

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Tính cấp thiết của đề tài

Có nhiều phương pháp điều trị lơ xê mi cấp dòng tủy như hóa chất, tia xạ, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân hoặc đồng loài,... Trong đó, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là một phương pháp hiện đại và có hiệu quả cao. Thành công của ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài có thể mang lại cho bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy cơ hội khỏi bệnh và có cuộc sống như người bình thường.

Tại nước ta đã có một số bệnh viện thực hiện ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài trong để điều trị bệnh máu: Viện Huyết Học - Truyền máu Trung ương, bệnh viện Nhi Trung ương, bệnh viện Truyền máu - Huyết học thành phố Hồ Chí Minh, bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Trung ương quân đội 108. Tuy nhiên, chỉ có 4 cơ sở áp dụng phương pháp điều trị này cho bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy là bệnh viện Truyền máu - Huyết học thành phố Hồ Chí Minh, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương và bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài trong điều trị bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy đã được thực hiện thành công từ năm 2008, cho đến nay nhiều bệnh nhân sau ghép đã hòa nhập được cuộc sống hoàn toàn bình thường.

2. Mục tiêu của đề tài

1) Nghiên cứu đặc điểm, diễn biến lâm sàng và xét nghiệm trước, sau ghép ở bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy được điều trị bằng ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

2) Đánh giá kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan trong điều trị lơ xê mi cấp dòng tủy bằng ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

3. Ý nghĩa thực tiễn và đóng góp mới của đề tài

3.1. Đóng góp mới về khoa học:

- Nghiên cứu đã được thực hiện một cách nghiêm túc khi áp dụng những tiến bộ tiên tiến của khoa học y học, đặc biệt là công nghệ về tế bào gốc trong điều trị bệnh lý huyết học. Những kết quả nghiên cứu ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài điều trị cho những bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy là những kết quả mới, có giá trị khoa học và giá trị ứng dụng lâm sàng cao. Kết quả đề tài cũng là kinh nghiệm lâm sàng có giá trị, đặc biệt với những cơ sở huyết học lần đầu triển khai kỹ thuật này.

- Kết quả của nghiên cứu đã đưa ra thấy một bức tranh tổng thể và đầy đủ về đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm thay đổi trước, trong và sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài; kết quả về tỷ lệ bệnh nhân sống toàn bộ, sống không bệnh, tái phát và tử vong; ngoài ra, kết quả của nghiên cứu cũng đã cho thấy một số mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm với kết quả ghép.

- Các kết quả thu được của bản luận án có tính thực tiễn và ứng dụng cao, góp phần thiết thực vào việc hoàn thiện hơn nữa quy trình ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài trong điều trị bệnh lý huyết học, đặc biệt là lơ xê mi cấp dòng tủy.

3.2. Giá trị thực tiễn của đề tài:

- Đề tài có hiệu quả tích cực, nghiên cứu đã mô tả diễn biến lâu dài sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài trong điều trị bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy mà chưa có báo cáo nào đề cập đến. Nghiên cứu đã cho thấy quy trình ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài trong đang đạt đến mức hoàn thiện tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

- Nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả rõ rệt về thời gian sống toàn bộ, thời gian sống không bệnh khi ghép TBG từ người hiến là anh chị em ruột hoặc từ máu dây rốn để điều trị bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy.

4. Cấu trúc luận án

Luận án được trình bày trong 140 trang, bao gồm: đặt vấn đề (2 trang), tổng quan (34 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (14 trang), kết quả nghiên cứu (40 trang), bàn luận (47 trang), kết luận (2 trang), kiến nghị (1 trang).

Luận án gồm 49 bảng, 21 biểu đồ, 2 sơ đồ, 24 hình. Trong 157 tài liệu tham khảo có 142 tài liệu tiếng Anh, 15 tài liệu tiếng Việt, hầu hết trong 10 năm trở lại đây. Phụ lục gồm các tài liệu, danh sách các bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy được ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, một số quy trình kỹ thuật, bệnh án nghiên cứu.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Khái niệm về lơ xê mi cấp dòng tủy

Lơ xê mi (LXM) cấp là một nhóm bệnh máu ác tính. Đặc trưng của bệnh là sự tăng sinh và tích lũy một loại tế bào non ác tính hệ tạo máu (tế bào blast) trong tủy xương và máu ngoại vi. Tế bào ác tính lùn át, ức chế quá trình sinh sản và biệt hóa các tế bào tạo máu bình thường tại tủy xương. Sự tăng sinh và tích lũy các tế bào ác tính sẽ dẫn đến hai hậu quả: (1) Sinh máu bình thường bị giảm sút gây nên tình trạng suy tủy xương dẫn đến thiếu máu, nhiễm trùng và chảy máu; (2) Các tế bào ác tính lan tràn ra máu, thâm nhiễm vào các mô làm tăng thể tích các cơ quan như gan, lách, hạch to, phì đại lợi, đau xương.

1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán LXM cấp dòng tủy

1.2.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định LXM cấp dựa vào biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm, cụ thể là:

- Dựa vào triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh;
- Dựa vào triệu chứng cận lâm sàng: xét nghiệm tủy đồ thấy tế bào blast $\geq 20\%$ tế bào có nhân trong tủy.

- Theo tiêu chuẩn chẩn đoán năm 1986 của FAB, các tế bào blast phải chiếm tỷ lệ $\geq 30\%$ các tế bào có nhân trong tủy thì chẩn đoán xác định LXM cấp.

- Năm 2001, Tổ chức Y tế thế giới đã đưa ra tiêu chuẩn mới để chẩn đoán xác định LXM cấp với quy định tỷ lệ tế bào blast $\geq 20\%$ các tế bào có nhân trong tủy.

1.2.2. Yếu tố tiên lượng bệnh dựa trên tổn thương di truyền tế bào và sinh học phân tử

Bảng 1.1. Yếu tố tiên lượng bệnh LXM cấp dòng tủy

Nhóm	Di truyền tế bào	Sinh học phân tử
Tốt	inv(16) hoặc t(16;16) t(8;21) t(15;17)	Công thức NST bình thường Đột biến NPM1 không kèm theo FLT3-ITD hoặc đột biến CEBPA 2 allen đơn thuần
Trung bình	Công thức NST bình thường +8 đơn thuần t(9;11) Các bất thường khác chưa biết rõ	t(8;21), inv(16), t(16;16) kèm theo đột biến c-KIT
Xấu	Bất thường phức tạp (≥ 3 tổn thương NST) Công thức NST đơn bội -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 - không t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Công thức NST bình thường Có đột biến FLT3-ITD

1.3. Điều trị LXM cấp dòng tủy

1.3.1. Mục đích điều trị

Mục đích điều trị trong LXM cấp dòng tủy nói chung là: (1) Tiêu diệt tối đa tế bào ác tính để đạt được lui bệnh hoàn toàn; (2) Củng cố, duy trì kéo dài thời gian lui bệnh hoàn toàn, hạn chế tối đa tái phát.

1.3.2. Nguyên tắc điều trị

- Dùng phác đồ đa hoá trị liệu;
- Liệu trình điều trị chia làm nhiều đợt: tấn công, củng cố, duy trì;
- Phối hợp hoá trị liệu với ghép TBG tạo máu;
- Phối hợp hóa trị liệu với điều trị nhắm đích;
- Điều trị tủy theo nhóm nguy cơ.

1.3.3. Ghép TBG tạo máu đồng loài điều trị LXM cấp dòng tủy

Ca ghép TBG tạo máu đồng loài điều trị LXM cấp dòng tủy đầu tiên được Thomas thực hiện năm 1957. Cho đến năm 2016 đã có hơn 1 triệu ca ghép được

thực hiện trên toàn thế giới, số lượng ghép mỗi năm hiện nay đạt gần 70.000 ca và không có dấu hiệu dừng lại. Trong đó, ghép TBG tạo máu đồng loài 45%, chỉ định chủ yếu cho LXM cấp (82%), u lympho (11%) và rối loạn sinh tủy (6%).

Các nghiên cứu trong và ngoài nước đều cho thấy, ghép đồng loài điều trị LXM cấp dòng tủy tỷ lệ tái phát sẽ thấp nhất, bệnh nhân có cơ hội khỏi bệnh hoàn toàn; tuy nhiên hạn chế của phương pháp này là tỷ lệ tử vong cao không do tái phát và nguồn người hiến cũng có ảnh hưởng quan trọng đến tử vong không do tái phát và nguồn người hiến tế bào gốc.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2. Đối tượng nghiên cứu:

Gồm 25 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ tháng 01/2012 đến tháng 12/2015.

2.2.1. Các tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Tuổi < 50 tuổi.
- Chẩn đoán LXM cấp dòng tủy và được điều trị hóa chất đạt lui bệnh hoàn toàn (CR1, CR2).
- Có người hiến TBG/ đơn vị máu dây rốn phù hợp HLA-A, B và DR (theo tiêu chuẩn của người hiến TBG và đơn vị máu dây rốn).
- Không nhiễm HIV.
- Không mắc các bệnh mạn tính khác.
- Bệnh nhân và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Được Hội đồng khoa học kỹ thuật và Hội đồng đạo đức của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương thông qua.

2.2.2. Các tiêu chuẩn lựa chọn người hiến TBG

- Anh, chị em ruột của bệnh nhân phù hợp với bệnh nhân tối thiểu 5/6 alen (HLA A, B và DR).
- Không nhiễm HIV.
- Không bị nhiễm HBV và HCV ở giai đoạn tiến triển.
- Không mắc các bệnh mạn tính khác.

2.2.3. Các tiêu chuẩn lựa chọn đơn vị máu dây rốn

- Đơn vị TBG máu dây rốn phù hợp với bệnh nhân về HLA A, B và DR tối thiểu 4/6 alen (kỹ thuật SSO).
- Liều tế bào có nhân:
 - + Nếu phù hợp HLA 6/6: > 2×10^7 tế bào/kg cân nặng;
 - + Nếu phù hợp HLA 5/6: > 3×10^7 tế bào/kg cân nặng;
 - + Nếu phù hợp HLA 4/6: > 4×10^7 tế bào/kg cân nặng.
- Kháng thể kháng HLA của bệnh nhân âm tính với đơn vị máu dây rốn.
- Phản ứng chéo (crossmatch) giữa người cho và người nhận trước khi truyền TBG âm tính.

2.3. Phương pháp nghiên cứu:

- Nghiên cứu can thiệp lâm sàng tiến hành theo phương pháp tiến cứu, phân tích ca bệnh.

- Chọn mẫu toàn bộ.

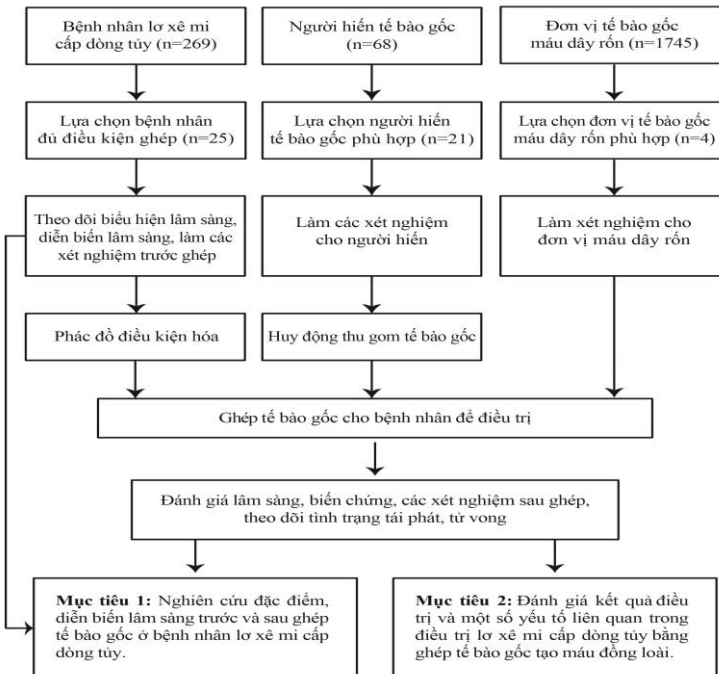
2.2.1. Các xét nghiệm, quy trình được sử dụng trong nghiên cứu.

Ứng dụng quy trình ghép TBG được mô tả trong “Quy trình kỹ thuật bệnh viện” tập III đã được Bộ Y tế ban hành năm 2005.

2.2.2. Các tiêu chuẩn nghiên cứu

- Tiêu chuẩn mọc mảnh ghép:
- Mọc mảnh ghép tốt (đánh giá tại thời điểm ngày 30 sau ghép).
- Mọc mảnh ghép kém (đánh giá tại thời điểm ngày 30 sau ghép).
- Tiêu chuẩn thất bại (thả ghép sớm).
- Tiêu chuẩn thả ghép muộn.
- Tiêu chuẩn mọc mảnh ghép qua xét nghiệm thể khảm (chimerism).
- Tiêu chuẩn tái phát tại tủy.
- Tiêu chuẩn tái phát ngoài tủy.
- Tiêu chuẩn tổn thương gan.

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu



Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm về về lâm sàng và xét nghiệm thay đổi trước, trong và sau ghép

3.1.1. Diễn biến lâm sàng trước, trong và sau ghép

+ Thiếu máu: tại thời điểm ngày 30 sau ghép, phần lớn bệnh nhân (92%) có biểu hiện thiếu máu từ mức độ vừa đến nhẹ, trung bình 99,7 ngày sau ghép thì triệu chứng thiếu máu của bệnh nhân đã trở về bình thường.

+ Sốt: trong vòng 30 ngày sau ghép có 19 trường hợp biểu hiện sốt (chủ yếu là do giảm bạch cầu, 4 nhiễm trùng hô hấp, tai mũi họng, máu).

+ Triệu chứng xuất huyết gặp ở 5 bệnh nhân do tiểu cầu giảm với các biểu hiện xuất huyết dưới da từ dạng chấm, nốt cho đến dạng đám, chảy máu chân răng, tiểu ra máu đỏ tươi.

+ Thâm nhiễm: gặp 1 bệnh nhân gan-lách to sau ghép 6 tháng và 1 bệnh nhân có biểu hiện hạch to ở tháng thứ 10. Đồng thời, tại các thời điểm này bệnh nhân được phát hiện tái phát bệnh.

3.1.2. Đặc điểm thay đổi xét nghiệm trước, trong và sau ghép

- Số lượng trung bình bạch cầu và bạch cầu hạt trung tính của nhóm bệnh nhân trước ghép bình thường, giảm thấp nhất ở ngày D+9, sau đó tăng dần trở lại; số lượng trung bình bạch cầu hạt trung tính tăng dần và trở về mức trên 0,5G/L từ ngày D+14.

- Lượng huyết sắc tố trung bình của nhóm bệnh nhân trước ghép ở giới hạn thấp, giảm dần sau ngày D0, thấp nhất ở ngày D+7, sau đó tăng dần trở lại, ổn định trên 100g/L sau ngày D+17.

- Tỷ lệ % trung bình HCL máu ngoại vi của nhóm bệnh nhân trước ghép tăng nhẹ, giảm dần sau ngày D-7, thấp nhất ở ngày D+7, sau đó tăng dần trở lại trên 0,5% từ sau ngày D+12.

- Số lượng trung bình tiểu cầu của nhóm bệnh nhân trước ghép bình thường, giảm dần sau ngày D-7, thấp nhất ở ngày D+9, sau đó tăng dần về mức trên 50G/L từ sau ngày D+13.

Bảng 3.1. Đặc điểm sự thay đổi xét nghiệm di truyền

Đặc điểm		Trước ghép		Sau ghép	
		Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Bình thường		23	92	22	88
Bất thường	Ph dương tính	01	4	0	0
	Đa tổn thương	01	4	03	12

Nhận xét:

Trước ghép 2 trường hợp có bất thường về công thức nhiễm sắc thể (1 trường hợp NST Ph dương tính và 1 trường hợp có đa tổn thương công thức NST); sau ghép xuất hiện 3 trường hợp có bất thường công thức NST (đều là đa tổn thương), trong đó có 2 bệnh nhân xuất hiện mới và 1 bệnh nhân có từ trước khi ghép.

3.2. Kết quả ghép và mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm với kết quả ghép

3.2.1. Kết quả chung

Bảng 3.2. Đánh giá mọc mảnh ghép bằng sự phục hồi tế bào máu (ngày)

<i>Tiêu chuẩn</i>	<i>Trung bình</i>	<i>Tối thiểu-tối đa</i>
BCTT tăng > 0,5 G/L	19,4 ± 6	13 - 37
Tiểu cầu > 20 G/L*	23,8 ± 16,9	11 - 79
<i>Mọc mảnh ghép kém: 04 bệnh nhân chiếm 16%; Không mọc mảnh ghép: 01 bệnh nhân, chiếm 4%.</i>		

* Không phụ thuộc truyền tiểu cầu

Nhận xét:

Bạch cầu có thời gian mọc trung bình sớm hơn so với tiểu cầu (19,4 ngày so với 23,8 ngày); trong nghiên cứu có 4 bệnh nhân mọc mảnh ghép kém và 1 bệnh nhân không mọc mảnh ghép.

Bảng 3.3. Mọc mảnh ghép đánh giá bằng xét nghiệm chimerism

Đặc điểm chimerism D+30		Số lượng	Tỷ lệ %
Chimerism người hiến: 22 bệnh nhân (chiếm 88%)	Mọc mảnh ghép tốt	19	86,4
	Mọc mảnh ghép kém	3	13,6
Chimerism hỗn hợp: 3 bệnh nhân (chiếm 12%)	Mọc mảnh ghép tốt	1	33,3
	Mọc mảnh ghép kém	2	66,7

Nhận xét:

Hầu hết bệnh nhân đạt chimerism hoàn toàn của người hiến ở ngày thứ 30 sau ghép (22/25 bệnh nhân), trong đó phần lớn là những bệnh nhân mọc mảnh ghép tốt; trong 3 bệnh nhân chimerism hỗn hợp có 1 bệnh nhân mọc mảnh ghép tốt, mọc mảnh ghép kém có 2 bệnh nhân.

Bảng 3.4. Tỷ lệ bệnh nhân còn sống đến thời điểm kết thúc nghiên cứu

Thời điểm	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Bệnh nhân sống tại thời điểm D+100	22	88
Bệnh nhân sống tại thời điểm kết thúc nghiên cứu	15	60

Nhận xét:

Tại thời điểm 100 ngày sau ghép, có 22/25 (chiếm 88%) bệnh nhân còn sống; với thời gian theo dõi trung bình 34,2 tháng (từ 11-50 tháng), đến thời điểm kết thúc nghiên cứu: có 15 bệnh nhân còn sống (chiếm 60%).

Bảng 3.5. Đặc điểm về tái phát sau ghép ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy

Tái phát bệnh		Số lượng (n=25)	Tỷ lệ %
Thời điểm	<i>Trước 6 tháng</i>	04	16
	<i>6-12 tháng</i>	02	8
	<i>>12 tháng</i>	01	4
Vị trí	<i>Tại tủy</i>	05	20
	<i>Ngoài tủy</i>	02	8

Nhận xét:

Trong số 7 bệnh nhân tái phát sau ghép có 3 bệnh nhân tái phát sớm ngay sau ghép 3 tháng nhưng được ghép tại thời điểm CR2; có 2 bệnh nhân tái phát sau ghép 6-12 tháng và 1 bệnh nhân tái phát sau 12 tháng (tháng thứ 33); vị trí tái phát: có 2 bệnh nhân tái phát ngoài tủy (vùng vòm miệng và thần kinh trung ương); 5 bệnh nhân tái phát tại tủy ở thời điểm < 12 tháng.

Bảng 3.6. Đặc điểm tử vong của bệnh nhân ghép

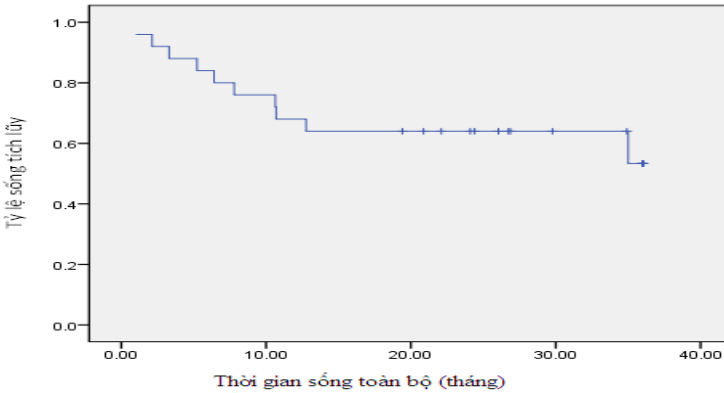
Nguyên nhân tử vong ở bệnh nhân ghép		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bệnh nhân tử vong trong vòng 100 ngày đầu sau ghép	<i>Tái phát bệnh</i>	01	4
	<i>Không mọc mảnh ghép</i>	01	4
	<i>Nhiễm CMV phổi</i>	01	4
Bệnh nhân tử vong tại thời điểm kết thúc nghiên cứu		10	40
Tử vong do tái phát bệnh		07	28
Tử vong liên quan đến ghép (TRM)	<i>GVHD mạn tiến triển</i>	01	4
	<i>Khác*</i>	02	8

* *Khác bao gồm: thất bại mọc mảnh ghép, nhiễm trùng, xuất huyết não, tổn thương cơ quan...*

Nhận xét:

Tại thời điểm D+100: có 3 bệnh nhân tử vong, trong đó 1 bệnh nhân bị tái phát bệnh, 1 bệnh nhân không mọc mảnh ghép có biến chứng xuất huyết não, 1 bệnh nhân suy hô hấp do nhiễm CMV phổi; tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu

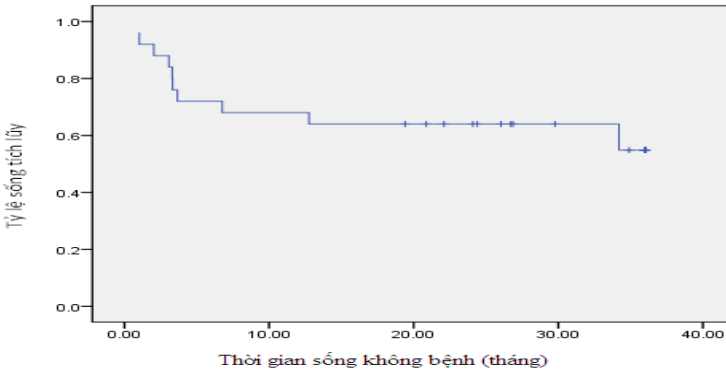
cứ có 10 bệnh nhân tử vong, chủ yếu có nguyên nhân là do tái phát bệnh (7/10 bệnh nhân).



Biểu đồ 3.1. Thời gian sống toàn bộ

Nhận xét:

Thời gian sống toàn bộ (overall survival: OS) của nhóm nghiên cứu là $25,3 \pm 2,8$ (CI 95%: 19,8 - 30,9 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân có OS ở thời điểm 3 năm là $53,3 \pm 12,6\%$.



Biểu đồ 3.2. Thời gian sống không bệnh

Nhận xét:

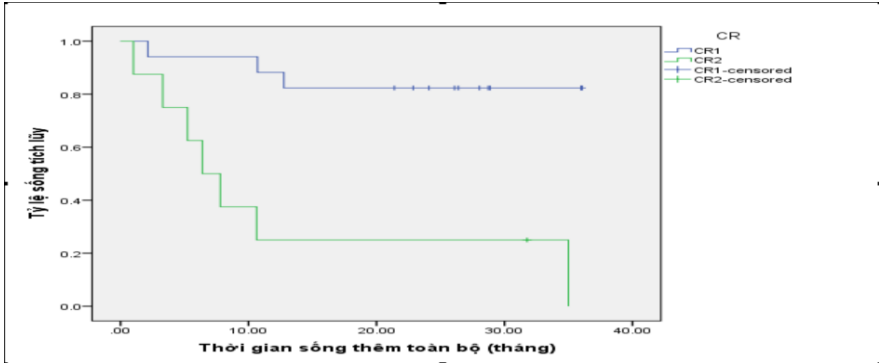
Thời gian sống không bệnh (disease free survival: DFS) của nhóm nghiên cứu là $24,4 \pm 3,1$ (CI 95%: 18,3 - 30,4 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân có DFS ở thời điểm 3 năm là $54,9 \pm 11,8\%$.

3.2.2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm với kết quả ghép

a. *Tình trạng bệnh tại thời điểm ghép và tái phát, tử vong, OS, DFS*

- Mặc dù số lượng bệnh nhân được ghép tại thời điểm CR2 ít hơn so với CR1, nhưng số lượng bệnh nhân tái phát sau ghép cao hơn (5 bệnh nhân so với 2 bệnh nhân hoặc 62,5% so với 11,8%).

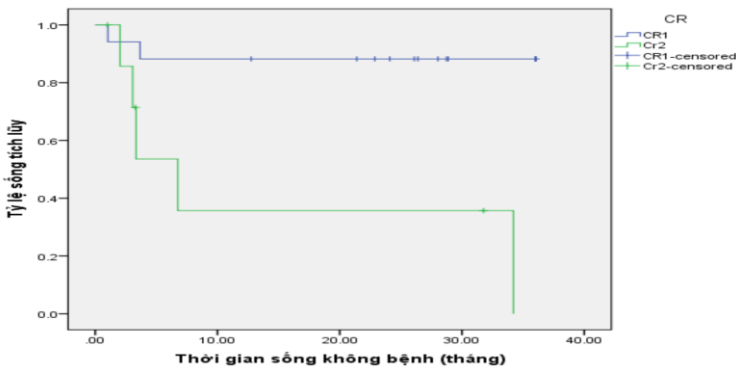
- Tỷ lệ tử vong sau ghép ở bệnh nhân ghép sau khi đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ hai cao hơn so với bệnh nhân được ghép tại thời điểm lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất (7 bệnh nhân so với 3 bệnh nhân).



Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ theo CR1, CR2

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép khi đạt lui bệnh lần 1 là $48,3 \pm 3,7$ tháng (95% CI: 41,0 - 55,6 tháng); nhóm ghép khi đạt lui bệnh lần 2 là $16,7 \pm 6,0$ tháng (95% CI: 5,0 - 28,4 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm 3 năm của nhóm lui bệnh lần 1 và lui bệnh lần 2 lần lượt là 88% và 0%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$).



Biểu đồ 3.4. Thời gian sống không bệnh theo CR1, CR2

Nhận xét:

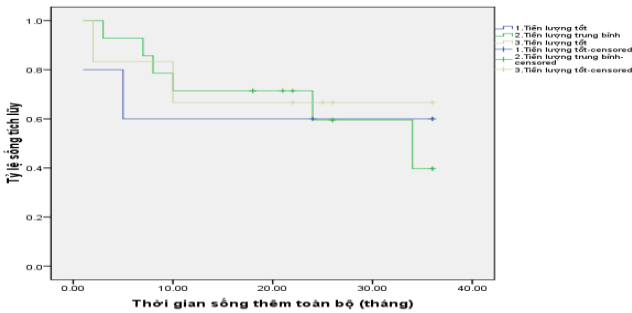
Thời gian sống không bệnh trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép khi đạt lui bệnh lần 1 là $32,0 \pm 2,6$ tháng (95% CI: 26,9 - 37,2 tháng); nhóm ghép khi

đạt lui bệnh lần 2 là $14,7 \pm 6,7$ tháng (95% CI: 1,6 - 27,8 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống không bệnh 3 năm của nhóm lui bệnh lần 1 và lui bệnh lần 2 lần lượt là 88% và 0%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$).

b. Yếu tố tiên lượng và tái phát, tử vong, OS, DFS

- Bệnh nhân tái phát gặp ở cả 3 nhóm và không có sự khác biệt giữa các nhóm tiên lượng.

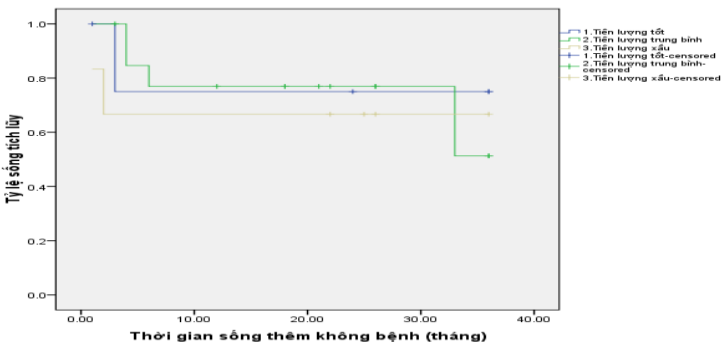
- Bệnh nhân tử vong gặp ở cả 3 nhóm và không có sự khác biệt giữa các nhóm tiên lượng.



Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo yếu tố tiên lượng

Nhận xét:

Thời gian sống không bệnh trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép có tiên lượng tốt là $22,8 \pm 7,2$ tháng (95% CI: 8,5 - 37,0 tháng); nhóm bệnh nhân ghép có tiên lượng trung bình là $25,8 \pm 3,4$ tháng (95% CI: 19,1 - 32,6 tháng); nhóm bệnh nhân ghép có tiên lượng xấu là $26,0 \pm 5,8$ tháng (95% CI: 14,5 - 37,4 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống không bệnh 3 năm của nhóm bệnh nhân ghép có tiên lượng tốt, tiên lượng trung bình, tiên lượng xấu lần lượt là 60%, 57,1% và 66,7%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm không bệnh theo yếu tố tiên lượng

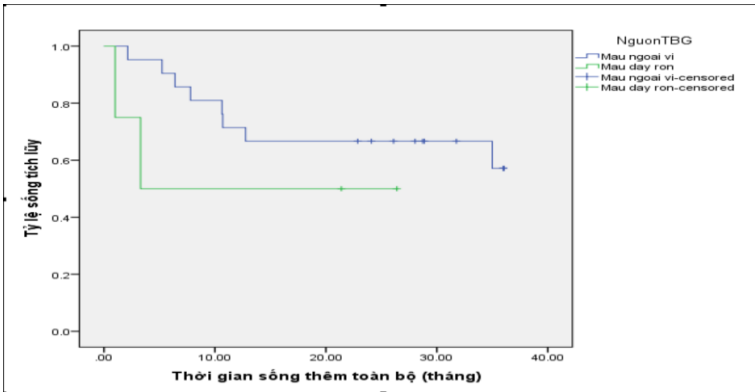
Nhận xét:

Thời gian sống không bệnh trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép có tiên lượng tốt là $27,7 \pm 7,1$ tháng (95% CI: 13,7 - 41,7 tháng); nhóm bệnh nhân ghép có tiên lượng trung bình là $28,0 \pm 3,6$ tháng (95% CI: 20,0 - 35,0 tháng); nhóm bệnh nhân ghép có tiên lượng xấu là $24,5 \pm 6,6$ tháng (95% CI: 11,4 - 37,5 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống không bệnh 3 năm của nhóm có tiên lượng tốt, tiên lượng trung bình, tiên lượng xấu lần lượt là 80,0%, 71,4% và 66,7%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

c. Nguồn TBG và tái phát, tử vong, OS, DFS

- Cả 7 bệnh nhân tái phát đều được ghép từ TBG máu ngoại vi của anh chị em ruột. Ghép từ máu dây rốn không gặp trường hợp nào tái phát (gặp 1 bệnh nhân thất bại mọc mảnh ghép). Như vậy, trong nghiên cứu vấn đề tái phát sau ghép chỉ gặp ở bệnh nhân được ghép từ TBG máu ngoại vi của anh chị em ruột, nhưng số lượng bệnh nhân được ghép từ TBG máu dây rốn còn thấp nên không có ý nghĩa so sánh.

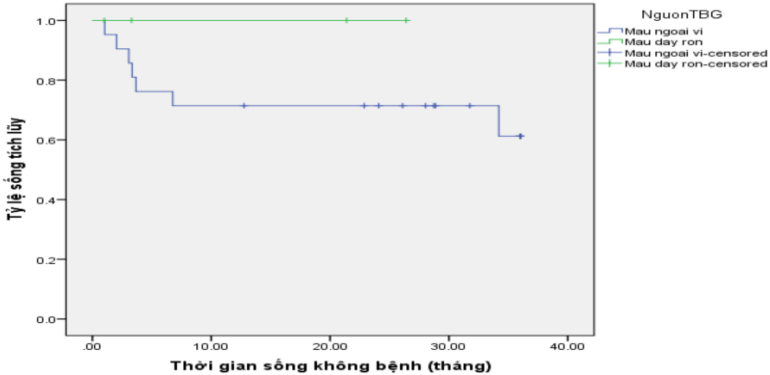
- Có 8/10 bệnh nhân tử vong được ghép từ TBG máu ngoại vi của anh chị em ruột, trong khi đó, ghép từ máu dây rốn có 2 trường hợp tử vong.



Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nguồn TBG

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép từ TBG máu ngoại vi là $26,6 \pm 2,9$ tháng (95% CI: 20,9 - 32,2 tháng); nhóm bệnh nhân ghép từ TBG máu dây rốn là $14,3 \pm 6,1$ tháng (95% CI: 2,4 - 26,2 tháng). Tỷ lệ sống thêm 3 năm của nhóm bệnh nhân ghép TBG máu ngoại vi và máu dây rốn lần lượt là 57% và 50%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,313$).



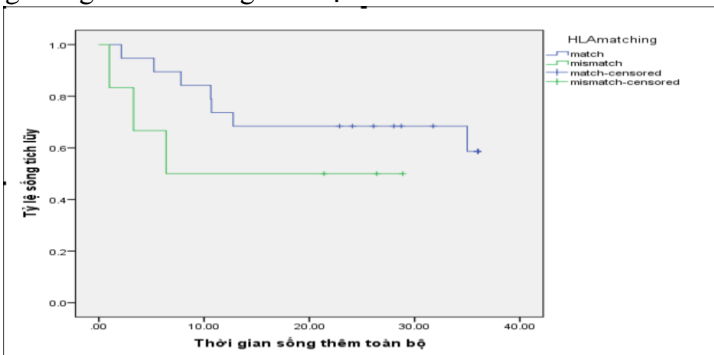
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống không bệnh theo nguồn TBG

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân sống không bệnh tại thời điểm 3 năm sau ghép của nhóm ghép từ máu ngoại vi là 61,2%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,37$).

d. Sự phù hợp HLA với tái phát, tử vong, OS, DFS

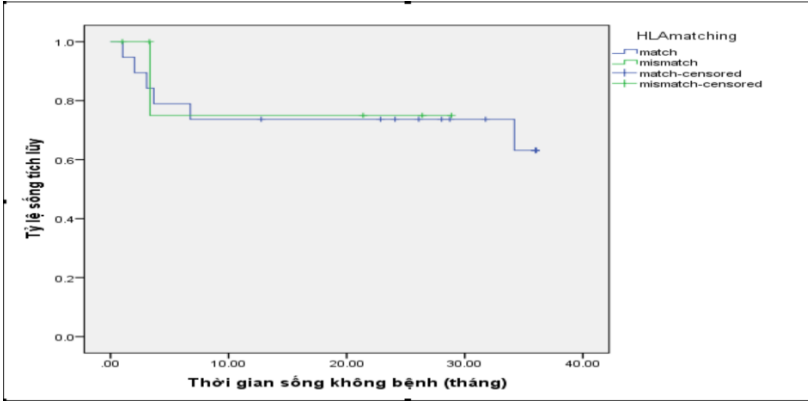
- Tái phát xuất hiện ở cả những bệnh nhân phù hợp hoàn toàn và không hoàn toàn HLA giữa người cho và người nhận.
- Tử vong xuất hiện ở cả những bệnh nhân phù hợp hoàn toàn và không hoàn toàn HLA giữa người cho và người nhận.



Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ theo sự phù hợp HLA

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép phù hợp hoàn toàn HLA 6/6 là $27,1 \pm 3,0$ tháng (95% CI: 21,3 - 33,0 tháng); nhóm ghép không phù hợp hoàn toàn là $16,2 \pm 5,2$ tháng (95% CI: 6,0 - 26,4 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm 3 năm của nhóm ghép phù hợp hoàn toàn HLA 6/6 và nhóm không phù hợp lần lượt là 58,6% và 50%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,262$).



Biểu đồ 3.10. Thời gian sống không bệnh theo sự phù hợp HLA

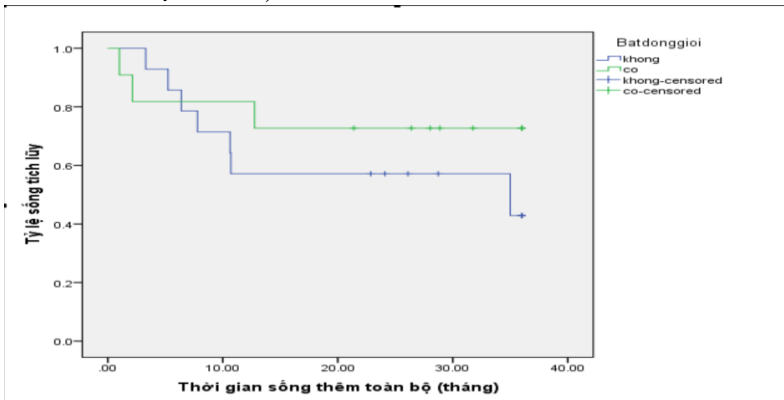
Nhận xét:

Thời gian sống không bệnh trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép phù hợp hoàn toàn HLA 6/6 là $27,2 \pm 3,3$ tháng (95% CI: 20,8 - 33,7 tháng); nhóm ghép không phù hợp hoàn toàn là $22,5 \pm 5,5$ tháng (95% CI: 11,6 - 33,3 tháng). Tỷ lệ sống không bệnh 3 năm của nhóm ghép phù hợp hoàn toàn HLA 6/6 và nhóm không phù hợp lần lượt là 63,2% và 75%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,855$).

đ. Bất đồng giới với tái phát, tử vong, OS, DFS

- Tái phát sau ghép chỉ xảy ra ở những bệnh nhân không có bất đồng giới giữa bệnh nhân và người hiến; trong 8 bệnh nhân có bất đồng giới không ghép bệnh nhân nào tái phát.

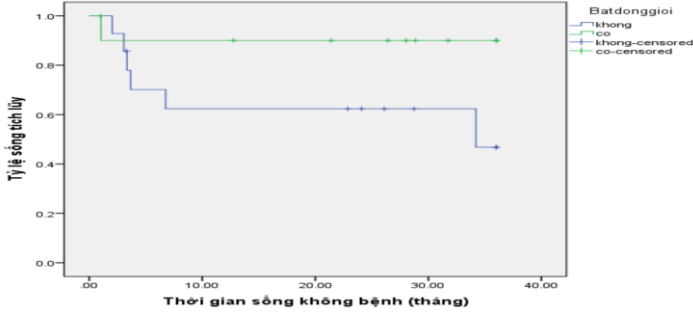
- Tỷ lệ tử vong sau ghép ở những bệnh nhân không có bất đồng giới giữa bệnh nhân và người hiến cao hơn so với những bệnh nhân có bất đồng giới (8 bệnh nhân so với 2 bệnh nhân).



Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ theo bất đồng giới

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép bất đồng giới là $36,6 \pm 5,8$ tháng (95% CI: 25,1 - 48,0 tháng); nhóm không bất đồng giới là $31,3 \pm 6,0$ tháng (95% CI: 19,4 - 43,1 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm 3 năm của nhóm có bất đồng giới và không bất đồng lần lượt là 73% và 43%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,11$).



Biểu đồ 3.12. Thời gian sống không bệnh theo bất đồng giới

Nhận xét:

Thời gian sống không bệnh trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép bất đồng giới là $32,5 \pm 3,3$ tháng (95% CI: 26,0 - 39,0 tháng); nhóm không bất đồng giới là $23,6 \pm 4,3$ tháng (95% CI: 15,3 - 31,9 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống không bệnh 3 năm của nhóm có bất đồng giới và không bất đồng lần lượt là 90% và 47%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,11$).

e. Bệnh ghép chống chủ với tái phát, tử vong, OS, DFS

- Những bệnh nhân có GVHD sau ghép gặp tỷ lệ tái phát thấp hơn so với những bệnh nhân không có GVHD (1 bệnh nhân so với 6 bệnh nhân).

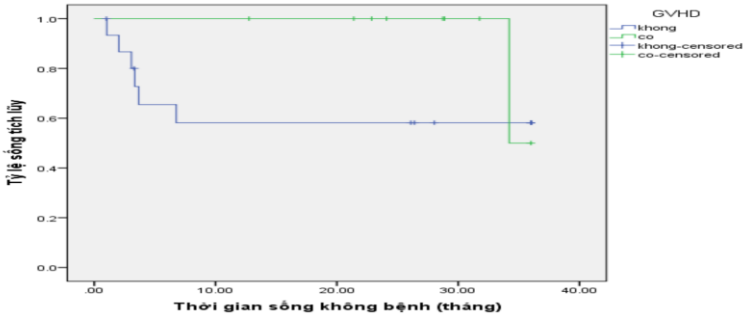
- Tỷ lệ tử vong sau ghép ở những bệnh nhân không có bệnh ghép chống chủ cao hơn so với những bệnh nhân có bệnh ghép chống chủ (8 bệnh nhân so với 2 bệnh nhân).



Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ theo bệnh ghép chống chủ

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân có GVHD là $35,9 \pm 0,7$ tháng (95% CI: 34,6 - 37,3 tháng); nhóm không GVHD là $34,0 \pm 6,2$ tháng (95% CI: 21,9 - 46,1 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm 3 năm của nhóm có GVHD và không GVHD lần lượt là 50% và 57%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,13$).



Biểu đồ 3.14. Thời gian sống không bệnh theo bệnh ghép chống chủ

Nhận xét:

Thời gian sống không bệnh trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân có GVHD là $35,1 \pm 0,6$ tháng (95% CI: 33,9 - 36,3 tháng); nhóm không GVHD là $22,4 \pm 4,3$ tháng (95% CI: 14,0 - 30,7 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống không bệnh 3 năm của nhóm có GVHD và không GVHD lần lượt là 50% và 58%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,14$).

Chương IV: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm thay đổi về lâm sàng và xét nghiệm sau ghép

4.1.1. Thay đổi về lâm sàng

Tại thời điểm ngày 30 sau ghép, phần lớn bệnh nhân (92%) có biểu hiện thiếu máu từ mức độ vừa đến nhẹ. Nguyên nhân là do trong quá trình điều kiện hóa diệt tủy dòng hồng cầu bị ức chế và chưa kịp hồi phục. Trung bình 99,7 ngày sau ghép thì triệu chứng thiếu máu của bệnh nhân đã trở về bình thường. Đặc điểm sốt của bệnh nhân trong vòng 30 ngày sau ghép là 19 trường hợp (chủ yếu là do giảm bạch cầu, 4 nhiễm trùng hô hấp, tai mũi họng, máu). Triệu chứng xuất huyết gặp ở 5 bệnh nhân do tiểu cầu giảm với các biểu hiện xuất huyết dưới da từ dạng chấm, nốt cho đến dạng đám, chảy máu chân răng, tiểu ra máu đỏ tươi. Những triệu chứng này đều hết khi bệnh nhân được truyền tiểu cầu và khi tiểu cầu bệnh nhân dần hồi phục. Trong nhóm tái phát và không mọc mảnh ghép chúng tôi gặp 2 trường hợp xuất huyết não do tiểu cầu giảm. Kết quả theo dõi của chúng tôi gặp

1 bệnh nhân gan-lách to sau ghép 6 tháng, khi làm các xét nghiệm tại thời điểm này cũng phát hiện bệnh nhân bị tái phát. 1 bệnh nhân có biểu hiện hạch to ở tháng thứ 10 và cũng là thời điểm bệnh nhân được phát hiện có tái phát bệnh.

4.1.2. Thay đổi về xét nghiệm

a. Đặc điểm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu

Số lượng trung bình bạch cầu và bạch cầu hạt trung tính của nhóm bệnh nhân ghép TBG tạo máu trước ghép đều nằm trong giới hạn bình thường. Giảm nhanh sau ngày truyền hóa chất điều kiện hóa, tăng cao đột biến trở lại vào ngày D+1, nguyên nhân là do truyền khối khối TBG, tuy nhiên sau đó giảm nhanh, thấp nhất vào ngày D+9, rồi tăng dần trở lại và đạt mức ổn định trên 0,5G/L từ ngày D+13 trở đi. Thời gian bạch cầu hạt trung tính giảm dưới 0,5G/L kéo dài trung bình từ ngày D+5 đến D+13, đây là khoảng thời gian bệnh nhân rất dễ bị nhiễm trùng, do vậy cần chế độ chăm sóc đặc biệt và dùng kháng sinh phổ rộng điều trị dự phòng nhiễm trùng. Kết quả này cũng tương tự như báo cáo ghép TBG tạo máu điều trị các bệnh máu ác tính của tác giả Nguyễn Thị Nhung (2013).

Lượng huyết sắc tố trung bình trước ghép của nhóm nghiên cứu đều ở mức thấp (trung bình 112,8g/L), huyết sắc tố giảm dần sau ngày D-1, thấp nhất ở ngày D+7, sau đó tăng trở lại dần và duy trì mức trung bình 100G/L từ ngày D+17. Hồng cầu lưới máu trung bình trước ghép tăng nhẹ, giảm dần sau ngày truyền hóa chất điều kiện hóa, thấp nhất ở ngày D+7 (0,1%) và sau đó tăng dần trở lại về trên mức trên 0,5% từ sau ngày D+12. Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu Nguyễn Thị Nhung (2013).

Số lượng tiểu cầu trung bình trước ghép của nhóm nghiên cứu ở giới hạn bình thường. Số lượng tiểu cầu giảm dần sau ngày truyền hóa chất điều kiện hóa D-7, thấp nhất ở ngày D+9 (trung bình 37,5G/L). Sau đó, số lượng tiểu cầu trung bình tăng dần về mức trên 50G/L từ sau ngày D+13. Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu Nguyễn Thị Nhung (2013).

b. Đặc điểm xét nghiệm di truyền-sinh học phân tử

Công thức nhiễm sắc thể

Sau ghép gặp 3 trường hợp có đa tổn thương công thức nhiễm sắc thể: 45, XX, -5, t(8;21); 45, X, -Y, t(8;21) và 46, XY, 9p-, 17p+), trong đó có 2 trường hợp công thức nhiễm sắc thể trước ghép hoàn toàn bình thường. Theo Pollyea D A (2007) trong 20 trường hợp có bất thường công thức nhiễm sắc thể sau ghép thì có 8 trường hợp xuất hiện những đột biến mới. Kết luận: tình trạng còn bất thường công thức nhiễm sắc thể sau ghép TBG tạo máu đồng loài (đặc biệt là những bất thường mới) sẽ cho một kết quả nghèo nàn ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy và hội chứng rối loạn sinh tủy khi điều trị bằng ghép TBG tạo máu đồng loài.

Gen LXM

Hầu hết bệnh nhân (9/10 trường hợp) gen LXM đã âm tính sau khi được ghép TBG tạo máu đồng loài, trong đó có cả một số gen LXM có tiên lượng xấu như FLT3-ITD, p210. Đánh giá về thay đổi gen LXM sau ghép TBG tạo máu đồng loài, trong một nghiên cứu của Manish Sharma (2011) thấy có 16 trường hợp LXM cấp dòng tủy còn gen FLT3-ITD dương tính và tái phát sớm sau ghép. Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả trên thế giới cho thấy, có một số trường hợp LXM cấp dòng tủy còn gen FLT3-ITD sau ghép TBG tạo máu đồng loài và thường tái phát sớm sau ghép.

4.2. Kết quả ghép và mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm với kết quả ghép

4.2.1. Đặc điểm mọc mảnh ghép

a. Dựa vào tế bào máu ngoại vi

Trong số 24/25 bệnh nhân mọc mảnh ghép thì có 4 bệnh nhân mọc mảnh ghép kém (trong đó có 2 bệnh nhân mọc mảnh ghép kém được ghép từ máu dây rốn). Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 1 trường hợp không mọc mảnh ghép, huyết sắc tố, bạch cầu và tiểu cầu luôn duy trì giới hạn thấp sau ghép. Thời gian trung bình bạch cầu trung tính hồi phục là 19,4 ngày và thời gian trung bình để tiểu cầu hồi phục là 23,8 ngày. Theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Hạnh Thu (2014) 100% bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài hồi phục bạch cầu, thời gian trung bình hồi phục là 11 ngày. Có 83,9% hồi phục tiểu cầu, thời gian trung bình hồi phục tiểu cầu là 12,5 ngày. Theo kết quả nghiên cứu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (2016) thời gian trung bình phục hồi bạch cầu trung tính và tiểu cầu tương ứng là 18,1 ngày và 14,3 ngày. Thời gian hồi phục bạch cầu trung tính của các tác giả Bensinger và Blaise (2001) tương ứng là 16 ngày và 17 ngày. Bạch cầu trung tính hồi phục càng nhanh thì nguy cơ nhiễm trùng càng thấp và tỷ lệ tử vong do biến chứng này cũng sẽ giảm. Trong khi đó, thời gian trung bình tiểu cầu hồi phục là 13 ngày.

Như vậy, trong 25 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài có 24 trường hợp hồi phục các dòng tế bào máu sau ghép hay nói cách khác là mọc mảnh ghép. Chỉ gặp 1 bệnh nhân được ghép từ máu dây rốn không có dấu hiệu mọc mảnh ghép.

b. Dựa vào xét nghiệm chimerism

Có 22 bệnh nhân đạt chimerism hoàn toàn của người hiến, nhưng 3 trường hợp mọc mảnh ghép kém. Trong 3 bệnh nhân này, có 2 bệnh nhân đạt được mọc mảnh ghép tốt sau ghép 3-7 tháng (ngoại trừ trường hợp tái phát). Có 3 bệnh nhân xét nghiệm chimerism hỗn hợp, trong đó 1 bệnh nhân mọc mảnh ghép tốt và 2 bệnh nhân mọc mảnh ghép kém. Theo Choi SJ (2000), những kết quả khác nhau

giữ các nghiên cứu có thể được giải thích dựa trên cơ sở sinh học của bệnh LXM cấp là việc tái phát bệnh xảy ra trong thời gian ngắn và không có giai đoạn thoáng qua dẫn đến kết quả trái ngược. Theo Bader P. (2005), có một số báo cáo cho thấy tình trạng chimerism hỗn hợp không chắc chắn liên quan đến tăng nguy cơ tái phát ở bệnh LXM cấp sau ghép.

c. Chuyển đổi nhóm máu

Chuyển đổi nhóm máu ở bệnh nhân sau ghép TBG tạo máu đồng loài là một trong những dấu hiệu cho thấy có sự mọc mảnh ghép của người hiến ở cơ thể bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi có 8/25 (chiếm 32%) trường hợp bất đồng nhóm máu giữa người cho và người nhận. Kết quả sau ghép cho thấy, 7/8 bệnh nhân có sự chuyển đổi hoàn toàn nhóm máu của người hiến, 1 bệnh nhân có sự chuyển đổi nhóm máu không hoàn toàn, tuy vậy bệnh nhân này vẫn đạt lui bệnh hoàn toàn cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu. Theo tác giả Bùi Thị Mai An (2015) có 11/12 bệnh nhân có chuyển đổi nhóm máu, sự chuyển đổi nhóm máu ở những bệnh nhân có bất đồng nhóm máu hệ ABO thứ yếu diễn ra sớm hơn so với bệnh nhân có bất đồng chính yếu và hai chiều. Nghiên cứu của Garrett S. Booth (2013) cho thấy gần một nửa các trường hợp được ghép TBG tạo máu đồng loài có bất đồng nhóm máu giữa người hiến và bệnh nhân, những bất đồng này có thể tạo nên phản ứng tan máu cấp và làm chậm mọc dòng hồng cầu. Ngoài ra, bất đồng nhóm máu cũng liên quan đến các vấn đề như thời gian sống thêm toàn bộ, nguy cơ tái phát, tỷ lệ của ghép chống chủ cấp và mạn, khả năng mọc dòng tiểu cầu và bạch cầu.

4.2.3. Bàn luận một số kết quả ghép

a. Kết quả chung

Tại thời điểm 100 ngày sau ghép, có 22/25 bệnh nhân (chiếm 88%) còn sống. Có 3 bệnh nhân tử vong vào các ngày 30, 62 và 97 sau ghép với các nguyên nhân tương ứng là không mọc mảnh ghép, không đạt lui bệnh sau ghép và nhiễm CMV phổi gây suy hô hấp. Sau đó, tiếp tục theo dõi bệnh nhân trong thời gian ngắn nhất là 11 tháng và lâu nhất là 50 tháng. Cho đến thời điểm kết thúc theo dõi của nghiên cứu này (11/2016), có 15 bệnh nhân (chiếm 60%) còn sống và 10 bệnh nhân (chiếm 40%) tử vong. Theo tác giả Nguyễn Tấn Bình (2013) thời gian sống không bệnh trung bình là 70 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 74 tháng. Trong khi đó, thời gian sống không bệnh sau 5 năm là 40% và thời gian sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 42%. Theo một nghiên cứu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (2016) tại thời điểm 3 năm theo dõi, tỷ lệ bệnh nhân còn sống là 57,1% và bệnh nhân tử vong là 42,9%, thời gian sống thêm toàn bộ là 43,2% và thời gian sống thêm không bệnh là 58,7%. Theo dữ liệu của MRC (2009) bệnh LXM dòng tuỷ ghép đồng loài, tỷ lệ sống 5 năm sau ghép là 55%.

b. Tái phát sau ghép

Tái phát là một trong những vấn đề đáng lo ngại của ghép TBG tạo máu đồng loài ở bệnh nhân LXM cấp. Theo Barret AJ (2010) và Satoshi Yoshihara (2012) vấn đề tái phát là một trở ngại chính về kết quả ghép của chúng tôi, cũng giống

như các nghiên cứu của các chuyên gia về ghép trên thể giới vì tế bào LXM đã trốn thoát được khỏi hiệu ứng GVL nên gây ra tình trạng tái phát sau ghép. Nghiên cứu của chúng tôi có 6 bệnh nhân tái phát sau ghép, trong đó:

- Thời điểm ghép và tái phát: 2 bệnh nhân ghép sau đạt lui bệnh hoàn toàn lần 1; 5 bệnh nhân còn lại được ghép khi đạt lui bệnh hoàn toàn lần 2, những bệnh nhân này có thời gian tái phát trung bình sau ghép là 9,5 tháng (ngắn nhất là 2 tháng và dài nhất là 33 tháng).

- Vị trí tái phát: 1 bệnh nhân tái phát tại tủy và vòm miệng, 1 bệnh nhân tái phát tại thần kinh trung ương và 5 bệnh nhân tái phát tại tủy xương.

- Thời gian tái phát: 3 bệnh nhân tái phát sớm trong vòng 3 tháng, thời gian sống trung bình của 4 bệnh nhân này là 3,6 tháng; 3 bệnh nhân tái phát trong vòng 6-12 tháng sau ghép, 3 bệnh nhân này tử vong ở tháng thứ 5, 7 và 11; có 1 bệnh nhân tái phát ở tháng 30 và tử vong ở tháng 31.

Theo nghiên cứu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (2016), tỷ lệ tái phát ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài 7/14 (chiếm 50%). Trong đó, tái phát trước 6 tháng là 3 bệnh nhân, 6-12 tháng là 3 bệnh nhân và 1 bệnh nhân tái phát sau 12 tháng. Vị trí tái phát: 1 bệnh nhân tái phát ngoài tủy xương và 6 bệnh nhân tái phát tại tủy xương. Theo Nguyễn Hạnh Thu (2014) tỷ lệ tái phát ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài là 35,5%. Một nghiên cứu của CIBMTR (2016) khi đánh giá kết quả ghép TBG tạo máu đồng loài ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy cho thấy tỷ lệ tái phát ở những bệnh nhân có FLT3 dương tính cao hơn so với những bệnh nhân còn lại có ý nghĩa thống kê (38% so với 28%, $p < 0,05$).

c. Tử vong sau ghép

Tại thời điểm sau ghép 100 ngày, chúng tôi có 3 bệnh nhân tử vong (chiếm 12%) bao gồm: 2 bệnh nhân tử vong do tái phát bệnh sớm và 1 bệnh nhân tử vong do không mọc mảnh ghép có biến chứng xuất huyết não. Nghiên cứu của Nadjanara DB (2011) McIver ZA (2013) tỷ lệ tử vong trong vòng 100 ngày sau ghép là 20%. Theo tác giả Roni Shouval (2013) số bệnh nhân tử vong trong vòng 100 ngày sau ghép là 3.936 (chiếm 13,9%).

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, số bệnh nhân tử vong là 10/25 (chiếm 40%), trong đó nguyên nhân chính gây tử vong là (1) tái phát bệnh có 7 bệnh nhân, (2) không mọc mảnh ghép gây biến chứng xuất huyết não dẫn đến tử vong có bệnh nhân, (3) do suy hô hấp vì nhiễm CMV phổi và GVHD mạn giai đoạn tiến triển ở phổi (mặc dù lui bệnh sau ghép) có 2 bệnh nhân; chúng tôi không gặp các nguyên nhân khác như tổn thương các cơ quan... Theo tác giả Nguyễn Hạnh Thu (2014) tỷ lệ này là 41,9% (13/31 bệnh nhân). Nguyên nhân tử vong là do tái phát (29%) và liên quan đến điều trị (12,9%). Theo Gratwohl A (2005) các biến chứng như: độc tính do điều kiện hoá, nhiễm trùng, GVHD và tái phát là những nguyên nhân chính gây tử vong khi tiến hành ghép đồng loài.

d. Thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không bệnh (DFS).

Đến thời điểm kết thúc nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân có OS ở các thời điểm 3 năm nhóm LXM cấp dòng tủy là 53,3% và tỷ lệ bệnh nhân có DFS ở các thời điểm 3 năm là 54,9%. Theo Nguyễn Tấn Bình (2013) thời gian sống toàn bộ 5 năm là 42%, thời gian sống không bệnh 5 năm là 40%. Theo một nghiên cứu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (2016) thời gian sống toàn bộ 3 năm là 43,2% và thời gian sống không bệnh 2 năm là 58,7%. Tác giả Khoan Vu (2015) theo dõi từ 2006-2013 cho kết quả OS là 49%, DFS là 45%.

4.2.4. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm với kết quả ghép TBG tạo máu dòng loài ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy.

a. Đặc điểm lâm sàng:

- Trong bệnh LXM cấp, các triệu chứng lâm sàng biểu hiện hậu quả những rối loạn sinh sản và biệt hóa của tế bào sinh máu. Nghiên cứu của chúng tôi không thấy đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân (thiếu máu, sốt, xuất huyết, gan-lách-hạch...) có mối liên quan hoặc ảnh hưởng đến kết quả ghép ghép của bệnh nhân, một phần có thể do biểu hiện lâm sàng không đa dạng.

b. Đặc điểm xét nghiệm:

Tình trạng bệnh trước ghép và kết quả ghép

Những bệnh nhân được ghép ở thời điểm lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất (CR1) có kết quả tốt hơn những bệnh nhân được ghép ở thời điểm lui bệnh hoàn toàn lần thứ hai (CR2) về tỷ lệ tái phát, tỷ lệ tử vong, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh. Sự khác biệt ở 2 thời điểm ghép có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$) với thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh. Theo một nghiên cứu của Gassas A (2008) cho thấy tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép tương ứng ở 2 nhóm được ghép tại thời điểm CR1 và CR2 tương ứng là 38% và 11% (với $P=0,01$); thời gian sống toàn bộ 3 năm ở những bệnh nhân được ghép tại thời điểm CR1 tốt hơn những bệnh nhân được ghép tại thời điểm CR2 (74% so với 51%, $P=0,05$).

Yếu tố tiên lượng và kết quả ghép

Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tái phát, tử vong, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh ở 3 nhóm ghép có yếu tố tiên lượng tốt, trung bình và xấu. Tác giả Jan J.C (2016) cho rằng, tỷ lệ tái phát ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu dòng loài theo nhóm tiên lượng tốt, trung bình và xấu tương ứng là 15-20%, 20-25% và 30-50%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có kết quả về thời gian sống thêm toàn bộ tương ứng là 80,0%, 71,4% và 66,7%. Sự khác biệt này là do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ, chưa đại diện cho 3 nhóm yếu tố tiên lượng của nghiên cứu.

Nguồn TBG và kết quả ghép

Nghiên cứu của chúng tôi có 7 bệnh nhân tái phát đều được ghép từ TBG máu ngoại vi. Mặc dù không có trường hợp tái phát nào được ghép từ máu dây rốn, nhưng cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi về ghép từ máu dây rốn còn rất thấp (4 trường hợp) nên không thể kết luận có sự khác biệt về tái phát khi ghép từ các

nguồn TBG khác nhau. Với những bệnh nhân được ghép từ TBG máu ngoại vi thì nguyên nhân tử vong chủ yếu là do tái phát (7/8 bệnh nhân), bệnh nhân còn lại tử vong do biến chứng GVHD mạn ở phổi. Trong 2 trường hợp ghép từ máu dây rốn tử vong có 1 trường hợp không mọc mảnh ghép gây xuất huyết não, 1 bệnh nhân có biến chứng CMV phổi gây suy hô hấp. Chúng tôi thấy không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh giữa 2 nhóm bệnh nhân được ghép TBG từ máu ngoại vi của anh chị em ruột và máu dây rốn. Theo Karen K. Ballen (2013) cho thấy kết quả không có sự khác biệt nhiều so với những bệnh nhân được ghép từ nguồn TBG khác.

Kết quả ghép và sự phù hợp HLA

Tỷ lệ tái phát và tỷ lệ tử vong trong nhóm nghiên cứu không liên quan đến mức độ phù hợp HLA giữa bệnh nhân và người hiến TBG; thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không bệnh theo dõi 3 năm ở nhóm bệnh nhân ghép phù hợp hoàn toàn HLA và nhóm còn lại có sự khác biệt, nhưng không có ý nghĩa thống kê. Theo Claudio Anasetti (2008), sự không phù hợp của HLA giữa bệnh nhân và người hiến là yếu tố đầu tiên được xác định để dự báo tỷ lệ tử vong đối với bệnh nhân được ghép TBG. Thực tế, một phân tích của Trung tâm nghiên cứu ghép tủy và máu quốc tế (2012) cho thấy ở những bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính cho thấy những trường hợp được ghép từ người hiến không phù hợp hoàn toàn HLA tăng nguy cơ GVHD và tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị.

Kết quả ghép và bất đồng giới

Nghiên cứu có 8 bệnh nhân ghép bất đồng giới giữa người hiến và bệnh nhân đều không xuất hiện tái phát, có 7 bệnh nhân tái phát sau ghép đều được ghép từ người hiến TBG cùng giới. Trong khi đó, tử vong sau ghép xuất hiện ở cả 2 nhóm bất đồng và không bất đồng giới, nhưng tỷ lệ ở nhóm bệnh nhân không bất đồng giới cao hơn; thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh theo dõi 3 năm ở 2 nhóm bệnh nhân có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê. Theo tác giả Claudio Anasetti (2008) cho thấy giới tính có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm khi người hiến là chị em gái ghép cho bệnh nhân nam giới. Trong những trường hợp này, nguy cơ tái phát giảm, nhưng nguy cơ tử vong liên quan đến ghép tăng do biến chứng như GVHD. Ghép TBG ở những bệnh nhân là nữ, giới tính của người cho anh chị em không có ảnh hưởng đáng kể đến kết quả ghép. Tác giả Piyanuch Kongtim (2015) đã so sánh kết quả của nhóm bệnh nhân nam mắc bệnh LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu từ người hiến là nữ giới với nhóm bệnh nhân được ghép có kết hợp giới tính khác. Kết quả cho thấy, tỷ lệ tái phát sau 1 năm ở nhóm bệnh nhân nam được ghép TBG từ người hiến là nữ giới thấp hơn đáng kể so với nhóm còn lại (34,1% so với 41,3%, $P=0,044$), trong khi tỷ lệ tử vong không do tái phát cao hơn (23,2% so với 15,7%, $P=0,004$). Mặc dù thời gian sống thêm được cải thiện không có ý nghĩa, nhưng việc ghép TBG từ người hiến là nữ cho bệnh nhân nam có liên quan đến tỷ lệ tái phát thấp hơn.

Kết quả ghép và GVHD

Tái phát chủ yếu gặp ở nhóm bệnh nhân không có GVHD; mặt khác, tử vong có nguyên nhân chủ yếu là tái phát nên tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân không có GVHD cũng cao hơn so với nhóm bệnh nhân có GVHD. Theo Steven Z Pavletic (2010), nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng những bệnh nhân có biểu hiện GVHD sau ghép mức độ nhẹ hoặc trung bình sẽ giảm nguy cơ tái phát bệnh, còn với những bệnh nhân có GVHD mức độ nặng thì mặc dù có hiệu ứng ghép chống LXM nhưng tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép cao. Theo Horowitz (1990) ghép TBG tạo máu đồng loài ở nhóm bệnh nhân có GVHD mạn hoặc đồng thời có cả GVHD cấp và mạn thì tỷ lệ tái phát thấp hơn so với nhóm không có GVHD. Theo dõi trong trong thời gian trung bình 3 năm cho thấy thời gian sống thêm của nhóm có GVHD dài hơn so với nhóm không có GVHD, nhưng không có ý nghĩa thống kê. Theo Baron F (2012) giai đoạn 100 ngày đầu tiên sau ghép khả năng sống sót của bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi mức độ nặng của GVHD cấp, tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép không có sự khác biệt giữa GVHD cấp mức độ I và II, nhưng nguy cơ tử vong liên quan đến ghép tăng lên ở bệnh nhân GVHD cấp mức độ III và IV. Theo Shabnam S (2015) có mối liên quan đáng kể giữa GVHD với tỷ lệ tái phát, tử vong và thời gian sống thêm toàn bộ. Nhóm bệnh nhân GVHD mạn có tỷ lệ tái phát thấp hơn và tỷ lệ sống sót cao hơn nhóm còn lại. Với nhóm bệnh nhân có GVHD cấp và mạn thì tỷ lệ tử vong thấp hơn so với nhóm không có GVHD.

Đánh giá về GVHD với kết quả ghép, nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các tác giả khác trên thế giới. Những bệnh nhân có GVHD, đặc biệt là những bệnh nhân có cả GVHD cấp và mạn thì tỷ lệ tái phát và tử vong thấp hơn so với những bệnh nhân không có GVHD. Thời gian sống thêm và thời gian sống không bệnh ở những bệnh nhân có GVHD tốt hơn so với bệnh nhân không có GVHD, mặc dù không có ý nghĩa thống kê.

KẾT LUẬN

Sau khi nghiên cứu 25 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 09/2012 đến 10/2015, chúng tôi xin đưa ra một số kết luận sau:

1) Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm trước, trong và sau ghép:

- Lâm sàng: cũng như trong bệnh gốc (LXM cấp dòng tủy) các triệu chứng thiếu máu, sốt và xuất huyết là rất hay gặp ở giai đoạn trong và sau ghép. Nhờ sử dụng liệu pháp mạnh về kháng sinh, truyền chế phẩm máu (khô hồng cầu, khô tiểu cầu) và có sự đóng góp của tế bào gốc người hiến nên tỷ lệ thiếu máu, sốt, xuất huyết trong vòng 30 ngày sau ghép tương ứng là 92%; 76%; 20% và hoàn toàn trở về bình thường vào ngày thứ 30 đến tháng thứ 3 sau ghép.

- Xét nghiệm:

+ Các chỉ số huyết sắc tố, hồng cầu lưới, bạch cầu và tiểu cầu giảm sau khi bắt đầu điều kiện hóa (giảm nặng vào ngày D+7 đến D+9), sau đó tăng dần và trở về giá trị bình thường sau ghép tương ứng vào các ngày: 99; 12; 34; 81;

+ Trong khi có những tổn thương di truyền tế bào trở về bình thường hoặc không thay đổi thì cũng xuất hiện những tổn thương mới sau ghép (02 tổn thương);

+ Đã có sự thay đổi về gen lơ xê mi liên quan đến tiên lượng bệnh trong quá trình ghép: có 9/10 trường hợp gen đã âm tính sau ghép và không gặp trường hợp nào dương tính trở lại trong thời gian theo dõi.

2) Kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan:

a) Hầu hết bệnh nhân đã mọc mảnh ghép khi được đánh giá tại thời điểm ngày 30 sau ghép (chiếm tỷ lệ 96%), trong đó có 80% bệnh nhân mọc mảnh ghép tốt.

b) Thời gian sống toàn bộ trung bình là $25,3 \pm 2,8$ tháng, tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm là 53,3%; thời gian sống không bệnh trung bình là $24,4 \pm 3,1$ tháng, tỷ lệ sống không bệnh 3 năm là 54,9%.

c) Một số liên quan giữa triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm với kết quả ghép như sau:

- *Giới*: bước đầu cho thấy khi ghép có bất đồng giới thì thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh dài hơn, nhưng tỷ lệ tái phát và tử vong thấp hơn so với những bệnh nhân ghép cùng giới;

- *GVHD*: sự xuất hiện của GVHD làm giảm tỷ lệ tử vong và tái phát so với bệnh nhân không có GVHD. Thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không bệnh cũng dài hơn;

- *Tình trạng bệnh trước ghép*: những bệnh nhân được ghép tại thời điểm lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất có kết quả tốt hơn những bệnh nhân được ghép tại thời điểm lui bệnh hoàn toàn lần thứ hai về tỷ lệ tái phát, tỷ lệ tử vong, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh;

- *Mức độ phù hợp HLA giữa bệnh nhân và người hiến*: những bệnh nhân được ghép từ người hiến phù hợp hoàn toàn HLA có thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh tốt hơn những bệnh nhân phù hợp không hoàn toàn, nhưng không ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát và tử vong.

KIẾN NGHỊ

1. Tiếp tục mở rộng ghép TBG tạo máu đồng loài cho bệnh nhân LXM cấp dòng tủy.

2. Mở rộng tìm kiếm nguồn TBG khác (haplotype, không cùng huyết thống) để lựa chọn được đơn vị TBG phù hợp đáp ứng nhu cầu ghép đồng loài ngày càng tăng cao ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy.

pINTRODUCTION TO DOCTORAL THESIS

1. Necessity of the thesis

There are many methods of treatment acute myeloid leukemia (AML), such as: chemicals, radiation, autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Among them, allo-HSCT is a modern and highly effective method. The success of allo-HSCT can give patients with AML the chance to cure their disease and have a normal life.

In our country, some hospitals have performed allo-HSCT for treatment of blood diseases: National Institute of Hematology and Blood Transfusion, National Hospital of Paediatrics, Blood Transfusion - Hematology Hospital Ho Chi Minh City, Bach Mai Hospital and Central Military Hospital 108... However, only 4 establishments apply this treatment for patients with AML is Blood Transfusion Hospital - Hematology Hospital HCM City, National Institute of Hematology and Blood Transfusion, Bach Mai Hospital and Central Military Hospital 108. At the National Institute of Hematology and Blood Transfusion, allo-HSCT for treatment of have been successfully implemented since 2008. Until now, many posttransplant patients have integrated into a completely normal life.

2. Objectives

1) Characteristic and developing study about clinicals, tests and pre-, during and post-transplant in patients with AML treated with all-HSCT.

2) Evaluate treatment outcome and some related factors in treatment of AML by allo-HSCT.

3. Practical signification and contribution of the thesis

3.1. New scientific contribution:

- The research has been experimentally applied when applying advanced progress in medical science, especially stem cell technology for the treatment of hematologic diseases. The results of the study of hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia are new results with high scientific value and clinical application value. The results are also valuable clinical experiences, especially with hematologic bases for the first time.

- The results of the study showed a comprehensive and complete picture of the clinical and laboratory characteristics of changes before, during and after transplantation of hematopoietic stem cells; Results on the incidence of overall survival, disease free survival, relapsing and death; In addition, the

results of the study have also shown some correlations between clinical characteristics, test results and transplant results.

- The results of this thesis are practical and highly applicable, contributing to the practical improvement of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of hematologic diseases, especially acute myeloid leukemia.

3.2. Practical signification of the thesis:

- The subject has positive effects, the study has described the long-term development after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of acute myeloid leukemia without report mentioned. Research has shown that allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is reaching the completion level at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion.

- Studies have shown a significant effect on overall survival, disease-free survival of stem cell sources use from sibling donors or umbilical cord blood for treatment of acute myeloid leukemia.

4. Structure of the thesis

- The thesis consists of 140 pages, including: Background 2 pages, Literature review 34 pages, Subjects and Methodology 14 pages, Findings 40 pages, Discussion 47 pages, Conclusion 2 pages and Recommendations 1 page.

- The thesis consists of 49 tables, 21 charts, 2 diagram, 24 pictures. Among 149 references, there are 134 englishdocuments, 15 vietnamese documents with the publication date almost within recent 10 years. The appendix includes documents, lists of patients who were blood group antigens compatible transfused, study records.

Chapter I: LITERATURE OVERVIEW

1.1. The concept of acute myeloid leukemia

Leukemia is a malignant blood disease. The characteristic of the disease is the proliferation and accumulation of a malignant neoplastic cell type (blast cells) in the bone marrow and peripheral blood. Malignant cells overwhelm, inhibit the reproduction and differentiation of normal blood-forming cells in the bone marrow. The proliferation and accumulation of malignant cells will have two consequences: (1) decreased normal blood levels resulting in bone marrow failure leading to anemia, infection, and bleeding; Malignant cells spread to the blood, penetrating tissues that increase the volume of organs such as liver, spleen, lymph nodes, enlargement, bone pain.

1.2. Standard diagnosis of acute myeloid leukemia

1.2.1. Diagnosis determines

Diagnosis determines of AML based on clinical manifestations and tests, namely:

- Based on clinical symptoms typical of the disease;
- Based on subclinical symptoms: histopathology shows blast cells $\geq 20\%$ of bone marrow cells.

- According to the 1986 FAB diagnostic criteria, blast cells must account for $\geq 30\%$ of the cells with nucleus in the bone marrow, diagnosed with AML.

- In 2001, the World Health Organization (WHO) issued a new standard for the diagnosis of AML with the rate of blast cells $\geq 20\%$ of cells with nucleus in the bone marrow.

1.2.2. Prognostic factors of disease are based on cytogenetic and molecular

Table 1.1. Prognostic factors of AML

Risk	Cytogenetics	Molecular
Good	inv(16) or t(16;16) t(8;21) t(15;17)	Normal cytogenetics: NPM1 mutation in the absence of FLT3-ITD or isolated biallelic CEBPA mutation
Intermediate	Normal cytogenetics +8 alone t(9;11) Other non-defined	t(8;21), inv(16), t(16;16) with c-KIT mutation
Poor	Complex (≥ 3 clonal chromosomal abnormalities) Monosomal karyotype -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 - non t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Normal cytogenetics: with FLT3-ITD mutation

1.3. Treatment of AML

1.3.1. Purpose of treatment

The purpose of treatment in AML is: (1) maximum removal of malignant cells to achieve complete remission; (2) consolidate, maintain a prolonged period of complete remission, minimize relapse.

1.3.2. Treatment principle

- Use multitherapy regimen;

- The treatment is divided into several waves: induction, consolidate, maintain;
- Combination of chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation;
- Combination chemotherapy with targeted therapy;
- Treatment according to the risk group.

1.3.3. Allo-HSCT for AML

The first Allo-HSCT in AML was performed by Thomas in 1957. By 2016, more than 1 million transplants were performed worldwide, with the number of transplants per year now approaching 70,000 transplants and no stop. Among them, 45% allo-HSCT, mainly indications for AML (82%), lymphoma (11%) and myelodysplastic syndrome (6%).

Domestic and foreign studies have shown that, all-HSCT of to treat Aml has the rate of relapse will be the lowest, patients have the opportunity to cure completely; However, the limitation of this method is that high non-relapse mortality and stem cell source.

Chapter II: STUDY SUBJECTS AND METHODS

2.1. Study subjects

2.1.1. Patient groups

Composed of 25 patients with AML who were underwent allo-HSCT at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT) from January 2012 to December 2015.

2.2.1. Patient selection criteria

- Age < 50 years.
- Diagnosis of AML and complete remission after chemotherapy (CR1, CR2).
- There are donors of stem cells/umbilical cord blood units that are suitable for HLA-A, B and DR (by standard donor stem cells and umbilical cord blood unit).
- No HIV infection.
- No other chronic diseases.
- Patients and families agree to participate in research.
- Approved by the Scientific Council of Technology and Ethics Council of the NIHBT.

2.2.2. Selection Criteria of donor stem cells

- Brother, siblings of patients suitable for patients with at least 5/6 alleles (HLA A, B and DR).
- No HIV infection.
- No progression to HBV and HCV infection.
- No other chronic diseases.

2.2.3. Criteria for umbilical cord blood unit selection

- Cord blood stem cell unit suitable for patients with HLA A, B and DR minimum 4/6 alleles (SSO technique).
- Human cellular dose:
 - + If HLA 6/6 match: $> 2 \times 10^7$ cells/kg body weight;
 - + If HLA 5/6 match: $> 3 \times 10^7$ cells/kg body weight;
 - + If HLA 4/6 match: $> 4 \times 10^7$ cells/kg body weight.
- The HLA antibody of a patient is negative for umbilical cord blood units.
- Crossmatch between donor and recipient before transplant negative.

2.2. Study method

- Clinical intervention study conducted by prospective method, case analysis.
- Full sample selection.

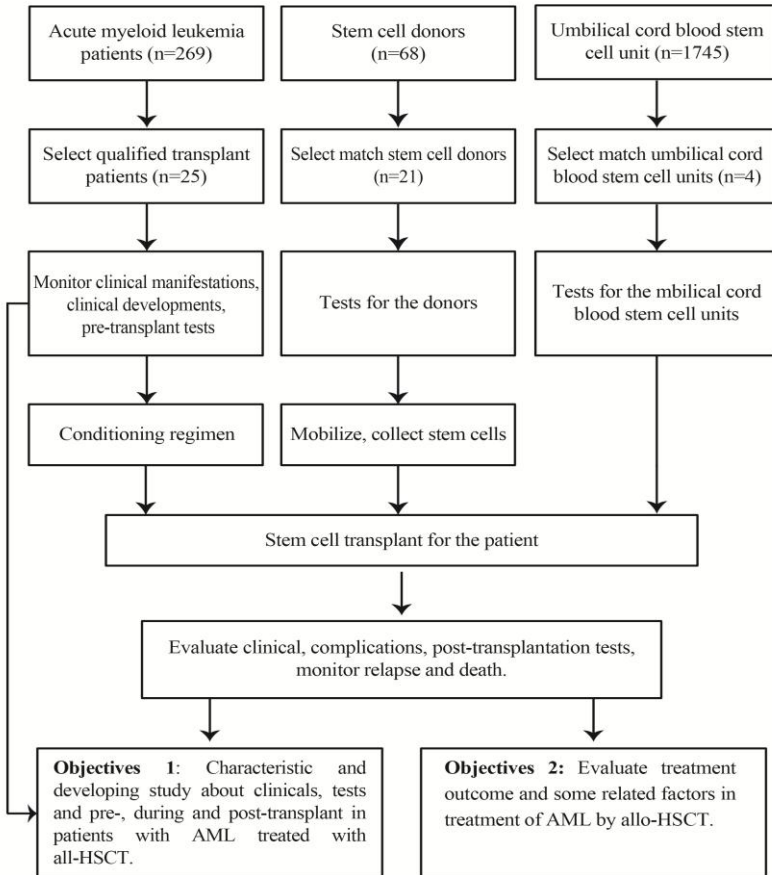
2.2.1. Tests and procedures used in the study.

Application of the Hematopoietic stem cell transplantation process is described in the "Hospital Technology Process" Volume III issued by the Ministry of Health in 2005.

2.2.2. Study standards

- Grafting;
 - + Good graft function (evaluated at 30 days post-transplant).
 - + Poor graft function (evaluated at 30 days post-transplant).
- Standard failure (early rejection).
- Standard late rejection.
- Criteria for graft function by chimerism.
- Standard relapse in the bone marrow.
- Standard relapse outside the bone marrow.
- Standard liver damage.

Study diagram



Chapter III: STUDY RESULTS

3.1. Clinical and laboratory characteristics change before, during, and after transplant

3.1.1. Clinical course before, during and after transplant

- Anemia: At day 30 after transplantation, the majority of patients (92%) showed mild to moderate anemia, mean 99,7 days post transplant the patient's anemia symptoms have become normal.

- Fever: within 30 days after transplantation, there are 19 cases of fever (mainly due to neutropenia, 4 respiratory infection, ear, nose and throat).

- Symptoms of hemorrhage occurred in 5 patients with thrombocytopenia with the expression of hemorrhage under the skin from dots, nodules to hollows, tooth bleeding, blood red urine.

- Infiltration: 1 patient with splenomegaly after 6 months of transplant and 1 patient with lymphadenopathy at the 10th month and at this time patients were found to relapse the disease.

3.1.2. Characteristics of test changes before, during and after transplantation

- Mean white blood cell counts and neutrophil counts of the pre-transplant were normal, lowest at D + 9, then increased again; The average number of neutrophil granules increased gradually and returned to levels above 0,5 G/L on D+14.

- The mean hemoglobin concentration in the pre-transplant patients was low, decreasing after D0, lowest at D+7, then increasing again, stabilizing above 100 g/L after D+17.

The prevalence of reticulocyte in pre-transplant patients was slightly high, decreasing after D-7, lowest at D+7, and then increased again to 0,5% after D+12.

- The mean number of platelets in the pre-transplant group was normal, decreasing after D-7, lowest at D+9, then gradually increasing to above 50 G/L after D+13.

Table 3.1. Characteristics of genetic testing changes

Characteristics		Before transplant		After transplant	
		Number (n = 25)	Ratio (%)	Number (n = 25)	Ratio (%)
Normal		23	92	22	88
Abnormal	Ph positive	01	4	0	0
	multiple lesions	01	4	03	12

Comment:

Two cases of chromosomal abnormalities were diagnosed prior to transplants (one with Ph positive and one with multiple chromosomal lesions); After the transplant, three cases of abnormal chromosomal form (multiple lesions) occurred, including two newly and one pre-transplanted patients.

3.2. Results of transplantation and the relationship between clinical characteristics, laboratory tests and transplant results

3.2.1. General results

Table 3.2. Evaluate the growth of the graft using blood cell recovery (day)

<i>Standard</i>	<i>medium</i>	<i>min-max</i>
Neutrophil > 0,5 G/L	19,4 ± 6	13 - 37
Platelet > 20 G/L*	23,8 ± 16,9	11 - 79
<i>Poor graft function: 04 patients, accounting for 16%;</i>		
<i>Failure graft function: 01 patient, accounting for 4%.</i>		

* Can not depend transfuse platelet

Comment:

White blood cells have a mean time earlier than platelets (19,4 versus 23,8 days); In the study, there were 4 patients with poor graft function and 1 patient failure graft function.

Table 3.3. Evaluate the growth by chimerism test

Characteristic of chimerism D+30	number	Ratio %
Donor chimerism: 22 patients (accounting for 88%)	good graft function	19 86,4
	poor graft function	3 13,6
Mix chimerism: 3 patients (accounting for 12%)	good graft function	1 33,3
	poor graft function	2 66,7

Comment:

Most patients achieved complete donor chimerism at 30 days post-transplant (22/25 patients), in which the majority were patients with good graft function; In three patients with mixed chimerism, 1 patient good graft function, 2 patients poor graft function.

Table 3.4. Survival rate to the end of the study

Time	Number (n=25)	Ratio (%)
Patient living at D+100	22	88
Patient alive at the end of the study	15	60

Comment:

At the time of 100 days post-transplantation, 22/25 of the patients (accounting for 88%) were alive; With an average follow-up of 34,2 months (11-50 months), to the end of the study: 15 patients were alive (accounting for 60%).

Table 3.5. Characteristics of relapse post-transplantation

Disease relapse		Number (n=25)	Ratio (%)
Time	<i>Before 6 months</i>	04	16
	<i>6-12 months</i>	02	8
	<i>>12 months</i>	01	4
Location	<i>In bone marrow</i>	05	20
	<i>Outside bone marrow</i>	02	8

Comment:

Of the 7 patients with post-transplant relapse, 3 patients relapsed early after the 3-month transplant but these patients were transplanted at CR2; Two patients relapse after 6-12 months and one patient relapse after 33 months; relapse location: Two patients with relapse outside bone marrow (palatal and central nervous system).

Table 3.6. Mortality characteristics of transplant patients

Causes of death in transplant patients		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Patients died within the first 100 days after transplant	Relapse of disease	01	4
	Failure graft function	01	4
	<i>CMV pulmonary infection</i>	01	4
Patient died at the end of the study		10	40
Death due to relapse of disease		07	28
Mortality related to transplantation	<i>Chronic GVHD progressive</i>	01	4
	<i>Other*</i>	02	8

* *Other include: graft failure, infection, cerebral hemorrhage, organ damage*

...

Comment:

At the time of D+100: 3 patients died, one patient with relapse disease, one patient Failure graft function with complication was cerebral hemorrhage, one patient with pulmonary CMV respiratory distress; Up to the end of the study, 10 patients died, mainly due to relapse (7 out of 10 patients).

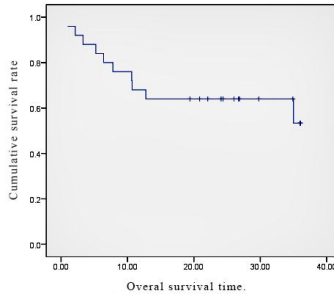


Figure 3.1. Overall survival time

Comment:

The study's overall survival was $25,3 \pm 2,8$ (95% CI: 19,8-30,9 months). The rate of patients with OS for 3 years was $53,3 \pm 12,6\%$.

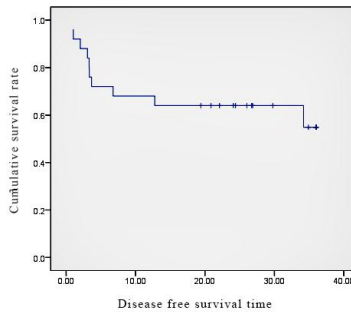


Figure 3.2. Disease free survival time

Comment:

Disease free survival (DFS) of the study group was $24,4 \pm 3,1$ (95% CI: 18,3-30,4 months). The proportion of patients with DFS at 3 years was $54,9 \pm 11,8\%$.

3.2.2. Relationship between clinical and laboratory characteristics and results of transplant

a. Condition at transplant and relapse, death, OS, DFS

- Although the number of patients receiving transplants at CR2 was less than CR1, the number of patients with post-transplant recurrence was higher (5 patients vs 2 patients or 62,5% vs 11,8%).

- Post-transplant mortality in post-transplant recipients was higher for the second time after complete remission (7 patients vs 3 patients).

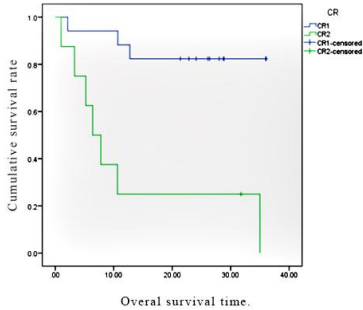


Figure 3.3. Overall survival time under CR1, CR2

Comment:

The estimated mean overall survival time of the transplant recipients was $48,3 \pm 3,7$ months (95% CI: 41,0-55,6 months). Patient group who underwent at CR2 were $16,7 \pm 6,0$ months (95% CI: 5,0-28,4 months). The percentage of patients who lived 3 more years of the CR1 and CR2 was 88% and 0%, respectively, and the difference was statistically significant ($p = 0,001$).

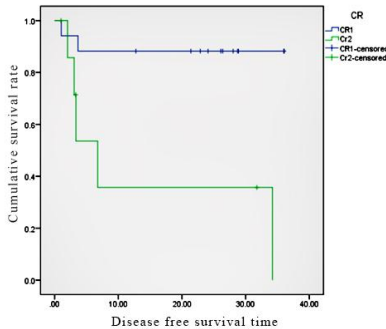


Figure 3.4. Disease free survival time under CR1, CR2

Comment:

The mean estimated disease free survival time of the transplant recipients CR1 was: $32,0 \pm 2,6$ months (95% CI: 26,9-37,2 months); transplant recipients CR2 was: $14,7 \pm 6,7$ months (95% CI: 1,6-27,8 months). The percentage of patients have DFS 3 years was 88% and 0% respectively, the difference was statistically significant ($p = 0,001$).

b. Prognostic factors and relapse, mortality, OS, DFS

- Patients with relapse met in all 3 groups and there was no difference between prognostic groups.

- Patients died in all 3 groups and there was no difference between the groups.

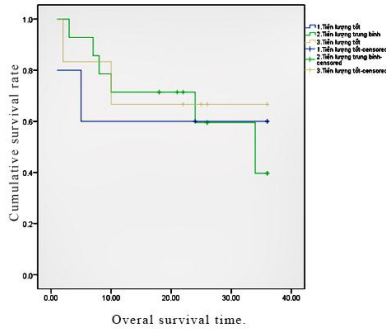


Figure 3.5. Overall survival time according to prognostic factors

Comment:

The mean overall survival time of the transplanted group with good prognosis was $22,8 \pm 7,2$ months (95% CI: 8,5-37,0 months); with average prognosis group was $25,8 \pm 3,4$ months (95% CI: 19,1-32,6 months); with poor prognosis group was $26,0 \pm 5,8$ months (95% CI: 14,5-37,4 months). The proportion of patients who have OS for 3 years in the group of good prognosis, mean prognosis, poor prognosis was 60%, 57,1% and 66,7%, respectively. Differences are not statistically significant ($p > 0,05$).

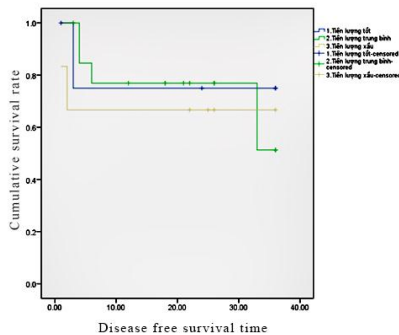


Figure 3.6. Disease free survival time under prognosis

Comment:

Mean disease free survival time of the transplanted group with good prognosis was $27,7 \pm 7,1$ months (95% CI: 13,7-41,7 months); with average prognosis group was $28,0 \pm 3,6$ months (95% CI: 20,0-35,0 months); with poor prognosis group was $24,5 \pm 6,6$ months (95% CI: 11,4 to 37,5 months). The proportion of patients who have OS for 3 years in the group of good prognosis, mean prognosis, poor prognosis was 80,0%, 71,4% and 66,7%, respectively. Differences are not statistically significant ($p > 0,05$).

c. The sources of stem cells and relapse, death, OS, DFS

- All 7 relapse patients were transplanted from peripheral blood stem cells. Transplants from umbilical cord blood did not recur relapse (one patient graft failure). Thus, post-transplant relapse only in patients receiving stem cell transplants from peripheral blood stem cells, the number of patients receiving cord blood stem cell transplants was low so there was no significant difference.

- 8 out of 10 deaths were transplanted from peripheral blood stem cells of siblings, while umbilical cord blood transplants had two deaths.

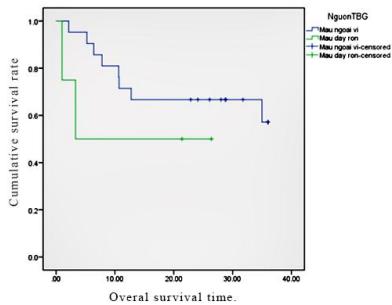


Figure 3.7. Overall survival time by sources of stem cells

Comment:

The estimated mean overall survival time of patients were transplanted from peripheral blood stem cells were $26,6 \pm 2,9$ months (95% CI: 20,9-32,2 months); group of patients were transplanted from umbilical cord blood stem cells was $14,3 \pm 6,1$ months (95% CI: 2,4-26,2 months). The 3 year overall survival rate of the peripheral blood group and umbilical cord blood group was 57% and 50%, respectively, and the difference was not statistically significant ($p=0,313$).

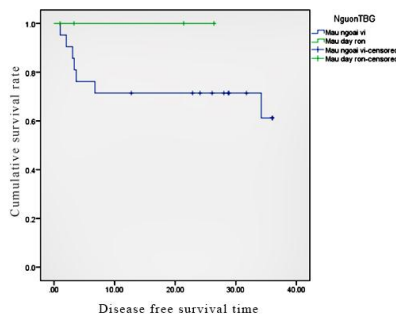


Figure 3.8. Disease free survival time under sources of stem cells

Comment:

The percentage of disease free survival at 3 years after transplantation from peripheral blood was 61,2%, but the difference was not statistically significant ($p = 0,37$).

d. HLA matching with relapse, death, OS, DFS

- Relapse and death occur in both completed and not completed HLA matching groups between donor and recipient.

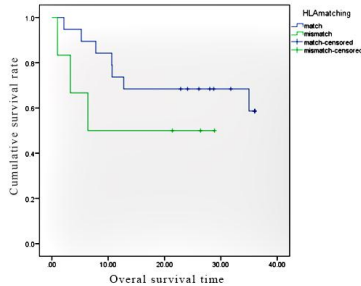


Figure 3.9. Overall survival time under HLA matching

Comment:

The mean estimated overall survival of HLA 6/6 fully-matched transplant patients was $27,1 \pm 3,0$ months (95% CI: 21,3-33,0 months); not fully group was $16,2 \pm 5,2$ months (95% CI: 6,0-26,4 months). The percentage of patients who survived for 3 years in the HLA 6/6 matched group and the not fully group was 58,6% and 50%, respectively, and the difference was not statistically significant ($p = 0,262$).

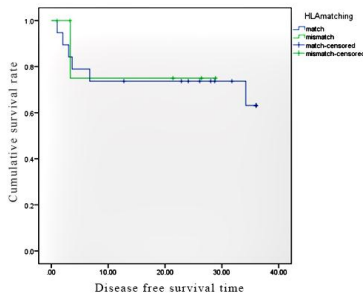


Figure 3.10. Disease free survival time under HLA matching

Comment:

The mean disease free survival time of HLA 6/6 patients was $27,2 \pm 3,3$ months (95% CI: 20,8-33,7 months); not fully group was $22,5 \pm 5,5$ months (95% CI: 11,6-33,3 months). The 3 year disease free survival rate for the HLA

6/6 group and the not fully group were 63,2% and 75%, respectively, and the difference was not statistically significant ($p = 0,855$).

d. Discrimination with relapse, death, OS, DFS

- Relapse post-transplantation occurs only in patients without disagreement between patient and donor; Of the eight patients with disagreement with no patient relapse.

- Post-transplantation mortality in patients without disagreement between patients and donors was higher than patients with disagreement (8 patients vs 2 patients).

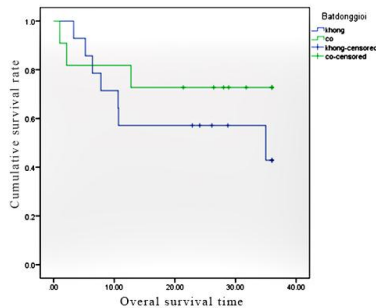


Figure 3.11. Overall survival time under disagreement

Comment:

The mean estimated overall survival time of disagreement patients was $36,6 \pm 5,8$ months (95% CI: 25,1-48,0 months); in patients without disagreement was $31,3 \pm 6,0$ months (95% CI: 19,4-4,1 months). The 3 year overall survival rate for the disagreement and without disagreement patients was 73% and 43%, respectively, and the difference was not statistically significant ($p=0,11$).

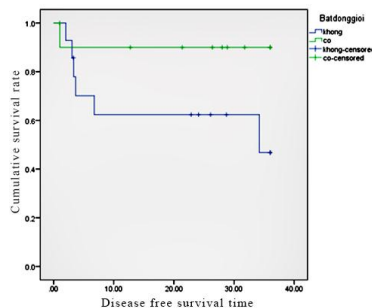


Figure 3.12. Disease free survival under the disagreement

Comment:

Mean disease free survival of the disagreement patients was $32,5 \pm 3,3$ months (95% CI: 26,0-39,0 months); The without disagreement group was $23,6 \pm 4,3$ months (95% CI: 15,3-31,9 months), and the difference was not statistically significant ($p=0,11$).

e. GVHD with relapse, death, OS, DFS

- Patients with post-transplant GVHD experienced a lower incidence of relapse compared with patients without GVHD (1 patient vs. 6 patients).

- Post-transplant mortality in patients without GVHD is higher than that of patients with GVHD (8 patients vs. 2 patients).

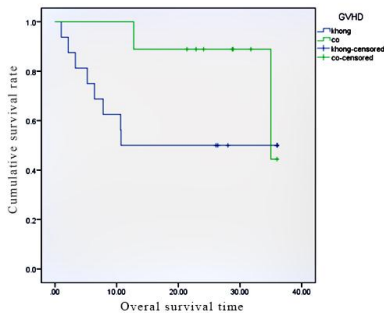


Figure 3.13. Overall survival time under GVHD

Comment:

The mean estimated overall survival time of patients with GVHD was $35,9 \pm 0,7$ months (95% CI: 34,6-37,3 months); The group without GVHD was $34,0 \pm 6,2$ months (95% CI: 21,9-46,1 months). The 3 year Overall survival rate for the group with GVHD and without GVHD was 50% and 57%, respectively, and the difference was not statistically significant ($p=0,13$).

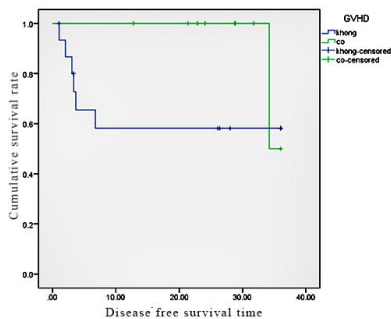


Figure 3.14. Disease free survival time under GVHD

Comment:

Mean disease free survival of the patients with GVHD was $35,1 \pm 0,6$ months (95% CI: 33,9-36,3 months); The group without GVHD was $22,4 \pm 4,3$ months (95% CI: 14,0-30,7 months). The 3 year disease free survival rate for the group with GVHD and without GVHD was 50% and 58%, respectively, and the difference was not statistically significant ($p=0,14$).

Chapter IV: DISCUSSION

4.1. Features change in clinical and test post-transplant

4.1.1. Clinical change

At day 30 after transplant, the majority of patients (92%) showed mild to moderate anemia. Cause is due to the in the course of chemo-kill the red blood cells are suppressed and not timely recovered. Fever characteristics of patients: within 30 days post-transplant were 19 cases (mainly due to neutropenia). Symptoms of hemorrhage occurred in 5 patients with platelet decreased with the expression of hemorrhage under the skin from dips, nodules to hollows, tooth root bleeding, blood red urine. These symptoms disappear when the patient is exposed to platelet transmissions and when the platelets of the patient gradually recover. In the relapse and graft failure groups we encountered two cases of hemorrhagic in brain for thrombocytopenia. Our follow-up was 1 patient with splenomegaly after 6 months of transplantation, while the tests at this time also revealed a relapsed patient. One patient showed large lymphadenopathy at 10 months and was also the time when the patient was diagnosed with relapse.

4.1.2. Change on tests

a. General blood cell assay

The average white blood cell counts and neutrophil counts of pre-transplanted recipients were within normal limits. Rapid reduction after day of conditioning, spontaneous rise again on D+1, caused by transfusion stem cell mass, but then decreased quickly, lowest on D+9, then gradually increase. Return and reach a stable level above $0,5G/L$ from D+13 onwards. The time neutrophil drops below $0,5G/L$ on average from D+5 to D+13, which is a time when the patient is very susceptible to infection and therefore needs intensive care. And use of widespread antibiotics to prevent infection. Our result is similar to the report on allo-HSCT treat to malignant blood disease by Nguyen Thi Nhung (2013).

The mean pre-transplant hemoglobin was low ($112,8 g/L$ on average), the hemoglobin decreased after day D-1, the lowest on D+7, then increased again. Gradually and maintain an average of $100G/L$ since D+17. Reticulocyte pre-transplant increased slightly, decreasing gradually after day of conditional

infusion, lowest at D+7 (0,1%) and then gradually increased back to above 0,5% After D+12. Our result is similar to the results of Nguyen Thi Nhung (2013).

The mean pre-transplant platelet counts of the study group were within the normal range. The platelet count decreased following the conditioning D-7, the lowest at D+9 (37,5 G/L average). After that, the average platelet count increased to over 50G/L after D+13. Our result is similar to the results of Nguyen Thi Nhung (2013).

b. Characteristics of genetic-molecular tests

Chromosomal formulas

After the transplant, there were 3 cases of multiple lesions of chromosomal formulas: 45, XX, -5, t (8; 21); 45, X, -Y, t (8; 21) and 46, XY, 9p-, 17p +), in which two chromosome formulations were completely normal pre-transplant. According to Pollyea D A (2007), in 20 cases of abnormal postnatal chromosomal abnormalities, there were eight cases of new mutations. Conclusions: Abnormalities in the chromosomal form after transplantation of allo-HSCT (especially new abnormalities) will have a poor outcome in patients with AML and MDS.

Leukemia genes

Most patients (9 out of 10 cases) of the leukemia gene were negative after transplantation of allo-HSCT, including some of the poorly prognostic genes such as FLT3-ITD, p210. In a Manish Sharma (2011) study, there were 16 cases of AML with FLT3-ITD gene positive and early relapse after transplant. Based on the results of our study and the authors in the world, there are some cases of AML with FLT3-ITD gene after transplantation of allo-HSCT and often relapse after transplant.

4.2. Results of transplantation and the relationship between clinical characteristics, laboratory tests and transplant results

4.2.1. Features of grafting

a. Based on peripheral blood cells

Of the 24/25 patients who developed the graft, four patients developed poor grafts (two of whom had poorly grafted transplantation from umbilical cord blood). Our study found that there was one case where graft failure. The mean recovery time for neutrophils was 19,4 days and the mean time to platelet recovery was 23,8 days. According to the study by Nguyen Hanh Thu (2014), 100% of patients with AML were leukocyte recovery after allo-HSCT, with a mean recovery time of 11 days. 83,9% of platelets recovered, the mean platelet recovery time was 12,5 days. According to the results of the study at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (2016), the mean time to recovery of neutrophils and platelets was 18,1 days and 14,3 days, respectively. The neutrophil recovery time of Bensinger and Blaise

(2001) was 16 days and 17 days, respectively. Neutrophobic recovery is faster, the risk of infection is lower and the mortality from this complication will also decrease.

b. Based on the chimerism test

There were 22 patients achieving complete donor chimerism, but 3 cases of poorly developed grafts. In these three patients, two patients achieved good post-transplant after 3-7 months (except in the case of relapse). Three patients tested mixed chimerism, one of whom had a good graft and two with poor graft. According to Choi SJ (2000), different results from studies that can be interpreted based on the biological basis of acute leukemia are short-term relapse and no transient phase, leading to the contrary results. According to Bader P. (2005), there have been several reports showing mixed chimerism uncertainty associated with an increased risk of relapse in post-transplanted AML.

c. Blood group conversion

Blood group conversion in patients post-transplant is one of the most common signs of donor grafting in the patient. Our research has 8/25 (32%) cases of blood group disagreement between donor and recipient. The results showed that 7 out of 8 patients had complete conversion of donor blood group, one patient had incomplete conversion until the end of the study. According to Bui Thi Mai An (2015), there were 11/12 patients with blood group conversion, blood group conversion in patients with minor conversion occurred earlier than patients with main and two-way conversion. Garrett S. Booth's (2013) study found that nearly half of all cases of allo-HSCT have disagreements between donors and patients, which can lead to acute hemolytic reactions. And slow down the red blood cell engraftment. In addition, differences in blood type are also related to issues such as overall survival time, risk of relapse, rates of acute and chronic GVHD and ability engraft leucocyte and platelet.

4.2.2. Discuss some transplant results

a. Overall results

At the time of the first 100 days post-transplantation, 22/25 patients (88%) were alive. Three patients died on days 30, 62 and 97 after transplantation with corresponding causes of graft failure, no achieved remission and CMV infection with pulmonary respiratory failure. Then continue to monitor patients from 11 months - 50 months. By the end of this study (11/2016), 15 patients (60%) were alive and 10 patients (40%) died. According to Nguyen Tan Binh (2013), the median DFS was 70 months, with a median overall survival of 74 months. Meanwhile, the disease-free survival after 5 years was 40% and the total survival time after 5 years was 42%.

According to a study at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (2016) at 3 years of follow-up, the survival rate was 57,1% and 42,9%, OS rate was 43,2% and DFS rate was 58,7%. According to data from MRC (2009) AML underwent allo-HSCT, the survival rate of 5 years after grafting is 55%.

b. Relapse post-transplant

Our study included 7 patients with post-transplant relapse, of which:

- Time of transplantation and relapse: 2 patients transplant after CR 1; The remaining 5 patients were transplanted at the CR2. These patients had a mean relapse time after transplantation of 9,5 months (the shortest was 2 months and the longest was 33 months).

- Relapse location: 1 patient with bone marrow and palate, 1 patient with CNS and 5 patients with bone marrow.

- Relapse time: 3 patients relapse early within 3 months, average duration of these 4 patients was 3,6 months; Three patients relapse within 6-12 months post-transplant; these 3 patients died at 5, 7 and 11 months; One patient relapse in 30 months and died in 31 months.

According to a study at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (2016), the relapse rate in patients with AML underwent allo-HSCT was 7/14 (50%). Of which, relapse before 6 months was 3 patients, 6-12 months was 3 patients and 1 patient recurred after 12 months. Relapse location: 1 patient outside bone marrow and 6 patients at bone marrow. According to Nguyen Hanh Thu (2014), the relapse rate in patients with AML underwent allo-HSCT was 35,5%. A CIBMTR (2016) study evaluating the results of allo-HSCT in patients with AML showed that relapse rates in patients with FLT3-positive were higher than those with the remaining patients, statistical significance (38% vs 28%, $p < 0,05$).

c. Post-transplant mortality

At the time of transplantation of 100 days, we had 3 deaths (12%) including 2 deaths due to relapse of early disease and 1 death due to graft failure causes brain hemorrhage. The Nadjanara study DB (2011) McIver ZA (2013) mortality within 100 days after transplantation was 20%. According to Roni Shouval (2013), the number of deaths per 100 days after transplantation was 3,936 (13,9%).

At the end of the study, the number of deaths was 10/25 (40%), of which the major cause of death was (1) relapse of 7 patients, (2) graft failure causes brain hemorrhage leading to death, (3) respiratory distress due to CMV lung disease and chronic GVHD progression in the lung (although post-transplant remission) have 2 patients; We have no other causes such as organ damage... According to Nguyen Hanh Thu (2014) this rate is 41,9% (13/31 patients).

The cause of death was relapse (29%) and treatment-related (12,9%). According to Gratwohl A (2005), complications such as: toxicity due to conditioning, infection, GVHD and relapse are the main causes of mortality when allo-HSCT.

d. Overall survival and disease free survival time.

By the end of the study, the proportion of patients with OS at 3 years was 53,3% and the rate of patients with DFS at 3 years was 54,9%. According to Nguyen Tan Binh (2013), the OS rate was 42%, the five-year OS was 40%. According to a study at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (2016), the OS three years was 43,2% and the two-year DFS was 58,7%. Khoan Vu (2015) monitored from 2006-2013 with results for OS was 49%, DFS was 45%.

4.2.3. Relationship between clinical and laboratory characteristics and homozygous TBG homology in patients with acute myeloid leukemia.

a. Clinical characteristics:

- In AML, clinical symptoms manifest as the result of proliferation disorders and differentiation of hematopoietic cells. Our study did not find the patient's clinical characteristics (anemia, fever, haemorrhage, splenomegal spondylosis, etc.) were associated with the outcome of transplant. This may be due to the heterogeneous clinical manifestation.

b. Characteristics of the test:

Pre-transplant situation and transplant results

Patients who received transplant at CR1 performed better than those who received transplant at the CR2 in relapse rate, mortality, OS, DFS. The difference at two time points of transplantation was statistically significant ($p=0,001$) with OS and DFS. According to a study by Gassas A (2008), the related transplant mortality in the two groups at CR1 and CR2 was 38% and 11% respectively ($P=0,01$). OS three-year at CR1 transplanted patients was better than those transplanted at CR2 (74% vs. 51%, $P=0,05$).

Prognostic factors and transplant results

The results showed no difference in relapse, mortality, OS and DFS in the three transplant groups: good, mean, and poor prognosis. By Jan JC (2016), relapse rates in patients with AML were transplanted by good, mean, and poor progeny groupings of 15-20%, 20-25% and 30-50%. Results of our study showed that the overall survival was 80,0%, 71,4% and 66,7%, respectively. This difference is due to the small sample size of our study, which does not represent the three groups of study prognostic factors.

Source stem cells and transplant results

Our study included all 7 patients with relapse who were transplanted by peripheral blood stem cells. Although no relapse was obtained from umbilical

cord blood, our sample size for cord blood transplantation was very low (4 cases), so it was not possible to conclude that there was a difference in relapse rates when transplanted from different stem cell sources. For patients who were transplanted from peripheral blood stem cells, the cause of death was mainly relapsed (7 out of eight patients), and the remaining patients died from complications of chronic GVHD in lung. In two cases of cord blood transplantation, there was one graft failure causing cerebral haemorrhage. One patient developed CMV pulmonary dysfunction causing respiratory failure. We found no difference in overall survival and disease-free survival between the two groups receiving stem cell transplants from the peripheral blood of siblings and umbilical cord blood. According to Karen K. Ballen (2013), the results are not significantly different from those obtained from other stem cell transplant recipients.

Transplant results and matching HLA

Relapse rate and mortality not related to the HLA level between patients and stem cell donors; OS and DFS 3-year follow-up were not significantly different in the completed match HLA group and the other group. According to Claudio Anasetti (2008), the unmatching HLA between patients and donors was the first factor identified to predict mortality in patients underwent allo-HSCT. In fact, an analysis by the International Center for Transplantation and Transplantation (2012) shows that in patients with malignant blood diseases, transplants from not completed matching HLA increased the risk GVHD and treatment-related mortality.

Transplant results and gender disagreement

There were 8 gender disagreement transplant between the donor and the patient without relapse. Seven patients with relapsing onset were transplanted from donors on-disagreement. Meanwhile, post-transplant mortality occurred in both disagreement and non-disagreement groups, but the proportion of patients in the non-disparity group was higher; OS and DFS 3-year follow-up were not significantly different in the 2 patient groups. According to Claudio Anasetti (2008), gender has an impact on the OS of transgendered sisters for male patients. In these cases, the risk of decreasing relapse, but the increasing risk of death associated with RTM such as GVHD. Allo-HSCT in female patients, gender of siblings did not significantly affect transplant results. Piyanch Kongtim (2015) compared the results of a group of male patients with AML who were transplanted with female donor and the other group. Results showed that the relapse rate after one year in male patients receiving stem cell transplants was significantly lower than that of the other group (34,1% versus 41,3%, $P=0,044$). While non-relapse mortality was higher (23,2% vs. 15,7%, $P=0.004$). Although there was no significant improvement

in OS, allo-HSCT from female donors to male patients was associated with lower relapse rates.

Transplant results and GVHD

Relapse mainly occurs in patients without GVHD; On the other hand, mortality was mainly due to relapse, so the mortality rate among patients without GVHD was higher than that of patients with GVHD. According to Steven Z Pavletic (2010), several studies have demonstrated that patients with mild to moderate GVHD expression will reduce the risk of relapse, and patients with severe GVHD, despite the effect of graft versus leukemia but high mortality associated with transplant. According to Horowitz (1990), transplantation of allo-HSCT in patients with chronic GVHD or concomitantly with acute and chronic GVHD, relapse rate was lower than that without GVHD. Monitoring for a mean of 3 years showed that the OS of the group with GVHD was longer than those without GVHD, but not statistically significant. According to Baron F (2012) the first 100-day period following the survival of patients affected by acute GVHD severity, mortality-related transplant did not differ between levels of GVHD levels I and II, but the risk of mortality-related transplant increases in patients with levels III and IV GVHD. According to Shabnam S (2015), there was a significant correlation between GVHD and relapse rates, mortality and overall survival. Patients with chronic GVHD have lower rates of relapse and OS than the rest. For patients with acute and chronic GVHD, mortality was lower than that of those without GVHD.

Evaluation of GVHD with transplant results, our research is equivalent to other authors in the world. Patients with GVHD, especially those with both acute and chronic GVHD, had lower rates of relapse and mortality than patients without GVHD. OS and DFS in patients with GVHD were better than those without GVHD, although not statistically significant.

CONCLUSION

Study on 25 patients with acute myeloid leukemia underwent allo-HSCT at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 09/2012-10/2015. We draw the following conclusions:

1) There are some changes in clinical characteristics, testing before, during and after allo-HSCT in patients with AML:

- Clinical: As in the root disease (acute myeloid leukemia) the symptoms of anemia, fever and hemorrhage are very common in the post-transplant and post-transplant stages. By using strong antibiotic therapy, blood products (red blood cells, platelets) and donor stem cells so that rate of anemia, fever, and haemorrhage within 30 post-transplant respectively 92%; 76%; 20% and

completely return to normal on the days of 30th to the third month after transplant;

- Laboratory:

+ hemoglobulins, red blood cells, white blood cells and platelets decrease after conditioning, decrease severely on days D+7 to D+9, then gradually increase and return to normal values after transplantation on days 99, 12, 34 and 81, respectively;

+ While there are normal or unchanged cytogenetic lesions, there are also new lesions after transplantation (02 lesions);

+ There has been a genetic change in the genes involved in prognosis during transplants: 9 out of 10 cases were negative after transplant and no positive cases returned during follow-up.

2) Treatment results and some related factors:

a) Most of the patients engraftment when evaluated at 30 days post-transplant (accounting for 96%), in which 80% of patients had good graft function.

b) The mean OS was $25,3 \pm 2,8$ months; the OS rate was 53,3% for 3 years; The median DFS was $24,4 \pm 3,1$ months with a DFS rate of 3 years (54,9%).

c) Some of the relations between clinical symptoms, test results and outcome of transplantation as follows:

- *Gender*: initially showed, when gender disagreement transplantation, there is a lower incidence of relapse and death, better OS and DFS compared to patients without disagreement;

- *GVHD*: the occurrence of GVHD reduces mortality and relapse compared to patients without GVHD. OS and DFS are also better;

- *Pre-transplant status*: Patients who received the transplant at the CR1 had better outcomes than those who received transplantation at the CR2 in relapse rate, mortality, OS and DFS;

- *Matching HLA between patients and donors*: completed match HLA had better OS and DFS than those who did not, but does not affect the rate of relapse and death.

RECOMMENDATIONS

1. Keep expanding of allo-HSCT in patients with acute myeloid leukemia.

2. Extend the search for other stem cell sources (haplotypes, unrelated) to select appropriate stem cell units to response the increasing need for allo-HSCT in patients with acute myeloid leukemia.