

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 TỦY XƯƠNG VÀ
U LYMPHÔ ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2014

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 TỦY XƯƠNG VÀ

U LYMPHÔ ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

Chuyên ngành: HUYẾT HỌC VÀ TRUYỀN MÁU

Mã số: 62720151

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS. TS. NGUYỄN ANH TRÍ
2. GS. TS. PHẠM QUANG VINH

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2014

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận án này, cho phép tôi bày tỏ lòng biết ơn và cảm ơn chân thành tới :

Ban Lãnh đạo Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương, Ban Giám hiệu trường Đại học Y Hà Nội, Khoa 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.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

- GS TS AHLĐ Nguyễn Anh Trí, Viện trưởng Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương,

- GS TS Phạm Quang Vinh, Chủ nhiệm Bộ môn Huyết học – Truyền máu trường ĐHYHN,

những người thầy, những người anh yêu quý đã dành rất nhiều tâm sức đào tạo, hướng dẫn và động viên tôi trong suốt quá trình làm việc, thực hiện đề tài và hoàn thành luận án, hoàn thành một sự nghiệp mà đang dở trong nhiều năm.

Tôi xin trân trọng cảm ơn GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn, các thầy cô Bộ môn Huyết học – Truyền máu, các thầy cô Viện Huyết học – Truyền máu, các thầy cô trường ĐHYHN đã giúp đỡ tôi hoàn thành thành luận án này.

Tôi xin vô cùng cảm ơn BS CKII Võ Thị Thanh Bình, TS Trần Ngọc Quế cùng các bác sĩ, cử nhân, điều dưỡng, kỹ thuật viên Trung tâm Tế bào gốc, khoa GhépTBG đã giúp đỡ tôi rất nhiều nhiều trong quá trình thực hiện đề tài. Không có các bạn tôi không thể hoàn thành bản luận án này.

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

Tôi xin được gửi lời cảm ơn đến các bệnh nhân đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu, đã cho tôi cơ hội thực hiện và hoàn thành nghiên cứu.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Bố Mẹ và các chị của tôi, đặc biệt là đến cố GS. Bạch Quốc Tuyên, người vừa là người thầy vừa là người cha thân yêu, người đã cho tôi tất cả để tôi có được ngày hôm nay. Tôi cũng xin bày tỏ lời cảm ơn chân thành nhất đến vợ và các con của tôi, 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.

Hà Nội, ngày 20 tháng 01 năm 2015

Bạch Quốc Khánh

Lời cam đoan

Tôi là BẠCH QUỐC KHÁNH nghiên cứu sinh khóa 27 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 dưới sự hướng dẫn của GS.TS Nguyễn Anh Trí và GS.TS. Phạm Quang Vinh.
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 2015

BẠCH QUỐC KHÁNH

MỤC LỤC

Lời cam đoan

Mục lục

Bảng chữ viết tắt

Danh mục bảng

Danh mục biểu đồ

Danh mục hình vẽ

Danh mục sơ đồ

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1.TỔNG QUAN.....	3
1.1. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN.....	3
1.1.1. Nguyên lý của phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu	3
1.1.2. Nguồn tế bào gốc tạo máu sử dụng cho ghép.....	6
1.1.3. Các phác đồ điều kiện hóa trước ghép	8
1.1.4. Các biến chứng của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.....	9
1.2. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ BỆNH	
ĐA U TỦY XƯƠNG	12
1.2.1. Sinh bệnh học đa u tủy xương	12
1.2.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	14
1.2.3. Chẩn đoán	16
1.2.4. Điều trị	16
1.3. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ BỆNH U	
LYMPHÔ ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN (ULPKH).	26
1.3.1. Bệnh U lympho ác tính không Hodgkin.....	26
1.3.2. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị ULPKH.	34
1.4. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN TẠI VIỆT NAM	40
Chương 2.ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	42
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	42

2.1.1. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương	42
2.1.2. Nhóm bệnh nhân U lympho ác tính không Hodgkin	42
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	42
2.2.1. Chẩn đoán: Bệnh nhân được nhập viện để chẩn đoán theo phác đồ chẩn đoán bệnh U lymphô ác tính và Đa u tủy xương của Viện Huyết học-Truyền máu TƯ	42
2.2.2. Điều trị tấn công trước ghép	45
2.2.3. Các bước tiến hành ghép tế bào gốc tự thân:	50
2.2.4. Theo dõi sau ghép tế bào gốc tạo máu tự thân	50
2.2.5. Đánh giá kết quả điều trị: Dựa trên các tiêu chuẩn sau:	52
2.2.6. Đánh giá môc mảnh ghép:	54
2.2.7. Đánh giá mức độ các tác dụng phụ	54
2.3. XỬ LÝ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU	55
2.4. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	55
Chương 3.KẾT QUẢ.....	57
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG	57
3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN.....	57
3.2.1. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương	57
3.2.2. Nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin	64
3.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TẤN CÔNG TRƯỚC GHÉP	66
3.3.1. Kết quả điều trị tấn công trước ghép nhóm Đa u tủy xương.....	66
3.3.2. Điều trị tấn công trước ghép nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin.....	69
3.4. KẾT QUẢ HUY ĐỘNG VÀ THU GOM TẾ BÀO GỐC	70
3.4.1. Kết quả huy động tế bào gốc máu ngoại vi	70
3.4.2. Kết quả gạn tách và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi	74
3.5. ĐẶC ĐIỂM QUÁ TRÌNH ĐIỀU KIỆN HÓA VÀ GIAI ĐOẠN MỘC MẢNH GHÉP	79
3.5.1. Đặc điểm của quá trình điều kiện hóa.....	79

3.5.2. Đặc điểm giai đoạn sau truyền tế bào gốc và mọc mảnh ghép	80
3.6. KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN	84
3.6.1. Tỷ lệ đáp ứng với ghép tế bào gốc tự thân	84
3.6.2. Các kết quả về tỷ lệ tái phát, tử vong, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS)	88
3.7. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐA U TỬY XƯƠNG	91
3.7.1. Yếu tố kết quả điều trị tấn công trước ghép	91
3.7.2. Yếu tố kết quả ghép tế bào gốc tự thân	93
Chương 4. BÀN LUẬN	96
4.1. HIỆU QUẢ CỦA PHƯƠNG PHÁP GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐA U TỬY XƯƠNG VÀ U LYMPHO KHÔNG HODGKIN	96
4.1.1. Bàn luận về các đặc điểm lâm sàng	96
4.1.2. Bàn luận về một số đặc điểm cận lâm sàng	99
4.1.3. Bàn luận hiệu quả của các phác đồ điều trị tấn công trước ghép .	101
4.1.4. Bàn luận về quá trình huy động và thu gom tế bào gốc CD 34+ máu ngoại vi	108
4.1.5. Bàn luận về phác đồ điều kiện hóa và quá trình theo dõi, điều trị sau truyền khối tế bào gốc	117
4.1.6. Hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân	125
4.2. PHÂN TÍCH MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ CỦA PHƯƠNG PHÁP GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN	135
KẾT LUẬN	139
KIẾN NGHỊ	141
DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
DANH SÁCH BỆNH NHÂN	

BẢNG CHỮ VIẾT TẮT

BOD	:	bệnh ổn định
CD	:	cụm biệt hóa
<i>Cluster of Differentiation</i>		
CLP	:	tế bào tiền thân chung dòng
<i>Common lymphoid progenitor</i>		lympho
CMP	:	tế bào tiền thân chung dòng tủy
<i>Common myeloid progenitor</i>		
CXCR4	:	CX chemokine receptor 4
DLT	:	giới hạn liều độc
<i>dose-limiting toxicity</i>		
ĐUTX	:	đa u tủy xương
GMP	:	tế bào tiền thân dòng hạt - mono
<i>Granulocyte-monocyte precursor</i>		
HR	:	tỷ suất ngẫu nhiên
<i>Hazard ratio</i>		
IGF-1	:	yếu tố tăng trưởng giống insulin 1
<i>Insulin-like growth factor 1</i>		
LBGHT	:	lui bệnh gần hoàn toàn
LBHT	:	lui bệnh hoàn toàn
LBMP	:	lui bệnh một phần
LBMPRT	:	lui bệnh một phần rất tốt
MEP	:	
<i>Megacaryocyte-erythrocyte precursor</i>		tế bào tiền thân dòng hồng cầu – mẫu tiểu cầu
MTD	:	liều chấp nhận tối đa
<i>maximum-tolerated dose</i>		
NF-kB	:	Nuclear Factor kB
NK	:	Tế bào diệt tự nhiên
<i>Natural killer cell</i>		
OS	:	Thời gian sống thêm toàn bộ
<i>Overall survival</i>		

PFS <i>Progression free survival</i>	: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển
RB	: retinoblastoma protein
RR <i>risk ratio</i>	: tỷ suất nguy cơ
SDF-1a <i>stromal cell-derived factor 1a</i>	: yếu tố của tế bào đệm 1a
TCYTTG	: Tổ chức Y tế Thế giới
TGF- β <i>transforming growth factor β</i>	: yếu tố tăng sinh chuyển dạng β
TNF- α <i>tumor necrosis factor α</i>	: yếu tố hoại tử khối u α
ULPKH	: U lymphô ác tính không Hodgkin
VEGF <i>vascular endothelial growth factor</i>	: yếu tố tăng sinh nội mạc mạch

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Một số nghiên cứu pha III so sánh ghép với đa hóa trị liệu	24
Bảng 1.2.	Phân loại ULPKH theo Working Formulation.....	28
Bảng 1.3.	Phân loại ULPKH theo TCYTTG 2001	29
Bảng 1.4.	Kết quả nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng so sánh các phác đồ ± rituximab điều trị u lymphô ác tính không Hodgkin.....	33
Bảng 3.1.	Đặc điểm về tuổi và giới.....	58
Bảng 3.2.	Đặc điểm về chẩn đoán thể đa u tủy xương	59
Bảng 3.3.	Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng theo ISS	60
Bảng 3.4.	Các chỉ số huyết học thời điểm chẩn đoán.....	61
Bảng 3.5.	Các chỉ số xét nghiệm sinh hóa cơ bản lúc nhập viện.....	62
Bảng 3.6.	Các chỉ số xét nghiệm sinh hóa bệnh ĐUTX.....	63
Bảng 3.7.	Một số đặc điểm củanhóm U lymphô không Hodgkin ghép tế bào gốc tự thân.....	65
Bảng 3.8.	Kết quả điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD.....	66
Bảng 3.9.	Kết quả điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ có bortezomib.....	67
Bảng 3.10.	So sánh hiệu quả của phác đồ VAD với phác đồ có bortezomib.....	68
Bảng 3.11.	Kết quả điều trịtấn công trước ghép nhóm U lymphô không Hodgkin ghép tế bào gốc tự thân.....	69
Bảng 3.12.	Thời gian sử dụng G-CSF để huy động TBG ra máu ngoại vi	70
Bảng 3.13.	Kết quả huy động tế bào gốc ra máu ngoại vi trước gạn tách.....	71
Bảng 3.14.	Kết quả huy động tế bào gốc ra máu ngoại vi trước gạn tách.....	72
Bảng 3.15.	Mối tương quan của một số yếu tố với số lượng tế bào gốc CD34+huy động ra máu ngoại vi	72
Bảng 3.16.	Mối tương quan giữratuổivớisố lượngtế bào gốc CD34+ huy động ra máu ngoại vi	73
Bảng 3.17.	Kết quả gạn tách, thu gom TBG máu ngoại vi nhóm ĐUTX	74
Bảng 3.18.	Kết quả thu gom TBG máu ngoại vi nhóm ULPKH	76

Bảng 3.19.	Một số đặc điểm của các nhóm gạn 1, 2 và 3 lần.....	77
Bảng 3.20.	Mối tương quan giữa số lượng tế bào gốc CD34+ thu gom được với một số chỉ số.....	77
Bảng 3.21.	Những thay đổi về chỉ số bạch cầu, tiểu cầu trước và sau gạn tách.....	79
Bảng 3.22.	Đặc điểm máu ngoại vi trong giai đoạn sau truyền khối TBG nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương	81
Bảng 3.23.	Đặc điểm máu ngoại vi trong giai đoạn sau truyền tế bào gốc nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin	82
Bảng 3.24.	Kết quả sau ghép của nhóm VAD	85
Bảng 3.25.	Kết quả sau ghép của nhóm Vel.....	85
Bảng 3.26.	Kết quả ghép tế bào gốc tự thân	87
Bảng 3.27.	Tỷ lệ tái phát/bệnh tiến triển và tử vong của các bệnh nhân đa u ỷ xương được ghép tế bào gốc tự thân	88
Bảng 3.28.	Mối liên quan giữa kết quả điều trị tấn công trước ghép với tỷ lệ tái phát/bệnh tiến triển và với tỷ lệ tử vong.....	91
Bảng 3.29.	Mối liên quan giữa kết quả ghép TBG tự thân với tỷ lệ tái phát/bệnh tiến triển và với tỷ lệ tử vong.....	93
Bảng 4.1.	So sánh phân loại giai đoạn ISS với một số tác giả.....	98
Bảng 4.2.	So sánh kết quả điều trị bằng phác đồ VAD	102
Bảng 4.3.	So sánh kết quả điều trị bằng phác đồ có bortezomib.....	104
Bảng 4.4.	So sánh kết quả huy động và thu gom tế bào gốc ở bệnh nhân Đa u tủy xương bằng các phương pháp khác nhau	111
Bảng 4.5.	So sánh kết quả huy động và thu gom tế bào gốc ở bệnh nhân u lympho bằng các phương pháp khác nhau	113
Bảng 4.6.	Thời gian mọc mảnh ghép trong một số nghiên cứu.....	119
Bảng 4.7.	So sánh kết quả mọc mảnh ghép giữa nhóm ghép với số lượng.....	121
Bảng 4.8.	Thời gian mọc mảnh ghép trong một số nghiên cứu ghép TBG tự thân điều trị ULPKH	122
Bảng 4.9.	So sánh kết quả ghép TBG của những bệnh nhân điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD.....	125

Bảng 4.10. So sánh kết quả ghép tế bào gốc tự thân của những bệnh nhân điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ có bortezomib	127
Bảng 4.11. Kết quả nghiên cứu so sánh ghép tế bào gốc tự thân với hóa trị liệu điều trị bệnh Đa u tủy xương.....	129
Bảng 4.12. So sánh hiệu quả ghép TBG tự thân điều trị ULPKH.....	134

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố về bệnh	57
Biểu đồ 3.2. Phân bố về giới tính.....	57
Biểu đồ 3.3. Phân bố tuổi của nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương	58
Biểu đồ 3.4. Phân bố thể bệnh ĐUTX của toàn bộ nhóm nghiên cứu	59
Biểu đồ 3.5. Đặc điểm giai đoạn lâm sàng ISS của nhóm VAD và nhóm Vel	60
Biểu đồ 3.6. So sánh hiệu quả của phác đồ VAD với phác đồ có bortezomib.....	68
Biểu đồ 3.7. Các tác dụng không mong muốn trong quá trình huy động TBG.....	73
Biểu đồ 3.8. So sánh kết quả gạn tách và thu gom tế bào gốc giữa nhóm VAD và nhóm Vel	75
Biểu đồ 3.9. Các tác dụng không mong muốn của quá trình gạn tách và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi.....	78
Biểu đồ 3.10. Các tác dụng không mong muốn do thuốc điều kiện hóa.....	80
Biểu đồ 3.11. Đặc điểm biến chứng nhiễm trùng sau ghép của nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương.....	83
Biểu đồ 3.12. Kết quả ghép TBG tự thân nhóm ĐUTX.....	84
Biểu đồ 3.13. So sánh kết quả điều trị trước ghép và sau ghép của cả 2 nhóm.....	86
Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)	89
Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS).....	90
Biểu đồ 3.16. So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) nhóm bệnh nhân đạt LBHT với các nhóm không đạt LBHT thời điểm trước ghép.....	92
Biểu đồ 3.17. So sánh thời gian sống thêm toàn bộ (OS) nhóm bệnh nhân đạt LBHT với các nhóm không đạt LBHT thời điểm trước ghép	93
Biểu đồ 3.18. So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) nhóm bệnh nhân đạt LBHT với các nhóm không đạt LBHT sau ghép	94
Biểu đồ 3.19. So sánh thời gian sống thêm toàn bộ (OS) nhóm bệnh nhân đạt LBHT với các nhóm không đạt LBHT thời điểm sau ghép.....	95

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Tỷ lệ sống thêm không bệnh của hai nhóm ghép và không ghép.....	35
Hình 1.2. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm điều trị CHOP so với nhóm điều trị CHOP + ghép tế bào gốc tự thân	37
Hình 1.3. Kết quả nghiên cứu của nhóm GELA/GOELAMS về ghép tự thân điều trị ULPKH thể nang tái phát.	39

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Sơ đồ nghiên cứu	56
-----------------------------------	----

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới (TCYTTG), hàng năm, toàn thế giới có khoảng 9 triệu người mắc bệnh ung thư và có khoảng 5 triệu người chết vì căn bệnh này. Ở Việt nam, theo tài liệu của Bệnh viện K Hà Nội, mỗi năm có khoảng 100.000 đến 150.000 bệnh nhân ung thư mới và khoảng 50.000 đến 70.000 người tử vong vì căn bệnh này. Năm 2000, tại Mỹ có khoảng 54900 trường hợp U lymphô ác tính không Hodgkin 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 chiếm khoảng 10% các bệnh máu ác tính với tỷ lệ mắc bệnh hàng năm là 4,3/100.000 dân.

Trước khi phương pháp ghép tủy xương ra đời, khi đề cập đến điều trị bệnh máu ác tính tức là nói tới hoá trị liệu. Việc tăng liều lượng cũng như phối hợp nhiều loại hoá chất đã mang lại những kết quả khả quan về tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn cũng như kéo dài thời gian sống thêm nhưng cũng tăng tỷ lệ tử vong do biến chứng nhiễm trùng và chảy máu. Sự ra đời của phương pháp ghép tủy xương hay ghép tế bào gốc tạo máu đã trở thành chỗ dựa vững chắc cho các phác đồ đa hoá trị liệu liều cao. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân giúp cho tủy xương của bệnh nhân 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 hiệu quả thấp hơn so với ghép đồng loại nhưng ghép tự thân lại được ứng dụng rộng rãi hơn do phương pháp này không yêu cầu các tiêu chuẩn chặt chẽ như người cho tủy phù hợp HLA, giới hạn về tuổi... Đồng thời, ghép tự thân không gây ra các biến chứng nặng nguy cơ tử vong như bệnh ghép chống chủ, kinh phí lại thấp phù hợp với điều kiện kinh tế của người Việt Nam. Trước đây, nguồn tế bào gốc tạo máu được sử dụng cho ghép tự thân thường là tủy xương của bệnh nhân. Trong những năm gần đây, với sự phát triển mạnh mẽ của các kỹ thuật ly tách tế bào, tế bào gốc máu ngoại vi đã

nhANH chóng thay thế tủy xương và trở thành nguồn tế bào gốc tạo máu chủ yếu cho phương pháp ghép tủy thân.

Hiện nay, ghép tế bào gốc tạo máu tủy thân đã được ứng dụng rộng rãi trong điều trị rất nhiều các bệnh khác nhau thuộc rất nhiều chuyên khoa:

- Các bệnh máu ác tính như đa u tủy xương, u lymphô ác tính...
- Các ung thư dạng đặc như ung thư vú, ung thư thận...
- Các bệnh tự miễn như viêm khớp dạng thấp, xuất huyết giảm tiểu cầu, lupus ban đỏ...

Tại Việt Nam, ghép tế bào gốc 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 và bệnh viện Bạch Mai. Tại Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương, phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tủy thân đã được thực hiện thành công với chất lượng cao từ năm 2006.

Nhằm đẩy mạnh hơn nữa việc ứng dụng hiệu quả nhất phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tủy thân trong điều trị một số bệnh máu ác tính, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

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

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN

Ngày 12 tháng 09 năm 2007, giới Y học kỷ niệm 50 năm ngày E.Donnall Thomas thông báo về trường hợp bệnh nhân lơ xê mi cấp đầu tiên được điều trị phối hợp xạ trị, đa hóa trị liệu và truyền tủy của người em sinh đôi cùng trứng. Từ năm 1957, hàng loạt các nghiên cứu lâm sàng cũng như cận lâm sàng về ghép tủy đã được thực hiện ở nhiều nơi trên thế giới. Tuy nhiên, cũng phải tới thập kỷ 70 của thế kỷ 20, nhóm nghiên cứu của Thomas mới có các báo cáo chính thức về điều trị thành công cho bệnh nhân lơ xê mi cấp giai đoạn cuối bằng ghép tủy đồng loại từ người cho phù hợp sau khi điều kiện hóa bằng tia xạ toàn bộ và cyclophosphamide[1]. Năm 1978, Appelbaum FR và cộng sự đã thông báo về thành công của các trường hợp ghép tủy tự thân đầu tiên cho các bệnh nhân u lymphô ác tính[2]. Các tiến bộ vượt bậc trong nghiên cứu về ghép tủy như việc sử dụng nguồn tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi, máu cuống rốn thay cho tủy xương, xây dựng các phác đồ điều kiện hóa mới, cải tiến các phương pháp phòng chống bệnh ghép chống chủ... đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc áp dụng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tại nhiều nơi trên thế giới, góp phần gia tăng nhanh chóng số lượng bệnh nhân được ghép. Vào thời điểm 20 năm sau, năm 1998, đã có tới 17000 trường hợp ghép tủy đồng loại và hơn 30 000 trường hợp ghép tủy tự thân được thực hiện trên toàn thế giới[3]. Hiện nay, ghép tế bào gốc tạo máu đang được thực hiện tại hơn 500 trung tâm của trên 50 quốc gia.

1.1.1. Nguyên lý của phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu

Các tế bào gốc tạo máu có khả năng tự nhân lên và khả năng biệt hóa thành tất cả các dòng tế bào máu trưởng thành. Các tế bào gốc tạo máu thường rất ít và chiếm tỷ lệ $1/10^4$ đến $1/10^6$ tế bào tủy xương. Trong giai đoạn ổn định, đa số các tế bào gốc tạo máu thường ở trạng thái nghỉ ngơi và chỉ có

một bộ phận nhỏ tham gia vào chu kỳ tế bào để sinh ra và biệt hoá thành các tế bào tiền thân của các dòng tế bào máu. Tế bào gốc tạo máu người có khả năng di chuyển từ máu ngoại vi đến cư trú ở tủy xương. Sau khi định cư ở tủy xương, các tế bào gốc này tăng sinh và biệt hóa nhờ tiếp nhận các tín hiệu phát ra từ môi trường tủy xương bao gồm tổ chức đệm ngoài tế bào, các tế bào nội mô và trung mô, và tạo cốt bào. Các tế bào gốc sẽ sinh ra các tế bào gốc đa năng. Tế bào gốc đa năng sau đó sẽ sinh ra tế bào gốc dòng lymphôCLP và tế bào gốc dòng tủy CMP[4]. Tất cả những kết quả nghiên cứu về khả năng di chuyển vào tủy xương, khả năng tái tạo lại hệ thống sinh máu của tế bào gốc tạo máu đã hình thành một nền tảng vững chắc cho kỹ thuật ghép tế bào gốc tạo máu. Tuy nhiên, ý tưởng ghép tế bào gốc tạo máu lại xuất hiện đầu tiên là nhờ các nghiên cứu về khả năng sống sót của chuột sau khi bị tia xạ toàn thân (trừ lách) liều chết và được truyền tủy.

Năm 1959 đã có những thông báo đầu tiên về kết quả thử nghiệm ghép tủy trên các bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lymphô theo quy trình tia xạ toàn thân liều cận chết và truyền tủy lấy từ anh chị em sinh đôi. Sự phục hồi thành công về mặt huyết học hai tuần sau ghép đã minh chứng cho các kết luận rút ra từ các thực nghiệm trên động vật: ghép tủy phù hợp về mặt miễn dịch có thể giúp tủy bệnh nhân phục hồi được sau khi tia xạ liều cao. Tuy nhiên, sau đó việc bệnh tái phát trở lại rất nhanh trong vài tháng đã cho thấy tia xạ đơn thuần không đủ để loại trừ bệnh ung thư. Bên cạnh đó, một số các nghiên cứu tiếp theo cũng cho thấy nếu chỉ tia xạ đơn thuần thì có một số bệnh nhân đã có phản ứng thải ghép. Cùng với các kết quả nghiên cứu trên động vật, thất bại của những trường hợp ghép tủy đầu tiên trên người đã mang lại một kết luận vô cùng quan trọng: trong ghép tế bào gốc, để cùng một lúc đạt được hiệu quả ức chế miễn dịch và diệt tối đa các tế bào ung thư, cần có phác đồ điều kiện hóa phối hợp tia xạ với hóa chất và sau này là, trong trường hợp không tia xạ, cần phối hợp các thuốc hóa chất với liều cao [5].

Cho đến nay, định nghĩa “hóa trị liệu liều cao” vẫn còn được hiểu theo

nhiều cách khác nhau. Hryniuk và Bush đã đưa ra khái niệm “cường độ liều”(liều hóa chất tính bằng $\text{mg/m}^2\text{da/tuần}$) để có thể đo lường được hiệu ứng “liều - đáp ứng”[6]. Hiệu ứng liều - đáp ứng được định nghĩa là một mối tương quan giữa hiệu quả của một thuốc hóa chất với sự tăng dần liều điều trị. Nghiên cứu này cho rằng cường độ của liều hóa chất sẽ tương quan với mức độ đáp ứng, và mức độ đáp ứng thì lại tương quan với thời gian sống thêm của người bệnh. Để giải quyết hiện tượng kháng các phác đồ hóa trị liệu chuẩn, hay nói cách khác để có được kết quả điều trị tốt cho những bệnh nhân không đáp ứng với các phác đồ điều trị chuẩn hàng 1, cần phải tăng liều hóa chất hoặc tia xạ vượt ra khỏi giới hạn gây độc tùy cho phép nhưng nằm trong giới hạn độc cho phép đối với các cơ quan quan trọng khác của cơ thể (tổn thương các cơ quan này do hóa trị hoặc xạ trị có thể gây tử vong). Dựa vào các lý luận trên, hiện nay, các nhà nghiên cứu đều thống nhất rằng các phác đồ hóa trị liệu phải được xây dựng để có cường độ liều tối đa, và nên chú trọng vào tổng liều được sử dụng trong toàn bộ thời gian điều trị hơn là cố gắng để đạt được một đỉnh liều cao nhất. Bên cạnh đó, các nghiên cứu của Skipper đã cho thấy tỷ lệ xuất hiện các đột biến ngẫu nhiên gây tình trạng kháng thuốc là khoảng $1/10^6$ đến $1/10^7$ tế bào ung thư[7]. Từ kết quả nghiên cứu này, chúng ta có thể suy luận ra là số lượng các đột biến sẽ cao nhất vào thời điểm chẩn đoán hoặc lúc tái phát là những thời điểm mà số lượng tế bào ung thư cao nhất.

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân được xem như một phương pháp hỗ trợ cho đa hóa trị liệu liều cao nhằm mục đích điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính không đáp ứng/kháng với các phác đồ đa hóa trị liệu chuẩn hoặc tái phát. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là một biện pháp hỗ trợ hệ thống sinh máu của bệnh nhân phục hồi nhanh chóng sau đa hóa trị liệu liều cao hay nói cách khác, giúp cho phương án đa hóa trị liệu liều cao trở thành khả thi và không đe dọa tính mạng người bệnh. Việc sử dụng đa hóa trị liệu liều cao kết hợp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân cho phép loại trừ đến mức cao nhất các

tế bào ung thư, và như vậy sẽ hạn chế tối đa khả năng tái phát. Do có sự hỗ trợ của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân nên, mặc dù hóa chất được dùng tới giới hạn cao nhất cho phép, tỷ lệ tử vong trong quá trình điều trị cũng thường rất thấp, khoảng 0% đến 3%.

1.1.2. Nguồn tế bào gốc tạo máu sử dụng cho ghép

Phương pháp cổ điển để thu thập tế bào gốc tạo máu là tiến hành chọc hút tủy xương nhiều lần tại vị trí gai chậu sau trên của bệnh nhân sau khi đã được gây mê hoặc gây tê tủy sống. Tủy xương chính là nguồn tế bào gốc sinh máu đầu tiên được sử dụng cho ghép tế bào gốc tạo máu tự thân cũng như đồng loại. Những biến chứng của phương pháp này thường nhẹ và tự hết sau khoảng hai tuần. Tuy nhiên, nguồn tế bào gốc sinh máu ở máu ngoại vi dần dần thay thế cho tủy xương và hiện nay đã trở thành nguồn tế bào gốc tạo máu chủ yếu phục vụ cho ghép. Hiện nay, tế bào gốc máu ngoại vi đã được sử dụng trong gần 90% các trường hợp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân[8]. Kessinger và cs và sau đó là Juttner và cs là những người đầu tiên thông báo về việc sử dụng thành công tế bào gốc máu ngoại vi để phục hồi tủy sinh máu[9][10]. Năm 1996, nghiên cứu của Schmitz và cs cho thấy, so với tế bào gốc tủy xương, tế bào gốc máu ngoại vi tăng khả năng nhận ghép, giảm nhu cầu truyền khối hồng cầu, rút ngắn thời gian phục hồi của dòng tiểu cầu, và cuối cùng là giảm số ngày nằm viện[11]. Mới đây, năm 2006, Theo de Witte và cs cũng đã tiến hành đánh giá vai trò của nguồn tế bào gốc tạo máu trong ghép tự thân điều trị rối loạn sinh tủy. Theo nghiên cứu này, kết quả điều trị không có sự khác biệt giữa hai nhóm ghép tủy và nhóm ghép tế bào gốc máu ngoại vi, nhưng, tủy sinh máu của nhóm ghép tế bào gốc ngoại vi phục hồi nhanh hơn so với nhóm ghép tủy xương[12].

Trong những điều kiện sinh lý bình thường, hầu hết các tế bào gốc sinh máu CD34+ nằm trong tủy xương. Tuy nhiên, hiện nay, có rất nhiều cách để “huy động” các tế bào này rời tủy xương đi ra máu ngoại vi: sử dụng các thuốc như G-CSF, GM-CSF..., phối hợp các thuốc có bản chất cytokine hoặc

phối hợp hóa trị liệu với các cytokine. Trên thực tế, không có phương pháp nào thể hiện hiệu quả trội hơn hẳn so với các phương pháp khác. Yếu tố kích thích sinh dòng bạch cầu hạt G-CSF có tác dụng tăng sản xuất dòng bạch cầu hạt trung tính và giải phóng các enzyme nhóm protease. Các protease lại có tác dụng phân hủy một loại protein đóng vai trò như một cái móc treo các tế bào gốc CD34+ vào tổ chức đệm của tủy xương, và như vậy sẽ giải phóng các tế bào vào tuần hoàn[13]. Hiệu quả huy động các tế bào CD34+ sẽ tăng lên nếu G-CSF được chỉ định sau hóa trị liệu. Hiện nay đang có một số thử nghiệm lâm sàng phối hợp G-CSF với AMD3100 - phân tử nhỏ có tác dụng ức chế CXCR4, một loại receptor nằm trên tế bào CD34+ đóng vai trò kết dính các tế bào này với tổ chức tủy xương. Các kết quả bước đầu cho thấy sự phối hợp hai thuốc trên đã tăng một cách có ý nghĩa thống kê số lượng bạch cầu nói chung và số lượng tế bào CD34+ nói riêng khi so sánh với nhóm bệnh nhân dùng G-CSF đơn thuần[14]. Thông thường, lượng CD34+ sẽ đạt mức cao nhất trong khoảng ngày thứ 4 đến thứ 6 sau khi bắt đầu tiêm G-CSF. Đa số các trung tâm trên thế giới đều tiến hành gạn tách và thu thập tế bào gốc máu ngoại vi khi số lượng CD34+ đạt mức 10 - 20 tế bào/ml. Số lượng tế bào gốc cần thu gom phụ thuộc vào cân nặng của người bệnh. Số lượng tối thiểu tế bào CD34+ cần thiết để thực hiện thành công ghép là $3 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng người bệnh. Khối tế bào gốc sau khi thu gom thường được lưu trữ ở nhiệt độ -196°C và được truyền trả lại cho bệnh nhân trong vài ngày cho đến vài tuần sau đó. Tế bào gốc có thể vẫn giữ nguyên chất lượng trong vài năm ở điều kiện bảo quản như vậy.

Toàn bộ quá trình điều trị trước ghép của bệnh nhân là một yếu tố quan trọng quyết định sự thành bại của việc huy động và thu thập tế bào gốc. Bệnh nhân đã được điều trị bằng các hóa chất hoặc bằng tia xạ, khoảng thời gian từ đợt điều trị trước đó đến lúc ghép quá ngắn, tủy bị xâm lấn bởi các tế bào ung thư, tủy xương nghèo tế bào vào thời điểm trước ghép là những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả huy động và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi. Nói chung,

cần xây dựng ngay từ khi chẩn đoán một kế hoạch điều trị phù hợp cho bệnh nhân mà đã được dự kiến sẽ ghép tế bào gốc tạo máu tự thân để hạn chế tối đa khả năng thất bại trong việc huy động tế bào gốc máu ngoại vi.

Một trong những hạn chế của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là khả năng bị lẫn các tế bào ung thư trong khối tế bào gốc thu gom. Sharp và cs đã thông báo kết quả theo dõi 5 năm sau ghép, tỷ lệ không tái phát ở nhóm bệnh nhân u lymphô được truyền tế bào gốc “sạch”(không có tế bào ung thư) là 64% so với nhóm có lẫn tế bào ung thư là 17% ($p < 0,01$)[15]. Cho đến nay đã có rất nhiều nghiên cứu về hiệu quả của các phương pháp “làm sạch” khối tế bào gốc nhưng vẫn chưa có một nghiên cứu nào đảm bảo chắc chắn khối tế bào gốc đã được “làm sạch” thực sự. Bên cạnh đó, một nghiên cứu của Schouten HC và cs cho thấy, sau 26 tháng theo dõi hai nhóm bệnh nhân u lymphô ác tính ghép tự thân, không có sự khác biệt về tỷ lệ tái phát giữa nhóm truyền khối tế bào gốc được làm sạch và nhóm không được làm sạch (39% so với 37%)[16].

1.1.3. Các phác đồ điều kiện hóa trước ghép

Đối với ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, 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 có thể. Vấn đề ở đây là phải giải quyết được tốt mối tương quan liều-hiệu quả đồng thời phải xem xét cẩn thận giới hạn độc chấp nhận được đối với các cơ quan trong cơ thể khi xây dựng các phác đồ điều kiện hóa trước ghép.

Về cơ bản, các phác đồ điều kiện hóa của ghép tự thân dựa trên nền tảng là các phác đồ điều kiện hóa của ghép đồng loại. Sự khác biệt duy nhất là các phác đồ cho ghép tự thân không cần đến các thuốc có hiệu quả ức chế miễn dịch mà chỉ tập trung vào các thuốc có tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư.

Tia xạ toàn thân là một phương pháp điều kiện hóa có hiệu quả cao đối với cả hai mục đích diệt tủy và ức chế miễn dịch. Đồng thời, phương pháp này không gây tình trạng kháng thuốc chéo. Tia xạ có thể tới được những nơi mà thuốc hóa chất không thể tới được. Hiệu quả của tia xạ sẽ không phụ

thuộc vào vấn đề cung cấp máu cho tổ chức ung thư. Với các kỹ thuật che chắn bảo vệ các cơ quan quan trọng trong quá trình thực hiện, tia xạ liều cao hoàn toàn có thể là một phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả. Để có thể giảm độc tính đồng thời vẫn đảm bảo tổng liều của xạ trị liều cao, người ta đã chia đợt xạ trị thành nhiều ngày. Phác đồ phối hợp tia xạ với cyclophosphamide là một phác đồ điều kiện hóa chuẩn từ những năm 80 của thế kỷ XX. Tuy nhiên, sau đó, do độc tính cao của tia xạ toàn thân đồng thời do một số trung tâm không có đủ điều kiện để thực hiện tia xạ, có rất nhiều tác giả đã nghiên cứu xây dựng các phác đồ điều kiện hóa không có tia xạ. Năm 1983, phác đồ phối hợp busulfan với cyclophosphamide đã lần đầu tiên được ứng dụng thành công trong ghép tủy cho bệnh nhân lơ xê mi cấp[17]. Các tác dụng phụ của phác đồ này chủ yếu liên quan đến nồng độ cao của busulfan trong huyết tương và các chất chuyển hóa trung gian của cyclophosphamide[18]. Các biến chứng liên quan đến độc tính của phác đồ này sau đó đã được nghiên cứu khắc phục bằng cách giảm liều cyclophosphamide, điều chỉnh liều busulfan theo nồng độ thuốc trong huyết tương hoặc thay busulfan đường uống bằng đường truyền tĩnh mạch[19]. Phác đồ phối hợp busulfan với cyclophosphamide hiện nay đã trở thành phác đồ điều kiện hóa chuẩn cho ghép tế bào gốc tạo máu điều trị các bệnh lơ xê mi cấp và mạn. Đối với một số các bệnh máu ác tính khác, một loạt các phác đồ điều kiện hóa 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....

1.1.4. Các biến chứng của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Các biến chứng của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân chủ yếu liên quan đến các thuốc sử dụng trong phác đồ điều kiện hóa.

Viêm loét niêm mạc miệng là một biến chứng hay gặp của ghép tế bào gốc tạo máu, chủ yếu do các thuốc hóa chất của phác đồ điều kiện hóa. Viêm loét niêm mạc họng-khí quản thường gây đau, hạn chế thông khí và đôi khi phải đặt nội khí quản. Viêm loét niêm mạc đường tiêu hóa gây buồn nôn, nôn

và rối loạn tiêu hóa.

Các phác đồ điều kiện hóa trước ghép thường gây “suy tủy” nặng và kéo dài. Số lượng bạch hạt trung tính giảm nặng dẫn đến tình trạng nhiễm trùng, có thể đi từ nhẹ như sốt đơn thuần đến nặng như nhiễm trùng máu, sốc nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng người bệnh. Chỉ định điều trị bằng các thuốc kích thích sinh máu như G-CSF, GM-CSF có thể rút ngắn thời gian giảm bạch cầu hạt trung tính. Đối với tình trạng giảm số lượng hồng cầu và tiểu cầu thì chưa có biện pháp tích cực nào có thể giải quyết được ngoài truyền khối hồng cầu và khối tiểu cầu. Tình trạng giảm tiểu cầu nặng có thể dẫn đến các biến chứng xuất huyết nội tạng như xuất huyết não gây tử vong.

Bệnh viêm phổi không do nhiễm khuẩn cũng có thể gặp với tỷ lệ từ 0 - 16% và nguyên nhân cũng thường do phác đồ điều kiện hóa. Biến chứng này đặc biệt hay gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng BCNU liều cao và trước đó đã được tia xạ trung thất[20]. Biến chứng độc cơ tim là biến chứng thường gặp sau điều trị bằng cyclophosphamide hoặc nhóm anthracyclin liều cao, đặc biệt khi phối hợp với BCNU. Các bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng tia xạ trung thất hoặc phổi là nhóm bệnh nhân có nguy cơ mắc biến chứng độc cơ tim rất cao. Viêm bàng quang chảy máu là biến chứng hay gặp ở các bệnh nhân được điều trị bằng cyclophosphamide. Biến chứng này có thể do tác động của acrolein, một chất chuyển hóa trung gian của cyclophosphamide, và cũng có thể là do nhiễm pylomavirus. Viêm bàng quang chảy máu có thể xảy ra ngay trong quá trình truyền hóa chất nhưng cũng có thể xảy ra rất muộn, từ vài tuần đến vài tháng sau khi ghép[20].

Ghép tế bào gốc tạo máu gây tăng nguy cơ rối loạn chức năng tuyến giáp. Nghiên cứu của Trung tâm Ung thư Fred Hutchinson (Hoa Kỳ) trên 791 bệnh nhân được ghép lúc còn ở độ tuổi trẻ em cho thấy di chứng gặp nhiều nhất vẫn là suy giáp (30%) và xuất hiện liên tục trong vòng 28 năm sau ghép. Tỷ lệ rối loạn chức năng tuyến giáp phụ thuộc rất nhiều vào phác đồ điều kiện hóa trước ghép: gặp tỷ lệ cao hơn đối với phác đồ có cyclophosphamide so

với phác đồ có busulfan hoặc có tia xạ toàn thân ($p=0,008$)[21].

Suy giảm chức năng tuyến sinh dục cũng là một di chứng của ghép tế bào gốc tạo máu. Phác đồ điều kiện hóa phối hợp tia xạ toàn thân (950cGy đến 1575cGy) và cyclophosphamide (60 mg/kg/ngày trong 2 ngày) có thể gây ra tình trạng mất khả năng sản xuất tinh trùng ở tất cả bệnh nhân nam. Tất cả phụ nữ được điều kiện hóa trước ghép bằng phác đồ cyclophosphamide liều cao (50 mg/kg/ngày x 4 ngày) hoặc tia xạ toàn thân đều mắc di chứng vô kinh sau ghép. Một điều tra trên nhóm bệnh nhân được ghép ở độ tuổi trước dậy thì cho thấy có tới 7/16(44%) bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm của tình trạng rối loạn chức năng buồng trứng[22]. Đa số bệnh nhân ghép tùy điều kiện hóa bằng tia xạ toàn thân đều có rối loạn chức năng buồng trứng và chỉ có khoảng <15% phục hồi hoàn toàn. Tỷ lệ những phụ nữ có khả năng có thai của nhóm đối tượng nghiên cứu này thường rất thấp (3%). Việc áp dụng phác đồ điều kiện hóa phối hợp busulphan với cyclophosphamide (BuCy) cũng đã làm cho đa số các bệnh nhân nữ hoàn toàn mất khả năng có thai[23]. Đối với nam giới, phác đồ điều kiện hóa BuCy, tương tự như phác đồ có tia xạ toàn thân, cũng gây rối loạn chức năng tuyến sinh dục và chỉ có khoảng 17% có khả năng phục hồi. Tuy nhiên, cũng có tới trên 50% bệnh nhân phục hồi chức năng tuyến sinh dục sau khi được ghép tế bào gốc tạo máu bằng các phác đồ có melphalan đơn thuần hoặc phối hợp với VP16 hoặc cyclophosphamide. Phác đồ điều kiện hóa ghép tự thân điều trị u lympho ác tính – BEAM – cũng gây rối loạn chức năng tuyến sinh dục nhưng không gây vô sinh ở những bệnh nhân nữ, ngược lại, có thể gây vô sinh ở bệnh nhân nam do không sản xuất tinh trùng [24].

Ung thư thứ phát là một biến chứng muộn có thể gặp ở những bệnh nhân được ghép tế bào gốc tạo máu. Đối với nhóm bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, tỷ lệ rối loạn sinh tủy và lơ xê mi cấp dòng tủy thứ phát dao động trong khoảng từ 5% đến 15%. Thời điểm xuất hiện các ung thư thứ phát thường rơi vào khoảng 2 đến 5 năm sau ghép. Tuổi, các phác đồ điều trị trước ghép và điều kiện hóa bằng xạ trị toàn thân là những yếu tố nguy cơ xuất hiện

hội chứng rối loạn sinh tủy và lơ xê mi cấp thứ phát [25]. Năm 2010, nhóm nghiên cứu về u lympho ác tính của Italia GITIL đã công bố kết quả nghiên cứu về hiệu quả của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị 1024 bệnh nhân u lympho tế bào B, 89 u lympho tế bào T và 234 Hodgkin. Bên cạnh các kết quả rất khích lệ về hiệu quả của rituximab và ghép tế bào gốc tự thân, nghiên cứu này cũng cho thấy tần suất tích lũy hội chứng rối loạn sinh tủy và lơ xê mi cấp thứ phát của nhóm bệnh nhân này vào thời điểm 5 và 10 năm sau khi ghép lần lượt là 3,09% và 4,52%; tần suất tích lũy của ung thư đặc thứ phát vào thời điểm 5 và 10 năm sau khi ghép lần lượt là 2,54% và 6,79% [26].

1.2. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐA U TỦY XƯƠNG

Đa u tủy xương (ĐUTX) là bệnh lý ác tính dòng tương bào (plasma cell) đặc trưng bởi sự tăng sinh và tích lũy bất thường các tế bào dòng tương bào trong tủy xương. Trong các bệnh lý ung thư, ĐUTX chiếm 1%. Trong các bệnh máu ác tính, ĐUTX chiếm 13%, đứng thứ hai sau U lympho ác tính.

1.2.1. Sinh bệnh học đa u tủy xương

Trong bệnh ĐUTX, từ rất lâu, các nhà nghiên cứu đều giả thiết rằng các tế bào đa u tủy có nguồn gốc từ các tế bào dòng lympho B. Trong cơ thể các bệnh nhân ĐUTX có một dòng tế bào B thể hiện trật tự gene Ig tương tự như dòng tế bào đa u tủy. Khi sử dụng kỹ thuật FISH, một số nghiên cứu đã phát hiện ra là các đột biến nhiễm sắc thể của các tế bào đa u tủy cũng được thấy ở các tế bào B CD19+. Nghiên cứu về hình thái, di truyền và chức năng của các tế bào B này đã xác định đây là các tế bào B nhớ có các kháng nguyên bề mặt CD19, CD27 và không có CD38. Việc phân tích trật tự gene chuỗi nặng của các bệnh nhân ĐUTX đã chứng minh các tế bào B nhớ này xuất xứ từ khu vực hậu trung tâm mầm. Các nghiên cứu invitro bằng kỹ thuật nuôi cấy tạo dòng tế bào trên môi trường bán đặc như thạch agar hoặc methylcellulose chứng minh rằng, ở vào một thời điểm nhất định, khả năng tăng sinh và phát triển dòng chỉ có ở một số rất ít tế bào đa u tủy mặc dù tất cả đều có đặc tính

tăng sinh. Nghiên cứu của Hamburger và Salmon cho thấy tỷ lệ các tế bào gốc đa u tủy có khả năng tạo cụm chỉ chiếm khoảng 0,001% đến 0,1% của tổng số các tế bào u [27].

Trong bệnh ĐUTX, các bất thường di truyền được chia thành 2 nhóm: nhóm đa bội chiếm tỷ lệ 55 - 60% và nhóm không đa bội chiếm tỷ lệ khoảng 40 - 45%. Gần một nửa các bệnh nhân MGUS và ĐUTX thuộc nhóm đa bội có 48 - 75 nhiễm sắc thể do xuất hiện nhiều trisomie nhiễm sắc thể 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, và 21[28]. Các bất thường di truyền khác như mất 17p hoặc đột biến p53, đột biến RAS, chuyển đoạn MYC... có tần xuất tương đương nhau ở cả hai nhóm đa bội và không đa bội. Trong bệnh ĐUTX, nhóm bất thường không đa bội chủ yếu là các đột biến của gene mã hóa Ig. Dạng đột biến hay gặp là chuyển đoạn nhiễm sắc thể xảy ra ở vùng chuyển đổi Ig trên nhiễm sắc thể 14q32. Đa số các đột biến gene đều do những sai sót xảy ra ở một trong ba quá trình biến đổi gene đặc hiệu của tế bào B: quá trình tái tổ hợp ba đoạn gene VDJ, quá trình tái tổ hợp chuyển đổi Ig hoặc đột biến soma quá mức. Các đột biến gene kiểu chuyển đoạn sẽ dẫn đến tình trạng mất điều khiển hoặc thể hiện quá mức một gene ung thư nào đó nằm gần các gene tăng cường Ig. Theo các nghiên cứu đa trung tâm, tần suất của các chuyển đoạn gene IgH tăng dần qua các giai đoạn tiến triển của bệnh: khoảng 50% trong MGUS hoặc SMM, 55% - 70% trong ĐUTX, 85% trong lơ xê mi dòng tương bào[29]. Các chuyển đoạn gene IgL ít xảy ra hơn với tần suất khoảng 10% trong MGUS/SMM và khoảng 15–20% trong ĐUTX. Cho đến nay, các nghiên cứu đã phát hiện ra 7 dạng đột biến gene chuỗi nặng IgH, gặp trong khoảng 40% các trường hợp ĐUTX. Trong giai đoạn sớm của bệnh thường gặp bốn dạng bất thường di truyền: các chuyển đoạn gene IgH chủ yếu do những sai sót xảy ra trong quá trình tái tổ hợp chuyển đổi hoặc đột biến soma quá mức của các tế bào B tại trung tâm mầm và được gọi là các chuyển đoạn IgH nguyên phát, đa bội với các trisomie, mất đoạn nhiễm sắc thể 13, và rồi

loạn điều khiển gene CYCLIN D. Các bất thường di truyền khác như đột biến của K- hoặc N-RAS hoặc FGFR3 trong những trường hợp có chuyển đoạn t(4;14), các chuyển đoạn gene MYC, và hiện tượng bất hoạt p53 là những sự kiện xảy ra trong quá trình tiến triển của bệnh, và được gọi là các chuyển đoạn IgH thứ phát. Các đột biến di truyền tham gia vào sự kiện hoạt hóa con đường NF- κ B hoặc bất hoạt con đường RB tạo điều kiện thuận lợi cho sự xuất hiện bệnh ĐUTX và góp phần vào sự tiến triển của MGUS/SMM sang ĐUTX.

Vi môi trường tủy xương gồm có các tế bào của hệ thống tạo máu, các tế bào không thuộc hệ thống tạo máu, thành phần ngoài tế bào và dịch lỏng. Trong bệnh ĐUTX, sự cân bằng giữa các thành phần tế bào, thành phần ngoài tế bào và thành phần dịch lỏng trong tủy xương bị phá vỡ. Các bất thường di truyền dẫn đến sự thể hiện quá mức các phân tử kết dính trên bề mặt các tế bào đa u tủy đồng thời làm cho các tế bào này nhạy cảm hơn đối với các chất kích thích tăng trưởng. Hiện tượng kết dính và tương tác giữa tế bào đa u tủy với các tế bào trong vi môi trường tủy xương sẽ hoạt hóa các tế bào này, khởi động và tăng quá trình sao chép gene dẫn đến sinh tổng hợp nhiều loại cytokine và các yếu tố tăng trưởng như : IL-6, IGF-1, VEGF, TNF- α , SDF-1 α , TGF- β , bFGF, MIP-1 α , SCF, HGF, IL-1 β , IL-3, IL-10, IL-15, và IL-21, Ang-1 và matrix metalloproteinases (MMP-2 và MMP-9). Các cytokine và các yếu tố tăng trưởng có khả năng thúc đẩy quá trình tăng sinh mạch máu, quá trình tồn tại, phân chia và tăng sinh cũng như phát triển khả năng kháng thuốc của các tế bào ĐUTX. Một số cytokine như IL-1, IL-5, TNF α , TNF β có khả năng làm tăng hoạt động hủy cốt bào đồng thời ức chế tạo cốt bào gây nên tình trạng tiêu xương, hủy xương và gãy xương bệnh lý.

1.2.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

1.2.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Thiếu máu gặp ở 73% bệnh nhân vào thời điểm chẩn đoán. Thiếu máu là hậu quả của tình trạng các tế bào dòng tương bào ác tính xâm lấn tủy xương

và là hậu quả của suy thận [30]. Đau xương gặp ở 58% bệnh nhân. Thường đau các xương dẹt như xương sườn, xương chậu, đau tăng khi vận động, về sau, đau liên tục kiểu chèn ép rễ thần kinh [31].

Bệnh nhân có thể có các triệu chứng của tăng độ quánh huyết tương như mệt mỏi, đau đầu, rối loạn thị giác và bệnh lý võng mạc... Tăng canxi máu có thể dẫn đến các triệu chứng như tiểu nhiều, uống nhiều, buồn nôn, mất nước nặng và có thể hôn mê nhưng hiếm gặp. Suy thận gặp khoảng 25% trường hợp, là hậu quả của tăng canxi, tăng acid uric máu, lắng đọng dạng bột ở cầu thận, nhiễm trùng tái diễn ở đài bể thận, thâm nhiễm tương bào vào thận...

Bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm trùng chủ yếu trong giai đoạn tiến triển của bệnh. Xuất huyết gặp ở 15% bệnh nhân ĐUTX nói chung và khoảng 30% đối với thể IgA. Lâm sàng còn có thể thấy gan to (20%), lách to (5%), hiếm thấy hạch to.

1.2.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Xét nghiệm huyết đồ cho thấy tình trạng thiếu máu hồng cầu bình thường, bình sắc và không hồi phục với tỷ lệ hồng cầu lưới thấp. Số lượng bạch cầu bình thường hoặc đôi khi giảm. Số lượng tiểu cầu giảm ở giai đoạn muộn có thể do lãn át, do cơ chế tự miễn. Xét nghiệm tủy đồ và sinh thiết tủy xương cho thấy hiện tượng tăng sinh ác tính dòng tương bào chiếm tỷ lệ >10% các tế bào có nhân trong tủy xương. Tủy đồ và sinh thiết tủy xương là hai xét nghiệm quan trọng và hỗ trợ nhau trong việc xác định tăng sinh dòng tương bào ác tính. Trong trường hợp u đơn độc ngoài tủy thì cần tiến hành sinh thiết khối u để có chẩn đoán xác định.

Tăng canxi máu gặp khoảng 25% trường hợp, là hậu quả của tiêu xương. Tăng gamma globulin đơn dòng được thể hiện qua hình ảnh đỉnh đơn dòng trên điện di protein, điện di miễn dịch huyết thanh và nước tiểu. Xét nghiệm sinh hoá định lượng Ig đơn dòng tăng, các Ig bình thường giảm. Xét nghiệm định lượng chuỗi nhẹ tự do cho kết quả tăng chuỗi nhẹ tự do kappa hoặc lamda.

Xét nghiệm di truyền tế bào và FISH phát hiện các bất thường nhiễm sắc thể như chuyển đoạn $t(4;14)$, $t(11;14)$... mất đoạn 17p13, và bất thường nhiễm sắc thể số 1.

Chụp X quang xương dẹt và dài thường có hình ảnh tổn thương dạng hình khuyết do tiêu xương và loãng xương, hình lún và xẹp thân đốt sống, hình ảnh gãy xương bệnh lý. Chụp cộng hưởng từ và xạ hình xương giúp xác định được những tổn thương xương với kích thước nhỏ mà trên X quang thường không thể phát hiện được đặc biệt là các khối u tương bào đơn độc gây chèn ép tủy sống.

1.2.3. Chẩn đoán

1.2.3.1. Chẩn đoán xác định

Năm 2009, Hiệp hội Nghiên cứu Đa u tủy xương quốc tế - IMWG đã đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ĐUTX, trong đó có một số thay đổi mặc dù không nhiều so với tiêu chuẩn chẩn đoán năm 2006 [32,33].

1.2.3.2. Chẩn đoán giai đoạn bệnh

Hệ thống chẩn đoán giai đoạn bệnh ĐUTX của Durie–Salmon đã được ứng dụng rộng rãi trong hơn 30 năm. Năm 2005, IMWG đã đề xuất Hệ thống chẩn đoán giai đoạn quốc tế (ISS) dựa trên beta 2 microglobuline ($\beta 2M$) và albumin huyết thanh. Hệ thống ISS đã chia quá trình tiến triển bệnh ĐUTX thành 3 giai đoạn: giai đoạn I có thời gian sống thêm trung bình là 62 tháng, giai đoạn II có thời gian sống thêm trung bình 44 tháng và giai đoạn III có thời gian sống thêm trung bình 29 tháng [34].

1.2.4. Điều trị

Năm 1962, Bergsagel và cs đã thông báo về nghiên cứu đánh giá hiệu quả của melphalan (l-phenylalanine mustard) trong điều trị bệnh ĐUTX với tỷ lệ đáp ứng gần 30%. Năm 1967, Salmon và cs thông báo về hiệu quả của glucocorticoid liều cao trong điều trị những bệnh nhân ĐUTX tái phát hoặc kháng thuốc. Sau đó, vào năm 1969, Alexanian và cs lần đầu tiên đã kết hợp melphalan và prednisolone (MP) thành phác đồ điều trị bệnh ĐUTX. Phác đồ

kinh điển này, cho đến nay, vẫn còn được coi như phác đồ điều trị chuẩn bệnh ĐUTX và được sử dụng rộng rãi ở nhiều nơi trên thế giới đặc biệt ở các nước đang phát triển. Năm 1986, phương pháp ghép tế bào gốc tự thân đã bắt đầu được nghiên cứu và ứng dụng điều trị ĐUTX. Trong thập kỷ vừa qua, các thuốc mới như thalidomide, bortezomib và lenalidomide đã trở thành xương sống của các phác đồ lựa chọn hàng 1 điều trị ĐUTX.

1.2.4.1. Điều trị nhóm ĐUTX không có chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu

Cho đến năm 2007, MP vẫn được coi là phác đồ chuẩn điều trị cho những bệnh nhân lớn tuổi mắc bệnh ĐUTX. Với mục tiêu tìm kiếm một phác đồ có hiệu quả thay thế phác đồ MP điều trị cho những bệnh nhân ĐUTX không có chỉ định ghép tự thân, nghiên cứu lâm sàng pha 3 VISTA với sự tham gia của 151 trung tâm từ 22 quốc gia đã được khởi động. Tổng số 682 bệnh nhân ≥ 65 tuổi, ĐUTX mới chẩn đoán đã được lựa chọn ngẫu nhiên vào hai nhánh: một nhánh điều trị bằng phác đồ bortezomib + melphalan + prednisolone (VMP) và một nhánh điều trị bằng phác đồ kinh điển MP. Kết thúc nghiên cứu, nhóm bệnh nhân điều trị bằng VMP có tỷ lệ đáp ứng cao hơn hẳn (71%) so với nhóm MP (35%). Tỷ lệ LBHT của nhóm VMP là 30%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 4% của nhóm MP ($p < 0,001$)[35]. Tháng 05/2010, báo cáo cập nhật kết quả nghiên cứu VISTA cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm của nhóm VMP cao hơn so với nhóm MP (68,5% so với 54%), nhóm VMP chưa tính được thời gian sống thêm toàn bộ trung bình trong khi thời gian này ở nhóm MP là 43 tháng (thời gian theo dõi trung bình 36,7 tháng)[36]. Năm 2010, một nghiên cứu hồi cứu phân tích kết quả điều trị 1682 bệnh nhân ĐUTX mới của 6 nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng so sánh hiệu quả phác đồ MP với phác đồ MPT cho thấy sự có mặt của thalidomide đã kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển thêm 5,4 tháng và thời gian sống thêm toàn bộ thêm 6,6 tháng[37]. Năm 2011, một báo cáo khác phân tích hồi cứu kết quả của 6 nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên các phác đồ VMP,

MPT với MP điều trị 2798 bệnh nhân ĐUTX mới đã kết luận : so với phác đồ kinh điển MP, phác đồ MP + Thalidomide cải thiện có ý nghĩa thống kê thời gian sống thêm không sự kiện (hazard ratio – HR: 0,66; 95% CI; 0,56–0,77); và phác đồ MP + Bortezomib cải thiện đáng kể thời gian sống thêm toàn bộ (HR 0,65; 95% CI; 0,51–0,84) và thời gian sống thêm không sự kiện (HR 0,48; 95% CI; 0,37–0,63)[38]. Hiện nay, VMP và MPT được coi là những phác đồ điều trị chuẩn cho nhóm bệnh nhân ĐUTX mới không có chỉ định ghép tế bào gốc tự thân (tuổi >65 hoặc thể trạng kém). Các nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng so sánh hiệu quả của MP với MP + Lenalidomide điều trị bệnh nhân ĐUTX tuổi từ 65 - 75 cũng đã bước đầu cho thấy hiệu quả vượt trội của phác đồ phối hợp 3 thuốc này với tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn cao hơn, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài hơn[39]. Một số phác đồ phối hợp 4 loại thuốc như phác đồ kết hợp bortezomib + melphalan + prednisone + thalidomide (VMPT) đã mang lại hiệu quả đáng kể ở bệnh nhân đa u tủy xương mới, lớn tuổi với tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 3 năm lên tới 56% [40].

Trong thời gian vừa qua cũng đã có nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng đánh giá vai trò của phương pháp điều trị duy trì bằng thalidomide, hoặc bortezomib, hoặc lenalidomide. Duy trì bằng thalidomide phần nào cải thiện tỷ lệ bệnh nhân sống thêm bệnh không tiến triển mặc dù tỷ lệ sống thêm toàn bộ không tăng. Tuy nhiên, biến chứng bệnh lý thần kinh ngoại biên là một hạn chế lớn đối với các phác đồ điều trị duy trì bằng thalidomide[41]. Vai trò của bortezomib trong điều trị duy trì vẫn còn là vấn đề tranh cãi và đang tiếp tục được nghiên cứu để làm sáng tỏ. Hai thử nghiệm lâm sàng mới đây về vai trò trong điều trị duy trì của bortezomib kết hợp với một thuốc điều biến miễn dịch đã được thực hiện và các kết quả bước đầu có xu hướng ủng hộ việc sử dụng bortezomib trong điều trị duy trì nhóm ĐUTX người già[42].

1.2.4.2. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương

a. Điều trị tấn công trước ghép

Đối với nhóm ĐUTX mới, tuổi <65, đa hóa trị liệu tấn công tiếp nối bằng ghép tế bào gốc tự thân một hoặc hai lần đã mang lại kết quả khả quan với tỷ lệ LBHT dao động trong khoảng 30% - 40% và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình đạt tới 6 năm. Điều trị tấn công trước ghép đóng vai trò khá quan trọng đối với kết quả của ghép tế bào gốc tự thân. Cho đến những năm cuối của thế kỷ 20, VAD vẫn là phác đồ chuẩn điều trị trước ghép thể hiện qua tỷ lệ đáp ứng chung (52% - 63%) và tỷ lệ LBHT trước ghép (3% - 13%). Sự có mặt của các thuốc mới như thalidomide, lenalidomide, hoặc bortezomib trong các phác đồ điều trị trước ghép đã góp phần làm tăng tỷ lệ LBHT, cải thiện đáng kể hiệu quả của các phác đồ tấn công trước ghép cũng như kết quả của ghép tế bào gốc tự thân.

Năm 2002, Cavo và cs đã tiến hành nghiên cứu đầu tiên so sánh phác đồ phối hợp thalidomide-dexamethasone (TD) với phác đồ VAD trong điều trị trước ghép cho 200 bệnh nhân ĐUTX mới chẩn đoán[43]. Trong nghiên cứu này, TD mang lại tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 76% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 52% của VAD ($P < 0,001$). Năm 2006, một nghiên cứu khác của Macro và cs cũng đã cho thấy ưu thế của TD so với VAD trong điều trị tấn công trước ghép thể hiện ở tỷ lệ LBMPRT (34,7% so với 12,6%)[44]. Đồng thời với các nghiên cứu về phác đồ TD, trong giai đoạn 2006 – 2010, 03 nghiên cứu lâm sàng pha II đánh giá hiệu quả của phác đồ bortezomib - dexamethasone (VD) cũng đã được tiến hành. Nghiên cứu thứ nhất của nhóm IFM (Pháp) trên 48 bệnh nhân có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%, LBHT 21% và 10% LBMPRT[45]; nghiên cứu thứ hai của nhóm PETHEMA (Tây Ban Nha) thông báo tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 65% trong đó 12,5% LBHT, 10% LBMPRT và 42,5% LBMP[46]; nghiên cứu thứ ba cũng của nhóm IFM tiến hành năm 2010 trên 482 bệnh nhân ĐUTX khẳng định sự vượt trội của VD so

với VAD về tất cả các chỉ số (tỷ lệ LBHT: 14,8% so với 6,4%, LBMPRT: 37,7% so với 15,1%, và sống thêm toàn bộ: 78,5% so với 62,8%)[47].

Thalidomide và bortezomib cũng đã được thử nghiệm phối hợp với dexamethasone hoặc anthracycline hoặc cyclophosphamide trong các phác đồ 03 thuốc điều trị tấn công trước ghép. Năm 2006, GIMEMA đã tiến hành nghiên cứu pha III trên 480 bệnh nhân ĐUTX mới chẩn đoán so sánh hiệu quả của phác đồ VD + Thalidomide (VTD) với phác đồ TD. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ LBHT và LBMPRT của nhóm VTD cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm TD (31% so với 11%; $p < 0,0001$)[48]. Với kết quả nghiên cứu này, nhóm GIMEMA đã đề xuất sử dụng phác đồ VTD như một phác đồ chuẩn điều trị trước ghép thay thế cho phác đồ kinh điển VAD cho những bệnh nhân ĐUTX có chỉ định ghép tự thân. Tuy nhiên, nghiên cứu của GIMEMA cũng cho thấy nhóm VTD có tới 56% bệnh nhân biểu hiện các tác dụng phụ mức độ 3 và 4, 12% có biến chứng bệnh lý thần kinh ngoại biên so với 33% và 2% của nhóm TD. Nhằm tìm cách giải quyết hạn chế nêu trên, nhóm IFM (Pháp) đã tiến hành nghiên cứu pha III trên 199 bệnh nhân ĐUTX có chỉ định ghép tự thân với mục tiêu so sánh hiệu quả và tỷ lệ tác dụng không mong muốn của phác đồ VTD (bortezomib liều 1,3mg/m²) với phác đồ vTD (bortezomib liều thấp - 1,0mg/m²)[49]. Sau 4 chu kỳ điều trị, tỷ lệ LBHT và gần hoàn toàn của nhóm vTD cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm VTD (49% vs 36%, $P = 0,05$). Về tỷ lệ biến chứng bệnh lý thần kinh ngoại biên, việc giảm liều bortezomib cũng dẫn đến giảm một cách có ý nghĩa thống kê tỷ lệ những bệnh nhân có biến chứng này mức độ ≥ 2 (34% ở nhóm VTD so với 14% ở nhóm vTD, $P = 0,001$). Bên cạnh các phác đồ phối hợp 3 thuốc nêu trên cũng đã có nhiều phác đồ khác phối hợp thuốc hóa chất độc tế bào như doxorubicin (hoặc cyclophosphamide) với thalidomide và dexamethasone (TAD, CTD) hoặc với bortezomib và dexamethasone (PAD; BCD).

Qua các nghiên cứu thực nghiệm lâm sàng, hiện nay, đối với nhóm ĐUTX có chỉ định ghép tế bào gốc tự thân, đa số các tác giả đều nhất trí lựa chọn phác đồ tấn công phối hợp 02 hoặc 03 thuốc trong đó có bortezomib là phác đồ tấn công trước ghép chuẩn. Từ năm 2011, mặc dù chưa có nghiên cứu lâm sàng đối chứng so sánh với các phác đồ dựa trên nền tảng bortezomib, các tác giả Hoa kỳ đã đưa các phác đồ tấn công trước ghép có lenalidomide như một sự lựa chọn thay thế.

b. Phác đồ điều kiện hóa

Năm 1987, Tim McElwain và cs đã công bố những kết quả đầu tiên của việc sử dụng melphalan liều cao ($140\text{mg}/\text{m}^2$ da) điều trị cho 58 bệnh nhân ĐUTX dưới 63 tuổi [50]. Theo báo cáo của nghiên cứu, tỷ lệ đáp ứng chung là 78% trong đó 27% đạt LBHT và 51% đạt LBMP với thời gian lui bệnh trung bình là 19 tháng. Tuy nhiên, biến chứng “suy tủy” sâu đã gặp ở tất cả nhóm bệnh nhân nghiên cứu với 10 bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị do nhiễm trùng huyết và xuất huyết. Sau đó, qua hàng loạt nghiên cứu ứng dụng melphalan liều cao điều trị ĐUTX, hầu như tất cả các tác giả đều khẳng định giá trị của melphalan liều cao nhưng đều gặp rất nhiều khó khăn trong việc xử lý các biến chứng đặc biệt là biến chứng “suy tủy” sâu và kéo dài. Những khó khăn này đã dẫn các nhà nghiên cứu đến ý tưởng ứng dụng ghép tế bào gốc tự thân hỗ trợ cho phác đồ melphalan liều cao, lúc đầu là $140\text{mg}/\text{m}^2$, sau đó là $140\text{mg}/\text{m}^2$ phối hợp với xạ trị và hiện nay là melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2$. Bart Barlogie và cs thuộc Trung tâm Ung thư MD Anderson (Texas, Hoa kỳ) là những người đầu tiên đã điều trị cho bệnh nhân ĐUTX bằng melphalan $140\text{mg}/\text{m}^2$ với sự hỗ trợ của ghép tủy tự thân [51]. Trong nghiên cứu này, 16 bệnh nhân ĐUTX được điều trị với liều từ 80mg - $100\text{mg}/\text{m}^2$ da và 7 được điều trị với liều $140\text{mg}/\text{m}^2$ tiếp nối bằng ghép tủy tự thân. Ghép tủy tự thân đã giảm tình trạng nhiễm trùng nặng ở 6/7 bệnh nhân được ghép và 14/23 bệnh nhân đã đáp ứng với điều

trị. Nghiên cứu của Bart Barlogie và cs đã cho thấy: (1) tính khả thi của phác đồ melphalan liều cao kết hợp ghép tế bào gốc tự thân, (2) hiệu quả điều trị ĐUTX bằng ghép tế bào gốc tự thân, và (3) mặc dù đối tượng nghiên cứu là nhóm bệnh nhân tiên lượng xấu, vẫn có tới 25% đạt thời gian LBHT kéo dài trên 10 năm.

Năm 1990, nhóm IFM (Pháp) đã tiến hành nghiên cứu đầu tiên IFM 90 so sánh hóa trị liệu liều cao kết hợp ghép tế bào gốc tự thân với các phác đồ hóa trị liệu thông thường điều trị bệnh nhân ĐUTX dưới 65 tuổi [52]. Phác đồ điều trị tấn công trước ghép được sử dụng trong nghiên cứu này là VMCP và VBAP truyền xen kẽ. Phác đồ điều kiện hóa kết hợp melphalan 140mg/m^2 da với xạ trị toàn thân (8 Gy). Tỷ lệ đáp ứng của nhóm ghép là 81% (LBHT: 22%, LBMPRT: 16%) so với 57% (LBHT: 5%, LBMPRT: 9%) của nhóm không ghép ($P < 0,001$). Khả năng sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 5 năm lần lượt là 28% và 52% ở nhóm ghép so với 10% và 12% ở nhóm không ghép ($P = 0,03$). Tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị là giống nhau cho cả hai nhóm. Độc tính cao của TBI trong phác đồ điều kiện hóa đã có những tác động đến kết quả của ghép tự thân. Trong nghiên cứu khác của nhóm IFM, IFM 95 [53], 282 bệnh nhân được phân phối ngẫu nhiên vào hai nhóm: nhóm thứ nhất gồm 142 bệnh nhân được điều kiện hóa bằng melphalan 200mg/m^2 , nhóm thứ hai gồm 140 bệnh nhân điều kiện hóa bằng melphalan 140mg/m^2 kết hợp với xạ trị toàn thân (8Gy). Tỷ lệ đáp ứng chung cũng như thời gian sống thêm không sự kiện không có sự khác biệt giữa hai nhóm (21 so với 20,5 tháng, $P = 0,06$), nhưng thời gian sống thêm toàn bộ thời điểm 45 tháng của nhóm melphalan đơn thuần cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có kết hợp melphalan – TBI (65,8% so với 45,5%; $P = 0,05$). Theo nhóm nghiên cứu, nguyên nhân chính của sự khác biệt là do độc tính cao của phác đồ melphalan – TBI. Trong phần kết luận, nghiên cứu IFM 95 đã đề nghị sử dụng

melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2$ là phác đồ điều kiện hóa chuẩn trước ghép bệnh nhân ĐUTX dưới 65 tuổi. Năm 2010, nhóm nghiên cứu PETHEMA/GEM (Tây Ban Nha) đã thông báo kết quả nghiên cứu PETHEMA/GEM 2000 so sánh hiệu quả phác đồ điều kiện hóa phối hợp busulfan ($12\text{ mg}/\text{kg}$) + melphalan($140\text{mg}/\text{m}^2\text{da}$)(Bu-Mel) với phác đồ melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2\text{da}$ [54].Nghiên cứu 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 $3,5\%$; $P=0,002$). Và mặc dù phác đồ điều kiện hóa Bu-Mel thể hiện phần nào hiệu quả hơn so với melphalan đơn độc nhưng do tỷ lệ tử vong cao nên sau đó đã không có nghiên cứu nào về phác đồ điều kiện hóa Bu-Mel được tiếp tục triển khai. Với sự xuất hiện của các thuốc mới, một số tác giả đã nghiên cứu phối hợp bortezomib với melphalan trong phác đồ điều kiện hóa. Nhóm IFM đã tiến hành nghiên cứu lâm sàng pha II đánh giá hiệu quả của phác đồ điều kiện hóa phối hợp melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2$ với bortezomib ($1\text{mg}/\text{m}^2$ vào các ngày $-6, -3, +1, +4$)[55]. Tổng số 54 bệnh nhân đã tham gia vào nghiên cứu và kết quả cho thấy 70% đạt ít nhất LBMPRT trong đó có 32% đạt LBHT sau ghép. Lonial S và cs cũng đã tiến hành nghiên cứu lâm sàng pha I/II phác đồ điều kiện hóa phối hợp bortezomib-melphalan trên 39 bệnh nhân ĐUTX có chỉ định ghép tế bào gốc tự thân và nhận thấy không có sự khác biệt về độc tính cũng như thời gian phục hồi sau ghép so với phác đồ melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2$ [56]. Tỷ lệ đáp ứng chung là 87% với 51% đạt từ LBMPRT trở lên. Cho đến nay, số lượng các nghiên cứu phát triển các phác đồ điều kiện hóa mới còn rất hạn chế và chưa có tính thuyết phục nên phác đồ melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2$ tiếp tục là phác đồ điều kiện hóa chuẩn vàng trong ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị ĐUTX.

c. Ghép tế bào gốc tự thân điều trị ĐUTX

Bảng 1.1. Một số nghiên cứu pha III so sánh ghép với đa hóa trị liệu

Tác giả	N	Tỷ lệ LBHT	Sống thêm không sự kiện	Sống thêm toàn bộ
Attal và cs (1996)	200	22% vs 5%	5 năm: 28% vs 10%	5 năm: 52% vs 12%
Fermand và cs (1998)	179	34% vs 19%	50 tháng vs 13 tháng	5 năm: 55% vs 55%
Child và cs (2003)	401	44% vs 8%	5 năm: 50% vs 45%	5 năm: 27% vs 10%
Fermand và cs (2005)	190	44% vs 8%	3 năm: 28% vs 22%	5 năm: 36% vs 36%
Blade và cs (2005)	186	30% vs 10%	5 năm: 50% vs 50%	5 năm: 30% vs 30%
Barlogie và cs (2006)	516	11% vs 11%	7 năm: 17% vs 14%	7 năm: 39% vs 38%

Bảng 1.1. [57] cho thấy không có sự tương đồng về mặt kết quả của các nghiên cứu so sánh ghép với đa hóa trị liệu: trong 5 nghiên cứu nhóm ghép có tỷ lệ LBHT cao hơn có ý nghĩa so với đa hóa trị liệu đơn thuần, 3 nghiên cứu có chỉ số sống thêm không sự kiện của nhóm ghép cao hơn và 2 nghiên cứu cho thấy ghép có tác động rõ ràng lên chỉ số sống thêm toàn bộ. Đối tượng nghiên cứu khác nhau (về tuổi, về mức độ nhạy cảm với thuốc...), sự khác biệt về phác đồ điều trị tấn công trước ghép cũng như liều lượng thuốc đã được sử dụng chính là những nguyên nhân chủ yếu gây ra sự khác biệt về kết quả của các nghiên cứu trên. Để đánh giá khách quan hơn vai trò của ghép tế bào gốc tự thân điều trị bệnh ĐUTX, năm 2012, nhóm nghiên cứu thuộc trường Đại học Y khoa Maximilian (Munich, Đức) đã tiến hành nghiên cứu hồi cứu phân tích kết quả của 9 nghiên cứu so sánh ghép tự thân với đa hóa trị liệu trong điều trị 2600 bệnh nhân ĐUTX. Báo cáo của nghiên cứu đã cho thấy, so với đa hóa trị liệu, ghép tế bào gốc tự thân kéo dài hơn một cách có ý nghĩa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (HR =0,73; 95% CI=0,56-0,95; p=0,02) nhưng không thay đổi nhiều thời gian sống thêm toàn bộ (HR =0,90; 95% CI: 0,74-1,10; p=0,32)[58]. Mặc dù có vài sự khác biệt về kết quả của một số nghiên cứu, đa số các tác giả đều khẳng định ghép tế bào gốc tự thân, hiện

nay, là phương pháp điều trị chuẩn bệnh ĐUTX với mục đích đạt và củng cố lui bệnh hoàn toàn vì (1) tỷ lệ tử vong thấp (1%–2%); (2) tỷ lệ đáp ứng cao hơn, đặc biệt là thời gian sống thêm không sự kiện (từ 25 - 42 tháng) dài hơn khoảng 9 – 12 tháng so với đa hóa trị liệu đơn thuần. Về khía cạnh xã hội, những bệnh nhân đáp ứng tốt với ghép thường có một cuộc sống có chất lượng tốt hơn so với những bệnh nhân điều trị hóa chất vì thời gian điều trị ngắn hơn, không phải nằm bệnh viện cho những đợt điều trị hóa chất kéo dài. Về khía cạnh tài chính, chi phí cho ghép thường thấp hơn so với chi phí của những đợt điều trị bằng các phác đồ có các thuốc điều trị nhắm đích đắt tiền như thalidomide, bortezomib hoặc lenalidomide. Năm 2005, đa u tủy xương trở thành bệnh đứng hàng đầu trong nhóm các bệnh có chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu tự thân tại châu Âu và Hoa Kỳ.

d. Ghép tế bào gốc tự thân 2 lần trong điều trị đa u tủy xương

Với mục tiêu tăng tỷ lệ LBHT sau ghép và kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ, Barlogie & cs đã tiến hành nghiên cứu “Total Therapy” đánh giá hiệu quả của ghép tự thân hai lần với lần thứ nhất điều kiện hóa bằng melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2$ và lần thứ hai bằng melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2$ phối hợp tia xạ toàn thân [59]. Tổng số 123 bệnh nhân ĐUTX mới đã được ghép tế bào gốc tự thân 2 lần với tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn đạt 40%, 7% tử vong trong đó 4% liên quan đến biến chứng của ghép. Với thời gian theo dõi trung bình 31 tháng, thời gian sống thêm không sự kiện trung bình là 49 tháng và thời gian sống thêm toàn bộ >62 tháng. So với nhóm ghép 1 lần, nhóm ghép 2 lần có tỷ lệ lui bệnh một phần trở lên cao hơn (85% so với 52%, $P < 0,0001$), thời gian sống thêm không sự kiện trung bình dài hơn (49 tháng so với 22 tháng, $P = 0,0001$) và thời gian sống thêm toàn bộ cũng dài hơn có ý nghĩa thống kê (62+ tháng so với 48 tháng, $P = 0,01$). Nhóm IFM cũng đã tiến hành nghiên cứu IFM 94 lựa chọn ngẫu nhiên đối chứng ghép 1 lần với ghép 2 lần [60]. Trong nghiên cứu này, 399 bệnh nhân ĐUTX mới, tuổi <60, đã được lựa chọn ngẫu nhiên vào hai nhánh điều trị: nhánh ghép 1 lần được điều kiện hóa bằng melphalan $140\text{mg}/\text{m}^2$ phối hợp với tia xạ toàn thân, và nhánh ghép hai lần, lần 1 điều

kiện hóa bằng melphalan 140mg/m² và lần 2 bằng melphalan 140mg/m² phối hợp với tia xạ toàn thân. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ từ LBMPRT trở lên của nhóm ghép 2 lần cao hơn so với nhóm ghép 1 lần (50% so với 42%) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($P=0,1$). Khả năng sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 7 năm của nhóm ghép 1 lần là 10% và 21% so với 20% và 42% của nhóm ghép 2 lần ($P=0,03$). Năm 2009, A. Kumar và cs đã trình bày kết quả nghiên cứu hồi cứu phân tích dữ liệu của 6 nghiên cứu so sánh ghép 1 lần và ghép 2 lần (tổng số 1803 bệnh nhân ĐUTX mới)[61]. Kết quả phân tích cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ ($HR=0,94$; 95% $CI=0,77$ đến $1,14$) cũng như thời gian sống thêm không sự kiện ($HR=0,86$; 95% $CI=0,70$ đến $1,05$) của nhóm ghép 2 lần không có sự khác biệt so với nhóm ghép 1 lần. Tỷ lệ đáp ứng của ghép 2 lần cao hơn có ý nghĩa so với ghép 1 lần ($RR=0,79$; 95% $CI=0,67$ đến $0,93$), nhưng tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép của nhóm ghép 2 lần cũng cao hơn ($RR=1,71$, 95% $CI=1,05$ đến $2,79$). Với kết quả như vậy, các tác giả của nghiên cứu đã cho rằng ghép 2 lần vẫn chưa chứng minh được tính hiệu quả và chưa nên đưa quy trình điều trị này vào phác đồ điều trị ĐUTX mới. Tuy nhiên, ghép lần 2 vẫn được chỉ định cho một số bệnh nhân ĐUTX không đạt được tối thiểu LBMPRT hoặc tái phát sau ghép lần 1.

Hiện nay, với sự góp mặt của các thuốc mới như thalidomide, lenalidomide, hoặc bortezomib trong các phác đồ điều trị trước ghép cũng như sau ghép, đa số các tác giả đều cho rằng ghép 1 lần là sự lựa chọn thích hợp cho đa số bệnh nhân ĐUTX mới có chỉ định ghép.

1.3. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ BỆNH U LYMPHÔ ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN (ULPKH).

1.3.1. Bệnh U lympho ác tính không Hodgkin

1.3.1.1. Dịch tễ học

U lympho ác tính là một trong 10 bệnh ung thư phổ biến nhất ở nhiều nước trên thế giới, chiếm khoảng 3%-4% tất cả các loại ung thư. Trong nhóm U lympho ác tính, ULPKH chiếm khoảng 60%-70%. Thống kê tại bệnh viện K

Hà Nội trong 10 năm 1979-1988, ULPKH chiếm 7,6%, xếp hàng thứ 5 trong tổng số các trường hợp ung thư [62]. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, phổ biến từ 45-55 tuổi với trung bình là 52 tuổi. Nam có xu hướng mắc bệnh nhiều hơn nữ.

1.3.1.2. Sinh bệnh học

Nguyên nhân sinh bệnh của ULPKH chưa được xác định một cách rõ ràng, nhưng một số yếu tố nguy cơ đã được đề cập đến:

- Yếu tố nhiễm khuẩn: các virus bao gồm HIV, EBV, HTLV-1, và HHV8 hoặc các vi khuẩn *Helicobacter Pylori*, *Chlamydomphila psittaci*, *Campylobacter jejuni* và *Borrelia burgdorferi*...được xác định là các tác nhân góp phần gây bệnh ULPKH [63].
- Yếu tố miễn dịch: Những người bị suy giảm miễn dịch nguyên phát (hội chứng Wiskott-Aldrich, SCID...) hoặc mắc phải (HIV/AIDS, nhiễm EBV, sau ghép tạng...) hoặc bệnh lý tự miễn đều có nguy cơ cao mắc ULPKH. Nhóm bệnh nhân AIDS có nguy cơ mắc ULPKH cao gấp 150-650 lần và thường liên quan đến mức độ giảm tế bào lympho T- CD4 [64].
- Môi trường: Một số tác nhân môi sinh như: thuốc trừ sâu, thuốc nhuộm tóc, dioxin, yếu tố phóng xạ... được coi là bệnh nguyên ULPKH. Sau vụ ném bom nguyên tử tại Hiroshima (Nhật Bản) hay sau vụ nổ nhà máy điện hạt nhân Chernobyl, tỷ lệ lơ-xê-mi cấp và u lympho tăng cao ở những người sống trong khu vực[65].

1.3.1.3. Đặc điểm lâm sàng

Các triệu chứng toàn thân có thể gặp ở khoảng <25% các trường hợp ULPKH. Các triệu chứng toàn thân – hội chứng “B” gồm:

- Sốt, khoảng 38°C, sốt từng đợt, hay về đêm trong vài ngày, không liên quan đến nhiễm trùng.
- Ra mồ hôi về đêm.
- Sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng.

Hạch to, không đau gặp trong 60 -100% trường hợp. Biểu hiện ngoài hạch từ đầu hoặc trong quá trình diễn biến bệnh có thể gặp trên 40% trường

hợp. Tổn thương ngoài hạch có thể biểu hiện ở bất kỳ cơ quan nào và thường hay gặp là đường tiêu hóa (10%-15%), vòng Waldayer (10%-15%), hốc mắt (4% ULPHK thể ngoài hạch)[65]. Lách có thể to độ I-II. Giai đoạn muộn hoặc thể lách, lách có thể to độ III-IV. Khoảng 20%-25% bệnh nhân có biểu hiện gan to[66].

1.3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng

a. Xét nghiệm mô bệnh học tổ chức hạch/u

Chọc hút, sinh thiết hạch hoặc tổ chức u là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán xác định bệnh. Ở tổ chức hạch lympho, tế bào u lympho có xu hướng phá hủy cấu trúc hạch. Còn ở các tổ chức lympho khác, tế bào ác tính thâm nhiễm giữa những tế bào bình thường, collagen hoặc sợi cơ của mô[67]. Cũng như lâm sàng, mô bệnh học của u lympho rất đa dạng và phức tạp. Nhiều bảng phân loại đã được đưa ra, đáng chú ý nhất là phân loại WF (Working Formulation – 1982) (Bảng 1.2)[68].

Bảng 1.2. Phân loại ULPHK theo Working Formulation

	Phân loại	Đặc điểm	Thời gian sống thêm
Độ ác tính thấp	WF1	U lympho tế bào nhỏ	Trên 5 năm
	WF2	Thể nang tế bào nhỏ, nhân chẻ	
	WF3	Thể nang hỗn hợp tế bào nhỏ, nhân chẻ và tế bào lớn	
Độ ác tính trung bình	WF4	Thể nang, ưu thế tế bào lớn	2- 5 năm
	WF5	Lan tỏa, tế bào nhỏ, nhân chẻ	
	WF6	Lan tỏa, hỗn hợp tế bào lớn, nhỏ	
	WF7	Lan tỏa, tế bào lớn (nhân khía và không khía)	
Độ ác tính cao	WF8	Tế bào lớn, nguyên bào miễn dịch	Dưới 2 năm
	WF9	Lymphoblastic	
	WF10	U lympho Burkitt's, tế bào nhỏ nhân không chẻ	

Năm 1994, phân loại REAL (Revised European–American Lymphoma) ra đời, chia u lympho theo dòng tế bào B, T/NK và bệnh u lympho Hodgkin[69]. Dựa trên phân loại REAL, năm 2001, TCYTTG đã đưa ra hệ thống phân loại dựa trên hình thái học, miễn dịch học, những biến đổi di truyền và cả đặc điểm lâm sàng (Bảng 1.3)[70].

Bảng 1.3. Phân loại ULPKH theo TCYTTG 2001

Tế bào B	Tế bào T
<i>U lympho tế bào B tiền thân</i> U lympho/LXM tiền B	<i>U lympho tế bào T/NK tiền thân</i> U lympho/LXM tiền T U lympho nguyên bào NK
<i>Tế bào B trưởng thành</i> Lơ-xê-mi kinh dòng lympho (CLL)/ U lympho tế bào lympho nhỏ(SLL) U lympho lymphoplasmatic U lympho vùng rìa (hạch, lách) U lympho thể MALT U lympho tế bào áo nang U lympho thể nang (FL) U lympho lan tỏa, tế bào B lớn (DLBCL) U lympho tế bào lớn, trung thất U lympho tế bào lớn, mạch máu U lympho tràn dịch nguyên phát U lympho Burkitt's	<i>Tế bào T/NK trưởng thành</i> U lympho NK/T ngoài hạch, thể mũi U lympho typ bệnh lý đường ruột U lympho tế bào T ở gan lách U lympho giống viêm mô mỡ dưới da U lympho nguyên bào miễn dịch mạch U lympho tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu U lympho tế bào lớn kém biệt hóa U lympho tế bào lớn kém biệt hóa, da nguyên phát U sùi dạng nấm Hội chứng Sezary/ Mycosis fungoides U lympho/LXM tế bào T, người lớn.

b. Tủy đồ và sinh thiết tủy xương.

Các xét nghiệm tủy đồ và sinh thiết tủy xương nhằm đánh giá có hay không có tình trạng thâm nhiễm tế bào u ở tủy xương. Trong các trường hợp ULPKH thể tủy hoặc có thâm nhiễm tủy mà không lấy được hạch hoặc tổ chức u, sinh thiết tủy xương và nhuộm hóa mô miễn dịch tổ chức tủy xương có thể giúp chẩn đoán xác định bệnh cũng như bản chất tế bào u[71].

c. Chẩn đoán hình ảnh

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, chụp cắt lớp vi tính-CT) giúp phát hiện nhóm hạch ở sâu như: hạch ổ bụng, hạch trung thất..., qua đó xác định chính xác giai đoạn, theo dõi tiến triển cũng như đáp ứng điều trị. Chụp cắt lớp ghi hình phóng xạ - positron emission tomography (PET) hoặc kết hợp PET/CT có khả năng phát hiện các hạch, vị trí ngoài hạch với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 90%. Hiện nay, ở nhiều nước PET/PET-CT được sử dụng rộng rãi để đánh giá đáp ứng điều trị trong ULPKH [72].

d. Các xét nghiệm khác

- Di truyền và sinh học phân tử: Trong một số thể ULPKH có thể gặp biến đổi di truyền với tần suất cao. Nhiều trường hợp, các biến đổi này còn giúp ích trong chẩn đoán chính xác thể bệnh. Ví dụ như: t(11;14)(q13;q32) gặp ở 85% bệnh nhân u lympho thể nang; chuyển đoạn của gene MYC trên nhiễm sắc thể 8q24 và IgH trên nhiễm sắc thể 14q32 trong u lympho Burkitt chiếm đến 80%...[65].

- Sinh hóa: Lactate dehydrogenase máu (LHD) tăng. Có thể tăng calci máu, suy thận do tăng acid uric máu, tăng đường máu do rối loạn chuyển hóa. Ngoài ra, cần làm xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận, β_2 -microglobulin, HIV, HBV, HCV, EBV ..., xét nghiệm dịch não tủy[65].

1.3.1.5. Chẩn đoán

a. Chẩn đoán xác định và giai đoạn lâm sàng bệnh

Do biểu hiện lâm sàng rất phong phú nên không có một tiêu chuẩn chẩn đoán cụ thể với ULPKH. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh là mô bệnh học hạch hoặc tổ chức u. Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng bệnh chủ yếu vẫn theo phân chia giai đoạn lâm sàng của Ann Arbor[73].

1.3.1.6. Các yếu tố tiên lượng ULPKH.

Dựa trên sự cộng tác của nhiều trung tâm tại Mỹ, Châu Âu và Canada cùng với phân tích đặc điểm của 2031 bệnh nhân trong thời gian 1982-1987, các nhà nghiên cứu đã đưa ra chỉ số tiên lượng quốc tế – IPI (International Prognostic Index). Các yếu tố tiên lượng xấu: tuổi >60 ; LDH $>$ giá trị bình thường; toàn trạng ≥ 2 theo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); giai đoạn III, IV theo Ann Arbor. IPI chia các bệnh nhân ULPKH thể lan tỏa thành 4 nhóm: Nguy cơ thấp có 0 $\rightarrow$ 1 yếu tố và có OS 5 năm là 73%; Nguy cơ trung bình- thấp có 2 yếu tố và OS 5 năm là 51%; Nguy cơ trung bình-cao có 3 yếu tố và có OS 5 năm là 43%; Nguy cơ cao có ≥ 4 yếu tố và OS 5 năm ở mức thấp nhất là 26%[66,74].

Đối với nhóm ULPKH thể nang, các nhà nghiên cứu đã đưa ra chỉ số tiên lượng quốc tế riêng - FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) dựa trên nghiên cứu của ba trung tâm và theo dõi trong 10 năm. FLIPI bổ sung thêm yếu tố tiên lượng là lượng huyết sắc tố. Cũng như IPI, FLIPI chia thành ba nhóm nguy cơ: thấp, trung bình và cao. Trong đó thời gian sống thêm trong 10 năm là 36% với nhóm nguy cơ cao và 71% với nhóm nguy cơ thấp [70].

1.3.1.7. Đa hóa trị liệu điều trị ULPKH

Xác định chiến lược điều trị với mỗi bệnh nhân chủ yếu dựa vào thể mô bệnh học và giai đoạn bệnh tại thời điểm mới chẩn đoán. Với nhóm độ ác tính

thấp, tiến triển chậm và không có biểu hiện lâm sàng: đa số các nghiên cứu đều khuyến cáo theo dõi sát và chờ đợi. Đôi khi, xạ trị tại chỗ được chỉ định nếu khối u to và khu trú ở một vị trí. Chỉ định điều trị hóa chất chỉ đặt ra khi bệnh tiến triển như xuất hiện khối u có kích thước $\geq 7\text{cm}$, có hội chứng B, giảm bạch cầu, tiểu cầu ở máu ngoại vi... Với nhóm tiến triển nhanh, đa hóa trị liệu được ưu tiên hàng đầu và nhiều trường hợp có thể kết hợp xạ trị [71].

Đối với nhóm 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. Tuy nhiên, một số trường hợp ULPKH thể nang giai đoạn lâm sàng III/IV cần đến các phác đồ đa hóa trị liệu mạnh như CHOP... Các nghiên cứu về hiệu quả của CHOP trong ULPKH thể nang cho thấy tỷ lệ đáp ứng (90% theo Hiddemann và cs) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với CVP (57% theo Marcus và cs) và MCP (75% theo Herold và cs)[75]. Với nhóm tiến triển nhanh, các phác đồ đa hóa trị liệu CHOP, CHOEP, MOPP, MACOPB... đã được sử dụng rộng rãi trong đó CHOP luôn được coi là phác đồ chuẩn hàng 1. So sánh giữa bốn phác đồ điều trị trong nhóm ULKH tiến triển nhanh, Fisher RI và cs nhận thấy: thời gian sống không bệnh hoặc thời gian sống thêm toàn bộ trong 3 năm không có sự khác biệt nhiều giữa CHOP (54%), ProMACE-CytaBOM, MACOP-B (50%), và m-BACOD (52%). Nhưng khi xét về độc tính, CHOP thể hiện ở mức độ thấp hơn hẳn: CHOP (1%), ProMACE-CytaBOM (3%), m-BACOD (5%), and MACOP-B (6%) [76].

1.3.1.8. Điều trị nhằm đích ULPKH.

Trong những năm cuối thập kỷ 90 của thế kỷ XX, với sự xuất hiện của rituximab – kháng thể đơn dòng kháng CD 20, hàng loạt các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng chứng minh hiệu quả của việc kết hợp thuốc này với các phác đồ kinh điển như RF, R-FC, FCM-R, R-CVP, R-CHOP.... đã được thực hiện (Bảng 1.4)[77].

Bảng 1.4. Kết quả nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng so sánh các phác đồ ± rituximab điều trị u lymphô ác tính không Hodgkin

Thể bệnh	Điều trị	SL bệnh nhân	Tỷ lệ đáp ứng (%) (giá trị P)	Thời gian theo dõi (tháng)
U lymphô thể nang	CVP vs R-CVP	321	57 vs 81 (<.001)	53
	CHOP vs R-CHOP	428	90 vs 96 (=0.011)	18
	CHOP vs R-CHOP	465	72,3 vs 85,1 (<.001)	39,4
	FCM vs R-FCM	176	71 vs 95 (=0.01)	26
	MCP vs R-MCP	201	75 vs 92 (=0.009)	47
U lymphô thể lan tỏa tế bào B lớn	CHOP vs R-CHOP	399	63 vs 76 (=0.005)	24
	CHOP vs R-CHOP	824	84 vs 93 (=0.0001)	34
	CHOP vs R-CHOP	632	57 vs 67 (=0.05)	42
	CHOP vs R-CHOP	122	75 vs 94 (=0.0054)	18

Trong những năm vừa qua, hai nghiên cứu lâm sàng rất có giá trị đã được tiến hành nhằm đánh giá vai trò của rituximab trong các phác đồ hóa trị kinh điển điều trị ULPKH thể lan tỏa tế bào B: nghiên cứu MinT tập trung vào các bệnh nhân nhóm tuổi 18 – 60 và GELA tập trung vào nhóm bệnh nhân lớn tuổi 60 - 80 tuổi. Nghiên cứu GELA được thực hiện tại 86 trung tâm của Pháp, Bỉ và Thụy Sĩ với tổng số bệnh nhân tham gia là 398 (202 ở nhánh R-CHOP và 196 ở nhánh CHOP). Các kết quả của nghiên cứu đã cho thấy phác đồ kết hợp R-CHOP thể hiện hiệu quả cao hơn so với CHOP đơn thuần về tỷ lệ sống thêm không sự kiện thời điểm 2 năm (57% so với 38%, $P < 0,001$), về tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm (70% so với 57%, $P < 0,01$), và tỷ lệ LBHT (76% so với 63%, $P < 0,01$)[78]. Nghiên cứu MinT với sự tham gia của 18 quốc gia và thực hiện trên 824 bệnh nhân chia thành hai nhánh: 413 ở

nhánh R-CHOP và 411 ở nhánh CHOP. Sau thời gian theo dõi trung bình 34 tháng, nhóm bệnh nhân được điều trị bằng R-CHOP đều có các chỉ số đánh giá hiệu quả cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CHOP đơn thuần: tỷ lệ sống thêm không sự kiện 3 năm (79% so với 59%, $P < 0,0001$), tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm (93% vs 84%, $P = 0,0001$) [79]. Kết quả của hai nghiên cứu trên cùng với các nghiên cứu khác đã khẳng định phác đồ R-CHOP là phác đồ chuẩn, lựa chọn hàng 1 trong điều trị u lympho lan tỏa tế bào B.

1.3.2. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị ULPKH.

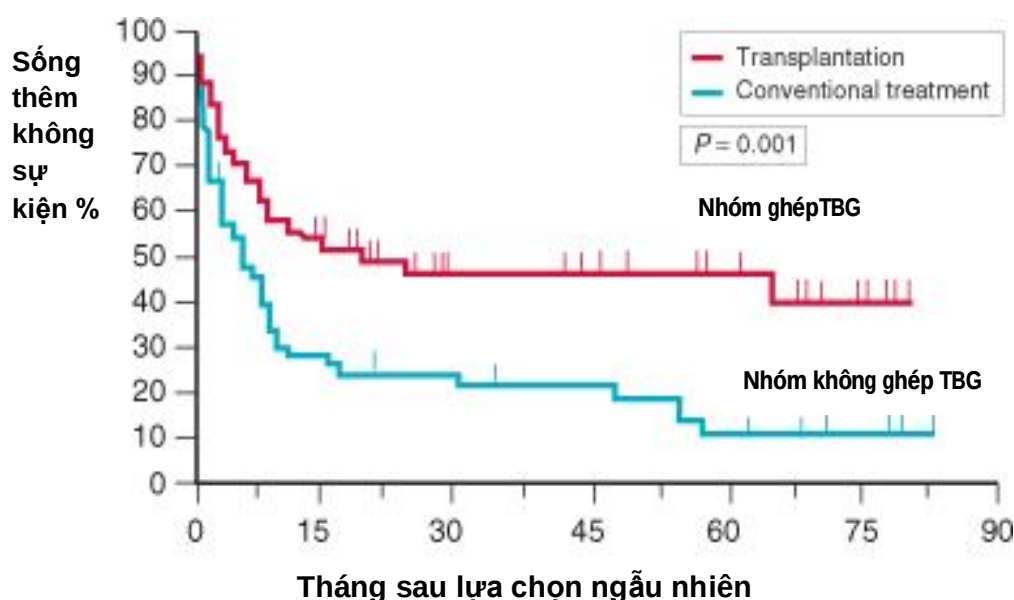
Hiện nay, ULPKH là bệnh ác tính đứng hàng thứ hai trong nhóm các bệnh có chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu tự thân. Đây không phải là phương pháp điều trị có thể chỉ định cho tất cả các bệnh nhân ULPKH, nhưng trong một số trường hợp, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân mang lại cho bệnh nhân một cơ hội tốt nhất để kéo dài thời gian lui bệnh cũng như thời gian sống thêm. Những báo cáo đầu tiên về ứng dụng thành công ghép tế bào gốc tự thân điều trị ULPKH thuộc về nhóm nghiên cứu của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ. Nhóm nghiên cứu này đã điều kiện hóa bằng phác đồ phối hợp BCNU, cytarabin, cyclophosphamide, và thioguanine (BACT), sau đó truyền tủy để điều trị cho các bệnh nhân ULPKH độ ác tính cao mà trước đó không có hy vọng điều trị có kết quả [80].

1.3.2.1. U lymphô không Hodgkin thể lan tỏa

a. Nhóm bệnh nhân tái phát hoặc kháng hóa trị liệu.

Năm 1987, nghiên cứu của Philip và cs đã cho thấy hóa trị liệu liều cao kết hợp với ghép tế bào gốc tạo máu tự thân có thể mang lại tỷ lệ khỏi bệnh khoảng 35% - 40% đối với nhóm bệnh nhân ULPKH độ ác tính cao tái phát [81]. Đến năm 1995, sau khi kết quả của nghiên cứu đa trung tâm của nhóm PARMA được công bố, hiệu quả của ghép tự thân trong điều trị ULPKH độ ác tính cao tái phát đã được cả thế giới công nhận [82]. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân tái phát đã được điều trị trước ghép bằng hai đợt DHAP. Nếu bệnh

nhân đáp ứng tốt thì được lựa chọn ngẫu nhiên vào hai nhóm: nhóm thứ nhất tiếp tục điều trị DHAP và củng cố bằng tia xạ, nhóm thứ hai được điều kiện hóa bằng BEAC kết hợp ghép tế bào gốc tự thân. Kết quả thật ấn tượng với tỷ lệ sống không bệnh 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 5 năm của nhóm ghép là 53%, nhóm không ghép là 32% ($p = 0,038$) (Hình 1.1) [47].



Hình 1.1. Tỷ lệ sống thêm không bệnh của hai nhóm ghép và không ghép

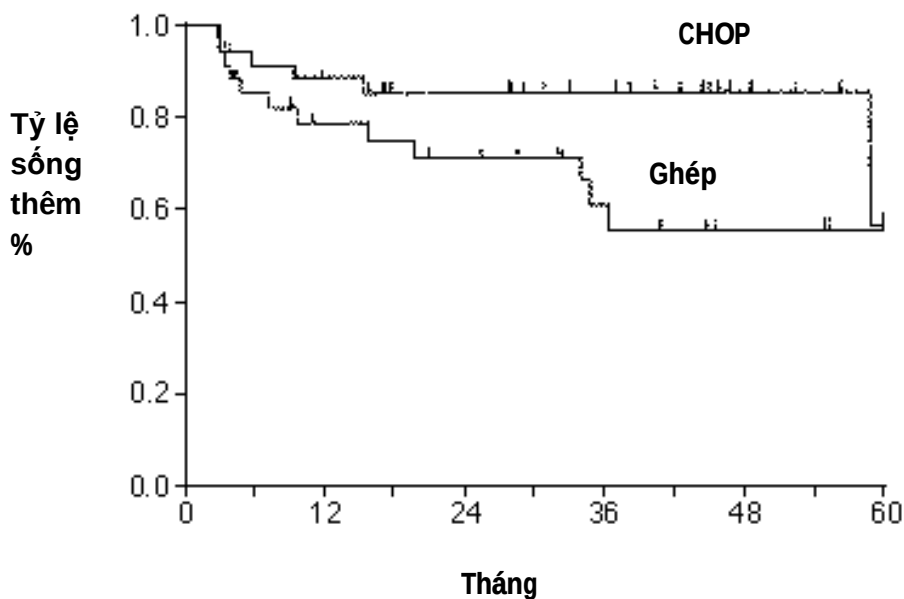
Năm 2008, Tổ chức ghép tủy châu Âu EBMT đã thông báo kết quả nghiên cứu hồi cứu 470 trường hợp ghép TBG tự thân điều trị u lympho tái phát thời kỳ 1990 – 2005. Trong số những bệnh nhân này, có 25% đã được điều trị trước đó bằng rituximab và cả nhóm có thời gian LBHT trung bình lần 1 là 11 tháng. Phác đồ điều kiện hóa BEAM đã được sử dụng trong 67% các trường hợp. Sau ghép, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 63% (95% CI, 58%-67%) và tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 48% (95% CI, 43%-53%). Kết quả nghiên cứu cho thấy, đối với ULPKH lan tỏa tái phát, ghép TBG tự thân đã cải thiện đáng kể tỷ lệ sống thêm không bệnh cũng như thời gian LBHT [83]. Bên cạnh đó,

nghiên cứu này cùng với một số các nghiên cứu khác còn cho thấy, đối với các bệnh nhân ULPKH độ ác tính trung bình-cao tái phát, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân chỉ thực sự có kết quả với nhóm có đáp ứng với các đợt hóa trị liệu trước ghép còn nhóm không đáp ứng thì kết quả rất thấp [83,84,85].

b. Nhóm bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao

Hàng loạt nghiên cứu về ghép tế bào gốc tự thân điều trị ULPKH lan tỏa có nguy cơ tái phát cao đã được thực hiện nhưng vấn đề chỉ định ghép ngay khi bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn lần đầu vẫn chưa được hoàn toàn thống nhất. Haioun và cs, trong một nghiên cứu đa trung tâm LNH-87, sau khi kết thúc điều trị tấn công đã tiến hành lựa chọn ngẫu nhiên chia 916 bệnh nhân thành hai nhóm: nhóm tiếp tục đa hóa trị liệu và nhóm ghép tự thân điều kiện hóa bằng CBV. Các kết quả bước đầu cho thấy không có sự khác biệt giữa hai phương pháp điều trị. Tuy nhiên, sau khi phân tích kết quả dựa trên chỉ số IPI, và tập trung vào đánh giá hiệu quả điều trị các bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ tái phát trung bình-cao và cao (chiếm 49% tổng số bệnh nhân nghiên cứu), các số liệu đã cho thấy có sự khác biệt: tỷ lệ sống thêm không bệnh 8 năm của nhóm ghép là 55% so với 39% ở nhóm điều trị hóa chất đơn thuần ($p=0,02$), tỷ lệ sống thêm toàn bộ 8 năm lần lượt của hai nhóm là 64% và 49% ($p=0,04$)[86]. Mặc dù có rất nhiều nghiên cứu với các kết quả rất ấn tượng nhưng khi đi sâu phân tích kết quả theo mức độ nhạy cảm của bệnh nhân với hóa trị liệu thì đa số các nhà nghiên cứu đều thống nhất, đối với các bệnh nhân ULPKH có IPI ở mức trung bình-cao và cao, chỉ những bệnh nhân đã đạt được LBHT sau điều trị tấn công mới có được kết quả tốt sau ghép tự thân. Tuy nhiên, một vấn đề mà tất cả đều có thể thấy rất rõ là khó có thể đạt được LBHT đặc biệt đối với nhóm bệnh nhân có các yếu tố tiên lượng xấu. Verdonck và cs đã tiến hành nghiên cứu hiệu quả ghép tự thân trên 69 bệnh nhân đạt lui bệnh một phần sau 3 đợt CHOP. Các bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên vào hai nhánh điều trị, một nhánh điều kiện hóa bằng

cyclophosphamide - tia xạ toàn thân và ghép tự thân, nhánh kia tiếp tục thêm 5 đợt CHOP. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm không sự kiện 4 năm của nhánh CHOP là 53% trong khi đó tỷ lệ này của nhóm ghép chỉ ở mức 41%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 4 năm của nhóm CHOP là 72%, cao hơn so với 60% của nhóm ghép (Hình 1.2)[87].



Hình 1.2. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm điều trị CHOP so với nhóm điều trị CHOP + ghép tế bào gốc tự thân

Các nghiên cứu lâm sàng pha III ghép tế bào gốc tự thân trong giai đoạn điều trị sớm cho các bệnh nhân ULPKH có IPI trung bình-cao và cao vẫn đang tiếp tục được tiến hành và hy vọng sẽ có những kết quả thuyết phục hơn và có sự thống nhất cao hơn.

1.3.2.2. U lymphô ác tính không Hodgkin thể nang

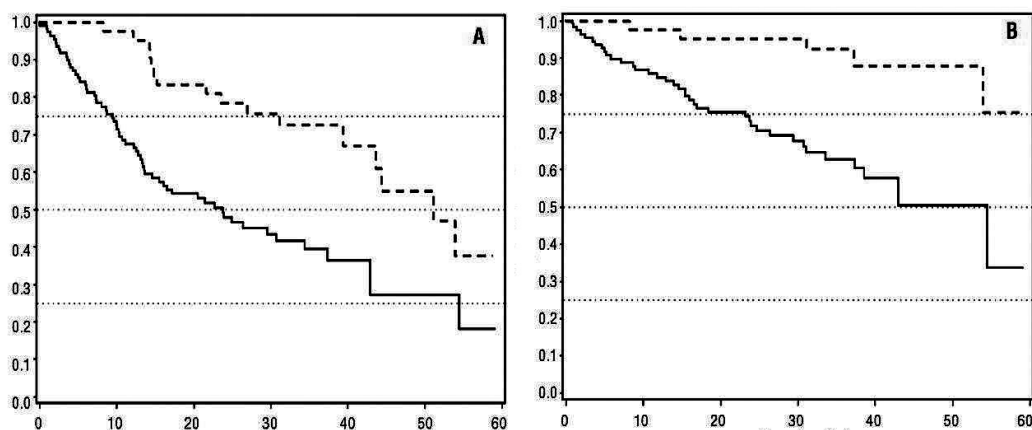
a. ULPKH thể nang tái phát

Đa hóa trị liệu ULPKH thể nang tái phát cũng có thể mang lại LBHT thêm một lần nữa nhưng thời gian lui bệnh rút ngắn rất nhiều so với lần lui bệnh trước đó. Nhiều nghiên cứu lâm sàng cho thấy hóa trị liệu liều cao - xạ

trị kết hợp với ghép tế bào gốc tự thân cho nhóm bệnh nhân này có thể đạt tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 5 năm từ 40% đến 50% và 10 năm là 48%. Freeman và cs [88] đã thông báo kết quả ghép tế bào gốc tự thân có làm sạch khối tế bào gốc bằng kháng thể đơn dòng kháng CD20 cho 153 bệnh nhân ULPKH thể nang tái phát : tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ sau 8 năm lần lượt là 42% và 66%. Nhóm CUP, vào thời kỳ 1993 - 1997, đã tiến hành một nghiên cứu tiến cứu, lựa chọn ngẫu nhiên, và rất có giá trị để xác định vai trò của ghép tế bào gốc tự thân trong việc kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) của các bệnh nhân ULPKH thể nang tái phát [89]. Tổng số 140 bệnh nhân được bắt đầu điều trị bằng 3 đợt đa hóa trị liệu (phác đồ CHOP hoặc tương tự). Sau đó, 89 bệnh nhân có đáp ứng sẽ được lựa chọn ngẫu nhiên vào ba nhánh: tiếp tục đa hóa trị liệu, ghép tự thân bằng khối tế bào gốc đã được làm sạch và ghép bằng khối tế bào gốc không được làm sạch. Thời gian sống thêm toàn bộ 4 năm của nhóm ghép khối tế bào gốc được làm sạch là 77%, nhóm ghép không làm sạch là 71% và của nhóm không ghép là 46%. Nghiên cứu này là một bằng chứng rất có giá trị để khẳng định ghép tế bào gốc tự thân là chỉ định tốt nhất cho những bệnh nhân ULPKH thể nang tái phát nhưng còn nhạy cảm với hóa trị liệu. Nhóm GELA/GOELAMS cũng đã tiến hành nghiên cứu so sánh hiệu quả của ghép tự thân với đa hóa trị liệu điều trị cho 175 bệnh nhân ULPKH thể nang tái phát lần thứ nhất (40% đã được điều trị trước đó bằng rituximab) [90]. Với thời gian theo dõi trung bình 31 tháng, tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm của nhóm ghép cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm không ghép (92% so với 63%, $P = 0,0003$) (Hình 1.3). Việc điều trị trước đó bằng rituximab hoàn toàn không ảnh hưởng đến kết quả ghép.

Tháng 07/2013, các chuyên gia về ULPKH của tổ chức EBMT đã đi đến thống nhất và khuyến cáo rằng, trong giai đoạn hiện nay, mặc dù có rituximab, ghép TBG tự thân vẫn là một sự lựa chọn rất thích hợp trong điều

trị những bệnh nhân 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 [91].



Hình 1.3. Kết quả nghiên cứu của nhóm GELA/GOELAMS về ghép tự thân điều trị ULPKH thể nang tái phát.

Nhóm ghép: (----); Nhóm không ghép: (—). (A) Tỷ lệ sống thêm không sự kiện ($P=0,0005$). (B) Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ($P=0,0003$) [90]

b. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị củng cố ULPKH thể nang lui bệnh lần đầu tiên

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân cũng đã được nghiên cứu điều trị củng cố cho những bệnh nhân ULPKH thể nang đạt LBHT hoặc LBMP nhằm mục đích kéo dài thời gian lui bệnh. Nhóm nghiên cứu ULPKH độ ác tính thấp của Đức đã tiến hành lựa chọn ngẫu nhiên 240 bệnh nhân <60 tuổi, ULPKH thể nang nhạy cảm với hoá trị liệu, đã đạt tối thiểu LBMP vào hai nhánh điều trị: ghép tự thân và interferon[92]. Kết quả nghiên cứu cho thấy đối với nhóm ghép, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 2 năm là 79,1%, 5 năm là 64,7% so với 52,7% và 33,3% của nhóm điều trị bằng interferon ($p<0,0001$). Một nghiên cứu khác của Pháp do nhóm GOELAM thực hiện từ năm 1994 – 2001 trên 172 bệnh nhân ULPKH thể nang so sánh giữa phác đồ CHVP + interferon với ghép tế bào gốc tự thân cũng cho kết quả khả quan: tỷ lệ đáp ứng chung của nhóm ghép là 81% so với nhóm không ghép là 69% ($p=0,045$),

tỷ lệ sống không bệnh 5 năm của nhóm ghép là 60% so với nhóm không ghép là 48%($p=0,05$), còn tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm không có sự khác biệt. Nếu phân tích kết quả dựa trên chỉ số IPI, đối với các bệnh nhân có $IPI > 2$ (trung bình-cao và cao), nhóm ghép có tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm không ghép: 67% so với 20%($p=0,018$) nhưng tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm lại không có sự khác biệt (82% so với 73%, $p=0,15$). Đối với nhóm có chỉ số $IPI < 2$ thì không có sự khác biệt giữa hai nhóm ghép và không ghép về cả tỷ lệ sống thêm không bệnh lẫn sống thêm toàn bộ 5 năm[93]. Năm 2010, Al Khabori và cs đã tiến hành một nghiên cứu hồi cứu phân tích và đánh giá kết quả của 07 nghiên cứu lâm sàng về hiệu quả của ghép TBG tự thân điều trị củng cố ULPKH thể nang lui bệnh lần đầu [94]. Kết quả phân tích số liệu của cả 7 nghiên cứu đều cho thấy ghép TBG tự thân đã không cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân ULPKH thể nang lui bệnh lần đầu. Tháng 07/2013, các chuyên gia về ULPKH của tổ chức EBMT đã đi đến thống nhất và khuyến cáo là không đưa ghép TBG tự thân vào phác đồ điều trị củng cố cho những bệnh nhân ULPKH thể nang đã đạt được LBHT kể cả nhóm bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ tái phát cao theo chỉ số tiên lượng FLIPI.

Tóm lại, hiện nay, đa số các tác giả đều thống nhất ghép tế bào gốc tự thân là một chỉ định thích hợp nhất cho các bệnh nhân ULPKH thể nang tái phát. Đối với các bệnh nhân LBHT lần đầu, vì không có sự khác biệt về kết quả giữa nhóm ghép và nhóm không ghép, nên không có chỉ định ghép tế bào gốc tự thân như một đợt điều trị củng cố.

1.4. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN TẠI VIỆT NAM

Phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu đã được bắt đầu triển khai nghiên cứu và ứng dụng tại Việt Nam từ năm 1995. Bệnh viện Huyết học và Truyền máu thành phố Hồ Chí Minh là cơ sở đầu tiên trong cả nước ứng dụng phương pháp điều trị hiện đại này vào điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh bạch

cầu cấp. Từ đó đến nay đã có thêm nhiều cơ sở trong cả nước nghiên cứu ứng dụng ghép tế bào gốc tự thân cũng như đồng loại điều trị các bệnh máu ác tính và bẩm sinh như viện Huyết học và Truyền máu Trung ương, bệnh viện Nhi Trung ương, bệnh viện Đa khoa Trung ương Huế, bệnh viện Trung ương Quân đội 108, bệnh viện Bạch mai và bệnh viện Bộ Công an 198. Tính đến thời điểm hiện nay, các trung tâm ghép của cả nước đã thực hiện thành công trên 200 ca ghép tế bào gốc tạo máu chủ yếu tập trung tại hai cơ sở huyết học lớn nhất của Việt Nam là viện Huyết học và Truyền máu Trung ương và bệnh viện Truyền máu và Huyết học thành phố Hồ Chí Minh. Từ năm 2006, Viện Huyết học Truyền máu Trung ương đã bắt đầu triển khai ứng dụng ghép tế bào gốc tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương và cho đến nay đã ghép thành công cho khoảng 45 bệnh nhân [95]. Bên cạnh đó, Viện cũng đã tiến hành ghép tế bào gốc tự thân cho 8 bệnh nhân u lymphô ác tính không Hodgkin. Bệnh viện Truyền máu và Huyết học thành phố Hồ Chí Minh đã triển khai ghép tự thân cho 03 bệnh nhân u lymphô và 13 bệnh nhân đa u tủy xương [96]. Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cũng đã triển khai ghép tế bào gốc tự thân điều trị 3 bệnh nhân u lympho và 3 bệnh nhân đa u tủy xương [97]. Các bệnh viện khác như bệnh viện Bạch mai và bệnh viện Bộ Công an 198 cũng đã triển khai ghép tự thân điều trị đa u tủy xương nhưng số lượng còn rất ít nên chưa có báo cáo. Tóm lại, Việt Nam đã triển khai sớm nghiên cứu và ứng dụng ghép tự thân điều trị đa u tủy xương và u lymphô ác tính không Hodgkin nhưng số lượng còn hạn chế nên cần tiếp tục tiến hành các nghiên cứu để có được các tổng kết có ý nghĩa về hiệu quả của phương pháp điều trị này.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 08 bệnh nhân U lymphô ác tính không Hodgkin và 42 bệnh nhân Đa u tủy xương được chẩn đoán, điều trị và ghép tế bào gốc tự thân tại Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương trong giai đoạn từ 2006 – 2013, đáp ứng các tiêu chuẩn sau:

2.1.1. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

- Tuổi: dưới 65 tuổi.
- Chẩn đoán xác định Đa u tủy xương theo tiêu chuẩn của IMWG
- Không có các bệnh về thần kinh, tâm thần, gan, thận, tim.
- Bệnh nhân và gia đình bệnh nhân sau khi được giải thích 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

- Tuổi: dưới 65 tuổi.
- Chẩn đoán xác định ULPKH
- Không đáp ứng với các phác đồ điều trị tấn công, hoặc tái phát.
- Không có các bệnh về thần kinh, tâm thần, gan, thận, tim.
- Bệnh nhân và gia đình bệnh nhân sau khi được giải thích 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 tiến cứu qua các bước như sau:

2.2.1. Chẩn đoán: Bệnh nhân được nhập viện để chẩn đoán theo phác đồ chẩn đoán bệnh U lymphô ác tính và Đa u tủy xương của Viện Huyết học-Truyền máu TƯ.

2.2.1.1. Đa u tủy xương

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 - IMWG 2009 [33]:

1. Tỷ lệ dòng tương bào trong tủy xương $\geq 10\%$ và/hoặc sinh thiết u chẩn đoán u tương bào.
2. Tăng protein đơn dòng (huyết thanh và/hoặc nước tiểu).
3. Trong trường hợp không phát hiện tăng protein đơn dòng (Đa u tủy xương thể không tiết), tỷ lệ dòng tương bào trong tủy xương $\geq 30\%$ và/hoặc sinh thiết u chẩn đoán u tương bào.
4. Tổn thương các cơ quan khác trong cơ thể (≥ 1 cơ quan) (CRAB): **[C]**: Tăng canxi máu (canxi huyết thanh >10.5 mg/l hoặc $> 2,88$ mmol/L); **[R]**: Suy thận (creatinine >2 mg/100ml hoặc >177 mmol/L); **[A]**: Thiếu máu (hemoglobin <10 g/100 ml hoặc thấp hơn giới hạn thấp của bình thường 2g); **[B]**: Tổn thương xương hoặc loãng xương.

b. *Chẩn đoán giai đoạn bệnh*: Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo Hệ thống chẩn đoán giai đoạn quốc tế ISS[34]:

Giai đoạn	Tiêu chuẩn
I	$\beta 2M < 3,5$ mg/l, Albumin ≥ 35 g/l
II	$3,5 \text{ mg/l} \leq \beta 2M < 5,5 \text{ mg/l}$ hoặc $\beta 2M \leq 3,5 \text{ mg/l}$ và Albumin < 35 g/l
III	$\beta 2M \geq 5,5 \text{ mg/l}$

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 tổ chức u.

b. Chẩn đoán giai đoạn bệnh: Theo Ann Arbor[73]:

Giai đoạn	Đặc điểm
I	Tổn thương một vùng hạch hoặc một vị trí ngoài hạch (IE)
II	Tổn thương hai vùng hạch trở lên trên cùng một phía cơ hoành. Có thể bao gồm cả lách (IIS), vị trí ngoài hạch (IIE) hoặc cả hai (IIES) nhưng vẫn nằm một phía cơ hoành.
III	Tổn thương nằm hai phía cơ hoành. Có thể tổn thương ở lách (IIIS), hoặc vị trí ngoài hạch (IIIE), hoặc cả hai (IIIES)
IV	Tổn thương lan tỏa rải rác nhiều tạng hoặc mô ngoài hạch (như: tủy xương, gan, phổi...), có kèm hoặc không kèm tổn thương hạch.
Ngoài ra, tùy theo tình trạng mà phân thành mức độ A hoặc B: - B là khi có biểu hiện hội chứng “B”: sốt, ra mồ hôi đêm, sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng. - A là khi không có các triệu chứng trên.	

c. Đánh giá chỉ số tiên lượng theo IPI và FLIPI

✓ Chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI)[74]

Có 4 yếu tố tiên lượng: tuổi >60, giai đoạn lâm sàng III-IV, LDH > giá trị bình thường, ≥ 2 vị trí ngoài hạch, tổng trạng (ECOG) ≥ 2 . Mỗi yếu tố 1 điểm.

Nhóm nguy cơ	Số lượng yếu tố
Thấp	0,1
Trung bình – thấp	2
Trung bình – cao	3
Cao	4,5

✓ Chỉ số tiên lượng đối với u lympho thể nang(FLIPI)[66]:

Có 5 yếu tố tiên lượng: tuổi >60, giai đoạn lâm sàng III/IV, Hemoglobin <120, số lượng vùng hạch >4, LDH> giá trị bình thường. Mỗi yếu tố 1 điểm.

Nhóm nguy cơ	Số lượng yếu tố
Thấp	1,0
Trung bình	2
Cao	≥ 3

2.2.2. Điều trị tấn công trước ghép

2.2.2.1. Đa u tủy xương

+ Trước năm 2010 (21 bệnh nhân): Điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD:

- Vincristine 1mg/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 3
- Doxorubicin 9 mg/m² da/ngày, truyền tĩnh mạch từ ngày 1 đến ngày 4
- Dexamethasone 40 mg/ngày, truyền tĩnh mạch từ ngày 1 đến ngày 4

Điều trị mỗi tháng 1 đợt và từ 3 đến 4 đợt.Sau đó đánh giá kết quả để tiến hành ghép tế bào gốc tự thân.

+ Từ năm 2010 đến nay (21 bệnh nhân): Điều trị tấn công trước ghép bằng các phác đồ hóa trị có bortezomib 1,3mg/m² da, tiêm tĩnh mạch vào các ngày 1, 4, 8, và 11 của mỗi đợt điều trị. Mỗi tháng 1 đợt và điều trị 3 - 4 đợt. Sau đó đánh giá kết quả để tiến hành ghép tế bào gốc tự thân.

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 $\pm$ R, EPOCH $\pm$ R; đối với ULPKH tế

bào T/NK: CHOP, VIPD hoặc SMILE tùy theo tuổi của bệnh nhân, thể mô bệnh học. Sau ba đợt điều trị tiến hành đánh giá kết quả. Nếu bệnh nhân không đáp ứng hoặc đáp ứng kém, chuyển sang điều trị phác đồ hàng 2: DHAP, ESHAP hoặc ICE. Sau 3 đợt tiến hành đánh giá lại kết quả, nếu có đáp ứng trên lâm sàng (tối thiểu là lui bệnh một phần) sẽ tiến hành ghép tế bào gốc tự thân điều kiện hóa bằng phác đồ ICE, BEAM, Methotrexate liều cao (đối với các trường hợp có thâm nhiễm thần kinh trung ương).

- + Bệnh nhân tái phát: Điều trị 3 đợt DHAP, ESHAP hoặc ICE, nếu có đáp ứng thì tiến hành ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều kiện hóa bằng ICE, hoặc BEAM, Methotrexate liều cao (đối với các trường hợp có thâm nhiễm thần kinh trung ương).
- + Các phác đồ điều trị u lymphô không Hodgkin:

- CHOP (R-CHOP)

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cyclophosphamid	750mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1
Doxorubicin	50mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1
Vincristin	1,4mg/m ² da (max 2mg)	Truyền tĩnh mạch	1
Prednisolon	45mg/m ² da	Uống/truyền tĩnh mạch	1→5

- ✓ Mỗi đợt điều trị cách nhau 21 ngày.
- ✓ Trì hoãn nếu BCĐTT < 1 G/L hoặc TC < 100 G/L.
- ✓ Với CHOP- R: thêm Rituximab 375mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1.
- ✓ Có thể kết hợp với tiêm tủy sống: Methotrexat 12,5 mg - ngày 1.

- EPOCH:

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Etoposid	50mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1→4
Vincristin	0,4mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1→4
Doxorubicin	10mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1→4
Cyclophosphamid	750mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	6
Prednisolon	60mg/m ² da	Uống/truyền tĩnh mạch	1→6

- ✓ Mỗi đợt điều trị cách nhau 21 ngày.
- ✓ Trì hoãn nếu BCDTT < 1 G/L hoặc TC < 100 G/L.
- ✓ Với EPOCH - R: thêm Rituximab 375mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1.

- VIPD

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Etoposid	100mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1→3
Ifosfamide	1200mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1→3
Cisplatin	33mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1→3
Dexamethasone	40mg/ngày	Uống/truyền tĩnh mạch	1→4

- ✓ Mesna 240 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1 – 3
- ✓ Mỗi đợt cách nhau 21 ngày

- SMILE

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Methotrexate	2g/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1
Etoposide	100mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	2→4
Ifosfamide	1500mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	2→4
Dexamethasone	40mg/ngày	Uống/truyền tĩnh mạch	2→4
			8,10,12, 4,
L-asparaginase	6000U/m ² da	Tiêm bắp/Truyền tĩnh mạch	16,18 và 20

- ✓ Mesna - 900mg/m² - truyền tĩnh mạch từ ngày 2 đến ngày 4.
- ✓ Folinic acid - 45mg x 4 /ngày – uống từ ngày 2 đến ngày 4 (24giờ sau khi kết thúc truyền Methotrexate)

- DHAP

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cisplatin	100mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch chậm trong 24 giờ	1
Cytarabine	2g/m ² da/12 giờ	Truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, 2 lần/ngày	2
Dexamethasone	40 mg	Uống hoặc truyền tĩnh mạch	1-4

- ✓ Nhắc lại sau 28 ngày
- ✓ Nhỏ mắt bằng dexamethasone trước và sau dùng cytarabine liều cao

- ESHAP

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cisplatin	25mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch liên tục	1→4
Etoposid	40mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch trong 1 giờ	1→4
Cytarabine	2g/m ² da	Truyền tĩnh mạch trong 3 giờ	5
Methylprednisolon	500mg	Truyền tĩnh mạch trong 30 phút	1→5

- ✓ Mỗi đợt cách nhau 28 ngày.
- ✓ Trì hoãn nếu BCDTT < 1 G/L hoặc TC < 100 G/L
- ✓ Nhỏ mắt bằng dexamethasone trước và sau khi dùng cytarabine liều cao.
- ✓ Bổ sung kali và magie trước và sau truyền

- ICE (ICE-R)

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Ifosfamide	5g/m ² da	Truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ	2
Etoposid	100mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch trong 2 giờ	1→3
Carboplatin	AUC 5	Truyền tĩnh mạch trong 1 giờ	2

- ✓ Mỗi đợt cách nhau 21 ngày.
- ✓ Trì hoãn nếu BCDTT < 1 G/L hoặc TC < 100 G/L
- ✓ Dùng mesna theo phác đồ trước và sau truyền ifosfamid
- ✓ Có thể dùng GCS-F nếu BC giảm.
- ✓ Với ICE-R: thêm Rituximab 375mg/m² da ngày 1, cách dùng như trên.

2.2.3. Các bước tiến hành ghép tế bào gốc tự thân:

- + Tiến hành sau khi kết thúc điều trị tấn công.
- + Huy động và thu gom tế bào gốc CD34+: G-CSF 600 μ g/ngày, chia hai lần, tiêm dưới da. Tiến hành đếm số lượng bạch cầu hàng ngày và số lượng tế bào CD34+ từ ngày thứ 3. Khi số lượng tế bào CD34+ >10 tế bào/ μ l, tiến hành gạn tế bào gốc (TBG) bằng máy tách tế bào loại COBE Spectra. Kết thúc thu gom khi tổng số lượng CD34+ $\geq 3 \times 10^6$ /kg cân nặng bệnh nhân.
- + Lưu trữ và bảo quản khối tế bào gốc: khối tế bào gốc sẽ được lưu trữ trong tủ lạnh bảo quản máu với nhiệt độ 2°C – 6°C trong khoảng thời gian tối đa là 72 giờ.
- + Điều kiện hóa: Sau khi thu gom đủ lượng tế bào gốc, tiến hành điều kiện hóa trước ghép bằng Melphalan 200mg/m²da truyền tĩnh mạch. Để đảm bảo chất lượng khối tế bào gốc, đối với các bệnh nhân phải gạn 2 hoặc 3 lần, chúng tôi tiến hành điều kiện hóa ngay trong ngày kết thúc gạn tách và thu gom tế bào gốc. Còn đối với những bệnh nhân chỉ cần 1 lần gạn tách đã thu gom đủ số lượng tế bào gốc, chúng tôi tiến hành điều kiện hóa vào 24 giờ sau khi kết thúc gạn tách và thu gom.
- + Truyền tế bào gốc: Tất cả các bệnh nhân đều được truyền trả lại khối tế bào gốc vào 24 giờ sau khi kết thúc điều kiện hóa.

2.2.4. Theo dõi sau ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

- + Bệnh nhân được theo dõi và chăm sóc toàn diện theo chế độ chăm sóc cấp 1. Các xét nghiệm cần làm hàng ngày: tổng phân tích tế bào máu, urê, đường điện giải đồ. Các xét nghiệm làm 03 lần/tuần: chức năng gan, chức năng thận. Các xét nghiệm làm hàng tuần: đông máu cơ bản, điện di protein.

- + Truyền máu, dịch: dựa trên kết quả xét nghiệm, nhằm chống thiếu máu và chống xuất huyết, rối loạn nước và điện giải. Truyền máu từng phần, sử dụng an toàn hợp lý máu và các chế phẩm máu theo khuyến cáo của Chương trình An toàn truyền máu quốc gia: truyền khối hồng cầu khi $Hb \leq 80g/L$, truyền khối tiểu cầu khi số lượng $TC \leq 20G/L$. Chỉ định sử dụng khối hồng cầu nghèo bạch cầu, khối tiểu cầu sản xuất bằng máy tách tế bào.
- + Chống nhiễm khuẩn: Bệnh nhân nằm trong các phòng cách ly tuyệt đối để phòng chống nhiễm trùng. Nhân viên y tế và người đến thăm, chăm sóc đều phải mang trang phục vô trùng tương tự trang phục phòng mổ. Khi bệnh nhân có biểu hiện sốt: đo nhiệt độ ở miệng trên $38^{\circ}5$ hoặc nhiệt độ đo 2 lần bất kỳ, liên tiếp trong 2 giờ $>38^{\circ}C$ khi $BCTT \leq 0,5G/l$, thì tiến hành cấy máu ít nhất 03 lần liên tục và ở 2 vị trí trên cơ thể. Sau đó chỉ định kháng sinh mạnh phối hợp. Điều chỉnh kháng sinh theo kháng sinh đồ. Chỉ định G-CSF khi số lượng BC trung tính giảm $\leq 0,5 G/L$. Kết hợp chặt chẽ với các khoa Điều trị tích cực, khoa Cấp cứu, khoa Vi sinh vật, khoa Chống nhiễm khuẩn, viện Y học lâm sàng các bệnh nhiệt đới để có các phương pháp điều trị tối ưu nhất khi bệnh nhân có biến chứng nhiễm trùng.
- + Dinh dưỡng: Đảm bảo vô trùng và vệ sinh dinh dưỡng tuyệt đối. Tất cả thức ăn đều được đun nóng lại bằng lò vi sóng trước khi cho bệnh nhân sử dụng. Phối hợp với khoa Dinh dưỡng để xây dựng một chế độ ăn đủ chất dinh dưỡng và đảm bảo vệ sinh. Bổ sung thêm các dung dịch nuôi dưỡng đường tĩnh mạch.
- + Chăm sóc về tinh thần.

2.2.5. Đánh giá kết quả điều trị: Dựa trên các tiêu chuẩn sau:

2.2.5.1. Bệnh Đa u tủy xương:

a. Đánh giá kết quả điều trị (sau giai đoạn điều trị trước ghép và sau ghép): Theo tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị của IMWG năm 2006[98]:

Mức độ đáp ứng	Tiêu chuẩn
Lui bệnh hoàn toàn (LBHT)	- Điện di miễn dịch huyết thanh và nước tiểu âm tính. - Tiêu hết hoàn toàn khối u tương bào (nếu có), và tỷ lệ dòng tương bào <5% trong tủy.
Lui bệnh một phần rất tốt (LBMPRT)	- Điện di miễn dịch huyết thanh và nước tiểu còn phát hiện đỉnh đơn dòng. - Điện di protein không thấy đỉnh đơn dòng hoặc giảm $\geq 90\%$ lượng protein đơn dòng trong huyết thanh và lượng protein đơn dòng nước tiểu <100 mg/24 giờ
Lui bệnh một phần (LBMP)	- Giảm >50% lượng protein đơn dòng trong huyết thanh và giảm $\geq 90\%$ lượng protein đơn dòng nước tiểu hoặc lượng protein đơn dòng nước tiểu <200 mg/24 giờ. - Nếu không định lượng được protein đơn dòng trong huyết thanh và nước tiểu, thì có thể sử dụng định lượng chuỗi nhẹ tự do làm tiêu chuẩn đánh giá: có sự chênh lệch giảm $\geq 50\%$ trước và sau điều trị. - Nếu không định lượng được protein đơn dòng trong huyết thanh/nước tiểu, và cũng không định lượng được chuỗi nhẹ tự do, thì đánh giá dựa trên: giảm $\geq 50\%$ của dòng tương bào trong tủy xương. Tiêu $\geq 50\%$ khối u tương bào (nếu có)
Bệnh ổn định (BOĐ)	Không thỏa mãn các tiêu chuẩn của LBHT, LBMPRT, LBMP.

b. Đánh giá bệnh tiến triển:

Theo tiêu chuẩn của IMWG 2006 [98], bệnh được đánh giá là tiến triển nếu một hoặc nhiều chỉ số dưới đây tăng thêm $\geq 25\%$ so với lúc chẩn đoán:

- Lượng protein đơn dòng huyết thanh và/hoặc (trị số tuyệt đối phải là $\geq 0,5\text{g/dL}$)
- Lượng protein đơn dòng nước tiểu và/hoặc (trị số tuyệt đối phải là $\geq 200\text{mg/24h}$)
- Lượng chuỗi nhẹ tự do (trị số tuyệt đối $>10\text{mg/dL}$)
- Tỷ lệ % dòng tương bào trong tủy xương: % tuyệt đối phải $\geq 10\%$
- Xuất hiện các tổn thương xương hoặc u tương bào mới; hoặc các tổn thương cũ/u tương bào cũ tăng kích thước
- Tăng canxi máu ($>11,5\text{mg/dL}$ hoặc $2,65\text{mmol/L}$) mà nghĩ nhiều đến do tăng sinh dòng tương bào

c. Đánh giá bệnh tái phát:

Theo tiêu chuẩn của IMWG 2006 [98], bệnh được đánh giá là tái phát khi có một hoặc các tiêu chí sau:

- Xuất hiện tổn thương xương/u tương bào mới
- Các tổn thương cũ/u tương bào cũ tăng kích thước $>50\%$ (tối thiểu tăng thêm 1cm đường kính)
- Tăng canxi máu ($>11,5\text{mg/dL}$ hoặc $2,65\text{mmol/L}$)
- Giảm huyết sắc tố với mức độ giảm $\geq 20\text{g/L}$
- Tăng creatinine thêm 2mg/dL hoặc hơn ($177\text{ }\mu\text{mol/L}$ hoặc hơn)

2.2.5.2. Bệnh U lympho không Hodgkin: Sau điều trị trước ghép và sau ghép, bệnh nhân được đánh giá kết quả dựa trên so sánh với trước điều trị về khám lâm sàng và tất cả các xét nghiệm bao gồm cả chụp cắt lớp vi tính, xét nghiệm sinh thiết tủy xương[99]:

- + Lui bệnh hoàn toàn (LBHT): Không còn toàn bộ các biểu hiện của bệnh trên lâm sàng cũng như chẩn đoán hình ảnh. Các xét nghiệm trở về bình

thường nếu trước điều trị có bất thường bao gồm cả xét nghiệm sinh thiết tủy xương. Kích thước hạch giảm xuống: ≤ 1.5 cm nếu trước điều trị > 1.5 cm; ≤ 1 cm nếu trước điều trị > 1 cm; hoặc giảm $> 75\%$ kích thước trước điều trị.

- + Lui bệnh hoàn toàn khó xác định chính xác (LBHTKXD): có các tiêu chuẩn của lui bệnh hoàn toàn nhưng khối u hoặc hạch chỉ giảm kích thước $> 75\%$ so với trước điều trị. Sinh thiết tủy xương không khẳng định chắc chắn là đã hết hình ảnh của xâm lấn tủy xương.
- + Lui bệnh một phần (LBMP): Giảm $\geq 50\%$ kích thước khối u hoặc hạch hoặc lách. Không xuất hiện thêm các khối u hoặc hạch mới. Sinh thiết tủy có giảm $> 50\%$ tình trạng xâm lấn tủy xương so với trước điều trị.
- + Bệnh ổn định, không thay đổi (BOĐ): không đạt được các tiêu chuẩn của lui bệnh một phần nhưng cũng không có thêm các biểu hiện mới của bệnh.
- + Bệnh tiếp tục tiến triển: Tăng $\geq 50\%$ kích thước khối u hoặc hạch hoặc lách. Xuất hiện thêm các khối u hoặc hạch ở các vị trí khác.
- + Bệnh tái phát: Xuất hiện khối u hoặc hạch mới. Trong trường hợp có xâm lấn tủy xương lúc chẩn đoán, điều trị đã đạt lui bệnh hoàn toàn, không thấy xâm lấn tủy xương nhưng sau một thời gian lại phát hiện thấy xâm lấn tủy xương và mặc dù không có hạch/u mới xuất hiện cũng được coi là tái phát [100].

2.2.6. Đánh giá mọc mạch ghép:

- + Số lượng bạch cầu trung tính $> 0,5$ G/L và
- + Số lượng tiểu cầu > 20 G/L

trong 3 ngày xét nghiệm liên tiếp.

2.2.7. Đánh giá mức độ các tác dụng phụ

- Các tác dụng phụ biểu hiện trên lâm sàng qua thăm khám, ghi chép trong hồ sơ, bệnh án.
- Các tác dụng phụ biểu hiện thông qua các chỉ số xét nghiệm huyết học

như: số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, ...

- 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).

2.3. XỬ LÝ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

Các dữ liệu thu thập được xử lý phân tích theo phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS 18.0.

a. 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 %.

b. 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 $t > 1,96$.

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

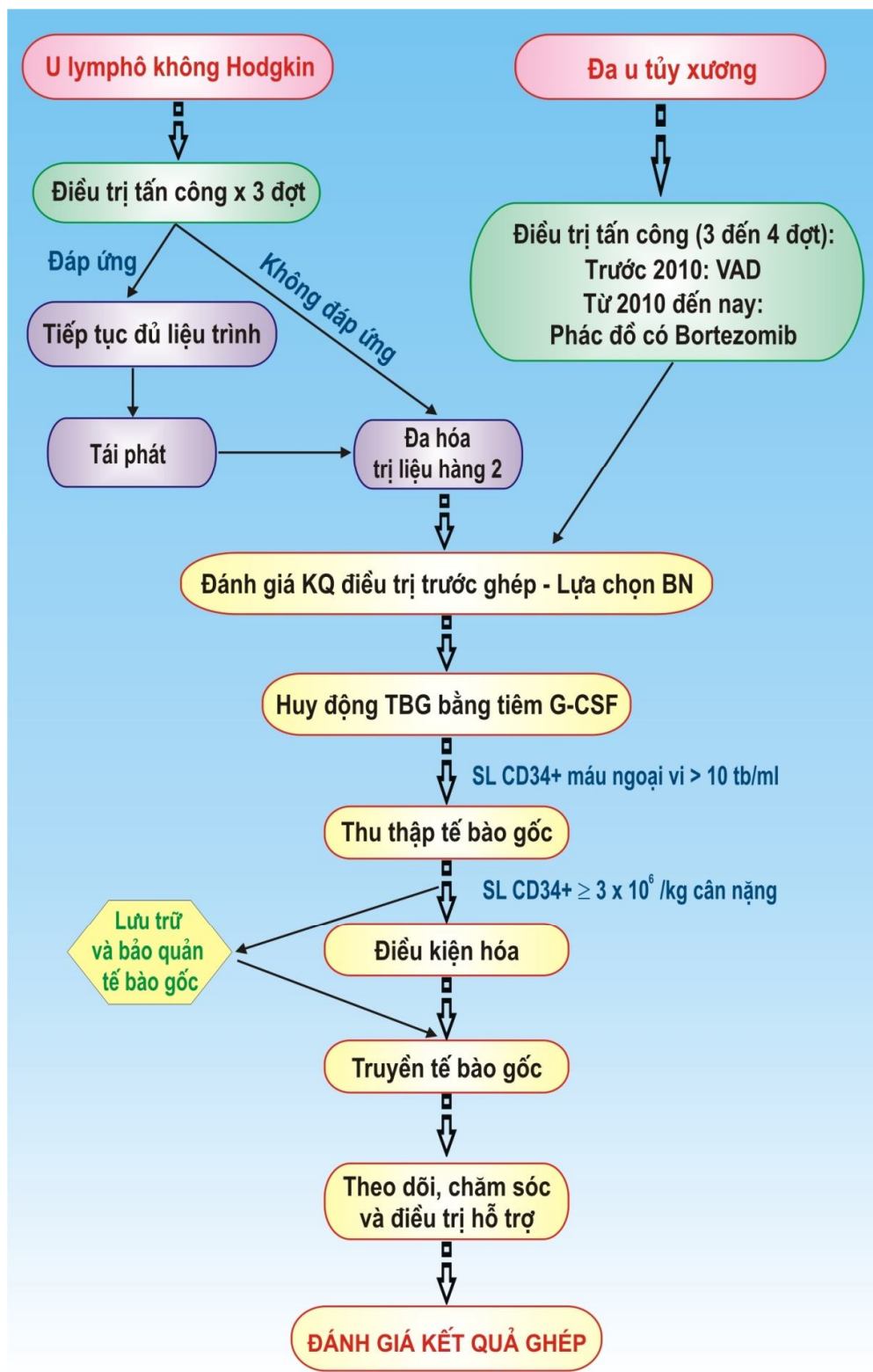
- + Sử dụng phương pháp phân tích Kaplan – Meier.

2.4. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

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

- + Kết quả nghiên cứu được sự đồng ý và phê duyệt của lãnh đạo khoa, Viện.
- + Kết quả nghiên cứu được phản hồi lại cho khoa, cho Viện.
- + Từ kết quả nghiên cứu, lựa chọn một số thông tin cần thiết và có ích cho việc điều trị và tư vấn cho bệnh nhân

Sơ đồ 1.1. Sơ đồ nghiên cứu

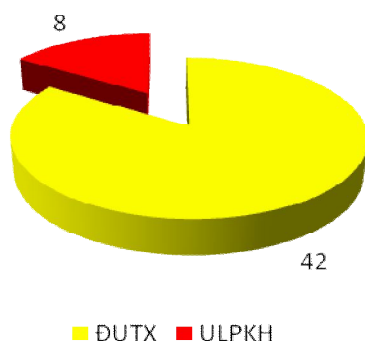


Chương 3

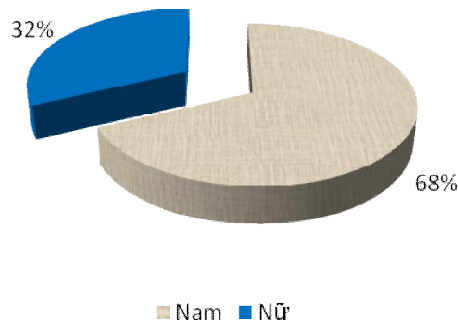
KẾT QUẢ

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

Từ tháng 11/2006 đến tháng 10/2013, chúng tôi đã tiến hành ghép tế bào gốc tự thân điều trị 50 bệnh nhân trong đó có 42 bệnh nhân đa u tủy xương và 8 bệnh nhân u lympho không Hodgkin. Về giới tính, nhóm bệnh nhân ghép có 34(68%) bệnh nhân nam và 16(32%) bệnh nhân nữ, tỷ lệ nam/nữ là 2,1.



Biểu đồ 3.1. Phân bố về bệnh



Biểu đồ 3.2. Phân bố về giới tính

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

3.2.1. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

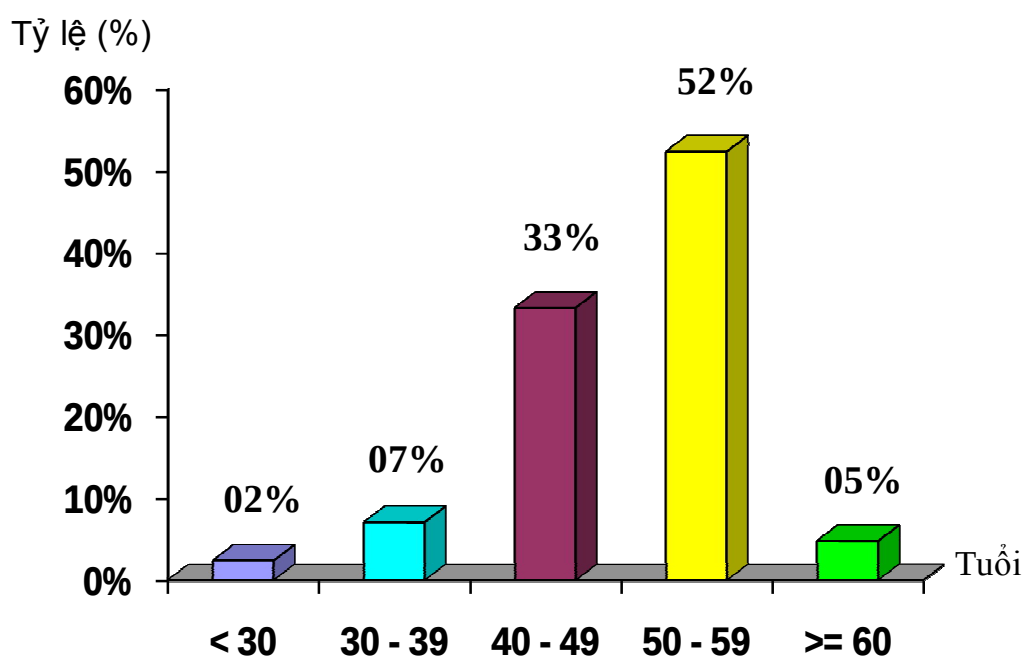
Nhóm ĐUTX có 42 bệnh nhân, trong đó có 28(66,7%) nam và 14(33,3%) nữ. Tỷ lệ nam/nữ là 2/1. Tuổi trung bình của nhóm ĐUTX là 49,7 (nhỏ tuổi nhất: 28 và lớn tuổi nhất: 62). Các bệnh nhân ĐUTX được chia thành 2 dưới nhóm: nhóm ghép trước năm 2010 được điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD có **21 bệnh nhân** và được gọi là **nhóm VAD**, nhóm ghép từ năm 2010 đến nay được điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ hóa trị có bortezomib (Velcade) có **21 bệnh nhân** và được gọi là **nhóm Vel**.

3.2.1.1. Đặc điểm lâm sàng

a. Tuổi và giới

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới

	Chung	Nhóm VAD	Nhóm Vel
Tuổi	49,6 (28 – 62)	49,6 (28 – 59)	49,6 (35 – 62)
Nam	28 (66,7%)	15 (71,4%)	13 (61,9%)
Nữ	14 (33,3%)	6 (28,6%)	8 (38,1%)



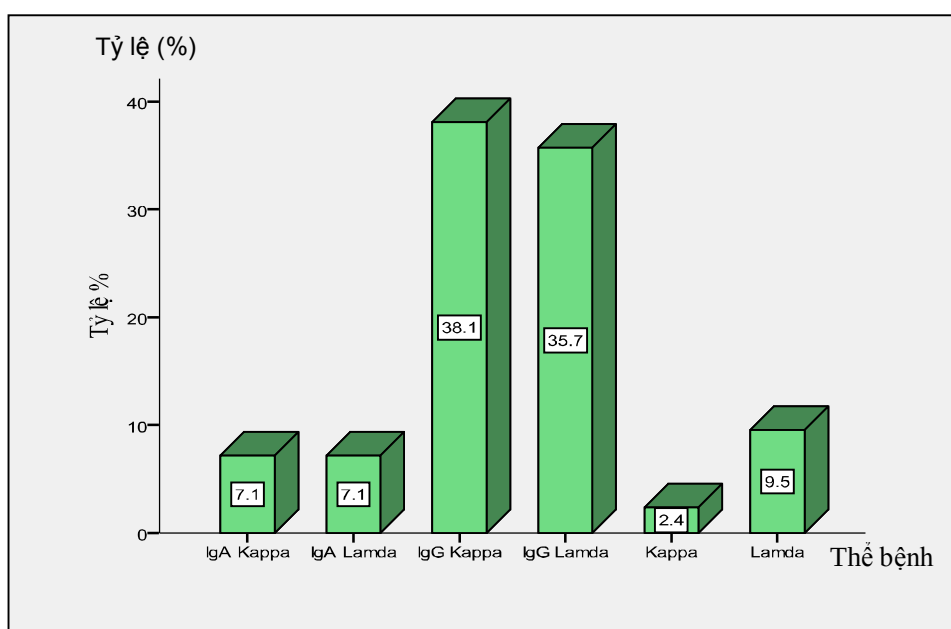
Biểu đồ 3.3. Phân bố tuổi của nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

Nhận xét: Bệnh nhân nhóm VAD và nhóm Vel đều có độ tuổi trung bình lúc nhập viện tương tự nhau (49,6). Độ tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 50 – 59 tuổi (52,4%). Độ tuổi <40 gặp với tỷ lệ thấp là 9,5%. Chúng tôi chỉ gặp 1 bệnh nhân <30 tuổi. Sự phân bố về giới tính cũng tương tự cho cả 2 nhóm bệnh nhân.

b. Thể bệnh Đa u tủy xương

Bảng 3.2. Đặc điểm về chẩn đoán thể đa u tủy xương

Thể bệnh ĐUTX		Nhóm VAD n(%)	Nhóm Vel n(%)
IgA	Kappa	2 (9,5%)	1 (4,8%)
	Lamda	1 (4,8%)	2 (9,5%)
IgG	Kappa	9 (42,9%)	7 (33,3%)
	Lamda	8 (38,1%)	7 (33,3%)
Chuỗi nhẹ	Kappa	0 (0%)	1 (4,8%)
	Lamda	1 (4,8%)	3 (14,3%)
Tổng		21 (100%)	21 (100%)



Biểu đồ 3.4. Phân bố thể bệnh ĐUTX của toàn bộ nhóm nghiên cứu

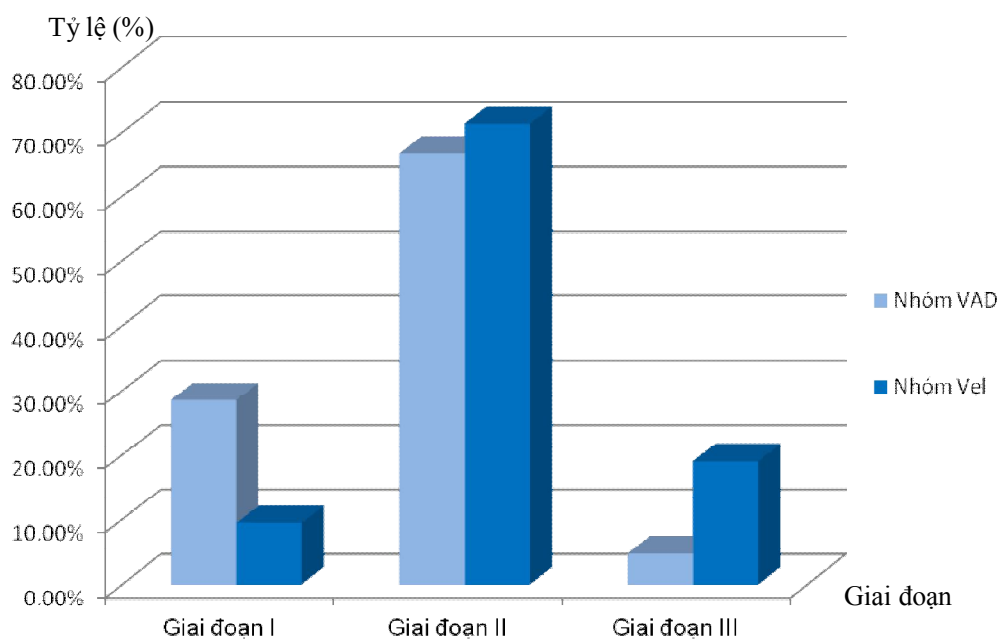
Nhận xét: Thể ĐUTX gặp nhiều nhất là tăng đơn dòng IgG(73,8%) sau đó là tăng đơn dòng IgA(14,2%) và cuối cùng là chuỗi nhẹ (11,9%). Chúng tôi

không gặp thể tăng đơn dòng IgD. Trong 5 trường hợp ĐUTX chuỗi nhẹ, chỉ có duy nhất 1 trường hợp là kappa, còn lại là lamda. Phân bố các thể bệnh IgA, IgG của nhóm VAD và của nhóm Vel gần tương tự như nhau (lần lượt là 14,3%, 81% so với 14,3%, 66,6%).

c. *Đặc điểm giai đoạn bệnh Đa u tủy xương theo ISS*

Bảng 3.3. Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng theo ISS

Giai đoạn	Số lượng bệnh nhân (tỷ lệ %)
I	8(19%)
II	29(69%)
III	5(11,9%)
Tổng	42(100%)



Biểu đồ 3.5. Đặc điểm giai đoạn lâm sàng ISS của nhóm VAD và nhóm Vel

Nhận xét: Theo tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn ISS, nhóm bệnh nhân ĐUTX ở giai đoạn II chiếm tỷ lệ cao nhất (69%), sau đó là đến giai đoạn

I(19%). Số bệnh nhân nhập viện ở giai đoạn III chiếm tỷ lệ thấp nhất (11,9%).

3.2.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

a. Các chỉ số xét nghiệm huyết học

Bảng 3.4. Các chỉ số huyết học thời điểm chẩn đoán

Chỉ số (trung bình $\pm$ SD)	Chung	Nhóm VAD	Nhóm Vel
Lượng hemoglobin (g/L)	95,6 $\pm$ 22,0	103,1 $\pm$ 22,8	88,5 $\pm$ 19,1
Số lượng bạch cầu (G/L)	6,42 $\pm$ 2,38	5,96 $\pm$ 2,3	6,85 $\pm$ 2,43
Số lượng tiểu cầu (G/L)	198,4 $\pm$ 79,3	191,4 $\pm$ 67,8	205,1 $\pm$ 90,1
Số lượng tế bào tủy xương (G/L)	71,16 $\pm$ 68,7	73,0 $\pm$ 76,5	69,3 $\pm$ 62,1
Tỷ lệ % dòng tương bào trong tủy	27,6 $\pm$ 21,3	26,3 $\pm$ 22,9	29 $\pm$ 19,6

Nhân xét:

- Có 36/42 (85,7%) bệnh nhân vào viện với hội chứng thiếu máu. Lượng hemoglobin thấp nhất là 58g/L và cao nhất là 153g/L.
- Số bệnh nhân có số lượng bạch cầu giảm $< 4\text{G/L}$ chỉ chiếm 12,2% và số lượng bạch cầu thấp nhất là 2,02G/L.
- Số bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm $< 150\text{G/L}$ chiếm 21,9% nhưng chỉ có 1 bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm $< 50\text{G/L}$ (37G/L).
- Tỷ lệ trung bình dòng tương bào trong tủy xương của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 27,6% (cao nhất là 73%).
- Số bệnh nhân có tỷ lệ dòng tương bào trong tủy $< 10\%$ chiếm 22,9%, và cũng có tới 40% tổng số bệnh nhân có tỷ lệ dòng tương bào $> 30\%$.

b. Các chỉ số xét nghiệm sinh hóa

Bảng 3.5. Các chỉ số xét nghiệm sinh hóa cơ bản lúc nhập viện

Chỉ số (trung bình $\pm$ SD)	Chung	Nhóm VAD	Nhóm Vel
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	129,9 $\pm$ 101,8	128,3 $\pm$ 111,5	131,4 $\pm$ 94,5
Axit Uric (mmol/L)	418,6 $\pm$ 153,3	425 $\pm$ 144,5	412,5 $\pm$ 164,5
Canxi ion hóa (mmol/L)	1,31 $\pm$ 0,35	1,39 $\pm$ 0,42	1,24 $\pm$ 0,26
LDH (U/L)	366,9 $\pm$ 138,3	347,5 $\pm$ 116,7	385,3 $\pm$ 156,8
Protein niệu 24 giờ (g/L)	1,55 $\pm$ 1,31	1,55 $\pm$ 0,92	1,56 $\pm$ 1,61

Nhận xét: Nhìn chung các chỉ số xét nghiệm sinh hóa không có sự khác biệt giữa nhóm VAD và nhóm Vel.

- Số bệnh nhân có chỉ số creatinin $> 120\mu\text{mol/L}$ là 12 chiếm tỷ lệ 29,3%. Trong số các bệnh nhân này, khi đối chiếu với tiêu chuẩn chẩn đoán suy thận (R trong CRAB - creatinine máu $>177 \mu\text{mol/L}$) của IMWG[33] thì chỉ có 5 bệnh nhân được chẩn đoán suy thận. Tuy nhiên, không có bệnh nhân nào phải chạy thận nhân tạo.
- 14 (33,3%) bệnh nhân xét nghiệm có protein trong nước tiểu 24 giờ, thấp nhất là 0,1g/L, cao nhất là 4,5g/L. Một điều khá thú vị là 3/4 (75%) bệnh nhân được chẩn đoán ĐUTX chuỗi nhẹ lamda có protein niệu 24 giờ với trung bình là 3,25g/L (cao nhất là 4,5g/L và thấp nhất là 1,75g/L).
- Axit uric: tăng cao nhất là $855\mu\text{mol/L}$ và có 53,6% bệnh nhân có lượng axit uric tăng trên giới hạn bình thường.

- LDH: thấp nhất là 131,6U/L và cao nhất là 760,2U/L; 33 bệnh nhân – chiếm 80,5% có chỉ số LDH trong giới hạn bình thường.
- Canxi ion hóa trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu trong giới hạn bình thường. Chỉ số canxi ion hóa cao nhất là 2,57mmol/L và chỉ có 7(17%) bệnh nhân có lượng canxi ion hóa tăng >1,3mmol/L.

Bảng 3.6. Các chỉ số xét nghiệm sinh hóa bệnh ĐUTX

Chỉ số (trung bình $\pm$ SD)	Chung	Nhóm VAD	Nhóm Vel
Protein (g/L)	103,8 $\pm$ 22,9	101,7 $\pm$ 16,6	105,5 $\pm$ 27,0
Albumin (g/L)	33,2 $\pm$ 6,9	34,5 $\pm$ 6,7	32,4 $\pm$ 7,1
Globulin (g/L)	70,6 $\pm$ 27,7	67,2 $\pm$ 21,2	73,1 $\pm$ 32,1
IgG (mg/L)	6284,1 $\pm$ 2941,9	5539,4 $\pm$ 2206,7	6869,3 $\pm$ 3375,6
IgA (mg/L)	3525,5 $\pm$ 1408,7	1993,0 (n=1)	4036,3 $\pm$ 1187,9
Kappa tự do	1203,8 $\pm$ 1425,4	656,9 $\pm$ 744,1	1408,8 $\pm$ 1602,5
Lamda tự do	2198,1 $\pm$ 2423,2	503,2 $\pm$ 693,2	2814,4 $\pm$ 2551,4
β 2 microglobulin(mg/L)	4,87 $\pm$ 9,01	5,26 $\pm$ 12,7	4,57 $\pm$ 4,88

Nhận xét: Nhìn chung các chỉ số protein, albumin, globulin, IgG, IgA và β 2 microglobulin của 2 nhóm VAD và nhóm Vel gần tương tự như nhau.

Chỉ số β 2 microglobulin cao nhất ở mức 53; 16/37 (43,2%) bệnh nhân có lượng β 2 microglobulin trong giới hạn bình thường (<2,5). Nhóm bệnh nhân

có tổn thương chức năng thận (creatinin $233,8 \pm 143,8 \mu\text{mol/L}$) có chỉ số β_2 microglobulin trung bình tăng cao ($10,31 \pm 14,67$), trong khi nhóm không có tổn thương chức năng thận (creatinin $86,9 \pm 12 \mu\text{mol/L}$) có chỉ số này trong giới hạn bình thường ($2,25 \pm 1,14 \mu\text{mol/L}$) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,009$.

c. Đặc điểm về bất thường di truyền

Tất cả các bệnh nhân đều được xét nghiệm phân tích bộ nhiễm sắc thể. Tổn thương kiểu đa bội gặp ở 3 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 7,1% và không có bệnh nhân nào có tổn thương kiểu thiếu bội. Xét nghiệm FISH phát hiện các đột biến $t(4;14)$ và $del13q$ đã được thực hiện cho 21 bệnh nhân: có 1 bệnh nhân có bất thường di truyền kiểu $t(4;14)$ chiếm tỷ lệ 4,8% và 3 bệnh nhân có bất thường di truyền kiểu $del13q$ chiếm tỷ lệ 14,4%.

d. Đặc điểm hình ảnh tổn thương xương

Tất cả các bệnh nhân đều được chụp X quang xương sọ, xương cột sống, lồng ngực, xương chậu và các xương chi. Kết quả cho thấy 81% bệnh nhân có tổn thương xương (1 hoặc nhiều vị trí), trong đó có tới 52,4% tổng số bệnh nhân có tổn thương đồng thời nhiều xương.

3.2.2. Nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin

Trong thời gian thực hiện đề tài nghiên cứu, chúng tôi đã tiến hành ghép tế bào gốc tự thân điều trị 8 bệnh nhân u lymphô không Hodgkin. Tất cả các bệnh nhân đều được chỉ định ghép tế bào gốc tự thân khi bệnh tái phát hoặc tiến triển.

**Bảng 3.7. Một số đặc điểm của
nhóm U lymphô không Hodgkin ghép tế bào gốc tự thân**

Đặc điểm	
Giới - Nam - Nữ	6 bệnh nhân 2 bệnh nhân
Tuổi (trung bình, nhỏ nhất - lớn nhất)	41,4 (21 - 62)
Thể bệnh theo mô học - Lan tỏa tế bào B lớn - Anaplastic tế bào B lớn - Tế bào NK/T	3 bệnh nhân 1 bệnh nhân 4 bệnh nhân
Giai đoạn lâm sàng - IE-B - II-A - III-B - IV-A - IV-B	1 bệnh nhân 1 bệnh nhân 2 bệnh nhân 1 bệnh nhân 3 bệnh nhân
Chỉ số tiên lượng quốc tế IPI - Nhóm nguy cơ thấp 0 điểm 1 điểm - Nhóm nguy cơ trung bình - Thấp : 2 điểm - Cao : 3 điểm - Nhóm nguy cơ cao 4 điểm	1 bệnh nhân 2 bệnh nhân 2 bệnh nhân 2 bệnh nhân 1 bệnh nhân

3.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TẤN CÔNG TRƯỚC GHÉP

3.3.1. Kết quả điều trị tấn công trước ghép nhóm Đa u tủy xương

3.3.1.2. Điều trị tấn công bằng phác đồ VAD

Tổng số có 21 bệnh nhân ĐUTX đã được điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD. Từ năm 2010, do Bảo hiểm Y tế Việt Nam bắt đầu chi trả cho thuốc bortezomib (Velcade), nên trong số 21 bệnh nhân trên, có 6 bệnh nhân đáp ứng kém hoặc không đáp ứng đã được chuyển sang điều trị bằng các phác đồ có bortezomib.

Bảng 3.8. Kết quả điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD

Kết quả	Số lượng bệnh nhân	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%

Nhận xét : Tỷ lệ đáp ứng chung với phác đồ VAD là 57,1% và tỷ lệ đáp ứng từ LBMPRT trở lên đạt 23,8%. Trong nhóm VAD có 4 bệnh nhân có tổn thương chức năng thận đều đáp ứng tốt với điều trị với chức năng thận trở về bình thường hoàn toàn.

Chúng tôi không thấy có mối liên quan giữa kết quả điều trị với một số các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng như tuổi ($p=0,210$), giai đoạn bệnh ISS ($p=0,257$), thể bệnh ($p=0,422$), mức độ suy thận ($p=0,413$), nồng độ beta 2 microglobulin ($p=0,127$).

1.2.4.1. Điều trị tấn công bằng các phác đồ có bortezomib (Nhóm Vel)

Tổng số 27 bệnh nhân được điều trị bằng các phác đồ có

bortezomib(Velcade), trong đó 21 bệnh nhân được điều trị hàng 1 và 6 bệnh nhân điều trị hàng 2 (sau khi thất bại với phác đồ VAD). Đối với nhóm được điều trị hàng 1 bằng các phác đồ có bortezomib, phác đồ được sử dụng nhiều nhất là bortezomib+dexamethasone(VD), tiếp theo là VD+thalidomide(VTD) và VTD+doxorubicin(VDoTD), cuối cùng là VD+cyclophosphamide(VCD). Số đợt điều trị tấn công trước ghép trung bình của nhóm Vel là 3,74 đợt, nhiều nhất là 8 đợt và ít nhất là 2 đợt.

Bảng 3.9. Kết quả điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ có bortezomib

Kết quả	Cả nhóm Vel		BN điều trị hàng 1	
	N	%	N	%
Lui bệnh hoàn toàn (LBHT)	12	44,5%	12	57,1%
Lui bệnh một phần rất tốt (LBMPRT)	7	25,9%	6	28,6%
Lui bệnh một phần (LBMP)	7	25,9%	2	9,5%
Bệnh ổn định (BOĐ)	1	3,7%	1	4,8%
Tổng số	27	100%	21	100%

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng đối với phác đồ có bortezomib là rất cao: 96,3% chung cả nhóm và 95,2% đối với các bệnh nhân điều trị hàng 1. Tỷ lệ bệnh nhân đạt từ LBMPRT trở lên là 70,4% (85,7% đối với nhóm điều trị hàng 1). Cả 6 bệnh nhân điều trị bằng phác đồ VAD thất bại đều đã có đáp ứng với phác đồ có bortezomib với 5 bệnh nhân đạt LBMP và 1 bệnh nhân đạt LBMPRT.

Trong nhóm Vel có 8 bệnh nhân có tổn thương chức năng thận đều đáp ứng tốt với điều trị tấn công trước ghép: 4 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm creatinin trở về mức bình thường, 4 bệnh nhân có chức năng thận cải thiện.

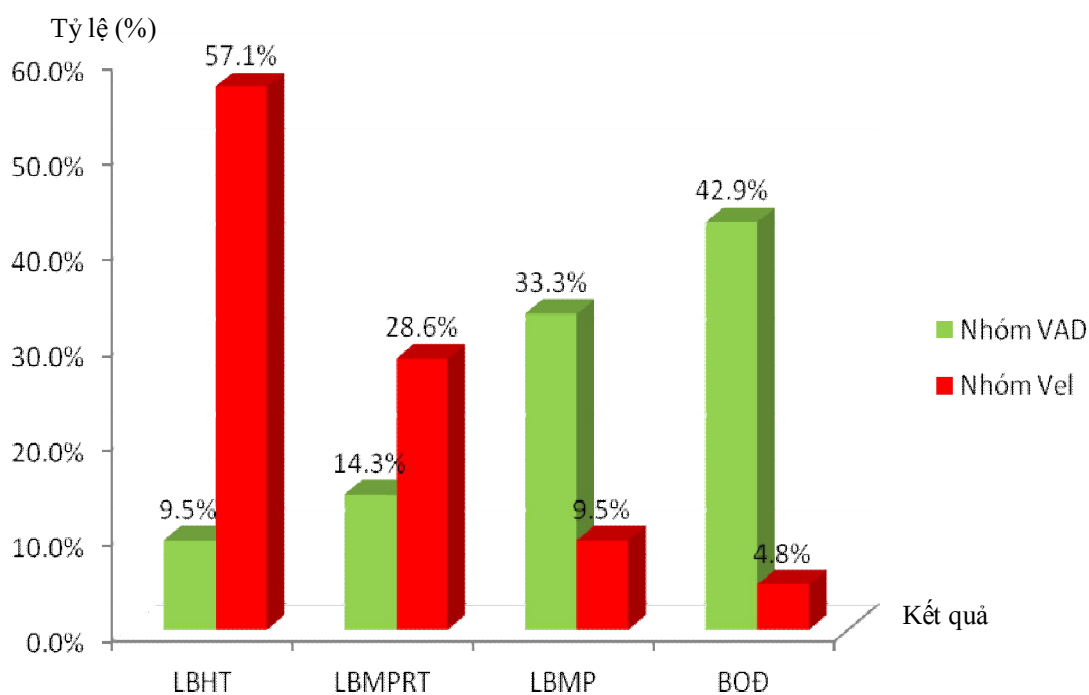
Tương tự như nhóm bệnh nhân được điều trị bằng VAD, chúng tôi

không thấy có mối liên quan giữa kết quả điều trị với một số các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng như tuổi ($p=0,852$), giai đoạn bệnh ISS ($p=0,251$), mức độ suy thận ($p=0,186$), nồng độ beta 2 microglobulin ($p=0,752$) ở nhóm bệnh nhân ĐUTX được điều trị bằng phác đồ hóa trị có bortezomib.

1.2.4.2. So sánh hiệu quả của phác đồ VAD với phác đồ có bortezomib

Bảng 3.10. So sánh hiệu quả của phác đồ VAD với phác đồ có bortezomib

Kết quả	Nhóm VAD		Nhóm Vel	
	N	%	N	%
Lui bệnh hoàn toàn (LBHT)	2	9,5%	12	44,5%
Lui bệnh một phần rất tốt (LBMPRT)	3	14,3%	6	25,9%
Lui bệnh một phần (LBMP)	7	33,3%	2	25,9%
Bệnh ổn định (BOĐ)	9	42,9%	1	3,7%
Tổng số	21	100%	21	100%



Biểu đồ 3.6. So sánh hiệu quả của phác đồ VAD với phác đồ có bortezomib

Nhận xét: Phác đồ hóa trị có bortezomib có hiệu quả hơn hẳn phác đồ VAD trong điều trị tấn công trước ghép cho các bệnh nhân ĐUTX có chỉ định ghép: tỷ lệ đáp ứng chung của nhóm VAD là 57,1% trong khi tỷ lệ này của nhóm Vel lên tới 96,3% và sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với $p=0,004$. Tỷ lệ LBMPRT trở lên của nhóm Vel đạt tới 70,4% trong khi tỷ lệ này của nhóm VAD chỉ dừng lại ở mức 23,8% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,0001$.

3.3.2. Điều trị tấn công trước ghép nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin

**Bảng 3.11. Kết quả điều trị tấn công trước ghép
nhóm U lymphô không Hodgkin ghép tế bào gốc tự thân**

STT	Bệnh nhân	Thể mô học	Phác đồ điều trị tấn công trước ghép	Kết quả
1	Dao Xuan Q.	Anaplastic tế bào B lớn	3 đợt DHAP	LBHT
2	Do Van H.	Lan tỏa tế bào B lớn	3 đợt Methotrexate liều cao + Cytarabin	LBHT
3	Nguyen Truong Ch.	Tế bào T	3 đợt DHAP	LBHT
4	Ngo Minh Ng.	Tế bào T	4 đợt DHAP	LBMP
5	Le H.	Tế bào T	2 đợt SMILE	LBMP
6	Ho Ngoc H.	Tế bào T	2 đợt DHAP và 3 đợt SMILE	LBMP
7	Doan Thi M.	Lan tỏa tế bào B lớn	6 đợt ESHAP và 4 đợt ICE	KLB
8	Nguyen Van T.	Lan tỏa tế bào B lớn	3 đợt R-ESHAP	KLB

Nhận xét: Tổng số có 8 bệnh nhân có chỉ định ghép do bệnh nhân tái phát (3 bệnh nhân), đáp ứng kém/kháng trị (5 bệnh nhân trong đó có 1 bệnh nhân bệnh tiến triển xâm nhiễm thần kinh trung ương ngay trong giai đoạn đang hóa trị liệu). Các bệnh nhân trên đã được điều trị tấn công trước ghép bằng các phác đồ DHAP (4 bệnh nhân), ESHAP (2 bệnh nhân), SMILE (2 bệnh nhân), Methotrexate liều cao kết hợp với Cytarabin (1 bệnh nhân). Số đợt hóa trị liệu đã chỉ định nhiều nhất là 18 đợt và ít nhất là 5 đợt. Sau khi kết thúc hóa trị liệu, 3 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn, 3 bệnh nhân đạt lui bệnh một phần và 2 bệnh nhân không lui bệnh.

3.4. KẾT QUẢ HUY ĐỘNG VÀ THU GOM TẾ BÀO GỐC

3.4.1. Kết quả huy động tế bào gốc máu ngoại vi

3.4.1.1. Thời gian tiêm G-CSF và kết quả huy động tế bào gốc CD34+ ra máu ngoại vi

a. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

Bảng 3.12. Thời gian sử dụng G-CSF để huy động TBG ra máu ngoại vi

Nhóm	Trung bình (ngày)	Ít nhất (ngày)	Nhiều nhất (ngày)
Nhóm VAD (n=15)	5,50 ± 1,74	3	9
Nhóm VAD chuyển Vel (n=6)	6,0 ± 1,79	3	8
Nhóm Vel (n=21)	6,05 ± 1,19	3	8
Chung (n=42)	5,83 ± 1,45	3	9

Nhận xét: Thời gian trung bình từ khi bắt đầu tiêm G-CSF đến khi thu gom ở nhóm bệnh nhân điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD ngắn hơn

($5,50 \pm 1,74$ so với $6,05 \pm 1,19$) nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thời gian sử dụng G-CSF ở nhóm bệnh nhân được điều trị khởi đầu bằng VAD sau đó chuyển sang Vel cũng không có sự khác biệt so với nhóm điều trị Vel từ đầu ($6,0 \pm 1,79$ so với $6,05 \pm 1,19$).

Bảng 3.13. Kết quả huy động tế bào gốc ra máu ngoại vi trước gan tách

Đối tượng	SL tế bào CD34+máu ngoại vi (tế bào/ μ l)		
	Trung bình $\pm$ SD	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Nhóm VAD (n=15)	$37,9 \pm 21,8$	10	74
Nhóm VAD chuyển Vel (n=6)	$40,5 \pm 20,0$	10	74
Nhóm Vel(n=21)	$22,1 \pm 12,4$	10	53
Chung (n=42)	$30,4 \pm 18,9$	10	74

Nhận xét:

Số lượng tế bào gốc CD34+ huy động ra máu ngoại vi trước khi bắt đầu tiến hành gan tách của nhóm VAD cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Vel với $p=0,004$.

Qua phân tích số liệu, để đạt số lượng tế bào CD34+ ở máu ngoại vi đạt ≥ 10 tế bào/ μ l, 21/42(50%) bệnh nhân cần 4 ngày tiêm G-CSF, 16(38%) chỉ cần tiêm 3 ngày nhưng cũng có 5(11,9%) bệnh nhân cần trên 6 ngày trong đó có 1 bệnh nhân đã phải tiêm đến 9 ngày.

b. Nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin

Bảng 3.14. Kết quả huy động tế bào gốc ra máu ngoại vi trước gạn tách

	Trung bình	Ít nhất	Nhiều nhất
Thời gian sử dụng G-CSF (ngày)	$6,6 \pm 1,1$	5	8
Số lượng tế bào CD34+ máu ngoại vi trước thu gom (tế bào/ μ l)	$33,3 \pm 13,5$	10	126

Nhận xét: Thời gian trung bình từ khi bắt đầu tiêm G-CSF để huy động đến khi thu gom là $6,6 \pm 1,1$ ngày. Tổng liều G-CSF đã sử dụng trung bình là $13,3 \pm 2,1$ lọ. Số lượng tế bào CD34+ máu ngoại vi trước thu gom đạt trung bình $33,3 \pm 13,5$ tế bào/ μ l.

3.4.1.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả huy động tế bào gốc CD34+

Bảng 3.15. Môi tương quan của một số yếu tố với số lượng tế bào gốc CD34+ huy động ra máu ngoại vi

Chỉ số	Giới	Cân nặng	Tuổi	Thời gian từ chẩn đoán đến ghép
r	0,2	0,2	0,2	0,02
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét: Số lượng tế bào gốc CD34+ huy động ra máu ngoại vi không có mối tương quan với giới, cân nặng, tuổi và khoảng thời gian từ khi chẩn đoán bệnh đến lúc ghép.

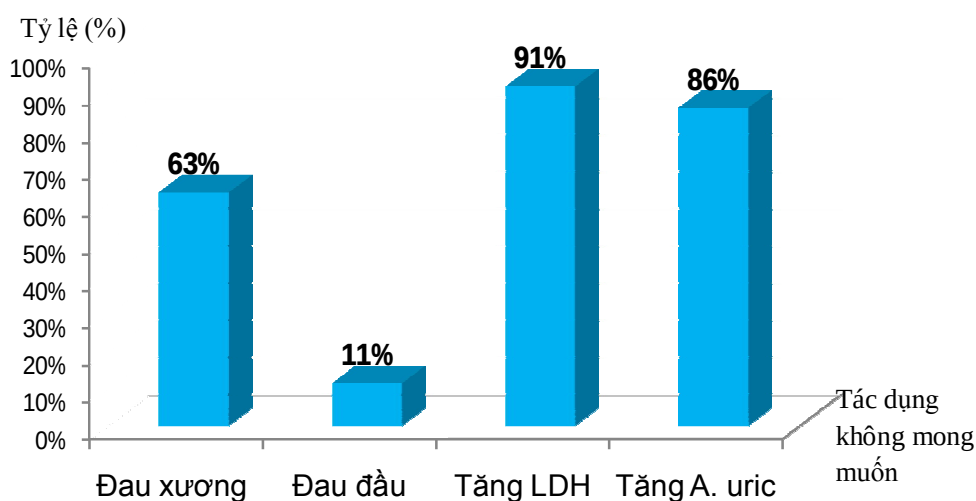
Bảng 3.16. Mối tương quan giữa tuổi với số lượng tế bào gốc CD34+ huy động ra máu ngoại vi

Chỉ số	Tuổi	
	Nhóm VAD	Nhóm Vel
r	-0,13	-0,51
p	0,661	0,022

Nhận xét : Tuổi của bệnh nhân có mối tương quan chặt chẽ với việc huy động tế bào gốc CD34+ ra máu ở nhóm Vel, còn nhóm VAD lại không có mối tương quan này.

Đối với nhóm U lympho không Hodgkin, chúng tôi không tìm thấy yếu tố nào có tác động đến kết quả của quá trình huy động tế bào gốc CD 34+ ra máu ngoại vi (bao gồm cả số lượng các đợt đa hóa trị liệu bệnh nhân đã được chỉ định).

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



Biểu đồ 3.7. Các tác dụng không mong muốn trong quá trình huy động TBG

Nhận xét: Trong quá trình huy động tế bào gốc CD34+ ra máu ngoại vi, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trên lâm sàng là đau xương (53,3%) tiếp đến là các triệu chứng mệt mỏi, đau đầu (11,4%). Về mặt cận lâm sàng, 91,4% bệnh nhân có tăng LDH và 85,7% bệnh nhân tăng axit uric máu. Các tác dụng không mong muốn trên thường tự hết nhanh chóng sau khi kết thúc quá trình gạn tách và thu gom tế bào gốc.

3.4.2. Kết quả gạn tách và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi

3.4.2.1. Kết quả quá trình gạn tách và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi

a. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

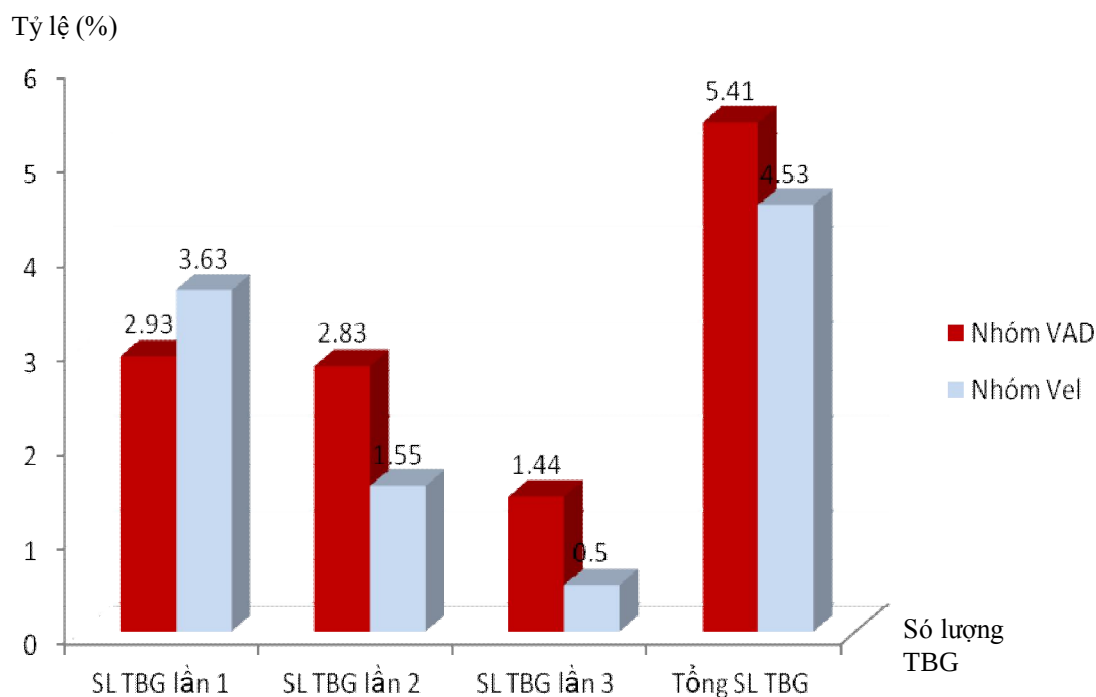
Bảng 3.17. Kết quả gạn tách, thu gom TBG máu ngoại vi nhóm ĐUTX

Lần gạn tách		Chung	Nhóm VAD	Nhóm Vel	p(so sánh VAD & Vel)
Lần 1	Thể tích khối TBG (ml)	323,08	294,3	351,9	$p = 0,02$
	Số lượng TBG thu gom ($10^6/\text{kg}$)	3,27	2,93	3,63	$p = 0,35$
Lần 2	Thể tích khối TBG (ml)	284,96	264,1	312,8	$p = 0,09$
	Số lượng TBG thu gom ($10^6/\text{kg}$)	2,28	2,83	1,55	$p = 0,19$
Lần 3	Thể tích khối TBG (ml)	217,5	206,7	250	$p = 0,67$
	Số lượng TBG thu gom ($10^6/\text{kg}$)	1,20	1,44	0,5	$p = 0,12$
Tổng số lượng TB gốc thu gom ($10^6/\text{kg}$)		4,97	5,41	4,53	$p = 0,35$

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương, 12(28,6%) bệnh nhân chỉ cần thực hiện 1 lần gạn tách đã có đủ lượng tế bào gốc cần thiết, 26 (61,9%) cần 2 lần gạn tách và có 4(9,5%) bệnh nhân cần tới 3 lần gạn tách. Nhóm Vel có 7(33,3%) bệnh nhân cần gạn tách 1 lần, 13(61,9%) bệnh nhân được gạn tách 2 lần và duy nhất một bệnh nhân (4,8%) cần 3 lần gạn mới đủ số lượng

tế bào gốc cần thiết. Trong khi đó nhóm VAD chỉ có 10% gạn tách 1 lần nhưng có tới 15% bệnh nhân cần gạn 3 lần, còn lại 75% cần 2 lần gạn tách và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi.

Số lượng trung bình tế bào gốc gạn tách và thu gom được là $4,97 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng bệnh nhân. Số lượng tế bào gốc thu gom được ngay trong lần gạn đầu tiên đạt mức cao nhất $3,27 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng bệnh nhân, lần gạn thứ 2 giảm còn $2,28 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng và lần gạn tách cuối cùng chỉ thu gom được $1,2 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng.



Biểu đồ 3.8. So sánh kết quả gạn tách và thu gom tế bào gốc giữa nhóm VAD và nhóm Vel

Nhận xét: Sau gạn tách lần 1, số lượng tế bào gốc thu gom được của nhóm Vel cao hơn so với nhóm VAD. Tuy nhiên, sau lần gạn thứ 2, lượng tế bào gốc thu gom của nhóm Vel chỉ bằng 54,8% so với nhóm VAD và sau lần thứ 3, bằng 34,7%.

b. Nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin

Trong nhóm ULPKH, 6/8 (75%) bệnh nhân cần ít nhất 2 lần gạn tách mới đủ số lượng tế bào gốc phục vụ cho ghép, 1 bệnh nhân chỉ cần 1 lần gạn và 1 bệnh nhân cần 3 lần gạn tách.

Bảng 3.18. Kết quả thu gom TBG máu ngoại vi nhóm ULPKH

Lần gạn tách		Trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Lần 1	Thể tích khối TBG (ml)	365 ± 42,8	220	560
	Số lượng TBG thu gom ($10^6/\text{kg}$)	3,18 ± 1,99	0,4	17,03
Lần 2	Thể tích khối TBG (ml)	347,7 ± 31,7	224	450
	Số lượng TBG thu gom ($10^6/\text{kg}$)	0,99 ± 1,99	0,4	17,3
Lần 3	Thể tích khối TBG (ml)	220	220	220
	Số lượng TBG thu gom ($10^6/\text{kg}$)	1,64	1,64	1,64
Tổng số lượng TB gốc thu gom ($10^6/\text{kg}$)		4,25 ± 1,86	2,44	17,03

Nhận xét: Số lượng tế bào gốc trung bình thu gom được là $4,25 \pm 1,86 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng bệnh nhân. Thể tích khối tế bào gốc thu gom được cao nhất trong lần gạn tách đầu tiên và giảm dần qua lần thứ 2 và thấp nhất ở lần gạn tách thứ 3. Số lượng tế bào gốc thu gom được ngay trong lần gạn đầu tiên cũng đạt mức cao nhất $3,18 \pm 1,99 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng bệnh nhân.

3.4.2.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả gạn tách và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi

Bảng 3.19. Một số đặc điểm của các nhóm gạn 1, 2 và 3 lần

	Nhóm gạn 1 lần	Nhóm gạn 2 lần	Nhóm gạn 3 lần
Tuổi	45,0 (28 – 62)	51,3 (39 – 60)	52,8 (39 – 60)
Thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc ghép (tháng)	8,3 (2 – 41)	10,2 (2 – 47)	9,8 (3 – 28)
Số lượng TBG máu ngoại vi trước gạn (tế bào/ μ l)	34,6 (10 – 74)	29,8 (10 – 74)	21,5 (10 – 34)
Tổng số lượng TB gốc thu gom (10^6 /kg)	5,4 (3,2 – 10,5)	5,1 (1,7 – 16,4)	3,0 (1,9 – 4,9)

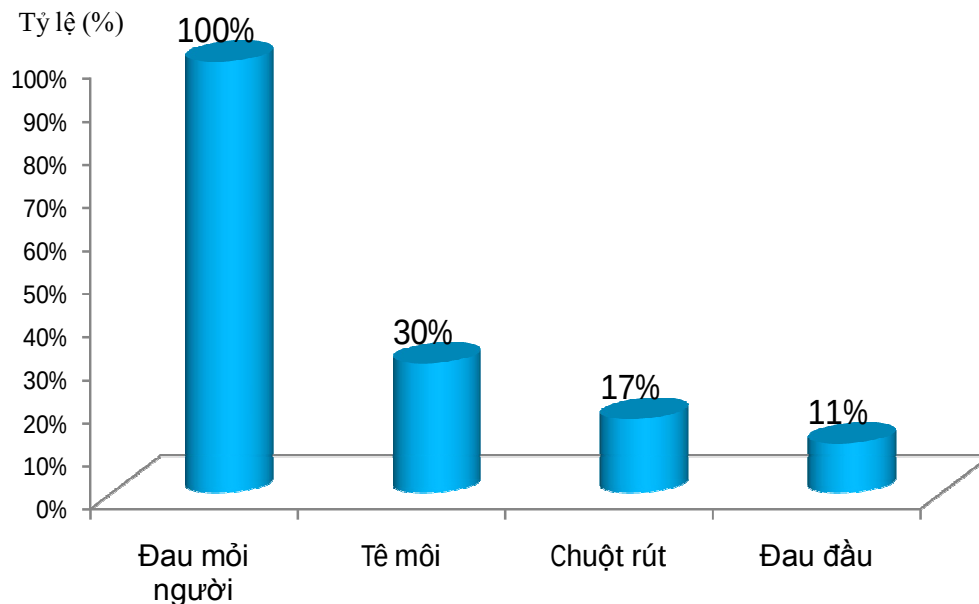
Nhận xét: Phân tích so sánh giữa các nhóm về một số đặc điểm nêu trong bảng 3.19, chúng tôi thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa nhóm gạn 1 lần với nhóm gạn 2 lần ($p=0,02$), nhóm gạn 1 lần với nhóm gạn 3 lần ($p=0,028$). Bên cạnh đó, có mối tương quan giữa tuổi với số lần gạn tách tế bào gốc với $r = 0,367$ ($p=0,017$): tuổi càng cao thì khả năng phải thực hiện nhiều lần gạn tách càng lớn.

Bảng 3.20. Mối tương quan giữa số lượng tế bào gốc CD34+ thu gom được với một số chỉ số

	Tuổi			SL TBG máu ngoại vi trước gạn tách		
	Chung	VAD	Vel	Chung	VAD	Vel
r	-0,08	0,14	-0,51	0,511	0,43	0,29
p	0,60	0,55	0,02	0,008	0,06	0,22

Nhận xét: Số lượng tế bào gốc CD34+ thu gom được có mối tương quan nghịch chặt chẽ với tuổi của bệnh nhân ở nhóm Vel nhưng hoàn toàn không có mối liên quan khi phân tích chung cả 2 nhóm bệnh nhân hoặc tính riêng nhóm VAD. Số lượng tế bào gốc CD34+ thu gom được cũng có mối tương quan chặt chẽ với số lượng tế bào gốc CD34+ ở máu ngoại vi trước gạn tách khi tính chung cả 2 nhóm bệnh nhân. Các yếu tố khác như giới, kết quả điều trị tấn công trước ghép, số đợt điều trị tấn công trước ghép, thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc ghép đều không có mối tương quan số lượng tế bào gốc CD34+ thu gom được.

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



Biểu đồ 3.9. Các tác dụng không mong muốn của quá trình gạn tách và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi

Nhận xét: Trong quá trình gạn tách và thu gom tế bào gốc CD34+ máu ngoại vi, tác dụng không mong muốn gặp nhiều nhất là đau mỗi người (100% bệnh nhân) chủ yếu do thời gian gạn tách kéo dài. Chúng tôi cũng gặp các biểu hiện

lâm sàng của hạ canxi máu với dị cảm quanh môi, tê bì đầu chi (20%), chuột rút (17,1%).

Bảng 3.21. Những thay đổi về chỉ số bạch cầu, tiểu cầu trước và sau gạn tách

	Tiểu cầu			Bạch cầu		
Thời điểm	Trước gạn (G/l)	Sau gạn (G/l)	Tỷ lệ giảm (%)	Trước gạn (G/l)	Sau gạn (G/l)	Tỷ lệ giảm (%)
X ± SD	224 ± 47	90 ± 38	46 ± 27	49 ± 12	36 ± 15	26 ± 12
Khoảng giá trị	133 - 350	43 - 159	25 - 72	25 - 77	23 - 53	18 - 40
	$p < 0,05$			$p < 0,05$		

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu giảm khá nhiều so với trước khi gạn tách. Số lượng tiểu cầu sau gạn tách thấp nhất là 43 G/l, số lượng tiểu cầu bị mất trong quá trình gạn tách trung bình là 171 ± 68 G/l.

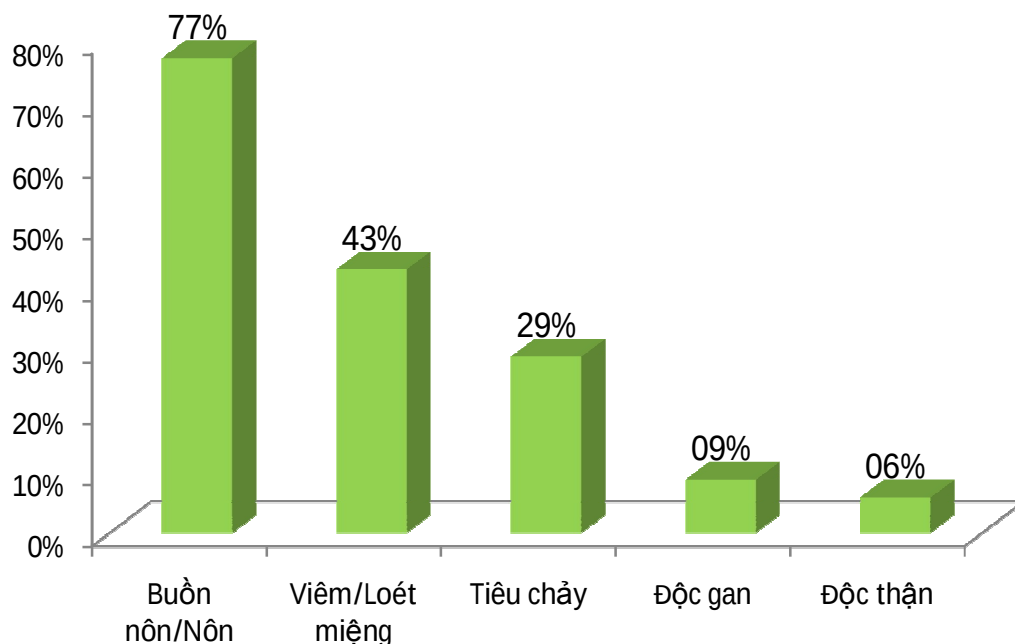
3.5. ĐẶC ĐIỂM QUÁ TRÌNH ĐIỀU KIỆN HÓA VÀ GIAI ĐOẠN MỘC MẢNH GHÉP

3.5.1. Đặc điểm của quá trình điều kiện hóa

Sau khi kết thúc quá trình gạn tách và thu gom tế bào gốc, các bệnh nhân Đa u tủy xương đã được điều kiện hóa bằng Melphalan 200mg/m² da, truyền tĩnh mạch liều duy nhất và truyền khối tế bào gốc 24h sau khi kết thúc điều kiện hóa.

Đối với nhóm bệnh nhân ULPKH, do các thuốc sử dụng trong phác đồ điều kiện hóa thường không có đầy đủ cùng thời điểm nên chúng tôi chỉ sử dụng phác đồ ICE (R) điều kiện hóa cho 7 bệnh nhân; riêng bệnh nhân u

lympho không Hodgkin có xâm lấn thần kinh trung ương đã được điều kiện hóa bằng phác đồ có methotrexate liều cao.



Biểu đồ 3.10. Các tác dụng không mong muốn do thuốc điều kiện hóa

Nhận xét: Biến chứng thường gặp do thuốc điều kiện hóa của nhóm bệnh nhân ghép TBG tự thân: buồn nôn/ nôn từ độ 1 đến độ 3, tiêu chảy độ 2, và viêm/loét niêm mạc miệng độ 1 đến 2. Tiêu chảy thường kéo dài 3 đến 4 ngày và gây mệt mỏi cho người bệnh. Độc tính trên gan do thuốc điều kiện hóa ít gặp, chiếm 8,6%; độc tính trên thận chiếm 5,7%.

3.5.2. Đặc điểm giai đoạn sau truyền tế bào gốc và mọc mảnh ghép

3.5.2.1. Đặc điểm của giai đoạn sau truyền khối tế bào gốc

a. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

Trong giai đoạn sau điều kiện hóa và truyền khối tế bào gốc, số lượng bạch cầu trung tính giảm ở mức thấp nhất là $0,09 \pm 0,05 \text{ G/L}$. Tình trạng giảm bạch cầu trung tính kéo dài trung bình $9,2 \pm 2,6$ ngày. Số lượng tiểu cầu giảm thấp nhất là $17,4 \pm 7,9 \text{ G/L}$. Khoảng thời gian cần thiết để tủy xương của bệnh nhân phục hồi hoạt động sản xuất tiểu cầu là $10,8 \pm 4,3$ ngày, chậm hơn gần 2 ngày

so với thời gian phục hồi bạch cầu hạt trung tính.

Bảng 3.22. Đặc điểm máu ngoại vi trong giai đoạn sau truyền khối TBG nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

	Chung	Nhóm VAD	Nhóm Vel	P (VAD so với Vel)
Số ngày giảm bạch cầu trung tính (ngày)	9,2 ± 2,6	8,68 ± 2,4	9,7 ± 2,87	0,22
SL bạch cầu trung tính giảm thấp nhất (G/L)	0,09 ± 0,05	0,08 ± 0,04	0,1 ± 0,05	0,24
SL tiểu cầu giảm thấp nhất (G/L)	17,4 ± 7,9	17,4 ± 7,0	17,3 ± 8,9	0,69
Số ngày giảm tiểu cầu (ngày)	10,8 ± 4,3	10,4 ± 3,2	11,1 ± 4,7	0,97

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian mọc mảnh ghép giữa nhóm VAD với nhóm Vel. Đồng thời, chúng tôi cũng không tìm thấy mối tương quan giữa tuổi, thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc ghép, số lượng tế bào gốc CD34+ máu ngoại vi trước gan tách và số lượng tế bào gốc CD34+ thu gom được với thời gian phục hồi của bạch cầu trung tính và tiểu cầu. Thời gian trung bình tiêm G-CSF sau truyền khối tế bào gốc là $8 \pm 2,3$ ngày và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm VAD và Vel ($p = 0,48$).

Trong quá trình theo dõi và điều trị bệnh nhân sau truyền khối tế bào gốc, 24 (57,1%) bệnh nhân cần truyền khối hồng cầu. Số lượng trung bình khối hồng cầu đã được chỉ định là $1,8 \pm 2,7$ đơn vị/một bệnh nhân cho cả đợt ghép. Về khối tiểu cầu, 95,2% số bệnh nhân cần truyền khối tiểu cầu gan tách từ 1

người cho với trung bình là $4,05 \pm 2,46$ đơn vị/một bệnh nhân cho cả đợt ghép tế bào gốc.

b. Nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin

Bảng 3.23. Đặc điểm máu ngoại vi trong giai đoạn sau truyền tế bào gốc nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin

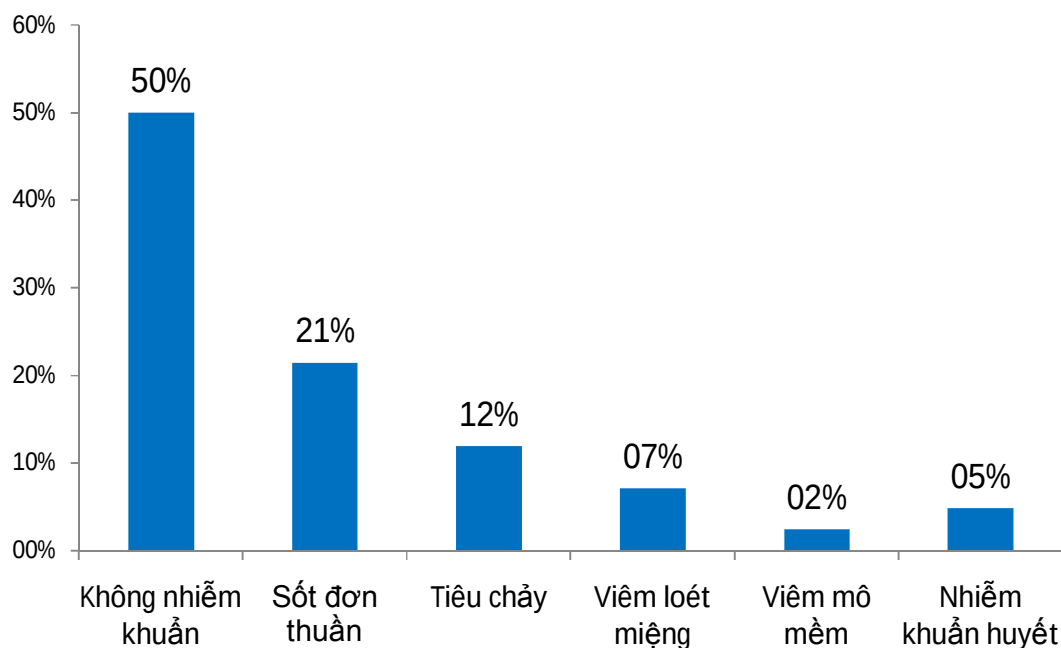
	Trung bình	Lớn nhất	Nhỏ nhất
Số ngày giảm bạch cầu (ngày)	$9,3 \pm 1,1$	16	7
SL bạch cầu giảm thấp nhất (G/L)	$0,22 \pm 0,08$	0,61	0,04
SL tiểu cầu giảm thấp nhất (G/L)	$19,8 \pm 2,9$	34	11
Số ngày giảm tiểu cầu (ngày)	$8,8 \pm 0,98$	10	3

Nhân xét: Sau khi điều kiện hóa và truyền tế bào gốc, số lượng bạch cầu trung tính giảm đến mức thấp nhất là $0,22 \pm 0,08$ G/L. Tình trạng giảm bạch cầu trung tính kéo dài trung bình $9,3 \pm 1,1$ ngày. Số lượng tiểu cầu giảm thấp nhất là $19,8 \pm 2,9$ G/L. Khoảng thời gian trung bình cần thiết để tủy xương của bệnh nhân phục hồi hoạt động sản xuất tiểu cầu là $8,8 \pm 0,98$ ngày. Sau khi truyền khối tế bào gốc, thời gian trung bình tiêm G-CSF là $7,4 \pm 0,98$ ngày (dài nhất là 10 ngày và ngắn nhất là 2 ngày).

Về sử dụng máu và chế phẩm, 7/8 (87,5%) bệnh nhân cần truyền khối hồng cầu. Số lượng trung bình khối hồng cầu đã được chỉ định là $3,6 \pm 0,98$ đơn vị/một bệnh nhân (thấp nhất: 0; cao nhất: 9) cho cả đợt ghép. Về khối tiểu cầu, 100% bệnh nhân cần truyền khối tiểu cầu gạn tách từ 1 người cho với trung bình là $3,4 \pm 0,82$ đơn vị/một bệnh nhân (thấp nhất: 1; cao nhất: 7) cho cả đợt ghép tế bào gốc.

3.5.2.2. Các biến chứng trong giai đoạn sau truyền khối tế bào gốc và mọc mảnh ghép

Đối với nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương, trong quá trình chăm sóc và theo dõi bệnh nhân sau ghép, 21(50%) bệnh nhân có biến chứng nhiễm trùng thể hiện ở các mức độ khác nhau: 10 bệnh nhân sốt đơn thuần, 5 bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy trong đó 2 bệnh nhân cấy phân dương tính với *Klebsiella* (1) và *Candida* (1), 3 bệnh nhân có loét miệng trong đó 2 bệnh nhân cấy dương tính với *Candida*, 1 bệnh nhân viêm mô mềm và 2 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết cấy máu dương tính với *Enter. Cloacea*(1) và *Acino. Baumanii*(1). Tuy nhiên, tất cả đều được điều trị kịp thời nên không có bệnh nhân tử vong trong quá trình ghép.



Biểu đồ 3.11. Đặc điểm biến chứng nhiễm trùng sau ghép của nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

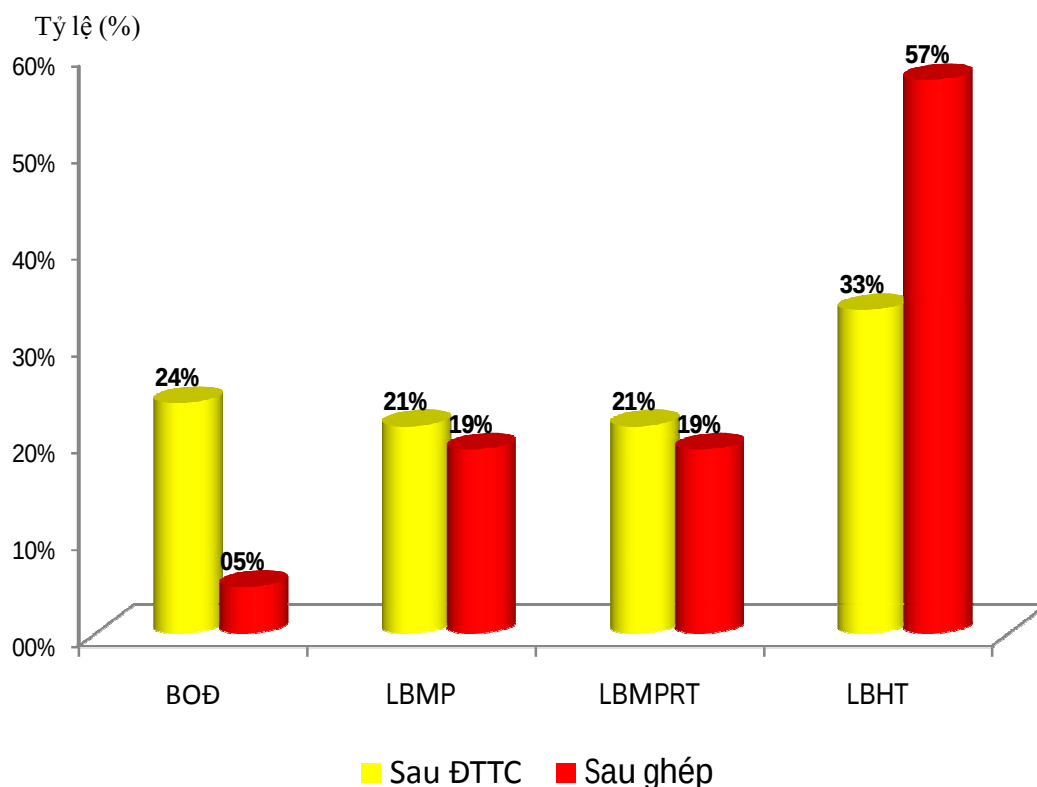
Đối với nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin, tất cả 8 (100%) bệnh nhân đều có biến chứng nhiễm trùng thể hiện ở các mức độ khác nhau:

5 bệnh nhân sốt đơn thuần, 1 tiêu chảy, 1 viêm mô mềm và 1 nhiễm khuẩn tiết niệu, cấy nước tiểu dương tính với *Candida Tropicalis*.

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

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

a. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương



Biểu đồ 3.12. Kết quả ghép TBG tự thân nhóm ĐUTX
(so sánh với trước ghép – sau điều trị tấn công)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân Đa u tủy xương đáp ứng với ghép tế bào gốc tạo máu đạt 95,2% trong đó LBMPRT trở lên đạt 76,2% (LBHT đạt 57,2%). So với kết quả của điều trị tấn công trước ghép, tỷ lệ đạt LBHT tăng thêm 23,8% và tỷ lệ “bệnh ổn định” giảm 19%.

Bảng 3.24. Kết quả sau ghép của nhóm VAD

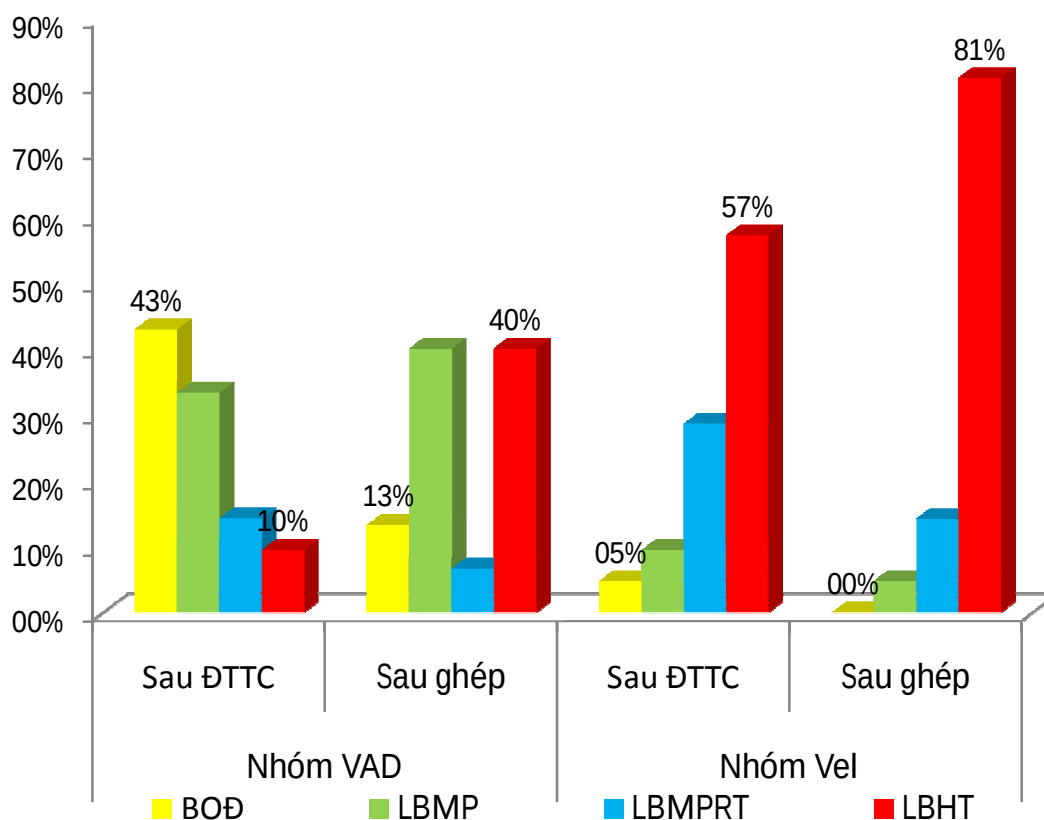
Kết quả	Kết quả sau ĐTTC		Kết quả sau ghép	
	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ %
Lui bệnh hoàn toàn (LBHT)	2	9,5%	6	40%
Lui bệnh một phần rất tốt (LBMPRT)	3	14,3%	1	6,7%
Lui bệnh một phần (LBMP)	7	33,3%	6	40%
Bệnh ổn định (BOĐ)	9	42,9%	2	13,3%
Tổng số	21	100%	15	100%

Nhận xét: Trong nhóm VAD, có 15 bệnh nhân đã được ghép tế bào gốc tự thân sau khi kết thúc VAD (6 bệnh nhân đã chuyển sang nhóm Vel). Tỷ lệ đáp ứng sau ghép của nhóm VAD là 86,7% trong đó LBMPRT trở lên đạt 46,7% (LBHT đạt 40%).

Bảng 3.25. Kết quả sau ghép của nhóm Vel

Kết quả, n (%)	Kết quả cả nhóm Vel		Kết quả nhóm ĐTTC hàng 1 bằng phác đồ có Vel	
	Sau ĐTTC	Sau ghép	Sau ĐTTC	Sau ghép
Lui bệnh hoàn toàn (LBHT)	12(44,5%)	18(66,7%)	12(57,1%)	17(81%)
Lui bệnh một phần rất tốt (LBMPRT)	7 (25,9%)	7(25,9%)	6(28,6%)	3(14,2%)
Lui bệnh một phần (LBMP)	7 (25,9%)	2(7,4%)	2(9,5%)	1(4,8%)
Bệnh ổn định (BOĐ)	1 (3,7%)	0 (0%)	1(4,8%)	0(0%)
Tổng số	27 (100%)	27(100%)	21(100%)	21(100%)

Nhận xét: Đối với nhóm Vel (kể cả 6 bệnh nhân từ nhóm VAD chuyển sang), 100% bệnh nhân đáp ứng với ghép tế bào gốc tự thân, trong đó tỷ lệ LBMPRT trở lên đạt 92,6% (tỷ lệ LBHT đạt 66,7%). Nếu tính riêng nhóm những bệnh nhân được điều trị tấn công ngay từ đầu (hàng 1) bằng phác đồ có bortezomib, tỷ lệ đạt LBMPRT trở lên đạt 95,2% trong đó LBHT đạt 81%.



Biểu đồ 3.13. So sánh kết quả điều trị trước ghép và sau ghép của cả 2 nhóm

Nhận xét: Sau ghép TBG tự thân, tỷ lệ đáp ứng chung của nhóm VAD và nhóm Vel lần lượt là 86,7% và 100% và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,085$). Tuy nhiên, khi so sánh tỷ lệ LBHT + LBMPRT sau ghép của nhóm VAD (46,7%) với nhóm Vel (95,2%), sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.

b. Nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin

Tất cả 8 bệnh nhân ULPKH đều được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân thành công và không có bệnh nhân tử vong liên quan đến quy trình ghép.

Bảng 3.26. Kết quả ghép tế bào gốc tự thân

Kết quả	Kết quả điều trị trước ghép		Kết quả ghép	
	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số lượng bệnh nhân	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%

Nhận xét:

Sau ghép tế bào gốc tạo máu, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng đạt 87,5%, tăng thêm 12,5% so với kết quả đa hóa trị liệu trước ghép (75%). Tỷ lệ bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn đã tăng từ 3/8(37,5%) bệnh nhân vào thời điểm trước ghép lên 5/8(62,5%) bệnh nhân vào thời điểm sau ghép. Trong số 2 bệnh nhân không lui bệnh trước ghép, 1 bệnh nhân đã đạt được lui bệnh một phần sau ghép; 1 bệnh nhân còn lại hoàn toàn không đáp ứng và tử vong sớm sau ghép (3 tuần) do bệnh tiếp tục tiến triển.

3.6.2. Các kết quả về tỷ lệ tái phát, tử vong, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS)

3.6.2.1. Tỷ lệ tái phát và tử vong

a. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

Thời gian theo dõi trung bình của nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương là 26,5 tháng (ngắn nhất là 8 tháng và dài nhất là 87 tháng). Nhóm bệnh nhân điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ có bortezomib có thời gian theo dõi trung bình là 20 tháng (ngắn nhất là 10 tháng và dài nhất là 86 tháng). Nhóm điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD có thời gian theo dõi trung bình là 39 tháng (ngắn nhất là 8 tháng và dài nhất là 87 tháng).

Bảng 3.27. Tỷ lệ tái phát/bệnh tiến triển và tử vong của các bệnh nhân đa u tủy xương được ghép tế bào gốc tự thân

	Chung (N = 42)	Nhóm VAD (n = 15)	Nhóm Vel (n = 27)	P (VAD so với Vel)
Tái phát/bệnh tiến triển (n,%)	14 (38,9%)	12 (80%)	2 (9,5%)	P<0,001
Tử vong (n,%)	10 (27,8%)	9 (60%)	1 (4,8%)	P<0,001

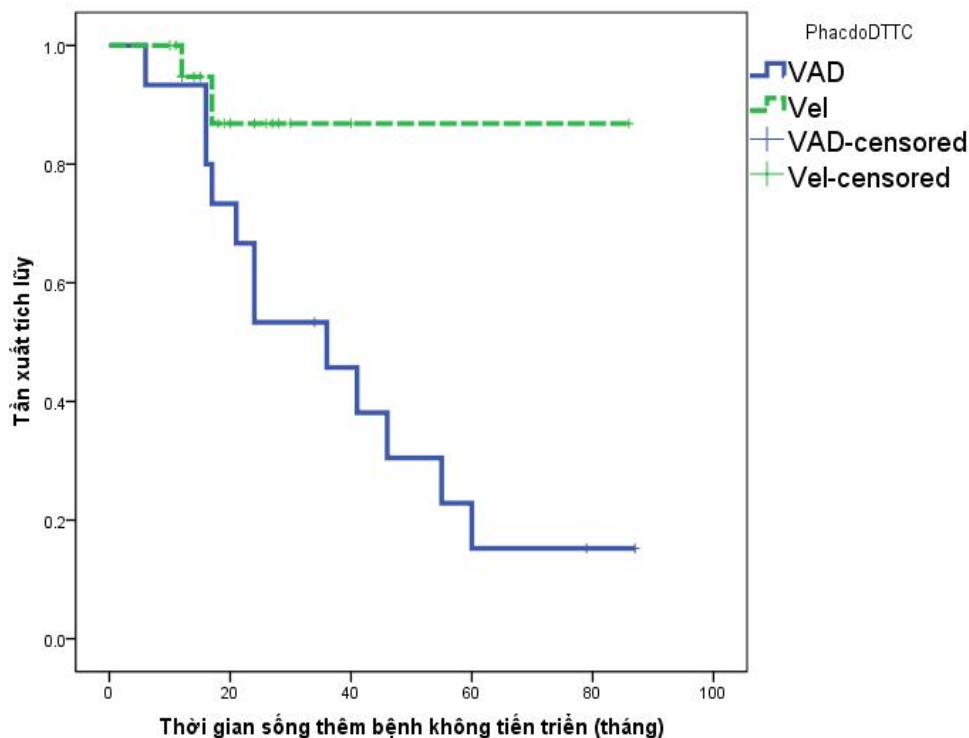
Nhận xét: Tỷ lệ tái phát và tử vong của nhóm Vel thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm VAD. Tất cả 10 bệnh nhân tử vong đều do bệnh tái phát và chiếm tới 71,4% số bệnh nhân tái phát.

b. Nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin

Thời gian theo dõi trung bình của cả nhóm bệnh nhân u lympho không Hodgkin là 32,3 tháng (ngắn nhất là 11 tháng và dài nhất là 71 tháng). Tính đến thời điểm tháng 11/2013, 6 bệnh nhân vẫn còn sống khỏe mạnh (dài nhất là 71 tháng sau ghép) và 2 bệnh nhân đã tử vong trong vòng 2 tháng sau ghép do bệnh tiếp tục tiến triển.

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

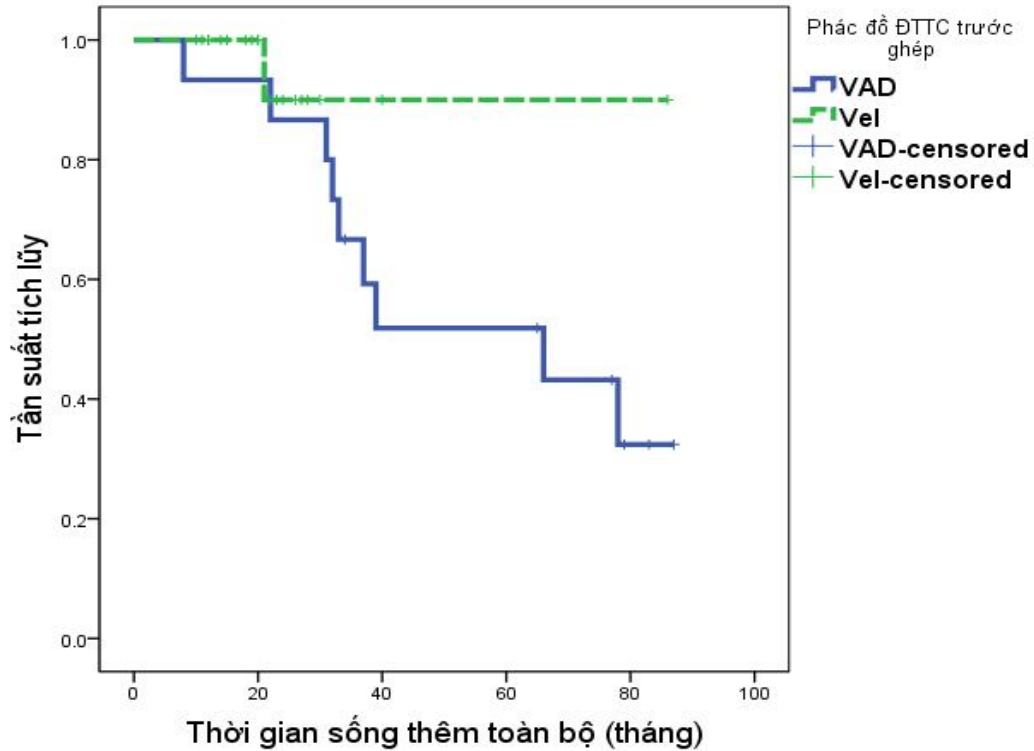
Về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS và thời gian sống thêm toàn bộ OS, chúng tôi chỉ thực hiện phân tích nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương. Chúng tôi không tiến hành phân tích các chỉ số này của nhóm U lympho không Hodgkin do số lượng bệnh nhân của nhóm này quá ít không đảm bảo tính chính xác. Dưới đây là kết quả thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS và thời gian sống thêm toàn bộ OS của nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương ghép tế bào gốc tự thân.



Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trung bình dự tính của nhóm VAD là $36 \pm 9,1$ tháng (CI 95%, 18,0 đến 53,9), của nhóm Vel thì vẫn chưa dự tính được. Sự khác biệt về PFS của 2 nhóm là có ý nghĩa

thống kê với $p=0,03$. Tỷ lệ bệnh nhân có PFS ở các thời điểm 3 năm và 5 năm của nhóm VAD lần lượt là 45,7% và 15,2%, của nhóm Vel cao hơn và đều đạt mức 86,8%. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p=0,055$.



Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình dự tính của nhóm VAD là $66 \pm 24,5$ tháng (CI 95%, 18,0 đến 53,9), còn của nhóm Vel thì vẫn chưa dự tính được. Sự khác biệt về OS của 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Tỷ lệ bệnh nhân có OS ở các thời điểm 3 năm và 5 năm của nhóm VAD lần lượt là 66,7% và 51,9%; của nhóm Vel cao hơn và đều đạt mức 90%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,23$.

3.7. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐA U TỦY XƯƠNG

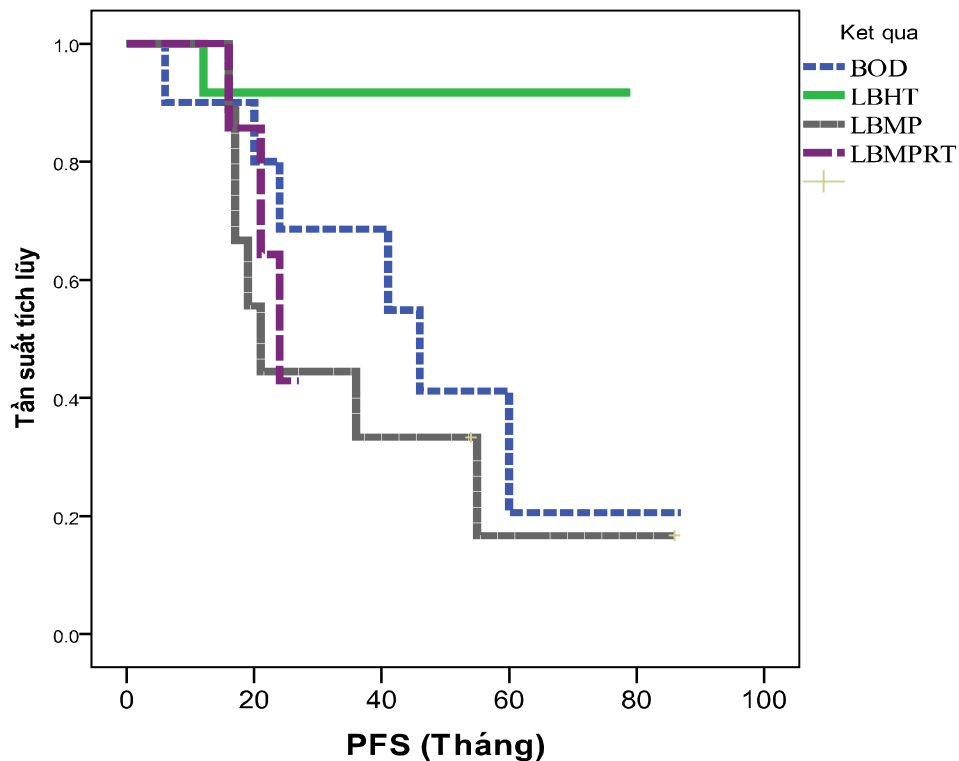
Kết quả phân tích tìm hiểu mối tương quan hay ảnh hưởng của một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng với hiệu quả ghép tế bào gốc tự thân cho thấy các yếu tố như tuổi, giai đoạn bệnh, thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc ghép, các chỉ số xét nghiệm... đều không có mối tương quan với hiệu quả của phương pháp ghép.

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

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa kết quả điều trị tấn công trước ghép với tỷ lệ tái phát/bệnh tiến triển và với tỷ lệ tử vong

	LBHT	LBMPRT	LBMP	BOĐ
Tái phát/bệnh tiến triển (n,%)	1/14 (7,1%)	3/9 (33,3%)	7/9 (77,8%)	6/10 (60%)
Tử vong (n,%)	0/14 (0%)	2/9 (22,2%)	5/9 (55,6%)	5/10 (50%)

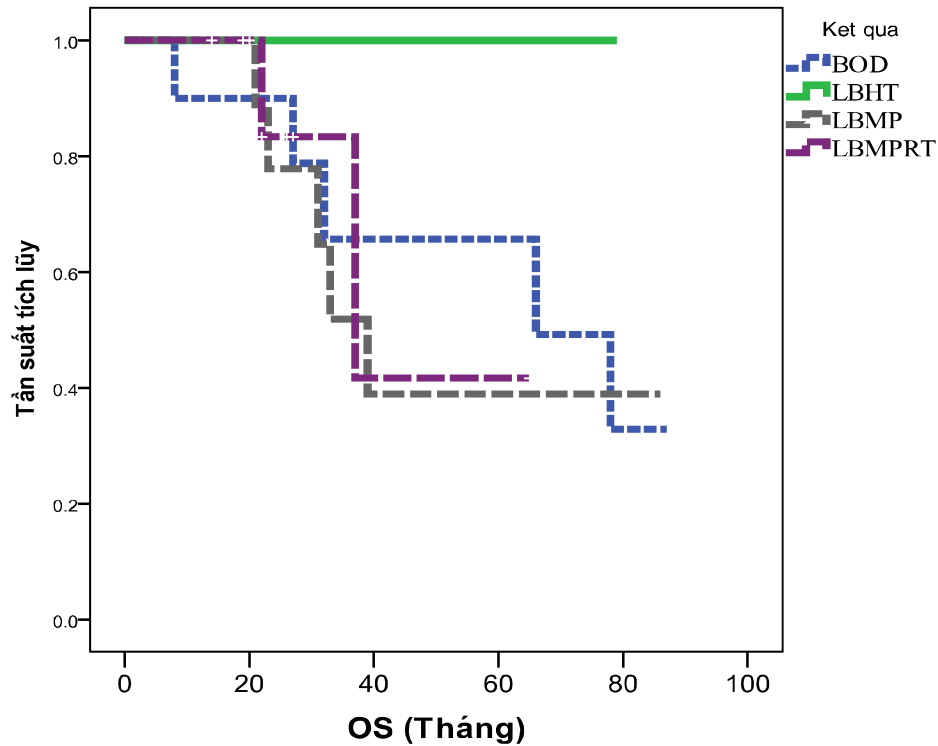
Nhận xét: Kết quả điều trị tấn công trước ghép có mối liên quan với khả năng tái phát và tử vong của bệnh nhân đa u tủy xương được ghép tế bào gốc. Trong 23 bệnh nhân đạt LBMPRT trở lên chỉ có 4 (17,4%) bệnh nhân tái phát/bệnh tiến triển và 2(8,7%) tử vong. Trong khi đó, nhóm đạt LBMP trở xuống có 13/19 (68,4%) bệnh nhân tái phát/bệnh tiến triển và 10/19 (52,6%) 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 $p < 0,001$ (tái phát/bệnh tiến triển) và $p = 0,001$ (tử vong).



Biểu đồ 3.16. So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) nhóm bệnh nhân đạt LBHT với các nhóm không đạt LBHT thời điểm trước ghép

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân đạt LBHT trước ghép có thời gian PFS dài hơn (chưa dự tính được) nhóm không đạt LBHT (36 tháng) có ý nghĩa thống kê với $p = 0,045$. Đối với nhóm đạt LBHT thời điểm trước ghép, tỷ lệ dự tính PFS 5 năm là 92,3% và tỷ lệ này ở nhóm không đạt LBHT chỉ là 16,7%.

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



Biểu đồ 3.17. So sánh thời gian sống thêm toàn bộ (OS) nhóm bệnh nhân đạt LBHT với các nhóm không đạt LBHT thời điểm trước ghép

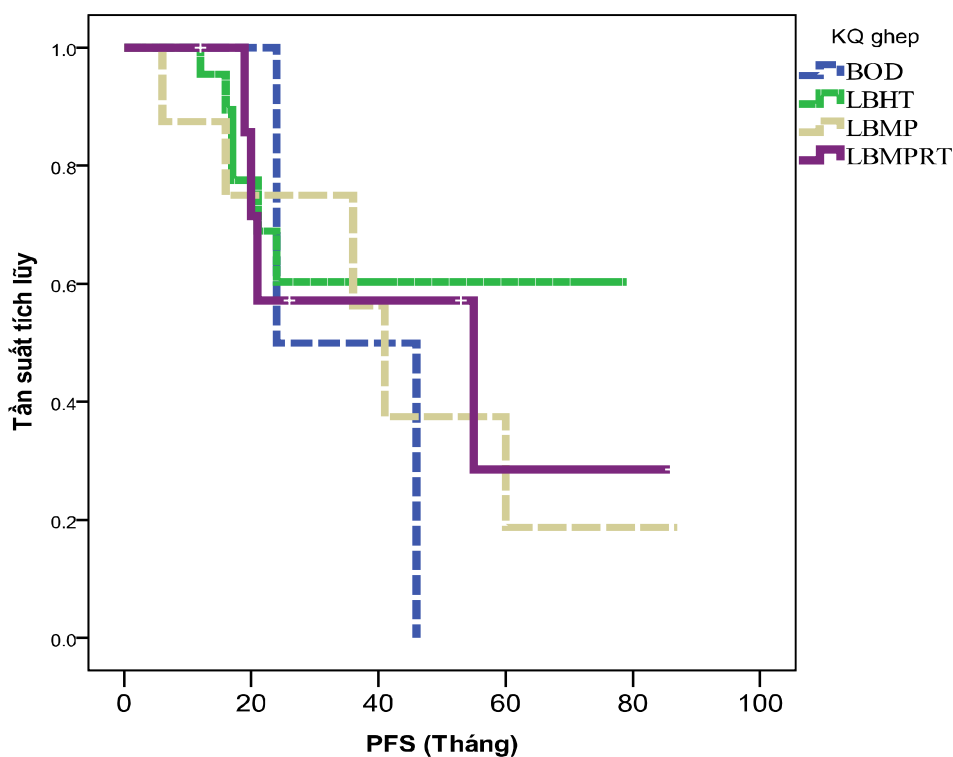
Nhận xét: Về chỉ số OS, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,048$ giữa nhóm bệnh nhân đạt LBHT thời điểm trước ghép với các nhóm không đạt LBHT. Tỷ lệ dự tính OS 5 năm của nhóm đạt LBHT là 100% trong khi tỷ lệ này của nhóm không đạt LBHT chỉ bằng gần nửa của nhóm đạt LBHT (48,1%).

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

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa kết quả ghép TBG tự thân với tỷ lệ tái phát/bệnh tiến triển và với tỷ lệ tử vong

	LBHT	LBMPRT	LBMP	BOĐ
Tái phát/bệnh tiến triển (n,%)	6/24(25%)	4/8 (50%)	5/8 (62,5%)	2/2 (100%)
Tử vong (n,%)	4/24 (16,7%)	2/8 (25%)	5/8 (62,5%)	1/2 (50%)

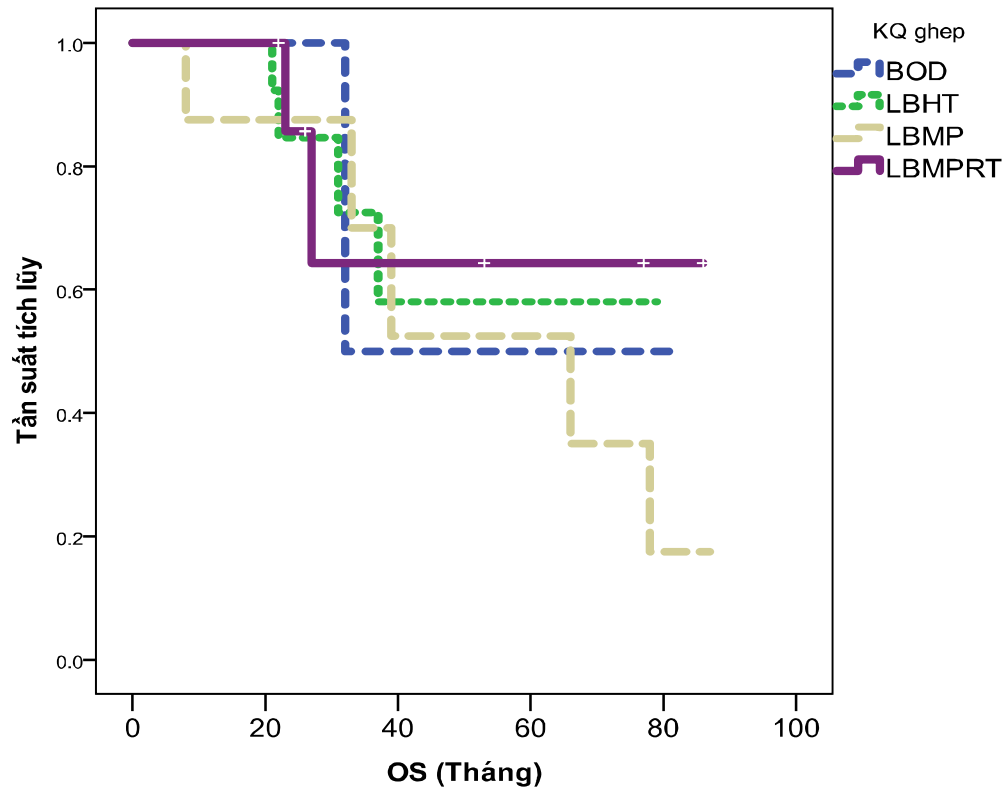
Nhận xét: Kết quả đáp ứng với ghép tế bào gốc tự thân có mối liên quan với khả năng tái phát và tử vong của bệnh nhân đa u tủy xương được ghép tế bào gốc. Trong số 32 bệnh nhân đạt lui bệnh một phần rất tốt sau trở lên sau ghép chỉ có 10(31,2%) bệnh nhân tái phát/bệnh tiến triển và 6(18,7%) tử vong. Trong khi đó, nhóm đạt lui bệnh một phần trở xuống sau ghép có 7/10(70%) bệnh nhân 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 $p=0,029$ (tái phát/bệnh tiến triển) và $p=0,012$ (tử vong).



Biểu đồ 3.18. So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) nhóm bệnh nhân đạt LBHT với các nhóm không đạt LBHT sau ghép

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,878$) khi so sánh PFS của các nhóm bệnh nhân đạt LBHT, LBMPRT, LBMP và BOD sau ghép, mặc dù thời gian PFS trung bình và tỷ lệ PFS 5 năm của nhóm LBHT lần lượt là: chưa dự tính được và 60,3%; LBMPRT: 55 tháng và 28,6%;

LBMP : 41 tháng và 18,8%; BOD : 24 tháng và 0%.



Biểu đồ 3.19. So sánh thời gian sống thêm toàn bộ (OS) nhóm bệnh nhân đạt LBHT với các nhóm không đạt LBHT thời điểm sau ghép

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,839$) về thời gian OS và tỷ lệ OS 5 năm giữa các nhóm kết quả đáp ứng ghép mặc dù các chỉ số này giảm dần tương ứng với kết quả ghép: LBHT: chưa dự tính được và 64,3%; LBMPRT: chưa dự tính được và 58%; LBMP: 66 tháng và 52,5% và BOD: 32 tháng và 50%.

Chương 4

BÀN LUẬN

Năm 2006, được sự đồng ý của Bộ Y tế, viện HHTMTU' đã bắt đầu triển khai ghép tế bào gốc tự thân. Tháng 07/2010, sau khi chuyển đến cơ sở mới, số lượng bệnh nhân ghép đã tăng lên nhanh chóng với trung bình 15 trường hợp ghép tự thân mỗi năm trong các năm 2011, 2012 và 2013. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 42 bệnh nhân ĐUTX đã được điều trị bằng ghép tế bào gốc tự thân. Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân ULPKH điều trị ghép tế bào gốc tự thân trong nghiên cứu chỉ dừng lại ở con số khiêm tốn là 8 bệnh nhân.

4.1. HIỆU QUẢ CỦA PHƯƠNG PHÁP GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐA U TỬY XƯƠNG VÀ U LYMPHO KHÔNG HODGKIN

4.1.1. Bàn luận về các đặc điểm lâm sàng

4.1.1.1. Tuổi

a. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

Nhóm ĐUTX ghép tế bào gốc tự thân có độ tuổi trung bình là 49,7 (nhỏ tuổi nhất: 28 và lớn tuổi nhất: 62). Nhóm VAD và nhóm Vel đều có độ tuổi trung bình tương tự nhau (49,6 so với 49,6). Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác về bệnh ĐUTX của các tác giả Việt Nam. Điều này cũng dễ hiểu vì chúng tôi chỉ lựa chọn nhóm bệnh nhân tuổi < 65 để thực hiện ghép tế bào gốc tạo máu tự thân. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân ĐUTX ghép tế bào gốc tự thân trong các nghiên cứu của nước ngoài cũng tương tự với nghiên cứu của chúng tôi: 49 trong một nghiên cứu của Italia [101], 57 trong nghiên cứu của Pháp [84], 55 trong nghiên cứu của Anh [102] và 50 trong nghiên cứu của Mỹ [103]. Tuy nhiên, về độ tuổi mắc bệnh, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số bệnh nhân có độ tuổi lúc chẩn đoán trên 50 tuổi chiếm 57,2%

và lứa tuổi trẻ dưới 40 tuổi chiếm tỷ lệ thấp là 9,5%. Theo thống kê của Mỹ, tuổi trung bình mắc bệnh ĐUTX là 70, và 35% là <65 tuổi, 28% từ 65 đến 74 tuổi và 37% là >75 tuổi [104]. Quá trình lão hóa thường đi kèm với sự thay đổi về chức năng của các cơ quan trong cơ thể dẫn đến giảm khả năng chịu đựng hóa trị liệu liều cao. Chính vì lý do đó, trong nhiều năm, tuổi 65 được sử dụng như giới hạn đối với chỉ định hóa trị liệu liều cao kết hợp ghép tế bào gốc tự thân trong đa số các nghiên cứu về ghép tự thân điều trị bệnh ĐUTX. Hiện nay, một số nghiên cứu trên thế giới đã nâng giới hạn tuổi chỉ định ghép lên tới 70 tuổi.

b. Nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin

Bảng 3.7 phân Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân ULPKH có độ tuổi trung bình là 41,4 (nhỏ tuổi nhất là 21 và cao tuổi nhất là 62), thấp hơn so với độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân ĐUTX (49,7). Tuổi trung bình của nhóm ULPKH trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của Josting A và cs (Đức) là 43 (24–65), nghiên cứu của Stein RS và cs(Hoa Kỳ) là 44 (14 – 65), nghiên cứu của Byoung Yong Shim và cs(Hàn Quốc) là 41 (14 – 61) và của Prince HM và cs(Canada) là 45 (19-61) [50,105,106,107]. Cũng như nghiên cứu của chúng tôi, đa số các nghiên cứu về ghép TBG tự thân điều trị ULPKH đều lựa chọn nhóm bệnh nhân < 60 tuổi để đảm bảo an toàn cho người bệnh do phác đồ điều kiện hóa ghép ULPKH mạnh hơn rất nhiều so với phác đồ điều kiện hóa ghép ĐUTX. Tuy nhiên cũng có một vài nghiên cứu đã lựa chọn bệnh nhân tuổi >60 tuổi như nghiên cứu của Buadi và cs(Hoa Kỳ) với tuổi trung bình là 66 (60–76.5) và nghiên cứu của Jantunen E và cs(Tổ chức ghép máu và tủy châu Âu) với tuổi trung bình là 63 (60-74)[108,109]. Cả 2 nghiên cứu này đều đã đi đến kết luận là ghép TBG tự thân có thể thực hiện được một cách an toàn trên những bệnh nhân ULPKH >60 tuổi. Như vậy, cũng tương tự như bệnh ĐUTX, hiện nay, việc giới hạn tuổi của nhóm bệnh nhân ULPKH có chỉ định ghép TBG tự thân không cố định ở mức dưới 60 tuổi hay dưới 65 mà còn có thể nâng lên

tới 70 tuổi hoặc hơn. Tất nhiên, đối với những bệnh nhân này, theo các nghiên cứu trên, cần có sự lựa chọn cẩn thận, đặc biệt hết sức chú trọng tiêu chuẩn thể trạng chung của người bệnh.

4.1.1.2. Thể bệnh và giai đoạn bệnh

a. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

Tương tự như những nghiên cứu trong nước khác, Bảng 3.2 cho thấy thể bệnh ĐUTX hay gặp nhất là tăng đơn dòng IgG (73,8%) sau đó là tăng đơn dòng IgA (14,2%) và cuối cùng là chuỗi nhẹ (11,9%). Nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai và cs có kết quả về tỷ lệ ĐUTX IgG là 76,4% và IgA là 1,2% [110]. Các nghiên cứu của nước ngoài cũng gặp tỷ lệ cao nhất là IgG (từ 54% đến 63%), tiếp đến là IgA (từ 17% đến 28%)[84,101,102,103]. Một nghiên cứu hồi cứu đa quốc gia trên 10750 bệnh nhân ĐUTX cho thấy hay gặp nhất cũng là tăng đơn dòng IgG (60%), sau đó đến IgA (24%), tăng chuỗi nhẹ (11%) và hiếm gặp tăng IgD (3%) [111]. Nghiên cứu của chúng tôi không gặp bệnh nhân ĐUTX thể tăng IgD đơn dòng có thể do số lượng bệnh nhân nghiên cứu quá ít trong khi tỷ lệ tăng IgD lại hiếm gặp.

Theo kết quả ở Bảng 3.3 thì có tới 2/3 bệnh nhân ĐUTX trong nghiên cứu của chúng tôi được chẩn đoán khi bệnh ở giai đoạn II (69%) có nghĩa là không sớm và cũng không muộn. Số lượng bệnh nhân được phát hiện bệnh sớm (giai đoạn I) chiếm 19%. Tuy nhiên, chỉ có 11,9% bệnh nhân ĐUTX nhập viện ở giai đoạn muộn (giai đoạn III).

Bảng 4.1: So sánh phân loại giai đoạn ISS với một số tác giả

Giai đoạn ISS	N.L.Phương (2010)[112]	N.T.Mai (2011)[110]	B.Q.Khánh (2013)
I	10,8%	40,8%	19%
II	49,4%	37%	69%
III	39,7%	22,2%	11,9%

Khi so sánh với các tác giả khác nghiên cứu về bệnh nhân ĐUTX được chẩn đoán và điều trị tại Viện HHTMTW vào các năm 2010 và 2011, chúng tôi thấy có một vài sự khác biệt về phân bố giai đoạn bệnh vào thời điểm chẩn đoán. Nhóm bệnh nhân được chẩn đoán muộn (giai đoạn III) có xu hướng giảm dần theo thời gian: năm 2010 chiếm 39,7%, năm 2011 giảm xuống còn 22,2% và đến 2013 chỉ còn 11,9%. Điều này cho thấy bệnh nhân ĐUTX đã được phát hiện và chẩn đoán sớm hơn, đồng nghĩa với việc chúng ta đã đạt được tiến bộ lớn trong phát hiện và chẩn đoán bệnh ĐUTX nói riêng và các bệnh máu ác tính nói chung.

b. Nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin

Bảng 3.7 cho thấy, 8 bệnh nhân ULPKH trong nghiên cứu được chia đều thành 2 nhóm: 4 bệnh nhân ULPKH tế bào B trong đó 3 là thể tế bào B lớn lan tỏa và 4 bệnh nhân ULPKH tế bào T. Giai đoạn lâm sàng được phân chia tương đối đồng đều: có bệnh nhân giai đoạn I nhưng cũng có bệnh nhân giai đoạn IV. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả 8 bệnh nhân ULPKH được chỉ định ghép đều là những bệnh nhân tái phát hoặc kháng thuốc. Theo Bảng 3.30, tất cả 8 bệnh nhân đều được điều trị bằng nhiều phác đồ khác nhau trước ghép nhưng đều được bắt đầu điều trị hàng 1 bằng phác đồ CHOP hoặc R-CHOP. Trong số này, có 3 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn và tái phát sau đó (2 bệnh nhân tái phát sau 1 năm, 1 bệnh nhân tái phát sau 2 năm), 4 bệnh nhân kháng trị (1 bệnh nhân bệnh tiến triển xâm nhiễm thần kinh trung ương) và 1 bệnh nhân chỉ đạt lui bệnh một phần. Đây cũng là đặc điểm chung cho tất cả các nghiên cứu về ghép TBG tự thân điều trị ULPKH [50][105][106][107][108][109].

4.1.2. Bàn luận về một số đặc điểm cận lâm sàng

a. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

Đa số bệnh nhân ĐUTX (85,7%) nhập viện với hội chứng thiếu máu. Tuy nhiên, khi đối chiếu với tiêu chuẩn chẩn đoán thiếu máu (A trong CRAB) của

IMWG [98] thì chỉ còn có 77,8% tổng số bệnh nhân là có hội chứng thiếu máu thực sự. Tỷ lệ bệnh nhân ĐUTX có hội chứng thiếu máu trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu năm 2011 của Nguyễn Thị Mai (100%) và năm 2010 của Nguyễn Thị Lan Phương (96,4%) [110][112]. Tuy nhiên, khi so sánh với các tác giả nước ngoài, lượng hemoglobin trung bình (95,6g/L) lúc chẩn đoán của bệnh nhân ĐUTX trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn thấp hơn: 112g/L trong nghiên cứu của Pháp [84], 111g/L trong nghiên cứu IFM 95-02 [85], 105g/L trong nghiên cứu IFM 2005-02 [87].

Chỉ số β_2 microglobulin trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 4,87 mg/L thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai (6,9 mg/L) [110] nhưng tương tự như các tác giả nước ngoài khác [84,111,113]. Chỉ số canxi ion hóa trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu trong giới hạn bình thường. Nếu xét theo tiêu chuẩn tăng canxi (C trong CRAB) của IMWG [98] thì không có bệnh nhân nào trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tăng canxi máu ($>2,88\text{mmol/L}$).

Chỉ số creatinin trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là $129,9\mu\text{mol/L}$ cao hơn so với các nghiên cứu của nước ngoài: $113\mu\text{mol/L}$ trong nghiên cứu của Pháp [84], $88\mu\text{mol/L}$ trong nghiên cứu 95-02 [85] và $98\mu\text{mol/L}$ trong nghiên cứu của các tác giả Hàn Quốc [114]. Nếu xét theo tiêu chuẩn chẩn đoán suy thận (R trong CRAB) của IMWG thì chỉ 5 bệnh nhân có creatinine máu cao $>177\mu\text{mol/L}$, đạt tiêu chuẩn chẩn đoán suy thận. Những bệnh nhân ĐUTX có chỉ số creatinin cao hơn bình thường nhưng creatinine máu $<177\mu\text{mol/L}$ được xếp vào nhóm ĐUTX có tổn thương chức năng thận. Chỉ số β_2 microglobulin có mối liên quan chặt chẽ với chức năng thận của bệnh nhân ĐUTX. Nhóm bệnh nhân suy thận có chỉ số β_2 microglobulin trung bình tăng cao ($19,31\text{ mg/L}$), trong khi đó nhóm không suy thận có chỉ số này trong giới hạn bình thường ($2,6\text{ mg/L}$) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Bên cạnh đó, nhóm bệnh nhân suy thận biểu hiện tình

trạng thiếu máu nặng hơn với lượng hemoglobin trung bình là 76g/L trong khi nhóm không suy thận có lượng hemoglobin trung bình là 98,3g/L và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,033$. Năm 2008, trong bài chuyên đề đăng trên tạp chí Leukemia, Dimopoulos MA và cs cho rằng 2 nguyên nhân chủ yếu gây suy thận ở bệnh nhân ĐUTX là tăng chuỗi nhẹ và tăng canxi máu trong đó hay gặp nhất là tăng chuỗi nhẹ [115]. Chúng tôi đã tiến hành tìm hiểu trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi thì thấy rằng nhóm ĐUTX suy thận có lượng lamda đơn dòng trung bình là 2727,2mg/L trong khi đó nhóm không có suy thận có chỉ số này là 638,8mg/L, thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$. Bên cạnh đó, khi phân tích chỉ số kappa đơn dòng cũng như chỉ số canxi máu thì lại không có sự khác biệt giữa 2 nhóm suy thận và không suy thận. Như vậy, chúng tôi có thể suy đoán (do số lượng bệnh nhân còn ít và không thực hiện sinh thiết thận ở các bệnh nhân có suy thận) nguyên nhân chính gây suy thận của nhóm bệnh nhân ĐUTX trong nghiên cứu của chúng tôi có thể liên quan chủ yếu tới tình trạng tăng chuỗi nhẹ lambda đơn dòng.

b. Nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin

Các xét nghiệm sinh hóa cũng như huyết học của nhóm bệnh nhân ULPKH trong nghiên cứu của chúng tôi đều nằm trong giới hạn bình thường.

4.1.3. Bàn luận hiệu quả của các phác đồ điều trị tấn công trước ghép

4.1.3.1. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

Theo các nghiên cứu trong nước cũng như ngoài nước, bệnh nhân ĐUTX có chỉ định ghép tế bào gốc tự thân đều cần được điều trị tấn công trước ghép nhằm mục đích đẩy lui ở mức cao nhất có thể bệnh ĐUTX, tạo điều kiện nâng cao hiệu quả của ghép.

a. Phác đồ VAD

Học tập kinh nghiệm của các nghiên cứu trên thế giới, và do điều kiện của

Việt Nam trong giai đoạn trước 2010 chưa có các thuốc điều trị nhắm đích, nghiên cứu của chúng tôi đã sử dụng phác đồ VAD điều trị tấn công trước ghép cho các bệnh nhân ĐUTX được chẩn đoán trong giai đoạn này. Kết quả Bảng 3.8 cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung là 57,1% và tỷ lệ đáp ứng từ lui bệnh một phần rất tốt trở lên (LBMPRT) trở lên đạt 23,8%. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn (LBHT) rất thấp là 9,5%, 33,3% chỉ đạt lui bệnh một phần và có tới 42,9% bệnh nhân bệnh không biến chuyển (BOĐ).

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

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh 2013 N=21	Segeren 1999[116] N=134	Dimopoulos 2003[117] N = 127	RA Chen 2011[118] N=22	Sonneveld 2012[119] 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%

Tỷ lệ đáp ứng chung đối với phác đồ VAD trong nghiên cứu của chúng tôi (57,1%) không có sự khác biệt so với các nghiên cứu của Segeren (67%), Dimopoulos (61,4%) và Sonneveld (53,6%), nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Chen (72,7%). Tỷ lệ đạt LBHT trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác đều rất thấp (khoảng 10%). Tỷ lệ bệnh không biến chuyển và LBMP chiếm tới 2/3 tổng số bệnh nhân. Qua nghiên cứu của chúng tôi và tham khảo y văn, chúng tôi thấy phác đồ VAD có tỷ lệ đáp ứng chung tương đối cao, dao động trong khoảng 50% đến 80%, nhưng tỷ lệ LBHT thấp, dao động trong khoảng 10% đến 25% tùy theo đặc điểm của nhóm bệnh nhân ĐUTX nghiên cứu. Trong điều trị bằng phác đồ VAD, đa số các nghiên cứu

đều áp dụng phương pháp truyền hóa chất đường tĩnh mạch liên tục trong 24 giờ. Phương pháp đưa hóa chất vào cơ thể liên tục trong 24h đã được áp dụng rộng rãi nhưng gây một số phiền toái cho bệnh nhân như phải đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, phải nằm viện liên tục và kéo dài.... Thêm vào đó, nồng độ thuốc trong máu của người bệnh thường thấp, không đạt đỉnh cần thiết. Vì những lý do đó nên nghiên cứu của chúng tôi đã lựa chọn phương pháp truyền hóa chất trong thời gian ngắn chứ không truyền liên tục 24 giờ. Các nghiên cứu của Segeren [116], của Dimopoulous [117] là những nghiên cứu đã sử dụng phương pháp truyền hóa chất phác đồ VAD trong thời gian ngắn, trong khi đó, các nghiên cứu của Chen [118], Sonneveld [119] là những nghiên cứu đã sử dụng phương pháp truyền liên tục 24h. Kết quả ở bảng 4.2. cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng chung cũng như tỷ lệ LBHT giữa các nghiên cứu (trong đó có nghiên cứu của chúng tôi) dù sử dụng phương pháp truyền hóa chất thời gian ngắn hay phương pháp truyền liên tục 24 giờ.

Phác đồ VAD cũng rất phù hợp và có hiệu quả đối với các bệnh nhân ĐUTX có suy thận. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm VAD có 5 bệnh nhân tổn thương chức năng thận ở các mức độ khác nhau với creatinin trung bình lúc nhập viện là $238,2 \pm 196,2 \mu\text{mol/L}$. Sau điều trị tấn công, 4/5 (80%) bệnh nhân có chức năng thận trở lại hoàn toàn bình thường (creatinin trung bình: $104 \pm 23,7 \mu\text{mol/L}$). Bệnh nhân không hồi phục chức năng thận hoàn toàn bình thường là bệnh nhân có chỉ số creatinin là $588 \mu\text{mol/L}$, cao nhất trong nhóm 5 bệnh nhân. Theo Dimopoulos MA và cs [115], các phác đồ đa hóa trị liệu như VAD hoặc tương tự có thể giúp cho khoảng 70% bệnh nhân ĐUTX suy thận phục hồi chức năng thận. Trong một nghiên cứu khác của nhóm tác giả Bắc Âu [120], tỷ lệ hồi phục chức năng thận của những bệnh nhân có chỉ số creatinine $<130 \mu\text{mol/L}$ là 58%, trong khi tỷ lệ này chỉ đạt mức 40% ở nhóm bệnh nhân có chỉ số creatinine $>200 \mu\text{mol/L}$.

Chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa kết quả điều trị tấn công

trước ghép bằng phác đồ VAD với một số các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng như tuổi ($p=0,210$), giai đoạn bệnh ISS ($p=0,257$), thể bệnh ($p=0,422$), mức độ suy thận ($p=0,413$), nồng độ beta 2 microglobulin ($p=0,127$). Số lượng bệnh nhân nói chung và số lượng bệnh nhân có bất thường di truyền nói riêng quá ít nên chúng tôi không thể tìm hiểu được mối liên quan giữa các bất thường di truyền có ý nghĩa tiên lượng với kết quả điều trị.

b. Phác đồ có bortezomib (Velcade)

Trong thời gian vừa qua đã có rất nhiều nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu quả của các phác đồ có bortezomib được tiến hành cho kết quả rất đáng khích lệ với tỷ lệ đáp ứng chung từ 66% - 90% trong đó tỷ lệ LBHT đạt 15% - 21% và tỷ lệ LBMPRT đạt tới 70%. Nghiên cứu của chúng tôi có 21 bệnh nhân ĐUTX đã được điều trị ngay từ đầu và 6 bệnh nhân được điều trị hàng 2 bằng phác đồ có bortezomib. Kết quả nghiên cứu cho thấy các phác đồ có bortezomib dù được chỉ định điều trị hàng 1 hay hàng 2 đều có tỷ lệ đáp ứng rất cao: 96,3% chung cả nhóm và 95,2% đối với các bệnh nhân điều trị hàng 1. Tỷ lệ bệnh nhân đạt LBMPRT trở lên là 70,4%(85,7% đối với nhóm điều trị hàng 1), trong đó tỷ lệ LBHT là 44,5%(57,1% ở nhóm điều trị hàng 1).

Bảng 4.3. So sánh kết quả điều trị bằng phác đồ có bortezomib

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh 2013 N = 21	HS Eom 2009[114] N = 30	Harousseau 2010[79] N = 223	RA Chen 2011[118] N=24	NT Mai 2012[110] 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%

*Nghiên cứu của Harousseau (2010) có 8,9% bệnh nhân có bệnh tiến triển nặng thêm và 1(2%)bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị.

Qua bảng 4.3, chúng tôi thấy kết quả điều trị của chúng tôi không có sự khác biệt so với kết quả của các nghiên cứu khác về tỷ lệ đáp ứng chung và tỷ lệ từ LBMPRT trở lên: 96,3% và 70,4% so với 90% và 66,7% (Eom & cs), 78,5% và 59,3% (Harousseau & cs), 79,2% và 62,5% (Chen & cs). Tuy nhiên, khi xem xét tỷ lệ LBHT, kết quả của chúng tôi tương tự như kết quả của các tác giả Hàn Quốc và kết quả của Nguyễn Thị Mai nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Harousseau và Chen. Sự khác biệt này chủ yếu, theo suy nghĩ của chúng tôi, là do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã được điều trị bằng các phác đồ có bortezomib khác nhau trong khi nghiên cứu của Pháp và Trung Quốc chỉ sử dụng duy nhất phác đồ VD.

Vấn đề quan trọng nhất về phác đồ điều trị tấn công trước ghép mà chúng tôi muốn bàn luận ở đây, đó là so sánh hiệu quả của phác đồ có bortezomib với phác đồ kinh điển VAD. Theo bảng 3.10 và biểu đồ 3.6, phác đồ có bortezomib đạt hiệu quả cao hơn hẳn phác đồ VAD trong điều trị tấn công trước ghép cho các bệnh nhân ĐUTX. Tỷ lệ đáp ứng chung của nhóm bệnh nhân ĐUTX được điều trị bằng phác đồ VAD là 57,1% trong khi tỷ lệ này của nhóm được điều trị bằng phác đồ có bortezomib lên tới 96,3% và sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với $p=0,004$. Tỷ lệ từ LBMPRT trở lên của nhóm điều trị bằng phác đồ có bortezomib (70,4%) cao hơn rõ rệt so với nhóm điều trị bằng phác đồ VAD (23,8%) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,0001$. Nghiên cứu của các tác giả Hàn Quốc cho kết quả tỷ lệ từ LBMPRT trở lên của nhóm điều trị phác đồ có bortezomib (66,7%) cao hơn gần gấp 2 lần và rất có ý nghĩa thống kê ($p = 0,006$) so với nhóm điều trị bằng phác đồ VAD (34,2%) [114]. Nghiên cứu IFM 2005-01 của Harousseau và cs cũng đã xác nhận phác đồ có bortezomib hiệu quả hơn so với VAD trong điều trị tấn công trước ghép về tỷ lệ đáp ứng chung (78,5% so với 62,8%, $p < 0,001$) cũng như tỷ lệ từ LBMPRT trở lên (37,7% so với 15,1%, $p < 0,001$) [79]. Năm 2012, báo cáo kết quả nghiên cứu lâm sàng pha III HOVON-65/GMMG-HD4 trên 827 bệnh nhân so sánh VAD với PAD (bortezomib + doxorubicin + dexamethsone) đã khẳng định sự vượt trội về hiệu quả của phác đồ có bortezomib trên tất cả các chỉ số đánh giá đáp ứng điều trị: tỷ lệ đáp ứng chung

(78% so với 54%, $p < 0,001$), tỷ lệ LBHT (28% so với 7%, $p < 0,001$) và tỷ lệ LBMPRT trở lên (42% so với 14%, $p < 0,001$) [119].

Tổn thương thận là biến chứng thường gặp trong bệnh ĐUTX với tỷ lệ 30% - 40% bệnh nhân có chỉ số creatinine cao hơn bình thường trong đó có tới 10% bị suy thận mức độ nặng cần điều trị bằng chạy thận nhân tạo. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định tổn thương thận là một yếu tố tiên lượng xấu đối với bệnh nhân ĐUTX với thời gian sống thêm toàn bộ chỉ dưới 2 năm [120,121]. So sánh với VAD, phác đồ có bortezomib không những thể hiện hiệu quả cao hơn đối với bệnh nhân ĐUTX nói chung mà còn thể hiện hiệu quả vượt trội trên nhóm bệnh nhân ĐUTX có tổn thương chức năng thận nói riêng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không thấy có sự khác biệt về hiệu quả giữa hai phác đồ đối với nhóm bệnh nhân ĐUTX có tổn thương chức năng thận vì tỷ lệ đáp ứng chung đều đạt tới 100%. Tuy nhiên, trong nghiên cứu IFM 2005-01[79], nhóm bệnh nhân ĐUTX tổn thương chức năng thận có tỷ lệ đáp ứng chung (77%) cao hơn so với nhóm điều trị bằng phác đồ VAD (57%). Nghiên cứu lâm sàng pha III HOVON-65/GMMG-HD4 mà chúng tôi đề cập đến ở trên cũng cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung của nhóm ĐUTX có tổn thương chức năng thận sau 3 đợt điều trị bằng phác đồ PAD là 75% trong khi tỷ lệ này ở nhóm điều trị 3 đợt phác đồ VAD chỉ dừng ở mức 36% [122].

Hiện nay, với tất cả các dữ liệu thu thập được trong vòng 10 năm, có thể nói cặp bài trùng bortezomib - dexamethasone đã trở thành xương sống cho tất cả các phác đồ điều trị bệnh nhân ĐUTX có tổn thương chức năng thận nói riêng và các phác đồ điều trị tấn công trước ghép nói chung. Phác đồ VAD đã đi vào lịch sử của điều trị ĐUTX. Tuy nhiên, qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác mà chúng tôi đã đề cập đến, VAD vẫn là sự lựa chọn hàng đầu trong trường hợp không có thể áp dụng được các phác đồ có bortezomib trong điều trị tấn công trước ghép bệnh ĐUTX.

4.1.3.2. Nhóm bệnh nhân *U lympho không Hodgkin*.

Khác với nhóm bệnh nhân ĐUTX, cả 8 bệnh nhân ULPKH trong nghiên cứu của chúng tôi đều là những bệnh nhân tái phát hoặc kháng trị. Về

điều trị trước ghép, tất cả nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được điều trị bằng các phác đồ hàng 2 là DHAP (4 bệnh nhân), ESHAP (2 bệnh nhân), SMILE (2 bệnh nhân), Methotrexate liều cao kết hợp với Cytarabin (1 bệnh nhân ULPKH xâm lấn hệ thống thần kinh trung ương). Số đợt hóa trị liệu đã thực hiện đối với 1 bệnh nhân nhiều nhất là 18 đợt và ít nhất là 5 đợt. Bảng 3.11 cho thấy, sau khi kết thúc hóa trị liệu tấn công trước ghép, 2 bệnh nhân đạt LBHT trong đó có bệnh nhân có biểu hiện xâm lấn thần kinh trung ương, 1 bệnh nhân lui bệnh hoàn toàn không xác định, 3 bệnh nhân đạt lui bệnh một phần và 2 bệnh nhân không lui bệnh. Như vậy tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng chung với điều trị trước ghép là 75%, trong đó LBHT là 37,5%, LBMP là 37,5% và không lui bệnh là 25%. Thierry Philip và cs(Pháp) sử dụng phác đồ DHAP điều trị cho 187 bệnh nhân ULPKH tái phát và đạt được tỷ lệ đáp ứng chung sau 2 đợt điều trị là 64%[47]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, đối với nhóm 28 bệnh nhân tái phát ngay khi chưa kết thúc các đợt điều trị hàng 1, tỷ lệ đáp ứng với DHAP chỉ đạt rất thấp là 21%. Đây cũng là một kinh nghiệm hết sức quý khi xem xét chỉ định điều trị cho những bệnh nhân ULPKH tái phát sớm khi chưa hoàn thành liệu trình điều trị ban đầu. Nghiên cứu của Josting A và cs(Đức) cũng đã sử dụng phác đồ DHAP điều trị cho 57 bệnh nhân ULPKH tái phát/kháng thuốc đã thu được kết quả đáp ứng chung, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, là 72% (trong đó chỉ có 9% đạt LBHT và 63% đạt LBMP [50]. Nghiên cứu của Byoung Yong Shim và cs(Hàn Quốc) trên 50 bệnh nhân ULPKH tái phát/kháng thuốc bằng DHAP có tỷ lệ đáp ứng chung khá cao lên tới 90% [106]. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân đạt LBHT sau các đợt điều trị trước ghép của nghiên cứu này, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, đạt mức 38%. Năm 2010, Gisselbrecht C và cs đã công bố kết quả nghiên cứu về điều trị cho 396 bệnh nhân ULPKH tế bào B tái phát/kháng thuốc bằng phác đồ phối hợp Rituximab với DHAP (R-DHAP) và tỷ lệ đáp ứng chung chỉ đạt 62,8%, không cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác mà đã sử dụng DHAP đơn thuần [123]. 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. Qua

các phân tích trên, chúng tôi nghĩ rằng, phác đồ DHAP hoặc ICE có thể coi là các phác đồ lựa chọn hàng 2 cho những bệnh nhân ULPKH kháng trị/tái phát sau các phác đồ hàng 1 chuẩn.

4.1.4. Bàn luận về quá trình huy động và thu gom tế bào gốc CD 34+ máu ngoại vi

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

Như đã mô tả trong phần Phương pháp nghiên cứu, đối với nhóm bệnh nhân ĐUTX, chúng tôi đã sử dụng G-CSF đơn thuần với liều 600 μ g/ngày để huy động tế bào gốc ra máu ngoại vi và tiến hành đếm số lượng tế bào gốc từ ngày tiêm thứ 3 trở đi để quyết định thời điểm tiến hành gạn tách và thu gom. Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian trung bình từ khi bắt đầu tiêm G-CSF để huy động đến khi thu gom là $5,83 \pm 1,45$ ngày (ngắn nhất: 3 ngày; dài nhất: 9 ngày). Số lượng tế bào gốc CD34+ ở máu ngoại vi sau khi huy động và trước gạn tách là $30,4 \pm 18,9$ tế bào/ μ l, ít nhất là 10 tế bào/ μ l và nhiều nhất là 74 tế bào/ μ l. Qua phân tích số liệu, để số lượng tế bào CD34+ ở máu ngoại vi đạt ≥ 10 tế bào/ μ l theo yêu cầu, 50% số bệnh nhân trong nghiên cứu cần 4 ngày tiêm G-CSF. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cũng có tới 38% chỉ cần tiêm 3 ngày là đã đủ lượng tế bào gốc cần thiết để thu gom, nhưng ngược lại, cũng có 11,9% bệnh nhân cần tiêm trên 5 ngày. Như vậy, qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy rằng đa số bệnh nhân ĐUTX (88%) cần tiêm G-CSF tối đa 4 ngày là có thể tiến hành gạn tách và thu gom tế bào gốc.

Khác với nhóm bệnh nhân ĐUTX, do các bệnh nhân ULPKH đều trải qua nhiều đợt đa hóa trị liệu liều cao nên để huy động thành công tế bào gốc ra máu ngoại vi, chúng tôi đã sử dụng phương pháp đa hóa trị liệu phối hợp với G-CSF. Chúng tôi đã tiến hành tiêm G-CSF và huy động tế bào gốc ngay trong giai đoạn bệnh nhân đang phục hồi tủy sinh máu sau đợt điều trị DHAP thứ 2 hoặc thứ 3. Đây cũng là quy trình mà đa số các nghiên cứu khác trên thế giới tiến hành nhằm mục đích huy động được tối đa các tế bào gốc CD 34+. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian trung bình từ khi bắt đầu tiêm G-CSF để huy động đến khi bắt đầu gạn tách và thu gom là $6,6 \pm 1,1$ ngày, dài

hơn không nhiều so với nhóm bệnh nhân ĐUTX ($5,83 \pm 1,45$ ngày). Số lượng tế bào CD34+ huy động ra máu ngoại vi đạt trung bình $33,3 \pm 13,5$ tế bào/ μ l (thấp nhất là 8 và cao nhất là 126) không khác nhiều so với kết quả huy động của nhóm bệnh nhân ĐUTX ($30,4 \pm 18,9$ tế bào/ μ l).

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong quá trình huy động là đau xương (53,3%) tiếp đến là các triệu chứng mệt mỏi, đau đầu (11,4%). Về mặt cận lâm sàng, 91,4% bệnh nhân có tăng LDH và 85,7% bệnh nhân tăng axit uric máu. Các tác dụng không mong muốn trên thường biến mất nhanh chóng sau khi kết thúc thu gom tế bào gốc chứng tỏ G-CSF khá an toàn đối với người bệnh.

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

Đối với nhóm bệnh nhân ĐUTX, chúng tôi đã thực hiện 1 lần gạn tách tế bào gốc cho 12(28,6%) bệnh nhân, 2 lần gạn tách cho 26(61,9%) và 3 lần gạn tách cho 4(9,5%) bệnh nhân. Như vậy, số lần gạn tách trung bình mà chúng tôi đã tiến hành là $1,81 \pm 0,6$ và có tới 90% bệnh nhân ĐUTX trong nghiên cứu của chúng tôi cần tối đa 2 lần gạn tách là có đủ số lượng tế bào gốc phục vụ cho ghép. Số lượng trung bình tế bào gốc gạn tách và thu gom là $4,97 \times 10^6$ /kg cân nặng bệnh nhân, vượt so với số lượng cần thiết cho một lần ghép tế bào gốc tạo máu. Số lượng tế bào gốc thu gom được giảm dần qua các lần gạn: lần 1: $3,27 \times 10^6$ /kg cân nặng, lần 2: $2,28 \times 10^6$ /kg và lần 3 chỉ được $1,2 \times 10^6$ /kg cân nặng. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, có 20% bệnh nhân có số lượng tế bào CD34+ thu gom được $< 3 \times 10^6$ /kg cân nặng trong đó có 3(7,5%) bệnh nhân chỉ thu gom được $< 2 \times 10^6$ /kg cân nặng. Qua các phân tích ở trên, chúng tôi đã quyết định không tiếp tục tiến hành thêm việc gạn tách cho 3 bệnh nhân này vì nếu có tiến hành thêm cũng sẽ không thu được thêm tế bào gốc và coi như thất bại trong việc thu gom.

Tương tự như nhóm bệnh nhân ĐUTX, đa số bệnh nhân (6/8 – 75%) của nhóm ULPKH cần 2 lần gạn tách mới đủ số lượng tế bào gốc cần thiết. Chỉ có duy nhất 1 bệnh nhân cần 1 lần gạn nhưng, cũng chỉ có 1 bệnh nhân cần tới 3 lần gạn tách. Số lượng tế bào gốc trung bình thu thập được là $4,25 \pm$

1,86x 10⁶/kg cân nặng bệnh nhân (từ 1,26 x 10⁶/kg đến 17,03 x 10⁶/kg), tương tự số lượng TBG chúng tôi đã thu gom được ở bệnh nhân ĐUTX (4,97 x 10⁶/kg cân nặng bệnh nhân). Và cũng tương tự như nhóm ĐUTX, số lượng tế bào gốc thu gom được trong lần gạn đầu tiên bao giờ cũng đạt mức cao nhất là $3,18 \pm 1,99 \times 10^6$ /kg cân nặng bệnh nhân, sau đó giảm dần ở lần thứ 2 và lần thứ 3 đạt mức thấp nhất. Kết quả gạn tách cho thấy có tới 5/8 (62,5%) bệnh nhân thu gom được lượng tế bào gốc <3x 10⁶/kg cân nặng và có 3/8 (37,5%) chỉ thu gom được <2 x 10⁶/kg cân nặng. So với nhóm bệnh nhân ĐUTX, rõ ràng việc huy động và thu gom TBG máu ngoại vi ở những bệnh nhân ULPKH gặp nhiều khó khăn hơn mặc dù chúng tôi đã sử dụng phương pháp huy động phối hợp đa hóa trị liệu với G-CSF chứ không sử dụng phương pháp G-CSF đơn thuần như đối với nhóm ĐUTX.

Tác dụng không mong muốn gặp nhiều nhất trong quá trình gạn tách và thu gom tế bào gốc CD34+ là đau mỗi người (100% bệnh nhân) chủ yếu do thời gian gạn tách kéo dài. Chúng tôi cũng gặp các biểu hiện lâm sàng của hạ canxi máu với dị cảm quanh môi, tê bì đầu chi (20% bệnh nhân), chuột rút (17,1%). Số lượng tiểu cầu giảm khá nhiều so với trước khi gạn tách. Số lượng tiểu cầu sau gạn tách thấp nhất còn 43 G/l, số lượng tiểu cầu bị mất trong quá trình gạn tách trung bình là 171 ± 68 G/l nên chúng ta cần hết sức cân nhắc quyết định tiến hành gạn tách tế bào gốc nếu số lượng tiểu cầu của bệnh nhân trước gạn tách quá thấp.

4.1.4.3. Bàn luận về phương pháp huy động và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi

Hiện nay, trên thế giới đang tồn tại 2 phương pháp huy động tế bào gốc máu ngoại vi: phương pháp thứ nhất là sử dụng thuốc kích thích sinh máu đơn thuần và phương pháp thứ hai là phối hợp hóa trị liệu với thuốc kích thích sinh máu. Hóa trị liệu được sử dụng có thể là đơn hóa trị liệu (cyclophosphamide) hoặc đa hóa trị liệu (tương đương với một đợt điều trị tấn công như DHAP hoặc ESHAP hoặc ICE...).

Đối nhóm bệnh nhân ĐUTX có chỉ định ghép tế bào gốc tự thân, đa số

các nghiên cứu sử dụng G-CSF đơn thuần hoặc cyclophosphamide phối hợp với G-CSF.

Bảng 4.4. So sánh kết quả huy động và thu gom tế bào gốc ở bệnh nhân Đa u tủy xương bằng các phương pháp khác nhau

Tác giả	Phác đồ	SL bệnh nhân	SL trung bình CD34+ thu gom ($10^6/\text{kg}$)	Số lần gạn trung bình	SL thất bại
Bensinger (1995)	Hóa trị + G-CSF	124	10,75 (0,01-178,3)	3 (1-9)	9
	G-CSF	119	5,21 (0,08-65,27)	3 (2-8)	6
Alegre (1997)	Cy + GM-CSF	18	6,8 (1,8-34,8)	5 (4-12)	
	G-CSF	22	4,85 (2,1-10,5)	3 (2-6)	
Desikan (1998)	Cy + G-CSF	22	33,4	7	18%
	G-CSF	22	5,8	5	23%
Narayanasami (2001)	Cy + G-CSF	24	7,2 (0,3-44,8)	1 – 3	1
	G-CSF	22	2,5 (0,3-12,4)	1 - 3	1
Pusic (2008)	Hóa trị + G-CSF	64	5,43	1,5 (1-5)	12
	G-CSF	976	3,36	2 (1-5)	182
B Q. Khánh (2013)	G-CSF	42	4,97 (1,66-16,04)	1,81 (1-3)	3

Qua bảng 4.4[124], chúng tôi thấy kết quả huy động và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi bằng GCSF đơn thuần của chúng tôi không có sự khác biệt: số lượng tế bào CD34+ huy động và thu gom được tương tự trong khi số lần gạn tách của chúng tôi có phần thấp hơn và tỷ lệ thất bại của chúng tôi cũng thấp hơn (các tác giả khác đều đánh giá thất bại khi số lượng CD34+ thu gom được $<2 \times 10^6/\text{kg}$). Cũng qua bảng 4.4, chúng ta có thể thấy, so sánh với phương pháp phối hợp hóa trị liệu với G-CSF, kết quả huy động và thu gom bằng G-CSF đơn thuần thường thấp hơn. Tuy nhiên, khi xem xét về biến chứng và chi phí, phương pháp phối hợp có tỷ lệ biến chứng cao hơn và theo đó chi phí sẽ nhiều hơn. Với phác đồ phối hợp cyclophosphamide (liều trung

bình là 4g/m^2 da, tối đa có thể lên tới 7g/m^2 da) với G-CSF, theo y văn, bệnh nhân gặp phải rất nhiều biến chứng như buồn nôn, nôn, viêm bàng quang chảy máu, xuất huyết do bị giảm tiểu cầu sau khi truyền hóa chất, nhiễm trùng do giảm bạch cầu... Bên cạnh đó, bệnh nhân có khả năng sẽ phải truyền bổ sung hồng cầu hoặc tiểu cầu... Trên tạp chí *Biology of Blood and Marrow Transplantation* tháng 9/2008, Pusic I và cs đã thông báo nghiên cứu trên 1040 bệnh nhân cho thấy phương pháp G-CSF phối hợp Cyclophosphamide huy động và thu gom được số lượng tế bào gốc máu ngoại vi cao hơn rõ rệt so với phương pháp sử dụng G-CSF đơn thuần[125]. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm huy động bằng cyclophosphamide phối hợp với G-CSF có số lượng tế bào gốc máu ngoại vi trung bình thu thập cao hơn so với nhóm chỉ sử dụng G-CSF đơn thuần ($5,43 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng so với $3,36 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng) và có tỷ lệ bệnh nhân thu thập được $>5 \times 10^6$ tế bào CD34^+ /kg cân nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng phương pháp G-CSF đơn thuần (56,3% so với 26,8%, $p < 0,001$). Tuy nhiên, về tỷ lệ bệnh nhân huy động và thu gom thất bại thì không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân: 18,6% ở nhóm G-CSF đơn thuần và 18,8% ở nhóm phối hợp ($p = 0,984$).

Tóm lại, qua phân tích kết quả nghiên cứu của Pusic và cs và kết quả nghiên cứu của mình (80% bệnh nhân có số lượng tế bào gốc thu gom được $>3 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng và 17,5% thu gom được $> 6 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng tức là đủ để ghép 2 lần), chúng tôi nghĩ rằng, đối với những bệnh nhân ĐUTX có kế hoạch ghép tự thân 1 lần, nên lựa chọn phương pháp huy động và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi bằng G-CSF đơn thuần. Còn đối với những bệnh nhân có khả năng phải tiến hành ghép 2 lần, nên tiến hành huy động và thu gom tế bào gốc bằng phương pháp phối hợp cyclophosphamide với G-CSF mới hy vọng có đủ số lượng tế bào gốc cần thiết cho 2 lần ghép.

Khác với các bệnh nhân ĐUTX, đối với các bệnh nhân ULPKH, gần như tất cả các nghiên cứu đều thống nhất là nên sử dụng phương pháp phối

hợp hóa trị liệu với G-CSF để huy động tế bào gốc ra máu ngoại vi. Tuy nhiên, hóa trị liệu ở đây là đơn hóa trị liệu (cyclophosphamide đơn thuần) hay đa hóa trị liệu vẫn còn là một vấn đề chưa được thực sự thống nhất.

Bảng 4.5. So sánh kết quả huy động và thu gom tế bào gốc ở bệnh nhân u lympho bằng các phương pháp khác nhau

Tác giả	Phác đồ	SL bệnh nhân	SL trung bình CD34+ thu gom ($10^6/\text{kg}$)	p
Watts MJ (2000) [126]	ESHAP + G-CSF	84	4.9 (<0.1–80.2)	0,032
	so với Cy 1,5g/m ² + G-CSF	78	3.3 (0.2–41.0)	
Milone G (2003) [127]	Cy + G-CSF	26	6,8 (2,7 - 24)	> 0,9
	so với G-CSF	26	5,4 (1,5 – 15)	
J-L Lee (2005) [128]	ESHAP + G-CSF	26	12.0 (0.9–83.4)	0,003
	so với Cy 4g/m ² + G-CSF	24	5.0 (0.1–18.1)	
B Q. Khánh (2013)	DHAP + G-CSF	8	4,25 (1,26 - 17,03)	

Bảng 4.5 cho thấy các phác đồ đa hóa trị liệu + G-CSF có hiệu quả trong việc huy động và thu gom TBG cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ phối hợp cyclophosphamide + G-CSF hoặc G-CSF đơn thuần. Năm 2000, Watts MJ và cs đã tiến hành công trình nghiên cứu so sánh 2 phương pháp huy động TBG máu ngoại vi: phương pháp sử dụng phác đồ ESHAP phối hợp G-CSF với phương pháp sử dụng phối hợp Cyclophosphamide 1,5mg/m² với G-CSF [126]. Kết quả nghiên cứu cho thấy phương pháp ESHAP + G-CSF huy động được nhiều TBG ra máu ngoại vi (21,6 tế bào/ μl) và thu gom được nhiều tế bào gốc hơn có ý nghĩa thống kê ($4,9 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng) so với phương pháp phối hợp Cy + G-CSF (9 tế bào/ μl và $3,3 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng) ($p = 0,032$). Năm 2005, các tác giả Hàn Quốc đã tiến hành nghiên cứu tương tự như nghiên cứu của Watts MJ và cs, và mặc dù đã nâng liều cyclophosphamid lên tới 4g/m²

nhưng kết quả nghiên cứu vẫn cho thấy phương pháp huy động TBG bằng ESHAP+ G-CSF vẫn là phương pháp lựa chọn hàng đầu đối với những bệnh nhân ULPKH kháng thuốc/tái phát mà có chỉ định ghép [128]. Qua nghiên cứu của chúng tôi và kết quả của một số nghiên cứu khác, chúng tôi nghĩ, để đảm bảo huy động và thu gom đủ số lượng tế bào gốc CD 34+ cần thiết cho ghép TBG tự thân thành công, nên tiến hành huy động tế bào gốc ngay trong giai đoạn tủy sinh máu đang phục hồi sau các đợt đa hóa trị liệu trước ghép hay nói cách khác nên lựa chọn phương pháp đa hóa trị liệu phối hợp với G-CSF. Khác với bệnh ĐUTX, không nên sử dụng phương pháp huy động bằng G-CSF đơn thuần hoặc phối hợp cyclophosphamid với G-CSF. Bên cạnh đó, các phác đồ đa hóa trị liệu này đều được sử dụng trong điều trị những bệnh nhân ULPKH tái phát/kháng thuốc trong khi cyclophosphamide liều cao đơn thuần không có giá trị trong điều trị những bệnh nhân này. Điều này cũng nhấn mạnh thêm một lần nữa về quy trình huy động và thu gom TBG máu ngoại vi sử dụng trong ghép TBG tự thân điều trị ULPKH kháng thuốc/tái phát: nên sử dụng phác đồ phối hợp đa hóa trị liệu và G-CSF.

4.1.4.4. Một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả huy động và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi

Trong phần này, chúng tôi tập trung bàn luận về nhóm bệnh nhân ĐUTX. Đối với nhóm bệnh nhân ULPKH, do số lượng bệnh nhân quá ít nên chúng tôi không bàn luận về các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình huy động, gạn tách và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi.

Kết quả của các bảng 3.15 và 3.16 cho thấy hiệu quả huy động và thu gom tế bào gốc CD34+ có mối tương quan nghịch khá chặt chẽ với tuổi của bệnh nhân thời điểm chẩn đoán ở nhóm điều trị bằng phác đồ có bortezomib ($r = -0,511$; $p=0,02$). Điều này có nghĩa là tuổi bệnh nhân càng cao thì số lượng tế bào gốc thu thập được càng giảm. Theo các kết quả nghiên cứu của

Koenigsmann M và cs [129], Hosang C và cs [130] thì việc huy động và thu gom tế bào gốc ngoại vi thường gặp khó khăn hoặc thất bại ở nhóm bệnh nhân > 60 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do số lượng bệnh nhân ĐUTX điều trị bằng phác đồ có bortezomib mà >60 tuổi chỉ có 1 bệnh nhân nên chúng tôi đã lấy mức 50 để phân thành 2 nhóm bệnh nhân: một nhóm ≤ 50 tuổi có 10 bệnh nhân và nhóm > 50 tuổi có 11 bệnh nhân. Khi so sánh, nhóm ≤ 50 tuổi có lượng tế bào gốc trung bình thu gom được là $5,69 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng và trong khi đó, đối với nhóm >50 tuổi, chỉ thu gom được $3,57 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng. Sự khác biệt về số lượng tế bào gốc trung bình thu gom được ở 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$. Sự ảnh hưởng của tuổi đến số lượng tế bào gốc máu ngoại vi thu gom được có thể là do mấy nguyên nhân như sau:

- Các tế bào gốc thể hiện “sự già yếu” tăng dần cùng với tuổi tác do các telomere thu ngắn dần [131].
- Nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cho thấy ở những con chuột già, số lượng tế bào gốc tạo máu dự trữ trong tủy xương thường thấp hơn so với chuột trẻ tuổi do các “tổ” sinh máu ở chuột già hoạt động kém hiệu quả hơn, số lượng tế bào gốc trung mô và các tạo cốt bào tiền thân cũng ít hơn [132].

Khi tìm hiểu sự tương quan giữa một số chỉ số máu ngoại vi với số lượng tế bào CD 34+ thu gom được, chúng tôi chỉ thấy duy nhất chỉ số về số lượng tế bào CD34+máu ngoại vi trước gạn tách là có ảnh hưởng đến số lượng tế bào gốc CD34+ thu gom được ($r=0,411$; $p=0,008$). Trong nghiên cứu đánh giá kết quả thu thập tế bào gốc máu ngoại vi, Trần Ngọc Quế cũng đã tìm thấy mối liên quan chặt chẽ giữa số lượng tế bào CD 34+ ở máu ngoại vi trước gạn tách với số lượng tế bào CD 34+ thu gom được với $r = 0,71$ ($p<0,001$) [133]. Kết quả các nghiên cứu của Schots và cs năm 1996 [134], của Armitage và cs năm 1997 [135], của Moncada và cs năm 2003 [136] và

của Pusic năm 2008 [125] đều cho thấy số lượng tế bào CD 34+ máu ngoại vi trước gạn tách có mối tương quan với số lượng CD 34+ thu gom được và được coi là chỉ số tốt nhất dự báo lượng tế bào gốc CD 34+ có khả năng thu gom được. Theo nghiên cứu của Armitage và cs[135], nếu số lượng tế bào CD 34+ máu ngoại vi trước gạn tách $\geq 20/\mu\text{L}$, 94% các buổi gạn tách trong ngày hôm sau thu được lượng tế bào CD 34+ $\geq 2,0 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng. Trong trường hợp mà số lượng tế bào CD34+ máu ngoại vi $< 5/\mu\text{L}$, việc thu gom tế bào gốc sẽ thất bại, và nếu số lượng tế bào CD 34+ máu ngoại vi $> 10/\mu\text{L}$, chỉ cần thực hiện ≤ 4 buổi gạn tách là có đủ số lượng tế bào CD 34+ cần thiết cho ghép. Khi sử dụng phương pháp hồi quy để xây dựng phương trình sử dụng số lượng tế bào CD 34+ máu ngoại vi trước gạn tách để dự báo số lượng tế bào CD 34+ có khả năng thu gom được, chúng tôi có kết quả như sau :

Số lượng tế bào CD 34+ sẽ thu gom được = $3,028 + 0,064 \times SL$ tế bào CD34 máu ngoại vi trước gạn tách $\pm 0,820$

Với công thức trên, nếu số lượng tế bào CD34+ máu ngoại vi trước gạn là 5 tb/ μL , số lượng tế bào gốc dự kiến thu gom được sẽ vào khoảng từ $2,52 \times 10^6 - 4,12 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng. Vậy, nếu ghép 1 lần thì với số lượng tế bào CD34+ máu ngoại vi là 5 tb/ μL chúng ta hy vọng có đủ số lượng tế bào gốc. Tuy nhiên, nếu ghép 2 lần và lấy mức trung bình cần cho 1 lần ghép là $2 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng, thì số lượng tế bào CD 34+ máu ngoại vi phải đạt ít nhất là 30 tb/ μL thì mới hy vọng thu gom được đủ số lượng tế bào gốc phục vụ cho ghép ($4,128 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng).

Các yếu tố khác như giới, kết quả điều trị tấn công trước ghép, số đợt điều trị tấn công trước ghép, thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc ghép đều không có mối tương quan, hay nói cách khác, không có tác động đến kết quả gạn tách và thu gom tế bào gốc CD34+.

4.1.5. Bàn luận về phác đồ điều kiện hóa và quá trình theo dõi, điều trị sau truyền khối tế bào gốc

4.1.5.1. Các tác dụng phụ của thuốc điều kiện hóa

Sau khi kết thúc quá trình gạn tách và thu gom tế bào gốc, theo như đã mô tả trong phần Phương pháp nghiên cứu, các bệnh nhân ĐUTX được điều kiện hóa bằng Melphalan 200mg/m² da, truyền tĩnh mạch liều duy nhất và truyền khối tế bào gốc 24h sau khi kết thúc điều kiện hóa.

Đối với nhóm bệnh nhân ULPKH, trong thời gian thực hiện đề tài nghiên cứu, do không có đầy đủ một trong những thuốc sử dụng trong phác đồ điều kiện hóa thông dụng như BEAM hoặc BeEAM nên chúng tôi đã sử dụng phác đồ ICE để điều kiện hóa cho 7 bệnh nhân. Riêng bệnh nhân ULPKH có xâm lấn thần kinh trung ương đã được điều kiện hóa bằng phác đồ có methotrexate liều cao phối hợp với Rituximab.

Melphalan chủ yếu gây tác dụng phụ không mong muốn ở đường tiêu hóa: hay gặp nhất là buồn nôn/ nôn từ độ 1 đến độ 3 (77,1%), sau đó là viêm/loét niêm mạc miệng độ 1 đến 2 (42,8%) và tiêu chảy độ 2 (22,6%). Khả năng gây buồn nôn và nôn của melphalan dao động trong khoảng từ 30% đến 90%.

Viêm loét niêm mạc miệng là biến chứng hay gặp nhất ở những bệnh nhân được điều trị bằng melphalan liều cao. Nghiên cứu của Vera-Llonch M và cs trên 115 bệnh nhân ĐUTX điều kiện hóa bằng melphalan liều cao cho thấy có 48% bị viêm loét niêm mạc miệng từ độ 2 trở lên [137]. Blijlevens N và cs cũng gặp tỷ lệ biến chứng viêm loét niêm mạc miệng là 46% (95% CI, 36% đến 56%) trong số các bệnh nhân ghép tự thân điều kiện hóa bằng phác đồ melphalan liều cao hoặc BEAM [138]. Kết quả nghiên cứu này còn cho thấy thời gian viêm loét miệng trung bình kéo dài 5,3 ngày (95% CI; 4,4 đến 6,1 ngày) và khoảng thời gian từ lúc bắt đầu truyền melphalan liều cao đến lúc tình trạng viêm loét miệng đạt đỉnh điểm là $12,1 \pm 2,6$ ngày. Trong một nghiên cứu về ghép tế bào gốc tự thân của Ấn Độ, Kumar và cs đã gặp tỷ lệ

viêm loét niêm mạc miệng là 71%, cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi và 2 nghiên cứu đề cập đến ở trên [139]. Kumar và cs cho rằng có nhiều nguyên nhân dẫn đến biến chứng viêm loét niêm mạc miệng trong đó nguyên nhân hàng đầu và có thể nói rất hay gặp ở các nước đang phát triển như Việt Nam của chúng ta là vệ sinh răng miệng kém. Tuy nhiên, theo GraziuttiML, nguyên nhân chính dẫn đến viêm loét niêm mạc miệng vẫn là do sử dụng melphalan liều cao: biến chứng này không xảy ra khi liều melphalan từ 30–40 mg/m², xảy ra với tỷ lệ 10–40% với liều từ 100–200 mg/m² và >40% với liều từ 220–300 mg/m² [140].

Tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa thấp cũng là biến chứng hay gặp sau điều kiện hóa bằng đa hóa trị liệu liều cao và thường xảy ra trong 2 tuần đầu tiên sau khi bắt đầu phác đồ điều kiện hóa. Tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa là nguyên nhân chủ yếu gây tiêu chảy và đôi khi đau bụng cấp. Tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng tiêu chảy trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Gorschluter M và cs (5,3%) [141] và nghiên cứu của Somashekar G và cs (13,5%) [142] nhưng thấp hơn rất nhiều nghiên cứu trên những bệnh nhân Ấn Độ của Bhat GM (82,98%) [143]. Qua những sự khác biệt này, chúng tôi nghĩ các hóa chất trong phác đồ điều kiện hóa có thể gây tiêu chảy nhưng tình trạng tiêu chảy sẽ nặng lên nhiều nếu việc vệ sinh an toàn thực phẩm và vệ sinh cá nhân của người bệnh được ghép không được thực hiện một cách nghiêm túc.

Độc tính trên gan do thuốc điều kiện hóa trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ thấp là 8,6% chủ yếu là tăng bilirubin độ 1 và độc tính trên thận chiếm 5,7%. Nghiên cứu của Kumar và cs cho thấy tỷ lệ tổn thương chức năng gan độ 1 – 2 khá cao là 20% và tỷ lệ tổn thương chức năng thận là 18,6% [139]. Nghiên cứu của Wasserheit C (1995) có kết quả về tỷ lệ tăng bilirubin ở BN ghép tự thân là 26% [144]. Nghiên cứu của chúng tôi gặp tỷ lệ tổn thương chức năng gan thấp hơn có thể do số lượng BN nghiên cứu còn ít,

và tất cả các BN sử dụng hóa chất đều chủ động dự phòng thuốc tăng thải độc gan. Thêm vào đó, các bệnh nhân có virus viêm gan B đều được điều trị bằng các thuốc kháng virus.

4.1.5.2. Quá trình mọc mảnh ghép sau khi truyền tế bào gốc tạo máu

a. Nhóm bệnh nhân Đa u tủy xương

Sau khi điều kiện hóa và truyền tế bào gốc, số lượng bạch cầu hạt trung tính giảm đến mức thấp nhất là $0,09 \pm 0,05\text{G/L}$. Tình trạng giảm bạch cầu trung tính kéo dài trong $9,2 \pm 2,6$ ngày. Số lượng tiểu cầu giảm thấp nhất là $17,4 \pm 7,9\text{G/L}$. Khoảng thời gian cần thiết để tủy xương của bệnh nhân phục hồi hoạt động sản xuất tiểu cầu là $10,8 \pm 4,3$ ngày.

Bảng 4.6. Thời gian mọc mảnh ghép trong một số nghiên cứu

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh 2013 N = 42	HD Vĩnh Phú 2013[96] N = 12	HS Eom 2009[114] N = 30	L Kumar (2009) [139] N = 108	D O'Shea 2006[145] N=211	M Krejci 2005[146] N=133
Số lượng tế bào gốc CD34+ đã được truyền (trung bình, $\times 10^6/\text{kg}$)	4,97 (1,7-16,4)	8,7 (5,2-14,1)	7,93 (1,8-52,9)	4,48 (0,48-16,7)	3,4 (0,8-19,2)	4,7 (0,9-22,3)
Thời gian phục hồi bạch cầu (ngày)	9,2 (4 – 19)	10,07 (8 – 12)	10 (8 – 14)	11 (9 – 24)	15 (10 -32)	13 (10- 27)
Thời gian phục hồi tiểu cầu (ngày)	10,8 (5 – 23)	10,14 (8 – 13)	10,5 (0 – 17)	12 (8 – 36)	17 (11 – 48)	13 (10-56)
Số ngày sử dụng G-CSF sau truyền tế bào gốc (ngày)	8 (4 – 13)	7,5 (6 – 10)		12 (9 – 30)		

Bảng 4.6 cho thấy thời gian mọc mảnh ghép (thời gian phục hồi bạch

cầu hạt trung tính và thời gian phục hồi tiểu cầu) trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu trong nước của Huỳnh Đức Vĩnh Phú và cs và các nghiên cứu nước ngoài của Eoms HS và Kumar L, nhưng ngắn hơn so với các nghiên cứu của O'Shea D và Krejci M mặc dù số lượng tế bào gốc CD 34+ đã ghép cho bệnh nhân tương tự như nhau. Sau khi hoàn tất quá trình gạn tách và thu gom, chúng tôi đã tiến hành lưu trữ khối tế bào gốc trong thiết bị bảo quản máu ở nhiệt độ 2°C – 6°C trong thời gian tối đa là 72 giờ. Các nghiên cứu của Eoms HS, O'Shea D và Krejci M là các nghiên cứu đã tiến hành xử lý và lưu trữ khối tế bào gốc ở nhiệt độ -196°C. Kết quả mọc mảnh ghép trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt thậm chí ngắn hơn so với các nghiên cứu trên đã cho thấy việc lưu trữ khối tế bào gốc ở nhiệt độ 2°C – 6°C trong thời gian tối đa 72 giờ hoàn toàn khả thi và không ảnh hưởng đến quá trình mọc mảnh ghép. Qua đó, chúng tôi nghĩ rằng những cơ sở không có đầy đủ trang thiết bị để xử lý và lưu trữ khối tế bào gốc ở nhiệt độ âm sâu vẫn hoàn toàn có thể hoàn toàn yên tâm tiến hành thực hiện lưu trữ tế bào gốc trong các thiết bị bảo quản máu nhưng với thời gian bảo quản không quá 72 giờ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 3/42 (7,1%) bệnh nhân được ghép với số lượng tế bào gốc CD 34+ < 2×10^6 /kg cân nặng và 8/42 (19%) được ghép với số lượng tế bào gốc CD 34+ < 3×10^6 /kg cân nặng. Và kết quả nghiên cứu cho thấy, mặc dù có 19% bệnh nhân không được truyền số lượng tế bào gốc CD 34+ đầy đủ theo như đề cương nghiên cứu (3×10^6 /kg cân nặng), nhưng không có bệnh nhân nào trong số các bệnh nhân trên thất bại mọc mảnh ghép. Các nghiên cứu của Eoms HS, O'Shea D và Krejci M cũng đã ghép cho một số bệnh nhân với lượng tế bào gốc CD 34+ thấp < 2×10^6 /kg cân nặng nhưng cũng không có bệnh nhân thất bại mọc mảnh ghép. Chúng tôi đã tiến hành so sánh thời gian phục hồi bạch cầu và tiểu cầu của nhóm bệnh nhân được truyền số lượng tế bào gốc CD 34+ < $2 \times$

$10^6/\text{kg}$ cân nặng với nhóm được truyền số lượng CD 34+ $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng và kết quả cho thấy:

Bảng 4.7. So sánh kết quả mọc mảnh ghép giữa nhóm ghép với số lượng TBG $< 2 \times 10^6/\text{kg}$ và nhóm ghép với số lượng TBG $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$

Số lượng CD 34+ được truyền	$< 2 \times 10^6/\text{kg}$	$\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$	p
Thời gian phục hồi bạch cầu (TB, ngày)	12	8,83	0,038
Thời gian phục hồi tiểu cầu (TB, ngày)	10,8	10,24	0,046

Như vậy, có một sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian mọc mảnh ghép giữa nhóm được ghép với lượng tế bào gốc CD 34+ $< 2 \times 10^6/\text{kg}$ với nhóm được ghép với số lượng CD 34+ $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$. Chúng tôi cũng đã tiến hành so sánh thời gian phục hồi bạch cầu hạt trung tính và tiểu cầu của nhóm bệnh nhân được truyền số lượng tế bào gốc CD 34+ $< 3 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng với nhóm được truyền số lượng CD 34+ $\geq 3 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng nhưng không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với lần lượt $p = 0,148$ và $p = 0,431$. Với kết quả nghiên cứu của mình và tham khảo kết quả của các nghiên cứu quốc tế khác mà chúng tôi đã đề cập đến ở trên, chúng tôi đề xuất số lượng tế bào gốc CD 34+ cần thiết cho một lần ghép tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương điều kiện hóa bằng melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2$ da phải đạt tối thiểu $2 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng bệnh nhân.

Chúng tôi cũng đã tiến hành phân tích mối liên quan giữa một số các yếu tố khác với thời gian mọc mảnh ghép nhưng không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (phác đồ điều trị tấn công trước ghép, số đợt điều trị trước ghép, tuổi của bệnh nhân, giới của bệnh nhân, số lượng tế bào máu ngoại vi trước ghép, tình trạng chức năng thận trước ghép).

b. Nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin

Sau khi kết thúc quá trình điều kiện hóa và truyền khối tế bào gốc, số lượng bạch cầu trung tính bắt đầu giảm từ ngày thứ 3 hoặc thứ 4. Số lượng bạch cầu trung tính giảm đến mức thấp nhất là $0,22 \pm 0,08\text{G/L}$. Tình trạng giảm bạch cầu trung tính kéo dài trong $9,3 \pm 1,1$ ngày, tương tự như nhóm bệnh nhân ĐUTX ($9,2 \pm 2,6$ ngày). Số lượng tiểu cầu giảm thấp nhất là $19,8 \pm 2,9\text{G/L}$. Khoảng thời gian cần thiết để tủy xương của bệnh nhân phục hồi hoạt động sản xuất tiểu cầu là $8,8 \pm 0,98$ ngày, có xu hướng ngắn hơn so với nhóm bệnh nhân ĐUTX ($10,8 \pm 4,3$ ngày).

Bảng 4.8. Thời gian mọc mảnh ghép trong một số nghiên cứu ghép TBG tự thân điều trị ULPKH

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh 2013 N = 8	Prince H.M 1996 [107] N = 66	Hanneke C 2001 [147] N = 60	CI Chen 2002 [148] N = 136	BY Shim 2004 [106] N = 50	Josting A 2005 [50] N = 57
Nguồn tế bào gốc CD 34+	Máu ngoại vi	Tủy xương	Tủy xương	Máu ngoại vi hoặc Tủy xương	Máu ngoại vi	Máu ngoại vi
Phác đồ điều kiện hóa	ICE	Etoposide + Melphalan ± TBI	BEAC	Etoposide + Melphalan	BEAM Flu + TBI Cy + TBI	BEAM
Thời gian phục hồi bạch cầu (ngày)	9,3 (7 – 16)	17 (9 – 63)	10 (1 – 25)	19	10 (7 – 21)	9 (6 – 19)
Thời gian phục hồi tiểu cầu (ngày)	8,8 (1 – 10)	25 (8 – 380)	Không thông báo	38	20 (12 – 172)	Không thông báo

- BEAM: carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan;
- CMT: cyclophosphamide, melphalan and thiotepa;
- Flu + TBI: fludarabine + total body irradiation;
- Cy + TBI : cyclophosphamide + TBI;
- BEAC : carmustine + etoposide + cytarabine + cyclophosphamide

Qua bảng 4.8, chúng tôi nhận thấy thời gian phục hồi bạch cầu trung tính của các bệnh nhân ULPKH trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả khác mặc dù phác đồ điều kiện hóa rất khác nhau. Nhìn vào kết quả của các nghiên cứu khác, chúng ta có thể thấy các phác đồ điều kiện hóa có TBI thường gây giảm tiểu cầu sâu hơn và kéo dài như nghiên cứu của Prince và cs lên tới 380 ngày, của Shim và cs lên tới 172 ngày. Đây là một điểm quan trọng cần lưu ý trong quá trình xây dựng phác đồ điều kiện hóa. Cũng qua bảng 4.8, chúng ta có thể nhận thấy, thời gian mọc mảnh ghép của những bệnh nhân được truyền tế bào gốc máu ngoại vi có vẻ ngắn hơn so với nhóm bệnh nhân được truyền tủy xương. Năm 1999, trên tạp chí Bone Marrow Transplantation, R Kantetivà cs(Hoa Kỳ) đã công bố một nghiên cứu so sánh thời gian phục hồi mảnh ghép của nguồn tế bào gốc máu ngoại vi với nguồn tế bào gốc tủy xương trong điều trị ghép TBG tự thân cho 29 bệnh nhân ULP tái phát/kháng thuốc[149]. Nghiên cứu đã nhận thấy TBG máu ngoại vi có thời gian phục hồi bạch cầu trung tính ngắn hơn so với TBG tủy xương (11 ngày so với 14 ngày) một cách có ý nghĩa thống kê với $p = 0,04$, nhưng không có sự khác biệt về thời gian phục hồi tiểu cầu. Và các tác giả đã đi đến kết luận là nguồn TBG máu ngoại vi cũng hiệu quả tương tự như TBG tủy xương. Thống nhất với các kết quả nghiên cứu trên và qua kết quả nghiên cứu của mình, chúng tôi nghĩ nên lựa chọn tế bào gốc máu ngoại vi trong ghép tế bào gốc tự thân điều trị u lympho không Hodgkin.

4.1.5.3. Các biến chứng trong giai đoạn sau truyền khối tế bào gốc.

Đối với nhóm bệnh nhân ĐUTX, trong quá trình chăm sóc và theo dõi bệnh nhân sau ghép, 50% bệnh nhân có biến chứng nhiễm trùng thể hiện ở các mức độ khác nhau: 21,4% bệnh nhân sốt đơn thuần, 11,9% có biểu hiện tiêu chảy (cấy phân dương tính với *Klebsiella* và *Candida*), 7,1% có loét miệng (cấy dương tính với *Candida*), 2,4% viêm mô mềm và 4,8% nhiễm khuẩn huyết (cấy máu dương tính với *Enter. Cloaceae* và *Acino. Baumanii*). Tuy

nhiên, tất cả đều được điều trị kịp thời và tích cực nên không có bệnh nhân tử vong trong quá trình ghép do các biến chứng của ghép cũng như của phác đồ điều kiện hóa. Nghiên cứu của L Kumar và cs (Ấn Độ) trên 108 bệnh nhân ĐUTX ghép tự thân [139] có tỷ lệ tử vong do biến chứng khá cao lên tới 11,1% với nguyên nhân chủ yếu là do nhiễm trùng trong đó hàng đầu là viêm phổi chiếm 58,3% và sau đó là nhiễm khuẩn huyết chiếm 16,7%. Nghiên cứu của Ấn Độ cũng gặp tới 34.9% các trường hợp ghép là sốt đơn thuần. Nghiên cứu của các tác giả Hàn Quốc có tỷ lệ tử vong thấp hơn là 2,9% (2/69 bệnh nhân) và nguyên nhân tử vong của 2 bệnh nhân đều là do nhiễm trùng [114]. Tỷ lệ tử vong do biến chứng trong các nghiên cứu khác cũng rất thấp ở mức 1,4% [145] và 3% [146].

Đối với nhóm bệnh nhân ULPKH, trong quá trình chăm sóc và theo dõi bệnh nhân sau ghép, tất cả 8 bệnh nhân có biến chứng nhiễm trùng thể hiện ở các mức độ khác nhau: 5 bệnh nhân sốt đơn thuần, 1 bệnh nhân có biểu hiện sốt kết hợp tiêu chảy, 1 bệnh nhân sốt và viêm mô mềm và 1 bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu, cấy nước tiểu dương tính với *Candida Tropicalis*. Tất cả đều được điều trị kịp thời nên không có bệnh nhân tử vong trong quá trình ghép.

Như vậy, theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác trong nước cũng như các nước trong khu vực, nếu thực hiện tốt các biện pháp phòng chống biến chứng nhiễm trùng thì tỷ lệ tử vong do ghép sẽ rất thấp và có thể ở mức 0% như kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Với kết quả nghiên cứu của mình, để giảm tối đa biến chứng nhiễm trùng và qua đó giảm ở mức thấp nhất tỷ lệ tử vong do ghép, chúng tôi nghĩ rằng vấn đề quan trọng nhất trong quá trình ghép tế bào gốc tự thân là cần tiếp tục thực hiện nghiêm túc và có chất lượng các biện pháp phòng chống nhiễm trùng đơn giản như rửa tay đúng quy cách, đeo khẩu trang liên tục và vệ sinh môi trường, vệ sinh ăn uống cũng như vệ sinh cá nhân của bệnh nhân.

4.1.6. Hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân

4.1.6.1. Hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân trong điều trị bệnh ĐUTX

a. Hiệu quả của ghép TBG tự thân nhóm bệnh nhân ĐUTX điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD.

Sau ghép tế bào gốc tạo máu, kết quả của cả nhóm 42 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung đạt 95,2% trong đó LBMPRT trở lên đạt 76,2% (LBHT đạt 57,2%). So với kết quả của điều trị tấn công trước ghép, khác biệt rõ rệt nhất là nhóm đạt LBHT (tăng thêm 23,8%) và nhóm “bệnh ổn định” (giảm 19%).

Bảng 4.9. So sánh kết quả ghép TBG của những bệnh nhân điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh 2013 N = 15	Moreau (2002) [85] N = 142	HS Eom 2009 [114] N = 39	Harousseau 2010 [79] N = 218	Sonneveld 2012 [119] N = 414
LBHT	40%	35%	63,5%	18,4%	15%
LBMPRT	6,7%	20%		18,8%	21%
LBMP	40%	39%	NA	51,8%	39%
BOĐ	13,3%	6%	NA	11%	25%
Tổng số	100%	100%	NA	100%	100%

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng sau ghép của nhóm bệnh nhân được điều tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD là 86,7% trong đó LBMPRT trở lên đạt 46,7% (LBHT đạt 40%). Kết quả các nghiên cứu của Moreau và cs(Pháp) và của HS Eom (Hàn Quốc) có tỷ lệ đáp ứng chung cũng như tỷ lệ đạt LBMPRT trở lên cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, kết quả các nghiên cứu của Harousseau và cs(Pháp) và của Sonneveld và cs(Đức+Hà Lan+Bi) lại có tỷ lệ đáp ứng chung tương tự và tỷ lệ LBMPRT trở lên thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả nghiên cứu

của chúng tôi mặc dù có khác biệt với các nghiên cứu khác trên thế giới như đã nêu trên nhưng sự khác biệt không nhiều và thường nằm trong khoảng $\pm 10\%$. Sự khác biệt này, theo chúng tôi nghĩ, hoàn toàn mang tính chất tương đối và có thể chấp nhận được do các nghiên cứu đã được thực hiện trên quần thể bệnh nhân có một số đặc điểm lúc chẩn đoán khác nhau, số lượng bệnh nhân cũng khác nhau và đặc biệt là việc đánh giá kết quả đáp ứng với ghép cũng theo tiêu chuẩn khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn của IMWG 2009. Nghiên cứu của Monreau và cs đã đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn do họ tự đưa ra. Nghiên cứu của HS Eom lại đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn của IMWG 2006. Còn các nghiên cứu của Harousseau và của Sonneveld thì lại đánh giá kết quả dựa theo tiêu chuẩn của Tổ chức ghép Máu và Tủy châu Âu EBMT do Blade J và cs đưa ra năm 1998. Việc đánh giá theo các tiêu chuẩn khác nhau này làm cho việc đánh giá và bàn luận kết quả nghiên cứu về ghép tự thân điều trị bệnh ĐUTX trở nên khó khăn và không thống nhất.

Bảng 3.24 trong phần Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng chung sau ghép của nhóm bệnh nhân ĐUTX điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD đã được cải thiện rõ rệt (tăng thêm 29,6%), trong đó tỷ lệ đạt LBMPRT trở lên đã tăng lên gần gấp 2 lần (từ 23,8% trước ghép lên 46,7% sau ghép). Đặc biệt, tỷ lệ LBHT tăng một cách đột biến, từ 9,5% trước ghép lên 40% sau ghép. Điều này rất có ý nghĩa với bệnh nhân ĐUTX vì khả năng tái phát và thời gian sống thêm toàn bộ phụ thuộc rất nhiều vào việc bệnh nhân có đạt được lui bệnh hoàn toàn khi kết thúc điều trị hay không [150]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ bệnh ổn định sau ghép đã giảm nhiều so với trước ghép, từ 42,9% xuống còn 13,3%. Trong nghiên cứu của Monreau và cs, so với kết quả trước ghép, tỷ lệ đáp ứng chung cũng như tỷ lệ đạt LBMPRT trở lên cũng đã được cải thiện đáng kể với tỷ lệ đáp ứng chung sau ghép tăng thêm 16% và tỷ lệ đạt LBMPRT trở lên tăng thêm

38%[85]. Nghiên cứu của HS Eom và cs cũng đánh giá rất cao vai trò của ghép tế bào gốc tự thân với tỷ lệ đạt LBMPRT trở lên sau ghép tăng thêm 29,3% so với kết quả điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD [114]. Các nghiên cứu của Harousseau và của Sonneveld cũng đều xác định khả năng cải thiện tỷ lệ đáp ứng chung, đặc biệt là tỷ lệ đạt LBMPRT lên của ghép tế bào gốc tự thân.

b. Hiệu quả của ghép TBG tự thân nhóm bệnh nhân ĐUTX điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ có bortezomib.

Bảng 4.10. So sánh kết quả ghép tế bào gốc tự thân của những bệnh nhân điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ có bortezomib

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh 2013 N = 27	HS Eom 2009 [114] N = 39	Harousseau 2010 [79] N = 223	Sonneveld 2012 [119] N = 413	HD Vĩnh Phú 2013 [96] N = 12
LBHT	66,7%	71,4%	39,5%	31%	83,3%
LBMPRT	25,9%		21,9%	31%	16,7%
LBMP	7,4%	NA	29,5%	26%	0%
BOĐ	0%	NA	9,1%	12%	0%
Tổng số	100%	NA	100%	100%	100%

Đối với nhóm bệnh nhân được điều trị tấn công trước ghép bằng các phác đồ có bortezomib (kể cả 6 bệnh nhân chuyển từ điều trị tấn công ban đầu bằng phác đồ VAD sang phác đồ có bortezomib), 100% bệnh nhân đáp ứng với ghép tế bào gốc tự thân, trong đó tỷ lệ LBMPRT trở lên đạt 92,6% (tỷ lệ LBHT đạt 66,7%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về ghép tự thân cho nhóm ĐUTX điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ có bortezomib thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Huỳnh Đức Vĩnh Phú & cs tại bệnh viện Truyền máu Huyết học TP Hồ Chí Minh [96]. Bảng 4.10 cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung sau ghép của bệnh nhân ĐUTX trong nghiên cứu của chúng tôi (100%) cao hơn so với nghiên cứu của Harousseau và cs (90,9%) và của

Sonneveld và cs(88%). Bên cạnh đó, tỷ lệ LBMPRT trở lên cũng cao hơn: 92,5% so với 71,4% trong nghiên cứu của HS Eom, 61,4% trong nghiên cứu của Harousseau và cs và 62% trong nghiên cứu của Sonneveld và cs. Chúng tôi nghĩ nguyên nhân của sự khác biệt này vẫn chủ yếu là do số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu và do sự khác nhau trong việc áp dụng tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị. So sánh kết quả trước ghép với kết quả sau ghép tế bào gốc tự thân, chúng tôi thấy ghép tế bào gốc tự thân đã tăng tỷ lệ bệnh nhân đạt LBMPRT trở lên từ 70,4% lên 92,6% (tăng thêm 22,2%) trong đó tăng tỷ lệ LBHT từ 44,5% lên 66,7% (tăng thêm 22,2%). Bên cạnh đó, tỷ lệ LBMP giảm từ 25,9% xuống còn 7,4% (giảm 18,5%) và tỷ lệ bệnh ổn định sau ghép là 0%. Kết quả nêu trong bảng 3.35 cho thấy ghép tế bào gốc tạo máu tự thân đã cải thiện mức độ đáp ứng cho 13/15 (87,6%) bệnh nhân trong đó có tới 44,5% nâng thêm tới 2 mức độ đáp ứng. Trong nghiên cứu của Huỳnh Đức Vĩnh Phú và cs, tỷ lệ LBHT sau ghép tăng thêm tới 41,6% [96]. Tỷ lệ cải thiện này trong nghiên cứu của Harousseau và cs là 20,2%, và trong nghiên cứu của Sonneveld và cs là 13%.

Năm 2011, Nguyễn Thị Mai và cs đã tiến hành nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ có bortezomib đơn thuần điều trị nhóm bệnh nhân ĐUTX cho thấy, sau khi kết thúc toàn bộ liệu trình với 8 chu kỳ hóa trị liệu đơn thuần (không ghép tế bào gốc tự thân), tỷ lệ LBHT cũng chỉ tăng thêm được 14,8%, tỷ lệ LBMP chỉ giảm được 11,1% và vẫn còn 3,7% bệnh ổn định[110]. So sánh kết quả nghiên cứu của mình với kết quả của Nguyễn Thị Mai, chúng tôi thấy rõ ràng là ghép tế bào gốc tự thân hiệu quả hơn so với hóa trị liệu đơn thuần thể hiện ở tỷ lệ đáp ứng tăng thêm sau ghép cao hơn so với sau kết thúc toàn bộ các liệu trình hóa trị liệu đơn thuần. Năm 2007, trên tạp chí Bone Marrow Transplantation, Mehta và cs, khi phân tích so sánh kết quả điều trị giữa nhóm bệnh nhân ĐUTX điều trị bằng hóa trị liệu kết hợp ghép tế bào gốc tự thân với hóa trị liệu đơn thuần, đã nhận định là dù phác đồ điều trị

trước ghép hoặc phác đồ điều kiện hóa khác nhau, hiệu quả điều trị của ghép tế bào gốc vẫn cao hơn có ý nghĩa thống kê và chất lượng tốt hơn so với hóa trị liệu đơn thuần (Bảng 4.11.) [151].

Bảng 4.11. Kết quả nghiên cứu so sánh ghép tế bào gốc tự thân với hóa trị liệu điều trị bệnh Đa u tủy xương

Nghiên cứu	Số lượng BN	Phác đồ điều trị	Tỷ lệ đáp ứng chung		p
			Không ghép	Ghép	
IFM 90	200	VMCP/VBAP so với VMCP/VBAP + Ghép	57%	81%	<0,001
MRC Myeloma VII	401	ABCM so với C-VAMP + Ghép	48%	86%	<0,001
M97 G	104	MP so với VAD + Ghép	42%	72%	<0,001

ABCM: doxorubicin, BCNU, cyclophosphamide, melphalan; CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; C-VAMP: cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, methylprednisolone; MP: melphalan, prednisone; VAD: vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VAMP: vincristine, doxorubicin, methylprednisolone; VBAD: vincristine, BCNU, doxorubicin, dexamethasone; VBAP: vincristine, BCNU, doxorubicin, prednisone; VBMCP: vincristine, BCNU, melphalan, cyclophosphamide, prednisone; VMCP: vincristine, melphalan, cyclophosphamide, prednisone.

Qua các phân tích kết quả nghiên cứu của mình cùng với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới, một lần nữa, chúng tôi có thể khẳng định hiệu quả và vai trò vượt trội hơn hẳn của ghép tế bào gốc tự thân so với đa hóa trị liệu đơn thuần (kể cả các thuốc nhắm đích) trong điều trị bệnh đa u tủy xương.

c. Bàn luận hiệu quả của ghép TBG tự thân đối với nhóm bệnh nhân ĐUTX có tổn thương chức năng thận.

Như đã trình bày trong phần Kết quả nghiên cứu, trong nghiên cứu của chúng tôi có 12 bệnh nhân ĐUTX có tổn thương chức năng thận. Sau điều trị tấn công thì có 8/12 (66,7%) bệnh nhân có chức năng thận trở lại bình thường và sau ghép có thêm 3 bệnh nhân nữa phục hồi chức năng thận. Sau điều trị

tấn công, lượng creatinin trung bình của nhóm bệnh nhân có tổn thương chức năng thận là 112,25 $\mu\text{mol/L}$ giảm nhiều so với lúc chẩn đoán là 233,83 $\mu\text{mol/L}$ và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$. Sau ghép TBG tự thân, chức năng thận của nhóm này tiếp tục phục hồi với lượng creatinin trung bình là 104,8 $\mu\text{mol/L}$ và sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê so với sau điều trị tấn công với $p = 0,036$, so với lúc chẩn đoán với $p = 0,007$. Như vậy, ghép tế bào gốc tự thân không những chỉ có hiệu quả với các bệnh nhân ĐUTX nói chung mà còn rất có hiệu quả đối với các bệnh nhân ĐUTX có tổn thương chức năng thận nói riêng.

Hiệu quả của ghép TBG tự thân điều trị bệnh ĐUTX có tổn thương chức năng thận đã được chứng minh trong nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới. Trong một nghiên cứu trên 81 bệnh nhân ĐUTX có suy thận (59 bệnh nhân cần lọc thận nhân tạo chu kỳ) của nhóm các tác giả ở Arkansas (Hoa Kỳ), sau ghép TBG tự thân có tới 24% bệnh nhân đã phục hồi chức năng thận và không cần điều trị bằng lọc thận nhân tạo [152]. Nghiên cứu của Knudsen LM và cs năm 2005 về hiệu quả của ghép TBG trên 137 bệnh nhân ĐUTX trong đó có 29 bệnh nhân cần lọc thận nhân tạo vào thời điểm ghép cho kết quả là sau ghép có 10/29 (34,5%) bệnh nhân đã phục hồi hoàn toàn chức năng thận và không cần phải lọc thận nhân tạo [153]. Trong một báo cáo khác của Trung tâm Ung thư M. D. Anderson (Hoa Kỳ) năm 2009, 15/46 (32%) bệnh nhân ĐUTX có suy thận (trong đó 21% cần lọc thận nhân tạo chu kỳ) có cải thiện rõ rệt chức năng thận với mức lọc cầu thận sau ghép tăng thêm ít nhất 25% so với lúc chẩn đoán, và có 10 (21%) bệnh nhân đã giảm độ suy thận [154]. Nghiên cứu này đã đi đến kết luận là ghép TBG tự thân điều kiện hóa bằng melphalan 200 mg/m^2 hoàn toàn có thể thực hiện được trên bệnh nhân ĐUTX có suy thận (kể cả bệnh nhân cần lọc thận nhân tạo chu kỳ) và phương pháp điều trị này có thể cải thiện một cách có ý nghĩa thống kê chức năng thận của tối thiểu 1/3 số bệnh nhân ĐUTX có tổn thương chức năng thận.

d. Đánh giá hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân điều trị bệnh ĐUTX qua các chỉ số về tỷ lệ tái phát, tử vong, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS)

Sau thời gian theo dõi trung bình 26,5 tháng (ngắn nhất là 8 tháng và dài nhất là 87 tháng), đến thời điểm hiện nay, có 14 bệnh nhân tái phát chiếm tỷ lệ 38,9%, trong số đó 10 bệnh nhân đã tử vong do tái phát chiếm tỷ lệ 27,8%. Nhóm bệnh nhân ĐUTX được điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD và ghép TBG tự thân có tỷ lệ tái phát là 80%, tỷ lệ tử vong do tái phát là 60% cao hơn so với nhóm điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ có bortezomib và ghép TBG tự thân với tỷ lệ tái phát là 9,5% và tỷ lệ tử vong là 4,8%. Sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với lần lượt $p < 0,001$ và $p < 0,001$.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS trung bình dự tính của cả nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $46 \pm 7,5$ tháng (CI 95%, 31,2 đến 60,8 tháng). Tỷ lệ dự tính bệnh nhân có thời gian sống thêm không bệnh 36 tháng là 59,1% và 60 tháng là 25,3%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Kumar và cscó thời gian PFS trung bình là $42 \pm 10,4$ tháng (95% CI; 22,2 tháng – 83,8 tháng). Tuy nhiên, nghiên cứu của Kumar và cscó tỷ lệ bệnh nhân dự tính PFS 5 năm là $49,3 \pm 0,05\%$ cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [139]. Nghiên cứu của M Krejci và cscó PFS trung bình là 29,5 tháng, ngắn hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [146]. Theo biểu đồ 3.14 trong phần Kết quả nghiên cứu, nhóm bệnh nhân điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS là $36 \pm 9,1$ tháng (CI 95%, 18,0 đến 53,9), còn PFS của nhóm điều trị bằng phác đồ có bortezomib thì vẫn chưa dự tính được. Sự khác biệt về PFS của 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,03$. Nghiên cứu của P. Sonneveld và cscũng nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,002$) về PFS sau ghép giữa nhóm bệnh nhân ĐUTX điều trị tấn công trước ghép bằng VAD (28 tháng) so với nhóm điều trị bằng phác đồ có bortezomib (35 tháng) [119]. Kết quả nghiên cứu IFM 2005-01 cũng cho thấy PFS của nhóm ĐUTX

điều trị tấn công trước ghép bằng VAD (29,7 tháng) thấp hơn so với nhóm điều trị bằng phác đồ có bortezomib (36 tháng) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,067$ [79]. Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở thời điểm 3 năm và 5 năm của nhóm điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD lần lượt là 45,7% và 15,2%; của nhóm điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ có bortezomib đều cao hơn và đều đạt mức 86,8%. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p=0,055$.

Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình dự tính của cả nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $66 \pm 27,2$ tháng (CI 95%, 12,7 đến 119,3 tháng). Tỷ lệ dự tính bệnh nhân có thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm là 64,8% và 5 năm là 58,3%. Như vậy có trên một nửa số bệnh nhân ĐUTX được ghép tế bào gốc tự thân có thời gian sống thêm sau chẩn đoán lên tới 5 năm. Khoảng thời gian này vô cùng quý giá đối với những người bệnh ung thư. Trong nhóm các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có thời gian sống thêm dài nhất (tính đến thời điểm hiện tại) là 87 tháng (7,25 năm). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Kumar và cs về thời gian OS trung bình ($71 \pm 10,5$ tháng; 95% CI: 50,45 tháng – 91,55 tháng) cũng như tỷ lệ bệnh nhân dự tính OS 5 năm ($54,4 \pm 0,05\%$) [139]. Kết quả của các nghiên cứu khác như nghiên cứu của M Krejci và cs [146], nghiên cứu của D O'Shea và cs [145] và nghiên cứu của E Terpos và cs [155] đều có thời gian sống thêm toàn bộ OS trung bình sau chẩn đoán tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi, với lần lượt là 75,4 tháng, 68,8 tháng và 79,7 tháng. Biểu đồ 3.15 trong phần Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ OS của nhóm bệnh nhân điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD là $66 \pm 24,5$ tháng (CI 95%, 18,0 đến 53,9), còn của nhóm điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ có bortezomib thì vẫn chưa dự tính được. Sự khác biệt về OS của 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nghiên cứu của các tác giả Hàn Quốc có thời gian OS trung bình của nhóm điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, là 2702 ngày (tương đương khoảng 90 tháng), còn đối với nhóm điều trị bằng

phác đồ có bortezomib, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, chưa dự tính được và sự khác biệt giữa 2 nhóm cũng không có ý nghĩa thống kê với $p=0,835$ [114]. Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sống thêm toàn bộ ở thời điểm 3 năm và 5 năm của nhóm điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ VAD lần lượt là 66,7% và 51,9%; của nhóm điều trị tấn công trước ghép bằng phác đồ có bortezomib đều cao hơn và đạt mức 90%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,23$. Tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi, Sonneveld & cs cũng đã nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,11$) về tỷ lệ OS ở thời điểm 5 năm sau ghép giữa nhóm bệnh nhân ĐUTX điều trị tấn công trước ghép bằng VAD (55%) so với nhóm với nhóm điều trị bằng phác đồ có bortezomib (61%)[119]. Kết quả nghiên cứu IFM 2005-01 có tỷ lệ OS ở thời điểm 3 năm sau ghép của nhóm VAD là 77,4% cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhưng tỷ lệ này của nhóm điều trị trước ghép bằng phác đồ có bortezomib là 81,4% lại thấp hơn so với kết quả của chúng tôi và sự khác biệt về tỷ lệ này cũng không có ý nghĩa thống kê[79].

Tóm lại, qua tất cả các phân tích ở trên, chúng tôi có thể đi đến kết luận là phương pháp ghép tế bào gốc tự thân là phương pháp điều trị rất hiệu quả đối với bệnh ĐUTX. Theo các kết quả nghiên cứu, ghép tế bào gốc tự thân đã cải thiện kết quả điều trị của các phác đồ tấn công trước ghép và làm mất đi sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về OS và PFS giữa các nhóm điều trị bằng các phác đồ trước ghép khác nhau.

4.1.6.2. Hiệu quả của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh U lympho không Hodgkin tái phát/kháng thuốc.

Sau ghép tế bào gốc tự thân, tỷ lệ đáp ứng chung của 8 bệnh nhân ULPKH là 87,5%, tăng so với kết quả đa hóa trị liệu trước ghép (75%). Tỷ lệ bệnh nhân đạt LBHT đã tăng từ 3/8(37,5%) bệnh nhân vào thời điểm trước ghép lên 5/8(62,5%) bệnh nhân vào thời điểm sau ghép. Trong số 2 bệnh nhân không lui bệnh trước ghép, 1 bệnh nhân đã đạt được lui bệnh một phần sau ghép; 1 bệnh nhân còn lại hoàn toàn không đáp ứng và tử vong sớm sau ghép (3 tuần) do bệnh tiếp tục tiến triển.

Bảng 4.12. So sánh hiệu quả ghép TBG tự thân điều trị ULPKH

Tác giả/ Kết quả	BQ. Khánh 2013 N = 8	Prince H.M 1996 [107] N = 46	Stein R.S 2000 [107] N = 99	Hanneke C 2001 [147] N = 60	BY Shim 2004 [106] N = 50	Josting A 2005 [50] N = 57
Nguồn TBG CD 34+	Máu ngoại vi	Tủy xương	Tủy xương	Tủy xương	Máu ngoại vi	Máu ngoại vi
Phác đồ điều khiến hóa	ICE	Etoposide + Melphalan ± TBI	Cy + Etoposide +TBI	BEAC	BEAM Flu +TBI Cy + TBI	BEAM
Tỷ lệ đáp ứng chung	87,5%	78,2%	87%	88%	67,7%	56%
Tỷ lệ đạt LBHT	62,5%	63%	54%	69%	32,3%	50%

Mặc dù số lượng bệnh nhân ULPKH được ghép TBG tự thân trong nghiên cứu của mình còn quá ít nhưng chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đáp ứng chung cũng như tỷ lệ đạt LBHT sau ghép của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của các tác giả khác. Tuy bệnh nhân đã được điều kiện hóa bằng các phác đồ khác nhau nhưng tỷ lệ đáp ứng chung của các nghiên cứu đều dao động trong khoảng từ 70% đến 80% với tỷ lệ bệnh nhân đạt LBHT sau ghép khá cao 50% - 60%. Đây thực sự là một tín hiệu đáng mừng đối với những bệnh nhân ULPKH kháng thuốc/tái phát. Với kết quả của một số nghiên cứu mà chúng tôi đã nêu trong bảng 4.12, chúng ta có thể thấy cho đến nay có rất nhiều các phác đồ điều kiện hóa trước ghép khác nhau và chưa có phác đồ nào tỏ ra vượt trội hơn hẳn so với các phác đồ khác. Qua các bảng 4.8 và 4.12, chúng tôi nghĩ không nên đưa TBI vào các phác đồ điều kiện hóa do độc tính ngắn hạn cũng như dài hạn đối với bệnh nhân trong khi hiệu quả không vượt

trội so với các phác đồ không có TBI. Bên cạnh đó, ghép tế bào gốc tự thân đã cải thiện rõ rệt kết quả điều trị bệnh nhân u lympho không Hodgkin kháng thuốc/tái phát thể hiện ở tỷ lệ bệnh nhân đạt LBHT sau ghép tăng rõ rệt so với trước ghép (từ 37,5% lên 62,5%). Với kết quả nghiên cứu của chúng tôi và tham khảo y văn, chúng tôi cũng thống nhất với đa số các tác giả trong nước cũng như nước ngoài là đa hóa trị liệu liều cao kết hợp với ghép TBG tự thân là phương pháp điều trị lựa chọn hàng đầu cho các bệnh nhân ULPKH tái phát/kháng thuốc.

Thời gian theo dõi trung bình của cả nhóm bệnh nhân ULPKH trong nghiên cứu của chúng tôi là 32,3 tháng (ngắn nhất là 11 tháng và dài nhất là 71 tháng). Tính đến thời điểm tháng 11/2013, 6 bệnh nhân vẫn còn sống khỏe mạnh (lâu nhất là 71 tháng sau ghép) và 2 bệnh nhân 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. Do số lượng bệnh nhân còn hạn chế nên chúng tôi không tính các chỉ số về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS cũng như thời gian sống thêm toàn bộ OS cho nhóm bệnh nhân ULPKH.

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 các bệnh nhân U lympho không Hodgkin tái phát/kháng thuốc.

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

Kết quả phân tích tìm hiểu mối tương quan hay ảnh hưởng của một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng với hiệu quả ghép tế bào gốc tự thân cho thấy các yếu tố như tuổi, giai đoạn bệnh, thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc ghép, tình trạng chức năng thận lúc chẩn đoán, chỉ số albumin, chỉ số beta 2 microglobulin và các xét nghiệm khác đều không có ảnh hưởng đến hiệu quả của phương pháp ghép tế bào gốc tự thân. Rất tiếc là chúng tôi không làm

được xét nghiệm phân tích đột biến nhiễm sắc thể cho tất cả các bệnh nhân nên không phân tích được chỉ số xét nghiệm này.

a. Yếu tố kết quả điều trị tân công trước ghép

Bảng 3.28 trong phần Kết quả nghiên cứu cho thấy kết quả điều trị tân công trước ghép có mối tương quan với khả năng tái phát và tử vong của bệnh nhân ĐUTX ghép TBG tự thân. Trong số 23 bệnh nhân đạt LBMPRT trở lên chỉ có 4 (17,4%) bệnh nhân tái phát/bệnh tiến triển và 2(8,7%) tử vong. Trong khi đó, nhóm đạt LBMP trở xuống có 13/19 (68,4%) bệnh nhân tái phát/bệnh tiến triển và 10/19 (52,6%) tử vong. Kết quả điều trị tân công trước ghép (hay tình trạng bệnh của bệnh nhân trước ghép) có mối tương quan thuận chặt chẽ với khả năng tái phát ($r = 0,560$ và $p < 0,001$). Tình trạng bệnh của bệnh nhân trước ghép cũng có mối tương quan thuận chặt chẽ với tỷ lệ tử vong ($r = 0,517$ và $p < 0,001$). Điều này có nghĩa là, sau điều trị tân công, nếu bệnh nhân đạt LBMPRT trở lên thì khả năng tái phát/tử vong sau ghép thấp và ngược lại. 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.

Các biểu đồ 3.16 và biểu đồ 3.17 cho thấy kết quả của điều trị tân công trước ghép (hay tình trạng bệnh của bệnh nhân thời điểm trước ghép) có ảnh hưởng rất lớn tới hiệu quả của phương pháp điều trị ghép TBG tự thân đối với bệnh nhân ĐUTX. Tình trạng bệnh nhân trước ghép có thể tiên lượng những bệnh nhân đạt LBHT ít có khả năng tái phát hơn, có thời gian PFS cũng như OS dài hơn so với nhóm bệnh nhân không đạt LBHT. D O'Sheavà cscũng đã nhận thấy sự khác biệt về PFS giữa 2 nhóm đạt LBHT và không đạt LBHT trước ghép với $p = 0,04$ nhưng không thấy có sự khác biệt về OS ($p = 0,62$)[145]. Kết quả nghiên cứu của Kumar và csthì cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về PFS và OS giữa nhóm bệnh nhân ĐUTX đáp ứng tốt với điều trị tân công trước ghép so với nhóm đáp ứng kém: thời gian PFS trung bình của nhóm đáp ứng tốt là 96 tháng so với 21 tháng ở nhóm đáp ứng

kém với $p = 0,0002$; OS trung bình là 102 tháng của nhóm đáp ứng tốt so với 38 tháng của nhóm đáp ứng kém với $p=0,0003$ [139]. Những kết quả trên một lần nữa nhấn mạnh ảnh hưởng của các phác đồ điều trị tấn công trước ghép đối với hiệu quả của phương pháp ghép TBG tự thân điều trị bệnh ĐUTX: phác đồ có hiệu quả hơn, hay nói cách khác là có tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng cao hơn và tốt hơn, có tỷ lệ đạt LBHT nhiều hơn chắc chắn sẽ có thời gian PFS và OS sau ghép tốt hơn. Từ nhận xét này kết hợp với các phân tích trong phần bàn luận về kết quả điều trị tấn công trước ghép, chúng tôi nghĩ, trong quá trình lựa chọn phác đồ điều trị tấn công trước ghép, nên lựa chọn các phác đồ có bortezomib để đảm bảo thành công và có được hiệu quả cao nhất khi ghép tế bào gốc tự thân cho bệnh nhân.

Đối với nhóm bệnh nhân ULPKH, sau điều trị tấn công trước ghép, có 3/8 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn và 2/8 bệnh nhân hoàn toàn không đáp ứng với điều trị. Tính đến thời điểm tháng 11/2013, 6 bệnh nhân có đáp ứng với điều trị trước ghép vẫn còn sống khỏe mạnh (lâu nhất là 71 tháng sau ghép), 2 bệnh nhân mà hoàn toàn không đáp ứng với điều trị trước ghép đã tử vong trong vòng 2 tháng sau ghép do bệnh tiếp tục tiến triển. Như vậy, chúng ta có thể thấy, cũng như nhóm bệnh nhân ĐUTX, yếu tố kết quả đáp ứng với điều trị tấn công trước ghép cũng có ảnh hưởng đến hiệu quả của phương pháp ghép tế bào gốc tự thân điều trị ULPKH tái phát/kháng thuốc. Nói một cách khác, ghép tế bào gốc tự thân chỉ có hiệu quả với những bệnh nhân ULPKH tái phát/kháng thuốc nhưng còn nhạy cảm với đa hóa trị liệu tấn công trước ghép. Nghiên cứu của BY Shim và cs[106] về ghép TBG tự thân điều trị 50 bệnh nhân ULPKH tái phát/kháng thuốc cho thấy nhóm bệnh nhân 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 với điều trị đều thấp hơn rất nhiều và lần lượt là 1 tháng và 7 tháng. Bên cạnh nghiên cứu này, các nghiên cứu khác của Mounier N và cs, của Rodriguez J và cs và của Josting A và cs cũng đã nhấn mạnh, đối với các bệnh nhân ULPKH độ

ác tính trung bình-cao tái phát, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân chỉ thực sự có kết quả với nhóm có đáp ứng với các đợt hóa trị liệu trước ghép còn nhóm không đáp ứng thì kết quả rất thấp [48,49,50].

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

Bảng 3.29 cho thấy yếu tố kết quả đáp ứng với ghép TBG tự thân (hay tình trạng bệnh của bệnh nhân sau ghép) có mối liên quan với khả năng tái phát và tử vong của bệnh nhân ĐUTX được ghép. Trong số 32 bệnh nhân 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%) bệnh nhân 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 với $r = 0,336$ và $p = 0,029$ và với khả năng tử vong với $r = 0,389$ và $p = 0,011$. Điều này có nghĩa là tình trạng bệnh của bệnh nhân sau ghép có ảnh hưởng đến hiệu quả lâu dài của phương pháp ghép: nếu bệnh nhân đạt LBMPRT trở lên sau ghép thì khả năng tái phát/tử vong thấp và ngược lại. Ở một phía khác, nhận xét này cũng có thể giúp cho các bác sĩ điều trị quyết định việc có tiến hành ghép TBG tự thân lần 2 cho bệnh nhân. Theo quan điểm của chúng tôi, những bệnh nhân không đạt LBMPRT trở lên sau ghép (hoặc thậm chí không đạt LBHT) lần 1 nên tiến hành sắp xếp kế hoạch ghép lần 2 sớm để giúp tăng tỷ lệ LBHT và giảm tỷ lệ tái phát/bệnh tiến triển và tỷ lệ tử vong.

Các biểu đồ 3.18 và biểu đồ 3.19 đã không cho thấy rõ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về PFS và OS giữa 2 nhóm đạt và không đạt LBHT sau ghép. Tuy nhiên, khi chúng tôi tiến hành phân tích chỉ số tương quan thì thấy kết quả đáp ứng với ghép lại có mối tương quan với PFS ($r = 0,326$ và $p = 0,035$) và với OS ($r = 0,389$ và $p = 0,011$). Như vậy, tình trạng bệnh của bệnh nhân sau ghép có ảnh hưởng đến hiệu quả lâu dài của ghép mặc dù không nhiều như tình trạng

bệnh nhân trước ghép.

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 tế bào gốc tự thân trong điều trị bệnh Đa u tủy xương, đặc biệt trong điều trị bệnh U lympho không Hodgkin 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 tế bào gốc 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 bệnh nhân được tiếp cận với phương pháp điều trị hiện đại với chi phí thấp.

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 Huế, 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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. (1977) One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 49:511-533.
2. Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL et al. (1978) Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood* 52:85-95.
3. Rizzo JD. New summary slides show current trends in BMT. (1998) *Autologous Blood and Marrow Transplant Registry Newsletter* 5:4-10.
4. Zhu J, Emerson SG. (2002) Hematopoietic cytokines, transcription factors and lineage commitment. *Oncogene* 21:3295-3313.
5. E. Donnall Thomas. *Hematopoietic Cell Transplantation*. Second Edition. Blackwell Science Edition. 1999.
6. Hryniuk WM, Bush H. (1984) The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2:1281-1287.
7. Skipper HE. (1967) Criteria associated with destruction of leukemia and solid tumor cells in animals. *Cancer Res* 27:2636-2645.
8. Bierman PJ, Armitage JO. (2000) Autologous hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. In: Atkinson K, ed. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*, Second Edition. Cambridge Press 211-239.
9. Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD et al. (1986) Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp Hematol* 14:192-196.
10. Juttner CA, To LB, Ho JQ et al. (1988) Early lympho-hemopoietic recovery after autografting using peripheral blood stem cells in acute non-lymphoblastic leukemia. *Transplant Proc* 20:40-42.

11. Schmitz N, Linch DC, Dreger P et al. (1996) Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients [see comments] *Lancet* 347:353-357.
12. T de Witte, R Brand, A van Biezen. (2006) The role of stem cell source in autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 91(6): 750-756.
13. Levesque J-P, Liu F, Simmons PJ, et al. (2004) Characterization of hematopoietic progenitor mobilization in protease-deficient mice. *Blood* 104:65-72.
14. Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, et al. (2005) The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 106:1867-1874.
15. Sharp JG, Kessinger A, Mann S et al. (1996) Outcome of high-dose therapy and autologous transplantation in non-Hodgkin's lymphoma based on the presence of tumor in the marrow or infused hematopoietic harvest. *J Clin Oncol* 14:214-219.
16. Schouten HC, Kvaloy S, Sydes M et al. (2000) The CUP trial: a randomized study analyzing the efficacy of high dose therapy and purging in low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 11:91-94.
17. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al. (1983) Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 309:1347-1353.
18. McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, et al. (2003) Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 101:2043-2048.

19. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, et al. (2002) Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 8:493-500.
20. Guillermo Lazo, Richard Champlin. Autologous stemcell transplantation. *Manual of Medical Oncology*. Edition Mc Graw-Hill. 2006:219-229.
21. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, et al.: (2009) Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood* 113 (2): 306-8.
22. Mayer EI, Dopfer RE, Klingebiel T, et al.: (1999) Longitudinal gonadal function after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Pediatr Transplant* 3 (1): 38-44.
23. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al. (2001) Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet* 358:271-276.
24. Jackson GH, Wood A, Taylor PR, et al. (1997) Early high dose chemotherapy intensification with autologous bone marrow transplantation in lymphoma associated with retention of fertility and normal pregnancies in females. Scotland and Newcastle Lymphoma Group, UK. *Leuk Lymphoma*. 28:127-132.
25. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH. (2000) Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood*. 95:3273–327.

26. Corrado Tarella, Roberto Passera, Michele Magni. (2010) Risk Factors for the Development of Secondary Malignancy After High-Dose Chemotherapy and Autograft, With or Without Rituximab: A 20-Year Retrospective Follow-Up Study in Patients With Lymphoma. *J Clin Oncol* 29:814-824.
27. Hamburger AW, Salmon SE (1977) Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science* 197:461–463.
28. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. (2009) International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: independent prognostic factor and target for personalized and risk-adapted treatment in multiple myeloma. *Haematologica*. 2011;96:87-95.
29. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, et al. (2002) Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood* 99:2185–2191.
30. Antonio Palumbo and Kenneth Anderson (2011). Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 364:1046-1060.
31. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 78:21-33.
32. Palumbo A, Sezer O, Kyle RA, et al. (2009). International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 23, 1716-1730.
33. Kyle RA and Rajkumar SV. (2009) Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 23(1): 3–9.
34. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, et al. (2005). International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 23:3412–3420.

35. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al.(2008) Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 359:906–917.
36. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. (2010) Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 28:2259-2266.
37. Waage A, Palumbo AP, Fayers P, et al.(2010) MP versus MPT for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: A meta-analysis of 1,682 individual patient data from six randomized clinical trials. *J Clin Oncol.*28:Suppl:605s-605s.
38. Ambuj Kumar, Iztok Hozo, Keath Wheatley et al.(2011) Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. *Am J Hematology* 86(1): 18–24.
39. Palumbo A, Falco P, Benevolo G, et al.(2010) A multicenter, open label study of oral lenalidomide and prednisone (RP) followed by oral lenalidomide melphalan and prednisone (MPR) and oral lenalidomide maintenance in newly diagnosed elderly multiple myeloma patients. *Blood* 116:1940-1940.
40. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al.(2010) Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 28:5101-5109.
41. Ludwig H, Adam Z, Tothova E, et al. (2010) Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma. *Haematologica* 95:1548-1554.

42. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al.(2010) Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol* 11:934-941.
43. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. (2005) Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 108(1):35-39.
44. Macro M, Divine M, Uzunhan Y, et al.(2006) Dexamethasone plus thalidomide compared with VAD as a pretransplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 108(11):22a. Abstract 57.
45. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. (2006) Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 91(11):1498-1505.
46. Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV, et al. (2007) A phase II trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen prior to autologous stem cell transplantation in younger patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 25(28):4452-4458.
47. Harousseau JL, Avet-Loiseau H, Attal M, et al.(2010) Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *J Clin Oncol* 28(30): 4621-4629.
48. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. (2010) Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *The Lancet* 376:2075 – 2085.

49. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. (2011) Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 118:5752-5758.
50. Selby P, McElwain TJ, Nandi AC, et al. (1987) Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol* 66:55–62.
51. Barlogie B, Hall R, Zander A et al. (1986) High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 67: 1298-1301.
52. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. (1996) A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 335:91-97.
53. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. (2002) Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 99:731-735.
54. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. (2010) Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 95:1913–1920.
55. Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. (2010) Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). *Blood* 115:32-37.

56. Lonial S, Kaufman J, Tighiouart M, et al. (2010) A Phase I/II Trial Combining High-Dose Melphalan and Autologous Transplant with Bortezomib for Multiple Myeloma: A Dose- and Schedule-Finding Study. *Clin Cancer Res* 16:5079-5086.
57. Sergio Giralt. (2011) Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Current and Future Status. *Hematology* 2011:191-196.
58. Faussner F, Dempke WC. (2012) Multiple myeloma: myeloablative therapy with autologous stem cell support versus chemotherapy: a meta-analysis. *Anticancer Res.* 32(5):2103-9.
59. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. (1997) Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 89:789–793.
60. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. (2003) Single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 349:2495–2502.
61. Kumar A, Kharfan-Dabaja M.A, Glasmacher A, and Djulbegovic B. (2009) Tandem Versus Single Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 101 (2): 100-106.
62. Đỗ Trung Phần . Tế bào gốc và bệnh lý tế bào gốc tạo máu. Nhà xuất bản y học 2008: 358-374.
63. John P. Greer, Michael E. Williams (2009). Non-Hodgkin Lymphoma in Adults”, *Wintrob's clinical hematology* 12th edition, 2145-2194.
64. George Lenz, Louis M. Staudt (2009). Pathobiology of non Hodgkin lymphoma. Hoffman. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 5th ed, chapter 75.
65. John P. Greer, Michael E. Williams (2009), “Non-Hodgkin Lymphoma in Adults”, *Wintrob's clinical hematology* 12th edition, 2145-2194.

66. William R. Macon, Thomas L. McCurley, Paul J. Kurtin, Ahmet Dogan (2009), “Diagnosis and Classification of Lymphomas”, Wintrob’s clinical hematology 12th edition, 2073-2108.
67. Lê Đình Roanh (2001), “U lympho”, Bệnh học các khối u, Nhà xuất bản Y học, Tr 253-374.
68. David J. Good (2008), “Classification of Non-Hodgkin’s lymphoma” Hematology/oncology clinics of North American, 4-30.
69. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group, Blood 1994; 84: 1361–1392.
70. Jasminka Jakia-Razumoviæ, Igor Aurer. (2002) The World Health Organization Classification of Lymphomas, Clinical sciences, 43(5):527-534.
71. Nguyễn Anh Trí (2006), “ U lympho ác tính”, Bài giảng Huyết Học – Truyền Máu sau đại học, Nhà xuất bản y học. Tr 159-169.
72. Cheson BD (2008), “Staging and Evaluation of the Patient with lymphoma”, Hematology/oncology clinics of North American, 46-54.
73. Smithers DW (1971). Summary of papers delivered at the Conference on Staging in Hodgkin’s Disease (Ann Arbor). Cancer Res 1971; 31:1869–1870.
74. Michael B. Møller, Bjarne E. Christensen, Niels T. Pedersen (2003), “Predictive Value of Age- and Stage-Adjustment of the International Prognostic Index”, Prognosis of Localized Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Younger Patients, American Cancer Society, 517-521.
75. Giovanni Barosi, Angelo Carella, Mario Lazzarino, Monia Marchetti (2005), Management of nodal indolent (non marginal-zone) non-Hodgkin’s lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation, Haematologica 2005; 90:1236-1257.

76. Fisher R.I, Gaynor E.R (1993), Comparision of a standard regimen CHOP with three intensive chemotherapy regimens for advanced non Hodgkin's lymphoma, *Clinical Oncology* , Vol 14, 391-405.
77. Ghielmini M, S. F. H. Schmitz, S. B. Cogliatti et al. (2004) Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly $\times 4$ schedule. *Blood* 103(12):4416–4423.
78. Coiffier B, E. Lepage, J. Brière et al. (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 346:235–242.
79. Pfreundschuh M, L. Trümper, A. Österborg et al. (2006) CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 7(5):379–391.
80. Appelbaum FR, Deisseroth AB, Graw RG, et al: (1978) Prolonged complete remission following high dose chemotherapy of Burkitt's lymphoma in relapse. *Cancer* 41:1059-1063.
81. Philip T, Armitage JO, Spitzer G et al. (1987) High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 316:1493-1498.
82. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. (1995) Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [see comments]. *N Engl J Med* 333:1540-1545.

83. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, et al for the Lymphoma Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Registry (EBMT).(2012) High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 18(5): 788-93.
84. Rodriguez J, M. D. Caballero, A. Gutierrez et al. (2004) Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. *Annals of Oncology* 15: 1504–1509.
85. Josting A, M. Sieniawski, J.-P. Glossmann et al. (2005) High-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multicenter phase II study. *Annals of Oncology* 16: 1359–1365.
86. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C et al. (2000) Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 18:3025-3030.
87. Verdonck LF, van Putten WL, Hagenbeek A et al. (1995) Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma [see comments]. *N Engl J Med* 332:1045-1051.
88. Freedman AS, Neuberg D, Mauch P, et al. (1999) Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma *Blood.* 94:3325–3333.

89. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. (2003) High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol.* 21:3918–3927.
90. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, et al. (2011) Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 96:1128–1135.
91. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. (2013) Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 98: 1014-1021.
92. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. (2004) Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma - results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 104(9):2667-74.
93. Deconinck E, Foussard C, Bertrand P, et al. (2005) High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 105: 3817-3823.
94. Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. (2011) Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 104(1):18–28.
95. Bạch Quốc Khánh, Võ Thanh Bình, Nguyễn Anh trí và cs. (2010) Ghép tế bào gốc tạo máu điều trị các bệnh máu ác tính tại Viện Huyết học và truyền máu Trung ương. *Kỷ yếu Hội thảo nghiên cứu, ứng dụng tế bào gốc trong Y học.* Trang 40 - 46.

96. Huỳnh Đức Vĩnh Phú, Đặng Quốc Nhi, Nguyễn Tấn Bình và cs. (2013) Bước đầu đánh giá hiệu quả phương pháp ghép tế bào gốc máu ngoại vi ở bệnh nhân đa u tủy xương ở bệnh viện Huyết học Truyền máu TP HCM. Y học Việt Nam 405: 118-125.
97. Nguyễn Thị Thu Hà, Lý Tuấn Khải, Nguyễn Trung Chính và cs. (2010) Ghép tế bào gốc máu ngoại vi tự thân trong điều trị u hạch ác tính non-Hodgkin và đa u tủy xương ở bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Kỷ yếu Hội thảo nghiên cứu, ứng dụng tế bào gốc trong Y học. Trang 27 – 39.
98. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. (2006) International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 20:1467–1473.
99. Cheson B, Horning S, Coiffier B et al. (1999) Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. Journal of clinical oncology 17: 244-1253.
100. National Comprehensive Cancer Network. (2012) Clinical practice Guidelines in Oncology – Non Hodgkin Lymphoma. Version I.2013.
101. Tribalto M, Amadori S, Cudillo L, et al. (2000) Autologous peripheral blood stem cell transplantation as first line treatment of multiple myeloma: an Italian multicenter study. Haematologica 85:52–58.
102. Child AJ, Morgan GJ, Davies FE, et al. (2003) High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. N Engl J Med 348:1875-83.
103. Rotta M, Storer BE, Sahebi F, et al. (2009) Long-term outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation and nonmyeloablative allografting. Blood 113:3383-3391.

104. Howlade N, Noone A, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. (2012) Seer Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute. Bethesda, MD.
105. R.S. Stein, J.P. Greer, S. Goodman et al. (2000) Intensified preparative regimens and autologous transplantation in refractory or relapsed intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplantation 25: 257-262.
106. Byoung Yong Shim, Myoung A Lee, et al. (2004) High dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Poor Risk and Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma: A Single-Center Experience of 50 Patients. Korean J Intern Med. 19(2):114-120.
107. Prince H.M, M. Crump, K. Imrie et al. (1996) Intensive therapy and autotransplant for patients with an incomplete response to front-line therapy for lymphoma. Annals of Oncology 7: 1043-1049.
108. F K Buadi, I N Micallef, S M Ansell et al. (2006) Autologous hematopoietic stem cell transplantation for older patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 37: 1017-1022.
109. Esa Jantunen, Carmen Canals, Alessandro Rambaldi et al. (2008) Autologous stem cell transplantation in elderly patients(>60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. Haematologica 93:1837-1842.
110. Nguyễn Thị Mai. Nghiên cứu hiệu quả điều trị Đa u tủy xương bằng bortezomib kết hợp dexamethasone tại Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương. Luận văn Thạc sỹ Y học 2011.
111. Greipp P.R, San Miguel J, Durie B.G.M, Barlogie B, et al. (2005) International Staging System for Multiple Myeloma. J Clin Oncol 23:3412-3420.

112. Nguyễn Lan Phương. Nghiên cứu đặc điểm giai đoạn bệnh theo hệ thống phân loại quốc tế ISS trong bệnh Đa u tủy xương. Luận văn Thạc sỹ Y học 2010.
113. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. (2006) Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 107:3474-3480.
114. Hyeon-Seok Eom, Chang-Ki Min, Byung-Sik Cho, et al. (2009) Retrospective Comparison of Bortezomib-containing Regimens with Vincristine–Doxorubicin–Dexamethasone (VAD) as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Jpn J Clin Oncol* 39(7):449–455.
115. Dimopoulos MA, E Kastritis, L Rosinol et al. (2008) Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22, 1485–1493.
116. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, et al. (1999) Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol* 105:127–130.
117. Dimopoulos MA, Pouli A, Zervas K, et al. (2003) Prospective randomized comparison of vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as intravenous bolus injection and VAD with liposomal doxorubicin as first-line treatment in multiple myeloma. *Annals of Oncology* 14: 1039–1044.
118. RA Chen, Y Tu, Y Cao, et al. (2011) Bortezomib-Dexamethasone or Vincristine-Doxorubicin-Dexamethasone as Induction Therapy Followed by Thalidomide as Maintenance Therapy in Untreated Multiple Myeloma Patients. *Journal of International Medical Research* Oct 1, 2011:1975-1984

119. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B et al. (2012) Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(24):2946-55.
120. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000; 65: 175–181.
121. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. (2010) Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 28(33):4976–84.
122. Christof Scheid, Pieter Sonneveld, Ingo G.H. Schmidt-Wolf, et al. (2014) Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica* 99(1):148-154.
123. C Gisselbrecht, B Glass, N Mounier et al. (2010) Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol* 28:4184-4190.
124. Roberto M. Lemoli. (2012) New Strategies for Stem Cell Mobilization. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012, 4(1): e2012066, DOI 10.4084/MJHID.2012.066.
125. Iskra Pusic, Shi Yuan Jiang, Scott Landua, Geoffrey L. Uy, et al. (2008) Impact of Mobilization and Remobilization Strategies on Achieving Sufficient Stem Cell Yields for Autologous Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14 (9): 1045-1056.

126. MJ Watts, SJ Ings, D Leverett et al. (2000) ESHAP and G-CSF is a superior blood stem cell mobilizing regimen compared to cyclophosphamide 1.5 g m and G-CSF for pre-treated lymphoma patients: a matched pairs analysis of 78 patients. *British Journal of Cancer* 82(2): 278–282.
127. G Milone, S Leotta, F Indelicato et al. (2003) G-CSF Alone vs cyclophosphamide plus G-CSF in PBPC mobilization of patients with lymphoma: results depend on degree of previous pretreatment. *Bone Marrow Transplantation* 31, 747–754.
128. J-L Lee, S Kim, S W Kim et al. (2005) ESHAP plus G-CSF as an effective peripheral blood progenitor cell mobilization regimen in pretreated non-Hodgkin's lymphoma: comparison with high-dose cyclophosphamide plus G-CSF. *Bone Marrow Transplantation* 35: 449–454.
129. Koenigsmann M, Jentsch-Ullrich K, Mohren M, et al. (2004) The role of diagnosis in patients failing peripheral blood progenitor cell mobilization. *Transfusion* **44**(5):777-784.
130. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, et al. (2009) Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol* **84**(6):335-337.
131. Calado RT, Young NS. (2008) Telomere maintenance and human bone marrow failure. *Blood* 111(9):4446-4455.
132. Mayack SR, Shadrach JL, Kim FS, Wagers AJ. (2010) Systemic signals regulate ageing and rejuvenation of blood stem cell niches. *Nature* 463(7280):495-500.
133. Trần Ngọc Quế, Hoàng Thị Huế, Nguyễn Anh Trí và cs. (2013) Nghiên cứu kết quả thu thập khối tế bào gốc máu ngoại vi dung điều trị một số bệnh máu. *Y học Việt Nam* số 405: 138 – 144.

134. Schots R, Van Riet I, Damiaens S et al. (1996) The absolute number of circulating CD34+ cells predicts the number of hematopoietic stem cells that can be collected by apheresis. *Bone Marrow Transplant* 17(4):509-15.
135. Armitage S, Hargreaves R, Samson D, et al. (1997) CD34 counts to predict the adequate collection of peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplant* 20(7):587-591.
136. Moncada V, Bolan C, Yau YY, Leitman SF et al. (2003) Analysis of PBPC cell yields during large-volume leukapheresis of subjects with a poor mobilization response to filgrastim. *Transfusion* 43(4):495-501.
137. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. (2007) Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. *J Support Oncol.* 5(5):231-235.
138. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. (2008) Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy—European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol* 26: 1519–1525.
139. L Kumar, J Ghosh, P Ganessan, et al. (2009) High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: what predicts the outcome? Experience from a developing country. *Bone Marrow Transplant* 43: 481-489.
140. M L Grazziutti, L Dong, M H Miceli, et al. (2006) Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant* 38: 501-506.

141. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol.* 2005; 75: 1-13.
142. Somashekar G. Krishna, Weizhi Zhao, et al. (2011) Incidence and risk factors for lower alimentary tract mucositis after 1529 courses of chemotherapy in a homogenous population of oncology patients : Clinical and research implications. *Cancer* 117(3): 3648–655).
143. Bhat GM. (2011) Early gastrointestinal complications of stem cell transplant - results of prospective study at IRCH, AIIMS, India. *Gulf J Oncolog* 10:40-44.
144. Wasserheit C, Acaba L, Gulati S. (1995). Abnormal liver function in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematological malignancies”. *Cancer Invest.* 13(4):347-54.
145. D O'Shea, C Giles, E Terpos, et al. (2006) Predictive factors for survival in myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation: a single-centre experience in 211 patients. *Bone Marrow Transplant* 37: 731-737.
146. M Krejci, T Buchler, R Hajek et al. (2005) Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplantation* (2005) 35, 159–164.
147. Hanneke C., Kluin-Nelemans, Vittorina Zagonel et al. (2001) Standard Chemotherapy With or Without High-Dose Chemotherapy for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Randomized Phase III EORTC Study. *J Natl Cancer Inst* 93(1): 22-30.
148. CI Chen, D Roitman, R Tsang et al. (2002) 'Relative' chemotherapy sensitivity: the impact of number of salvage regimens prior to autologous stem cell transplant for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 30: 885-891.

149. R Kanteti, K B Miller, J C McCann et al. (1999) Randomized trial of peripheral blood progenitor cell vs bone marrow as hematopoietic support for high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease: a clinical and molecular analysis. *Bone Marrow Transplantation* 24:473-481.
150. Harouseau JL, Avet-Loiseau H, Attal M. (2009) The role of complete remission in Multiple Myeloma. *Blood*. 2009;114: 3139-3146.
151. J Mehta and S Singhal. (2007) High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in myeloma patients under the age of 65 years. *Bone Marrow Transplantation* 40, 1101–1114.
152. Lee CK, Zangari M, Barlogie B, et al. (2004) Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant* 33:823–828.
153. Knudsen LM, Nielsen B, Gimsing P, Geisler C. (2005) Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *Eur J Haematol*. 75:27–33.
154. Parikh GC, Amjad AI, Saliba RM, et al. (2009) Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:812–816.
155. E Terpos, J F Apperley, D Samson et al. (2003) Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: improved survival in nonsecretory multiple myeloma but lack of influence of age, status at transplant, previous treatment and conditioning regimen. A single-centre experience in 127 patients. *Bone Marrow Transplantation* 31, 163–170.

DANH SÁCH BỆNH NHÂN

STT	Họ tên bệnh nhân	Chẩn đoán	Ngày vào viện
1.	Đinh Thị Hồng Ph.	Đa u tủy xương	01-04-2012
2.	Đỗ Bảo T.	Đa u tủy xương	25-02-2011
3.	Đỗ Văn T.	Đa u tủy xương	05-11-2012
4.	Đoàn Đình H.	Đa u tủy xương	19-05-2009
5.	Đoàn Thị M.	Đa u tủy xương	01-10-2012
6.	Đới Sỹ Th.	Đa u tủy xương	03-08-2012
7.	Dư Văn L.	Đa u tủy xương	01-04-2009
8.	Dương Đức T.	Đa u tủy xương	31-10-2012
9.	Hồ Đức D.	Đa u tủy xương	01-07-2006
10	Hoàng Việt H.	Đa u tủy xương	15-02-2012
11	Lê Tế L.	Đa u tủy xương	01-08-2006
12	Lại Thị H.	Đa u tủy xương	29-06-2011
13	Lê Văn Đ.	Đa u tủy xương	28-06-2011
14	Lê Văn Ỗ.	Đa u tủy xương	26-07-2011
15	Mai Thị Th.	Đa u tủy xương	01-03-2009
16	Ngô Như M.	Đa u tủy xương	12-03-2012
17	Nguyễn Đăng H.	Đa u tủy xương	01-05-2010
18	Nguyễn Đình Th.	Đa u tủy xương	13-04-2010
19	Nguyễn Đức Ch.	Đa u tủy xương	01-08-2004
20	Nguyễn Hoàng A.	Đa u tủy xương	01-09-2006
21	Nguyễn Hồng Th.	Đa u tủy xương	01-05-2007
22	Nguyễn Quang H.	Đa u tủy xương	01-06-2008
23	Nguyễn Thanh Th.	Đa u tủy xương	01-09-2009
24	Nguyễn Thanh V.	Đa u tủy xương	01-10-2005
25	Nguyễn Thị B.	Đa u tủy xương	01-12-2011
26	Nguyễn Thị D.	Đa u tủy xương	25-11-2011
27	Nguyễn Thị M.	Đa u tủy xương	01-08-2006
28	Nguyễn Thị T.	Đa u tủy xương	01-11-2005
29	Nguyễn Văn C.	Đa u tủy xương	10-12-2010

STT	Họ tên bệnh nhân	Chẩn đoán	Ngày vào viện
30	Nguyễn Văn M.	Đa u tủy xương	10-02-2012
31	Phạm Thị Th.	Đa u tủy xương	20-12-2011
32	Phùng Đình K.	Đa u tủy xương	01-07-2006
33	Tạ Hoàng Đ.	Đa u tủy xương	29-05-2008
34	Trần Đức T.	Đa u tủy xương	29-08-2011
35	Trần Thế Th.	Đa u tủy xương	01-03-2007
36	Trần Thị H.	Đa u tủy xương	29-11-2012
37	Trần Xuân Tr.	Đa u tủy xương	01-08-2011
38	Trương Kim H.	Đa u tủy xương	03-06-2010
39	Vũ Hiếu Tr.	Đa u tủy xương	01-04-2009
40	Vũ Hoàng Y.	Đa u tủy xương	03-07-2012
41	Vũ Hồng V.	Đa u tủy xương	07-01-2013
42	Vũ Thị Tuyết M.	Đa u tủy xương	08-10-2011
43	Đào Xuân Q.	U lympho không Hodgkin	22.12.2007
44	Đỗ Văn H.	U lympho không Hodgkin	08.06.2010
45	Đoàn Thị M.	U lympho không Hodgkin	01.02.2009
46	Hồ Ngọc H.	U lympho không Hodgkin	03.01.2012
47	Lê H.	U lympho không Hodgkin	05.12.2011
48	Ngô Minh Ngh.	U lympho không Hodgkin	19.10.2010
49	Nguyễn Trường Ch.	U lympho không Hodgkin	01.12.2012
50	Nguyễn Văn T.	U lympho không Hodgkin	27.10.2009

Xác nhận
của Giáo viên hướng dẫn

Xác nhận
của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương