BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**NGUYỄN BÁ KHANH**

# NGHIÊN CỨU
# ĐIỀU TRỊ BỆNH LƠ XÊ MI BẰNG GHÉP TẾ BÀO GỐC TỪ NGÂN HÀNG MÁU DÂY RỐN CỘNG ĐỒNG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC-TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2021**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**NGUYỄN BÁ KHANH**

# NGHIÊN CỨU
# ĐIỀU TRỊ BỆNH LƠ XÊ MI BẰNG GHÉP TẾ BÀO GỐC TỪ NGÂN HÀNG MÁU DÂY RỐN CỘNG ĐỒNG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC-TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Chuyên ngành: Huyết học và Truyền máu

Mã số : 62720151

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Nguyễn Anh Trí

2. TS.BS. Trần Ngọc Quế

**HÀ NỘI - 2021**

# LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập và hoàn thành luận án, tôi đã nhận được nhiều sự hướng dẫn chỉ bảo tận tình, tâm huyết, trách nhiệm và những sự động viên nhiệt tình từ các Thầy, Cô, các anh chị bác sĩ, cử nhân kỹ thuật, kỹ thuật viên, điều dưỡng viên, bạn bè và gia đình, đặc biệt là các bệnh nhân và các gia đình sản phụ hiến tế bào gốc máu dây rốn đã cho tôi những số liệu quý giá.

Em xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới GS.TS. Nguyễn Anh Trí – Nguyên Viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Thầy đã luôn dìu dắt em trong những ngày đầu bước chân vào chuyên ngành và trong suốt thời gian học tập, công tác cũng như hoàn thành chương trình học Tiến sĩ. Thầy luôn tâm huyết, tận tình chỉ bảo, truyền đạt cho em những kiến thức cũng như phương pháp làm việc và những sáng tạo trong nghiên cứu khoa học vô cùng quý giá.

Em xin bày tỏ lòng kính trọng biết ơn sâu sắc tới TS.BS. Trần Ngọc Quế - Giám đốc Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, người vừa là Thầy hướng dẫn, vừa là lãnh đạo trực tiếp trong công việc. Thầy luôn đồng hành, chỉ bảo tận tình, tạo điều kiện tốt nhất cho em hoàn thành cả nhiệm vụ của người học trò và của một nhân viên tại Ngân hàng Tế bào gốc.

Em xin bày tỏ lòng kính trọng biết ơn sâu sắc tới GS.TS. Phạm Quang Vinh – Nguyên Chủ nhiệm Bộ môn Huyết học và PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh, Chủ nhiệm Bộ môn Huyết học, Trường Đại học Y Hà Nội cùng các Thầy Cô, anh chị em trong Bộ môn. Các Thầy, Cô đã luôn tạo điều kiện tốt nhất để em học tập, làm tròn nhiệm vụ cán bộ giảng dạy cũng như nhiệm vụ của một Nghiên cứu sinh.

Em xin chân thành cảm ơn TS.BS. Bạch Quốc Khánh-Viện Trưởng, BSCKII. Võ Thị Thanh Bình, ThS. Lê Xuân Thịnh cùng các bác sĩ, các anh chị em cử nhân, kỹ thuật viên, điều dưỡng viên… làm việc tại Ngân hàng Tế bào gốc, Khoa Ghép Tế bào gốc H8 và các Khoa/Phòng tại Viện Huyết học Truyền máu – Trung ương, những người đã nhiệt tình giúp đỡ em trong công việc và quá trình học tập để em có thể hoàn thành nhiệm vụ này.

Tôi gửi lòng biết ơn sâu sắc tới những bệnh nhân, sản phụ và các em bé hiến tế bào gốc đã cho tôi những số liệu quý giá để tôi thực hiện thành công đề tài.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Bộ Khoa học và Công nghệ, Ban Chủ nhiệm chương trình trọng điểm cấp Quốc Gia KC.10, Hội đồng Khoa học và Nhóm thành viên thực hiện nhiệm vụ KHCN cấp Nhà nước của Viện Huyết học-Truyền máu TW đã tạo điều kiện cho tôi được tham gia Đề tài, được học hỏi và có được số liệu để hoàn thành Luận án.

Nhân dịp này, con xin được tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới Cha, Mẹ, cám ơn Vợ, con trai và xin được trân trọng cảm ơn các anh, các chị, các em và những người thân trong gia đình đã luôn động viên, cổ vũ, gánh vác giúp những trách nhiệm to lớn trong gia đình để con được tập trung cho quá trình học tập, phấn đấu và trưởng thành trong cuộc sống và sự nghiệp.

Xin trân trọng cảm ơn!

*Hà Nội, ngày 25 tháng 01 năm 2021*

**Học viên**

**Nguyễn Bá Khanh**

# LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Bá Khanh, nghiên cứu sinh khóa XXXV, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Nguyễn Anh Trí và TS.BS. Trần Ngọc Quế.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 25 tháng 01 năm 2021*

Người viết cam đoan

Nguyễn Bá Khanh

# CÁC CHỮ VIẾT TẮT

| | | |
|---|---|---|
| aGVHD | Acute graft versus host disease | Bệnh ghép chống chủ cấp |
| ALL | Acute lymphoblastic leukemia | Lơ xê mi cấp dòng lympho |
| AML | Acute myeloid leukemia | Lơ xê mi cấp dòng tủy |
| ATG | Antithymocyte globulin | Globulin kháng tế bào tuyến ức |
| BN | | Bệnh nhân |
| CD | Cluster of differentiation | Cụm biệt hóa |
| cGVHD | Chronic graft versus host disease | Bệnh ghép chống chủ mạn |
| CHT | | Người hiến cùng huyết thống |
| CMV | Cytomegalovirus | |
| ELISA | Enzyme linked immunosorbent assay | Xét nghiệm miễn dịch gắn enzym |
| FISH | Fluorescent in situ hybridization | Lai gắn huỳnh quang tại chỗ |
| G-CSF | Granulocyte-colony stimulating factor | Yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt |
| GM-CSF | Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor | Yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt-đại thực bào |
| GVHD | Graft versus host disease | Bệnh ghép chống chủ |
| HLA | Human leukocyte antigen | Kháng nguyên bạch cầu người |
| HPC | Hematopoietic progenitor cell | Tế bào đầu dòng tạo máu |
| HSC | Hematopoietic stem cell | Tế bào gốc tạo máu |
| KHT | | Người hiến không cùng huyết thống |
| MDR | | Máu dây rốn |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network | Mạng lưới toàn diện về ung thư Quốc gia (Mỹ) |
| NH | | Người hiến |
| NIH | National Institute of Health | Viện Sức khỏe Quốc gia (Mỹ) |
| PCR | Polymerase chain reaction | Phản ứng khuếch đại chuỗi |
| TBG | | Tế bào gốc |
| TBCN | | Tế bào có nhân |
| TNC | Total nucleated cells | Tổng số tế bào có nhân |

# MỤC LỤC

**ĐẶT VẤN ĐỀ ..... 1**
**Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU ..... 3**
**1.1. TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU ..... 3**
1.1.1. Khái niệm tế bào gốc tạo máu ..... 3
1.1.2. Các nguồn tế bào gốc tạo máu ..... 4
1.1.3. Tạo nguồn tế bào gốc tạo máu từ máu dây rốn ..... 7
1.1.4. Đặc điểm của tế bào gốc trong máu dây rốn ..... 11
1.1.5. Tìm kiếm máu dây rốn cho bệnh nhân có chỉ định ghép ..... 16
**1.2. ỨNG DỤNG GHÉP TẾ BÀO GỐC TỪ MÁU DÂY RỐN ..... 17**
1.2.1. Lịch sử ghép tế bào gốc tạo máu từ máu dây rốn ..... 17
1.2.2. Hiệu quả ghép tế bào gốc tạo máu từ máu dây rốn điều trị lơ xê mi ..... 18
1.2.3. Biến chứng ghép tế bào gốc từ máu dây rốn ..... 26
**1.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC TỪ MÁU DÂY RỐN ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH LÝ HUYẾT HỌC ..... 30**
1.3.1. Mức độ hòa hợp kháng nguyên bạch cầu ..... 30
1.3.2. Liều tế bào có nhân và liều tế bào CD34 ..... 31
1.3.3. Phác đồ điều kiện hóa ..... 32
1.3.4. Bất đồng nhóm máu ..... 34
1.3.5. Bệnh ghép chống chủ ..... 35
**1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC MÁU DÂY RỐN TẠI VIỆT NAM ..... 36**
1.4.1. Kết quả tạo nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn tại Việt Nam ..... 36
1.4.2. Kết quả ứng dụng ghép tế bào gốc từ máu dây rốn tại Việt Nam ..... 37
**Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU ..... 39**
**2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU ..... 39**
**2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU ..... 41**
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu ..... 41
2.2.2. Nội dung nghiên cứu ..... 41
2.2.3. Các thông số nghiên cứu ..... 42

2.2.4. Vật liệu nghiên cứu ..... 43
2.2.5. Các quy trình kỹ thuật và tiêu chuẩn áp dụng ..... 46
**2.3. PHÂN TÍCH, XỬ LÝ SỐ LIỆU ..... 60**
**2.4. SƠ ĐỒ CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU ..... 61**
**2.5. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU ..... 62**
**Chương 3 KẾT QUẢ ..... 63**
**3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU ..... 63**
3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân ghép tế bào gốc ..... 63
3.1.2. Đặc điểm của các đơn vị máu dây rốn sử dụng trong nghiên cứu ..... 66
3.1.3. Phác đồ điều kiện hóa và dự phòng bệnh ghép chống chủ ..... 69
**3.2. KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC TỪ MÁU DÂY RỐN CỘNG ĐỒNG ĐIỀU TRỊ BỆNH LƠ XÊ MI ..... 70**
3.2.1. Kết quả mọc mảnh ghép ..... 70
3.2.2. Xác suất sống sau ghép ..... 72
3.2.3. Biến chứng do điều kiện hóa và truyền tế bào gốc ..... 74
3.2.4. Đặc điểm biến chứng sau ghép ..... 75
**3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA MỘT SỐ YẾU TỐ VỚI KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC TỪ MÁU DÂY RỐN CỘNG ĐỒNG ..... 80**
3.3.1. Mối liên quan giữa mức độ hòa hợp HLA với kết quả ghép ..... 80
3.3.2. Mối liên quan giữa liều tế bào và kết quả ghép ..... 81
3.3.3. Mối liên quan giữa tình trạng lui bệnh trước ghép và kết quả ghép ..... 82
3.3.4. Mối liên quan giữa tình trạng mang đột biến và kết quả ghép ..... 83
3.3.5. Mối liên quan giữa bệnh ghép chống chủ và kết quả ghép ..... 84
3.3.6. Mối liên quan giữa mức độ hòa hợp nhóm máu và kết quả ghép ..... 87
3.3.7. Mối liên quan giữa giới tính và kết quả ghép ..... 88
3.3.8. Mối liên quan giữa phác đồ điều kiện hóa với kết quả ghép ..... 92
**Chương 4 BÀN LUẬN ..... 94**
**4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NHIÊN CỨU ..... 94**
4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu ..... 94
4.1.2. Đặc điểm đơn vị máu dây rốn lựa chọn để ghép ..... 95
4.1.3. Phác đồ điều kiện hóa và dự phòng bệnh ghép chống chủ ..... 97

**4.2. KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOÀI TỪ MÁU DÂY RỐN ĐIỀU TRỊ BỆNH LƠ XÊ MI ..... 99**
4.2.1. Kết quả hồi phục tế bào máu sau ghép ..... 99
4.2.2. Kết quả chuyển đổi tế bào người cho và người nhận sau ghép ..... 101
4.2.3. Xác suất sống toàn bộ và xác suất sống không biến cố sau ghép ..... 102
4.2.4. Biến chứng do phác đồ điều kiện hóa và truyền tế bào gốc ..... 105
4.2.5. Đặc điểm biến chứng sau ghép ..... 107
**4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOÀI TỪ MÁU DÂY RỐN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ..... 111**
4.3.1. Mức độ hòa hợp HLA và kết quả ghép ..... 111
4.3.2. Liều tế bào gốc và kết quả ghép ..... 113
4.3.3. Thời điểm lui bệnh và kết quả ghép ..... 115
4.3.4. Tình trạng mang đột biến gen đặc hiệu và kết quả ghép ..... 116
4.3.5. Bệnh ghép chống chủ và kết quả ghép ..... 118
4.3.6. Hòa hợp nhóm máu ABO và kết quả ghép ..... 121
4.3.7. Giới tính và kết quả ghép ..... 124
4.3.8. Phác đồ điều kiện hóa và kết quả ghép ..... 127
**4.4. MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU ..... 131**
**KẾT LUẬN ..... 133**
**KIẾN NGHỊ ..... 135**
**PHỤ LỤC ..... 48**

# DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1. Lựa chọn nhóm máu để truyền khối hồng cầu và khối tiểu cầu ..... 50
Bảng 2.2. Phân biệt ghép chống chủ cấp và mạn (nguồn EBMT-2019)..... 56
Bảng 2.3. Đánh giá mức độ ghép chống chủ cấp (nguồn EBMT-2019)..... 56
Bảng 2.4. Phân độ ghép chống chủ cấp (nguồn EBMT-2019)..... 57
Bảng 2.5. Phân độ ghép chống chủ mạn ..... 57
Bảng 2.6. Đánh giá ghép chống chủ mạn đối với từng cơ quan ..... 58
Bảng 2.7. Tiêu chuẩn đánh giá mức độ bất đồng nhóm máu hệ ABO (Nguồn EBMT-2019)..... 59
Bảng 2.8. Tiêu chuẩn đánh giá mức độ tổn thương niêm mạc miệng sau điều trị bệnh nhân ung thư (nguồn WHO)..... 60
Bảng 3.1. Đặc điểm chẩn đoán và mức độ lui bệnh của bệnh nhân nghiên cứu..... 63
Bảng 3.2. Đặc điểm về các đột biến đặc hiệu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ..... 64
Bảng 3.3. Đặc điểm về tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ..... 65
Bảng 3.4. Đặc điểm về giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu..... 66
Bảng 3.5. Đặc điểm hòa hợp HLA giữa bệnh nhân và đơn vị máu dây rốn ..... 66
Bảng 3.6. Đặc điểm hòa hợp nhóm máu giữa bệnh nhân và máu dây rốn..... 68
Bảng 3.7. Phác đồ điều kiện hóa ..... 69
Bảng 3.8. Phác đồ dự phòng bệnh ghép chống chủ..... 69
Bảng 3.9. Kết quả hồi phục tế bào máu sau ghép ..... 70
Bảng 3.10. Tình trạng chuyển đổi mảnh ghép và diễn biến tiếp theo của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ..... 71
Bảng 3.11. Đặc điểm nguyên nhân tử vong sau ghép ..... 73
Bảng 3.12. Đặc điểm biến chứng do phác đồ điều kiện hóa và truyền tế bào gốc... 74
Bảng 3.13. Đặc điểm bệnh ghép chống chủ cấp của bệnh nhân ghép ..... 78
Bảng 3.14. Đặc điểm bệnh ghép chống chủ mạn của bệnh nhân ghép ..... 78
Bảng 3.15. Mối liên quan giữa bệnh ghép chống chủ cấp và mạn..... 79
Bảng 3.16. Mối liên quan giữa mức độ hòa hợp HLA và một số kết quả ghép..... 80
Bảng 3.17. Mối liên quan giữa liều tế bào và xác suất sống sau ghép..... 81
Bảng 3.18. Mối liên quan giữa liều tế bào với khả năng hồi phục tế bào máu ..... 81
Bảng 3.19. Mối liên quan giữa tình trạng lui bệnh trước ghép và tỷ lệ hồi phục tế bào máu ..... 82
Bảng 3.20. Mối liên quan giữa tình trạng mang đột biến gen bệnh và tỷ lệ hồi phục tế bào máu ..... 83
Bảng 3.21. Liều tế bào gốc của nhóm có bệnh ghép chống chủ và nhóm không có bệnh ghép chống chủ cấp..... 86
Bảng 3.22. Liên quan giữa liều tế bào gốc và bệnh ghép chống chủ cấp tính trên bệnh nhân có hồi phục tế bào máu..... 86

Bảng 3.23. Mối liên quan giữa hòa hợp nhóm máu ABO và tỷ lệ hồi phục tế bào máu ..... 87
Bảng 3.24. Thời gian phụ thuộc truyền hồng cầu của nhóm bất đồng và không bất đồng nhóm máu ở bệnh nhân có mọc ghép hồng cầu ..... 88
Bảng 3.25. Mối liên quan giữa bất đồng giới tính và diễn biến sau ghép ..... 91
Bảng 3.26. Mối liên quan giữa phác đồ điều kiện hóa có và không có ATG với kết quả ghép ..... 93
Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ hồi phục tế bào máu của các nghiên cứu ..... 99
Bảng 4.2. So sánh xác suất sống sau ghép của các nghiên cứu ..... 103
Bảng 4.3. So sánh tỷ lệ bệnh ghép chống chủ của các nghiên cứu ..... 109
Bảng 4.4. Vai trò của bất đồng nhóm máu và kết quả ghép TBG đồng loài ..... 123
Bảng 4.5. Vai trò của yếu tố giới tính và kết quả ghép TBG đồng loài ..... 126

# DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Các loại cụm hồng cầu khi nuôi cấy (Nissen-Druey 2005) ..... 14
Hình 1.2. Các loại cụm bạch cầu khi nuôi cấy (Nissen-Druey 2005) ..... 15
Hình 1.3. Cụm hỗn hợp (CFU-GEMM) (Nissen-Druey 2005) ..... 15
Hình 2.1. Phác đồ điều kiện hóa không có ATG ..... 47
Hình 2.2. Phác đồ điều kiện hóa có ATG ..... 48

# DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Sơ đồ sinh máu (Hoffbrand 2010) ..... 3
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu ..... 61

# DANH MỤC CÁC BIỂU DỒ

Biểu đồ 1.1. Khả năng tìm kiếm theo mức hòa hợp HLA độ phân giải thấp với HLA-A, -B và độ phân giải cao với HLA–DRB1 (Song-2014) ..... 16
Biểu đồ 1.2. Tỷ lệ tử vong (A) và tái phát (B) sau ghép tế bào gốc tạo máu điều trị lơ xê mi cấp tại Tokyo sau 5 năm theo dõi (Satoshi-2004) ..... 19
Biểu đồ 1.3. Kết quả ghép tế bào gốc tạo máu điều trị lơ xê mi cấp tại New York sau 5 năm theo dõi (Laughlin-2004) ..... 20
Biểu đồ 1.4. Xác suất sống toàn bộ của bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy sau ghép 6 năm từ các nguồn tế bào gốc khác nhau (Warlick 2015) ..... 21
Biểu đồ 1.5. Xác suất tử vong và tái phát sau ghép tế bào gốc tạo máu điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho sau 3 năm theo dõi (Mark 2014) ..... 22
Biểu đồ 1.6. Kết quả ghép tế bào gốc đồng loài điều trị lơ xê mi kinh dòng hạt tại Trung Quốc (2013) ..... 24
Biểu đồ 1.7. Kết quả ghép tế bào gốc đồng loài điều trị lơ xê mi cấp dùng phác đồ điều kiện hóa với busulfan+fludarabine+etoposide (Lee-2014) ..... 33
Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về thời gian điều trị trước ghép của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ..... 64
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm về cân nặng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ..... 65
Biểu đồ 3.3. Đặc điểm liều tế bào CD34 của đơn vị máu dây rốn ..... 67
Biểu đồ 3.4. Đặc điểm liều tế bào có nhân của đơn vị máu dây rốn ..... 67
Biểu đồ 3.5. Thời gian hồi phục bạch cầu hạt trung tính sau ghép ..... 70
Biểu đồ 3.6. Thời gian hồi phục tiểu cầu sau ghép ..... 71
Biểu đồ 3.7. Xác suất sống toàn bộ sau 1 năm theo dõi ..... 72
Biểu đồ 3.8. Xác suất sống không biến cố sau 1 năm theo dõi ..... 72
Biểu đồ 3.9. Nhóm tác nhân nhiễm trùng phát hiện sau ghép ..... 75
Biểu đồ 3.10. Đặc điểm bệnh phẩm phân lập được tác nhân nhiễm trùng ..... 75
Biểu đồ 3.11. Số lượng tác nhân nhiễm trùng phân lập được từ 1 bệnh nhân ..... 76
Biểu đồ 3.12. Tổ hợp các tác nhân nhiễm trùng phân lập từ 1 bệnh nhân ..... 76
Biểu đồ 3.13. Đặc điểm các tác nhân nhiễm vi khuẩn/vi nấm ..... 77
Biểu đồ 3.14. Mối liên quan giữa mức độ hòa hợp HLA và xác suất sống toàn bộ 80
Biểu đồ 3.15. Mối liên quan giữa tình trạng lui bệnh trước ghép và xác suất sống toàn bộ ..... 82
Biểu đồ 3.16. Mối liên quan giữa tình trạng mang đột biến gen bệnh và xác suất sống toàn bộ ..... 83
Biểu đồ 3.17. Mối liên quan giữa bệnh ghép chống chủ cấp và xác suất sống toàn bộ ..... 84
Biểu đồ 3.18. Mối liên quan giữa bệnh ghép chống chủ cấp và xác suất sống toàn bộ ở nhóm có hồi phục bạch cầu hạt ..... 85
Biểu đồ 3.19. Mối liên quan giữa hòa hợp nhóm máu và xác suất sống toàn bộ ..... 87

Biểu đồ 3.20. Mối liên quan giữa giới tính của bệnh nhân và xác suất sống toàn bộ ..... 88
Biểu đồ 3.21. Mối liên quan giữa giới tính của trẻ hiến tế bào gốc và xác suất sống toàn bộ ..... 89
Biểu đồ 3.22. Mối liên quan giữa bất đồng giới tính của bệnh nhân và trẻ hiến máu dây rốn với xác suất sống toàn bộ ..... 90
Biểu đồ 3.23. Diễn biến thành phần tế bào ở các bệnh nhân không hồi phục tế bào máu sau ghép ..... 92
Biểu đồ 3.24. Diễn biến thành phần tế bào ở các bệnh nhân hồi phục tế bào máu sau ghép ..... 92

# ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi là nhóm bệnh rất ác tính trong số các bệnh lý huyết học với nhiều biến chứng và nguy cơ tử vong cao. Theo thống kê mới nhất năm 2020 tại Mỹ, mỗi năm có hơn 60.000 ca lơ xê mi mắc mới và khoảng 23.000 trường hợp tử vong do nhóm bệnh này [1]. Mặc dù y học hiện nay có nhiều tiến bộ với nhiều kỹ thuật điều trị mới ra đời, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài vẫn được coi là biện pháp duy nhất có thể giúp chữa khỏi nhóm bệnh này [2]. Trên thế giới, các nguồn tế bào gốc tạo máu cho ghép hiện nay rất đa dạng như máu ngoại vi huy động, dịch tủy xương và được ứng dụng gần đây nhất chính là tế bào gốc tạo máu từ máu dây rốn [3],[4]. So với các nguồn tế bào gốc khác, máu dây rốn có những ưu điểm nổi bật như tận dụng được sản phẩm thải bỏ của quá trình sinh đẻ, việc thu thập không ảnh hưởng đến sức khỏe người hiến, luôn sẵn có không phải chờ đợi lâu khi cần sử dụng, ít biến chứng ghép chống chủ, yêu cầu hòa hợp HLA (Human leukocyte antigen-Kháng nguyên bạch cầu người) không cao…[5].

Hiện nay, việc ghép tế bào gốc đồng loài điều trị các bệnh lý huyết học nói chung và lơ xê mi nói riêng tại Việt Nam phụ thuộc chính vào nguồn người hiến cùng huyết thống [6]. Đối với các trường hợp bệnh nhân không có người hiến tế bào gốc trong gia đình, cơ hội duy nhất để được điều trị ghép chỉ có thể là nguồn tế bào gốc thay thế. Tại một số nước trên thế giới, nguồn tế bào gốc thay thế được sử dụng khá phổ biến là người hiến không cùng huyết thống và một số kết quả ghép từ nguồn này cũng không thua kém so với ghép từ người hiến hòa hợp hoàn toàn cùng huyết thống [7]. Tuy nhiên tại Việt Nam, khả năng xây dựng hệ thống đăng ký và quản lý người hiến không cùng huyết thống còn nhiều khó khăn. Vì vậy, một nguồn tế bào gốc không cùng huyết thống thay thế khác đã được tìm tòi và nghiên cứu, đó là máu dây rốn cộng đồng. So với việc xây dựng nguồn tế bào gốc từ người hiến không cùng huyết thống, việc xây dựng nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng có nhiều ưu điểm. Khi sử dụng nguồn này, chi phí vận hành thấp hơn vì lượng mẫu cần lưu trữ chỉ cần khoảng 5000 mẫu là đủ để sử dụng trong khi phải cần

đến hàng trăm nghìn người hiến để xây dựng một hệ thống đăng ký. Ngoài ra việc thu thập máu dây rốn không ảnh hưởng đến người hiến trong khi người hiến phải huy động rồi gạn tách hoặc chọc hút dịch tủy xương gây nhiều e ngại. Mẫu máu dây rốn đã thu thập và xử lý sẽ luôn được lưu trữ sẵn sàng ghép ngay khi cần, trong khi việc tìm kiếm và liên hệ được người hiến để hẹn lấy tế bào gốc có thể mất thời gian khá dài. Tỷ lệ gặp một số biến chứng trong quá trình ghép như bệnh ghép chống chủ mức độ nặng ở máu dây rốn cũng thấp hơn. Do đó, việc phát triển nguồn máu dây rốn cộng đồng phù hợp hơn với điều kiện của Việt Nam. Hiện nay, Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương đã xây dựng được ngân hàng tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng và bước đầu ứng dụng ghép cho một số nhóm bệnh cơ quan tạo máu với kết quả tích cực, trong đó lơ xê mi là nhóm bệnh được ứng dụng nhiều nhất [8],[9]. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu chuyên sâu, toàn diện về việc nghiên cứu ứng dụng nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng trong điều trị nhóm bệnh này. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài **"Nghiên cứu điều trị bệnh lơ xê mi bằng ghép tế bào gốc từ Ngân hàng máu dây rốn cộng đồng tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương"** nhằm hai mục tiêu:

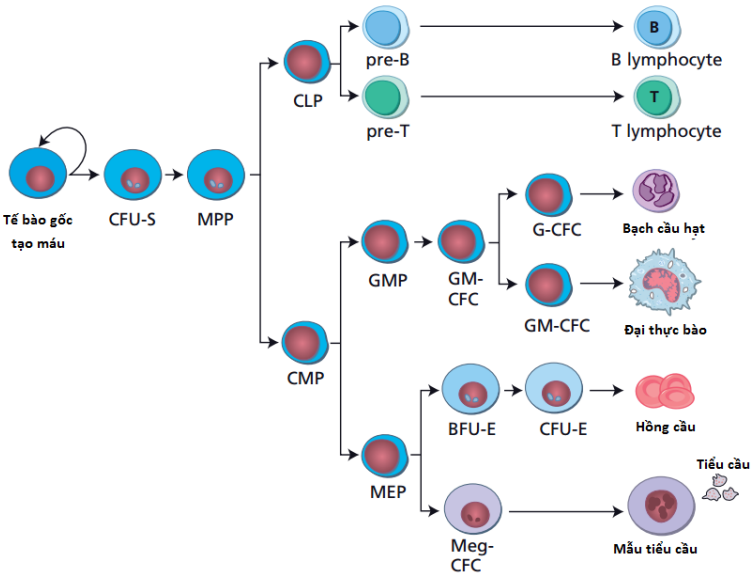
1. ***Nghiên cứu kết quả sớm điều trị bệnh lơ xê mi bằng ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng tại Viện Huyết học – Truyền máu TW giai đoạn 2015-2020.***
2. ***Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến kết quả ứng dụng ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng.***

# Chương 1
# TỔNG QUAN TÀI LIỆU

## 1.1. TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU

### 1.1.1. Khái niệm tế bào gốc tạo máu

Tế bào gốc là những tế bào có khả năng tự tăng sinh và biệt hóa thành các dòng tế bào khác nhau. Tế bào gốc có tiềm năng cao nhất là tế bào gốc phôi thai với khả năng tăng sinh mạnh mẽ và biệt hóa thành tất cả các dòng tế bào của cơ thể. Tại mỗi cơ quan bộ phận lại có những tế bào gốc đầu dòng tương ứng như da, hệ thần kinh, cơ… và một trong số đó là tế bào gốc tạo máu. Tế bào gốc tạo máu có tác dụng tăng sinh và biệt hóa thành các dòng tế bào của hệ thống tạo máu như hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Ngoài ra, một số tác giả còn nhận thấy vai trò của tế bào gốc tạo máu trong việc hỗ trợ tái tạo cho các mô khác như cơ, nguyên bào xương, tế bào gan, tế bào thần kinh…[10],[11].




***Sơ đồ 1.1. Sơ đồ sinh máu (Hoffbrand 2010)***

*Chú thích: BFU-E: đơn vị tạo cụm hồng cầu lớn, CFU-E: đơn vị tạo cụm hồng cầu nhỏ, CFU-S: đơn vị tạo cụm lách, CMP: tế bào đầu dòng tủy chung, CLP: tế bào đầu dòng lympho,GM-CFC: tế bào tạo cụm dòng hạt-mono, G-CFC: tế bào tạo cụm dòng hạt, GMP: tế bào đầu dòng hạt-mono, MPP: tế bào gốc đa năng, MEP: tế bào đầu dòng mẫu tiểu cầu -hồng cầu, Meg-CFC: tế bào đầu dòng mẫu tiểu cầu, Pre-B: tế bào tiền lympho B, Pre-T: tế bào tiền lympho T.*

### 1.1.2. Các nguồn tế bào gốc tạo máu

Tế bào gốc tạo máu có mặt tại nhiều vị trí khác nhau trong cơ thể như tủy xương, máu ngoại vi, máu dây rốn, bánh rau… Trong giai đoạn phôi thai, tế bào gốc tạo máu được sinh ra chủ yếu ở gan và lách còn ở giai đoạn trưởng thành thì tủy xương là cơ quan tạo máu chủ yếu [10].

*1.1.2.1. Dịch tủy xương*

Tủy xương được coi là cơ quan tạo máu chủ yếu trong cơ thể người từ khi sinh ra. Các thành phần tủy xương được sử dụng phổ biến nhất trong việc chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh lý của hệ thống tạo máu, gồm có dịch tủy xương, mô tủy xương…[5],[10]. Khi bắt đầu nghiên cứu và ứng dụng tế bào gốc tạo máu trong điều trị, dịch chọc hút tủy xương cũng được sử dụng sớm nhất và hiện nay vẫn đang là nguồn tế bào gốc được sử dụng mạnh mẽ nhất. Trong tủy xương có đủ các thành phần của tế bào tạo máu với tất các lứa tuổi biệt hóa khác nhau và số lượng khá dồi dào. Người hiến tế bào gốc được tiến hành chọc hút tủy xương ở gai chậu nhằm thu được số lượng tế bào đơn nhân tối thiểu 2 x $10^8$ tế bào/kg cân nặng bệnh nhân [5]. Khối dịch tủy xương sẽ tiếp tục được trải qua quá trình tinh lọc, xử lý để loại bỏ các thành phần thừa như mảnh xương, vụn lẫn kèm để có được khối tế bào gốc tinh sạch. Khối tế bào gốc có thể được truyền tươi sau khi bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C hoặc được bảo quản đông lạnh dài hạn để sử dụng theo kế hoạch như các khối tế bào khác [12]. Tuy nhiên, nhược điểm chính của việc lấy tế bào gốc từ tủy xương là có thể ảnh hưởng một phần đến người hiến do trải qua quá trình chọc hút nhiều lần dưới hỗ trợ của kỹ thuật gây mê. Vì vậy, đây là một trong những trở ngại không nhỏ đối khi tuyển chọn người hiến tế bào gốc từ nguồn này [5],[12].

*1.1.2.2. Máu ngoại vi huy động*

Từ những năm 1960, người ta đã nhận thấy trong máu ngoại vi có một tỷ lệ nhỏ tế bào gốc tạo máu lưu hành và cho đến năm 1986, nguồn tế bào gốc này lần đầu tiên được sử dụng để thay thế cho dịch tủy xương [13]. Để có thể

thu được tế bào gốc tạo máu từ nguồn này đủ liều dành cho ứng dụng, nhiều cơ sở đã thực hiện một số kỹ thuật để tăng cường tỷ lệ tế bào gốc. Phương pháp phổ biến nhất là sử dụng các loại thuốc huy động tế bào gốc như G-CSF (Yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt), GM-CSF (Yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt-đại thực bào). Theo Anguita-Compagnon (2010), phác đồ huy động thường áp dụng hiệu quả trên thế giới ngày nay là sử dụng liều G-CSF 10 µg/kg/ngày trong vòng 5 ngày và thu hoạch ở ngày thứ 5 [14]. Việc thu thập tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi thường tiến hành trên các hệ thống máy gạn tách tự động theo nguyên lý ly tâm tỷ trọng để tách các thành phần hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu, qua đó thu được lớp buffy coat giàu tế bào gốc và trả các thành phần còn lại cho cơ thể. Nhờ tính an toàn, đơn giản khi tiến hành thủ thuật gạn tách nên đây cũng là ưu thế của nguồn tế bào gốc này so với dịch tủy xương. Theo Richard và cộng sự (2000), nhược điểm chính khi tiến hành thu thập tế bào gốc từ máu ngoại vi huy động là những lo ngại về tác dụng lâu dài của các loại thuốc huy động cũng như việc tạp nhiễm nhiều tế bào đã biệt hóa, trưởng thành như tế bào lympho T là căn nguyên của bệnh ghép chống chủ khi tiến hành ghép [12]. Tuy nhiên, nghiên cứu trên 2408 trường hợp người hiến máu ngoại vi huy động của Pulsipher và cs (2009) đã nhận thấy các ảnh hưởng đối với người hiến tế bào gốc từ máu ngoại vi huy động thường có từ trước hoặc chỉ là ngẫu nhiên và không có mối liên quan có ý nghĩa đối với quá trình huy động [15]. Bên cạnh đó, tế bào lympho T tạp lẫn cũng có thể được giải quyết bằng cách lọc bỏ trên hệ thống chọn lọc từ tính. Vì vậy, đây là nguồn tế bào gốc đang được ứng dụng ngày càng rộng rãi trên toàn thế giới.

*1.1.2.3. Máu dây rốn*

So với các nguồn tế bào gốc kể trên, máu dây rốn được ứng dụng trong ghép muộn hơn. Năm 1988, ca ghép tế bào gốc đầu tiên được tiến hành để điều trị cho một trường hợp mắc bệnh thiếu máu Fanconi và chỉ sau 25 năm,

nguồn tế bào gốc này đã được ứng dụng ngày càng rộng rãi trên toàn thế giới, trong đó có những nước phát triển rất mạnh về loại hình này như Nhật Bản [16],[17]. So với các nguồn tế bào gốc từ người trưởng thành, máu dây rốn có một số ưu điểm như: yêu cầu hòa hợp HLA thấp hơn (chỉ cần hòa hợp 4/6 locus HLA-A,-B,-DR), quá trình thu thập không ảnh hưởng đến sức khỏe người hiến, đồng thời được lưu giữ sẵn sàng trong ngân hàng nên thời gian cung cấp được rút ngắn, các biến chứng liên quan đến ghép chống chủ cũng giảm hơn so với tế bào gốc từ người hiến trưởng thành [18]. Chính vì vậy, nguồn tế bào gốc này đã ngày càng được lựa chọn nhiều hơn và cho đến nay, đã có hơn 600.000 đơn vị máu dây rốn được lưu trữ trên toàn thế giới và hơn 30.000 ca ghép tế bào gốc bằng nguồn này đã được thực hiện thành công [19]. Nhược điểm chính của nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn chính là thể tích thu thập nhỏ và số lượng tế bào thấp, vì vậy cách tính liều tế bào cho máu dây rốn cũng khác biệt so với các nguồn tế bào gốc khác, tối thiểu 2,0 x $10^7$ tế bào có nhân/kg và 0,8 x $10^5$ tế bào CD34/kg cân nặng bệnh nhân. Đối với các trường hợp bệnh nhân có cân nặng lớn, việc tìm được một đơn vị máu dây rốn đạt tiêu chuẩn liều tối thiểu thường khó khăn hơn so với các bệnh nhân trẻ em và phương pháp giải quyết thông thường là sử dụng 2 đơn vị máu dây rốn trong một lần ghép để tăng liều [20],[21]. Vì liều tế bào thấp nên trở ngại chủ yếu của nguồn tế bào gốc này là vấn đề thải ghép với tỷ lệ gặp cao hơn các nguồn tế bào gốc khác. Tuy vậy, với các tiến bộ ngày nay, việc vận dụng linh hoạt các yếu tố liên quan như phác đồ điều kiện hóa, ghép lần 2… hiệu quả ghép tế bào gốc từ máu dây rốn ngày càng nâng cao [22].

*1.1.2.4. Các nguồn tế bào gốc khác*

Ngoài các nguồn tế bào gốc phổ biến nói trên, tế bào gốc nói chung và tế bào gốc tạo máu nói riêng còn được phân lập từ một số nguồn khác [23]. Nhiều tác giả trên thế giới đã phân lập được tế bào gốc từ mô mỡ, là nơi có nhiều tế bào gốc trung mô. Các tế bào ở đây sau khi phân lập có thể được

nuôi cấy, tăng sinh và sử dụng để sửa chữa nhiều tổn thương ở các cơ quan khác nhau. Đối với các sản phẩm từ quá trình sinh sản, bên cạnh máu dây rốn được sử dụng phổ biến, các tế bào từ bánh rau, màng dây rốn cũng là nguồn tế bào gốc khá tiềm năng đã được nhiều tác giả quan tâm và phát triển [23],[24].

### 1.1.3. Tạo nguồn tế bào gốc tạo máu từ máu dây rốn

*1.1.3.1. Các ngân hàng máu dây rốn*

Khác với các nguồn tế bào gốc từ người hiến trưởng thành, máu dây rốn phải được thu thập ngay sau khi quá trình sinh của sản phụ diễn ra. Do đó, tất cả các đơn vị máu dây rốn sẽ được lưu giữ đông lạnh với số lượng lớn trong các ngân hàng máu dây rốn để sẵn sàng được sử dụng. Trên thế giới hiện nay có 2 loại ngân hàng máu dây rốn chính: ngân hàng máu dây rốn dành cho lưu trữ cá nhân và ngân hàng máu dây rốn cộng đồng [25]. Ngân hàng máu dây rốn dành cho cá nhân thường tiến hành thu thập, xử lý, bảo quản và ứng dụng theo yêu cầu của khách hàng có trả phí và là hình thức xuất hiện sớm nhất trên thế giới. Tuy nhiên, loại hình này có một số nhược điểm chính như: số lượng tế bào gốc không cao và không ổn định do thu thập theo yêu cầu bắt buộc, chỉ dùng cho bản thân người lưu trữ hoặc người trong gia đình của họ, tỷ lệ ứng dụng thường khá thấp gây lãng phí công sức và chi phí thu thập, lưu trữ bảo quản nếu người lưu trữ không có nhu cầu sử dụng [26]. Ngược lại, ngân hàng máu dây rốn dành cho cộng đồng lại khắc phục được các nhược điểm trên. Các ngân hàng này thường lấy máu dây rốn từ những sản phụ tình nguyện hiến tặng để sử dụng cho các trường hợp bệnh nhân có nhu cầu ghép vì vậy hiệu quả sử dụng cao hơn. Các mẫu máu dây rốn sau khi thu thập sẽ dựa theo các tiêu chuẩn để chọn lọc ra các đơn vị có chất lượng cao nhất nhằm đạt hiệu quả điều trị tốt nhất. Chính vì vậy, chất lượng của các đơn vị tế bào gốc thể hiện ở thể tích thu thập, số lượng tế bào có nhân trung bình, số lượng tế bào CD34 trung bình đều cao hơn và ổn định hơn so với máu dây rốn từ ngân hàng lưu trữ cá nhân. Đây chính là hình thức lưu trữ máu dây rốn phù

hợp nhất, hiệu quả nhất cho các trường hợp bệnh nhân có nhu cầu điều trị nhưng không có người hiến phù hợp trong gia đình [25]. Ngoài ra, trên thế giới cũng có một loại hình ngân hàng lai, trong đó kết hợp giữa hình thức lưu giữ cá nhân và cộng đồng để có thể chuyển đổi qua lại mục đích sử dụng. Nhật Bản cũng là một trong các nước tiên phong trong ghép tế bào gốc từ máu dây rốn với trường hợp đầu tiên vào năm 1995 và hiện nay tại Nhật bản đã có 8 ngân hàng máu dây rốn lưu trữ cho cộng đồng với tổng lượng lưu trữ thường xuyên khoảng 32.000 đơn vị [27].

*1.1.3.2. Thu thập máu dây rốn*

Máu dây rốn là một nguồn tế bào gốc đặc biệt, tận dụng một sản phẩm thải bỏ từ quá trình sinh sản để biến đổi thành nguồn thuốc quý giá phục vụ cho điều trị. Vì vậy, việc thu thập, xử lý và bảo quản nguồn tế bào gốc này cũng đòi hỏi các quy trình khác biệt so với các nguồn tế bào gốc khác. Năm 1982, Edward A.Boyse và Judith Bard đã thử nghiệm việc thu thập và lưu trữ các đơn vị máu dây rốn đầu tiên tại Mỹ [25],[28]. Từ đó đến nay, thế giới đã không ngừng cải tiến các quy trình nhằm nâng cao số lượng và chất lượng máu dây rốn phục vụ cho ứng dụng. Công đoạn đầu tiên của quá trình này là việc lựa chọn và thu thập máu từ dây rốn và bánh rau của trẻ sơ sinh. Việc thu thập có thể tiến hành ở 2 thời điểm: trước và sau sổ rau. Các kết quả nghiên cứu đều nhận thấy rằng việc thu thập trước sổ rau, là thời điểm ngay sau khi đã kẹp và cắt dây rốn mà bánh rau còn nằm trong tử cung, sẽ giúp thu được số lượng tế bào gốc đạt tối ưu nhất [29]. Thu thập sau sổ rau tuy giúp thuận tiện hơn về kỹ thuật, nhưng những ảnh hưởng do bánh rau dập nát, máu đông hoặc thất thoát sẽ khiến cho số lượng máu thu thập giảm đáng kể. Nhiều ngân hàng máu dây rốn trên thế giới, điển hình là tại Nhật Bản, đã tiến hành hợp tác với các cơ sở sản khoa trong việc thu thập máu dây rốn, giúp cho quá trình thực hiện thuận lợi hơn với chất lượng cao hơn. Thể tích máu dây rốn thu thập ở các cơ sở thường lấy tiêu chuẩn tối thiểu 40 ml [30].

*1.1.3.3. Xử lý máu dây rốn*

Đơn vị máu dây rốn sau khi thu thập sẽ được chuyển về các ngân hàng máu dây rốn để tiến hành xử lý. Đây là bước rất quan trọng nhằm loại bỏ các thành phần thừa, tinh lọc tế bào gốc, giảm thể tích để đạt được một đơn vị máu dây rốn hoàn thiện với thể tích trung bình khoảng 25 ml. Những ngân hàng máu dây rốn đầu tiên trên thế giới ở Trung tâm máu New York đã áp dụng các quy trình xử lý giảm thể tích bằng phương pháp thủ công, sử dụng các loại chế phẩm giúp tăng độ lắng cho tế bào như dung dịch HES (hydroxyl ethyl starch), hoặc Hetastarch (ethoxylated amylopectin), giúp loại bỏ bớt được hồng cầu và giảm bớt hematocrit cho sản phẩm [18],[28]. Tuy nhiên, xử lý thủ công thường diễn ra theo nhiều bước, quy trình hở và độ ổn định không cao do phụ thuộc vào tay nghề kỹ thuật viên. Năm 2001, hãng Biosafe đã đưa ra thế hệ máy đầu tiên là Sepax với khả năng xử lý hoàn toàn tự động, thiết kế riêng cho việc xử lý máu dây rốn và dần dần trở thành tiêu chuẩn quốc tế, được sử dụng ở đa số các ngân hàng máu dây rốn trên thế giới [28],[31]. Xử lý trên hệ thống tự động có ưu điểm rất quan trọng là tính ổn định, quy trình khép kín nên đảm bảo an toàn và hạn chế nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, so với xử lý thủ công, xử lý tự động cũng có những nhược điểm nhất định như chi phí cao, còn tồn dư nhiều hồng cầu. Nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế và cs (2014) cho thấy trong đơn vị máu dây rốn xử lý bằng kỹ thuật tự động có hematocrit cao hơn có ý nghĩa thống kê so với xử lý bằng kỹ thuật thủ công [32].

*1.1.3.4. Bảo quản đông lạnh máu dây rốn*

Máu dây rốn sau khi xử lý loại bỏ các thành phần thừa được trộn với dung dịch bảo quản để có thể bảo vệ tế bào trong môi trường đông lạnh. Tương tự như đối với các loại sản phẩm tế bào gốc bảo quản đông lạnh từ các nguồn khác như máu ngoại vi huy động hay dịch tủy xương, tại hầu hết các ngân hàng máu dây rốn trên thế giới, loại chất bảo quản đông lạnh hiệu quả nhất là dimethyl sulfoxide (DMSO) và được pha ở nồng độ cuối là 10% trong

túi sản phẩm cuối. Chất bảo quản này có tác dụng làm ổn định màng, đảm bảo cân bằng ion trong và ngoài màng tế bào, giúp tránh tổn thương tế bào bởi các tinh thể và sự thay đổi áp lực thẩm thấu hình thành trong quá trình hạ nhiệt độ và lưu trữ dài hạn trong hệ thống nitơ lỏng ở nhiệt độ âm 150°C đến âm 196°C. Các tổ chức lớn nhất về máu và tế bào gốc như Hiệp hội Ngân hàng máu Hoa kỳ (AABB-American Association of Blood Banks), đã đưa việc sử dụng DMSO trong bảo quản tế bào gốc máu dây rốn thành một trong các tiêu chuẩn bắt buộc và xây dựng thành quy trình chuẩn cho cả hệ thống [33]. Sau khi thêm dung dịch bảo quản, mẫu máu dây rốn phải trải qua quá trình hạ nhiệt độ để đạt được điều kiện cần thiết trước khi đưa vào trong môi trường nitơ lỏng để tránh các tổn thương do sốc nhiệt đột ngột. Một số nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng việc hạ nhiệt độ đơn thuần bằng cách đặt đơn vị tế bào gốc vào máy làm lạnh cho nhiệt độ giảm từ từ có thể ảnh hưởng đến chất lượng của đơn vị tế bào gốc [33]. Để lý giải việc này, ta có thể thấy tại thời điểm mẫu tế bào gốc chuyển trạng thái từ thể lỏng sang thể rắn ở ngưỡng âm 10 đến âm 15°C, sự hình thành tinh thể chậm có thể làm phá vỡ màng tế bào và bào quan [34]. Cũng tại thời điểm đó, bản thân mẫu tế bào gốc sẽ giải phóng nhiệt tồn dư, tạo ra sự dao động về nhiệt độ và trạng thái mẫu, gây tổn thương tế bào làm ảnh hưởng đến tỷ lệ tế bào sống của mẫu. Chính vì vậy, nhiều thế hệ máy hạ nhiệt độ theo chương trình, tiêu biểu là hệ thống máy của Thermo, đã ra đời để khắc phục tình trạng này. Các chương trình tự động sẽ dựa vào cảm biến để nhận định tình trạng nhiệt độ của mẫu, qua đó có thể tăng mạnh tốc độ hạ nhiệt ngay tại thời điểm giải phóng nhiệt tồn dư do chuyển trạng thái, giúp cải thiện đáng kể tỷ lệ tế bào sống của tế bào gốc [33].

*1.1.3.5. Xét nghiệm định danh và đánh giá chất lượng máu dây rốn*

Để ứng dụng được trên lâm sàng, các mẫu máu dây rốn được tiến hành 2 nhóm xét nghiệm gồm các xét nghiệm để định danh và nhóm xét nghiệm đánh giá về tính chất lượng, an toàn. Những xét nghiệm đánh giá chất lượng gồm

xét nghiệm đếm số lượng tế bào máu ngoại vi, số lượng tế bào gốc CD34+ để làm cơ sở tính toán liều tế bào gốc ứng dụng theo cân nặng của bệnh nhân khi cần. Các xét nghiệm về an toàn thường dùng để sàng lọc các yếu tố nguy cơ bao gồm HIV, HCV, HBV, CMV [35]. Tại các nước có tỷ lệ mắc hoặc mang gen cao đối với một số bệnh lý bẩm sinh như thalassemia, các đơn vị máu dây rốn thường được bổ sung thêm các xét nghiệm sàng lọc với những nhóm bệnh này, bao gồm xét nghiệm thành phần huyết sắc tố bằng kỹ thuật điện di hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao [36].

Nhóm xét nghiệm để định danh đơn vị máu dây rốn quan trọng nhất bao gồm nhóm máu ABO, RhD, HLA [30],[35]. Xét nghiệm HLA là yếu tố có tính quyết định đối với việc ứng dụng mẫu máu dây rốn cho bệnh nhân. Thông thường, các ngân hàng máu dây rốn trên thế giới đều lựa chọn 3 locus chính là HLA-A, HLA-B và HLA-DRB1 để đánh giá sự hòa hợp giữa máu dây rốn và người nhận với yêu cầu tối thiểu cần đạt 4/6 để có thể lựa chọn cho ghép [30],[37]. Xét nghiệm nhóm máu có ý nghĩa quan trọng để chọn lựa chế phẩm máu trong quá trình ghép và chuyển đổi nhóm máu sau ghép. Nhiều nghiên cứu trên thế giới nhận thấy sự quan trọng của bất đồng HLA, hòa hợp nhóm máu ABO đối với kết quả ghép tế bào gốc đồng loài nói chung và ghép từ máu dây rốn nói riêng [38], [39].

### 1.1.4. Đặc điểm của tế bào gốc trong máu dây rốn

#### *1.1.4.1. Hình thái*

Tế bào gốc tạo máu ở người nói chung có hình thái là một tế bào kích thước nhỏ với nguyên sinh chất khá hẹp, khó xác định các bào quan như ti thể, lưới nội sinh chất [40]. Chúng có khả năng tăng sinh, tự đổi mới và biệt hóa đa dòng thành nhiều dòng tế bào máu khác nhau. Tế bào gốc tạo máu thường duy trì ở pha G0 của chu trình tế bào, không có hoạt động chuyển hóa và hầu như không sinh tổng hợp protein. Do đó, khi nhuộm với một số chất màu huỳnh quang như Rhodamine 123 (nhuộm màng ti thể), Hoechest 33342 (nhuộm

dsADN nhân) hay Pyronin Y (nhuộm ARN), tế bào chỉ bắt màu nhạt [40].

Khi hoạt hóa, tế bào gốc tạo máu sẽ chuyển từ pha G0 sang pha G1, thể hiện ở việc tăng dịch mã và tạo ARN thông tin. Những tế bào này sẽ chuyển từ dạng HSC (hematopoietic stem cell-Tế bào gốc tạo máu) sang dạng HPC (Hematopoietic progenitor cell-Tế bào đầu dòng tạo máu) với những đặc tính như kích thước lớn hơn, hình tròn, nhân lớn, nguyên sinh chất hẹp [41].

*1.1.4.2. Khác biệt của tế bào gốc trong máu dây rốn so với các nguồn tế bào gốc khác*

a. Thành phần

Tế bào gốc trong máu dây rốn có sự khác biệt so với những nguồn tế bào gốc tạo máu phổ biến khác như máu ngoại vi hay dịch tủy xương về thành phần, số lượng cũng như các tính chất [42]. Theo Kopec và cs (2001), tế bào trong máu dây rốn (với kiểu hình CD34+CD38-) ở trạng thái pha G0 thì có khả năng tăng sinh theo đáp ứng với cytokin nhiều hơn và ít phụ thuộc vào các tế bào đệm hơn so với các tế bào tương tự ở dịch tủy xương hoặc máu ngoại vi [43]. Gao và cs (2006) cũng thấy rằng trong máu dây rốn có nhiều tế bào đầu dòng của mô đệm liên quan đến tạo máu [44]. Theo Stojko và cs (2005), trong máu dây rốn, các loại tế bào tạo cụm có tiềm năng tăng sinh cao (HPP-CFC: high proliferative potential colony forming cell) cũng có mặt với số lượng cao gấp 8 lần so với trong dịch tủy xương [45]. Những phân tích về khả năng tạo cụm của tế bào gốc trong máu dây rốn của người thấy rằng 1 ml máu có khoảng 8000 đơn vị tạo cụm dòng hồng cầu lớn (BFU-E), cao gấp 3 lần so với dịch tủy xương và máu ngoại vi, còn đơn vị tạo cụm dòng hạt-đại thực bào (CFU-GM) thì nhiều gấp 15 lần (13000-24000), và khoảng 1000-10000 đơn vị tạo cụm hỗn hợp (CFU-GEMM) [46]. Thêm vào đó, Smogorzewska và cs (1997) nhận thấy máu dây rốn còn chứa tỷ lệ các tế bào tạo máu non nhiều hơn so với dịch tủy xương [47]. Tỷ lệ các tế bào máu dây rốn có biểu hiện CD34 trên bề mặt là khoảng 0,02-1,43%, gần với tỷ lệ trong

dịch tủy xương (0,5-5%) và cao hơn nhiều so với máu ngoại vi (<0,01%) [48]. Theo Stojko và cs (2005), số lượng những tế bào ở trạng thái chưa hoạt hóa trong máu dây rốn như tế bào CD34+HLA-DR- và CD34+CD38- có tỷ lệ cũng cao hơn so với trong tủy xương (4% so với 1%) [45].

b. Các loại cytokin

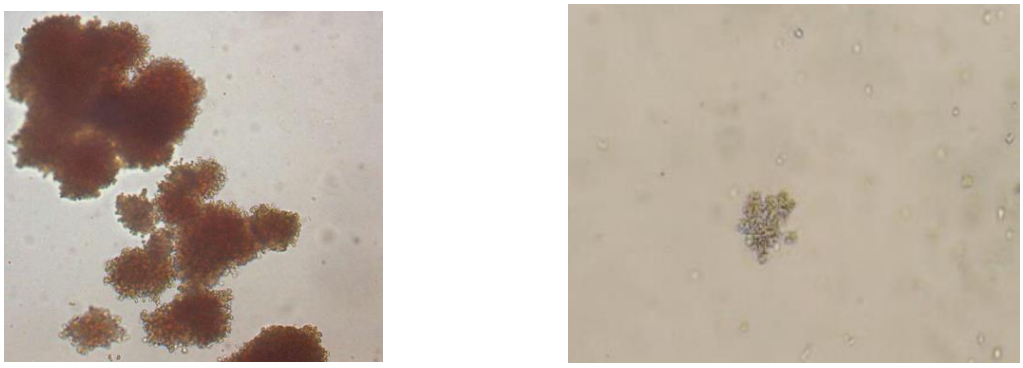
Vi môi trường tạo máu là nơi để các tế bào tăng sinh, biệt hóa và phát triển. Có nhiều loại tế bào trong vi môi trường này có thể sinh các yếu tố tăng trưởng như nguyên bào sợi, đại thực bào, nguyên bào xương, tế bào biểu mô và tế bào T (Th1 và Th2). Tác dụng của những yếu tố tăng trưởng phụ thuộc vào tế bào đích, nồng độ cytokin và sự có mặt của các cytokin khác [42],[46]. Các nghiên cứu in vitro thấy rằng tế bào máu dây rốn có CD34+ thì ái lực với các yếu tố có nguồn gốc từ tế bào đệm (SDF-1 stromal cell derived factor) cao hơn so với các tế bào trong tủy xương hoặc máu ngoại vi [43]. Tế bào CD34+ trong máu dây rốn cũng đáp ứng mạnh hơn với interleukin 3 (IL-3), IL-6 và yếu tố tế bào gốc (SCF), do đó tạo nên được nhiều cụm tế bào khi nuôi cấy hơn [49].

Bogunia và cs (2001) nhấn mạnh rằng tế bào từ máu dây rốn lại sản xuất ra ít cytokin hơn so với những tế bào trong máu ngoại vi [50]. Sự mất cân đối này ảnh hưởng đến cả số lượng protein được tổng hợp, hoạt tính sinh học của chúng và số lượng tế bào sản sinh cytokine. Tế bào T, NK và đại thực bào trong máu dây rốn chỉ sản sinh lượng nhỏ G-CSF, GM-CSF, IL-3, M-CSF, TGF-β, IL-4, IL-2, IFN-γ [44],[49].

*1.1.4.3. Khả năng tạo cụm tế bào*

Nuôi cấy tạo cụm tế bào là phương pháp đánh giá rất hiệu quả tiềm năng của tế bào gốc nói chung và tế bào gốc tạo máu nói riêng trong các sản phẩm tế bào gốc [51],[52]. Trong phương pháp này, tế bào gốc được nuôi cấy trong môi trường thích hợp có đủ các chất dinh dưỡng kết hợp với các chất kích thích tăng trưởng phù hợp. Đối với tế bào gốc tạo máu, môi trường được lựa

chọn nhiều nhất là methylcellulose tính chất bán rắn (semi solid) giúp tế bào gốc có thể bám vào và phát triển thành các cụm. Các chất kích thích tăng trưởng tương ứng với các dòng tế bào như erythropoietin (EPO), G-CSF, SCF, IL-3… giúp cho tế bào gốc phát triển thành những dòng tương ứng [51]. Các loại cụm mọc điển hình khi nuôi cấy tế bào gốc từ máu dây rốn bao gồm: cụm BFU-E, CFU-GM, CFU-G, CFU-M và CFU-GEMM [53].

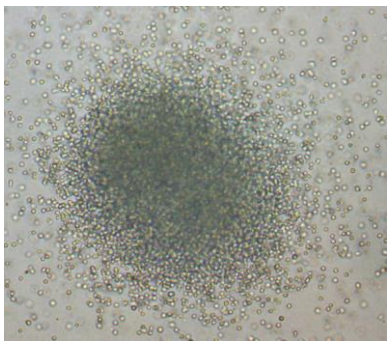
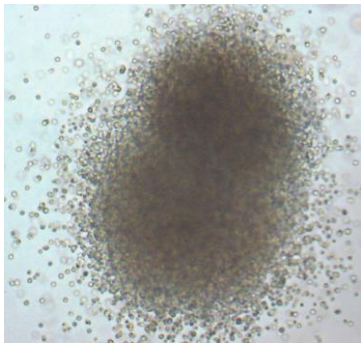
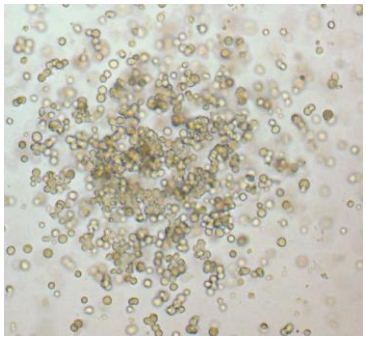


***BFU-E*** ***CFU-E***

***Hình 1.1. Các loại cụm hồng cầu khi nuôi cấy (Nissen-Druey 2005)***

Có 2 loại cụm hồng cầu thường gặp khi nuôi cấy các sản phẩm tế bào gốc tạo máu, gồm có CFU-E và BFU-E. Các cụm này chứa những nguyên hồng cầu có màu hồng đặc trưng của hemoglobin. Sự khác biệt giữa cụm CFU-E và BFU-E được định theo số lượng nguyên hồng cầu: cụm CFU-E chứa từ 8-200 nguyên hồng cầu, trong khi cụm BFU-E chứa trên 200 nguyên hồng cầu. Khi nuôi cấy tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi, dịch tủy xương, ta có thể gặp cả cụm CFU-E và cụm BFU-E. Nhưng khi nuôi cấy tế bào gốc tạo máu từ máu dây rốn, loại cụm gặp chủ yếu là BFU-E. Đây là một trong những điểm khác biệt rất quan trọng của máu dây rốn so với các nguồn tế bào gốc tạo máu khác [53].

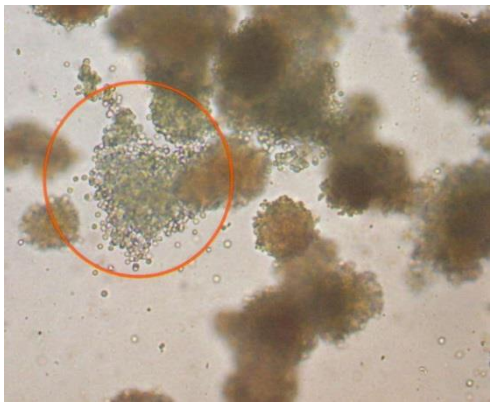
Cụm bạch cầu là các loại cụm phát triển từ các tế bào đầu dòng của dòng bạch cầu hạt, dòng bạch cầu mono, có màu trắng, bao gồm CFU-GM, CFU-G và CFU-M. Các cụm bạch cầu trong máu dây rốn thường ít có sự khác biệt so với các nguồn tế bào gốc tạo máu khác về đặc điểm hình thái hay tỷ lệ gặp [53].

**CFU-GM** **CFU-G** **CFU-M**

***Hình 1.2. Các loại cụm bạch cầu khi nuôi cấy (Nissen-Druey 2005)***

Cụm CFU-GEMM hay cụm hỗn hợp bắt nguồn từ tế bào đầu dòng có tiềm năng biệt hóa rất lớn, có khả năng tạo ra hầu hết các tế bào dòng tủy như hồng cầu, bạch cầu hạt, đại thực bào và mẫu tiểu cầu. Những cụm này thường có tính chất khá đặc trưng bao gồm: kích thước lớn, có vùng trung tâm là một cụm BFU-E lớn và vùng ngoại vi là cụm CFU-GM. Loại cụm hỗn hợp này rất thường gặp trong nuôi cấy tế bào gốc từ máu dây rốn và ít gặp hơn khi nuôi cấy từ các nguồn tế bào gốc từ người trưởng thành như máu ngoại vi và dịch tủy xương [53].

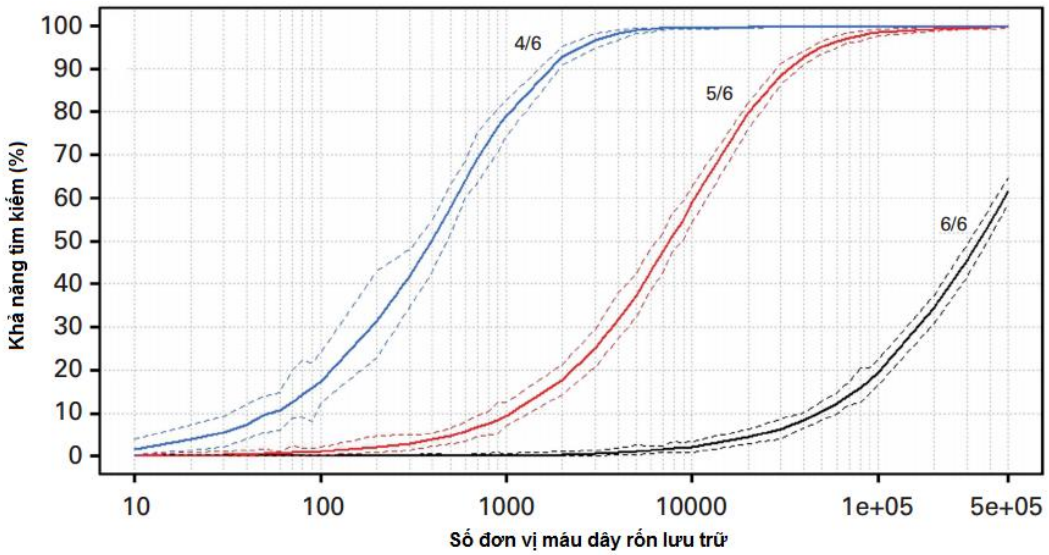


***Hình 1.3. Cụm hỗn hợp (CFU-GEMM) (Nissen-Druey 2005)***

Điều này phản ánh một tính chất đặc thù của máu dây rốn là chứa rất nhiều những tế bào có tiềm năng biệt hóa cao. Do đó, dù số lượng tế bào có thể thấp hơn nhưng vẫn có khả năng tăng sinh và hình thành mảnh ghép tương đương với những nguồn tế bào khác.

### 1.1.5. Tìm kiếm máu dây rốn cho bệnh nhân có chỉ định ghép

Bệnh nhân có chỉ định ghép sẽ được gửi các thông tin như chẩn đoán, cân nặng, nhóm máu, xét nghiệm HLA và kết quả xét nghiệm kháng thể anti-HLA đến các ngân hàng tế bào gốc để tìm kiếm mẫu phù hợp. Theo các tiêu chuẩn chung của nhiều nước như Mỹ, Nhật, Châu Âu, mẫu phù hợp thường đảm bảo liều tế bào có nhân tối thiểu 2 x $10^7$ tế bào/kg cân nặng, tế bào CD34 đạt 0.8 x $10^5$ tế bào/kg cân nặng, hòa hợp HLA tối thiểu 4/6 locus chính HLA-A, HLA-B và HLA-DRB1, không bị ảnh hưởng bởi kháng thể anti-HLA của bệnh nhân [17],[37]. Bất đồng nhóm máu không phải là tiêu chuẩn loại trừ nhưng có thể ảnh hưởng một phần đến quá trình điều trị ghép nên những mẫu hòa hợp nhóm máu cũng sẽ được ưu tiên hơn. Khi đã lựa chọn được đơn vị máu dây rốn phù hợp nhất với tất cả các tiêu chuẩn trên, ngân hàng máu dây rốn sẽ tiến hành vận chuyển mẫu đó đến nơi ứng dụng, rã đông khối tế bào gốc đông lạnh và ghép cho bệnh nhân tại giường bệnh [17],[28]. Khả năng tìm kiếm được máu dây rốn đạt yêu cầu phụ thuộc vào nhiều yếu tố: đặc điểm HLA của bệnh nhân, mức độ thuần nhất về HLA của cộng đồng, số lượng đơn vị máu dây rốn lưu trữ trong ngân hàng.




***Biểu đồ 1.1. Khả năng tìm kiếm theo mức hòa hợp HLA độ phân giải thấp với HLA-A, -B và độ phân giải cao với HLA–DRB1 (Song-2014)***

Theo một báo cáo tại Ngân hàng máu dây rốn cộng đồng ở Hàn Quốc, nếu sử dụng tiêu chuẩn tìm kiếm dựa trên HLA độ phân giải cao cho tất cả các locus thì để khả năng tìm kiếm mẫu hòa hợp 5/6 đạt 95% cần cỡ mẫu khoảng 100.000 đơn vị máu dây rốn, để khả năng tìm kiếm mẫu hòa hợp 4/6 đạt 95% cần cỡ mẫu khoảng 5000 đơn vị [54]. Cũng tại trung tâm này, nếu giảm tiêu chuẩn tìm kiếm xuống với yêu cầu hòa hợp HLA-A và –B chỉ cần độ phân giải thấp còn HLA-DRB1 ở độ phân giải cao, muốn có xác suất tìm được mẫu 5/6 là 95% cần cỡ mẫu 50.000 đơn vị, còn nếu để xác suất tìm được mẫu hòa hợp 4/6 đạt 95% cần cỡ mẫu tối thiểu 3000 đơn vị [54].

## 1.2. ỨNG DỤNG GHÉP TẾ BÀO GỐC TỪ MÁU DÂY RỐN

### 1.2.1. Lịch sử ghép tế bào gốc tạo máu từ máu dây rốn

Tính đến thời điểm hiện tại, máu dây rốn mới được ứng dụng nhiều nhất và hiệu quả nhất trong lĩnh vực huyết học với rất nhiều nhóm bệnh lý về tế bào gốc tạo máu như suy tủy xương bẩm sinh, suy tủy xương mắc phải, rối loạn sinh tủy, lơ xê mi cấp, lơ xê mi kinh dòng hạt… Năm 1988, Ca ghép tế bào gốc tạo máu đầu tiên sử dụng nguồn máu dây rốn được thực hiện tại Pháp bởi Eliane Gluckman và cộng sự để điều trị thiếu máu Fanconi, một dạng suy tủy xương bẩm sinh [16]. Từ đó đến nay, rất nhiều trung tâm lớn trên thế giới cũng đã xây dựng các ngân hàng máu dây rốn và sử dụng nguồn tế bào gốc này trong điều trị các nhóm bệnh lý huyết học. Cho đến nay, đã có hơn 600.000 đơn vị máu dây rốn được lưu trữ trên toàn thế giới và hơn 40.000 ca ghép tế bào gốc bằng nguồn này đã được thực hiện thành công [19],[55]. Đối với ghép tế bào gốc, nguồn tế bào gốc hiệu quả tốt nhất và khả năng hòa hợp cao nhất là từ người hiến cùng huyết thống-anh chị em ruột trong gia đình. Tuy nhiên, rất nhiều trường hợp bệnh nhân không có anh chị em ruột, còn các trường hợp có anh chị em ruột thì trên thế giới cũng ghi nhận chỉ 30% khả năng chọn lựa được người hiến hoàn toàn phù hợp về HLA (kháng nguyên bạch cầu người) [16]. Chính vì vậy, nguồn tế bào gốc từ người hiến khác

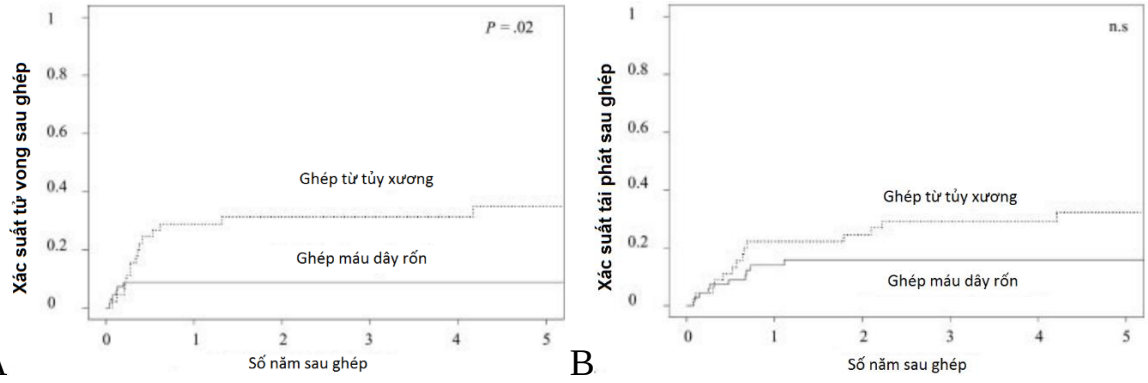
huyết thống trong cộng đồng chính là cơ hội duy nhất cho bệnh nhân có chỉ định ghép để đạt được lui bệnh và cuộc sống lâu dài. Theo chương trình Người hiến tủy Quốc gia của Mỹ, có hơn 20 triệu người hiến tình nguyện đã tham gia mạng lưới đăng ký và sẵn sàng hiến tặng tủy xương cho nhu cầu điều trị của bệnh nhân [19]. Tuy nhiên, tế bào gốc từ người hiến trưởng thành khác huyết thống đòi hỏi tiêu chuẩn rất cao về hòa hợp HLA (tối thiểu 8/10), quy trình thu thập phức tạp, có thể gây đau đớn cho người hiến dẫn đến những e ngại nhất định, và thời gian chờ đợi để sẵn sàng hiến cũng lâu dài từ 3 đến 6 tháng, có thể dẫn đến bỏ lỡ thời cơ điều trị [18]. Chính vì vậy, để tìm được người hiến trưởng thành khác huyết thống hòa hợp thường khá khó khăn và đòi hỏi một số lượng người đăng ký rất lớn. Ngược lại, máu dây rốn chỉ yêu cầu hòa hợp HLA thấp hơn (tối thiểu 4/6), quá trình thu thập không ảnh hưởng đến sức khỏe người hiến, đồng thời được lưu giữ sẵn sàng trong ngân hàng nên thời gian cung cấp được rút ngắn, các biến chứng liên quan đến ghép chống chủ cũng giảm hơn so với tế bào gốc từ người hiến trưởng thành [18]. Cũng vì lý do không đòi hỏi sự hòa hợp chặt chẽ nên trữ lượng máu dây rốn trong các ngân hàng không cần quá lớn, thường chỉ cần khoảng 5.000-10.000 đơn vị lưu trữ là đủ để có thể tìm kiếm được tối thiểu một đơn vị tế bào gốc hòa hợp và chất lượng cho bệnh nhân với khả năng tìm kiếm lên đến trên 90% [25].

### 1.2.2. Hiệu quả ghép tế bào gốc tạo máu từ máu dây rốn điều trị lơ xê mi

#### *1.2.2.1. Ghép tế bào gốc từ máu dây rốn điều trị lơ xê mi cấp*

Lơ xê mi cấp là nhóm bệnh có độ ác tính cao nhất trong các bệnh lý của hệ thống tạo máu, tỷ lệ tử vong rất cao do nhiều biến chứng như xuất huyết, nhiễm trùng, xâm lấn của tế bào ác tính… Hiện nay, đa hóa trị liệu luôn là biện pháp điều trị đầu tiên với nhiều phác đồ cải tiến nhằm tăng khả năng lui bệnh và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân. Tuy nhiên, các bệnh nhân điều trị bằng đa hóa trị liệu thông thường vẫn luôn tiềm ẩn nguy cơ tái phát vì dòng tế bào ác tính vẫn tồn tại sâu trong cơ thể và có thể quay trở lại bất cứ thời điểm nào. Ghép tế bào gốc tạo máu là biện pháp điều trị triệt để

nhất cho nhóm bệnh này vì ngoài việc sử dụng các phác đồ điều kiện hóa rất mạnh, phương pháp này còn đem lại hiệu ứng mảnh ghép chống lơ xê mi (GvL: graft versus leukemia) để tiêu diệt tế bào ác tính còn tiềm ẩn. Nhìn chung, tỷ lệ sống thêm trên 5 năm của bệnh nhân lơ xê mi cấp được ghép thường đạt từ 60%-70% và tỷ lệ tái phát giảm xuống khoảng 25%-30%. Trong số các nguồn tế bào gốc, mặc dù được ứng dụng muộn hơn nhưng số ca ghép sử dụng máu dây rốn đang ngày một tăng dần. Theo số liệu năm 2014, tại Châu Âu mỗi năm có tới 40.000 ca ghép, trong đó 33% số trường hợp là lơ xê mi cấp với hướng điều trị chủ yếu là ghép tế bào gốc đồng loài [56]. Trong số đó, số trường hợp ghép từ máu dây rốn là 589 ca mỗi năm (1,44%). Báo cáo tổng hợp của Hội Ghép tủy Châu Âu (2013) đối với 1.268 trường hợp ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn điều trị lơ xê mi cấp từ năm 1994 đến 2011 cũng cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 3 năm đạt khoảng 47%, tỷ lệ sống không bệnh đạt 43% [57].

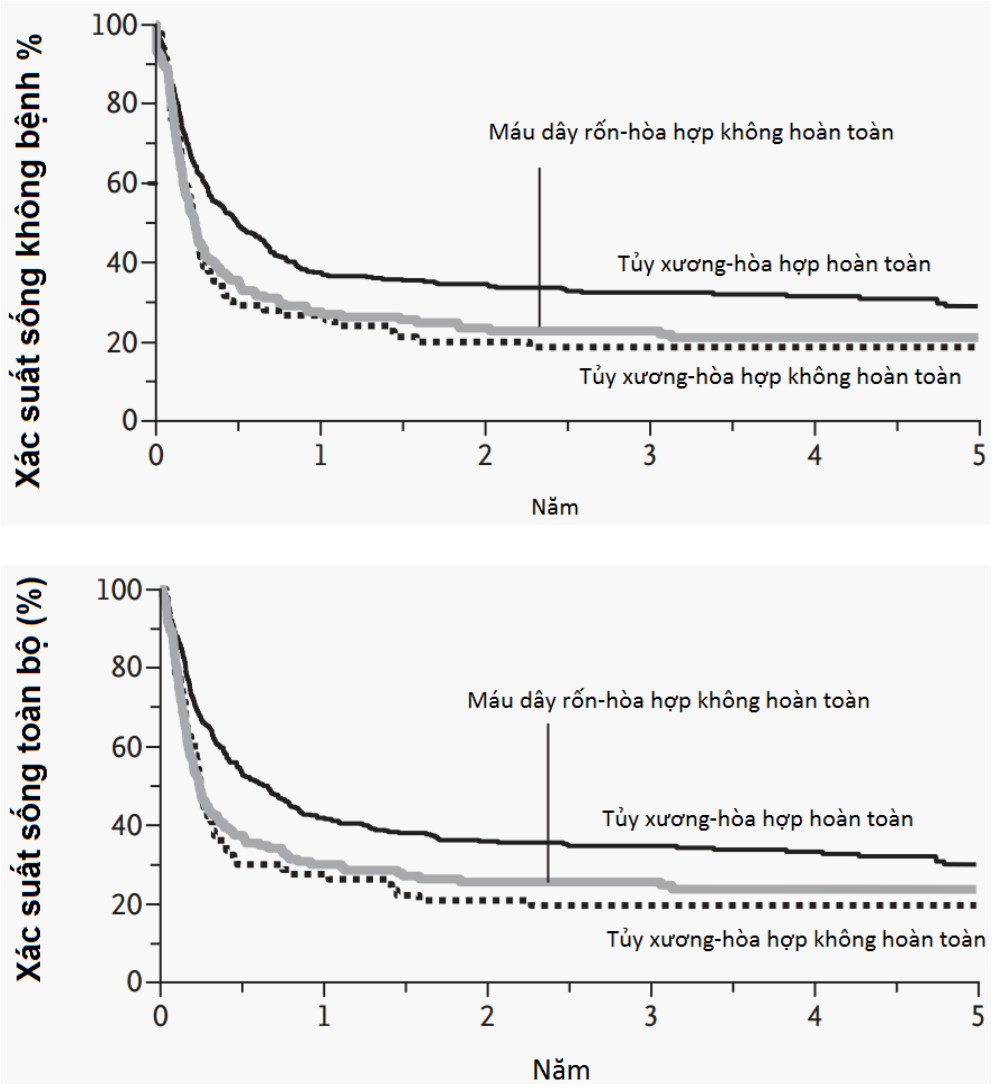



A B

***Biểu đồ 1.2. Tỷ lệ tử vong (A) và tái phát (B) sau ghép tế bào gốc tạo máu điều trị lơ xê mi cấp tại Tokyo sau 5 năm theo dõi (Satoshi-2004)***

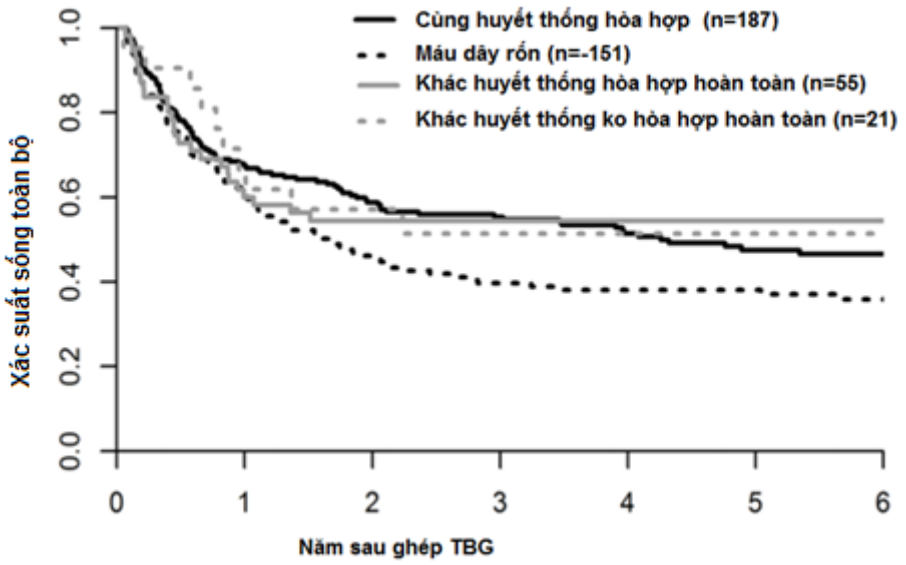
Tại Nhật Bản, số lượng ca ghép bình quân mỗi năm là khoảng 3500 ca, trong đó nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn được sử dụng rộng rãi hơn với khoảng 30% tổng số ca ghép [58]. Nghiên cứu của Satoshi và cộng sự (2004) nhận thấy hiệu quả ghép từ máu dây rốn cho các nhóm bệnh ác tính thậm chí cao hơn so với ghép từ nguồn tủy xương không cùng huyết thống, với nguy cơ tử vong do quá trình ghép thấp hơn (HR: 0,32, p=0,02), tỷ lệ sống không bệnh sau 5 năm cao hơn (74% vs 44%, p < 0,01) (biểu đồ 1.2) [59].

Lơ xê mi cấp dòng tủy cùng các bệnh lý ác tính khác của dòng tủy là những đối tượng được chỉ định ghép từ máu dây rốn phổ biến với hiệu quả tương đương so với các nguồn tế bào gốc thay thế khác, điển hình là nguồn tế bào gốc từ dịch tủy xương của người hiến không cùng huyết thống.




***Biểu đồ 1.3. Kết quả ghép tế bào gốc tạo máu điều trị lơ xê mi cấp tại New York sau 5 năm theo dõi (Laughlin-2004)***

Theo báo cáo của Mary J. Laughlin và cộng sự về tổng hợp các ca ghép tại New York (2004), xác suất sống thêm toàn bộ và xác suất sống không bệnh sau 5 năm của các trường hợp lơ xê mi cấp dòng tủy ghép từ máu dây rốn cũng tương đương với các trường hợp ghép từ tủy xương không hòa hợp HLA hoàn toàn (sống toàn bộ 22,0% vs 21,6%, sống không bệnh 23% vs 19%) [60].




***Biểu đồ 1.4. Xác suất sống toàn bộ của bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy sau ghép 6 năm từ các nguồn tế bào gốc khác nhau (Warlick 2015)***

Tại Pháp, Warlick và cộng sự (2015) ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn điều trị 151 trường hợp bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy người lớn trong 10 năm từ 2000-2010 cho kết quả xác suất sống toàn bộ sau 6 năm là 36%. Trong nhóm này, những trường hợp bệnh nhân trẻ tuổi dùng phác đồ điều kiện hóa diệt tủy thì xác suất sống toàn bộ tốt hơn so với dùng phác đồ điều kiện hóa giảm liều (57% vs 23%) [61].

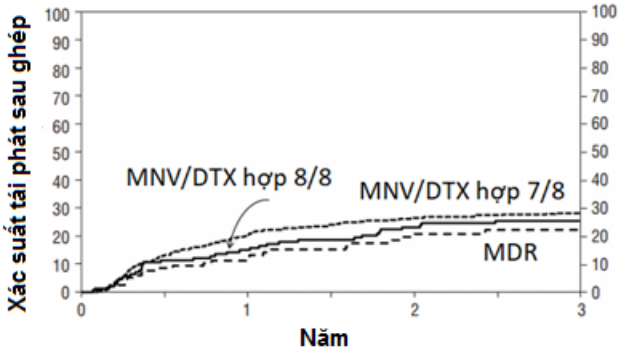
Ở các trường hợp lơ xê mi cấp dòng tủy nguy cơ cao, ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cũng thể hiện tính hiệu quả tương đương so với các nguồn khác. Nghiên cứu của Ustun và cs (2017) ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cho 126 trường hợp bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy có FLT3(+) nhận thấy xác suất sống toàn bộ sau ghép tế bào gốc từ máu dây rốn là 43%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nguồn tế bào gốc hòa hợp hoàn toàn và người hiến không cùng huyết thống (lần lượt 46% và 50%, p=0,26) [62].

Báo cáo của tổ chức ghép tế bào gốc máu dây rốn Châu Âu Eurocord (2016) trên 894 trường hợp lơ xê mi cấp dòng tủy cho thấy tỷ lệ mọc mảnh ghép trong vòng 100 ngày là 88-89%, xác suất sống không bệnh là 40-41% và xác suất sống toàn bộ là 43-46% [63]. Có thể thấy rằng với những trường hợp

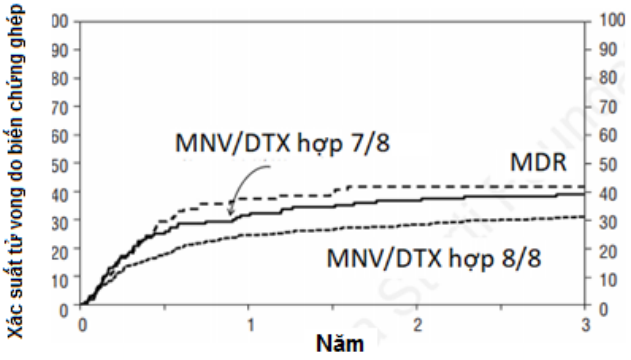
lơ xê mi cấp dòng tủy không tìm được nguồn tế bào gốc từ người hiến trưởng thành (người hiến cùng huyết thống, khác huyết thống, haplotype) thì ghép từ máu dây rốn là một lựa chọn rất khả quan.

Đối với nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho, ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn cũng là một biện pháp điều trị rất hiệu quả. Marks và cs (2014) nghiên cứu ghép tế bào gốc đồng loài cho 802 trường hợp lơ xê mi cấp dòng lympho, trong đó 116 trường hợp ghép từ máu dây rốn, 546 trường hợp ghép từ máu ngoại vi huy động và 140 trường hợp ghép từ dịch tủy xương của người hiến không cùng huyết thống [64]. Kết quả cho thấy xác suất sống toàn bộ, thất bại ghép của các nhóm không có sự khác biệt. Tuy nhiên tỷ lệ bệnh ghép chống chủ cấp mức độ nặng của nhóm ghép từ máu dây rốn thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại [64].

A.




B.




***Biểu đồ 1.5. Xác suất tử vong và tái phát sau ghép tế bào gốc tạo máu điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho sau 3 năm theo dõi (Mark 2014)***

Nguồn tế bào gốc máu dây rốn cũng khá hiệu quả khi điều trị cho các trường hợp lơ xê mi cấp dòng lympho nguy cơ cao. Jose và cs (2014) đã ứng

dụng máu dây rốn từ cộng đồng để ghép cho 45 trường hợp bệnh nhân có nhiễm sắc thể Philadelphia [65]. Kết quả cho thấy tỷ lệ mọc ghép của nhóm bệnh nhân tới 96%, tỷ lệ tử vong do ghép là 17% vào 100 ngày và 31% sau 5 năm. Tỷ lệ tái phát và sống toàn bộ sau 5 năm lần lượt là 31% và 44% [65]. Ruggeri và cs (2017) cũng nghiên cứu ứng dụng ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn cho 157 bệnh nhân nhi mắc lơ xê mi cấp dòng lympho và thấy xác suất sống không bệnh sau 4 năm đạt 40% [66]. Tại Nhật Bản, nơi có số lượng bệnh nhân ghép từ máu dây rốn hàng đầu thế giới, kết quả ghép với nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho cũng rất khả quan. Nghiên cứu của Kato và cs (2011) khi ghép đồng loài từ máu dây rốn cho 270 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho nhận thấy xác suất sống toàn bộ sau 5 năm là 50,3%, trong đó nhóm ghép khi lui bênh lần 1 là 63,7%, lui bệnh lần 2 là 59,7% và bệnh tiến triển là 20,7% [67].

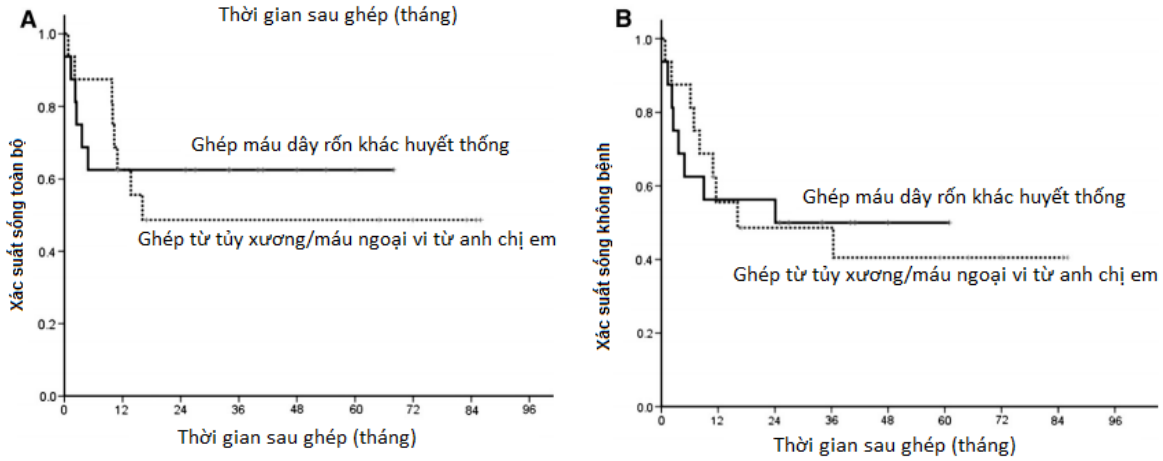
Người hiến nửa hòa hợp cũng là một nguồn tế bào gốc thay thế khác được ứng dụng phổ biến cho những trường hợp lơ xê mi cấp không có người hiến hòa hợp hoàn toàn HLA cùng huyết thống. Brunstein và cs (2011) khi ghép điều trị cho bệnh nhân lơ xê mi hoặc u lympho thấy rằng nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn có xác suất sống toàn bộ sau 1 năm là 54%, tương đương với ghép từ dịch tủy xương của người hiến nửa hòa hợp (62%) [68]. Xác suất sống không bệnh giữa 2 nhóm trong nghiên cứu này cũng tương tự (46% và 48%) [68]. Nghiên cứu của Ruggeri và cs (2015) ghép đồng loài cho 918 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy và 528 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho đã kết luận ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn cũng tương đương với ghép đồng loài haplotype về mọi kết quả như xác suất sống toàn bộ, tỷ lệ tái phát, tỷ lệ tử vong không do tái phát [69].

Những kết quả nghiên cứu trên thể hiện tính hiệu quả trong ứng dụng ghép cho lơ xê mi cấp của nguồn máu dây rốn. Những trường hợp bệnh nhân lơ xê mi cấp không tìm được người hiến hòa hợp hoàn toàn cùng huyết thống, có

thể lựa chọn nguồn máu dây rốn cộng đồng để ghép với kết quả tương đương và một số mặt còn tốt hơn so với những nguồn tế bào gốc thay thế khác.

*1.2.2.2. Ghép tế bào gốc từ máu dây rốn điều trị các nhóm bệnh khác*

Lơ xê mi kinh dòng hạt cũng là một trong các nhóm bệnh được chỉ định điều trị bằng ghép tế bào gốc đồng loài khá phổ biến. Đây là một bệnh nằm trong nhóm hội chứng tăng sinh tủy ác tính và thường diễn biến qua ba giai đoạn: giai đoạn mãn tính, giai đoạn tăng tốc và giai đoạn chuyển cấp dẫn đến tử vong [70].




***Biểu đồ 1.6. Kết quả ghép tế bào gốc đồng loài điều trị lơ xê mi kinh dòng hạt tại Trung Quốc (2013)***

Bằng các phương pháp điều trị hóa chất thông thường, bệnh nhân sẽ có nguy cơ cao chuyển lơ xê mi cấp và tử vong với thời gian sống trung bình từ lúc chẩn đoán đến tử vong vào khoảng 3 năm. Sự ra đời của các thuốc điều trị đích giúp bệnh nhân đạt xác suất sống toàn bộ lên đến trên 90% nên chỉ định ghép dần dần thu hẹp [70]. Ghép tế bào gốc đồng loài chỉ đặt ra cho các trường hợp kháng thuốc và/hoặc kém đáp ứng với điều trị đích. Nghiên cứu của Zheng và cộng sự (2013) tại Trung Quốc tiến hành ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn và dịch tủy xương cho các trường hợp bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng hạt giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp từ năm 2002 đến 2011 [71]. Kết quả cho thấy xác suất sống toàn bộ lâu dài của nhóm ghép bằng máu dây

rốn hầu như không khác biệt, thậm chí còn cao hơn so với nhóm điều trị ghép từ dịch tủy xương/máu ngoại vi huy động từ người hiến là anh chị em ruột.

Wang và cộng sự (2014) đã tiến hành ghép tế bào gốc đồng loài cho 04 trường hợp có đột biến kháng thuốc T315I với 02 ca sử dụng máu ngoại vi huy động từ anh chị em ruột, 02 ca sử dụng máu dây rốn từ người hiến khác huyết thống [64]. Báo cáo cho thấy tất cả 04 trường hợp sau ghép đều mọc mảnh ghép tốt, gen bệnh chuyển thành âm tính và không có biểu hiện tái phát.

Máu dây rốn cũng được sử dụng rộng rãi trong nhiều nhóm bệnh lý huyết học khác như u lympho ác tính, hội chứng rối loạn sinh tủy, suy tủy xương, thalassemia… Thompson và cs (2016) nhận thấy ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn với 2 đơn vị cùng lúc là phương pháp rất hiệu quả đối với các trường hợp u lympho Hodgkin tái phát hoặc dai dẳng, đặc biệt là các trường hợp đã ghép tế bào gốc tự thân [72]. Báo cáo của Yao và cs (2015) khẳng định ghép tế bào gốc từ máu dây rốn là phương pháp điều trị cứu vãn rất hiệu quả cho các trường hợp bệnh lý ác tính huyết học không đạt lui bệnh, trong đó có u lympho ác tính không Hodgkin [73].

Hội chứng rối loạn sinh tủy là một trong các nhóm bệnh lý huyết học ác tính khá phức tạp, đặc trưng bởi tình trạng sinh máu kém hiệu lực và một tỷ lệ bệnh nhân sẽ chuyển thành lơ xê mi cấp sau thời gian tiến triển. Sandhu và cs (2016) nghiên cứu kết quả ghép cho các trường hợp bệnh nhân mắc hội chứng rối loạn sinh tủy trên 70 tuổi nhận thấy xác suất sống toàn bộ và sống không bệnh sau 2 năm lần lượt là 60% và 50% và ghép từ máu dây rốn thì hiệu quả hoàn toàn tương đương với ghép từ người hiến cùng huyết thống [74]. Nghiên cứu tại Nhật Bản của Arai và cs (2015) thấy rằng xác suất sống toàn bộ khi ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cho hội chứng rối loạn sinh tủy sau 3 năm là 58,3% và 50,5% lần lượt khi dùng phác đồ điều kiện hóa có và không có cytarabin liều cao [75].

Suy tủy xương mức độ nặng là nhóm bệnh lý lành tính có chỉ định ghép khá phổ biến. Nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng được lựa chọn khi không có nguồn tế bào gốc từ người hiến trưởng thành cùng hoặc không cùng huyết thống, đồng thời giảm bớt tỷ lệ ghép chống chủ so với các nguồn trên [76]. Nghiên cứu của Yoshimi và cộng sự (2008) thấy rằng xác suất sống toàn bộ sau 2 năm của các bệnh nhân suy tủy xương được ghép từ máu dây rốn là 41,1% [77]. Nghiên cứu tổng hợp của Lu và cs (2015) về 4 nguồn tế bào gốc ghép cho suy tủy xương từ người hiến cùng huyết thống, haplotype, người hiến không cùng huyết thống và máu dây rốn không có sự khác biệt đáng kể với xác suất sống 5 năm lần lượt là 70%, 81%, 88,9% và 77,8% [76].

Các nhóm bệnh huyết sắc tố như thalassemia hay bệnh hồng cầu hình liềm đều là những bệnh lý có tiến triển mạn tính với nhiều biến chứng như suy chức năng gan, thận, quá tải sắt… và cuối cùng là tử vong. Máu dây rốn cũng là nguồn tế bào gốc hiệu quả dành cho các trường hợp bệnh nhân mắc bệnh lý huyết sắc tố không có anh chị em ruột. Ruggeri và cs (2011) ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cho 35 trường hợp bệnh nhân thalassemia cho xác suất sống toàn bộ là 62%, sống không bệnh là 21%, còn với 16 trường hợp bệnh hồng cầu hình liềm thì các tỷ lệ này lần lượt là 94% và 50% [78]. Nghiên cứu của Jaing và cs (2012) trên 35 bệnh nhân thalassemia cho thấy xác suất sống toàn bộ và sống không bệnh là 88,3% và 73,9% [79]. Nói chung, đây vẫn là nguồn tế bào gốc quan trọng, phù hợp cho các trường hợp mắc bệnh mức độ nặng không có người hiến cùng huyết thống.

### 1.2.3. Biến chứng ghép tế bào gốc từ máu dây rốn

*1.2.3.1. Chậm mọc mảnh ghép và thất bại ghép*

Máu dây rốn có số lượng tế bào thấp hơn rõ rệt so với các nguồn tế bào gốc khác, vì vậy nhược điểm lớn nhất của nó là khả năng mọc mảnh ghép. Các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy thời gian mọc mảnh ghép của các trường hợp ghép bằng máu dây rốn đều dài hơn đáng kể so với ghép từ

các nguồn tế bào của người trưởng thành như máu ngoại vi huy động hay dịch tủy xương [18]. Nghiên cứu của José (2014) trên nhóm bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho cho thấy thời gian mọc mảnh trung bình của nhóm bệnh nhân này là 20 ngày với các tiêu chuẩn phổ biến là bạch cầu hạt trung tính ≥ 0,5 x $10^9$/l và/hoặc tiểu cầu ≥ 20 x $10^9$/l trong 3 ngày liên tiếp mà không cần biện pháp hỗ trợ [65]. Tuy nhiên, trong nhóm nghiên cứu cũng có những trường hợp mảnh ghép mọc rất chậm, đặc biệt là hồi phục dòng tiểu cầu với thời gian mọc trung bình 44 ngày, có trường hợp lên đến 183 ngày. Zheng và cộng sự (2013) nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng hạt cũng có kết quả tương tự với thời gian mọc mảnh ghép của bạch cầu hạt trung tính trung bình là 22,1 ngày, dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm ghép từ tủy xương (trung bình 12,5 ngày) [71]. Nhóm này cũng có thời gian mọc của dòng tiểu cầu của các trường hợp ghép từ máu dây rốn dài hơn rõ rệt (43,7 so với 16,3 ngày). Bên cạnh thời gian mọc mảnh ghép dài hơn, nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tỷ lệ thất bại mọc ghép của máu dây rốn cũng cao hơn so với các nguồn tế bào khác. Trong nghiên cứu của Satoshi (2004), có 8% số bệnh nhân không mọc mảnh ghép sau khi tiến hành điều trị bằng ghép tế bào gốc từ máu dây rốn [59]. Laughlin và cộng sự (2004) cũng nhận thấy các trường hợp ghép từ máu dây rốn không hòa hợp hoàn toàn HLA thì tỷ lệ mọc mảnh ghép thấp hơn 1,48 lần so với ghép hòa hợp HLA hoàn toàn từ tủy xương ($p<0,001$) và tương đương với ghép hòa hợp không hoàn toàn từ tủy xương (RR: 0,94; $p>0,05$) [60]. Annalisa và cộng sự (2014) khi nghiên cứu trên 1268 trường hợp ghép từ máu dây rốn để điều trị các bệnh ác tính cũng nhận thấy tỷ lệ thất bại mọc mảnh ghép là khoảng 11% đối với trẻ em và 12% đối với người lớn [80]. Thời gian mọc ghép kéo dài hoặc thất bại mọc ghép là yếu tố nguy cơ cao dẫn đến bệnh tái phát, nguy cơ nhiễm trùng và tử vong cho bệnh nhân. Chính vì vậy, nhiều tác giả đã tìm cách khắc phục các trường hợp này

bằng cách ghép 2 đơn vị máu dây rốn cùng lúc hoặc ghép lần 2 để tăng cường khả năng thành công và cũng đã đạt được các kết quả tích cực [19],[81].

*1.2.3.2. Biến chứng bệnh ghép chống chủ*

Ngược lại với biến chứng chậm mọc mảnh ghép, các trường hợp ghép bằng máu dây rốn lại có biến chứng bệnh ghép chống chủ thấp hơn đáng kể so với ghép từ các nguồn tế bào gốc của người hiến trưởng thành. Về mặt biểu hiện, bệnh ghép chống chủ ở các trường hợp sử dụng máu dây rốn cũng tương tự với các nguồn tế bào khác như: nổi ban/ngứa trên da, rối loạn tiêu hóa, tổn thương gan… tuy nhiên tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng thấp hơn. Nghiên cứu của Marks và cộng sự (2014) trên 802 trường hợp ghép tế bào gốc từ máu dây rốn và từ người hiến trưởng thành để điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho cho thấy tỷ lệ xuất hiện bệnh ghép chống chủ cấp ở các mức độ nhẹ đến nặng trong nhóm sử dụng máu dây rốn thấp hơn 1,57 đến 1,89 lần so với ghép từ tế bào gốc của người trưởng thành ($p<0,05$), còn tỷ lệ bệnh ghép chống chủ mạn tính thì không có sự khác biệt [64]. Nghiên cứu của Laughlin và cộng sự (2004) cũng có kết quả tương tự khi nhận thấy nhóm ghép từ dịch tủy xương có tỷ lệ bệnh ghép chống chủ lên đến 48%-52% trong khi tỷ lệ này ở nhóm ghép từ máu dây rốn thấp hơn, ở mức 40% [60]. Đặc biệt cũng ở nhóm nghiên cứu này, tỷ lệ tử vong do ghép chống chủ của nhóm ghép từ máu dây rốn thấp hơn rõ rệt (9,4% so với 20,2%). Satoshi và cộng sự (2004) cũng nhận thấy tỷ lệ ghép chống chủ nặng của nhóm ghép từ máu dây rốn thấp hơn 3 lần so với nhóm ghép từ dịch tủy xương và không có trường hợp nào tử vong do ghép chống chủ khi sử dụng máu dây rốn [59]. Nguyên nhân của sự khác biệt này là do các tế bào máu dây rốn bắt nguồn từ trẻ sơ sinh, chưa có sự phơi nhiễm với các tác nhân bên ngoài nhiều. Trong khi đó khối tế bào gốc từ người hiến trưởng thành chứa nhiều tế bào miễn dịch, đặc biệt là tế bào lympho T đã được tiếp xúc với nhiều kháng nguyên trong quá trình trưởng thành của người hiến, là nguồn gốc chủ yếu dẫn đến bệnh ghép chống chủ [82].

Để dự phòng ghép chống chủ, nhiều phác đồ sử dụng các loại thuốc ức chế miễn dịch cũng được áp dụng tùy theo từng cơ sở. Tuy ghép chống chủ là một biến chứng của ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, tuy nhiên trong điều trị nhóm bệnh ác tính, việc duy trì nó ở mức độ thấp lại có lợi vì giúp tăng cường sự tấn công của mảnh ghép đối với các tế bào ung thư. Phác đồ được sử dụng nhiều nhất là kết hợp cyclosporin A (CSA) + mycophenolate mofetil (MMF) + methotrexate (MTX) như trong báo cáo của Satoshi (2004), Jaime (2010), Zheng (2013), José (2014) [59],[71],[65],[83]. Một số báo cáo khác của Lee (2015) hay Mark (2014) lại lựa chọn nhóm thuốc khác như tacrolimus kết hợp với MMF [64],[84]. Nói chung, các cách phối hợp thuốc đều hiệu quả nhưng việc sử dụng phác đồ nào thường phụ thuộc vào tính sẵn có và khả năng theo dõi nồng độ thuốc của cơ sở y tế tiến hành ghép để có thể đánh giá được liều phù hợp cho từng cá thể bệnh nhân.

*1.2.3.3. Biến chứng nhiễm trùng*

Ghép tế bào gốc từ máu dây rốn thường có thời gian mọc mảnh ghép chậm, giai đoạn suy tủy sau điều kiện hóa kéo dài và đây chính là nguyên nhân làm tăng nguy cơ nhiễm trùng cho bệnh nhân ghép. Theo Burik (2007), nhiễm trùng là nguyên nhân của 30-40% số ca tử vong sau ghép máu dây rốn, bao gồm cả nhiễm virus và nhiễm khuẩn [85]. Theo Victor (2011), các loại nhiễm khuẩn thường gặp trong ghép từ máu dây rốn bao gồm nhiễm vi khuẩn, nhiễm nấm và CMV, trong đó viêm phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong [86]. CMV tái hoạt động là một trong những biến chứng rất thường gặp trong ghép tế bào gốc đồng loài khi hệ miễn dịch của bệnh nhân chưa hồi phục hoàn toàn. Đây là nguyên nhân gây tử vong cho 11% số bệnh nhân mắc CMV sau ghép [87]. Theo Mikulska và cs (2012), mặc dù ghép từ máu dây rốn thì thời gian mọc ghép kéo dài hơn khi so sánh với các nguồn tế bào gốc khác nhưng tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do CMV trên bệnh nhân ghép không có sự khác biệt [88].

## 1.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC TỪ MÁU DÂY RỐN ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH LÝ HUYẾT HỌC

### 1.3.1. Mức độ hòa hợp kháng nguyên bạch cầu

Kháng nguyên bạch cầu người (HLA) là tiêu chuẩn hàng đầu trong việc lựa chọn nguồn tế bào gốc để ghép nói chung và lựa chọn đơn vị máu dây rốn phù hợp nói riêng. Theo tiêu chuẩn thông thường đối với nguồn tế bào gốc từ người hiến trưởng thành, mức độ hòa hợp HLA tối thiểu cần đạt là 8/10 allele của các locus HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ ở độ phân giải cao [35]. Nếu hòa hợp ở mức độ thấp hơn thì nguy cơ thất bại ghép cũng như bệnh ghép chống chủ tăng lên nhiều lần. Tuy nhiên, tiêu chuẩn dành cho máu dây rốn lại khác biệt khá rõ, trong đó chỉ yêu cầu hòa hợp tối thiểu 4/6 locus HLA-A, -B ở độ phân giải thấp và HLA-DR ở độ phân giải cao [35],[89]. Điều này là do tế bào gốc trong máu dây rốn còn khá non trẻ nên khả năng dung nạp miễn dịch với cơ thể người nhận tốt hơn so với các tế bào gốc từ người hiến trưởng thành. Ngoài ra, các locus HLA-A và HLA-B thường thuộc về HLA lớp I phổ biến ở mọi loại tế bào có nhân nên chỉ cần hòa hợp ở độ phân giải thấp, trong khi HLA-DR thuộc về HLA lớp II có mặt chủ yếu trên tế bào miễn dịch như lympho B, lympho T là những tế bào tham gia chủ yếu vào các cơ chế gây thải ghép, ghép chống chủ nên yêu cầu độ phân giải ở mức cao. Kogler (2012) khi so sánh vai trò của các locus HLA cũng như yêu cầu về độ phân giải cao hay thấp khi lựa chọn đơn vị máu dây rốn phù hợp thấy rằng việc yêu cầu hòa hợp độ phân giải cao hay thấp đối với các locus HLA lớp I đều không ảnh hưởng nhiều đến hiệu quả ghép [90]. Yếu tố có vai trò quan trọng nhất chính là số lượng allele HLA hòa hợp được. Nghiên cứu của Eapen và cs (2014) trên nhóm bệnh nhân ác tính được ghép từ máu dây rốn cho thấy mức độ hòa hợp 6/6 allele cho kết quả ghép tốt nhất với xác suất sống toàn bộ sau 3 năm là 52%, tiếp đó là hòa hợp 5/6 và 4/6 với xác suất sống toàn bộ lần lượt là 47% và 42% [91].

### 1.3.2. Liều tế bào có nhân và liều tế bào CD34

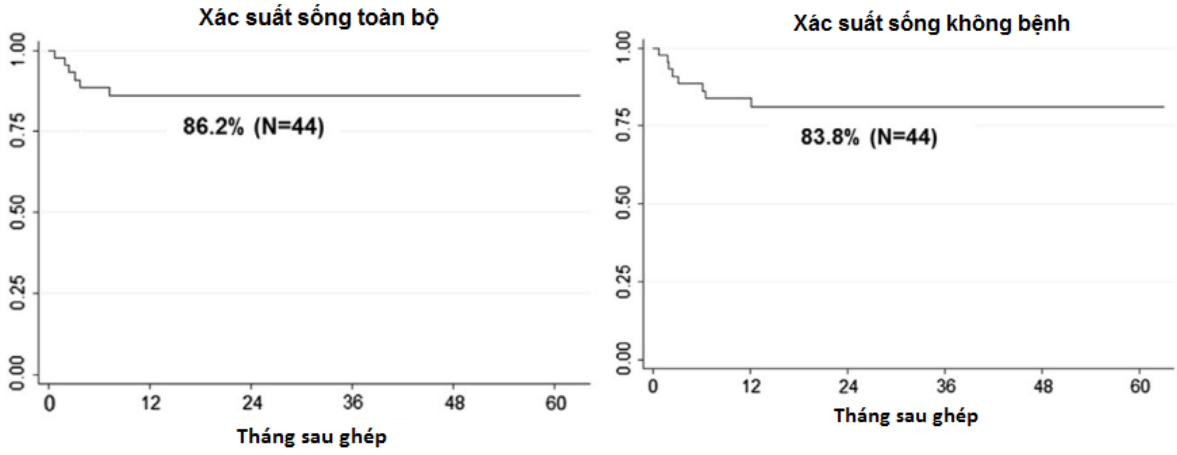
Tương tự như các nguồn tế bào khác, liều tế bào gốc có giá trị rất quan trọng quyết định thành công của mỗi ca ghép từ máu dây rốn bên cạnh sự hòa hợp về HLA. Trong ghép tế bào gốc từ máu ngoại vi, liều tế bào CD34 có vai trò quyết định đối với hiệu quả mọc mảnh ghép còn nguồn tế bào gốc từ dịch tủy xương sử dụng liều tế bào đơn nhân (MNC). Tuy nhiên, trong ghép tế bào gốc từ máu dây rốn, liều tế bào có nhân và liều tế bào CD34 đều đóng vai trò rất quan trọng đối với hiệu quả ghép [35]. Theo tiêu chuẩn chung trên thế giới, liều tế bào có nhân tối thiểu để ứng dụng ghép từ máu dây rốn là 2 x $10^7$ tế bào/kg cân nặng bệnh nhân, còn liều tế bào CD34 cần đạt tối thiểu 0,8 x $10^5$/kg cân nặng [37]. Liều này thấp hơn so với liều yêu cầu của tế bào gốc từ máu ngoại vi huy động là 2 x $10^6$ tế bào CD34/kg cân nặng bệnh nhân. Nguyên nhân chính là do trong máu dây rốn có chứa nhiều thành phần tế bào ở mức độ biệt hóa thấp hơn so với tế bào gốc tạo máu như tế bào gốc trung mô…, do đó tiềm năng của máu dây rốn không thể chỉ đánh giá được dựa vào dấu ấn của tế bào gốc tạo máu là CD34. Vì vậy, tuy liều tế bào CD34 của máu dây rốn dùng để ghép có thể thấp hơn so với liều tế bào CD34 của máu ngoại vi nhưng vẫn đủ để mọc mảnh ghép trong cơ thể người nhận [92]. Ngoài ra, một số nghiên cứu trên thế giới cũng đặt ra các tiêu chuẩn cao hơn để tăng khả năng mọc mảnh ghép cho các trường hợp ghép từ máu dây rốn, giảm thời gian suy tủy sâu và nằm viện cho bệnh nhân. Đặc biệt, một số tác giả sử dụng liều tế bào có nhân và liều tế bào CD34 để bù đắp cho sự kém hòa hợp về HLA giữa máu dây rốn và bệnh nhân, với tiêu chuẩn liều tế bào có nhân và CD34 tối thiểu tăng dần nếu mức hòa hợp HLA giảm [93]. Nghiên cứu của Laughlin (2001) thấy rằng nếu liều tế bào có nhân trên 1,87 x $10^7$/kg cân nặng thì khả năng mọc mảnh ghép của bệnh nhân cũng như xác suất sống toàn bộ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trường hợp liều tế bào có nhân dưới 1,87 x $10^7$/kg cân nặng [94].

### 1.3.3. Phác đồ điều kiện hóa

Trong mỗi ca ghép, trước khi truyền tế bào gốc, bệnh nhân đều phải trải qua quá trình điều kiện hóa theo phác đồ hóa trị liệu khác nhau và có thể kết hợp với xạ trị. Đây là quá trình bắt buộc nhằm tiêu diệt tối đa các tế bào bất thường và các tế bào bình thường cũ còn sót lại trong tủy xương, loại bỏ các tế bào miễn dịch giúp cho tế bào mới đưa vào có thể mọc mảnh ghép bền vững, tránh tái phát và các biến chứng như bệnh ghép chống chủ, thải ghép. Máu dây rốn có một nhược điểm rõ ràng là số lượng tế bào trong mỗi đơn vị tế bào gốc thấp hơn rất nhiều so với các nguồn tế bào gốc khác như máu ngoại vi huy động hoặc dịch tủy xương. Chính vì vậy, để đảm bảo cho các tế bào máu dây rốn có thể mọc tốt trong cơ thể người bệnh, phác đồ điều kiện hóa khi ghép với loại tế bào gốc này cũng khác biệt và có xu hướng dùng liều cao hơn. Tại Nhật Bản, Satoshi Takahashi và cộng sự (2004) đã tiến hành ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cho 68 trường hợp bệnh nhân mắc bệnh lý huyết học ác tính bằng phác đồ sử dụng tia xạ toàn thân (TBI-Total body irradiation) kết hợp với cyclophosphamide và có thể kết hợp cytarabine [59]. Mark và cộng sự (2014) cũng tổng kết trong một nghiên cứu đa trung tâm ở Mỹ và Anh cho thấy phác đồ điều kiện hóa kết hợp TBI với một số nhóm thuốc khác như cyclophosphamide và/hoặc fludarabine được ứng dụng nhiều nhất [64]. Như vậy, có thể nói tia xạ toàn thân được ứng dụng khá phổ biến trong phác đồ điều kiện hóa đối với nguồn tế bào gốc này. Tia xạ toàn thân là một phương pháp điều kiện hóa có hiệu quả cao đối với cả hai mục đích diệt tủy và ức chế miễn dịch. Phương pháp này không gây kháng thuốc chéo đồng thời lại có thể tới được những nơi mà thuốc hóa chất không thể tới được. Bên cạnh đó, hiệu quả của tia xạ không phụ thuộc vào vấn đề cung cấp máu cho tổ chức ung thư. Với các kỹ thuật che chắn bảo vệ các cơ quan quan trọng trong

quá trình tia, tia xạ liều cao hoàn toàn có thể thực hiện được một cách an toàn và hiệu quả.

Tuy nhiên, nhiều nơi trên thế giới chưa đủ điều kiện về nhân lực và trang bị dành cho các thiết bị tia xạ toàn thân cũng như e ngại do độc tính cao của kỹ thuật này. Vì vậy, các phác đồ dựa trên hóa trị liệu đơn thuần cũng đã được nhiều cơ sở ứng dụng rất hiệu quả và thành công. Jaime (2010) đã sử dụng phác đồ kết hợp thiotepa + busulfan + cyclophosphamide/fludarabine và ATG (anti-thymocyte, kháng thể kháng tế bào tuyến ức) cho nhóm bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng hạt để điều trị ghép bằng máu dây rốn [83]. Kết quả cho thấy xác suất sống toàn bộ sau 12 năm đạt 59%, xác suất sống không bệnh đạt 41% cho các trường hợp vẫn còn ở giai đoạn mạn tính. Jose Pinana báo cáo một nghiên cứu đa trung tâm tại Tây Ban Nha (2014) bằng máu dây rốn cho các bệnh nhân mắc lơ xê mi cấp tiên lượng xấu cũng cho thấy các kết quả rất tích cực với xác suất sống toàn bộ từ 46%-60% sau 5 năm [65]. Phác đồ điều kiện hóa sử dụng ở đây là *busulfan + thiotepa + cyclophosphamide/fludarabine* và có bổ sung ATG.




***Biểu đồ 1.7. Kết quả ghép tế bào gốc đồng loài điều trị lơ xê mi cấp dùng phác đồ điều kiện hóa với busulfan+fludarabine+etoposide (Lee-2014)***

Tại một số cơ sở không có thiotepa và TBI, một số phác đồ sử dụng *busulfan+fludarabine+etoposide* cũng đem lại hiệu quả tương đương. Lee và cộng sử (2014) áp dụng phác đồ này trong ghép tế bào gốc từ máu dây rốn

cho các bệnh nhân lơ xê mi cấp trẻ em với xác suất sống toàn bộ và xác suất sống không bệnh sau 5 năm rất cao, (86,2% và 83,8%) [95].

Kato và cs (2011) khi ghép cho nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em đã lựa chọn khá đa dạng các phác đồ, bao gồm phác đồ có TBI như TBI + cyclophosphamide + etoposide/hoặc tác nhân khác, hoặc phác đồ không có TBI như Busulfan + cyclophosphamide + tác nhân khác [67].

### 1.3.4. Bất đồng nhóm máu

Bất đồng nhóm máu giữa bệnh nhân và người hiến tuy không phải là chống chỉ định khi lựa chọn tế bào gốc nhưng đây là một trong các yếu tố có thể ảnh hưởng không nhỏ đến hiệu quả của quá trình ghép [5]. Dòng tế bào chịu ảnh hưởng nhiều nhất thường là dòng hồng cầu. Nhiều nghiên cứu đã nhận thấy khi bệnh nhân và người hiến tế bào gốc có sự bất đồng nhóm máu, đặc biệt là bất đồng nhóm máu chủ yếu trong đó cơ thể bệnh nhân có kháng thể chống lại hồng cầu người hiến, khả năng mọc mảnh ghép của dòng hồng cầu cũng như sự chuyển đổi nhóm máu xảy ra chậm hơn đáng kể so với các trường hợp bất đồng thứ yếu hoặc tương đồng nhóm máu. Nguyên nhân chính ở đây là do sự chuyển đổi của dòng hồng cầu thường chậm hơn nhiều so với các dòng bạch cầu, tiểu cầu. Ngoài ra, các kháng thể tự nhiên trong cơ thể bệnh nhân chống lại hồng cầu người hiến cũng tồn tại khá lâu dài, tương tác với các hồng cầu mới sinh mang kháng nguyên mới của người hiến [5]. Vì vậy, chỉ khi nào các kháng thể này được trung hòa hết theo thời gian thì nhóm máu bệnh nhân mới hoàn toàn chuyển đổi. Đây cũng là cơ sở quan trọng khi lựa chọn các đơn vị máu dây rốn phù hợp cho bệnh nhân bên cạnh các tiêu chuẩn về HLA và liều tế bào. Việc đánh giá sự chuyển đổi nhóm máu cũng là một hình thức đánh giá hiệu quả của mọc mảnh ghép thông qua một số kỹ thuật như xét nghiệm nhóm máu ABO, nhóm máu dưới nhóm, chuyển đổi hiệu giá kháng thể tự nhiên [5].

### 1.3.5. Bệnh ghép chống chủ

Vai trò của ghép chống chủ đối với việc dự phòng tái phát đã được nhiều tác giả trên thế giới tìm hiểu. Boyiadzis (2015) khi nghiên cứu tác động của ghép chống chủ mạn tính (cGVHD-chronic graft versus host disease) đối với khả năng tái phát muộn và xác suất sống toàn bộ của 7489 bệnh nhân mắc các nhóm bệnh lơ xê mi đã nhận thấy rằng hiệu ứng cGVHD giúp làm giảm nguy cơ tái phát cho nhóm bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng hạt sau ghép xuống gần 2 lần, nhưng chưa có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với lơ xê mi cấp, rối loạn sinh tủy [96]. Ngoài ra, nghiên cứu này cũng nhận thấy ghép chống chủ làm tăng tỷ lệ tử vong ở tất cả các nhóm lên 1,56 lần. Nghiên cứu của Kataoka (2004) nhận thấy cGVHD giúp giảm tái phát sau ghép ở nhóm lơ xê mi kinh dòng hạt và lơ xê mi cấp dòng lympho nhưng chưa có tác dụng trên lơ xê mi cấp dòng tủy [97]. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong và biến chứng tăng lên rõ rệt ở những bệnh nhân có ghép chống chủ [98]. Hiệu ứng ghép chống chủ góp phần giúp cho mảnh ghép tăng cường sự  xung đột và loại trừ đối với tế bào ác tính tồn dư trong cơ thể, qua đó giảm nguy cơ tái phát bệnh. Tuy nhiên, hiệu ứng này chỉ có giá trị trong một số nhóm bệnh như lơ xê mi kinh dòng hạt và phải ở giai đoạn ghép ổn định sau 100 ngày. Ngược lại, nguy cơ tử vong do ghép chống chủ cấp tính ở giai đoạn đầu 100 ngày sau ghép vẫn là yếu tố ảnh hưởng không nhỏ đến các kết quả mong muốn. Thậm chí, theo nghiên cứu của Kanda (2004) trên 2114 bệnh nhân tại Nhật Bản, việc có hiệu ứng ghép chống chủ cấp tính mức độ trung bình và nặng còn làm giảm xác suất sống không bệnh trên tất cả các nhóm lơ xê mi kinh dòng hạt, lơ xê mi cấp, rối loạn sinh tủy [82]. So với tế bào gốc từ người hiến trưởng thành, tế bào máu dây rốn với nguy cơ ghép chống chủ thấp hơn cũng đem lại những lợi thế nhất định, giúp giảm tỷ lệ tử vong do ghép chống chủ, hạn chế được nhiều tác dụng phụ do các thuốc dự phòng và điều trị ghép chống chủ gây ra, trong đó có rối loạn chức năng gan, thận và nguy hiểm nhất là ức chế miễn dịch khiến cho các bệnh lý nhiễm trùng có nguy cơ bùng phát. Việc giảm bớt các

loại thuốc ức chế miễn dịch ngược lại cũng giúp cho mảnh ghép mọc thuận lợi hơn và hạn chế tái phát.

## 1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC MÁU DÂY RỐN TẠI VIỆT NAM

### 1.4.1. Kết quả tạo nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn tại Việt Nam

Tại Việt Nam, kỹ thuật ghép tế bào gốc đã được phát triển lần đầu tiên vào năm 1995, trong đó tế bào gốc máu dây rốn lần đầu tiên được ứng dụng vào năm 2001 đều tại Bệnh viện Truyền máu-Huyết học thành phố Hồ Chí Minh [99]. Từ đó đến nay, nhiều công trình nghiên cứu về việc tạo nguồn tế bào gốc tạo máu đã được triển khai. Trong số đó, các công trình của các tác giả Huỳnh Nghĩa (2007), Đỗ Trung Phấn và cộng sự (2008), Nguyễn Quang Tùng (2011) đã xây dựng rất cụ thể quy trình thu gom, xử lý, bảo quản tế bào gốc từ nhiều nguồn trong đó có máu dây rốn [100],[101],[102]. Các công trình này đã tổng hợp rất nhiều dữ liệu và kinh nghiệm trong và ngoài nước để xây dựng nên các quy trình tạo nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn đạt tiêu chuẩn, sẵn sàng phục vụ cho việc ứng dụng.

Nhận thức được ưu điểm cũng như vai trò quan trọng của nguồn tế bào gốc này, nhiều cơ sở trong cả nước đã xây dựng các ngân hàng máu dây rốn để lưu trữ dài hạn và làm nguồn cung cấp sẵn sàng cho các hoạt động ghép. Các ngân hàng máu dây rốn được xây dựng đầu tiên tại Việt Nam thường lựa chọn đối tượng lưu trữ dành cho cá nhân như Bệnh viện Truyền máu - Huyết học thành phố Hồ Chí Minh, ngân hàng máu dây rốn Mekostem của công ty Mekophar, Bệnh viện Nhi Trung ương, Bệnh viện Vinmec… Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đã triển khai Ngân hàng máu dây rốn cộng đồng từ năm 2014 và đến nay, sau 6 năm phát triển đã lưu trữ được gần 4000 đơn vị máu dây rốn sẵn sàng cung cấp cho bệnh nhân có nhu cầu ghép [8],[103]. So với các ngân hàng máu dây rốn dành cho hình thức lưu trữ dịch vụ cá nhân, ngân hàng máu dây rốn cho cộng đồng có chất lượng tế bào gốc khác biệt đáng kể. Điều này có được nhờ sự chọn lọc những mẫu tốt nhất

từ đầu vào, sàng lọc an toàn và điều chế với quy mô lớn. Chính vì vậy, bệnh nhân sẽ có được đơn vị máu dây rốn có chất lượng tốt nhất, an toàn nhất và luôn sẵn có. Các Ngân hàng máu dây rốn tại Việt Nam đều đã áp dụng các quy trình thu thập, xử lý và lưu trữ kết hợp tự động, bán tự động đạt chất lượng tốt. Đặc biệt, các đơn vị máu dây rốn từ Ngân hàng cộng đồng tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương sau khi hoàn thiện có thể đủ liều để ghép cho các bệnh nhân có cân nặng trung bình 65 kg, với các kết quả xét nghiệm HLA độ phân giải cao, sàng lọc các yếu tố nguy cơ, định nhóm máu, chuẩn bị đầy đủ thông tin sẵn sàng cho nhu cầu tìm kiếm của bệnh nhân [8].

### 1.4.2. Kết quả ứng dụng ghép tế bào gốc từ máu dây rốn tại Việt Nam

Hiện nay, nguồn tế bào gốc sử dụng tại các cơ sở lớn về huyết học tại Việt Nam chủ yếu vẫn là tế bào gốc gạn tách từ máu ngoại vi huy động với tổng số ca ghép lên đến hơn 600 ca trong hơn 20 năm qua. Nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn tuy vẫn còn khá mới mẻ với điều kiện tại Việt Nam nhưng các cơ sở về ghép hàng đầu tại Việt Nam cũng đã mạnh dạn áp dụng nguồn tế bào gốc và quy trình kỹ thuật ghép liên quan trong điều trị cho các bệnh nhân có nhu cầu ghép. Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, mặc dù mới chỉ triển khai ngân hàng máu dây rốn cộng đồng từ năm 2014, nhưng sau 5 năm đã có tới trên 30 trường hợp được ghép từ máu dây rốn và được ứng dụng hoàn toàn từ chính Ngân hàng cộng đồng của Viện, trong đó có nhiều trường hợp điều trị bệnh lý ác tính của hệ tạo máu như lơ xê mi cấp dòng tủy, lơ xê mi cấp dòng lympho [8],[104]. Liều tế bào của các đơn vị máu dây rốn đã áp dụng tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đều rất cao và đủ để sử dụng cho người lớn, với minh chứng là trường hợp ghép đầu tiên tại Viện chính là một bệnh nhân người lớn mắc lơ xê mi cấp dòng tủy đã lui bệnh lâu dài khỏe mạnh từ tháng 12 năm 2014 đến nay. Một số cơ sở khác cũng đã bước đầu tiến hành ứng dụng ghép tế bào gốc từ nguồn máu dây rốn như Bệnh viện Nhi Trung ương, Bệnh viện Truyền máu - Huyết học TP HCM…

Tuy nhiên, khi so sánh với các nước trên thế giới, số ca ghép tại Việt Nam còn khá khiêm tốn. Tổng số ca ghép từ máu dây rốn tính trên thế giới hiện

nay là khoảng 40.000 ca [55],[105]. Nhật Bản là nước tiên phong trong ghép tế bào gốc từ máu dây rốn trên thế giới với khoảng 1.300 ca ghép/năm và đến năm 2019 đã đạt tổng số hơn 16.000 ca ghép từ nguồn này [17],[58],[105]. Nguyên nhân dẫn đến số lượng bệnh nhân ghép từ máu dây rốn ở Việt Nam chưa nhiều chủ yếu là do vấn đề đầu tư tạo nguồn tế bào gốc và chi phí cho mỗi ca ghép khá lớn, cần nhân lực và các quy trình kỹ thuật khác biệt nhiều so với các nguồn tế bào gốc khác. Mặc dù vậy, trong khoảng 10 năm gần đây, Việt Nam với nhiều nỗ lực cũng được thế giới nhận định là có sự tăng vọt đáng kể về hoạt động ghép [106]. Vì vậy, việc nghiên cứu ứng dụng những nguồn tế bào gốc mới như máu dây rốn có ý nghĩa rất quan trọng thúc đẩy sự tiếp cận của chúng ta với các kỹ thuật điều trị hiện đại.

# Chương 2
# ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

## 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

20 bệnh nhân có chỉ định ghép tế bào gốc từ máu dây rốn, bao gồm:

- 14 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy.
- 06 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho.

❖ *Phương pháp chọn mẫu:*

- Chọn mẫu thuận tiện với tất cả bệnh nhân có chẩn đoán bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy và dòng lympho, bao gồm cả bệnh nhân người lớn và trẻ em, được chỉ định ghép từ máu dây rốn cộng đồng trong thời gian tiến hành nghiên cứu,
- Kết hợp lấy mẫu hồi cứu và tiến cứu.

❖ *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- Bệnh nhân được chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng tủy hoặc dòng lympho theo tiêu chuẩn của Mạng lưới toàn diện về ung thư Quốc gia Mỹ (NCCN) [114],[115]:
  + Tỷ lệ tế bào non ác tính trong tủy xương ≥ 20%.
  + Tế bào ác tính mang đặc điểm hình thái, hóa học tế bào và kiểu hình miễn dịch phù hợp với đặc điểm của lơ xê mi cấp dòng tủy hoặc dòng lympho.
  + Với các trường hợp tỷ lệ tế bào non ác tính < 20% nhưng mang bất thường di truyền đặc hiệu gồm:
    - t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1,*
    - inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11,*
    - *t(15;17)(q22;q12); PML-RARA,*
- Bệnh nhân được đánh giá thuộc nhóm nguy cơ cao khi chẩn đoán hoặc sau khi đánh giá điều trị gồm:

+ Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp hoặc trung bình ở thời điểm chẩn đoán, đã điều trị hóa chất lui bệnh nhưng sau đó tái phát và tiếp tục điều trị hóa chất lui bệnh rồi đưa vào ghép.
+ Bệnh nhân có các yếu tố tiên lượng xấu từ thời điểm chẩn đoán ban đầu như mang đột biến di truyền đặc hiện tiên lượng xấu, điều trị hóa chất tấn công tiêu chuẩn đáp ứng kém, phải điều trị bằng các phác đồ hàng 2 hoặc hàng 3 mới đạt lui bệnh hoàn toàn.

- Đã được điều trị phác đồ thích hợp để đạt trạng thái lui bệnh hoàn toàn trước khi vào ghép;
- Bệnh nhân hoặc người đại diện hợp pháp (bệnh nhân nhi) đồng ý tham gia nghiên cứu;
- Không có người hiến trưởng thành cùng huyết thống, khác huyết thống phù hợp;
- Lựa chọn được đơn vị máu dây rốn phù hợp tại Ngân hàng máu dây rốn cộng đồng, Viện Huyết học-Truyền máu TW.

❖ *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Bệnh nhân đang có tình trạng bệnh cấp tính đi kèm như nhiễm trùng chưa kiểm soát, tổn thương gan chưa kiểm soát được (tăng bilirubin hoặc AST/ALT, đo tải lượng HBV/HCV dương tính), tổn thương thận (mức lọc cầu thận < 60ml/p).

– **Địa điểm nghiên cứu:**

+ Chọn nguồn tế bào gốc tại Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học - Truyền máuTW;
+ Chọn bệnh nhân và ứng dụng ghép tại Khoa Ghép tế bào gốc (H8), Viện Huyết học - Truyền máu TW;
+ Thực hiện xét nghiệm tại các khoa/phòng thuộc Viện Huyết học-Truyền máu TW bao gồm: Ngân hàng Tế bào gốc, khoa Tế bào-Tổ chức học, khoa Sinh hóa, khoa Miễn dịch, khoa Di truyền-

Sinh học phân tử, khoa Vi sinh, khoa Huyết thanh học-Nhóm máu, khoa Đông máu.

- **Thời gian nghiên cứu:** từ 01/01/2015 đến 31/8/2020.
  - + Hồi cứu 07 bệnh nhân (từ 01/01/2015-31/12/2016)
  - + Tiến cứu 13 bệnh nhân (từ 01/01/2017-31/08/2020)

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng, không đối chứng, tiến cứu và hồi cứu.

### 2.2.2. Nội dung nghiên cứu

*2.2.2.1. Nghiên cứu kết quả ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng để điều trị bệnh lơ xê mi*

- Đặc điểm các bệnh nhân có chỉ định ghép bao gồm: chẩn đoán, tuổi, giới.
- Đặc điểm khối tế bào gốc máu dây rốn lựa chọn để ghép: mức độ hòa hợp HLA, hòa hợp nhóm máu hệ ABO, hòa hợp giới tính, liều tế bào CD34/cân nặng bệnh nhân, liều tế bào có nhân/cân nặng bệnh nhân.
- Diễn biến quá trình ghép: thời điểm hồi phục tế bào máu, chuyển đổi tế bào người hiến, các biến cố tử vong, thải ghép, các biến chứng bao gồm biến chứng do phác đồ điều kiện hóa, suy tủy sau ghép, do bệnh ghép chống chủ cấp, mạn.
- Kết quả sớm trong 1 năm sau ghép: xác suất sống toàn bộ, xác suất sống không biến cố sau ghép.

*2.2.2.2. Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến kết quả ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng điều trị bệnh lơ xê mi*

- Các kết quả điều trị được sử dụng để đánh giá tìm mối liên quan:
  - + Xác suất sống toàn bộ,
  - + Tỷ lệ hồi phục tế bào máu,
  - + Tỷ lệ xuất hiện bệnh ghép chống chủ.

- Các yếu tố được sử dụng để phân tích tìm mối liên quan với kết quả ghép:
  + Tình trạng bệnh trước ghép như thời điểm lui bệnh, đột biến di truyền.
  + Mức độ hòa hợp HLA.
  + Liều tế bào có nhân, liều tế bào CD34.
  + Bất đồng nhóm máu.
  + Yếu tố giới tính.
  + Sự xuất hiện bệnh ghép chống chủ.
  + Phác đồ điều kiện hóa.

### 2.2.3. Các thông số nghiên cứu

*2.2.3.1. Các thông số về đặc điểm của đối tượng nghiên cứu*

- Đặc điểm các bệnh nhân: tuổi, giới, chẩn đoán, giai đoạn bệnh, điều trị trước ghép.
- Đặc điểm của đơn vị máu dây rốn: liều CD34, liều tế bào có nhân, mức độ hòa hợp HLA, nhóm máu, giới tính với bệnh nhân.

*2.2.3.2. Các thông số về kết quả ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng điều trị bệnh lơ xê mi*

- Diễn biến quá trình ghép:
  + Triệu chứng lâm sàng: thiếu máu, nhiễm trùng, xuất huyết
  + Thời điểm mọc mảnh ghép, hồi phục tế bào máu sau ghép,
  + Kết quả chuyển đổi tế bào từ bệnh nhân sang máu dây rốn và thải ghép,
  + Biến chứng trong ghép (nhiễm trùng, ghép chống chủ cấp, mạn, biến chứng do hóa chất điều kiện hóa).
- Kết quả sớm (theo dõi sau ghép trong vòng 1 năm):
  + Tỷ lệ lui bệnh,
  + Xác suất sống toàn bộ,

+ Tái phát,
+ Thải ghép,
+ Tử vong.

### 2.2.4. Vật liệu nghiên cứu

*2.2.4.1. Bệnh phẩm*

- Mẫu máu dây rốn chống đông bằng ACD:
  - 01 ml dành cho đếm tế bào máu ngoại vi;
  - 01 ml dành cho đếm tế bào CD34;
  - 0,5 ml dành cho đếm tỷ lệ tế bào sống;
  - 100 µl dành cho nuôi cấy cụm;
  - 01 ml dành cho xét nghiệm HLA độ phân giải cao;
  - 01 ml dành cho xét nghiệm nhóm máu;
  - 01 ml dành cho xét nghiệm sàng lọc HIV, HBV, HCV, CMV;
  - 01 ml dành cho xét nghiệm điện di huyết sắc tố.
- Mẫu máu từ bệnh nhân để xét nghiệm đánh giá các quá trình trước, trong và sau ghép:
  - 2 ml máu chống đông EDTA cho mỗi lần xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, xét nghiệm HLA độ phân giải cao.
  - 2 ml máu chống đông heparin cho mỗi lần xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận, chuyển hóa trước, trong và sau ghép.
  - 2 ml huyết thanh cho mỗi lần xét nghiệm sàng lọc và định danh kháng thể anti-HLA.
  - 10 ml máu chống đông EDTA để xét nghiệm chimerism.

*2.2.4.2. Phương tiện, dụng cụ nghiên cứu*

- Phương tiện cho xét nghiệm mẫu tế bào gốc:
  + Hệ thống Luminex của hãng Immucor xét nghiệm HLA.
  + Hệ thống đếm tế bào dòng chảy FC500 của hãng Beckman Coulter (xét nghiệm tế bào CD34).

+ Hệ thống xét nghiệm định nhóm máu ABO, Rh(D) tự động trên Gelcard.

- Trang thiết bị phục vụ việc xét nghiệm và đánh giá bệnh nhân:
  + Hệ thống đếm tế bào dòng chảy Navios của hãng Beckman Coulter (phân loại miễn dịch chẩn đoán bệnh lơ xê mi)
  + Máy xét nghiệm sinh hóa AU5800 của hãng Beckman Coulter đánh giá chức năng gan, thận, điện giải, chuyển hóa đường, lipid, chuyển hóa sắt, chỉ số nhiễm trùng.
  + Hệ thống ELISA sàng lọc bệnh lý viêm gan.
  + Hệ thống Luminex của hãng Immucor xét nghiệm HLA và kháng thể anti-HLA
  + Máy đếm tế bào tự động DxH800 của hãng Beckman Coulter.
  + Máy Real time-PCR ABI Q5 Quantstudio xét nghiệm đo tải lượng CMV, xét nghiệm chimerism đánh giá chuyển đổi tế bào sau ghép.
  + Hệ thống BD Bactec nuôi cấy và định danh vi khuẩn tự động.
  + Hệ thống xét nghiệm định nhóm máu ABO, Rh(D) tự động trên Gelcard.
  + Hệ thống đọc công thức nhiễm sắc thể trên kính hiển vi có chụp ảnh và phần mềm phân tích của CARL ZEISS.
  + Máy PCR của hãng Veriti.
  + Quầy lạnh.
  + Máy lắc ủ nhiệt Thermomixer compact của hãng Eppendorf.
  + Ống nghiệm Eppendorf, pipet Mann, đầu côn nhỏ.

*2.2.4.3. Hóa chất - sinh phẩm*

➢ Hóa chất - sinh phẩm để tách chiết ADN

- Dung dịch ly giải HC
- Cồn 96-100°

- Cột QIAamp spin
- Tuýp 2 ml
- Buffer AL, buffer AW1 và buffer AW2
- Qiagen protease
- Dung môi hòa tan protease

➢ Hóa chất - sinh phẩm để xét nghiệm HLA bằng kỹ thuật PCR-SSO;

- Lifecodes Primer đặc hiệu từng locus;
- Lifecodes probe đặc hiệu từng locus;
- Taq polymerase;
- Streptavidine-PE;
- Đệm Wash Buffer;
- Nước vô trùng loại bỏ DNAase.

➢ Hóa chất - sinh phẩm để xét nghiệm Anti-HLA trên hệ thống Luminex;

- Bộ kit sàng lọc LMX screening của hãng Immucor;
- Bộ kit định danh ID1 cho kháng thể class I, ID2 cho kháng thể class II của hãng Immucor.

➢ Hóa chất - sinh phẩm để xét nghiệm CD34;

- Stem kit Beckmann Coulter;

➢ Hóa chất - sinh phẩm để xét nghiệm nuôi cấy cụm;

- Methocult classic 4434 của Stemcell technologies.

➢ Hóa chất – sinh phẩm cho xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu của hãng Beckman Coulter

➢ Hóa chất – sinh phẩm cho xét nghiệm huyết đồ, tủy đồ, nhuộm hóa học tế bào

➢ Hóa chất – sinh phẩm cho xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể

➢ Hóa chất – sinh phẩm cho xét nghiệm PCR phát hiện đột biến di truyền đặc hiệu với các nhóm gen: FLT3-ITD, FLT3-TKD, NPM1-MutA,

BCR/ABL p210, BCR/ABL p190, AML1/ETO, E2A-PBX1, MLL-AF4, TEL-AML1.

- Hóa chất – sinh phẩm cho xét nghiệm real time PCR gồm bộ kit GenDx KMR đánh giá chuyển đổi tế bào người cho và người nhận sau ghép.
- Hóa chất – sinh phẩm cho xét nghiệm sinh hóa chức năng gan, thận, điện giải, chuyển hóa đường, lipid, chuyển hóa sắt, chỉ số nhiễm trùng. của bệnh nhân trong và sau ghép.
- Hóa chất – sinh phẩm cho xét nghiệm vi sinh CMV, HBV, HCV, HIV, bằng Hóa miễn dịch phát quang và sinh học phân tử
- Hóa chất – sinh phẩm cho xét nghiệm định nhóm máu ABO, Rh(D)
- Hóa chất – sinh phẩm gồm bộ các dấu ấn cho xét nghiệm phân loại miễn dịch chẩn đoán bệnh lơ xê mi bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy.

### 2.2.5. Các quy trình kỹ thuật và tiêu chuẩn áp dụng

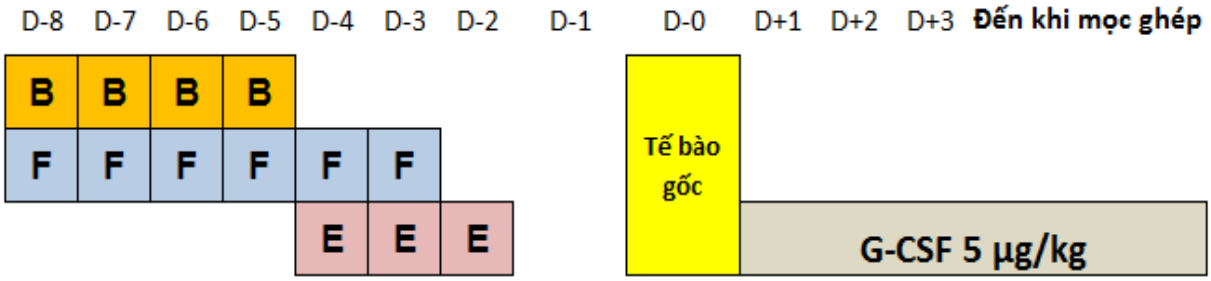
*2.2.5.1. Quy trình tìm kiếm máu dây rốn*

- Bệnh nhân tại khoa lâm sàng được xét nghiệm HLA độ phân giải cao với 3 locus HLA-A, -B và -DRB1, xét nghiệm kháng thể anti-HLA trên hệ thống Luminex.
- Xét nghiệm nhóm máu ABO/Rh(D), đo cân nặng.
- Gửi chỉ định tìm kiếm máu dây rốn cộng đồng đến Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học-Truyền máu TW.
- Xác định các đơn vị máu dây rốn cộng đồng đủ tiêu chuẩn về liều tế bào có nhân, liều tế bào CD34, mức độ hòa hợp HLA, nhóm máu. Các đơn vị được xếp theo thứ tự ưu tiên về mức độ hòa hợp HLA, liều tế bào, nhóm máu, không ảnh hưởng bởi kháng thể anti-HLA nếu có.
- Khoa lâm sàng dựa trên kết quả tìm kiếm để lựa chọn, và chuẩn bị ghép với mẫu có mức độ hòa hợp HLA tốt nhất và liều tế bào CD34, liều tế bào có nhân phù hợp nhất.

- Tiến hành hội chẩn Viện để Hội đồng khoa học đồng ý sử dụng đơn vị máu dây rốn phù hợp nhất đã lựa chọn.

*2.2.5.2. Quy trình ghép tế bào gốc từ máu dây rốn điều trị bệnh lơ xê mi*

- Quy trình lựa chọn bệnh nhân ghép tế bào gốc từ máu dây rốn tại khoa Ghép tế bào gốc: lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn đã mô tả ở phần "Đối tượng nghiên cứu".
- Quy trình điều kiện hóa:
  + Sử dụng phác đồ điều kiện hóa với Busulfan/Fludarabin/ Etoposide liều cụ thể như sau [84]:
    - Busulfan 120 mg/m$^2$/ngày D-8 đến D-5, truyền tĩnh mạch chia 2 lần/ngày cách nhau 12 giờ, trong vòng 2 giờ.
    - Fludarabin 40 mg/m$^2$/ngày D-8 đến D-3, truyền tĩnh mạch 1 lần/ngày trong vòng 1 giờ.
    - Etoposide 15 mg/kg/ngày D-4 đến D-2, truyền tĩnh mạch 1 lần/ngày trong vòng 4 giờ.

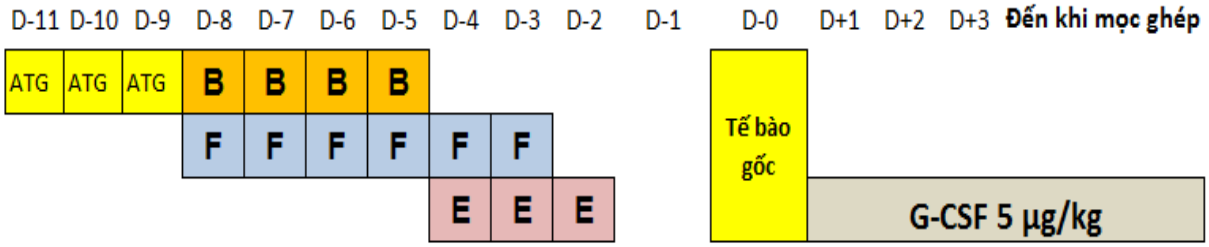



B: busulfan, F: fludarabine, E: etoposide

***Hình 2.1. Phác đồ điều kiện hóa không có ATG***

  + Bổ sung globulin kháng thể bào tuyến ức để chống thải ghép cho một số trường hợp.
    - ATG (thỏ) 15 mg/kg/ngày D-11 đến D-9, truyền tĩnh mạch trong vòng 4 giờ, khởi đầu chậm sau đó tăng tốc độ dần, trong quá trình truyền sử dụng các thuốc hỗ trợ chống dị ứng gồm methylprednisolon 1 mg/kg, diphenhydramin

người lớn 10-20 mg, trẻ em 5-10 mg tùy mức độ dị ứng.




B: busulfan, F: fludarabine, E: etoposide

***Hình 2.2. Phác đồ điều kiện hóa có ATG***

- Quy trình ghép tế bào gốc từ máu dây rốn:
  + Đơn vị tế bào gốc được ghép vào ngày D0 của quá trình điều kiện hóa.
  + Khối tế bào gốc được vận chuyển từ kho lưu trữ đông lạnh đến buồng bệnh bằng bình vận chuyển chuyên dụng.
  + Rã đông khối tế bào gốc đông lạnh trong bể ổn nhiệt 37°C đến khi tan hoàn toàn trong thời gian 3-5 phút.
  + Dùng bơm tiêm 10 ml rút nhiều lần tế bào gốc trong túi tế bào gốc (25ml) và tiêm nhanh qua đường tĩnh mạch. Dùng nhiều bơm 10 ml hút dung dịch NaCl 9 ‰ (tổng thể tích khoảng 100ml) để tráng túi và tiếp tục tiêm tĩnh mạch để lấy hết số lượng tế bào còn sót lại trong túi.
  + Tất cả quy trình được thực hiện đảm bảo vô khuẩn.
- Quy trình điều trị dự phòng ghép chống chủ:
  + Sử dụng cyclosporin A (từ ngày D-4 và duy trì mức nồng độ trong máu là 200 ng/ml) hoặc tacrolimus (từ ngày D+1 và duy trì mức nồng độ trong máu là 7-10 ng/ml) trong tối thiểu 6 tháng.
  + Kết hợp mycophenolate mofetil 15-40 mg/kg/ngày từ D+1 đến ngày D+35 hoặc methotrexate 5 mg/m$^2$/ngày D+1, D+3, D+6.
- Quy trình điều trị sau ghép:

+ Chăm sóc toàn diện trong phòng áp lực dương,
+ Vệ sinh răng miệng hàng ngày, theo dõi sát các dấu hiệu sinh tồn, trọng lượng cơ thể, đảm bảo dinh dưỡng và cân bằng dịch vào ra.
+ Sử dụng thuốc huy động bạch cầu G-CSF liều 5 µg/kg/ngày từ ngày D+1 đến khi bạch cầu hạt trung tính > 0,5 G/l, có thể tăng liều lên 10 µg/kg/ngày nếu bệnh nhân có biểu hiện sốt giảm bạch cầu hạt để rút ngắn thời gian hồi phục bạch cầu.
+ Theo dõi, đánh giá các tổn thương da, niêm mạc, các cơ quan do phác đồ điều kiện hóa, bệnh ghép chống chủ, nhiễm trùng, thiếu hụt các tế bào máu (thiếu máu, xuất huyết) để điều trị kịp thời.

- Quy trình theo dõi mọc mảnh ghép:
  + Theo dõi hồi phục tế bào máu bằng tổng phân tích tế bào máu ngoại vi hằng ngày.
  + Với trường hợp ghép cùng giới tính, theo dõi chimerism bằng kỹ thuật real time-PCR thời điểm 15 ngày-1 tháng/lần.
  + Trong trường hợp ghép khác giới tính, theo dõi chuyển đổi nhiễm sắc thể giới tính vào thời điểm mỗi 15 ngày-01 tháng/lần bằng kỹ thuật FISH.
  + Theo dõi chuyển đổi nhóm máu ABO hàng tháng.
- Đánh giá mức độ lui bệnh:
  + Tiến hành hàng ngày trong giai đoạn nằm viện và các đợt khám lại sau ghép.
  + Đánh giá về đặc điểm lâm sàng: mức độ thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng, gan, lách, hạch, thâm nhiễm.
  + Đánh giá đặc điểm tế bào máu ngoại vi.
  + Xét nghiệm huyết tủy đồ, sinh thiết tủy xương đánh giá mức độ của tế bào ác tính vào các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9

tháng, 12 tháng sau ghép.

- Quy trình theo dõi và xử trí biến chứng sau ghép:
  + Chỉ định truyền khối hồng cầu khi hemoglobin < 80 g/l, truyền khối tiểu cầu khi số lượng tiểu cầu < 20 G/l hoặc khi có triệu chứng liên quan đến giảm các tế bào máu. Nếu bất đồng nhóm máu, lựa chọn nhóm máu để truyền theo hướng dẫn của Hội ghép tủy Châu Âu (EBMT 2019) [107]:
    - Giai đoạn chưa truyền tế bào gốc: truyền máu cùng nhóm ban đầu của bệnh nhân.
    - Giai đoạn mới truyền tế bào gốc chờ mọc ghép: theo hướng dẫn như bảng 2.1 [107]:
    - Giai đoạn sau khi mọc ghép và chuyển đổi nhóm máu ổn định: truyền máu theo nhóm máu của đơn vị máu dây rốn.

***Bảng 2.1. Lựa chọn nhóm máu để truyền khối hồng cầu và khối tiểu cầu***

<table>
<tr><th>Nhóm máu người hiến</th><th>Nhóm máu bệnh nhân</th><th>Nhóm máu khối hồng cầu</th><th>Nhóm máu khối tiểu cầu</th></tr>
<tr><td rowspan="2">O</td><td>A</td><td rowspan="4">O</td><td>A</td></tr>
<tr><td>B</td><td>B</td></tr>
<tr><td>A</td><td rowspan="2">O</td><td>A</td></tr>
<tr><td>B</td><td>B</td></tr>
<tr><td>A</td><td rowspan="3">AB</td><td>A</td><td rowspan="3">AB</td></tr>
<tr><td>B</td><td>B</td></tr>
<tr><td>O</td><td>O</td></tr>
<tr><td rowspan="3">AB</td><td>A</td><td>A</td><td rowspan="3">AB</td></tr>
<tr><td>B</td><td>B</td></tr>
<tr><td>O</td><td>O</td></tr>
<tr><td>A</td><td>B</td><td rowspan="2">O</td><td rowspan="2">AB</td></tr>
<tr><td>B</td><td>A</td></tr>
</table>

+ Xét nghiệm chức năng gan, thận, chuyển hóa, điện giải cách ngày khi bệnh nhân ổn định, làm hàng ngày nếu bệnh nhân có biến chứng tương ứng. Nếu có rối loạn chức năng các cơ quan tương ứng, tiến hành hội chẩn với chuyên khoa, tìm hiểu nguyên nhân và sử dụng các phác đồ điều trị nguyên nhân, điều trị hỗ trợ theo chuyên khoa.
+ Xét nghiệm các trường hợp có biểu hiện ghép chống chủ: sinh thiết da, nội soi và sinh thiết niêm mạc đường tiêu hóa tùy cơ quan tổn thương theo quy trình tại Khoa tế bào-Tổ chức học, Viện Huyết học-Truyền máu TW, xử trí theo Phác đồ đang áp dụng tại Viện [108]:
    - Tổn thương mức độ nhẹ, giai đoạn I khu trú tại da, niêm mạc: dùng corticosteroid kết hợp với nhóm ức chế calcineurin tại chỗ (thuốc bôi da, niêm mạc, nhỏ mắt nhóm steroid, tacrolimus).
    - Tổn thương mức độ nặng giai đoạn ≥ II, toàn thân: sử dụng corticosteroid đường toàn thân liều khởi đầu 1-2 mg/kg/ngày, giảm liều chậm khi có đáp ứng.
    - Tổn thương kháng trị với corticoid: sử dụng methylprednisolon liều cao tối đa 500 mg/ngày x 3 ngày, đổi nhóm thuốc điều trị cơ bản, các nhóm thuốc hàng 2, hàng 3 khác.
+ Đánh giá các tổn thương trên siêu âm, chụp X-Quang, cắt lớp vi tính lồng ngực/ổ bụng/sọ não, nếu có biểu hiện triệu chứng ở cơ quan/vùng cơ thể tương ứng, bất thường nghi do viêm, khối thâm nhiễm, áp xe… → hội chẩn chuyên khoa xác định nguyên nhân và xử trí phù hợp.
+ Xét nghiệm các bệnh nhiễm trùng: cấy vi khuẩn/vi nấm ở các

cơ quan/vị trí như máu, dịch phết miệng/họng/mũi, phân, nước tiểu, đờm, vết loét, xét nghiệm nồng độ CRP, pro-calcitonin:

- Nếu có nghi ngờ nhiễm trùng, bệnh nhân đạng ở trạng thái sốt và giảm bạch cầu hạt < 0,5 G/l, sử dụng kháng sinh dự phòng virus (acyclovir), nấm (posaconazole), kháng sinh phổ rộng dự phòng nhiễm khuẩn theo kinh nghiệm và dịch tễ tại cơ sở.
- Nếu có bằng chứng nhiễm trùng dựa trên chỉ số procalcitonin tăng > 0,5 ng/ml, kết quả cấy các loại bệnh phẩm có tác nhân nhiễm trùng cụ thể, sử dụng kháng sinh theo kháng sinh đồ.

+ Xử trí CMV tái hoạt động: đánh giá thường quy bằng đo tải lượng virus 1 lần/tuần từ tuần thứ 2 sau ghép nếu kết quả ở mức âm tính; xét nghiệm 2 lần/tuần khi xét nghiệm dương tính để theo dõi điều trị, chỉ định điều trị xử trí theo Phác đồ đang áp dụng tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương [108]
  - Nếu mọc ghép tế bào tốt, điều trị đầu tay bằng gancyclovir liều 10 mg/kg/ngày khi tải lượng ≥ 500 UI/ml, nếu đáp ứng thì giảm liều 5 mg/kg/ngày và ngừng khi âm tính 2 lần liên tiếp.
  - Nếu không đáp ứng ganciclovir trong vòng 1 tuần, hoặc không phục hồi tế bào ổn định thì đổi sang nhóm foscarnet với liều 90 mg/kg/12h.
  - Giảm liều còn ½ liều điều trị khi tải lượng virus bắt đầu âm tính lần đầu, ngừng thuốc khi xét nghiệm đo tải lượng CMV âm tính ít nhất 2 lần liên tiếp.
+ Điều trị bệnh ghép chống chủ tùy theo mức độ [109]:
  - Tổn thương tại chỗ: sử dụng corticoid tại chỗ (bôi da, súc miệng, nhỏ mắt…).
  - Tổn thương toàn thân, giai đoạn ≥ 2: methylprednisolon 2

mg/kg/ngày, giảm liều dần đến khi có thể ngừng thuốc khi đáp ứng, tốc độ giảm rất chậm từ 5-10 mg/mỗi 3 ngày.

- Tổn thương nặng, kém đáp ứng với liều cơ sở: methylprednisolon bolus 500 mg/kg/ngày x 3 ngày, sau đó hạ xuống liều cơ sở.

+ Các điều trị còn lại tùy theo diễn biến và triệu chứng để có các can thiệp phù hợp: bổ gan, chống nôn, giảm đau, điều chỉnh rối loạn điện giải, chuyển hóa…
+ Xử trí khi thải ghép:
  - Xác định thải ghép là một biến cố thất bại ghép trong quá trình theo dõi của nghiên cứu.
  - Tình trạng bệnh nhân ổn định: ghép cứu vãn lần 2, sử dụng phác đồ tham khảo từ nghiên cứu của Yoshihara và cs (2011) với nguồn tế bào gốc từ người hiến nửa hòa hợp (haplotype) và được sự cho phép của Hội đồng Khoa học Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương [110].
  - Nếu tình trạng bệnh nhân không ổn định như nhiễm trùng nặng, tổn thương các cơ quan do ghép nặng không đủ sức khỏe để thực hiện ghép lần 2: điều trị hỗ trợ, giảm nhẹ.
+ Xử trí khi tái phát:
  - Xác định là một biến cố thất bại ghép trong quá trình theo dõi của nghiên cứu.
  - Tình trạng bệnh nhân ổn định: hội chẩn Hội đồng khoa học của Viện, lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp để bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn và xem xét khả năng ghép lại lần 2 với một nguồn tế bào gốc khác.
  - Nếu tình trạng bệnh nhân không ổn định như nhiễm trùng nặng, tổn thương các cơ quan do ghép nặng, thâm nhiễm các cơ quan do tái phát, hội chứng tiêu khối u… không đủ sức

khỏe để thực hiện ghép lần 2: điều trị hỗ trợ, giảm nhẹ.

*2.2.5.3. Các tiêu chuẩn ứng dụng trong nghiên cứu*

- Tiêu chuẩn lựa chọn đơn vị máu dây rốn theo Hiệp hội ghép tủy Nhật Bản [39]:
  + Hòa hợp tối thiểu 4/6 locus HLA-A, -B, -DR.
  + Không xung đột với kháng thể kháng HLA trong huyết thanh bệnh nhân.
  + Liều tế bào có nhân ≥ 2,0 x $10^7$/kg,
  + Liều tế bào CD34 ≥ 0,8 x $10^5$/kg.
  + Ưu tiên đơn vị hòa hợp nhóm máu.
- Tiêu chuẩn mọc mảnh ghép và thất bại ghép:
  + Tiêu chuẩn hồi phục tế bào máu theo Hội ghép tủy Châu Âu [111]:
    - Hồi phục bạch cầu trung tính: số lượng bạch cầu đoạn trung tính ≥ 0,5 G/l trong 3 ngày liên tiếp.
    - Hồi phục tiểu cầu: số lượng tiểu cầu ≥ 20 G/l trong 3 ngày liên tiếp (không truyền tiểu cầu).
  + Tiêu chuẩn hết phụ thuộc truyền khối hồng cầu [112]:
    - Ngày cuối cùng phải truyền khối hồng cầu và trong thời gian ít nhất 30 ngày sau đó không phải truyền khối hồng cầu.
  + Tiêu chuẩn chuyển đổi tế bào người cho-người nhận và thải ghép theo Hội ghép tủy Châu Âu [113]:
    - < 10% tế bào của người cho là thất bại ghép hay thải ghép,
    - 10%-95% là mảnh ghép hỗn hợp,
    - >95% là mọc mảnh ghép hoàn toàn.
  + Tiêu chuẩn thất bại ghép theo Hội ghép tủy Châu Âu [111]:
    - Thất bại ghép được xác định là không có sự sinh máu sau khi

tiến hành ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài hoặc tự thân, thường thể hiện bởi số lượng bạch cầu trung tính < 0,5 G/l.

- Thất bại ghép tiên phát là khi số lượng bạch cầu hạt trung tính < 0,1 G/l vào ngày 21 và/hoặc < 0,5 G/l vào ngày 28 sau ghép.
- Thất bại ghép thứ phát là khi đã đạt tiêu chuẩn mọc ghép nhưng sau đó lại suy giảm chức năng của mảnh ghép dẫn tới kết quả như thất bại ghép tiên phát.

- Tiêu chuẩn lui bệnh cho bệnh nhân lơ xê mi cấp theo Mạng lưới toàn diện về ung thư Quốc gia Mỹ (NCCN) [114],[115]:
  + Lui bệnh hoàn toàn:
    - Tế bào mọc tốt, số lượng bạch cầu hạt trung tính ≥ 1.0 G/l, số lượng tiểu cầu ≥ 100 G/l.
    - Tỷ lệ blast trong tủy xương < 5%.
    - Không có biểu hiện bệnh ngoài tủy: lách to, hạch to, thâm nhiễm da, lợi, thần kinh trung ương,…
    - Xét nghiệm sinh học phân tử: gen bệnh âm tính (nếu có khi chẩn đoán).
  + Bệnh dai dẳng: không đạt lui bệnh hoàn toàn sau điều trị;
  + Bệnh tái phát: đã đạt lui bệnh hoàn toàn nhưng xuất hiện lại blast trong máu hoặc trong tủy xương (>5%) hoặc ở bất kỳ vị trí ngoài tủy nào.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ghép chống chủ cấp và mạn theo hướng dẫn của Hội ghép tủy Châu Âu (EBMT) và Viện sức khỏe Quốc gia Mỹ (NIH) [116],[117],[118],[119],[120]:

***Bảng 2.2. Phân biệt ghép chống chủ cấp và mạn (nguồn EBMT-2019)***

| **Xếp loại** | **Thời điểm có triệu chứng** | **Biểu hiện của GvHD cấp** | **Biểu hiện của GvHD mạn** |
|---|---|---|---|
| GvHD cấp | | | |
| GvHD cấp cổ điển | ≤ 100 ngày | Có | Không |
| GvHD cấp dai dẳng, muộn | > 100 ngày | Có | Không |
| GvHD mạn | | | |
| GvHD mạn cổ điển | Không giới hạn thời gian | Không | Có |
| Hội chứng chồng lấp | Không giới hạn thời gian | Có | Có |

***Bảng 2.3. Đánh giá mức độ ghép chống chủ cấp (nguồn EBMT-2019)***

| **Cơ quan** / **Giai đoạn** | **Da** | **Gan** | **Đường tiêu hóa** | |
|---|---|---|---|---|
| | *Diện tích tổn thương (%)* | *Bilirubin (µmol/l)* | **Tiêu hóa dưới** *Mức tiêu chảy (ml/ngày)* | **Tiêu hóa trên** |
| 1 | Ban < 25% | 34-51 | 500-1000 | Buồn nôn/ nôn/ chán ăn kéo dài |
| 2 | Ban 25-50% | 52-102 | 1000-1500 | |
| 3 | Ban > 50% | 103-256 | 1500-2000 | |
| 4 | Ban đỏ toàn thể kèm bọng nước | >256 | > 2000 hoặc đau bụng có/không kèm theo tắc ruột | |

***Bảng 2.4. Phân độ ghép chống chủ cấp (nguồn EBMT-2019)***

| Cơ quan / Mức độ | Da | Gan | Đường tiêu hóa |
|---|---|---|---|
| **I** | Giai đoạn 1-2 | Không | Không |
| **II** | Giai đoạn 3 | Giai đoạn 1 | Giai đoạn 1 |
| **III** | Giai đoạn 1-3 | Giai đoạn 2-3 | Giai đoạn 2-4 |
| **IV** | Giai đoạn 4 | Giai đoạn 4 | Giai đoạn 1-4 |

***Bảng 2.5. Phân độ ghép chống chủ mạn***
***(Nguồn Viện sức khỏe Quốc gia Mỹ-2014)***

<table>
<tr><th>Mức độ / Tổn thương</th><th>Nhẹ</th><th>Trung bình</th><th>Nặng</th></tr>
<tr><td>Phổi</td><td>Độ 0</td><td>Độ 1</td><td>Độ 2-3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Cơ quan khác (trừ phổi)</td><td rowspan="2">Có 2 cơ quan tổn thương độ 1</td><td>Có 3 cơ quan tổn thương độ 1</td><td rowspan="2">Bất kỳ cơ quan tổn thương độ 3</td></tr>
<tr><td>Có 1 cơ quan tổn thương độ 2</td></tr>
</table>

***Bảng 2.6. Đánh giá ghép chống chủ mạn đối với từng cơ quan (Nguồn Viện sức khỏe Quốc gia Mỹ-2014)***

| Độ / Cơ quan | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| **Tình trạng hoạt động** | Không triệu chứng, hoạt động bình thường | Hạn chế hoạt động thể lực mạnh | Chỉ có thể tự chăm sóc đơn giản, nằm trên giường < 50% thời gian tỉnh | Hạn chế tự chăm sóc, nằm trên giường > 50% thời gian tỉnh |
| **Da** (ban dạng lichen, rối loạn sắc tố, xơ, ngứa, tổn thương tóc, móng…) | Không triệu chứng | Tổn thương < 18% da, không xơ hóa | Tổn thương 19-50% da, có xơ hóa bề mặt | Tổn thương > 50% hoặc xơ hóa sâu, hạn chế vận động, ngứa nhiều |
| **Miệng** | Không triệu chứng | Triệu chứng nhẹ, không hạn chế ăn uống | Triệu chứng trung bình, hạn chế một phần ăn uống | Triệu chứng nặng, hầu như hạn chế ăn uống |
| **Mắt** | Không triệu chứng | Khô mắt nhẹ, chưa ảnh hưởng đến sinh hoạt, nhỏ mắt < 3 lần/ngày | Khô mắt vừa, ảnh hưởng một phần đến sinh hoạt, chưa hạn chế tầm nhìn, nhỏ mắt > 3 lần /ngày | Khô mắt nặng, hoặc không thể sinh hoạt, hoặc mất tầm nhìn |
| **Đường tiêu hóa** | Không triệu chứng (chán ăn, chậm tiêu, nôn, đau bụng, tiêu chảy) | Có triệu chứng nhẹ, không sụt cân nhiều (<5%) | Có triệu chứng và sụt cân nhẹ đến trung bình (5-15%), tiêu chảy vừa chưa ảnh hưởng sinh hoạt | Có triệu chứng kèm sụt cân nhiều > 15%, cần hỗ trợ dinh dưỡng hoặc đặt sonde dạ dày, tiêu chảy nặng |
| **Gan** | Bilirubin bình thường, ALT/AP < 3 lần giới hạn trên | Bilirubin bình thường, ALT 3-5 lần giới hạn trên, AP ≥ 3 lần giới hạn trên | Bilirubin tăng < 52 µmol/l, ALT > 5 lần giới hạn trên | Bilirubin tăng > 52 µmol/l |

| Độ / Cơ quan | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| **Khớp/cơ** | Không triệu chứng | Căng nhẹ cơ cẳng tay/chân, giảm nhẹ tầm vận động, không ảnh hưởng sinh hoạt | Căng cơ cẳng tay/ chân, giảm vừa vận động, ảnh hưởng nhẹ-trung bình đến sinh hoạt | Hạn chế vận động, ảnh hưởng nặng đến sinh hoạt |
| **Tiết niệu/sinh dục** | Không triệu chứng (loét, lichen hóa, xơ, dày dính…) | Triệu chứng nhẹ | Triệu chứng vừa | Triệu chứng nặng |
| **Phổi (đo chức năng thông khí)** | Không triệu chứng | Triệu chứng nhẹ (khó thở khi leo 1 tầng nhà) | Triệu chứng vừa (khó thở khi đi bộ ở nền phẳng) | Triệu chứng nặng (cần nghỉ ngơi và thở oxy) |
| | $FEV_1 \geq 80\%$ | $FEV_1$ 60-79% | $FEV_1$ 40-59% | $FEV_1 \leq 39\%$ |

- Tiêu chuẩn đánh giá mức độ bất đồng nhóm máu theo EBMT 2019 [107], [121]:

***Bảng 2.7. Tiêu chuẩn đánh giá mức độ bất đồng nhóm máu hệ ABO (Nguồn EBMT-2019)***

| Nhóm / Loại bất đồng | Nhóm máu bệnh nhân | Nhóm máu người hiến |
|---|---|---|
| **Bất đồng chủ yếu** | O | A/B/AB |
| | A/B | AB |
| | A | B |
| | B | A |
| **Bất đồng thứ yếu** | A/B | O |
| | AB | A/B/O |

- Tổn thương niêm mạc miệng (theo WHO) [122]:

***Bảng 2.8. Tiêu chuẩn đánh giá mức độ tổn thương niêm mạc miệng sau điều trị bệnh nhân ung thư (nguồn WHO)***

| Đặc điểm / Độ | Tổn thương niêm mạc |
|---|---|
| **0** | Không |
| **1** | Loét nông, tấy đỏ |
| **2** | Loét sâu, còn ăn được đồ ăn dạng rắn |
| **3** | Loét sâu, chỉ dùng được đồ lỏng |
| **4** | Không thể nuôi ăn đường miệng |

## 2.3. PHÂN TÍCH, XỬ LÝ SỐ LIỆU

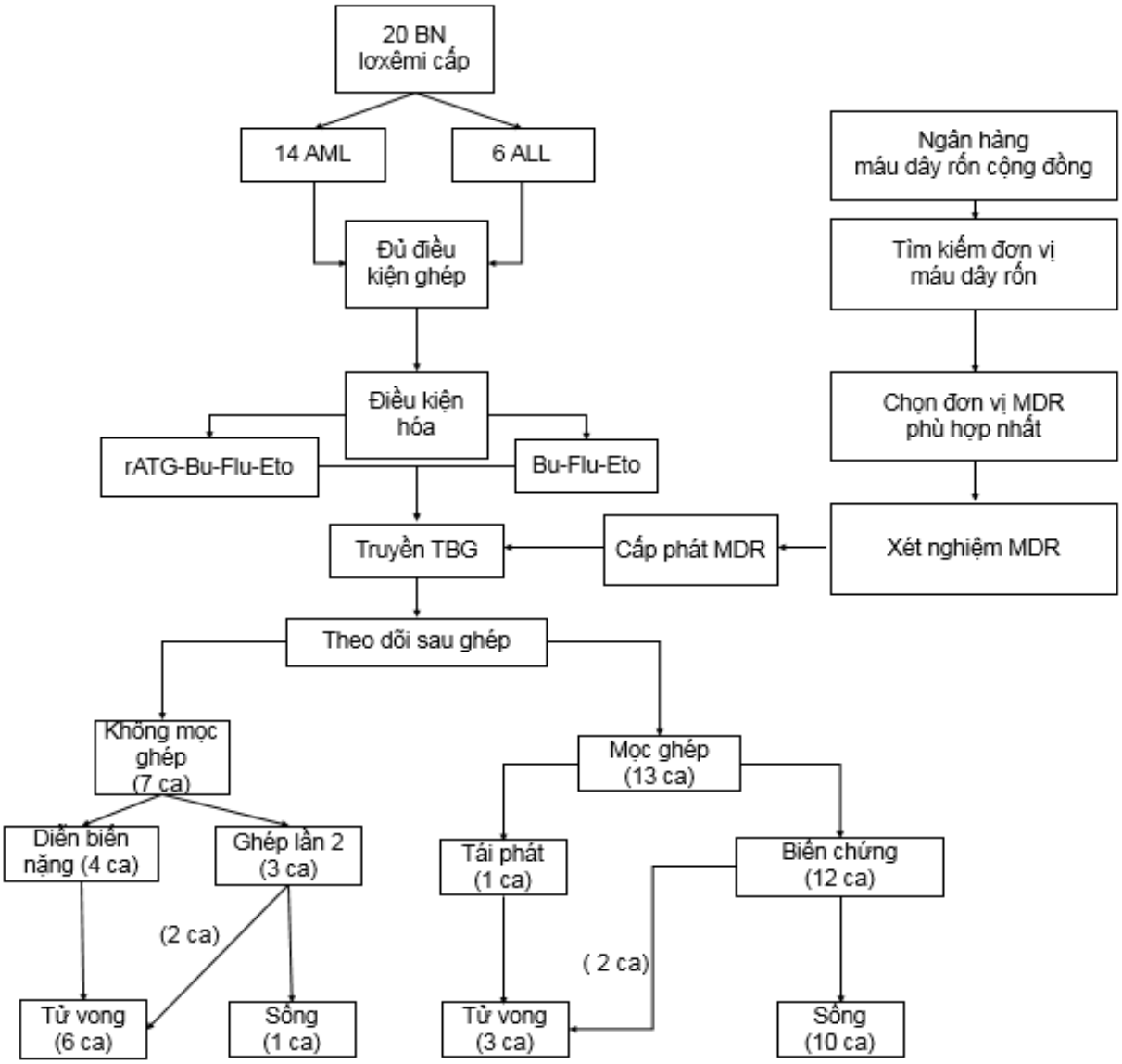
Các dữ liệu thu thập được xử lý theo phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS 20.0.

- Thống kê các thông số nghiên cứu bằng tần số, tỷ lệ% với biến định tính, trị số trung bình/trung vị, độ lệch chuẩn với biến định lượng.
- So sánh các tỷ lệ bằng thuật toán $\chi 2$, kiểm định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Với các trường hợp có cỡ mẫu nhỏ <10 thì sử dụng phương pháp kiểm định của Yates.
- Đánh giá mối liên quan giữa các biến cố và các yếu tố bằng tỷ suất chênh Odd ratio, kiểm định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.
- So sánh các giá trị trung bình bằng thuật toán T-test, kiểm định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.
- Đánh giá sống còn với thuật toán Kaplan-Meier và so sánh các yếu tố ảnh hưởng bằng Log-rank:
    + Xác suất sống toàn bộ: xác định dựa trên biến cố tử vong do

bất kỳ nguyên nhân (trong và sau quá trình ghép).

+ Xác suất sống không biến cố: xác định dựa trên bất kỳ biến cố nào xảy ra trong vòng 1 năm sau ghép (tử vong, tái phát, thải ghép và ghép lại lần 2).
+ Các trường hợp chưa theo dõi đủ thời gian 1 năm nhưng chưa xuất hiện biến cố được xác định là censored.
+ Kiểm định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

## 2.4. SƠ ĐỒ CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU




***Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu***

## 2.5. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu nhằm mục đích ứng dụng nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng để bệnh nhân được điều trị hiệu quả, kịp thời. Các mẫu tế bào gốc chỉ được sử dụng dành cho điều trị. Các phác đồ điều trị tuân theo cuốn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh lý huyết học" được Bộ Y tế ban hành năm 2015 [108].

Các bệnh nhân lựa chọn vào nghiên cứu đều thuộc nhóm nguy cơ khả năng tái phát và tử vong cao nếu không được ghép. Nếu ghép, bệnh nhân có cơ hội lui bệnh lâu dài hoặc khỏi bệnh. Ghép tế bào gốc từ máu dây rốn với nhóm này cũng là lựa chọn duy nhất vì không tìm được nguồn người hiến cùng huyết thống hoặc nguồn khác phù hợp. Xét một cách tổng thể, bệnh nhân có lợi ích nhiều hơn so với nguy cơ khi tham gia nghiên cứu.

Trước khi tham gia nghiên cứu, bệnh nhân đã được giải thích đầy đủ về những lợi ích và nguy cơ khi tham gia và ký vào bản cam kết tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Những trường hợp trẻ em < 18 tuổi sẽ được cha/mẹ hoặc người giám hộ hợp pháp đứng ra trao đổi và ký vào cam kết. Vì vậy, nghiên cứu đảm bảo tính đạo đức cũng như quyền lợi của các bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu.

Đối với sản phụ và trẻ sơ sinh hiến máu dây rốn cộng đồng, trước khi tiến hành thu thập máu dây rốn, nhân viên y tế đều trao đổi và tư vấn để người hiến máu dây rốn chấp nhận hiến tặng tế bào gốc cho cơ sở y tế sử dụng với mục đích nhân đạo là điều trị cho bệnh nhân. Sản phụ hoặc người đại diện hợp pháp của gia đình được ký cam kết tình nguyện hiến tặng máu dây rốn cộng đồng. Trẻ sơ sinh hiến máu dây rốn cũng sẽ có những quyền lợi, ưu đãi khi cần sử dụng đến máu dây rốn trong Ngân hàng tế bào gốc.

Hồ sơ nghiên cứu đã được thông qua bởi **Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học** của Trường Đại học Y Hà Nội (Chứng nhận số 80/HĐĐĐĐHYHN-30/5/2017).

# Chương 3
# KẾT QUẢ

## 3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

### 3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân ghép tế bào gốc

*3.1.1.1. Đặc điểm về chẩn đoán*

***Bảng 3.1. Đặc điểm chẩn đoán và mức độ lui bệnh của bệnh nhân nghiên cứu***

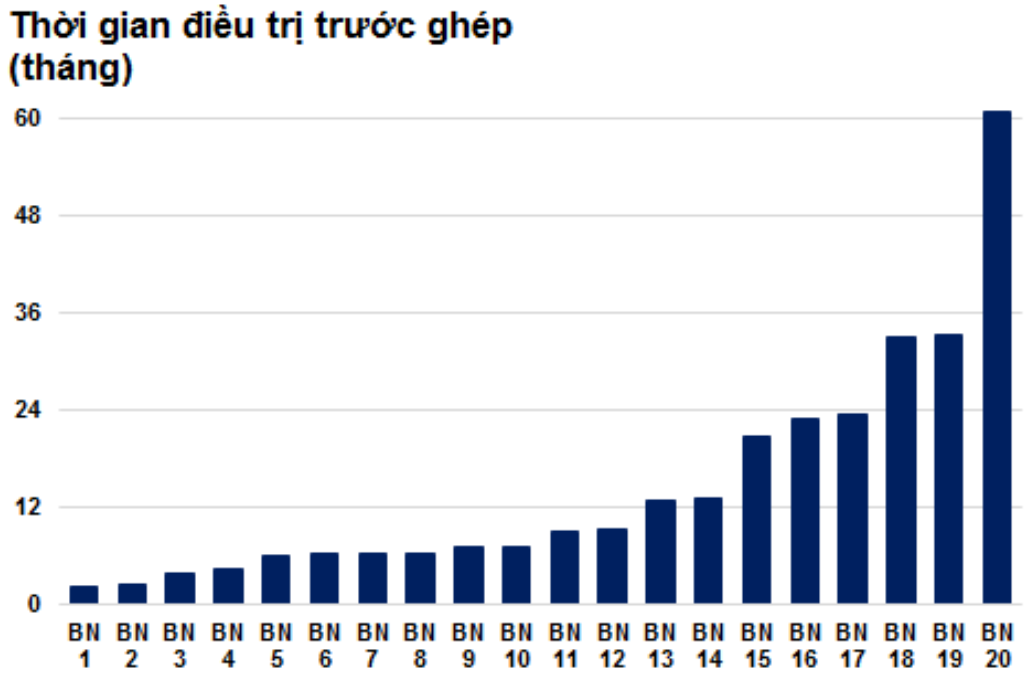
| **Nhóm bệnh** | | **Số lượng** |
|---|---|---|
| **Lơ xê mi cấp dòng tủy** | *Lui bệnh lần đầu* | 10 |
| | *Lui bệnh lần 2* | 4 |
| | ***Tổng số*** | **14** |
| **Lơ xê mi cấp dòng lympho** | *Lui bệnh lần đầu* | 4 |
| | *Lui bệnh lần 2* | 1 |
| | *Lui bệnh lần 3* | 1 |
| | ***Tổng số*** | **6** |
| **Chung** | | **20** |

*Nhận xét:* trong số 20 bệnh nhân ghép có 14 ca thuộc nhóm lơ xê mi cấp dòng tủy, 06 thuộc nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho, ghép ngay khi lui bệnh lần đầu là 14 ca, ghép khi lui bệnh từ lần 2 trở đi là 06 ca.

***Bảng 3.2. Đặc điểm về các đột biến đặc hiệu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu***

| **Đặc điểm đột biến** | | **Số lượng** |
|---|---|---|
| ***Có đột biến di truyền đặc hiệu*** | *AML1/ETO* | 03 |
| | *FLT3-ITD* | 03 |
| | *FLT3-TKD* | 01 |
| ***Không phát hiện đột biến*** | | 13 |
| ***Chung*** | | 20 |

*Nhận xét:* Có 7/20 bệnh nhân mang các đột biến di truyền đặc hiệu và chủ yếu là đột biến liên quan đên nhóm lơ xê mi cấp dòng tủy.




*(Thứ tự bệnh nhân sắp xếp theo thời gian từ nhỏ đến lớn, không phải theo mã số bệnh nhân)*

***Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về thời gian điều trị trước ghép của nhóm bệnh nhân nghiên cứu***

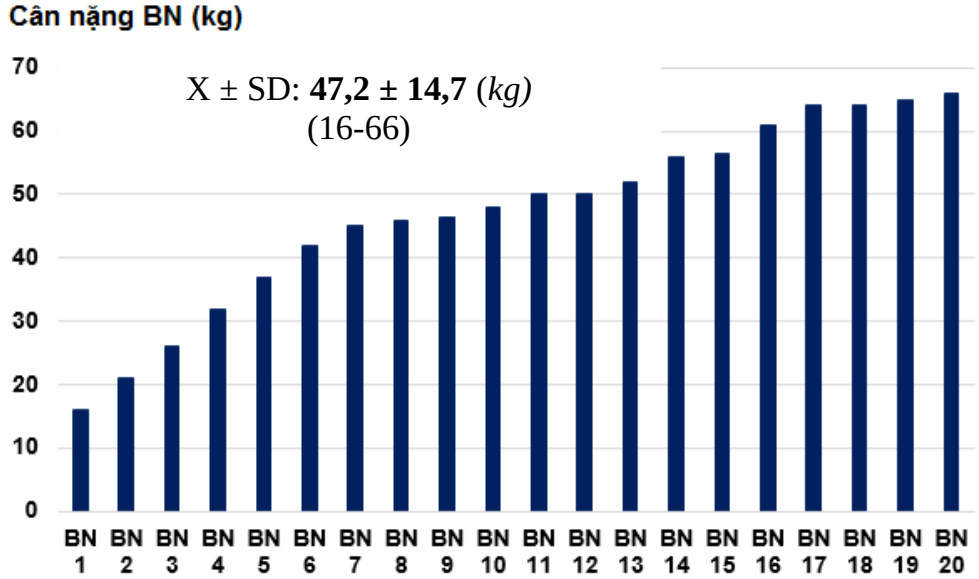
*Nhận xét:* Phần lớn các bệnh nhân có thời gian điều trị trước ghép trong vòng 12 tháng, cũng có bệnh nhân trong nghiên cứu có thời gian điều trị trước ghép rất dài tới hơn 60 tháng.

*3.1.1.2. Đặc điểm về tuổi và cân nặng*

***Bảng 3.3. Đặc điểm về tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu***

| Nhóm | | n | Trung bình X ± SD | Nhỏ nhất | Lớn nhất |
|---|---|---|---|---|---|
| Lơ xê mi cấp dòng tủy | < 18 tuổi | 4 | 24,0 ± 8,7 | 08 | 40 |
| | ≥ 18 tuổi | 10 | | | |
| | ***Tổng*** | 14 | | | |
| Lơ xê mi cấp dòng lympho | < 18 tuổi | 4 | 15,2 ± 11,1 | 03 | 33 |
| | ≥ 18 tuổi | 2 | | | |
| | ***Tổng*** | 6 | | | |
| Chung | < 18 tuổi | 8 | 21,4 ± 10,1 | 03 | 40 |
| | ≥ 18 tuổi | 12 | | | |
| | ***Tổng*** | 20 | | | |

*Nhận xét:* Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho là 15,2 tuổi trong khi nhóm lơ xê mi cấp dòng tủy là 24,0 tuổi, trung bình chung là 21,4 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân dưới 18 tuổi là 8/20.




*(Thứ tự bệnh nhân sắp xếp theo cân nặng từ nhỏ đến lớn, không phải theo mã số bệnh nhân)*

***Biểu đồ 3.2. Đặc điểm về cân nặng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu***

*Nhận xét:* Các bệnh nhân có cân nặng trung bình 47,2 kg, trong đó bệnh nhân có cân nặng nhỏ nhất là 16 kg, lớn nhất là 66 kg.

*3.1.1.3. Đặc điểm về giới*

***Bảng 3.4. Đặc điểm về giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu***

| Nhóm bệnh | Lơ xê mi cấp dòng tủy | Lơ xê mi cấp dòng lympho | Tổng số |
|---|---|---|---|
| Nam | 6 | 4 | 10 |
| Nữ | 8 | 2 | 10 |
| Chung | 14 | 6 | 20 |

*Nhận xét:* Tỷ lệ nam/nữ giới nói chung và trong các nhóm ghép đều tương đương nhau.

### 3.1.2. Đặc điểm của các đơn vị máu dây rốn sử dụng trong nghiên cứu

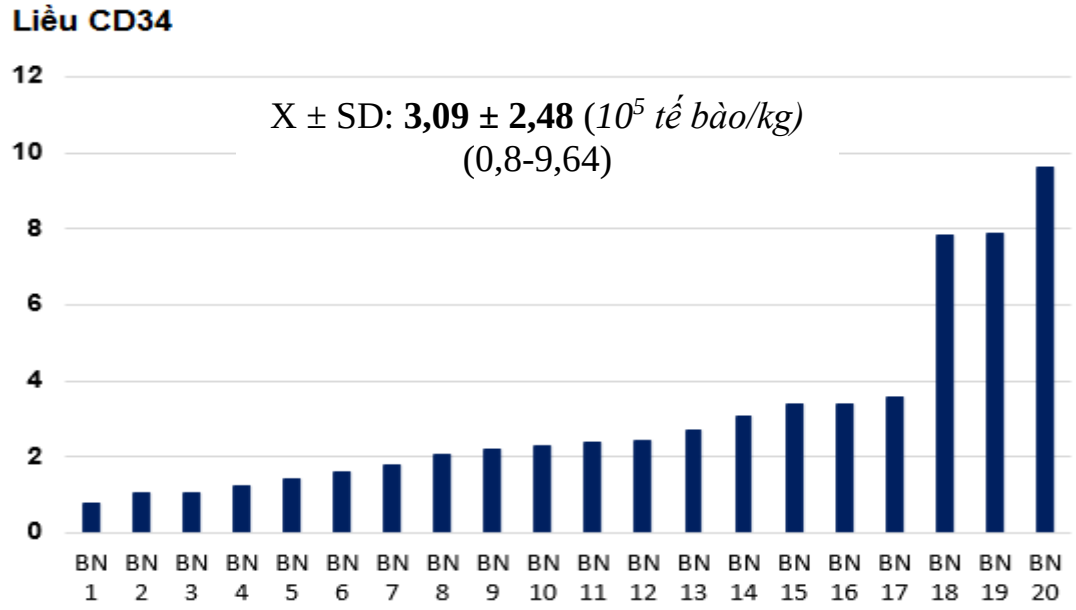
*3.1.2.1. Đặc điểm về mức độ hòa hợp HLA*

***Bảng 3.5. Đặc điểm hòa hợp HLA giữa bệnh nhân và đơn vị máu dây rốn***

| Mức độ hòa hợp HLA | Số trường hợp |
|---|---|
| Hòa hợp 6/6 | 05 |
| Hòa hợp 5/6 | 05 |
| Hòa hợp 4/6 | 10 |
| Tổng số | 20 |

*Nhận xét:* Có 10/20 bệnh nhân được ghép từ đơn vị máu dây rốn hòa hợp 4/6 locus HLA, còn lại 10 bệnh nhân được ghép với đơn vị hòa hợp tối thiểu 5/6 locus HLA.

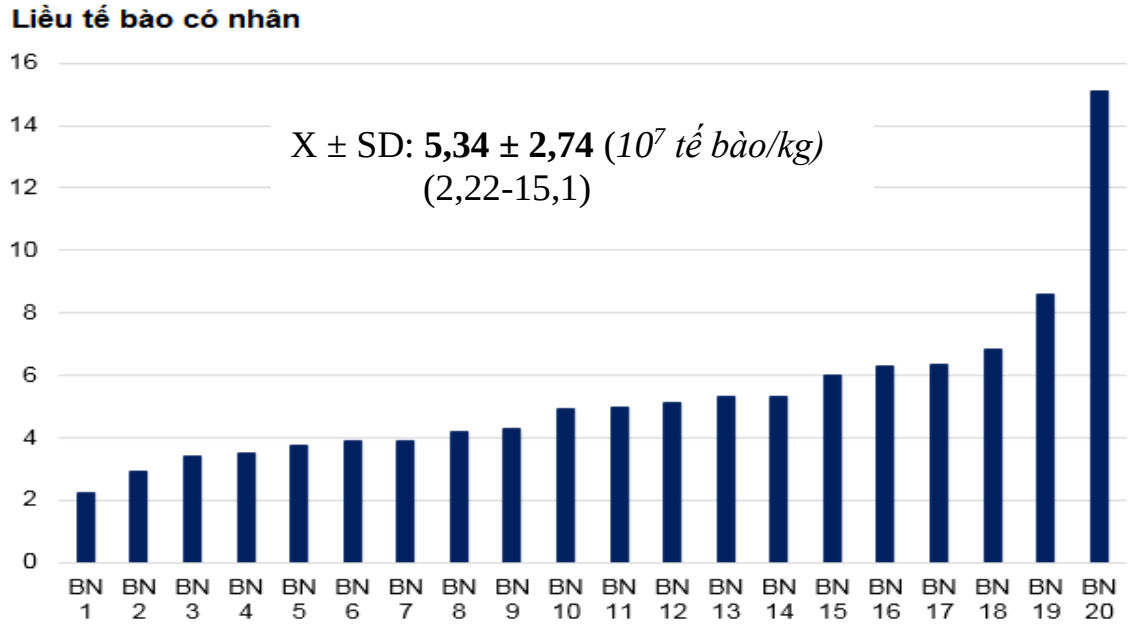
*3.1.2.2. Đặc điểm về liều tế bào*




*(Thứ tự bệnh nhân sắp xếp theo liều tế bào từ nhỏ đến lớn, không phải theo mã số bệnh nhân)*

***Biểu đồ 3.3. Đặc điểm liều tế bào CD34 của đơn vị máu dây rốn***

*Nhận xét:* liều tế bào CD34 trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 3,09 ± 2,48 x $10^5$tế bào/kg, trong đó có một số bệnh nhân liều rất cao tới 9,64 x $10^5$/kg.




*(Thứ tự bệnh nhân sắp xếp theo liều tế bào từ nhỏ đến lớn, không phải theo mã số bệnh nhân)*

***Biểu đồ 3.4. Đặc điểm liều tế bào có nhân của đơn vị máu dây rốn***

*Nhận xét:* Liều tế bào có nhân trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 5,34 ± 2,74 x $10^7$ tế bào/kg, trong đó cao nhất là 15,1 x $10^7$ tế bào/kg.

*3.1.2.3. Đặc điểm về hòa hợp nhóm máu và giới tính*

***Bảng 3.6. Đặc điểm hòa hợp nhóm máu giữa bệnh nhân và máu dây rốn***

| **Chỉ số** | | **Số trường hợp** |
|---|---|---|
| **Hòa hợp nhóm máu ABO** | Cùng nhóm | 10 |
| | Bất đồng chủ yếu | 07 |
| | Bất đồng thứ yếu | 03 |
| | Tổng số | 20 |
| **Hòa hợp về giới tính** | Cùng giới tính | 08 |
| | Khác giới tính | 12 |
| | Tổng số | 20 |

*Nhận xét:* Có 10/20 bệnh nhân lựa chọn được đơn vị tế bào gốc hòa hợp nhóm máu ABO, còn lại là các trường hợp bất đồng nhóm máu chủ yếu hoặc thứ yếu. Có 12/20 ca bất đồng về giới tính giữa bệnh nhân và mẫu tế bào gốc.

### 3.1.3. Phác đồ điều kiện hóa và dự phòng bệnh ghép chống chủ

*3.1.3.1. Phác đồ điều kiện hóa*

***Bảng 3.7. Phác đồ điều kiện hóa***

| Phác đồ | Số trường hợp |
|---|---|
| Bu+Flu+Eto | 15 |
| Bu+Flu+Eto+ATG | 05 |
| Tổng số | 20 |

*Chú thích: ATG: kháng thể kháng tế bào tuyến ức; Bu: busulfan; Eto: etoposide; Flu: fludarabin;*

*Nhận xét:* Tất cả các bệnh nhân ghép đều sử dụng phác đồ diệt tủy với busulfan, fludarabine và etoposide, trong đó có 05 bệnh nhân sử dụng thêm ATG trong quá trình điều kiện hóa.

*3.1.3.2. Phác đồ dự phòng ghép chống chủ*

***Bảng 3.8. Phác đồ dự phòng bệnh ghép chống chủ***

| Phác đồ | Số trường hợp |
|---|---|
| CSA+MMF | 17 |
| Tacrolimus+MMF | 03 |
| Tổng số | 20 |

*Chú thích: CSA: cyclosporin A; MMF: mycophenolate mofetil*

*Nhận xét:* Phác đồ dự phòng bệnh ghép chủ sử dụng phổ biến nhất là cyclosporin A kết hợp mycophenolate mofetil (17/20), còn lại 03 ca là phác đồ phối hợp tacrolimus và mycophenolate mofetil.

## 3.2. KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC TỪ MÁU DÂY RỐN CỘNG ĐỒNG ĐIỀU TRỊ BỆNH LƠ XÊ MI

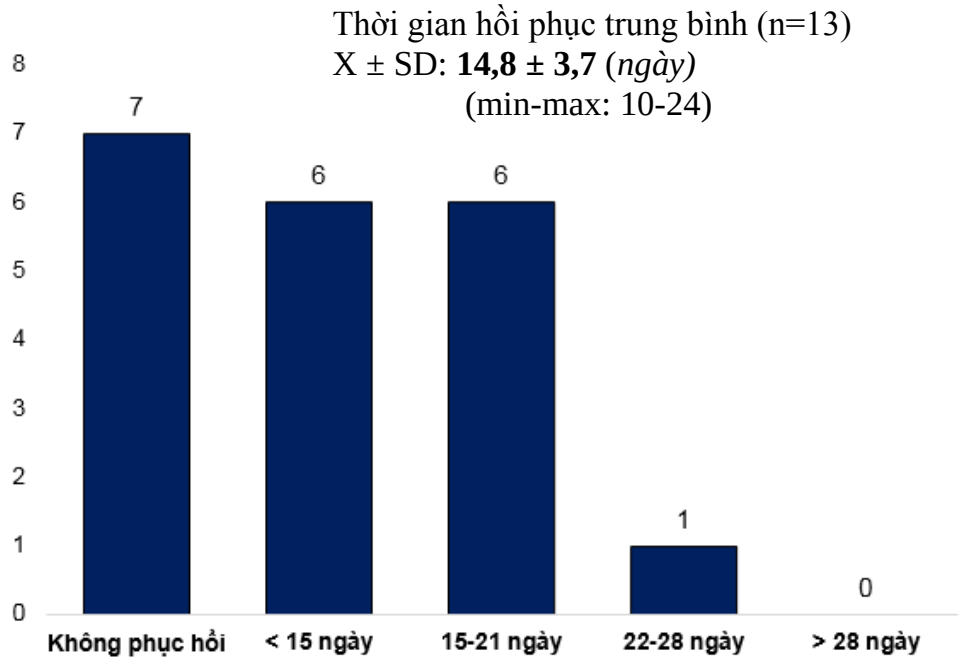
### 3.2.1. Kết quả mọc mảnh ghép

*3.2.1.1. Kết quả hồi phục tế bào máu sau ghép*

***Bảng 3.9. Kết quả hồi phục tế bào máu sau ghép***

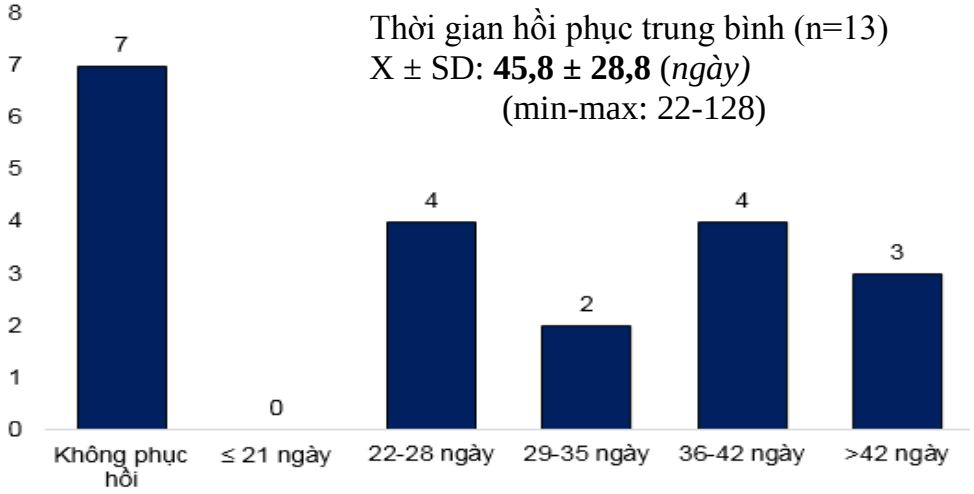
| **Thông số** | | **n** |
|---|---|---|
| **Hồi phục tế bào máu** | *Có hồi phục* | 13 |
| | *Không hồi phục* | 07 |
| | *Tổng số* | 20 |

*Nhận xét:* sau quá trình ghép tế bào gốc từ máu dây rốn, có 13/20 bệnh nhân đã hồi phục tế bào máu.




***Biểu đồ 3.5. Thời gian hồi phục bạch cầu hạt trung tính sau ghép***

*Nhận xét:* 13 trường hợp bệnh nhân hồi phục bạch cầu hạt trung tính với thời gian trung bình là 14,8 ± 3,7 ngày, trong đó thời gian hồi phục chủ yếu rơi vào tuần thứ 2 và tuần thứ 3 sau ghép.




***Biểu đồ 3.6. Thời gian hồi phục tiểu cầu sau ghép***

*Nhận xét:* 13 trường hợp bệnh nhân hồi phục tiểu cầu với thời gian trung bình là 45,8 ± 28,8 ngày, trong đó thời gian hồi phục chủ yếu rơi vào tuần thứ 3 đến tuần thứ 6 sau ghép. Có một số bệnh nhân hồi phục chậm sau 6 tuần.

*3.2.1.2. Kết quả chuyển đổi tế bào người cho và người nhận*

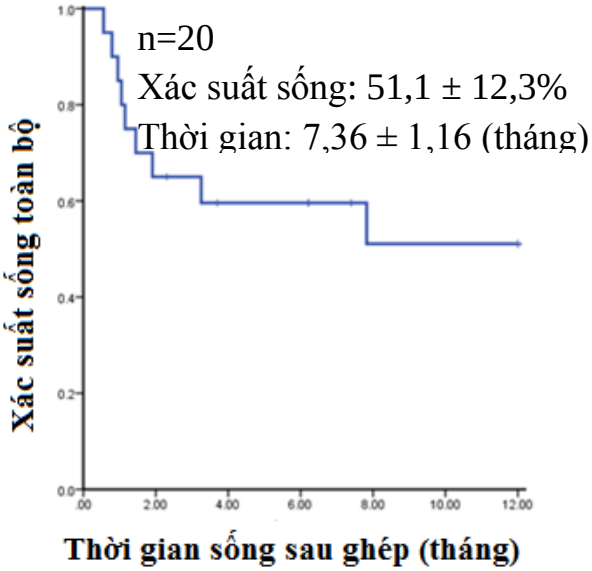
***Bảng 3.10. Tình trạng chuyển đổi mảnh ghép và diễn biến tiếp theo của nhóm bệnh nhân nghiên cứu***

| **Tình trạng mảnh ghép** | **Diễn biến** | | **Số trường hợp** |
|---|---|---|---|
| Chuyển đổi hoàn toàn trong 1 tháng n = 10 | Còn sống đến nay | | 09 |
| | Tái phát và tử vong | | 01 |
| Mảnh ghép hỗn hợp trong 1 tháng n = 03 | Chuyển đổi hoàn toàn trong 6 tháng và sống đến nay | | 01 |
| | Tử vong do biến chứng ghép | | 02 |
| Không mọc ghép trong 01 tháng đầu n = 07 | Ghép lại lần 2 | *Sống đến nay* | 01 |
| | | *Tử vong* | 02 |
| | Tử vong khi chưa kịp ghép lại | | 04 |
| ***Tổng số BN*** | | | 20 |

*Nhận xét:* Với 10 ca có chuyển đổi mảnh ghép hoàn toàn trong 01 tháng đầu thì chỉ có 01 ca tái phát, còn lại 09 ca đều sống ổn định. Với 03 ca mảnh ghép vẫn hỗn hợp trong 01 tháng đầu thì chỉ có 01 ca chuyển đổi hoàn toàn trong vòng 06 tháng, 2 ca còn lại tử vong vì biến chứng của ghép. Trong 07 ca không mọc ghép trong tháng đầu, chỉ có 01 ca còn sống nhờ ghép lại lần 2, còn lại các ca đều tử vong.

### 3.2.2. Xác suất sống sau ghép

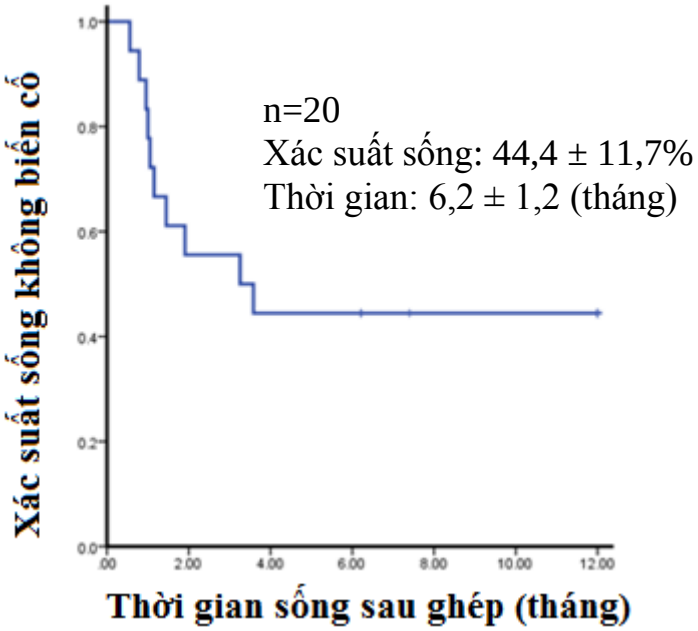
*3.2.2.1. Xác suất sống toàn bộ sau ghép*




***Biểu đồ 3.7. Xác suất sống toàn bộ sau 1 năm theo dõi***

*Nhận xét:* Sau 1 năm theo dõi, xác suất sống toàn bộ của nhóm bệnh nhân ghép là 51,1%, thời gian sống trung bình ước tính là 7,36 tháng.

*3.2.2.2. Xác suất sống không biến cố sau ghép*




***Biểu đồ 3.8. Xác suất sống không biến cố sau 1 năm theo dõi***

*Nhận xét:* Xác suất sống không biến cố của nhóm bệnh nhân ghép là 44,4% sau theo dõi 1 năm, trong đó thời gian sống ước tính là 6,2 tháng.

***Bảng 3.11. Đặc điểm nguyên nhân tử vong sau ghép***

| ***Đặc điểm*** | | | ***Số trường hợp*** |
|---|---|---|---|
| *Tử vong* | *Đã hồi phục tế bào máu n=3* | *Tái phát* | 01 |
| | | *Nhiễm trùng nặng + GvHD nặng* | 01 |
| | | *Viêm phổi CMV* | 01 |
| | *Không hồi phục tế bào máu n=6* | *Nhiễm trùng nặng* | 05 |
| | | *Xuất huyết não* | 01 |
| ***Tổng số*** | | | 09 |

*Nhận xét:* Nguyên nhân tử vong chủ yếu của nhóm bệnh nhân ghép có liên quan đến nhiễm trùng nặng, còn lại là do viêm phổi CMV, xuất huyết não và bệnh tái phát.

### 3.2.3. Biến chứng do điều kiện hóa và truyền tế bào gốc

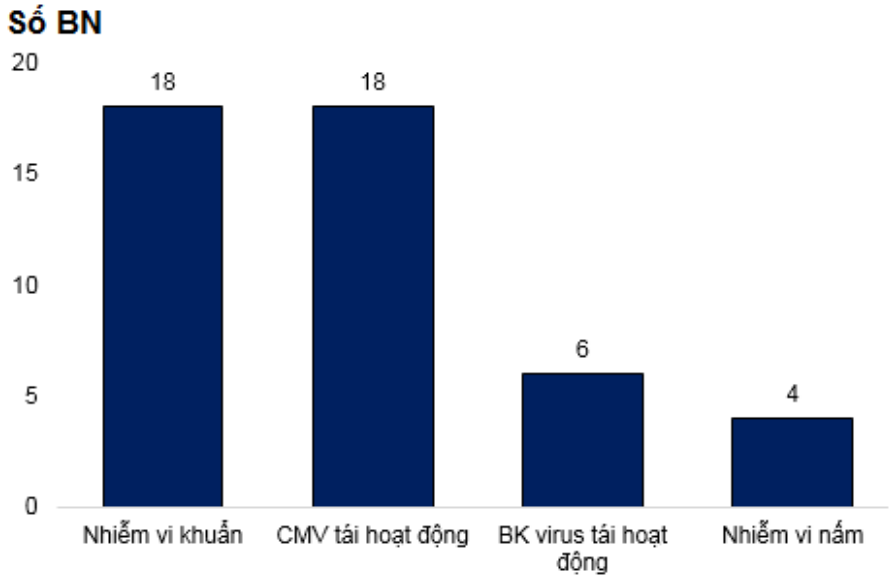
***Bảng 3.12. Đặc điểm biến chứng do phác đồ điều kiện hóa và truyền tế bào gốc***

| Thời điểm | Triệu chứng | Số trường hợp |
|---|---|---|
| Phác đồ điều kiện hóa | Nôn/buồn nôn | 20 |
| | Viêm loét niêm mạc miệng độ ≥ 3 | 20 |
| | Đau bụng/tiêu chảy | 17 |
| | Ban dị ứng | 04 |
| | Co giật | 01 |
| Truyền tế bào gốc | Tăng huyết áp | 01 |
| | Tăng nhịp tim | 01 |
| | Sẩn ngứa | 01 |
| **Tổng số** | | 20 |

*Nhận xét:* Ở giai đoạn điều kiện hóa, có 20/20 bệnh nhân biểu hiện nôn/buồn nôn, viêm loét niêm mạc và rụng tóc, hầu hết bệnh nhân đều có biểu hiện đau bụng và tiêu chảy (17/20), một số bệnh nhân xuất hiện ban dị ứng do truyền ATG (04/20). Khi truyền tế bào gốc từ máu dây rốn, các biến chứng gặp phải rất ít như thay đổi huyết áp, nhịp tim, sẩn ngứa(01/20).

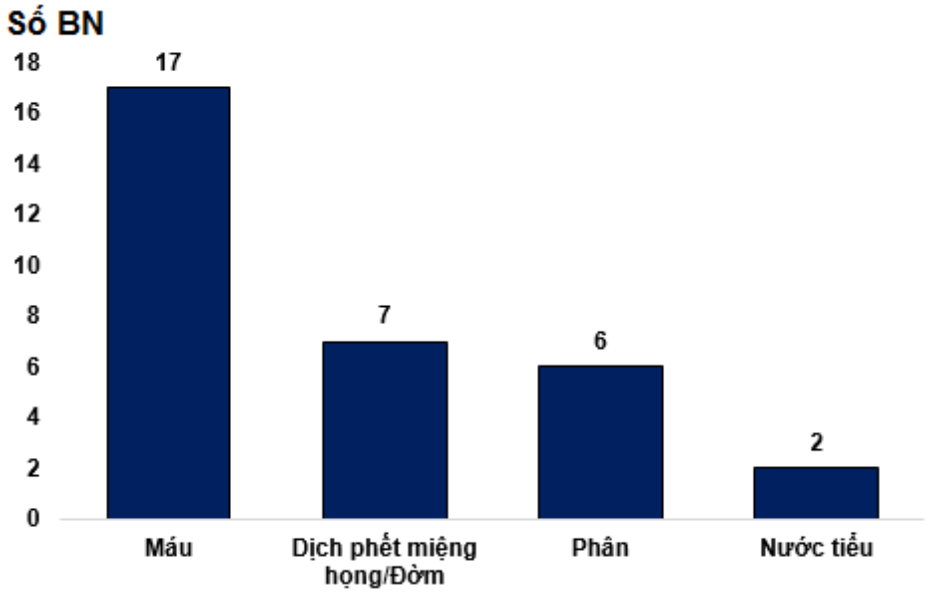
### 3.2.4. Đặc điểm biến chứng sau ghép

*3.2.4.1. Đặc điểm nhiễm trùng sau ghép*



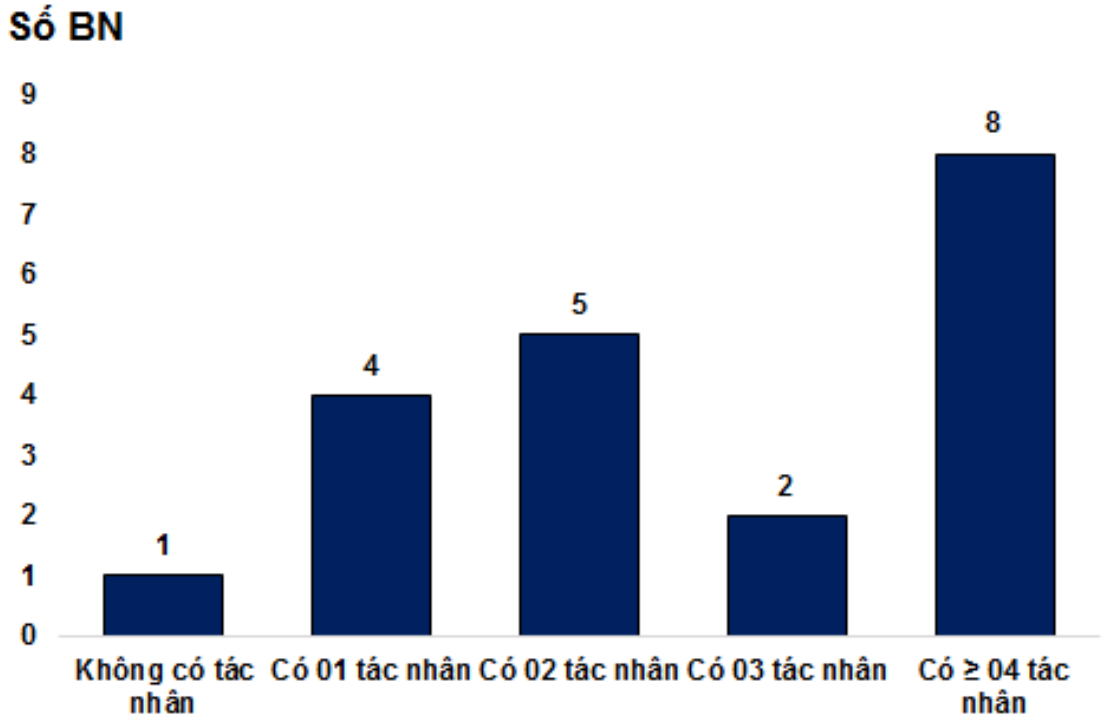

***Biểu đồ 3.9. Nhóm tác nhân nhiễm trùng phát hiện sau ghép***

*Nhận xét:* Nhóm tác nhân vi khuẩn và CMV tái hoạt động rất phổ biến sau ghép với 18/20 ca gặp. Các tác nhân còn lại là BK virus và vi nấm có tần suất gặp thấp hơn.



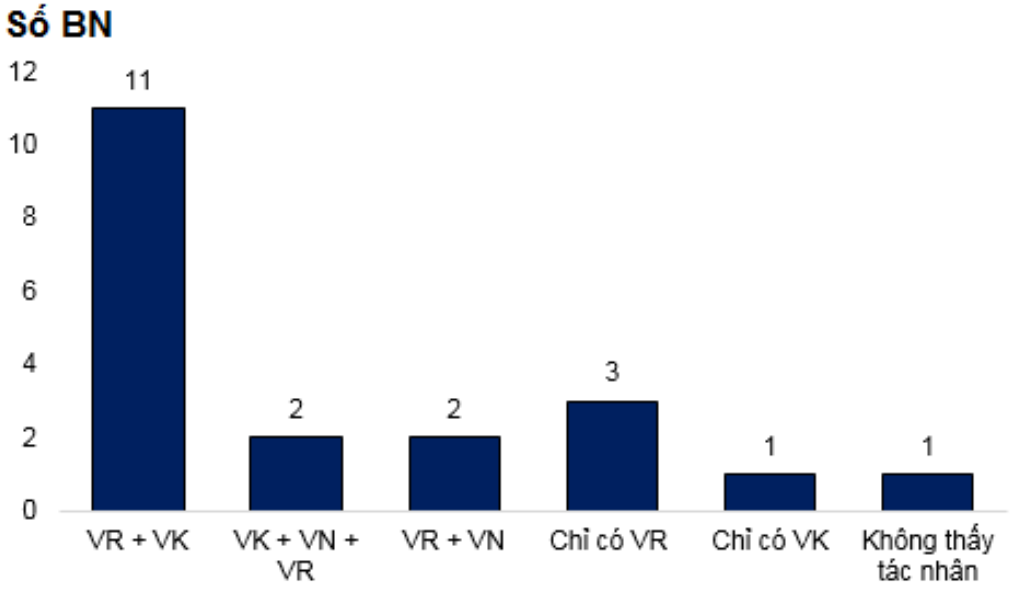

***Biểu đồ 3.10. Đặc điểm bệnh phẩm phân lập được tác nhân nhiễm trùng***

*Nhận xét:* Có tới 17/20 trường hợp phân lập được tác nhân gây bệnh từ máu, một số trường hợp phân lập được tác nhân từ dịch phết miệng/đờm, phân và nước tiểu.




***Biểu đồ 3.11. Số lượng tác nhân nhiễm trùng phân lập được từ 1 bệnh nhân***

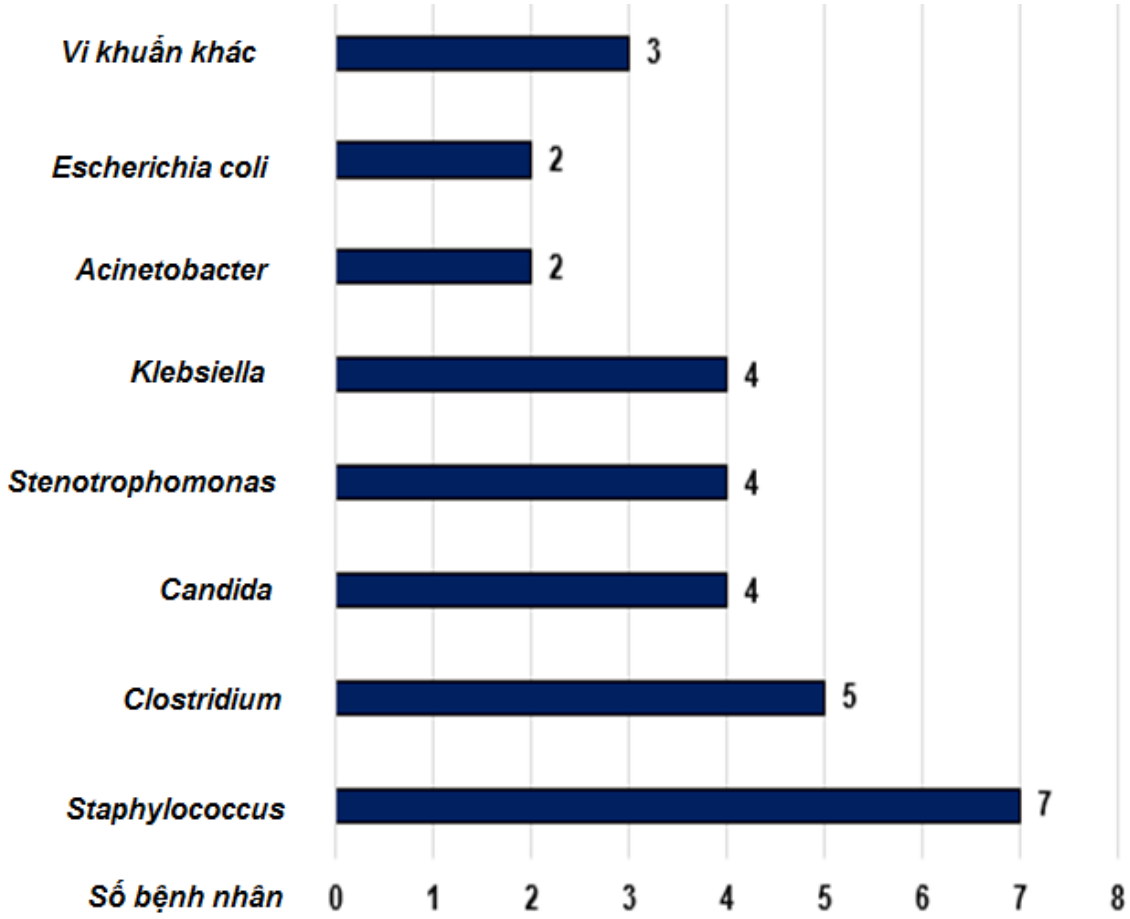
*Nhận xét:* Có tới 15 bệnh nhân phân lập được ít nhất 02 tác nhân.




*Ghi chú: BN: bệnh nhân, VK: Vi khuẩn, VN: Vi nấm, VR: virus*

***Biểu đồ 3.12. Tổ hợp các tác nhân nhiễm trùng phân lập từ 1 bệnh nhân***

*Nhận xét:* Có tới 15/20 bệnh nhân phân lập được nhiều nhóm tác nhân kết hợp như vi khuẩn và/hoặc virus và/hoặc vi nấm, trong đó nhiều nhất là kết hợp giữa virus và vi khuẩn.




***Biểu đồ 3.13. Đặc điểm các tác nhân nhiễm vi khuẩn/vi nấm***

*Nhận xét:* Các tác nhân nhiễm khuẩn/nấm rất đa dạng, hay gặp nhất là *Staphylococcus* (7/20), tiếp đến là các tác nhân như *Clostridium* (5/20), *Candida* (4/20), *Stenotrophomonas* (4/20), *Klebsiella* (4/20).

*3.2.4.2. Đặc điểm bệnh ghép chống chủ sau ghép*

***Bảng 3.13. Đặc điểm bệnh ghép chống chủ cấp của bệnh nhân ghép***

| **Đặc điểm** | **Vị trí** | **Mức độ** | **Số trường hợp** | |
|---|---|---|---|---|
| Có bệnh ghép chống chủ cấp | *Tiêu hóa + da* | *Giai đoạn III* | *02* | *08* |
| | *Da* | *Giai đoạn I* | *05* | |
| | | *Giai đoạn II* | *01* | |
| Không phát hiện bệnh ghép chống chủ cấp | | | 12 | |
| ***Tổng số*** | | | 20 | |

*Nhận xét:* Có 8/20 bệnh nhân có biểu hiện ghép chống chủ cấp, trong đó chủ yếu là ghép chống chủ ở da mức độ nhẹ (6 ca), có 02 ca mắc ghép chống chủ nặng đường tiêu hóa.

***Bảng 3.14. Đặc điểm bệnh ghép chống chủ mạn của bệnh nhân ghép***

| **Đặc điểm** | **Vị trí** | **Mức độ** | **Số trường hợp** | |
|---|---|---|---|---|
| Có bệnh ghép chống chủ mạn | *Da* | *Nhẹ* | 05 | 06 |
| | *Phổi+da* | *Nặng* | 01 | |
| Không phát hiện bệnh ghép chống chủ mạn | | | 14 | |
| **Tổng số** | | | 20 | |

*Nhận xét:* Bệnh ghép chống chủ mạn chỉ gặp 6/20 trường hợp, chủ yếu là ghép chống chủ ở da mức độ nhẹ, có 01 trường hợp tổn thương kết hợp ở phổi và da.

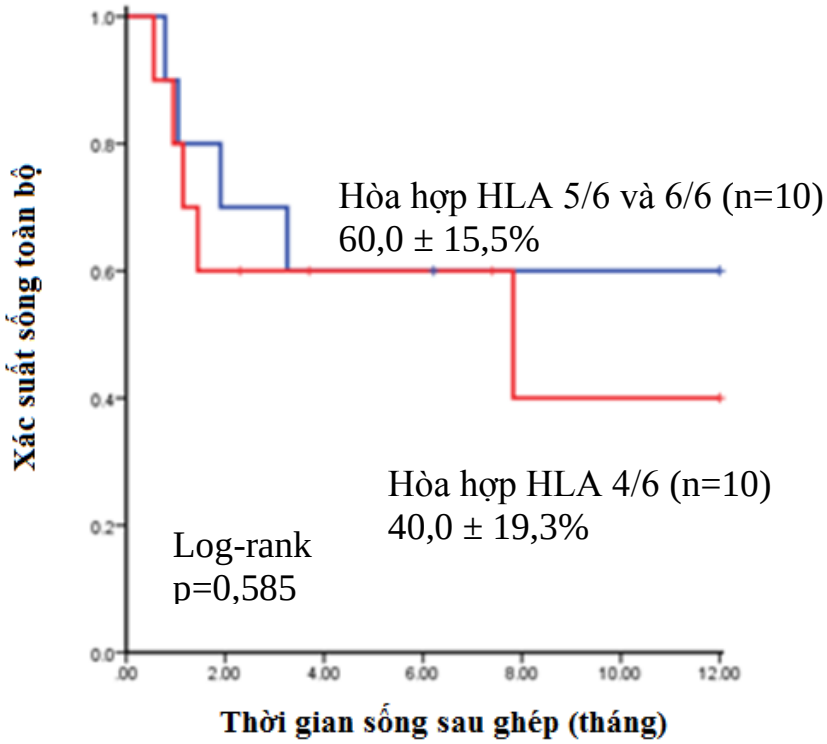
***Bảng 3.15. Mối liên quan giữa bệnh ghép chống chủ cấp và mạn***

| ***Tình trạng ghép*** | ***Giai đoạn trước 100 ngày*** | ***Giai đoạn sau 100 ngày*** | ***Số ca*** |
|---|---|---|---|
| Có mọc ghép từ MDR | Không có GvHD cấp | *Không có GvHD mạn* | 4 |
| | | *Có GvHD mạn ở da* | 2 |
| | Có GvHD da đơn thuần | *Không có GvHD mạn* | 2 |
| | | *GvHD mạn ở da nhẹ* | 2 |
| | | *GvHD mạn phổi và da* | 1 |
| | Có GvHD tiêu hóa và da | *Không có GvHD mạn* | 1 |
| | | *Tử vong do GvHD* | 1 |
| Thải ghép và ghép lần 2 thành công từ nguồn haplotype | Có GvHD da đơn thuần | *GvHD mạn ở da nhẹ* | 1 |
| Không mọc ghép và tử vong | | | 6 |
| ***Tổng số*** | | | 20 |

*Nhận xét:* Bệnh ghép chống chủ cấp và mạn chỉ gặp ở các trường hợp có mọc ghép, trong đó mối liên quan giữa 2 tình trạng này không thực sự rõ ràng, một số trường hợp 2 tình trạng này song hành trên cùng một bệnh nhân, nhưng có trường hợp xuất hiện GvHD cấp nhưng không xuất hiện GvHD mạn sau đó và ngược lại.

## 3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA MỘT SỐ YẾU TỐ VỚI KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC TỪ MÁU DÂY RỐN CỘNG ĐỒNG

### 3.3.1. Mối liên quan giữa mức độ hòa hợp HLA với kết quả ghép




***Biểu đồ 3.14. Mối liên quan giữa mức độ hòa hợp HLA và xác suất sống toàn bộ***

*Nhận xét:* Những bệnh nhân có mức hòa hợp HLA từ 5/6 locus trở lên thì có xác suất sống toàn bộ sau 1 năm là 60%, cao hơn so với nhóm hòa hợp 4/6 locus (40%), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

***Bảng 3.16. Mối liên quan giữa mức độ hòa hợp HLA và một số kết quả ghép***

| *Yếu tố* \ *Kết quả* | | *Hòa hợp HLA* | | *OR* | *p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *4/6* | *5/6 hoặc 6/6* | | |
| ***Hồi phục tế bào máu*** | ***Không*** | 3 | 4 | 0,64 | > 0,05 |
| | ***Có*** | 7 | 6 | | |
| ***Bệnh ghép chống chủ cấp*** | ***Không*** | 5 | 7 | 0,43 | > 0,05 |
| | ***Có*** | 5 | 3 | | |
| ***Bệnh ghép chống chủ mạn*** | ***Không*** | 8 | 6 | 2,7 | > 0,05 |
| | ***Có*** | 2 | 4 | | |

**Kiểm định $\chi^2$ hiệu chỉnh **Yates** cho cỡ mẫu nhỏ*

*Nhận xét:* Bệnh nhân có hòa hợp HLA với máu dây rốn ở mức 4/6 locus hay cao hơn thì tỷ lệ hồi phục tế bào máu và khả năng xuất hiện bệnh ghép chống chủ không khác biệt (p > 0,05).

### 3.3.2. Mối liên quan giữa liều tế bào và kết quả ghép

***Bảng 3.17. Mối liên quan giữa liều tế bào và xác suất sống sau ghép***

| *Nhóm* / *Kết quả* | *Tử vong sau ghép n=9* | *Sống sau ghép n=11* | *p** |
|---|---|---|---|
| Liều tế bào CD34 trung bình ($10^5$ tế bào/kg) | 3,02 ± 2,58 | 3,13 ± 2,52 | > 0,05 |
| Liều tế bào có nhân trung bình ($10^7$ tế bào/kg) | 4,88 ± 1,37 | 5,72 ± 3,52 | > 0,05 |

**T-test*

*Nhận xét:* nhóm bệnh nhân tử vong sau ghép có liều tế bào có nhân và liều tế bào CD34 trung bình không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

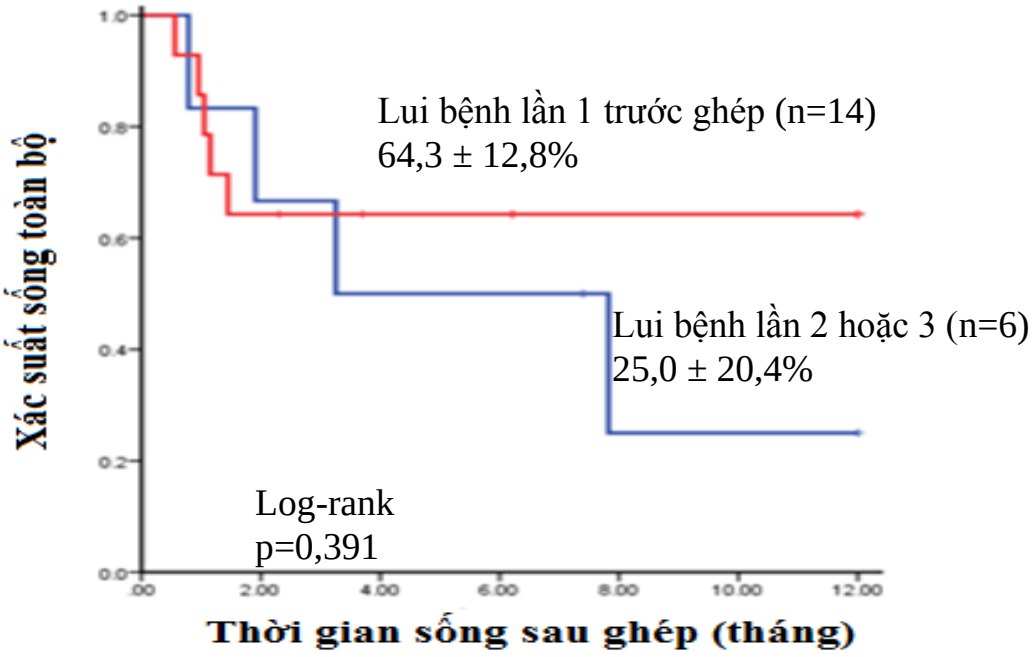
***Bảng 3.18. Mối liên quan giữa liều tế bào với khả năng hồi phục tế bào máu***

| *Nhóm* / *Kết quả* | | **Liều tế bào CD34 trung bình ($10^5$ tế bào/kg)** | **Liều tế bào có nhân trung bình ($10^7$ tế bào/kg)** |
|---|---|---|---|
| *Hồi phục tế bào máu* | *Có hồi phục n=13* | 3,72 ± 2,89 | 5,77 ± 3,23 |
| | *Không hồi phục n=7* | 1,9 ± 0,45 | 4,56 ± 1,30 |
| | *p** | **< 0,05** | > 0,05 |

**T-test*

*Nhận xét:* liều tế bào CD34 trung bình của nhóm bệnh nhân hồi phục tế bào máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không hồi phục (p < 0,05), trong khi đó liều tế bào có nhân trung bình giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

### 3.3.3. Mối liên quan giữa tình trạng lui bệnh trước ghép và kết quả ghép




***Biểu đồ 3.15. Mối liên quan giữa tình trạng lui bệnh trước ghép và xác suất sống toàn bộ***

*Nhận xét:* Những trường hợp đạt lui bệnh lần đầu và ghép luôn thì xác suất sống toàn bộ cao hơn so với những trường hợp lui bệnh lần 2 hoặc 3, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

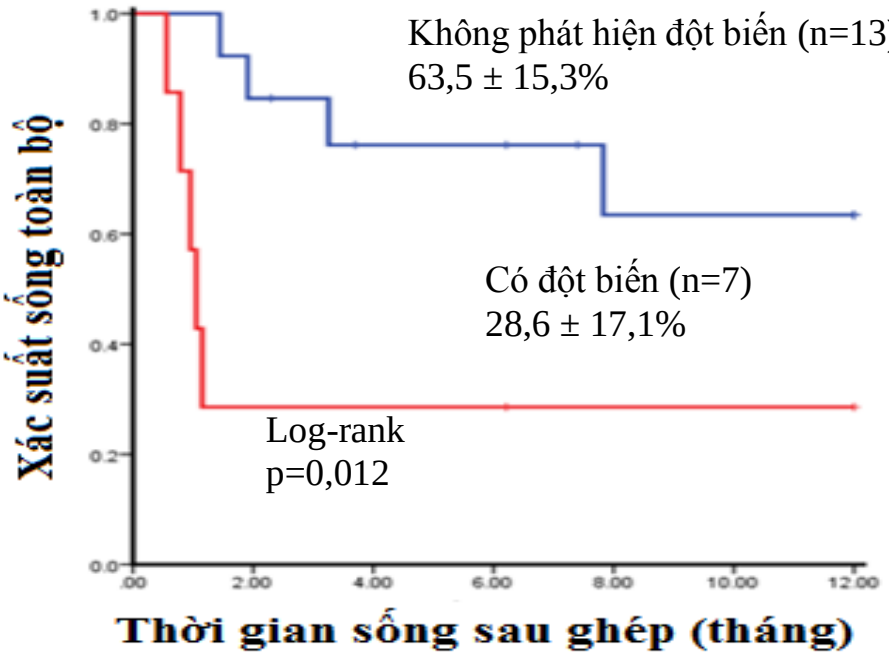
***Bảng 3.19. Mối liên quan giữa tình trạng lui bệnh trước ghép và tỷ lệ hồi phục tế bào máu***

| *Kết quả* / *Yếu tố* | | *Hồi phục tế bào máu* | | *OR* | *p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *Không* | *Có* | | |
| *Mức độ lui bệnh trước ghép* | *Từ lần 2* | 3 | 3 | 2,5 | > 0,05 |
| | *Lần 1* | 4 | 10 | | |

**Kiểm định $\chi^2$ hiệu chỉnh **Yates** cho cỡ mẫu nhỏ*

*Nhận xét:* Những trường hợp đạt lui bệnh lần đầu và ghép luôn thì tỷ lệ hồi phục tế bào máu cao hơn 2,5 lần so với những trường hợp lui bệnh lần 2 hoặc 3, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

### 3.3.4. Mối liên quan giữa tình trạng mang đột biến và kết quả ghép




***Biểu đồ 3.16. Mối liên quan giữa tình trạng mang đột biến gen bệnh và xác suất sống toàn bộ***

*Nhận xét:* Những bệnh nhân không phát hiện đột biến đặc hiệu thì xác suất sống toàn bộ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có đột biến đặc hiệu (63,5% vs 28,6%, p<0,05).

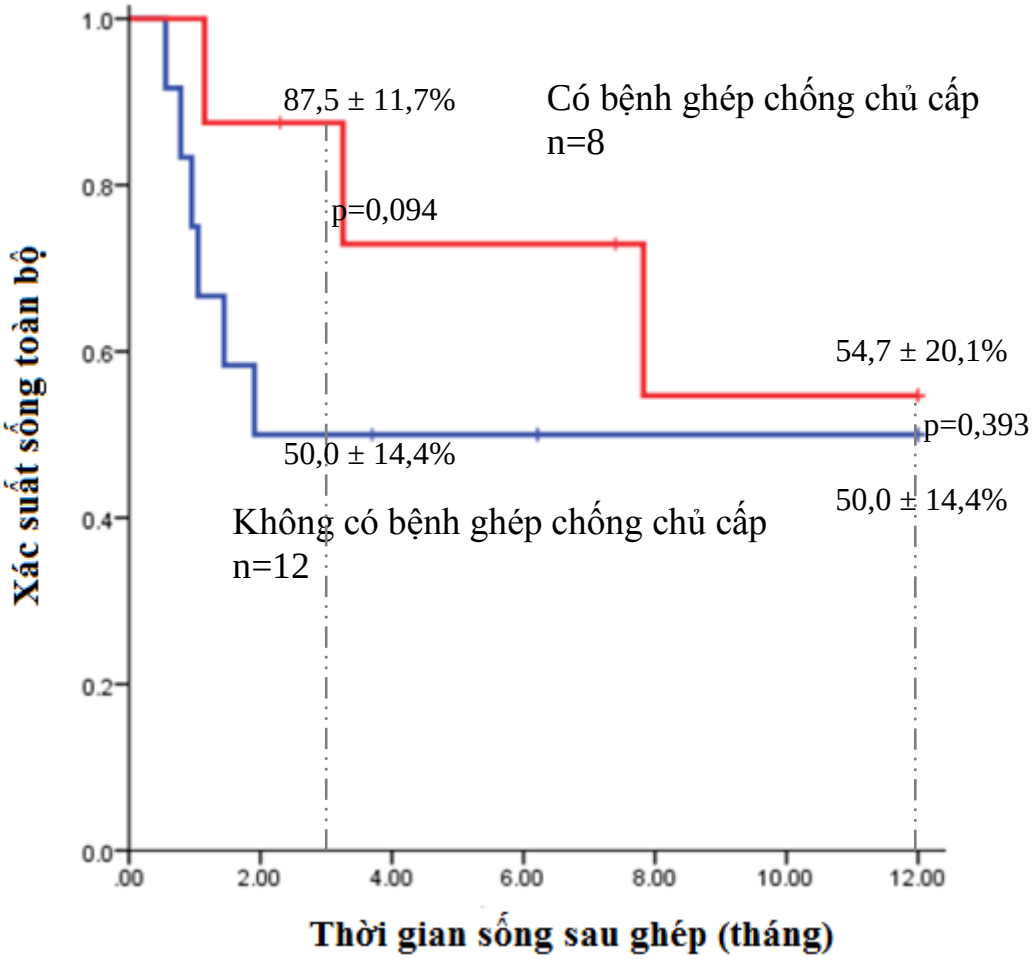
***Bảng 3.20. Mối liên quan giữa tình trạng mang đột biến gen bệnh và tỷ lệ hồi phục tế bào máu***

| *Kết quả* / *Yếu tố* | | *Hồi phục tế bào máu* | | *OR* | *p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *Không* | *Có* | | |
| *Phát hiện đột biến đặc hiệu* | *Không* | 3 | 10 | 0,225 | > 0,05 |
| | *Có* | 4 | 3 | | |

**Kiểm định $\chi^2$ hiệu chỉnh **Yates** cho cỡ mẫu nhỏ*

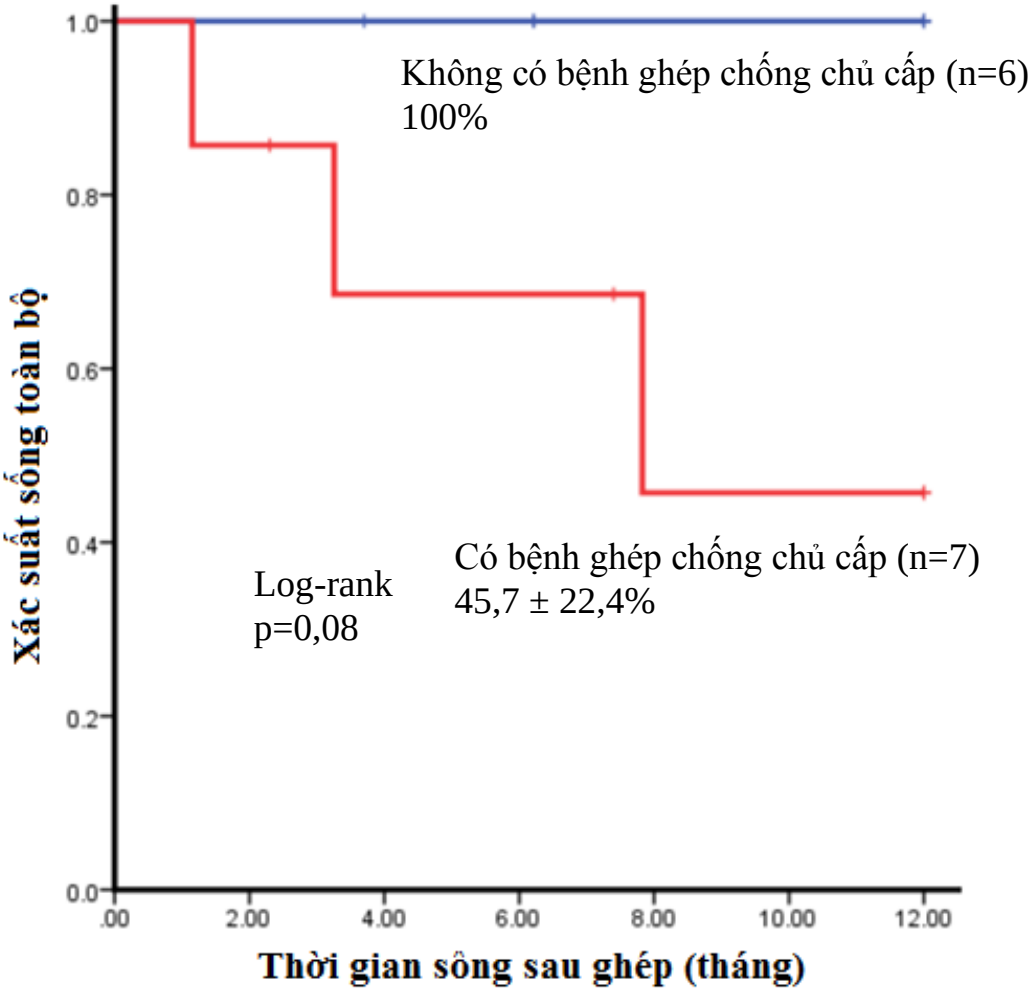
*Nhận xét:* Những bệnh nhân có đột biến đặc hiệu thì tỷ lệ hồi phục tế bào máu có xu hướng thấp hơn so với nhóm không phát hiện đột biến đặc hiệu, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

### 3.3.5. Mối liên quan giữa bệnh ghép chống chủ và kết quả ghép




***Biểu đồ 3.17. Mối liên quan giữa bệnh ghép chống chủ cấp và xác suất sống toàn bộ***

*Nhận xét:* Giai đoạn 3 tháng, những bệnh nhân có bệnh ghép chống chủ cấp thì xác suất sống toàn bộ có xu hướng cao hơn nhiều so với nhóm không có bệnh ghép chống chủ cấp (87,5% vs 50,0%), tuy nhiên càng về giai đoạn sau thì khoảng cách ngày càng giảm và đến giai đoạn 1 năm thì hầu như không có sự khác biệt (54,7% vs 50,0%).




***Biểu đồ 3.18. Mối liên quan giữa bệnh ghép chống chủ cấp và xác suất sống toàn bộ ở nhóm có hồi phục bạch cầu hạt***

*Nhận xét:* Ở nhóm bệnh nhân có hồi phục bạch cầu hạt trung tính, những trường hợp không có bệnh ghép chống chủ cấp thì xác suất sống toàn bộ cao hơn so với nhóm có bệnh ghép chống chủ (100% so với 45,7%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,08).

***Bảng 3.21. Liều tế bào gốc của nhóm có bệnh ghép chống chủ và nhóm không có bệnh ghép chống chủ cấp***

| ***Nhóm*** / ***Kết quả*** | ***Có bệnh ghép chống chủ cấp n=8*** | ***Không có bệnh ghép chống chủ cấp n=12*** | ***p**** |
|---|---|---|---|
| Liều tế bào CD34 ($10^5$ CD34/kg) | 4,47 ± 2,71 | 2,16 ± 1,89 | ***< 0,05*** |
| Liều tế bào có nhân ($10^7$ TBCN/kg) | 5,18 ± 1,28 | 5,46 ± 3,45 | > 0,05 |

**T-test*

*Nhận xét:* Liều tế bào CD34 của nhóm bệnh nhân có bệnh ghép chống chủ cấp cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không có bệnh ghép chống chủ cấp (p < 0,05), liều tế bào có nhân không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

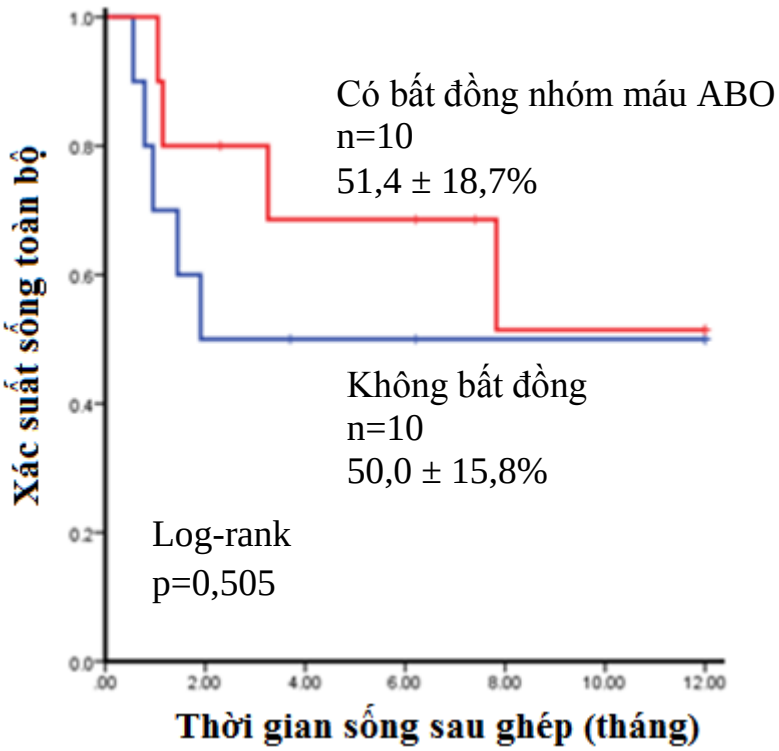
***Bảng 3.22. Liên quan giữa liều tế bào gốc và bệnh ghép chống chủ cấp tính trên bệnh nhân có hồi phục tế bào máu***

| ***Nhóm*** / ***Kết quả*** | ***Có bệnh ghép chống chủ cấp n=7*** | ***Không có bệnh ghép chống chủ cấp n=6*** | ***p**** |
|---|---|---|---|
| Liều tế bào CD34 ($10^5$ CD34/kg) | 4,80 ± 2,75 | 2,46 ± 1,72 | ***< 0,05*** |
| Liều tế bào có nhân ($10^7$ TBCN/kg) | 5,19 ± 1,39 | 6,46 ± 4,67 | > 0,05 |

**T-test*

*Nhận xét:* Khi tính riêng trên những bệnh nhân có hồi phục tế bào máu, liều tế bào CD34 ở nhóm có bệnh ghép chống chủ cấp cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có (p<0,05), còn liều tế bào có nhân không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

### 3.3.6. Mối liên quan giữa mức độ hòa hợp nhóm máu và kết quả ghép




***Biểu đồ 3.19. Mối liên quan giữa hòa hợp nhóm máu và xác suất sống toàn bộ***

*Nhận xét:* Những trường hợp có và không có bất đồng nhóm máu ABO đều không ảnh hưởng đến xác suất sống toàn bộ.

***Bảng 3.23. Mối liên quan giữa hòa hợp nhóm máu ABO và tỷ lệ hồi phục tế bào máu***

| *Kết quả* / *Yếu tố* | | *Hồi phục tế bào máu* | | *OR* | *p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *Không* | *Có* | | |
| ***Bất đồng nhóm máu ABO*** | ***Không*** | 6 | 4 | 13,5 | **< 0,05** |
| | ***Có*** | 1 | 9 | | |

**Kiểm định $\chi^2$ hiệu chỉnh **Yates** cho cỡ mẫu nhỏ*

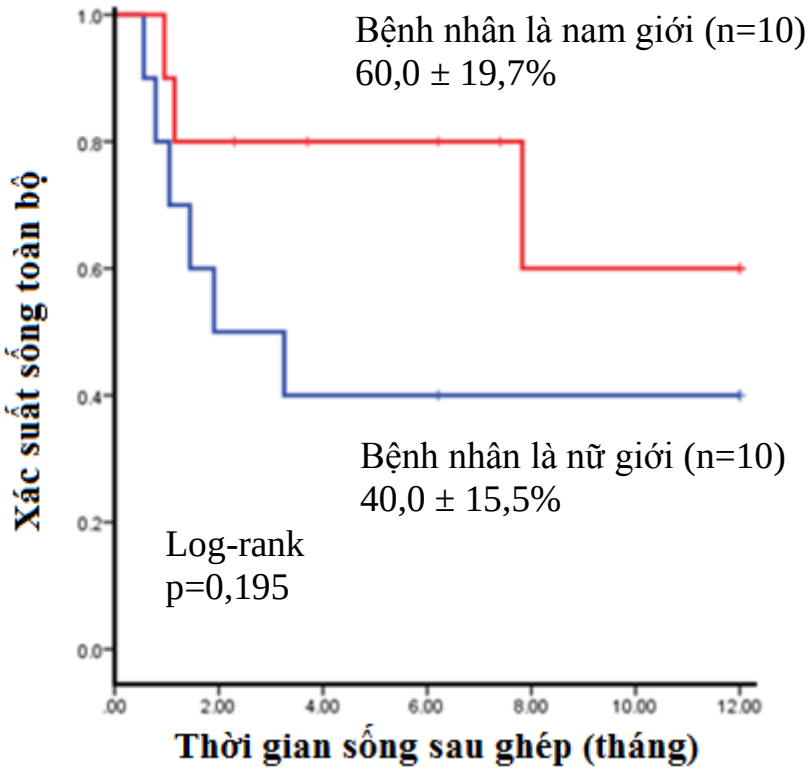
*Nhận xét:* Những trường hợp có bất đồng nhóm máu ABO thì tỷ lệ hồi phục tế bào máu cao hơn 13,5 lần so với nhóm không bất đồng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

***Bảng 3.24. Thời gian phụ thuộc truyền hồng cầu của nhóm bất đồng và không bất đồng nhóm máu ở bệnh nhân có mọc ghép hồng cầu***

| *Nhóm* / *Kết quả* | ***Bất đồng nhóm máu ABO n=8*** | ***Không bất đồng nhóm máu ABO n=4*** | ***p*** |
|---|---|---|---|
| Thời gian phụ thuộc truyền khối hồng cầu (ngày) | 58,0 ± 44,7 | 35,75 ± 16,2 | > 0,05 |

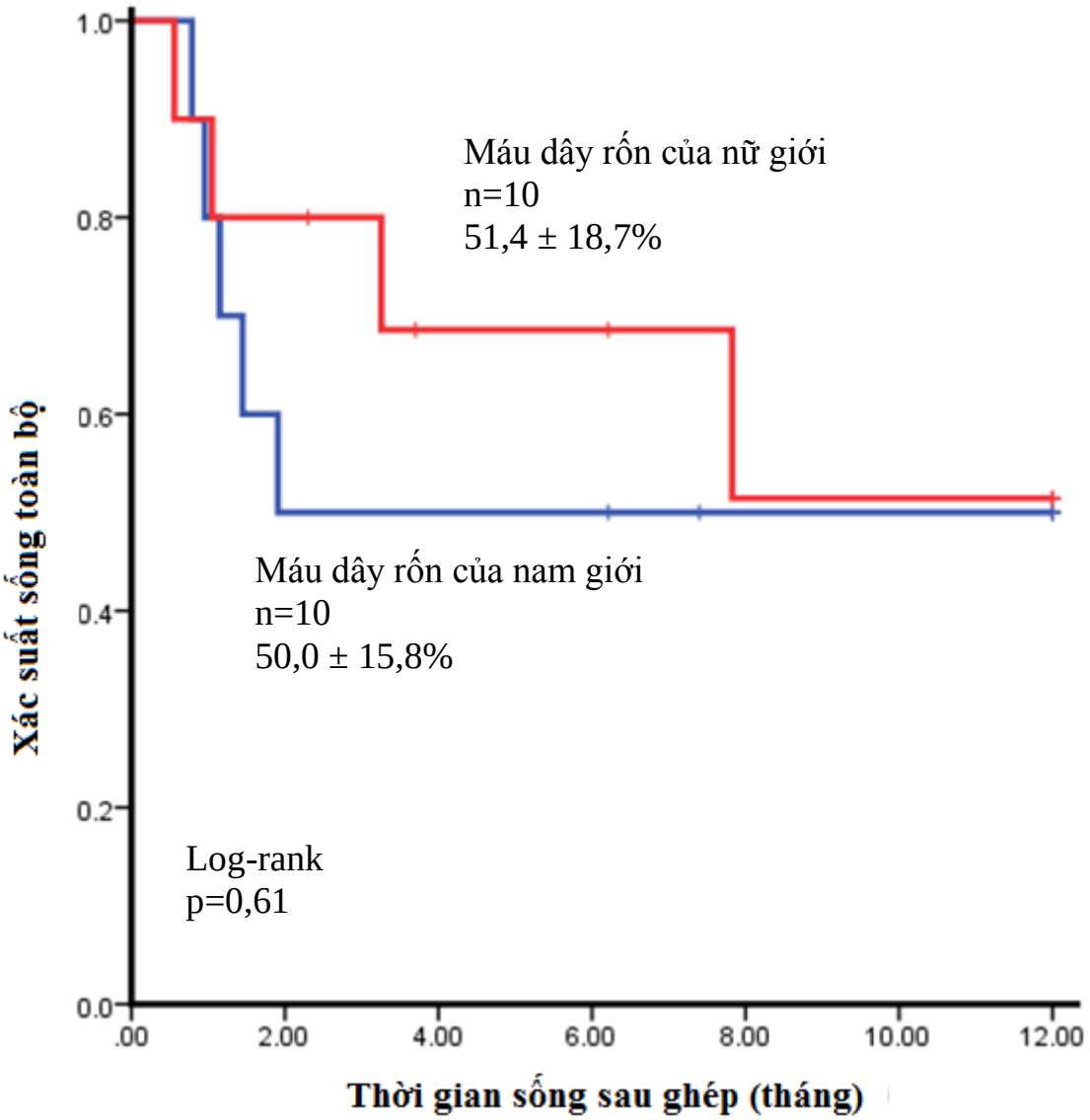
*Nhận xét:* Ở những trường hợp bệnh nhân có mọc ghép dòng hồng cầu và hết phụ thuộc truyền máu, những bệnh nhân có bất đồng nhóm máu ABO thì thời gian phụ thuộc truyền khối hồng cầu có xu hướng dài hơn, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

### 3.3.7. Mối liên quan giữa giới tính và kết quả ghép



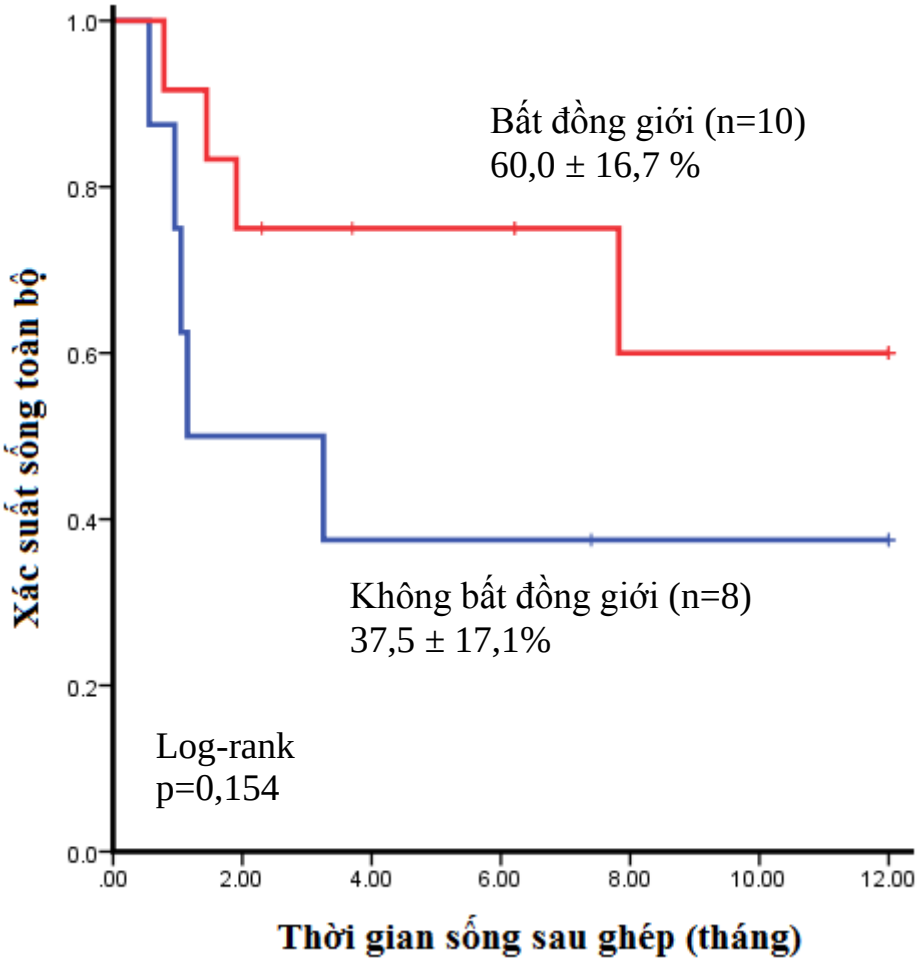

***Biểu đồ 3.20. Mối liên quan giữa giới tính của bệnh nhân và xác suất sống toàn bộ***

*Nhận xét:* Những trường hợp bệnh nhân là nam giới ghép tế bào gốc từ máu dây rốn thì xác suất sống toàn bộ có xu hướng cao hơn nhóm bệnh nhân nữ giới, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.




***Biểu đồ 3.21. Mối liên quan giữa giới tính của trẻ hiến tế bào gốc và xác suất sống toàn bộ***

*Nhận xét:* Những trường hợp bệnh nhân ghép từ đơn vị máu dây rốn của nam giới hay nữ giới thì xác suất sống toàn bộ không có sự khác biệt.




***Biểu đồ 3.22. Mối liên quan giữa bất đồng giới tính của bệnh nhân và trẻ hiến máu dây rốn với xác suất sống toàn bộ***

*Nhận xét:* Những trường hợp ghép bất đồng giới tính thì xác suất sống toàn bộ cao hơn so với nhóm ghép không bất đồng giới, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

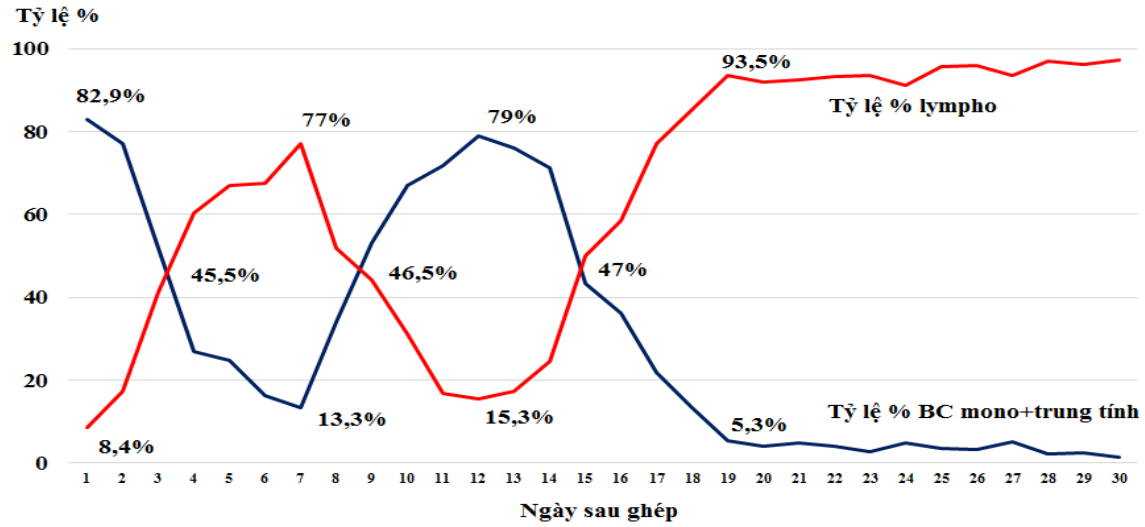
***Bảng 3.25. Mối liên quan giữa bất đồng giới tính và diễn biến sau ghép***

| Nhóm / Biến chứng | | Bất đồng giới | | OR | p* |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Có | Không | | |
| **Bệnh ghép chống chủ cấp** | **Có** | 4 | 4 | 0,5 | > 0,05 |
| | **Không** | 8 | 4 | | |
| **Bệnh ghép chống chủ mạn** | **Có** | 4 | 2 | 1,5 | > 0,05 |
| | **Không** | 8 | 6 | | |
| **Hồi phục tế bào máu** | **Có** | 8 | 5 | 1,2 | > 0,05 |
| | **Không** | 4 | 3 | | |

**Kiểm định $\chi^2$ hiệu chỉnh **Yates** cho cỡ mẫu nhỏ*

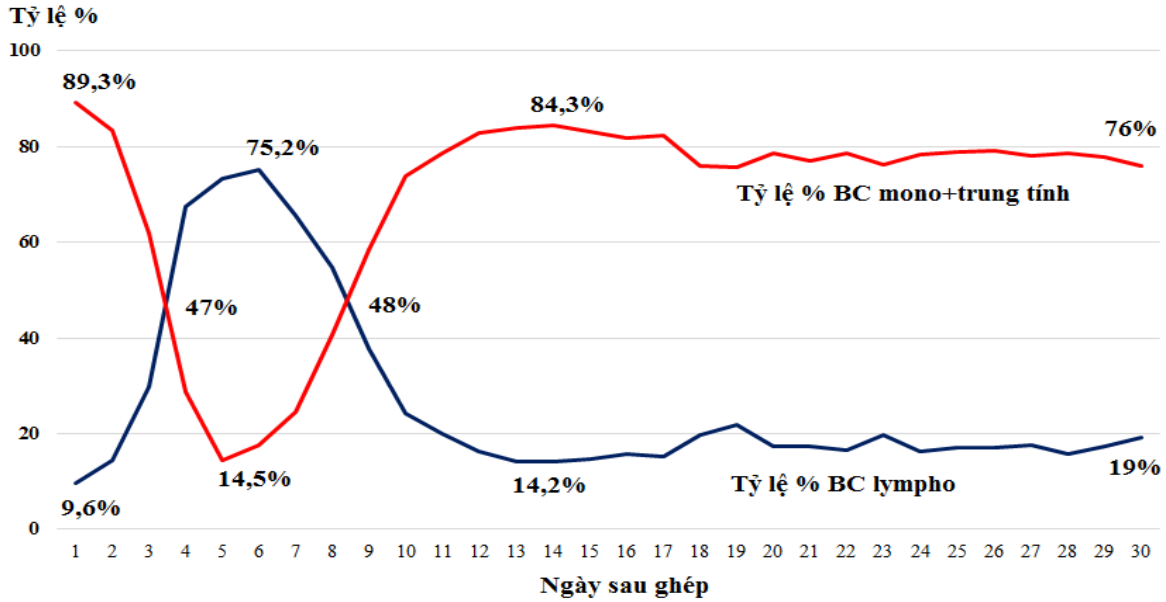
*Nhận xét:* Bất đồng giới tính giữa bệnh nhân và đơn vị máu dây rốn không làm ảnh hưởng đến các biến chứng sau ghép như bệnh ghép chống chủ hay hồi phục tế bào sau ghép.

### 3.3.8. Mối liên quan giữa phác đồ điều kiện hóa với kết quả ghép




***Biểu đồ 3.23. Diễn biến thành phần tế bào ở các bệnh nhân không hồi phục tế bào máu sau ghép***

*Nhận xét:* Trong 7 trường hợp không hồi phục tế bào máu, hiện tượng mọc ghép xảy ra ở giai đoạn ngày 10-14, thể hiện bởi sự tăng tỷ lệ tế bào dòng tủy và giảm tỷ lệ dòng lympho, nhưng sau đó tỷ lệ dòng lympho lại đảo chiều vào giai đoạn ngày 15-20 và thể hiện ở sự thải ghép trên lâm sàng.




***Biểu đồ 3.24. Diễn biến thành phần tế bào ở các bệnh nhân hồi phục tế bào máu sau ghép***

*Nhận xét:* Đối với 13 trường hợp hồi phục tế bào máu, tỷ lệ tế bào dòng tủy chiếm ưu thế diễn ra vào khoảng ngày thứ 10 và duy trì ổn định đến những giai đoạn tiếp theo, tương ứng là sự ổn định tạo máu trên lâm sàng.

***Bảng 3.26. Mối liên quan giữa phác đồ điều kiện hóa có và không có ATG với kết quả ghép***

| ***Nhóm*** / ***Kết quả*** | ***Phác đồ không ATG*** | ***Phác đồ có ATG*** |
|---|---|---|
| Phục hồi tế bào máu | 08 | 05 |
| Tử vong/tái phát | 09 | 0 |
| Bệnh ghép chống chủ cấp | 06 | 02 |
| Bệnh ghép chống chủ mạn | 04 | 02 |
| CMV tái hoạt động | 13 | 05 |
| Nhiễm trùng máu | 13 | 04 |
| Tổng số bệnh nhân | 15 | 05 |

*Nhận xét:* Những bệnh nhân sử dụng phác đồ điều kiện hóa có ATG thì xu hướng chung là có khả năng mọc ghép tốt hơn (5/5 so với 8/15), tỷ lệ tử vong thấp hơn so với nhóm không dùng ATG (0/5 so với 09/15), tuy nhiên tỷ lệ gặp các biến chứng khác đều tương đương so với nhóm không dùng ATG.

# Chương 4
# BÀN LUẬN

## 4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NHIÊN CỨU

### 4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Trong số 20 bệnh nhân ghép, tỷ lệ bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy chiếm tỷ lệ chủ yếu (14/20), trong khi nhóm bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho chỉ chiếm 6/20 ca (*bảng 3.1*). Nguyên nhân là do đối với nhóm bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho ở người lớn thì tỷ lệ lui bệnh ổn định để ghép khá thấp, còn ở nhóm bệnh nhân nhi thì có nhiều phác đồ khá hiệu quả giúp đem lại tỷ lệ lui bệnh cao lên đến trên 70% nên việc chọn lựa đưa vào ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn không nhiều [123],[124]. Vì vậy, những trường hợp được đưa vào ghép của nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho có tới 02 ca là nhóm lui bệnh lần 2 hoặc lần 3 sau điều trị hóa chất (*bảng 3.1*).

Các trường hợp phát hiện đột biến di truyền đặc hiệu đều có liên quan với nhóm lơ xê mi cấp dòng tủy, bao gồm đột biến AML1/ETO, FLT3-ITD, FLT3-TKD chiếm tổng cộng 07/20 bệnh nhân (*bảng 3.2*). Trong các đột biến này, nhóm đột biến FLT3-ITD có ý nghĩa tiên lượng xấu và thường có chỉ định can thiệp ghép càng sớm càng tốt ngay khi đủ điều kiện lui bệnh [125]. Những đột biến còn lại như AML1/ETO và FLT3-TKD có ý nghĩa tiên lượng tốt hoặc trung bình thì thường được ghép khi tái phát và đạt lui bệnh lần 2 [126]. 12/20 bệnh nhân có thời gian điều trị trung bình dưới 12 tháng trước khi ghép, 03/20 bệnh nhân điều trị kéo dài trên 24 tháng mới được ghép (*biểu đồ 3.1*). Bệnh nhân thường ở nhóm nguy cơ cao và cần phải đạt lui bệnh hoàn toàn mới có chỉ định ghép nên thời gian điều trị khá dài. Độ tuổi trung bình của nhóm ghép là 21,4 tuổi với 08/20 bệnh nhân dưới 18 tuổi, đặc biệt nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho có tuổi trung bình chỉ 15,2 tuổi, (*bảng 3.3*). Nguyên nhân là do phác đồ ghép từ máu dây rốn cho lơ xê mi cấp thuộc loại

phác đồ diệt tủy mạnh, nhóm nghiên cứu ưu tiên lựa chọn các bệnh nhân trẻ tuổi có tình trạng tốt để hạn chế ảnh hưởng liên quan đến biến chứng ghép, đồng thời bệnh nhân nhi cũng chiếm ưu thế trong nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho.

Cân nặng trung bình của nhóm bệnh nhân ghép là 47,2 ± 14,7 kg, trong đó nhiều bệnh nhân cân nặng lớn trên 60 kg vẫn tìm được máu dây rốn để ghép (*biểu đồ 3.2*). Giới tính của các bệnh nhân trong nghiên cứu khá cân đối, trong đó tỷ lệ nam/nữ là 1,0 (*bảng 3.4*), thể hiện vấn đề giới tính không ảnh hưởng trong lựa chọn và chỉ định ghép.

### 4.1.2. Đặc điểm đơn vị máu dây rốn lựa chọn để ghép

Đơn vị máu dây rốn đã lựa chọn để ghép cho các bệnh nhân được lựa chọn từ nguồn tế bào gốc máu dây rốn cộng đồng của Viện Huyết học-Truyền máu TW. Các đơn vị này đều hòa hợp tối thiểu 4/6 đối với các locus HLA-A, -B và -DRB1 theo tiêu chuẩn lựa chọn chung trên thế giới hiện nay [37]. Cụ thể, đơn vị hòa hợp 4/6 locus chiếm 10/20 ca, hòa hợp 5/6 và 6/6 đều chiếm tỷ lệ 05/20 (*bảng 3.5*). Điều này phản ánh đúng về khả năng tìm kiếm theo mức độ hòa hợp HLA của máu dây rốn, trong đó để tìm kiếm được các đơn vị ở mức độ hòa hợp HLA càng cao thì càng khó tìm hơn. Theo báo cáo về khả năng tìm kiếm máu dây rốn của Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học-Truyền máu TW (2019), khi tìm kiếm tế bào gốc cho bệnh nhân lơ xê mi trên 3844 mẫu máu dây rốn cộng đồng, khả năng tìm kiếm được mẫu hòa hợp 4/6 locus HLA lên tới 100%, nhưng mẫu hòa hợp 5/6 chỉ đạt 84,4% và mẫu hòa hợp 6/6 chỉ đạt 37,8% [127]. Các nghiên cứu trên thế giới đều chỉ ra rằng trong ghép tế bào gốc đồng loài nói chung và ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cho lơ xê mi nói riêng, mức độ hòa hợp HLA càng cao thì khả năng thành công càng lớn [89]. Tuy nhiên, vì khó có thể đạt mức hòa hợp 6/6 locus HLA cho tất cả các bệnh nhân nên những đơn vị máu dây rốn hòa hợp ở mức thấp hơn như 5/6 và 4/6 vẫn là lựa chọn chấp nhận được để đảm bảo khả năng ứng

dụng ghép. Liều tế bào CD34 và tế bào có nhân của các đơn vị máu dây rốn trung bình là 3,09 x $10^5$ tế bào CD34/kg và 5,34 x $10^7$ tế bào có nhân/kg (*biểu đồ 3.3, 3.4*) hoàn toàn đảm bảo đủ theo các tiêu chuẩn Quốc tế chỉ cần liều tế bào có nhân ≥ 2,0 x $10^7$/kg và tế bào CD34 ≥ 0,8 x $10^5$/kg [39]. Trong số các mẫu máu dây rốn đã sử dụng, liều tế bào có nhân dao động chủ yếu ở mức 3-7 x $10^7$ TBCN/kg còn liều tế bào CD34 dao động ở mức 1-4 x $10^5$ CD34/kg (*biểu đồ 3.3, 3.4*). Một số trường hợp đặc biệt, bệnh nhân có liều tế bào CD34 lên tới 9,64 x $10^5$ CD34/kg hoặc liều tế bào có nhân lên tới 15,1 x $10^7$ TBCN/kg, đều là mức rất cao so với yêu cầu chọn mẫu tế bào gốc phục vụ ghép. Nguyên nhân là do các trường hợp bệnh nhân này là trẻ em, cân nặng thấp, chọn lựa được những đơn vị tế bào gốc có số lượng tế bào lớn nên liều tế bào theo tính toán cũng cao. Điều này cho thấy các mẫu tế bào gốc của Ngân hàng máu dây rốn cộng đồng tại Viện Huyết học-Truyền máu TW đảm bảo cung cấp được các mẫu có số lượng tế bào rất dồi dào. Liều tế bào gốc của nhóm nghiên cứu cũng tương đương hoặc cao hơn so với một số báo cáo trên thế giới. Trong nghiên cứu của Konuma và cs (2017) khi ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cho 261 bệnh nhân người lớn, liều tế bào có nhân trung bình của các mẫu là 2,46 x $10^7$ TBCN/kg, liều tế bào CD34 là 0,91 x $10^5$ CD34/kg, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [128]. Liều tế bào có nhân của máu dây rốn trong nghiên cứu của Ruggeri và cs (2014) là 5,2 x $10^7$ TBCN/kg, còn chỉ số này trong nghiên cứu của Mark và cs (2014) là 3,2 x $10^7$ TBCN/kg [64],[129].

Trong số các đơn vị máu dây rốn được ghép có 10/20 trường hợp hòa hợp nhóm máu ABO, còn lại là các đơn vị bất đồng nhóm máu chủ yếu (07/20) và thứ yếu (03/20) (*bảng 3.6*). Việc bất đồng nhóm máu hệ ABO giữa người cho và người nhận có thể ảnh hưởng đến khả năng mọc ghép đã được đề cập đến, đặc biệt là dòng hồng cầu [130]. Theo Vaezi và cs (2017), bất đồng nhóm máu thứ yếu hệ ABO ảnh hưởng đến xác suất sống toàn bộ, nhu

cầu truyền khối hồng cầu nhiều hơn, và có một số trường hợp giảm sinh dòng hồng cầu trong bất đồng nhóm máu chủ yếu trong ghép tế bào gốc đồng loài từ các nguồn nói chung [38]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu của Kudek (2016) và Solves (2017) lại cho thấy điều này không ảnh hưởng đến hiệu quả ghép và nhu cầu truyền máu [131],[132]. Vì thế, việc nghiên cứu các thông số này lên hiệu quả ghép được đặt ra để đánh giá vai trò của bất đồng nhóm máu ABO trên quần thể bệnh nhân Việt Nam.

### 4.1.3. Phác đồ điều kiện hóa và dự phòng bệnh ghép chống chủ

Phác đồ điều kiện hóa áp dụng trong nghiên cứu bao gồm 3 nhóm thuốc có tính chất diệt tủy mạnh là busulfan, etoposide và fludarabin (*bảng 3.7*). Đây là phác đồ chỉ bao hàm các loại hóa chất có tính diệt tủy mạnh, không sử dụng tia xạ toàn thân. Phác đồ này đã được tác giả Lee và cs (2015) ứng dụng để ghép từ nguồn tế bào gốc máu dây rốn thành công cho nhóm bệnh nhân lơ xê mi cấp tại Hàn Quốc [84]. Trên thế giới, hầu hết các phác đồ ghép tế bào gốc từ máu dây rốn đều yêu cầu sử dụng tia xạ toàn thân (TBI-total body irradiation) [133]. Tuy nhiên, kỹ thuật này chưa được ứng dụng phổ biến trong ghép ở Việt Nam nên nhóm nghiên cứu lựa chọn một phác đồ chỉ phối hợp các hóa chất mà không sử dụng tia xạ [84]. Nói chung, đây là phác đồ tương đối phù hợp với điều kiện của Việt Nam trong thời điểm hiện tại.

Trong tổng số 20 trường hợp bệnh nhân, nhóm nghiên cứu còn sử dụng globulin kháng tế bào tuyến ức (ATG) cho 05 trường hợp bệnh nhân (*bảng 3.7*). Đây là một bước thử nghiệm lâm sàng để diệt tế bào lympho và giảm nguy cơ thải ghép. Theo Mattsson (2008), việc sử dụng ATG ở giai đoạn sớm trước khi truyền tế bào gốc sẽ có tác dụng diệt tế bào lympho T của bệnh nhân, vốn có vai trò rất quan trọng trong thải ghép [134]. Trong khi đó, nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn từ lâu đã được đánh giá là có nguy cơ thải ghép cao do liều tế bào thường thấp hơn so với những nguồn khác, thời gian mọc ghép chậm hơn và những biến chứng do mọc ghép chậm cùng tương ứng nhiều hơn

[135]. Vì vậy, nhóm nghiên cứu mạnh dạn đưa thêm một tác nhân chống thải ghép vào phác đồ điều kiện hóa để đánh giá tính khả thi và tăng hiệu quả ghép.

Chất ức chế calcineurin là thuốc điều trị cơ bản trong dự phòng bệnh ghép chống chủ và thải ghép trong ghép nói chung và ghép tế bào gốc nói riêng [136],[137]. Phác đồ dự phòng bệnh ghép chống chủ trong ghép tế bào gốc đồng loài thường bao gồm một loại thuốc ức chế calcineurin như cyclosporin A hoặc tacrolimus kết hợp với một nhóm ức chế miễn dịch dạng chống chuyển hóa kèm theo như mycophenolate mofetil (MMF) hoặc methotrexate (MTX) [137]. Trong nghiên cứu này, phác đồ chủ yếu sử dụng nhóm cyclosporin A kết hợp với MMF (17/20) (*bảng 3.8*) vì đây là phác đồ khuyến cáo theo nghiên cứu của tác giả Lee và cs (2015) [84]. Có 03 trường hợp thử nghiệm kết hợp tacrolimus+MMF do bệnh nhân không dung nạp với cyclosporin A (*bảng 3.8*). Trong quá trình áp dụng các phác đồ phối hợp, phác đồ cyclosporin A kết hợp với MMF cho thấy sự thuận tiện hơn cả vì sẵn có các loại cyclosporin A dạng tiêm truyền, dạng dung dịch uống và thuốc viên uống tại Việt Nam, qua đó có thể định lượng nồng độ thuốc và điều chỉnh liều thuốc dễ hơn. Trong khi đó nhóm tacrolimus chỉ có dạng thuốc viên và quá trình định lượng nồng độ thuốc không thuận tiện tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương. Theo báo cáo của Chhabra và cs (2019), việc sử dụng tacrolimus hay cyclosporin A kết hợp với những nhóm thuốc hỗ trợ như MMF không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với nguy cơ về bệnh ghép chống chủ trong ghép tế bào gốc đồng loài đều [138].

Vì vậy, trong ghép tế bào gốc đồng loài, có thể tiến hành linh hoạt các biện pháp phối hợp cho phù hợp với từng điều kiện sẵn có của thuốc, khả năng đáp ứng và dung nạp thuốc của bệnh nhân để lựa chọn phác đồ.

## 4.2. KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOÀI TỪ MÁU DÂY RỐN ĐIỀU TRỊ BỆNH LƠ XÊ MI

### 4.2.1. Kết quả hồi phục tế bào máu sau ghép

Tỷ lệ bệnh nhân hồi phục tế bào máu sau ghép là 13/20 (*bảng 3.9*), trong đó thời gian hồi phục bạch cầu hạt trung bình là 14,8 ± 3,7 ngày (*biểu đồ 3.5*). Trong số các bệnh nhân hồi phục bạch cầu hạt, không có bệnh nhân nào hồi phục quá 28 ngày, đa số đều hồi phục trong vòng 21 ngày (*biểu đồ 3.5*). Đối với tiểu cầu, thời gian hồi phục tiểu cầu trung bình là 45,8 ± 28,8 ngày, trong đó không có trường hợp nào hồi phục trước 21 ngày và có trường hợp thời gian hồi phục tiểu cầu rất dài tới 128 ngày (*biểu đồ 3.6*). Kết quả này cũng tương tự với một số nghiên cứu về ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài từ máu dây rốn điều trị các bệnh lý huyết học, trong đó thời gian hồi phục tiểu cầu cũng thường dài hơn so với thời gian hồi phục bạch cầu hạt trung tính (43,7 ngày và 22,1 ngày) và nói chung đều dài hơn so với ghép từ các nguồn tế bào gốc từ người trưởng thành [18],[71].

***Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ hồi phục tế bào máu của các nghiên cứu***

| **Tác giả (năm)** | **Đối tượng bệnh nhân và số lượng** | **Nguồn tế bào gốc** | **Hồi phục bạch cầu hạt** | **Hồi phục tiểu cầu** |
|---|---|---|---|---|
| Keating (2019) [4] | AML trẻ em n=317 | CHT, KHT, MDR. | 95% (tất cả)<br>MDR: 22 ngày<br>CHT: 17 ngày<br>KHT: 19 ngày | CHT: 95%, 28 ngày<br>MDR: 85%, 43 ngày |
| Yokohata (2017) [139] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=78 | MDR | 83% sau 42 ngày | Không có dữ liệu |
| Konuma (2017) [140] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=306<br>(74% lơ xê mi) | MDR | 92,5% sau 42 ngày | 85,1% |
| Lee (2015)[84] | ALL trẻ em n=44 | MDR | 100%, 10 ngày | 93,2% 15 ngày |

| Tác giả (năm) | Đối tượng bệnh nhân và số lượng | Nguồn tế bào gốc | Hồi phục bạch cầu hạt | Hồi phục tiểu cầu |
|---|---|---|---|---|
| Ruggeri (2014) [129] | AML, ALL n=1268 | MDR | 86%, 24 ngày | Không có dữ liệu |
| **Chúng tôi (2020)** | AML, ALL n=20 | MDR | 13/20 ca, 14,8 ngày | 13/20 ca 45,8 ngày |

*CHT*: Người hiến cùng huyết thống, *KHT*: Người hiến không cùng huyết thống, *MDR*: Máu dây rốn.

Nghiên cứu của Keating và cs (2019) khi so sánh các nguồn tế bào gốc cũng nhận thấy tỷ lệ mọc ghép hay hồi phục tế bào máu của nguồn máu dây rốn chỉ đạt 85% so với 95% của nguồn máu ngoại vi cùng huyết thống [4]. Tỷ lệ thải ghép trong nghiên cứu về ghép từ máu dây rốn của Ruggeri và cs (2014) là 12% [129].

Nguyên nhân chính của tỷ lệ hồi phục thấp này là do số lượng tế bào gốc trong máu dây rốn thường nhỏ hơn đáng kể so với số lượng tế bào gốc có trong máu ngoại vi huy động hoặc dịch tủy xương. Theo các khuyến cáo chung, liều tế bào CD34 yêu cầu ở máu dây rốn chỉ đòi hỏi 0,8 x $10^5$ tế bào/kg cân nặng, trong khi liều tế bào CD34 ở máu ngoại vi tối thiểu lên đến 2,0 x $10^6$ tế bào/kg cân nặng, tức là gấp 20 lần [37], [39]. Mặc dù máu dây rốn là một nguồn tế bào gốc với tiềm năng rất lớn nhưng thời gian mọc mảnh ghép chậm là một trong những rào cản lớn nhất cho các bệnh nhân muốn sử dụng nguồn này vì những nguy cơ do mọc ghép chậm đem lại, đặc biệt là nhiễm trùng [141]. Thời gian hồi phục của bạch cầu hạt trung tính có phần sớm hơn so với thời gian mọc ghép tiểu cầu là do trong quá trình điều trị đã sử dụng thêm các nhóm thuốc kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF). Đây là biện pháp ít được sử dụng trong các trường hợp ghép tế bào gốc từ người trưởng thành như máu ngoại vi huy động hoặc dịch tủy xương do e ngại nguy cơ bạch cầu mọc quá nhanh gây bệnh ghép chống chủ cấp [142]. Trong những trường hợp ghép từ nguồn người hiến trưởng thành, khi không sử dụng G-CSF thì thời gian mọc ghép của dòng bạch cầu hạt và tiểu cầu thường khá gần nhau [142].

Tóm lại, trong ghép tế bào gốc từ máu dây rốn, thời gian hồi phục bạch cầu hạt trung tính và tiểu cầu đều chậm hơn so với các nguồn khác, khiến thời gian bệnh nhân phơi nhiễm với các biến chứng như nhiễm trùng xuất huyết dài hơn. Do đó cần phải có sự chuẩn bị và dự phòng phù hợp để đảm bảo khả năng thành công tốt hơn.

### 4.2.2. Kết quả chuyển đổi tế bào người cho và người nhận sau ghép

Việc mọc ghép và chuyển đổi hoàn toàn mảnh ghép có lợi ích rất lớn đối với kết quả ghép nói chung. Trong số 10 bệnh nhân đã mọc ghép và chuyển đổi hoàn toàn trong vòng 1 tháng đầu, hầu hết các trường hợp đều sống ổn định đến nay (09/10 trường hợp) (*bảng 3.10*). Trong số này chỉ có 01 trường hợp xuất hiện tái phát và tử vong và đây cũng là ca tái phát duy nhất trong số tất cả các bệnh nhân nghiên cứu. Trong khi đó, với 04 ca có mảnh ghép hỗn hợp trong vòng 1 tháng đầu, chỉ có 01 ca chuyển đổi hoàn toàn trong vòng 6 tháng sau ghép, còn lại 03 ca đã tử vong liên quan đến biến chứng của quá trình ghép (*bảng 3.10*). Với 06 ca không mọc ghép trong vòng 01 tháng đầu, hầu hết đều tử vong trừ 01 ca duy nhất ghép lại thành công (*bảng 3.10*). Điều này cho thấy sự mọc ghép và chuyển đổi mảnh ghép sớm đóng vai trò rất quan trọng đối với tiên lượng của những bệnh nhân lơ xê mi cấp ghép tế bào gốc từ máu dây rốn. Khả năng mọc ghép và chuyển đổi mảnh ghép càng sớm thì kết quả lâu dài càng có lợi. Tại Tây Ban Nha, Moscardo và cs (2009) nhận thấy tỷ lệ chuyển đổi tế bào ở ngày thứ 14 có giá trị tiên lượng ghép rất hiệu quả cho những trường hợp bệnh ác tính ghép từ máu dây rốn không cùng huyết thống [143]. Theo đó vào ngày thứ 14, nếu tỷ lệ tế bào của người cho <65% thì khả năng thải ghép lên tới 67% trong khi tỷ lệ thải ghép chỉ là 2% nếu tỷ lệ chuyển đổi ≥ 65% [143]. Báo cáo của nhóm nghiên cứu tại Nagoya, Nhật Bản (2017) cũng nhận thấy tỷ lệ chuyển đổi tế bào T đạt >95% ở ngày 56 tiên lượng sẽ rất tốt, giúp giảm khả năng tái phát tại thời điểm 4

năm sau khi ghép tế bào gốc tử máu dây rốn cho nhóm ác tính (17% nếu chuyển hoàn toàn và 57% nếu hỗn hợp) [139].

Do tầm quan trọng của việc chuyển đổi mảnh ghép sớm nên việc xác định các yếu tố liên quan giúp cho mảnh ghép mọc và chuyển đổi sớm cũng như hạn chế thải ghép có ý nghĩa rất quan trọng.

### 4.2.3. Xác suất sống toàn bộ và xác suất sống không biến cố sau ghép

Xác suất sống toàn bộ bao gồm các trường hợp không tử vong do bất kỳ nguyên nhân gì, còn xác suất sống không biến cố bao gồm tất cả các trường hợp sống và không gặp phải bất kỳ biến cố như tử vong, thải ghép, tái phát. Sau 1 năm theo dõi, xác suất sống toàn bộ của nhóm 20 bệnh nhân lơ xê mi cấp ghép đồng loài từ máu dây rốn là 51,1%, thời gian sống ước tính chung của nhóm bệnh nhân là 7,36 tháng (*biểu đồ 3.7*) với 11/20 trường hợp bệnh nhân còn sống sau khi kết thúc nghiên cứu (*bảng 3.11*). Nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi hạn chế hơn so với một số nghiên cứu trên thế giới, tuy nhiên kết quả bước đầu cũng có một số điểm tương tự. Nghiên cứu của Yanada và cs (2019) trên 1355 trường hợp ghép tế bào gốc từ máu dây rốn tại Nhật Bản điều trị lơ xê mi cho xác suất sống toàn bộ sau 3 năm là 55,1% [39]. Trong báo cáo của Mark và cs (2014) tại Mỹ, xác suất sống toàn bộ sau 3 năm nhóm lơ xê mi cấp dòng tủy khi ghép tế bào gốc từ máu dây rốn là 44% [144]. Xác suất sống toàn bộ sau 2 năm của nhóm bệnh nhân bệnh máu ác tính trong nghiên cứu của Tanaka và cs (2015) là 35% [145]. Báo cáo tổng hợp của Rocha (2005) về kết quả ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cho bệnh ác tính ở Châu Âu cho thấy xác suất sống toàn bộ sau 3 năm nói chung là 47 ± 5% [146]. Báo cáo của Ruggeri và cs (2014) cũng thấy rằng xác suất sống toàn bộ của nhóm ghép từ máu dây rốn là 47% [129]. Mặc dù thời gian theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi hạn chế hơn so với các báo cáo nói trên, nhưng đa số các nghiên cứu về ghép từ máu dây rốn đều nhận thấy xác

suất sống toàn bộ và sống không biến cố sau thời gian 1 năm thay đổi không nhiều so với các giai đoạn về sau [129],[145],[146].

***Bảng 4.2. So sánh xác suất sống sau ghép của các nghiên cứu***

| **Tác giả (năm)** | **Đối tượng bệnh nhân và số lượng** | **Nguồn tế bào gốc** | **Sống toàn bộ** | **Sống không bệnh/biến cố** |
|---|---|---|---|---|
| Keating (2019) [4] | AML trẻ em n=317 | CHT, KHT, MDR. | Tất cả 63% | Tất cả 57%, như nhau giữa các nhóm |
| Chhabra (2019) [138] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=1564 | CHT, KHT, | – CHT: 2 năm 47-59%<br>– KHT: 2 năm 40-47% | CHT: 2 năm 41-50%<br>KHT: 2 năm 33-41% |
| Yanada (2019) [39] | AML người lớn n=1355 | MDR | 3 năm 55,1% | 3 năm, tỷ lệ tái phát 18,2% |
| Yokohata (2017) [139] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=78 | MDR | 2 năm 56% | Không thống kê |
| Konuma (2017) [140] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=306 (74% lơ xê mi) | MDR | 1 năm 78,4%<br>5 năm 59,7% | 1 năm 67,6%<br>5 năm 52,9%<br>Tái phát 5 năm 29,8% |
| Lee (2015)[84] | ALL trẻ em n=44 | MDR (10 ca)<br>CHT (10 ca)<br>KHT (24 ca) | 1 năm 86,2% | 1 năm<br>CHT 80,0%<br>KHT 83,1%<br>MDR 77,1% |
| Ruggeri (2014) [129] | AML, ALL n=1268 | MDR | 3 năm 47% | 3 năm 43% |
| **Chúng tôi (2020)** | AML, ALL n=20 | MDR | 1 năm 51,1% | 1 năm 44,4% |

*CHT*: Người hiến cùng huyết thống, *KHT*: Người hiến không cùng huyết thống, *MDR*: Máu dây rốn.

Như vậy, xét một cách tương đối, xác suất sống toàn bộ ước tính của nhóm bệnh nhân nghiên cứu có thể tương đương với các kết quả nghiên cứu trên thế giới. Tỷ lệ này nếu so với kết quả ghép từ nguồn tế bào gốc tạo máu

của người hiến cùng huyết thống hòa hợp hoàn toàn (vốn luôn được coi là nguồn lý tưởng nhất trong mọi trường hợp) thì hạn chế hơn.

Nghiên cứu của Eapen và cs (2006) cho thấy tỷ lệ tử vong do ghép của nhóm bệnh nhân lơ xê mi cấp ghép từ nguồn người hiến cùng huyết thống hòa hợp hoàn toàn chỉ là 6%, trong khi từ nguồn máu dây rốn lên tới 31% [147]. Nguồn tế bào gốc từ người hiến cùng huyết thống hòa hợp hoàn toàn vẫn là nguồn tế bào gốc tối ưu nhất nhưng chỉ đáp ứng được 30% số trường hợp cần ghép [148]. Do đó, những nguồn tế bào gốc thay thế như máu dây rốn và nguồn người hiến không cùng huyết thống hoặc người hiến nửa hòa hợp sẽ được lựa chọn tiếp theo khi bệnh nhân không tìm được nguồn từ người hiến cùng huyết thống. Baker và cs (2017) cho rằng các kết quả chung về xác suất sống toàn bộ và không bệnh của nhóm ghép từ máu dây rốn hoàn toàn tương đương với các nhóm từ những nguồn tế bào gốc thay thế khác như người hiến không cùng huyết thống và nửa hòa hợp [149].

Xác suất sống không biến cố trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu sau 1 năm theo dõi là 44,4% với thời gian sống ước tính là 6,2 tháng, tương đương với xác suất sống toàn bộ (*biểu đồ 3.8*). Lý do dẫn đến việc xác suất sống toàn bộ và không biến cố gần như nhau là bởi nguyên nhân tử vong của các bệnh nhân chủ yếu liên quan đến biến chứng của quá trình ghép như nhiễm trùng nặng, viêm phổi CMV hay xuất huyết não (8/9 ca tử vong), trong khi tử vong do bệnh tái phát chỉ gặp 1 ca (*bảng 3.11*). Đặc điểm nói trên cho thấy rằng kết quả ghép tế bào gốc tạo máu từ máu dây rốn phụ thuộc nhiều vào kết quả mọc ghép và điều trị hỗ trợ để bảo tồn mọc ghép ổn định, ít bị ảnh hưởng bởi nguy cơ tái phát. Nghiên cứu của Rocha và cs (2001) cho thấy xác suất sống toàn bộ và sống không bệnh khi ghép từ nguồn máu dây rốn cho lơ xê mi cấp khá tương đương nhau, lần lượt là 35% và 31% [150]. Theo Mark và cs (2014), tỷ lệ tái phát trong nhóm lơ xê mi cấp ghép từ máu dây rốn thường thấp hơn nhưng tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép lại cao hơn so với ghép từ các nguồn

khác [144]. Tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép trong nghiên cứu của Ruggeri và cs (2014) là 16%, còn xác suất sống không bệnh là 43%, khá gần với xác suất sống toàn bộ 47% [129]. Tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép với nguồn máu dây rốn trong nghiên cứu của Tanaka và cs (2015) là 38%, cao hơn so với 32% của nguồn tế bào gốc từ dịch tủy xương [145].

Theo kết quả nghiên cứu, nguyên nhân nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao hơn rõ rệt so với các nguyên nhân khác trong số các nguyên nhân gây tử vong (7/9) (*bảng 3.11*). Điều này hoàn toàn phù hợp với các đặc điểm diễn biến của quá trình ghép đã trình bày ở trên. Quá trình mọc ghép chậm cùng tính chất non trẻ về miễn dịch của tế bào gốc dẫn đến sức đề kháng của bệnh nhân ghép từ máu dây rốn thấp hơn và dễ nhiễm trùng hơn so với các nguồn khác [151],[152].

Nói chung, từ các kết quả trên có thể thấy rằng kết quả ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng tại Viện Huyết học-Truyền máu TW có kết quả bước đầu sau 1 năm theo dõi tương đương so với một số nghiên cứu về ghép máu dây rốn trên thế giới, mặc dù thời gian theo dõi còn chưa tương xứng vì khá ngắn. Đặc biệt, nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn có ưu điểm là tỷ lệ tử vong do tái phát thấp nhưng nhược điểm là tỷ lệ tử vong do nhiễm trùng cao hơn so với các nguồn khác.

### 4.2.4. Biến chứng do phác đồ điều kiện hóa và truyền tế bào gốc

Phác đồ điều kiện hóa sử dụng các hoạt chất diệt tế bào mạnh và liều cao nên hệ quả là các tổn thương gặp phải cũng rất rõ nét. Kết quả cho thấy 20/20 các bệnh nhân đều có triệu chứng nôn/buồn nôn, viêm loét niêm mạc miệng mức độ nặng, 17/20 có đau bụng/tiêu chảy (*bảng 3.12*) dẫn đến phải sử dụng dinh dưỡng bằng đường tĩnh mạch trong một thời gian khá dài. Theo Stiff (2001), ngoài vấn đề gây khó chịu, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, các tổn thương niêm mạc do phác đồ điều kiện hóa còn gây phá vỡ hàng rào bảo vệ đối với các tác nhân nhiễm khuẩn từ bên ngoài (thường là tụ cầu) và ở bên

trong (các nhóm vi khuẩn gram âm) [153]. Đây là một trong những yếu tố nguy cơ trực tiếp dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm khuẩn trong ghép tế bào gốc nói chung và ghép tế bào gốc từ máu dây rốn nói riêng. Tình trạng tổn thương niêm mạc mức độ nặng và phổ biến trong tình huống này là cơ sở quan trọng cho những khuyến cáo về việc chăm sóc tích cực, đặc biệt là những chăm sóc ở răng miệng, vệ sinh thân thể và chế độ dinh dưỡng thích hợp để vượt qua giai đoạn suy tủy sau ghép [154].

Khi truyền khối tế bào gốc tỷ lệ các biến chứng gặp phải khá thấp và mức độ thường nhẹ như tăng huyết áp (1 ca), tăng nhịp tim (1 ca), sẩn ngứa (1 ca) (*bảng 3.12*). Các triệu chứng phổ biến thường gặp trong ghép tế bào gốc từ các nguồn máu ngoại vi, dịch tủy xương bảo quản đông lạnh như sốt, đau đầu… đều không gặp. Theo nhiều nghiên cứu, các triệu chứng thường gặp khi ghép với nguồn tế bào gốc bảo quản đông lạnh phần lớn đến từ dung dịch bảo quản dimethyl sulfoxide (DMSO) [155],[156],[157]. Chất này được trộn với tỷ lệ 10% trong khối tế bào gốc để giúp bảo vệ màng tế bào khỏi sự tấn công của các tinh thể đá cũng như đảm bảo cân bằng áp lực thẩm thấu trong quá trình hạ nhiệt độ. Tuy nhiên, ở nhiệt độ phòng và nhiệt độ cơ thể, DMSO có thể gây ra các tác dụng bất lợi và thậm chí tử vong nếu liều quá cao. Đối với khối tế bào gốc từ máu dây rốn, những ảnh hưởng bất lợi này sẽ giảm thiểu vì thể tích máu dây rốn rất nhỏ (25ml) và tương ứng là thể tích dung dịch bảo quản cũng thấp. Báo cáo của Truong và cs (2016) tại Canada cũng cho thấy việc truyền khối tế bào gốc từ máu dây rốn không gây tác dụng phụ đáng kể đối với bệnh nhân [158]. Vì vậy, có thể nhấn mạnh việc truyền khối tế bào gốc đông lạnh từ máu dây rốn hầu như an toàn đối với các bệnh nhân ghép và cũng có thể coi là một ưu điểm của nguồn tế bào gốc này.

### 4.2.5. Đặc điểm biến chứng sau ghép

*4.2.5.1. Biến chứng nhiễm trùng*

Nhiễm trùng là biến chứng rất phổ biến trong quá trình ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn. Tỷ lệ nhiễm vi khuẩn sau ghép chiếm tỷ lệ rất cao với 18/20 ca (*biểu đồ 3.9*). Bệnh phẩm phân lập được tác nhân nhiễm khuẩn phổ biến nhất là máu với tỷ lệ 17/20, tiếp đó là dịch miệng họng/đờm (7/20), phân (6/20) (*biểu đồ 3.10*). Đa số bệnh nhân thường bị tấn công bởi nhiều tác nhân, nhiều loại vi sinh vật (*biểu đồ 3.11, 3.12*). Thành phần vi khuẩn rất đa dạng, phổ biến nhất là các nhóm vi khuẩn gram dương như *Staphylococcus* (4/20), *Clostridium* (5/20), gram âm như *Stenotrophomonas* (4/20), *Klebsiella* (4/20) (*biểu đồ 3.13*). Đối với nấm, tỷ lệ nhiễm là 4/20 trong đó loại nấm gặp phải chủ yếu là *Candida* (*biểu đồ 3.9, 3.13*). Tình trạng CMV tái hoạt động cũng chiếm tỷ lệ rất lớn lên tới 18/20 ca (*biểu đồ 3.9*). Một loại virus gây viêm bàng quang chảy máu là BK virus cũng tái hoạt động ở 6/20 ca (*biểu đồ 3.9*). Những đặc điểm trên cho thấy nhiễm trùng ảnh hưởng rất lớn đến hầu hết các trường hợp đã ghép. Nghiên cứu của Cahu và cs (2009) tại Pháp trên 31 bệnh nhân ghép tế bào gốc từ máu dây rốn điều trị bệnh máu ác tính cũng nhận thấy tình trạng nhiễm vi khuẩn, nấm, ký sinh trùng và CMV khá phổ biến [159]. Theo Parody và cs (2006), bệnh nhân ghép tế bào gốc từ máu dây rốn có nguy cơ nhiễm trùng nặng lên tới 85% còn nhóm bệnh nhân ghép từ nguồn máu ngoại vi hoặc dịch tủy xương chỉ gặp 65% [151]. Các tác giả khác trên thế giới cũng nhận thấy nhược điểm tương tự của nguồn tế bào gốc này [152]. Để làm rõ nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ nhiễm vi khuẩn/virus/ký sinh trùng cao ở các bệnh nhân ghép từ máu dây rốn, Montoro (2016) đưa ra một số giải thích như: liều tế bào thấp dẫn đến thời gian hồi phục bạch cầu hạt trung tính chậm và kéo dài khả năng phơi nhiễm với các tác nhân vi khuẩn/vi nấm, tế bào lympho T tự thân của bệnh nhân đã bị loại bỏ trong quá trình điều kiện hóa còn chức năng miễn dịch của tế bào lympho T trong máu dây rốn cũng rất nguyên

sơ dẫn đến giảm khả năng chống virus [152]. Trong khi đó, các nguồn khác có lợi thế từ liều tế bào cao, mọc ghép và hồi phục bạch cầu hạt trung tính nhanh hơn, khả năng miễn dịch thụ động từ tế bào T trong khối tế bào gốc cũng tốt hơn giúp hạn chế được nguy cơ nhiễm khuẩn/virus nặng [152]. Những chủng vi khuẩn thường gặp trong các báo cáo nói trên hoàn toàn tương tự như các chủng vi khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi như *Staphylococcus, Acinetobacter, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli* và *Stenotrophomonas* [152].

Các nội dung trên đều cho thấy biến chứng nhiễm trùng phổ biến chính là một thách thức rất lớn đối với việc ghép từ nguồn tế bào gốc máu dây rốn. Bệnh nhân không chỉ gặp 1 mà thường gặp nhiều tác nhân nhiễm trùng, phối hợp cả vi khuẩn, virus và vi nấm. Đây là cơ sở quan trọng để đề ra các giải pháp điều trị hỗ trợ sớm, mạnh mẽ từ ban đầu trong dự phòng bao gồm các kháng sinh phổ rộng, kháng sinh nhóm gram dương/âm, kháng sinh chống nấm, chống virus ngay giai đoạn bạch cầu giảm cũng như khi giai đoạn có biểu hiện nhiễm trùng. Bệnh phẩm để phân lập được tác nhân nhiễm trùng rất đa dạng như máu, miệng họng, phân và nước tiểu cho thấy cần chú trọng công tác chăm sóc và điều dưỡng để giảm nguy cơ nhiễm trùng cho bệnh nhân. Các bệnh nhân ghép nói chung và đặc biệt ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cần có chế độ chăm sóc, vệ sinh toàn diện như vệ sinh răng miệng, vệ sinh thân thể, đảm bảo vô trùng trong tiêm truyền, phòng ghép vô khuẩn… để hạn chế sự xâm nhập của vi khuẩn trong các giai đoạn nhạy cảm như bạch cầu hạt giảm, viêm loét đường tiêu hóa sau hóa chất.

*4.2.5.2. Đặc điểm bệnh ghép chống chủ sau ghép*

Ghép chống chủ là biến chứng luôn luôn được đề cập đến trong ghép tê bào gốc đồng loài. Tỷ lệ các trường hợp có bệnh ghép chống chủ cấp nói chung sau ghép là 08/20 ca. Mặc dù tỷ lệ gặp bệnh ghép chống chủ không thấp nhưng đa số các trường hợp chỉ là bệnh ghép chống chủ ở da giai đoạn

nhẹ (I, II) và chỉ có 2 trường hợp gặp bệnh ghép chống chủ giai đoạn III ở đường tiêu hóa kết hợp với da (*bảng 3.13*). Đối với bệnh ghép chống chủ mạn, tình huống cũng tương tự với 05/20 ca gặp ghép chống chủ ở da mức độ nhẹ và 01 ca mức độ nặng với tổn thương ở phổi và da (*bảng 3.14*).

***Bảng 4.3. So sánh tỷ lệ bệnh ghép chống chủ của các nghiên cứu***

| **Tác giả (năm)** | **Đối tượng** | **Nguồn TBG** | **Bệnh ghép chống chủ cấp** | **Bệnh ghép chống chủ mạn** |
|---|---|---|---|---|
| Keating (2019) [4] | AML trẻ em n=317 | CHT, KHT, MDR. | CHT: 24%, KHT: 43%, MDR: 52% | CHT: 56%, KHT: 71%, MDR: 51% |
| Chhabra (2019) [138] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=1564 | CHT, KHT, | – CHT:<br>+ Độ II-IV 21%-39%,<br>+ Độ III-IV 8-18%<br>– KHT:<br>+ Độ II-IV 32-53%,<br>+ Độ III-IV 13-21% | CHT: 34-49%<br>KHT: 36-50% |
| Yokohata (2017) [139] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=78 | MDR | Độ II-IV 26%<br>Độ III-IV 5% | 9% |
| Konuma (2017) [140] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=306 (74% lơ xê mi) | MDR | Độ II-IV 64,3%<br>Độ III-IV 12,2% | 1 năm, bệnh ở mức độ lan tỏa 27,4% |
| Lee (2015)[84] | ALL trẻ em n=44 | MDR, CHT, KHT | Độ II-IV 43,4% | 16,1% |
| **Chúng tôi (2020)** | AML, ALL n=20 | MDR | Độ I: 5/20<br>Độ II-IV: 3/20 | Nhẹ 5/20<br>Nặng 1/20 |

*CHT*: Người hiến cùng huyết thống, *KHT*: Người hiến không cùng huyết thống, *MDR*: Máu dây rốn.

Kết quả trên cho thấy khả năng gặp ghép chống chủ trong các trường hợp ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn khá phổ biến, tuy nhiên chủ

yếu gặp ở mức độ nhẹ. Các kết quả này tương tự như các báo cáo khác về ghép tế bào gốc từ máu dây rốn điều trị lơ xê mi trên thế giới. Kanda và cs (2013) tại Nhật Bản nhận thấy tỷ lệ gặp bệnh ghép chống chủ cấp ở nhóm bệnh máu ác tính ghép tế bào gốc từ máu dây rốn là 45%, tuy nhiên tỷ lệ ở mức độ nặng chỉ là 15% (giai đoạn III, IV) [160]. Trong một nghiên cứu tương tự của Cunha và cs (2014), tỷ lệ bệnh ghép chống chủ cấp chung là 32%, tỷ lệ mức độ nặng là 15%, còn tỷ lệ bệnh ghép chống chủ mạn chung là 24% trong đó tỷ lệ mức độ nặng là 18% [161]. Nếu so với các nguồn tế bào gốc khác, nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cho tỷ lệ bệnh ghép chống chủ thấp hơn rõ rệt. Nghiên cứu của Atsuta và cs (2012) thấy rằng nhóm bệnh nhân ghép từ máu dây rốn cho tỷ lệ bệnh ghép chống chủ cấp thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nguồn dịch tủy xương, đặc biệt là tỷ lệ bệnh ghép chống chủ mức độ nặng (9% và 19%), tỷ lệ gặp bệnh ghép chống chủ mạn mức độ nặng cũng ít hơn (17% so với 30%) [162].

Kết quả nghiên cứu cũng nhận thấy giữa hai nhóm bệnh ghép chống chủ cấp và mạn không có sự liên hệ rõ ràng. Có 04 trường hợp không có bệnh ghép chống chủ cấp và mạn, đồng thời có 3 trường hợp có đồng thời cả 2 tình trạng. Trong khi đó, có 02 bệnh nhân không có bệnh ghép chống chủ cấp nhưng lại xuất hiện bệnh ghép chống chủ mạn sau đó và 01 ca ở chiều ngược lại (*bảng 3.15*). Mối liên quan giữa 2 tình trạng này trong ghép tế bào gốc đồng loài cũng đã được một số nghiên cứu trên thế giới tìm hiểu nhưng chưa có sự thống nhất. Theo báo cáo của Trung tâm nghiên cứu Ghép Máu và Tủy xương quốc tế (Center for International Blood and Marrow Transplant Research-CIBMTR) (2011), tiền sử có bệnh ghép chống chủ cấp là một trong các yếu tố tiên lượng nguy cơ đối với bệnh ghép chống chủ mạn bên cạnh một số chỉ số về tuổi, thời gian ghép, đối tượng ghép… [163]. Tuy nhiên theo nghiên cứu của Arora và cs (2013) tại Viện Sức khỏe quốc gia Mỹ, sự có mặt bệnh ghép chống chủ cấp từ trước không ảnh hưởng đến mức độ nặng nhẹ của

bệnh ghép chống chủ mạn ở giai đoạn sau [164]. Về mặt cơ chế bệnh sinh, hai nhóm tình trạng này quả thực cũng có sự khác biệt. Bệnh ghép chống chủ cấp thường diễn ra trong 100 ngày đầu và cơ quan tổn thương chủ yếu là da, gan và đường tiêu hóa [165]. Cơ chế bệnh sinh của bệnh ghép chống chủ cấp chủ yếu là tổn thương tổ chức do trung gian tế bào lympho T [165],[166]. Quá trình này có sự liên quan nhiều đến tổn thương do điều kiện hóa, xâm nhập các vi khuẩn sinh lipo-polysaccharide dẫn đến hoạt hóa tế bào T từ người hiến [165]. Trong khi đó, bệnh ghép chống chủ mạn tính lại thường xảy ra sau giai đoạn 100 ngày với vị trí tổn thương rất đa dạng từ da, gan, đường tiêu hóa, sinh dục, phổi, mắt, cơ xương khớp… [166]. Cơ chế bệnh sinh của bệnh ghép chống chủ rất phức tạp với sự tham gia của tế bào T, tế bào B và các thành phần khác của hệ miễn dịch từ tế bào người hiến cùng những tương tác giống như một tình trạng tự miễn [166]. Các tương tác này dẫn đến sự suy giảm tế bào T điều hòa và tăng cường quá trình viêm và xơ hóa dẫn đến các tổn thương tương ứng với các cơ quan [166]. Có thể vì cơ chế bệnh sinh khác biệt nên sự liên quan cụ thể giữa hai tình trạng bệnh ghép chống chủ này chưa hoàn toàn rõ ràng và cần phải có thêm các nghiên cứu chuyên sâu hơn để làm rõ điều này.

Tóm lại, bệnh ghép chống chủ trong ghép tế bào gốc từ máu dây rốn chủ yếu gặp ở mức độ nhẹ và đây là một lợi thế của nguồn tế bào gốc này so với các nguồn tế bào gốc từ người hiến trưởng thành. Cỡ mẫu trong nghiên cứu nhỏ và tần suất gặp bệnh ghép chống chủ cấp và mạn trong nhóm nghiên cứu chưa đủ để làm rõ mối liên quan giữa hai tình trạng này.

## 4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOÀI TỪ MÁU DÂY RỐN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ

### 4.3.1. Mức độ hòa hợp HLA và kết quả ghép

Hòa hợp HLA là tiêu chuẩn đầu tiên và quan trọng nhất để lựa chọn nguồn tế bào gốc cho bệnh nhân. Nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn chỉ cần

hòa hợp tối thiểu 4/6 locus HLA-A, -B và -DRB1 là đạt yêu cầu để sử dụng. Tuy nhiên, mức độ hòa hợp càng cao thì hiệu quả ghép sẽ tương ứng càng tốt hơn. Nghiên cứu này cho thấy xác suất sống toàn bộ của nhóm bệnh nhân có mức độ hòa hợp 5/6 hoặc 6/6 locus HLA lên tới 60%, trong khi tỷ lệ này ở nhóm hòa hợp 4/6 locus HLA chỉ là 40% (*biểu đồ 3.14*). Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05), có thể do cỡ mẫu còn nhỏ. Tuy nhiên, kết quả bước đầu này cũng ủng hộ quan điểm lựa chọn mẫu tế bào gốc phải ưu tiên mức độ hòa hợp về HLA càng cao càng tốt. Nghiên cứu của Yanada và cs (2019) thấy rằng mức độ hòa hợp HLA giữa bệnh nhân và máu dây rốn càng cao thì được tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép càng giảm [39].

Về mối liên quan với khả năng hồi phục tế bào máu và bệnh ghép chống chủ, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy ở những bệnh nhân có mức độ hòa hợp HLA không ảnh hưởng đến các vấn đề trên (*bảng 3.16*). Vai trò của sự hòa hợp HLA với sự phục hồi tế bào máu cũng được nhiều tác giả quan tâm. Nghiên cứu của Stevens và cs (2011) thấy rằng trong ghép từ máu dây rốn, mức độ hòa hợp HLA càng cao thì khả năng mọc ghép càng tốt [167]. Sobol và cs (2015) khi nghiên cứu trên các trường hợp ghép từ máu dây rốn cho bệnh ác tính cũng cho rằng những trường hợp hòa hợp 5/6 và 6/6 thì khả năng mọc ghép cao gấp 1,6 và 2,7 lần so với hòa hợp 4/6 locus HLA [168]. Theo Furst và cs (2019), để đánh giá chính xác vai trò của HLA với khả năng mọc ghép và phục hồi tế bào máu, không nên đánh giá chỉ đơn thuần vào số lượng alen HLA hòa hợp mà còn phải dựa vào chiều tương tác [169]. Theo đó, nếu hòa hợp chỉ ở mức 4/6 hoặc 5/6 alen HLA nhưng các alen bất đồng của máu dây rốn ở dạng đồng hợp tử, không xung đột với alen HLA của bệnh nhân thì cũng vẫn đảm bảo khả năng mọc ghép như hòa hợp 6/6 [169]. Điều này cho thấy sự ảnh hưởng của hòa hợp HLA liên quan nhiều đến vấn đề mọc ghép. Những trường hợp hòa hợp HLA càng nhiều, cơ thể bệnh nhân càng dung nạp với tế bào gốc máu dây rốn thì nguy cơ tương tác và đào thải mảnh ghép càng giảm, khả năng mọc ghép tương ứng cũng nhanh hơn và do đó hạn chế được

những tổn thương do chậm hồi phục tế bào máu mang lại như nhiễm trùng nặng. Bên cạnh đó, các báo cáo trên thế giới đều nhấn mạnh sự hòa hợp HLA cũng làm giảm nguy cơ của bệnh ghép chống chủ cấp, là một trong những biến chứng hàng đầu dẫn đến tử vong không do tái phát trong ghép tế bào gốc đồng loài [170].

Sự liên quan giữa hòa hợp HLA và mọc ghép trong nghiên cứu của chúng tôi chưa rõ ràng có thể do cỡ mẫu còn nhỏ, chưa đủ để làm các phân tích chuyên sâu về chiều tương tác giữa bệnh nhân và máu dây rốn. Tuy nhiên, các kết quả sơ bộ cũng nhận thấy những trường hợp có mức độ hòa hợp HLA càng cao thì kết quả ghép càng tốt. Do đó, đây là một tiêu chuẩn không thể thiếu được trong quá trình lựa chọn các đơn vị máu dây rốn để ứng dụng ghép.

### 4.3.2. Liều tế bào gốc và kết quả ghép

Thông thường khi lựa chọn tế bào gốc, những đơn vị có liều tế bào gốc càng cao thì sẽ được hướng đến nhiều hơn vì có thể giúp mọc ghép tốt hơn và do đó mong đợi kết quả cuối cùng tốt hơn. Tuy nhiên, khi so sánh liều tế bào gốc trung bình giữa 2 nhóm còn sống và tử vong sau ghép, kết quả thể hiện liều tế bào CD34 và liều tế bào có nhân của 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (*bảng 3.17*). Điều này cho thấy kết quả ghép có thể không chỉ chịu ảnh hưởng liều tế bào gốc mà còn liên quan tới nhiều yếu tố khác. Tuy nhiên, liều tế bào gốc cũng đóng góp một phần vào kết quả ghép ở khía cạnh mọc ghép. Khi so sánh giữa 2 nhóm bệnh nhân có và không hồi phục tế bào máu, nhóm bệnh nhân có hồi phục tế bào máu đều có liều tế bào có nhân và liều tế bào CD34 cao hơn, trong đó sự chênh lệch về liều tế bào CD34 giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê (*bảng 3.18*).

Các kết quả nghiên cứu trên thế giới đều cho rằng liều tế bào có vai trò rất quan trọng đối với khả năng mọc ghép và tốc độ mọc mảnh ghép khi ghép bằng máu dây rốn. Nghiên cứu của Ruggeri (2014) chỉ ra những bệnh nhân có liều tế bào có nhân càng cao thì thời gian mọc mảnh ghép bạch cầu trung tính càng nhanh [129]. Sobol và cs (2015) nhận thấy cả liều tế bào có nhân cũng

như liều CD34 có giá trị tiên lượng độc lập với khả năng mọc ghép của bạch cầu hạt cũng như tiểu cầu sau ghép máu dây rốn, trong đó các đơn vị có liều tế bào có nhân ≥ 2,5 x $10^7$ tế bào/kg, CD34 ≥ 1,5 x $10^5$ CD34/kg tiên lượng khả năng mọc ghép và kết quả ghép tốt hơn [168]. Kurtzberg và cs (2008) cũng nhận thấy liều tế bào có nhân của đơn vị máu dây rốn ≥ 2,5 x $10^7$ tế bào/kg giúp đảm bảo xác suất sống toàn bộ tốt hơn [171].

Sự liên quan này có thể lý giải được vì đối với ghép từ máu dây rốn, thời gian mọc ghép vốn dài hơn các nguồn khác nên thời gian mọc ghép càng nhanh thì khả năng thoát khỏi giai đoạn nhiễm trùng càng lớn, các tổn thương cơ quan do nhiễm trùng cũng sẽ có xu hướng giảm dẫn tới xác suất sống tốt hơn. Theo Ruggeri và cs (2014), những bệnh nhân mọc ghép chậm sau 42 ngày thì xác suất sống toàn bộ có xu hướng thấp hơn so với nhóm mọc ghép trước 42 ngày (44% so với 51%) [129]. Do đó, trong việc lựa chọn nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cho ghép, bên cạnh mức độ hòa hợp HLA, thứ tự ưu tiên tiếp theo chính là lựa chọn đơn vị tế bào gốc với liều tế bào cao nhất có thể. Tuy nhiên, với những trường hợp bệnh nhân có cân nặng lớn thì việc chọn lựa được đơn vị tế bào gốc đơn lẻ vừa đủ liều và vừa hòa hợp HLA ở mức độ cao tương đối khó khăn. Các nghiên cứu trên thế giới đã tìm cách khắc phục vấn đề này như ghép kết hợp nguồn nửa hòa hợp hoặc ghép từ 2 đơn vị máu dây rốn cùng lúc để làm tăng khả năng mọc ghép [20]. Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân đều được sử dụng 01 đơn vị máu dây rốn duy nhất chứ chưa cần dùng đến 02 đơn vị cùng một lúc. Cơ sở của vấn đề này là do các đơn vị máu dây rốn trong Ngân hàng Tế bào gốc của Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương khá dồi dào và liều chọn lọc cao nên đủ để sử dụng cho các bệnh nhân người lớn. Theo báo cáo của tác giả Trần Ngọc Quế và cs (2017), những đơn vị máu dây rốn của Ngân hàng Tế bào gốc của Viện có thể ứng dụng ghép cho bệnh nhân trung bình 60 kg [172]. Trong khi đó, các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có cân nặng trung bình chỉ 47,2 kg và nhiều

bệnh nhân thuộc nhóm trẻ em với cân nặng thấp nên dễ tìm được đơn vị máu dây rốn có liều tế bào gốc dồi dào (*biểu đồ 3.2*).

Tóm lại, liều tế bào gốc là một yếu tố rất quan trọng ảnh hưởng đến kết quả ghép, đặc biệt là ghép từ máu dây rốn. Do đó, bên cạnh yếu tố hòa hợp HLA, cần ưu tiên lựa chọn các mẫu tế bào gốc có liều tế bào cao để giúp mọc ghép tốt hơn và giảm tỷ lệ tử vong.

### 4.3.3. Thời điểm lui bệnh và kết quả ghép

Việc lựa chọn thời điểm ghép cho nhóm ác tính cũng rất quan trọng trong ghép tế bào gốc nói chung, đặc biệt là ghép tế bào gốc từ máu dây rốn. Điều này liên quan đến thời điểm lui bệnh của các bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân ghép ngay ở thời điểm lui bệnh lần 1 thì xác suất sống toàn bộ sau ghép là 64,3%, trong khi tỷ lệ này chỉ là 25,0% ở nhóm lui bệnh lần 2 hoặc cao hơn (*biểu đồ 3.15*). Tỷ lệ hồi phục tế bào máu ở những bệnh nhân lui bệnh lần đầu cũng có xu hướng cao hơn so với nhóm lui bệnh từ lần 2 trở đi (*bảng 3.19*). Mặc dù sự chênh lệch khá cao nhưng các so sánh này đều chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nguyên nhân có thể do cỡ mẫu còn thấp và thời gian nghiên cứu ngắn nhưng bước đầu đã cho thấy có sự ảnh hưởng nhất định của thời điểm lui bệnh với kết quả ghép, trong đó ghép càng gần thời điểm lui bệnh đầu thì kết quả có xu hướng càng tốt.

Kết quả nghiên cứu tử các nhóm tác giả khác trên những quần thể bệnh nhân tương tự cũng chỉ ra kết luận này. Nghiên cứu của Ruggeri (2014) nhận thấy những trường hợp lui bệnh lần 2 trở đi thì tăng nguy cơ tái phát, tăng tỷ lệ tử vong trong ghép và giảm thời gian sống không bệnh [129]. Sobol và cs (2015) chỉ ra rằng những bệnh nhân có tiền sử điều trị và lui bệnh nhiều đợt trước ghép, đặc biệt là có tiền sử ghép tế bào gốc trong quá khứ thì ảnh hưởng xấu đến khả năng mọc ghép cũng như tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép [168]. Kết quả nghiên cứu của Verneris và cs (2009) cho thấy tỷ lệ tái phát của nhóm lui bệnh lần 3 trước ghép lên tới 39% sau 5 năm, trong khi đó tỷ lệ này

là 21% ở nhóm lui bệnh lần 1 hoặc 2 khi ghép từ máu dây rốn [173]. Nguyên nhân của vấn đề này có thể giải thích do càng điều trị nhiều đợt thì bệnh nhân sẽ càng có nhiều nguy cơ tiên lượng xấu hơn. Những nguy cơ này đến từ khả năng ác tính cao hơn và dễ tái phát hơn của tế bào ung thư. Mặt khác, bệnh nhân đã trải qua nhiều đợt hóa trị dẫn đến những tổn thương cho cơ thể nhiều hơn, đặc biệt là chức năng gan, thận và khả năng hỗ trợ mọc ghép của môi trường đệm tủy xương.

Chính vì vậy, kết quả nghiên cứu bước đầu khẳng định những bệnh nhân thuộc nhóm ác tính nên có chỉ định tìm kiếm nguồn tế bào gốc và ghép tế bào gốc ngay khi đạt lui bệnh lần đầu để có được kết quả tốt nhất sau ghép.

### 4.3.4. Tình trạng mang đột biến gen đặc hiệu và kết quả ghép

Tình trạng đột biến gen gây bệnh là một trong các yếu tố tiên lượng hàng đầu đối với lơ xê mi cấp, do đó bên cạnh mức độ lui bệnh sau ghép thì tình trạng mang gen cũng ảnh hưởng đáng kể với kết quả ghép [174]. Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra rất rõ ràng nhóm bệnh nhân có đột biến gen thì xác suất sống toàn bộ thấp hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân không tìm thấy đột biến gen (28,6% và 63,5%, $p < 0,05$) (*biểu đồ 3.16*). Khi phân tích sâu hơn, kết quả cho thấy các bệnh nhân không phát hiện đột biến gen thì tỷ lệ hồi phục tế bào máu đều có xu hướng tốt hơn so với những bệnh nhân có đột biến, dù sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (*bảng 3.20*). Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho kết quả tương tự. Sobol và cs (2015) cho rằng những bệnh nhân thuộc nhóm bệnh nguy cơ cao với các gen tiên lượng xấu thì xác suất sống toàn bộ và sống không bệnh thấp hơn so với những trường hợp nhóm nguy cơ thấp [168]. Yếu tố này cũng góp phần ảnh hưởng xấu đến khả năng mọc ghép [168].

Các đột biến phát hiện trong nghiên cứu đa phần là FLT3-ITD, FLT3-TKD, AML1/ETO (*bảng 3.2*). Theo khuyến cáo chung trên thế giới, những trường hợp có đột biến liên quan đến FLT3-ITD đơn độc hoặc phối hợp với NPM1 đều cho tiên lượng xấu với điều trị và thường chỉ định ghép tế bào gốc

đồng loài sớm sau khi đạt lui bệnh [174]. Các kết quả về ghép cho nhóm này cho thấy có hiệu quả khá tốt hoặc gần tương đương so với nhóm không mang đột biến. Nghiên cứu của Eckfeldt và cs (2016) cho thấy bệnh nhân có và không có đột biến FLT3-ITD khi ghép từ máu dây rốn có kết quả tương đồng về xác suất sống toàn bộ và không bệnh [175]. Trong khi đó Abhinav và cs (2016) nghiên cứu trên ghép tế bào gốc đồng loài từ các nguồn nói chung nhận thấy tỷ lệ tái phát sau 3 năm cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có đột biến FLT3, đồng thời các nguy cơ khác về xác suất sống toàn bộ và không bệnh cũng có xu hướng cao hơn [176].

AML1/ETO là đột biến có giá trị tiên lượng tốt và thường đáp ứng tốt với điều trị hóa chất thông thường. Chỉ định ghép đặt ra chủ yếu với các đối tượng bệnh nhân tái phát hoặc dai dẳng sau điều trị hóa chất [126]. Kết quả ghép của nhóm bệnh nhân có AML1/ETO tái phát, dai dẳng trong nghiên cứu của Guo (2018) cho xác suất sống không bệnh 2 năm lên tới 66,7% [177]. Tuy nhiên trong ghép tế bào gốc, một số trường hợp mang đột biến này có thể gặp những ảnh hưởng bất lợi. Shiozaki và cs (2013) khi phân tích các báo cáo ca bệnh tái phát sau ghép đồng loài nhận thấy có tình trạng tế bào từ người hiến chuyển dạng lơ xê mi tương tự như tế bào ác tính ban đầu của bệnh nhân [178]. Trong các báo cáo này, nhiều trường hợp chuyển dạng với gen AML1/ETO dù đây là một loại đột biến tiên lượng tốt [179]. Điều này cũng xuất hiện ở báo cáo của Macias và cs (2013) về một số ca mang gen NPM1 đơn độc trên bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho sau ghép tế bào gốc từ máu dây rốn, mặc dù đây cũng là một gen tiên lượng tốt [180]. Theo Chonabayashi (2012), những trường hợp có tế bào gốc chuyển thành tế bào lơ xê mi sau ghép thì ghép lần 2 cũng là một biện pháp hiệu quả để giải quyết [181].

Với các phân tích như trên, có thể thấy các trường hợp mang đột biến gen đặc hiệu đều mang những nguy cơ nhất định đối với kết quả ghép. Do đó, cần bám sát và lưu ý đặc biệt hơn đối với các trường hợp này để có được

những can thiệp sớm và cần thiết khi có bất thường. Các phân tích về tế bào gốc của người hiến mang đột biến sau ghép mặc dù chưa có điều kiện thực hiện nhưng cũng là một hướng cần thiết để tìm hiểu tác dụng bất lợi nói chung của những đột biến này lên kết quả sau ghép.

### 4.3.5. Bệnh ghép chống chủ và kết quả ghép

Bệnh ghép chống chủ là một biến chứng thường gặp trong ghép tế bào gốc đồng loài với mọi đối tượng và mọi nguồn tế bào gốc, do đó ảnh hưởng của nó lên kết quả ghép rất đáng quan tâm. Theo kết quả nghiên cứu ban đầu, xác suất sống toàn bộ của những trường hợp có và không có bệnh ghép chống chủ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (*biểu đồ 3.17*). Thậm chí, nếu quan sát kỹ hơn trên biểu đồ Kaplan-Meier, xác suất sống toàn bộ của nhóm bệnh nhân có bệnh ghép chống chủ cấp luôn ở mức cao hơn so với xác suất sống toàn bộ của nhóm bệnh nhân không có bệnh ghép chống chủ (*biểu đồ 3.20*). Trên thực tế, phân tích này bị nhiễu bởi nhóm bệnh nhân tử vong do không mọc mảnh ghép và tất nhiên sẽ không thể có bệnh ghép chống chủ. Vì vậy, khi loại trừ những trường hợp chưa mọc ghép thì nhóm bệnh nhân không có bệnh ghép chống chủ cấp lại có xác suất sống toàn bộ cao hơn nhóm có bệnh ghép chống chủ cấp (100% so với 45,7%) mặc dù sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (*biểu đồ 3.18)*. Kết quả này cho thấy bệnh ghép chống chủ cấp là yếu tố nguy cơ có xu hướng làm ảnh hưởng xấu đến kết quả ghép. Điều này cũng được thể hiện rõ ở hầu hết các nghiên cứu trên thế giới về ghép tế bào gốc từ máu dây rốn. Nghiên cứu của Keating và cs (2019) cho thấy tỷ lệ tử vong do bệnh ghép chống chủ có thể lên đến 13% [4]. Báo cáo của Rosenberg và cs (2015) với 1800 trường hợp ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài thấy rằng bệnh ghép chống chủ nói chung, đặc biệt bệnh ghép chống chủ mạn dai dẳng làm tăng nhu cầu điều trị y tế, giảm khả năng lao động và suy giảm chất lượng cuộc sống [182]. Một nghiên cứu của Bitan và cs (2017) trên 2000 trường hợp bệnh nhân lơ xê mi cấp ghép đồng loài cho

thấy nguy cơ tử vong tăng gấp 1,7-2,34 lần khi có bệnh ghép chống chủ [183]. Theo Chen và cs (2017), khi ghép tế bào gốc với một hay 2 đơn vị máu dây rốn để điều trị lơ xê mi cấp, bệnh ghép chống chủ cấp mức độ II-IV đều làm tăng nguy cơ tử vong không do tái phát gấp 2-3 lần [184].

Mặc dù vậy, việc có mặt bệnh ghép chống chủ cấp ở mức độ vừa phải đôi khi lại có lợi vì có thể là yếu tố bảo vệ chống tái phát. Theo Chen (2017), những bệnh nhân có bệnh ghép chống chủ cấp giai đoạn II-IV thì nguy cơ tái phát giảm có ý nghĩa thống kê [184]. Điều này hoàn toàn dễ hiểu vì bệnh ghép chống chủ có thể tạo điều kiện cho một hiệu ứng rất quan trọng, đó là hiệu ứng mảnh ghép chống tế bào ung thư. Tuy nhiên, cần lưu ý bệnh ghép chống chủ mức độ nặng thì hiệu quả sẽ không như mong muốn mà thậm chí còn có hại vì làm tăng tỷ lệ tử vong không tái phát. Điều này đã thể hiện trong nghiên cứu của Chen và cs (2017) khi những bệnh nhân có bệnh ghép chống chủ cấp giai đoạn II thì có xác suất sống toàn bộ và sống không bệnh tốt hơn, tử vong không tái phát thấp hơn so với bệnh nhân có bệnh ghép chống chủ cấp giai đoạn III-IV [184]. Đối với những bệnh nhân ghép từ máu dây rốn trong nghiên cứu, mặc dù tỷ lệ bệnh ghép chống chủ cũng phổ biến nhưng đa phần là những trường hợp mức độ nhẹ (*bảng 3.13, 3.14*). Theo Keating và cs (2019), nhóm lơ xê mi cấp ghép đồng loài từ người hiến cùng huyết thống hòa hợp HLA hoàn toàn có tỷ lệ bệnh ghép chống chủ thấp nhất (24%), còn đối với các nguồn thay thế thì tỷ lệ gặp ở nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn thấp hơn so với các nguồn khác, đặc biệt là những trường hợp có bệnh ghép chống chủ nặng [4]. Deviller (2014) cũng thấy rằng nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cho tỷ lệ bệnh ghép chống chủ mạn chung là 25%, nặng là 6% trong khi nguồn từ người hiến trưởng thành cho tỷ lệ mạn nói chung tới 35% và nặng là 20% [185]. Sobol (2015) thấy rằng ghép tế bào gốc từ máu dây rốn mặc dù tỷ lệ bệnh ghép chống chủ cấp và mạn nói chung là 39-40% nhưng mức độ nặng chỉ gặp 5% [168]. Điều này có thể là do tế bào miễn dịch trong máu dây rốn

còn khá nguyên sơ và chưa có tính sinh miễn dịch mạnh như các nguồn tế bào gốc từ người hiến trưởng thành.

Mặc dù có thể đem lại hiệu ứng mảnh ghép chống tế bào ung thư nhưng nếu diễn biến nặng thì bệnh ghép chống chủ cấp hay mạn đều được coi là yếu tố ảnh hưởng xấu đến kết quả ghép, do đó việc hạn chế khả năng xuất hiện tình trạng này ở mức nặng trong ghép là một trong những mục tiêu quan trọng. Theo Gluckman và cs (2009), các yếu tố này có thể tác động trước, trong và sau ghép như việc lựa chọn nguồn và liều tế bào gốc, phác đồ điều kiện hóa và phác đồ ức chế miễn dịch dự phòng bệnh ghép chống chủ [186]. Đối với liều tế bào gốc, nhóm nghiên cứu nhận thấy liều tế bào CD34 trung bình của những bệnh nhân có bệnh ghép chống chủ cấp cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không có bệnh ghép chống chủ cấp (*bảng 3.21*). Sự khác biệt này cũng vẫn thể hiện rõ khi đã loại trừ những bệnh nhân không mọc ghép (*bảng 3.22*). Đối với liều tế bào có nhân, các phân tích trên những nhóm đối tượng trên chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng *3.21, 3.22*). Điều này hoàn toàn tương tự với kết quả nghiên cứu của Konuma và cs (2017) [140]. Theo đó, liều CD34 cao dù giúp làm tăng khả năng mọc ghép nhưng cũng làm tăng nguy cơ đối với bệnh ghép chống chủ mạn tiến triển, trong khi liều tế bào có nhân không ảnh hưởng [140]. Nghiên cứu của Yanada và cs (2019) chưa thấy có sự khác biệt về liều tế bào gốc đối với sự xuất hiện bệnh ghép chống chủ trên nhóm bệnh nhân lơ xê mi cấp ghép từ máu dây rốn [39]. Chen và cs (2017) cho rằng yếu tố về liều tế bào có nhân không ảnh hưởng đến khả năng mắc bệnh ghép chống chủ [184]. Sự liên quan này hoàn toàn dễ hiểu vì tế bào CD34 càng nhiều thì tốc độ mọc ghép nhanh hơn và số lượng tế bào miễn dịch phát triển cũng mạnh hơn tương ứng, dẫn đến khả năng xuất hiện bệnh ghép chống chủ. Điều này thể hiện không phải cứ lựa chọn đơn vị tế bào gốc có liều CD34 càng cao là tối ưu. Mặc dù liều tế bào cao có thể cải thiện khả năng mọc ghép và giảm các tai biến do nhiễm

trùng nhưng khi lựa chọn cũng phải cân nhắc đến các khía cạnh bất lợi như khả năng xuất hiện bệnh ghép chống chủ. Nhiều nghiên cứu về ghép máu dây rốn trên thế giới chủ yếu nhấn mạnh tiêu chuẩn chính về liều tế bào có nhân còn tiêu chuẩn về liều tế bào CD34 thường rất đa dạng, thậm chí rất thấp đến mức 0,2 x$10^5$ CD34/kg vẫn có thể sử dụng để ghép [4].

Nói chung, khi chọn lựa các đơn vị tế bào gốc từ máu dây rốn dành cho ghép, cần cân nhắc những đơn vị có liều tế bào vừa phải, phù hợp, không cần thiết phải dùng liều quá cao, vì những trường hợp này có thể tăng nguy cơ xuất hiện bệnh ghép chống chủ mức độ nặng.

### 4.3.6. Hòa hợp nhóm máu ABO và kết quả ghép

Bất đồng nhóm máu hệ ABO giữa bệnh nhân và người hiến cũng được đánh giá về mối liên quan đối với kết quả ghép nói chung. Kết quả cho thấy xác suất sống toàn bộ của nhóm có và không có bất đồng nhóm máu hệ ABO không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (51,4% và 50,0%, p>0,05) (*biểu đồ 3.19*). Tuy nhiên, đối với vấn đề hồi phục tế bào máu, những trường hợp có bất đồng nhóm máu hệ ABO lại có tỷ lệ hồi phục tốt hơn hơn so với nhóm không bất đồng nhóm máu (*bảng 3.23*). Đối với dòng hồng cầu, khi tính trên những bệnh nhân đã mọc ghép ổn định và không còn phải truyền máu, thời gian phụ thuộc truyền khối hồng cầu của nhóm bệnh nhân bất đồng nhóm máu có xu hướng dài hơn so với nhóm bệnh nhân không bất đồng nhóm máu hệ ABO (lần lượt 58,0 ngày và 35,75 ngày), mặc dù vậy sự khác biệt không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05) (*bảng 3.24*).

Vai trò của bất đồng nhóm máu hệ ABO trong ghép tế bào gốc đồng loài đã được nhiều tác giả ghi nhận. Báo cáo của Solve và cs (2017) thấy rằng không có sự tăng nhu cầu truyền máu giữa nhóm có và không hòa hợp nhóm máu hệ ABO khi ghép từ máu dây rốn mặc dù nhận thấy 13% trường hợp có ngưng kết tố của bệnh nhân vẫn tồn tại dai dẳng và 6,8% phát hiện giảm sinh dòng hồng cầu sau ghép ở những nhóm ghép bất đồng nhóm máu chủ yếu

[132]. Blin và cs (2009) thấy rằng bất đồng nhóm máu hệ ABO có ảnh hưởng đến một số kết quả ghép và khả năng gặp bệnh ghép chống chủ nặng ở nhóm ghép từ dịch tủy xương, nhưng không có ảnh hưởng rõ nét ở nhóm ghép từ máu dây rốn hay máu ngoại vi huy động [187]. Tuy nhiên nghiên cứu tại Iran của Vaezi và cs (2017) lại kết luận rằng bất đồng nhóm máu thứ yếu hệ ABO ảnh hưởng đến xác suất sống toàn bộ, nhu cầu truyền khối hồng cầu nhiều hơn, và có một số trường hợp giảm sinh dòng hồng cầu trong bất đồng nhóm máu chủ yếu trong ghép tế bào gốc đồng loài từ các nguồn nói chung [38]. Theo Worel (2016), nếu có bất đồng nhóm máu ABO chủ yếu, tỷ lệ giảm sinh dòng hồng cầu sau ghép tế bào gốc đồng loài ở có thể lên tới 29%, đặc biệt thường gặp ở kiểu bất đồng mà người cho nhóm máu A và bệnh nhân nhóm máu O [130]. Một số báo cáo của Benjamin (1999), Kimura (2008) và Michallet (2008) cũng nhận thấy sự bất đồng nhóm máu hệ ABO chủ yếu hay thứ yếu đều có ảnh hưởng nhất định đến xác suất sống toàn bộ sau ghép tế bào gốc đồng loài nói chung và ghép tế bào gốc từ máu dây rốn nói riêng [188],[189],[190]. Kurtzberg (2008) khi phân tích đa biến cũng kết luận rằng sự hòa hợp nhóm máu trong ghép máu dây rốn giúp cải thiện xác suất sống toàn bộ lẫn giảm tỷ lệ tái phát [171]. Về vai trò với mọc ghép, Oksana và cs (2016) nhận thấy trong ghép tế bào gốc từ máu dây rốn, bất đồng nhóm máu chủ yếu có thể ảnh hưởng một phần đến mọc ghép tiểu cầu nhưng không thay đổi kết quả tổng thể [191].

Tương tự như phân tích của các tác giả trên thế giới, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy bất đồng nhóm máu hệ ABO làm tốc độ phục hồi của dòng hồng cầu có chậm hơn, thể hiện một phần sự ảnh hưởng của yếu tố này đến kết quả ghép, mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê vì cỡ mẫu còn quá nhỏ. Tuy vậy, điều này cũng có thể đóng góp một số ý nghĩa nhất định đối với chọn lựa đơn vị tế bào gốc trước ghép.

***Bảng 4.4. Vai trò của bất đồng nhóm máu và kết quả ghép TBG đồng loài***

| **Tác giả (năm)** | **Đối tượng** | **Nguồn tế bào gốc** | **Vai trò của hòa hợp ABO với kết quả ghép** |
|---|---|---|---|
| Yanada (2019) [39] | AML người lớn n=1355 | MDR | Không ảnh hưởng |
| Faraci (2018) [192] | Bệnh huyết học lành tính n=101 | CHT, KHT MDR, | Không ảnh hưởng |
| Konuma (2017) [140] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=306 | MDR | Bất đồng chủ yếu/2 chiều làm ảnh hưởng đến mọc ghép tiểu cầu |
| Solves (2017) [132] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=318 | MDR | Không ảnh hưởng |
| Vaezi (2017) [38] | Bệnh huyết học lành tính và ác tính n=501 | MDR, CHT, KHT | – Bất đồng thứ yếu và 2 chiều làm tăng nhu cầu truyền hồng cầu<br>– Bất đồng chủ yếu làm tăng nhu cầu tiểu cầu<br>– Không ảnh hưởng đến tỷ lệ mọc ghép, các biến chứng và tỷ lệ tử vong |
| Kudek (2016) [131] | Bệnh huyết học lành tính n=270 | MDR | Không ảnh hưởng |
| Locatelli (2013) [193] | JMML n=110 | MDR | Không ảnh hưởng |
| Blin (2010) [187] | Bệnh huyết học lành tính và ác tính n=809 | MDR, CHT, KHT | Không ảnh hưởng ở nhóm ghép từ máu dây rốn |
| **Chúng tôi (2020)** | AML, ALL n=20 | MDR | – Bất đồng nhóm máu cho tỷ lệ mọc ghép cao hơn, thời gian phục hồi dòng hồng cầu chậm hơn<br>– Không ảnh hưởng đến kết quả ghép cuối cùng |

*CHT*: Người hiến cùng huyết thống, *KHT*: Người hiến không cùng huyết thống, *MDR*: Máu dây rốn.

Trong tình huống cho phép, nên lựa chọn những đơn vị tế bào gốc hòa hợp nhóm máu với bệnh nhân vì việc lựa chọn đơn vị máu để truyền cho các trường hợp bất đồng nhóm máu sẽ phức tạp hơn so với trường hợp hòa hợp nhóm máu (*bảng 2.1*) [121]. Nếu không thể lựa chọn được đơn vị tế bào gốc vừa thỏa mãn sự hòa hợp về nhóm máu cùng với các tiêu chuẩn quan trọng khác thì đơn vị tế bào gốc bất đồng nhóm máu vẫn hoàn toàn có thể sử dụng được và không ảnh hưởng đến kết quả chung của quá trình ghép. Tuy nhiên, những trường hợp này cần theo dõi sát và có biện pháp can thiệp phù hợp nếu có biến chứng liên quan đến bất đồng nhóm máu ảnh hưởng đến kết quả ghép như thời gian mọc ghép dài hơn hoặc nhu cầu truyền máu nhiều hơn.

**4.3.7. Giới tính và kết quả ghép**

Khi đánh giá sự liên quan giữa giới tính và kết quả ghép từ máu dây rốn, nghiên cứu nhận thấy những trường hợp bệnh nhân ghép là nam giới thì có xác suất sống toàn bộ có xu hướng cao hơn so với bệnh nhân nữ (60% so với 40%) (*biểu đồ 3.20*), nhóm ghép bất đồng giới tính thì xác suất sống toàn bộ cũng có xu hướng cao hơn (*biểu đồ 3.22*) còn giới tính của trẻ hiến tế bào gốc máu dây rốn không ảnh hưởng đối với xác suất sống toàn bộ (*biểu đồ 3.21*), tuy nhiên các khác biệt trên đều không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Sự liên quan giữa bất đồng giới tính với một số vấn đề sau ghép khác như bệnh ghép chống chủ cấp, mạn hay phục hồi tế bào máu đều không có ý nghĩa thống kê (*bảng 3.25*).

Mối liên quan giữa vấn đề giới tính và kết quả ghép tế bào gốc đồng loài đã được quan tâm từ lâu, đặc biệt là các nguồn từ người hiến trưởng thành. Chhabra (2019) khi ghép tế bào gốc từ nguồn người hiến trưởng thành cùng huyết thống và không cùng huyết thống thấy rằng bất đồng giới tính giữa người cho và người nhận làm tăng nguy cơ bệnh ghép chống chủ, đặc biệt là trường hợp người hiến nữ giới với người nhận nam giới [138]. Ngoài ra, những trường hợp ghép là nữ giới có nguy cơ tái phát cao hơn nam giới 1,3 lần [138]. Theo Gahrton (2007) và Konuma (2014), cơ chế liên quan này

có thể là do vùng gen mã hóa đặc thù của nhiễm sắc thể Y ở nam giới sẽ là mục tiêu tấn công miễn dịch của các tế bào gồm lympho T, B từ nữ giới vốn chỉ dung nạp với nhiễm sắc thể X, và có thể gây bệnh ghép chống chủ, hiệu ứng mảnh ghép chống lơ xê mi và thải ghép [128],[194]. Một số bằng chứng cho thấy có sự hiện diện của kháng thể cũng như tế bào lympho B sản xuất kháng thể chống kháng nguyên trên vùng gen của nhiễm sắc thể Y [195]. Còn các tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$ thì cũng nhận diện một số kháng nguyên của Y như SMCY, DFFRY, UTY, DBY, RPS4Y và TMSB4Y [196]. Theo đó, khả năng thải ghép sẽ cao hơn ở những trường hợp bệnh nhân là nữ nhận mảnh ghép từ nam giới và bệnh ghép chống chủ gặp nhiều hơn ở chiều ngược lại [194].

Trong ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn, nhiều nghiên cứu đã nhận thấy một số ảnh hưởng của giới tính đối với kết quả ghép. Kurtzberg và cs (2008) thấy rằng những trường hợp bệnh nhân lơ xê mi là nữ giới ghép từ máu dây rốn thì có nguy cơ gặp bệnh ghép chống chủ cấp, mạn cao hơn, xác suất sống toàn bộ tốt hơn so với nhóm bệnh nhân nam giới [171]. Nghiên cứu của Baron và cs (2015) chỉ ra rằng tương tác về giới tính của người cho và người nhận trong ghép máu dây rốn cũng ảnh hưởng đến kết quả, trong đó hòa hợp giới tính cho xác suất sống toàn bộ tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với bất đồng giới tính và trường hợp bệnh nhân nam dùng máu dây rốn từ nữ giới có nguy cơ bệnh ghép chống chủ cao nhất [197]. Konuma (2014) nhận thấy mặc dù bệnh nhân nam giới sẽ có nguy cơ mắc bệnh ghép chống chủ mạn cao hơn khi ghép từ máu dây rốn từ nữ giới, còn bệnh nhân nữ ghép bằng máu dây rốn của nam giới sẽ cho tỷ lệ mọc ghép tiểu cầu thấp nhất, tuy nhiên bất đồng giới tính lại không ảnh hưởng đến xác suất sống toàn bộ [128].

Ngược lại, một số nghiên cứu của các tác giả khác như Parody (2006), Chen (2017), Vaezi (2017), Solves (2017) và Yanada (2019) lại không thấy vai trò của bất đồng giới tính đối với kết quả ghép chung như xác suất sống toàn bộ, tái phát hay bệnh ghép chống chủ trong các phân tích hồi quy đa biến

[38],[39],[132],[151],[184]. Điều này cũng thể hiện trong nghiên cứu này với một số xu hướng chênh lệch về kết quả ghép giữa các nhóm giới tính nhưng chưa có khác biệt có ý nghĩa thống kê.

***Bảng 4.5. Vai trò của yếu tố giới tính và kết quả ghép TBG đồng loài***

| **Tác giả (năm)** | **Đối tượng bệnh nhân và số lượng** | **Nguồn tế bào gốc** | **Vai trò của bất đồng giới với kết quả ghép** |
|---|---|---|---|
| Yanada (2019) [39] | AML người lớn n=1355 | MDR | Không ảnh hưởng |
| Chhabra (2019) [138] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=1564 | CHT, MDR, | – Bất đồng giới làm tăng nguy cơ bệnh ghép chống chủ mạn<br>– Người hiến nữ-bệnh nhân nam làm tăng tử vong không tái phát |
| Yokohata (2017) [139] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=78 | MDR | Bệnh nhân là nữ làm giảm năng mọc ghép |
| Chen (2017) [184] | AML, ALL n=1404 | MDR | Không ảnh hưởng |
| Solves (2017) [132] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=318 | MDR | Không ảnh hưởng |
| Vaezi (2017) [38] | Bệnh huyết học lành tính và ác tính n=501 | MDR, CHT, KHT | Không ảnh hưởng |
| Kudek (2016) [131] | Bệnh huyết học lành tính n=270 | MDR | Bệnh nhân nữ thì tỷ lệ mọc ghép tốt hơn |
| Baron (2015) [197] | AML n=552 | MDR | Người hiến nữ-Bệnh nhân nam làm tăng tỷ lệ bệnh ghép chống chủ cấp, tử vong không tái phát |

| Tác giả (năm) | Đối tượng bệnh nhân và số lượng | Nguồn tế bào gốc | Vai trò của bất đồng giới với kết quả ghép |
|---|---|---|---|
| Konuma (2014) [128] | Bệnh huyết học ác tính, người lớn n=191 | MDR | – Người hiến nữ-Bệnh nhân nam làm tăng nguy cơ ghép chống chủ mạn<br>– Người hiến nam-bệnh nhân nữ làm giảm tỷ lệ mọc ghép tiểu cầu<br>– Không ảnh hưởng đến xác suất sống nói chung |
| **Chúng tôi (2020)** | AML, ALL n=20 | MDR | – Bệnh nhân nữ xác suất sống toàn bộ có xu hướng thấp hơn<br>– Không ảnh hưởng kết quả chung |

*CHT*: Người hiến cùng huyết thống, *KHT*: Người hiến không cùng huyết thống, *MDR*: Máu dây rốn.

Như vậy, sự ảnh hưởng của giới tính đối với kết quả ghép từ máu dây rốn không thực sự rõ ràng như các trường hợp ghép từ nguồn người hiến trưởng thành. Nguyên nhân có thể là do tế bào gốc từ máu dây rốn khá non trẻ và hiệu ứng miễn dịch tương ứng trên nhiễm sắc thể giới tính không mạnh mẽ như các nguồn tế bào gốc từ người hiến trưởng thành. Do đó, khi lựa chọn đơn vị tế bào gốc từ máu dây rốn, yếu tố này chưa cho thấy vai trò quyết định đối với kết quả ghép. Để tìm hiểu sâu hơn về vấn đề này, cần phải có những phân tích trên cỡ mẫu lớn hơn với thời gian nghiên cứu lâu dài hơn để thấy được những khác biệt có ý nghĩa.

### 4.3.8. Phác đồ điều kiện hóa và kết quả ghép

Nghiên cứu lựa chọn phác đồ điều kiện hóa diệt tủy với các nhóm thuốc busulfan, fludarabine và etoposide. Cơ sở của việc lựa chọn này, ngoài bằng chứng về tính hiệu quả thì còn do sự phù hợp với điều kiện thực tiễn tại Việt Nam khi chưa áp dụng phổ biến điều kiện hóa bằng tia xạ toàn thân. Các bệnh nhân được ghép đều ở độ tuổi trung bình trẻ, nguy cơ cao như mang gen tiên lượng xấu hoặc lui bệnh từ lần 2 trở đi nên áp dụng phác đồ diệt tủy là phù hợp với khả năng loại bỏ được tối đa tế bào ác tính và tạo điều kiện cho việc

mọc ghép. Tính đúng đắn của việc lựa chọn này đã thể hiện ở kết quả khá rõ rệt với chỉ 1/20 ca gặp tình trạng tái phát sau khi đã mọc ghép (*bảng 3.11*). Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã khuyến cáo việc sử dụng phác đồ diệt tủy ở các nhóm bệnh lơ xê mi cấp nguy cơ cao khi ghép với máu dây rốn. Sau khi so sánh kết quả ghép từ các nguồn khác nhau, Gutman và cs (2009) thấy rằng sử dụng nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn kết hợp phác đồ điều kiện hóa diệt tủy giúp giảm tỷ lệ tái phát có ý nghĩa thống kê so với ghép từ nguồn người hiến không cùng huyết thống [198]. Theo Devillier và cs (2014), những bệnh nhân ghép từ máu dây rốn bằng phác đồ giảm cường độ liều thì hiệu quả kém hơn so với ghép từ các nguồn khác như người hiến không cùng huyết thống [185].

Tuy nhiên, phác đồ diệt tủy cũng có những bất lợi nhất định, trong đó nổi bật là biến chứng suy tủy sâu, tổn thương niêm mạc, thậm chí ảnh hưởng đến chức năng gan thận. Các tổn thương niêm mạc miệng, đường tiêu hóa, nôn gặp rất phổ biến trong các trường hợp đã ghép từ máu dây rốn trong nghiên cứu này (*bảng 3.12*). Trong nghiên cứu cũng nhận thấy nguyên nhân tử vong do ghép chủ yếu liên quan đến những vấn đề không phải do tái phát như nhiễm trùng nặng, viêm phổi, xuất huyết não còn tái phát chỉ chiếm 1 trường hợp duy nhất (*bảng 3.11*). Đặc điểm này cũng thể biện trong báo cáo của Sobol và cs (2015), theo đó phác đồ điều kiện hóa mạnh, diệt tủy thì có ảnh hưởng làm tăng tỷ lệ tử vong không tái phát so với những phác đồ ít diệt tủy hơn [168].

Trong quá trình nghiên cứu, có một yếu tố nổi bật ảnh hưởng khá lớn đến hiệu quả mọc ghép, đó là sự tự hồi phục của tế bào lympho T từ bệnh nhân. Kết quả này thấy được qua phân tích diễn biến của các dòng tế bào máu ngoại vi, gồm có dòng tủy (bạch cầu trung tính và bạch cầu mono) và dòng lympho, ở các bệnh nhân không mọc ghép (*biểu đồ 3.23*). Trong giai đoạn đầu sau truyền tế bào gốc, tỷ lệ các tế bào dòng tủy suy giảm xuống rất thấp do tác dụng diệt tủy của hóa chất điều kiện hóa. Sau đó đến giai đoạn khoảng ngày 10 tới ngày 14 sau ghép, ta thấy có sự đảo chiều tỷ lệ tế bào dòng tủy và

lympho. Điểm này thể hiện rõ ràng đã có tín hiệu sớm mọc ghép của tế bào dòng tủy. Tuy nhiên, ở giai đoạn ngày 15 đến ngày 20 sau ghép, tỷ lệ tế bào lympho bất ngờ tăng vọt và hệ quả là tỷ lệ tế bào dòng tủy suy giảm rất mạnh, dẫn đến thải ghép. Khi làm xét nghiệm mảnh ghép ở giai đoạn này đều cho tỷ lệ chuyển đổi mảnh ghép là 0%, cho thấy tất cả các tế bào lympho này đều là tế bào từ bệnh nhân tự hồi phục.

Ngược lại, khi phân tích biểu đồ diễn biến thành phần tế bào của những bệnh nhân mọc ghép ổn định, ta có thể thấy hiện tượng ngược lại (*biểu đồ 3.24*). Giai đoạn đầu, những bệnh nhân này cũng có quá trình gần như giống hoàn toàn với diễn biến của những bệnh nhân đã thải ghép, trong đó tế bào dòng tủy cũng suy giảm sau khi kết thúc điều kiện hóa. Từ ngày thứ 10 trở đi, dòng tủy bắt đầu mọc ghép với biểu hiện là tỷ lệ dòng tủy/lympho bắt đầu đảo chiều. Sau đó, tình trạng này tiếp tục ổn định và không thấy có biểu hiện trỗi dậy đảo chiều lần 2 của dòng lympho đối với dòng tủy, thể hiện rằng tế bào mảnh ghép đã làm chủ được cơ thể bệnh nhân và hệ quả là không đào thải (*biểu đồ 3.24*).

Hiện tượng thải ghép liên quan tới tế bào lympho T đã được nhiều tác giả nghiên cứu và cũng thấy ở các nguồn tế bào khác như tủy xương của người hiến trưởng thành. Kraus và cs (2003) đã thấy rằng sự hồi phục sớm của tế bào T $CD8^+$ của bệnh nhân là nguyên nhân chính dẫn đến sự suy giảm tỷ lệ chimerism và thải ghép ở các bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính [199]. Bueno (2002) cũng thấy rằng tế bào T $CD8^+$ có vai trò chủ đạo trong quá trình thải ghép nói chung [200]. Còn Fleischhauer và cs (2001) nhận thấy tế bào T $CD4^+$ có tác dụng liên quan đến thải ghép trong ghép tế bào gốc từ máu ngoại vi [201]. Những phân tích trên cho thấy có vai trò rất lớn trong cơ chế gây thải ghép của tế bào dòng lympho tự hồi phục của bệnh. Những trường hợp tế bào từ người hiến có thể tự khắc phục được tế bào lympho tự hồi phục thì mảnh ghép sẽ mọc tốt. Ngược lại, nếu sự tự hồi phục của tế bào lympho bệnh nhân diễn ra quá mạnh thì có thể dẫn đến sự đào thải mảnh ghép.

Qua đó, có thể thấy rằng việc mọc ghép là yếu tố sống còn đối với ghép tế bào gốc nói chung, đặc biệt là ghép tế bào gốc từ máu dây rốn. Nếu không khắc phục được nguy cơ gây thải ghép từ tế bào lympho T tự hồi phục thì tỷ lệ thất bại sẽ tăng cao và chỉ định ghép từ nguồn máu dây rốn sẽ rất hạn chế. Để giải quyết nguy cơ này, một số tác giả đã đề xuất đưa globulin kháng tế bào tuyến ức (ATG) vào phác đồ điều kiện hóa với mục đích loại bỏ tế bào lympho T tự thân của bệnh nhân để hạn chế thải ghép. Sobol và cs (2015) sử dụng ATG cho các trường hợp có nguy cơ cao thải ghép cấp và cho kết quả rất đáng khích lệ [168]. Baurmann và cs (2006) cũng sử dụng ATG trong ghép lần 2 cho những trường hợp thải ghép cấp sau ghép lần 1 và cải thiện đáng kể hiệu quả điều trị [22]. Những biện pháp khác để loại bỏ tế bào lympho của bệnh nhân như tia xạ tổ chức lympho cũng chứng minh khả năng giảm thải ghép rất hiệu quả [202]. Do đó, sau khi thấy ảnh hưởng của tế bào lympho đối với nguy cơ thải ghép, nhóm nghiên cứu cũng đã áp dụng ATG cho một số trường hợp bệnh nhân để cải tiến phác đồ ghép và đánh giá bước đầu hiệu quả. Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân được sử dụng ATG trong quá trình điều kiện hóa đều mọc ghép bạch cầu và tiểu cầu 100% (5/5 trường hợp) (*bảng 3.26*). Mặc dù nhóm bệnh nhân này không có trường hợp nào tử vong do ghép nhưng những biến chứng liên quan thì có phần tương tự như các bệnh nhân trước đây như tỷ lệ nhiễm trùng, CMV hay bệnh ghép chống chủ (*bảng 3.26*). Điều này hoàn toàn dễ hiểu vì tác dụng của ATG chỉ loại bỏ tế bào lympho T còn các tác dụng khác đối với quá trình ghép không thay đổi. Tuy nhiên, hiệu quả bước đầu trong việc hạn chế thải ghép sẽ giúp cho quá trình ghép thuận lợi hơn rất nhiều.

Không những sử dụng cho phòng thải ghép, ATG còn có thể sử dụng cho mục đích khác. Khi ghép những nhóm bệnh lành tính như suy tủy xương, ATG có vai trò ức chế miễn dịch rất quan trọng để loại bỏ các tế bào T ức chế tủy xương [203]. Trong ghép tế bào gốc đồng loài với những nguồn có nguy cơ gây bệnh ghép chống chủ cao như nguồn người hiến nửa hòa hợp, người hiến không cùng huyết thống có bất đồng HLA, ATG có tác dụng hạn chế

biến chứng và tỷ lệ tử vong liên quan. Theo báo cáo của Verneris và cs (2009), ATG được dùng cho các trường hợp ghép để làm giảm nguy cơ bệnh ghép chống chủ [173]. Chen và cs (2017) thấy rằng ghép sử dụng ATG giúp giảm tỷ lệ bệnh ghép chống chủ cấp nhưng không liên quan đến nguy cơ xuất hiện bệnh ghép chống chủ mạn [184]. Trong những trường hợp này, ATG thường được sử dụng ở giai đoạn gần với thời điểm truyền tế bào gốc để chủ động loại bỏ tế bào lympho T trong khối tế bào gốc. Theo Koning (2016), cách làm này có thể giúp hạn chế bệnh ghép chống chủ từ tế bào T của mảnh ghép nhưng khả năng hồi phục miễn dịch qua trung gian tế bào tương ứng cũng kém hơn, do đó dẫn đến tăng nguy cơ của các bệnh lý liên quan đến tái hoạt động các loại virus [204]. Ngoài ra, hiệu ứng mảnh ghép chống lơ xê mi khi áp dụng biện pháp này cũng giảm vì tế bào có vai trò trung tâm với vấn đề này là lympho T từ mảnh ghép bị loại bỏ [205]. ATG trong nghiên cứu được sử dụng chủ yếu ở giai đoạn trước khi truyền hóa chất để tập trung loại bỏ tế bào lympho T của bệnh nhân (*hình 2.2*). Vì vậy, ảnh hưởng đối với tế bào gốc và thành phần lympho trong tế bào gốc sẽ giảm thiểu hơn so với việc sử dụng ATG ở gần thời điểm truyền tế bào gốc.

Nhìn chung, việc ứng dụng ATG tuy chỉ mới sơ bộ thực hiện được trên 05 bệnh nhân, tuy nhiên những kết quả thu được rất đáng khích lệ và bước đầu giải quyết được bài toán về vấn đề mọc ghép. Việc dùng ATG ở trước thời điểm sử dụng các hóa chất khác và cách xa thời điểm truyền tế bào gốc có thể loại bỏ các tế bào lympho tự thân của cơ thể bệnh nhân, giúp giảm nguy cơ thải ghép. Để khẳng định vai trò của nhân tố này trong phác đồ ghép, cần tiến hành cỡ mẫu lớn hơn và các phân tích đa chiều trong nghiên cứu.

## 4.4. MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện với cỡ mẫu nhỏ (20 bệnh nhân) nên trong một số so sánh, mặc dù sơ bộ giữa các nhóm phân loại có sự chênh lệch nhiều nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, khó đưa ra những khuyến cáo có tính chặt chẽ. Thời gian nghiên cứu ngắn (1 năm), do đó chưa theo dõi và phát hiện được những diễn biến lâu dài của ghép tế bào gốc. Khi phân loại

theo một số yếu tố như nhóm bệnh, nhóm tuổi thì số lượng bệnh nhân cũng thấp nên chưa thể đánh giá được ảnh hưởng có ý nghĩa của từng yếu tố này với kết quả điều trị. Cỡ mẫu thấp nên việc sử dụng các thuật toán hồi quy đa biến không khả thi do đó chưa áp dụng. Chính vì vậy, những kết quả thu được của nghiên cứu chỉ ở mức độ khiêm tốn, các đánh giá về vai trò tác động của các yếu tố đối với kết quả nghiên cứu chỉ ở mức xu hướng.

# KẾT LUẬN

**Ứng dụng ghép tế bào gốc đồng loài bằng nguồn máu dây rốn cộng đồng cho 20 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy và dòng lympho cho một số kết luận như sau:**

**1. Kết quả ghép tế bào gốc từ máu dây rốn điều trị bệnh lơ xê mi**

– Ghép tế bào gốc tạo máu từ máu dây rốn là phương pháp phù hợp và hiệu quả cho các bệnh nhân lơ xê mi cấp không có nguồn tế bào gốc hòa hợp hoàn toàn từ người hiến cùng huyết thống:
  + Xác suất sống toàn bộ ước tính sau 1 năm theo dõi của nhóm bệnh nhân ghép là 51,1 ± 12,3%, xác suất sống không biến cố ước tính là 44,4 ± 11,8%.
  + Tỷ lệ hồi phục tế bào máu sau ghép là 13/20, thời gian hồi phục bạch cầu trung tính là 14,8 ± 3,7 ngày, tiểu cầu là 45,8 ± 28,8 ngày.

– Kết quả ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cho tỷ lệ tái phát thấp và ít gặp bệnh ghép chống chủ mức độ nặng, các biến chứng phổ biến thường liên quan đến tổn thương do điều kiện hóa, nhiễm trùng:
  + Chỉ có 1/20 bệnh nhân có biểu hiện tái phát.
  + Bệnh ghép chống chủ cấp chiếm tỷ lệ 8/20, bệnh ghép chống chủ mạn chiếm tỷ lệ 6/20, trong đó chủ yếu gặp mức độ nhẹ.
  + Tỷ lệ các biến chứng do phác đồ điều kiện hóa cao, gồm nôn/buồn nôn (20/20), viêm loét niêm mạc miệng (20/20), tiêu chảy (17/20).
  + Tỷ lệ nhiễm trùng sau ghép cao, bao gồm nhiễm vi khuẩn (18/20), CMV tái hoạt động (18/20). Các loại tác nhân và vị trí nhiễm trùng rất đa dạng, đặc biệt là nhiễm trùng máu (17/20).

**2. Mối liên quan giữa một số yếu tố đến kết quả ghép tế bào gốc từ máu dây rốn**

– Sự có mặt các đột biến di truyền đặc hiệu ảnh hưởng xấu đến kết quả ghép, xác suất sống toàn bộ của bệnh nhân có đột biến thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân không phát hiện đột biến di truyền (28,6% vs 60,6%) ($p<0,05$).

– Số lần lui bệnh trước ghép liên quan đến kết quả ghép. Khi ghép tế bào gốc từ máu dây rốn ngay từ thời điểm lui bệnh lần 1 thì xác suất sống toàn bộ có xu hướng cao hơn so với ghép khi lui bệnh từ lần 2 hoặc lần 3 (64,3% vs 25,0%) ($p>0,05$).

- Khi lựa chọn mẫu máu dây rốn để ghép, các yếu tố như số lượng tế bào có nhân, số lượng tế bào CD34 và mức hòa hợp HLA với bệnh nhân càng cao thì khả năng hồi phục tế bào máu của mảnh ghép càng nhanh hơn, kết quả ghép tốt hơn. Liều tế bào CD34 quá cao có thể dẫn đến tăng nguy cơ biến chứng bệnh ghép chống chủ.
- Bệnh ghép chống chủ cấp là một yếu tố tiên lượng xấu. Ở những bệnh nhân đã hồi phục tế bào máu và mọc ghép thành công, trường hợp nào không có bệnh ghép chống chủ cấp thì xác suất sống toàn bộ có xu hướng cao hơn so với trường hợp có bệnh ghép chống chủ (100% vs 45,7%, p >0,05).
- Sự bất đồng nhóm máu hệ ABO giữa đơn vị tế bào gốc và bệnh nhân không làm ảnh hưởng đến xác suất sống toàn bộ. Thời gian phụ thuộc truyền hồng cầu của những ca ghép có bất đồng nhóm máu hệ ABO có xu hướng dài hơn so với những ca không bất đồng nhóm máu (trung bình 58,0 ngày và 35,75 ngày, p>0,05) và có thể gây bất tiện trong truyền máu.
- Sự tự phục hồi tế bào lympho tự thân của bệnh nhân có liên quan đến thải ghép. Sử dụng ATG trong điều kiện hóa có thể khắc phục sự tự hồi phục tế bào lympho tự thân của bệnh nhân và hạn chế thải ghép. Ngoài ra việc sử dụng ATG không ảnh hưởng đến các biến chứng khác trong quá trình ghép.

# KIẾN NGHỊ

Cần tiếp tục nghiên cứu ứng dụng ghép tế bào gốc tạo máu từ máu dây rốn trong điều trị lơ xê mi với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian nghiên cứu dài hơn để thể hiện rõ hơn hiệu quả của nguồn tế bào gốc này cũng như các các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả ghép, trong đó làm rõ thêm vai trò dự phòng thải ghép của ATG trong phác đồ điều kiện hóa.

# DANH SÁCH CÁC BÀI BÁO VÀ CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN NỘI DUNG LUẬN ÁN

1. Nguyễn Bá Khanh, Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Thị Nhung, Nguyễn Vũ Bảo Anh, Đặng Thị Vân Hồng, Đỗ Thị Thúy, Trần Ngọc Quế, Bạch Quốc Khánh (2019). Nghiên cứu kết quả bước đầu ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn cộng đồng điều trị bệnh lơ xê mi cấp tại Viện Huyết Học – Truyền Máu Tw (2015 - 2018). *Y học Việt Nam*, tập **477**, kỷ yếu hội nghị khoa học về Tế bào gốc Toàn quốc lần thứ V năm 2019 23-24/4/2019, tr.153-161.

2. Nguyễn Bá Khanh, Trần Ngọc Quế, Võ Thị Thanh Bình, Bạch Quốc Khánh (2020). Một số yếu tố liên quan đến kết quả ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn điều trị lơ xê mi cấp tại Viện Huyết Học – Truyền Máu TW (2015 - 2020). *Y học Việt Nam*, tập **491,** tr.122-126.

# TÀI LIỆU THAM KHẢO


1. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal (2020). Cancer Statistics, 2020. *CA CANCER J CLIN*, 70, 7-30.
2. Justin Loke, Ram Malladi, Paul Moss, et al. (2020). The role of allogeneic stem cell transplantation in the management of acute myeloid leukaemia: a triumph of hope and experience. *Br J Haematol*, 188, 129-46.
3. Richard L Haspel and Kenneth B Miller (2008). Hematopoietic stem cells: source matters. *Curr Stem Cell Res Ther*, 3, 229-36.
4. Amy K. Keating, Jurgen Langenhorst, John E. Wagner, et al. (2019). The influence of stem cell source on transplant outcomes for pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Blood advances*, 3, 1118-28.
5. Joseph H. Antin and Deborah Yolin Raley (2009). Manual of Stem cell and Bone marrow Transplantation. *Cambridge university press*,
6. Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Vũ Bảo Anh, Nguyễn Thị Nhung, et al. (2017). Kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW trong 10 năm (2006-2016). *Y học Việt Nam,*, 453, 60-69.
7. Annalisa Ruggeri, Giorgia Battipaglia, Myriam Labopin, et al. (2016). Unrelated donor versus matched sibling donor in adults with acute myeloid leukemia in first relapse: an ALWP-EBMT study. *J Hematol Oncol*, 9, 89.
8. Trần Ngọc Quế, Nguyễn Bá Khanh, Lê Xuân Thịnh, et al. (2015). Thành công bước đầu trong xây dựng ngân hàng tế bào gốc máu dây rốn cộng đồng ở Việt Nam. *Y học Việt Nam*, 429, 338-44.
9. Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Khanh, Nguyễn Thị Nhung, et al. (2017). Bước đầu nghiên cứu kết quả ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn tại Viện Huyết học – Truyền máu TW 12/2014-12/2016. *Y học Việt Nam*, 453, 124-134.
10. Đỗ Trung Phấn (2019). *Tế bào gốc và bệnh lý tế bào gốc tạo máu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
11. Victor Hoffbrand, Daniel Catovsky, Edward GD Tuddenham, et al. (2010). *Postgraduate Haematology*, 6th ed, Wiley Blackwell, UK.
12. Richard E. Champlin, Norbert Schmitz, Mary M. Horowitz, et al. (2000). Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood*, 95, 3702-9.
13. Martin Körbling and Emil J Freireich (2010). 25 years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*, 117(24), 6411-6.
14. Alfonso.T. Anguita-Compagnon, M.T. Dibarrart, J. Palma, et al. (2010). Mobilization and Collection of Peripheral Blood Stem Cells: Guidelines for Blood Volume to Process, Based on CD34-Positive

Blood Cell Count in Adults and Children. *Transplantation Proceedings*, 42, 339-44.
15. Michael A. Pulsipher, Pintip Chitphakdithai, John P. Miller, et al. (2009). Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood*, 113, 3604-11.
16. E.Glunkman (2009). History of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 44, 621-6.
17. Shunichi Kato (2005). Cord blood transplantation and cord blood banking. *Hematology*, 10(Supp.1), 113-4.
18. William Tse and Mary J. Laughlin (2005). Umbilical Cord Blood Transplantation: A New Alternative Option. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 377-83.
19. Karen K. Ballen, Eliane Gluckman, and Hal E. Broxmeyer (2013). Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*, 122(4), 491-8.
20. Anastasia Sideri, Nikolaos Neokleous, Philippe Brunet De La Grange, et al. (2011). An overview of the progress on double umbilical cord blood transplantation. *haematologica*, 96(8), 1213-20.
21. Meghan Delaney, Corey S. Cutler, Richard L. Haspel, et al. (2009). High resolution HLA matching in Double Umbilical Cord Blood Reduced Intensity Transplantation (DCBT) in Adults. *Transfusion*, 49, 995-1002.
22. Baurmann H., Taube R., Dogan K., et al. (2006). Fludarabin and rabbit antithymocyte globulin as conditioning for repeat transplantation after primary and secondary graft failure following unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 12, 24-5.
23. Manuela Monti, Cesare Perotti, Claudia Del Fante, et al. (2012). Stem cells: sources and therapies. *Biol Res*, 45(3), 207-14.
24. Kuçi S, Kuçi Z, Latifi-Pupovci H, et al. (2009). Adult stem cells as an alternative source of multipotential (pluripotential) cells in regenerative medicine. *Curr Stem Cell Res Ther*, 4(2), 107-17.
25. Toby Hamblin (2009). Stem Cell Banking – The Growth of Public and Private Cord Blood Banks. *Stem cells, regenerative medicine and society, WORLD STEM CELL REPORT 2009*, 168-71.
26. Ian Thornley, Mary Eapen, Lillian Sung, et al. (2009). Private Cord Blood Banking: Experiences and Views of Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation Physicians. *Pediatrics*, 123(3), 1011-7.
27. Yoshihisa Kodera, Shigeru Chiba, Shunichi Kato, et al. (2012). Consequences of earthquake on unrelated transplants in Japan. *The 38th Annual meeting of EBMT Joint Session*,

28. Reboredo N.M., Dıaz A., Castro A, et al. (2000). Collection, processing and cryopreservation of umbilical cord blood for unrelated transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 6, 1263-70.
29. Alicia Bárcenaa, Marcus O. Muench, Mirhan Kapidzica, et al. (2011). Human placenta and chorion: potential additional sources of hematopoietic stem cells for transplantation. *Transfusion*, 51(Suppl 4), 1-19.
30. David Allan, Tanya Petraszko, Heidi Elmoazzen, et al. (2013). A Review of Factors Influencing the Banking of Collected Umbilical Cord Blood Units. *Stem Cells International*, 2013, 1-7.
31. Pilar Solves, Dolores Planelles, Vicente Mirabet, et al. (2013). Qualitative and quantitative cell recovery in umbilical cord blood processed by two automated devices in routine cord blood banking: a comparative study. *Blood Transfuse*, 11, 405-11.
32. Trần Ngọc Quế, Nguyễn Bá Khanh, Lê Xuân Thịnh, et al. (2014). Kết quả nghiên cứu áp dụng quy trình thu thập và xử lý máu dây rốn tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. *Y học Việt Nam*, 423, 109-14.
33. Allison Hubel (2009). Cryopreservation of Cellular Therapy Products. *Cellular Therapy: Principles, Methods, and Regulations Bethesda, MD: AABB, 2009*, Chapter 28, 342-57.
34. Food And Agriculture Organization (2012). Basic principles of cryopreservation, *Cryoconservation Of Animal Genetic Resources*, Food And Agriculture Organization, Italy,
35. Foundation for the accreditation of cellular therapy and International netcord foundation (2013). International standards for cord blood collection, banking and release for administration, 5th edition.
36. Elizabeth George, Mei I Lai, Lai Kuan Teh, et al. (2011). Screening for Intermediate and Severe Forms of Thalassaemia in Discarded Red Blood Cells: Optimization and Feasibility. *Med J Malaysia*, 66, 429-34.
37. United Kingdom Paediatric Bone Marrow Transplant Group, British Society for Histocompatibility and Immunogenetics, The British Transplantation Society, et al. (2013). *Guidelines for selection and HLA matching of related, adult unrelated donors and umbilical cord units for haematopoietic progenitor cell transplantation*,
38. Mohammad Vaezi, Davoud Oulad Dameshghi, Maryam Souri, et al. (2017). ABO Incompatibility and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 11, 139-47.
39. Masamitsu Yanada, Takaaki Konuma, Yachiyo Kuwatsuka, et al. (2019). Unit selection for umbilical cord blood transplantation for

adults with acute myeloid leukemia in complete remission: a Japanese experience. *Bone Marrow Transplantation*, 54, 1789-98.
40. Anna Hordyjewska, Łukasz Popiołek, and Anna Horecka (2014). Characteristics of hematopoietic stem cells of umbilical cord blood. *Cytotechnology*, 67, 387-96.
41. Tian H, Huang S, Gong F, et al. (2005). Karyotyping, immunophenotyping, and apoptosis analyses on human hematopoietic precursor cells derived from umbilical cord blood following long-term ex vivo expansion. *Cancer Genet Cytogenet*, 157, 33-6.
42. Zhou G, Chen J, Lee S, et al. (2001). The pattern of gene expression in human CD34+ stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 13966–71.
43. Kopec-Szlezak J and Podstawka U (2001). Cord blood hematopoietic CD34+ cells. *Acta Haematol Pol*, 32, 61-9.
44. Gao L, Chen X, Zhang X, et al. (2006). Human umbilical cord blood-derived stromal cell, a new resource of feeder layer to expand human umbilical cord blood CD34+ cells in vitro. *Blood Cells Mol Dis*, 36, 322-8.
45. Stojko R and Witek A (2005). Umbilical cord blood-a perfect source of stem cells? *Ginekol Pol*, 76, 491-7.
46. Brunet de la Grange P, Ivanovic Z, Leprivey-Lorgeot V, et al. (2002). Angiotensin II that reduces the colony forming ability of hematopoietic progenitors in serum free medium has an inverse effect in serum supplemented medium. *Stem Cells*, 20, 269-71.
47. Smogorzewska EM, Barsky LW, Crooks GM, et al. (1997). Purification of hematopoietic stem cells from human bone marrow and umbilical cord blood. *Cent Eur J Immunology*, 22, 232-9.
48. Stolarek M and Mysliwski A (2005). Stem cells of cord blood. *Post Biol Kom* 32, 375-90.
49. Z. Dabrowski (1998). *Blood physiology*, vol 1, PWN, Warsaw.
50. Bogunia-Kubik K (2001). Cytokine production by adult and cord blood (CB) cells-comparison and explanation of differences. *Postepy Hig Med Dosw*, 55, 629-41.
51. Catherine Nissen-Druey, André Tichelli, and Sandrine Meyer-Monard (2005). *Human hematopoietic colonies in health and disease*, KARGER, Switzerland.
52. Stemcell Technology (2012). Human Colony-Forming Unit (CFU) assays using methocult.
53. Stemcell Technology (2011). Atlas of hematopoietic colonies from cord blood.

54. EY Song, JY Huh, SY Kim, et al. (2014). Estimation of size of cord blood inventory based on high-resolution typing of HLAs. *Bone Marrow Transplantation*, 49, 977-9.
55. D Niederwieser, H Baldomero, J Szer, et al. (2016). Hematopoietic Stem Cell Transplantation Activity Worldwide in 2012 and a SWOT Analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group Including the Global Survey. *Bone Marrow Transplantation*, 51, 778-85.
56. JR Passweg, H Baldomero, P Bader, et al. (2016). Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually. *Bone Marrow Transplantation*, 2016, 1-7.
57. Jaime Sanz, John E. Wagner, Miguel A. Sanz, et al. (2013). Myeloablative Cord Blood Transplantation in Adults with Acute Leukemia: Comparison of Two Different Transplant Platforms. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19(12), 1725-30.
58. Y Kodera (2008). The Japan Marrow Donor Program, the Japan Cord Blood Bank Network and the Asia Blood and Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplantation*, 42,
59. Satoshi Takahashi, Tohru Iseki, Jun Ooi, et al. (2004). Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood*, 104(12), 3813-20.
60. M.D. Mary J. Laughlin, M.B. Mary Eapen, B.S., , M.D. Pablo Rubinstein, et al. (2004). Outcomes after Transplantation of Cord Blood or Bone Marrow from Unrelated Donors in Adults with Leukemia. *N Eng J Med*, 351(22), 2265-75.
61. Erica D. Warlick, Regis Peffault de Latour, Ryan Shanley, et al. (2015). Allogeneic hematopoietic cell transplant outcomes in acute myeloid leukemia: Similar outcomes regardless of donor type. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 357-63.
62. Celalettin Ustun, Federica Giannotti, Mei-Jie Zhang, et al. (2017). OUTCOMES OF UCB TRANSPLANTATION ARE COMPARABLE IN FLT3+ AML: RESULTS OF CIBMTR, EUROCORD AND EBMT COLLABORATIVE ANALYSIS. *Leukemia*, 31, 1408-14.
63. Frédéric Baron, Annalisa Ruggeri, Eric Beohou, et al. (2016). RIC versus MAC UCBT in adults with AML: A report from Eurocord, the ALWP and the CTIWP of the EBMT. *Oncotarget*,
64. David I.Mark, Kwang Ahn Woo, Xiaobo Zhong, et al. (2014). Unrelated umbilical cord blood transplant for adult acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission: a comparison with allograft from adult unrelated donors. *Hematologica*, 99(2), 322-8.

65. Jose Luis Pinana, Jaime Sanz, Alessandra Picardi, et al. (2014). Umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematologica*, 99(2), 378-84.
66. Annalisa Ruggeri, Fernanda Volt, Franco Locatelli, et al. (2017). Unrelated Cord Blood Transplantation for Acute Leukemia Diagnosed in the First Year of Life: Outcomes and Risk Factor Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23, 96-102.
67. Koji Kato, Ayami Yoshimi, Etsuro Ito, et al. (2011). Cord Blood Transplantation from Unrelated Donors for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan: The Impact of Methotrexate on Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17, 1814-21.
68. Claudio G. Brunstein, Ephraim J. Fuchs, Shelly L. Carter, et al. (2011). Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood*, 118, 282-8.
69. Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, et al. (2015). Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia*, 29(9), 1891-900.
70. Quintás-Cardama A and Cortes JE (2006). Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 81(7), 973-88.
71. Changcheng Zheng, Baolin Tang, Wen Yao, et al. (2013). Comparison of Unrelated Cord Blood Transplantation and HLA-Matched Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Advanced Stage. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 1708-12.
72. Thompson PA, Perera T, Marin D, et al. (2016). Double umbilical cord blood transplant is effective therapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 57(7), 1607-15.
73. Yao W, Zheng CC, Liu HL, et al. (2015). Salvaged single-unit cord blood transplantation for 26 patients with hematologic malignancies not in remission. *Braz J Med Biol Res*, 48(10), 871-6.
74. Sandhu KS, Brunstein C, DeFor T, et al. (2016). Umbilical Cord Blood Transplantation Outcomes in Acute Myelogenous Leukemia/ Myelodysplastic Syndrome Patients Aged ≥70 Years. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22(2), 390-3.
75. Arai Y, Takeda J, Aoki K, et al. (2015). Efficiency of high-dose cytarabine added to CY/TBI in cord blood transplantation for myeloid malignancy. *Blood*, 126(3), 415-22.

76. Lu J, Wu D, Hu S, et al. (2015 ). Hematopoietic reconstitution and prognosis of different types of hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 36(8), 633-6.
77. Ayami Yoshimi, Seiji Kojima, Shuichi Taniguchi, et al. (2008). Unrelated Cord Blood Transplantation for Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14, 1057-63.
78. Annalisa Ruggeri, Mary Eapen, Andromachi Scaravadou, et al. (2011). Umbilical Cord Blood Transplantation for Children with Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17(9), 1375-82.
79. Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, et al. (2012). Unrelated cord blood transplantation for thalassaemia: a single-institution experience of 35 patients. *Bone Marrow Transplantation*, 47(1), 33-9.
80. Annalisa Ruggeri, Myriam Labopin, Maria Pia Sormani, et al. (2014). Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen. *Hematologica*, 99(9), 1509-15.
81. Ponce DM, Hilden P, Devlin SM, et al. (2013). High Disease-Free Survival with Enhanced Protection against Relapse after Double-Unit Cord BloodTransplantation When Compared with T Cell-Depleted Unrelated Donor Transplantation in Patients with Acute Leukemia and Chronic Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21(11), 1985-93.
82. Y Kanda, K Izutsu, H Hirai, et al. (2004). Effect of graft-versus-host disease on the outcome of bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling donor using GVHD prophylaxis with cyclosporin A and methotrexate. *Leukemia*, 18, 1013-9.
83. Jaime Sanz, Pau Montesinos, Silvana Saavedra, et al. (2010). Single-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation from Unrelated Donors in Adult Patients with Chronic Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 1589-95.
84. Ji Won Lee, Hyoung Jin Kang, Sungjin Kim, et al. (2015). Favorable Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using a Targeted Once-Daily Intravenous BusulfaneFludarabineEtoposide Regimen in Pediatric and Infant Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 172-95.
85. Van Burik JA and Brunstein CG (2007). Infectious complications following unrelated cord blood transplantation. *Vox Sang*, 92(4), 289-96.
86. Victor E. Mulanovich, Ying Jiang, Marcos de Lima, et al. (2011). Infectious complications in cord blood and T-cell depleted haploidentical stem cell transplantation. *am J Blood Res*, 1(1), 98-105.

87. Parastoo B. Dahi, Miguel A. Perales, Sean M. Devlin, et al. (2015). Incidence, Nature and Mortality of Cytomegalovirus Infection after Double-Unit Cord Blood Transplantation. *Leuk Lymphoma*, 56(6), 1799-805.
88. Mikulska M, Raiola AM, Bruzzi P, et al. (2012). CMV infection after transplant from cord blood compared to other alternative donors: the importance of donor-negative CMV serostatus. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18(1), 92-9.
89. Meerim Park and Jong Jin Seo (2012). Role of HLA in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Research*, 2012, 1-7.
90. G Kogler, J Enczmann, V Rocha, et al. (2005). High-resolution HLA typing by sequencing for HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ in 122 unrelated cord blood/patient pair transplants hardly improves long-term clinical outcome. *Bone Marrow Transplantation*, 36, 1033-41.
91. Mary Eapen, John P. Klein, Annalisa Ruggeri, et al. (2014). Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood*, 123, 133-40.
92. Liu S, Hao WG, Huang YL, et al. (2010). Influence of total nucleated cell dose on the efficacy of cord blood transplantation. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 12(7), 551-6.
93. Juliet N. Barker, Andromachi Scaradavou, and Cladd E. Stevens (2010). Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood*, 115, 1843-9.
94. M.D. Mary J. Laughlin, M.D. Juliet Barker, M.D. Barbara Bambach, et al. (2001). Hematopoietic Engraftment and Survival in Adult Recipients of Umbilical-Cord Blood from Unrelated Donors. *N Eng J Med*, 344, 1815-22.
95. Ji Won Lee, Hyoung Jin Kang, Sungjin Kim, et al. (2014). Favorable Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using a Targeted Once-Daily Intravenous BusulfaneFludarabineEtoposide Regimen in Pediatric and Infant Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 1-6.
96. Boyiadzis M, Arora M, Klein JP, et al. (2015). Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7,489 Patients after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia. *Clin Cancer Res*, 21(9), 2020-8.
97. Kataoka I, Kami M, Takahashi S, et al. (2004). Clinical impact of graft-versus-host disease against leukemias not in remission at the time of allogeneic hematopoietic stem cell transplantationfrom related donors.

The Japan Society for Hematopoietic CellTransplantation Working Party. *Bone Marrow Transplantation*, 34(8), 711-9.
98. Koen van Besien (2013). Allogeneic transplantation for AML and MDS: GVL versus GVHD and disease recurrence. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 56-62.
99. Huỳnh Văn Mẫn, Huỳnh Đức Vĩnh Phú, Nguyễn Hạnh Thư, et al. (2015). Tình hình ghép tế bào gốc tạo máu 20 năm qua tại Việt Nam. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 19(4), 1-7.
100. Huỳnh Nghĩa (2007). *Nghiên cứu ứng dụng quy trình xử lý máu cuống rốn*, Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh.
101. Đỗ Trung Phấn, Nguyễn Quang Tùng, Trần Thị Mỹ Dung, et al. (2008). *Nghiên cứu ứng dụng quy trình thu gom, làm sạch và bảo quản tế bào gốc sinh máu sử dụng cho ghép tủy đồng loài*, Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bộ, Bộ Y Tế.
102. Nguyễn Quang Tùng (2011). *Nghiên cứu ứng dụng và hoàn thiện quy trình thu gom, xử lý, bảo quản tế bào gốc tạo máu dùng cho ghép đồng loại*, Luận án Tiến sỹ y học, Đại Học Y Hà Nội.
103. Đặng Thị Thu Hằng, Vũ Thu Huyền, Trần Ngọc Quế, et al. (2019). Đánh giá chất lượng đơn vị tế bào gốc máu dây rốn cộng đồng sau rã đông tại Viện huyết học-Truyền máu TW (2014-2018). *Y học Việt Nam*, 477, 162-70.
104. Bạch Quốc Khánh, Trần Ngọc Quế, Nguyễn Bá Khanh, et al. (2015). Báo cáo hoạt động nghiên cứu và ứng dụng tế bào gốc tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương 2006-2014. *Y học Việt Nam*, 429, 10-3.
105. Hisashi Yamamoto (2019). Single cord blood transplantation in Japan; expanding the possibilities of CBT. *International Journal of Hematology*, 110, 39-49.
106. Minako Iida, Yoshihisa Kodera, Anthony Dodds, et al. (2019). Advances in hematopoietic stem cell transplantation in the Asia-Pacific region: the second report from APBMT 2005–2015. *Bone Marrow Transplantation*, 54, 1979-86.
107. Hubert Schrezenmeier, Sixten Körper, Britta Höchsmann, et al. (2019). Transfusion Support, *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*, 7th, Springer, Cham, Switzerland, 163-169.
108. Nguyễn Anh Trí, Phạm Quang Vinh, Bạch Quốc Khánh, et al. (2015). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh lý huyết học*, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, Hà Nội.
109. David A Jacobsohn and Georgia B Vogelsang (2007). Acute graft versus host disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2, 1-9.

110. S Yoshihara, K Ikegame, K Taniguchi, et al. (2012). Salvage haploidentical transplantation for graft failure using reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplantation*, 47, 369-73.
111. David Valcárcel and Anna Sureda (2019). Graft Failure, *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*, Springer, Cham, Switzerland, 307-314.
112. Melhem Solh, Claudio Brunstein, Shanna Morgan, et al. (2010). Platelet and Red Blood Cell Utilization and Transfusion Independence in Umbilical Cord Blood and Allogeneic Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplants. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17, 710-6.
113. Peter Bader (2019). Documentation of Engraftment and Chimerism After HSCT, *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*, 7th, Springer, Cham, Switzerland, 143-7.
114. National Comprehensive Cancer Network (2020). Acute myeloid leukemia.
115. National Comprehensive Cancer Network (2020). Acute lymphoblastic leukemia.
116. Ernst Holler, Hildegard Greinix, and Robert Zeiser (2019). Acute Graft-Versus-Host Disease, *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*, Springer, Cham, Switzerland, 323-330.
117. Daniel Wolff and Anita Lawitschka (2019). Chronic Graft-Versus-Host Disease, *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*, Springer, Cham, Switzerland, 331-345.
118. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. (1995). 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplantation*, 15, 825-8.
119. Alexandra H. Filipovich, Daniel Weisdorf, Steven Pavletic, et al. (2005). National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 11, 945-55.
120. Madan H. Jagasia, Hildegard T. Greinix, Mukta Arora, et al. (2015). National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 389-401.

121. Garrett S. Booth, Eric A. Gehrie, Charles D. Bolan, et al. (2013). Clinical Guide to ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 1152-8.
122. World Health Organization (1979). Handbook for reporting results for cancer treatment. .
123. Ishii E, Eguchi H, Matsuzaki A, et al. (2001). Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with AL90 regimen: impact of response to treatment and sex difference on prognostic factors. *Med Pediatr Oncol*, 37, 10-9.
124. Deepa Bhojwani, Scott C. Howard, and Ching-Hon Pui (2009). High-Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma*, 9, S222.
125. Abdul Hamid Bazarbachi, Rama Al Hamed, Florent Malard, et al. (2019). Allogeneic transplant for FLT3-ITD mutated AML: a focus on FLT3 inhibitors before, during, and after transplant. *Ther Adv Hematol*, 10, 1–14.
126. Torsten Haferlach and Manja Meggendorfer (2019). More than a fusion gene: the RUNX1-RUNX1T1 AML. *Blood*, 133, 1006-7.
127. Nguyễn Bá Khanh, Trần Ngọc Quế, Nguyễn Thị Hoàng Đức, et al. (2019). Nghiên cứu khả năng tìm kiếm nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng cho bệnh nhân lơ xê mi cấp có chỉ định ghép tại Viện Huyết Học – Truyền Máu Tw (2015 – 2018). *Y học Việt Nam*, tập 477, 100-8.
128. T Konuma, S Kato, J Ooi, et al. (2014). Impact of sex incompatibility on the outcome of single-unit cord blood transplantation for adult patients with hematological malignancies. *49*, 5, 634-9.
129. Annalisa Ruggeri, Myriam Labopin, Maria Pia Sormani, et al. (2014). Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen. *haematologica*, 99, 1509-15.
130. Nina Worel (2016). ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfus Med Hemother*, 43, 3-12.
131. Matthew R. Kudek, Ryan Shanley, Nicole D. Zantek, et al. (2016). Impact of Graft–Recipient ABO Compatibility on Outcomes after Umbilical Cord Blood Transplant for Nonmalignant Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 2019-24.
132. P Solves, N Carpio, C Carretero, et al. (2017). ABO incompatibility does not influence transfusion requirements in patients undergoing single-unit umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 52, 394-9.
133. Hideki Nakasone, Fuji Shigeo, Kimikazu Yakushijin, et al. (2017). Impact of total body irradiation on successful neutrophilengraftment in

unrelated bone marrow or cord bloodtransplantation. *Am J Hematol*, 92, 171-8.
134. Jonas Mattsson, Olle Ringdén, and Rainer Storb (2008). Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14, 165-70.
135. Harshabad Singh, Sarah Nikiforow, Shuli Li, et al. (2014). Outcomes and management strategies for graft failure after umbilical cord blood transplantation. *Am J Hematol*, 89, 1097–101.
136. Majed M. Hamawy (2003). Molecular Actions of Calcineurin Inhibitors. *Drug News Perspect*, 16, 277.
137. Ron Ram, Barry Storer, Marco Mielcarek, et al. (2012). Association between calcineurin inhibitor blood concentrations and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18, 414-22.
138. Saurabh Chhabra, Ying Liu, Michael T. Hemmer, et al. (2019). Comparative analysis of calcineurin-inhibitor-based methotrexate and mycophenolate mofetil-containing regimens for prevention of Graft-versus-Host Disease after reduced intensity conditioning allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25, 73-85.
139. E Yokohata, Y Kuwatsuka, H Ohashi, et al. (2017). Impact of T-cell chimerism on relapse after cord blood transplantation for hematological malignancies: Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group study. *Bone Marrow Transplantation*, 52, 612-4.
140. Takaaki Konuma, Seiko Kato, Maki Oiwa-Monna, et al. (2017). Cryopreserved CD34+ Cell Dose, but Not Total Nucleated Cell Dose, Influences Hematopoietic Recovery and Extensive Chronic Graft-versus-Host Disease after Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adult Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23, 1142-50.
141. Kathleen A Linder, Philip J McDonald, Carol A Kauffman, et al. (2019). Infectious Complications After Umbilical Cord Blood Transplantation for Hematological Malignancy. *Open Forum Infectious Diseases*, 6, 1-8.
142. O Ringden, M Remberger, V Runde, et al. (2000). Faster engraftment of neutrophils and platelets with peripheral blood stem cells from unrelated donors: a comparison with marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 25, S6-8.
143. Federico Moscardó, Jaime Sanz, Leonor Senent, et al. (2009). Impact of hematopoietic chimerism at day +14 on engraftment after unrelated donor umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica*, 94, 827-32.
144. Marks DI, Woo KA, Zhong X, et al. (2014). Unrelated umbilical cord blood transplant for adult acute lymphoblastic leukemia in first and

second complete remission: a comparison with allografts from adult unrelated donors. *Haematologica*, 99, 322-8.
145. Masatsugu Tanaka, Koichi Miyamura, Seitaro Terakura, et al. (2015). Comparison of Cord Blood Transplantation with Unrelated Bone Marrow Transplantation in Patients Older than Fifty Years. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 517-25.
146. Vanderson Rocha, Federico Gamier, Irina lonescu, et al. (2005). Hematopoietic stem–cell transplantation using umbilical–cord blood cells. *Rev. invest. clín*, 57,
147. Mary Eapen, Pablo Rubinstein, Mei-Jie Zhang, et al. (2006). Comparable Long-Term Survival After Unrelated and HLA-Matched Sibling Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantations for Acute Leukemia in Children Younger Than 18 Months. *J Clin Oncol* 24, 145-51.
148. Nguyễn Bá Khanh, Trần Ngọc Quế, Lê Xuân Hải, et al. (2015). Kết quả ứng dụng kỹ thuật xét nghiệm HLA trong tìm kiếm nguồn tế bào gốc phục vụ ghép. *Y học Việt Nam*, 429, 188-94.
149. Juliet N. Barker, Joanne Kurtzberg, Karen Ballen, et al. (2017). Optimal Practices in Unrelated Donor Cord Blood Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23, 882-96.
150. Rocha V, Cornish J, and Sievers E (2001). Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical-cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood*, 97, 2962-71.
151. Rocío Parody, Rodrigo Martino, Montserrat Rovira, et al. (2006). Severe Infections after Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults: Comparison of Cord Blood Transplantation with Peripheral Blood and Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 12, 734-48.
152. Juan Montoro, José Luis Piñana, Federico Moscardó, et al. (2016). Infectious Complications after Umbilical Cord-Blood Transplantation from Unrelated Donors. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 8, e2016051.
153. P. Stiff (2001). Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplantation*, 27, S3-11.
154. Kaoana Lima and Elizabeth Bernardino (2014). Nursing care in a hematopoietic stem cells transplantation unit. *Text Context Nursing, Florianópolis*, 23, 845-53.
155. Zhiquan Shu, Shelly Heimfeld, and Dayong Gao (2014). Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Cryopreserved Grafts: Adverse Reactions after Transplantation and Cryoprotectant Removal Prior to Infusion. *Bone Marrow Transplantation*, 49, 469-79.

156. Donmez A, Tombuloglu M, Gungor A, et al. (2007). Clinical side effects during peripheral blood progenitor cell infusion. *Transfus Apher Sci*, 36, 95-101.
157. Kathlyn Hornberger, Guanglin Yu, and Allison Hubel (2019). Cryopreservation of Hematopoietic Stem Cells: Emerging Assays, Cryoprotectant Agents, and Technology to Improve Outcomes. *Transfus Med Hemother*, 46, 188–96.
158. TH Truong, R Moorjani, D Dewey, et al. (2016). Adverse reactions during stem cell infusion in children treated with autologous and allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 51, 680–6.
159. Xavier Cahu, Fanny Rialland, Cyrille Touzeau, et al. (2009). Infectious Complications after Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation in Adult Patients with Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15, 1531-7.
160. Junya Kanda, Yoshiko Atsuta, Atsushi Wake, et al. (2013). Impact of the Direction of HLA Mismatch on Transplantation Outcomes in Single Unrelated Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 247-54.
161. R Cunha, P Loiseau, A Ruggeri, et al. (2014). Impact of HLA mismatch direction on outcomes after umbilical cord blood transplantation for hematological malignant disorders: a retrospective Eurocord-EBMT analysis. *Bone Marrow Transplantation*, 49, 24-9.
162. Yoshiko Atsuta, Yasuo Morishima, Ritsuro Suzuki, et al. (2012). Comparison of Unrelated Cord Blood Transplantation and HLA-Mismatched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Adults with Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18, 780-7.
163. Mukta Arora, John P. Klein, Daniel J. Weisdorf, et al. (2011). Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood*, 117, 6714-20.
164. M Arora, J Pidala, C S Cutler, et al. (2013). Impact of Prior Acute GVHD on Chronic GVHD Outcomes: a Chronic Graft versus Host Disease Consortium Study. *Leukemia*, 27, 1196-201.
165. Pavan Reddy (2003). Pathophysiology of acute graft-versus-host disease. *Hematol Oncol*, 21, 149-61.
166. Gérard Socié and Jerome Ritz (2014). Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 124, 374-84.
167. Cladd E. Stevens, Carmelita Carrier, Carol Carpenter, et al. (2011). HLAmismatch direction in cord blood transplantation: impact on outcome and implications for cord blood unit selection. *Blood*, 118, 3969-78.

168. U Sobol, A Go, S Kliethermes, et al. (2015). A prospective investigation of cell dose in single-unit umbilical cord blood transplantation for adults with high-risk hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplantation*, 50, 1519-25.
169. Daniel Furst, Christine Neuchel, Chrysanthi Tsamadou, et al. (2019). HLA Matching in Unrelated Stem Cell Transplantation up to Date. *Transfus Med Hemother*, 46, 326-36.
170. Kollman C, Klein JP, and Spellman SR (2013). The effect of donor characteristics on graft vs.host disease (GVHD) and survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, S146-7.
171. Joanne Kurtzberg, Vinod K. Prasad, Shelly L. Carter, et al. (2008). Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. *Blood*, 112, 4318-27.
172. Trần Ngọc Quế, Nguyễn Bá Khanh, Nguyễn Thị Thu Hường, et al. (2017). Nghiên cứu đánh giá chất lượng tế bào gốc máu dây rốn được lưu trữ tại Viện Huyết học – Truyền máu TW (5/2014-12/2016). *Y học Việt Nam*, 453, 321-9.
173. Michael R. Verneris, Claudio G. Brunstein, Juliet Barker, et al. (2009). Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft-versus-leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood*, 114, 4293-9.
174. Gert J. Ossenkoppele, Jeroen J.W.M. Janssen, and Arjan A. van de Loosdrecht (2016). Risk factors for relapse after allogeneic transplantation in acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 101, 20-5.
175. Craig E. Eckfeldt, Nicole Randall, Ryan M. Shanley, et al. (2016). Umbilical cord blood transplantation is a suitable option for consolidation of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Haematologica*, 101, 348-51.
176. Abhinav Deol, Salyka Sengsayadeth, Kwang Woo Ahn, et al. (2016). Does FLT3 Mutation Impact Survival after Hematopoietic Cell Transplant for AML? A CIBMTR Analysis. *Cancer*, 122, 3005-14.
177. Zhi Guo, Chen Xu, and Hu Chen (2018). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute myeloid leukemia in ETO positive with reduced-intensity conditioning. *Oncotarget*, 9, 524-38.
178. H Shiozaki, K Yoshinaga, T Kondo, et al. (2013). Donor cell-derived leukemia after cord blood transplantation and a review of the literature: differences between cord blood and BM as the transplant source. *Bone Marrow Transplantation*, 49, 102-9.
179. Wiemels JL, Xiao Z, Buffler PA, et al. (2002). In utero origin of t(8;21) AML1-ETO translocations in childhood acute myeloid leukemia. *Blood*, 99, 3801-5.

180. Rodríguez-Macías G, Martínez-Laperche C, Gayoso J, et al. (2013). Mutation of the NPM1 gene contributes to the development of donor cell-derived acute myeloid leukemia after unrelated cord blood transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Hum Pathol*, 44,
181. K Chonabayashi, T Kondo, K Yamamoto, et al. (2012). Successful use of second cord blood transplantation to achieve long-term remission in cord blood donor cell-derived AML harboring a FLT3-ITD and an NPM1 mutation. *Bone Marrow Transplantation*, 47, 1252-3.
182. Rosenberg AR, Syrjala KL, and Martin PJ (2015). Resilience, health, and quality of life among long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*, 121, 4250-7.
183. Bitan M, Ahn KW, and Millard HR (2017). Personalized prognostic risk score for long-term survival for children with acute leukemia after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23, 1523-30.
184. Yi-Bin Chen, Tao Wang, Michael T. Hemmer, et al. (2017). GVHD after umbilical cord blood transplantation for acute leukemia: an analysis of risk factors and effect on outcomes. *Bone Marrow Transplantation*, 52, 400-8.
185. Raynier Devillier, Samia Harbi, Sabine Fürst, et al. (2014). Poor Outcome with Nonmyeloablative Conditioning Regimen before Cord Blood Transplantation for Patients with High-Risk Acute Myeloid Leukemia Compared with Matched Related or Unrelated Donor Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20, 1560-5.
186. Vanderson Rocha and Eliane Gluckman (2009). Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. *BJH*, 147, 262-74.
187. Nicolas Blin, Richard Traineau, Stephanie Houssin, et al. (2010). Impact of Donor-Recipient Major ABO Mismatch on Allogeneic Transplantation Outcome According to Stem Cell Source. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 1315-23.
188. Benjamin RJ, McGurk S, Ralston MS, et al. (1999). ABO incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation. *Transfusion*, 39, 179–87.
189. Kimura F, Sato K, Kobayashi S, et al. (2008). Impact of AB0-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. *haematologica*, 93, 1686-93.
190. Michallet M, Le QH, Mohty M, et al. (2008). Predictive factors for outcomes after reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies: a 10-year retrospective

analysis from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. . *Exp Hematol* 36, 535–44.

191. Oksana Prokopchuk-Gauk, Joanna McCarthy, Peter Duggan, et al. (2016). Impact of ABO Incompatibility on Engraftment in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood*, 128, 3394.
192. Maura Faraci, Francesca Bagnasco, Massimiliano Leoni, et al. (2018). Evaluation of Chimerism Dynamics after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Nonmalignant Diseases. *Biol Blood Marrow Transplant*, 24, 1088-102.
193. Franco Locatelli, Alessandro Crotta, Annalisa Ruggeri, et al. (2013). Analysis of risk factors influencing outcomes after cord blood transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: a EUROCORD, EBMT, EWOG-MDS, CIBMTR study. *Blood*, 122, 2135-41.
194. Gahrton G (2007). Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: impact of donor-recipient sex combination in allogeneic transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*, 20, 219-29.
195. Yang Y Sahaf B, Arai S, Herzenberg LA, Herzenberg LA, Miklos DB (2013). H-Y antigenbinding B cells develop in male recipients of female hematopoietic cells and associate with chronic graft vs host disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 110, 3005–10.
196. Hui KM Feng X, Younes HM, Brickner AG. (2008). Targeting minor histocompatibility antigens in graft versus tumor or graft versus leukemia responses. *Trends Immunol*, 29, 624-32.
197. Frédéric Baron, Myriam Labopin, Annalisa Ruggeri, et al. (2015). Unrelated cord blood transplantation for adult patients with acute myeloid leukemia: higher incidence of acute graft-versus-host disease and lower survival in male patients transplanted with female unrelated cord blood—a report from Eurocord, the Acute Leukemia Working Party, and the Cord Blood Committee of the Cellular Therapy and Immunobiology Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Hematology & Oncology*, 8, 1-11.
198. Jonathan A Gutman, Wendy Leisenring, Frederick R Appelbaum, et al. (2009). Low relapse without excessive transplant related mortality following myeloablative cord blood transplantation for acute leukemia in complete remission: a matched cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15, 1122-9.
199. Annette B. Kraus, Juanita Shaffer, Han Chong Toh, et al. (2003). Early host CD8 T-cell recovery and sensitized anti-donor interleukin-2–producing and cytotoxic T-cell responses associated with marrow graft rejection following nonmyeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *IMMUNOBIOLOGY*, 31, 609-21.

200. V. Bueno and J.O.M. Pestana (2002). The role of CD8+ T cells during allograft rejection. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35, 1247-59.
201. Katharina Fleischhauer, Elisabetta Zino, Benedetta Mazzi, et al. (2001). Peripheral blood stem cell allograft rejection mediated by CD41 T lymphocytes recognizing a single mismatch at HLA-DPb1*0901. *Blood*, 98, 1122-6.
202. Soiffer RJ1, Mauch P, Tarbell NJ, et al. (1991). Total lymphoid irradiation to prevent graft rejection in recipients of HLA non-identical T cell-depleted allogeneic marrow. *Bone Marrow Transplantation*, 7, 23-33.
203. Andrea Bacigalupo (2017). Antithymocyte globulin and transplants for aplastic anemia. *haematologica*, 102, 1137-8.
204. Coco de Koning, Stefan Nierkens, and Jaap Jan Boelens (2016). Strategies before, during, and after hematopoietic cell transplantation to improve T-cell immune reconstitution. *Blood*, 128, 2607-15.
205. Yunsuk Choi, Ho Sup Lee, Je-Hwan Lee, et al. (2016). The Impact of Antithymocyte Globulin (ATG) Dose in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with HLA Mismatched Donors. *Blood*, 128, 3393.

# PHỤ LỤC

# MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

B

*Hình 1. Hình ảnh tổn thương niêm mạc do phác đồ điều kiện hóa*

A

B

*Hình 2. Hình ảnh bệnh ghép chống chủ cấp ở da (A) và niêm mạc (B)*

*Hình 10. Hình ảnh tổn thương da do bệnh ghép chống chủ mạn*

# MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

## 1. HÀNH CHÍNH

Họ và tên bệnh nhân:

Năm sinh Giới

Mã số bệnh án: Mã số nghiên cứu:

## 2. THÔNG TIN TRƯỚC GHÉP

### 2.1 Bệnh nhân

Chẩn đoán:

Thể bệnh: Đột biến đặc hiệu kèm theo:

Điều trị trước ghép (số đợt, loại phác đồ, kết quả):

Kết quả xét nghiệm HLA

| HLA-A | HLA-B | HLA-C | HLA-DRB1 | HLA-DQB1 |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |

Kết quả xét nghiệm anti-HLA:

Bệnh kèm theo trước ghép:

Cân nặng: kg Nhóm máu:

### 2.2 Mẫu tế bào gốc máu dây rốn:

Kết quả xét nghiệm HLA

| HLA-A | HLA-B | HLA-C | HLA-DRB1 | HLA-DQB1 |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |

Mức độ hòa hợp với bệnh nhân: 4/6 5/6 6/6

Locus bất đồng nếu có:

Liều Tế bào có nhân/kg cân nặng:

Liều CD34/kg cân nặng:

Nhóm máu của máu dây rốn:

## 3. QUÁ TRÌNH GHÉP:

Ngày điều kiện hóa:

Phác đồ điều kiện hóa:

Phác đồ dự phòng ghép chống chủ:

Ngày ghép tế bào gốc:

Phản ứng khi truyền tế bào gốc:

## 4. THEO DÕI SAU GHÉP

Ngày mọc bạch cầu hạt trung tính (> 0.5 G/l):

Ngày mọc tiểu cầu (> 20 G/l):

Chimerism

| Tháng 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | |

Chuyển đổi nhóm máu:

| Tháng 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | |

**Biến chứng sau ghép:**

Xuất huyết:

Tổn thương gan:

Nhiễm trùng: Loại tác nhân:

Virus tái hoạt động: CMV EBV BK virus khác
Ghép chống chủ cấp: Vị trí, mức độ:
Ghép chống chủ mạn: Vị trí, mức độ:

Ngày tái phát: Vị trí tái phát:
Ngày tử vong: Lý do tử vong:

# HÒA HỢP HLA CÁC CẶP BỆNH NHÂN-MÁU DÂY RỐN

| STT | Đối tượng | HLA-A | | HLA-B | | HLA-DR | | Hòa hợp |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Bệnh nhân | 02:01 | 11:01 | 40:01 | 46:01 | 08:09 | 09:01 | 4/6 |
| | Máu dây rốn | 02:01 | 11:01 | **07:05** | 46:01 | **10:01** | 09:01 | |
| 2 | Bệnh nhân | 24:02 | 29:01 | 07:05 | 15:25 | 12:02 | 10:01 | 5/6 |
| | Máu dây rốn | **11:01** | 29:01 | 07:05 | 15:25 | 12:02 | 10:01 | |
| 3 | Bệnh nhân | 01:02 | 30:01 | 50:01 | 57:01 | 14:10 | 07:01 | 4/6 |
| | Máu dây rốn | 01:**01** | **24:02** | **52:01** | 57:01 | 14:10 | 07:01 | |
| 4 | Bệnh nhân | 02:03 | 02:03 | 15:02 | 18:01 | 12:02 | 14:04 | 6/6 |
| | Máu dây rốn | 02:**01** | 02:03 | 15:**12** | 18:01 | 12:02 | 14:04 | |
| 5 | Bệnh nhân | 02:01 | 29:01 | 07:05 | 46:01 | 10:01 | 15:02 | 5/6 |
| | Máu dây rốn | 02:01 | 29:01 | 07:05 | 46:01 | 10:01 | **09:01** | |
| 6 | Bệnh nhân | 02:06 | 26:01 | 15:25 | 40:01 | 12:02 | 12:02 | 4/6 |
| | Máu dây rốn | 02:06 | **11:01** | 15:25 | **07:05** | 12:02 | 12:02 | |
| 7 | Bệnh nhân | 11:02 | 33:01 | 15:02 | 58:01 | 04:05 | 13:02 | 4/6 |
| | Máu dây rốn | 11:**01** | 33:01 | **13:01** | 58:01 | 04:05 | **03:01** | |
| 8 | Bệnh nhân | 11:01 | 26:01 | 15:02 | 38:02 | 09:01 | 15:02 | 4/6 |
| | Máu dây rốn | **29:01** | 26:01 | 15:02 | 38:02 | **12:01** | 15:02 | |
| 9 | Bệnh nhân | 02:01 | 24:02 | 46:01 | 46:01 | 09:01 | 09:01 | 5/6 |
| | Máu dây rốn | 02:01 | ***02:01*** | 46:01 | 46:01 | 09:01 | 09:01 | |
| 10 | Bệnh nhân | 02:01 | 24:02 | 15:12 | 55:02 | 13:12 | 15:02 | 5/6 |
| | Máu dây rốn | 02:**03** | 24:02 | 15:**02** | 55:02 | **04:05** | 15:02 | |

| STT | Đối tượng | HLA-A | | HLA-B | | HLA-DR | | Hòa hợp |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | Bệnh nhân | 01:01 | 29:01 | 07:05 | 57:01 | 07:01 | 10:01 | 6/6 |
| | Máu dây rốn | 01:01 | 29:01 | 07:05 | 57:01 | 07:01 | 10:01 | |
| 12 | Bệnh nhân | 11:01 | 24:02 | 15:02 | 55:02 | 04:06 | 12:02 | 5/6 |
| | Máu dây rốn | 11:01 | 24:02 | 15:02 | **54:01** | 04:06 | 12:02 | |
| 13 | Bệnh nhân | 02:01 | 29:01 | 07:05 | 27:04 | 07:01 | 10:01 | 4/6 |
| | Máu dây rốn | **33:03** | 29:01 | 07:05 | **44:03** | 07:01 | 10:01 | |
| 14 | Bệnh nhân | 02:03 | 29:01 | 07:05 | 38:02 | 08:03 | 10:01 | 6/6 |
| | Máu dây rốn | 02:03 | 29:01 | 07:05 | 38:02 | 08:03 | 10:01 | |
| 15 | Bệnh nhân | 11:01 | 11:01 | 13:01 | 46:01 | 04:05 | 09:01 | 4/6 |
| | Máu dây rốn | 11:01 | **02:01** | 13:01 | **15:02** | 04:05 | 09:01 | |
| 16 | Bệnh nhân | 02:06 | 33:03 | 15:25 | 51:01 | 04:05 | 12:02 | 4/6 |
| | Máu dây rốn | 02:06 | 33:03 | 15:25 | **15:02** | **15:02** | 12:02 | |
| 17 | Bệnh nhân | 02:06 | 29:01 | 07:05 | 15:25 | 10:01 | 12:02 | 6/6 |
| | Máu dây rốn | 02:06 | 29:01 | 07:05 | 15:25 | 10:01 | 12:02 | |
| 18 | Bệnh nhân | 11:01 | 11:01 | 15:02 | 38:02 | 12:02 | 12:02 | 6/6 |
| | Máu dây rốn | 11:01 | 11:01 | 15:02 | 38:02 | 12:02 | 12:02 | |
| 19 | Bệnh nhân | 02:01 | 24:07 | 46:01 | 56:02 | 04:05 | 15:02 | 4/6 |
| | Máu dây rốn | 02:01 | ***02:01*** | 46:01 | **46:01** | 04:05 | 15:02 | |
| 20 | Bệnh nhân | 02:01 | 02:06 | 15:11 | 51:01 | 12:02 | 15:01 | 4/6 |
| | Máu dây rốn | **24:02** | 02:06 | 15:**02** | 51:01 | 12:02 | **14:03** | |

BỘ Y TẾ
**VIỆN HUYẾT HỌC-TRUYỀN MÁU TW**

*Hà Nội, ngày 07 tháng 07 năm 2020*

# XÁC NHẬN DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

| STT | Họ và tên | Năm sinh | Mã bệnh án | Chẩn đoán |
|---|---|---|---|---|
| 1. | Hoàng Thị Thùy L. | 1986 | 14034870 | LXM cấp dòng tủy |
| 2. | Nguyễn Hoàng H. | 1989 | 14034397 | LXM cấp dòng tủy |
| 3. | Nguyễn Thị Phương A. | 1993 | 15001552 | LXM cấp dòng lympho |
| 4. | Huỳnh Trần Bảo T. | 1998 | 15020338 | LXM cấp dòng tủy |
| 5. | Lê Thị H. | 1986 | 14042015 | LXM cấp dòng tủy |
| 6. | Lê Minh T. | 1998 | 16015801 | LXM cấp dòng tủy |
| 7. | Huỳnh Minh P. | 1999 | 13019605 | LXM cấp dòng lympho |
| 8. | Lê Thị Kiều G. | 1990 | 16016638 | LXM cấp dòng tủy |
| 9. | Nguyễn Thị H. | 1985 | 17015669 | LXM cấp dòng tủy |
| 10. | Nguyễn Thị H. | 1997 | 16004833 | LXM cấp dòng tủy |
| 11. | Mai Thị Thanh H. | 1985 | 17040232 | LXM cấp dòng tủy |
| 12. | Phạm Thị H. | 1994 | 18002016 | LXM cấp dòng tủy |
| 13. | Trần Dương Thành B. | 1997 | 18040992 | LXM cấp dòng tủy |
| 14. | Phạm Nguyên H. | 2011 | 18669951 | LXM cấp dòng lympho |
| 15. | Phạm Trung K. | 1979 | 18054157 | LXM cấp dòng tủy |
| 16. | Ngô Trần Ngọc K. | 2008 | 1920031685 | LXM cấp dòng tủy |
| 17. | Phan Văn T. | 2011 | 1920029048 | LXM cấp dòng tủy |
| 18. | Đặng Như T. | 2011 | 17013652 | LXM cấp dòng lympho |
| 19. | Bùi Văn Anh M. | 2017 | 18027369 | LXM cấp dòng lympho |
| 20. | Nguyễn Sơn T. | 1987 | 1920017616 | LXM cấp dòng lympho |

**PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP** **NGƯỜI HƯỚNG DẪN**

**TS.BS. Nguyễn Hữu Chiến** **TS.BS. Trần Ngọc Quế**