

NGHIÊN CỨU SỬ DỤNG TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN TRONG ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ UNG THƯ VÚ VÀ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Nguyễn Duy Thăng¹, Đồng Sĩ Sảng¹,
Lê Sĩ Phương¹, Nguyễn Đình Tùng¹, Tôn Thất Minh Trí¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hiện nay, việc sử dụng hóa trị liều cao để điều trị ung thư (UT) vú và UT buồng trứng (BT) với sự hỗ trợ ghép tế bào gốc (TBG) máu ngoại vi vẫn còn đang bàn cãi.

Mục tiêu: 1. Xây dựng Quy trình phân lập và bảo quản tế bào gốc (TBG) tạo máu tự thân. 2. Xây dựng Quy trình sử dụng TBG tạo máu tự thân trong điều trị UT vú. 3. Xây dựng Quy trình sử dụng TBG tạo máu tự thân trong điều trị UTBT.

Đối tượng và phương pháp: Thử nghiệm lâm sàng không đối chứng trên 16 bệnh nhân gồm 5 bệnh nhân UT vú và 11 bệnh nhân UTBT giai đoạn muộn hoặc tái phát được hóa trị liều cao kết hợp với ghép TBG tạo máu tự thân từ tháng 9/2012 đến tháng 3/2016 tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Kết quả: Thể tích trung bình của khối TBG thu thập và xử lý lần lượt là $335,68 \pm 48,32$ ml và $104,19 \pm 6,60$ ml. Tỷ lệ tế bào CD34⁺ sống trước khi đông lạnh là 99%, sau rã đông đạt > 85%. Kết quả nuôi cấy tạo cụm đạt 100% và nuôi cấy vi khuẩn: 100% trường hợp âm tính. 5 bệnh nhân UT vú được ghép TBG tạo máu sau hóa trị liều cao với liều TBG trung bình là $7,97 \pm 2,2 \times 10^6$ TB/kg. Thời gian trung bình phục hồi BC và tiểu cầu lần lượt là $8,4 \pm 1,14$ ngày và $8,8 \pm 1,48$ ngày. Thời gian sống trung bình và thời gian sống không bệnh là $52,75 \pm 10,46$ tháng và $53 \pm 10,7$ tháng. 11 bệnh nhân UTBT được ghép TBG hỗ trợ sau hóa trị liều cao với liều TBG là $4,7 \pm 1,62 \times 10^6$ TB/kg, thời gian đầu ghép BC và tiểu cầu lần lượt là $7,55 \pm 0,82$ ngày và $9,55 \pm 2,16$ ngày. Thời gian sống trung bình là $19,3 \pm 5,6$ tháng và thời gian sống không bệnh là $31,0 \pm 6,2$ tháng.

Kết luận: Quy trình phân lập và bảo quản TBG tạo máu tự thân an toàn và hiệu quả phục vụ ghép hỗ trợ các bệnh nhân UT vú và UTBT sau hóa trị liều cao.

Từ khóa: Hóa trị liều cao, TBG tạo máu tự thân, ung thư vú và ung thư buồng trứng.

ABSTRACT

USING AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM -CELL TRANSPLANTATION IN ADJUVANT THERAPY FOR BREAST AND OVARIAN CANCER PATIENTS

Nguyen Duy Thang¹, Dong Si Sang¹,
Le Si Phuong¹, Nguyen Dinh Tung¹, Ton That Minh Tri¹

Background: At present, high-dose chemotherapy with support of autologous hematopoietic stem cells (HSC) transplantation has still been controversial.

Objectives: 1. To create a protocol for harvesting and (cryo) preserving of autologous HSC; 2. To

1. Bệnh viện Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (received): 12/11/2016; Ngày phản biện (revised): 25/11/2016;
- Ngày đăng bài (Accepted): 5/12/2016
- Người phản biện: Nguyễn Thị Hồng Hạnh
- Người phản hồi (Corresponding author): Đồng Sĩ Sảng
- Email: sangdongsi@yahoo.com; ĐT: 0905523447

create a protocol using autologous HSC transplantation in support of breast cancer patients after high-dose chemotherapy; 3. To create a protocol using autologous HSC transplantation in support of ovarian cancer patients after high-dose chemotherapy.

Materials and Method: uncontrol clinical trial was conducted in 16 patients with late stage or metastatic cancer - including 5 breast cancer and 11 ovarian cancer ones – which were treated by high-dose chemotherapy and autologous HSC transplantation from September 2012 to March 2016 at Hue Central Hospital of Hue city of Vietnam.

Results: The mean volume of harvested and condensed HSC were 335.68 ± 48.32 ml and 104.19 ± 6.60 ml, respectively. The percentage of alive HSC CD34⁺ was 99% before cryopreservation, more than 85% after cryopreservation. Results of colony-forming culture of HSC showed all myeloid lineage (100%) and all bacterial culture of HSC was negative. After high-dose chemotherapy, 5 breast cancer patients were transplanted by autologous HSC with dose of CD34⁺ cells of $7.97 \pm 2.2 \times 10^6$ cell/kg. The mean time of recovery of white cells and platelets were 8.4 ± 1.14 days and 8.8 ± 1.48 days, respectively. The mean time of progressive free survival and overall survival were 52.75 ± 10.46 months and 53 ± 10.7 months, respectively. After high-dose chemotherapy, 11 breast cancer patients were transplanted by autologous HSC with dose of CD34⁺ cells of $4.7 \pm 1.62 \times 10^6$ cell/kg. The mean time of recovery of white cells and platelets were 7.55 ± 0.82 days and 9.55 ± 2.16 days, respectively. The mean time of progressive free survival and overall survival were 19.3 ± 5.6 months and 31.0 ± 6.2 months, respectively.

Conclusion: The protocol for harvesting and cryopreserving of autologous HSC were safe and effective for transplanting autologous HSC in breast and ovarian cancer patients treated by high-dose chemotherapy.

Key words: High-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell, breast and ovarian cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư (UT) vú và UT buồng trứng (UTBT) là hai loại UT phổ biến ở phụ nữ và là nguyên nhân chính gây tử vong do UT ở nữ giới. Tại Việt Nam, ước tính mỗi năm có khoảng 12.000 phụ nữ mắc ung thư vú trong đó có hơn 5.000 trường hợp tử vong. Ung thư buồng trứng ở Hà Nội ước tính là 4,4/100.000 dân và ở thành phố Hồ Chí Minh là 3,7/100.000 dân [2]. Việc điều trị UT luôn là điều trị đa thức, đặc biệt hóa trị liệu cao ít nhiều cải thiện được thời gian sống còn cho bệnh nhân. Tuy nhiên, hóa trị liệu cao thường đi kèm biến chứng suy tủy nặng, gây nhiều hậu quả nghiêm trọng. Nhằm khắc phục biến chứng suy tủy, nhiều phương án đã được thực hiện, đặc biệt là phương pháp sử dụng tế bào gốc (TBG) tự thân máu ngoại vi [6], [9]. TBG máu ngoại vi có dấu ấn CD34⁺, bình thường hiếm thấy ở máu ngoại vi, nhưng lại tăng lên đáng kể sau khi ức chế tủy bằng hóa liệu pháp và/hoặc sử dụng các yếu tố sinh trưởng [1], [5].

Hiện nay, việc sử dụng hóa trị liệu cao để điều trị

UT vú và UTBT với sự hỗ trợ ghép TBG máu ngoại vi vẫn còn đang bàn cãi [9]. Tại Việt Nam, một số trung tâm lớn đã thực hiện thành công ghép TBG trong điều trị các bệnh lý thuộc cơ quan tạo máu [3], [4]. Tuy nhiên, đối với các u đặc, hóa trị liệu cao và ghép TBG tạo máu tự thân trong điều trị UT vú và UTBT là một vấn đề chưa được quan tâm. Vì vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài này với 3 mục tiêu sau:

1. Xây dựng Quy trình phân lập và bảo quản tế bào gốc tạo máu tự thân.
2. Xây dựng Quy trình sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị ung thư vú.
3. Xây dựng Quy trình sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị ung thư buồng trứng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu
22 bệnh nhân gồm 11 bệnh nhân ung thư vú và

11 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn muộn hoặc tái phát, nhập viện điều trị tại BVTW Huế từ tháng 9/2012 đến tháng 3/2016. Nghiên cứu này được chấp thuận bởi Hội Đồng Y đức – BVTW Huế.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh của 2 nhóm nghiên cứu

- Tuổi từ 18 đến 60.
- Chẩn đoán giải phẫu bệnh: ung thư biểu mô giai đoạn IIIB hoặc IV, hoặc bất kỳ giai đoạn nào nhưng xuất hiện di căn trên 7 hạch nách hay di căn xa (gan, phổi, xương), hoặc UT vú thể viêm theo phân loại của UICC (đối với UT vú); Ung thư biểu mô giai đoạn III hoặc IV theo FIGO 2002 [10], hoặc ung thư biểu mô buồng trứng tái phát (đối với UT buồng trứng) [6].

- Đã điều trị: phẫu thuật cắt u hoặc cắt vú triệt để cải biên có hay không có xạ trị kèm theo (UT vú); Phẫu thuật giảm khối tối ưu hay chưa tối ưu (UT buồng trứng).

- Đối với UT vú: Test hóa mô miễn dịch: ER(±), PR(±), HER 2 NEU (±), test FISH (+) (khi HER 2 NEU (+)); Chỉ số Karnofsky 80 - 100%.

- Cả 2 nhóm NC: bệnh nhân và gia đình đồng ý điều trị hóa chất liều cao và được hỗ trợ ghép TBG tạo máu tự thân ngoại vi.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có các bệnh lý kèm theo: tim mạch, chức năng gan, thận, lao, nhiễm trùng, suy giảm miễn dịch, đái đường, các bệnh lý ác tính khác.

- Có thai hoặc cho con bú hoặc đang sử dụng thuốc tránh thai.

- Bỏ điều trị hoặc không tuân thủ phác đồ điều trị.

- Bệnh nhân tái phát không có đầy đủ thông tin phục vụ cho nghiên cứu

- Đề kháng platinum hoặc dị ứng với một trong những thuốc được sử dụng trong phác đồ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, không đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu theo mẫu thuận tiện.

Cỡ mẫu: 22 bệnh nhân được chọn vào mẫu

nghiên cứu trong đó có 5 ca UT vú và 11 ca UT buồng trứng được hóa trị liều cao kết hợp với ghép TBG tạo máu tự thân. Do đó:

$$n = 5 \text{ UT vú} + 11 \text{ UT buồng trứng} = 16$$

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Tuyển chọn bệnh nhân ung thư vú và ung thư buồng trứng: theo tiêu chuẩn chọn bệnh

Bước 2: Huy động, thu thập và bảo quản tế bào gốc tạo máu ngoại vi tự thân

- **Huy động TBG máu ngoại vi:** sau điều trị đủ liệu trình cơ bản bệnh nhân sẽ được huy động TBG bằng G-CSF (Neupogen) 10 µg/kg/ngày trong 4 - 5 ngày liên tiếp để chuẩn bị thu thập TBG máu ngoại vi.

Đếm số lượng tế bào CD34⁺ trong máu bệnh nhân vào sáng ngày thứ 4 sau khi tiêm G-CSF: + Nếu số lượng tế bào CD34⁺ > 20 TB/µl tiến hành thu thập TBG.

- + Nếu số lượng tế bào CD34⁺ < 20 TB/µl kiểm tra lại sau 12 hoặc 24 giờ, nếu đạt > 20 TB/µl tiến hành thu thập TBG.

- **Thu thập TBG:**

- + Tiêu chuẩn tách TBG: ngay sau khi số lượng tế bào CD34⁺ > 20 TB/µl, bắt đầu thu thập TBG trong 1- 3 ngày liên tiếp bằng máy tách tế bào tự động (Fresenius).

- + Mục đích: đạt được tổng số lượng CD34⁺ > 2 x 10⁶ /kg cân nặng bệnh nhân.

- **Quy trình tách TBG:** Máy tách tế bào máu tự động Fresenius.

- **Bảo quản TBG tạo máu:** sau mỗi lần thu thập, TBG được xử lý, bảo quản bằng dung dịch DMSO 10% và lưu trữ trong nitơ lỏng -196°C.

- **Kiểm tra chất lượng khối TBG:** khối TBG thu thập được kiểm tra chất lượng qua 3 thời điểm: sau khi thu thập, sau bảo quản đông lạnh 2 tuần (trước khi hóa trị liều cao) và sau khi rã đông ghép cho bệnh nhân. Quy trình kiểm tra chất lượng gồm các bước sau:

- + Đếm số lượng tế bào đơn nhân và tế bào gốc CD34⁺:

- * Đếm số lượng tế bào đơn nhân: bằng máy đếm tế bào máu tự động (máy XS-1000i của hãng

Bệnh viện Trung ương Huế

Sysmex Nhật Bản tại khoa Xét nghiệm Huyết học - Bệnh viện Trung ương Huế).

* Đếm tế bào gốc CD34⁺: Xác định tế bào CD34⁺ bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang.

+ Đánh giá tỷ lệ bào gốc CD34⁺ sống bằng phương pháp nhuộm xanh trypan (đối chiếu với kỹ thuật đếm bằng máy đếm tế bào dòng chảy FACSCanto).

+ Nuôi cấy tạo cụm và cấy vi trùng

Bước 3: Điều trị hóa chất liều cao

- *Ung thư vú:*

+ Gemcitabine 1500-1900 mg/m² dùng ngày thứ 1 và ngày thứ 8, mỗi chu kỳ 3 tuần.

+ Paclitaxel: 380mg/m² ngày 1, mỗi chu kỳ 3 tuần.

+ Dùng 1 - 3 liệu trình hóa trị liều cao, cách nhau 21 ngày. Trong thời gian điều trị hóa chất liều cao bệnh nhân được theo dõi ở đơn vị chăm sóc đặc biệt, phòng cách ly vô khuẩn.

+ Bệnh nhân không nhận đợt hóa trị liều cao tiếp theo nếu chức năng gan, thận và các thông số máu ngoại vi chưa hồi phục trở lại (SGOT, SGPT tăng trên 2 lần giới hạn bình thường, creatinin > 1,2mg/dl, Hb < 10g/dl, bạch cầu hạt < 1 x 10⁹/l, tiểu cầu < 100 x 10⁹/l).

+ Ghép TBG hỗ trợ nếu bệnh nhân rơi vào tình trạng suy tủy nặng và kéo dài.

- *Ung thư buồng trứng:* Sử dụng phác đồ liều cao kết hợp thuốc chống tăng sinh mạch: Paclitaxel 300mg/m² da + Carboplatin với AUC = 12 và nâng lên dần kiểu bậc thang tùy khả năng dung nạp của bệnh nhân + Bevacizumab (Avastin) 7,5mg/kg.

+ Liệu trình hóa chất và theo dõi tương tự nhóm bệnh nhân UT vú.

+ Nếu bệnh nhân có hiện tượng nhiễm độc thần kinh mức độ nặng (III-IV), liều Paclitaxel sẽ được giảm xuống 20% trong chu kỳ sau.

+ Ghép TBG tạo máu tự thân hỗ trợ nếu bệnh nhân rơi vào tình trạng suy tủy nặng kéo dài.

Bước 4: Ghép tế bào gốc tạo máu

Ngày ghép tế bào gốc được tính là ngày 0 (N0). Khối TBG được giải đông bằng bốc nước ấm ở 37°C. Đồng thời, các mẫu TBG cũng được rã đông để kiểm tra chất lượng. Ghép khối TBG cho bệnh nhân

theo đường ống thông tĩnh mạch trung ương. Theo dõi tác dụng phụ của DMSO bao gồm biểu hiện đau bụng, nôn ói, đỏ mắt... Sử dụng solu-medrol, diphenhydramin trước khi truyền TBG.

- *Theo dõi mọc mảnh ghép:*

+ Thời gian mọc mảnh ghép bạch cầu hạt: được tính từ ngày ghép (ngày 0) cho đến ngày thứ nhất, trong 3 ngày liên tiếp có số lượng BC hạt trung tính > 0,5 x 10⁹/l.

+ Thời gian mọc mảnh ghép tiểu cầu: được tính từ ngày ghép (ngày 0) cho đến ngày thứ nhất, trong 7 ngày liên tiếp có số lượng tiểu cầu > 20 x 10⁹/l, mà không phải truyền tiểu cầu.

+ Cho bệnh nhân xuất viện khi tủy xương đã hồi phục tốt:

* Số lượng bạch cầu hạt trung tính > 0,5 x 10⁹/l ít nhất trong 3 ngày.

* Số lượng tiểu cầu > 20 x 10⁹/l mà không cần truyền tiểu cầu trong 7 ngày.

* Hct > 30%.

* Bệnh nhân có thể ăn bằng đường miệng.

* Không sốt và đã ngừng kháng sinh đường tĩnh mạch ít nhất 48 giờ.

- *Chăm sóc nâng đỡ trong giai đoạn hóa trị liều cao và ghép TBG:* được tiến hành trong phòng cách ly vô trùng.

- *Kháng sinh dự phòng và điều trị nhiễm trùng:* quinolon, cephalosporin thế hệ 3, amikacine, Imipenem/cilastatin ...

- *Truyền các chế phẩm máu:*

+ Tất cả các chế phẩm máu đều phải được truyền qua bộ lọc bạch cầu.

+ Truyền hồng cầu khối để duy trì Hb > 80g/l.

+ Truyền tiểu cầu đậm đặc để duy trì số lượng tiểu cầu > 20 x 10⁹/l.

- *Thuốc tăng trưởng tế bào tạo máu:*

Thường sử dụng G-CSF với liều 5 - 10 mcg/kg/ ngày tiêm dưới da, bắt đầu khi bạch cầu hạt trung tính < 0,5 x 10⁹/l và được tiếp tục cho đến khi bạch cầu hạt trung tính > 1 x 10⁹/l trong 3 ngày liên tiếp.

- Các xét nghiệm trong giai đoạn hóa trị liều cao và ghép TBG:

Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân...

+ Công thức máu: theo dõi hàng ngày
+ Sinh hóa máu mỗi tuần 2 lần: SGOT, SGPT, ure, creatinine, đường máu.

+ Các xét nghiệm khác khi có chỉ định.

Bước 5: Theo dõi và đánh giá kết quả

- *Ung thư vú*: Sau khi hoàn tất quá trình điều trị, bệnh nhân xuất viện, tái khám mỗi 1 tháng trong vòng 6 tháng, sau đó là mỗi 3 tháng cho đến 2 năm và mỗi 6 tháng cho đến 5 năm.

- *Ung thư buồng trứng*: Sau khi hoàn tất quá trình điều trị, bệnh nhân xuất viện, tái khám như nhóm bệnh nhân UT vú.

Các tham số đánh giá chung của cả hai nhóm bao gồm:

+ Khám lâm sàng, cận lâm sàng, siêu âm...

+ Thời gian sống không bệnh

+ Thời gian sống không bệnh dưới 6 tháng thì bệnh nhân được xếp vào nhóm đề kháng platinum, từ 6 đến 12 tháng thì được xếp vào nhóm đáp ứng một phần, nếu trên 12 tháng thì được xếp vào nhóm đáp ứng hoàn toàn.

+ Thời gian sống thêm toàn bộ

- *Đánh giá chất lượng sống*

2.2.4. Thu thập và xử lý số liệu

Các thông tin bệnh nhân được thu thập bằng phiếu nghiên cứu chuẩn bị trước. Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm độ tuổi và cân nặng của mẫu nghiên cứu

Biến số	Nhóm	UT vú (n = 5)	UT buồng trứng (n = 11)	Tổng (n = 16)
Độ tuổi (năm)	$\bar{X} \pm SD$	42,4 ± 5,9	50,9 ± 4,8	48,3 ± 6,5
	Trung vị (Min – Max)	41 35 - 49	50 43 - 57	49,5 35 - 57
Cân nặng (kg)	$\bar{X} \pm SD$	53,8 ± 2,4	52,3 ± 5,6	52,8 ± 4,8
	Trung vị (Min – Max)	54 (50 - 56)	54 (42 - 59)	54 (42 - 59)

3.2. Kết quả phân lập tế bào gốc tạo máu ngoại vi thu được

3.2.1. Quá trình huy động tế bào gốc

Bảng 3.2. Đặc điểm huyết học trước và sau thu TBG của toàn mẫu

Biến số		Toàn mẫu (n = 16)		p
		Trước*	Sau**	
Hb (g/dl)	$\bar{X} \pm SD$	11,21 ± 0,95	10,05 ± 1,01	0,002
	Trung vị (Min – Max)	11,20 9,2 - 12,90	10,00 7,6 - 11,9	-
Bạch cầu (G/l)	$\bar{X} \pm SD$	38,73 ± 10,35	30,52 ± 11,81	0,045
	Trung vị (Min – Max)	37,81 23,58 - 68,07	27,43 3,00 - 58,13	-
Bạch cầu đơn nhân (G/l)	$\bar{X} \pm SD$	5,92 ± 2,19	3,42 ± 1,98	0,002
	Trung vị (Min – Max)	5,52 2,52 - 14,62	3,03 1,01 - 12,40	-
Tiểu cầu (G/l)	$\bar{X} \pm SD$	131,65 ± 48,20	79,97 ± 41,05	0,003
	Trung vị (Min – Max)	117 62 - 248	68,00 46 - 261	-

*) Tổng kết quả trước thu TBG lần 1 và lần 2; **) Tổng kết quả sau thu TBG lần 1 và lần 2

Bảng 3.3. Đặc điểm huy động tế bào gốc của từng nhóm bệnh lý

Biến số	Nhóm	UT vú (n = 5)	UTBT (n = 11)	Tổng (n = 16)
Thời gian sử dụng G-CSF (ngày)	X ± SD	4 ± 0	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,4
	Trung vị (Min – Max)	-	4,0 (4 – 5)	4 (4 – 5)
Số lượng TB đơn nhân trước khi thu thập (G/l)	X ± SD	8,3 ± 3,7	5,6 ± 0,7	6,4 ± 2,4
	Trung vị (Min – Max)	7,4 (4,8 – 14,6)	5,5 (4,3 – 6,5)	5,8 (4,3 – 14,6)
Số lượng tế bào CD34 ⁺ trước khi thu thập (TB/μl)	X ± SD	27,0 ± 1,7	24,3 ± 3,8	25,1 ± 3,4
	Trung vị (Min – Max)	28 (24 – 28)	22 (20 – 30)	25 (20-30)
Số đợt huy động	X ± SD	1	1	1
Tác dụng phụ	-	0	0	0
Thất bại	-	0	0	0

3.2.2. Kết quả xử lý khối tế bào gốc máu ngoại vi toàn mẫu

Bảng 3.4. Kết quả thu thập và xử lý khối TBG máu ngoại vi của toàn mẫu

Biến số	Toàn mẫu	Lần 1 (n = 16)	Lần 2 (n = 15)	Tổng (n = 31)	P*
Thể tích khối tế bào gốc thu được (ml)	$\bar{X} \pm SD$	329,38 ± 37,88	342,40 ± 58,07	335,68 ± 48,32	0,107
	Trung vị (Min – Max)	342,50 (203 - 357)	356,00 (161 - 391)	347 (161 - 391)	
Thể tích khối TBG sau xử lý (ml)	X ± SD	105,31 ± 6,95	103,00 ± 6,21	104,19 ± 6,60	0,288
	Trung vị (Min – Max)	105,00 (95 - 120)	105,00 (90 - 115)	105 (90 - 120)	
Nồng độ DMSO (%)	X ± SD	10	10	10	-
Số lượng BC đơn nhân †	X ± SD	86,79 ± 25,87	68,96 ± 18,57	78,16 ± 24,04	0,012
	Trung vị (Min – Max)	91,05 (11,22 - 125,20)	63,74 (29,64 - 106,70)	82,43 (11,22 - 125,20)	

3.2.3. Tác dụng không mong muốn trong quá trình thu thập tế bào gốc máu ngoại vi

Các tác dụng không mong muốn như dị cảm/tê tay chân gặp ở tất cả các bệnh nhân, mệt mỏi (1 bệnh nhân) và nôn/buồn nôn (1 bn), chưa gặp các tác dụng phụ khác (đau cơ/xương, cơn tê ta ni, hạ huyết áp...).

Bảng 3.5. Chất lượng khối TBG thu được trước khi đông lạnh, sau 2 tuần đông lạnh và ngay sau khi rã đông để ghép cho bệnh nhân của toàn mẫu

Biến số	Thời điểm	Trước đông lạnh (n = 31) †	Sau đông lạnh 2 tuần (n = 31) †	Sau rã đông để ghép (n = 16)	P*
Tỷ lệ tế bào CD34 ⁺ sống (%)	$\bar{X} \pm SD$	99,00	87,38 ± 15,10	89,94 ± 11,67	< 0,001
	Trung vị (Min – Max)	99	96,00 50,00 – 99,00	96,00 60 - 99	-
Số lượng CD34 ⁺ / túi (x 10 ⁶)	$\bar{X} \pm SD$	245,74 ± 126,15	211,42 ± 110,65	280,80 ± 113,27	< 0,001
	Trung vị (Min – Max)	199,29 96,25 – 536,83	175,27 92,40 – 483,15	270,77 129,20 – 483,15	-

Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân...

Liều CD34 ⁺ /kg (x 10 ⁶)	$\bar{X} \pm SD$	4,64 ± 2,26	4,17 ± 2,33	5,60 ± 2,45	0,038
	Trung vị (Min – Max)	3,73 1,78 – 9,59	3,09 1,66 – 11,19	5,36 2,72 – 11,19	-
Nuôi cấy tạo cụm (+)		+	+	+	-
Nuôi cấy vi khuẩn (+)		-	-	-	-

*) So sánh giữa 2 thời điểm trước và sau đông lạnh 2 tuần. †) Tổng khối TBG thu thập ngày 1 và ngày 2.

3.3. Sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị ung thư vú và ung thư buồng trứng

Bảng 3.6. Đặc điểm chung của nhóm BN được ghép tế bào gốc

Đặc điểm	Phân tích	5 BN K Vú	11 BN K BT
Tình trạng bệnh	Điều trị ban đầu	0	5
	Tái phát	5	6
Giai đoạn bệnh (đối với BN K Vú)	Giai đoạn 3	0	-
	Giai đoạn 4	5	-
Giai đoạn bệnh theo FIGO (đối với BN K BT)	IIIC	-	8
	IV	-	3

Bảng 3.7. Đặc điểm điều trị liều cao ở hai nhóm đối tượng nghiên cứu

Đối tượng	Tên thuốc	Chu kỳ điều trị (Min - Max)		
		1	2	3
Ung thư vú	Paxus PM (mg/m ²)	187,5 - 352,94	225 - 380	314
	Gemcitabine (mg/m ²)	1250 - 1960	1500 - 2133,33	2025,32
	So với liều cơ bản tăng 1,77 – 2,17			
Ung thư buồng trứng	Carboplatin (AUC)	14 - 12	16 - 18	-
	Carboplatin (mg/kg)	1500 - 1050	1650 - 1200	-
	So với liều cơ bản tăng 2,3 – 3,7 lần			

Bảng 3.8. Liều ghép tế bào gốc CD34⁺ trên bệnh nhân ung thư vú và ung thư buồng trứng

Chỉ số	Liều ghép tế bào gốc CD34 ⁺ (x 10 ⁶ TB/kg)	
	Ung thư vú	Ung thư buồng trứng
$\bar{X} \pm SD$	7,97 ± 2,2	4,7 ± 1,62
Min – Max	8,01 (5,37- 11,19)	4,16 (2,72 - 8,32)

Bảng 3.9. Thời gian hồi phục tủy xương sau ghép tế bào gốc

Thời gian hồi phục tủy xương (ngày)	Ung thư vú		Ung thư buồng trứng	
	Bạch cầu	Tiểu cầu	Bạch cầu	Tiểu cầu
$\bar{X} \pm SD$	8,4 ± 1,14	8,8 ± 1,48	7,55 ± 0,82	9,55 ± 2,16
Min – Max	7 - 10	7 - 11	6 - 9	7 - 13

Bảng 3.10. Thời gian sống bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ

Kết quả điều trị	Đối tượng	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
PFS ⁽¹⁾ (tháng)	Ung thư vú	52,75 ± 10,46	24	83
	Ung thư Buồng trứng	19,3 ± 5,6	14	31
OS ⁽²⁾ (tháng)	Ung thư vú	53 ± 10,7	27	84
	Ung thư Buồng trứng	31,0 ± 6,2	14	83

(1): Progressive free survival: thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

(2): Overall survival: thời gian sống thêm toàn bộ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu gồm 16 bệnh nhân UT vú và UT buồng trứng, tuổi trung bình là 48,3 ± 6,5 (thấp nhất là 35 và cao nhất là 57 tuổi), trọng lượng trung bình là 52,8 ± 4,8 kg (thấp nhất 42 kg và cao nhất là 59 kg) (bảng 3.1). Đặc điểm tuổi và cân nặng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu cũng phù hợp với độ tuổi và cân nặng của các nghiên cứu khác.

4.2. Kết quả phân lập tế bào gốc máu ngoại vi

4.2.1. Kết quả huy động tế bào gốc tạo máu ngoại vi

4.2.1.1. Đặc điểm huyết học của bệnh nhân trước và sau huy động TBG

Tất cả bệnh nhân sau khi được điều trị 6 liệu trình chuẩn sẽ được huy động TBG để hỗ trợ liệu trình hóa trị liều cao. Bảng 3.2 cho thấy các chỉ số huyết học của bệnh nhân có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê sau quá trình huy động TBG bằng G-CSF. Trong đó, các chỉ số Hb, số lượng tiểu cầu đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước khi huy động. Trái lại, số lượng bạch cầu và bạch cầu đơn nhân tăng rất cao có ý nghĩa thống kê so với trước huy động ($p < 0,001$).

4.2.1.2. Quá trình huy động tế bào gốc

- Đặc điểm huyết học trước và sau thu TBG:

Bảng 3.3 cho thấy các chỉ số huyết học đều giảm có ý nghĩa thống kê sau hai lần thu thập so với trước khi thu thập TBG ($p < 0,05$). Kết quả này phù hợp với kết quả của Vũ Hoàng (2015) là lượng Hb, số lượng tiểu cầu giảm sau thu thập có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), tuy nhiên lượng giảm không nhiều và

không có biểu hiện lâm sàng [1].

- Đặc điểm huy động TBG:

Bảng 3.4. cho thấy thời gian sử dụng G-CSF trung bình là 4,2 ± 0,4 ngày (từ 4 - 5 ngày). Số đợt huy động của nhóm bệnh nhân chúng tôi là 01 đợt và chưa gặp trường hợp nào huy động TBG thất bại.

Số lượng tế bào đơn nhân và tế bào CD34⁺ ở nhóm UT vú có xu hướng cao hơn nhóm UT BT. Số lượng tế bào đơn nhân và tế bào CD34⁺ trước thu thập trên toàn mẫu lần lượt là 5,8 TB/ μ l (giới hạn từ 4,3 - 14,6) và 25 TB/ μ l (từ 20 - 30).

Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của Vũ Hoàng đối với việc huy động TBG đơn thuần bằng yếu tố tăng trưởng, phác đồ được sử dụng phổ biến nhất là G-CSF (10 μ g/kg/ngày) với kế hoạch tách TBG máu ngoại vi dự kiến bắt đầu từ ngày thứ 5 sau khi sử dụng G-CSF [1].

Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi có phần khác với kết quả của Trần Ngọc Quế nghiên cứu trên 89 bệnh nhân bệnh lý huyết học cho thấy số lần thu thập TBG từ 1 - 3 lần, trong đó thu thập 1 lần chiếm tỷ lệ 83,14% [3]. Điều này có thể do khác nhau về nhóm bệnh lý.

4.2.2.2. Kết quả xử lý khối tế bào gốc máu ngoại vi

Bảng 3.4 cho thấy thể tích khối TBG sau xử lý trung bình là 104,19 ± 6,60 ml và số lượng BC đơn nhân trung bình là 78,16 ± 24,04 TB/ μ l.

Kết quả của chúng tôi thu thập TBG trong 2 ngày liên tiếp cũng phù hợp với một số nghiên cứu huy động bằng G-CSF [1, 5].

Trong quá trình thu thập TBG bằng máy Comp.

tec, chúng tôi nhận thấy tất cả bệnh nhân có biểu hiện dị cảm, tê tay chân, một trường hợp biểu hiện mệt mỏi và buồn nôn. Ngoài ra, chúng tôi chưa gặp các biểu hiện khác.

4.3.2. Đánh giá chất lượng khối tế bào gốc bảo quản lạnh

Bảng 3.5 đánh giá chất lượng khối TBG theo nhóm bệnh cho thấy mặc dù số lượng tế bào CD34⁺ có giảm qua quá trình bảo quản đông lạnh nhưng vẫn bảo đảm chất lượng cho khối TBG phục vụ ghép cho bệnh nhân. Tỷ lệ tế bào CD34⁺ sống trung bình đạt $87,38 \pm 15,10$ trên toàn mẫu. Liều TBG CD34⁺ trung bình sau khi rã đông là $4,17 \pm 2,33 \times 10^6/\text{kg}$. Tuy nhiên, khi ghép chúng tôi chọn những mẫu có số lượng tế bào CD34⁺ cao (thu thập ngày 1 hoặc ngày 2) nên liều TBG trung bình ghép cho bệnh nhân là $5,60 \pm 2,45 \times 10^6/\text{kg}$.

Kết quả bảo quản đông lạnh TBG máu ngoại vi của chúng tôi với dung dịch DMSO 10% cho kết quả cũng tương tự với nghiên cứu của Akkök và cs (2008) bảo quản với dung dịch DMSO 5 và 10% [5].

4.4. Về sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị ung thư vú

4.4.1. Về điều trị hóa chất liều cao cho bệnh nhân ung thư vú

Sau khi thu thập đủ số lượng TBG cần thiết chúng tôi tiến hành hóa trị liều cao nhiều đợt cho bệnh nhân. Các bệnh nhân này được chăm sóc nâng đỡ tích cực và theo dõi trong phòng cách ly vô trùng, nếu bệnh nhân rơi vào tình trạng suy tủy nặng kéo dài thì chúng tôi sẽ dừng đợt hóa trị liều cao tiếp theo và tiến hành ghép TBG trở lại.

4.4.1.1. Về số đợt hóa trị liều cao đối với nhóm bệnh nhân ung thư vú

Số đợt điều trị hóa chất liều cao trong nghiên cứu của chúng tôi đối với các bệnh nhân UT vú là 5/11 bệnh nhân (4 bệnh nhân điều trị được 2 đợt, 1 bệnh nhân điều trị được 3 đợt). Thời gian giữa hai chu kỳ hóa trị liều cao là $45,8 \pm 19,0$ (29 - 63) ngày, thời gian từ khi bắt đầu hóa trị liều cao đến khi ghép TBG là $56,8 \pm 16,1$ (40 - 75) ngày. Thời gian nằm viện $83,8$

$\pm 13,5$ (66 - 100) ngày.

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy nên điều trị 4 đợt liều cao rồi ghép nhưng trên thực tế chưa có bệnh nhân nào của chúng tôi đạt được 4 liều mà chỉ có 2 hoặc tối đa 3 liều là đã rơi vào tình trạng suy tủy nặng kéo dài cần phải hỗ trợ bằng ghép TBG.

4.4.1.2. Về liều lượng của các hóa chất sử dụng trong phác đồ hóa trị liều cao đối với nhóm ung thư vú

So với những phác đồ cổ điển thì phác đồ chúng tôi chọn là những phác đồ với hệ thống hóa chất mới bao gồm Paclitaxel và Gemcitabine với liều lượng gần gấp đôi (380 mg/m^2 và 1900 mg/m^2) để cố gắng tiêu diệt triệt để hơn nữa các tế bào UT còn sót lại sau khi bệnh nhân đã đáp ứng với liệu trình chuẩn.

4.4.2. Về ghép tế bào gốc tự thân cho bệnh nhân ung thư vú

4.4.2.1. Về liều ghép tế bào gốc

Liều TBG sử dụng ghép đối với nhóm bệnh UT vú là $7,97 \pm 2,20 \times 10^6/\text{kg}$ (từ 5,37- 11,19). Như vậy tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được ghép TBG với liều đạt yêu cầu đặt ra ban đầu. Kết quả liều ghép của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả Trần Quốc Tuấn và cs trong nghiên cứu về ghép TBG tự thân điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy với liều ghép TBG trung bình là $4,2 \pm 0,8 \times 10^6/\text{kg}$ [4].

So với ghép TBG trong các bệnh máu ác tính, các phác đồ điều trị trước ghép thường gây độc tính nặng nề trên tủy xương. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi trên những bệnh nhân thuộc nhóm u đặc, các phác đồ điều trị trước ghép ít gây độc tính trên tủy xương hơn, có lẽ nhờ vậy mà hiệu quả huy động và thu hoạch TBG của chúng tôi cao hơn.

4.4.2.2. Về thời gian hồi phục tủy xương sau ghép tế bào gốc cho bệnh nhân ung thư vú

Trong 5 bệnh nhân ung thư vú được ghép TBG, thời gian hồi phục bạch cầu trung bình là $8,4 \pm 1,14$ ngày (nhANH NHẤT là 7 ngày và chậm nhất là 10 ngày) và thời gian hồi phục tiểu cầu là $8,8 \pm 1,48$ ngày (nhANH NHẤT là 7 ngày và chậm nhất là 11 ngày).

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thuộc nhóm u đặc, việc sử dụng hóa trị liều cao

không nhằm mục đích diệt tủy (điều kiện hóa), hơn nữa liều TBG được ghép của bệnh nhân tương đối cao, có lẽ đây là một trong những yếu tố thuận lợi giúp rút ngắn thời gian hồi phục bạch cầu và tiểu cầu so với các trường hợp ghép TBG điều trị các bệnh về máu nói chung.

4.4.3. Về tái khám và đánh giá định kỳ sau xuất viện đối với bệnh nhân ung thư vú

Theo dõi đến thời điểm hiện tại, trong 5 bệnh nhân UT vú được hóa trị liều cao và ghép TBG có 2 bệnh nhân chưa tái phát, 2 bệnh nhân đã tái phát và 1 bệnh nhân tử vong; với thời gian sống bệnh không tiến triển là $52,75 \pm 10,46$ tháng (95%CI: 32,25 - 73,25 tháng), thời gian sống thêm toàn bộ của mẫu nghiên cứu là $53 \pm 10,7$ tháng (95%CI: 32,03 - 73,97 tháng).

4.5. Về sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị ung thư buồng trứng

4.5.1. Về điều trị hóa chất liều cao cho bệnh nhân ung thư buồng trứng

Sau khi thu thập đủ số lượng TBG cần thiết chúng tôi tiến hành hóa trị liều cao nhiều đợt với liều carboplatin đợt sau cao hơn đợt trước cho bệnh nhân. Tất cả 11 bệnh nhân UT buồng trứng trong nghiên cứu của chúng tôi đều được điều trị với mục đích củng cố. Có 7 bệnh nhân được hóa trị liều cao 1 chu kỳ và 4 bệnh nhân được hóa trị liều cao 2 chu kỳ. Thời gian giữa 2 chu kỳ hóa trị liều cao là $17,7 \pm 4,8$ (12 - 26) ngày, thời gian từ khi hóa trị liều cao đến lúc ghép TBG là $17,7 \pm 4,8$ (12 - 26) ngày.

4.5.1.1. Về liều lượng của các hóa chất sử dụng trong phác đồ hóa trị liều cao đối với nhóm ung thư buồng trứng

Chúng tôi sử dụng paclitaxel, một loại thuốc thuộc thế hệ mới, dễ sử dụng, ít tác dụng không mong muốn hơn so với các thuốc thuộc thế hệ cũ. Liều paclitaxel sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi là 300 mg/m^2 da, cố định trong tất cả các chu kỳ hóa chất liều cao.

4.5.2. Về ghép TBG tạo máu tự thân cho bệnh nhân ung thư buồng trứng

Sau khi kết thúc hóa trị liều cao, nếu bệnh nhân

rơi vào tình trạng suy tủy nặng kéo dài thì chúng tôi sẽ tiến hành ghép TBG.

Quy trình ghép cũng tương tự như nhóm UT vú.

4.5.2.1. Về thời gian hồi phục tủy xương sau ghép tế bào gốc cho bệnh nhân ung thư buồng trứng

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi biểu hiện phục hồi tốt sau ghép, nhưng thời gian phục hồi có khác nhau với từng thông số khác nhau. Thời gian hồi phục sau ghép, với bạch cầu là $7,55 \pm 0,82$ ngày (từ 6 - 9 ngày), với tiểu cầu là $9,55 \pm 2,16$ ngày (từ 7 đến 13 ngày).

4.5.3. Về tái khám và đánh giá định kỳ sau xuất viện đối với bệnh nhân ung thư buồng trứng

Kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu, với thời gian sống bệnh không tiến triển là $19,3 \pm 5,6$ tháng (95%CI: 15,5 - 23,0 tháng), Thời gian sống thêm toàn bộ của mẫu nghiên cứu là $31,0 \pm 6,2$ tháng (95%CI: 17,1 - 44,9 tháng).

Đây là những kết quả bước đầu đáng khích lệ cho những bệnh nhân UT buồng trứng giai đoạn muộn. Tuy nhiên, do mẫu chưa đủ lớn và thời gian theo dõi chưa đủ dài nên vấn đề này cũng cần được tiếp tục nghiên cứu thêm.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu quy trình phân lập bảo quản và sử dụng TBG tạo máu tự thân trong điều trị ung thư vú và ung thư buồng trứng chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

5.1. Quy trình phân lập và bảo quản tế bào gốc tạo máu ngoại vi

5.1.1. Thu thập và xử lý

- Thể tích trung bình của khối TBG thu thập là $335,68 \pm 48,32 \text{ ml}$.

- Thể tích trung bình của khối TBG sau xử lý là $104,19 \pm 6,60 \text{ ml}$.

- Tác dụng không mong muốn trong quá trình thu thập TBG máu ngoại vi chủ yếu là dị cảm/ tê tay chân (100%).

5.1.2. Bảo quản đông lạnh tế bào gốc tạo máu

- Tỷ lệ tế bào CD34⁺ sống trước khi đông lạnh là 99%, sau rã đông đạt > 85%.

- Kết quả nuôi cấy tạo cụm đạt 100%. Nuôi cấy vi khuẩn: 100% trường hợp âm tính.

5.2. Quy trình sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị ung thư vú

5.2.1. Điều trị hóa chất liều cao

- 4 bệnh nhân được điều trị 2 chu kỳ và 1 bệnh nhân được điều trị 3 chu kỳ hóa trị liều cao.

- Biến chứng do hóa trị liều cao ở cơ quan ngoài tủy xương chủ yếu là mệt mỏi, buồn nôn, đau ở mức độ nhẹ. Tất cả 5 bệnh nhân đều có dấu chứng rụng tóc toàn bộ nhưng có thể hồi phục được và cả 5 bệnh nhân đều có tăng men gan mức độ nhẹ và vừa.

- Biến chứng suy tủy xảy ra ở tất cả các bệnh nhân với bạch cầu; tiểu cầu giảm nặng, riêng thiếu máu chủ yếu ở mức độ vừa.

5.2.2. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Liều TBG được ghép trung bình là $7,97 \pm 2,2 \times 10^6$ TB/kg (5,37 - 11,19)

5.2.3. Thời gian đậu ghép

- Thời gian hồi phục bạch cầu trung bình là $8,4 \pm 1,14$ ngày (7 - 10 ngày)

- Thời gian hồi phục tiểu cầu trung bình là $8,8 \pm 1,48$ ngày (7- 11 ngày)

5.2.4. Thời gian sống trung bình sau xuất viện

Thời gian sống trung bình $52,75 \pm 10,46$ tháng.

Thời gian sống không bệnh $53 \pm 10,7$ tháng.

5.3. Quy trình sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị ung thư buồng trứng

5.3.1. Điều trị hóa chất liều cao

- 7 bệnh nhân được điều trị 1 chu kỳ và 4 bệnh

nhân được điều trị 2 chu kỳ hóa trị liều cao.

- Biến chứng do hóa trị liều cao ở cơ quan ngoài tủy xương chủ yếu là mệt mỏi, buồn nôn hoặc nôn ở mức độ nhẹ. Tất cả các bệnh nhân đều có dấu chứng rụng tóc toàn bộ nhưng có thể hồi phục được. Có 5 bệnh nhân tăng men gan ở mức độ nhẹ và vừa.

- Biến chứng suy tủy xảy ra ở tất cả các bệnh nhân với bạch cầu; tiểu cầu giảm nặng, riêng thiếu máu chủ yếu ở mức độ vừa.

5.3.2. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

- Liều TBG được ghép trung bình là $4,7 \pm 1,62 \times 10^6$ TB/kg (2,72 - 8,32).

- Tác dụng phụ sau ghép bao gồm tiểu đỏ (11/11 bệnh nhân), mệt mỏi (9/11 bệnh nhân), tăng huyết áp (7/11 bệnh nhân), buồn nôn (6/11 bệnh nhân), các tác dụng phụ khác xảy ra ít hơn như nhịp chậm, nôn, khó thở.

5.3.3. Thời gian đậu ghép

- Thời gian hồi phục bạch cầu trung bình là $7,55 \pm 0,82$ ngày (6 - 9 ngày)

- Thời gian hồi phục tiểu cầu trung bình là $9,55 \pm 2,16$ ngày (7- 13 ngày)

5.3.4. Thời gian sống trung bình sau xuất viện

- Thời gian sống trung bình $19,3 \pm 5,6$ tháng.

- Thời gian sống không bệnh $31,0 \pm 6,2$ tháng.

Lời cảm ơn: “Đây là kết quả của đề tài KHCN cấp Nhà nước - mã số ĐTĐL.2012G/31 được ngân sách nhà nước đầu tư”. Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn sự hỗ trợ này!

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Hoàng, Nguyễn Tuấn Tùng (2015), “Một số kết quả huy động và gạn tách tế bào gốc từ máu ngoại vi phục vụ ghép tự thân và đồng loại tại Bệnh viện Bạch Mai 2013 – 2-14”, *Tạp chí Y học*, 429 (số đặc biệt), tr. 331 – 337.
2. Nguyễn Bá Đức và cs (2010), “Báo cáo sơ bộ kết quả thực hiện dự án quốc gia về phòng chống ung thư giai đoạn 2008-2010”, *Tạp chí Y học thực hành*, 541, tr. 160 - 172.
3. Trần Ngọc Quế, Lê Xuân Thịnh, Nguyễn Anh Trí và cs (2015), “Tình hình thu thập, xử lý và lưu trữ tế bào gốc từ máu ngoại vi tại viện Huyết học Truyền máu Trung ương từ 2006 – 3/2015”, *Tạp chí Y học*, 429 (số đặc biệt), tr. 319 – 324.
4. Trần Quốc Tuấn (2008), “Báo cáo các trường hợp ghép tự thân tế bào gốc máu ngoại vi giữ đông lạnh – 196°C tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP. HCM năm 2007”, *Y học Việt Nam*, 3 (2), tr. 230-235.
5. Akkøk Ç. A., Liseth K., Nesthus I., Løkeland T., Tefre K., Bruserud Ø., Abrahamsen J. F. (2008), “Autologous peripheral blood progenitor cells

- cryopreserved with 5 and 10 percent dimethyl sulfoxide alone give comparable hematopoietic reconstitution after transplantation", *Transfusion*, 48, pp. 877-883.
6. Donato M. L., Aleman A., Champlin R. E. et al (2004), "Analysis of 96 patients with advanced ovarian carcinoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation", *Bone Marrow Transplantation*, 33, pp. 1219-1224.
 7. Möbus V., Wandt H., Frickhofen N. et al (2007), "Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: Intergroup trial of the AGO-OVAR/AIO and EBMT", *J. Clin Oncol*, 25 (27), pp. 4187 -4193.
 8. Movassaghi K., Jaques G., Schmitt-Thomsen A., Fischer E. G., Paulus M., Heuft H. G., Schwella N. (2007), "Evaluation of the COM.TEC cell separator in prediction the yield of harvested CD34⁺ cells", *Transfusion*, 47, pp. 824-831.
 9. Müller A. M., Kohrt H. E., Cha S., Laport G., Klein J., Guardino A. E., Johnston L. J., Stockerl-Goldstein K. E., Hanania E., Juttner C., Blume K. G., Negrin R. S., Weissman I. L., Shizuru J. A. (2012), "Long-term outcome of patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy and transplantation of purified autologous hematopoietic stem cells", *Biol Blood Marrow Transplant*, 18(1), pp. 125-133.
 10. Vander Walde (2012), "Long-term survival after high-dose chemotherapy followed by peripheral stem cell rescue for high-risk, locally advanced/inflammatory, and metastatic breast cancer, *Biol Blood Marrow transplant*, 18 (8), pp. 1273 – 1280.