

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Nguyễn Hữu Chiến** nghiên cứu sinh khóa 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Huyết học và Truyền máu, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương dưới sự hướng dẫn của:

- GS.TS. Nguyễn Anh Trí, Viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, Phó Chủ nhiệm Bộ môn Huyết học - Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội;

- PGS.TS. Bạch Khánh Hòa, Bộ môn Huyết học - Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội.

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 tháng năm 2017

NGUYỄN HỮU CHIẾN

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án này, tôi đã nhận được sự hướng dẫn, chỉ bảo, giúp đỡ tận tình của các thầy cô, các anh chị và các bạn đồng nghiệp. Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc nhất, tôi xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới:

Ban Lãnh đạo Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, Ban Giám hiệu trường Đại học Y Hà Nội, Phòng Đào tạo sau đại học trường Đại học Y Hà Nội, Bộ môn Huyết học - Truyền máu Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện, hướng dẫn và giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.

Xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

- GS.TS.AHLĐ Nguyễn Anh Trí, Viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương; Phó trưởng Bộ môn Huyết học - Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội.

- PGS.TS. Bạch Khánh Hòa, Bộ môn Huyết học - Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội.

Những người thầy yêu quý đã dành rất nhiều tâm sức đào tạo, hướng dẫn, động viên và chỉ bảo tận tình em trong suốt quá trình làm việc, thực hiện và hoàn thành luận án.

Xin trân trọng gửi cảm ơn tới GS.TSKH. Đỗ Trung Phấn, người thầy kính yêu của các thế hệ, mặc dù tuổi đã cao nhưng thầy đã tận tình chỉ bảo, hướng dẫn em những kinh nghiệm quý báu trong quá trình thực hiện luận án.

Xin trân trọng gửi lời cảm ơn tới GS.TS. Phạm Quang Vinh, Trưởng Bộ môn Huyết học - Truyền máu và PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh, Phó trưởng Bộ môn Huyết học - Truyền máu Trường Đại học Y Hà Nội, các thầy luôn nhiệt tình, tâm huyết chỉ bảo, dạy dỗ em trong suốt quá trình làm việc và thực hiện luận án.

Xin được trân trọng được gửi lời cảm ơn tới các thầy cô Bộ môn Huyết học - Truyền máu, các thầy cô Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, các thầy cô Trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ em hoàn thành luận án này.

Xin được gửi lời cảm ơn sâu sắc tới BSCCKII. Võ Thị Thanh Bình, TS. Trần Ngọc Quế cùng các bác sĩ, cử nhân, điều dưỡng, kỹ thuật viên Khoa Ghép Tế bào gốc và Trung tâm Tế bào gốc đã nhiệt tình giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện đề tài. Các anh chị và các bạn đã góp phần không nhỏ vào sự thành công của luận án.

Xin được gửi lời cảm ơn tới tập thể Phòng Kế hoạch tổng hợp đã chung tay chia sẻ công việc để tôi yên tâm thực hiện và hoàn thành luận án.

Xin được gửi lời cảm ơn tới các thầy cô trong hội đồng chấm luận án cấp cơ sở, cấp nhà trường đã cho em những đóng góp quý báu để luận án được hoàn thiện hơn.

Xin được bày tỏ lời cảm ơn sâu sắc tới toàn thể các cán bộ, nhân viên Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đã quan tâm, động viên và giúp đỡ tôi trong những năm tháng vừa qua.

Xin được gửi lời cảm ơn tới các anh chị, các bạn đồng nghiệp trong cả nước luôn động viên, giúp đỡ và tạo điều kiện tốt nhất để tôi hoàn thiện luận án.

Xin được gửi lời cảm ơn đến các bệnh nhân cùng gia đình bệnh nhân đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu, để cho tôi có cơ hội được thực hiện và hoàn thành luận án này.

Con xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Bố Mẹ đã sinh ra con, nuôi dạy con nên người, đặc biệt xin tỏ lòng thành kính đến linh hồn người Cha đã khuất khi tôi chưa dùi mái trường Đại học Y Hà Nội. Xin được cảm ơn các thành viên trong gia đình nội, ngoại đã luôn bên tôi trong những lúc khó khăn nhất. Tôi cũng xin bày tỏ lời biết ơn chân thành nhất đến vợ và 2

con yêu quý của tôi, là động lực trong cuộc sống của tôi, những người đã hy sinh rất nhiều cho sự nghiệp của tôi, đã luôn luôn ở bên cạnh tôi, động viên và giúp đỡ tôi đi đến ngày hôm nay.

Xin được cảm ơn tới quê hương nghèo khó nơi tôi được sinh ra và lớn lên, với những con người chân thật, hiền hậu đã nuôi dưỡng, cho tôi chí hướng phấn đấu.

Hà Nội, ngày tháng năm 2017

Nguyễn Hữu Chiến

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
LỜI CẢM ƠN	ii
MỤC LỤC	v
DANH MỤC HÌNH	viii
DANH MỤC BẢNG	ix
DANH MỤC BIỂU	xi
DANH MỤC SƠ ĐỒ	xii
DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU CHỮ VIẾT TẮT	xiii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Lơ xê mi cấp dòng tủy	3
1.1.1. Bệnh nguyên và cơ chế bệnh sinh của LXM cấp dòng tủy	3
1.1.2. Chẩn đoán	4
1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán LXM cấp dòng tủy.....	5
1.1.4. Điều trị LXM cấp.....	10
1.2. Ghép TBG tạo máu đồng loài trong điều trị LXM cấp dòng tủy	12
1.2.1. Lịch sử ghép TBG tạo máu.....	12
1.2.2. Nguồn TBG sử dụng cho ghép đồng loài	14
1.2.3. Các phác đồ điều kiện hóa trước ghép TBG tạo máu đồng loài.....	16
1.2.4. Hiệu quả của ghép TBG tạo máu đồng loài trong điều trị LXM cấp dòng tủy.....	19
1.2.5. Các biến chứng của ghép TBG tạo máu đồng loài	26
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Đối tượng nghiên cứu	37
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	37
2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn người hiến TBG	37
2.1.3. Tiêu chuẩn lựa chọn đơn vị máu dây rốn	37

2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	38
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	38
2.2.2. Phương pháp chọn mẫu.....	38
2.2.3. Chẩn đoán	38
2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	39
2.2.5. Các xét nghiệm, quy trình được sử dụng trong nghiên cứu.	39
2.2.6. Các tiêu chuẩn nghiên cứu.....	44
2.2.7. Thời gian theo dõi bệnh nhân	48
2.2.8. Thu thập, xử lý số liệu và phân tích kết quả.....	48
2.2.9. Đạo đức nghiên cứu	49
Chương 3. KẾT QUẢ	51
3.1. Đặc điểm về bệnh nhân và người hiến trước ghép, những thay đổi về lâm sàng và xét nghiệm trong và sau ghép	51
3.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trước ghép.....	51
3.1.2. Đặc điểm về nguồn TBG và điều kiện hóa trước ghép	53
3.1.3. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm trước, trong và sau ghép.....	55
3.2. Kết quả ghép và một số yếu tố liên quan.....	68
3.2.1. Tỷ lệ ghép mọc mảnh ghép.....	68
3.2.2. Bệnh ghép chống chủ (GVHD)	72
3.2.3. Kết quả chung và đặc điểm tái phát, tử vong, thời gian sống thêm toàn bộ (OS), thời gian sống thêm không bệnh (DFS).....	76
3.2.4. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm với kết quả ghép.	79
Chương 4. BÀN LUẬN.....	90
4.1. Đặc điểm về bệnh nhân và người hiến trước ghép, những thay đổi về lâm sàng và xét nghiệm trong và sau ghép	90
4.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trước ghép.....	90
4.1.2. Đặc điểm về nguồn tế bào gốc và điều kiện hóa	93
4.1.3. Đặc điểm thay đổi về lâm sàng và xét nghiệm sau ghép.....	97

4.1.4. Các biến chứng.....	101
4.2. Kết quả ghép và mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm với kết quả ghép	111
4.2.1. Đặc điểm mọc mảnh ghép.....	111
4.2.2. Bệnh ghép chống chủ (GVHD)	117
4.2.3. Bàn luận một số kết quả ghép	123
4.2.4. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm với kết quả ghép TBG tạo máu đồng loài ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy	130
KẾT LUẬN	138
KIẾN NGHỊ.....	140
DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC HÌNH

Hình 3.1. NST bệnh nhân Nguyễn Phương A.	59
Hình 3.2. NST bệnh nhân Bùi Mạnh P.	60
Hình 3.3. NST bệnh nhân Nguyễn Đình Nam Tr.	60
Hình 3.4. NST bệnh nhân Đoàn Thị Thanh Th.	60
Hình 3.5. Gen NPM1: bệnh nhân Nguyễn Quang H.	61
Hình 3.6. Gen ETO-AML1: bệnh nhân Trịnh Huỳnh H.	62
Hình 3.7. Gen FLT3-ITD: bệnh nhân Nguyễn Thị Thanh H.	62
Hình 3.8. Gen BCR/ABL p210: bệnh nhân Đoàn Thị Thanh Th.	62
Hình 3.9. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Nguyễn Quang H.	65
Hình 3.10. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Trương Văn Th.	66
Hình 3.11. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Hà Thị H.	66
Hình 3.12. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Vũ Duy H.	66
Hình 3.13. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Lê Huyền Tr.	66
Hình 3.14. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Nguyễn Hoàng H.	67
Hình 3.15. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Hoàng Thị Thùy L.	67
Hình 3.16. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Lê Thị H.	67
Hình 3.17. FISH X/Y: bệnh nhân Vũ Duy H.	70
Hình 3.18. FISH X/Y: bệnh nhân Nguyễn Hoàng H.	70
Hình 3.19. FISH X/Y: bệnh nhân Trần Thị Th.	70
Hình 3.20. FISH X/Y: bệnh nhân Hoàng Thị Thùy L.	70
Hình 3.21. GVHD cấp: bệnh nhân Nguyễn Duy Tr.	73
Hình 3.22. GVHD cấp: bệnh nhân Nguyễn Hoàng H.	73
Hình 3.23. GVHD mạn: bệnh nhân Đoàn Thị Thanh Th.	73
Hình 3.24. GVHD mạn: bệnh nhân Vũ Duy H.	73

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Yếu tố tiên lượng bệnh LXM cấp dòng tủy.....	8
Bảng 3.1. Tình trạng bệnh trước ghép	51
Bảng 3.2. Nhóm tiên lượng bệnh nhân được ghép	52
Bảng 3.3. Bất đồng giới giữa bệnh nhân và người hiến	52
Bảng 3.4. Bất đồng nhóm máu giữa bệnh nhân và người hiến.....	52
Bảng 3.5. Đặc điểm về nguồn TBG.....	53
Bảng 3.6. Mức độ phù hợp HLA giữa bệnh nhân và người hiến	53
Bảng 3.7. Đặc điểm khối TBG truyền cho bệnh nhân.....	54
Bảng 3.8. Đặc điểm của phác đồ điều kiện hóa trước ghép.....	54
Bảng 3.9. Đặc điểm phác đồ điều trị dự phòng bệnh ghép chống chủ	54
Bảng 3.10. Thời gian tế bào máu trở về giá trị bình thường.....	58
Bảng 3.11. So sánh thời gian phục hồi các dòng tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân ghép từ máu dây rốn và máu ngoại vi	58
Bảng 3.12. Đặc điểm sự thay đổi xét nghiệm di truyền.....	59
Bảng 3.13. Đặc điểm sự thay đổi xét nghiệm sinh học phân tử (gen LXM)..	61
Bảng 3.14. Đặc điểm nôn sau điều kiện hóa.....	63
Bảng 3.15. Biểu hiện viêm loét miệng.....	63
Bảng 3.16. Biểu hiện về tiêu chảy	63
Bảng 3.17. Đặc điểm tổn thương gan	63
Bảng 3.18. Đặc điểm về vị trí nhiễm trùng.....	64
Bảng 3.19. Đặc điểm về tác nhân nhiễm trùng	65
Bảng 3.20. Tác dụng phụ do điều trị thuốc dự phòng GVHD.....	68
Bảng 3.21. Biến chứng muộn trong quá trình theo dõi bệnh nhân sau ghép..	68
Bảng 3.22. Đặc điểm hội chứng mọc mảnh ghép	68
Bảng 3.23. Đánh giá mọc mảnh ghép bằng sự phục hồi tế bào máu.....	69
Bảng 3.24. So sánh phục hồi tế bào máu giữa trường hợp được ghép từ TBG máu ngoại vi và máu dây rốn	69

Bảng 3.25. Mọc mảnh ghép đánh giá bằng xét nghiệm chimerism.....	69
Bảng 3.26. Đặc điểm truyền KHC ở những bệnh nhân ghép bất đồng nhóm máu	71
Bảng 3.27. Đặc điểm chung bệnh ghép chống chủ.....	72
Bảng 3.28. Thời điểm xuất hiện bệnh ghép chống chủ	72
Bảng 3.29. Bệnh ghép chống chủ và mức độ phù hợp HLA	74
Bảng 3.30. Bệnh ghép chống chủ và nguồn TBG	74
Bảng 3.31. Bệnh ghép chống chủ và liều TBG máu ngoại vi.....	74
Bảng 3.32. Bệnh ghép chống chủ và bất đồng giới	75
Bảng 3.33. Bệnh ghép chống chủ và phác đồ điều kiện hóa	75
Bảng 3.34. Đặc điểm về thải ghép	75
Bảng 3.35. Kết quả chung của ghép TBG tạo máu đồng loài điều trị LXM cấp dòng tủy.....	76
Bảng 3.36. Đặc điểm về tái phát sau ghép ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy .	76
Bảng 3.37. Đặc điểm tử vong của bệnh nhân ghép	77
Bảng 3.38. Tỷ lệ tái phát và tình trạng bệnh tại thời điểm ghép.....	79
Bảng 3.39. Tỷ lệ tử vong và tình trạng bệnh tại thời điểm ghép	79
Bảng 3.40. Tỷ lệ tái phát và yếu tố tiên lượng trước ghép	80
Bảng 3.41. Tỷ lệ tử vong và yếu tố tiên lượng trước ghép	81
Bảng 3.42. Tỷ lệ tái phát và nguồn TBG ghép cho bệnh nhân.....	82
Bảng 3.43. Tỷ lệ tử vong và nguồn TBG ghép cho bệnh nhân	83
Bảng 3.44. Tỷ lệ tái phát và sự phù hợp HLA bệnh nhân/người hiến.....	84
Bảng 3.45. Tỷ lệ tử vong và sự phù hợp HLA bệnh nhân/người hiến	84
Bảng 3.46. Bất đồng giới và tỷ lệ tái phát.....	86
Bảng 3.47. Bất đồng giới và tỷ lệ tử vong	86
Bảng 3.48. Bệnh ghép chống chủ và tỷ lệ tái phát.....	88
Bảng 3.49. Bệnh ghép chống chủ và tỷ lệ tử vong	88

DANH MỤC BIỂU

Biểu đồ 1.1. So sánh tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị, tái phát ở 2 nhóm bệnh nhân được ghép TBG đồng loài và tự thân	26
Biểu đồ 1.2. So sánh thời gian sống không LXM, sống thêm toàn bộ ở 2 nhóm bệnh nhân được ghép TBG đồng loài và tự thân	26
Biểu đồ 3.1. Phân bố thể bệnh theo xếp loại FAB 1986.....	51
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm sự thay đổi bạch cầu và bạch cầu hạt trung tính	56
Biểu đồ 3.3. Đặc điểm sự thay đổi huyết sắc tố.....	56
Biểu đồ 3.4. Đặc điểm sự thay đổi hồng cầu lưới (HCL)	57
Biểu đồ 3.5. Đặc điểm sự thay đổi tiểu cầu	57
Biểu đồ 3.6. Phản ứng không mong muốn trong quá trình truyền TBG	64
Biểu đồ 3.7. Đặc điểm sự thay đổi của xét nghiệm chimerism sau ghép	70
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống toàn bộ	78
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống không bệnh	78
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm toàn bộ theo CR1, CR2	79
Biểu đồ 3.11. Thời gian sống không bệnh theo CR1, CR2	80
Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm toàn bộ theo yếu tố tiên lượng.....	81
Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm không bệnh theo yếu tố tiên lượng.....	82
Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nguồn TBG.....	83
Biểu đồ 3.15. Thời gian sống không bệnh theo nguồn TBG	84
Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ theo sự phù hợp HLA.....	85
Biểu đồ 3.17. Thời gian sống không bệnh theo sự phù hợp HLA.....	85
Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm toàn bộ theo bất đồng giới.....	87
Biểu đồ 3.19. Thời gian sống không bệnh theo bất đồng giới.....	87
Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm toàn bộ theo bệnh ghép chống chủ.....	88
Biểu đồ 3.21. Thời gian sống không bệnh theo bệnh ghép chống chủ.....	89

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Cơ chế ghép chông chủ cấp.....	33
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	50

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU CHỮ VIẾT TẮT

Allo-HSCT (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)	: ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài
AML (acute myeloid leukemia)	: lơ xê mi cấp dòng tủy
Auto-HSCT (autologous hematopoietic stem cell transplantation)	: ghép tế bào gốc tạo máu tự thân
Bu	: busulfan
CMV	: cytomegalovirus
CSA	: cyclosporin A
Cy	: cyclophosphamid
EFS (event free survival)	: thời gian sống thêm không biến cố
Flu	: fludarabin
GVHD (graft versus host disease)	: bệnh ghép chống chủ
GVL (graft versus leukemia)	: ghép chống lơ xê mi
HLA (human leukocyte antigen)	: kháng nguyên bạch cầu người
IBMTR (International Blood and Marrow Transplant Registry)	: hiệp hội đăng ký ghép tủy và máu quốc tế
LFS (leukemia free survival)	: thời gian sống thêm không lơ xê mi
LXM	: lơ xê mi
MRC (medical research council)	: hội đồng nghiên cứu y khoa
MTX	: methotrexate
NIH (National Institute of Health)	: Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ
NRM (non relapse mortality)	: tỷ lệ tử vong không do tái phát
OS (overall survival)	: thời gian sống thêm toàn bộ
PFS (progression free survival)	: thời gian sống thêm không tiến triển bệnh
RFS (relapse free survival)	: thời gian sống thêm không tái phát bệnh
TBG	: tế bào gốc
TBI (total body irradiation)	: tia xạ toàn thân
VOD (veno occlusive disease)	: viêm tắc tĩnh mạch trên gan

ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2012, theo đánh giá của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (International Agency for Research on Cancer: IARC), mỗi năm trên toàn thế giới có khoảng 14,1 triệu người mắc ung thư mới và có 8,2 triệu người chết vì căn bệnh này. Ở Việt Nam, theo báo cáo của Bộ Y tế mỗi năm có khoảng 150.000 người mới mắc bệnh ung thư và trên 75.000 trường hợp tử vong do ung thư. Theo các số liệu thống kê tại Mỹ năm 2013: tỷ lệ mắc lơ xê mi cấp dòng tủy (Acute Myeloid Leukemia: AML) khoảng 3,5 người mắc bệnh/100.000 dân và có xu hướng tăng theo tuổi (1/100.000 dân ở lứa tuổi 25 và 25/100.000 dân ở lứa tuổi 80); hàng năm có khoảng 15.000 trường hợp mắc lơ xê mi mới, chiếm 35% các trường hợp mắc mới về lơ xê mi cấp dòng tủy và chiếm 20% các bệnh máu ác tính, có khoảng 9.000 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy tử vong [1]. Theo nghiên cứu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2010-2014, lơ xê mi cấp dòng tủy chiếm 14,1% tổng số bệnh máu và chiếm 30,3% các bệnh máu ác tính [2].

Có nhiều phương pháp điều trị lơ xê mi cấp dòng tủy như hóa chất, tia xạ, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân hoặc đồng loài,... Với hóa chất hoặc tia xạ chỉ có thể giúp bệnh nhân đạt lui bệnh. Trong khi đó, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là một phương pháp hiện đại và có hiệu quả cao. Thành công của ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài có thể mang lại cho bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy cơ hội khỏi bệnh và có cuộc sống như người bình thường. Hiện nay, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài được sử dụng rộng rãi cho những bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy trẻ tuổi, nhưng trở ngại lớn nhất khi áp dụng phương pháp này ở bệnh nhân trẻ tuổi là tỷ lệ chết liên quan đến điều trị. Một số khó khăn để có thể mở rộng điều trị bằng phương pháp điều trị này cho bệnh nhân lớn tuổi là: khả năng tìm được người hiến tế bào gốc ngay tại thời điểm cần ghép thấp, bệnh ghép chống chủ, khả năng khôi phục lại hệ miễn dịch chậm, gặp tỷ lệ cao kháng điều trị và tái phát bệnh. Tại nước ta đã có một số cơ sở thực hiện ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài để điều trị bệnh

máu: Viện Huyết Học - Truyền máu Trung ương, Bệnh viện Nhi Trung ương, Bệnh viện Truyền máu - Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Trung ương quân đội 108. Tuy nhiên, chỉ có 3 cơ sở áp dụng phương pháp điều trị này cho bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy là Bệnh viện Truyền máu - Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương và Bệnh viện Bạch Mai. Tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài trong điều trị bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy đã được thực hiện thành công từ năm 2008, cho đến nay nhiều bệnh nhân sau ghép đã hòa nhập được cuộc sống hoàn toàn bình thường. Nhằm tổng kết, đánh giá hiệu quả điều trị của phương pháp này và đẩy mạnh hơn nữa việc ứng dụng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài trong điều trị bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy, đề tài **“Đánh giá kết quả điều trị lơ xê mi cấp dòng tủy bằng ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài giai đoạn 2012-2015”** được tiến hành với 2 mục tiêu:

- 1. Nghiên cứu đặc điểm, diễn biến lâm sàng và xét nghiệm trước, sau ghép ở bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy được điều trị bằng ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.*
- 2. Đánh giá kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan trong điều trị lơ xê mi cấp dòng tủy bằng ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Lơ xê mi cấp dòng tủy

Lơ xê mi (LXM) cấp là một nhóm bệnh máu ác tính. Đặc trưng của bệnh là sự tăng sinh và tích lũy một loại tế bào non ác tính hệ tạo máu (tế bào blast) trong tủy xương và máu ngoại vi. Tế bào ác tính lấn át, ức chế quá trình sinh sản và biệt hóa các tế bào tạo máu bình thường tại tủy xương. Sự tăng sinh và tích lũy các tế bào ác tính sẽ dẫn đến hai hậu quả: (1) Sinh máu bình thường bị giảm sút gây nên tình trạng suy tủy xương dẫn đến thiếu máu, nhiễm trùng và chảy máu; (2) Các tế bào ác tính lan tràn ra máu, thâm nhiễm vào các mô làm tăng thể tích các cơ quan như gan to, lách to, hạch to, phì đại lợi, đau xương [3],[4],[5].

1.1.1. Bệnh nguyên và cơ chế bệnh sinh của LXM cấp dòng tủy

1.1.1.1. Bệnh nguyên

LXM cấp dòng tủy gắn liền với nhiều yếu tố nguy cơ khác nhau như tuổi, các bệnh lý cơ quan tạo máu có trước đó (các tình trạng tiền LXM), phơi nhiễm phóng xạ, hóa chất, virus, mắc một số bệnh di truyền, thứ phát sau hội chứng rối loạn sinh tủy, hội chứng tăng sinh tủy [3],[5].

1.1.1.2. Cơ chế bệnh sinh của LXM cấp

Cơ chế bệnh sinh của LXM cấp được cho là do có sự hoạt hóa các gen kiểm soát sự sinh sản và biệt hóa tế bào thông qua đột biến gen và nhiễm sắc thể. Hậu quả là tăng sinh tế bào blast, bất thường chức năng chết theo chương trình (apoptosis) và suy tủy thứ phát [4],[5].

Hiện nay, người ta cho rằng LXM có một quá trình bệnh lý bao gồm nhiều giai đoạn. Trong quá trình này, các tế bào gốc (TBG) tạo máu phơi nhiễm và tương tác với tác nhân gây ung thư. Do đó, mỗi thể LXM có thể có những cơ chế bệnh sinh đặc trưng, thể hiện ở những biến đổi vật chất di truyền đặc hiệu ở mức độ nhiễm sắc thể và gen. Các tổn thương vật chất di

truyền mắc phải được tìm thấy trên 50-80% bệnh nhân LXM. Mặt khác, hầu hết các trường hợp LXM là nguyên phát và không phát hiện được mối liên quan trực tiếp giữa tác nhân gây ung thư với sự tiến triển của bệnh. Vấn đề này được giải thích một phần do cơ chế bệnh sinh nhiều giai đoạn của LXM, khi tác nhân gây đột biến tác động rất sớm vào TBG tạo máu, lúc bệnh còn chưa biểu hiện. Mô hình hiện nay về cơ chế bệnh sinh của LXM được gọi là mô hình tác động kép của các tác nhân gây ung thư với 2 nhóm đột biến nối tiếp nhau là nhóm I và nhóm II. Khi có cả 2 biến đổi này thì LXM sẽ được khởi phát [3],[5].

1.1.2. Chẩn đoán

1.1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

Dựa vào các triệu chứng/hội chứng:

- Hội chứng thiếu máu;
- Hội chứng xuất huyết;
- Hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch;
- Hội chứng nhiễm trùng;
- Hội chứng thâm nhiễm [4],[5].

1.1.2.2. Triệu chứng xét nghiệm

a. Xét nghiệm hình thái tế bào máu ngoại vi và tủy xương

- Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi:
 - + Thiếu máu bình sắc, hồng cầu kích thước bình thường, hồng cầu lưới giảm;
 - + Số lượng bạch cầu thường tăng, nhưng có thể bình thường hoặc giảm trong một số ít trường hợp;
 - + Công thức bạch cầu gặp một tỷ lệ tế bào non - ác tính (tế bào blast);
 - + Số lượng tiểu cầu giảm [3],[4],[5].
- Xét nghiệm tủy xương:

+ Tuỷ đồ là xét nghiệm quyết định chẩn đoán. Dịch tuỷ lấy ra sẽ được sử dụng cho nhiều kỹ thuật xét nghiệm khác nhau: hình thái tế bào học, hoá học tế bào, miễn dịch tế bào và di truyền tế bào/sinh học phân tử.

+ Xét nghiệm tuỷ đồ cho thấy sự tăng sinh các tế bào blast chiếm tỷ lệ $\geq 20\%$ các tế bào có nhân trong tuỷ. Ngoài ra, trong tuỷ xương còn các biểu hiện khác như số lượng tế bào tuỷ thường tăng, các dòng hồng cầu, bạch cầu hạt và mẫu tiểu cầu bị lấn át bởi tế bào blast.

+ Nhuộm hoá học tế bào cho phép chẩn đoán thể bệnh LXM cấp theo bảng xếp loại FAB (French-American-British). Các phương pháp nhuộm hóa học tế bào hiện đang được sử dụng bao gồm: nhuộm Periodic Acid-Schiff (PAS), sudan đen hoặc myeloperoxidase (MPO) và esterase (đặc hiệu và không đặc hiệu).

+ Sinh thiết tuỷ xương được chỉ định trong trường hợp chọc hút tuỷ không chẩn đoán xác định được do tuỷ nghèo tế bào [3],[4],[5].

- Xét nghiệm miễn dịch phát hiện dấu ấn màng tế bào của tế bào non - ác tính. Đây là kỹ thuật sử dụng kháng thể đơn dòng để phát hiện những dấu ấn trên bề mặt tế bào hoặc trong bào tương. Các dấu ấn này được gọi tên là các cụm biệt hóa (Cluster of Differentiation: CD). Dấu ấn miễn dịch tế bào thay đổi tùy theo lứa tuổi và dòng tế bào, do đó được sử dụng để phân biệt tế bào blast thuộc các dòng khác nhau [3],[4],[5].

- Xét nghiệm nhiễm sắc thể và gen: Trong LXM cấp dòng tuỷ gặp khá nhiều rối loạn nhiễm sắc thể (NST) và gen, trong đó có những đột biến NST và gen khá đặc trưng, có ý nghĩa trong chẩn đoán thể bệnh, lựa chọn điều trị và tiên lượng bệnh [3],[4],[5].

1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán LXM cấp dòng tuỷ

1.1.3.1. Chẩn đoán xác định

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

- Dựa vào triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh;

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

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

- Năm 2008, Tổ chức Y tế thế giới đã đưa ra tiêu chuẩn mới để chẩn đoán xác định LXM cấp với quy định tỷ lệ tế bào blast $\geq 20\%$ các tế bào có nhân trong tủy [3],[4],[5],[6].

1.1.3.2. Chẩn đoán thể bệnh

Chẩn đoán thể bệnh LXM cấp dựa vào các bảng xếp loại của Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization: WHO) và FAB.

a. Bảng xếp loại LXM cấp dòng tủy theo FAB 1986

Bảng xếp loại FAB của các nhà huyết học Pháp, Mỹ và Anh cơ bản dựa trên hình thái tế bào blast, có sử dụng thêm đặc điểm nhuộm hóa học tế bào. Theo bảng xếp loại này, LXM cấp được chia ra thành dòng tủy và dòng lympho. Trong đó, LXM cấp dòng tủy có 8 thể (M0-M7), cụ thể như sau:

- M0: LXM cấp tế bào biệt hoá tối thiểu;
- M1: LXM cấp nguyên tủy bào biệt hoá ít;
- M2: LXM cấp nguyên tủy bào có sự biệt hóa;
- M3: LXM cấp tiền tủy bào (với dưới nhóm M3v);
- M4: LXM cấp dòng tủy-mono (với dưới nhóm M4eo);
- M5: LXM cấp dòng mono;
- M6: LXM cấp dòng hồng cầu;
- M7: LXM cấp dòng mẫu tiểu cầu.

b. Bảng xếp loại LXM cấp dòng tủy theo WHO (2008)

- Năm 2008 WHO đưa ra các bảng xếp loại mới cho LXM cấp dòng tủy, hội chứng rối loạn sinh tủy, hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính và bệnh lý ác tính dòng lympho. Các bảng xếp loại này được cập nhật năm 2016. Đây là

bảng xếp loại dễ hiểu và rất tiện dụng để đưa ra các lựa chọn điều trị dựa trên nhóm tiên lượng.

- Theo bảng xếp loại của WHO, LXM cấp dòng tủy được xếp loại dựa trên các tiêu chí: đặc điểm tế bào di truyền, miễn dịch và bất thường vật chất di truyền ở mức độ nhiễm sắc thể (NST) và gen.

- WHO đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán LXM cấp với tỷ lệ blast $\geq 20\%$ tế bào có nhân trong tủy, đồng thời bổ sung các dưới nhóm LXM cấp như nhóm có bất thường vật chất di truyền đặc trưng hay LXM cấp thứ phát.

Xếp loại LXM cấp dòng tủy của WHO (2008)

- *LXM cấp dòng tủy có chuyển đoạn/đảo đoạn cân bằng:*

+ t(8;21)(q22;q22); gen RUNX1-RUNX1T1;

+ inv(16)(p13q22) hoặc t(16;16)(p13.1;q22); gen CBFβ-MYH11;

+ t(15;17)(q22;q12); gen PML-RARA;

+ t(9;11)(p22;q23); gen MLLT3-MLL;

+ t(6;9)(p23;q34); gen DEK-NUP214;

+ inv(3)(q21q26.2) hoặc t(3;3)(q21;q26.2); gen RPN-EVI1;

+ t(1;22)(p13;q13); gen RBM15-MKL1;

- *LXM cấp dòng tủy với đột biến gen và yếu tố tiên lượng.*

- *LXM cấp dòng tủy có kèm tổn thương đa dòng:*

+ Thứ phát sau MDS hoặc MDS/MPD;

+ Không thứ phát sau MDS hoặc MDS/MPD, nhưng có tổn thương trên $\geq 50\%$ tế bào trong ≥ 2 dòng tế bào tủy;

- *LXM cấp dòng tủy và MDS liên quan đến điều trị:*

+ Liên quan đến tác nhân alkyl hoá/tia xạ;

+ Liên quan đến thuốc ức chế Topoisomerase II;

+ Liên quan đến các thuốc điều trị ung thư khác;

- *LXM cấp dòng tủy chưa được xếp loại theo các cách trên:*

+ LXM cấp dòng tủy tế bào biệt hoá tối thiểu;

+ LXM cấp dòng tủy tế bào chưa có sự chưa trưởng thành;

- + LXM cấp dòng tủy tế bào có sự trưởng thành;
- + LXM cấp dòng tủy - mono;
- + LXM cấp dòng tủy dòng mono (monoblast/monocyte);
- + LXM cấp dòng hồng cầu/tủy và dòng hồng cầu đơn thuần;
- + LXM cấp dòng tủy dòng mẫu tiểu cầu;
- + LXM cấp dòng tủy tăng bạch cầu ưa base;
- + Tăng sinh toàn tủy cấp kèm theo xơ tủy;
- + Sarcoma tủy.

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

Bảng 1.1. Yếu tố tiên lượng bệnh LXM cấp dòng tủy [7],[8]

Nhóm	Di truyền tế bào	Sinh học phân tử
Tốt	inv(16) hoặc t(16;16) t(8;21) t(15;17)	Công thức NST bình thường Đột biến NPM1 không kèm theo FLT3-ITD hoặc đột biến CEBPA 2 allen đơn thuần
Trung bình	Công thức NST bình thường +8 đơn thuần t(9;11) Các bất thường khác chưa biết rõ	t(8;21), inv(16), t(16;16) kèm theo đột biến c-KIT
Xấu	Bất thường phức tạp (≥ 3 tổn thương NST) Công thức NST đơn bội -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 - không t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Công thức NST bình thường Đột biến FLT3-ITD Đột biến TP53

Sự xuất hiện những bất thường di truyền tế bào có giá trị dự đoán tỷ lệ lui bệnh, nguy cơ tái phát và kết quả sống thêm toàn bộ. Trong một phân tích dữ liệu từ khoa nhi và bệnh nhân người lớn mắc bệnh với LXM cấp dòng tủy ($n = 1.612$) được thực hiện bởi Hội đồng nghiên cứu Y khoa Vương quốc Anh cho thấy, tỷ lệ sống thêm 5 năm đối với những bệnh nhân di truyền tế bào thuộc nhóm tiên lượng tốt, trung bình và xấu tương ứng là 65%, 41% và 14%. Tương tự như vậy, trong một đánh giá hồi cứu trên những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy người lớn được điều trị bằng phác đồ CALGB ($n = 1213$), tỷ lệ sống thêm 5 năm đối với những bệnh nhân di truyền tế bào thuộc nhóm tiên lượng tốt, trung bình và xấu tương ứng là 55%, 24% và 5%. Như vậy, hiệu quả điều trị của bệnh nhân phụ thuộc vào yếu tố tiên lượng về di truyền tế bào [7],[8].

Tuy nhiên, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nếu chỉ dựa vào di truyền tế bào để đánh giá tiên lượng LXM cấp dòng tủy là không phù hợp. Đối với những trường hợp di truyền tế bào trung gian có nguy cơ là nhóm không đồng nhất trong LXM cấp dòng tủy, bởi vì nó bao gồm cả nhiễm sắc thể bình thường mà không có bất thường về cấu trúc và những người có thay đổi cấu trúc được coi là có tiên lượng không thuận lợi. Dựa trên phân tích hồi cứu dữ liệu từ các nghiên cứu tổ hợp lớn, 40% đến 50% bệnh nhân bị LXM cấp dòng tủy nguyên phát có nhiễm sắc thể bình thường, nhưng khi đánh giá những trường hợp này cho thấy kết quả thời gian sống thêm là không đồng nhất. Như vậy, các tác giả đưa ra nhận định là phải đánh giá yếu tố tiên lượng dựa trên di truyền tế bào vào sinh học phân tử [7],[8].

Một số đột biến gen trong bệnh LXM cấp dòng tủy có vai trò quyết định yếu tố tiên lượng bệnh là NPM1, FLT3-ITD hoặc đột biến CEBPA. Nghiên cứu trên những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có đột biến NPM1 cho thấy đạt được lui bệnh hoàn toàn, thời gian sống không biến cố và thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn so với những trường hợp khác. Rất nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng đột biến FLT3-ITD xuất hiện ở khoảng 10% bệnh nhân LXM cấp dòng

tủy và mang đến một tiên lượng xấu về kết quả điều trị: khoảng thời gian lui bệnh ngắn hơn, thời gian sống thêm toàn bộ thấp hơn so với những trường hợp khác [7],[8].

1.1.3.4. Chẩn đoán phân biệt

LXM cấp cần được chẩn đoán phân biệt với phản ứng giả LXM gặp trong nhiễm trùng, ung thư di căn tủy xương, hội chứng rối loạn sinh tủy... Cụ thể như sau:

- Phản ứng giả LXM: bệnh nhân có biểu hiện nhiễm trùng nặng, số lượng bạch cầu tăng vừa phải (thường dưới $50 \times 10^9/l$), không gặp các tuổi đầu dòng của dòng bạch cầu hạt trong máu, có hiện tượng non hóa của tế bào bạch cầu dòng hạt (tỷ lệ tế bào non tương đối thấp, thường khoảng từ 5% đến dưới 20%), không có sự tăng sinh ác tính dòng bạch cầu trong tủy xương. Khi hết nhiễm trùng, số lượng bạch cầu dần trở về bình thường.

- MDS: đây là một nhóm bệnh lý tiền LXM. Đa số bệnh lý MDS sẽ tiến triển thành LXM cấp.

1.1.4. Điều trị LXM cấp

1.1.4.1. Mục đích điều trị

Mục đích điều trị trong LXM cấp nói chung là: (1) Tiêu diệt tối đa tế bào ác tính để đạt được lui bệnh hoàn toàn; (2) củng cố, duy trì kéo dài thời gian lui bệnh hoàn toàn, hạn chế tối đa tái phát [9].

1.1.4.2. Nguyên tắc điều trị

- Dùng phác đồ đa hoá trị liệu;
- Liệu trình điều trị chia làm nhiều đợt: tấn công, củng cố, duy trì;
- Phối hợp hoá trị liệu với ghép TBG tạo máu;
- Phối hợp hoá trị liệu với điều trị nhắm đích;
- Điều trị tùy theo nhóm nguy cơ [3],[4],[9].

1.1.4.3. Điều trị LXM cấp dòng tủy trù thể tiền tủy bào

a. Phác đồ hóa trị liệu tiêu chuẩn

Đối với bệnh nhân dưới 60 tuổi

Phác đồ hóa trị liệu tiêu chuẩn bao gồm: tấn công “3+7”, củng cố bằng cytarabin liều cao (HDAC) 4 đợt. Cụ thể như sau:

- *Phác đồ "3+7":*

+ Daunorubicin 45 mg/m² da/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-3;

+ Ara-C 100-200 mg/m² da/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-7.

- *Phác đồ cytarabin liều cao:*

+ Ara-C 3000 mg/m² da/12 giờ x 2 lần/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, 3, 5.

Các đợt điều trị cách nhau 28 ngày hoặc 1 tuần sau khi tủy xương hồi phục sau đợt điều trị trước đó (số lượng bạch cầu hạt >1,5 x 10⁹/L; số lượng tiểu cầu >100 x 10⁹/L).

- Cần lưu ý rằng LXM cấp dòng mono hoặc tủy-mono có tỷ lệ thâm nhiễm thần kinh trung ương đáng kể nên cần được điều trị dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương như đối với LXM cấp dòng lympho.

Đối với bệnh nhân trên 60 tuổi

Tùy theo thể trạng bệnh nhân, có thể sử dụng cytarabin liều thấp đơn thuần điều trị nhiều đợt (100 mg/m² da/ngày trong 5-7 ngày), hoặc phác đồ “3+7” giảm liều (“2+5”) phối hợp với phác đồ cytarabin liều trung bình (IDAC: Ara-C 2000 mg/m² da/12 giờ x 2 lần/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, 3, 5 dùng 2-4 đợt) để điều trị củng cố [4],[5],[6],[8].

b. Điều trị LXM cấp dòng tủy tái phát, kháng thuốc

Với LXM cấp dòng tủy tái phát hoặc kháng thuốc, có thể sử dụng các phác đồ hóa trị liệu liều cao như phác đồ ADE, FLAG-IDA, Mito-FLAG, CLAG, HAM, Cytarabin + Mitoxantrone hoặc các phương pháp điều trị nhắm đích, chẳng hạn Gemtuzumab ozogamicin, kháng thể đơn dòng chống CD33 gắn với calicheamicin.

- *Phác đồ FLAG-IDA:*

+ Fludarabin 25-30 mg/m² da truyền tĩnh mạch ngày 1-5;

+ Cytarabin 2000 mg/m² da truyền tĩnh mạch ngày 1-5;

+ G-CSF 5 mcg/kg cân nặng/ngày tiêm dưới da từ ngày 6 đến khi phục hồi bạch cầu hạt trung tính ($>1,5 \times 10^9/L$);

+ Idarubicin 10 mg/m² da/ngày tiêm tĩnh mạch ngày 1-3.

Điều trị 1-2 đợt, mỗi đợt điều trị cách nhau 28 ngày hoặc 1 tuần sau khi tủy xương hồi phục sau đợt điều trị trước đó (số lượng bạch cầu hạt $>1,5 \times 10^9/L$; số lượng tiểu cầu $>100 \times 10^9/L$).

- *Phác đồ điều trị nhắm đích với Gemtuzumab*

Gemtuzumab (Mylotarg) 9 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và 15 [4],[5],[6],[8].

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

1.2.1. Lịch sử ghép TBG tạo máu

Năm 1958, Kurnick cùng cộng sự đã thu thập và làm đông lạnh tế bào tủy xương từ 2 bệnh nhân mắc bệnh ác tính di căn; sau đó 2 bệnh nhân này được điều trị bằng liều cao tia xạ và khối tế bào tủy xương được truyền cho bệnh nhân khi đã rã đông. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu lúc đó chưa có cơ sở khoa học để khẳng định chắc chắn sự hồi phục tủy xương là do truyền khối tế bào tủy xương của chính bệnh nhân. Những năm sau, Thomas và đồng nghiệp đã báo cáo kết quả điều trị 2 bệnh nhân LXM cấp (cả 2 đều có anh/chị em sinh đôi cùng trứng) bằng liều cao tia xạ sau đó là truyền tế bào có nhân từ những anh/chị em sinh đôi của mình. Cả 2 bệnh nhân đều mọc mảnh ghép, nhưng sau đó LXM cấp tái phát trở lại và cả 2 bệnh nhân đều tử vong. Đồng thời, năm 1959, Mathé đã báo cáo kết quả thử nghiệm của mình khi điều trị 6 bệnh nhân bị phơi nhiễm liều cao tia xạ Vinca, Yugoslavia đã có một tỷ lệ mọc mảnh ghép thoáng qua ở một số bệnh nhân. Sau đó, nhóm nghiên cứu của ông ở Paris đã báo cáo trường hợp đầu tiên mọc mảnh ghép hoàn toàn với thời gian sống thêm sau 1 năm, ở trường hợp này bệnh nhân đều gặp bệnh ghép chống chủ (graft versus host disease: GVHD) cấp và mạn, cuối cùng thì bệnh nhân bị tử vong do viêm não thủy đậu. Năm 1968, Mathé đã tổng kết kinh nghiệm của mình trong điều trị 21 bệnh nhân bằng ghép tủy xương, trong đó

6 trường hợp thất bại mọc mảnh ghép và 8 trường hợp trải qua GVHD. Trường hợp đầu tiên thực sự thành công với ghép TBG tạo máu đồng loài (Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Allo-HSCT) ở một bệnh nhân nam được báo cáo bởi Gatti và đồng nghiệp ở Minneapolis năm 1968. Họ đã điều trị một trẻ nam 5 tháng tuổi suy giảm lympho miễn dịch liên kết giới tính bằng việc truyền tế bào buffy coat và dịch tủy xương từ người hiến là anh ruột phù hợp về miễn dịch. Tình trạng lâm sàng của bệnh nhân tốt lên và phương pháp điều trị tiếp tục thành công sau 25 năm tiếp theo. Trường hợp suy tủy xương đầu tiên được ghép TBG đồng loài từ người cho phù hợp HLA được báo cáo bởi Thomas và cộng sự năm 1972 [10].

Năm 1975, việc ghép tự thân và đồng loài ở người được tổng hợp trong một bài tham luận của Thomas và cộng sự đăng trên tạp chí New England Journal of Medicine. Các phác đồ điều kiện hóa mang tính cá thể cho từng bệnh nhân được thảo luận, cùng với đó là phương thu thập và truyền tế bào tủy xương cũng được thảo luận chi tiết. Kinh nghiệm ghép sau khi thực hiện cho 37 bệnh nhân suy tủy xương và 73 bệnh nhân LXM đã được tổng kết. Những vấn đề được quan tâm ở bệnh nhân ghép TBG đồng loài mà tác giả đề cập là GVHD, mọc mảnh ghép chậm và nhiễm khuẩn cơ hội. Thomas và cộng sự đã báo cáo kết quả nghiên cứu trong 100 bệnh nhân tiên lượng xấu có 13 bệnh nhân đạt được thời gian sống thêm không LXM kéo dài. Một số bệnh nhân tiên lượng xấu đã qua khỏi giai đoạn tái phát LXM, và quan niệm rằng ngay cả khi một số ít bệnh nhân có tiên lượng xấu vẫn có thể được điều trị khỏi đã gây hứng thú cao độ với các nhà khoa học [10].

Từ ca ghép TBG đồng loài đầu tiên vào cuối thập kỷ 50, cho đến năm 2016 đã có hơn 1 triệu ca ghép được thực hiện trên toàn thế giới, số lượng ghép mỗi năm hiện nay đạt gần 70.000 ca và không có dấu hiệu dừng lại. Trong đó, ghép TBG tạo máu đồng loài 45%, chỉ định chủ yếu cho LXM cấp (82%), u lympho (11%) và rối loạn sinh tủy (6%) [11].

Tại Việt Nam, phương pháp ghép TBG tạo máu đã bắt đầu triển khai nghiên cứu và ứng dụng từ năm 1995 tại Bệnh viện Truyền máu và Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh. Từ đó đến nay đã có thêm nhiều cơ sở trong cả nước nghiên cứu ứng dụng ghép TBG tạo máu đồng loài điều trị các bệnh máu ác tính và lành tính, như Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, Bệnh viện Nhi Trung ương, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Bệnh viện Bạch Mai. Tính đến tháng 11/2016, các trung tâm ghép của cả nước đã thực hiện được khoảng 600 ca ghép TBG tạo máu, chủ yếu tập trung tại hai cơ sở là Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, Bệnh viện Truyền máu - Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh. Trong khi đó, ghép TBG tạo máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương được bắt đầu vào năm 2006, muộn hơn một số cơ sở khác trong cả nước, nhưng cho đến tháng 12/2016 đã ghép được 242 bệnh nhân (tự thân: 130; đồng loài: 112). Bệnh viện Truyền máu và Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh là cơ sở đầu tiên trong cả nước ứng dụng phương pháp ghép TBG tạo máu đồng loài điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh LXM cấp. Các bệnh viện khác như Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cũng đã triển khai ghép đồng loài điều trị LXM cấp nhưng số lượng còn khiêm tốn.

1.2.2. Nguồn TBG sử dụng cho ghép đồng loài

Từ khi ghép TBG tạo máu được triển khai cho đến những năm của thập kỷ 80, nguồn TBG duy nhất để ghép đồng loài là từ tủy xương. Đến đầu những năm 90, vấn đề sử dụng G-CSF để huy động được liều cao CD+34 và tế bào lympho T ra máu ngoại vi ở người hiến đã được chứng minh rõ ràng. Do đó, nhiều trung tâm ghép đã thường tiến hành ghép TBG từ máu ngoại vi dù nguồn TBG này tăng nguy cơ ghép chống chủ cấp mức độ 3-4 và ghép chống chủ mạn. Lý do sử dụng nguồn TBG từ máu ngoại vi là giúp mảnh ghép mọc nhanh, cải thiện thời gian sống không tiến triển bệnh và giảm nguy cơ tái phát ở những bệnh nhân bệnh máu giai đoạn tiến triển [12]. Một phân tích từ 9 nghiên cứu tiên cứu cho thấy, việc sử dụng TBG từ máu ngoại vi trong ghép đồng loài cho bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có kết quả về tỷ lệ tái

phát, thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn những bệnh nhân được ghép từ TBG dịch tủy xương, nhưng tăng nguy cơ của bệnh ghép chống chủ [13].

Với bệnh nhân nhi khoa, nguồn TBG từ tủy xương vẫn chiếm ưu thế, tuy nhiên các nguồn TBG khác vẫn đang được sử dụng với số lượng ngày càng tăng [13],[14]. Ở bệnh nhân nhi, các dữ liệu nghiên cứu về nguồn TBG chưa cho kết quả thực sự rõ ràng. Một báo cáo nghiên cứu hồi cứu của hiệp hội đăng ký ghép tủy và máu quốc tế (International Blood and Marrow Transplant Registry: IBMTR) cho thấy kết quả về thời gian sống kém hơn ở những bệnh nhân nhi được ghép nguồn TBG từ máu ngoại vi so với ghép từ tủy xương, cho dù tỷ lệ tái phát giống nhau ở 2 nhóm [14].

Ghép máu dây rốn ngày càng được mở rộng trong ghép TBG đồng loài cho các bệnh máu nói chung. Từ ca ghép máu dây rốn thành công đầu tiên của Gluckman vào năm 1989 cho bệnh nhân bị Fanconi mức độ nặng, số lượng những ca ghép máu dây rốn cùng hay không cùng huyết thống tăng một cách đáng kể. Một điều tra của IBMTR ước tính từ năm 1998, trong những bệnh nhân được ghép TBG tạo máu thì có đến 20% bệnh nhân dưới 20 tuổi được ghép bằng máu dây rốn. Hiện nay, ở Nhật Bản có 50% các trường hợp ghép không cùng huyết thống bằng máu dây rốn. So với một số nguồn TBG khác, ghép máu dây rốn sẽ có một số ưu điểm như: tiến hành ghép sớm khi cần thiết, tỷ lệ và mức độ nặng GVHD thấp hơn, mức độ yêu cầu phù hợp HLA thấp hơn...; nhưng cũng có một số hạn chế như: số lượng TBG trong đơn vị máu dây rốn thấp hơn so với trong tủy xương và máu ngoại vi do đó nguy cơ thất bại mọc mảnh ghép, tăng nguy cơ nhiễm trùng, tỷ lệ tử vong không do tái phát vẫn còn cao, không thể truyền lympho người hiến (Donor Lymphocyte Infusion: DLI)... [15],[16]. Kết quả của một số nghiên cứu có so sánh đã chỉ ra rằng: ghép TBG máu dây rốn có thể thực hiện ở bệnh nhân người lớn nếu đơn vị máu dây rốn có đủ số lượng TBG. Từ đó, các tác giả cũng đề xuất máu dây rốn nên được xem là một nguồn TBG thay thế để ghép cho những bệnh nhân không có người hiến TBG tủy xương phù hợp HLA;

mặc dù tăng mức độ bất đồng HLA nhưng ghép máu dây rốn từ người hiến không cùng huyết thống cũng cho một kết quả hứa hẹn như ghép TBG tủy xương không cùng huyết thống phù hợp HLA ở bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính, đặc biệt ở bệnh nhân LXM cấp khi yếu tố thời gian ghép được ưu tiên hàng đầu và mang tính quyết định [15].

1.2.3. Các phác đồ điều kiện hóa trước ghép TBG tạo máu đồng loài

Điều kiện hóa bằng hóa chất liều cao hoặc tia xạ nhằm 3 mục tiêu chính:

1) Để diệt tế bào LXM trong tủy xương người nhận, tạo ra một vi môi trường không còn (hoặc ít) ác tính, và một không gian tốt cho TBG người hiến vào làm tổ và phát triển.

2) Ức chế miễn dịch của cơ thể người nhận, giúp ngăn ngừa thải ghép. Tác dụng ức chế miễn dịch cần phải mạnh hơn khi tiến hành ghép cho các trường hợp bệnh nhân và người hiến có bất đồng về HLA. Nguy cơ thải ghép cũng tăng cao ở những bệnh nhân đã có miễn cảm với các kháng nguyên đồng loài như là truyền máu nhiều lần trước ghép.

3) Điều kiện hóa giúp đẩy lui bệnh trong thời gian dài, tạo điều kiện cho TBG của người hiến phát triển, biệt hóa và gây ra hiệu ứng mảnh ghép chống khối u. Đây chính là mục tiêu chính của điều kiện hóa trong ghép TBG tạo máu đồng loài cho nhóm bệnh máu ác tính.

Điều kiện hóa là yếu tố đóng vai trò quan trọng trong ghép TBG tạo máu đồng loài, điều kiện hóa cần đạt hai yêu cầu: tiêu diệt tối đa tế bào ác tính nhưng độc tính cho tổ chức sinh máu và cho cơ thể là tối thiểu. Trong ghép TBG tạo máu đồng loài điều trị LXM cấp dòng tủy, bên cạnh tác dụng tiêu diệt tế bào ác tính của hóa chất liều cao sử dụng trong điều kiện hóa còn có hiệu ứng mảnh ghép chống LXM thông qua cơ chế miễn dịch nhằm tiêu diệt hết các tế bào ung thư. Chính vì vậy, ghép TBG tạo máu đồng loài có nhiều ưu điểm hơn so với ghép TBG tạo máu tự thân.

Có rất nhiều loại phác đồ điều kiện hoá được sử dụng trong ghép TBG đồng loài. Lựa chọn phác đồ điều kiện hoá cho bệnh nhân được dựa trên chẩn

đoán bệnh, tuổi của bệnh nhân, tình trạng bệnh và đặc điểm người hiến (đặc biệt mức độ phù hợp HLA) [17].

- Phác đồ điều kiện hoá diệt tủy: chỉ định cho các bệnh máu ác tính hoặc các rối loạn huyết học bẩm sinh như thalassemia...

- Phác đồ ghép giảm cường độ liều: chỉ định cho các bệnh máu ác tính không đủ điều kiện sử dụng phác đồ diệt tủy, ung thư tạng đặc và các bệnh rối loạn huyết học không phải ác tính như suy tủy xương, đái huyết sắc tố niệu...

1.2.3.1. Phác đồ diệt tủy

Trong ghép TBG cho bệnh nhân trẻ mắc các bệnh máu ác tính thường sử dụng phác đồ diệt tủy, là sự kết hợp của nhiều loại hoá chất với mục đích nhằm tạo ra khả năng tiêu diệt tế bào ung thư tối đa, nhưng cố gắng tránh liều độc trên các cơ quan. Phác đồ phối hợp giữa cyclophosphamid với tia xạ toàn thân (Total Body Irradiation: TBI) (Cy/TBI) được sử dụng rộng rãi cho các bệnh máu ác tính và hiện tại vẫn là phác đồ hiệu quả nhất so với các phác đồ diệt tủy khác [18]. Với phác đồ điều kiện hóa diệt tủy sẽ làm giảm tỷ lệ tái phát và tỷ lệ tử vong không do tái phát so với phác đồ không diệt tủy, trong khi đó thời gian sống toàn bộ, thời gian sống không bệnh và tỷ lệ gặp bệnh ghép chống chủ không có sự khác biệt [19].

Mặc dù có hiệu quả cao nhưng tia xạ toàn thân có rất nhiều biến chứng. Vì vậy, vào những năm 80 của thế kỷ trước, các nhà khoa học đã thử nghiệm nhiều loại thuốc nhằm thay thế tia xạ toàn thân: Cyclophosphamid, Busulfan, Etoposide, Cytarabin, Carmustin, Melphalan,... Tuy nhiên, không phác đồ nào có hiệu quả hơn tia xạ toàn thân phối hợp Cyclophosphamid hoặc Busulfan phối hợp Cyclophosphamid. Từ thập kỷ 90 của thế kỷ XX đến nay, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng phác đồ Cyclophosphamid phối hợp với Busulfan ít độc tính hơn phác đồ Cyclophosphamid phối hợp với TBI, nhưng hiệu quả của hai phác đồ là tương đương [20],[21]. Phác đồ điều kiện hóa phối hợp Busulfan với Fludarabin cũng được nghiên cứu với hy vọng giảm độc tính của Cyclophosphamid đối với bệnh nhân. Tuy nhiên, nhiều nghiên

cứu đã cho thấy phác đồ này chỉ có hiệu quả ở những bệnh nhân lớn tuổi và không thay thế được phác đồ Cyclophosphamid phối hợp với Busulfan ở bệnh nhân trẻ tuổi [22].

Sự phối hợp Busulfan liều cao dạng uống với Cyclophosphamid, sau này có sự điều chỉnh bằng Busulfan dạng truyền tĩnh mạch và phác đồ này trở thành phác đồ điều kiện hoá không tia xạ phổ biến nhất trong ghép cho bệnh lý huyết học ác tính. Phác đồ Busulfan dạng uống được dung nạp tốt, nhưng có sự lo ngại liệu Busulfan dạng uống có đủ ức chế miễn dịch để cho phép mọc mảnh ghép hay không, đặc biệt khi ghép từ người hiến bất đồng HLA hay người hiến không cùng huyết thống. Và vấn đề độc đối với gan và thần kinh cũng rất đáng lo ngại, đặc biệt ở những bệnh nhân đã điều trị nhiều đợt hoá chất trước đó [23],[24].

Những nghiên cứu gần đây chứng minh Busulfan truyền tĩnh mạch kết hợp với liều cao Fludarabine cho thấy tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép tương đối thấp và có hiệu quả trong ghép LXM cấp dòng tủy cũng như rối loạn sinh tủy, trong đó nguy cơ gây tổn thương thần kinh khi kết hợp 2 hoá chất liều cao trên chưa có cơ sở khoa học để khẳng định [25],[26].

Ngoài ra có thể kết hợp 3 hoặc nhiều hơn các hoá chất với nhau nhằm làm mạnh thêm cường độ diệt tủy; đó là sự kết hợp TBI/Cy, Bu/Cy với thiopa, treosulfan melphalan, BCNU và Ara-C. Tuy nhiên, các nghiên cứu không chứng minh được tính ưu việt khi kết hợp đa hoá trị liệu, ngược lại cho kết quả xấu do tăng độc tính của sự kết hợp nhiều thuốc điều kiện hoá [25],[26].

1.2.3.2. Phác đồ giảm cường độ liều

Xác định phác đồ điều kiện hoá cho từng bệnh nhân nhằm mục đích hạn chế tối đa nguy cơ tử vong liên quan đến ghép khi sử dụng phác đồ diệt tủy, trong khi vẫn duy trì được khả năng ức chế miễn dịch của bệnh nhân ở mức cần thiết để đảm bảo cho việc mọc mảnh ghép. Do phác đồ giảm cường độ liều không tiêu diệt hết tế bào sinh máu của bệnh nhân nên còn được gọi là

phác đồ điều kiện hoá không diệt tuỷ. Nguyên lý tiêu diệt tế bào ác tính trong ghép giảm cường độ liều là do tác dụng của hoá chất và hiệu ứng ghép chống tế bào u thông qua cơ chế miễn dịch. Ưu điểm của phác đồ điều kiện hoá giảm cường độ liều là giảm tác dụng phụ liên quan đến hoá chất điều kiện hoá như: viêm tắc tĩnh mạch trên gan (Veno Occlusive Disease: VOD), viêm niêm mạc, giảm bạch cầu trung tính kéo dài... Giảm cường độ liều có thể được dung nạp ở bệnh nhân lớn tuổi (có thể lên đến 70 tuổi), bệnh nhân có thể trạng kém cần được ghép TBG đồng loài nhưng không thể sử dụng phác đồ diệt tuỷ. Một số trung tâm ghép trên thế giới đã sử dụng phác đồ điều kiện hoá giảm cường độ liều trong ghép cho các bệnh máu ác tính không đủ điều kiện sử dụng phác đồ diệt tuỷ, ung thư tạng đặc và các bệnh rối loạn huyết học không phải ác tính như suy tuỷ xương, đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm... Mặc dù nguy cơ tử vong liên quan đến ghép thấp khi sử dụng phác đồ điều kiện hoá giảm cường độ liều, nhưng nguy cơ tái phát thì cao hơn so với phác đồ diệt tuỷ khi ghép TBG đồng loài cho đa u tuỷ xương, rối loạn sinh tuỷ... Một số phác đồ điều kiện hoá giảm cường độ liều hiện đang được sử dụng như: Flu/TBI liều thấp, Flu/Mel, Flu/Bu/ATG... [17].

1.2.4. Hiệu quả của ghép TBG tạo máu đồng loài trong điều trị LXM cấp dòng tủy

1.2.4.1. Kết quả chung

a. Ghép TBG đồng loài điều trị LXM cấp dòng tủy dựa vào nhóm tiên lượng:

Hướng điều trị chuẩn hiện nay cho bệnh nhân LXM cấp dòng tủy trẻ tuổi là điều trị tấn công và sau đó là điều trị củng cố sau lui bệnh. Sau lui bệnh của đợt tấn công là điều trị củng cố tích cực hoặc ghép TBG tự thân hoặc ghép TBG đồng loài. Nếu điều trị hoá chất củng cố: độc tính do hoá chất khá thấp, nhưng sau đó là vấn đề tái phát và nguy cơ tái phát phụ thuộc vào nhóm tổn thương di truyền tế bào. Ngược lại, nếu tiến hành ghép đồng loài thì tỷ lệ tái phát sẽ thấp nhất; tuy nhiên lợi ích của phương pháp này bị hạn chế bởi tỷ lệ tử vong cao không do tái phát và nguồn TBG cũng có ảnh hưởng quan trọng

đến tử vong không do tái phát. Nguy cơ tử vong không do tái phát bệnh từ ghép đồng loài cần có sự cân bằng với nguy cơ tái phát, do đó khi chỉ định ghép đồng loài cho bệnh nhân LXM cấp dòng tuỷ đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất phụ thuộc vào mức độ tổn thương di truyền tế bào và nguồn người hiến phù hợp [7],[26].

Với bệnh nhân LXM cấp dòng tuỷ thuộc nhóm tiên lượng tốt nếu đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất, khả năng sống không bệnh kéo dài sau điều trị tấn công bằng hoá chất đạt khoảng 60%-70%; do vậy, tác giả khuyến cáo không nên ghép ở thời điểm này do vấn đề tử vong liên quan đến ghép cao, vấn đề ghép chỉ được đặt ra khi bệnh nhân tái phát bệnh sau điều trị hóa chất [7],[28].

Nhóm tiên lượng xấu bao gồm: tổn thương di truyền thuộc nhóm tiên lượng xấu, không có tổn thương di truyền tế bào nhưng FLT3-ITD dương tính hay LXM cấp thứ phát, theo những nghiên cứu tiên cứu khi so sánh ghép TBG đồng loài với điều trị hoá chất củng cố sau đợt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất, đã cho thấy thời gian sống không bệnh và thời gian sống toàn bộ ở nhóm ghép đồng loài cao hơn hẳn so với điều trị hoá chất. Từ đó các chuyên gia khuyến cáo nên ghép đồng loài từ anh, chị, em ruột phù hợp HLA hoặc từ người cho không cùng huyết thống phù hợp HLA cho bệnh nhân LXM cấp dòng tuỷ nhóm tiên lượng xấu [7],[29].

Chỉ định ghép TBG tạo máu đồng loài cho bệnh nhân LXM cấp dòng tuỷ trẻ tuổi thuộc nhóm tiên lượng trung bình phụ thuộc vào khả năng có người hiến TBG phù hợp HLA. Theo kết quả nghiên cứu của Nhật Bản trên 605 bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng trung bình được ghép TBG tạo máu đồng loài, các tác giả đã đi đến kết luận: nên tiến hành ghép TBG đồng loài cho những bệnh nhân LXM cấp dòng tuỷ trẻ tuổi thuộc nhóm tổn thương di truyền tế bào thuộc nhóm tiên lượng trung bình khi đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất khi có người hiến (cùng huyết thống hoặc không cùng huyết thống) phù hợp HLA [30].

Những phương pháp điều trị khi bệnh nhân tái phát là nhằm mục đích lui bệnh hoàn toàn để có thể tiến hành ghép đồng loài. Cho đến nay, tái phát bệnh vẫn là một thách thức quan trọng trong điều trị LXM cấp dòng tủy, chính vì vậy các bác sỹ lâm sàng cần thận trọng nhận biết sớm bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao tái phát và lựa chọn phương pháp điều trị nếu tái phát xảy ra, như tìm hiểu khả năng nguồn TBG để ghép [31].

b. Ghép sau đợt lui bệnh đầu tiên

Với bệnh nhân tái phát, khoảng thời gian lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất ảnh hưởng rất lớn đến hiệu quả điều trị cứu vãn khi tái phát. Dữ liệu nghiên cứu của trung tâm ung thư MD Anderson trong 20 năm đã chỉ ra một cách rõ ràng mốc thời điểm 12 tháng mới tái phát sau khi đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất là khoảng thời gian hay gặp để bệnh nhân có thể đạt lui bệnh lần 2 nếu điều trị cứu vãn sau tái phát [32]. Trong khi một số nhà nghiên cứu khác đã chỉ ra nếu khoảng thời gian đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất dưới 6 tháng thì tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ 2 rất thấp < 20% [33]. Một nghiên cứu của Cornelissen cho thấy những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được điều trị bằng ghép TBG tạo máu đồng loài giảm tỷ lệ tái phát 30% so với điều trị hóa chất hoặc ghép tế bào gốc tạo máu tự thân [34].

Theo kết quả nghiên cứu của Duval trên 1.673 bệnh nhân LXM cấp được ghép TBG tạo máu đồng loài khi chưa đạt lui bệnh hoàn toàn thì tỷ lệ sống 3 năm chỉ là 19%. Các yếu tố sau sẽ là yếu tố tiên lượng xấu cho hiệu quả ghép: (1) thời gian đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất dưới 6 tháng; (2) tại thời điểm ghép còn tế bào ác tính; (3) ghép từ người hiến không phải anh, chị em ruột phù hợp HLA; (4) điểm về tình trạng sức khỏe dưới 90% (5) tổn thương di truyền xấu. Nếu bệnh nhân không có bất cứ yếu tố nguy cơ nào như trên, tỷ lệ sống tại thời điểm 3 năm là 42%, còn nếu có trên 3 yếu tố thì tỷ lệ này chỉ là 6%. Từ kết quả này cho thấy, ở những bệnh nhân thuộc nhóm ghép TBG không hiệu quả thì nên cân nhắc chỉ định ghép một cách hợp lý [35]. Theo tác giả Felicitas Thol, ở những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy tái phát lần 1 hoặc

kháng với điều trị hóa chất cần cân nhắc liệu pháp điều trị hợp lý trước khi chỉ định ghép TBG tạo máu đồng loài [36].

Khi thực hiện những thử nghiệm lâm sàng tiến cứu lớn có giá trị để chứng minh cho việc lựa chọn bệnh nhân LXM cấp dòng tuỷ trong đợt lui bệnh đầu tiên được tiến hành ghép là rất phức tạp. Có những quan điểm là không có hiệu quả khi ghép đồng loài từ anh, chị em ruột cho bệnh nhân LXM cấp dòng tuỷ thuộc nhóm tiên lượng tốt như có chuyển đoạn t(8;21) và đảo đoạn inv(16), do nguy cơ cao tử vong liên quan đến ghép. Chỉ ghép khi những bệnh nhân này tái phát và đợt lui bệnh lần 2, như vậy ghép đồng loài là phương pháp dự phòng cho các bệnh nhân LXM cấp nhóm tiên lượng tốt tái phát đã được chứng minh là hợp lý. Trong khi những bệnh nhân có đột biến cKIT nên được tiến hành ghép ngay trong đợt lui bệnh đầu tiên, hay tái phát được điều trị hoá chất tấn công rồi ghép hay điều trị thuốc nhắm đích dựa trên tổn thương phân tử cũng chưa được rõ ràng [37]. Tác giả Cornelissen cho rằng, ở bệnh nhân LXM cấp thuộc nhóm nguy cơ cao sau đợt lui bệnh hoàn toàn lần 1 thì ghép TBG tạo máu đồng loài nên được ưu tiên [34].

Bằng chứng từ những thử nghiệm lâm sàng phối hợp giữa các nhóm cũng đã đưa ra khuyến cáo nên ghép cho bệnh nhân nhóm tiên lượng xấu ngay sau đợt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất. Quyết định ghép đồng loài khó khăn thường liên quan đến 60% bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng trung bình hay tốt, chưa có thử nghiệm lâm sàng nào chỉ ra lợi ích về thời gian sống toàn bộ của nhóm này [38].

c. Ghép ngoài đợt lui bệnh đầu tiên

Khi bệnh nhân tái phát sau điều trị hoá chất thì dường như không chắc chắn được điều trị khỏi bằng ghép TBG tạo máu đồng loài. Tuy nhiên, có một số yếu tố để đánh giá khả năng thành công của ghép TBG tạo máu đồng loài, đó là: tuổi, khoảng thời gian lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất, nhóm tiên lượng tổn thương di truyền và tình trạng đột biến FLT3. Một thử nghiệm lâm sàng tiến cứu của Hội đồng nghiên cứu y khoa (Medical Research Council: MRC)

trên 3.495 bệnh nhân chưa ghép trong đợt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất, có 48% tái phát và 44% trong số đó đạt lui bệnh lần 2 (n=751). Trong 293 bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng tốt tái phát, có 72% bệnh nhân đạt lui bệnh lần 2; so sánh nhóm có người cho được ghép với nhóm không ghép, ưu thế hơn so nhóm ghép (65% so 36%). Đối với nhóm nguy cơ trung bình tái phát chỉ có 43% đạt lui bệnh lần 2; nhóm có người cho được ghép tỷ lệ sống cao hơn (40% so 23%). Ở nhóm nguy cơ xấu, chỉ có 25% bệnh nhân đạt lui bệnh lần 2; tuy nhiên kết quả thất vọng khi khả năng sống là 0% ở nhóm bệnh nhân có người cho để ghép so với nhóm không ghép là 19%. Tương tự, bệnh nhân tái phát nhanh sau lui bệnh lần 1 dưới 6 tháng có tỷ lệ sống là 19% dù có hay không ghép. Với bệnh nhân nhiều tuổi đạt lui bệnh lần 2 có thể cân nhắc ghép vì hiệu quả thấp nếu điều trị hoá chất, một thử nghiệm lâm sàng tiến cứu cho kết quả tỷ lệ sống là 33% ở nhóm ghép so 18% ở nhóm không ghép với bệnh nhân > 40 tuổi [38].

Những thông tin trên cho thấy ở những bệnh nhân tái phát sau điều trị hóa chất thì mục tiêu đầu tiên là tiến hành ghép TBG tạo máu đồng loài khi có người hiến TBG phù hợp. Một số bệnh nhân sẽ không thể tiến hành ghép do không đạt lui bệnh lần 2, không đủ tình trạng sức khỏe để ghép hoặc không có người hiến. Khả năng để tiến hành ghép sau tái phát chịu ảnh hưởng rất lớn của nhóm nguy cơ tổn thương di truyền tế bào. Kết quả nghiên cứu của MRC cho thấy ở nhóm tiên lượng tốt là 53%, nhóm trung bình là 27% và nhóm tiên lượng xấu là 16% số bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài sau tái phát [38].

Việc đưa ra những nguy cơ liên quan với ghép TBG tạo máu đồng loài có thể dẫn đến trì hoãn việc ghép cho những trường hợp đạt lui bệnh hoàn toàn lần 2. Một phân tích hồi cứu lớn ở 667 bệnh nhân tái phát được điều trị trong 2 nhóm LXM cấp dòng tủy của Đức-Bỉ và Thụy Sĩ cho thấy rằng chỉ 46% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ 2. Những bệnh nhân này được xếp loại dựa trên các yếu tố: khoảng thời gian

không tái phát sau khi đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất, nguy cơ di truyền tế bào, tuổi và trước khi tiến hành ghép TBG được chia thành 3 dạng nguy cơ đánh giá tái phát. Về tổng thể, kết quả tốt nhất đạt được khi sử dụng ghép TBG tạo máu đồng loài (thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm là 26%-28% phụ thuộc vào nhóm nguy cơ). Tuy nhiên, chỉ có 14%-30% bệnh nhân tái phát được điều trị bằng ghép TBG tạo máu đồng loài. Những kết quả tương tự đạt được trong một cuộc điều tra hồi cứu lớn tại Nhật Bản về kết quả 1.535 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được điều trị hóa chất đơn thuần trước, có 66% bệnh nhân tái phát và chỉ ½ đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ 2. Việc đạt được lui bệnh hoàn toàn lần 2, sử dụng ghép TBG tạo máu như một biện pháp cứu vãn và khoảng thời gian không tái phát 1 năm hoặc dài hơn là độc lập với các yếu tố tiên lượng [39].

1.2.4.2. So sánh với các phương pháp khác

a. Điều trị hóa chất

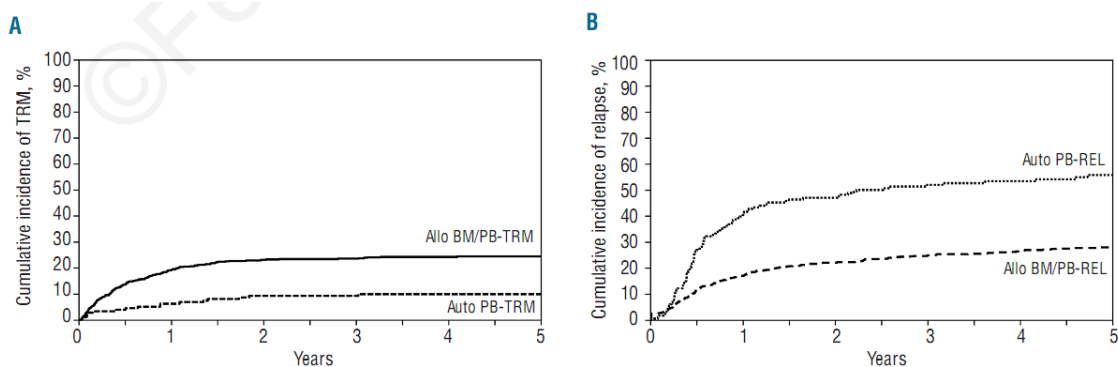
Tài liệu cập nhật từ MRC của Vương quốc Anh đã báo cáo một kết quả về 1.271 bệnh nhân, tuổi 16-49 được điều trị hóa chất đơn thuần trong những thử nghiệm MRC AML10, AML12 và AML15, và về sau tái phát. Chỉ 55% bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ 2 và 67% trong số đó điều trị bằng ghép TBG tạo máu đồng loài. Về lâu dài, kết quả tốt nhất đạt được là với ghép TBG tạo máu đồng loài, với thời gian sống thêm toàn bộ là 42% trong nhóm được ghép so với 16% trong nhóm không được ghép [40]. Tác giả Forman và Rowe đã gợi ý rằng việc đạt lui bệnh hoàn toàn lần 2 và tiến đến ghép TBG tạo máu đồng loài tại thời điểm đó tỷ lệ thành công không cao và tốt nhất là thực hiện ghép TBG tạo máu đồng loài khi đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất. Ngoài ra, với những bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ 2 thì ghép TBG tạo máu đồng loài vẫn là phương pháp duy nhất có thể điều trị khỏi [41].

b. Ghép TBG tạo máu tự thân

Ghép TBG tạo máu tự thân (Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Auto-HSCT) được so sánh với ghép TBG tạo máu đồng loài

và điều trị hóa chất trong nhóm những bệnh nhân có đột biến CEBPA, theo phân loại của WHO, thuộc nhóm nguy cơ thấp. Nghiên cứu tổ hợp này được thực hiện bởi HOVON-SAKK và nhóm nghiên cứu LXM cấp dòng tủy Đức-Áo, thời gian sống thêm không tái phát tốt hơn ở bệnh nhân được ghép khi đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất so với những bệnh nhân được điều trị hóa chất, nhưng mặt khác nó không làm cho thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn; tuy nhiên, những bệnh nhân tái phát sau ghép TBG tạo máu tự thân có thể được cứu vãn bởi ghép TBG tạo máu đồng loài khi đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ 2. Vấn đề của thực hiện ghép TBG tạo máu đồng loài từ người cho không cùng huyết thống hòa hợp HLA sau Auto-HSCT được đề cập bởi Trung tâm nghiên cứu ghép tủy và máu quốc tế (Center for International Blood and Marrow Transplant Research: CIBMTR). Ghép TBG tạo máu đồng loài từ người hiến không cùng huyết thống hòa hợp HLA sau ghép TBG tạo máu tự thân tái phát có kết quả thời gian sống thêm không LXM kéo dài là 20% ở 302 bệnh nhân, với kết quả tốt nhất gặp ở những bệnh nhân khoảng thời gian kéo dài hơn khi ghép từ người cho không cùng huyết thống hòa hợp HLA lần 2, với điểm số chức năng hoạt động Karnofsky đạt 90% hoặc lớn hơn, trong trường hợp đạt lui bệnh hoàn toàn, và sử dụng phác đồ điều kiện hóa cường độ giảm [42].

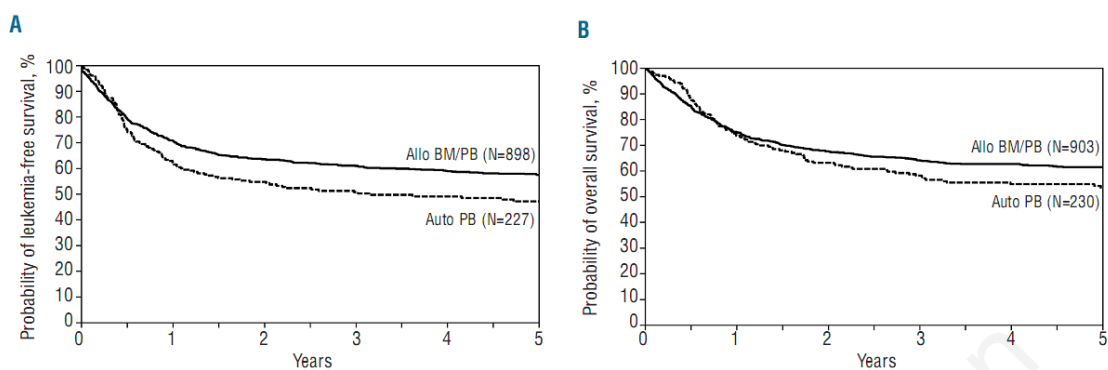
Dữ liệu nghiên cứu của Trung tâm nghiên cứu ghép tủy và máu quốc tế đã so sánh hiệu quả ghép TBG tạo máu tự thân và đồng loài ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy cho thấy: tỷ lệ chết liên quan đến điều trị sau 5 năm thấp hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân được ghép TBG tự thân (8%) so với bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài từ máu ngoại vi (20%) hoặc tủy xương (19%) với $p < 0,001$. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát cao hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân được ghép TBG tạo máu tự thân (45%) so với bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài từ máu ngoại vi (26%) hoặc từ dịch tủy xương (20%) với $p < 0,001$ [43].



Biểu đồ 1.1. So sánh tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị, tái phát ở 2 nhóm bệnh nhân được ghép TBG đồng loài và tự thân

(Theo Armand Keating⁴³)

Thời gian sống thêm không LXM (leukemia-free survival: LFS) sau 5 năm cho các nhóm bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài từ dịch tủy xương, máu ngoại vi và ghép TBG tạo máu tự thân tương ứng là 61%, 54% và 47%. Trong khi đó, thời gian sống thêm toàn bộ của 3 nhóm tương ứng là 64%, 59% và 54% [43].



Biểu đồ 1.2. So sánh thời gian sống không LXM, sống thêm toàn bộ ở 2 nhóm bệnh nhân được ghép TBG đồng loài và tự thân

(Theo Armand Keating⁴³)

1.2.5. Các biến chứng của ghép TBG tạo máu đồng loài

1.2.5.1. Biến chứng sớm

a. Tác dụng phụ của thuốc điều kiện hóa

Độc tính của phác đồ điều kiện hóa tác động lên bệnh nhân ở nhiều mức độ khác nhau, phụ thuộc vào kiểu phác đồ và liều của hóa chất, tia xạ được sử

dụng. Với phác đồ diệt tủy, thường biểu hiện các triệu chứng như: buồn nôn, nôn, giảm cảm giác ngon miệng, khô miệng, thay đổi vị giác, viêm niêm mạc miệng, tiêu chảy, mệt mỏi, rụng tóc, khó ngủ, sốt và nhiễm trùng (đặc biệt là vi khuẩn) [17],[44],[45].

Độc tính và tác dụng phụ do thuốc điều kiện hóa thường gặp là:

Viêm bàng quang chảy máu xảy ra sớm trước 72 giờ trong quá trình ghép thường liên quan đến phác đồ điều kiện hóa có cyclophosphamid liều cao. Vấn đề cần lưu ý khi sử dụng phác đồ điều kiện hóa liều cao cyclophosphamid là truyền dịch, sử dụng mesna theo đúng phác đồ để phòng biến chứng viêm bàng quang chảy máu [17],[44]. Theo tác giả Hale G. A, khi nghiên cứu trên 245 bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính được ghép TBG tạo máu, phác đồ điều kiện hóa có cyclophosphamid cho thấy có 27 bệnh nhân (11%) xuất hiện viêm bàng quang chảy máu [46]. Theo nghiên cứu của Sencer SF. và cộng sự trên 977 bệnh nhân sử dụng Cy trong phác đồ điều kiện hóa, có tới 15% bệnh nhân viêm bàng quang chảy máu sau ghép [47].

Viêm tắc tĩnh mạch trên gan (veno occlusive disease: VOD) là một biến chứng thường gặp và nguy hiểm. Phác đồ điều kiện hóa trước ghép gồm những thuốc như cytarabine, cyclophosphamide và busulfan cũng như TBI làm tăng nguy cơ VOD. Xuất hiện từ nhẹ đến nặng, gây tổn thương nhiều cơ quan khác nhau và có liên quan với trên 80% các trường hợp tử vong trong vòng 100 ngày sau ghép. VOD có thể gặp ở gần 20% các trường hợp bệnh nhân được ghép TBG đồng loài [48],[49],[50]. Bệnh được đặc trưng bởi vàng da, gan to, có dịch trong ổ bụng, những triệu chứng này thường xảy ra sớm trong tháng đầu sau ghép TBG và đây là một trong những biến chứng nặng làm tăng tỷ lệ tử vong không do tái phát bệnh. Bệnh thường xuất hiện vào thời điểm 30 - 45 ngày sau ghép. Các nguy cơ xuất hiện VOD bao gồm: tuổi cao, điều kiện hóa bằng busulfan (đặc biệt dạng uống tỷ lệ gặp VOD có thể lên đến 30%), có bệnh lý về gan trước đó, có biến chứng của bệnh ghép chống chủ cấp, ghép từ người hiến không cùng huyết thống mặc dù có sự phù hợp

HLA hay ghép haplotype [17],[44],[49]. Theo nghiên cứu của Carreras và cộng sự trên 117 bệnh nhân ghép đồng loài, tỷ lệ gặp biến chứng VOD khoảng 13% [51].

Chảy máu/xuất huyết do giảm tiểu cầu có thể xảy ra từ mức độ nhẹ nhất là xuất huyết dưới da cho đến chảy máu các cơ quan như đường tiêu hóa, tiết niệu, tim, phổi, não... Điều trị bằng truyền khối tiểu cầu và các thuốc đông cầm máu khác.

b. Nhiễm trùng

Những bệnh nhân ghép TBG tạo máu đồng loài vẫn tiếp tục có nguy cơ nhiễm trùng sau giai đoạn giảm bạch cầu hạt trung tính (do dùng hóa chất trong phác đồ điều kiện hóa) với các tác nhân chính là virus, nấm và vi khuẩn có vỏ [17],[52]. Nhưng yếu tố nguy cơ dẫn đến nhiễm trùng là biểu hiện GVHD cấp và mạn, giai đoạn sử dụng thuốc ức chế miễn dịch sau ghép, ghép có loại lympho T, nguồn TBG từ máu dây rốn hay từ những người cho không phù hợp hoàn toàn HLA hay nguồn TBG không cùng huyết thống [17]. Theo George B, trong một nghiên cứu về biến chứng nhiễm trùng ở 297 bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài giai đoạn 1986 đến 2001 cho thấy trong số những trường hợp tìm được nguyên nhân gây sốt, tỷ lệ gặp vi khuẩn là 34,9%, virus là 42,9%, nấm là 15,9% và các tác nhân khác là 6,3% (bao gồm cả lao) [53].

1.2.5.2. Biến chứng muộn

a. Tác dụng phụ của thuốc dự phòng ghép chống chủ

Thuốc điều trị dự phòng GVHD thường được sử dụng như corticoid, CSA, tacrolimus..., nhìn chung những thuốc này có rất nhiều tác dụng phụ. Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp là giảm magie máu, và có thể gây co giật. Theo các nghiên cứu CSA là thuốc có thể gây tổn thương chất trắng não có hồi phục. Như vậy, cần bổ sung magie cho tất cả bệnh nhân sử dụng CSA trong điều trị dự phòng GVHD. Biến chứng tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa mỡ máu (tăng triglycerid, tăng cholesterol toàn bộ, tăng LCL-C,

giảm HDL-C) cũng thường gặp. Tăng lipid máu kéo dài, đặc biệt là tăng LDL-C và giảm HDL-C làm tăng nguy cơ xơ vữa mạch, trong đó hay gặp nhất là bệnh lý mạch vành. Nguy cơ tử vong do bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân sau ghép 2 năm cao gấp 2,2 lần người bình thường [54].

b. Tái phát

Mặc dù đã có những tiến bộ về lựa chọn người hiến TBG phù hợp HLA, phác đồ điều kiện hóa điều chỉnh liều và các phương pháp điều trị hỗ trợ, nhưng tái phát bệnh sau ghép vẫn là một trong những nguyên nhân chính gây thất bại của phương pháp điều trị này. Có khoảng 40-45% bệnh nhân ghép từ người cho là anh chị em ruột phù hợp HLA và khoảng 35% các trường hợp ghép từ người cho không cùng huyết thống tái phát [55],[56]. Trong tương lai, tái phát vẫn là một thách thức lớn cho việc ứng dụng ghép TBG tạo máu đồng loài trong điều trị bệnh máu ác tính [57].

Ghép TBG tạo máu đồng loài từ cơ sở thực tiễn có thể đưa ra 2 phương thức tác dụng để loại trừ bệnh ác tính, đó là: (1) tiêu diệt tế bào LXM dựa trên tác dụng của hóa chất, tia xạ hay các nhóm khác như ức chế tyrosine kinase, các kháng thể đơn dòng; (2) đặc biệt thông qua hiệu ứng ghép chống LXM (graft versus leukemia: GVL) từ ghép đồng loài qua vai trò tế bào lympho T, NK của người hiến [55],[58].

Tái phát có thể xảy ra sớm ngay sau ghép nếu điều kiện hóa ban đầu không đủ để đưa bệnh máu ác tính về mức đạt được hiệu ứng GVL có đủ thời gian phát huy tác dụng phòng tái phát bệnh hay hiệu ứng GVL không được hình thành. Tái phát cũng có thể xảy ra sau giai đoạn đã có hiệu ứng GVL nếu như hệ miễn dịch bị yếu đi hay trở nên dung nạp tồn dư tối thiểu của bệnh, hay bệnh đã trốn thoát được hệ miễn dịch thông qua việc chọn dòng của các tế bào đầu dòng có tính kháng miễn dịch. Cần lưu ý rằng, đôi khi bệnh LXM có thể tái diễn trong các tế bào của người hiến như một sự kiện khởi đầu (de-novo), thường nhầm lẫn với tình trạng tái phát bệnh [55],[59],[60].

Có rất nhiều yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến tái phát sau ghép TBG tạo máu đồng loài. Một số tác giả đã chỉ ra 4 yếu tố ảnh hưởng đến tái phát sau ghép TBG tạo máu đồng loài: thời gian từ khi ghép cho đến lúc tái phát (tái phát xảy ra trong vòng 6 tháng có tiên lượng xấu nhất), các thể bệnh, gánh nặng bệnh tật và vị trí tái phát (thành công hơn nếu bệnh được điều trị sớm), và các điều kiện của lần ghép đầu tiên (với kết quả vượt trội cho bệnh nhân, nơi có một cơ hội để tăng hoặc hiệu ứng miễn dịch đồng loài, độ đặc hiệu của hiệu ứng kháng LXM các tác nhân nhắm đích hoặc cường độ của điều kiện hóa ở lần ghép thứ hai) [55].

c. Bất thường nội tiết tố

Một trong những biến chứng thường gặp sau ghép TBG tạo máu đồng loài có phác đồ điều kiện hóa diệt tủy (tia xạ, bu/cy) là rối loạn nội tiết tố. Một nghiên cứu của Min Ho Jung trên 111 bệnh nhân (59 nam và 52 nữ) được ghép TBG tạo máu đồng loài dùng phác đồ điều kiện hóa diệt tủy cho thấy có 30 bệnh nhân (27,0%) bị suy giảm hormon sinh trưởng, 13 bệnh nhân (11,7%) suy tuyến giáp, 37 bệnh nhân (33,3%) có chứng rối loạn chức năng tuyến sinh dục. Tác giả cũng cho thấy nguy cơ rối loạn chức năng sinh dục cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân là nữ được điều trị bằng phác đồ điều kiện hóa với bu/cy ($P = 0,003$). Những kết quả này cho thấy phần lớn bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài có một hoặc nhiều biến chứng rối loạn hormon nội tiết. Do đó, cần theo dõi định kỳ một số hormon nội tiết tố ở những bệnh nhân sau ghép TBG tạo máu đồng loài, đặc biệt là những bệnh nhân chưa đến tuổi trưởng thành [61].

d. Tâm phế mạn

Một số báo cáo cho thấy chỉ số FEV1/FVC thấp hơn 70% ở 15% bệnh nhân sau ghép 1 năm và 30% sau ghép 3 năm. Trong khi những bệnh nhân có GVHD mạn, 5-10% sẽ tiến triển thành bệnh thông khí tắc nghẽn nặng giống như tắc nghẽn tiểu phế quản. Xét nghiệm chức năng hô hấp bằng chỉ số dung tích toàn phổi và khả năng khuếch tán khí CO trong phổi (carbon monoxide

diffusion in the lung: DLCO) nên được thực hiện tại thời điểm 1 năm và 5 năm sau ghép và hàng năm hoặc thường xuyên hơn với những bệnh nhân có GVHD mạn [61].

đ. Ung thư thứ phát

Theo một nghiên cứu của Trung tâm nghiên cứu Ung thư Fred Hutchinson cho thấy trong 3.337 trường hợp ghép TBG tạo máu đồng loài còn sống sau 5 năm gặp 52 trường hợp xuất hiện ung thư vú tại thời điểm trung bình là 12,5 (dao động 5,7-24,8) năm sau ghép. Tỷ lệ cộng dồn sau 25 năm là 11%, những bệnh nhân được tia xạ toàn thân gặp tỷ lệ cao hơn (17%) so với những bệnh nhân không được tia xạ toàn thân (3%) [62].

1.2.5.3. Bệnh ghép chống chủ (GVHD)

Bệnh ghép chống chủ là một trong những biến chứng thường gặp nhất trong ghép TBG tạo máu đồng loài. Đó là hậu quả của phản ứng đồng loài giữa tế bào lympho T của người hiến gây tổn thương tổ chức của bệnh nhân. Dựa trên thời gian xuất hiện bệnh, biểu hiện lâm sàng và sinh bệnh học mà chia ra thành GVHD cấp và mạn [17].

a. Bệnh ghép chống chủ cấp

Ghép chống chủ cấp thường xuất hiện sớm trong khoảng từ tuần thứ 2 đến ngày thứ 100 sau ghép TBG. GVHD cấp là kết quả của các quá trình phức tạp gây ra bởi phản ứng giữa tế bào lympho T của người hiến với các cơ quan trong cơ thể người nhận do có sự nhận biết sự khác biệt chính yếu của vật chủ và các kháng nguyên hòa hợp tổ chức thứ yếu nhờ tế bào lympho T trong mảnh ghép của người cho [57],[63].

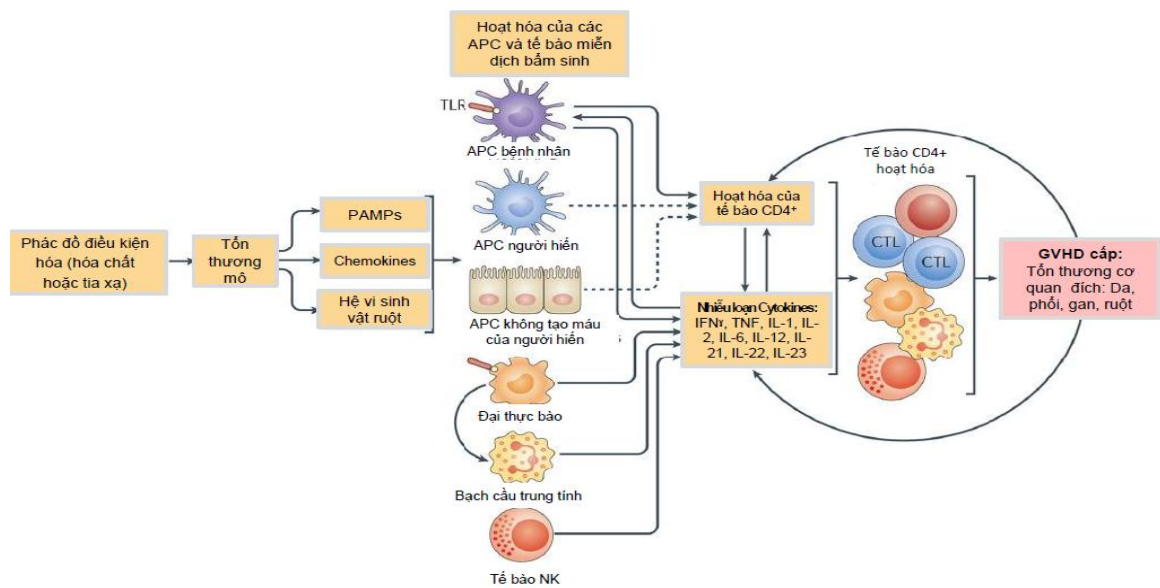
Cơ chế bệnh sinh của việc xuất hiện GVHD cấp gồm 3 bước [63]:

Bước 1: phác đồ điều kiện hóa gồm hóa chất và tia xạ gây tổn thương và hoạt hóa mô của người nhận dẫn đến tăng bài tiết các cytokin gây viêm như yếu tố hoại tử u (Tumor Necrosis Factor: TNF) và interleukin-1 (IL-1). Những cytokin này sẽ giúp tế bào lympho T của người hiến nhận biết vật chủ là những mô tổn thương của người nhận qua tăng điều hòa sự bộc lộ của các

kháng nguyên hòa hợp tổ chức chính và thứ yếu, đồng thời cũng ảnh hưởng đến các phân tử khác của tế bào trình diện kháng nguyên vật chủ. Điểm quan trọng của tổn thương tổ chức do điều kiện hóa là hệ thống tiêu hóa và kết quả gây phóng thích các nội độc tố như lipopolysaccharide vào hệ thống tuần hoàn toàn thân, gây nguy hiểm cho cơ thể người nhận do thúc đẩy hiện tượng viêm. Những phác đồ điều kiện hóa liều đầy đủ, đặc biệt TBI có vai trò quan trọng trong quá trình này do liên quan đến tổn thương nội mô và biểu mô hệ thống tiêu hóa.

Bước 2: những tế bào lympho T của người hiến còn lại trở lên hoạt hóa trong những cơ quan lympho thứ phát nhờ protein C hoạt hóa vật chủ (bộc lộ kháng nguyên trực tiếp nội sinh), do đó trình diện các kháng nguyên đồng loài với các thụ thể tế bào lympho T trong các peptid của rãnh hay khía MHC. Những tín hiệu cùng kích thích cho sự hoạt hóa toàn bộ lympho T được yêu cầu. Sự hoạt hóa lympho T của người hiến được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào và ưu thế của các tế bào Th1, sự bài tiết IL-2 và IFN-. Một số nghiên cứu nhận thấy rằng tế bào lympho T naïve (CD62L+) gây ra GVHD cấp trên thực nghiệm, trong khi các tế bào lympho T nhớ (CD62L-) không gây ra GVHD cấp. Mô hình thực nghiệm trên chuột về ghép tủy xương chỉ ra rằng truyền Treg đồng thời gây hạn chế sự tăng sinh và mở rộng tế bào T hoạt hóa của người hiến và giúp bảo vệ chống lại sự phát triển GVHD cấp. Những hiểu biết này hiện nay được ứng dụng vào quá trình ghép của con người.

Bước 3: những yếu tố tác động lên tế bào gián tiếp gây tổn thương mô và phá hủy các mô đích trong GVHD cấp, hậu quả là biểu hiện thành các triệu chứng trên lâm sàng. Bước này liên quan đến quá trình tiếp tục giải phóng các cytokine gây viêm, từ đó chống lại người nhận ghép một cách đặc hiệu và trực tiếp, các tế bào lympho T nguồn gốc từ người cho di cư đến các mô đích như: da, gan và đường tiêu hóa của GVHD cấp. Những quần thể tế bào khác bị ảnh hưởng đóng vai trò trong tổn thương mô khu trú do khuếch đại đáp ứng tiền viêm bao gồm bạch cầu trung tính và đại thực bào đơn nhân.



PAMPs (pathogen associated molecular patterns): *những phân tử có liên quan đến yếu tố gây bệnh.*

APCs (antigen presenting cells): *tế bào trình diện kháng nguyên.*

TLR: *toll-like receptors*

Sơ đồ 1.1. Cơ chế ghép chống chủ cấp (Blazar BR et al (2012). *Nat Rev Immunol*,12(6):443-458)

GVHD cấp biểu hiện chủ yếu ở da, gan và đường tiêu hóa [57],[63]:

- Da: là tổn thương thường gặp nhất trong GVHD cấp, chiếm tới trên 75% các trường hợp. Khoảng 50% bệnh nhân chỉ có tổn thương da đơn thuần. Tổn thương da biểu hiện sớm ở lòng bàn tay và bàn chân với các nốt sẩn nhỏ, đỏ và ngứa. Tổn thương nặng hơn biểu hiện bằng xơ cứng da hoặc tróc vảy.

- Đường tiêu hóa: với các biểu hiện buồn nôn, nôn, đau bụng, rối loạn tiêu hóa. Đặc biệt, đi ngoài phân lỏng như nước là những dấu hiệu của bệnh ghép chống chủ đường tiêu hóa. Nội soi đường tiêu hóa có thể thấy niêm mạc bình thường, phù nề hoặc tạo thành mảng cứng. Sinh thiết tổn thương này có thể giúp chẩn đoán phân biệt GVHD cấp với các bệnh lý khác.

- Gan: tổn thương gan do GVHD cấp ít gặp nhất, chiếm khoảng 20% các trường hợp bệnh nhân có GVHD. Hội chứng vàng da, gan to và tăng men gan

là các triệu chứng của tổn thương gan do ghép chống chủ. Tuy nhiên, các biểu hiện này rất khó phân biệt với tổn thương gan do độc tính của thuốc hoặc do viêm tắc tĩnh mạch trên gan.

Điều trị dự phòng GVHD cấp [63]:

- Điểm chính của phòng GVHD cấp là điều trị dự phòng bằng thuốc ức chế miễn dịch và tất cả các bệnh nhân tiến hành ghép TBG đồng loài với mảnh ghép có đầy đủ lympho T cần phải điều trị dự phòng GVHD cấp. Phác đồ chính để dự phòng bao gồm CSA - MTX hay FK506 (tacrolimus) - MTX là phác đồ thường được sử dụng như phác đồ chuẩn để phòng GVHD cấp;

- Một cách khác để phòng GVHD cấp là truyền TBG loại bỏ lympho T. Có nhiều phương pháp để thực hiện điều này như: gạn tách bằng phương pháp vật lý, ly tâm dựa vào tỷ trọng, phương pháp loại bỏ dựa kháng thể đơn dòng và gạn tách tế bào CD34+ chọn lọc. Mặc dù các phương pháp loại bỏ tế bào lympho T nguồn gốc từ người hiến có hiệu quả trong loại bỏ GVHD cấp, nhưng nó lại có mối liên quan đến nguy cơ cao thải ghép, nguy cơ nhiễm trùng và tái phát, chính vì vậy thời gian sống thêm không cải thiện.

Điều trị khi có GVHD cấp [63]:

- Glucocorticoid là thuốc có hiệu quả nhất để điều trị GVHD cấp với liều bắt đầu: 1-2mg/kg/ngày, giảm dần liều ngay khi bệnh thuyên giảm. Liều cao glucocorticoid (10mg/kg/ngày) không có tác dụng dự phòng sự tiến triển sang GVHD cấp mức độ III, IV hay cải thiện được thời gian sống. Tỷ lệ GVHD cấp lui bệnh hoàn toàn được báo cáo dưới 50% các trường hợp điều trị đầu tiên bằng glucocorticoid và có thể tỷ lệ thời gian sống kéo dài thấp trong số những bệnh nhân GVHD cấp kháng với glucocorticoid.

- Có nhiều phương pháp khác được áp dụng để điều trị GVHD cấp, bao gồm: sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc dựa trên cơ chế kháng thể nhắm vào lympho T hay các cytokin, và photopheresis, tất cả đều được kết hợp với prednisone.

b. Bệnh ghép chống chủ mạn

GVHD mạn là một trong những biến chứng quan trọng khác của ghép TBG đồng loài. Với quy ước của một số nhóm ghép sử dụng ngày 100 sau ngày truyền TBG như một mốc phân biệt GVHD cấp và mạn. Tuy nhiên, một điều được biết đến là biểu hiện của GVHD mạn có thể xuất hiện trước ngày thứ 100 sau ghép [63].

Các biểu hiện lâm sàng của GVHD mạn rất rộng và có những đặc điểm trùng lặp với các rối loạn tự miễn dịch khác như: xơ cứng bì, tổn thương dạng sừng hóa và viêm da cơ. Quả thực, sản phẩm tự kháng thể thường thấy sau ghép TBG đồng loài. Các đặc điểm lâm sàng của GVHD mạn bao gồm các tổn thương da mà lúc ban đầu tổn thương dạng sừng hóa đầu đỉnh sau đó có thể tiến triển thành xơ cứng bì toàn thể, viêm giác- kết mạc, viêm niêm mạc miệng, hẹp thực quản và âm đạo, những bất thường đường ruột, bệnh viêm gan mạn, giảm chức năng phổi thứ phát do viêm tắc nghẽn phế quản và hội chứng suy mòn. Nếu xơ cứng toàn thể xảy ra, có thể dẫn đến co cứng khớp và tàn phế. Tăng phosphatase kiềm và bilirubin huyết thanh thường là những dấu hiệu đầu tiên báo có tổn thương gan do GVHD mạn. Tổn thương ống mật mô bệnh học biểu hiện dưới dạng giống xơ đường mật nguyên phát. Sinh thiết gan có giá trị để chẩn đoán GVHD mạn [63].

Hệ thống phân loại GVHD mạn chia thành các mức độ: tổn thương giới hạn, mức độ nặng (tiến triển). Tính ứng dụng của hệ thống phân loại này khó khăn vì rất nhiều bệnh nhân không được phân loại theo các tiêu chuẩn một cách nghiêm ngặt và các nghiên cứu theo dõi báo cáo mối liên hệ xấu với tiên lượng tử vong không do tái phát (non relapse mortality: NRM) muộn. Các yếu tố tiên lượng xấu về khả năng sống sót là tổn thương da rộng, giảm tiểu cầu và các biểu hiện tiến triển tiếp theo sau biểu hiện GVHD cấp. Những bệnh nhân GVHD mạn tổn thương rộng tăng tỷ lệ tử vong, đặc biệt những bệnh nhân tiểu cầu dưới 100 G/L vào ngày 100 sau ghép và ở cả những bệnh nhân albumin huyết thanh thấp. Sự sửa đổi giai đoạn GVHD mạn tính đã được đề nghị và đang xem xét để chấp nhận [63].

Cơ chế bệnh sinh của GVHD mạn cho đến nay vẫn chưa được giải thích một cách rõ ràng, GVHD mạn thường xuất hiện sau GVHD cấp. Tuy nhiên, các nhà khoa học vẫn cho rằng phản ứng miễn dịch đồng loài của tế bào lympho T người hiến với cơ thể người nhận chính là chìa khóa của GVHD mạn [59].

Yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của GVHD mạn chính là bệnh nhân có biểu hiện GVHD cấp trước đó. Ngoài ra, có một số yếu tố khác như bệnh nhân lớn tuổi, người hiến là nữ cho bệnh nhân nam, bất đồng HLA, sử dụng TBG máu ngoại vi, sau truyền tế bào lympho người hiến, truyền khối TBG có liều cao CD34,...[57].

Để dự phòng sự phát triển GVHD mạn, những bệnh nhân GVHD tại thời điểm 80 ngày sau ghép được ngẫu nhiên điều trị CSA 24 tháng và được so sánh với nhóm điều trị 6 tháng. Khi kết thúc điều trị, kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về tỷ lệ GVHD mạn tính, khả năng sống liên quan đến ghép hay thời gian sống thêm. Từ đó kết luận rằng, ở những bệnh nhân đã được điều trị dự phòng sẽ không xuất hiện GVHD mạn tại thời điểm ngày thứ 80 sau ghép và nên điều trị dự phòng bằng phác đồ chuẩn giảm dần liều CSA và dừng vào thời điểm 6 tháng [63].

Thực tiễn cho thấy, prednisone tiếp tục là lựa chọn hàng đầu trong điều trị GVHD mạn. Mục đích điều trị là đạt được sự cân bằng giữa giảm chậm liều thuốc ức chế miễn dịch chống lại nguy cơ tổn thương GVHD và nguy cơ tái phát bệnh cũng như nhiễm trùng. Hiện nay, có nhiều loại thuốc mới đang được sử dụng để điều trị GVHD mạn và đã đạt được những kết quả nhất định, như Psoralen kết hợp Ultraviolet A, Rapamycin [63].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

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

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

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

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn người hiến TBG

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

2.1.3. Tiêu chuẩn lựa chọn đơn vị máu dây rốn

- Đơn vị TBG máu dây rốn phù hợp với bệnh nhân về HLA-A, -B và -DR tối thiểu 4/6 alen (kỹ thuật SSO);
- Liều tế bào có nhân:
- + Nếu phù hợp HLA 6/6: > 2×10^7 tế bào/kg cân nặng;

- + Nếu phù hợp HLA 5/6: $> 3 \times 10^7$ tế bào/kg cân nặng;
- + Nếu phù hợp HLA 4/6: $> 4 \times 10^7$ tế bào/kg cân nặng.
- Kháng thể kháng HLA của bệnh nhân với đơn vị máu dây rốn âm tính;
- Phản ứng chéo (crossmatch) giữa đơn vị máu dây rốn và người nhận trước khi truyền TBG âm tính.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

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

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

25 bệnh nhân được lựa chọn theo phương pháp chọn mẫu toàn bộ.

2.2.3. Chẩn đoán

2.2.3.1. Chẩn đoán xác định LXM cấp dòng tủy

Chẩn đoán xác định LXM cấp dòng tủy vào các bảng xếp loại của WHO và FAB với các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm, cụ thể là:

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

2.2.3.2. Chẩn đoán yếu tố tiên lượng

Dựa vào xét nghiệm di truyền tế bào và sinh học phân tử của bệnh nhân

- Tiên lượng tốt:
 - + Di truyền tế bào: inv(16), t(16;16), t(8;21), t(15;17);
 - + Sinh học phân tử: công thức NST bình thường, xuất hiện 1 trong 2 đột biến: NPM1 không kèm theo FLT3-ITD hoặc đột biến CEBPA 2 alen đơn thuần.
- Tiên lượng trung bình:
 - + Di truyền tế bào: công thức NST bình thường, +8 đơn thuần, t(9;11), các bất thường khác chưa biết rõ;

+ Sinh học phân tử: khi có inv(16), t(16;16), t(8;21) kèm theo đột biến c-KIT.

- Tiên lượng xấu:

+ Di truyền tế bào: bất thường phức tạp (≥ 3 tổn thương), công thức NST đơn bội, -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23- không kèm theo t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22);

+ Sinh học phân tử: có đột biến FLT3-ITD.

2.2.3.3. Chẩn đoán LXM kinh dòng bạch cầu hạt chuyển cấp

Khi có ít nhất 1 trong 3 dấu hiệu sau:

- 1) Tỷ lệ tế bào blast chiếm trên 20% ở máu hoặc tủy xương.
- 2) Tăng sinh tế bào blast ngoài tủy (lách, hạch, da, xương, hệ thần kinh...).
- 3) Sinh thiết tủy xương thấy tế bào blast tập trung thành các đám lớn.

Và kèm theo: xét nghiệm Ph hoặc bcr/abl p210 (máu/tủy xương) dương tính.

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân và lựa chọn người hiến TBG, đơn vị TBG máu dây rốn.

- Bước 2: Thực hiện các xét nghiệm trước ghép cho bệnh nhân và người hiến TBG, đơn vị TBG máu dây rốn.

- Bước 3: Lựa chọn người hiến, đơn vị TBG máu dây rốn phù hợp với bệnh nhân.

- Bước 4: Tiến hành quy trình huy động, thu gom TBG ở người hiến

- Bước 5: Tiến hành điều trị phác đồ điều kiện hóa cho bệnh nhân.

- Bước 6: Ghép TBG cho bệnh nhân.

- Bước 7: Làm các xét nghiệm sau ghép.

- Bước 8: Xử trí các biến chứng sau ghép.

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

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

2.2.5.1. Các xét nghiệm trước ghép

a. Bệnh nhân:

- Khám lâm sàng và lập hồ sơ bệnh án cho bệnh nhân.
- Xét nghiệm tổng thể cho bệnh nhân bao gồm:
 - + Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu.
 - + Các xét nghiệm sinh hóa cơ bản (chức năng gan, thận...).
 - + Xét nghiệm HBV, HCV, CMV và EBV.
 - + Đếm bản sao virus bằng kỹ thuật sinh học phân tử RT-PCR (nếu cần).
 - + Xét nghiệm tủy đồ: nhuộm giem sa để chẩn đoán thể bệnh qua hình thái; nhuộm hóa học tế bào để bước đầu phân loại thể bệnh; cấy nhiễm sắc thể và xét nghiệm gen bằng kỹ thuật RT-PCR để chẩn đoán tiên lượng bệnh; phân loại miễn dịch bằng máy flow cytometry.
 - + Xét nghiệm HLA-A, -B và -DR (bằng kỹ thuật SSP cho máu ngoại vi hoặc SSO cho máu dây rốn).
 - + Xét nghiệm độ chéo (cross-match) giữa người hiến và bệnh nhân (trong ghép máu dây rốn).
 - + Xét nghiệm nhóm máu hệ ABO, Rh và một số hệ nhóm máu khác.

b. Người hiến

- Khám lâm sàng và lập hồ sơ bệnh án.
- Xét nghiệm tổng thể bao gồm:
 - + Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu.
 - + Các xét nghiệm sinh hóa cơ bản (chức năng gan, thận...).
 - + Xét nghiệm HBV, HCV, CMV và EBV.
 - + Xét nghiệm HLA-A, -B và -DR bằng kỹ thuật sinh học phân tử: SSP với người hiến là anh chị em ruột, SSO với người hiến từ máu dây rốn.

2.2.5.2. Quy trình huy động, thu gom và bảo quản TBG tạo máu

a. Từ người hiến cùng huyết thống.

- Người hiến TBG được tiêm dưới da G-CSF (neupogen) 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cân nặng/ngày, chia hai lần cách nhau 12 giờ.

- Tiến hành kiểm tra số lượng bạch cầu hàng ngày và số lượng tế bào CD34+ sau khi tiêm G-CSF 4 ngày bằng máy Flow cytometry. Khi số lượng tế bào CD34+ ≥ 10 tế bào/ μ l tiến hành gạn TBG bằng máy COBE - Spectra. Nguyên tắc tiến hành: tách TBG thực hiện số chu kỳ gạn tách tương đương 3 lần thể tích máu của người hiến.

- Sau quá trình gạn tách TBG, các mẫu sẽ được tiến hành đếm số lượng tế bào máu, số lượng tế bào CD34+. Quá trình gạn tách TBG sẽ kết thúc khi số lượng tế bào CD34+ $\geq 3 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng bệnh nhân.

- Khối TBG được bảo quản ở nhiệt độ -196°C cho đến thời điểm sử dụng để ghép cho bệnh nhân.

b. Từ máu dây rốn

- Lựa chọn sản phụ: tuổi < 35 , không mắc bệnh lý trong thời kỳ mang thai, không mắc các bệnh lây truyền qua đường máu, chỉ số MCV ≥ 85 fl, điện di huyết sắc tố không có bất thường;

- Thai nhi: tuổi thai từ 36-42 tuần, cân nặng em bé lúc sinh ra $\geq 2,8\text{kg}$, không có dị tật bẩm sinh, suy hô hấp, vàng da;

- Bánh rau không bị rách vỡ, dập nát hoặc nghi ngờ nhiễm trùng trong quá trình thu thập; thể tích máu dây rốn thu thập $\geq 80\text{ml}$;

- Trước khi xử lý: xét nghiệm tế bào có nhân phải đạt từ $800-1.000 \times 10^6$ tế bào/mẫu máu dây rốn;

- Sau khi mẫu máu dây rốn được xử lý sẽ được tiến hành đếm số lượng tế bào có nhân, tế bào CD34, dựa vào tiêu chuẩn này để sử dụng phù hợp cho từng bệnh nhân; xét nghiệm virus, nhóm máu, điện di huyết sắc tố.

- Khối TBG được bảo quản ở nhiệt độ -196°C cho đến thời điểm sử dụng để ghép cho bệnh nhân.

2.2.5.3. Phác đồ điều kiện hóa diệt tủy

a) Ghép từ anh chị em ruột

- Busulfan (uống) liều 4mg/kg cân nặng/ngày hoặc busulfex (truyền tĩnh mạch) liều $3,2\text{mg/kg}$ cân nặng/ngày trong 4 ngày (D-7 đến D-4), sau đó:

- Cyclophosphamide liều 60mg/kg cân nặng/ngày trong 2 ngày tiếp theo (D-3 đến D-2).

b) Ghép từ máu dây rốn

- Busulfex truyền tĩnh mạch liều 120mg/m²/ngày trong 4 ngày (D-8 đến D-5);

- Fludarabin 40mg/m²/ngày trong 6 ngày (D-8 đến D-3);

- Etoposide 15mg/kg cân nặng/ngày trong 3 ngày (D-4 đến D-2).

2.2.5.4. Dự phòng ghép chống chủ cấp

a) Ghép từ anh chị em ruột

- Truyền cyclosporin A bằng đường tĩnh mạch từ ngày -4(D-4) với liều 3mg/kg/ngày, chia 2 lần cách 12 giờ. Từ ngày thứ 14 sau ghép hoặc từ khi bệnh nhân bắt đầu uống được, chuyển sang điều trị bằng đường uống với liều 5mg/kg/ngày. Duy trì nồng độ thuốc trong máu từ 100 - 200ng/ml, liều được điều chỉnh dựa vào khả năng mọc mảnh ghép, tình trạng GVHD cấp.

- Methotrexate: Liều dùng 5mg/m² da, uống vào ngày thứ 1, 3, 6 sau ghép.

b) Ghép từ máu dây rốn

- Truyền cyclosporin A bằng đường tĩnh mạch từ ngày -4 (D-4) với liều 3mg/kg/ngày, chia 2 lần cách 12 giờ. Từ ngày thứ 14 sau ghép hoặc từ khi bệnh nhân bắt đầu uống được, chuyển sang điều trị bằng đường uống với liều 5mg/kg/ngày. Duy trì nồng độ thuốc trong máu từ 200 - 400ng/ml, liều được điều chỉnh dựa vào khả năng mọc mảnh ghép, tình trạng GVHD cấp.

- Mycophenolate mofetil (Cellcept) liều 2g/ngày chia 2 lần từ D+5 đến D+35.

- G-CSF: 5 µg/kg cân nặng/ngày từ ngày thứ 5 sau ghép cho đến khi bạch cầu trung tính hồi phục.

2.2.5.5. Truyền TBG

Truyền TBG sau khi kết thúc điều kiện hóa 24 giờ bằng đường tĩnh mạch. Trong trường hợp người hiến và người nhận không cùng nhóm máu thì cần gạn hết hồng cầu trong khối TBG trước khi truyền.

Khối TBG tạo máu được kiểm tra lại về số lượng tế bào CD34+ trước khi truyền để đánh giá tỷ lệ tế bào sống, chết và đánh giá chất lượng quy trình xử lý và bảo quản TBG. Quy trình đạt chất lượng nếu tỷ lệ tế bào sống/chết đạt tối thiểu 80% và lượng TBG CD34+ được truyền vào cho bệnh nhân đạt $\geq 3 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng bệnh nhân.

2.2.5.6. Theo dõi, chăm sóc và điều trị sau truyền TBG

a. Bệnh nhân được theo dõi và chăm sóc toàn diện theo chế độ chăm sóc cấp 1:

- Bệnh nhân được điều trị trong phòng cách ly tuyệt đối để phòng chống nhiễm trùng.
- Nhân viên y tế và người chăm sóc đều phải mang trang phục vô trùng tương tự trang phục phòng mổ.
- Dinh dưỡng: tất cả thức ăn của bệnh nhân phải được đảm bảo vô trùng; bổ sung thêm các dung dịch nuôi dưỡng đường tĩnh mạch nếu cần.
- Phối hợp chặt chẽ với các khoa điều trị tích cực, khoa vi sinh vật, khoa chống nhiễm khuẩn để có các phương pháp điều trị tối ưu nhất khi bệnh nhân có biến chứng nhiễm trùng.

b. Các xét nghiệm cần làm trong những ngày đầu:

- Tổng phân tích tế bào máu hàng ngày.
- Chức năng gan thận 3 lần/tuần.
- Đông máu cơ bản, định lượng nồng độ CSA máu để điều chỉnh liều thuốc 1 lần/tuần.
- Tủy đồ và sinh thiết tủy xương ở ngày thứ 30, 90 sau ghép.
- FISH giới tính: được thực hiện ở những bệnh nhân có bất đồng giới tính giữa người cho và người nhận. Xét nghiệm này được tiến hành sau ghép

vào các thời điểm: 30 ngày, 60 ngày, 90 ngày, 120 ngày và sau mỗi 6 tháng hoặc khi có diễn biến đặc biệt.

- Chimerism: được tiến hành sau ghép vào các thời điểm: 30 ngày, 60 ngày, 90 ngày, 120 ngày và sau mỗi 6 tháng.

- Định nhóm máu hệ ABO, Rh (D, C, c, E, e), Kidd (Jka, Jkb) của bệnh nhân và người hiến trước và sau khi ghép. Xác định nhóm máu hệ ABO, các kháng nguyên không phù hợp với người hiến hệ Rh, Kidd của bệnh nhân sau ghép hàng tuần để đánh giá sự chuyển đổi nhóm máu.

c. Chỉ định truyền khối hồng cầu và khối tiểu cầu máy đã được lọc bạch cầu và tia xạ dựa trên các xét nghiệm máu.

d. Chỉ định sử dụng các kháng sinh mạnh, phổ rộng ngay khi có dấu hiệu nhiễm trùng và sau đó tốt nhất là dựa trên kết quả kháng sinh đồ để điều chỉnh thuốc cho phù hợp.

e. Xử trí các biến chứng sau ghép

- CMV tái hoạt động.
- Bệnh ghép chống chủ cấp.
- Bệnh ghép chống chủ mạn.
- Thái ghép.
- Bất đồng nhóm máu.
- Hội chứng mọc mảnh ghép.

2.2.6. Các tiêu chuẩn nghiên cứu

2.2.6.1. Mọc mảnh ghép, thái ghép, tái phát

a) Tiêu chuẩn mọc mảnh ghép:

- Bạch cầu trung tính trên 0,5 G/L trong 3 ngày liên tiếp.
- Số lượng tiểu cầu trên 20 G/L trong 3 ngày liên tiếp không truyền tiểu cầu.

b) Mọc mảnh ghép tốt (đánh giá tại thời điểm ngày 30 sau ghép):

- Huyết sắc tố ≥ 100 g/L;
- Bạch cầu trung tính $\geq 1,0$ G/L;
- Số lượng tiểu cầu ≥ 30 G/L.

c) *Mọc mảnh ghép kém* (đánh giá tại thời điểm ngày 30 sau ghép):

- Huyết sắc tố < 100 g/L;
- Bạch cầu trung tính < 1,0 G/L;
- Số lượng tiểu cầu < 30 G/L.

d) *Tiêu chuẩn thất bại (thải ghép sớm)*:

- Bạch cầu trung tính dưới 0,5 G/L vào ngày thứ 30 sau ghép.

đ) *Tiêu chuẩn thải ghép muộn*:

- Giảm các tế bào máu sau khi đã có mọc mảnh ghép.

e) *Tiêu chuẩn mọc mảnh ghép qua xét nghiệm thể khảm (chimerism)*

- Chimerism hoàn toàn người hiến (CC: complete chimerism): khi $CC \geq 95\%$;
- Chimerism hỗn hợp (MC: mixed chimerism): khi $5\% < MC < 95\%$ [64].

2.2.6.2. Tiêu chuẩn khác

a) *Chỉ số tế bào máu bình thường*

- Huyết sắc tố: 135-175g/L (nam), 120-155g/L (nữ);
- Bạch cầu: 3,5-10,5G/L;
- Tiểu cầu: 150-450G/L [65].

b) *Phân loại thiếu máu*

- Thiếu máu nhẹ: $90 \text{ g/L} \leq \text{Hb} < 125 \text{ g/L}$;
- Thiếu máu vừa: $\text{Hb} = 60-90 \text{ g/L}$;
- Thiếu máu nặng: $30 \text{ g/L} \leq \text{Hb} < 60\text{g/L}$;
- Thiếu máu rất nặng: $\text{Hb} < 30 \text{ g/L}$ [66].

c) *Tiêu chuẩn tái phát tại tủy*:

- Tế bào non ác tính trong tủy > 5% sau khi đã đạt lui bệnh hoàn toàn.

d) *Tiêu chuẩn tái phát ngoài tủy*:

- Có biểu hiện thâm nhiễm các cơ quan ngoài tủy;
- Sinh thiết tổ chức thâm nhiễm có tế bào ác tính dòng tủy.

đ) *Tổn thương gan*:

- Tăng Billirubin hoặc men gan trên 2 lần bình thường.

2.2.6.3. Tiêu chuẩn bệnh nhân được ra viện

- Bệnh nhân không sốt, không cần dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch.
- Không cần truyền tiểu cầu.
- Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối trên 1 G/L.

2.2.6.4. Biến chứng sau ghép:

a) Tác dụng phụ của thuốc: Theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCI - National Cancer Institution) năm 1990, đánh giá mức độ tác dụng phụ của thuốc thường gặp trên một số cơ quan.

b) Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ghép chống chủ (GVHD):

- GVHD cấp: Sử dụng bảng điểm Gluckberg [67].

<i>Triệu chứng</i>		<i>Da/Ban</i>	<i>Gan/Bilirubin</i>	<i>Đường tiêu hoá/ Tiêu chảy</i>
<i>Phân độ</i>				
<i>Theo giai đoạn</i>	1	< 25% diện tích cơ thể	34 - 50 $\mu\text{mol/L}$	500 - 1000 mL
	2	25-50% diện tích cơ thể	51 - 102 $\mu\text{mol/L}$	1000 - 1500 mL
	3	> 50% diện tích cơ thể	103 - 255 $\mu\text{mol/L}$	1500 - 2000 mL
	4	Đỏ da toàn thân kèm bọng nước hoặc bong vảy	> 255 $\mu\text{mol/L}$	> 2000 mL hoặc đau bụng nặng và/hoặc tắc ruột
<i>Theo mức độ</i>	I	Giai đoạn 1 – 2	(-)	(-)
	II	Giai đoạn 3	Giai đoạn 1	Giai đoạn 1
	III	Giai đoạn 3	Giai đoạn 2 – 3	Giai đoạn 2 – 4
	IV	Giai đoạn 4	Giai đoạn 4	Giai đoạn 2- 4

- GVHD mạn: theo tiêu chuẩn của Viện Sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ (National Institute of Health: NIH) chẩn đoán GVHD mạn cần phải có các yếu tố như sau [68]:

- + Có ít nhất 1 triệu chứng xác định GVHD mạn hoặc 1 triệu chứng gợi ý GVHD mạn (được xác định lại bằng sinh thiết hoặc các xét nghiệm khác);
- + Chẩn đoán phân biệt với GVHD cấp;
- + Chẩn đoán phân biệt với bệnh khác (nhiễm trùng, dị ứng thuốc, ung thư thứ phát,...).

Thang điểm và phân loại mức độ GVHD mạn:

<i>Triệu chứng</i> <i>Vị trí</i>	<i>Xác định</i>	<i>Gợi ý</i>	<i>Khác</i>	<i>Phổ biến</i>
<i>Da</i>	Dạng lichen hóa Xơ cứng	Mất sắc tố	Giảm tiết mồ hôi, tăng hoặc giảm sắc tố	Đỏ da, ban sẩn
<i>Móng</i>		Loạn dưỡng, khí đục hoặc dễ gãy		
<i>Miệng</i>	Dạng lichen hóa Tăng sừng, hạn chế há miệng do xơ cứng	Khô miệng, teo niêm mạc, giả mạc, loét		Sung lợi, viêm niêm mạc, ban đỏ, đau
<i>Mắt</i>		Khô, đau mắt Viêm kết mạc Viêm giác mạc	Sợ ánh sáng, tăng sắc tố quanh mắt, viêm bờ mi	
<i>Ổng tiêu hóa</i>	Xơ hẹp thực quản		Giảm tụy ngoại tiết	Ăn không ngon Buồn nôn, nôn Tiêu chảy Kém hấp thu
<i>Gan</i>				Tăng Billirubin hoặc men gan trên 2 lần bình thường
<i>Phổi</i>	Viêm phế quản tắc nghẽn kết hợp sinh thiết			
<i>Cơ, khớp, dây chằng</i>	Xơ cứng khớp	Viêm cơ	Phù, chuột rút, viêm hoặc đau khớp	
<i>Hệ máu và miễn dịch</i>				Giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ura acid, giảm lympho, tăng hoặc giảm globulin
<i>Khác</i>				Cổ chướng, bệnh thần kinh ngoại vi tổn thương thận

Thang điểm và phân loại mức độ GVHD mạn của NIH dựa trên mức độ nặng và sự ảnh hưởng đến chức năng của các cơ quan [68]:

+ 0 điểm: không có triệu chứng.

+ 1 điểm: không suy giảm chức năng cơ quan hoặc ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày rõ rệt.

+ 2 điểm: suy giảm chức năng cơ quan hoặc ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày rõ rệt, tuy nhiên vẫn đảm bảo chức năng chính.

+ 3 điểm: suy giảm chức năng cơ quan hoặc ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày nặng nề, không thể đảm bảo các chức năng chính.

Thang điểm này đánh giá dựa trên 8 cơ quan: da, miệng, mắt, ống tiêu hóa, gan, phổi, cơ khớp và cơ quan sinh dục.

Dựa trên thang điểm này để phân loại mức độ GVHD mạn:

+ Nhẹ: chỉ có 1 hoặc 2 cơ quan tổn thương ≤ 1 điểm (ngoại trừ phổi).

+ Trung bình: ít nhất 1 cơ quan tổn thương 3 điểm, ≥ 3 cơ quan tổn thương 1 điểm, tổn thương phổi 1 điểm.

+ Nặng: bất kỳ cơ quan nào tổn thương 3 điểm, tổn thương phổi ≥ 2 điểm.

c) *Biến chứng muộn*: nhiễm khuẩn, CMV tái hoạt động, rối loạn nội tiết, ung thư thứ phát...

2.2.7. Thời gian theo dõi bệnh nhân

- Từ tháng 9/2012 đến tháng 12/2016.

2.2.8. Thu thập, xử lý số liệu và phân tích kết quả

Thu thập, xử lý số liệu và phân tích kết quả các chỉ số nghiên cứu về: Kết quả huy động, thu gom, xử lý và bảo quản TBG; Hiệu quả của phác đồ điều kiện hóa; Khả năng nhận ghép và thải ghép; phát hiện và xử trí các biến chứng của ghép; Các yếu tố tiên lượng khả năng nhận ghép ...

Các dữ liệu thu thập được xử lý phân tích theo phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS 16.0.

2.2.8.1. *Mô tả kết quả:*

- Các biến số định lượng được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn ($X \pm SD$).

- Các biến số định tính được trình bày theo tỷ lệ %.

2.2.8.2. *Đánh giá sự khác biệt:*

- Đối với các biến định lượng sử dụng test t-student. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ khi $t > 1,96$.

2.2.8.3. *Đánh giá thời gian và tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ:*

- Sử dụng phương pháp phân tích Kaplan - Meier.

2.2.9. *Đạo đức nghiên cứu*

Mọi thông tin thu thập được đảm bảo bí mật cho bệnh nhân, chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

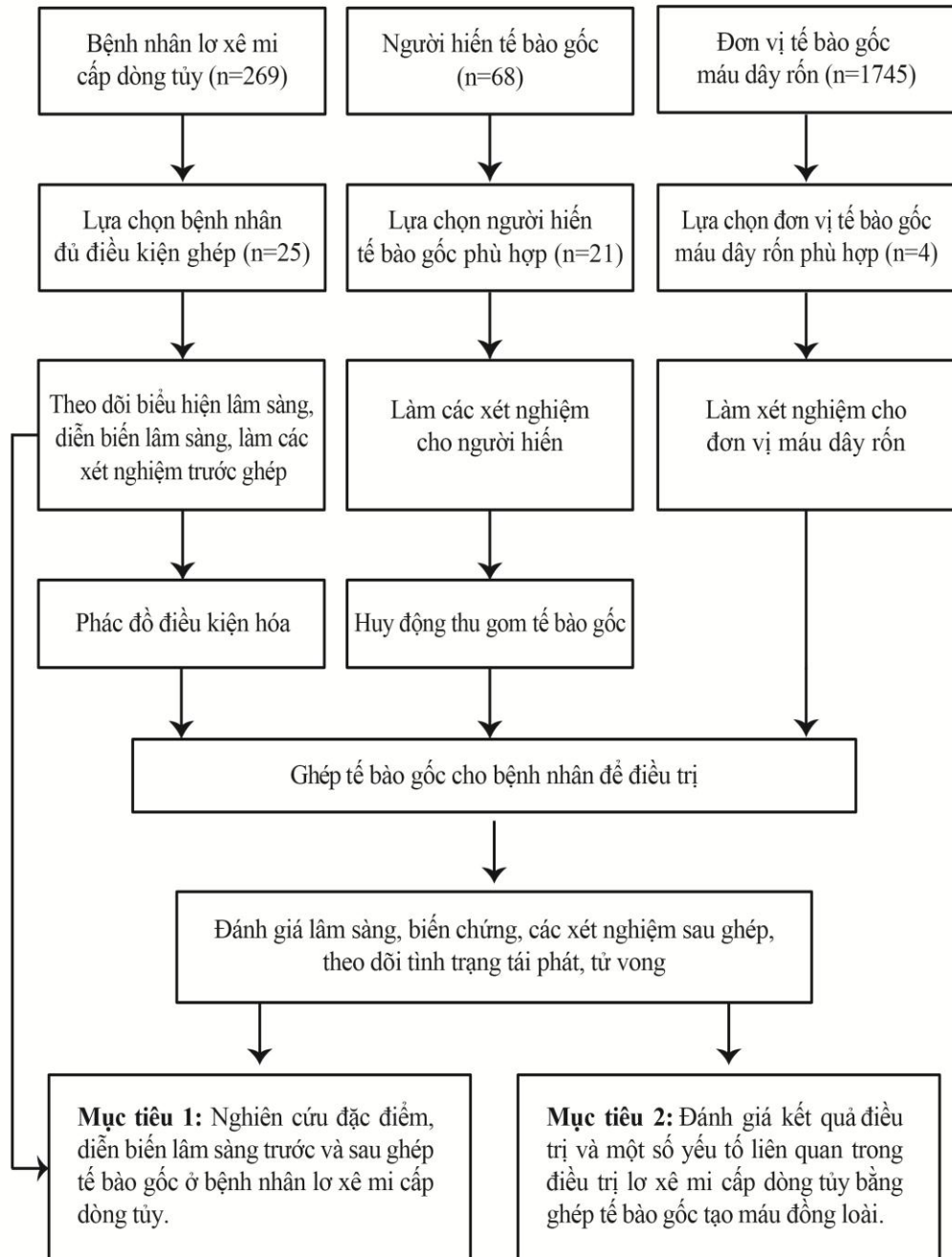
Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu cùng người nhà bệnh nhân đều được giải thích đầy đủ, rõ ràng về những lợi ích cũng như các biến chứng có thể xảy ra trong quá trình ghép TBG tạo máu đồng loài. Bệnh nhân và người nhà đồng ý và ký giấy cam kết chấp nhận điều trị.

Kết quả nghiên cứu được sự đồng ý và phê duyệt của lãnh đạo các khoa/phòng, Viện.

Những bệnh nhân có biến chứng đều được giải thích cho người thân hướng xử trí và điều trị tiếp theo, theo dõi lâm sàng diễn biến điều trị.

Quy trình kỹ thuật được tiến hành nghiêm túc theo quy định hiện hành.

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu



Chương 3

KẾT QUẢ

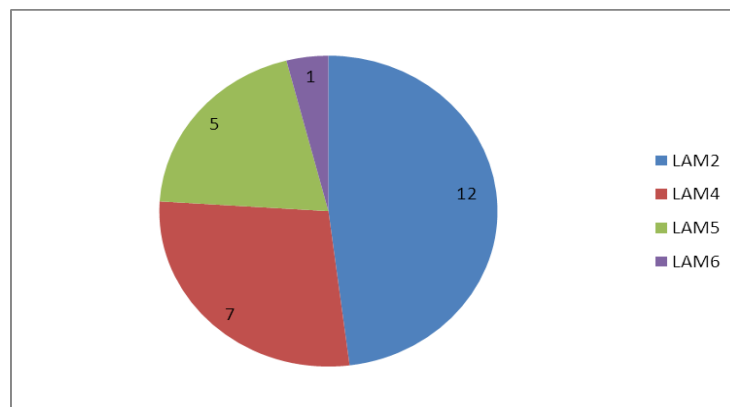
3.1. Đặc điểm về bệnh nhân và người hiến trước ghép, những thay đổi về lâm sàng và xét nghiệm trong và sau ghép

3.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trước ghép

- Từ tháng 01/2012 đến tháng 12/2016, trong tổng số 269 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chẩn đoán mới điều trị tại Viện, đã lựa chọn được 25 bệnh nhân đủ điều kiện để điều trị bằng ghép TBG tạo máu đồng loài.

- Về giới tính, nghiên cứu có 11 bệnh nhân nam (chiếm 44%) và 14 bệnh nhân nữ (chiếm 56%), tỷ lệ nam/nữ là 1/1,2.

- Về tuổi, nhóm nghiên cứu có tuổi trung bình là $31,1 \pm 9,3$. Trong đó, bệnh nhân trẻ nhất 10 tuổi và bệnh nhân lớn tuổi nhất 49.



Biểu đồ 3.1. Phân bố thể bệnh theo xếp loại FAB 1986

Nhận xét:

Theo xếp loại của FAB năm 1986, nhóm bệnh nhân được ghép chiếm chủ yếu là LXM cấp dòng tủy thể M2 (12/25 bệnh nhân). Các thể M4, M5 và M6 ít hơn với số lượng tương ứng là 7, 5 và 1 bệnh nhân.

Bảng 3.1. Tình trạng bệnh trước ghép

	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất	17	68
Lui bệnh hoàn toàn lần thứ hai	08	32

Nhận xét:

Bệnh nhân được ghép sau khi đã điều trị hóa chất và đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất chiếm tỷ lệ cao hơn so với những bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ hai (68% so với 32%).

Bảng 3.2. Nhóm tiên lượng bệnh nhân được ghép

Nhóm tiên lượng	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Tốt	05	20
Trung bình	14	56
Xấu	06	24

Nhận xét:

Bệnh nhân được ghép thuộc cả 3 nhóm tiên lượng tốt, trung bình và xấu (theo NCCN 2014), trong đó nhóm tiên lượng trung bình là nhiều nhất (chiếm 56%).

Bảng 3.3. Bất đồng giới giữa bệnh nhân và người hiến(*)

	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Bất đồng giới	08	32
Cùng giới	17	68

(*) Người hiến: anh chị em ruột, đơn vị máu dây rốn.

Nhận xét:

Có 8 trường hợp (chiếm 32%) được ghép từ người hiến có bất đồng giới. Trong đó, nam cho nữ là 4 trường hợp, nữ cho nam là 4 trường hợp.

Bảng 3.4. Bất đồng nhóm máu giữa bệnh nhân và người hiến

Loại bất đồng	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Hai chiều	02	8
Chủ yếu	03	12
Thứ yếu	03	12
Không	17	68

Nhận xét:

Có 8 trường hợp bất đồng nhóm máu giữa bệnh nhân và người hiến, gặp cả bất đồng dạng hai chiều, chủ yếu và thứ yếu.

3.1.2. Đặc điểm về nguồn TBG và điều kiện hóa trước ghép

Bảng 3.5. Đặc điểm về nguồn TBG

	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Cùng huyết thống	21	84
Máu dây rốn	04	16

Nhận xét:

Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được ghép từ nguồn TBG của anh chị em ruột là chủ yếu (chiếm 21/25 trường hợp); Đã tìm được 4 đơn vị máu dây rốn trong tổng số 1.745 đơn vị tại Ngân hàng TBG máu dây rốn của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương để ghép cho 4 bệnh nhân không có người hiến là anh chị em ruột phù hợp HLA.

Bảng 3.6. Mức độ phù hợp HLA giữa bệnh nhân và người hiến

Mức độ phù hợp	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Phù hợp HLA 6/6	19	76
Phù hợp HLA 5/6	05	20
Phù hợp HLA 4/6	01	4

Nhận xét:

Hầu hết bệnh nhân đã tìm được người hiến là anh chị em ruột phù hợp hoàn toàn HLA (19/25 trường hợp); có 6 trường hợp ghép từ người hiến phù hợp không hoàn toàn HLA.

Bảng 3.7. Đặc điểm khối TBG truyền cho bệnh nhân

Nguồn TBG	Đơn vị tính	Trung bình	Tối thiểu-tối đa
Tế bào CD34+ từ khối TBG máu ngoại vi (n=21)	10 ⁶ tế bào/kg cân nặng	9,2 ± 2,5	5,2 - 16,6
Tế bào có nhân từ đơn vị máu dây rốn (n=4)	10 ⁷ tế bào/kg cân nặng	4,5 ± 1,4	3,4 - 6,3

Nhận xét:

- Khối TBG từ máu ngoại vi: Số tế bào CD34 trung bình truyền cho bệnh nhân là $10,2 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng (thấp nhất là $5,2 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng và cao nhất là $16,6 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng).

- Khối TBG từ máu dây rốn: Số tế bào có nhân trung bình truyền cho bệnh nhân là $4,5 \times 10^7$ tế bào/kg cân nặng (thấp nhất là $3,4 \times 10^7$ tế bào/kg cân nặng và cao nhất là $6,3 \times 10^7$ tế bào/kg cân nặng).

Bảng 3.8. Đặc điểm của phác đồ điều kiện hóa trước ghép

Phác đồ điều kiện hóa	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Diệt tủy	19	76
Giảm cường độ liều	6	24

Nhận xét:

Phác đồ điều kiện hóa được sử dụng chủ yếu là diệt tủy (19/25 trường hợp), trong 6 trường hợp dùng phác đồ điều kiện hóa giảm cường độ liều thì có 4 trường hợp bệnh nhân được ghép từ máu dây rốn.

Bảng 3.9. Đặc điểm phác đồ điều trị dự phòng bệnh ghép chống chủ

Phác đồ điều kiện hóa	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
CSA + MTX	21	84
CSA + MMF	04	16

Nhận xét:

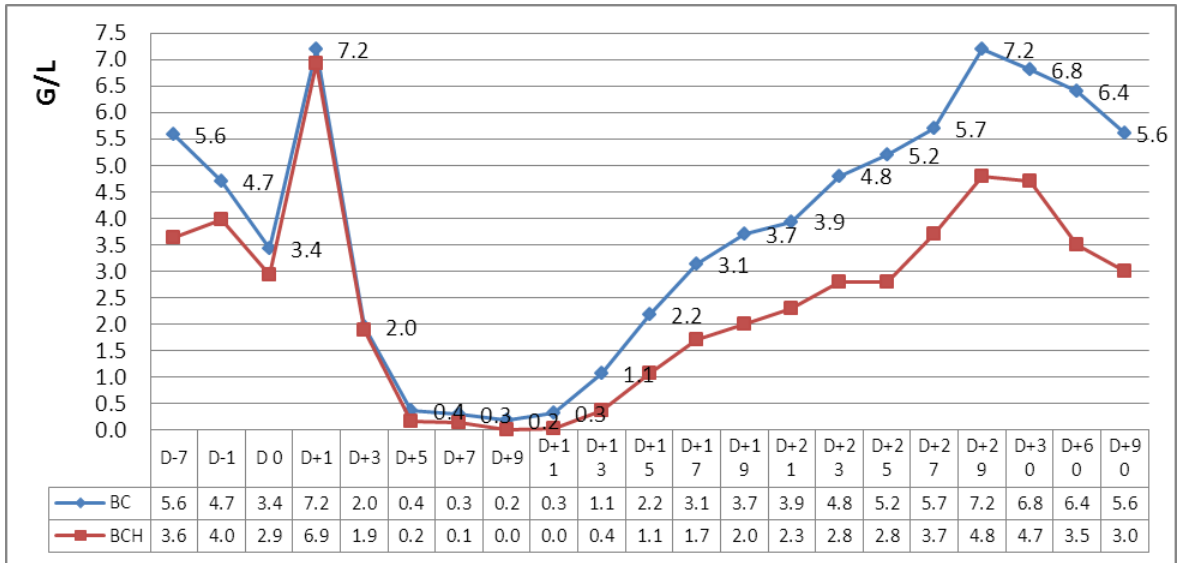
Có 21 trường hợp ghép từ anh chị em ruột dùng phác đồ CSA phối hợp với MTX, trong khi đó 4 trường hợp ghép từ máu dây rốn dùng phác đồ CSA phối hợp với MMF.

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm trước, trong và sau ghép**3.1.3.1. Diễn biến lâm sàng trước, trong và sau ghép**

Dấu hiệu lâm sàng trước ghép không thực sự đa dạng, với biểu hiện đơn thuần là triệu chứng thiếu máu từ mức độ nhẹ đến vừa. Có 3 bệnh nhân thiếu máu ở mức độ vừa (chiếm 12%) và 14 bệnh nhân thiếu máu mức độ nhẹ (chiếm 56%). Các triệu chứng lâm sàng khác, như sốt, xuất huyết, gan to, lách to, thâm nhiễm... không gặp trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Tại thời điểm ngày thứ 30 sau ghép, phần lớn bệnh nhân (92%) có biểu hiện thiếu máu từ mức độ vừa đến nhẹ. Trong vòng 30 ngày sau ghép có 19 trường hợp sốt (chủ yếu là do giảm bạch cầu, nhiễm trùng hô hấp, tai mũi họng và máu). Triệu chứng xuất huyết gặp ở 5 bệnh nhân do tiểu cầu giảm với các biểu hiện xuất huyết dưới da từ dạng chấm, nốt cho đến dạng đám, chảy máu chân răng, tiểu ra máu đỏ tươi. Triệu chứng xuất huyết khi số lượng tiểu cầu dưới 20G/L, trường hợp đi tiểu ra máu đỏ tươi do nhiễm virus BK đường tiết niệu. Triệu chứng xuất huyết giảm dần và hết khi bệnh nhân được truyền tiểu cầu, khi tiểu cầu bệnh nhân dần hồi phục. Trong nhóm tái phát và không mọc mảnh ghép chúng tôi gặp 2 trường hợp xuất huyết não do tiểu cầu giảm. Có 1 bệnh nhân gan-lách to sau ghép 6 tháng, khi làm các xét nghiệm tại thời điểm này cũng phát hiện bệnh nhân bị tái phát. 1 bệnh nhân có biểu hiện hạch to ở tháng thứ 10 và cũng là thời điểm bệnh nhân được phát hiện có tái phát bệnh.

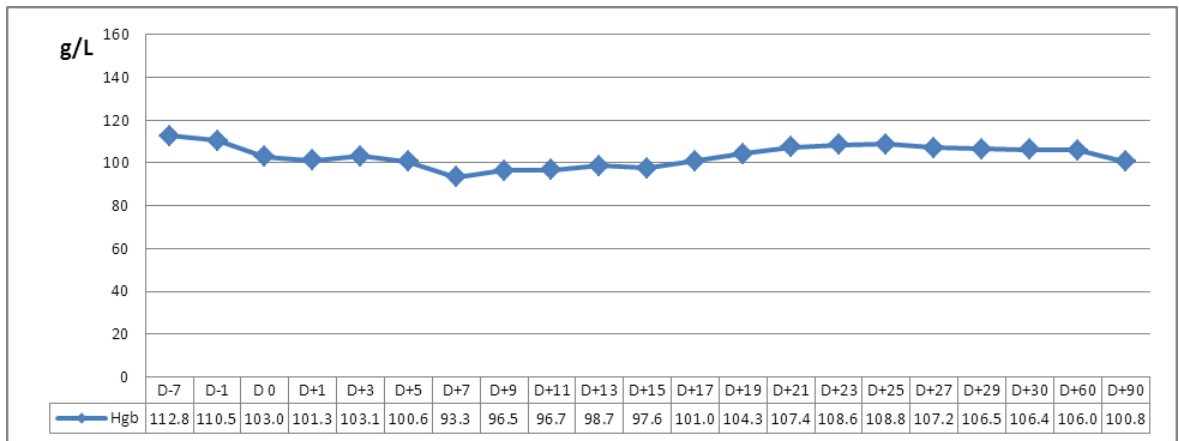
3.1.3.2. Đặc điểm thay đổi xét nghiệm trước, trong và sau ghép



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm sự thay đổi bạch cầu và bạch cầu hạt trung tính

Nhận xét:

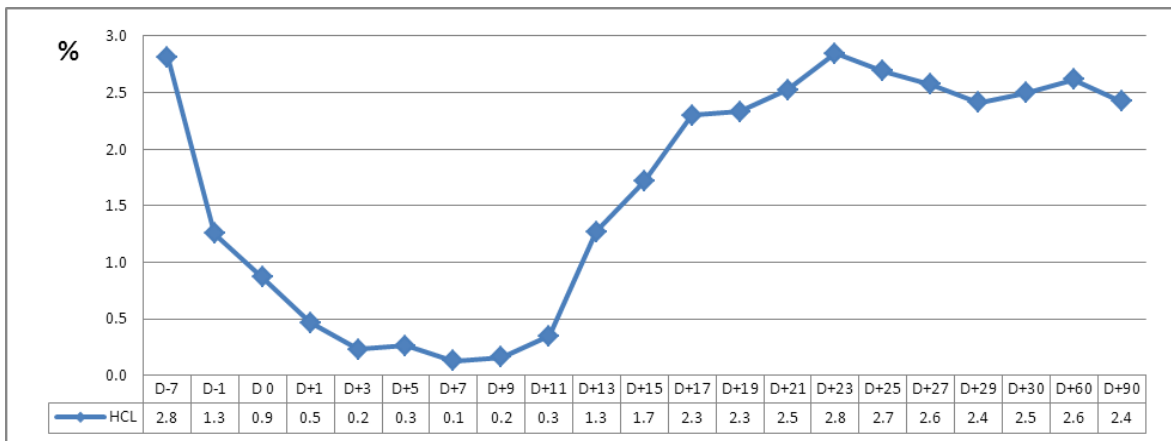
Số lượng trung bình bạch cầu và bạch cầu hạt trung tính của nhóm bệnh nhân trước ghép bình thường, giảm thấp nhất ở ngày D+9, sau đó tăng dần trở lại; số lượng trung bình bạch cầu hạt trung tính tăng dần và trở về mức trên 0,5G/L từ ngày D+14.



Biểu đồ 3.3. Đặc điểm sự thay đổi huyết sắc tố

Nhận xét:

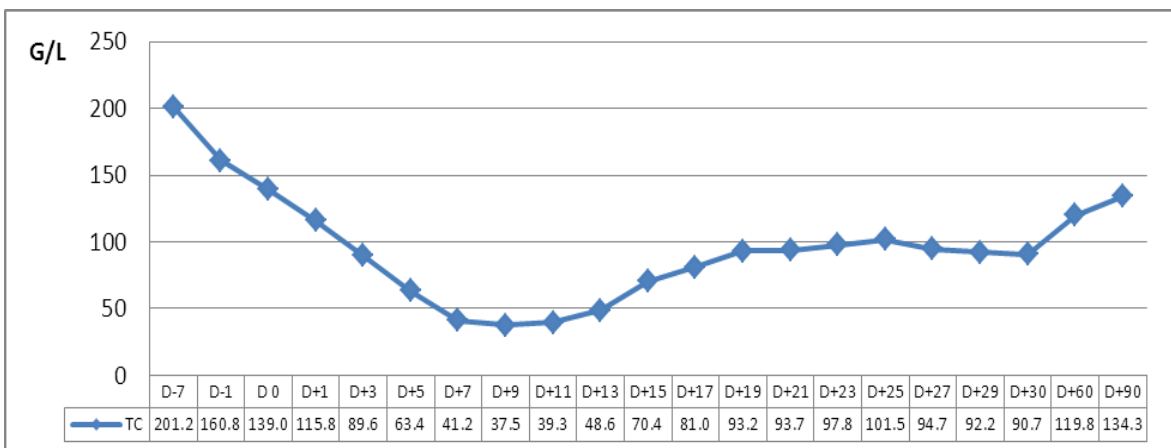
Lượng huyết sắc tố trung bình của nhóm bệnh nhân trước ghép ở giới hạn thấp, giảm dần sau ngày D0, thấp nhất ở ngày D+7, sau đó tăng dần trở lại, ổn định trên 100g/L sau ngày D+17.



Biểu đồ 3.4. Đặc điểm sự thay đổi hồng cầu lưới (HCL)

Nhận xét:

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



Biểu đồ 3.5. Đặc điểm sự thay đổi tiểu cầu

Nhận xét:

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

Bảng 3.10. Thời gian tế bào máu trở về giá trị bình thường (ngày)

Chỉ số tế bào máu	Trung bình	Tối thiểu-tối đa
Huyết sắc tố	99,7 ± 70,4	16 - 241
Bạch cầu	34,3 ± 20,6	13 - 81
Tiểu cầu	81,5 ± 61,4	14 - 210

Nhận xét:

Bạch cầu có thời gian hồi phục về giá trị bình thường sớm hơn tiểu cầu và huyết sắc tố. Thời gian để huyết sắc tố, bạch cầu và tiểu cầu phục hồi về giá trị bình thường sau ghép tương ứng là 99,7 ngày, 34,3 ngày và 81,5 ngày.

Bảng 3.11. So sánh thời gian phục hồi các dòng tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân ghép từ máu dây rốn và máu ngoại vi (ngày)

Chỉ số tế bào máu	Máu dây rốn	Máu ngoại vi	p
Huyết sắc tố (g/L)	103,7±7	102,3±73,2	> 0,05
Bạch cầu (G/L)	57±10,2	30,2±19,8	< 0,05
Tiểu cầu (G/L)	86,7±25,2	80,4±62,7	> 0,05

Nhận xét:

Thời gian trung bình hồi phục huyết sắc tố về giá trị bình thường của nhóm ghép từ máu ngoại vi là 102,3 ± 73,2 ngày, sớm hơn nhóm ghép từ máu dây rốn với thời gian là 103,7 ± 7 ngày. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$; thời gian trung bình hồi phục bạch cầu về giá trị bình thường của nhóm ghép từ máu ngoại vi 30,2 ± 19,8 ngày, sớm hơn nhóm ghép từ máu dây rốn với thời gian là 57 ± 10,2 ngày. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; thời gian trung bình hồi phục tiểu cầu về giá trị bình thường của nhóm ghép từ máu ngoại vi 80,4 ± 62,7 ngày, sớm hơn nhóm ghép từ máu dây rốn với thời gian là 86,7 ± 25,2 ngày. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.12. Đặc điểm sự thay đổi xét nghiệm di truyền

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

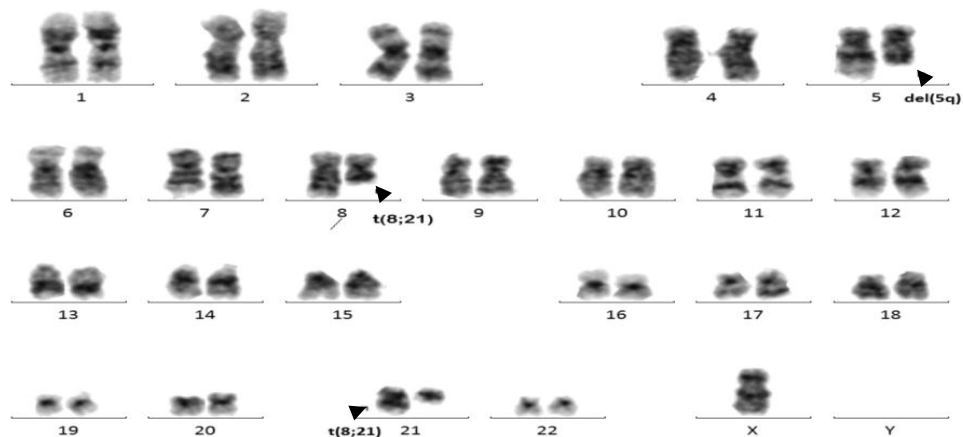
Nhận xét:

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

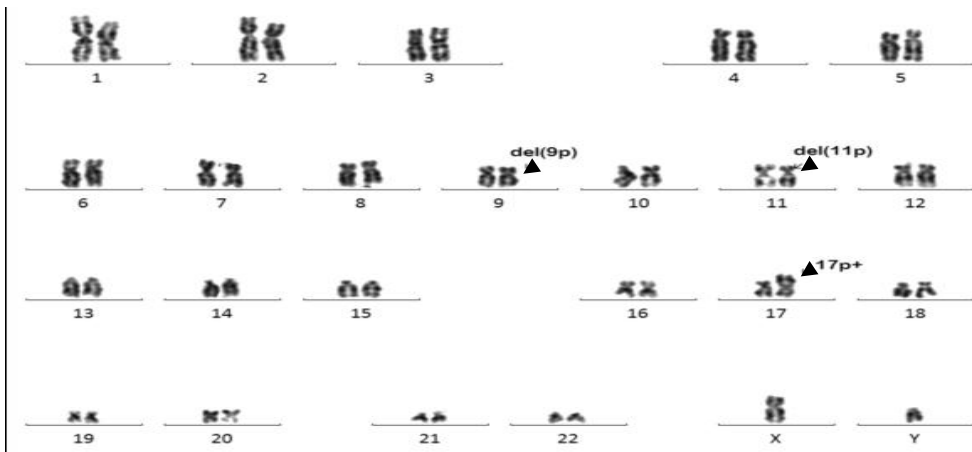
- Đa tổn thương công thức NST trước ghép: 45, XY, 5q-, t(8;21);

- Đa tổn thương công thức NST sau ghép: 45, XY, 5q-, t(8;21); 45,X,-Y,t(8;21); 46, XY, 9p-, 11p-, 17p+.

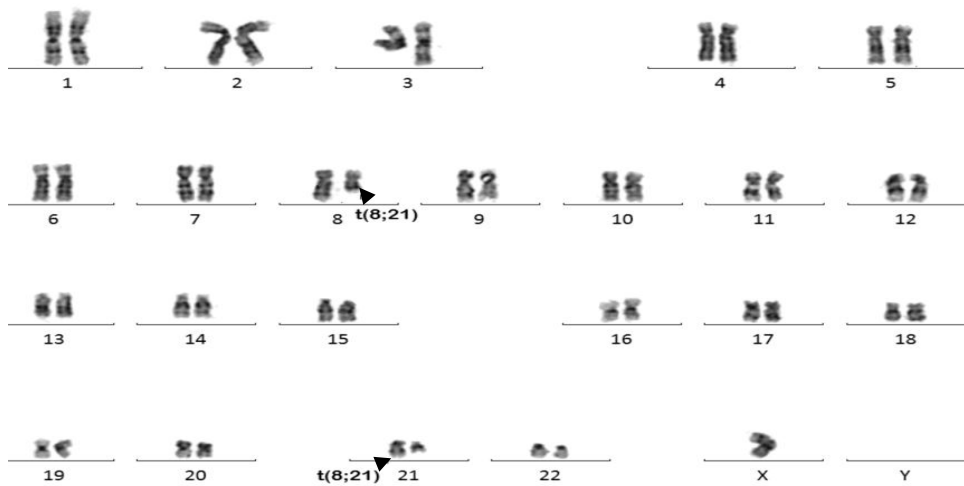
Một số hình ảnh về tổn thương công thức NST



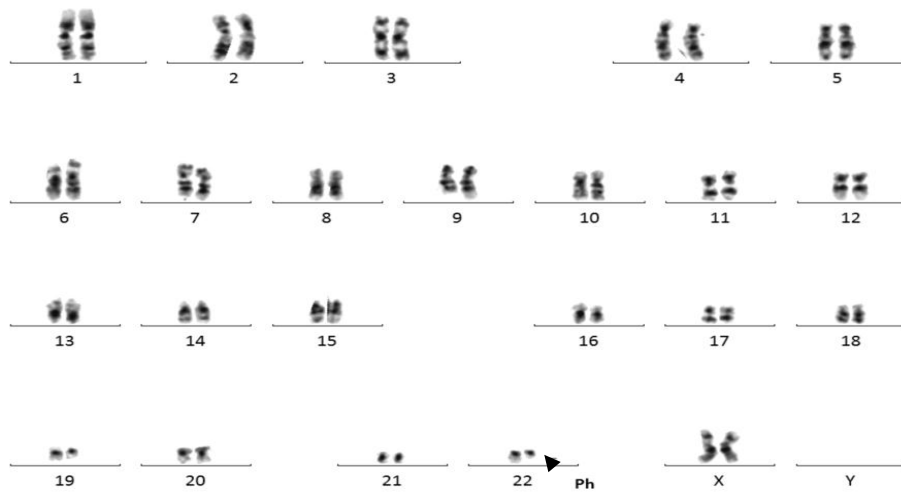
Hình 3.1. NST bệnh nhân Nguyễn Phương A. (18 tuổi): 45,XY,5q-,t(8;21)



Hình 3.2. NST bệnh nhân Bùi Mạnh P. (42 tuổi): 46, XY, 9p-, 11p-, 17p+



Hình 3.3. NST bệnh nhân Nguyễn Đình Nam Tr. (10 tuổi): 45,X,-Y,t(8;21)



Hình 3.4. NST bệnh nhân Đoàn Thị Thanh Th. (30 tuổi): Ph dương tính

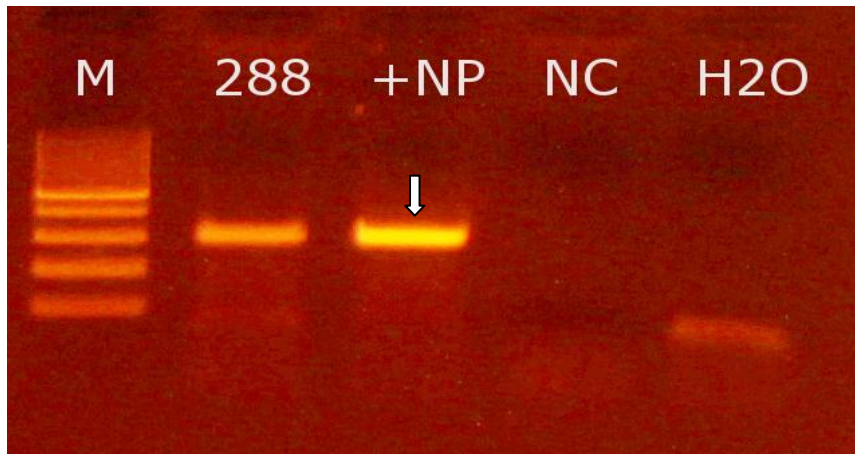
Bảng 3.13. Đặc điểm sự thay đổi xét nghiệm sinh học phân tử (gen LXM)

Đặc điểm		Trước ghép		Sau ghép	
		Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Bình thường		15	60	24	96
Bất thường	BCR/ABL p210	01	4	0	0
	NPM1	02	8	0	0
	AML-ETO	03	12	0	0
	FLT3-ITD	03	12	01	4
	FLT3-ITD +NPM1	01	4	0	0

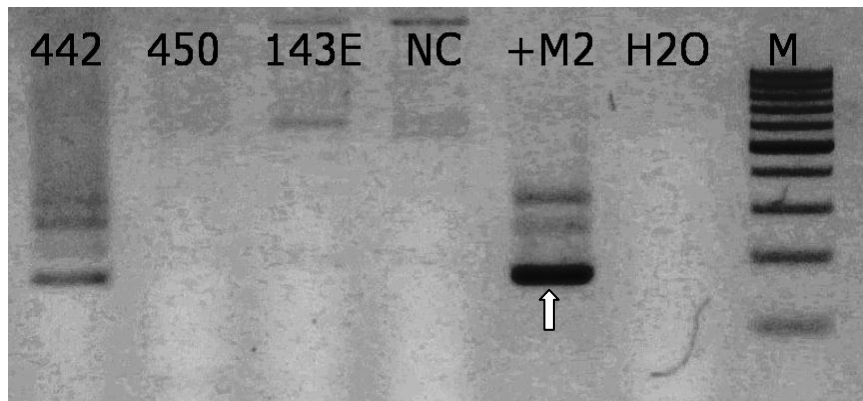
Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân có gen LXM trước ghép khá cao (10/25 bệnh nhân); kết quả sau ghép chỉ có duy nhất 1 bệnh nhân còn gen LXM.

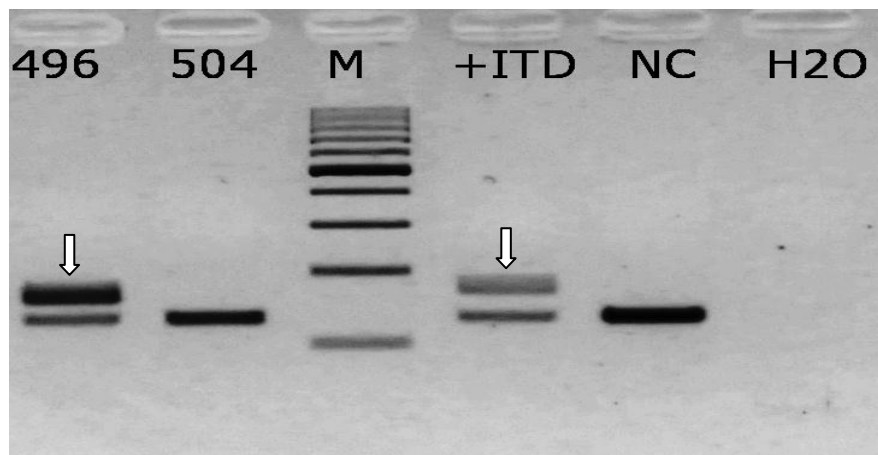
Một số hình ảnh về kết quả xét nghiệm gen bệnh LXM



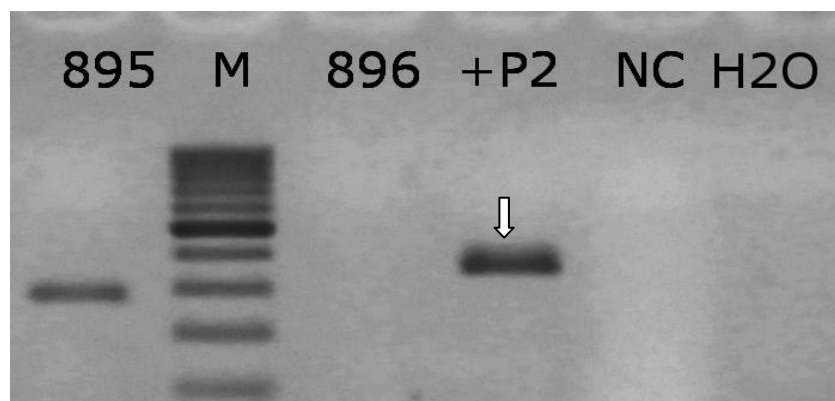
Hình 3.5. Gen NPM1: bệnh nhân Nguyễn Quang H. (36 tuổi)



Hình 3.6. Gen ETO-AML1: bệnh nhân Trịnh Huỳnh H. (37 tuổi)



Hình 3.7. Gen FLT3-ITD: bệnh nhân Nguyễn Thị Thanh H. (24 tuổi)



Hình 3.8. Gen BCR/ABL p210: bệnh nhân Đoàn Thị Thanh Th. (30 tuổi)

3.1.3.3. Một số biến chứng trong quá trình ghép

a. Tác dụng phụ của thuốc điều kiện hóa

Bảng 3.14. Đặc điểm nôn sau điều kiện hóa

		Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Có	Độ 1-2	15	60
	Độ 3-4	03	12
Không		07	28

Nhận xét:

Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu đều có biểu hiện nôn sau 1-3 ngày dùng thuốc điều kiện hóa (18/25 bệnh nhân).

Bảng 3.15. Biểu hiện viêm loét miệng

		Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Có	Độ 1-2	09	36
	Độ 3-4	02	8
Không		14	56

Nhận xét:

Loét niêm mạc miệng là biến chứng thường gặp, có 11/25 bệnh nhân biểu hiện loét niêm mạc miệng sau điều kiện hóa, trong đó có 2 trường hợp biểu hiện mức độ 3-4, những trường hợp còn lại biểu hiện ở mức độ nhẹ hơn.

Bảng 3.16. Biểu hiện về tiêu chảy

		Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Có	Độ 1-2	09	36
	Độ 3-4	0	0
Không		16	64

Nhận xét:

Tiêu chảy gặp ở 9/25 bệnh nhân, thường xuất hiện vào ngày thứ 7-12 sau điều kiện hóa và đều ở mức độ 1-2.

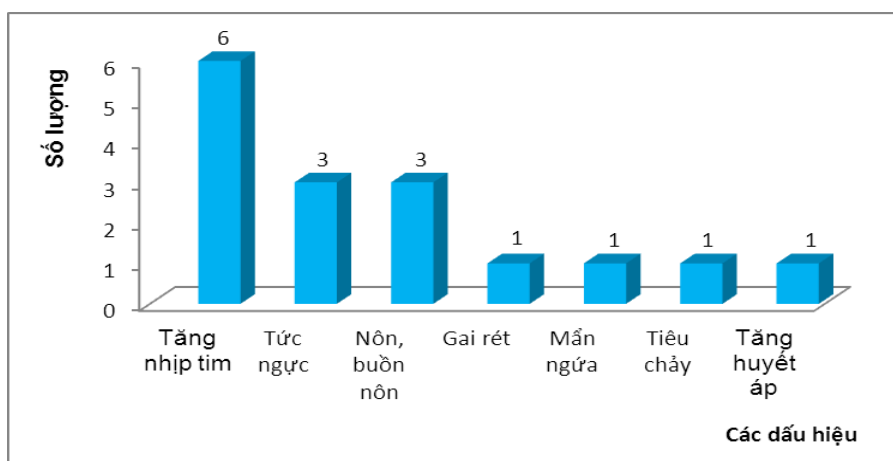
Bảng 3.17. Đặc điểm tổn thương gan

		Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Có	Độ 1-2	06	24
	Độ 3-4	0	0
Không		19	76

Nhận xét:

Tổn thương gan ở 6/25 bệnh nhân, thường xuất hiện vào ngày thứ 6-12 sau điều kiện hóa và đều ở mức độ 1-2. Xét nghiệm đánh giá là bilirubin, men gan tăng sau khi dùng thuốc điều kiện hóa.

b. Các phản ứng không mong muốn trong quá trình truyền TBG



Biểu đồ 3.6. Phản ứng không mong muốn trong quá trình truyền TBG

Nhận xét:

Phản ứng thường gặp nhất khi truyền TBG là tăng nhịp tim (có 6/25 trường hợp). Một số phản ứng khác, như: tức ngực, nôn, buồn nôn, gai rét, mẩn ngứa... ít gặp hơn.

c. Biến chứng nhiễm trùng trong quá trình ghép

Bảng 3.18. Đặc điểm về vị trí nhiễm trùng

Vị trí	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Miệng, họng, hô hấp trên	18	72
Đường tiêu hóa	11	44
Máu	07	28
Đường tiết niệu	02	8
Da, thân kinh ngoại biên	02	8

Lưu ý: trên 1 bệnh nhân có thể gặp nhiều vị trí nhiễm trùng.

Nhận xét:

Vị trí nhiễm trùng gặp nhiều nhất là miệng, họng và đường hô hấp trên (18/25 trường hợp); sau đó là các vị trí nhiễm trùng đường tiêu hóa, máu, đường tiết niệu và da, thần kinh ngoại biên.

Bảng 3.19. Đặc điểm về tác nhân nhiễm trùng

Tác nhân	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
CMV tái hoạt động	14	56
Vi khuẩn	06	24
Virus	03	12
Nấm	02	8

Nhận xét:

Trong nhóm nghiên cứu đã phân lập được 3 tác nhân gây nhiễm trùng chính, trong đó:

- Vi khuẩn: gặp ở 6 bệnh nhân với các chủng vi khuẩn: Acinetobacter Lwofii, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus epidermidis, Burkholderia cepacia, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, E. coli.
- Virus: gặp ở 3 bệnh nhân với các chủng virus Herpes và virus BK.
- Nấm: gặp ở 2 bệnh nhân với chủng nấm candida trocalis, candida crusei.

Đặc điểm kháng sinh đồ của các chủng vi khuẩn và nấm

Số chủng được phân lập: 1 *Candida tropicalis* <contro>

Grouped by antibiotic family	1 contro		
	MIC	Diam.	Cat.
Fluconazole	4		S
Voriconazole	<=0.12		S
Amphotericin B	0.5		S
Flucytosine	<=1		S

*Deduced, **Manually

Hình 3.9. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Nguyễn Quang H. (36T)

Số chủng được phân lập: 1 *Acinetobacter lwoffii* <acilwo>

Grouped by antibiotic family	1 acilwo		
	MIC	Diam.	Cat.
Gentamicin	<=1		S
Tobramycin	<=1		S
Aztreonam	>=64		R
Cefepime	16		I
Ceftazidime	>=64		R
Imipenem	<=0,25		S
Ticarcillin	64		I
Colistin	<=0,5		S
Ciprofloxacin	<=0,25		S
Pefloxacin	1		S
Rifampicin	4		S
Minocycline	<=1		S
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	<=20		S

*Deduced, **Manually

Hình 3.10. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Trương Văn Th. (49T)

Số chủng được phân lập: 1 *Escherichia coli* <esccol>

Grouped by antibiotic family	1 esccol		
	MIC	Diam.	Cat.
Amikacin	<=2		S
Gentamicin	>=16		R
Amoxicillin/Clavulanic Acid	>=32		R
Ampicillin	>=32		R
Cefepime	>=64		R
Cefotaxime	>=64		R
Ceftazidime	>=64		R
Ertapenem	>=8		R
ESBL	Neg		-
Imipenem	>=16		R
Meropenem	>=16		R
Piperacillin/Tazobactam	>=128		R
Fosfomicin	<=16		S
Nitrofurantoin	64		I
Ciprofloxacin	>=4		R
Norfloxacin	>=16		R
Ofloxacin		0	R**
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	>=320		R

*Deduced, **Manually

Hình 3.12. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Vũ Duy H. (42T)

Số chủng được phân lập: 1 *Klebsiella pneumoniae* <klpnsp>

Grouped by antibiotic family	1 klpnsp		
	MIC	Diam.	Cat.
Amikacin	<=2		S
Gentamicin	<=1		S
Amoxicillin/Clavulanic Acid	8		S
Ampicillin	>=32		R
Cefepime	<=1		S
Cefotaxime	<=1		S
Ceftazidime	>=64		R
Ertapenem	<=0,5		S
ESBL	Neg		-
Imipenem	0,5		S
Meropenem	4		S
Piperacillin/Tazobactam	>=128		R
Fosfomicin	64		R
Nitrofurantoin	64		I
Ciprofloxacin	<=0,25		S
Norfloxacin	<=0,5		S
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	>=320		R

*Deduced, **Manually

Hình 3.13. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Lê Huyền Tr. (26T)

Số chủng được phân lập: 1 *Klebsiella pneumoniae* <klpnsp>

Grouped by antibiotic family	1 klpnsp		
	MIC	Diam.	Cat.
Amikacin	<=2		S
Gentamicin	<=1		S
Amoxicillin/Clavulanic Acid	<=2		S
Ampicillin	>=32		R
Cefepime	<=1		S
Cefotaxime	<=1		S
Ceftazidime	<=1		S
Ertapenem	<=0,5		S
ESBL	Neg		-
Imipenem	<=0,25		S
Meropenem	<=0,25		S
Piperacillin/Tazobactam	<=4		S
Fosfomicin	<=16		S
Nitrofurantoin	64		I
Ciprofloxacin	<=0,25		S
Norfloxacin	<=0,5		S
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	<=20		S

*Deduced, **Manually

Hình 3.11. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Hà Thị H. (36T)

Số chủng được phân lập: 2 *Staphylococcus haemolyticus* <staha>

Grouped by antibiotic family	2 staha		
	MIC	Diam.	Cat.
Gentamicin	>=16		R
Benzylpenicillin	>=0,5		R
Cefoxitin Screen	Pos		+
Imipenem		0	R**
Meropenem		0	R**
Oxacillin MIC	>=4		R
Piperacillin/Tazobactam		10	R**
Fosfomicin		0	R**
Nitrofurantoin	<=16		S
Vancomycin	1		S
Clindamycin	<=0,25		R
Erythromycin	>=8		R
Inducible Clindamycin Resistance	Pos		+
Quinupristin/Dalfopristin	<=0,25		S
Linezolid	2		S
Ciprofloxacin	>=8		R
Levofloxacin	>=8		R
Moxifloxacin	4		I
Rifampicin	<=0,5		S
Tetracycline	>=16		R
Tigecycline	0,5		S
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	<=10		S

*Deduced, **Manually

Số chủng được phân lập: 1 *Pseudomonas aeruginosa* <pseae>

Grouped by antibiotic family	1 pseae		
	MIC	Diam.	Cat.
Amikacin	<=2		S
Gentamicin	<=1		S
Tobramycin	<=1		S
Cefepime	<=1		S
Ceftazidime	2		S
Imipenem	2		S
Meropenem	<=0,25		S
Piperacillin	8		S
Piperacillin/Tazobactam	8		S
Ticarcillin/Clavulanic Acid	16		S
Colistin	<=0,5		S
Ciprofloxacin	<=0,25		S
Pefloxacin	1		S
Minocycline	8		R
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	>=320		R

*Deduced, **Manually

Số chủng được phân lập: 1 *Candida krusei* <can kru>

Grouped by antibiotic family	1 can kru		
	MIC	Diam.	Cat.
Fluconazole	8		R
Voriconazole	<=0.12		S
Caspofungin	<=0.25		S
Micafungin	0.12		S
Amphotericin B	2		I
Flucytosine	8		I

*Deduced, **Manually

Hình 3.14. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Nguyễn Hoàng H. (26T)

Số chủng được phân lập: 1 *Staphylococcus epidermidis* <staepi>

Grouped by antibiotic family	1 staepi		
	MIC	Diam.	Cat.
Gentamicin	8		I
Benzyloxyphenoxymethylpenicillin	>=0.5		R
Cefoxitin Screen	Pos		+
Imipenem		0	R**
Meropenem		0	R**
Oxacillin MIC	>=4		R
Piperacillin/Tazobactam		6	R**
Fosfomycin		11	R**
Nitrofurantoin	<=16		S
Vancomycin	1		S
Clindamycin	>=8		R
Erythromycin	>=8		R
Inducible Clindamycin Resistance	Neg		-
Quinupristin/Dalfopristin	<=0.25		S
Linezolid	1		S
Ciprofloxacin	4		R
Levofloxacin	4		I
Moxifloxacin	1		S
Rifampicin	>=32		R
Tetracycline	2		S
Tigecycline	<=0.12		S
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	<=10		S

*Deduced, **Manually

Số chủng được phân lập: 1 *Burkholderia cepacia* <psecep>

Grouped by antibiotic family	1 psecep		
	MIC	Diam.	Cat.
Amikacin	<=2		S
Gentamicin	<=1		S
Amoxicillin/Clavulanic Acid	>=32		R
Ampicillin	>=32		R
Cefepime	<=1		S
Cefotaxime	4		S
Ceftazidime	<=1		S
Imipenem	2		S
Meropenem	1		S
Piperacillin/Tazobactam	>=128		R
Fosfomycin	>=256		R
Nitrofurantoin	>=512		R
Ciprofloxacin	<=0.25		S
Norfloxacin	<=0.5		S
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	<=20		S

*Deduced, **Manually

Hình 3.15. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Hoàng Thị Thùy L. (28T)

Số chủng được phân lập: 1 *Klebsiella pneumoniae* <klpnsp>

Grouped by antibiotic family	1 klpnsp		
	MIC	Diam.	Cat.
Amikacin	<=2		S
Gentamicin	<=1		S
Amoxicillin/Clavulanic Acid	<=2		S
Ampicillin	>=32		R
Cefepime	<=1		S
Cefotaxime	<=1		S
Ceftazidime	<=1		S
Ertapenem	<=0.5		S
ESBL	Neg		-
Imipenem	<=0.25		S
Meropenem	<=0.25		S
Piperacillin/Tazobactam	<=4		S
Fosfomycin	128		R
Nitrofurantoin	64		I
Ciprofloxacin	<=0.25		S
Norfloxacin	<=0.5		S
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	>=320		R

*= Deduced, **= Manually

Hình 3.16. Tác nhân nhiễm trùng của bệnh nhân Lê Thị H. (29T)

Bảng 3.20. Tác dụng phụ do điều trị thuốc dự phòng GVHD

Triệu chứng	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Giảm magie máu	25	100
Tăng mỡ máu	9	36
Tăng bilirubin	8	32
Tăng huyết áp	7	28
Suy thận mạn	01	4

Lưu ý: trên 1 bệnh nhân có thể gặp nhiều tác dụng phụ.

Nhận xét:

Tác dụng phụ thường gặp nhất khi sử dụng thuốc dự phòng GVHD là giảm Magie máu (100% bệnh nhân); ngoài ra còn gặp một số tác dụng phụ khác với tỷ lệ thấp hơn: tăng mỡ máu, tăng bilirubin máu, tăng huyết áp, suy thận mạn.

Bảng 3.21. Biến chứng muộn trong quá trình theo dõi bệnh nhân sau ghép

Biến chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Rối loạn nội tiết	12	48
Nhiễm khuẩn	9	36
CMV tái hoạt động	7	28
Nhiễm herpes	4	16

Lưu ý: trên 1 bệnh nhân có thể gặp nhiều biến chứng.

Nhận xét:

Theo dõi các biến chứng muộn sau ghép thấy một số biến chứng do tổn thương cơ quan và suy giảm miễn dịch chưa hồi phục, như: rối loạn nội tiết, nhiễm khuẩn, CMV tái hoạt động và nhiễm virus herpes; trong nghiên cứu không gặp trường hợp nào ung thư thứ phát sau ghép.

3.2. Kết quả ghép và một số yếu tố liên quan

3.2.1. Tỷ lệ gặp mọc mảnh ghép

Bảng 3.22. Đặc điểm hội chứng mọc mảnh ghép

	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Có	09	36
Không	16	64

Nhận xét:

Hội chứng mọc mảnh ghép gặp ở 9 bệnh nhân (chiếm 36%) với biểu hiện chính là sốt, ban đỏ ngoài da, rối loạn tiêu hóa. Thời gian trung bình xuất hiện mọc mảnh ghép là 12,8 ngày.

Bảng 3.23. Đánh giá mọc mảnh ghép bằng sự phục hồi tế bào máu (ngày)

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

* Không phụ thuộc truyền tiểu cầu

Nhận xét:

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

Bảng 3.24. So sánh phục hồi tế bào máu giữa trường hợp được ghép từ TBG máu ngoại vi và máu dây rốn (ngày)

Tiêu chuẩn	Máu ngoại vi (n=21)	Máu dây rốn (n=3)	p
BCTT tăng > 0,5 G/L	17,8	18,0	> 0,05
Tiểu cầu > 20 G/L*	17,4	52,3	< 0,05

Nhận xét:

So sánh giữa bệnh nhân được ghép từ TBG máu ngoại vi và máu dây rốn cho thấy: thời gian hồi phục dòng bạch cầu tương đương nhau, nhưng thời gian phục hồi tiểu cầu ở những bệnh nhân được ghép từ TBG máu dây rốn chậm hơn so với những bệnh nhân được ghép từ TBG máu ngoại vi ($p < 0,05$).

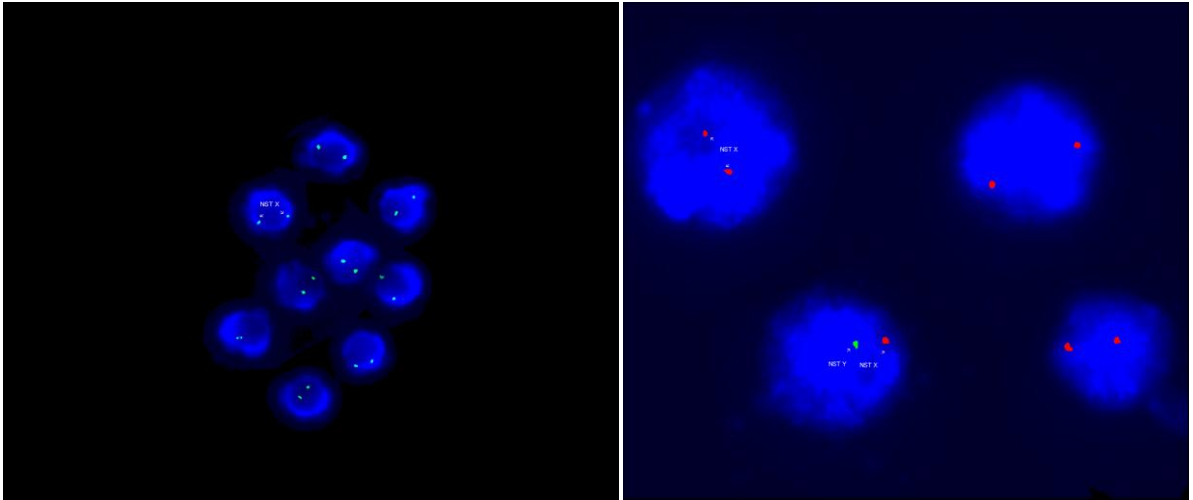
Bảng 3.25. Mọc mảnh ghép đánh giá bằng xét nghiệm chimerism

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

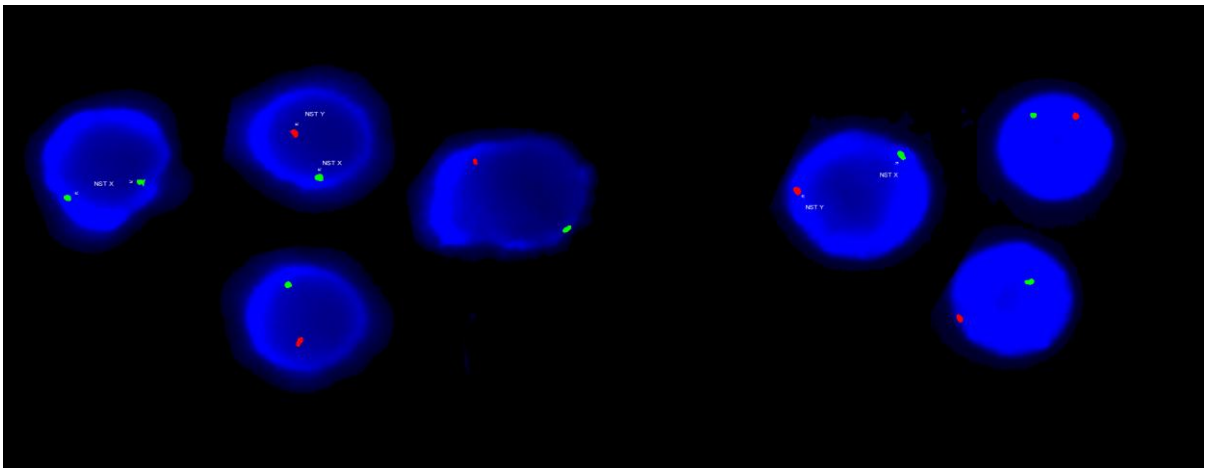
Nhận xét:

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

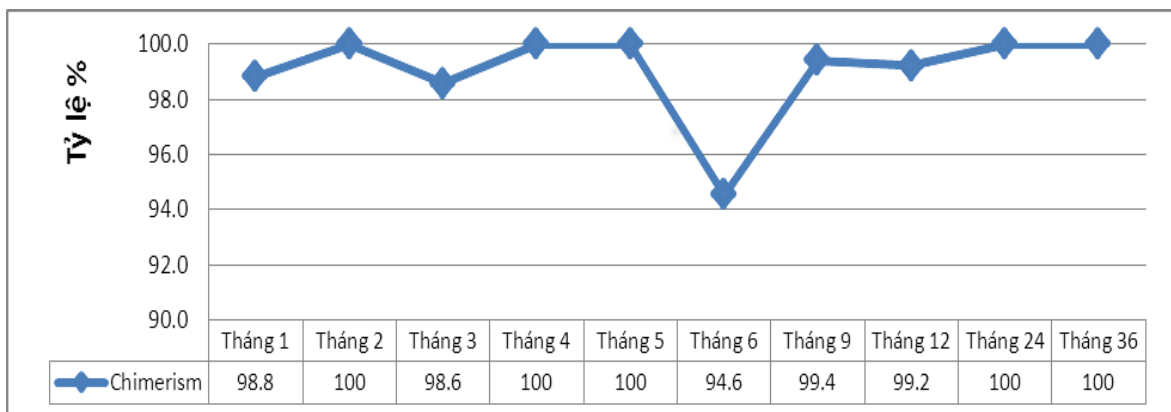
Một số hình ảnh về xét nghiệm FISH X/Y đánh giá mọc mảnh ghép



Hình 3.17. FISH X/Y: bệnh nhân Vũ Duy H. Hình 3.18. FISH X/Y: bệnh nhân Nguyễn Hoàng H.



Hình 3.19. FISH X/Y: bệnh nhân Trần Thị Th. Hình 3.20. FISH X/Y: bệnh nhân Hoàng Thị Thùy L.
(NST X: màu xanh; NST Y: màu đỏ)



Biểu đồ 3.7. Đặc điểm sự thay đổi của xét nghiệm chimerism sau ghép

Nhận xét:

Tỷ lệ % trung bình chimerism của nhóm bệnh nhân giao động trong 6 tháng đầu sau ghép, thấp nhất ở tháng thứ 6, sau đó tăng dần và đạt 100% từ tháng 24 đến 36.

Mọc mảnh ghép đánh giá qua chuyển đổi nhóm máu:

Trong nghiên cứu của chúng tôi 8 bệnh nhân có bất đồng nhóm máu giữa người hiến và bệnh nhân (hai chiều: 2; chính yếu: 3; thứ yếu: 3). Kết quả có 7/8 trường hợp chuyển đổi hoàn toàn nhóm máu của người hiến sang bệnh nhân. Có 1 trường hợp chuyển đổi nhóm máu không hoàn toàn (tồn tại 2 quần thể nhóm máu của người hiến và người nhận). Thời gian chuyển đổi nhóm máu từ người hiến sang bệnh nhân: trung bình là 67 ngày (sớm nhất 21 ngày và muộn nhất 143 ngày).

Bảng 3.26. Đặc điểm truyền KHC ở những bệnh nhân ghép bất đồng nhóm máu

	BN 1	BN 6	BN 11	BN 14	BN 15	BN 16	BN 19	BN 25
Ngày bắt đầu truyền	D4	D1	D1	D0	D11	0	D1	D7
Ngày kết thúc truyền	D21	D52	D22	D8	D13	0	D64	D57
Số đơn vị KHC đã truyền	05	09	08	03	02	0	11	13

Nhận xét:

Có duy nhất 1 bệnh nhân không phải truyền KHC trong quá trình ghép. Còn lại 7/8 bệnh nhân phải truyền KHC, bệnh nhân cần truyền sớm nhất là ngày D0 và bệnh nhân cần truyền muộn nhất là ngày D11. Có 3 bệnh nhân phải kéo dài thời gian truyền KHC, trong đó bệnh nhân số 19 và bệnh nhân số 25 được ghép từ TBG máu dây rốn. Số đơn vị KHC trung bình bệnh nhân cần truyền là 7,3 đơn vị (ít nhất 2 đơn vị và nhiều nhất 13 đơn vị).

3.2.2. Bệnh ghép chống chủ (GVHD)

Bảng 3.27. Đặc điểm chung bệnh ghép chống chủ

GVHD		Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)	
Cấp (5/25) chiếm 20%	Mức độ	<i>I-II</i>	05	20
		<i>III-IV</i>	0	0
	Vị trí	<i>Da</i>	03	12
		<i>Đường tiêu hoá</i>	03	12
		<i>Gan</i>	01	4
Mạn (9/25) chiếm 36%		<i>Giới hạn</i>	05	20
		<i>Tiến triển</i>	04	16
Kết hợp GVHD cấp và mạn		05	20	

Nhận xét:

GVHD cấp gặp ở 5/25 bệnh nhân chiếm 20%; chủ yếu ở mức độ nhẹ và trung bình, mức độ nặng không gặp bệnh nhân nào; vị trí biểu hiện: da, đường tiêu hóa, gan; Thời gian xuất hiện GVHD cấp từ 16-46 ngày sau ghép.

GVHD mạn gặp ở 9 bệnh nhân chiếm 36%, gặp ở cả mức độ giới hạn và mức độ tiến triển. Biểu hiện tổn thương ở da, miệng, gan, phổi, mắt, khớp.

Có 5 bệnh nhân kết hợp GVHD cấp và mạn, trong đó 1 bệnh nhân biểu hiện từ cấp chuyển thành mạn (overlap).

Bảng 3.28. Thời điểm xuất hiện bệnh ghép chống chủ

GVHD	Trung bình	Tối thiểu-tối đa
Cấp (ngày)	31 ± 6,2	23 - 40
Mạn (tháng)	6,8 ± 2,9	3 - 12

Nhận xét:

Bệnh ghép chống chủ cấp thường xuất hiện sớm hơn, trung bình vào ngày 31 sau ghép. Trong khi đó, bệnh ghép chống chủ mạn thường xuất hiện muộn vào tháng thứ 6 sau ghép (sớm nhất sau 3 tháng và muộn nhất sau 12 tháng).

Một số hình ảnh về bệnh ghép chống chủ cấp và mạn

Hình 3.21. GVHD cấp: bệnh nhân Nguyễn Duy Tr.



Hình 3.22. GVHD cấp: bệnh nhân Nguyễn Hoàng H.



Hình 3.23. GVHD mạn: bệnh nhân Đoàn Thị Thanh Th.



Hình 3.24. GVHD mạn: bệnh nhân Vũ Duy H.

Bảng 3.29. Bệnh ghép chống chủ và mức độ phù hợp HLA

GVHD	Phù hợp 6/6 (n=19)	Phù hợp 5/6 (n=5)	Phù hợp 4/6 (n=1)
Cấp	03	02	0
Mạn	07	02	0
Kết hợp cấp và mạn	03	02	0

Nhận xét:

Bệnh ghép chống chủ cấp và mạn chỉ xuất hiện ở những trường hợp phù hợp HLA giữa bệnh nhân và người hiến 6/6 và 5/6, trong đó 1 bệnh nhân mức độ phù hợp HLA 4/6 không xuất hiện GVHD.

Bảng 3.30. Bệnh ghép chống chủ và nguồn TBG

GVHD	Máu ngoại vi (n=21)	Máu dây rốn (n=4)
Cấp	04	01
Mạn	08	01
Kết hợp cấp và mạn	04	01

Nhận xét:

Bệnh ghép chống chủ cấp và mạn xuất hiện chủ yếu ở những trường hợp được ghép từ TBG máu ngoại vi. Có 1 trong 4 trường hợp được ghép từ TBG máu dây rốn xuất hiện GVHD.

Bảng 3.31. Bệnh ghép chống chủ và liều TBG máu ngoại vi (21 bệnh nhân)

GVHD	$\leq 10 \times 10^6$ TB/kg (n=15)	$> 10 \times 10^6$ TB/kg (n=6)
Cấp	04	0
Mạn	06	02
Kết hợp cấp và mạn	04	0

Nhận xét:

Bệnh ghép chống chủ cấp và mạn gặp chủ yếu ở bệnh nhân được truyền liều TBG $\leq 10 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng. Ở những bệnh nhân được truyền TBG với liều $\geq 10 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng có gặp GVHD, nhưng với số lượng thấp hơn.

Bảng 3.32. Bệnh ghép chống chủ và bất đồng giới

GVHD	Bất đồng giới (n=8)	Cùng giới (n=17)
Cấp	03	02
Mạn	05	04
Kết hợp cấp và mạn	03	02

Nhận xét:

Bệnh ghép chống chủ cấp và mạn xuất hiện cả những trường hợp ghép có bất đồng giới và cùng giới. Nhưng xét về mặt tỷ lệ thì ở những trường hợp ghép bất đồng giới tỷ lệ gặp GVHD cấp và mạn cao hơn.

Bảng 3.33. Bệnh ghép chống chủ và phác đồ điều kiện hóa

GVHD	Điều kiện hóa diệt tủy (n=19)	Điều kiện hóa giảm cường độ (n=6)
Cấp	04	01
Mạn	07	02
Kết hợp cấp và mạn	04	01

Nhận xét:

Hầu hết bệnh ghép chống chủ cấp và mạn gặp ở những trường hợp được điều kiện hóa bằng phác đồ diệt tủy. Điều kiện hóa giảm cường độ liệu có gặp, nhưng tỷ lệ thấp hơn.

Bảng 3.34. Đặc điểm về thải ghép

Biểu hiện thải ghép	Ghép từ MNV	Ghép từ MDR	Tổng
Mọc mảnh ghép	21	03	24
Thải ghép sớm	0	01	01
Thải ghép muộn	0	0	0

Nhận xét:

Kết quả nghiên cứu gặp 1 trường hợp thất bại mọc mảnh ghép (thải ghép sớm), bệnh nhân này được ghép từ TBG máu dây rốn. Trên lâm sàng bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu, sốt cao liên tục, xuất huyết dưới da toàn thân, nôn ra máu đỏ tươi, kinh nguyệt số lượng nhiều, ngày thứ 20 xuất hiện yếu ½

người trái và lơ mơ; xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngày cuối cùng điều trị (D20): huyết sắc tố 82g/L, bạch cầu 0,1G/L (trung tính 34,6%), tiểu cầu 31G/L (truyền đơn vị khối tiểu cầu cuối cùng ngày D18). Xét nghiệm FISH X/Y sau ghép ngày 15 là 76,5% và ngày 20 là 4%. Cây máu và nước tiểu âm tính. Chụp MRI sọ não: *hình ảnh xuất huyết diện rộng bán cầu não phải gây chảy máu vào sừng chẩm não thất bên hai bên*. Sau đó bệnh nhân tử vong vào ngày thứ 30.

3.2.3. Kết quả chung và đặc điểm tái phát, tử vong, thời gian sống thêm toàn bộ (OS), thời gian sống thêm không bệnh (DFS)

Bảng 3.35. Kết quả chung của ghép TBG tạo máu đồng loài điều trị LXM cấp dòng tủy

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

Nhận xét:

Tại thời điểm 100 ngày sau ghép, có 22/25 (chiếm 88%) bệnh nhân còn sống; với thời gian theo dõi trung bình 34,2 tháng (từ 11-50 tháng), đến thời điểm kết thúc nghiên cứu (11/2016): có 15 bệnh nhân còn sống (chiếm 60%).

Bảng 3.36. Đặc điểm về tái phát sau ghép ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy

Tái phát bệnh		Số lượng (n=25)	Tỷ lệ %
Thời điểm	<i>Trước 6 tháng</i>	04	16
	<i>6-12 tháng</i>	02	8
	<i>>12 tháng</i>	01	4
Vị trí	<i>Tại tủy</i>	05	20
	<i>Ngoài tủy</i>	02	8
GVHD	<i>Có</i>	01	4
	<i>Không</i>	06	24

Nhận xét:

Trong số 7 bệnh nhân tái phát sau ghép có 3 bệnh nhân tái phát sớm ngay sau ghép 3 tháng (2 bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng xấu do có điểm tiên lượng cao theo EPI và GOELAMS: bệnh nhân số 9 và 12) nhưng được ghép tại thời điểm CR2; có 2 bệnh nhân tái phát sau ghép 6-12 tháng và 1 bệnh nhân tái phát sau 12 tháng (tháng thứ 33); vị trí tái phát: có 2 bệnh nhân tái phát ngoài tuỷ (vùng vòm miệng và thần kinh trung ương); 5 bệnh nhân tái phát tại tuỷ ở thời điểm < 12 tháng; tái phát và GVHD: trong 7 bệnh nhân tái phát sau ghép thì 1 bệnh nhân có biểu hiện GVHD, đó là bệnh nhân tái phát ngoài tuỷ; điều trị sau tái phát: trong 7 bệnh nhân tái phát sau ghép chỉ có 1 bệnh nhân được điều trị hoá chất nhưng không đạt lui bệnh, 6 bệnh nhân còn lại chỉ điều trị triệu chứng.

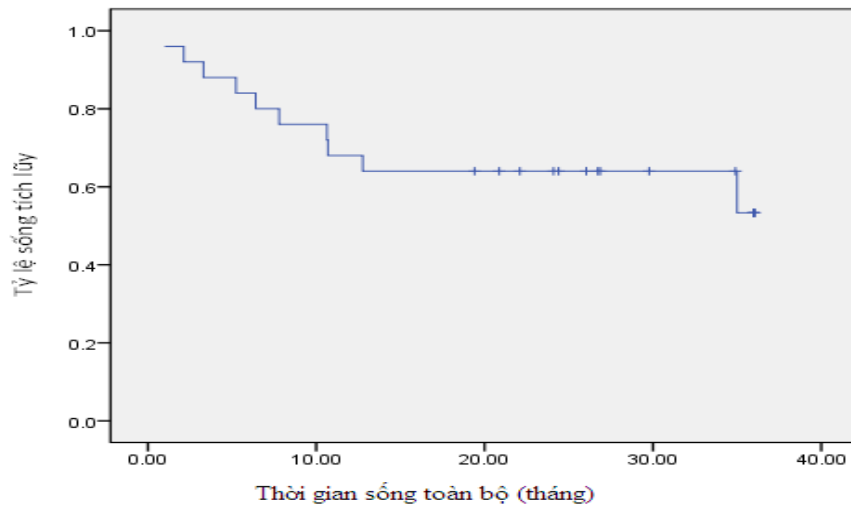
Bảng 3.37. Đặc điểm tử vong của bệnh nhân ghép

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

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

Nhận xét:

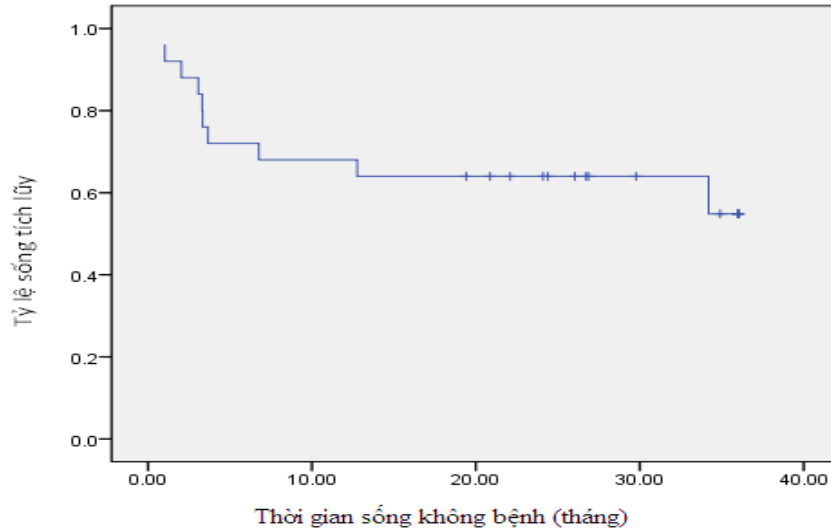
Tại thời điểm D+100: có 3 bệnh nhân tử vong, trong đó 1 bệnh nhân bị tái phát bệnh, 1 bệnh nhân không mọc mảnh ghép có biến chứng xuất huyết não, 1 bệnh nhân suy hô hấp do nhiễm CMV phổi; tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu có 10 bệnh nhân tử vong, chủ yếu có nguyên nhân là do tái phát bệnh (7/10 bệnh nhân).



Biểu đồ 3.8. Thời gian sống toàn bộ

Nhận xét:

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



Biểu đồ 3.9. Thời gian sống không bệnh

Nhận xét:

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

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

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

Bảng 3.38. Tỷ lệ tái phát và tình trạng bệnh tại thời điểm ghép

	CR1		CR2		Tổng	
	Số lượng (n=17)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=8)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Tái phát	02	11,8	05	62,5	07	28
Lui bệnh	15	88,2	03	37,5	18	72

CR1: Lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất

CR2: Lui bệnh hoàn toàn lần thứ hai

Nhận xét:

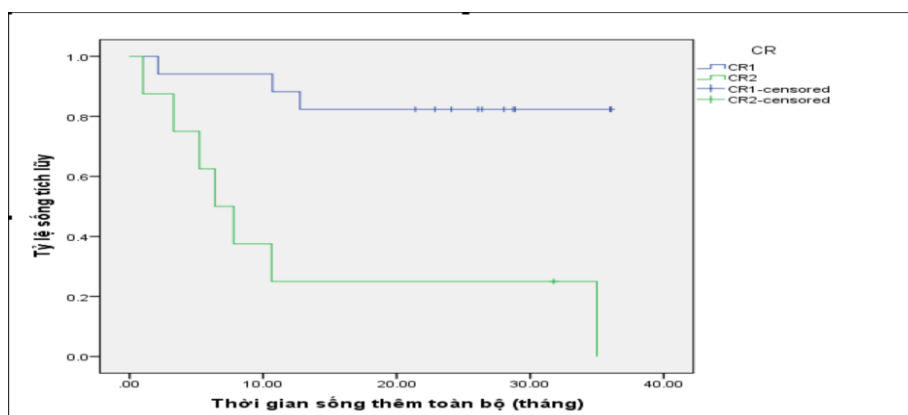
Mặc dù số lượng bệnh nhân được ghép tại thời điểm CR2 ít hơn so với CR1, nhưng số lượng bệnh nhân tái phát sau ghép cao hơn (5 bệnh nhân so với 2 bệnh nhân hoặc 62,5% so với 11,8%).

Bảng 3.39. Tỷ lệ tử vong và tình trạng bệnh tại thời điểm ghép

	CR1		CR2		Tổng	
	Số lượng (n=17)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=8)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Tử vong	03	17,6	07	87,5	10	40
Còn sống	14	82,4	01	12,5	15	60

Nhận xét:

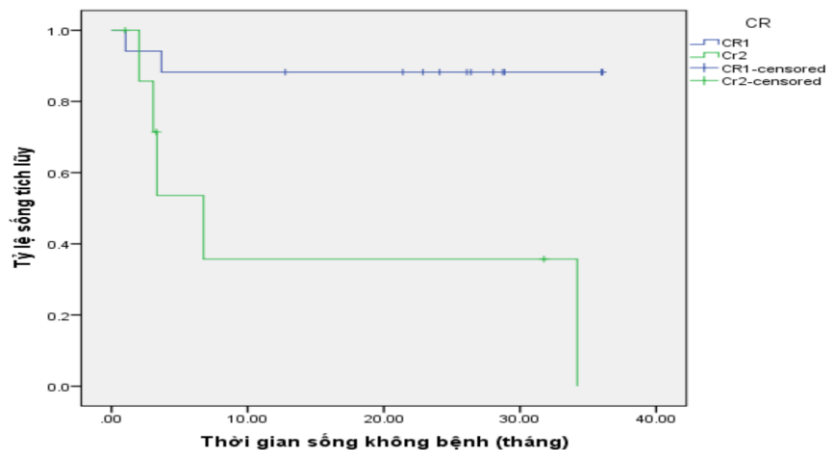
Tỷ lệ tử vong sau ghép ở bệnh nhân ghép sau khi đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ hai cao hơn so với bệnh nhân được ghép tại thời điểm lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất (7 bệnh nhân so với 3 bệnh nhân).



Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm toàn bộ theo CR1, CR2

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép khi lui bệnh lần 1 là $31,2 \pm 2,6$ tháng (95% CI: 26,1-36,2 tháng); nhóm ghép khi lui bệnh lần 2 là $13,0 \pm 4,9$ tháng (95% CI: 3,3-22,7 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm 3 năm của nhóm lui bệnh lần 1 và lui bệnh lần 2 lần lượt là 82,4% và 0%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.11. Thời gian sống không bệnh theo CR1, CR2

Nhận xét:

Thời gian sống không bệnh trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép khi đạt lui bệnh lần 1 là $32,0 \pm 2,6$ tháng (95% CI: 26,9 - 37,2 tháng); nhóm ghép khi đạt lui bệnh lần 2 là $14,7 \pm 6,7$ tháng (95% CI: 1,6 - 27,8 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống không bệnh 3 năm của nhóm lui bệnh lần 1 và lui bệnh lần 2 lần lượt là 88% và 0%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

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

Bảng 3.40. Tỷ lệ tái phát và yếu tố tiên lượng trước ghép

	Tiên lượng tốt		Tiên lượng TB		Tiên lượng xấu	
	Số lượng (n=5)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=14)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=6)	Tỷ lệ (%)
Tái phát	01	20	04	28,6	02	33,3
Lui bệnh	04	80	10	71,4	04	66,7

Nhận xét:

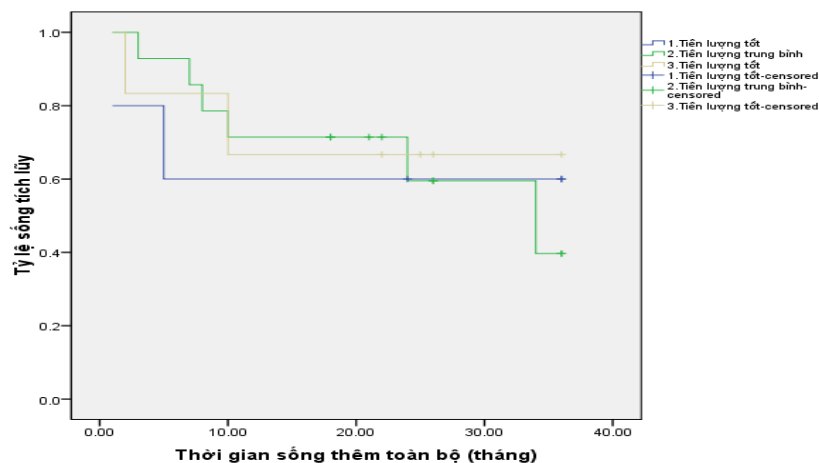
Bệnh nhân tái phát gặp ở cả 3 nhóm và không có sự khác biệt giữa các nhóm tiên lượng.

Bảng 3.41. Tỷ lệ tử vong và yếu tố tiên lượng trước ghép

	Tiên lượng tốt		Tiên lượng TB		Tiên lượng xấu	
	Số lượng (n=5)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=14)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=6)	Tỷ lệ (%)
Tử vong	02	40	06	42,9	02	33,3
Còn sống	03	60	08	57,1	04	66,7

Nhận xét:

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

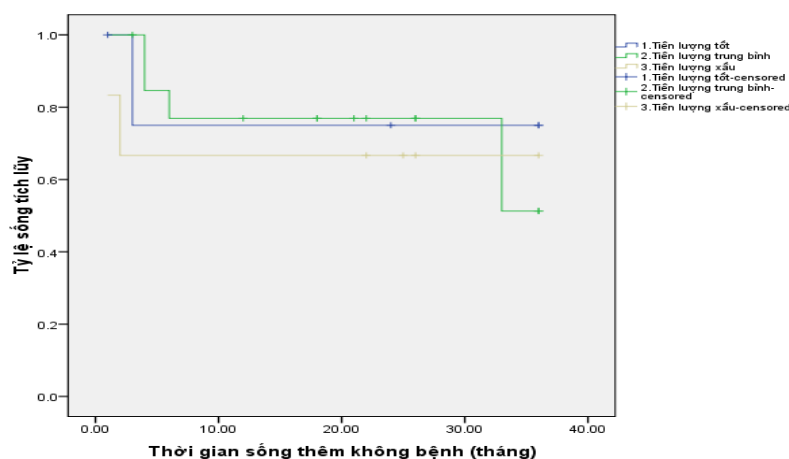


Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm toàn bộ theo yếu tố tiên lượng

Nhận xét:

Thời gian sống không bệnh trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép có tiên lượng tốt là $22,8 \pm 7,2$ tháng (95% CI: 8,5 - 37,0 tháng); nhóm bệnh nhân ghép có tiên lượng trung bình là $25,8 \pm 3,4$ tháng (95% CI: 19,1 - 32,6 tháng); nhóm bệnh nhân ghép có tiên lượng xấu là $26,0 \pm 5,8$ tháng (95% CI: 14,5 - 37,4 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống không bệnh 3 năm của nhóm bệnh nhân ghép có tiên lượng tốt, tiên lượng trung bình, tiên lượng

xấu lần lượt là 60%, 57,1% và 66,7%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm không bệnh theo yếu tố tiên lượng

Nhận xét:

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

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

Bảng 3.42. Tỷ lệ tái phát và nguồn TBG ghép cho bệnh nhân

	Máu ngoại vi		Máu dây rốn		Tổng	
	Số lượng (n=21)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=4)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Tái phát	07	33,3	0	0	07	28
Lui bệnh	14	66,7	04	100	18	72

Nhận xét:

Cả 7 bệnh nhân tái phát đều được ghép từ TBG máu ngoại vi của anh chị em ruột. Ghép từ máu dây rốn không gặp trường hợp nào tái phát (gặp 1 bệnh

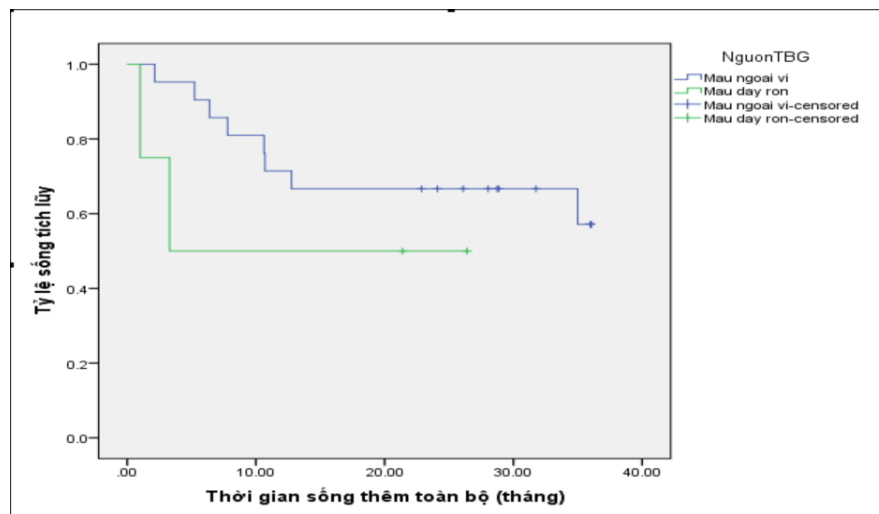
nhân thất bại mọc mảnh ghép). Như vậy, trong nghiên cứu vấn đề tái phát sau ghép chỉ gặp ở bệnh nhân được ghép từ TBG máu ngoại vi của anh chị em ruột, nhưng số lượng bệnh nhân được ghép từ TBG máu dây rốn còn thấp nên không có ý nghĩa so sánh.

Bảng 3.43. Tỷ lệ tử vong và nguồn TBG ghép cho bệnh nhân

	Máu ngoại vi		Máu dây rốn		Tổng	
	Số lượng (n=21)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=4)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Tử vong	08	38,1	02	50	10	40
Còn sống	13	61,9	02	50	15	60

Nhận xét:

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

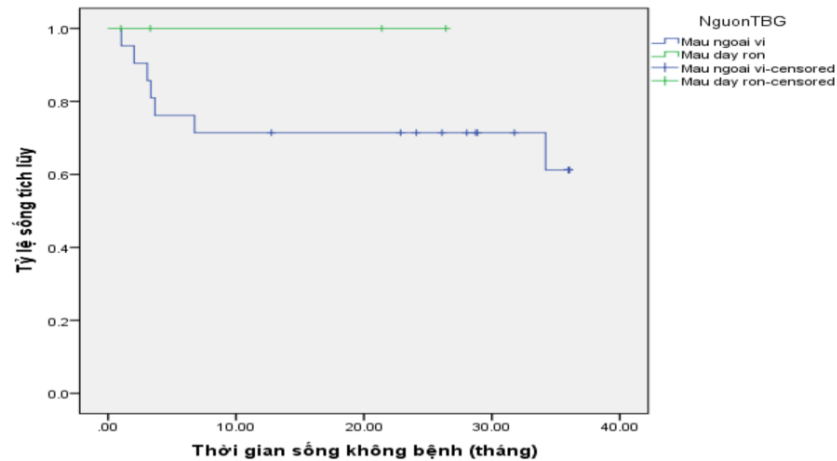


Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nguồn TBG

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép từ TBG máu ngoại vi là $26,6 \pm 2,9$ tháng (95% CI: 20,9 - 32,2 tháng); nhóm bệnh nhân ghép từ TBG máu dây rốn là $14,3 \pm 6,1$ tháng (95% CI: 2,4 - 26,2 tháng). Tỷ lệ sống thêm 3 năm của nhóm bệnh nhân ghép TBG máu

ngoại vi và máu dây rốn lần lượt là 57% và 50%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.15. Thời gian sống không bệnh theo nguồn TBG

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân sống không bệnh tại thời điểm 3 năm sau ghép của nhóm ghép từ máu ngoại vi là 61,2%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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

Bảng 3.44. Tỷ lệ tái phát và sự phù hợp HLA bệnh nhân/người hiến

	Phù hợp 6/6		Phù hợp 5/6		Phù hợp 4/6	
	Số lượng (n=19)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=5)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=1)	Tỷ lệ (%)
Tái phát	06	31,6	01	20	0	0
Lui bệnh	13	68,4	04	80	01	100

Nhận xét:

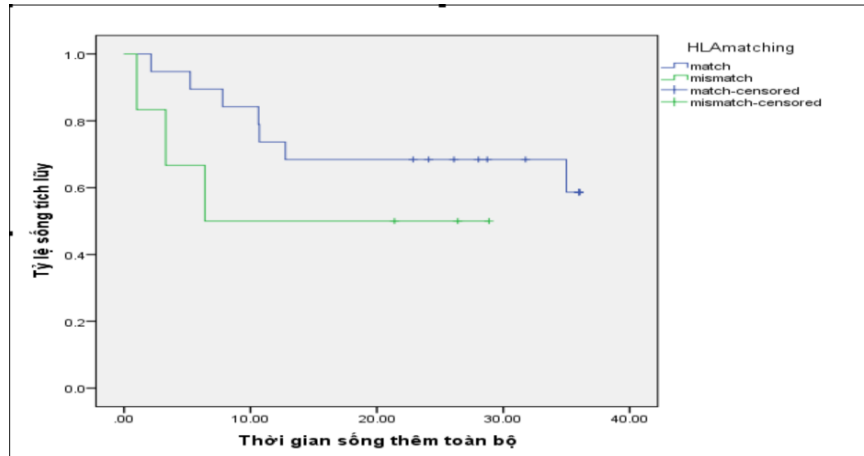
Tái phát xuất hiện ở cả những bệnh nhân phù hợp hoàn toàn và không hoàn toàn HLA giữa người cho và người nhận.

Bảng 3.45. Tỷ lệ tử vong và sự phù hợp HLA bệnh nhân/người hiến

	Phù hợp 6/6		Phù hợp 5/6		Phù hợp 4/6	
	Số lượng (n=19)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=5)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=1)	Tỷ lệ (%)
Tử vong	07	36,8	03	60	0	0
Còn sống	12	63,2	02	40	01	100

Nhận xét:

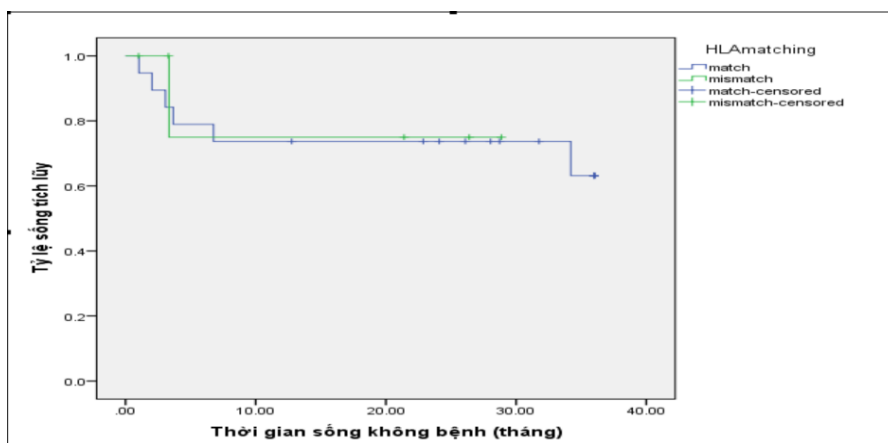
Tử vong xuất hiện ở cả những bệnh nhân phù hợp hoàn toàn và không hoàn toàn HLA giữa người cho và người nhận.



Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ theo sự phù hợp HLA

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép phù hợp hoàn toàn HLA 6/6 là $27,1 \pm 3,0$ tháng (95% CI: 21,3 - 33,0 tháng); nhóm ghép không phù hợp hoàn toàn là $16,2 \pm 5,2$ tháng (95% CI: 6,0 - 26,4 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm 3 năm của nhóm ghép phù hợp hoàn toàn HLA 6/6 và nhóm không phù hợp lần lượt là 58,6% và 50%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.17. Thời gian sống không bệnh theo sự phù hợp HLA

Nhận xét:

Thời gian sống không bệnh trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép phù hợp hoàn toàn HLA 6/6 là $27,2 \pm 3,3$ tháng (95% CI: 20,8 - 33,7 tháng); nhóm ghép không phù hợp hoàn toàn là $22,5 \pm 5,5$ tháng (95% CI: 11,6 - 33,3 tháng). Tỷ lệ sống không bệnh 3 năm của nhóm ghép phù hợp hoàn toàn HLA 6/6 và nhóm không phù hợp lần lượt là 63,2% và 75%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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

Bảng 3.46. Bất đồng giới và tỷ lệ tái phát

	Bất đồng giới		Cùng giới		Tổng	
	Số lượng (n=8)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=17)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Tái phát	0	0	07	41,2	07	28
Lui bệnh	08	100	10	58,8	18	72

Nhận xét:

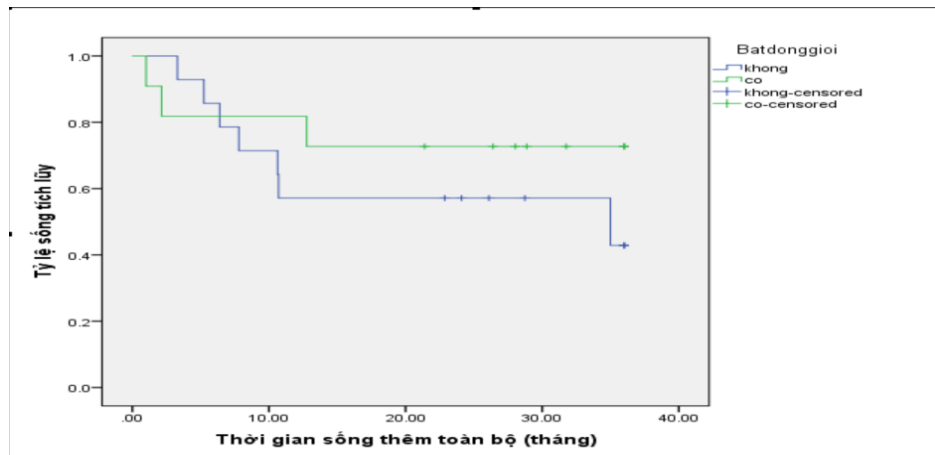
Tái phát sau ghép chỉ xảy ra ở những bệnh nhân cùng giới giữa bệnh nhân và người hiến; trong 8 bệnh nhân có bất đồng giới không gặp bệnh nhân nào tái phát.

Bảng 3.47. Bất đồng giới và tỷ lệ tử vong

	Bất đồng giới		Cùng giới		Tổng	
	Số lượng (n=8)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=17)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Tử vong	02	25	08	47,1	10	40
Còn sống	06	75	19	52,9	15	60

Nhận xét:

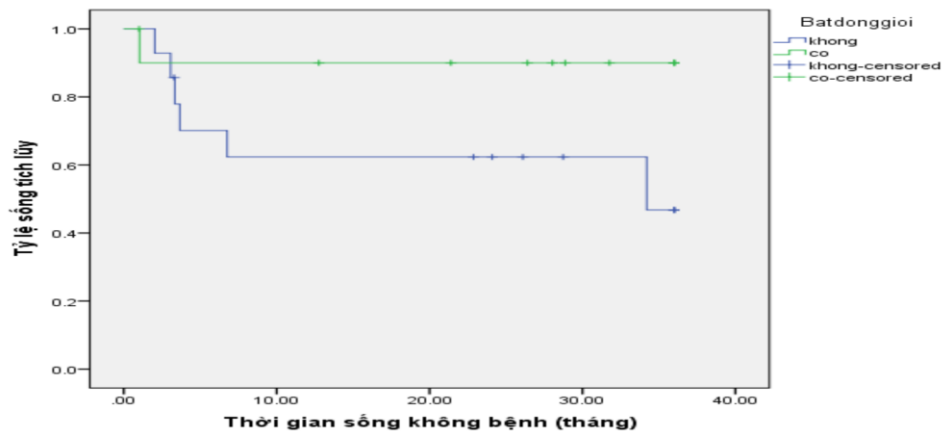
Tỷ lệ tử vong sau ghép ở những bệnh nhân cùng giới giữa bệnh nhân và người hiến cao hơn so với những bệnh nhân có bất đồng giới (8 bệnh nhân so với 2 bệnh nhân).



Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm toàn bộ theo bất đồng giới

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép bất đồng giới là $36,6 \pm 5,8$ tháng (95% CI: 25,1 - 48,0 tháng); nhóm cùng giới là $31,3 \pm 6,0$ tháng (95% CI: 19,4 - 43,1 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm 3 năm của nhóm có bất đồng giới và cùng giới lần lượt là 73% và 43%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.19. Thời gian sống không bệnh theo bất đồng giới

Nhận xét:

Thời gian sống không bệnh trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân ghép bất đồng giới là $32,5 \pm 3,3$ tháng (95% CI: 26,0 - 39,0 tháng); nhóm cùng giới là $23,6 \pm 4,3$ tháng (95% CI: 15,3 - 31,9 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống không bệnh 3 năm của nhóm có bất đồng giới và cùng giới lần lượt là 90% và 47%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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

Bảng 3.48. Bệnh ghép chống chủ và tỷ lệ tái phát

	Có GVHD		Không GVHD		Tổng	
	Số lượng (n=9)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=16)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Tái phát	01	11,1	06	37,5	07	28
Lui bệnh	08	88,9	10	62,5	18	72

Nhận xét:

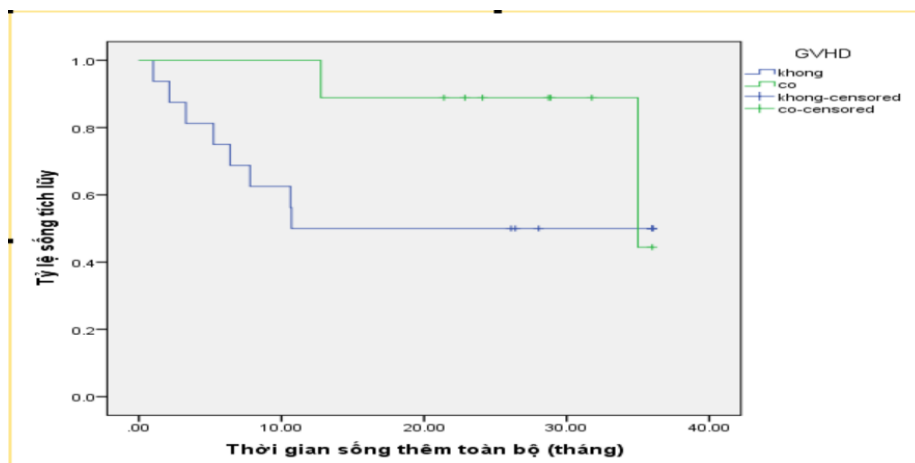
Những bệnh nhân có GVHD sau ghép gặp tỷ lệ tái phát thấp hơn so với những bệnh nhân không có GVHD (1 bệnh nhân so với 6 bệnh nhân).

Bảng 3.49. Bệnh ghép chống chủ và tỷ lệ tử vong

	Có GVHD		Không GVHD		Tổng	
	Số lượng (n=9)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=16)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n=25)	Tỷ lệ (%)
Tử vong	02	22,2	08	50	10	40
Còn sống	07	77,8	08	50	15	60

Nhận xét:

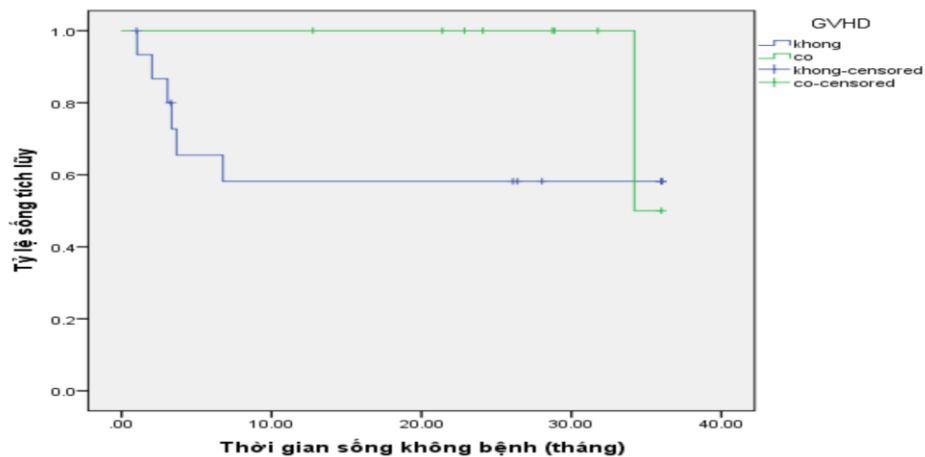
Tỷ lệ tử vong sau ghép ở những bệnh nhân không có bệnh ghép chống chủ cao hơn so với những bệnh nhân có bệnh ghép chống chủ (8 bệnh nhân so với 2 bệnh nhân).



Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm toàn bộ theo bệnh ghép chống chủ

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân có GVHD là $35,9 \pm 0,7$ tháng (95% CI: 34,6 - 37,3 tháng); nhóm không GVHD là $34,0 \pm 6,2$ tháng (95% CI: 21,9 - 46,1 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm 3 năm của nhóm có GVHD và không GVHD lần lượt là 50% và 57%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.21. Thời gian sống không bệnh theo bệnh ghép chống chủ

Nhận xét:

Thời gian sống không bệnh trung bình ước tính của nhóm bệnh nhân có GVHD là $35,1 \pm 0,6$ tháng (95% CI: 33,9 - 36,3 tháng); nhóm không GVHD là $22,4 \pm 4,3$ tháng (95% CI: 14,0 - 30,7 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống không bệnh 3 năm của nhóm có GVHD và không GVHD lần lượt là 50% và 58%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm về bệnh nhân và người hiến trước ghép, những thay đổi về lâm sàng và xét nghiệm trong và sau ghép

4.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trước ghép

Tỷ lệ bệnh nhân được ghép là nam thấp hơn nữ (44% so với 56%). Theo các nghiên cứu nước ngoài, giới tính bệnh nhân không ảnh hưởng tới kết quả ghép TBG tạo máu đồng loài, nhưng nếu không phù hợp giới tính giữa người hiến và bệnh nhân sẽ làm tăng khả năng gây biến chứng ghép chống chủ, thải ghép và giảm thời gian sống của bệnh nhân, đặc biệt người hiến là nữ và đã sinh đẻ nhiều lần [69].

Tuổi trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là 31,1 tuổi (từ 10 đến 49 tuổi), tỷ lệ nam:nữ là 1:1,2. Nghiên cứu của Nguyễn Hạnh Thư về ghép TBG đồng loài cho bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có tuổi trung bình là 36, với tỷ lệ nam:nữ là 1:1 [70]. Theo nghiên cứu của Khoan Vu, độ tuổi trung bình của bệnh nhân được ghép là 54, trong đó bệnh nhân lớn tuổi nhất là 74 [71]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giới hạn tuổi bệnh nhân thấp hơn so với nghiên cứu của thế giới, nguyên nhân là tại các nước phát triển chỉ định ghép TBG tạo máu đồng loài được mở rộng do áp dụng phác đồ điều kiện hóa giảm cường độ liều cho nhiều lứa tuổi khác nhau. Tuổi của bệnh nhân có ảnh hưởng lớn đến kết quả ghép kể cả khía cạnh miễn dịch và không miễn dịch. Theo lứa tuổi, hệ thống miễn dịch của con người trải qua một số thay đổi đáng kể có thể ảnh hưởng đến kết quả ghép. So với người lớn, mặc dù trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh có hệ thống miễn dịch mạnh mẽ nhưng phát triển chưa hoàn thiện. Do vậy, bệnh nhân trẻ luôn có kết quả ghép tốt hơn; bệnh nhân trẻ và trẻ em có khả năng chịu ảnh hưởng của các phác đồ điều kiện hóa và GVHD tốt hơn làm bệnh nhân lớn tuổi [72]. Theo nghiên cứu của Culter (2009), tuổi bệnh nhân càng cao thì nguy cơ GVHD sau ghép càng tăng [67]. Theo nhiều nghiên cứu trên thế giới, tuổi bệnh nhân càng trẻ thì kết quả ghép càng tốt:

dưới 20 tuổi, tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép chỉ khoảng 5-10%, tỷ lệ sống thêm không bệnh 10 năm khoảng 60-80%; trên 40 tuổi, tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép tăng gấp đôi so bệnh nhân dưới 20 tuổi [73].

Theo xếp loại của FAB năm 1986, nhóm bệnh nhân được ghép chiếm chủ yếu là LXM cấp dòng tủy thể M2 (12/25 bệnh nhân). Các thể M4, M5 và M6 ít hơn với số lượng tương ứng là 7, 5 và 1 bệnh nhân. Qua tìm hiểu kết quả về ghép TBG tạo máu đồng loài điều trị LXM cấp dòng tủy không có nghiên cứu nào (trong và ngoài nước) cho thấy có mối liên quan giữa kết quả ghép và xếp loại LXM cấp dòng tủy theo FAB 1986.

Theo bảng 3.1, trong nhóm nghiên cứu có 17 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất, 8 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ 2. Theo tác giả Clift RA những bệnh nhân đã đạt lui bệnh CR1 mặc dù chưa tiến hành ghép thì vẫn cần có kế hoạch tiếp theo cho khả năng tái phát như: kiểm tra HLA của bệnh nhân và người hiến là anh, chị em ruột. Có khoảng 30% bệnh nhân có thể tiến hành ghép ở giai đoạn sớm tái phát khi tỷ lệ tế bào ác tính ở tủy dưới 30%, khi đó khả năng đạt sống không bệnh kéo dài tương tự như bệnh nhân đạt lui bệnh lần 2. Còn bệnh nhân tái phát điều trị tấn công lại không đạt lui bệnh khi ghép sẽ có kết quả rất kém [74],[75]. Theo Jan J. Cornelissen, ghép TBG tạo máu đồng loài được chỉ định rộng rãi cho những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có tiên lượng trung bình và xấu sau đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy tiên lượng tốt, gần đây có nhiều nghiên cứu đã gợi ý nên được ghép TBG tạo máu ngay sau đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất vì hiệu quả đạt được khả quan hơn các liệu pháp điều trị củng cố khác [34].

Theo tác giả Jeffrey Szer nếu bệnh nhân có khoảng thời gian đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất ngắn dưới 6 tháng thì nên cân nhắc điều trị triệu chứng đơn thuần; còn nếu khoảng thời gian đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất trên 6 tháng thì nên điều trị tái tấn công nhằm mục đích đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ 2, sau đó ghép TBG đồng loài nếu có người hiến TBG phù hợp; nếu bệnh

nhân tái phát muộn sau 5 năm thì điều trị tái tấn công, nếu đạt lui bệnh thì cân nhắc ghép đồng loài hoặc theo dõi tiếp hoặc điều trị duy trì [76]. Theo nghiên cứu đánh giá hiệu quả ghép dựa trên nhóm tiên lượng EPI cho thấy: hiệu quả điều trị sau 2 năm với nhóm tiên lượng xấu (10-14 điểm) sẽ có tỷ lệ OS là 16%, tỷ lệ EFS là 4% [74].

Trên cơ sở đó và kết quả nghiên cứu này cũng cần có kế hoạch đánh giá, theo dõi để ghép sớm cho bệnh nhân LXM cấp dòng tủy, đặc biệt những bệnh nhân nguy cơ tái phát, cũng như cân nhắc kỹ chỉ định ghép sớm cho những bệnh nhân tiên lượng hiệu quả ghép không cao.

Theo bảng 3.2, đánh giá tiên lượng bệnh theo NCCN 2014 thì có 5 bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng tốt, 14 bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng trung bình và 6 bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng xấu. Trong 6 bệnh nhân nhóm tiên lượng xấu có 4 bệnh nhân ghép ở thời điểm CR1 kèm theo đột biến FLT3-ITD dương tính, 1 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ 2 có đa tổn thương nhiễm sắc thể, 01 bệnh nhân chuyển cấp sau LXM kinh dòng bạch cầu hạt (nhiễm sắc thể Ph và gen bcr/abl p210 dương tính). Tác giả Jennifer khi nghiên cứu 206 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thấy rằng nhóm bệnh nhân có đột biến gen FLT3-ITD dương tính tỷ lệ tái phát sau ghép cao hơn (30% so với 16%) và sống thêm không bệnh thấp hơn (58% so với 71%) nhóm không có đột biến này [77]. Trong nghiên cứu, 1 bệnh nhân có gen FLT3-ITD được ghép thời điểm CR1 tử vong sớm sau ghép do nguyên nhân tái phát bệnh trước 3 tháng.

Như vậy, tái phát bệnh là rào cản chính gây thất bại ghép cho bệnh nhân LXM cấp, điều này càng cho thấy việc xác định bệnh nhân LXM cấp theo nhóm tiên lượng để có chiến lược điều trị hoá chất cũng như ghép đồng loài là quan trọng. Theo nghiên cứu của Michel Duval, khi ghép cho bệnh nhân LXM cấp dòng tủy tái phát hay thất bại với điều trị hoá chất tấn công ban đầu thì tỷ lệ tử vong tại thời điểm 100 ngày sau ghép tương đối cao, khoảng 39%; trong đó, tái phát bệnh là nguyên nhân chính và gặp với tỷ lệ là 42% [35].

Theo bảng 3.3, có 8 cặp bệnh nhân/người hiến bất đồng giới (chiếm 32%). Bất đồng về giới đặc biệt nữ cho nam là một yếu tố nguy cơ của GVHD mạn. Trong một nghiên cứu đa trung tâm của CIBMTR trên 5.343 bệnh nhân có biểu hiện GVHD mạn sau ghép đồng loài do Mukta Arora và cộng sự thực hiện cho thấy, có tới 47% các trường hợp ghép bất đồng về giới, trong đó bất đồng kiểu nữ cho nam là chủ yếu; đặc biệt nữ đã sinh con hoặc truyền máu trước đó [78].

Theo bảng 3.4, bất đồng nhóm máu gặp ở 8 cặp bệnh nhân/người hiến (chiếm 32%) và gặp cả 3 kiểu bất đồng nhóm máu hệ ABO là chính yếu, thứ yếu và hai chiều (bảng 3.3). Trong quá trình theo dõi sau ghép, chúng tôi không gặp trường hợp nào có biến chứng do bất đồng nhóm máu giữa bệnh nhân và người hiến. Tác giả Bolan (2001) đã đưa ra nhận xét: bất đồng nhóm máu ABO giữa người hiến và bệnh nhân có thể gặp với tỷ lệ từ 20 đến 40% trong tổng số các trường hợp ghép TBG đồng loài mặc dù đã có sự phù hợp HLA. Tác giả này cũng cho rằng: bất đồng nhóm máu hệ ABO là một nguyên nhân dẫn đến biến chứng mọc mầm ghép chậm của dòng hồng cầu, hoặc nặng hơn có thể gây giảm sinh tủy dòng hồng cầu hoặc gây tan máu [79]. Trong nghiên cứu, hầu hết những bệnh nhân có bất đồng nhóm máu với người hiến có thời gian phục hồi dòng hồng cầu kéo dài hơn so với những bệnh nhân cùng nhóm máu. Như vậy, bất đồng nhóm máu dẫn kết mọc mầm ghép chậm của dòng hồng cầu không chỉ được các tác giả trên thế giới ghi nhận mà kết quả nghiên cứu cũng ghi nhận điều đó.

4.1.2. Đặc điểm về nguồn tế bào gốc và điều kiện hóa

4.1.2.1. Nguồn tế bào gốc và sự phù hợp HLA

Theo bảng 3.5, về nguồn TBG chúng tôi có 21 bệnh nhân (chiếm 84%) được ghép TBG máu ngoại vi từ anh chị, em ruột và 4 bệnh nhân (chiếm 16%) được ghép từ máu dây rốn. Thực tế cho thấy, sự không phù hợp về HLA sẽ làm tăng nguy cơ GVHD và tử vong liên quan đến ghép. Nếu tính chung về yếu tố nguy cơ thì bất đồng về 1 allele HLA làm giảm tỷ lệ thành

công của ghép tương ứng 10-11% [80]. Để có được 21 người hiến là anh chị em phù hợp HLA chúng tôi đã phải thực hiện xét nghiệm lựa chọn từ 68 người có khả năng hiến TBG là anh chị em ruột (đạt 30,8%) Qua các nghiên cứu cho thấy anh, chị, em phù hợp anh, chị, em ruột phù hợp HLA ở các allel HLA-A, -B, -C và -DRB1 là người hiến tốt nhất. Tuy nhiên, thường khó tìm được người hiến là anh, chị, em ruột phù hợp hoàn toàn HLA vì tỷ này chỉ từ 25-30%, do đó quyết định chọn người hiến cùng huyết thống không phù hợp hoàn toàn HLA hay nguồn người hiến khác cũng cần được cân nhắc. Khi không có người hiến là anh, chị, em ruột phù hợp hoàn toàn HLA thì nguồn TBG từ bố, mẹ, anh, chị em ruột phù hợp một nửa để ghép haplotype cũng là một sự lựa chọn. Vì quyết định tìm người hiến dựa trên nguy cơ của bệnh và tính cấp thiết phải tiến hành ghép ngay hay không; đặc biệt với bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao, sự sẵn sàng nhanh chóng có người hiến, điều kiện có nguồn TBG [80]. Chính vì vậy, trong nghiên cứu có 4 bệnh nhân không có người hiến là anh chị em ruột phù hợp HLA, nhờ có Ngân hàng máu dây rốn cộng đồng của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương mà đã tìm được đơn vị máu dây rốn phù hợp HLA (tối thiểu 4/6 alen) để ghép. Đây cũng là một định hướng trong việc tìm và lựa chọn nguồn TBG thay thế trong thời gian tới tại Viện cũng như trong cả nước.

Theo bảng 3.6, về mức độ phù hợp HLA: trong 25 trường hợp được ghép từ máu ngoại vi của anh chị em ruột và máu dây rốn thì có 19 trường hợp (chiếm 76%) phù hợp hoàn toàn (6/6 alen), 5 trường hợp phù hợp 5/6 alen (3 trường hợp từ máu dây rốn) và 1 trường hợp từ máu dây rốn phù hợp 4/6 alen. Kết quả bảng 3.5 cho thấy, trong 5 trường hợp phù hợp HLA không hoàn toàn (5/6 alen): 1 trường hợp tái phát ở thời điểm 3,5 tháng, gặp 2 trường hợp đạt lui bệnh hoàn toàn sau ghép nhưng có GVHD cấp ở da và GVHD mạn ở da, miệng hoặc phổi, 1 trường hợp đạt lui bệnh, có GVHD cấp ở da nhưng tử vong do nhiễm CMV phổi gây suy hô hấp và trường hợp còn lại không mọc mảnh ghép gây biến chứng xuất huyết não không biểu hiện GVHD; 1 trường

hợp ghép từ máu dây rốn phù hợp 4/6 alen không GVHD và đạt lui bệnh cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu. Như vậy, có 3/6 bệnh nhân được ghép từ người hiến/đơn vị máu dây rốn phù hợp HLA không hoàn toàn xuất hiện GVHD, trong đó 2 trường hợp có cả GVHD cấp và mạn. Mức độ phù hợp HLA giữa bệnh nhân và người hiến là yếu tố quan trọng nhất liên quan đến GVHD cấp sau ghép TBG tạo máu tạo máu đồng loài. Việc áp dụng những cải tiến trong điều trị dự phòng GVHD và chăm sóc hỗ trợ, ghép TBG từ người hiến không phù hợp HLA đã được thực hiện ngày càng thường xuyên. Trong ghép từ người hiến cùng huyết thống, HLA không phù hợp 1 kháng nguyên tại HLA-A, HLA-B và HLA-DR được coi là chấp nhận được, nhưng tỷ lệ GVHD cấp cao hơn. Với sự phát triển của dự phòng GVHD mới đã cho phép ghép từ người hiến không phù hợp 2-3 kháng nguyên HLA, đặc biệt là khi sử dụng TBG từ máu dây rốn [81].

4.1.2.2. Đặc điểm khối tế bào gốc

Theo bảng 3.7, liều TBG truyền cho bệnh nhân của chúng tôi khá cao, với đơn vị TBG được lấy từ máu ngoại vi của anh/chị em ruột trung bình là $9,2 \times 10^6$ TBG /kg cân nặng, còn liều trung bình của đơn vị TBG máu dây rốn là $4,5 \times 10^7$ tế bào có nhân/kg cân nặng. Theo nghiên cứu Nguyễn Hạnh Thu khi ghép TBG tạo máu đồng loài cho bệnh nhân LXM cấp dòng tủy, liều TBG truyền cho bệnh nhân trên 5×10^6 /kg cân nặng [70]. Trong khi đó, tác giả Nguyễn Tấn Bình số lượng TBG truyền cho bệnh nhân khoảng $2-10 \times 10^6$ /kg cân nặng [82]. Theo tác giả Apperley J., liều TBG cho ghép đồng loài tùy thuộc vào nguồn TBG, từ dịch tủy xương là $2-3 \times 10^6$ tế bào CD34/kg cân nặng, máu ngoại vi là 8×10^6 tế bào CD34/kg cân nặng và máu dây rốn là 2×10^7 tế bào/kg cân nặng [83]. Nghiên cứu của Bittencourt đã chỉ ra rằng liều TBG $> 3 \times 10^6$ /kg cân nặng có thể giúp mọc mảnh ghép nhanh hơn. Tuy nhiên, liều cao TBG $> 10 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng làm tăng nguy cơ GVHD [84]. Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 3 trường hợp liều TBG cao có GVHD, trong đó có bệnh nhân gặp cả GVHD cấp và mạn, biểu hiện ở nhiều

cơ quan, như: ngoài da, miệng, gan, đường tiêu hóa và phổi. Đối với đơn vị TBG máu dây rốn, mặc dù thể tích của khối TBG rất thấp nhưng số lượng tế bào có nhân cao nên có thể được sử dụng cho những bệnh nhân có cân nặng lớn. Có 2/4 đơn vị TBG máu dây rốn trong nghiên cứu đủ số lượng tế bào có nhân để có thể ghép cho những bệnh nhân có cân nặng khoảng 70kg. Điều này cho thấy, máu dây rốn không chỉ có đủ TBG sử dụng cho trẻ em mà còn sử dụng được cho cả người trưởng thành có cân nặng lớn.

4.1.2.3. Phác đồ điều kiện hóa

Theo bảng 3.8, phác đồ điều kiện hóa diệt tủy hoàn toàn bằng Busulfan phối hợp Cyclophosphamide được sử dụng cho phần lớn bệnh nhân (19/25). Có 6 bệnh nhân được điều kiện hóa giảm liều. Trong đó: có 2 bệnh nhân được điều kiện hóa giảm cường độ liều bằng Busulfan phối hợp với Fludarabin, đó là những bệnh nhân đầu tiên được điều trị Busulfan đường uống và do bệnh nhân có viêm gan C dương tính, cân nhắc nguy cơ cao VOD nên chúng tôi chọn Fludarabin thay thế Cy; có 4 bệnh nhân (ghép từ máu dây rốn) được điều kiện hóa giảm liều theo phác đồ gồm Busulfan kết hợp với Fludarabin và etoposide. Theo tác giả Je-Hwan Lee, trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha III khi so sánh hiệu quả của 2 phác đồ điều kiện hóa Bu/Cy với Bu/Flu trên bệnh nhân LXM cấp dòng tủy và hội chứng rối loạn sinh tủy cho thấy, ở những bệnh nhân sử dụng phác đồ Bu/Cy có tỷ lệ mọc mảnh ghép (đánh giá bằng xét nghiệm chimerism), OS, RFS và EFS tốt hơn so với phác đồ Bu/Flu, nhưng tỷ lệ nhiễm khuẩn và tổn thương đường tiêu hóa cao hơn. Qua đó, tác giả đã kết luận Bu/Flu không thể thay thế Bu/Cy khi điều kiện hóa diệt tủy trong ghép TBG tạo máu đồng loài [22].

4.1.2.4. Điều trị dự phòng GVHD

Theo bảng 3.9, phần lớn bệnh nhân (21/25) được điều trị dự phòng GVHD cấp bằng cyclosporin A (CSA) kết hợp methotrexate (MTX), chỉ có 4 trường hợp ghép bằng máu dây rốn chúng tôi sử dụng CSA kết hợp mycophenolate mofetil (MMF). Đánh giá hiệu quả của thuốc điều trị dự

phòng GVHD, theo tác giả Marie Thérèse Rubio khi nghiên cứu ở 228 bệnh nhân người lớn mắc bệnh LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài từ anh chị em ruột phù hợp HLA, nghiên cứu này được chia thành 3 nhóm: nhóm 1 được điều trị bằng anti thymocyte globulin (ATG) kết hợp với CSA; nhóm 2 được điều trị bằng thymocyte globulin kết hợp với CSA và MMF hoặc MTX; nhóm 3: CSA phối hợp với MTX hoặc mycophenolate mofetil. Kết quả cho thấy: Tỷ lệ gặp GVHD cấp mức độ II-IV ở nhóm 1, 2 và 3 tương ứng là 16,5%, 29,5% và 19,5% với $p=0,15$). Trong phân tích đa biến, tác giả cho thấy phác đồ dự phòng GVHD không có ATG có nguy cơ gặp GVHD mạn cao hơn ($p=0,005$), trong khi việc sử dụng ức chế miễn dịch (nhóm 3) có liên quan với tăng nguy cơ tái phát bệnh ($p=0,003$). Những dữ liệu này cho thấy rằng việc sử dụng phác đồ CSA phối hợp với MTX hoặc MMF có hiệu quả dự phòng GVHD tương đương hoặc tốt hơn những phác đồ khác [85]. Ngoài ra, CSA và MTX là những thuốc có sẵn, có dạng truyền tĩnh mạch và có thể xét nghiệm theo dõi nồng độ CSA trong máu để điều chỉnh liều thuốc kịp thời cho bệnh nhân. Những trường hợp được ghép từ TBG máu dây rốn trong nghiên cứu đều được điều trị dự phòng bằng CSA kết hợp với MMF.

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

4.1.3.1. Thay đổi về lâm sàng

Tại thời điểm ngày 30 sau ghép, phần lớn bệnh nhân (92%) có biểu hiện thiếu máu từ mức độ vừa đến nhẹ. Nguyên nhân là do trong quá trình điều kiện hóa diệt tủy dòng hồng cầu bị ức chế và chưa kịp hồi phục. Kết hợp với bảng 3.10 cho thấy trung bình 99,7 ngày sau ghép thì triệu chứng thiếu máu của bệnh nhân đã trở về bình thường. Đặc điểm sốt của bệnh nhân trong vòng 30 ngày sau ghép là 19 trường hợp (chủ yếu là do giảm bạch cầu, 4 nhiễm trùng hô hấp, tai mũi họng, máu). Triệu chứng xuất huyết gặp ở 5 bệnh nhân do tiểu cầu giảm với các biểu hiện xuất huyết dưới da từ dạng chấm, nốt cho đến dạng đám, chảy máu chân răng, tiểu ra máu đỏ tươi. Những triệu chứng

này đều hết khi bệnh nhân được truyền tiểu cầu và khi tiểu cầu bệnh nhân dần hồi phục. Trong nhóm tái phát và không mọc mảnh ghép chúng tôi gặp 2 trường hợp xuất huyết não do tiểu cầu giảm. Kết quả theo dõi gặp 1 bệnh nhân gan-lách to sau ghép 6 tháng, khi làm các xét nghiệm tại thời điểm này cũng phát hiện bệnh nhân bị tái phát. 1 bệnh nhân có biểu hiện hạch to ở tháng thứ 10 và cũng là thời điểm bệnh nhân được phát hiện có tái phát bệnh.

4.1.3.2. Thay đổi về xét nghiệm

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

Biểu đồ 3.2 cho thấy, số lượng trung bình bạch cầu và bạch cầu hạt trung tính của nhóm bệnh nhân ghép TBG tạo máu trước ghép đều nằm trong giới hạn bình thường. Giảm nhanh sau ngày truyền hóa chất điều kiện hóa, tăng cao đột biến trở lại vào ngày D+1, nguyên nhân là do truyền khối khối TBG, tuy nhiên sau đó giảm nhanh, thấp nhất vào ngày D+9, rồi tăng dần trở lại và đạt mức ổn định trên 0,5G/L từ ngày D+13 trở đi. Thời gian bạch cầu hạt trung tính giảm dưới 0,5G/L kéo dài trung bình từ ngày D+5 đến D+13, đây là khoảng thời gian bệnh nhân rất dễ bị nhiễm trùng, do vậy cần chế độ chăm sóc đặc biệt và dùng kháng sinh phổ rộng điều trị dự phòng nhiễm trùng. Diễn biến kết quả trên là do tất cả bệnh nhân đều được điều trị hóa chất và đã đạt lui bệnh hoàn toàn trước ghép. Sau ghép bạch cầu giảm nhanh, giảm thấp cho thấy khả năng diệt tủy nhanh và mạnh của hóa chất trong điều kiện hóa. Như vậy, tủy xương đã được làm sạch tế bào ác tính, tạo điều kiện cho TBG người hiến truyền vào cư trú và phát triển. Kết quả này cũng tương tự như báo cáo ghép TBG tạo máu điều trị các bệnh máu ác tính của tác giả Nguyễn Thị Nhung năm 2013, báo cáo kết quả sớm kết quả của ghép TBG đồng loài điều trị LXM cấp dòng tủy tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương [86].

Biểu đồ 3.3 cho thấy, lượng huyết sắc tố trung bình trước ghép của nhóm nghiên cứu đều ở mức thấp (trung bình 112,8g/L), huyết sắc tố giảm dần sau ngày D-1, thấp nhất ở ngày D+7, sau đó tăng trở lại dần và duy trì mức trung bình 100G/L từ ngày D+17. Theo dõi cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu (bảng 3.10), lượng huyết sắc tố của bệnh nhân trở về bình thường trung bình 99,7 ngày sau ghép.

Biểu đồ 3.4 cho thấy, tỷ lệ % hồng cầu lưới máu trung bình trước ghép tăng nhẹ, giảm dần sau ngày truyền hóa chất điều kiện hóa, thấp nhất ở ngày D+7 (0,1%) và sau đó tăng dần trở lại về trên mức trên 0,5% từ sau ngày D+12. Theo dõi cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, tỷ lệ hồng cầu lưới máu của nhóm nghiên cứu sau khi hồi phục đều ở mức cao và ổn định. Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu Nguyễn Thị Nhung năm 2013 [86].

Biểu đồ 3.5, số lượng tiểu cầu trung bình trước ghép của nhóm nghiên cứu ở giới hạn bình thường. Số lượng tiểu cầu giảm dần sau ngày truyền hóa chất điều kiện hóa D-7, thấp nhất ở ngày D+9 (trung bình 37,5G/L). Sau đó, số lượng tiểu cầu trung bình tăng dần về mức trên 50G/L từ sau ngày D+13. Theo dõi cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu (bảng 3.10), lượng huyết sắc tố của bệnh nhân trở về bình thường trung bình 81,5 ngày sau ghép. Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu Nguyễn Thị Nhung năm 2013 [86].

Theo bảng 3.11 cho thấy, khi so sánh giữa nhóm bệnh nhân được ghép bằng TBG máu ngoại vi và máu dây rốn cho thấy thời gian trung bình hồi phục tế bào máu ngoại vi của nhóm ghép bằng máu dây rốn dài hơn, nhưng sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê ở dòng bạch cầu với $p < 0,05$. Nguồn TBG máu dây rốn sẵn có và đặc tính là số lượng tế bào có nhân cao nên có thể ghép cho bệnh nhân lớn tuổi, có cân nặng lớn. Tuy nhiên, hạn chế lớn nhất của ghép bằng TBG máu dây rốn là mọc mảnh ghép chậm, dẫn đến nguy cơ nhiễm trùng và thải ghép sớm.

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

Công thức nhiễm sắc thể

Theo kết quả nghiên cứu tại bảng 3.12, sau ghép gặp 3 trường hợp có đa tổn thương công thức nhiễm sắc thể: 45, XX, -5, t(8;21); 45, X, -Y, t(8;21) và 46, XY, 9p⁻, 17p⁺), trong đó có 2 trường hợp công thức nhiễm sắc thể trước ghép hoàn toàn bình thường. Như vậy, về mặt di truyền 2 trường hợp này đã chuyển từ yếu tố tiên lượng trung bình sang yếu tố tiên lượng xấu [7]. Qua theo dõi sau ghép chúng tôi thấy: 2 trường hợp này đã tái phát sớm ở tháng thứ 3 và 4; trường hợp còn lại trước đó có đa tổn thương công thức nhiễm sắc thể, sau ghép vẫn còn và bệnh nhân tái phát vào tháng thứ 4; có 1 trường hợp bất thường nhiễm sắc thể trước ghép (NST Ph) đã trở về bình thường.

Theo Pollyea D A, khi theo dõi 70 bệnh nhân (LXM cấp dòng tủy và hội chứng rối loạn sinh tủy) thuộc nhóm nguy cơ cao được ghép TBG tạo máu đồng loài giai đoạn 1/2002-10/2005 cho thấy 20 trường hợp có bất thường công thức nhiễm sắc thể sau ghép, trong đó 8/20 trường hợp xuất hiện những đột biến mới. Những bệnh nhân này đều tái phát bệnh và tử vong do bệnh tiến triển. Tác giả kết luận: tình trạng còn bất thường công thức nhiễm sắc thể sau ghép TBG tạo máu đồng loài (đặc biệt là những bất thường mới) sẽ cho một kết quả nghèo nàn ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy và hội chứng rối loạn sinh tủy khi điều trị bằng ghép TBG tạo máu đồng loài [87].

Gen LXM

Theo bảng 3.13, hầu hết bệnh nhân (9/10 trường hợp) gen LXM đã âm tính sau khi được ghép TBG tạo máu đồng loài, trong đó có cả một số gen LXM có tiên lượng xấu như FLT3-ITD, p210. Nghiên cứu có 1 trường hợp gen FLT3-ITD + NPM1 (yếu tố tiên lượng xấu) còn dương tính và bệnh nhân này đã tái phát sớm vào ngày thứ 40 sau ghép. Mặc dù số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu không nhiều, nhưng có thể thấy sự xuất hiện của gen FLT3-ITD ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có nguy cơ tái phát cao sau điều trị hóa chất hoặc sau ghép TBG tạo máu đồng loài.

Đánh giá về thay đổi gen LXM sau ghép TBG tạo máu đồng loài, trong một nghiên cứu của Manish Sharma thấy có 16 trường hợp LXM cấp dòng tủy còn gen FLT3-ITD dương tính và tái phát sớm sau ghép. Những bệnh nhân này sau đó được điều trị bằng ghép TBG tạo máu đồng loài lần 2 (có 4 bệnh nhân) và 12 bệnh nhân được điều trị bằng sorafenib (là một chất ức chế multikinase nhắm vào serine/threonine và các thụ thể tyrosine kinase để giảm bớt sự tăng trưởng của khối u và sự tân tạo mạch máu, ngoài ra chất này còn tác động trực tiếp vào đích là gen FLT3) [88].

Qua kết quả nghiên cứu và các tác giả trên thế giới cho thấy, có một số trường hợp LXM cấp dòng tủy còn gen FLT3-ITD sau ghép TBG tạo máu đồng loài và những bệnh nhân này thường tái phát sớm sau ghép.

4.1.4. Các biến chứng

4.1.4.1. Tác dụng không mong muốn do hoá chất điều kiện hoá và các biến chứng sớm khác:

Nôn và loét miệng là các tác dụng phụ thường xảy ra sớm sau điều kiện hoá trước ghép TBG tạo máu đồng loài. Theo bảng 3.14 và 3.15, có 18/25 bệnh nhân (chiếm 72%) xuất hiện nôn và 11/25 bệnh nhân (chiếm 44%) có biểu hiện của loét miệng. Hai dấu hiệu trên chủ yếu là ở mức độ nhẹ và trung bình, mức độ nặng chiếm tỷ lệ ít. Nôn xuất hiện rất sớm ở ngay ngày đầu tiên của phác đồ điều kiện hóa, một số trường hợp có thể xuất hiện ở ngày thứ 2-3. Tình trạng loét miệng thường xảy ra muộn hơn, thường vào ngày thứ 10-14 của phác đồ điều kiện hóa. Nôn do hóa trị liệu gây ra bởi một mạng lưới hệ thần kinh trung ương, ngoại vi cùng các chất dẫn truyền thần kinh và thụ thể. Hệ thần kinh trung ương đóng một vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh học của nôn do hóa trị liệu, bằng cách tiếp nhận và xử lý một loạt các kích thích xúc cảm và sau đó tạo ra và gửi các tín hiệu đến một số cơ quan và mô, dẫn đến buồn nôn và nôn. Mỗi cá nhân có một mức độ kích thích khác nhau đối với trung tâm nôn để đạt đến ngưỡng buồn nôn hoặc nôn, do vậy mỗi bệnh nhân có một phản ứng buồn nôn và nôn khác nhau với cùng một liều hóa chất

[89]. Trong khi đó, viêm loét niêm mạc là do hóa chất gây tổn thương dẫn đến sự chết của các tế bào biểu mô cơ sở. Ngoài việc gây chết tế bào trực tiếp, các gốc tự do kích hoạt các thông tin thứ cấp truyền tín hiệu từ các thụ thể trên bề mặt tế bào tới bên trong tế bào và làm tăng các cytokine gây viêm, tổn thương mô và chết tế bào. Việc tăng cường các cytokine gây viêm như yếu tố hoại tử khối u - alpha (TNF- α), sản sinh chủ yếu từ các đại thực bào, gây tổn thương các tế bào niêm mạc và cũng kích hoạt các con đường phân tử làm khuếch đại tổn thương niêm mạc miệng, đường tiêu hóa... [90]. Theo nghiên cứu của Tống Thị Hương, biến chứng buồn nôn/nôn do thuốc điều kiện hóa gặp ở 93,1% bệnh nhân. Trong khi đó, viêm loét niêm mạc miệng gặp 48,2% bệnh nhân [44]. Theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Tấn Bình, tỷ lệ loét miệng ở những bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài là 77% [82]. Theo các tác giả trên thế giới, tỷ lệ nôn và viêm loét miệng gặp từ 40 - 100% bệnh nhân trong ghép TBG đồng loài có sử dụng phác đồ điều kiện hóa diệt tủy. Yếu tố nguy cơ chính ảnh hưởng đến tỷ lệ và mức độ trầm trọng của viêm loét miệng là hóa chất điều kiện hóa và thuốc dự phòng GVHD. Đặc biệt, việc sử dụng Methotrexat kéo dài trong dự phòng GVHD đã làm tăng tỷ lệ, mức độ nặng cũng như thời gian viêm loét miệng [91],[92]. Theo nghiên cứu của Botti S và cộng sự ở những bệnh nhân ghép TBG tạo máu đồng loài điều kiện hóa diệt tủy thì tỷ lệ viêm loét miệng gặp khoảng 70-80% các trường hợp [93]. Trong nghiên cứu này, do sử dụng MTX điều trị dự phòng GVHD với liều thấp và ngăn ngừa nên nguy cơ tổn thương viêm niêm mạc thấp.

Bảng 3.16 cho thấy, tiêu chảy gặp ở 9/25 bệnh nhân, thường xuất hiện vào ngày thứ 7-12 sau điều kiện hóa và đều ở mức độ 1-2. Theo tác giả Hande H Tuncer, tiêu chảy là một trong những biến chứng thường gặp, liên quan đến độc tính của thuốc điều kiện hóa, tác nhân alky hóa và busulfan làm tổn thương niêm mạc ruột là nguyên nhân gây ra tiêu chảy. Và cần phân biệt tiêu chảy do GVHD, thường xuất hiện sau ghép 3 tuần, tính chất

của phân chủ yếu là nước và chất nhầy với số lượng lớn; có thể kèm theo nôn mửa, chảy máu đường tiêu hóa và đau bụng trầm trọng [94].

Theo bảng 3.17 cho thấy 6/25 bệnh nhân có biểu hiện độc tính trên gan (tăng men gan và tăng bilirubin máu), chủ yếu là ở mức độ nhẹ và trung bình. Theo kết quả nghiên cứu của William J. H và cộng sự trên 193 bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài sử dụng điều kiện hóa diệt tủy (có hoặc không kèm theo Flu) cho thấy có 163 (84%) bệnh nhân có biểu hiện tăng bilirubin máu ở các mức độ khác nhau, trong số những bệnh nhân này có 112 bệnh nhân biểu hiện vàng da nhẹ và 51 bệnh nhân biểu hiện vàng da rõ rệt. Nguyên nhân chủ yếu của tăng bilirubin máu được các tác giả cho là có bệnh lý về gan trước đó, phác đồ điều kiện hóa có chứa Flu [95].

Trong nghiên cứu không gặp trường hợp nào bị VOD, kể cả ở 3 bệnh nhân dương tính với HCV trước ghép. Theo nghiên cứu của Tống Thị Hương trên 29 bệnh nhân ghép TBG tạo máu đồng loài điều kiện hóa diệt tủy không gặp trường hợp nào có biến chứng VOD [44]. Tuy nhiên, theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Tấn Bình nghiên cứu trên 56 bệnh nhân (LXM cấp dòng tủy và hội chứng rối loạn sinh tủy, Thalassemia) được điều trị bằng ghép TBG tạo máu đồng loài (điều kiện hóa Bu/Cy) gặp tỷ lệ VOD là 16% [82]. Theo nghiên cứu của Carreras và cộng sự trên 117 bệnh nhân ghép đồng loài, tỷ lệ gặp biến chứng VOD khoảng 13% [51]. Giả thuyết về sinh bệnh học của VOD trong quá trình ghép TBG đồng loài được cho là khi điều kiện hóa trước ghép bằng hóa chất hoặc tia xạ đã gây kích hoạt và làm tổn thương các tế bào nội mô trong các xoang gan, sự tổn thương các mô đã giải phóng ra các cytokine, các sản phẩm vi sinh vật nội sinh. Những yếu tố này tiếp tục kích thích sinh lý các tế bào nội mạc, làm cho các tế bào nội mô co lại vào lòng xoang. Những thay đổi này tạo điều kiện cho sự xuất hiện của các hồng cầu, bạch cầu và các mảnh vỡ tế bào vào không gian của xoang gan bên dưới các tế bào nội mạc và cắt bỏ lớp lót nội mạc. Hậu quả cuối cùng là làm

xói mòn lớp tế bào nội mạc, thu hẹp lòng tĩnh mạch và làm tắc nghẽn dòng chảy [96].

Viêm bàng quang chảy máu là một biến chứng do Cy liều cao trong phác đồ điều kiện hóa làm tổn thương niêm mạc bàng quang gây xuất huyết, thường xuất hiện trước 72 giờ sau khi kết thúc điều kiện hóa [17],[44]. Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu sử dụng Bu/Cy liều cao trong phác đồ điều kiện hóa, mặc dù đã được điều trị dự phòng đầy đủ bằng Mesna (gấp 2 lần liều Cy). Nghiên cứu của chúng tôi không gặp trường hợp nào viêm bàng quang chảy máu do tác dụng phụ của Cy liều cao. Theo nghiên cứu của Sencer S F và cộng sự trên 977 bệnh nhân sử dụng Cy trong phác đồ điều kiện hóa, có tới 15% bệnh nhân viêm bàng quang chảy máu sau ghép [47].

Ngoài ra, nghiên cứu không gặp các biến chứng khác như: tổn thương thần kinh trung ương, tổn thương thận, chảy máu phế nang lan tỏa, hội chứng viêm phổi vô căn hay huyết khối tắc mạch.

Theo biểu đồ 3.6, trong quá trình truyền TBG, phản ứng không mong muốn gặp nhiều nhất là tăng nhịp tim (6/25 bệnh nhân); tức ngực 3 bệnh nhân; nôn và buồn nôn có 3 bệnh nhân; các dấu hiệu khác như: mẩn ngứa, gai rét, tiêu chảy, tăng huyết áp gặp 1 bệnh nhân/dấu hiệu. Không gặp các biến chứng khác như sốt, rét run, xuất huyết hay tụt huyết áp... Các dấu hiệu trên thường là hậu quả của sự giải phóng các cytokin và do độc chất bảo quản TBG dimethyl sulfoxide (DMSO) [97]. Thực tế, khi truyền TBG cho bệnh nhân với việc dự phòng bằng corticoid, thuốc an thần nên chỉ gặp những phản ứng ở mức độ nhẹ hoặc vừa nên quá trình truyền đều an toàn và truyền được hết liều TBG.

4.1.4.2. Biến chứng nhiễm trùng

Ở giai đoạn sớm trước khi mọc mảnh ghép, do tác động của thuốc điều kiện hóa dẫn đến sự giảm 3 dòng tế bào máu, đặc biệt là giảm bạch cầu đa nhân trung tính làm tăng nguy cơ nhiễm trùng. Nhiễm vi khuẩn gặp tỷ lệ cao nhất, sau đó đến nấm và cuối cùng là virus [17],[98]. Ở giai đoạn muộn

hơn (sau mọc mảnh ghép) nhiễm trùng có nguyên nhân là do suy giảm nghiêm trọng miễn dịch của bệnh nhân (cả miễn dịch tế bào lẫn thể dịch) và tác nhân gây nhiễm trùng chủ yếu ở giai đoạn này là virus, đặc biệt là CMV tái hoạt động [17].

Theo bảng 3.18 và 3.19, trong quá trình ghép chúng tôi thấy đặc điểm nhiễm trùng biểu hiện như sau:

- Vị trí nhiễm trùng: biểu hiện ở miệng, họng và đường hô hấp trên gặp tỷ lệ cao nhất với 18 trường hợp (chiếm 72%), biểu hiện lâm sàng đặc trưng là viêm loét niêm mạc miệng, lưỡi và viêm mũi họng. Nhiễm trùng đường tiêu hóa gặp 11 trường hợp (chiếm 44%). Nhiễm khuẩn máu, đường tiết niệu và ngoài da thấp hơn với tỉ lệ tương ứng là 28%, 8% và 8%. Theo tác giả Nguyễn Tuấn Tùng, nghiên cứu trên những bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài cho thấy 66,7% xác định được vị trí nhiễm trùng, trong đó 41,7% là nhiễm trùng tiêu hóa-mũi họng và 16,7% nhiễm trùng máu [99].

- Tác nhân nhiễm trùng:

+ Vi khuẩn: gặp ở 6 bệnh nhân với các chủng: *Acinetobacter Lwofii*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Burkholderia cepacia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*. Tất cả những trường hợp này đều được làm kháng sinh đồ và điều trị kháng sinh theo kháng sinh đồ, không gặp trường hợp nào kháng thuốc.

+ Virus: gặp 3 trường hợp, trong đó 2 trường hợp virus herpes ngoài da và thần kinh ngoại vi, 1 trường hợp nhiễm BK virus. Ở 2 trường hợp nhiễm virus herpes được điều trị bằng acyclovir uống và bôi castellanin sau 1 tuần bệnh ổn định. Chúng tôi gặp 1 trường hợp viêm bàng quang chảy máu vào ngày 44 sau ghép, nguyên nhân được xác định là nhiễm virus BK, sau đó bệnh nhân được điều trị bằng cymevene, gamma-globulin, truyền khối tiểu cầu và tình trạng đi tiểu ra máu được cải thiện. Viêm bàng quang chảy máu biểu hiện muộn sau ghép 72 giờ thường có nguyên nhân là nhiễm BK virus, adenovirus [44].

+ Nấm: gặp 2 bệnh nhân với chủng nấm candida trocalis, candida crusei. Trong đó, candida trocalis nhạy cảm với amphoteracin B, còn candida crusei kháng với amphoteracin B nhưng nhạy cảm với caspofungin.

Theo Nguyễn Hạnh Thu, tỷ lệ sốt nhiễm trùng ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài là 90,3% [70]. Theo Nguyễn Tuấn Tùng và cộng sự, khi nghiên cứu trên 21 bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài cho kết quả 76,2% bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu hạt trung tính, trong đó sốt nhiễm trùng chiếm 47,6% (trong đó 6/10 trường hợp xác định được tác nhân, bao gồm: 2 bệnh nhân nhiễm CMV, 2 bệnh nhân nhiễm nấm candida SPP, 1 bệnh nhân nhiễm giun lươn, 1 bệnh nhân nhiễm vi khuẩn Gram dương) [99]. Theo Tống Thị Hương, khi nghiên cứu biến chứng nhiễm trùng trên bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài thấy nhiễm trùng huyết chiếm 20,7%, nhiễm khuẩn tiết niệu là 17,2%, viêm phổi chiếm 13,8% [44]. Theo nghiên cứu của Kraaij và cộng sự, trong một nghiên cứu trên 214 bệnh nhân ghép đồng loài từ anh, chị, em ruột phù hợp HLA có 50% bệnh nhân sốt do giảm bạch cầu trung tính, trong đó có 63% tìm thấy nguyên nhân nhiễm trùng [100]. Nghiên cứu tìm thấy tỷ lệ tác nhân gây bệnh thấp hơn, có thể do chưa làm được đầy đủ các xét nghiệm phát hiện virus và do số lượng bệnh nhân còn ít.

Theo George B, trong một nghiên cứu về biến chứng nhiễm trùng ở 297 bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài giai đoạn 1986 đến 2001 cho thấy 100% bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu. Trong số những trường hợp tìm được nguyên nhân gây sốt, tỷ lệ gặp vi khuẩn là 34,9%, virus là 42,9%, nấm là 15,9% và các tác nhân khác là 6,3% (bao gồm cả lao) [53].

CMV tái hoạt động là một biến chứng sớm thường gặp ở những bệnh nhân ghép TBG tạo máu đồng loài. Theo bảng 3.19, nghiên cứu của chúng tôi có 14 bệnh nhân (chiếm 56%) xuất hiện CMV tái hoạt động, tuy vậy mới chỉ ở giai đoạn tăng bản copy CMV trong máu, chưa biểu hiện tổn thương ở các cơ quan như phổi hay đại tràng. Một nghiên cứu trên 26 trường hợp được

ghép TBG tạo máu đồng loài, tác giả Huỳnh Đức Vĩnh Phú và cộng sự cho thấy tỷ lệ gặp CMV tái hoạt động là 76,9% và thời gian trung bình CMV tái hoạt động sau ghép là 28 ngày [101]. Theo một nghiên cứu khác của Nguyễn Tuấn Tùng, tỷ lệ CMV tái hoạt động ở những bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài là 16,7% [99]. Theo tác giả Margaret L. Green khi nghiên cứu tình trạng CMV tái hoạt động ở 2.566 bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài giai đoạn 1995-2005 cho thấy tỷ lệ này là 36,1% [102]. Theo một số nghiên cứu gặp tỷ lệ tử vong do CMV gây viêm phổi có thể lên tới 65-85% [17]. Đặc biệt, một số tác giả đã cho rằng CMV tái hoạt động sớm trong vòng 100 ngày sau ghép có liên quan tới giảm nguy cơ tái phát sau ghép ở những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy [102],[103]. Trong nghiên cứu, quy trình theo dõi CMV tái hoạt động và điều trị bằng ganciclovir khi CMV bắt đầu tái hoạt động được thực hiện rất chặt chẽ, do vậy đã giúp các bệnh nhân không biểu hiện bệnh do CMV và cũng làm giảm tỷ lệ tử vong liên quan CMV.

Mặc dù kết quả nghiên cứu chưa có bệnh nhân nào tử vong trong quá trình ghép do biến chứng nhiễm trùng, nhưng đây là một trong những nguyên nhân quan trọng gây tử vong liên quan đến ghép, nên nếu thực hiện tốt các biện pháp phòng chống nhiễm trùng thì tỷ lệ tử vong do ghép sẽ giảm. Trong quá trình thực hiện ghép cho bệnh nhân, để giảm tối đa nhiễm trùng thì vấn đề quan trọng nhất là cần phải thực hiện nghiêm túc và có chất lượng các biện pháp phòng chống nhiễm trùng cũng như lưu ý các tác nhân gây bệnh theo từng giai đoạn ghép để có biện pháp phòng ngừa. Theo tác giả Kraaij cho thấy tỷ lệ tử vong do nhiễm trùng khá cao chiếm 9,3% chủ yếu do nhiễm nấm và chủ yếu ở giai đoạn sớm của quá trình ghép [100]. Theo Gratwohl A, trong một nghiên cứu về nguyên nhân tử vong do nhiễm trùng của 597 bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài cho thấy tử vong do vi khuẩn chiếm 36%, do virus chiếm 31%, nấm chiếm 28% và 5% do ký sinh trùng [104].

4.1.4.3. Tác dụng phụ của thuốc dự phòng GVHD

Sử dụng các thuốc trong dự phòng và điều trị GVHD có rất nhiều tác dụng phụ. Theo bảng 3.20, giảm magie máu gặp 100% bệnh nhân, tăng huyết áp gặp 28%. Đây là 2 biến chứng có thể dẫn đến tình trạng co giật hoặc hội chứng PRES - Hội chứng tổn thương não sau đó có hồi phục, biểu hiện bằng đau đầu, rối loạn ý thức, co giật... Như vậy, việc bổ sung magie, theo dõi huyết áp cho bệnh nhân ghép có sử dụng CSA dự phòng ghép chống chủ là cần thiết. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều được bổ sung magie ngay khi dùng thuốc dự phòng ghép chống chủ. Cơ chế gây giảm magie máu là do CSA ức chế quá trình tái hấp thu magie tại ống thận dẫn đến tăng bài tiết magie ra nước tiểu và giảm magie máu [67].

Biến chứng rối loạn chuyển hóa mỡ máu (tăng triglycerid, tăng cholesterol toàn bộ, tăng LDL-C và giảm HDL-C) gặp ở 9 bệnh nhân (chiếm 36%). Theo Childs R.W biến chứng rối loạn mỡ máu sau ghép gặp từ 45 - 80% [17]. Còn theo tác giả Tavakoli Ardakani tỷ lệ này là 82,8% [105]. Corticoid cũng là một tác nhân gây rối loạn chuyển hóa lipid, vì vậy càng làm nặng thêm tình trạng này ở các bệnh nhân sử dụng CSA. Tăng lipid máu kéo dài, đặc biệt là tăng LDL-C và giảm HDL-C làm tăng nguy cơ bệnh lý xơ vữa mạch, trong đó thường gặp nhất là bệnh lý mạch vành. Ngoài ra, theo tác giả Bernard L. Marini, bệnh lý tim mạch là một trong những biến chứng thường gặp trong ghép TBG tạo máu đồng loài, biến chứng này góp phần làm tăng tỷ lệ và tình trạng tử vong liên quan đến bệnh [106].

Tổn thương gan do thuốc dự phòng ghép chống chủ chúng tôi gặp 8/25 trường hợp (chiếm 32%), với biểu hiện tăng bilirubin máu. Trong phác đồ điều trị dự phòng GVHD cấp có CSA, mà một trong những tác dụng phụ của thuốc này là gây độc với gan. Đặc điểm của thuốc này là chuyển hóa chủ yếu qua hệ cytochrome P450, NF (họ CyP 3A)-phụ thuộc monooxygenase tại gan và do vậy dễ gây tổn thương gan. Theo tác giả Pere Barba, trong một nghiên cứu về tổn thương gan do điều trị thuốc dự phòng GVHD cấp (CSA+MTX và

CSA+MNF) ở 455 bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài cho tỷ lệ là 49,5% [107].

Tăng huyết áp chúng tôi gặp 7/25 trường hợp (chiếm 28%). Hầu hết những bệnh nhân này huyết áp tối đa trong khoảng 140-160mmHg và đáp ứng rất tốt với điều trị bằng thuốc hạ áp nhóm amlodipin. Tăng huyết áp nổi lên là một tác dụng phụ nghiêm trọng của thuốc ức chế miễn dịch như CSA và tacrolimus. Cơ chế là do những thuốc ức chế miễn dịch này gây nên hiện tượng co mạch của hệ tuần hoàn toàn thân, làm tăng áp lực động mạch. Sự co mạch tại thận sẽ làm giảm lưu lượng máu và là nguyên nhân chính gây ra độc tại thận và hậu quả là gây tăng huyết áp. Một nghiên cứu cho thấy, khi sử dụng thuốc hạ áp thuộc nhóm ức chế men chuyển thì tác dụng hạ áp thấp, trong khi đó nhóm thuốc đối kháng kênh calci (như amlodipine) lại có tác dụng tốt và được khuyến cáo sử dụng [108]. Theo tác giả Dae Hyun Kwon, khi nghiên cứu trên 157 bệnh nhân ghép TBG tạo máu đồng loài được điều trị dự phòng GVHD cấp bằng CSA gặp 59 bệnh nhân có huyết áp cao (chiếm 38%), những bệnh nhân này đều đáp ứng rất tốt với thuốc hạ huyết áp nhóm amlodipin [109]. Một nghiên cứu ở 35 bệnh nhân (LXM cấp dòng tủy, LXM cấp dòng lympho, u lympho Hogdkin và suy tủy xương) được ghép TBG tạo máu đồng loài điều trị dự phòng GVHD cấp bằng CSA, tác giả Maria Tavakoli Ardakani gặp 5 bệnh nhân (chiếm 14,5%) có huyết áp cao [105].

Biến chứng suy thận mạn: nghiên cứu gặp một trường hợp suy thận mạn vào tháng thứ 4 sau ghép, nguyên nhân là do tác dụng phụ của thuốc CSA dự phòng GVHD. Sau đó, bệnh nhân được giảm dần liều CSA và chức năng thận trở về bình thường.

Trong nghiên cứu không gặp trường hợp nào phì đại lợi, viêm cơ, viêm tụy, co giật do tác dụng phụ của thuốc dự phòng ghép chống chủ. Như vậy, các tác dụng phụ của phác đồ ức chế miễn dịch gồm CSA/MTX liều thấp, ngăn ngừa đã sử dụng nếu được theo dõi sát có thể không chế được và bệnh nhân dung nạp thuốc không ai phải bỏ liệu trình điều trị.

4.1.4.4. *Biến chứng muộn*

Là những biến chứng xuất hiện muộn sau quá trình ghép TBG tạo máu. Một số biến chứng thường gặp: nhiễm trùng (vi khuẩn, virus, nấm), rối loạn nội tiết tố, suy thận, ung thư thứ phát...

Sau ghép hệ miễn dịch của bệnh nhân chưa được hồi phục hoàn toàn, cùng với việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trong dự phòng ghép chống chủ đã làm tăng nguy cơ nhiễm trùng. Tỷ lệ nhiễm trùng khá cao và thường gặp ở những bệnh nhân có GVHD mạn phải tiếp tục điều trị thuốc ức chế miễn dịch. Theo bảng 3.21 cho thấy: nhiễm vi khuẩn/nấm huyết, hô hấp, tiết niệu gặp 9 bệnh nhân (chiếm 36%); CMV tái hoạt động gặp 7 bệnh nhân (chiếm 28%); nhiễm Herpes (biểu hiện ngoài da, miệng) gặp 4 bệnh nhân (chiếm 16%). Trong đó, chúng tôi gặp 1 bệnh nhân có GVHD mạn nhiễm trùng phổi, gây suy hô hấp và tử vong. Theo kết quả nghiên cứu, thời điểm gặp nhiễm trùng như sau: nhiễm vi khuẩn/nấm xuất hiện trung bình vào tháng thứ 8 sau ghép (3-14 tháng), nhiễm Herpes thường xuất hiện vào tháng thứ 7 sau ghép (5-10 tháng), CMV tái hoạt động thường xuất hiện vào tháng thứ 4 sau ghép (trung bình 2-11 tháng). Theo tác giả Nguyễn Tấn Bình, trong một nghiên cứu về ghép TBG tạo máu đồng loài cho một số bệnh máu tỷ lệ nhiễm vi khuẩn/nấm là 48% [82]. Theo nghiên cứu của George B. trên 315 bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài, tỷ lệ CMV tái hoạt động là 39% với thời gian xuất hiện trung bình ở ngày thứ 50 sau ghép. Với nhóm nguy cơ cao (NH+/BN+), tỷ lệ này tăng lên 53% so với 10% nhóm trung bình (NH+/BN-) và 0% ở nhóm nguy cơ thấp (NH-/BN-) [53].

Một trong những biến chứng của phác đồ điều kiện hoá có Bu/Cy là rối loạn nội tiết tố, 2 thuốc này tác động trực tiếp và làm tổn thương tế bào các tuyến nội tiết. Kết quả nghiên cứu có 12 bệnh nhân nữ (chiếm 48%) có biểu hiện mất kinh kinh nguyệt. Gặp một số trường hợp suy giảm hormon tuyến sinh dục nam và nữ. Ngoài ra, còn gặp rối loạn một số tuyến nội tiết khác, như: tuyến tụy, tuyến giáp, tuyến yên. Đây là một vấn đề cần phải chú ý và

theo dõi lâu dài, vì có một số bệnh nhân còn trong độ tuổi sinh đẻ. Trong nghiên cứu gặp một trường hợp suy thận mạn vào tháng thứ 4 sau ghép, nguyên nhân là do tác dụng phụ của thuốc CSA dự phòng GVHD. Sau đó, bệnh nhân được giảm dần liều CSA và chức năng thận trở về bình thường.

Ung thư thứ phát là cũng một trong những biến chứng đáng lo ngại sau ghép TBG tạo máu đồng loài. Tuy nhiên, trong nghiên cứu chưa gặp bệnh nhân nào có ung thư thứ phát, có thể do số lượng bệnh nhân còn ít và thời gian theo dõi còn ngắn nên. Ngoài ra, trong phác đồ điều kiện hóa không có TBI nên cũng có thể hạn chế được biến chứng này.

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

4.2.1. Đặc điểm mọc mảnh ghép

4.2.1.1. Biểu hiện sớm qua đánh giá hội chứng mọc mảnh ghép

Theo bảng 3.22, hội chứng mọc mảnh ghép biểu hiện rất đa dạng từ sốt, ban đỏ ngoài da cho đến rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy). Nghiên cứu gặp 6 bệnh nhân (24%) có biểu hiện hội chứng mọc mảnh ghép, thường xuất hiện trung bình ở ngày thứ 17 (sớm nhất ngày 12, muộn nhất ngày 30). Tất cả những triệu chứng này đều giảm hoặc mất đi khi được điều trị bằng corticoid. Theo Tống Thị Hương, hội chứng mọc mảnh ghép chiếm 10,3% bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài [44]. Một nghiên cứu được thực hiện bởi Aazim K. Omer và cộng sự trên 217 bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài cho thấy các biểu hiện mọc mảnh ghép như sau: sốt (97,9%), rết sẩn ngoài da (81,3%), tăng cân (72,9%), thâm nhiễm phổi (52,1%), tăng creatinin (27,1%), tăng bilirubin (20,8%), tăng men gan (20,8%), tổn thương não thoáng qua (10,4%). Đồng thời, tác giả cũng cho rằng hội chứng mọc mảnh ghép không có mối liên quan với tuổi, giới, chẩn đoán bệnh, tình trạng bệnh tại thời điểm ghép, phác đồ điều kiện hóa hoặc nguồn TBG, nhưng có liên quan đến các loại thuốc dự phòng GVHD cấp ở mỗi thời kỳ của ghép TBG tạo máu đồng loài được triển khai [110].

4.2.1.2. Dựa vào tế bào máu ngoại vi

Theo bảng 3.23, trong số 24/25 bệnh nhân mọc mảnh ghép thì có 4 bệnh nhân mọc mảnh ghép kém (trong đó có 2 bệnh nhân mọc mảnh ghép kém được ghép từ máu dây rốn). Nghiên cứu đã ghi nhận có 1 trường hợp không mọc mảnh ghép, huyết sắc tố, bạch cầu và tiểu cầu luôn duy trì giới hạn thấp sau ghép. Thời gian trung bình bạch cầu trung tính hồi phục là 19,4 ngày và thời gian trung bình để tiểu cầu hồi phục là 23,8 ngày. Theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Hạnh Thư, khi đánh giá kết quả phục hồi mảnh ghép trên 31 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài cho thấy 100% bệnh nhân hồi phục bạch cầu, thời gian trung bình hồi phục là 11 ngày. Có 26/31 bệnh nhân (chiếm 83,9%) hồi phục tiểu cầu, thời gian trung bình hồi phục tiểu cầu là 12,5 ngày [70]. Theo kết quả nghiên cứu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, thời gian trung bình phục hồi bạch cầu trung tính và tiểu cầu tương ứng là 18,1 ngày và 14,3 ngày [111]. Thời gian hồi phục bạch cầu trung tính của các tác giả Bensinger và Blaise nghiên cứu trên cùng nhóm bệnh máu ác tính, cùng sử dụng phác đồ điều kiện hóa và nguồn TBG từ máu ngoại vi cho kết quả tương ứng là 16 ngày và 17 ngày. Bạch cầu trung tính hồi phục càng nhanh thì nguy cơ nhiễm trùng càng thấp và tỷ lệ tử vong do biến chứng này cũng sẽ giảm. Theo các tác giả Bensinger, thời gian trung bình hồi phục tiểu cầu là 13 ngày. Thời gian hồi phục dòng hồng cầu trung bình là 22,1 ngày [112]. Hồng cầu hồi phục chậm khi có sự bất đồng nhóm máu hệ ABO giữa người hiến TBG và bệnh nhân. Trong nhóm nghiên cứu có 2 trường hợp ghép bất đồng nhóm máu hệ ABO, thời gian hồi phục hồng cầu của 2 bệnh nhân này dài hơn rõ rệt so với những bệnh nhân ghép cùng nhóm máu (31 ngày và 56 ngày). Theo tác giả Paul O'Donnell, thời gian hồi phục dòng hồng cầu đối với nhóm ghép có bất đồng nhóm máu trung bình là 40 ngày (23 - 73 ngày) [113]. Qua kết quả nghiên cứu cùng với so sánh với các tác giả khác cho thấy, với việc sử dụng đủ liều TBG để ghép từ máu ngoại

vi/máu dây rốn đã có 24/25 bệnh nhân (96%) đạt kết quả mọc mảnh ghép, kết quả này hoàn toàn phù hợp với y văn cũng như các nghiên cứu khác.

Trường hợp 4 bệnh nhân sử dụng máu dây rốn đã phải sử dụng G-CSF để kích thích tăng sinh bạch cầu từ ngày thứ 5 sau ghép theo như phác đồ ghép máu dây rốn, tuy nhiên có 1 trường hợp không có dấu hiệu mọc mảnh ghép và bệnh nhân tử vong do xuất huyết não vào ngày thứ 30 sau ghép. Trong 3 bệnh nhân mọc mảnh ghép thì thời gian trung bình phục hồi bạch cầu trung tính và tiểu cầu ở nhóm bệnh nhân này tương ứng là 18 ngày và 52,3 ngày. Theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Tấn Bình, thời gian trung bình hồi phục bạch cầu đa nhân trung tính và tiểu cầu trên bệnh nhân (bệnh máu ác tính và thalassemia) được ghép từ máu dây rốn tương ứng 46,9 ngày và 72 ngày [82].

Mảnh ghép mọc kém là một biến chứng quan trọng sau ghép TBG đồng loài. Tỷ lệ gặp khoảng từ 5 đến 27% và thường dẫn đến các biến chứng nhiễm trùng, xuất huyết gây tử vong cho người bệnh. Có một số yếu tố có thể được coi là nguyên nhân gây mọc mảnh ghép kém (Poor Graft Function: PGF) nguyên phát hay thứ phát sau ghép TBG đó là: tình trạng bệnh lúc ghép, cường độ của phác đồ điều kiện hóa, liều TBG, cường độ của thuốc ức chế miễn dịch, bệnh GVHD, nhiễm các virus như CMV và HHV6 (human herpes virus 6) và các thuốc ức chế tủy như ganciclovir... Hướng xử trí là bổ sung thêm TBG của người hiến mà không cần xử lý hoặc có thể truyền chọn lọc tế bào CD34+ cho bệnh nhân [114].

Theo bảng 3.24, khi so sánh sự phục hồi tế bào máu ngoại vi giữa nhóm bệnh nhân được ghép bằng TBG máu ngoại vi và máu dây rốn cho thấy ghép từ máu dây rốn phục hồi chậm hơn, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với dòng tiểu cầu, dòng bạch cầu không có ý nghĩa thống kê, nguyên nhân là do ghép từ máu dây rốn bệnh nhân sẽ được dùng G-CSF từ ngày D+5.

Như vậy, trong 25 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài có 24 trường hợp hồi phục các dòng tế bào máu sau ghép hay

nói cách khác là mọc mảnh ghép. Chỉ gặp 1 bệnh nhân được ghép từ máu dây rốn không có dấu hiệu mọc mảnh ghép.

4.2.1.3. Dựa vào xét nghiệm chimerism

Bảng 3.25 và biểu đồ 3.7 cho thấy, có 22 bệnh nhân đạt chimerism hoàn toàn của người hiến, nhưng 3 trường hợp mọc mảnh ghép kém. Trong 3 bệnh nhân này, có 2 bệnh nhân đạt được mọc mảnh ghép tốt sau ghép 3-7 tháng (ngoại trừ trường hợp tái phát). Có 3 bệnh nhân xét nghiệm chimerism hỗn hợp, trong đó 1 bệnh nhân mọc mảnh ghép tốt và 2 bệnh nhân mọc mảnh ghép kém. Trong 3 bệnh nhân này, 1 trường hợp sau đó không mọc mảnh ghép và tử vong do xuất huyết não; 1 bệnh nhân đạt chimerism 79% ở ngày D30 và không có biểu hiện GVHD nên được điều chỉnh giảm liều CSA và đến tháng thứ 3 đạt chimerism 100%, hiện tại sau ghép 62 tháng vẫn đạt lui bệnh và cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu chưa có biểu hiện GVHD; bệnh nhân còn lại ngoài việc ghép bằng máu dây rốn thì bệnh nhân còn bị nhiễm CMV phải điều trị bằng thuốc kháng vi rút nên chimerism ở tháng thứ 3 chỉ đạt 69% (mặc dù tử lui bệnh hoàn toàn), sau đó bệnh nhân này tử vong do suy hô hấp. Một số nghiên cứu không thấy mối liên quan giữa MC và tái phát bệnh ở bệnh nhân LXM cấp, trong khi một số nghiên cứu khác thấy rằng ở những bệnh nhân còn tồn tại hay tăng nhanh tỷ lệ tế bào của bệnh nhân sẽ có nguy cơ tái phát bệnh cao hơn. Những kết quả khác nhau giữa các nghiên cứu có thể được giải thích dựa trên cơ sở sinh học của bệnh LXM cấp là việc tái phát bệnh xảy ra trong thời gian ngắn và không có giai đoạn thoáng qua dẫn đến kết quả trái ngược [115]. Các nghiên cứu đã chứng minh: trước khi tái phát là giai đoạn quan trọng và tạm thời của chimerism hỗn hợp được đặc trưng bởi tăng số lượng tế bào của chính bệnh nhân. Chính vì vậy, cần yêu cầu theo dõi sát tình trạng mảnh ghép do đó giai đoạn thoáng qua nhưng quan trọng này có thể được phát hiện [115].

Theo các nghiên cứu về LXM cấp dòng tủy, khi có hiện tượng sinh máu ở bệnh nhân sau ghép đồng loài thường phải lưu ý tới khả năng còn tồn tại và

tăng sinh của các tế bào ác tính, hậu quả là dẫn đến đến nguy cơ tái phát sau ghép. Tuy nhiên, có một số nghiên cứu đã báo cáo cho thấy tình trạng chimerism hỗn hợp (quần thể gồm có tế bào của bệnh nhân và người hiến) không chắc chắn liên quan đến tăng nguy cơ tái phát ở bệnh LXM cấp sau ghép [116].

Với những bệnh nhân điều trị hóa chất thông thường, các yếu tố tiên lượng đặc trưng của bệnh nhìn chung là có giá trị như nhau giữa các bệnh nhân. Tuy nhiên, với ghép TBG tạo máu đồng loài, việc theo dõi các yếu tố này như tồn dư tối thiểu bệnh (Minimal residual disease: MRD) và chimerism có ý nghĩa rất quan trọng, được sử dụng để dự đoán khả năng sắp tái phát bệnh. Do đó, đây được coi là những xét nghiệm thường quy cho bệnh nhân LXM cấp dòng tủy sau ghép TBG tạo máu đồng loài. Việc kết hợp chimerism và xét nghiệm tồn dư tối thiểu bệnh cho phép đánh giá chính xác mức độ bệnh ghép và tình trạng lui bệnh sau ghép, đó là cơ sở có ý nghĩa cho chiến lược điều trị trước bằng liệu pháp miễn dịch có tính cá thể để ngăn chặn tái phát bệnh [117]. Như vậy, với việc triển khai kỹ thuật xét nghiệm chimerism đã giúp theo dõi, đánh giá mức độ bệnh ghép ở nhóm bệnh nhân bệnh máu ác tính sau ghép đồng loài, tiên lượng sớm được nguy cơ tái phát để có sự điều chỉnh thuốc miễn dịch phù hợp. Giai đoạn đầu, xét nghiệm này chỉ được tiến hành trên máu toàn phần, cho đến tháng 9/2015 kỹ thuật xét nghiệm chimerism cho từng dòng tế bào máu mới được triển khai áp dụng, đặc biệt tế bào lympho T giúp cho theo dõi sát hơn quá trình mức độ bệnh ghép (xét nghiệm FISH X/Y). Số lượng bệnh nhân chưa nhiều và thời gian theo dõi chưa dài nên mới bước đầu đánh giá hiện tượng mức độ bệnh ghép dựa trên xét nghiệm chimerism, chưa tìm hiểu được ý nghĩa mối liên quan giữa chimerism với tái phát bệnh, GVHD và thời gian sống. Tuy vậy, 7 bệnh nhân tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi thì có 2 bệnh nhân xét nghiệm chimerism giảm thấp trước khi tái phát 1 tháng.

4.2.1.4. Chuyển đổi nhóm máu

Chuyển đổi nhóm máu ở bệnh nhân sau ghép TBG tạo máu đồng loài là một trong những dấu hiệu cho thấy có sự mọc mảnh ghép của người hiến ở cơ thể bệnh nhân. Nghiên cứu có 8/25 (chiếm 32%) trường hợp bất đồng nhóm máu giữa người cho và người nhận. Kết quả sau ghép cho thấy, 7/8 bệnh nhân có sự chuyển đổi hoàn toàn nhóm máu của người hiến, 1 bệnh nhân có sự chuyển đổi nhóm máu không hoàn toàn (tồn tại đồng thời 2 quần thể của người hiến và bệnh nhân), tuy vậy bệnh nhân này vẫn đạt lui bệnh hoàn toàn cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu. Trung bình sau 63,4 ngày (nhau nhất 21 ngày, chậm nhất 143 ngày) có sự chuyển đổi nhóm máu giữa người hiến và bệnh nhân. Theo kết quả trên, những yếu tố ảnh hưởng làm chậm chuyển đổi nhóm máu ở bệnh nhân là: do bất đồng nhóm máu 2 chiều, chính yếu và những bệnh nhân được ghép từ nguồn TBG máu dây rốn. Theo tác giả Bùi Thị Mai An và cộng sự, khi nghiên cứu trên 12 bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài không có sự hòa hợp nhóm máu hệ ABO, Rh, Kidd cho thấy 11/12 bệnh nhân có chuyển đổi nhóm máu, sự chuyển đổi nhóm máu ở những bệnh nhân có bất đồng nhóm máu hệ ABO thứ yếu diễn ra sớm hơn so với bệnh nhân có bất đồng chính yếu và hai chiều [118]. Theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Nhung và cộng sự, ghép TBG tạo máu đồng loài có bất đồng nhóm máu chính yếu thì sau 10 tháng bệnh nhân bắt đầu có sự chuyển đổi thành nhóm máu của người hiến [119].

Nghiên cứu của Garrett S. Booth và cộng sự có gần một nửa các trường hợp được ghép TBG tạo máu đồng loài có bất đồng nhóm máu giữa người hiến và bệnh nhân, những bất đồng này có thể tạo nên phản ứng tan máu cấp và làm chậm mọc dòng hồng cầu. Việc đánh giá những bất đồng về kháng nguyên-kháng thể hồng cầu giúp cho truyền máu được an toàn cho người bệnh trước, trong và sau khi ghép. Ngoài ra, bất đồng nhóm máu cũng liên quan đến các vấn đề như thời gian sống thêm toàn bộ, nguy cơ tái phát, tỷ

lệ của ghép chống chủ cấp và mạn, khả năng mọc dòng tiểu cầu và bạch cầu [120].

Như vậy, thông qua việc xác định chuyển đổi nhóm máu có thể gián tiếp đánh giá khả năng mọc mảnh ghép ở bệnh nhân. Do cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ nên chưa thấy có sự liên quan giữa việc chuyển đổi nhóm máu ở bệnh nhân với tình trạng lui bệnh hoặc tái phát của bệnh nhân sau ghép.

4.2.2. Bệnh ghép chống chủ (GVHD)

4.2.2.1. GVHD cấp

Theo bảng 3.27 cho thấy, gặp 5 trường hợp (chiếm 20%) có GVHD cấp, hầu hết là ở mức độ I-II. Vị trí biểu hiện của GVHD cấp rất đa dạng từ da, đường tiêu hóa cho đến biểu hiện ở gan. Trong các biểu hiện của GVHD cấp thì tổn thương da và đường tiêu hóa hay gặp nhất. Triệu chứng tổn thương ở da là ban đỏ và ngứa ở lòng bàn tay, bàn chân. Đường tiêu hóa là các biểu hiện buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa (đi ngoài phân lỏng). Các triệu chứng này thường xuất hiện ở tuần thứ 3, 4 sau ghép và đáp ứng tốt với điều trị corticoid. Về mức độ bệnh, tất cả bệnh nhân đều biểu hiện bệnh nhẹ hoặc trung bình (mức độ I-II theo bảng điểm Gluckberg). Việc lựa chọn phác đồ dự phòng GVHD cấp bằng CSA + MTX liều thấp, ngăn ngừa đã có hiệu quả, mặc dù có biểu hiện GVHD cấp nhưng ở mức độ nhẹ, có nghĩa là không ảnh hưởng đến tỷ lệ sống sót của bệnh nhân, nhưng vẫn đảm bảo duy trì được hiệu ứng ghép chống LXM giúp tránh tái phát bệnh ở bệnh nhân có GVHD. Trong nghiên cứu, ghép từ anh chị em ruột có 4/21 trường hợp có GVHD cấp, trong khi đó ghép từ máu dây rốn có 1/4 trường hợp có GVHD cấp. Theo tác giả Nguyễn Tấn Bình, khi đánh giá kết quả 18 năm ghép TBG tạo máu dòng loài tại Bệnh viện Truyền máu - Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh cho thấy tỷ lệ GVHD cấp là 25%. Mặt khác, trong 10 trường hợp được ghép TBG từ máu dây rốn thì có 2 trường hợp xuất hiện ghép chống chủ cấp [82]. Mặt khác, theo tác giả Tổng Thị Hương gặp tỷ lệ GVHD cấp là 62,1%, trong đó có 55,2% mức độ I-II với biểu hiện tổn thương chủ yếu ở da và 6,7% mức độ III-

IV [44]. Theo tác giả Ratanat (1998), bệnh nhân ghép từ anh, chị, em ruột và sử dụng CSA + MTX dự phòng có tỷ lệ GVHD cấp là 44%; theo Culter (2009) tỷ lệ này khoảng 35 - 50% [67]. Theo Yan Chen và cộng sự, khi nghiên cứu trên 93 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài (điều kiện hóa diệt tủy, điều trị dự phòng GVHD cấp bằng CSA+MTX khi ghép cùng huyết thống và anti-lymphocyte globulin + mycophenolate mofetil khi ghép không cùng huyết thống) cho kết quả về tỷ lệ GVHD cấp là 14% [121]. Mặt khác, trong một nghiên cứu của Vanderson Rocha về ghép TBG tạo máu đồng loài cho bệnh máu ác tính sử dụng nguồn TBG từ máu dây rốn gặp tỷ lệ GVHD cấp mức độ II-IV là 35% [122].

Một tổng kết của Hiệp hội ghép tủy và máu châu Âu (EBMT) cho kết quả 93% các trung tâm ghép tủy sử dụng phác đồ CSA/MTX để dự phòng GVHD cấp trong ghép đồng loài từ anh, chị, em ruột phù hợp HLA; liều CSA khá đồng nhất theo nồng độ CSA trong máu, còn liều MTX thay đổi từ 5-15mg/m² với liều trình ngắn ngày. Như vậy, việc kết hợp MTX liều nhỏ ngắn ngày với CSA vẫn là phác đồ chuẩn trong dự phòng GVHD cấp trong ghép đồng loài từ anh, chị, em ruột phù hợp HLA [123].

Theo tác giả Junya Kanda khi nghiên cứu trên 3.756 bệnh nhân (LXM cấp dòng tủy, LXM dòng bạch cầu hạt, hội chứng rối loạn sinh tủy) được ghép TBG tạo máu đồng loài từ 2000-2011 cho thấy, khi so sánh GVHD cấp ở 2 nhóm bệnh nhân được ghép từ người hiến phù hợp hoàn toàn HLA và phù hợp không hoàn toàn HLA cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ GVHD cấp ở 2 nhóm (HR, 1.25; P =0,468) [124]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong 6 bệnh nhân hòa hợp không hoàn toàn HLA thì 3 bệnh nhân có GVHD cấp. Trong khi đó, 8/19 bệnh nhân được ghép từ người hiến phù hợp hoàn toàn HLA có GVHD cấp. Biểu hiện của GVHD cấp chủ yếu ở biểu hiện ở da và đường tiêu hóa.

Trong một nghiên cứu đa trung tâm của CIBMTR giai đoạn 1990-2014 trên 4.971 bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính (LXM cấp dòng tủy, LXM cấp

dòng lympho, LXM kinh dòng bạch cầu hạt, hội chứng rối loạn sinh tủy) được ghép TBG tạo máu dòng loài bằng máu dây rốn không cùng huyết thống cho thấy có 28% bệnh nhân được sử dụng phác đồ điều kiện hóa có tacrolimus phối hợp với MNF. Tỷ lệ GVHD cấp mức độ I-II là 37% và mức độ III-IV là 18% [125].

Trong nghiên cứu, đối tượng là bệnh LXM cấp dòng tủy, vì mục đích hạn chế ức chế miễn dịch mạnh nhằm duy trì GVHD cấp ở mức độ khống chế được, nên đã điều trị GVHD cấp với lựa chọn hàng đầu là corticoid liều 1mg/kg/ngày; kết quả cho thấy 100% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với điều trị corticoid kết hợp với duy trì điều trị dự phòng GVHD bằng CSA từ khi ghép. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Martin và Macmilan: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn với liệu pháp corticoid chỉ đạt 30 - 50%. Tác giả Culter cũng nhận thấy tỷ lệ đáp ứng khoảng 50%. Đáp ứng với điều trị corticoid cũng là yếu tố tiên lượng khả năng sống sót của bệnh nhân sau ghép, bởi vì đáp ứng tốt là điều kiện để giảm liều sớm corticoid cũng chính là giảm nguy cơ nhiễm trùng cho bệnh nhân [67]. Sự khác biệt này có thể giải thích do cỡ mẫu còn thấp và hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu chỉ biểu hiện bệnh ở mức độ nhẹ hoặc trung bình nên thường đáp ứng với điều trị corticoid đơn thuần.

4.2.2.2. GVHD mạn

Nghiên cứu của chúng tôi, có 9 bệnh nhân (chiếm 36%) có biến chứng GVHD mạn, trong đó 5 trường hợp ở mức độ giới hạn và 4 trường hợp ở mức độ tiến triển. Những trường hợp GVHD mạn ở mức độ giới hạn thường gặp tổn thương ở da, gan, miệng. Có 3/4 bệnh nhân GVHD mạn mức độ tiến triển được ghép từ người hiến bất đồng giới. Biểu hiện của các bệnh nhân tương đối giống nhau, ban đầu là ở da, miệng, sau đó là gan và phổi hoặc mắt, khớp.

Những bệnh nhân có biểu hiện GVHD mạn ở mức độ giới hạn đáp ứng tốt với điều trị bằng corticoid, những tổn thương GVHD mạn ở da và miệng với mức độ giới hạn chỉ cần sử dụng corticoid bôi tại chỗ. Có 4 bệnh nhân

GVHD mạn tổn thương tiến triển nhiều cơ quan (gan, phổi, mắt, miệng), đáp ứng chậm và phụ thuộc corticoid nên phải điều trị bằng phối hợp thuốc Corticoid + CSA + MMF hoặc phải đổi từ CSA sang Tacrolimus khi có tổn thương ở gan và phổi. Mặc dù được điều trị tích cực nhưng bệnh nhân có tổn thương phổi nặng đáp ứng với thuốc kém nên 1 bệnh nhân tử vong sau 1 năm do GVHD mạn ở phổi gây nhiễm trùng và suy hô hấp.

Theo tác giả Nguyễn Tấn Bình, khi nghiên cứu ở những bệnh nhân được ghép TBG tạo máu đồng loài cho thấy tỷ lệ GVHD mạn là 18% [82]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Tống Thị Hương tỷ lệ này là 28,5% (trong đó 19% ở giai đoạn giới hạn và 9,5% ở giai đoạn tiến triển) [44].

Theo một số nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ GVHD mạn khoảng 60 - 80%. Cơ quan biểu hiện GVHD mạn thường gặp nhất là da (75%), miệng (51% - 63%), gan (29% - 51%), mắt (22% - 33%). Một số cơ quan ít gặp hơn như là đường tiêu hóa (23% - 45%), phổi (4% - 19%), thực quản (7%) và khớp (6%) [126]. Theo tác giả Shabnam Shokouhi, tỷ lệ GVHD mạn ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy và dòng lympho sau ghép tại thời điểm 1 năm và 5 năm tương ứng là 30,1% và 77,3%. Mặt khác, tác giả cũng cho thấy có 54,2% các trường hợp GVHD cấp tiến triển thành GVHD mạn [127]. Kết quả của nghiên cứu thấp hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới là do còn gặp khó khăn trong chẩn đoán một số trường hợp GVHD mạn vì chưa thực hiện được xét nghiệm sinh thiết các tổ chức bệnh lý hoặc một số marker sinh học đặc hiệu.

Theo tác giả Lee (2010), tỷ lệ GVHD mạn mức độ tiến triển vào khoảng 44% [128]. Trong các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ và mức độ nặng của GVHD mạn thì tuổi bệnh nhân, ghép bất đồng giới (nữ cho nam), nguồn TBG và mức độ GVHD cấp trước đó là những yếu tố quan trọng. Tuổi bệnh nhân càng cao thì nguy cơ mắc và mức độ nặng của GVHD mạn càng tăng. Khi so sánh nhóm bệnh nhân ghép bất đồng giới (kiểu nữ cho nam) với các nhóm khác thì thấy tỷ lệ mắc GVHD mạn cao hơn (51% so với 43%) và GVHD mạn mức độ

tiến triển cao hơn (27% so với 19%). Bệnh nhân được ghép từ nguồn TBG máu ngoại vi cũng có nguy cơ GVHD mạn cao hơn từ tủy xương hay máu dây rốn. Tỷ lệ mắc và mức độ nặng của GVHD mạn liên quan chặt chẽ với mức độ GVHD cấp trước đó, mức độ GVHD cấp càng nặng thì nguy cơ xuất hiện GVHD mạn càng cao và càng nặng, nhưng điều này chỉ đúng với GVHD cấp mức độ II-III. Ngược lại, nếu bệnh nhân có GVHD cấp mức độ IV và sống sót thì có một đặc biệt là nguy cơ tiến triển thành GVHD mạn mức độ nặng lại rất thấp [123]. Đối chiếu với nhóm bệnh nhân nghiên cứu, ở những bệnh nhân tử vong do GVHD tiến triển có nhiều yếu tố nguy cơ cao bị GVHD mạn mức độ nặng như: bệnh nhân là nam - người hiến là nữ đã sinh con, truyền TBG máu ngoại vi, có biến chứng GVHD cấp trước đó.

Tỷ lệ biến chứng GVHD mạn tiến triển của nghiên cứu thấp hơn một số tác giả khác, có thể do số lượng bệnh nhân chưa nhiều và thời gian theo dõi còn ngắn. Bệnh lý ở mức độ tiến triển yêu cầu điều trị tích cực và kéo dài bằng liệu pháp ức chế miễn dịch mạnh, phối hợp nhiều loại thuốc, dẫn đến nhiều biến chứng, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân cũng bị ảnh hưởng nặng nề [128].

Ở một khía cạnh khác, việc điều trị GVHD mạn bằng các thuốc ức chế miễn dịch trong thời gian dài dẫn đến suy giảm sức đề kháng của bệnh nhân. Nhiễm trùng là biến chứng thường gặp và nguy hiểm nhất. Theo tác giả Lee khoảng 60% đến 80% các trường hợp tử vong trong quá trình điều trị GVHD mạn có sự tham gia của nhiễm trùng nặng [128]. Vì nguy cơ nhiễm trùng cao như vậy nên đã dự phòng kháng sinh, kháng virus, chống nấm cho các bệnh nhân điều trị GVHD mạn. Các điều trị hỗ trợ khác cũng như sử dụng IVIG được chỉ định khi có nhiễm trùng dai dẳng và nồng độ IgG trong máu giảm. Ngoài ra, bệnh nhân còn xuất hiện nhiều rối loạn chuyển hóa (tăng mỡ máu, tăng đường huyết) do tác dụng phụ của thuốc, tuy nhiên đã được điều trị thuốc chuyên khoa nên hết các tác dụng phụ.

4.2.2.3. GVHD và các yếu tố liên quan

Theo tác giả Flowers, để đánh giá yếu tố nguy cơ của GVHD theo tiêu chuẩn thống nhất của NIH, những yếu tố có nguy cơ cao ra GVHD cấp là: ghép bất đồng HLA, ghép không cùng huyết thống, sử dụng phác đồ điều kiện hóa có TBI, người hiến là nữ cho nam, điều kiện hóa diệt tủy; trong khi đó, nguồn TBG từ máu ngoại vi là yếu tố nguy cơ của GVHD mạn [129].

Bảng 3.29, GVHD cấp và mạn chỉ xuất hiện ở những bệnh nhân được ghép có sự phù hợp HLA 6/6 và 5/6, không gặp ở những bệnh nhân phù hợp HLA 4/6. Theo tác giả Petersdorf E.W, sự không phù hợp về HLA sẽ làm tăng nguy cơ GVHD và tử vong liên quan đến ghép. Nếu tính chung về yếu tố nguy cơ thì bất đồng về 1 allele HLA làm giảm tỷ lệ thành công của ghép tương ứng 10-11% [80].

Bảng 3.30, GVHD cấp và mạn xuất hiện chủ yếu ở những trường hợp được ghép từ TBG máu ngoại vi. Có 1 trong 4 trường hợp được ghép từ TBG máu dây rốn xuất hiện GVHD. Có 8/9 trường hợp GVHD mạn được ghép từ TBG máu ngoại vi. Trong đó, chỉ có duy nhất 1 trường hợp GVHD (cấp và mạn) được ghép từ máu dây rốn. Đặc điểm này cũng tương tự trong các báo cáo của các tác giả trên thế giới, đã phản ánh một ưu điểm nổi bật của nguồn TBG máu dây rốn so với các nguồn khác [130]. Theo tác giả Flowers, nguồn TBG từ máu ngoại vi có khả năng gây GVHD mạn cao hơn so với nguồn TBG khác [129].

Bảng 3.31, nghiên cứu gặp GVHD cấp và mạn chủ yếu ở bệnh nhân được truyền liều TBG $\leq 10 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng (4/15 cấp và 6/15 mạn). Ở những bệnh nhân được truyền TBG với liều $\geq 10 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng chỉ gặp GVHD mạn, nhưng với số lượng thấp (2/6 mạn). Tác giả Flowers cho rằng, liều cao TBG máu ngoại vi ($> 10^6$ tế bào/kg cân nặng) là nguy cơ cao của GVHD mạn hơn là của GVHD cấp [131]. Kết quả nghiên cứu cũng tương tự, nhưng do cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ nên chưa có cơ sở để khẳng định chắc chắn.

Bảng 3.32, GVHD cấp và mạn xuất hiện cả những trường hợp ghép có bất đồng giới và cùng giới. Nhưng xét về mặt tỷ lệ thì ở những trường hợp ghép có bất đồng giới thì gặp tỷ lệ GVHD cấp và mạn cao hơn (ghép có bất đồng giới tỷ lệ GVHD cấp và mạn là 3/8 và 5/8, trong khi đó ghép cùng giới tỷ lệ này là 2/17 và 4/17). Đặc biệt, chúng tôi thấy cả 4 trường hợp bất đồng giới nữ cho nam đều có GVHD (3/4 GVHD cấp và 4/4 GVHD mạn). Khi thực hiện ghép TBG tạo máu từ người hiến là nữ cho bệnh nhân nam, xảy ra phản ứng đồng loài giữa kháng nguyên H thứ yếu (được mã hóa bởi các gen trên nhiễm sắc thể Y bệnh nhân) với các tế bào lympho T của người hiến đặc trưng cho các kháng nguyên H, phản ứng này đã góp vào sự hình thành GVHD và GVL [132]. Theo Flowers, khi người hiến là nữ cho nam thì khả năng gây GVHD mạn cao hơn so với GVHD cấp [129].

Bảng 3.33, hầu hết GVHD cấp và mạn gặp ở những trường hợp được điều kiện hóa bằng phác đồ diệt tủy (tương ứng 4/5 và 7/9 trường hợp). Điều kiện hóa giảm cường độ liều có gặp, nhưng tỷ lệ thấp hơn. Theo tác giả Lee, ghép bằng phác đồ điều kiện hóa diệt tủy gây nguy cơ cao GVHD cấp hơn phác đồ giảm cường độ liều, nguyên nhân quan trọng là do hóa chất gây tổn thương niêm mạc ống tiêu hóa làm tăng các yếu tố kích thích viêm như: lipopolysaccharid, độc tố nội sinh có trong hệ vi khuẩn bình thường của đường tiêu hóa, từ đó thúc đẩy sự giải phóng các cytokin gây viêm và càng làm tổn thương đường tiêu hóa [133].

4.2.3. Bàn luận một số kết quả ghép

4.2.3.1. Kết quả chung

Theo bảng 3.35, tại thời điểm 100 ngày sau ghép, có 22/25 bệnh nhân (chiếm 88%) còn sống. Có 3 bệnh nhân tử vong vào các ngày 30, 62 và 97 sau ghép với các nguyên nhân tương ứng là không mọc mảnh ghép, không đạt lui bệnh sau ghép và nhiễm CMV phổi gây suy hô hấp. Sau đó, tiếp tục theo dõi bệnh nhân trong trong thời gian ngắn nhất là 11 tháng và lâu nhất là 50

tháng. Cho đến thời điểm kết thúc theo dõi của nghiên cứu này (11/2016), có 15 bệnh nhân (chiếm 60%) còn sống và 10 bệnh nhân (chiếm 40%) tử vong.

Theo tác giả Nguyễn Tấn Bình, khi nghiên cứu trên những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài cho kết quả thời gian sống không bệnh trung bình là 70 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 74 tháng. Trong khi đó, thời gian sống không bệnh sau 5 năm là 40% và thời gian sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 42% [82]. Một nghiên cứu khác của Nguyễn Hạnh Thư và cộng sự cho thấy khi kết thúc theo dõi có 18/31 bệnh nhân (chiếm 58,1%) bệnh nhân còn sống và 13/31 bệnh nhân (chiếm 41,9%) bệnh nhân tử vong. Thời gian sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 53% và thời gian sống không bệnh 5 năm là 52% [70]. Theo một nghiên cứu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương tại thời điểm 3 năm theo dõi, tỷ lệ bệnh nhân còn sống là 57,1% và bệnh nhân tử vong là 42,9%, thời gian sống thêm toàn bộ là 43,2% và thời gian sống thêm không bệnh là 58,7% [111].

Có khoảng 60%-70% bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài có thời gian sống thêm không bệnh kéo dài trên 5 năm và nguy cơ tái phát ở những trường hợp này giảm xuống còn 20%-25% (thấp hơn so với điều trị hóa chất đơn thuần hoặc ghép TBG tạo máu tự thân). Như vậy, rõ ràng phương pháp ghép TBG tạo máu đồng loài tốt hơn điều trị củng cố bằng hoá chất hay ghép TBG tạo máu tự thân. Tuy nhiên, khi tiến hành ghép không thể tránh được tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép với tỷ lệ 20-25%, do đó tỷ lệ sống trung bình của ghép TBG tạo máu đồng loài ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy là 50-60%. Theo dữ liệu của MRC trên 1.000 bệnh nhân LXM dòng tủy ghép đồng loài, tỷ lệ sống 5 năm sau ghép là 55% [77]. Với kết quả 15/25 (chiếm 60%) bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép còn sống, bước đầu đã ghi nhận hiệu quả của ghép cho bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng trung bình và xấu, một số bệnh nhân không được ghép ngay trong thời điểm lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất. Từ kết quả nghiên cứu này, khuyến cáo được đưa ra là cần tư

vấn, thuyết phục để bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được điều trị tích cực và ghép TBG tạo máu đồng loài sớm khi đã có đủ các điều kiện.

4.2.3.2. Tái phát sau ghép

Tái phát là một trong những vấn đề đáng lo ngại của ghép TBG tạo máu đồng loài ở bệnh nhân LXM cấp. Có thể nói vấn đề tái phát là một trở ngại chính về kết quả ghép của nghiên cứu, cũng giống như các nghiên cứu của các chuyên gia về ghép trên thế giới vì tế bào LXM đã trốn thoát được khỏi hiệu ứng GVL nên gây ra tình trạng tái phát sau ghép [55],[134]. Theo bảng 3.36, nghiên cứu có 6 bệnh nhân tái phát sau ghép, trong đó:

- Thời điểm ghép và tái phát: 2 bệnh nhân ghép sau đạt lui bệnh hoàn toàn lần 1 (1 bệnh nhân tái phát sớm vào ngày thứ 30 sau ghép, bệnh nhân còn lại tái phát vào tháng thứ 10 sau ghép); 5 bệnh nhân còn lại được ghép khi đạt lui bệnh hoàn toàn lần 2, những bệnh nhân này có thời gian tái phát trung bình sau ghép là 9,5 tháng (ngắn nhất là 2 tháng và dài nhất là 33 tháng).

- Vị trí tái phát: 1 bệnh nhân tái phát tại tủy và vòm miệng ở thời điểm tháng thứ 30 sau ghép; 1 bệnh nhân tái phát tại thần kinh trung ương ở tháng thứ 3 sau ghép với biểu hiện sớm là méo miệng; 5 bệnh nhân còn lại tái phát tại tủy xương.

- Thời gian tái phát: 3 bệnh nhân tái phát sớm trong vòng 3 tháng, thời gian sống trung bình của 4 bệnh nhân này là 3,6 tháng (thấp nhất là 1 tháng, cao nhất là 8,5 tháng); 3 bệnh nhân tái phát trong vòng 6-12 tháng sau ghép, 3 bệnh nhân này tử vong ở tháng thứ 5, 7 và 11; có 1 bệnh nhân tái phát ở tháng 30 và tử vong ở tháng 31. Ở 3 bệnh nhân tái phát sớm trong vòng 3 tháng sau ghép thì cả 3 bệnh nhân đều có điểm tiên lượng tái phát GOELAMS cao, 2 bệnh nhân có điểm tiên lượng tái phát EPI cao (bệnh nhân số 9, 10).

- Nhóm tiên lượng và tái phát: trong số 7 bệnh nhân tái phát, nhóm tiên lượng xấu có 3 bệnh nhân; nhóm tiên lượng trung bình có 3 bệnh nhân và nhóm tiên lượng tốt có 1 bệnh nhân. Trong 3 bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng xấu có 2 bệnh nhân tái phát trước 3 tháng và 1 bệnh nhân tái phát ở

tháng thứ 10 sau ghép. Nhóm trung bình có 1 bệnh nhân tái phát trước 6 tháng và 2 bệnh nhân tái phát sau 6 tháng sau ghép. Còn lại bệnh nhân ở nhóm tiên lượng tốt tái phát ở tháng thứ 5 sau ghép.

- Trong số 7 bệnh nhân tái phát sau ghép, bệnh nhân số 9 có GVHD cấp; bệnh nhân số 1 và 12 có GVHD mạn, trong đó có bệnh nhân số 1 tái phát ngoài tủy. Trong 7 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy tái phát sau ghép chỉ có 1 bệnh nhân tiếp tục được điều trị hoá chất và tử vong sau 8 tháng tái phát bệnh, còn lại 6 bệnh nhân chỉ điều trị triệu chứng.

Theo nghiên cứu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, tỷ lệ tái phát ở 14 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài 7/14 (chiếm 50%). Trong đó, tái phát trước 6 tháng là 3 bệnh nhân, 6-12 tháng là 3 bệnh nhân và 1 bệnh nhân tái phát sau 12 tháng. Vị trí tái phát: 1 bệnh nhân tái phát ngoài tủy xương và 6 bệnh nhân tái phát tại tủy xương. Có 3/7 bệnh nhân tái phát kèm theo GVHD [111]. Theo Nguyễn Hạnh Thu tỷ lệ tái phát ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài là 35,5% [70].

Hiện nay, chưa có phương pháp hữu hiệu nào xử trí sau tái phát cho LXM cấp dòng tủy ghép đồng loài, hầu hết các bệnh nhân được điều trị hoá chất, có thể kết hợp DLI hay chỉ điều trị triệu chứng; một số trường hợp có sự lựa chọn sẽ cân nhắc ghép lần 2. Cũng chính nghiên cứu của tác giả này tại Viện sức khoẻ Hoa kỳ khi tiến hành ghép lần 2 cho các bệnh nhân nhóm bệnh máu ác tính tái phát sau lần ghép đồng loài lần 1, đã đưa ra kết luận trong thời gian 14 năm theo dõi: không nên chỉ định ghép lần 2 cho bệnh nhân tái phát sớm trước 6 tháng, sẽ có kế hoạch nghiên cứu tiếp so sánh ghép lần 2 với các thử nghiệm lâm sàng khác [135],[136]. Qua kết quả của các nghiên cứu về hiệu quả của các phương pháp xử trí sau ghép lần 2 và cũng trong hoàn cảnh hiện tại của Việt Nam, vì hầu hết các bệnh nhân tái phát sau ghép ở thời điểm sớm nên chúng tôi chỉ điều trị triệu chứng.

Một nghiên cứu của CIBMTR khi đánh giá kết quả ghép TBG tạo máu đồng loài cho 511 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy cho thấy nguy cơ tái phát ở những bệnh nhân có FLT3 dương tính cao hơn so với những bệnh nhân còn lại có ý nghĩa thống kê (38% so với 28%, $p < 0,05$). Ngoài ra, tác giả cũng không thấy có mối liên quan giữa sự xuất hiện của gen FLT3 với tỷ lệ chết không tái phát, thời gian sống không LXM, hoặc thời gian sống toàn bộ [137].

Dựa trên các kết quả nghiên cứu trong nước và quốc tế đã bàn luận ở trên, đối chiếu với bệnh nhân của chúng tôi, trong số 4 bệnh nhân tái phát sớm sau ghép thì có 2 bệnh nhân cũng tái phát sớm sau lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất hoặc lui bệnh hoàn toàn lần thứ 2 (< 6 tháng). Do vậy, đây là một vấn đề khiến chúng tôi phải lưu ý khi tư vấn cho bệnh nhân cần ghép sớm và cân nhắc khi quyết định lựa chọn bệnh nhân tái phát sớm < 6 tháng có ghép hay không vì hiệu quả ghép sẽ không cao trong khi thực tế chi phí bệnh nhân phải bỏ ra để thực hiện ghép là số tiền không hề nhỏ.

4.2.3.3. Tử vong sau ghép

Theo bảng 3.37, tại thời điểm sau ghép 100 ngày, chúng tôi có 3 bệnh nhân tử vong (chiếm 12%) bao gồm: 2 bệnh nhân tử vong do tái phát bệnh sớm và 1 bệnh nhân tử vong do không mọc mảnh ghép có biến chứng xuất huyết não. Trong một số nghiên cứu về kết quả ghép TBG tạo máu đồng loài cho bệnh nhân LXM cấp dòng tủy cho thấy tỷ lệ tử vong trong vòng 100 ngày sau ghép là 20% [135],[138]. Trong một nghiên cứu thuần tập tiến cứu trên 28.236 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài, tác giả Roni Shouval cho thấy, số bệnh nhân tử vong trong vòng 100 ngày sau ghép là 3.936 (chiếm 13,9%) [139]. Như vậy, tỷ lệ tử vong tại thời điểm 100 ngày sau ghép của nghiên cứu không có sự khác biệt nhiều so với các tác giả khác trên thế giới.

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, số bệnh nhân tử vong là 10/25 (chiếm 40%), trong đó nguyên nhân chính gây tử vong là (1) tái phát bệnh có 7 bệnh nhân, (2) không mọc mảnh ghép gây biến chứng xuất huyết não dẫn đến tử

vong có bệnh nhân, (3) do suy hô hấp vì nhiễm CMV phổi và GVHD mạn giai đoạn tiến triển ở phổi (mặc dù lui bệnh sau ghép) có 2 bệnh nhân; không gặp các nguyên nhân khác như tổn thương các cơ quan... Theo tác giả Nguyễn Hạnh Thư, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài là 41,9% (13/31 bệnh nhân). Nguyên nhân tử vong là do tái phát (29%) và liên quan đến điều trị (12,9%) [70]. Một thống kê của các nghiên cứu về ghép đồng loài, các biến chứng như: độc tính do điều kiện hoá, nhiễm trùng, GVHD và tái phát là những nguyên nhân chính gây tử vong khi tiến hành ghép đồng loài [104]. Nghiên cứu của tác giả Burnett A K cho thấy, tùy thuộc vào việc lựa chọn bệnh nhân và các yếu tố nguy cơ, tỷ lệ bệnh nhân tử vong trong vòng 1 năm ghép 1998 (30%) và 1999-2001 (20%) đã cho thấy tỷ lệ các nguyên nhân chính gây tử vong sau ghép đồng loài từ anh, chị, em ruột phù hợp HLA như sau: tái phát bệnh (30%), GVHD (25%), nhiễm trùng (10%) và các nguyên nhân khác (35%) [40].

Như vậy, vấn đề tái phát bệnh gây tử vong sau ghép không chỉ gặp trong nghiên cứu, mà còn là vấn đề đáng lo ngại của các chuyên gia ghép đồng loài trên thế giới cho nhóm bệnh máu ác tính. Thực tế là những tiến bộ trong chẩn đoán, dự phòng và điều trị cho GVHD, nhiễm trùng có những bước tiến đáng kể giúp giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép; nhưng tái phát bệnh sau ghép vẫn cần được tiếp tục nghiên cứu giải quyết.

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

Theo biểu đồ 3.8 và 3.9, sau thời gian theo dõi trung bình 29,7 tháng (ngắn nhất là 11 tháng và dài nhất là 50 tháng), đến thời điểm kết thúc nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân có OS ở các thời điểm 3 năm nhóm LXM cấp dòng tủy là 53,3% và tỷ lệ bệnh nhân có DFS ở các thời điểm 3 năm là 54,9%.

Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tấn Bình trên những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài cho thấy thời gian sống toàn bộ 5 năm là 42%, thời gian sống không bệnh 5 năm là 40% [82].

Một kết quả nghiên cứu khác của Nguyễn Hạnh Thu ở 31 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài với thời gian theo dõi trung bình 31,8 tháng cho kết quả thời gian sống toàn bộ 5 năm là 53%, thời gian sống không bệnh 5 năm là 52% [70]. Theo một nghiên cứu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, với thời gian theo dõi trung bình 29,7 tháng ở những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG đồng loài có thời gian sống toàn bộ 3 năm là 43,2% và thời gian sống không bệnh 2 năm là 58,7% [111].

Theo tác giả Watamoto K, khi nghiên cứu kết quả ghép TBG tạo máu đồng loài từ các nguồn TBG khác nhau ở 108 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy giai đoạn 1992-2013, với thời gian theo dõi trung bình 74 tháng cho kết quả thời gian sống toàn bộ 3 năm là 49,4% [140]. Một nghiên cứu của tác giả Khoan Vu trên 206 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy đạt lui bệnh hoàn toàn được ghép TBG tạo máu đồng loài (từ 2006-2013) sau theo dõi 3 năm cho kết quả OS là 49%, DFS là 45% [71]. Theo tác giả Jing Y, khi đánh giá kết quả ghép đồng loài cho 52 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy đạt CR1 với thời gian theo dõi trung bình 40,5 tháng cho kết quả thời gian sống không bệnh và thời gian sống toàn bộ 3 năm đều là 65,3% [141]. Theo tác giả Majhail, khi so sánh ghép từ máu dây rốn không cùng huyết thống và từ anh chị em ruột cho bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có tuổi trung bình 63 cho thấy thời gian sống thêm 3 năm không có sự khác biệt giữa 2 nguồn TBG. Kết quả nghiên cứu cũng nhận thấy nguồn TBG không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm, thời gian sống không bệnh và tái phát hoặc tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị. Đồng thời, tác giả cũng kết luận máu dây rốn là nguồn TBG thay thế có hiệu quả cho những trường hợp không tìm được người hiến từ anh chị em ruột phù hợp HLA [142].

Dữ liệu của MRC trên 1.000 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy ghép đồng loài cho thấy tỷ lệ sống 5 năm sau ghép là 55% [77]. Theo một nghiên cứu

lớn đa trung tâm của Đức và Áo trong một nghiên cứu đánh giá vai trò của ghép TBG đồng loài so với điều trị hoá chất đơn thuần ở 267 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy nhóm tiên lượng xấu, đã cho kết quả tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm của nhóm bệnh nhân ghép tủy là 25,1% (n=162) so với nhóm không ghép tủy là 6,5% (n=105). Từ đó, các tác giả đã kết luận rằng ghép TBG đồng loài giúp cải thiện rõ rệt kết quả sống toàn bộ bệnh nhân LXM cấp dòng tủy nhóm tiên lượng xấu [143]. Tác giả Guiller C và cộng sự đã báo cáo một nghiên cứu gồm 1.271 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thời điểm CR2 trong các thử nghiệm lâm sàng MRC AML10, AML12 và AML15, có 67% bệnh nhân được ghép TBG đồng loài. Kết quả bệnh nhân ghép đồng loài có OS cao hơn hẳn nhóm không ghép (42% so với 16%), từ đó đưa ra khuyến cáo là ghép TBG đồng loài là một sự lựa chọn tốt cho các bệnh nhân LXM cấp dòng tủy ở thời điểm CR2 [144].

Qua so sánh với các nghiên cứu trong nước và trên thế giới, mặc dù có sự khác biệt ở một số kết quả nghiên cứu, nhưng nhìn chung kết quả của nghiên cứu và các nghiên cứu khác đều có chung một nhận định: ghép TBG tạo máu đồng loài là phương pháp điều trị có hiệu quả rõ rệt so với các phương pháp điều trị khác trong điều trị LXM cấp dòng tủy. Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu còn ít và thời gian theo dõi ngắn nên chưa thể chia thành các nhóm tiên lượng cũng như thời điểm ghép để thấy được sự khác biệt về kết quả ghép ở mỗi nhóm, cần được tiếp tục nghiên cứu thêm.

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

4.2.4.1. Đặc điểm lâm sàng:

- Trong bệnh LXM cấp, các triệu chứng lâm sàng biểu hiện hậu quả những rối loạn sinh sản và biệt hóa của tế bào sinh máu. Kết quả của nghiên cứu không thấy đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân (thiếu máu, sốt, xuất huyết,

gan-lách-hạch...) có mối liên quan hoặc ảnh hưởng đến kết quả ghép ghép của bệnh nhân, một phần có thể do biểu hiện lâm sàng không đa dạng.

4.2.4.2. Đặc điểm xét nghiệm:

a. Tình trạng bệnh trước ghép và kết quả ghép

Theo bảng 3.38 và 3.39, biểu đồ 3.10 và 3.11 cho thấy, những bệnh nhân được ghép ở thời điểm lui bệnh hoàn toàn lần thứ nhất (CR1) có kết quả tốt hơn những bệnh nhân được ghép ở thời điểm lui bệnh hoàn toàn lần thứ hai (CR2) về tỷ lệ tái phát, tỷ lệ tử vong, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh. Sự khác biệt ở 2 thời điểm ghép có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) với thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh. Chiến lược điều trị cho những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy tái phát và đạt lui bệnh hoàn toàn lần thứ hai (CR2) là tiến hành ghép TBG tạo máu đồng loài, đây được coi như phương pháp điều trị có thể giúp bệnh nhân khỏi bệnh. Tuy nhiên, về lâu dài thì kết quả ghép cho bệnh nhân ở thời điểm này rất kém: tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm chỉ khoảng 10% [145]. Theo một nghiên cứu của Gassas A và cộng sự trên 70 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG cho thấy tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép tương ứng ở 2 nhóm được ghép tại thời điểm CR1 và CR2 tương ứng là 38% và 11% (với $p = 0,01$); thời gian sống toàn bộ 3 năm ở những bệnh nhân được ghép tại thời điểm CR1 tốt hơn những bệnh nhân được ghép tại thời điểm CR2 (74% so với 51%, $p = 0,05$) [146]. Mặc dù số lượng bệnh nhân của nghiên cứu chưa nhiều nhưng kết quả ghép cũng cho thấy tương tự như các tác giả khác trên thế giới về tỷ lệ tử vong, thời gian sống thêm ở 2 nhóm bệnh nhân được ghép tại thời điểm CR1 và CR2. Như vậy, thời điểm ghép có ảnh hưởng đến lớn đến kết quả sau ghép ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy. Nếu bệnh nhân được ghép tại thời điểm CR1 sẽ cho kết quả tốt hơn khi được ghép tại thời điểm CR2.

b. Yếu tố tiên lượng và kết quả ghép

Theo bảng 3.40 và 3.41, biểu đồ 3.12 và 3.13 cho thấy không có sự khác biệt về tái phát, tử vong, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm

không bệnh ở 3 nhóm ghép có yếu tố tiên lượng tốt, trung bình và xấu. Tác giả Jan J.C cho rằng, tỷ lệ tái phát ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài theo nhóm tiên lượng tốt, trung bình và xấu tương ứng là 15-20%, 20-25% và 30-50% [147]. Theo tác giả Richard M. S, nghiên cứu trên những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài có kết quả thời gian sống toàn bộ 4 năm theo nhóm tiên lượng tốt, trung bình và xấu tương ứng là 60-65%, 35-50 và 20% [148]. Kết quả nghiên cứu có thời gian sống thêm toàn bộ tương ứng là 80,0%, 71,4% và 66,7%. Sự khác biệt này là do cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ, chưa đại diện cho 3 nhóm yếu tố tiên lượng của nghiên cứu.

c. Nguồn TBG và kết quả ghép

Theo bảng 3.42, nghiên cứu của chúng có 7 bệnh nhân tái phát đều được ghép từ TBG máu ngoại vi. Mặc dù không có trường hợp tái phát nào được ghép từ máu dây rốn, nhưng cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi về ghép từ máu dây rốn còn rất thấp (4 trường hợp) nên không thể kết luận có sự khác biệt về tái phát khi ghép từ các nguồn TBG khác nhau. Theo bảng 3.43, tử vong sau ghép gặp cả ở những bệnh nhân được ghép từ TBG máu ngoại vi và máu dây rốn. Với những bệnh nhân được ghép từ TBG máu ngoại vi thì nguyên nhân tử vong chủ yếu là do tái phát (7/8 bệnh nhân), bệnh nhân còn lại tử vong do biến chứng GVHD mạn ở phổi. Trong 2 trường hợp ghép từ máu dây rốn tử vong có 1 trường hợp không mọc mảnh ghép gây xuất huyết não, 1 bệnh nhân có biến chứng CMV phổi gây suy hô hấp. Theo biểu đồ biểu đồ 3.14 và 3.15, không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh giữa 2 nhóm bệnh nhân được ghép TBG từ máu ngoại vi của anh chị em ruột và máu dây rốn. Theo Karen K. Ballen và cộng sự, khi đánh giá kết quả ghép TBG tạo máu đồng loài từ máu dây rốn cho 1.210 bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính (giai đoạn 2006-2011) ở khu vực Bắc Mỹ cho thấy, thời gian

sống thêm toàn bộ 2 năm là 34%. Nghiên cứu cũng cho thấy kết quả không có sự khác biệt nhiều so với những bệnh nhân được ghép từ nguồn TBG khác, và các nghiên cứu ngẫu nhiên để so sánh các nguồn ghép vẫn đang được tiến hành. Những kết quả này cho thấy ghép TBG tạo máu bằng nguồn máu dây rốn là khả thi và có thể trong tương lai sẽ đạt được kết quả tương tự với ghép từ nguồn TBG của anh chị em phù hợp HLA. Đây là một lĩnh vực phát triển cần được đánh giá cẩn thận với nhiều nghiên cứu so sánh hơn, có thể đạt được bằng các hợp tác đa trung tâm [149]. Nghiên cứu của chúng có 4 trường hợp không có người hiến là anh chị em phù hợp HLA đã tìm được đơn vị máu dây rốn (Ngân hàng máu dây rốn cộng đồng của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương) để thực hiện ghép, bước đầu chúng tôi đã có 2/4 bệnh nhân thành công nhờ bằng nguồn TBG này. Và nguồn TBG từ máu dây rốn đang được áp dụng rộng rãi để ghép cho các bệnh khác, như: thalassemia, suy tủy xương, rối loạn sinh tủy...

d. Kết quả ghép và sự phù hợp HLA

Theo bảng 3.44 và 3.45, tỷ lệ tái phát và tỷ lệ tử vong trong nhóm nghiên cứu không liên quan đến mức độ phù hợp HLA giữa bệnh nhân và người hiến TBG; theo biểu đồ 3.16 và 3.17, thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không bệnh theo dõi 3 năm ở nhóm bệnh nhân ghép phù hợp hoàn toàn HLA và nhóm còn lại có sự khác biệt, nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Sự không phù hợp của HLA giữa bệnh nhân và người hiến là yếu tố đầu tiên được xác định để dự báo tỷ lệ tử vong đối với bệnh nhân được ghép TBG. Khám phá này đã dẫn tới việc cần phải sử dụng người hiến là anh chị em ruột phù hợp HLA hơn là người hiến không phù hợp của HLA. Sau nhiều năm nghiên cứu các nhà khoa học đã cho thấy, việc ghép TBG từ người hiến không cùng huyết thống phức tạp hơn so với ghép TBG từ người hiến cùng huyết hống. Do đó, việc sử dụng người hiến không cùng huyết thống được

hạn chế đối với bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh gia tăng. Với 1 alen HLA không phù hợp (HLA-A, -B, -C, hoặc -DRB1) thì nguy cơ tử vong tăng lên 20% ở bệnh nhân được ghép TBG khi so sánh với những bệnh nhân được ghép TBG phù hợp hoàn toàn HLA từ người hiến là anh chị em ruột. Trong khi đó, thời gian sống thêm giảm khoảng 10% cho mỗi vị trí alen không phù hợp của người hiến [150]. Trong một phân tích của Trung tâm nghiên cứu ghép tủy và máu quốc tế (CIBMTR) ở những bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính cho thấy những trường hợp được ghép từ người hiến không phù hợp hoàn toàn HLA tăng nguy cơ GVHD và tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị [151].

đ. Kết quả ghép và bất đồng giới

Theo bảng 3.46 và 3.47, cả 8 bệnh nhân ghép bất đồng giới giữa người hiến và bệnh nhân đều không xuất hiện tái phát, có 7 bệnh nhân tái phát sau ghép đều được ghép từ người hiến TBG cùng giới. Trong khi đó, tử vong sau ghép xuất hiện ở cả 2 nhóm bất đồng và cùng giới, nhưng tỷ lệ ở nhóm bệnh nhân cùng giới cao hơn; theo biểu đồ 3.18 và 3.19, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh theo dõi 3 năm ở 2 nhóm bệnh nhân có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Theo tác giả Claudio Anasetti, khi phân tích 4.000 bệnh nhân ghép TBG tạo máu đồng loài từ anh chị em ruột ở Seattle cho thấy rằng giới tính có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm khi người hiến là chị em gái ghép cho bệnh nhân nam giới. Trong những trường hợp này, nguy cơ tái phát giảm, nhưng nguy cơ tử vong liên quan đến ghép tăng do biến chứng như GVHD. Ghép TBG ở những bệnh nhân là nữ, giới tính của người cho anh chị em không có ảnh hưởng đáng kể đến kết quả ghép [150]. Khi người hiến TBG là nữ giới, các kháng nguyên hòa hợp mô thứ yếu không tương xứng xuất hiện trên nhiễm sắc thể Y (H-Y) của bệnh nhân là nam giới góp phần làm tạo ra hiệu ứng chống LXM và kết quả là làm giảm tỷ lệ tái phát, đặc biệt ở những

bệnh nhân có nguy cơ cao [144]. Tác giả Piyanuch Kongtim và cộng sự đã so sánh kết quả của nhóm bệnh nhân nam mắc bệnh LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu từ người hiến là nữ giới với nhóm bệnh nhân được ghép có kết hợp giới tính khác. Kết quả cho thấy, tỷ lệ tái phát sau 1 năm ở nhóm bệnh nhân nam được ghép TBG từ người hiến là nữ giới thấp hơn đáng kể so với nhóm còn lại (34,1% so với 41,3%, $P=0,044$), trong khi tỷ lệ tử vong không do tái phát cao hơn (23,2% so với 15,7%, $P=0,004$). Mặc dù thời gian sống thêm được cải thiện không có ý nghĩa, nhưng việc ghép TBG từ người hiến là nữ cho bệnh nhân nam có liên quan đến tỷ lệ tái phát thấp hơn [152].

e. Kết quả ghép và GVHD

Theo bảng 3.48 và 3.49, tái phát chủ yếu gặp ở nhóm bệnh nhân không có GVHD; mặt khác, tử vong có nguyên nhân chủ yếu là tái phát nên tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân không có GVHD cũng cao hơn so với nhóm bệnh nhân có GVHD. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh, những bệnh nhân có biểu hiện GVHD sau ghép mức độ nhẹ hoặc trung bình sẽ giảm nguy cơ tái phát bệnh, còn với những bệnh nhân có GVHD mức độ nặng thì mặc dù có hiệu ứng ghép chống LXM nhưng tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép cao [153]. Theo nghiên cứu của Horowitz trên 2.254 bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính (LXM cấp dòng tủy, LXM cấp dòng lympho, lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt) được ghép TBG tạo máu đồng loài, ở nhóm bệnh nhân có GVHD mạn hoặc đồng thời có cả GVHD cấp và mạn thì tỷ lệ tái phát thấp hơn so với nhóm không có GVHD [154]. Nghiên cứu gặp 9 bệnh nhân có GVHD sau ghép, trong đó 5 bệnh nhân GVHD cấp và mạn, 4 bệnh nhân GVHD mạn, mức độ biểu hiện của GVHD cấp là I-II, của GVHD mạn gặp cả giới hạn và tiến triển, trong đó có 1 bệnh nhân GVHD mạn tiến triển ở phổi biểu hiện ở phổi gây suy hô hấp và tử vong ở tháng 24 sau ghép.

Theo biểu đồ 3.20 và 3.21, theo dõi trong trong thời gian trung bình 3 năm cho thấy thời gian sống thêm của nhóm có GVHD dài hơn so với nhóm không có GVHD, nhưng không có ý nghĩa thống kê. Theo các nghiên cứu về ghép cho thấy, giai đoạn 100 ngày đầu tiên sau ghép khả năng sống sót của bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi mức độ nặng của GVHD cấp, tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép không có sự khác biệt giữa GVHD cấp mức độ I và II, nhưng nguy cơ tử vong liên quan đến ghép tăng lên ở bệnh nhân GVHD cấp mức độ III và IV. Giai đoạn từ 100 ngày sau ghép đến 3 năm sau ghép, với những bệnh nhân sống được đến ngày 100 thì mức độ nặng của GVHD cấp trước đó có ảnh hưởng lớn đến khả năng sống: khả năng sống giảm theo sự tăng mức độ nặng của GVHD cấp. Sau ghép 3 năm, biến chứng GVHD cấp trước đó vẫn có ảnh hưởng xấu đến kết quả ghép [155]. Theo phân tích của hiệp hội ghép tủy và máu châu Âu, cả GVHD mạn và cấp đều có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tái phát bệnh, nhưng thời gian sống toàn bộ chỉ được cải thiện ở những bệnh nhân GVHD cấp mức độ 1 và GVHD mạn mức độ giới hạn. Còn bệnh nhân GVHD cấp mức độ 2 hay GVHD mạn tiến triển có thời gian sống thêm tương tự nhóm không có GVHD; còn nhóm bệnh nhân GVHD cấp mức độ 3, 4 có thời gian sống kém hơn nhóm không có GVHD và đặc biệt kém ở nhóm có cả GVHD cấp mức độ 3, 4 và GVHD mạn tiến triển [156].

Theo Shabnam S và cộng sự, trong một nghiên cứu dọc ở 587 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được ghép TBG tạo máu đồng loài giai đoạn 1991-2011 cho thấy có mối liên quan đáng kể giữa GVHD với tỷ lệ tái phát, tử vong và thời gian sống thêm toàn bộ. Nhóm bệnh nhân GVHD mạn có tỷ lệ tái phát thấp hơn và tỷ lệ sống sót cao hơn nhóm còn lại. Với nhóm bệnh nhân có GVHD cấp và mạn thì tỷ lệ tử vong thấp hơn so với nhóm không có GVHD [157].

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

KẾT LUẬN

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

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

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

- Xét nghiệm:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KIẾN NGHỊ

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

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

1. Võ Thị Thanh Bình, **Nguyễn Hữu Chiến**, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí (2013). Nhận xét kết quả ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài từ máu ngoại vi cho 21 trường hợp bệnh máu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW từ 5/2008 - 3/2013. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 405, 70-75;
2. Nguyễn Thị Nhung, Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Khanh, Nguyễn Vũ Bảo Anh, **Nguyễn Hữu Chiến**, Hoàng Thị Thanh Nga, Bùi Thị Mai An, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí (2015). Báo cáo ca lâm sàng: chậm hồi phục dòng hồng cầu sau ghép bất đồng nhóm máu hệ ABO. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 429, 102-107;
3. Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Thị Nhung, Nguyễn Bá Khanh, Nguyễn Thị Thảo, Tống Thị Hương, Nguyễn Lan Phương, **Nguyễn Hữu Chiến**, Nguyễn Vũ Bảo Anh, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí (2015). Hiệu quả ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài điều trị một số bệnh máu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW từ 5/2008-12/2014. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 429, 136-142;
4. Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Thị Nhung, **Nguyễn Hữu Chiến**, Nguyễn Bá Khanh, Nguyễn Vũ Bảo Anh, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí (2015). Biến chứng ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại Viện Huyết học - Truyền máu TW từ 5/2008-12/2014. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 429, 143-150;
5. **Nguyễn Hữu Chiến**, Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Khanh, Nguyễn Thị Nhung, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí (2016). Hiệu quả ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài trong điều trị một số bệnh máu ác tính tại Viện Huyết học - Truyền máu TW giai đoạn 2012-2015. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 446, 556-566.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Thomas J. Kipps et al (2010). Acute Myelogenous Leukemia. *Williams Hematology*, 8e, 89.
2. Đoàn Văn Chính, Nguyễn Hữu Chiến, Bạch Quốc Khánh (2016). Nghiên cứu mô hình và xu hướng thay đổi của các bệnh lý huyết học tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2010-2014. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 446, 807-817.
3. Nguyễn Anh Trí (2010). Tiền lơ xê mi và lơ xê mi cấp. *Nhà xuất bản y học*, 141-235.
4. Nguyễn Hà Thanh (2015). Bệnh Lơ xê mi cấp. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học*; 6-12.
5. Elihu H. Estey (2013). Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, 88:318-327.
6. Maria R. Baer et al (2009). Acute Myeloid Leukemia in Adults. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th Edition, 79, 1844-1888.
7. Margaret R. O'Donnell, Martin S. Tallman, Camille N. Abboud et al (2014). Acute Myeloid Leukemia. *NCCN Guidelines Version 2.2014*.
8. Margaret R. O'Donnell, Martin S. Tallman, Camille N. Abboud et al (2016). Acute Myeloid Leukemia. *NCCN Guidelines Version 2.2016*.
9. Nguyễn Hữu Chiến (2015). Ghép tế bào gốc tạo máu trong điều trị Lơ xê mi cấp dòng tủy. *Tạp chí y học Việt Nam*, 429, 14-20.
10. John M. Goldman (2010). Allogenic stem cell transplantation: The Last Century. *Allogeneic Stem Cell Transplantation*, second edition, 1, 1-10.
11. Jane A. et al (2016). Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a global overview comparing Asia, the European Union, and the United State. *Biol blood marrow transplant*, 22, 23-26.
12. Jennifer Treleaven et al (2009). Chronic myeloid leukemia. *Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice*, 4, 280-28.

13. Frédéric Baron, Eric Beohou, Myriam Labopin et al (2017). Allogeneic bone marrow transplantation (BMT) without ATG versus allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) with ATG in AML patients given grafts from HLA-identical siblings: a retrospective study by the ALWP of the EBMT. *Oral 4: Stem cell source*.
14. Jennifer Treleaven, A. John Barret (2009). Childhood leukemias. *Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice*, 6, 55-70.
15. Jennifer Treleaven, A. John Barret (2009). Cord blood banks and umbilical cord blood transplantation in children and adults. *Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice*, 22, 228-38.
16. Jurjen Versluis, Myriam Labopin, Annalisa Ruggeri et al (2017). Alternative donors for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in poor-risk AML in CR1. *Blood advances*, 1(7), 477-485.
17. Childs R.W. et al (2013). Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: The Bethesda Hand book of Clinical Hematology. *Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer business*; third edition, Ch.18, pp.
18. Jennifer Treleaven, A. John Barret (2009). Myeloablative conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation. *Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice*, 27, 280-285.
19. Scott R. Solomon, Melhem Solh, Lawrence E. Morris et al (2016). Myeloablative Conditioning with PBSC Grafts for T Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Posttransplant Cyclophosphamide. *Advances in Hematology*, Article ID 9736564, 7 pages.
20. Deeg, E.C.a.H. (1992). Conditioning for allogeneic marrow transplantation in patients with lymphohematopoietic malignancies without the use of total body irradiation. *Blood*, 80, 1648-1658.
21. Nagler A, Rocha V, Labopin M, et al (2013). Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission:

- comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen--a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 31, 3549-56.
22. Je-Hwan Lee, Young-Don Joo, Hawk Kim, et al (2012). Randomized Trial of Myeloablative Conditioning Regimens: Busulfan Plus Cyclophosphamide Versus Busulfan Plus Fludarabine. *J Clin Oncol*, 31(6):701-9.
 23. Borje S. Andersson et al (2002). Conditioning Therapy With Intravenous Busulfan and Cyclophosphamide (IV BuCy2) for Hematologic Malignancies Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Phase II Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 8,145-54.
 24. Zhao X.F, Mao X.Y, Wan D.M et al (2014). Modified Busulfan and Cyclophosphamide Conditioning Regimen for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Patients With Hematologic Malignancies. *Transplantation proceedings*, 46(5), 1531-1535.
 25. De Lima M, Couriel D, Thall PF et al (2004). Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood*, 104(3), 857-64.
 26. Boglarka Gyurkocza and Brenda M. Sandmaier (2014). Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*, 124(3): 344-353.
 27. Munchel A. et al (2011). Nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Pediatric rep*, 3 (2), 43-7.

28. Rowe J. M (2009). Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 396-405.
29. Cornelissen J. et al (2007). Result of a HOVON/SAKK donor versus no donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*, 109, 3658-66.
30. Imahashi N. et al (2013). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk AML in first CR. *Bone marrow transplantation*, 48, 56-62.
31. Griffin P. Rodgers et al (2013). Acute Myeloid leukemia (Fang Yin and Vera Malkovska). *The Bethesda Hand Book of clinical Hematology. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer business; Third edition*, 11, 398-28.
32. Keating MJ, Kantarjian H, Smith TL, et al (1989). Response to salvage therapy and survival after relapse in acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*, 7(8), 1071-1080.
33. Weltermann A, Fonatsch C, Haas OA, et al (2004). Impact of cytogenetics on the prognosis of adults with de novo AML in first relapse. *Leukemia*, 18(2), 293-02.
34. Jan J. Cornelissen and Didier Blaise (2016). Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*, 127(1), 62-70.
35. Michel Duval, John P. Klein, Wensheng He et al (2010). Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Acute Leukemia in Relapse or Primary Induction Failure. *Journal of Clinical Oncology*, 10, 3730-3738.
36. Felicitas Thol, Richard F. Schlenk, Michael Heuser et al (2015). How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*, 126(3):319-327

37. Kottaridis P. D et al (2001). The presence of a FLT3 mutation in AML adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the MRC AML 10 and 12 trials. *Blood*, 96:825a.
38. Feffrey Szer (2012). The prevalent predicament of relapse acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 43-8.
39. Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, et al (2010). Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse. *Haematologica*, 95,1857-64.
40. Burnett AK, Goldstone A, Hills RK, et al (2013). Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. *J Clin Oncol*, 31, 1293-301.
41. Forman SJ, Rowe JM (2013). The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood*, 121, 1077-82.
42. Foran JM, Pavletic SZ, Logan BR, et al (2013). Unrelated donor allogeneic transplantation after failure of autologous transplantation for acute myelogenous leukemia: a study from the center for international blood and marrow transplantation research. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 1102-8.
43. Armand Keating, Gisela DaSilva, Waleska S. Pérez et al (2013). Autologous blood cell transplantation versus HLA-identical sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a registry study from the Center for International Blood and Marrow Transplantation Research. *Haematologica*, 98(2), 185-192.
44. Tống Thị Hương, Bạch Quốc Khánh, Võ Thị Thanh Bình (2014). Nghiên cứu biến chứng của ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài trong điều trị một số bệnh máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 423, 289-294.
45. Ulla Frödin (2013). Health-related quality of life during and after stem cell transplantation. *Linköping Studies in Health Sciences*, Thesis No. 125, ISBN 978-91-7519-670-1.

46. Hale G. A., Rochester R. J., Heslop H. E. et al (2003). Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Children: Clinical Characteristics and Outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 9, 698-705.
47. Sencer SF, Haake RJ, Weidorf DJ, et al (1993). Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. Risk factors complications. *Transplantation*, 56, 875-86.
48. David C Gammon et al (2008). A successful veno-occlusive disease (VOD) prophylaxis strategy for patients undergoing stem cell transplantation. *Cancer Therapy*, 6, 729-732.
49. London New Drugs Group (2013). Defibrotide for the prophylaxis or treatment of hepatic veno-occlusive disease in adults or children undergoing haematopoietic stem-cell transplantation. April 2012 and updated September 2013.
50. Zeynep Arzu Yegin et al (2013). Iron Overload and Hematopoetic Stem Cell Transplantation. *Innovations in Stem Cell Transplantation*, 14, 305-329.
51. Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, et al. (2011). The incidence of venoocclusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17(11), 1713-20.
52. Đặng Quốc Nhi, Huỳnh Đức Vĩnh Phú, Huỳnh Văn Mẫn (2013). Đánh giá tình trạng nhiễm trùng trên bệnh nhân ghép tế bào gốc năm 2012-2013. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 405, 131-137.
53. George B., Mathews V., Srivastava V. et al (2004). Infections among allogeneic bone marrow transplant recipients in India. *Bone Marrow Transplantation*, 33, 311-315.

54. Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Thị Nhung, Nguyễn Hữu Chiên (2015). Biện chứng ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2008-2014. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 429, 143-150.
55. Barret AJ, Battiwalla M. (2010). Relapse after allogenic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*, 3(4), 429-41.
56. Pasquini M.C et al (2009). Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: part I-CIBMTR summary slides. *CIBMTR newsletter (serial online)*, 15(1), 7-11.
57. Nguyễn Anh Trí, Võ Thị Thanh Bình, Bạch Quốc Khánh, Trần Ngọc Quế (2014). Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc tạo máu từ người hiến tặng điều trị một số bệnh cơ quan tạo máu. *ĐTĐL.2011G/54*.
58. Barrett A.J (2007). Understanding and harnessing the graft versus leukemia effect. *British Journal Hematol*, 142(6), 877-88.
59. Ruiz-Arguelles GJ, Ruiz-Arguelles A, Garces-Eisele J. (2007). Donor cell leukemia: a critical review. *Leuk lymphoma*, 48(1), 25-38.
60. Mutara M et al (2008). Donor cell leukemia after allogenic peripheral blood stem cell transplantation: a case report and literature review. *Int J Hematol*, 88(1),111-5.
61. Min Ho Jung, Kyoung Soon Cho, Jae Wook Lee et al (2009). Endocrine Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation during Childhood and Adolescence. *J Korean Med Sci*, 24(6): 1071-1077.
62. Friedman DL, Alicia Rovo, Wendy Leisenring et al (2008). Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late effect Working Party. *Blood*, 111, 939-944.
63. Principles of Hematopoietic Cell Transplantation. *Williams Hematology*, 8th edition, Chapter 21.
64. Frederick R. Appelbaum et al (2009), Thomas' Hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation, 4th, 8, 1201-1218.

65. Complete blood count: with differential, blood. Mayo medical laboratories, Mayo Clinic.
66. Phạm Quang Vinh (2012). Phân loại và điều trị thiếu máu. *Bệnh học nội khoa*, 2, 389-397.
67. Corey Cutler (2009). Acute Graft-vs-Host Disease. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation. A Handbook for Clinicians Bethesda*, 24, 331-43.
68. Iskra Pusic (2009). Chronic Graft-vs-Host Disease. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Handbook for Clinicians Bethesda*, Chapter 24, p331-343.
69. Srinivasan N Kellathur (2011). Regulatory frameworks: HSCT and other cell and tissue therapies. *Hematology*, 372-397.
70. Nguyễn Hạnh Thu, Huỳnh Đức Vĩnh Phú, Hoàng Nguyên Khanh (2014). *Đánh giá hiệu quả ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài từ máu ngoại vi giữ đông lạnh -196°C trên bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy*. Tạp chí Y học Việt Nam, 423, 566-570.
71. Khoan Vu, Shivaprasad Manjappa, John F. DiPersio et al (2015). Hematologic Recovery after Pretransplant Chemotherapy Does Not Influence Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 1425-1430.
72. Jennifer Treleaven, A. John Barret (2009). Essential biology of stem cell transplantation. *Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice*, 22, 9-21.
73. Gratwohl A, Herman J, Goldman J, et al. (1998). Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet*, 352, 1087-92.
74. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, et al (2005). Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*, 23(9), 1969-78.

75. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR et al (1992). Allogeneic marrow transplantation during untreated first relapse of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 10, 1723-9.
76. Jeffrey Szer (2012). The prevalent predicament of relapsed acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 43-8.
77. Jennifer Treleaven and A. John Barrett. (2009). Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Acute myeloid leukemia. *Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice*, 3, 25-34.
78. 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, 6714-6720.
79. Childs R. (2005). Protocol title: Non-myeloablative Allogeneic Peripheral Blood Mobilized hematopoietic Precursor Cell Transplantation for Benign Hematological Disorders and solid Tumors. American Society of Hematology Education Program Book. *Hematology*, 372-97.
80. Petersdorf, E.W. (2009). HLA. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Handbook for Clinicians*, 6, 61-7.
81. Kanda J. (2013). Effect of HLA mismatch on acute graft versus host disease. *International Journal of Hematology*, 98(3): 300-308.
82. Nguyễn Tấn Bình, Huỳnh Nghĩa, Trần Quốc Tuấn (2013). Tình hình ghép tế bào gốc tại Bệnh viện Truyền máu - Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh: theo dõi 18 năm. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 405, 61-69.
83. Apperley J., Carreras E., Gluckman E. et al (2012). Haematopoietic stem cell transplantation. *The EBMT handbook 6th edition*, 6, 42-78.
84. Bittencourt H, Rocha V, Chevret S, et al (2002). Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*, 99, 2726-2733.

85. Marie Thérèse Rubio, Myriam Labopin, Didier Blaise et al (2015). The impact of graft-versus-host disease prophylaxis in reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplant in acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, 100(5), 683-689.
86. Nguyễn Thị Nhung (2013). Nghiên cứu kết quả ghép tế bào gốc tạo máu điều trị lơ xê mi cấp dòng tủy tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú - Đại học Y Hà Nội.
87. Pollyea D A, Artz A S, Stock W. et al (2007). Outcomes of patients with AML and MDS who relapse or progress after reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 40, 1027-1032.
88. Manish Sharma, Farhad Ravandi, Ulas Darda Bayraktar et al (2011). Treatment of FLT3-ITD-Positive Acute Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation with Sorafenib. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17, 1855-1877.
89. Michelle C. Janelins, Mohamed Tejani, Charles Kamen et al (2013). Current Pharmacotherapy for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients. *Expert Opin Pharmacother*, 14(6):757-766.
90. Rajesh V. Lalla, Stephen T. Sonis, Douglas E. Peterson (2008). Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. *Dent Clin North Am*, 52(1): 61-viii.
91. Barbara A. (2007). Clinical and Economic Consequences of Mucositis Induced by Chemotherapy and/or Radiation Therapy. *The Journal of supportive*, 5, 13-21.
92. Corey Cutler (2005). Mucositis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cohort Study of Methotrexate- and Non-Methotrexate-Containing Graft-versus-Host Disease Prophylaxis Regimens. *Biol of Blood and Marrow transplantation*, 5, 11, 383-8.

93. Stefano Botti, Valentina De Cecco, Letizia Galgano et al (2014). Oral Mucositis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *DCTH*, 4, 205-223
94. Hande H Tuncer, Naveed Rana, Cannon Milani et al (2012). Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol*, 18(16): 1851-1860.
95. William J. Hogan, Michael Maris, Barry Storer et al (2004). Hepatic injury after nonmyeloablative conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of 193 patients. *Blood*, 103, 78-84;
96. Mohty M, Malard F, Abecassis M et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*, 50(6): 781-789.
97. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C et al., (2000). Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the soeiete francaise de greffe de moelle. *Journal of Clinical Oncology*, 18(3), 537-46.
98. Kedia S, Acharya PS, Mohammad F et al (2013). Infectious Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Stem Cell Res Ther*, S3:002. doi:10.4172/2157-7633.S3-002.
99. Nguyễn Tuấn Tùng, Phan Thị Phương (2015). Đặc điểm nhiễm trùng sau ghép tế bào gốc tạo máu ngoại vi tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2013-2014. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 429, 358-363.
100. Kraaij van MGJ, Verdonck LF, Rozenberg-Arska M. et al (2002). Early infections in adults undergoing matched related and matched unrelated/mismatched donor stem cell transplantation: a comparison of incidence. *Bone Marrow Transplantation*, 30, 303-9.

101. Huỳnh Đức Vĩnh Phú, Nguyễn Hạnh Thu, Huỳnh Văn Mẫn (2014). Đánh giá hiệu quả điều trị tái hoạt hóa Cytomegalovirus sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại Bệnh viện Truyền máu - Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 423, 571-577.
102. Margaret L. Green, Wendy M. Leisenring, Hu Xie et al (2013). CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood*, 122, 1316-1324.
103. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y et al (2015). Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21(11), 2008-16.
104. Gratwohl A, Brand R., Frassoni F (2005). Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplantation*, 36, 757-769.
105. Maria Tavakoli Ardakania, Ali Tafazolib, Mahshid Mehdizadeh et al (2016). A 16 Month Survey of Cyclosporine Utilization Evaluation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 15 (1), 331-339.
106. Bernard L. Marini, Sung Won Choi, Craig Alan Byersdorfer et al (2015). The Treatment of Dyslipidemia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(5), 809-820.
107. Pere Barba, José Luis Pinana, Francesc Fernández-Avilés et al (2011). Pretransplantation Liver Function Impacts on the Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Study of 455 Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17, 1653-1661.

108. Renata Cífková, Hermann Haller (2011). Cyclosporin-induced hypertension. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter*, 12 (8), 15-16.
109. Dae Hyun Kwon, Seungwon Jung, Eun-Jung Lee et al (2013). Incidence and Risk Factors for Early-Onset Hypertension after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *Korean Circulation Journal*, 43, 804-810.
110. Aazim K. Omer, Haesook T. Kim, Bhargavi Yalamarti et al (2014). Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults. *Am. J. Hematol*, 89, 698-705.
111. Nguyễn Hữu Chiến, Võ Thanh Bình, Nguyễn Bá Khanh (2016). Hiệu quả ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài điều trị một số bệnh máu ác tính tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2012-2015. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 446, 556-566.
112. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al (2001). Transplantation of bone marrow as compared with peripheral blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *The New England Journal of Medicine*, 344, 175-81.
113. Paul V. O'Donnell. (2009). Engraftment. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Handbook for Clinicians Bethesda, MD: AABB*, 163-78.
114. Khan F, Agarwal A and Agrawal S (2004). Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme. *Bone Marrow Transplantation*, 34, 1-12.
115. Choi SJ, Lee KH, Lee JH et al (2000). Prognostic value of hematopoietic chimerism in patients with acute leukemia after allogeneic bonemarrow transplantation: a prospective study. *Bone Marrow Transplant*; 26: 327-332.
116. Bader P., Niethammer D. et al (2005). How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation?. *Bone Marrow Transplantation*, 35, 107-119.

117. Antin J.H. and Raley D.Y (2013). Stem cell infusion. In: Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation. *Cambridge University Press*, Second edition, 7, 31-3.
118. Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga, Bạch Quốc Khánh (2015). Nghiên cứu sự chuyển đổi một số nhóm máu ở bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài không hòa hợp nhóm máu. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 429, 314-318.
119. Nguyễn Thị Nhung, Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Khanh (2015). Báo cáo ca lâm sàng: chậm phục hồi dòng hồng cầu sau ghép bất đồng nhóm máu hệ ABO. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 429, 102-107.
120. Garrett S. Booth, Eric E. Gehrie, Charles D. Bolan et al (2013). Clinical Guide to ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 1152-1158.
121. Yan Chen, Yajing Xu, Gan Fu et al (2014). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukemia. *Chinese Journal of Cancer Research*, 25 (4), 389-396.
122. Vanderson Rocha, Federico Garnier, Irina Ionescu et al (2005). Hematopoietic stem-cell transplantation using umbilical-cord blood cells. *Revista de Investigación Clínica*, 57(2), 314-323.
123. Srinivasan R., Hedlin H., Goodwin R. et al (2007). Reduced Incidence of Acute Graft versus Host Disease (aGVHD) and Transplant-Related Mortality (TRM) with the Addition of Short-Course Mini-Dose Methotrexate (MTX) to Cyclosporine (CSA) as GVHD Prophylaxis Following Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation (NST). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts); 110: Abstract 2990.
124. Junya Kanda, Tatsuo Ichinohe, Shigeo Fuji (2015). Impact of HLA Mismatch Direction on the Outcome of Unrelated Bone Marrow Transplantation: A Retrospective Analysis from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21, 305-311.

125. Mukta Arora, Tao Wang, Michael Hemmer (2015). Characteristics of leukemia patients receiving allogeneic HCT between 1990-2014. *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*.
126. Arora M, Burns LJ, Davies SM, et al (2003). Chronic graft-versus-host disease: a prospective cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 9, 38-45.
127. Shabnam Shokouhi, Sarah Bray, Salar Bakhtiyari et al (2015). Effects of aGVHD and cGVHD on Survival Rate in Patients with Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 9(3), 112-121.
128. Lee S.J. (2010). Have we made progress in the management of chronic graft-versus-host disease? *Best Pract Res Clin Haematol*, 23(4), 529-35.
129. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA et al (2011). Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*, 117(11):3214-9.
130. Glunkman E. (2009). History of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 44, 621-6.
131. Mary E. D. Flowers et al (2015). Long-term follow up after hematopoietic stem cell transplantation general guidelines for referring physicians. *Fred Hutchinson cancer research center/seattle cancer care alliance*, Version June 03.
132. Sophia S. B. Randolph, Theodore A. Gooley, Edus H. Warren et al (2004). Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood*, 103, 347-352).
133. Lee SE, Cho BS, Kim JH et al (2013). Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant*, 48, 587-592.

134. Satoshi Yoshihara, Toshihiko Ando, Hiroyasu Ogawa (2012). Extramedullary Relapse of Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Easily Overlooked but Significant Pattern of Relapse. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18, 1800-7
135. McIver ZA, Yin F, Hughes T. et al (2013). Second hematopoietic SCT for leukemia relapsing after myeloablative T cell-depleted transplants does not prolong survival. *Bone Marrow Transplantation*, 48, 1192-7
136. Tsirigotis P., Byrne M., Schmid C et al (2016). Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*, 51, 1431-1438.
137. Deol A, Sengsayadeth S, Ahn KW et al (2016). Does FLT3 mutation impact survival after hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia? A Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) analysis. *Cancer*, 122(19), 3005-14.
138. Nadjanara DB, Frederico LD, Rosaura S. et al (2011). Busulfan and melphalan as conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia in first complete remission. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 33(3): 179-184.
139. Roni Shouval, Myriam Labopin, Ori Bondi et al (2013). Prediction of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Mortality 100 Days After Transplantation Using a Machine Learning Algorithm: A European Group for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party Retrospective Data Mining Study. *J Clin Oncol*, 33:3144-3151.
140. Watamoto K, Kohno A, Adachi Y, Umemura K et al (2015). Contribution of non-infectious transplantation-related complications to the outcome of hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a single institute analysis. *International Journal of Hematology*, 101(1), 83-91.

141. Jing Y, Li H, Zhao Y et al (2013). Efficacy of allogeneic and autologous hematopoietic SCT in patients with AML after first complete remission. *Bone marrow transplantation*, 48(3), 383-389.
142. Majhail NS, Brunstein CG, Shanley R (2012). Reduced intensity hematopoietic cell transplantation in older patients with AML/MDS: umbilical cord blood is a feasible option for patients without HLA-matched sibling donors. *Bone marrow transplantation*, 47(4), 494-498.
143. Schlenk RF, Dohner K, Mack S et al (2010). Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian Trial AMLHD98A. *Journal of Clinical Oncology*, 28(30), 4642-8.
144. Guiller C, Diaz L, Isaurralde et al (2014). Hematopoietic stem cell transplantation (SCT) a single center 10 years experience. *Biol of Blood and Marrow Transplant*, 12(2), 99-100.
145. Stephen J. Forman and Jacob M. Rowe (2013). The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood*, 121(7), 1077-1082.
146. Gassas A, Kashif Ishaqi M, Afzal S et al (2008). A comparison of the outcomes of children with acute myelogenous leukemia in either first or second complete remission (CR1 vs CR2) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at a single transplant center. *Bone Marrow Transplantation*, 41, 941-945.
147. Jan J.C and Didier Blaise (2016). Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*, 127(1), 62-70.
148. Richard M. Stone (2013). Acute Myeloid Leukemia in First Remission: To Choose Transplantation or Not? *Journal of Clinical Oncology*, 31(10), 1262-1266.

149. Karen K. Ballen, Eliane Gluckman and Hal E. Broxmeyer (2013). Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*, 122(4), 491-498.
150. Claudio Anasetti (2008). What are the most important donor and recipient factors affecting the outcome of related and unrelated allogeneic transplantation? *Best Pract Res Clin Haematol*, 21(4): 691-697.
151. Meerim Park and Jong Jin Seo (2012). Role of HLA in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Research*, Volume 2012, Article ID 680841, 7 pages.
152. Piyanuch Kongtim, Antonio Di Stasi, Gabriela Rondon et al (2015). Can a female donor for a male recipient decrease the relapse rate for patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation? *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(4), 713-719.
153. Steven Z Pavletic, Shaji Kumar, Mohamad Mothy et al (2010). NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and treatment of relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on the Epidemiology and Natural History of relapse following allogeneic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 871-890.
154. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM et al (1990). Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*, 75(3):555-62.
155. Gratwohl A, Ronald Brand, Jane Apperley et al (2002). Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 100 (12), 3877- 3886.

156. Baron F, Labopin M, Niederwieser D et al (2012). Impact of graft-versus-host disease after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia*, 26(12),2462-2468.
157. Shabnam Shokouhi, Sarah Bray, Salar Bakhtiyari et al (2015). Effects of aGVHD and cGVHD on Survival Rate in Patients with Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 9(3),112-121.

PHỤ LỤC

CÔNG THỨC NHIỄM SẮC THỂ TỬY

KARYOTYPING ANALYSIS OF BONE MARROW SAMPLE

I. NGUYÊN LÝ

Tế bào tủy là những tế bào non có khả năng phân bào. Do đó người ta có thể sử dụng thu hoạch trực tiếp hoặc nuôi cấy trong môi trường nhân tạo mà không cần chất kích thích non hóa. Sau đó dùng chất ức chế phân bào ức chế tế bào ở kỳ giữa của quá trình phân bào lúc này nhiễm sắc thể có hình dạng điển hình nhất, thu hoạch rồi chuẩn bị tiêu bản phân tích cụm nhiễm sắc thể.

II. CHỈ ĐỊNH

Xét nghiệm này được chỉ định cho tất cả người bệnh mắc bệnh máu ác tính.

III. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không có chống chỉ định.

IV. CHUẨN BỊ

1. Người thực hiện:

Kỹ thuật viên xét nghiệm di truyền đã được đào tạo làm kỹ thuật.

2. Phương tiện - Hóa chất

2.1. Phương tiện:

- Ống falcon 50 ml vô trùng;
- Chai nuôi cấy vô trùng;
- Bộ dụng cụ đếm bạch cầu;
- Lam kính;
- Giá để lam;
- Ống falcon 15 ml;
- Ống nghiệm thủy tinh;
- Pipet Pasteur;

- Ống eppendorf;
- Ống chứa chất chống đông heparin sodium 5ml.

2.2. Hóa chất:

- Môi trường nuôi cấy tế bào (RPMI 1640 có L-glutamin, HEPES);
- Huyết thanh bào thai bê (FBS);
- Dung dịch ức chế phân bào (Colcemide 0,01 % (10 μ g/ml));
- Dung dịch nhược trương (KCL 0,075M (pH=7,4));
- Dung dịch đếm bạch cầu;
- Methanol tuyệt đối;
- Acid acetic;
- Kháng sinh (Streptomycin 10mg/ml + Penecilin 10,000UI/ml).

3. Bệnh phẩm

2ml tủy được chứa trong ống có chất chống đông heparin sodium.

V. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

1.1. Nuôi cấy

1.1. Chuẩn bị môi trường nuôi cấy:

Cho 45ml môi trường nuôi cấy vào ống falcol 50ml, cho thêm 5ml huyết thanh bào thai bê và 500 μ l kháng sinh, sau đó trộn đều.

1.2. Đếm số lượng tế bào:

- Ly tâm 1.000 vòng/phút trong 8 phút lấy lớp buffy coat cho vào 3ml môi trường trộn đều và đếm số lượng tế bào tủy trong hỗn dịch.

- Tính toán số lượng tế bào cho vào mỗi chai nuôi cấy sao cho số lượng tế bào đạt từ 1- 4x10⁶ tế bào/ml môi trường nuôi cấy.

1.3. Chuẩn bị chai nuôi cấy

- Mỗi chai nuôi cấy ghi thông tin người bệnh, ngày cấy, ngày thu hoạch.
- Trong mỗi chai nuôi cấy cho 10ml môi trường nuôi cấy.

1.4. Nuôi cấy tế bào

Nhỏ lượng tế bào như tính toán vào chai nuôi cấy đã chuẩn bị. Lắc nhẹ cho mẫu tan vào môi trường, nới lỏng nắp, đặt nằm trong tủ ấm 37°C, 5% CO₂ /24 giờ.

2. Thu hoạch

2.1. Nhỏ colcemide: Sau 24 giờ cho vào mỗi chai nuôi cấy 50 μ l dung dịch colcemide 0.01⁰/₀₀ (10 μ g/ml), đặt lại trong tủ ấm trong 15 phút.

2.2. Chuẩn bị hóa chất, dụng cụ:

- Bật tủ ấm 37°C, làm ấm dung dịch KCL 0,075M (Số lượng đủ 8ml/mẫu)
- Chuẩn bị dung dịch carnoy theo tỷ lệ: 3 methanol : 1 acid acetic
- Chuẩn bị ống falcon 15ml, ống nghiệm thủy tinh, pipet thủy tinh theo số lượng ống cấy.

2.3. Chuyển toàn bộ huyền dịch ở chai nuôi cấy vào ống falcon 15ml, ly tâm ở máy ly tâm ngang 1.000 vòng/phút trong 8 phút.

2.4. Sau khi ly tâm hút bỏ phần dịch nổi ở trên, để lại cặn tế bào (chỉ hút đến cách mặt trên cặn tế bào khoảng 5 mm).

2.5. Cho thêm 8ml dung dịch nhược trương đã để ấm 37°C vào ống ly tâm, trộn nhẹ một vài lần rồi ủ ở bể ấm 37°C trong 18 phút.

2.6. Sau khi ủ 18 phút cho thêm vào mỗi ống 0.5-1 ml dung dịch carnoy, trộn nhẹ để 5-10 phút.

2.7. Lấy ống ra ly tâm lấy cặn, hút bỏ dịch nổi phía trên. Cho thêm vào mỗi ống 10ml dung dịch carnoy trộn đều để ở nhiệt độ phòng trong 10 phút.

2.8. Lặp lại bước 7 đến khi cặn tế bào trắng. Tái huyền dịch bằng carnoy.

3. Nhỏ tiêu bản

- Các lam kính sạch rửa sạch ngâm qua nước cất, ngâm lại vào cồn tuyệt đối, chuyển sang ngâm nước cất để lên giá lam cho khô.

- Đặt giá lam vào ngăn đá tủ lạnh khoảng 10 phút, sau đó lấy ra để nghiêng 20 - 300 trên giấy thấm.

- Nhỏ một giọt huyền dịch vừa pha lên lam kính. Chú ý khi nhỏ tiêu bản để đầu pipet cao hơn mặt lam kính từ 10-20 cm.

- Để tiêu bản khô tự nhiên trước khi nhuộm.

Lưu ý: Trong trường hợp còn huyền dịch thì lưu vào ống eppendorf để nhỏ thêm tiêu bản khi cần.

4. Nhuộm Giêmsa:

- Pha Giêmsa 10% từ Giêmsa mẹ;

- Nhuộm tiêu bản 5-10phút;

- Rửa dưới vòi nước;

- Sấy khô trong tủ sấy 60°C.

VI. NHẬN ĐỊNH KẾT QUẢ

1. Tiêu bản sau khi nhuộm Giêmsa và băng G, số lượng và cấu trúc của các cặp nhiễm sắc thể sẽ được khảo sát trên kính hiển vi ở độ phóng đại 1.000 lần và được phân tích bằng phần mềm chuyên dụng.

2. Một số quy tắc trong khi phân tích:

- Thừa nhiễm sắc thể: có từ 2 cụm kỳ giữa trở lên thừa cùng 1 nhiễm sắc thể.

- Thiếu nhiễm sắc thể: có từ 3 cụm kỳ giữa trở lên thiếu cùng 1 nhiễm sắc thể.

- Bất thường cấu trúc: có từ 2 cụm trở lên mang cùng 1 bất thường.

VII. NHỮNG SAI SÓT VÀ XỬ TRÍ

Vấn đề	Nguyên nhân	Xử trí
	Nồng độ chất chống đông không đúng.	Kiểm tra lại nồng độ chất chống đông.
	Lấy sai chất chống đông, cho mẫu vào dung dịch chống đông: lithium heparin, EDTA, phenol-heparin, natricitrat...	Yêu cầu lấy lại mẫu nếu có thể. Nếu không thể lấy lại mẫu có thể rửa lại tế bào bằng môi trường nuôi cấy trước khi nuôi cấy.

Không có cụm kỳ giữa (cụm mitose), ít cụm.	Chuyển mẫu và bảo quản mẫu	Kiểm tra một số vấn đề: thời gian từ khi lấy mẫu tới khi nhận mẫu, nhiệt độ, áp suất, pH môi trường dùng lưu mẫu khi vận chuyển mẫu.
	Nhiệt độ , CO2 trong tủ nuôi cấy không đúng, quá cao hoặc quá thấp.	Kiểm tra lại nhiệt độ, CO2 trong tủ ấm, nếu không đảm bảo phải mời kỹ sư điều chỉnh lại.
	Môi trường nuôi cấy không đầy đủ (L-glutamin không còn hoạt tính, giảm hoạt tính)	Thêm L-glutamin mới.
	Huyết thanh không phù hợp (huyết thanh không hỗ trợ được cho sự phát triển của tế bào (huyết thanh mất hoạt tính) hoặc gây độc cho tế bào)	Sử dụng lô huyết thanh khác, hoặc ống huyết thanh mới (các ống huyết thanh được tách ra từ chai to), loại huyết thanh khác (huyết thanh bào thai bê, huyết thanh bò, huyết thanh AB người).
	Sử dụng đồ thủy tinh (pipet thủy tinh, pipet Pasteur), đồ nhựa bị lỗi(chai nuôi cấy, đĩa petri)...	Thử thay đổi sang loại pipet mới, chai nuôi cấy, đĩa petri mới.
Màng tế bào không vỡ ra được	Thời gian nhuộm trương không đủ, sai về nồng độ nhuộm trương.	Rửa lại cặn tế bào bằng dung dịch carnoy tỷ lệ 2:1.

XÁC ĐỊNH GEN BỆNH MÁU BẰNG KỸ THUẬT RT-PCR

I. NGUYÊN LÝ

Dựa trên nguyên tắc nhân bản đoạn gen bằng các cặp mồi đặc hiệu.

Chỉ định: Áp dụng cho người bệnh có nghi ngờ bị bệnh máu hoặc những người bệnh có điều trị hóa chất.

II. CHUẨN BỊ

1. Cán bộ thực hiện kỹ thuật

Bác sỹ, cử nhân, kỹ thuật viên xét nghiệm đã được đào tạo để thực hiện kỹ thuật.

2. Phương tiện

2.1. Thiết bị

- Máy ly tâm lạnh cho eppendoff
- Máy votex
- Máy PCR
- Máy điện di gel agarose
- Hệ thống soi gel bằng đèn cực tím
- Hệ thống chụp ảnh gel sau điện di

2.2 Dụng cụ

- Pipet man các loại: 1000 μ l, 200 μ l, 20 μ l.

2.3 Vật tư tiêu hao

- Ống ependoff 0,2ml.
- Đầu côn có phin lọc loại 1000 μ l, 200 μ l, 20 μ l.
- Đầu côn không có phin lọc loại 200 μ l.

III. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

- Các thành phần của phản ứng RT-PCR được lấy ra trước 5 phút để tan đông hoàn toàn.

- ARN được tách từ tủy bằng kit của Qiagen.
- Lấy các thành phần cho phản ứng theo bảng sau

Tên hóa chất	Số lượng (μl)
Reaction mix	25
Taq platilum	1
Môi xuôi	1
Môi ngược	1
Nước	19
ARN	3

- Sau khi lấy đầy đủ các thành phần như trên vào ống eppendoff 0,2 ml, trộn đều hỗn hợp trên bằng máy votex.
- Đưa ống ependoff vào máy ly tâm để spin down.
- Đặt ống eppendoff vào máy PCR.
- Chạy PCR theo chương trình đã cài sẵn trên máy PCR.
- Sau khi PCR lấy ống eppendoff ra và chuẩn bị cho phản ứng PCR.

PCR:

Lấy thành phần của phản ứng PCR ra trước 5 phút và để tan đông hoàn toàn.

Lấy các thành phần theo bảng sau:

Tên hóa chất	Số lượng (μl)
Super mix	40
Môi xuôi	1
Môi ngược	1
Nước	5
Sản phẩm RT-PCR	3

- Sau khi trộn toàn bộ các thành phần trên bằng máy votex, đem ống eppendoff ly tâm để spin down.
- Đặt ống eppendoff vào máy PCR.

- Chạy PCR theo chương trình đã cài sẵn trên máy.
- Sau khi PCR lấy ống eppendoff đem điện di bằng thạch agarrose.
- Sau khi điện di kiểm tra kết quả bằng máy soi gel.
- Chụp ảnh và phân tích kết quả.

IV. NHẬN ĐỊNH KẾT QUẢ

- Kết quả là dương tính nếu sau khi điện di sản phẩm PCR có xuất hiện băng đặc hiệu.
- Kết quả là âm tính nếu sau khi điện di sản phẩm PCR không xuất hiện băng đặc hiệu.

XÉT NGHIỆM ĐỊNH TYP HLA

BẢNG KỸ THUẬT SINH HỌC PHÂN TỬ

I. NGUYÊN LÝ

Kỹ thuật SSP dựa trên ứng dụng kỹ thuật PCR. Với việc tổng hợp nên các đoạn ADN đặc trưng từ 1 đoạn ADN khuôn bằng các cặp môi đặc hiệu. Thông qua phần mềm phân tích để xác định nhóm HLA cho từng cá thể.

Chỉ định:

- Người bệnh chờ ghép tủy xương, ghép tạng đồng loài.
- Người hiến tạng, hiến tủy xương.

II. CHUẨN BỊ

1. Cán bộ thực hiện kỹ thuật

Bác sỹ, cử nhân, kỹ thuật viên đã được đào tạo thực hiện kỹ thuật

2. Phương tiện

2.1. Thiết bị

- Máy ly tâm lạnh cho eppendoff.
- Máy PCR.
- Máy điện di gel agarrose.
- Máy votex.
- Hệ thống soi gel bằng đèn cực tím.
- Hệ thống chụp ảnh gel sau điện di.

2.2 Dụng cụ

- Pipet man các loại: 1000 μ l, 200 μ l, 20 μ l.

2.3 Vật tư tiêu hao

- Pipet nhựa dùng 1 lần.
- Ống ependoff 1,5ml.
- Đầu côn có phin lọc loại 1000 μ l, 200 μ l, 20 μ l.

- Đầu côn không có phin lọc loại 200 μ l.

III. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

1. Kiểm tra hồ sơ: Đối chiếu mẫu xét nghiệm với giấy chỉ định xét nghiệm.

2. Thực hiện kỹ thuật:

- Lấy ống D-mix, phiên xét nghiệm, mẫu ADN ra khỏi tủ bảo quản, để tan đông ở nhiệt độ phòng.

- Lấy ống enzyme Taq ra khỏi tủ âm và giữ trên đá cho đến khi sử dụng.

- Dùng pipet chuyển 120 μ l ADN và 7 μ l taq vào ống D-mix.

- Dùng máy vortex để trộn đều hỗn hợp trên, sau đó ly tâm nhẹ để kéo toàn bộ hóa chất bám trên nắp ống xuống đáy.

- Chia vào từng giếng của phiên 10 μ l hỗn hợp trên.

- Dùng miếng giấy dán kín toàn bộ phiên.

- Đặt phiên vào máy PCR.

- Chọn chương trình chạy PCR cho xét nghiệm HLA.

- Lấy phiên ra khỏi máy PCR sau khi chương trình chạy kết thúc.

- Điện di toàn bộ sản phẩm sau PCR trên thạch agarrose 2%.

- Điện di 10 phút ở hiệu điện thế 100v.

- Sau khi điện di, nhuộm bản gel với ethidium boromide.

- Rửa lại bản gel và xem kết quả điện di trên máy soi gel.

IV. NHẬN ĐỊNH KẾT QUẢ

- Chụp lại ảnh và phân tích kết quả bằng phần mềm onelambda.

- Đánh dấu vị trí của những băng đặc hiệu.

- Nhập lại những vị trí đó vào phần mềm phân tích kết quả.

- Sau khi phần mềm phân tích kết quả xong, in kết quả đã phân tích.

ĐỊNH NHÓM HLA ĐỘ PHÂN GIẢI CAO

BẢNG KỸ THUẬT SSO-LUMINEX

(Performing high-resolution HLA typing by SSO Luminex Technique)

I. NGUYÊN LÝ

Dựa trên nguyên lý lai giữa đầu dò DNA với sản phẩm DNA của mẫu xét nghiệm đánh dấu bằng huỳnh quang, trong đó các đầu dò DNA được thiết kế đặc hiệu cho từng alen HLA ở độ phân giải cao (High resolution). Tùy theo mật độ huỳnh quang tương ứng, hệ thống Luminex đọc và xác định được tên đầu dò đã gắn với chuỗi DNA của mẫu và kiểu gen HLA tương ứng.

Nguồn gốc quy trình: theo quy trình kỹ thuật của Hiệp hội Ngân hàng máu Mỹ AABB và của hãng (1,2,3)

II. CHỈ ĐỊNH

- Người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại, ghép cơ quan từ người cho;
- Mẫu máu của người hiến mô và các cơ quan;
- Các sản phẩm thu được từ người hiến tế bào gốc: máu ngoại vi, dịch tủy xương, máu dây rốn.

III. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Người bệnh ghép tế bào gốc tự thân.

IV. CHUẨN BỊ

1. Người thực hiện:

Cán bộ được đào tạo để thực hiện kỹ thuật.

2. Phương tiện – Hóa chất

2.1. Phương tiện:

- Máy PCR, máy ủ nhiệt;
- Hệ thống Luminex;
- Máy ly tâm lạnh;

- Máy trộn mẫu vortex;
- Máy tính và phần mềm phân tích kết quả (LABScan);
- Micro Pipet, đầu côn lọc, ống nghiệm 1,5 ml, hốt vô trùng;
- Găng tay, mũ, khẩu trang.

2.2. Hóa chất:

- Kít PCR gồm khay 96 giếng hoặc ống nghiệm chạy PCR, môi DNA (primer) đặc hiệu HLA, đệm D-mix;
- Kít lai DNA chứa hạt nhựa gắn đầu dò (probe) đặc hiệu DNA đối với từng alen HLA, dung dịch streptavidin gắn huỳnh quang (SAPE), dung dịch đệm lai, đệm hồi tính, đệm biến tính, đệm rửa;
- Taq polymerase;
- Dung dịch sheath chạy máy;
- Cồn 96° - 100°C;
- Nước khử ion.

3. Mẫu bệnh phẩm:

Mẫu DNA (nồng độ 20-200 ng/μl) đã tách từ bệnh phẩm máu ngoại vi, máu dây rốn, dịch tủy xương.

V. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

1. Khuếch đại mẫu DNA sau tách:

- Hút 2 μl DNA vào mỗi ống nghiệm hoặc giếng;
- Trộn môi DNA, dung dịch đệm D-mix và Taq polymerase theo tỷ lệ phù hợp, trộn đều;
- Thêm 18μl hỗn hợp trên vào mỗi giếng hoặc ống nghiệm đã có DNA, đạt thể tích cuối cùng 20μl;
- Đậy kín phiến hoặc ống nghiệm, chuyển vào máy và chạy PCR.

2. Lai sản phẩm DNA đã khuếch đại với hạt SSO:

- Biến tính và hồi tính:

- + Chuyển 5µl sản phẩm DNA khuếch đại vào mỗi giếng của phiến 96 giếng mới (số lượng giếng cần dùng tùy thuộc vào số locus cần xét nghiệm);
- + Thêm 2,5µl đệm biến tính vào mỗi giếng, trộn đều, ủ ở nhiệt độ phòng trong 10 phút;
- + Thêm 5µl đệm hồi tính, trộn đều;
- + Giữ phiến trong bể đá trước khi lai.
- Lai với đầu dò DNA:
 - + Trộn hạt nhựa gắn đầu dò DNA và đệm lai theo tỷ lệ phù hợp vào mỗi giếng của phiến đã xử lý, đậy chặt phiến, vortex nhẹ;
 - + Ủ phiến trong máy ủ nhiệt ở 60°C, trong 15 phút;
 - + Thêm 100µl đệm rửa vào mỗi giếng, đậy kín, ly tâm 1.000-1.300g trong 5 phút, hút bỏ dịch nổi, lặp lại bước rửa 2 lần.
 - Đánh dấu và phân tích:
 - + Hút 50 µl dung dịch SAPE 1X vào mỗi giếng, đậy phiến, trộn nhẹ;
 - + Chuyển phiến vào máy ủ nhiệt, ủ phiến ở 60°C trong 5 phút;
 - + Rửa phiến, chuyển vào hệ thống máy Luminex để đọc;
 - + Chạy máy theo chương trình và phân tích kết quả dựa theo phần mềm đi kèm với kit.

3. Trả kết quả:

- Ghi kết quả vào phiếu và sổ xét nghiệm;
- Ký duyệt và kết quả cho bộ phận chỉ định.

4. Thu dọn dụng cụ, vệ sinh máy.

XÉT NGHIỆM FISH (Fluorescence *in situ* hybridization)
XÁC ĐỊNH NHIỄM SẮC THỂ X, Y
DETECTION OF X,Y CHROMOSOMES BY FLUORESCENCE *IN SITU*
HYBRIDIZATION

I. NGUYÊN LÝ

Nguyên lý chung: xem bài “ Quy trình xét nghiệm gen bằng kỹ thuật FISH”.

Dựa trên đặc tính này, kỹ thuật FISH xác định nhiễm sắc thể X, Y sử dụng các probe là các đoạn ADN có gắn huỳnh quang và có trình tự nucleotide bổ sung đặc hiệu cho các đoạn ADN trên nhiễm sắc thể X, Y để lai ghép với các đoạn ADN tương đồng trên nhiễm sắc thể X hoặc Y. Từ đó, chúng ta có thể phát hiện các nhiễm sắc thể này một cách chính xác.

II. CHỈ ĐỊNH

Xét nghiệm này được chỉ định khi cần xác định giới tính hoặc xác định mọc mảnh ghép sau khi ghép khác giới tính.

III. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không có chống chỉ định.

IV. CHUẨN BỊ

1. Người thực hiện:

Kỹ thuật viên xét nghiệm Di truyền - Sinh học phân tử đã được đào tạo.

2. Phương tiện, hóa chất

2.1. Phương tiện:

- Thiết bị: bể ổn nhiệt, máy lai, máy ly tâm, máy trộn mẫu, và kính hiển vi huỳnh quang;

- Dụng cụ: kẹp kim loại, 10 cốc Coplin, nhiệt kế, coverslip 22x22, pipetman 100 μ l, 10 μ l, xi măng cao su, ống đong, giấy thấm.

2.2. Hóa chất:

- X/Y ADN Probe Kit Probe , DAPI/antifade;
- Dung dịch 10% formamide: 5 ml formamide + 30 ml H₂O + 15 ml 20X SSC;
- Dung dịch 2X SSC;
- Dung dịch rửa 0,1% NP40: 2X SSC + 0,1% NP40;
- Dung dịch rửa 0,3% NP-40: 0,4X SSC + 0,3% NP40;
- Cồn 70°, 85°, 100°.

3. Bệnh phẩm

2ml máu ngoại vi hoặc dịch hút tủy xương được đựng trong bơm tiêm có tráng chất chống đông heparin 5.000 đơn vị/ml.

V. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

Xem bài “Quy trình xét nghiệm gen bằng kỹ thuật FISH”.

VI. NHẬN ĐỊNH KẾT QUẢ

Quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang, với kỹ thuật dual colour FISH, chúng ta sẽ thấy 3 màu:

- + Màu xanh da trời đậm: màu nhân tế bào;
- + Màu xanh lá cây: màu của probe gắn trên nhiễm sắc thể X;
- + Màu đỏ: màu của probe gắn trên nhiễm sắc thể Y.

Nhận định kết quả:

- + Một tín hiệu đỏ, một tín hiệu xanh: XY;
- + Hai tín hiệu đỏ: XX.

VII. NHỮNG SAI SÓT VÀ XỬ TRÍ

Xem bài “ Quy trình xét nghiệm gen bằng kỹ thuật FISH”.

ĐỊNH LƯỢNG VIRUS CYTOMEGALO (CMV)

BẢNG KỸ THUẬT REAL-TIME PCR

I. NGUYÊN LÝ

Sử dụng kỹ thuật PCR để nhân bản một đoạn gen đặc trưng của virus CMV kết hợp với việc bổ sung taqman probe - là một chất phát huỳnh quang vào phản ứng PCR. Dựa vào sự kiểm soát số lượng huỳnh quang tiêu tốn trong phản ứng cùng với các chuẩn AND-CMV đã biết trước nồng độ, phần mềm của hệ thống sẽ tính toán và đếm được số lượng bản sao virus CMV ban đầu có trong mẫu bệnh phẩm.

Chỉ định:

- Xét nghiệm này dùng để phát hiện/định lượng CMV trong các mẫu máu người bị nghi ngờ nhiễm CMV.
- Chỉ định để chẩn đoán nguyên nhân gây bệnh (với BN sau ghép cơ quan).
- Chỉ định để sàng lọc nguy cơ mang mầm bệnh trên người cho cơ quan trong ghép tạng.

II. CHUẨN BỊ

2.1. Hóa chất sinh phẩm

- Kít tách ADN của hãng Qiagen gồm: buffer AL, Wash I, Wash II, proteinase K, cột lọc.
- Kít định lượng CMV của Nam Khoa gồm: 3 standar 103, 104,105, CMV mix, HBG mix, IC control, chứng trắng.

2.2. Vật tư - trang thiết bị

- Máy ly tâm eppendoft.
- Máy ủ nhiệt.
- Máy vortex.
- Box vô trùng.
- Đầu côn 1ml, 200µl, 20 µl vô trùng , free-nuclease.
- Ống eppendoft 1,5 ml, 0,2ml vô trùng , free-nuclease.
- Pipetman 1ml, 200µl, 20 µl.

2.3 Bệnh phẩm

- 2ml máu toàn phần đựng trong ống chống đông EDTA.

III. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

1. Tách ADN

- Quan sát, đối chiếu cẩn thận tên trên ống máu và giấy xét nghiệm.
- Dùng pipet hút 200 μ l máu vào một eppendofit vô trùng.
- Bổ sung 20 μ l proteinase K, trộn nhẹ nhàng bằng hút đẩy.
- Thêm 200 μ l dung dịch AL, vortex 10 giây.
- Ủ 56°C trong 10 phút .
- Thêm 200 μ l cồn 96°, lắc ngược nhẹ nhàng, không được vortex.
- Chuyển hết dịch trong eppendofit sang cột lọc.
- Ly tâm cột ở 10.000v/p trong 1 phút.
- Đổ bỏ hoàn toàn dịch ly tâm ở typ 2ml dưới cột lọc.
- Thêm 500 μ l dung dịch rửa AW1 vào cột lọc.
- Ly tâm cột ở 10.000v/p trong 1 phút.
- Đổ bỏ hoàn toàn dịch ly tâm ở typ 2ml dưới cột lọc.
- Thêm 500 μ l dung dịch rửa AW2 vào cột lọc.
- Ly tâm cột ở 10.000v/p trong 1 phút.
- Đổ bỏ hoàn toàn dịch ly tâm ở typ 2ml dưới cột lọc.
- Đặt cột lọc lên trên ống 2ml mới.
- Ly tâm cột lọc ở 14.000v/p trong 1 phút.
- Đặt cột lên ống eppendofit mới đã ghi tên người bệnh.
- Nhỏ 100 μ l nước vô trùng vào chính giữa cột lọc.
- Ly tâm cột ở 14.000v/p trong 1 phút.
- Thu dịch ADN trong ống eppendofit.
- Bảo quản -200 nếu chưa sử dụng ngay.

2. Thực hiện phản ứng Real-time PCR

- Đưa các thành phần của kit định lượng ra nhiệt độ phòng 10 phút để rã đông hoàn toàn.

- Trộn kỹ bằng vortex các ống standar 103, 104,105, IC control.
 - Trộn nhẹ nhàng bằng lắc ngược các ống CMV-mix, HBG mix.
 - Lấy 7 ống eppendoft 0,2 ml đánh số thứ tự S1, S2, S3, Nev-HBG, Ne-CMV, BN-HBG, BN- CMV
 - Nhỏ 5µl standar các nồng độ 103, 104,105 tương ứng vào các ống S1, S2, S3.
 - Nhỏ 5µl IC control vào các ống Nev-HBG, Ne-CMV, BN-HBG, BN-CMV.
 - Nhỏ 5µl chứng trắng vào các ống Nev-HBG, Ne-CMV.
 - Nhỏ 5µl AND của người bệnh cần xét nghiệm vào các ống BN-HBG, BN-CMV.
 - Nhỏ 20µl HBG-mix vào các ống Nev-HBG, BN-HBG.
 - Nhỏ 20µl CMV-mix vào các ống S1, S2, S3, Ne-CMV, BN- CMV.
 - Trộn nhẹ nhàng tất cả các ống trên bằng tay.
 - Spin down 10 giây.
 - Đặt các ống vào máy Real-time PCR CFX 96 và cài đặt sơ đồ giếng theo đúng thứ tự đặt trên máy.
 - Chọn chương trình nhiệt CMV protocol.
 - Chọn nơi lưu kết quả trong CMV result.
 - Bấm start để máy chạy.
- Chương trình chạy sẽ kết thúc sau 1h 40 phút.

IV. NHẬN ĐỊNH KẾT QUẢ

Kết quả của phản ứng Real-time PCR sẽ hiển thị lên màn hình khi kết thúc chương trình chạy:

- Nếu mẫu âm tính, thì trả kết quả là âm tính kèm với hình ảnh chạy và ghi chú ở dưới là “Ngưỡng phát hiện 102 copies/ml máu”.
- Nếu mẫu dương tính thì lấy số lượng virus trong ô kết quả ở màn hình máy tính nhân với 50 (độ pha loãng) và trả kết quả bằng hình ảnh chạy kèm theo số lượng virus tính được sau khi đã nhân với độ pha loãng.

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài điều trị bệnh Lơ xê mi cấp dòng tủy

I. Phần hành chính:

1.1. Người nhận:

- Họ tên:..... - Tuổi:..... Giới:.....

- Địa chỉ:.....

- Điện thoại liên hệ:

1.2. Người hiến tế bào gốc:

- Họ tên:..... - Tuổi:..... Giới:.....

- Mã hồ sơ:.....

- Địa chỉ:.....

- Điện thoại liên hệ:.....

1.3. Đơn vị máu dây rốn:

- Mã số:

1.4. Ngày vào viện:..... Ngày ghép:.....

1.5. Ngày ra viện:..... Mã hồ sơ:.....

II. Các đặc điểm nghiên cứu:

2.1. Đặc điểm của người hiến là anh chị em ruột:

- Số lượng người cho (để tìm 1 người phù hợp nhất):.....

- Virus viêm gan:.....

- Nhóm máu:.....

- Bệnh lý kèm theo:.....

- Diễn biến huy động tế bào gốc:

Thông số	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Số lượng BC							
BC đa nhân							
Uric/LDH							
XN khác							
Lâm sàng							

- CD34+ trước ghép:.....sau ghép:.....sau bảo quản:.....
- Số lần ghép:.....- Thẻ tích mỗi lần ghép:.....
- Điều kiện bảo quản tế bào gốc:.....
- Tỷ lệ tế bào sống/chết sau bảo quản:.....

Tác dụng phụ do tiêm G-CSF	Có	Không
- Đau xương/cơ		
- Đau đầu		
- Tăng LDH		
- Lách to		
- Tăng huyết áp		
- Tăng acid uric		

Tác dụng phụ trong quá trình ghép TBG	Có	Không
- Đau đầu		
- Rét run		
- Tê vùng môi		
- Chuột rút		

2.2. Đặc điểm đơn vị tế bào gốc máu dây rốn:

- Virus viêm gan:.....
- Nhóm máu:.....
- Tổng phân tích tế bào máu:
- Điện di huyết sắc tố:
- HLA:
- Tế bào CD34(+):
- Thẻ tích:

2.3. Đặc điểm người nhận:

2.3.1. Đặc điểm chung trước ghép:

- Chẩn đoán:.....Nhóm tiên lượng
- Đợt lui bệnh:.....
- Thời gian từ lúc chẩn đoán bệnh đến khi ghép (tháng):.....
- Thời gian ghép đến kết thúc nghiên cứu (tháng /20...):.....
- Viêm gan: Không: Có:
- Bệnh lý khác:.....
- Mức độ phù hợp HLA:.....
- Bất đồng nhóm máu hệ ABO:.....
- Phác đồ điều kiện hoá:.....
- Liều tế bào gốc được truyền/kg.....
- Dự phòng aGVHD (CSA+MTX): Không: Có:

2.3.2. Biến chứng sau ghép:

2.3.2.1. Biến chứng ghép chống chủ:

	Thời gian	Vị trí	Mức độ	Điều trị	Đáp ứng
aGVHD					
cGVHD					

2.3.2.2. Các biến chứng khác:

Biến chứng	Có	Không
- Viêm bàng quang chảy máu		
- Nhiễm trùng		
- Xuất huyết		
- VOD		
- Hội chứng mọc mảnh ghép		
- CMV tái hoạt động		
- Tái phát (D+)		

2.3.2.3. Biến chứng do CSA

Biến chứng do cyclosporin A	Có	Không
- Tăng huyết áp		
- Phì đại lợi		
- Tăng Bilirubin máu		
- Giảm magie		
- Rối loạn chuyển hóa lipid máu		
- Đau tay chân, co giật		
- Tổn thương thận		

2.3.2.4. Biến chứng muộn

Biến chứng	Có	Không
- CMV tái hoạt động		
- Nhiễm trùng muộn		
- Tái phát		
- cGVHD		
- Rối loạn nội tiết		
- Ung thư thứ phát		

2.3.3. Kết quả ghép:

- Thời gian tế bào hồi phục (ngày):

TB hồi phục	D1	D5	D8	D12	D15	D30	D60	D90
ANC tăng > 0,5G/l								
Tiểu cầu >20*								

* không truyền tiểu cầu trong 3 ngày liên tiếp

- Kết quả thời điểm D+30, 90, 180:

+ Tổng phân tích tế bào máu:.....

+ Chimerism: Máu toàn phần.....T cell.....

- + Tủy đồ:.....
- + Sinh thiết tủy xương:.....
- + Di truyền: Công thức NST..... FISH X/Y.....
- + Sinh học phân tử (gen lơ xê mi):
- Kết quả sinh hóa:

Kết quả sinh hóa	D1	D3	D7	D10	D15	D18...
Bilirubin máu						
LDH						
Creatinin						
Magie						
Lipid máu						
Acid uric						
Nồng độ CSA						

DANH SÁCH BỆNH NHÂN

STT	Họ tên bệnh nhân	Giới	Năm sinh	Địa chỉ	Ngày ghép
1.	Giang Thị Thanh H	Nữ	1987	Hà Nội	09/09/2012
2.	Lê Thị Ph	Nữ	1968	Hà Nội	25/9/2012
3.	Nguyễn Quang H	Nam	1976	Nam Định	16/11/2012
4.	Nguyễn Thị Ngọc Đ	Nữ	1989	Hà Nội	11/01/2013
5.	Nguyễn Thị Thanh H	Nữ	1989	Bắc Giang	08/3/2013
6.	Vũ Thị Nh	Nữ	1982	Nam Định	13/3/2013
7.	Trần Thị Bích Ng	Nữ	1977	Hà Nội	29/5/2013
8.	Nguyễn Khắc L	Nam	1992	Nghệ An	03/6/2013
9.	Nguyễn Thị Phương A	Nữ	1995	Ninh Bình	01/11/2013
10.	Nguyễn Đình Nam Tr	Nam	2003	Hà Nội	21/11/2013
11.	Đoàn Thị Thanh Th	Nữ	1984	Hà Nội	18/2/2013
12.	Bùi Mạnh Ph	Nam	1972	Hải Dương	12/6/2014
13.	Trương Văn Th	Nam	1965	Hà Nam	22/7/2014
14.	Trịnh Huỳnh H	Nam	1977	Hà Nội	01/8/2014
15.	Lê Minh Ng	Nam	1977	Hà Nội	17/10/2014
16.	Nguyễn Duy Tr	Nam	1975	Hải Phòng	21/10/2014
17.	Trần Thị Th	Nữ	1985	Tuyên Quang	11/11/2014
18.	Vũ Duy H	Nam	1965	Hà Nội	02/12/2014
19.	Hoàng Thị Thùy L	Nữ	1986	Quảng Bình	30/12/2014
20.	Hà Thị H	Nữ	1979	Bình Phước	08/01/2015
21.	Nguyễn Văn Đ	Nam	1976	Bắc Giang	09/3/2015
22.	Lê Huyền Tr	Nữ	1989	Hà Nội	15/4/2015
23.	Nguyễn Hoàng H	Nam	1989	Hà Nội	29/5/2015
24.	Huỳnh Trần Bảo Tr	Nữ	1998	Đà Nẵng	25/9/2015
25.	Lê Thị H	Nữ	1985	Hà Nội	12/10/2015

Xác nhận
của Giáo viên hướng dẫn

Xác nhận
của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

GS.TS. Nguyễn Anh Trí