của GLS trên 15% so với giá trị ban đầu được coi là bất thường và là dấu hiệu sớm của rối loạn chức năng thất trái.⁸

* Tiêu chuẩn đánh giá rối loạn chức năng tâm trương thất trái.

Đánh giá rối loạn chức năng tâm trương (CNTTr) trên siêu âm tim dựa theo khuyến cáo của ASE năm 2016 với sơ đồ tóm tắt như sau:

Hình 1: Sơ đồ đánh giá rối loạn chức năng tâm trương thất trái theo ASE 2016.



3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm stata 14.0, khác biệt

giữa các tỷ lệ sử dụng test Chi bình phương của Mc Nemar hoặc Fisher exact test; khác biệt giữa 2 biến định lượng được xác định bằng t-test độc lập nếu phân phối chuẩn hoặc signed-rank test nếu phân phối không chuẩn. Nếu so sánh 2 lần đo thì dùng t- test ghép cặp; các kiểm định có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

4. Đạo đức nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện, được cung cấp đầy đủ thông tin liên quan đến nghiên cứu, và được quyền rút lui khỏi nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào. Mọi thông tin và số liệu nghiên cứu được đảm bảo giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung

Trong thời gian từ tháng 9/2019 đến tháng 8/2020 chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 24 bệnh nhân ghép TBG tạo máu trong đó có 14 bệnh nhân Đa u tủy xương, 4 bệnh nhân U lympho không Hodgkin và 6 bệnh nhân Lơ xê mi cấp với các đặc điểm về nhân trắc học, bệnh nền và yếu tố nguy cơ tim mạch như ở bảng 1. Đáng chú ý là 10/24 bệnh nhân (41,7%) có tiền sử điều trị với Anthracycline trước khi ghép tế bào gốc.

Bảng 1. Đặc điểm về nhân trắc học và các yếu tố nguy cơ

Biến số nghiên cứu	Ghép tự thân	Ghép đồng loài	Toàn bộ mẫu
Số BN theo dõi (%)	18 (75%)	6 (25%)	24 (100%)
Tuổi (năm - trung bình \pm sd)	52,3 \pm 7,6	29,8 \pm 8,0	46,7 \pm 12,5
Tuổi lớn nhất - nhỏ nhất	34 - 64	18 - 40	18 - 64
Giới (%)			
Nam	5 (27,8%)	5 (83,3%)	10 (41,7%)
Nữ	13 (72,2%)	1 (16,7%)	14 (58,3%)
Bệnh nền và yếu tố nguy cơ tim mạch (%)			
Tăng huyết áp	2/18 (11,1%)	1/6 (16,7%)	3/24 (12,5%)
Đái tháo đường type2	1/18 (5,6%)	0/6 (0%)	1/24 (4,2%)
Rối loạn lipid máu	6/18 (33,3%)	0/6 (0%)	6 (25%)
Tiền sử hút thuốc lá	3/18 (16,7%)	3/6 (50%)	6 (25%)
Tiền sử điều trị Anthracyclin	4/18 (22,2%)	6/6 (100%)	10 (41,7%)
Chẩn đoán bệnh huyết học (%)			

Biến số nghiên cứu	Ghép tự thân	Ghép đồng loài	Toàn bộ mẫu
Đau tùy xương	14/18(77,8%)	0/6 (0%)	14/24(58,3%)
U lympho không Hodgkin	4/18 (22,2%)	0/6 (0%)	4/24 (16,7%)
Lơ xê mi cấp	0/18 (0%)	6/6 (100%)	6/24 (25%)

2. Ảnh hưởng trên chức năng tâm thu thất trái và sức căng cơ tim toàn bộ theo chiều dọc

LVEF trung bình giảm có ý nghĩa từ 63,6% trước ghép TBG xuống còn 59,0% sau ghép 1 tháng ($p < 0,05$). Sau ghép 3 tháng, LVEF trung bình tăng lên 66,3%, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trước ghép TBG, 24 bệnh nhân đều có LVEF trong giới hạn bình thường. Sau ghép 1 tháng, có 5/24 bệnh nhân (20,8%) có LVEF giảm nhẹ, còn lại 19 bệnh nhân có LVEF bình thường, khác biệt so với trước ghép có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$); có 3/24 bệnh nhân (12,5%) có mức giảm tuyệt đối của LVEF (Δ LVEF) trên 10%. Không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về các đường kính và thể tích thất trái sau ghép TBG ($p > 0,05$).

Bảng 2. Đặc điểm kích thước và CNTT thất trái trước và sau ghép TBG

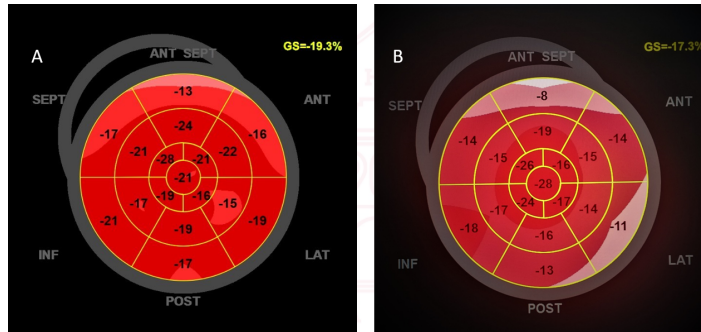
Thông số	T0	T1	T2	p1	p2
Dd (mm)	45,8 ± 3,8	44,6 ± 4,1	45,1 ± 3,9	> 0,05	> 0,05
Ds (mm)	29,0 ± 3,5	29,5 ± 4,1	29,3 ± 3,0	> 0,05	> 0,05
IVSd (mm)	7,5 ± 1,5	7,3 ± 1,5	7,8 ± 1,5	> 0,05	> 0,05
IVSs (mm)	10,2 ± 1,7	10,0 ± 1,3	10,0 ± 1,7	> 0,05	> 0,05
LVPWd (mm)	7,8 ± 1,3	7,9 ± 1,1	8,0 ± 1,5	> 0,05	> 0,05
LVPWs (mm)	12,0 ± 1,9	11,4 ± 1,6	11,9 ± 2,0	> 0,05	> 0,05
Vd 2B (ml)	66,3 ± 23,6	64,9 ± 20,8	62,5 ± 21,9	> 0,05	> 0,05
Vd 4B (ml)	73,6 ± 20,5	67,6 ± 15,1	73,0 ± 14,8	> 0,05	> 0,05
Vs 2B (ml)	23,5 ± 8,5	25,9 ± 9,6	22,0 ± 10,1	> 0,05	> 0,05
Vs 4B (ml)	27,6 ± 8,8	27,8 ± 7,5	24,0 ± 7,2	> 0,05	> 0,05
LVEF (2B) (%)	63,9 ± 7,9	60,2 ± 6,7	65,0 ± 7,1	< 0,05	> 0,05
LVEF (4B) (%)	63,1 ± 6,5	58,2 ± 9,3	66,8 ± 7,9	< 0,05	< 0,05
LVEF (BP) (%)	63,6 ± 5,9	59,0 ± 7,3	66,3 ± 6,1	< 0,01	< 0,05
GLS (%)	-18,5 ± 2,3	-16,8 ± 1,9	-19,3 ± 2,4	< 0,01	> 0,05

p1: giá trị p thu được khi so sánh t-test ghép cặp giữa thời điểm T1 và T0.

p2: giá trị p thu được khi so sánh t-test ghép cặp giữa thời điểm T2 và T0.

Trị số tuyệt đối của GLS giảm từ 18,5% trước ghép xuống 16,8% sau ghép 1 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$, mức giảm tương đối của GLS (Δ GLS) sau 1 tháng trung bình là 9,2%. Sau ghép 3 tháng, GLS tăng lên 19,3%, khác biệt so với sau ghép 1 tháng có ý nghĩa thống

kê ($p < 0,05$). Trước ghép TBG, có 11/24 BN (45,8%) có trị số tuyệt đối của GLS $< 18\%$. Sau ghép 1 tháng, tỷ lệ này tăng lên 75%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Sau ghép 1 tháng, có 5 BN (chiếm 20,8%) có mức giảm tương đối của GLS (Δ GLS) trên 15% so với trước ghép. Sau ghép 3 tháng, chỉ còn 1 BN (4,2%) thỏa mãn tiêu chí này ($p < 0,05$).



Hình 2: Thay đổi GLS giữa thời điểm trước và sau ghép TBG 1 tháng trên cùng một bệnh nhân.

Chú thích: A: trước ghép TBG, B: sau ghép TBG 1 tháng

2. Ảnh hưởng trên chức năng tâm trương thất trái

Sau ghép tế bào gốc 1 tháng, vận tốc sóng E giảm đi từ $58,5 \pm 14,7$ cm/s trước ghép xuống còn $52,6 \pm 11,7$ cm/s; tỷ lệ E/A có xu hướng giảm đi trung bình từ 0,9 trước ghép TBG xuống còn 0,8; vận tốc sóng e' bên trung bình giảm từ 11,9 cm/s trước ghép xuống 10,8 cm/s, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Sau ghép tế bào gốc 3 tháng, các chỉ số đánh giá CNTT thất trái không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước ghép TBG ($p > 0,05$).

Bảng 3. Đặc điểm các thông số đánh giá CNTT thất trái trước và sau ghép TBG.

Thông số	T0 (N=24)	T1 (N=24)	T2 (N=24)	p1	p2
E (cm/s)	$58,5 \pm 14,7$	$52,6 \pm 11,7$	$59,5 \pm 15,8$	<0,05	$>0,05$
A (cm/s)	$68,8 \pm 17,1$	$70,7 \pm 15,0$	$71,9 \pm 16,6$	$>0,05$	$>0,05$
E/A	$0,9 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,3$	$0,86 \pm 0,4$	<0,05	$>0,05$
e' vách (cm/s)	$8,4 \pm 2,8$	$7,8 \pm 2,0$	$8,3 \pm 2,1$	$>0,05$	$>0,05$
e' bên (cm/s)	$11,9 \pm 4,0$	$10,8 \pm 3,0$	$11,3 \pm 3,1$	<0,05	$>0,05$
E/e' vách	$7,4 \pm 2,0$	$7,0 \pm 1,9$	$7,5 \pm 2,5$	$>0,05$	$>0,05$
E/e' bên	$5,4 \pm 2,0$	$5,2 \pm 1,7$	$5,5 \pm 1,4$	$>0,05$	$>0,05$
LAVI (ml/m ²)	$25,8 \pm 7,9$	$25,6 \pm 5,4$	$24,7 \pm 7,2$	$>0,05$	$>0,05$
VmaxTR (m/s)	$2,2 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,3$	$>0,05$	$>0,05$

p1: giá trị p thu được khi so sánh t-test ghép cặp giữa thời điểm T1 và T0.

p2: giá trị p thu được khi so sánh t-test ghép cặp giữa thời điểm T2 và T0.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, LVEF của các bệnh nhân có sự thay đổi theo thời gian sau ghép TBG. So với trước ghép TBG, LVEF giảm sau ghép 1 tháng và có sự hồi phục trở lại sau ghép 3 tháng. Sự giảm của LVEF sau ghép 1 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với một nghiên cứu ở Ba Lan của Poreba và cộng sự năm 2016 trên 47 bệnh nhân điều trị ghép TBG với kết quả LVEF trung bình trong vòng 18 ngày sau ghép là $62,1 \pm 5,6\%$ thấp hơn một cách có ý nghĩa so với trước ghép là $67,0 \pm 5,9\%$ ($p < 0,05$).⁹ Một nghiên cứu khác ở Nhật Bản năm 2001 của Fujimaki và cộng sự theo dõi 80 bệnh nhân được điều trị ghép TBG cho kết quả là LVEF giảm từ $66 \pm 6,7\%$ xuống $65 \pm 7,4\%$ sau ghép khoảng 3 tháng tuy nhiên sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)¹⁰. Sự khác biệt này là do đối tượng ở hai nghiên cứu khác nhau dẫn đến phác đồ hóa chất điều trị lui bệnh trước ghép và phác đồ điều kiện hóa người bệnh trong quá trình ghép TBG cũng khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 41,7% bệnh nhân có tiền sử điều trị bằng Anthracycline và các bệnh nhân được điều kiện hóa bằng 3 loại phác đồ khác nhau bao gồm một hóa chất hoặc sự kết hợp của một số hóa chất tùy thuộc vào chẩn đoán và loại ghép tự thân hay đồng loài. Còn với nghiên cứu của Fujimaki, tất cả các bệnh nhân đều có tiền sử điều trị với Anthracycline với khoảng 79% số bệnh nhân đã nhận liều tích lũy Anthracycline lên tới trên 300mg/m². Các bệnh nhân này đều được tiến hành ghép đồng loài và được điều kiện hóa bởi cùng một phác đồ bao gồm Cyclophosphamide liều cao phối hợp Thiotepa và xạ trị toàn thân.¹⁰ Nhiều nghiên cứu cũng như các khuyến cáo của các hiệp hội ung thư trên thế giới đã chỉ ra rằng tiền sử điều trị Anthracycline đặc biệt là sự tích lũy liều theo thời gian, liều cao Cyclophosphamide và xạ trị

là những yếu tố nguy cơ cao gây suy tim ở các bệnh nhân ung thư nói chung và các bệnh nhân điều trị ghép TBG nói riêng.^{8, 11-13}

Sau ghép 1 tháng, có 5/24 bệnh nhân (20,8%) có CNTT thất trái giảm nhẹ, phân loại dựa vào khuyến cáo của ASE năm 2015. Tỷ lệ này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Hertenstein với 22/170 bệnh nhân (12,9%) có sự suy giảm LVEF phát hiện qua xạ hình tim sau điều trị ghép TBG.¹⁴ Phân tích kỹ hơn, tỷ lệ bệnh nhân có Δ LVEF trên 10% trong nghiên cứu của chúng tôi là 3/24 bệnh nhân (12,5%), trong đó có 1 bệnh nhân là có mức LVEF giảm xuống tới mức thấp hơn giới hạn dưới của bình thường (từ 60% xuống 42%), còn lại 2 bệnh nhân có Δ LVEF $\geq 10\%$ nhưng chưa tới mức đủ để chẩn đoán suy giảm CNTT thất trái. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Pasvolsky trên 78 bệnh nhân Lơ xê mi tủy cấp điều trị ghép TBG cho kết quả là 14/78 bệnh nhân (18%) có sự suy giảm LVEF ít nhất 10% trên siêu âm tim trong vòng 1 năm sau ghép. Sự suy giảm này là ngắn hạn ở 6/14 BN và là dài hạn ở 8 BN còn lại với thời gian kéo dài ít nhất 1 năm sau ghép.¹⁵ Như vậy nếu theo định nghĩa của rối loạn chức năng tim liên quan đến các liệu pháp điều trị ung thư hay còn gọi là nhiễm độc cơ tim liên quan đến điều trị ung thư, thì trong số 3 bệnh nhân có giảm CNTT thất trái Δ LVEF $\geq 10\%$ chỉ có 1 bệnh nhân là đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán nhiễm độc cơ tim liên quan đến điều trị ung thư.⁶⁻⁸

Kết quả siêu âm tim của các bệnh nhân sau ghép TBG 1 tháng cho thấy có sự thay đổi rõ rệt của chỉ số GLS từ $-18,5 \pm 2,3\%$ giảm xuống $-16,8 \pm 1,9\%$, sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$, Δ GLS trung bình là 9,2%. So sánh với nghiên cứu của Paraskevaidis theo dõi trên 80 bệnh nhân điều trị ghép TBG với kết quả GLS trước ghép là $-20,2 \pm 2,2$ giảm

xuống $-18,4 \pm 2,1\%$ sau 1 tháng, Δ GLS là 8%.¹⁶ Như vậy sự thay đổi của GLS sau 1 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với trong nghiên cứu của Paraskevaidis. Tuy nhiên, tiếp tục theo dõi biến thiên của GLS đến 3 tháng sau ghép TBG, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận một sự gia tăng của GLS từ $-16,8 \pm 1,9\%$ sau ghép 1 tháng lên $-19,2 \pm 2,4\%$ sau ghép 3 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So sánh chỉ số GLS giữa 2 thời điểm trước ghép và sau ghép TBG 3 tháng thì không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa. Như vậy, xu hướng giảm ở thời điểm 1 tháng sau ghép rồi sau đó hồi phục tại thời điểm 3 tháng sau ghép của GLS cũng phù hợp với xu hướng biến thiên của LVEF mà chúng tôi đã trình bày ở trên. Điều này khác với kết quả trong nghiên cứu của Paraskevaidis với GLS tiếp tục giảm tại thời điểm 3 tháng sau ghép là $-17,3 \pm 2,2\%$ và sự suy giảm này duy trì đến 12 tháng theo dõi sau ghép. Những khác biệt trong đặc điểm chẩn đoán bệnh huyết học và phác đồ điều trị hóa chất để đạt lui bệnh trước khi bắt đầu tiến hành ghép TBG của các bệnh nhân giữa hai nghiên cứu có lẽ là một trong những nguyên nhân của sự khác biệt giữa kết quả nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu của Paraskevaidis. Trong nghiên cứu của Paraskevaidis, đa số bệnh nhân được chẩn đoán U lympho không Hodgkin và Lơ xê mi cấp, và 89% BN đã được điều trị bởi Anthracycline với các mức liều tích lũy khác nhau trước ghép. Trước điều trị ghép TBG, mặc dù cả 24 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều có LVEF trong giá trị bình thường nhưng đã có một tỷ lệ không nhỏ với 45,8% (11/24 BN) có chỉ số GLS giảm $< -18\%$. Sau điều trị ghép TBG 1 tháng, tỷ lệ này tăng lên 75%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Sự giảm từ trước của chỉ số GLS có thể là hậu quả của các phác đồ đa hóa trị liệu trước ghép TBG, của các yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp, đái tháo đường,

rối loạn lipid máu; và do đó, rất khó để xác định mức độ đóng góp của từng yếu tố thành phần cũng như để so sánh mức độ ảnh hưởng giữa phác đồ điều trị trước ghép và phác đồ điều kiện hóa trong khi ghép TBG vào sự thay đổi của GLS.

Đáng chú ý hơn, trong số 24 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, có 5 bệnh nhân có Δ GLS $\geq 15\%$, chiếm 20,8%. Theo đồng thuận của các chuyên gia về việc lượng giá đa hình ảnh trên bệnh nhân điều trị ung thư của ASE/EAC năm 2014⁷ và đồng thuận về điều trị ung thư và độc tính với tim mạch của ESC năm 2016⁸, sự sụt giảm tương đối của GLS $\geq 15\%$ sau liệu pháp điều trị ung thư có thể coi là bất thường và gợi ý nguy cơ của tình trạng nhiễm độc cơ tim. Trong 5 bệnh nhân này, chỉ có 1 bệnh nhân có LVEF giảm nhẹ ở thời điểm 1 tháng sau ghép (giảm từ 54% trước ghép xuống 49% sau ghép 1 tháng), 4 BN còn lại tuy cũng có sự suy giảm LVEF so với trước ghép nhưng giá trị LVEF vẫn trong giới hạn bình thường. Điều này có thể gợi ý rằng sự suy giảm của GLS được ghi nhận sớm hơn so với LVEF.

Trong quá trình theo dõi các bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi không ghi nhận được trường hợp nào đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán rối loạn CNTT thất trái (theo khuyến cáo của ASE năm 2016) ở cả trước và sau khi điều trị ghép TBG. Mặc dù vậy, các kết quả thu được đã cho thấy một sự giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ của một vài chỉ số đánh giá chức năng tâm trương thất trái ở thời điểm sau ghép 1 tháng như: vận tốc sóng E, tỷ lệ E/A và vận tốc sóng e' thành bên.

Một số hạn chế của nghiên cứu

Đề tài có cỡ mẫu nhỏ và thiết kế nghiên cứu không chọn bệnh nhân ngẫu nhiên, thời gian theo dõi còn ngắn. Ngoài ra, do nhiều yếu tố khách quan nên việc bệnh nhân tuân thủ thời điểm tái khám theo protocol nghiên cứu chưa

thực sự chặt chẽ. Do hạn chế về nguồn lực nên chúng tôi chưa theo dõi được các ảnh hưởng trên tim mạch bằng một số phương pháp đánh giá khác như xét nghiệm Troponin T, holter điện tâm đồ, chụp MRI tim.

V. KẾT LUẬN

LVEF và GLS của các bệnh nhân được ghép tế bào gốc tạo máu giảm ở thời điểm sau ghép 1 tháng và có sự hồi phục ở thời điểm sau ghép 3 tháng, trong đó sự suy giảm của GLS được ghi nhận sớm hơn so với LVEF.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Published December, 2020. Accessed March 1, 2021.
2. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(17):1813-1826. doi:10.1056/NEJMra052638.
3. Bhatia S, Francisco L, Carter A, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. Nov 15 2007;110(10):3784-92. doi:10.1182/blood-2007-03-082933.
4. Bhatia S, Robison LL, Francisco L, et al. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. Jun 1 2005;105(11):4215-22. doi:10.1182/blood-2005-01-0035.
5. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Mar 2012;18(3):348-71. doi:10.1016/j.bbmt.2011.12.519.
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Mar 2015;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014.
7. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063-1093. doi:10.1093/ehjci/jeu192.
8. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European journal of heart failure*. Jan 2017;19(1):9-42. doi:10.1002/ejhf.654.
9. Poreba M, Gac P, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Echocardiographic evaluation of the early cardiotoxic effect of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & lymphoma*. Sep 2016;57(9):2119-25. doi:10.3109/10428194.2015.1122782.
10. Fujimaki K, Maruta A, Yoshida M, et al. Severe cardiac toxicity in hematological stem cell transplantation: predictive value of reduced left ventricular ejection fraction. *Bone marrow transplantation*. Feb 2001;27(3):307-10. doi:10.1038/sj.bmt.1702783.

11. Tuzovic M, Mead M, Young PA, Schiller G, Yang EH. Cardiac Complications in the Adult Bone Marrow Transplant Patient. *Current oncology reports*. Mar 2 2019;21(3):28. doi:10.1007/s11912-019-0774-6.

12. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. Jun 1 2003;97(11):2869-2879. doi:10.1002/cncr.11407.

13. Curigliano G LD, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-190. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.

14. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T, et al. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: predictive value of cardiologic evaluation before transplant. *Journal of clinical*

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. May 1994;12(5):998-1004. doi:10.1200/jco.1994.12.5.998.

15. Pasvolsky O, Morelli O, Rozovski U, et al. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Acute Myeloid Leukemia Patients Who Undergo Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. Mar 11 2019;doi:10.1016/j.clml.2019.03.007.

16. Paraskevaïdis IA, Makavos G, Tsigotis P, et al. Deformation Analysis of Myocardial Layers Detects Early Cardiac Dysfunction after Chemotherapy in Bone Marrow Transplantation Patients: A Continuous and Additive Cardiotoxicity Process. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. Nov 2017;30(11):1091-1102. doi:10.1016/j.echo.2017.07.010.

Summary

ASSESSMENT OF THE LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT PATIENTS

Recently, the number of patients who have cancers and hematologic malignancies have been more prevalent worldwide. Due to advancements of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapeutic regimens, the number of hematologic cancer survivors have increased. However, they also have suffered from cardiotoxicity and cardiovascular diseases caused by these treatments. By using two - dimensional echocardiography, this study aims to assess left ventricular function of HSCT patients before and after going through conditioning regimens. There is evidence that the left ventricular ejection fraction (LVEF) and global longitudinal strain (GLS) decreased at one month after HSCT ($p < 0.05$) and both of them recovered at three months after HSCT. The decrease of E velocity, E/A ratio and lateral e' velocity was also observed at one month post HSCT ($p < 0.05$).

Keywords: cardiotoxicity, speckle tracking, 2-D echocardiography, hematopoietic stem cell transplantation.