

Đánh giá hiệu quả huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi ở bệnh nhân đa u tủy xương

Evaluating the effectiveness of hematopoietic stem cell mobilization from bone marrow to peripheral blood in multiple myeloma patients

Hồ Xuân Trường, Lý Tuấn Khải,
Nguyễn Thị Minh Phương, Nguyễn Thanh Bình,
Phạm Văn Hiệu, Phạm Thị Tuyết Nhung,
Đào Hồng Nga, Trần Thị Huyền Trang

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả huy động tế bào gốc tạo máu (CD34+) từ tủy xương ra máu ngoại vi ở bệnh nhân đa u tủy xương bằng phác đồ cyclophosphamid (Cy) kết hợp với yếu tố kích thích tăng trưởng dòng bạch cầu hạt (G-CSF) tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm tháng 01/2017-12/2021. **Đối tượng và phương pháp:** Chọn mẫu thuận tiện với 23 bệnh nhân đa u tủy xương có chỉ định huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi để ghép tế bào gốc tạo máu tự thân hỗ trợ điều trị. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu. Mỗi bệnh nhân được dùng cyclophosphamid liều 2 - 3g/m² da vào ngày N0, ngày N3 dùng G-CSF với liều 5μg/kg/12 giờ liên tục tới khi kết thúc huy động. Các chỉ số theo dõi trong quá trình huy động bao gồm: Tổng phân tích tế bào máu bằng máy đếm laser (hàng ngày); xét nghiệm các chỉ số đông máu, sinh hóa cơ bản (trước, trong, sau quá trình huy động); xét nghiệm tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi được thực hiện sau khi dùng G-CSF khi số lượng bạch cầu đạt trên 4G/L. Tiến hành gạn tách khi số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi > 10 tế bào/μl. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 51,78 ± 8,69 tuổi, tổng số ngày huy động trung bình là 8,96 ± 2,43 ngày và số ngày tách để đạt được liều tế bào cần thiết là 1,74 ± 0,62 ngày. Tỷ lệ huy động thành công 23/23 = 100%. Số lượng bạch cầu và tỷ lệ thành phần bạch cầu đều có sự thay đổi rõ rệt giữa ngày tách so với trước huy động. Có sự tương quan thuận, chặt chẽ giữa số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi và số lượng tế bào gốc tạo máu trong túi sản phẩm thu được (p<0,001, r = 0,86). Giảm số lượng bạch cầu đoạn trung tính và tiểu cầu ở các mức độ khác nhau là tác dụng phụ hay gặp nhất trong quá trình huy động và phục hồi sau khi kết thúc huy động. **Kết luận:** Đánh giá bước đầu quá trình huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi ở bệnh nhân đa u tủy xương tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 bằng phác đồ cyclophosphamid + G-CSF đạt hiệu quả cao và tương đối an toàn.

Từ khóa: Huy động, tế bào gốc tạo máu, đa u tủy xương.

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness of CD34+ hematopoietic stem cell mobilization from the bone marrow into peripheral blood in patients with multiple myeloma by cyclophosphamide combined with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) regimen at 108 Military Central Hospital from January 2017 to December 2021. **Subject and method:** Convenient sample collection method with 23 patients with multiple myeloma were indicated to mobilize CD34+ hematopoietic stem cell from bone marrow to

Ngày nhận bài: 24/1/2022, ngày chấp nhận đăng: 5/4/2022

Người phản hồi: Lý Tuấn Khải, Email: lytuankhaihh108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

peripheral blood for supportive treatment. The method study: A cross-sectional description study. Each patient received cyclophosphamide at a dose of 2 - 3g/m² of skin on day N0. Then G-CSF was used at a dose of 5µl/kg/12h continuously from third day until the end of the mobilization period. Indicators monitored during the mobilization period included: Complete blood cell count by laser counter (daily); coagulation, basic biochemistry parameters (before, during, after the mobilization process); CD34+ test in peripheral blood performed after G-CSF administration and peripheral blood leukocyte count above 4G/L. The apheresis process was performed when peripheral blood CD34+ was above 10 cells/µl. *Result:* The mean age of the study subjects was 51.78 ± 8.69 years old, the average mobilization day was 8.96 ± 2.43 days and the number of days of apheresis process to achieve the required cell dose was 1.74 ± 0.62 days. Successful mobilization rate was 23/23 = 100%. The number and ratio of white blood cells changed markedly between the day of the apheresis process compared to before mobilization. There was a positive and close correlation between the number of CD34 in peripheral blood and the number of CD34+ in the product bag. Varying degrees of neutrophil leukopenia and thrombocytopenia were the most common adverse effects during mobilization and recovered completely after mobilization. *Conclusion:* Initial assessment of the process of mobilizing CD34+ hematopoietic stem cells from bone marrow to peripheral blood in patients with multiple myeloma at 108 Military Central Hospital by cyclophosphamide + G-CSF regimen is relatively safe and achieve high efficiency.

Keywords: Mobilization, hematopoietic stem cell, multiple myeloma.

1. Đặt vấn đề

Đa u tủy xương là một bệnh tăng sinh có tính chất ác tính của tương bào ở tủy xương và một số cơ quan khác dẫn đến tăng các globulin miễn dịch trong máu, tạo thành nhiều ổ tiêu xương gây gãy xương bệnh lý, rối loạn chức năng nhiều cơ quan: Suy thận, thiếu máu, giảm số lượng tiểu cầu và/hoặc bạch cầu, tăng canxi máu, các triệu chứng thần kinh, nhiễm trùng bội nhiễm...[1].

Các phương pháp điều trị đa u tủy xương được áp dụng đồng thời hoặc riêng lẻ bao gồm hóa trị, xạ trị, liệu pháp miễn dịch, liệu pháp tế bào, ghép tế bào gốc tạo máu... Trong đó ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là một trong những phương pháp hỗ trợ điều trị giúp bệnh nhân đạt ổn định bệnh lâu dài.

Quá trình ghép tế bào gốc (TBG) tạo máu tự thân cơ bản qua các bước: Tiến hành huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi sau khi điều trị đạt lui bệnh. Tế bào gốc tạo máu sẽ được gạn tách bằng các hệ thống máy tự động, sau đó bảo quản, truyền lại cho bệnh nhân. Trước khi truyền tế bào gốc tạo máu, bệnh nhân được điều kiện hóa bằng hóa chất liều cao [2].

Tại Việt Nam và trên thế giới, hiện nay các phác đồ huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra

máu ngoại vi đang dùng bao gồm: G-CSF đơn thuần hoặc G-CSF kết hợp với hóa chất. Hóa chất được sử dụng để huy động có thể là đơn hóa chất như cyclophosphamid (Cyc) hoặc đa hóa chất (phác đồ hóa chất bệnh nhân đang sử dụng để điều trị bệnh) trước khi dùng G-CSF [3]. Mỗi phương pháp huy động đều có ưu điểm, nhược điểm riêng. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Bước đầu đánh giá hiệu quả quá trình huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi ở bệnh nhân đa u tủy xương tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 bằng phác đồ cyclophosphamid + G-CSF.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

23 bệnh nhân đa u tủy xương có chỉ định ghép tế bào gốc theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế được tiến hành huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi để ghép tế bào gốc tạo máu tự thân hỗ trợ điều trị tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2021.

2.2. Phương pháp

Thiết kế: Mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu.

Phương pháp lấy mẫu: Lấy mẫu thuận tiện.

Mỗi bệnh nhân được dùng cyclophosphamid liều 2 - 3g/m² da vào ngày N0. Ngày N3 trở đi, dùng G-CSF với liều 5μl/kg/12 giờ liên tục tới khi kết thúc huy động. Các xét nghiệm theo dõi trong quá trình huy động gồm: Tổng phân tích tế bào máu bằng máy đếm laser (hàng ngày); xét nghiệm các chỉ số đông máu, sinh hóa cơ bản (trước, trong, sau quá trình huy động); xét nghiệm tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi được thực hiện sau khi dùng G-CSF khi số lượng bạch cầu đạt > 4G/L, tiến hành gạn tách tế bào gốc tạo máu khi số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi > 10 tế bào/μl.

2.3. Các chỉ số nghiên cứu

Thời gian huy động, số ngày tách, số lượng bạch cầu (WBC), công thức bạch cầu, số lượng hồng cầu

(RBC), lượng huyết sắc tố (HGB), Hematocrit (HCT), số lượng tiểu cầu (PLT).

Số lượng CD34+, tỷ lệ CD34+, tỷ lệ CD34+ sống.

2.4. Thiết bị sử dụng trong nghiên cứu

Quá trình tách tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi được thực hiện trên hệ thống Optia Spectra (Terumo, Nhật Bản) với bộ kit vô trùng.

Đánh giá các chỉ số máu ngoại vi thực hiện trên hệ thống phân tích tế bào máu tự động Advia 2120i (Seimens, Đức), CD34 bằng hệ thống flow cytometry Facs Calibur (BD, Hoa Kỳ).

2.5. Thu thập và xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS version 22.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm tuổi giới đối tượng nghiên cứu (n = 23)

Nhóm	Nhỏ nhất (tuổi)	Lớn nhất (tuổi)	$\bar{X} \pm SD$ (tuổi)	Tỷ lệ %	p
Nam (n = 12)	34	62	51,42 ± 8,65	52,17	>0,05
Nữ (n = 11)	37	64	52,18 ± 9,13	47,83	
Chung (n = 23)	34	64	51,78 ± 8,69	100	

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi trong nghiên cứu là 51,78 ± 8,69 tuổi; không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa nhóm bệnh nhân nam và nữ.

Bảng 2. Tỷ lệ huy động thành công, thời gian huy động, số ngày tách trung bình

Chỉ số	Kết quả
Huy động thành công	n, %
Thời gian huy động (ngày)	$\bar{X} \pm SD$
Số ngày tách (ngày)	$\bar{X} \pm SD$

Nhận xét: Tỷ lệ huy động thành công trong nghiên cứu là 100% với số ngày huy động trung bình là 8,96 ± 2,43 ngày và số ngày tách trung bình là 1,74 ± 0,62 ngày.

Bảng 3. Một số chỉ số tế bào máu, CD34 máu ngoại vi trước huy động và ngày tách

Chỉ số	Trước huy động (n = 23)	Máu ngoại vi ngày tách (n = 40*)	p
Số lượng bạch cầu (G/L)	6,57 ± 3,88	19,85 ± 11,45	<0,01
Tỷ lệ neutrophil (%)	56,92 ± 25,46	76,46 ± 11,85	<0,05
Tỷ lệ lymphocyte (%)	30,06 ± 20,98	7,55 ± 5,38	<0,01
Tỷ lệ bạch cầu khác (%)	13,02 ± 17,17	16,68 ± 7,85	>0,05
Số lượng hồng cầu (T/L)	4,68 ± 0,54	4,68 ± 0,71	>0,05

Chỉ số	Trước huy động (n = 23)	Máu ngoại vi ngày tách (n = 40*)	p
Huyết sắc tố (g/L)	130,80 ± 16,05	127,20 ± 13,21	>0,05
Hematocrit (L/L)	0,411 ± 0,043	0,394 ± 0,039	>0,05
Số lượng tiểu cầu (G/L)	343,6 ± 116,2	68,59 ± 53,04	<0,01
Tỷ lệ CD34 (%)		0,69 ± 1,01	
Số lượng CD34+ (G/L)		68,58 ± 53,04	
CD34+ Viable (%)		98,57 ± 2,29	

Nhận xét: Số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, tiểu cầu máu ngoại vi, thay đổi có ý nghĩa thống kê trước huy động và ngày gạn tách tế bào gốc tạo máu.

*: n = 40 là tổng số ngày gạn tách tế bào gốc.

Bảng 4. Một số chỉ số tế bào trong túi sản phẩm

Chỉ số	Túi sản phẩm (n = 40)
Số lượng bạch cầu (G/L)	133,04 ± 34,01
Tỷ lệ neutrophil (%)	50,98 ± 18,13
Tỷ lệ đơn nhân (%)	44,94 ± 15,44
Tỷ lệ bạch cầu khác (%)	5,18 ± 7,87
Số lượng hồng cầu (T/L)	0,31 ± 0,07
Huyết sắc tố (g/L)	2,31 ± 1,30
Số lượng CD34+ (tế bào/ μ L)	1899,87 ± 1289,18
CD34+ Viable (%)	99,52 ± 0,79
Tỷ lệ CD34 (%)	1,27 ± 1,12
Số lượng CD34+/kg cân nặng ($\times 10^6$ tế bào/kg)	7,39 ± 3,31

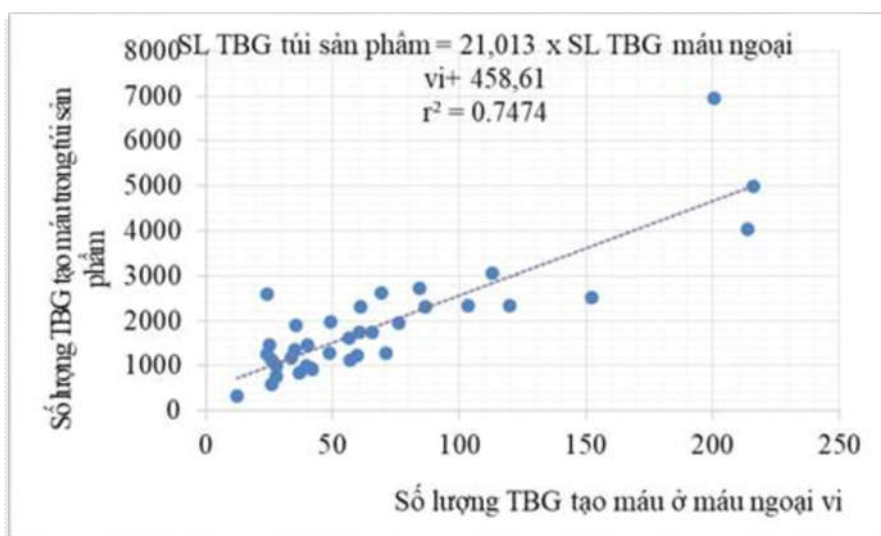
Nhận xét: Số lượng bạch cầu trung bình trong túi sản phẩm gạn tách thu được là 133,04 ± 34,01G/L. Tỷ lệ tế bào đơn nhân tương đối cao. Số lượng tế bào gốc tạo máu trung bình là 1899,87 ± 1289,18 tế bào/ μ L và số lượng tế bào gốc tạo máu trung bình /kg cân nặng là 7,39 ± 3,31 $\times 10^6$ tế bào.

*: n=40 là tổng số ngày gạn tách tế bào gốc.

Bảng 5. Mối tương quan giữa số lượng tế bào gốc tạo máu trong túi sản phẩm và các chỉ số ở máu ngoại vi

	Chỉ số	CD34 túi sản phẩm
WBC máu ngoại vi	Pearson Correlation	0,104
	Sig. (2-tailed)	0,682
RBC máu ngoại vi	Pearson Correlation	-0,160
	Sig. (2-tailed)	0,514
HGB máu ngoại vi	Pearson Correlation	-0,226
	Sig. (2-tailed)	0,353
PLT máu ngoại vi	Pearson Correlation	-0,368
	Sig. (2-tailed)	0,121
CD34 máu ngoại vi	Pearson Correlation	0,865**
	Sig. (2-tailed)	0,000

Nhận xét: Có mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa số lượng CD34 máu ngoại vi và túi sản phẩm với $r=0,865$; $p<0,001$.



Biểu đồ 1. Phương trình tương quan giữa CD34+ máu ngoại vi và CD34+ túi sản phẩm

Nhận xét: Số lượng CD34+ túi sản phẩm có tương quan với số lượng CD34+ máu ngoại vi theo phương trình $SL\ TBG\ túi\ sản\ phẩm = 21,013 \times SL\ TBG\ máu\ ngoại\ vi + 458,61$.

Bảng 6. Tác dụng phụ trên hệ tạo máu của quá trình huy động

Chỉ số	Giảm số lượng bạch cầu neutrophil (n)	Giảm số lượng tiểu cầu (n)
Không giảm	01	02
Độ I	4	12
Độ II	9	5
Độ III	6	4
Độ IV	3	0

Nhận xét: Giảm bạch cầu và tiểu cầu ở các mức độ là 2 tác dụng phụ hay gặp nhất của phác đồ Cyc + G-CSF [4].

4. Bàn luận

4.1. Một số đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của 23 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $51,78 \pm 8,69$ tuổi (từ 34 - 64 tuổi), nam chiếm tỷ lệ 52,17% và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa nhóm bệnh nhân nam và nữ (Bảng 1). Kết quả này cũng phù hợp vì độ tuổi mắc bệnh của bệnh nhân đa u tủy xương thường ở tuổi trung niên và cao tuổi. Bệnh nhân đa u tủy xương được ghép tế bào gốc tạo máu hỗ trợ điều trị trong nghiên cứu của Van

de Wyngaert Z và cộng sự có tuổi trung bình là 59,5 tuổi với tỷ lệ nam/nữ là 1,4; nghiên cứu khác của Nademanee AP và cộng sự có tuổi trung bình là 57 (43 - 75 tuổi); Huang TC và cộng sự (2019) với tuổi trung bình 54,8 tuổi [5], [6], [7]. Tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2020, Nguyễn Tuấn Tùng và cộng sự nghiên cứu trên 34 bệnh nhân đa u tủy xương ghép tế bào gốc tự thân có tuổi trung bình là 54,3 tuổi; nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương năm 2015 bệnh nhân đa u tủy xương tuổi trung bình là 49,7 tuổi [8], [9]. Có một số khác biệt về tuổi trung bình và tỷ lệ nam/nữ của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trên có thể do nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu nhỏ hơn so với các nghiên cứu của các tác giả trên.

4.2. Hiệu quả huy động tế bào gốc

Quá trình huy động tế bào gốc tạo máu từ tuỷ xương ra máu ngoại vi, bệnh nhân được sử dụng cyclophosphamid liều 2 - 3g/m² da vào ngày N0 và sau đó 3 ngày dùng G-CSF liều 5µg/kg/12 giờ trong các ngày tiếp theo, với thời gian huy động trung bình là 8,96 ± 2,43 ngày (7 đến 12 ngày sau khi dùng cyclophosphamid) đến khi đạt số lượng bạch cầu trên 4G/L (Bảng 2). Thời gian huy động trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với một số nghiên cứu khác như của Milone G và cộng sự là 9 ngày (7 - 11 ngày) và của Jaime-Perez JC là 7 ngày [10].

Trước khi tiến hành huy động, các bệnh nhân đã được điều trị đạt lui bệnh về lâm sàng cũng như cận lâm sàng. Trong quá trình huy động số lượng bạch cầu, tiểu cầu máu ngoại vi giảm dưới tác động của cyclophosphamid. Dưới tác dụng của G-CSF, làm tăng nhanh số lượng tế bào dòng bạch cầu hạt đồng thời cũng kích thích tăng sinh mạnh mẽ tế bào gốc tạo máu và giải phóng ra máu ngoại vi với biểu hiện là tăng số lượng bạch cầu cũng như số lượng tế bào gốc tạo máu trong máu ngoại vi (Bảng 3).

Ở ngày tách, số lượng tế bào có nhân trung bình trong nghiên cứu là 19,85 ± 11,45G/L với số lượng tế bào gốc tạo máu là 68,58 ± 53,04 tế bào/µl. Zannetti BA và cộng sự (2020) cũng sử dụng phác đồ huy động Cy+G-CSF, kết quả cho thấy số lượng tế bào có nhân và số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi trong nghiên cứu này ngày tách là 16,9G/L và 61TB/µl, kết quả này cũng tương đương so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Milone G chỉ dùng G-CSF đơn thuần, số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi là 45 tb/µl thấp hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi [11], [12]. Một nghiên cứu khác của Jaime-Perez JC cũng dùng Cy+G-CSF huy động có số lượng tế bào gốc ở máu ngoại vi ngày tách là 51,29 - 62,3 tế bào/µl, cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [12], [10]. Nhiều tác giả khác cũng chỉ ra rằng phác đồ sử dụng Cy+G-CSF có đỉnh tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi thường cao hơn phác đồ dùng G-CSF đơn thuần [13], [14], [15]. Với số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi như vậy, số lượng tế bào gốc tạo máu trong khối sản phẩm của chúng tôi là

1899,87 ± 1289,18 tb/µl (Bảng 5). Có mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi và trong khối sản phẩm thu được với p<0,001 và r = 0,865. Dựa vào mối tương quan này chúng ta có thể tính một cách tương đối thể tích cần gạn tách để tránh trường hợp phải tách nhiều lần hoặc tách quá nhiều trong một 1 lần. Nồng độ tế bào gốc tạo máu trong các nghiên cứu khác của túi sản phẩm cũng tương đối thay đổi, phụ thuộc và thời điểm tách, số lượng tách,... nhưng cũng đều chỉ ra rằng có mối tương quan thuận giữa tế bào gốc tạo máu trong máu ngoại vi và túi sản phẩm.

4.3. Tính an toàn, tác dụng phụ của phác đồ

Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp tỷ lệ lớn bệnh nhân giảm bạch cầu, tiểu cầu, đau xương ở các mức độ khác nhau. Tác dụng phụ giảm bạch cầu, tiểu cầu rõ rệt gặp do tác dụng diệt tế bào, ức chế tuỷ xương của cyclophosphamid. Còn đau xương do tác dụng kích thích tăng sinh tuỷ của G-CSF. Giảm bạch cầu, tiểu cầu thường sẽ hết sau 3 - 4 ngày dùng G-CSF, khi đó bạch cầu tăng cùng với tế bào gốc tạo máu tăng trong máu ngoại vi và đảm bảo cho quá trình gạn tách thành công. Các tác dụng phụ này thường sẽ hết sau quá trình huy động (Bảng 6).

100% (23/23 bệnh nhân) của chúng tôi huy động tế bào gốc từ tuỷ xương ra máu ngoại vi thành công, có thể do cỡ mẫu nhỏ do vậy chưa gặp bệnh nhân khó huy động hoặc huy động không thành công (Bảng 2). Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng ghi nhận tỷ lệ thành công và thất bại, như nghiên cứu của Zannetti BA với tỷ lệ thành công khi dùng Cyc liều 2g/m² da là 96,6% 7/188 và dùng G-CSF là 95,7% 3/71; nghiên cứu của Winkelmann N và cộng sự là 83% (40/48BN) [11], [16]. Dùng phác đồ kết hợp nhiều tác giả cũng ghi nhận tỷ lệ thành công cao hơn phác đồ G-CSF đơn thuần tuy nhiên cũng đi kèm với nhiều tác dụng phụ nguy hiểm hơn như giảm bạch cầu, tiểu cầu và cần phải theo dõi sát.

5. Kết luận

Phác đồ cyclophosphamid + G-CSF trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ thành công cao, thời gian huy động vừa phải, số lượng tế bào gốc

tạo máu thu được tương đối tốt. Có mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi và trong túi sản phẩm.

Các tác dụng phụ trên hệ tạo máu hay gặp là giảm bạch cầu, tiểu cầu, đau xương ở các mức độ khác nhau nhưng không gây ra nguy hiểm đáng kể và thường phục hồi hoàn toàn sau huy động.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2015) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học*. Hà Nội, tr. 47-52.
2. Bộ Y tế (2015) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học*. Hà Nội, tr. 177-182.
3. Duong HK, Savani BN, Copelan E et al (2014) *Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the american society for blood and marrow transplantation*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 20(9): 1262-1273.
4. National Institutes of Health, National Cancer Institute (2010) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0*.
5. Van de Wyngaert Z, Nerich V, Fouquet G et al (2020) *Cost and efficacy of peripheral stem cell mobilization strategies in multiple myeloma*. *Bone Marrow Transplantation* 55(12): 2254-2260.
6. Nademanee AP, DiPersio JF, Maziarz RT et al (2012) *Plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor versus placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of CD34(+) hematopoietic stem cells in patients with multiple myeloma and low peripheral blood CD34(+) cell count: Results of a subset analysis of a randomized trial*. *Biol Blood Marrow Transplant* 18(10): 1564-1572.
7. Huang TC, Huang SY, Yao M et al (2019) *Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: Post-transplant outcomes of Taiwan Blood and Marrow Transplantation Registry*. *J Formos Med Assoc* 118 (1-3): 471-480.
8. Tùng NV, Linh ĐQ và Ving PQ (2020) *Kết quả ghép tế bào gốc tủy xương tự thân điều trị đa u tủy xương tại Bệnh viện Bạch Mai*. *Y học Việt Nam* 496, tr. 899-906.
9. Bạch Quốc Khánh, Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Thị Thảo và cộng sự (2015) *Nghiên cứu kết quả ghép tế bào gốc tủy xương điều trị đa u tủy xương và u lympho tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương giai đoạn 2006-2014*. *Y học Việt Nam* 426, tr. 158-164.
10. Jaime-Perez JC, Gomez-Galaviz AC, Turrubiates-Hernandez GA et al (2020) *Mobilization kinetics of CD34+ hematopoietic stem cells stimulated by G-CSF and cyclophosphamide in patients with multiple sclerosis who receive an autotransplant*. *Cytotherapy* 22 (3): 144-148.
11. Zannetti B A, Saraceni F, Cellini C et al (2021) *Low-dose cyclophosphamide versus intermediate-high-dose cyclophosphamide versus granulocyte colony-stimulating factor alone for stem cell mobilization in multiple myeloma in the era of novel agents: a multicenter retrospective study*. *Transplantation and Cellular Therapy* 27(3): 241-248.
12. Milone G, Leotta S, Indelicato F 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 Transplant* 31(9): 747-754.
13. Moskowitz CH, Glassman J R, Wuest D et al (1998) *Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma*. *Clin Cancer Res* 4(2): 311-316.
14. Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J et al (2001) *Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation*. *Blood* 98(7): 2059-2064.
15. Meldgaard Knudsen L, Jensen L, Gaarsdal E et al (2000) *A comparative study of sequential priming and mobilisation of progenitor cells with rhG-CSF alone and high-dose cyclophosphamide plus rhG-CSF*. *Bone Marrow Transplant* 26(7): 717-722.
16. Winkelmann N, Desole M, Hilgendorf I et al (2016) *Comparison of two dose levels of cyclophosphamide for successful stem cell mobilization in myeloma patients*. *J Cancer Res Clin Oncol* 142 (12): 2603-2610.