

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BẠCH QUỐC KHÁNH

NGHIÊN CỨU

HIỆU QUẢ CỦA GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN

**ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐA U TỬY XƯƠNG VÀ
U LYMPHÔ ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN**

Chuyên ngành: HUYẾT HỌC VÀ TRUYỀN MÁU

Mã số: 62720151

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2014

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI :
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS Nguyễn Anh Trí**
- 2. GS. TS. Phạm Quang Vinh**

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại: Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2014.

CÓ THỂ TÌM HIỂU LUẬN ÁN TẠI :

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Viện Thông tin – Thư viện Y học Trung ương
- Thư viện Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

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

1. **Bạch Quốc Khánh**, Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Anh Trí & cs. (2012). Ứng dụng ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại điều trị bệnh suy tủy xương mức độ nặng. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 391(1), tr. 71-75.
2. Nguyễn Thị Thanh Dung, **Bạch Quốc Khánh**, Bùi Vân Nga và Trần Kim Cúc. (2012). Nghiên cứu mô hình nấm – vi khuẩn gây bệnh trên bệnh nhân điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 396(8), tr. 109 – 114.
3. Trần Ngọc Quế, Hoàng Thị Huệ, Võ Thị Thanh Bình, **Bạch Quốc Khánh** và Nguyễn Anh Trí. (2013). Nghiên cứu kết quả thu thập khối tế bào gốc máu ngoại vi dùng điều trị một số bệnh máu tại viện Huyết học và Truyền máu Trung ương". *Tạp chí Y học Việt Nam*, 405(4), tr. 138 - 144.
4. Trần Ngọc Quế, Lê Xuân Thịnh, Nguyễn Thị Hoàng Đức, Phạm Văn Chiến, Vũ Quang Hưng, Võ Thị Thanh Bình, **Bạch Quốc Khánh** và Nguyễn Anh Trí. (2013). Một số nhận xét bước đầu kết quả thu thập, xử lý, lưu trữ và ứng dụng tế bào gốc tại viện Huyết học và Truyền máu Trung ương 2008 – 2013". *Tạp chí Y học Việt Nam*, 405(4), tr. 166 – 171.
5. Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Hữu Chiến, **Bạch Quốc Khánh** và Nguyễn Anh Trí. (2013). Nhận xét kết quả của ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại tại viện Huyết học và Truyền máu Trung ương 2008 – 2013. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 405(4), tr. 70 - 75.
6. **Bạch Quốc Khánh**, Võ Thị Thanh Bình, Lê Xuân Hải, Trần Ngọc Quế, Nguyễn Anh Trí & cs. (2013). Nghiên cứu hiệu quả của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương tại viện Huyết học và Truyền máu Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 413(1), tr. 114-119.
7. **Bạch Quốc Khánh**, Tống Thị Hương, Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Triệu Vân, Nguyễn Anh Trí & cs. (2013). Nghiên cứu đánh giá các biến chứng của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị một số bệnh máu tại viện Huyết học- Truyền máu Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 413 (1), tr 107-110.

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Năm 2000, tại Mỹ có khoảng 54900 trường hợp U lympho không Hodgkin (ULPKH) mới và có tới 26 100 bệnh nhân tử vong vì căn bệnh này. Cũng theo các số liệu thống kê của Mỹ, bệnh Đa u tủy xương (ĐUTX) chiếm khoảng 10% các bệnh máu ác tính với tỷ lệ mắc bệnh hàng năm là 4,3/100.000 dân.

Phương pháp ghép tủy xương hay ghép tế bào gốc (TBG) tạo máu hiện nay đã trở thành chỗ dựa vững chắc cho các phác đồ đa hoá trị liệu liều cao. Ghép TBG tạo máu tự thân giúp cho tủy xương của bệnh nhân (BN) phục hồi nhanh hơn, rút ngắn một cách đáng kể thời gian “suy tủy” sau đa hoá trị liệu liều cao, giảm tỷ lệ tử vong do các biến chứng. Ghép tự thân được ứng dụng rộng rãi do phương pháp này không yêu cầu các tiêu chuẩn chặt chẽ và không gây ra các biến chứng nặng nguy cơ tử vong, kinh phí lại thấp phù hợp với điều kiện kinh tế của người Việt Nam. Trước đây, nguồn TBG tạo máu được sử dụng cho ghép tự thân thường là tủy xương của người bệnh. Nhưng trong những năm gần đây, TBG máu ngoại vi đã nhanh chóng thay thế tủy xương và trở thành nguồn TBG chủ yếu cho phương pháp ghép tự thân. Hiện nay, ghép TBG tạo máu tự thân đã được ứng dụng trong điều trị các bệnh máu ác tính, các ung thư đặc và các bệnh tự miễn.

Tại Việt Nam, ghép TBG tạo máu điều trị các bệnh máu ác tính đã được thực hiện thành công tại thành phố Hồ Chí Minh, Huế, bệnh viện Nhi Trung ương, bệnh viện trung ương Quân đội 108, bệnh viện Bộ Công an, bệnh viện Bạch Mai, và viện Huyết học và Truyền máu Trung ương. Tuy nhiên chưa có công trình nghiên cứu hoàn chỉnh về vai trò của ghép tế bào gốc tự thân trong điều trị bệnh Đa u tủy xương và U lympho không Hodgkin.

2. Mục tiêu

- Đánh giá kết quả của phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh Đa u tủy xương và U lympho không Hodgkin.
- Nghiên cứu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp

ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

3. Những đóng góp của đề tài

Mặc dù ghép tế bào gốc tự thân không phải là vấn đề hoàn toàn mới ở Việt Nam nhưng kết quả nghiên cứu của đề tài là báo cáo đầu tiên, bài bản về hiệu quả của các quy trình ghép tế bào gốc (TBG) tự thân điều trị bệnh Đa u tủy xương (ĐUTX) và U lympho không Hodgkin (ULPKH). Đề tài đã có những đóng góp khoa học có giá trị giúp cho các cơ sở điều trị tiếp tục hoàn thiện các quy trình kỹ thuật ghép tế bào gốc của mình.

4. Bố cục của luận án

Luận án có 141 trang bao gồm các phần: đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 39 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 15 trang, kết quả 39 trang, bàn luận 43 trang, kết luận 2 trang và kiến nghị 1 trang. Tài liệu tham khảo (tiếng Anh): 155.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN

Ghép tế bào gốc (TBG) tạo máu tự thân đóng vai trò như một biện pháp hỗ trợ hệ thống sinh máu của bệnh nhân (BN) phục hồi nhanh chóng sau đa hóa trị liệu liều cao mà gây độc nặng cho tủy xương.

Hiện nay, nguồn TBG sinh máu ở máu ngoại vi trở thành nguồn TBG tạo máu chủ yếu phục vụ cho ghép và có rất nhiều cách để “huy động” các tế bào này rời tủy xương đi ra máu ngoại vi. Các trung tâm ghép trên thế giới đều tiến hành thu thập TBG máu ngoại vi khi số lượng CD34+ đạt 10 - 20 tb/ml. Số lượng tối thiểu tế bào CD34+ cần thiết để thực hiện ghép là 3×10^6 /kg cân nặng người bệnh. Sau thu gom, khối TBG thường được lưu trữ ở nhiệt độ -196°C .

Trong ghép TBG tạo máu, mục đích quan trọng nhất của phác đồ điều kiện hóa trước ghép là tiêu diệt các tế bào ung thư ở mức cao nhất đồng thời phải xem xét giới hạn độc chấp nhận được đối với các cơ quan trong cơ thể. Từ năm 1983, phác đồ busulfan +

cyclophosphamide đã trở thành phác đồ điều kiện hóa chuẩn cho ghép TBG tạo máu. Tuy nhiên, các phác đồ điều kiện hóa khác cũng đã được xây dựng riêng cho ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị u lymphô ác tính như BEAM, CBV và ICE, điều trị đa u tủy xương như Melphalan liều cao, Melphalan phối hợp Busulfan

Viêm loét niêm mạc đường tiêu hóa là một biến chứng do các thuốc hóa chất của phác đồ điều kiện hóa. Trong giai đoạn sau điều kiện hóa và truyền khối TBG, số lượng bạch cầu (BC) hạt trung tính giảm nặng dẫn đến nhiễm trùng và số lượng tiểu cầu(TC) cũng giảm nặng có thể dẫn đến xuất huyết nội tạng như não gây tử vong. Ghép TBG tạo máu gây tăng nguy cơ rối loạn chức năng tuyến giáp. Suy giảm chức năng tuyến sinh dục cũng là một di chứng của ghép. Ung thư thứ phát là một biến chứng muộn của ghép: tỷ lệ rối loạn sinh tủy và lơ xê mi cấp dòng tủy thứ phát khoảng từ 5% đến 15%.

1.2. GHÉP TBG TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐA U TỦY XƯƠNG

1.2.1. Điều trị tấn công trước ghép

Cho đến những năm cuối của thế kỷ 20, VAD vẫn là phác đồ chuẩn điều trị trước ghép với tỷ lệ đáp ứng chung (52%-63%) và tỷ lệ LBHT trước ghép (3%-13%). Năm 2002, Cavo và cs đã tiến hành nghiên cứu so sánh Thalidomide-Dexamethasone(TD) với VAD điều trị trước ghép cho 200 bệnh nhân ĐUTX: TD có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 76% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 52% của VAD ($p < 0,001$). Nhóm IFM đã tiến hành nghiên cứu trên 482 bệnh nhân ĐUTX so sánh Bortezomib(Velcade)-Dexamethasone (VD) với VAD và kết quả đã khẳng định VD hiệu quả hơn VAD về tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn (LBHT): 14,8% vs 6,4% và OS: 78,5% vs 62,8%. Bên cạnh các phác đồ trên có nhiều phác đồ khác phối hợp doxorubicin hoặc cyclophosphamide với thalidomide hoặc bortezomib và dexamethasone cũng đã được sử dụng điều trị trước ghép cho nhóm ĐUTX có chỉ định ghép.

1.2.2. Phác đồ điều kiện hóa

Những khó khăn trong việc xử lý biến chứng “suy tủy” sâu và kéo dài đã dẫn đến ý tưởng ứng dụng ghép TBG tự thân hỗ trợ cho phác đồ melphalan liều cao. Nghiên cứu IFM 95 tiến hành trên 282 BN so sánh 2 phác đồ: melphalan 200mg/m² đơn độc với melphalan

140mg/m² + xạ trị toàn thân (8Gy). Tỷ lệ đáp ứng chung và thời gian EFS không có sự khác biệt giữa hai nhóm (21 tháng so với 20,5 tháng, $p=0,06$), nhưng tỷ lệ OS 45 tháng của nhóm melphalan đơn thuần cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm melphalan – TBI (65,8% vs 45,5%; $p=0,05$). Năm 2010, nghiên cứu PETHEMA/GEM 2000 so sánh hiệu quả phác đồ điều kiện hóa phối hợp busulfan (12 mg/kg) + melphalan (140 mg/m²) (Bu-Mel) với phác đồ melphalan 200 mg/m² đã phải dừng sớm phác đồ Bu-Mel vì biến chứng viêm tắc tĩnh mạch trên gan đã dẫn đến tỷ lệ tử vong ở nhóm này cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm melphalan đơn độc (8,4% so với 3,5%; $P=0,002$). Hiện nay, phác đồ melphalan 200mg/m² là phác đồ điều kiện hóa chuẩn vàng trong ghép TBG tự thân điều trị ĐUTX.

1.2.3. Ghép tế bào gốc tự thân điều trị ĐUTX

Năm 2012, nhóm nghiên cứu của Đức đã tiến hành phân tích kết quả của 9 nghiên cứu so sánh ghép tự thân với đa hóa trị liệu điều trị 2600 bệnh nhân ĐUTX. Kết quả cho thấy, so với đa hóa trị liệu, ghép TBG tự thân kéo dài hơn một cách có ý nghĩa PFS (HR=0,73; 95% CI=0,56-0,95; $p=0,02$). Hiện nay, ghép TBG là phương pháp điều trị chuẩn hàng 1 bệnh ĐUTX vì (1) tỷ lệ tử vong thấp (1%-2%); (2) tỷ lệ đáp ứng cao hơn, đặc biệt là PFS (từ 25 - 42 tháng), dài hơn khoảng 9 - 12 tháng so với đa hóa trị liệu đơn thuần.

1.3. GHÉP TBG TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ U LYMPHO KHÔNG HODGKIN

Đối với ULPKH độ ác tính thấp và tiến triển chậm, các thuốc như chlorambucil, fludarabin điều trị đơn độc hoặc phối hợp (CVP, FCD, FC) là những lựa chọn hàng 1. Với nhóm tiến triển nhanh, các phác đồ CHOP, CHOEP, MACOPB... đã được sử dụng rộng rãi trong đó CHOP (R) luôn được coi là phác đồ chuẩn hàng 1.

1.3.1. ULPKH thể lan tỏa tái phát/kháng thuốc

Năm 1987, Philip & cs cho thấy hóa trị liệu liều cao kết hợp với ghép tự thân có thể mang lại tỷ lệ khỏi bệnh khoảng 35%-40% đối với nhóm ULPKH độ ác tính cao tái phát. Năm 1995, nhóm PARMAC cũng nhận thấy tỷ lệ sống thêm không sự kiện (EFS) 5 năm ở nhóm ghép là 46% trong khi tỷ lệ này của nhóm điều trị hóa chất chỉ là 12% ($p < 0,001$).

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) 5 năm của nhóm ghép là 53%, nhóm không ghép là 32% (p=0,038). Năm 2008, nghiên cứu của Tổ chức ghép Máu và Tủy châu Âu về 470 trường hợp ghép TBG tự thân điều trị ULPKH tái phát cho thấy tỷ lệ OS 5 năm là 63% và tỷ lệ EFS 5 năm là 48%.

1.3.2. ULPKH thể nang tái phát/kháng thuốc

Các nghiên cứu cho thấy đa hóa trị liệu - xạ trị kết hợp với ghép TBG tự thân cho nhóm này có thể mang lại tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) 5 năm 40%-50% và 10 năm là 48%. Freeman và cs đã thông báo kết quả ghép TBG tự thân cho 153 BN ULPKH thể nang tái phát: tỷ lệ EFS và OS 8 năm lần lượt là 42% và 66%. Theo kết quả nghiên cứu của nhóm GELA/GOELAMS, tỷ lệ OS 3 năm của nhóm ghép cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm không ghép (92% vs 63%, p=0,0003).

Tháng 07/2013, Tổ chức ghép Máu và Tủy châu Âu đã khuyến cáo, ghép TBG tự thân là một sự lựa chọn thích hợp trong điều trị ULPKH thể nang tái phát, đặc biệt đối với nhóm tái phát sớm và có chỉ số tiên lượng FLIPI thuộc nhóm nguy cơ cao.

1.4. GHEP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN Ở VIỆT NAM

Phương pháp ghép TBG tạo máu đã được bắt đầu triển khai nghiên cứu và ứng dụng tại Việt Nam lần đầu tiên năm 1995 tại bệnh viện Huyết học và Truyền máu thành phố Hồ Chí Minh. Từ đó đến nay đã có thêm nhiều cơ sở trong cả nước nghiên cứu ứng dụng ghép TBG. Tính đến thời điểm hiện nay, các trung tâm ghép của cả nước đã thực hiện thành công trên 200 ca ghép TBG tạo máu. Từ năm 2006, Viện Huyết học Truyền máu Trung ương đã ứng dụng ghép TBG tự thân điều trị cho khoảng 45 BN ĐUTX và cho 8 BN ULPKH. Bệnh viện Truyền máu và Huyết học thành phố Hồ Chí Minh đã triển khai ghép tự thân cho 03 bệnh nhân ULPKH và 13 bệnh nhân ĐUTX. Bệnh viện Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện 19-8 cũng đã triển khai ghép TBG tự thân điều trị ULPKH và ĐUTX.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 08 bệnh nhân ULPKH và 42 bệnh nhân ĐUTX được chẩn đoán, điều trị và ghép tế bào gốc tự thân tại Viện HH-TM TƯ từ 2006 – 2013, đáp ứng các tiêu chuẩn:

2.1.1. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

- uối: dưới 65 tuổi.
- hẳn đoán xác định Đa u tủy xương theo tiêu chuẩn của IMWG
- hông có các bệnh về thần kinh, tâm thần, gan, thận, tim.
- ệnh nhân và gia đình cam kết đồng ý tham gia vào chương trình điều trị ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

2.1.2. Nhóm bệnh nhân U lympho ác tính không Hodgkin

- uối: dưới 65 tuổi.
- hẳn đoán xác định ULPKH
- hông đáp ứng với các phác đồ điều trị tấn công, hoặc tái phát.
- hông có các bệnh về thần kinh, tâm thần, gan, thận, tim.
- ệnh nhân và gia đình cam kết đồng ý tham gia vào chương trình điều trị ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng tiến hành theo cả phương pháp hồi cứu và tiền cứu qua các bước như sau:

2.2.1. Chẩn đoán:

2.2.1.1. Đa u tủy xương

T

C

K

B

B

T

C

K

K

K

B

- a. **Chẩn đoán xác định:** Chẩn đoán xác định bệnh ĐUTX theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Nghiên cứu Đa u tủy xương quốc tế - International Myeloma Working Group (IMWG) 2009
- b. **Chẩn đoán giai đoạn bệnh:** Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo Hệ thống chẩn đoán giai đoạn quốc tế ISS.

2.2.1.2. U lympho không Hodgkin

- a. **Chẩn đoán xác định bệnh:** Chẩn đoán xác định bệnh dựa trên kết quả sinh thiết và hóa mô miễn dịch tổ chức hạch hoặc u.
- b. **Chẩn đoán giai đoạn bệnh:** Theo Ann Arbor
- c. **Đánh giá tiên lượng:** theo chỉ số tiên lượng IPI và FLIPI

2.2.2. Phác đồ điều trị

2.2.2.1. Đa u tủy xương

- + Trước năm 2010 (21 bệnh nhân) - VAD
 - Vincristine 1mg/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 3
 - Doxorubicin 9 mg/m² da/ngày, truyền tĩnh mạch từ ngày 1 - 4
 - Dexamethasone 40 mg/ngày, truyền tĩnh mạch từ ngày 1 - 4
- + Từ năm 2010 đến nay (21 bệnh nhân): Các phác đồ hóa trị có bortezomib (Velcade) 1,3mg/m² da, tiêm tĩnh mạch vào các ngày 1, 4, 8, và 11 của mỗi đợt điều trị. Mỗi tháng 1 đợt.
- + Điều kiện hóa: Melphalan 200mg/m² da truyền TM.

2.2.2.2. U lympho không Hodgkin:

- + **Bệnh nhân mới:** Điều trị tấn công theo các phác đồ điều trị chuẩn hàng 1: Đối với ULPKH tế bào B: CHOP ± R, EPOCH ± R; đối với ULPKH tế bào T/NK: CHOP, VIPD hoặc SMILE tùy theo đặc điểm bệnh nhân.
- + **Bệnh nhân tái phát/kháng thuốc:** Điều trị các phác đồ hàng 2 như: DHAP, ESHAP hoặc ICE.
- + **Điều kiện hóa:** ICE hoặc BEAM hoặc Methotrexate liều cao (đối với các trường hợp có thâm nhiễm thần kinh trung ương).

2.2.3. Đánh giá kết quả điều trị:

- Bệnh Đa u tủy xương: theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị

Hiệp hội Nghiên cứu Đa u tủy xương quốc tế (IMWG) 2009.

- Bệnh U lympho không Hodgkin: dựa trên tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị của International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas 1999.

2.2.4.Đánh giá mọc mảnh ghép: Khi số lượng bạch cầu hạt trung tính >0,5 G/L và số lượng tiểu cầu >20 G/L trong 2 ngày xét nghiệm liên tiếp.

2.2.5.Đánh giá mức độ các tác dụng phụ: Đánh giá và phân loại mức độ các tác dụng phụ theo Tiêu chuẩn đánh giá tác dụng phụ do thuốc của Viện Ung thư Hoa Kỳ phiên bản 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 – published 14.06.2010 - National Institute Cancer).

2.2.6. Thu thập và xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 18.0.

Chương 3

KẾT QUẢ

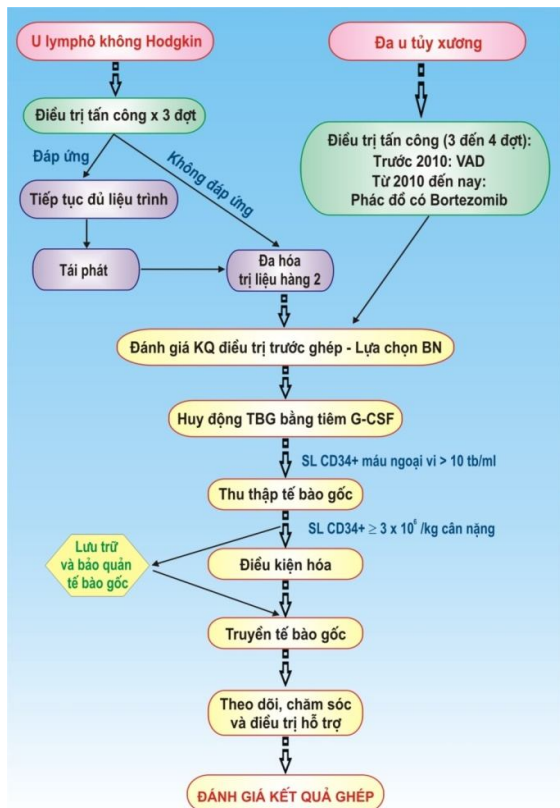
Từ tháng 11/2006 đến tháng 10/2013, chúng tôi đã tiến hành TBG tự thân điều trị 50 BN trong đó có 42 BN ĐUTX và 8 BN ULPKH.

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN

3.1.1. Nhóm Đa u tủy xương

Các bệnh nhân ĐUTX được chia thành 2 dưới nhóm: nhóm điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD có 21 BN gọi là **nhóm VAD**, và nhóm điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ có bortezomib

Sơ đồ nghiên cứu



(Velcade) có 21 BN gọi là **nhóm Vel**.

3.1.1.1. Đặc điểm lâm sàng

- Tuổi và Giới: Nhóm ĐUTX có 28 (66,7%) nam và 14 (33,3%) nữ. Tỷ lệ nam/nữ là 2/1. Tuổi trung bình là 49,7 (nhỏ nhất: 28 và lớn nhất: 62). Độ tuổi 50 – 59 chiếm tỷ lệ cao nhất (52,4%).
- Thể bệnh Đa u tủy xương: Thể ĐUTX gặp nhiều nhất là tăng đòng dòng IgG (73,8%) sau đó là tăng đơn dòng IgA (14,2%) và cuối cùng là chuỗi nhẹ (11,9%).

- Giai đoạn bệnh Đa u tủy xương theo ISS: Nhóm BN ĐUTX ở giai đoạn II chiếm tỷ lệ cao nhất (69%), sau đó là giai đoạn I(19%).Số BN nhập viện ở giai đoạn III chiếm tỷ lệ thấp nhất (11,9%).

3.1.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

- Chỉ số xét nghiệm huyết học: Lượng Hb trung bình là 95,6 (58-153) g/L. Có 12,2% BN có số lượng BC < 4G/L và 21,9% BN có số lượng TC < 150G/L. Tỷ lệ dòng tương bào trong tủy xương 27,6% (cao nhất là 73%).
- Chỉ số xét nghiệm sinh hóa: Chỉ số albumin: 33,2±6,9 g/L; canxi ion hóa: 1,31±0,35 mmol/L; β2 microglobulin là 4,87±9,01mg/L và creatinin: 129,9 ±101,8 μmol/L nhưng chỉ có 5 BN đủ tiêu chuẩn chẩn đoán suy thận theo IMWG.

3.1.1. Nhóm U lymphô không Hodgkin:

Nhóm ULPKH có 6 Nam và 2 Nữ với tuổi trung bình là 41,4(21 – 62); 4 BN tế bào B và 4 BN tế bào T/NK; 3 BN tái phát và 5 BN kháng trị.

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TẤN CÔNG TRƯỚC GHEP TBG TỰ THÂN

a. Nhóm Đa u tủy xương

Bảng 3.1. Kết quả điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD

Kết quả	n	Tỷ lệ %
Lui bệnh hoàn toàn (LBHT)	2	9,5%
Lui bệnh một phần rất tốt (LBMPRT)	3	14,3%
Lui bệnh một phần (LBMP)	7	33,3%
Bệnh ổn định (BOĐ)	9	42,9%
Tổng số	21	100%

Bảng 3.2. Kết quả ĐTTC trước ghép bằng phác đồ có bortezomib

Kết quả	n	%
Lui bệnh hoàn toàn (LBHT)	12	57,1%
Lui bệnh một phần rất tốt (LBMPRT)	6	28,6%

Lui bệnh một phần (LBMP)	2	9,5%
Bệnh ổn định (BOD)	1	4,8%
Tổng số	21	100%

Trong số 12 BN có tổn thương chức năng thận thì có 8 BN chức năng thận trở về bình thường, 4 BN có chức năng thận cải thiện.

Tỷ lệ đáp ứng chung của nhóm VAD là 57,1% và của nhóm Vel là 96,3% ($p=0,004$); tỷ lệ LBMPRT trở lên của nhóm Vel đạt 70,4% và của nhóm VAD chỉ dừng lại ở mức 23,8% ($p<0,0001$).

b. Nhóm U lympho không Hodgkin

Các BN đã được điều trị tấn bằng phác đồ DHAP (4 BN), ESHAP (2 BN), SMILE (2 BN), Methotrexate liều cao + Cytarabin (1 BN). Sau khi kết thúc đa hóa trị liệu, 3 BN đạt LBHT, 3 BN đạt LBMP và 2 bệnh nhân không lui bệnh.

3.3. ĐẶC ĐIỂM QUÁ TRÌNH HUY ĐỘNG, GẠCH TÁCH VÀ THU GOM TBG

3.3.1. Kết quả huy động TBG máu ngoại vi

a. Kết quả huy động TBG ra máu ngoại vi

Đối với nhóm ĐUTX, thời gian trung bình sử dụng G-CSF là $5,83 \pm 1,45$ (3 - 9) ngày. Số lượng trung bình TBG CD34+ huy động ra máu ngoại vi trước gạn tách là $30,4 \pm 18,9$ (10-74) tế bào/ μ l.

Đối với nhóm ULPKH, thời gian trung bình sử dụng G-CSF là $6,6 \pm 1,1$ (5 - 8) ngày. Số lượng trung bình tế bào CD34+ huy động máu ngoại vi đạt $33,3 \pm 13,5$ (10 - 126) tế bào/ μ l.

b. Yếu tố ảnh hưởng đến kết quả huy động TBG

Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ có duy nhất yếu tố tuổi của BN nhóm Vel có mối tương quan chặt chẽ với việc huy động TBG CD34+ ra máu ngoại vi ($r= -0,51$; $p=0,022$).

c. Các tác dụng không mong muốn trong quá trình huy động tế bào gốc CD34+ ra máu ngoại vi

Tác dụng không mong muốn gặp nhiều nhất trên lâm sàng là đau xương (53,3%); mệt mỏi, đau đầu (11,4%). Về mặt cận lâm sàng,

91,4% BN có tăng LDH và 85,7% BN tăng axit uric máu.

3.3.2. Kết quả của quá trình gạn tách và thu gom TBG máu

a. Kết quả gạn tách và thu gom TBG máu ngoại vi

Trong nhóm ĐUTX, 12(28,6%) BN cần 1 lần gạn tách, 26 (61,9%) cần 2 lần gạn tách và có 4(9,5%) cần 3 lần. Số lượng trung bình TBG thu gom được là $4,97 \times 10^6$ /kg cân nặng BN. Số lượng TBG thu gom được ngay trong lần gạn đầu tiên đạt mức cao nhất $3,27 \times 10^6$ /kg cân nặng bệnh nhân.

Trong nhóm ULPKH, 6/8 (75%) BN cần 2 lần gạn tách, 1 BN cần 1 lần và 1 BN cần 3 lần. Số lượng trung bình TBG thu gom được là $4,25 \pm 1,86 \times 10^6$ /kg cân nặng BN. Số lượng TBG thu gom được ngay trong lần gạn đầu tiên cũng đạt mức cao nhất $3,18 \pm 1,99 \times 10^6$ /kg cân nặng bệnh nhân.

b. Yếu tố ảnh hưởng đến kết quả gạn tách và thu gom TBG

Đối với nhóm ĐUTX, số lượng CD34+ thu gom được có mối tương quan nghịch chặt chẽ với tuổi của BN nhóm Vel ($r= -0,51$; $p=0,02$) và có mối tương quan thuận chặt chẽ với số lượng TBG CD34+ máu ngoại vi trước gạn tách chung cả 2 nhóm ($r= 0,511$; $p=0,008$). Đối với nhóm ULPKH, chúng tôi không tìm thấy yếu tố nào có ảnh hưởng đến kết quả của quá trình thu gom tế bào gốc.

c. Các tác dụng không mong muốn của quá trình gạn tách và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi

Tác dụng không mong muốn gặp nhiều nhất là đau mỗi người (100%), dị cảm quanh môi và/hoặc tê bì đầu chi (20%), chuột rút (17,1%). Số lượng trung bình TC giảm nhiều so với trước gạn tách : từ trung bình 224 ± 47 G/L giảm xuống còn trung bình 90 ± 38 G/L sau gạn tách.

3.4. ĐẶC ĐIỂM QUÁ TRÌNH ĐIỀU KIỆN HÓA, TRUYỀN KHỐI TBG VÀ GIAI ĐOẠN MỘC MẢNH GHÉP

3.4.1. Đặc điểm quá trình điều kiện hóa và truyền khối TBG

Kết thúc quá trình gạn tách và thu gom TBG, các bệnh nhân

ĐUTX đã được điều kiện hóa bằng Melphalan 200mg/m² da, truyền TM và truyền khối TBG 24h sau khi kết thúc điều kiện hóa. Đối với nhóm ULPKH, 7 BN được điều kiện hóa bằng phác đồ (R)ICE ; riêng BN có xâm lấn thần kinh trung ương đã được điều kiện hóa bằng methotrexate liều cao.

Biến chứng thường gặp do phác đồ điều kiện hóa: buồn nôn/ nôn từ độ 1 đến độ 3(77,1%), viêm/loét niêm mạc miệng độ 1 đến 2(42,8%) và tiêu chảy độ 2 (28,6%). Độc tính trên gan do thuốc điều kiện hóa ít gặp, chiếm 8,6%; độc tính trên thận chiếm 5,7%.

3.4.2. Đặc điểm giai đoạn mọc mảnh ghép

a. Nhóm Đa u tủy xương

Trong giai đoạn sau điều kiện hóa và truyền khối TBG, số lượng BCTT giảm ở mức thấp nhất là 0,09 ± 0,05G/L. Tình trạng giảm BCTT kéo dài 9,2 ± 2,6 ngày. Số lượng TC giảm thấp nhất 17,4 ± 7,9G/L. Thời gian phục hồi sản xuất TC là 10,8 ± 4,3 ngày.

b. Nhóm U lympho không Hodgkin

Sau khi điều kiện hóa và truyền khối TBG, số lượng BCTT giảm đến mức thấp nhất là 0,22 ± 0,08G/L. Tình trạng giảm BCTT kéo dài 9,3±1,1 ngày. Số lượng TC giảm thấp nhất là 19,8 ± 2,9G/L. Thời gian phục hồi hoạt động sản xuất TC là 8,8 ± 0,98 ngày.

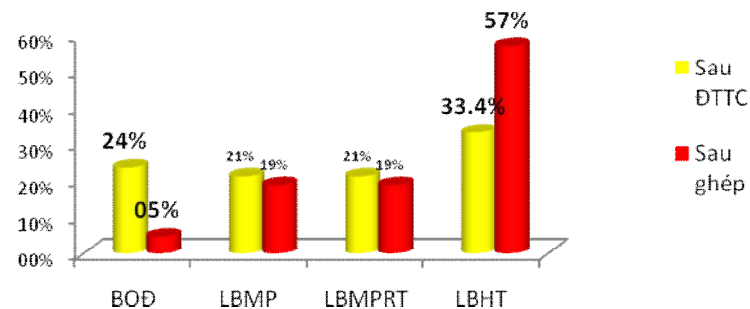
3.4.3. Các biến chứng trong giai đoạn mọc mảnh ghép

Đối với nhóm ĐUTX, 21 (50%) BN có biến chứng nhiễm trùng: 10 BN sốt đơn thuần, 5 BN tiêu chảy trong đó 2 BN cấy phân dương tính với Klebsiella (1) và Candida (1), 3 BN có loét miệng trong đó 2 cấy dương tính với Candida, 1 BN viêm mô mềm và 2 BN cấy máu dương tính với Enter. Cloacea(1) và Acino. Baumanii(1). Đối với nhóm ULPKH, tất cả 8(100%) BN đều có biến chứng nhiễm trùng: 5 BN sốt đơn thuần, 1 tiêu chảy, 1 viêm mô mềm và 1 nhiễm khuẩn tiết niệu, cấy nước tiểu dương tính với Candida Tropicalis.

3.5. KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN

3.5.1. Tỷ lệ đáp ứng với ghép tế bào gốc tự thân

a. Nhóm Đa u tủy xương



Biểu đồ 3.1. So sánh kết quả trước- sau ghép nhóm ĐUTX

b. Nhóm U lympho không Hodgkin

Bảng 3.3. Kết quả ghép tế bào gốc tự thân nhóm ULPKH

Kết quả	Điều trị tấn công		Ghép TBG	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Lui bệnh hoàn toàn (LBHT)	3	37,5%	5	62,5%
Lui bệnh một phần (LBMP)	3	37,5%	2	25%
Không lui bệnh (KLB)	2	25%	1	12,5%
Tổng số	8	100%	8	100%

3.5.2. Tỷ lệ tái phát/bệnh tiến triển và tử vong

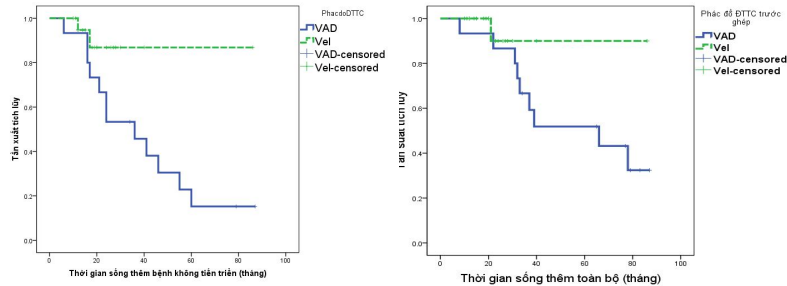
a. Nhóm Đa u tủy xương

Thời gian theo dõi trung bình là 26,5 (8 –87) tháng. Trong 42 BN được ghép có 14(38,9%) BN tái phát/bệnh tiến triển và 10(27,8%) tử vong. Nhóm VAD có tỷ lệ tái phát/bệnh tiến triển và tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Vel với lần lượt p<0,001 và p<0,001.

b. Nhóm U lympho không Hodgkin

Thời gian theo dõi trung bình là 32,3(11 – 71) tháng. Tính đến 11/2013, 6 BN vẫn sống khỏe mạnh (dài nhất là 71 tháng sau ghép) và 2 BN đã tử vong trong vòng 2 tháng sau ghép do bệnh tiến triển.

3.5.3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS)



Biểu đồ 3.2: PFS (trái) và OS (phải)

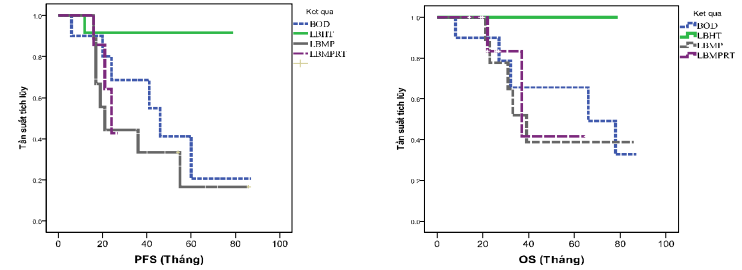
PFS trung bình dự tính của nhóm VAD là $36 \pm 9,1$ tháng (CI 95%, 18,0-53,9), của nhóm Vel chưa tính được ($p=0,03$). Tỷ lệ PFS5 năm của nhóm VAD là 15,2% và của nhóm Vel là 86,8% ($p=0,055$).

OS trung bình dự tính của nhóm VAD là $66 \pm 24,5$ tháng (CI 95%, 18,0-53,9), của nhóm Vel chưa tính được ($p<0,001$). Tỷ lệ OS 5 năm của nhóm VAD là 51,9%; của nhóm Vel là 90% ($p=0,23$).

3.6. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ CỦA GHEP TBG TỰ THÂN

3.6.1. Yếu tố kết quả điều trị tấn công trước ghép

Đối với các BN ĐUTX, nhóm đạt LBMPRT trở lên có 4/23(17,4%) BN tái phát/bệnh tiến triển và 2(8,7%) tử vong. Nhóm đạt LBMP trở xuống có 13/19 (68,4%) BN tái phát/bệnh tiến triển và 10/19 (52,6%) tử vong. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$ (tái phát/bệnh tiến triển) và $p=0,001$ (tử vong).



Biểu đồ 3.3. So sánh PFS (trái) và OS (phải) nhóm đạt LBHT với các nhóm không đạt LBHT thời điểm trước ghép

Vào thời điểm trước ghép, nhóm đạt LBHT có thời gian PFS dài hơn (chưa dự tính được) nhóm không đạt LBHT (36 tháng) có ý nghĩa thống kê với $p = 0,045$. PFS 5 năm nhóm đạt LBHT trước ghép là 92,3% và nhóm không đạt LBHT chỉ là 16,7%. Về OS, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,048$ giữa nhóm đạt LBHT trước ghép với các nhóm không đạt LBHT. OS 5 năm của nhóm đạt LBHT là 100% và của nhóm không đạt LBHT là 48,1%.

Đối với nhóm ULPKH, sau ĐTTC trước ghép, có 3/8 BN đạt LBHT và 2/8 BN hoàn toàn không đáp ứng với điều trị. Tính đến tháng 11/2013, 6 BN có đáp ứng với điều trị trước ghép vẫn sống khỏe mạnh (lâu nhất là 71 tháng) và 2 BN không đáp ứng đã tử vong trong vòng 1 đến 2 tháng sau ghép do bệnh tiếp tục tiến triển.

3.6.2. Yếu tố kết quả ghép tế bào gốc tự thân

Đối với nhóm ĐUTX, trong 32 BN đạt LBMPRT trở lên sau ghép có 10(31,2%) BN tái phát/bệnh tiến triển và 6(18,7%) tử vong. Nhóm 10 BN đạt LBMP trở xuống sau ghép có 7(70%) BN tái phát/bệnh tiến triển và 6/10(60%) tử vong. Sự khác biệt giữa 2 nhóm BN trên về tỷ lệ tái phát/bệnh tiến triển và tử vong là có ý nghĩa thống kê với lần lượt $p=0,029$ và $p=0,012$. PFS 5 năm của nhóm LBHT là 60,3% trong khi tỷ lệ này của nhóm BOĐ là 0%. OS 5 năm của nhóm LBHT là 64,3%; và của nhóm BOĐ là 50%.

BÀN LUẬN

4.1. HIỆU QUẢ CỦA PHƯƠNG PHÁP GHÉP TBG TỰ THÂN

4.1.1. Hiệu quả của điều trị tấn công trước ghép

a. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

Bảng 4.1. So sánh kết quả điều trị bằng phác đồ VAD

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh N=21	Segere N=134	Dimopoulos N=127	RA Chen N=22	Sonneveld N=414
LBHT	9,5%	5%	12,6%	13,6%	4,8%
LBMPRT	14,3%			31,8%	9,4%
LBMP	33,3%	62%	48,8%	27,3%	39,4%
BOĐ	42,9%	33%	38,6%	27,3%	46,4%
Tổng số	100%	100%	100%	100%	100%

Bảng 4.2. So sánh kết quả điều trị bằng phác đồ có bortezomib

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh N = 21	HS Eom N = 30	Harousseau N = 223	RA Chen N=24	NT Mai N=35
LBHT	44,5%	56,7%	21,6%	29,2%	54,3%
LBMPRT	25,9%	10%	37,7%	33,3%	40%
LBMP	25,9%	23,3%	19,2%	16,7%	2,8%
BOĐ	3,7%	10%	12,6%	20,8%	2,9%
Tổng số	100%	100%	91,1%*	100%	100%

So sánh với kết quả của nhóm VAD, chúng tôi thấy phác đồ có bortezomib đạt hiệu quả cao hơn có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ đáp ứng chung của nhóm VAD là 57,1% và của nhóm Vel là 96,3% ($p=0,004$). Tỷ lệ LBMPRT trở lên của nhóm VAD là 23,8%, và của nhóm Vel lên tới 70,4% ($p<0,0001$). Kết quả nghiên cứu của Harousseau và cs cho thấy phác đồ có bortezomib hiệu quả hơn so với VAD về tỷ lệ đáp ứng chung (78,5% so với 62,8%, $p<0,001$) và tỷ lệ từ LBMPRT trở lên (37,7% so với 15,1%, $p<0,001$). Kết quả nghiên cứu HOVON-65/GMMG-HD4 cũng khẳng định hiệu quả vượt trội của phác đồ có

bortezomib so với VAD về tỷ lệ đáp ứng chung (78% so với 54%, $p<0,001$) và tỷ lệ LBMPRT trở lên (42% so với 14%, $p<0,001$).

b. Nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin.

Sau khi kết thúc điều trị tấn công trước ghép, tỷ lệ đáp ứng chung là 75% , trong đó LBHT 37,5%, LBMP 37,5% và không lui bệnh 25%. Theo Thierry Philip & cs, tỷ lệ đáp ứng chung sau 2 đợt DHAP là 64%. Kết quả nghiên cứu của Gisselbrecht C & cs cho thấy phác đồ phối hợp Rituximab + DHAP (R-DHAP) có tỷ lệ đáp ứng chung đạt 62,8%, không cao hơn so với các nghiên cứu sử dụng DHAP đơn thuần. Nghiên cứu này cũng đã sử dụng phác đồ phối hợp rituximab với ICE và tỷ lệ đáp ứng chung cũng không cao hơn R-DHAP.

4.1.2. Bàn luận về quá trình huy động và thu gom TBG CD 34+

4.1.2.1. Quá trình huy động tế bào gốc máu ngoại vi

Đối với nhóm ĐUTX, chúng tôi đã sử dụng G-CSF đơn thuần để huy động TBG ra máu ngoại vi. Đối với nhóm ULPKH, chúng tôi đã tiến hành huy động TBG ngay trong giai đoạn BN phục hồi tủy sinh máu sau đợt DHAP thứ 2 hoặc thứ 3. Thời gian trung bình sử dụng G-CSF của nhóm ULPKH tương tự nhóm ĐUTX ($6,6 \pm 1,1$ vs $5,83 \pm 1,45$ ngày). Số lượng CD34+ huy động của nhóm ULPKH cũng tương tự nhóm ĐUTX ($33,3 \pm 13,5$ so với $30,4 \pm 18,9$ tế bào/ μ l).

4.1.2.2. Gạn tách và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi

Đối với nhóm ĐUTX, số lần gạn tách trung bình là $1,81 \pm 0,6$ và có tới 90% BN cần tối đa 2 lần gạn tách. Tương tự như nhóm ĐUTX, 6/8(75%) BN ULPKH cần 2 lần gạn tách. Số lượng TBG trung bình thu gom được là $4,25 \pm 1,86 \times 10^6$ /kg cân nặng, tương tự số lượng TBG đã thu gom được ở nhóm ĐUTX ($4,97 \times 10^6$ /kg) và đảm bảo đủ cho ghép.

Trong quá trình gạn tách và thu gom TBG CD34+, tác dụng không mong muốn gặp nhiều nhất là đau môi người chủ yếu do thời gian gạn tách kéo dài, sau đó là các biểu hiện lâm sàng của hạ canxi máu với dị cảm quanh môi, tê bì đầu chi, chuột rút. Số lượng TC giảm khá nên cần hết sức lưu ý số lượng TC của BN trước gạn tách.

4.1.2.3. Bàn luận về phương pháp huy động tế bào gốc

a. Nhóm Đa u tủy xương

Bảng 4.3. So sánh các phương pháp huy động và thu gom TBG

Tác giả	Phác đồ	SL CD34+ thu gom (10 ⁶ /kg)	Số lần gạn
Alegre	Cy + GM-CSF	6,8	5
	G-CSF	4,85	3
Desikan	Cy + G-CSF	33,4	7
	G-CSF	5,8	5
Narayanasami	Cy + G-CSF	7,2	
	G-CSF	2,5	
B Q. Khánh	G-CSF	4,97	1,81

So sánh với phương pháp phối hợp Cyclophosphamide (Cy) + G-CSF, kết quả huy động và thu gom bằng G-CSF đơn thuần thường thấp hơn. Tuy nhiên, cyclophosphamide với liều thường dùng là 4g-7g/m² da có thể gây rất nhiều biến chứng như viêm bàng quang chảy máu, nhiễm trùng do giảm BC, chảy máu do giảm TC... Vì vậy, chúng tôi nghĩ, đối với nhóm ĐUTX ghép 1 lần, nên lựa chọn G-CSF đơn thuần, còn đối với nhóm có khả năng ghép 2 lần, nên áp dụng Cy + G-CSF.

b. Nhóm U lympho không Hodgkin

Bảng 4.4. So sánh các phương pháp huy động và thu gom TBG

Tác giả	Phác đồ	SL BN	SL TBG thu gom (10 ⁶ /kg)	P
Watts MJ	ESHAP + G-CSF	84	4.9 (<0.1-80.2)	0,032
	Cy + G-CSF	78	3.3 (0.2-41.0)	
J-L Lee	ESHAP + G-CS	26	12.0 (0.9-83.4)	0,003
	Cy + G-CSF	24	5.0 (0.1-18.1)	
B Q. Khánh	DHAP + G-CSF	8	4,25 (1,26 - 17,03)	

Qua bảng trên, có thể thấy phương pháp huy động và thu gom TBG máu ngoại vi bằng đa hóa trị liệu + G-CSF có hiệu quả hơn so với Cy+ G-CSF hoặc G-CSF đơn thuần. Như vậy, đối với ULPKH, nên lựa chọn phương pháp đa hóa trị liệu phối hợp với G-CSF.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, duy nhất chỉ số về số

lượng CD34+ máu ngoại vi trước gạn tách là có ảnh hưởng đến số lượng CD34+ thu gom được (r=0,411; p=0,008).

4.1.3. Quá trình mọc mảnh ghép sau truyền TBG

Bảng 4.5. Thời gian mọc mảnh ghép trong ĐUTX

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh N = 42	Vinh Phú N = 12	HS Eom N = 30	L Kumar N = 108
Thời gian phục hồi BC (ngày)	9,2 (4 - 19)	10,07 (8 - 12)	10 (8 - 14)	11 (9 - 24)
Thời gian phục hồi TC (ngày)	10,8 (5 - 23)	10,14 (8 - 13)	10,5 (0 - 17)	12 (8 - 36)

Chúng tôi đã tiến hành lưu trữ khối TBG ở 2°C - 6°C, thời gian tối đa là 72 giờ. Kết quả mọc mảnh ghép trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt so với các nghiên cứu khác đã cho thấy việc lưu trữ khối TBG ở nhiệt độ này trong thời gian tối đa 72 giờ hoàn toàn khả thi và không ảnh hưởng đến quá trình mọc mảnh ghép.

Bảng 4.6. Thời gian mọc mảnh ghép trong ULPKH

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh N = 8	Prince H.M N = 66	BY Shim N = 50
Nguồn CD 34+	Máu ngoại vi	Tủy xương	Máu ngoại vi
Phác đồ điều kiện hóa	ICE	Etoposide + Melphalan ± TBI	BEAM Flu +TBI/Cy + TBI
Thời gian phục hồi BC (ngày)	9,3 (7 - 16)	17 (9 - 63)	10 (7 - 21)
Thời gian phục hồi TC (ngày)	8,8 (1 - 10)	25 (8 - 380)	20 (12 - 172)

Phân tích kết quả nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian phục hồi BC và phục hồi TC giữa nhóm được

ghép với số lượng CD 34+ < 2x10⁶/kg với nhóm được ghép với số lượng CD 34+ ≥2x10⁶/kg (lần lượt p=0,038 và p=0,046). Với kết quả nghiên cứu của mình và tham khảo kết quả của các nghiên cứu khác, chúng tôi đề xuất số lượng TBG CD 34+ cần thiết cho một lần ghép tự thân điều trị ĐUTX điều kiện hóa bằng melphalan 200mg/m² da phải đạt tối thiểu 2 x 10⁶/kg cân nặng.

Trong quá trình mọc màng ghép, đối với nhóm ĐUTX, 50% BN có biến chứng nhiễm trùng thể hiện ở các mức độ khác nhau nhưng không có BN tử vong. Nghiên cứu của L Kumar và cs (Ấn Độ) có tỷ lệ tử vong do biến chứng 11,1% với nguyên nhân chủ yếu là nhiễm trùng. Nghiên cứu của Hàn Quốc có tỷ lệ tử vong là 2,9% và nguyên nhân tử vong của 2 BN đều do nhiễm trùng. Đối với nhóm ULPKH, cả 8 BN đều có biến chứng nhiễm trùng thể hiện ở các mức độ khác nhau nhưng cũng không có bệnh nhân tử vong trong quá trình ghép.

4.1.4. Hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân

4.1.4.1. Hiệu quả của ghép TBG tự thân điều trị ĐUTX

Bảng 4.7. So sánh kết quả ghép TBG của nhóm VAD

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh N = 15	Moreau N = 142	Harousseau N = 218	Sonneveld N = 414
LBHT	40%	35%	18,4%	15%
LBMPRT	6,7%	20%	18,8%	21%
LBMP	40%	39%	51,8%	39%
BOD	13,3%	6%	11%	25%
Tổng số	100%	100%	100%	100%

Tỷ lệ đáp ứng chung với ghép của nhóm VAD là 86,7%(tăng thêm 29,6% so với trước ghép), tỷ lệ LBMPRT trở lên tăng lên gần gấp 2 lần(từ 23,8% trước ghép lên 46,7% sau ghép) và tỷ lệ LBHT tăng một cách đột biến, từ 9,5% trước ghép lên 40% sau ghép.

Bảng 4.8. So sánh kết quả ghép nhóm Vel

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh N = 27	Harousseau N = 223	Sonneveld N = 413	HD Vĩnh Phú N = 12
LBHT	66,7%	39,5%	31%	83,3%
LBMPRT	25,9%	21,9%	31%	16,7%
LBMP	7,4%	29,5%	26%	0%
BOD	0%	9,1%	12%	0%
Tổng số	100%	100%	100%	100%

So sánh với kết quả trước ghép, chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân đạt LBMPRT trở lên đã tăng từ 70,4% lên 92,6% (thêm 22,2%) trong đó tỷ lệ LBHT tăng từ 44,5% lên 66,7% (thêm 22,2%). Ghép TBG đã cải thiện mức độ đáp ứng cho 13/15 (87,6%) BN trong đó có tới 44,5% nâng thêm tới 2 mức độ đáp ứng. Tỷ lệ LBHT tăng thêm sau ghép trong nghiên cứu của Huỳnh Đức Vĩnh Phú & cs là 41,6%, của Harousseau & cs là 20,2%, và của Sonneveld & cs là 13%.

Với thời gian theo dõi trung bình 26,5 tháng (8-87 tháng), hiện nay đã có 14(38,9%) BN tái phát, và 10(27,8%)BN đã tử vong. Nhóm ĐUTX điều trị trước ghép bằng VAD + ghép có tỷ lệ tái phát cũng như tỷ lệ tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị bằng phác đồ có bortezomib+ghép (tái phát:80% so với 9,5%, p<0,001; tử vong: 60% so với 4,8%, p<0,001).

Thời gian PFS trung bình dự tính của nhóm ĐUTX là 46 ± 7,5 tháng (CI 95%, 31,2 -60,8 tháng). Tỷ lệ BN dự tính có PFS3 năm là 59,1% và 5 năm là 25,3%, tương tự kết quả của Kumar &cs là 42 ± 10,4 tháng, dài hơn so với nghiên cứu của M Krejci & cs là 29,5 tháng. Theo nghiên cứu của chúng tôi, nhóm VAD có PFS là 36 ± 9,1 tháng (CI 95%, 18,0-53,9), còn của nhóm Vel thì vẫn chưa dự tính được (p=0,03). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của P. Sonneveld & cs (p = 0,002), của nghiên cứu IFM 2005-01

(VAD: 29,7 tháng; phác đồ có bortezomib: 36 tháng). Tỷ lệ BN có PFS 3 năm và 5 năm của nhóm VAD lần lượt là 45,7% và 15,2%; của nhóm Vel đều đạt mức 86,8% (p=0,055).

Thời gian OS trung bình dự tính của cả nhóm ĐUTX là $66 \pm 27,2$ tháng (CI 95%, 12,7 -119,3 tháng). Tỷ lệ dự tính BN có OS 3 năm là 64,8% và 5 năm là 58,3%. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của Kumar & cs về OS ($71 \pm 10,5$ tháng; 95% CI: 50,45-91,55 tháng) cũng như OS 5 năm (54,4 \pm 0,05%); của M Krejci & cs -75,4 tháng; của D O'Shea & cs - 68,8 tháng và nghiên cứu của E Terpos & cs - 79,7 tháng. Thời gian OS của nhóm VAD thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ so với nhóm Vel. Tỷ lệ BN có OS 3 năm và 5 năm của nhóm VAD lần lượt là 66,7% và 51,9%; của nhóm Vel đều cao hơn và đạt mức 90% (p=0,23).

Tóm lại, chúng tôi có thể đi đến kết luận là phương pháp ghép TBG tự thân là phương pháp điều trị rất hiệu quả đối với bệnh ĐUTX.

4.1.4.2. Hiệu quả của ghép TBG tự thân điều trị U lympho không Hodgkin tái phát/kháng thuốc.

Bảng 4.9. So sánh kết quả ghép TBG của nhóm ULPKH

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh N = 8	Prince H.M N = 46	Hanneke C N = 60	BY Shim N = 50	Josting A N = 57
Tỷ lệ đáp ứng chung	87,5%	78,2%	88%	67,7%	56%
Tỷ lệ đạt LBHT	62,5%	63%	69%	32,3%	50%

Tuy các phác đồ điều kiện hóa khác nhau nhưng tỷ lệ đáp ứng chung của các nghiên cứu đều dao động trong khoảng từ 70% đến 80% với tỷ lệ đạt LBHT sau ghép khá cao 50% - 60%. Ghép TBG đã cải thiện rõ rệt kết quả điều trị ULPKH kháng thuốc/tái phát thể hiện ở tỷ lệ LBHT sau ghép tăng rõ rệt so với trước ghép (từ 37,5% lên 62,5%).

Thời gian theo dõi trung bình của cả nhóm ULPKH trong nghiên cứu của chúng tôi là 32,3 tháng (11-71 tháng). Tính đến tháng 11/2013, 6 BN vẫn còn sống khỏe mạnh (lâu nhất là 71 tháng sau ghép) và 2 BN đã tử vong trong vòng 1 đến 2 tháng sau ghép. Tất cả 2 bệnh nhân tử vong đều là 2 bệnh nhân không đạt lui bệnh lần 2 sau các đợt đa hóa trị liệu khi tái phát.

Như vậy, các kết quả trên cho thấy ghép tế bào gốc tự thân là một phương pháp điều trị vừa an toàn vừa hiệu quả đối với U lympho không Hodgkin tái phát/kháng thuốc.

4.2. PHÂN TÍCH MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ CỦA PHƯƠNG PHÁP GHEP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN

4.2.1. Yếu tố kết quả điều trị tấn công trước ghép

Đối với nhóm ĐUTX, trong số 23 BN đạt LBMPRT trở lên chỉ có 4 (17,4%) tái phát/bệnh tiến triển và 2(8,7%) tử vong. Trong khi đó, nhóm đạt LBMP trở xuống có 13/19 (68,4%) BN tái phát/bệnh tiến triển và 10/19 (52,6%) tử vong. Kết quả điều trị tấn công trước ghép có mối tương quan thuận chặt chẽ với khả năng tái phát ($r=0,56$ và $p < 0,001$) cũng như với tỷ lệ tử vong ($r=0,517$ và $p < 0,001$). Tuy nhiên, đối với thời gian PFS và OS thì chỉ có sự khác biệt khi so sánh giữa nhóm đạt LBHT với nhóm không đạt LBHT. O'Shea & cs cũng đã nhận thấy sự khác biệt về PFS giữa 2 nhóm đạt LBHT và không đạt LBHT trước ghép với $p=0,04$. Theo Kumar & cs thì có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về PFS và OS giữa nhóm ĐUTX đáp ứng tốt với điều trị tấn công trước ghép so với nhóm đáp ứng kém với lần lượt $p = 0,0002$ và $p=0,0003$.

Đối với nhóm ULPKH, tính đến tháng 11/2013, 6 BN có đáp ứng với điều trị trước ghép vẫn còn sống khỏe mạnh (lâu nhất là 71 tháng sau ghép), 2 BN hoàn toàn không đáp ứng đã tử vong trong vòng 2 tháng sau ghép do bệnh tiếp tục tiến triển. Nghiên cứu của BY Shim & cs cho thấy nhóm BN đáp ứng với điều trị trước ghép có PFS là 18 tháng và OS là 34 tháng, trong khi đó, các chỉ số này của nhóm không

đáp ứng lần lượt là 1 tháng và 7 tháng.

4.2.2. Yếu tố kết quả đáp ứng với ghép TBG tự thân

Đối với nhóm ĐUTX, trong số 32 BN đạt LBMPRT trở lên sau ghép chỉ có 10(31,2%) bệnh nhân tái phát/bệnh tiến triển và 6(18,7%) tử vong. Trong khi đó, nhóm đạt LBMP trở xuống sau ghép có 7/10(70%) BN tái phát/bệnh tiến triển và 6/10(60%) tử vong. Sự khác biệt về tỷ lệ tái phát/bệnh tiến triển và tử vong giữa hai nhóm bệnh nhân này là có ý nghĩa thống kê với lần lượt $p=0,029$ và $p=0,012$. Bên cạnh đó kết quả ghép có mối tương quan với khả năng tái phát ($r = 0,336$ và $p = 0,029$) và với khả năng tử vong ($r=0,389$ và $p=0,011$). Kết quả đáp ứng với ghép cũng có mối tương quan với PFS ($r=0,326$ và $p=0,035$) và với OS ($r=0,389$ và $p=0,011$).

KẾT LUẬN

1. Ghép tế bào gốc tự thân là một phương pháp trị liệu rất hiệu quả trong điều trị bệnh Đa u tủy xương có chỉ định ghép. Điều trị tấn công trước ghép bằng các phác đồ có bortezomib thể hiện hiệu quả vượt trội so với phác đồ kinh điển VAD về cả tỷ lệ đáp ứng chung lẫn tỷ lệ lui bệnh một phần rất tốt trở lên (lần lượt là 96,3% so với 57,1% và 70,4% so với 23,8%). Ghép tế bào gốc tự thân đã tăng tỷ lệ bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn thêm 23,8% so với trước ghép. Ghép tế bào gốc tự thân kéo dài một cách có ý nghĩa thời gian sống thêm toàn bộ với 58,3% bệnh nhân có thời gian sống thêm trên 5 năm tính từ thời điểm chẩn đoán.

Ghép tế bào gốc tự thân cũng rất hiệu quả trong điều trị bệnh U lympho không Hodgkin tái phát/kháng thuốc với tỷ lệ đáp ứng chung là 87,5%, tăng thêm 12,5% so với kết quả đa hóa trị liệu trước ghép. Ghép tế bào gốc tự thân có hiệu quả vượt trội so với các phác đồ đa hóa trị liệu hàng hai thể hiện ở tỷ lệ bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn sau ghép đã tăng từ 3/8(37,5%) bệnh nhân

(trước ghép) lên 5/8(62,5%) bệnh nhân (sau ghép).

2. Một số yếu tố có ảnh hưởng đến thành công và hiệu quả của phương pháp ghép tế bào gốc tự thân trong điều trị Đa u tủy xương và U lympho:

- Số lượng tế bào gốc CD34+ huy động ra máu ngoại vi trước gan tách: ảnh hưởng trực tiếp đến số lượng TBG CD 34+ thu gom được và qua đó ảnh hưởng đến quá trình mọc mảnh ghép.
- Kết quả điều trị tấn công trước ghép: ảnh hưởng đến hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân. Đối với các bệnh nhân Đa u tủy xương, nhóm đạt lui bệnh hoàn toàn có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không đạt được lui bệnh hoàn toàn (lần lượt là $p=0,045$ và $p=0,048$). Đối với những bệnh nhân U lympho không Hodgkin tái phát/kháng thuốc, bệnh nhân mà không đáp ứng với điều trị tấn công trước ghép đều tái phát sớm và tử vong ngay sau ghép.
- Kết quả đáp ứng với ghép: cũng là yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân. Kết quả ghép có mối tương quan với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS ($r = 0,326$ và $p = 0,035$) và với thời gian sống thêm toàn bộ OS ($r = 0,389$ và $p = 0,011$).

KIẾN NGHỊ

1. Tiếp tục tiến hành các nghiên cứu về hiệu quả của ghép TBG tự thân trong điều trị ĐUTX, đặc biệt trong điều trị ULPKH tái phát/kháng thuốc và mở rộng ra một số ung thư đặc khác.

2. Xây dựng kế hoạch hướng dẫn, đào tạo và chuyển giao công nghệ ghép TBG tự thân nhằm khuyến khích áp dụng rộng rãi phương pháp điều trị hiệu quả này tới các bệnh viện cấp tỉnh và thành phố, nâng cao chất lượng khám chữa bệnh, tạo điều kiện cho số đông BN được tiếp cận với phương pháp điều trị hiện đại với chi phí thấp.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

=====

BACH QUOC KHANH

**STUDY ON AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANT
IN TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA AND
NON-HODGKIN'S LYMPHOMA**

**Specialty: HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION
Code: 62720151**

**SUMMARY
OF THESIS OF PHILOSOPHY DOCTOR OF MEDICINE**

HANOI – 2014

THE STUDY WAS COMPLETED AT:

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

Supervisor:

- 3. Prof. Nguyen Anh Tri, PhD**
- 4. Prof. Pham Quang Vinh, PhD**

Critic 1:

Critic 2:

Critic 3:

The thesis was defended before the institutional dissertation evaluation committee at:.....

On of 2014.

THE THESIS CAN BEEN FOUND AT:

- The National Library
- Library of Hanoi Medical University
- Centra Institute of Information – Medical Library

- Library of the National Institute of Hematology and Blood Transfusion

107-110.

**THE LIST OF WORKS RELATED TO THE THESIS
THAT HAS BEEN PUBLISHED**

8. **Bach Quoc Khanh**, Vo Thi Thanh Binh, Nguyen Anh Tri & al. (2012). Allogenic hematopoietic stem cell transplation for severe aplastic anemia. *Vietnam Medical Journal*, 391(1), pp.71-75.
9. Nguyen Thi Thanh Dung, **Bach Quoc Khanh**, Bui Van Nga và Tran Kim Cuc. (2012). Study on bacterial and fungal infection in the patients treated at NIHBT. *Vietnam Medical Journal*, 396(8), pp.109 – 114.
10. Tran Ngoc Que, Hoang Thi Hue, Vo Thi Thanh Binh, **Bach Quoc Khanh** và Nguyễn Anh Tri. (2013). Results of peripheral blood stem cell collection for treatment of blood diseases at NIHBT. *Vietnam Medical Journal*, 405(4), pp.138 - 144.
11. Tran Ngoc Que, Le Xuan Thinh, Nguyen Thi Hoang Đuc, Pham Van Chien, Vu Quang Hung, Vo Thi Thanh Binh, **Bach Quoc Khanh** và Nguyen Anh Tri.(2013).Results of stem cell collection, processing and storage at NIHBT 2008 – 2013. *Vietnam Medical Journal*, 405(4), pp.166 – 171.
12. Vo Thi Thanh Binh, Nguyen Huu Chien, **Bach Quoc Khanh** và Nguyen Anh Tri. (2013). Outcome of Allogenic hematopoietic stem cell transplation in NIHBT 2008 – 2013. *Vietnam Medical Journal*, 405(4), pp.70 - 75.
13. **Bach Quoc Khanh**, Vo Thi Thanh Binh, Le Xuan Hai, Tran Ngoc Que, Nguyen Anh Tri & cs. (2013). Autologous hematopoietic stem cell transplation in treatment of Multiple myeloma and Non-Hodgkin lymphoma at NIHBT. *Vietnam Medical Journal*, 413(1), pp.114-119.
14. **Bach Quoc Khanh**, Tong Thi Huong, Vo Thi Thanh Binh, Nguyen Trieu Van, Nguyen Anh Tri & cs. (2013).Study on the complications of Autologous stem cell transplation in treatment of blood diseases at NIHBT. *Vietnam Medical Journal*, 413 (1), pp.

INTRODUCTION TO DOCTORAL THESIS

1. Background

In 2000, there were about 54,900 new cases of Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in the US and 26,100 deaths of this disease. Statistics from the US also show that multiple myeloma (MM) accounts for about 10% of malignant blood diseases with annual morbidity rate of 4.3 per 100.000 populations.

The current method of bone marrow or hematopoietic stem cell transplantation has become a solid foundation for high-dose chemotherapy regimens. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) helps patient's bone marrow to recover more quickly, and shorten considerably the duration of "marrow failure" after high-dose chemotherapy, reducing mortality from complications. ASCT has been widely applied due to its flexibility in the regimen and no inducing serious and lethal complications while the cost is low and appropriate to economic conditions of the Vietnamese. Previously, the source of hematopoietic stem cell (HSC) used in ASCT was usually bone marrow. In recent years, peripheral blood stem cell has rapidly replaced bone marrow and become the main source of HSC used for ASCT. Presently, ASCT has been used in treatment of various diseases such as malignant blood disease, solid cancers and autoimmune diseases...

In Vietnam, hematopoietic stem cell transplant to treat malignant blood diseases has been conducted successfully in Ho Chi Minh city, Hue, the National Pediatric Hospital, the Central Military Hospital 108, Hospital of the Ministry of Public Security, Bach Mai hospital, and the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. However, there is no yet any complete research work on the role of ASCT in treatment of MM and non-Hodgkin's lymphoma.

2. Objective

- To evaluate outcome of autologous hematopoietic stem cell transplant in treatment of multiple myeloma and non-Hodgkin lymphoma.
- To study the factors that affect outcome of the autologous hematopoietic stem cell transplant.

3. Contributions of the thesis

Although ASCT is not a completely new issue in Vietnam, results from this research will be the first, radical and effective presentation on processes in ASCT to treat MM and NHL. The research topic has made important scientific contributions to help institutions and physicians complete their ASCT processes.

4. Structure of the thesis

The thesis consists of 141 pages, including: Background 2 pages, Literature review 39 pages, Subjects and Methodology 15 pages, Findings 39 pages, Discussion 43 pages, Conclusion 2 pages and Recommendations 1 page.

Chapter 1 OVERVIEW

1.1. AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT

Autologous hematopoietic stem cell transplant plays as a supporting role assisting patient's bone marrow to recover quickly after intensive chemotherapy that causes serious toxicity to bone marrow.

Presently, the source of peripheral blood stem cell has become the main source of hematopoietic stem cell used for transplant. Currently, there are many ways to mobilise these cells to peripheral blood. Transplant centres over the world start to collect peripheral blood stem cells when CD34+ cell reaches 10 - 20 cells/ μ l. The minimum number of CD34+ necessary for the transplantation is 3×10^6 /kg of patient weight. After collection, stem cells are often stored at -196°C temperature.

In hematopoietic stem cell transplant, the most important objective of conditioning regimen is to destroy cancerous cells at maximum level, and simultaneously consider the acceptable toxicity limit of body organs. Since 1983, combination of busulfan with cyclophosphamide has become a standard regimen for hematopoietic stem cell transplant. However, other conditioning regimens have also been specifically developed for ASCT to treat lymphoma such as BEAM, CBV and ICE, multiple myeloma such as high-dose Melphalan, Melphalan plus Busulfan

Digestive tract ulceration is a complication caused by chemical drugs under the conditioning regimen. After conditioning and stem

cell infusion, the number of neutrophil granulocyte drops seriously inducing infection and platelets count also fall seriously and might lead to gastrointestinal or cerebral bleeding and probably death. Hematopoietic stem cell transplant induces risk of thyroid dysfunction. The conditioning regimen for ASCT to treat lymphoma – BEAM – can cause gonadal dysfunction and infertility in male patients due to failure to produce sperm. Secondary cancer is a late complication of hematopoietic stem cell transplant: incidence of myelodysplastic syndrome and secondary acute leukemia ranges from 5% to 15%.

1.2. AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANT TO TREAT MULTIPLE MYELOMA

1.2.1. Pre-transplant therapy

Until end years of the 20th century, VAD was still the standard regimen before transplant with OS rate ranged 52%-63% and pre-transplant complete remission(CR) rate ranged 3%-13%. In 2002, Cavo et al conducted a randomized study comparing Thalidomide-Dexamethasone (TD) with VAD before transplant for 200 MM patients: TD had significantly higher overall response rate (ORR) of 76% than that at 52% of VAD ($p < 0.001$). The IFM group conducted a study on 482 MM patients comparing Bortezomib(Velcade)-Dexamethasone (VD) with VAD and the results confirmed that VD was more efficacious than VAD in CR rate: 14.8% vs 6.4% and OS rate: 78.5% vs 62.8%. Besides above regimens, there were other alternative combination regimens of doxorubicin or cyclophosphamide with thalidomide or bortezomib and dexamethasone had been used in treatment pre-transplant for MM.

1.2.2. Conditioning regimen

The difficulties in management of serious complications after high dose melphalan have led up to initiatives of implementing ASCT to support the high-dose chemotherapy. The IFM 95 study on 282 MM patients comparing two conditioning regimens: single melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2$ vs. melphalan $140\text{mg}/\text{m}^2$ + Total Body

Irradiation (TBI-8Gy). Overall response rate and PFS was not different between two groups (21 months vs. 20.5 months, $p=0.06$), but OS at 45 months of the melphalan alone group was significantly higher than combination group (65.8% vs. 45.5%; $p=0.05$). In 2010, PETHEMA/GEM 2000 study comparing two conditioning regimens: Melphalan 200mg/m² vs Busulfan (12mg/kg)+Melphalan (140mg/m²) (Bu-Mel) has stopped more early than expected Bu-Mel arm due to serious complication – VOD - led to significantly higher death rate in this arm vs melphalan arm (8.4% vs 3.5%; $P=0.002$). Presently, Melphalan 200mg/m² regimen remains the gold standard conditioning regimen in ASCT for multiple myeloma.

1.2.3. Autologous stem cell transplantation in treatment of MM

In 2012, a research team from Germany conducted a retrospective study to analyze results from 9 randomized studies compared ASCT with chemotherapy alone for 2600 MM patients. The results showed that compared with chemotherapy alone, ASCT prolonged considerably PFS (HR=0.73;95% CI=0.56-0.95; $p=0.02$). After many studies, most researchers confirmed that, for the time being, ASCT is the first-line treatment for MM for the following reasons: (1) mortality rate is low (1%–2%); (2) response rate is higher, especially PFS is prolonged (from 25 to 42 months), about 9 – 12 months longer than chemotherapy alone.

1.3. AUTOLOGOUS STEM CELL STRANSPLANT TO TREAT NHL.

For the non-Hodgkin's lymphoma (NHL) group with low malignancy and slow progression, such drugs as chlorambucil, fludarabin alone or in combination therapy (CVP,FCD,FC...) are the first-line regimen. For aggressive NHL with rapid progression, such regimens as CHOP,CHOEP,MACOPB... have been used widely in which CHOP (R) always considered first-line gold regimen.

1.3.1. Relapsed/refractory diffuse NHL

In 1987, Philip et al showed that high-dose chemotherapy combined with ASCT could bring about cure rate of 35%-40% in relapsed/refractory aggressive NHL's patients. In 1995, study by

PARMA group also confirmed event-free survival (EFS) at 5 years in the transplant arm of 46% while in the chemotherapy arm was only 12% ($p<0.001$). Overall survival (OS) at 5 years of the transplant arm was 53%, while the non-transplant arm was 32% ($p=0.038$). In 2008, retrospective study of EBMT on 470 cases of ASCT for relapsed NHL revealed that OS at 5 years was 63% and EFS 5 years was 48%.

1.3.2. Relapsed/refractory follicular NHL

Studies show that multiple chemo-radiation therapies combined with ASCT for this group can offer progression free survival (PFS) 5 years at 40%-50% and 10 years at 48%. Freeman et al informed results from ASCT for 153 patients of relapsed follicular NHL: EFS and OS at 8 years was 42% and 66%, respectively. The GELA/GOELAMS study showed that, with a median follow-up of 31 months, OS at 3 years of the transplant group was significantly higher compared with the non-transplant group (92% vs 63%, $P=0.0003$).

In July, 2013, EBMT recommended that ASCT was an appropriate choice in treatment of relapsed focillar NHL, especially in group with early relapse and FLIPI prognostic index was high-risk group.

1.4. AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT IN VIETNAM

Hematopoietic stem cell transplantation was first studied and applied in Vietnam in 1995 at HCM city Hematology and Blood Transfusion Hospital. Since then, there are many more institutions conducting applied research in stem cell transplant in treatment of malignant and congenital blood diseases. So far, transplant centres in Vietnam have performed successfully over 200 cases of hematopoietic stem cell transplant. Since 2006, the National Institute of Hematology and Blood Transfusion has applied the ASCT to treat for about 45 MM patients and 8 NHL patients. HCM city Hematology and Blood Transfusion Hospital has conducted autologous transplant for 03 NHL patients and 13 multiple myeloma patients. The Military Hospital 108, Bach Mai Hospital... also conducted ASCT to treat NHL and MM patients.

Chapter 2

STUDY SUBJECTS AND METHODS

2.1. STUDY SUBJECTS

The study subjects include 08 NHL and 42 MM patients that have been diagnosed, treated and ASCT at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion during 2006 – 2013:

2.1.1. Multiple myeloma patients

- Age: < 65 years old.
- Diagnosis of multiple myeloma according to IMWG criteria.
- No comorbidities of psychiatric, hepatic, renal and cardiac diseases.
- Informed consent form was obtained from the patients and their family members under ASCT program.

2.1.2. Non-Hodgkin's lymphoma patients

- Age: < 65 years old.
- Diagnosis of NHL
- No response to intensive or relapsed treatment regimens.
- No comorbidities of psychiatric, hepatic, renal and cardiac diseases.
- Informed consent form was obtained from the patients and their family members under ASCT program.

2.2. STUDY METHODS

Clinical research combined with retrospective and prospective studies with the following steps:

2.2.1. Diagnosis:

2.2.1.1. Multiple myeloma

- a. *Confirmed diagnosis:* Confirmed diagnosis of MM was according to the International Myeloma Working Group (IMWG) 2009
- b. *Staging diagnosis:* Staging diagnosis was according to the International Staging System – ISS criteria.

2.2.1.2. Non-Hodgskin Lymphoma

- a. *Confirmed diagnosis:* Confirmed diagnosis was done based on results from biopsy and immuno-histochemistry stains of lymphnodes or tumours.

- b. *Staging diagnosis:* According to Ann Arbor staging system.

- c. *Prognostic assessment:* According to prognostic index for diffuse NHL- IPI- and for follicular NHL – FLIPI.

2.2.2. Treatment regimen

2.2.2.1. Multiple myeloma

- + Before 2010 (21 patients) - VAD
 - Vincristine 1mg/day, IV on day 1 and day 3
 - Doxorubicin 9 mg/m² body surface/day, IV from day 1 - 4
 - Dexamethasone 40 mg/day, IV from day 1 - 4
- + Since 2010 (21 patients): Treatment regimens containing bortezomib (Velcade) 1,3mg/m² body surface, IV on days 1, 4, 8, and 11 of each cycle. One cycle per 28 days.

- + Conditioning: Melphalan 200mg/m² body surface – IV

2.2.2.2. Non-Hodgkin's lymphoma:

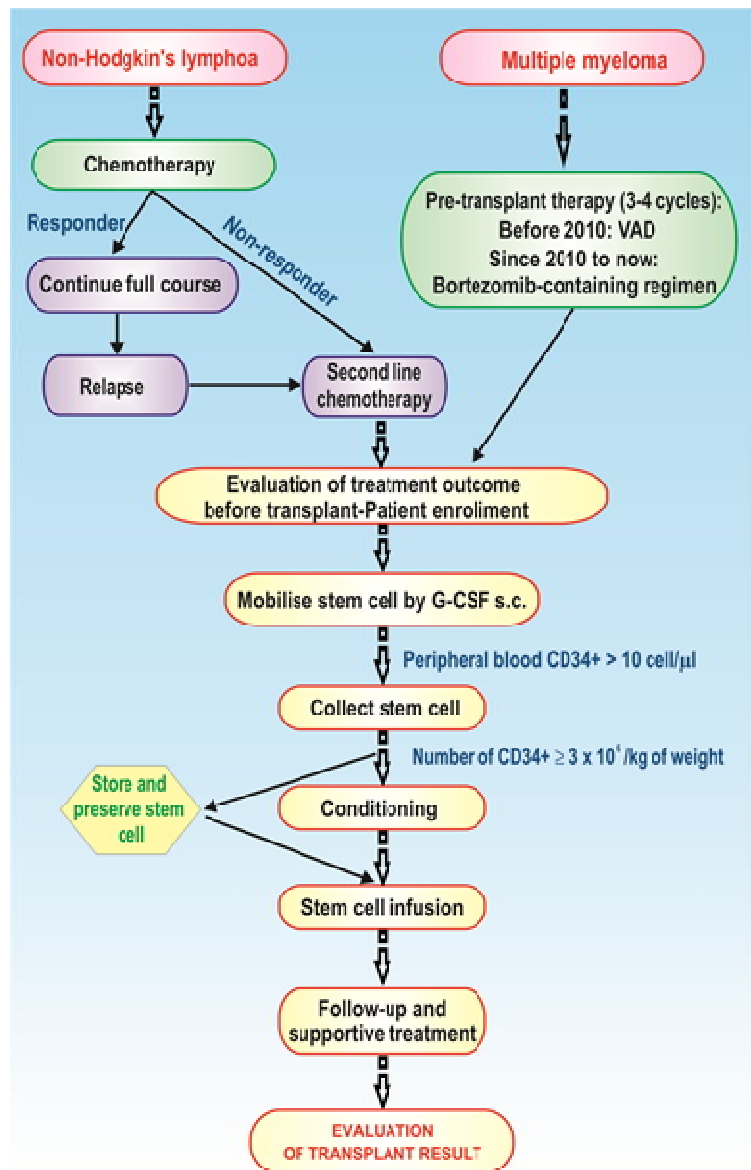
- + *New patients:* Intensive treatment with standard first-line regimens: For B cell lymphoma: CHOP ± R, EPOCH ± R; for T/NK cell lymphoma: CHOP, VIPD or SMILE depending on patients' characteristics.
- + *Relapsed/refractory patients:* Second-line regimen such as: DHAP, ESHAP or ICE.
- + *Conditioning:* ICE or BEAM or high-dose Methotrexate (for cases with central nerves system infiltration).

2.2.3. Evaluation of treatment outcomes:

- Multiple myeloma: Followed the response criteria of the International Myeloma Working Group (IMWG) 2009.
- Non-Hodgkin's lymphoma: Based on the International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas 1999.

2.2.4. Evaluation of engraftment: When the number of granulocyte neutral >0.5 G/L and platelet >20 G/L in two consecutive days.

2.2.5. Evaluation of adverse events: Evaluation and classification of



adverse events by US Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 – published 14.06.2010 - National Institute Cancer.

2.2.6. Data collection and process: SPSS 18.0.

Chapter 3 STUDY RESULTS

From 11/2006 to 10/2013, we conducted ASCT to treat **50 patients** in which **42 were MM patients** and **8 NHL patients**.

3.1. CLINICAL, BIOLOGICAL AND DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS

3.1.1. Multiple myeloma group

Multiple myeloma (MM) patients were divided into 2 subgroups: The group treated before transplant with VAD had **21 patients**, called as **VAD group**, group treated before transplant with bortezomib-containing regimen (Velcade) had **21 patients**, called as **Vel group**.

3.1.1.1. Clinical characteristics

- Age and sex:* The MM group had 28 (66.7%) males and 14 (33.3%) females. Sex ratio of male to female was 2:1. The median age was 49.7 y.o (youngest: 28 y.o and oldest: 62 yrs). The 50 – 59 yrs old bracket took the majority (52.4%).
- Multiple myeloma type:* The most common was monoclonal IgG (73.8%), followed by IgA (14.2%) and finally the light chain (11.9%).
- Staging of MM:* The group of MM patients at stage II was highest (69%), followed by stage I (19%). The number of patients hospitalised at stage III was lowest (11.9%).

3.1.1.2. Biological characteristics

- Hematologic tests:* Median Hb of 95.6 (58-153) g/L. There were 12.2% of patients having the number of BC < 4G/L and 21.9% of patients having TC < 150G/L. The proportion of plasma cell line in bone marrow was 27.6% (highest at 73%).
- Bio-chemistry tests:* Albumin : 33.2 ± 6.9 g/L; Ionized calcium: 1.31 ± 0.35 mmol/L; β_2 microglobulin was 4.87 ± 9.01 mg/L and creatinin: 129.9 ± 101.8 μ mol/L; 5 patients diagnosed renal

failure according to IMWG criteria.

3.1.2. Non-Hodgkin's lymphoma group:

The NHL group had 6 males and 2 females at median age of 41.4y.o.(21 – 62); 4 patients of B-cell and 4 patients of T/NK-cell; 3 patients of relapse and 5 patients of therapeutic resistance.

3.2. RESULTS OF PRE-ASCT THERAPY

a. Multiple Myeloma group

Table 3.1. Outcome of pre-transplant therapy with VAD regimen

Results	n	Percent- %
Complete remission (CR)	2	9.5%
Very good partial remission (VGPR)	3	14.3%
Partial remission (PR)	7	33.3%
Stable disease (SD)	9	42.9%
Total	21	100%

Table 3.2. Outcome of pre-transplant therapy with bortezomib

Results	n	%
Complete remission (CR)	12	57.1%
Very good partial remission (VGPR)	6	28.6%
Partial remission (PR)	2	9.5%
Stable disease (SD)	1	4.8%
Total	21	100%

Twelve patients had renal dysfunction: 8 patients whose renal function recovered to normal, 4 patients was improved.

Overall response rate (ORR) of VAD group was 57.1% and Vel group was 96.3% ($p=0.004$); at least VGPR rate of Vel group was 70.4% and of VAD group was 23.8% ($p<0.0001$).

b. Non-Hodgkin's lymphoma group

Patients had been treated before transplant with DHAP (4 patients), ESHAP (2 patients), SMILE (2 patients), high-dose Methotrexate + Cytarabin (1 patient). After completing

chemotherapy, 3 patients had CR, 3 PR and 2 non-response.

3.3. RESULTS OF MOBILISATION, CYTAPHERESIS AND COLLECTION OF PERIPHERAL BLOOD STEM CELL.

3.3.1. Results of peripheral blood stem cell (PBSC) mobilisation

d. Results of PBSC mobilisation

For the MM group, the mean time using G-CSF was 5.83 ± 1.45 (3 - 9) days. The median number of peripheral blood CD34+ cell mobilised before apheresis was 30.4 ± 18.9 (10 - 74) cells/ μ l.

For the NHL group, the mean time using G-CSF was 6.6 ± 1.1 (5 - 8) days. The median number of peripheral blood stem cell CD34+ mobilised was 33.3 ± 13.5 (8 - 126) cells/ μ l.

e. The factors affecting the PBSC mobilisation results

The study results show that only age of Vel group was strongly associated with the PBSC mobilisation results ($r= -0.51$; $p=0.022$).

f. Adverse events during the process of PBSC mobilisation

The most common adverse events seen clinically was bone pain (53.3%); fatigue, headache (11.4%). Paraclinically, 91.4% of patients had raised LDH and 85.7% of patients had raised uric acid.

3.3.2. Results of blood stem cell apheresis and collection

d. Results of peripheral blood stem cell apheresis and collection

In MM group, 12(28.6%) of patients needed 1 apheresis, 26 (61.9%) needed 2 apheresis and 4(9.5%) needed all 3 apheresis. The average stem cell collected was 4.97×10^6 /kg of patient weight.

In NHL group, 6 out of 8 (75%) patients need 2 apheresis, 1 patient needed 1 and 1 patient needed 3 apheresis. The average stem cell collected was $4.25 \pm 1.86 \times 10^6$ /kg of patient weight.

e. Factors affecting results of PBSC apheresis and collection

The number of CD34+ cell collection was inversely correlated with age of patients in Vel group ($r= -0.51$; $p=0.02$) and closely correlated with the number of PBSC mobilised before apheresis for both groups ($r= 0.511$; $p=0.008$).

f. Adverse events in the process of PBSC apheresis and collection

The most common adverse events were whole body pain (100%), paresthesia around the lips and or numbness in the

extremities (20%), cramp (17,1%). The median number of platelet dropped compared with before apheresis: from 224 ± 47 G/L to 90 ± 38 G/L after apheresis.

3.4. CONDITIONING, STEM CELL INFUSION AND ENGRAFTMENT.

3.4.1. Conditioning and stem cell infusion

At completion of PBSC apheresis and collection, MM patients were conditioned with Melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2$ body surface, IV infusion and then were infused PBSC 24h later. The NHL group, 7 patients were conditioned with (R)ICE regimen; Patients with central nerve system infiltration were conditioned with high-dose methotrexate.

Common complications of conditioning was: nausea/vomiting grade 1 – 3 (77.1%), mouth ulceration/imflammation at grade 1 - 2 (42.8%) and diarrhea at grade 2 (28.6%). Liver toxicity post-conditioning was 8.6% and renal toxicity was 5.7%.

3.4.2. Characteristics of engraftment

a. Multiple myeloma group

During the phase after conditioning and stem cell infusion, the number of neutrophil dropped to lowest level of 0.09 ± 0.05 G/L. The drop of neutrophil lasted for 9.2 ± 2.6 days. The number of platelet dropped to lowest level of 17.4 ± 7.9 G/L. Recovery duration of platelet production was 10.8 ± 4.3 days.

b. Non-Hodgkin’s lymphoma group

After conditioning and stem cell infusion, the number of neutrophil dropped to lowest level of 0.22 ± 0.08 G/L. The drop of neutrophil lasted for 9.3 ± 1.1 days. The number of platelet dropped to lowest level of 19.8 ± 2.9 G/L. Recovery time of platelet production was 8.8 ± 0.98 days.

3.4.3. Complications during engraftment time

For MM group, 21 (50%) patients had infection: 10 patients got only fever, 5 patients had diarrhea in which 2 of them had Klebsiella(1) and Candida (1)positive. Three patients with mouth

ulceration in which 2 of them were positive with Candida, 1 patient with soft tissues inflammation and 2 patients positive with Enter. Cloacea(1) and Acino.Baumannii(1)in blood culture.For NHL group, all 8(100%) patients had infections: 5 patients had only fever, 1 had diarrhea, 1 patient with soft tissues inflammation, 1 patient with urinary tract infection, positive with Candida.

3.5. RESULTS OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT

3.5.1. Response rate to autologous stem cell transplant

c. Multiple myeloma group

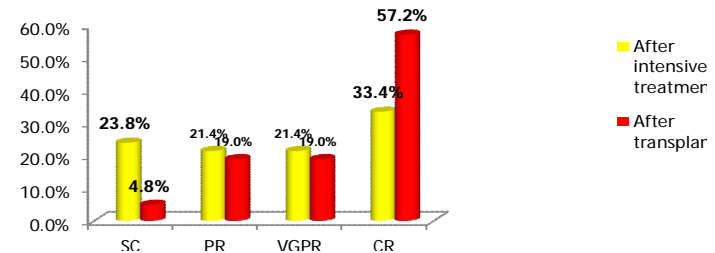


Figure 3.1: Comparison of results pre- and post-transplant of MM group

b. Non-Hodgkin’s lymphoma group

Table 3.3. Results of autologous stem cell transplant of NHL group

Results	After Chemotherapy		After Transplant	
	n	%	n	%
Complete remission (CR)	3	37.5%	5	62.5%
Partial remission (PR)	3	37.5%	2	25%
No remission (NR)	2	25%	1	12.5%
Total	8	100%	8	100%

3.5.2. Relapse/progression and death

c. Multiple myeloma group

The median follow-up time was 26.5(8–87) months. In 42

transplant patients, 14(38.9%) patients with relapse/progression and 10(27.8%) patients died. VAD group had significantly higher rate of relapse/progression and death than that of Vel group with $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively.

d. Non-Hodgkin's lymphoma group

The median follow-up time was 32.3 (11–71) months. As of 11/2013, 6 patients were healthy (longest was 71 months after transplant) and 2 patients died within 2 months after transplant due to progression.

3.5.3. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)

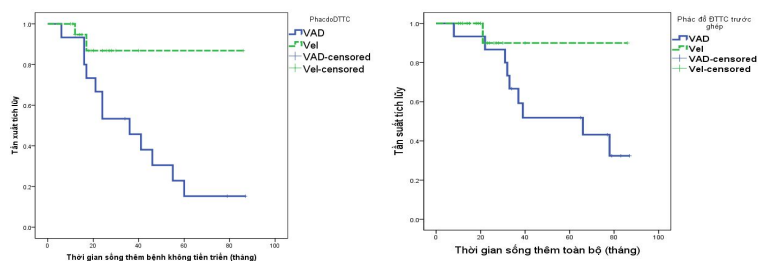


Figure 3.2: PFS (left) and OS (right)

PFS of VAD group were 36 ± 9.1 months (CI 95%, 18.0-53.9), but not yet estimated for Vel group ($p=0.03$). PFS at 5 years of VAD group was 15.2% and that of Vel group was 86.8% ($p=0.055$).

Estimated OS of VAD group was 66 ± 24.5 months (CI 95%, 18.0-53.9), but not yet estimated for Vel group ($p<0.001$). OS at 5 years of VAD group was 51.9%; Vel group was 90% ($p=0.23$).

3.6. FACTORS AFFECTING OUTCOME OF AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANT

3.6.1. Response to pre-transplant therapy

For MM patients, the group with at least VGPR had 4/23 (17.4%) patients with relapse/progression and 2(8.7%) deaths. The group with PR and worse had 13/19 (68.4%) patients with relapse/progression and 10/19 (52.6%) deaths. The difference was

statistically significant with $p<0.001$ (relapse/progression) and $p=0.001$ (death).

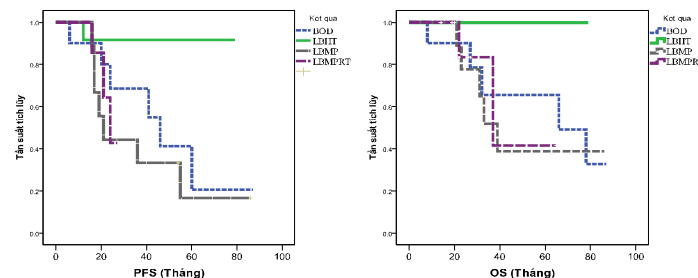


Figure 3.3. Comparison of PFS (left) and OS (right) in group with PR and groups without CR before transplant

The MM patients reached CR before transplant had significantly longer PFS than that of the group without CR ($p = 0.045$). PFS at 5 years of CR before transplant group was 92.3% and the group without CR was only 16.7%. In terms of OS, the difference was statistically significant with $p=0.048$ between the group reaching CR before transplant with group without CR. OS at 5 years of group reaching CR was 100% and that of group without CR was 48.1%.

For NHL group, after pre-transplant treatment, there were 3/8 patients reaching CR and 2/8 patients did not response to treatment. As of November, 2013, 6 responder to pre-transplant treatment were still healthy (longest was 71 months) and 2 patients failed to respond died within 1 to 2 months after transplant due to disease progression.

3.6.2. Response to autologous stem cell transplant

For MM group, in 32 patients reaching at least VGPR after transplant, there were 10(31.2%) of patients with relapse/progression and 6(18.7%) deaths. In 10 patients with PR and below after transplant, 7(70%) with relapse/progression and 6/10(60%) deaths. The difference between two groups above on rate of relapse/progression and death was statistically significant with $p=0.029$ and $p=0.012$, respectively. PFS at 5 years of group with CR was 60.3%; VGPR 28.6%; PR

18.8%; SD 0%. OS at 5 years of CR group was 64.3%; VGPR 58%; PR 52.5% and SD 50%.

Chapter 4

DISCUSSION

4.1. OUTCOME OF AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANT

4.1.2. Efficacy of chemotherapy before transplant

a. Multiple myeloma group

Table 4.1. Comparison of treatment outcome by VAD regimen

Author/Result	BQ. Khanh N=21	Segere N=134	Dimopoulos N=127	RA Chen N=22	Sommeveld N=414
CR	9.5%	5%	12.6%	13.6%	4.8%
VGPR	14.3%			31.8%	9.4%
PR	33.3%	62%	48.8%	27.3%	39.4%
SD	42.9%	33%	38.6%	27.3%	46.4%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Table 4.2. Comparison of treatment outcome by bortezomib-based regimen

Author/Result	BQ. Khanh N = 21	HS Eom N = 30	Harousseau N = 223	RA Chen N=24	NT Mai N=35
CR	44.5%	56.7%	21.6%	29.2%	54.3%
VGPR	25.9%	10%	37.7%	33.3%	40%
PR	25.9%	23.3%	19.2%	16.7%	2.8%
SD	3.7%	10%	12.6%	20.8%	2.9%
Total	100%	100%	91.1%*	100%	100%

Our study shows that bortezomib-based regimen was apparently more effective than VAD regimen. Overall response rate and at least VGPR of VAD group was 57.1% and 23.8%, and that of Vel group was 96.3% and 70.4%, respectively ($p=0.004$ and $p<0.0001$). According to Harousseau et al, bortezomib-based regimen was more efficacious than VAD in OS (78.5% vs 62.8%, $p<0.001$) and at least VGPR rate (37.7% vs 15.1%, $p<0.001$). HOVON-65/GMMG-HD4 study result also confirmed superior effect of bortezomib-based

regimen compared with VAD in ORR (78% vs 54%, $p<0.001$) and at least VGPR rate (42% vs 14%, $p<0.001$). Presently, combined bortezomib - dexamethasone is the back bone of MM therapy.

b. Non-Hodgkin's lymphoma group.

After completion of pre-transplant treatment, ORR was 75%, in which CR was 37.5%, PR was 37.5% and no response was 25%. According to Thierry Philip et al, ORR after 2 cycles of DHAP was 64%. In study of Gisselbrecht C et al, ORR to R-DHAP was 62.8% similar to the group treated with R-ICE.

4.1.2. Discussion on the mobilisation, cytopheresis and collection of peripheral blood stem cell

4.1.2.1. Mobilisation of peripheral blood stem cell

For MM group, we used G-CSF alone to mobilise peripheral blood stem cell. For NHL group, we mobilised stem cell during the recovery phase after 2nd or 3rd cycle of DHAP. Mean time used G-CSF of NHL group was similar to that of MM group (6.6 ± 1.1 vs 5.83 ± 1.45 days). The mean number of CD34+ mobilised of NHL group was also similar to that of MM group (33.3 ± 13.5 vs 30.4 ± 18.9 cells/ μ l).

4.1.2.2. Cytopheresis and collection of peripheral blood stem cell

For MM group, the average round of apheresis was 1.81 ± 0.6 and up to 90% of patients needed maximum 2 apheresis. Similarly to MM group, 6/8(75%) patients of NHL group needed 2 apheresis. For NHL group, the average number of PBSC collected was 4.25×10^6 /kg of weight, similar to that collected from MM group (4.97×10^6 /kg) and, was a sufficient number for ASCT.

4.1.2.3. Discussion on methods of mobilising stem cell

Table 4.3. Comparison of methods in mobilising and collecting PBSC in MM patients

Author	Regimen	Number of CD34+ collected (10^6 /kg)	# of apheresis
Alegre	Cy + GM-CSF vs G-CSF	6.8 vs 4.85	5 vs 3
Desikan	Cy + G-CSF vs G-CSF	33.4 vs 5.8	7 vs 5
Narayanasami	Cy + G-CSF vs G-CSF	7.2 vs 2.5	
B Q. Khanh	G-CSF	4.97	1.81

Compare to combination Cyclophosphamide(Cy) + G-CSF, the number of PBSC collected by G-CSF alone was lower. However, cyclophosphamide with dose of 4g-7g/m² body surface may cause many serious complications such as hemorrhagic cystitis, infection due to neutropenia, organ bleeding due to thrombocytopenia ... So, we suggest that for MM patient planed with 1 transplant, for PBSC mobilisation and collection, it is advisable to select G-CSF alone, but for group likely to have 2 transplants, should apply Cy+ G-CSF.

Table 4.4. Comparison of methods in mobilising and collecting PBSC in NHL patients

Author	Regimen	n	Number of stem cell collected (10 ⁶ /kg)	p
Watts MJ	ESHAP + G-CSF	84	4.9 (<0.1–80.2)	0.032
	Cy + G-CSF	78	3.3 (0.2–41.0)	
J-L Lee	ESHAP + G-CS	26	12.0 (0.9–83.4)	0.003
	Cy + G-CSF	24	5.0 (0.1–18.1)	
B Q. Khanh	DHAP + G-CSF	8	4,25 (1,26 - 17,03)	

Results in Table 4.4 show that for NHL patients, chemotherapy combined with G-CSF is recommended.

In our research results, only number of PBSC before apheresis had impact on number of CD34+ collected ($r=0.411$; $p=0.008$).

4.1.3. Process of engraftment

Table 4.5. Duration of engraftment in MM group

Author/ Result	BQ. Khanh N = 42	Vinh Phu N = 12	HS Eom N = 30	L Kumar N = 108
Recovery time of leukocyte (day)	9,2 (4 – 19)	10.07 (8 – 12)	10 (8 – 14)	11 (9 – 24)
Recovery time of platelet (day)	10.8 (5 – 23)	10.14 (8 – 13)	10.5 (0 – 17)	12 (8 – 36)

We stored stem cells at 2°C – 6°C, maximum time of 72 hours. Results from engraftment in our study is no difference from other studies, meaning that storage of PBSC at this set temperature in

maximum 72 hours was completely feasible and had no effects on the engraftment.

Table 4.6. Duration of engraftment in NHL group

Author/ Result	BQ. Khanh N = 8	Prince H.M N = 66	BY Shim N = 50
Source CD 34+	Peripheral blood	Bone marrow	Peripheral blood
Conditioning regimen	ICE	Etoposide + Melphalan ± TBI	BEAM/Flu + TBI/ Cy + TBI
Recovery time of leukocyte (day)	9,3 (7 – 16)	17 (9 – 63)	10 (7 – 21)
Recovery time of platelet (day)	8,8 (1 – 10)	25 (8 – 380)	20 (12 – 172)

There is statistically significant difference in recovery time of leukocyte and platelet between group transplanted with CD 34+ < 2 x 10⁶/kg and the other group with CD 34+ ≥ 2 x 10⁶/kg ($p=0.038$ and $p=0.046$, respectively). Given this study and references from other studies, it is recommended that number of PBSC CD 34+ needed for one ASCT conditioned by melphalan 200mg/m² body surface must be at least 2 x 10⁶/kg of patient weight.

During the engraftment, for MM group, 50% of patients had infections with different severity but no death was recorded. Study by L Kumar et al (India) had morbidity from complications at 11.1% with major cause were infections. Study in South Korea recorded morbidity at 2.9%, and cause of death were also infections. For NHL group, all 8 patients had infection with different severity, but no death was recorded during the transplantation.

4.1.4. Efficacy of autologous stem cell transplantation

4.1.4.1. Efficacy of ASCT in treatment of MM

Table 4.7. Comparison of ASCT outcome in VAD group

Author/ Result	BQ. Khanh N = 15	Moreau N = 142	Harousseau N = 218	Sonneveld N = 414
CR	40%	35%	18.4%	15%
VGPR	6.7%	20%	18.8%	21%
PR	40%	39%	51.8%	39%

SD	13.3%	6%	11%	25%
Total	100%	100%	100%	100%

Overall response to ASCT of VAD group was 86.7% (increased by 29.6% vs before transplant), at least VGPR was almost double (increased from 23.8% pre- to 46.7% post-transplant) and CR sharply increased, from 9.5% pre- to 40% post-transplant.

Table 4.8. Comparison of ASCT outcome in Vel group

Author/ Result	BQ. Khanh N = 27	Harousseau N = 223	Sonneveld N = 413	HD Vinh Phu N = 12
CR	66.7%	39.5%	31%	83.3%
VGPR	25.9%	21.9%	31%	16.7%
PR	7.4%	29.5%	26%	0%
SD	0%	9.1%	12%	0%
Total	100%	100%	100%	100%

When compared with pre-transplant result, it was observed that at least VGPR rate increased from 70.4% to 92.6% (increased by 22.2%) while CR rate increased from 44.5% to 66.7% (by 22.2%). ASCT had improved response level for 13/15(87.6%) patients in which 44.5% of them raised by 2 levels of response. In study of Huynh Duc Vinh Phu et al, post-transplant CR increased by 41.6%. Increased CR in study by Harousseau et al was 20.2%, and 13% in the study by Sonneveld et al.

Given mean follow-up duration of 26.5 months (8-87 months), presently there are 14(38.9%) relapsed cases and 10(27.8%) patients died of relapse. The MM group treated with VAD + ASCT had significantly higher relapse and death rate than the group treated with bortezomib-based regimen+ASCT (relapse: 80% vs 9.5%, $p<0.001$; death: 60% vs.4.8%, $p<0.001$).

The estimated PFS in MM group was 46 ± 7.5 months (CI 95%, 31.2 -60.8 months). The estimated rate of PFS at 3 years was 59.1%

and at 5 years was 25.3%. The above result was also similar to that of Kumar et al (42 ± 10.4 months; 95% CI: 22.2- 83.8 months), longer than that in study by M Krejci et al (29.5 months). In our study results, VAD group had PFS of 36 ± 9.1 months (CI 95%, 18.0-53.9), while the PFS of Vel group have not yet been estimated ($p=0.03$). Our study result was similar to that of P. Sonneveld et al study ($p = 0.002$), IFM 2005-01 study (VAD: 29.7 months; bortezomib-based regimen: 36 months). The PFS at 3 years and 5 years of VAD group was 45.7% and 15.2%, respectively; Vel group was at 86.8%. However, this difference was not statistically significant with $p=0.055$.

The estimated OS for MM group was 66 ± 27.2 months (CI 95%, 12.7 -119.3 months). The estimated OS at 3 years was 64.8% and at 5 years was 58.3%. This result was similar to that in study by Kumar et al (71 ± 10.5 months; 95% CI: 50.45-91.55 months) as well as OS at 5 years ($54.4 \pm 0.05\%$); by M Krejci et al-75.4 months; by D O'Shea et al-68.8 months and study by E Terpos et al -79.7 months. OS of VAD group was significantly shorter with $p<0.001$ compared with Vel group. The rate of patients with OS at 3 years and 5 years of VAD group was 66.7% and 51.9%, respectively; those of Vel group were higher and at 90% ($p=0.23$).

In summary, with above analyses, we come to conclusion that ASCT is a very efficacious treatment for MM patients.

4.1.4.2. Outcome of ASCT in treatment of relapsed/refractory NHL

Table 4.9. Comparison of ASCT outcome in NHL

Author/ Result	BQ. Khanh N = 8	Prince H.M N = 46	Hanneke C N = 60	BY Shim N = 50	Josting A N = 57
Overall response	87.5%	78.2%	88%	67.7%	56%
CR	62.5%	63%	69%	32.3%	50%

Although with different conditioning, ORR in all studies ranges

from 70% to 80% with fairly high CR after transplant of 50% - 60%. ASCT has significantly improved treatment outcome of relapsed/refractory NHL, which was clearly seen in CR after transplant (increased from 37.5% to 62.5%). In our study results together with literature review, we agree with most authors recommending that high-dose chemotherapy combined with ASCT is the treatment of choice for relapsed/refractory NHL.

The mean follow-up duration of the NHL group in our study was 32.3 months (11-71 months). As of November, 2013, 6 patients were living healthy (longest was 71 months after transplant) and 2 patients died within 1 to 2 months after transplant. All death cases were those who had failed to obtain good response after pre-transplant chemotherapy.

Indeed, the above results show that ASCT is both safe and effective for relapsed/refractory NHL patients.

4.2. THE FACTORS AFFECTING OUTCOME OF AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION.

4.2.1. Outcome of pre-transplant treatment

For MM group, in 23 patients obtained at least VGPR, only 4 (17.4%) patients had relapse/progression and 2(8.7%) died. While, the group with PR and lower had 13(68.4%) patients with relapse/progression and 10(52.6%) patients died. The response to pre-transplant treatment was closely correlated with risk of relapse ($r=0.560$ and $p<0.001$) and death rate ($r=0.517$ and $p<0.001$). However, for PFS and OS, difference was seen only when comparing group with CR and group without CR. D O'Shea et al also recognised the difference in PFS between 2 groups with and without CR before transplant with $p=0.04$. According to Kumar et al, there was statistically significant difference in PFS and OS between the MM group having good response to pre-transplant treatment compared to group with poor response with $p=0.0002$ and $p=0.0003$, respectively.

For NHL group, as of November, 2013, 6 patients with good

response to pre-transplant treatment were healthy (longest was 71 months after transplant), 2 patients who had not responded died within 2 months after transplant due to progression. Study by Shim et al showed that responder to pre-transplant treatment had PFS for 18 months and OS for 34 months, meanwhile these indicators in group without response was only 1 months and 7 months, respectively.

4.2.2. Outcome of autologous stem cell transplantation

For MM group, out of 32 patients with at least VGPR post-transplant, only 10(31.2%) patients with relapse/progression and 6(18.7%) cases died. Meanwhile, the group with PR and lower post-transplant had 7 out of 10(70%) patients with relapse/progression and 6 out of 10(60%) patients died. Difference in relapse/progression and death rate between two groups was statistically significant with $p=0.029$ and $p=0.012$, respectively. Besides, the transplant outcome was closely associated with risk of relapse ($r = 0.336$ and $p = 0.029$) and death rate ($r=0.389$ and $p=0.011$). Response to transplant was also correlated with PFS ($r=0.326$ and $p=0.035$) and OS ($r=0.389$ and $p=0.011$).

CONCLUSION

- 1. Autologous stem cell transplantation is a very efficacious therapy in treating multiple myeloma.** Pre-transplant treatment with bortezomib-containing regimen reflectet its superiority to VAD regimen (OR rate: 96.3% vs 57.1% and at least VGPR rate: 70.4% vs 23.8%). ASCT increased CR rate by 23.8% compared with before transplant. ASCT prolonged significantly OS with the rate of OS at 5 years was 58.3%.

Autologous stem cell transplant was proven very efficacious in treating relapsed/refractory NHL patients with overall response rate of 87.5%, increased by 12.5% compared to before transplant. ASCT is superior to chemotherapy alone, which is

reflected in CR rate post-transplant increasing from 3/8(37.5%) patients (pre-transplant) to 5/8(62.5%) patients.

2. The factors contributing to the success and efficacy of autologous stem cell transplantation

- The number of peripheral blood stem cell CD34+ mobilised before apheresis directly affected the number of peripheral blood stem cell CD 34+ collected and thus affecting the duration of engraftment.
- Treatment outcome before transplant poses great impact on the efficacy of ASCT. For multiple myeloma, the group with CR has significantly longer PFS and OS than that without CR ($p=0.045$ and $p=0.048$, respectively). For relapsed/refractory NHL, patients who had failed to respond to pre-transplant chemotherapy relapsed and died soon after transplant.
- The response to ASCT also affects the efficacy of ASCT. Transplant response is closely correlated with PFS ($r = 0.326$ and $p = 0.035$) and OS ($r = 0.389$ and $p = 0.011$).

RECOMMENDATIONS

- 1.** Continue further studies on the efficacy of autologous stem cell transplant in treatment of multiple myeloma, especially in treatment of relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma and expand to other types of solid cancer.
- 2.** Develop plan for guiding, training and transferring autologous stem cell transplant technology with a view to encouraging wide application of this efficacious method to provincial and city hospitals, improving quality of care and facilitating wide number of patients to access this modern but low-cost treatment method.