ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA PHÁC ĐỒ CYCLOPHOSPHAMIDE PHỐI HỢP YẾU TỐ KÍCH THÍCH TĂNG TRƯỞNG DÒNG BẠCH CẦU HẠT TRONG HUY ĐỘNG TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN Ở BỆNH NHÂN U LYMPHO TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108 GIAI ĐOẠN 2023–2026

Nguyễn Thanh Bình[1]
Đàm Thị Nguyệt[1]
Chử Thị Thu Hường[1]
Phạm Văn Hiệu[2]
Phạm Thị Tuyết Nhung[2]
Phan Thị Thanh Long[2]
Nguyễn Thị Vân Anh[1]
Trần Anh Cường[1]
Phạm Văn Tiệp[1]
Đỗ Thị Lý[2]
Hồ Xuân Trường[1]

[1] *Khoa Huyết học, Trung tâm Xét nghiệm, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*

[2] *Khoa Huyết học lâm sàng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*

Tác giả chịu trách nhiệm
Hồ Xuân Trường
Khoa Huyết học, Trung tâm Xét nghiệm, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108
Email: truonghx1003@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/08/2026
Ngày phản biện: 11/09/2026
Ngày đồng ý đăng: 15/11/2026

DOI: 10.52322/jocmbmh.156.0211

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ cyclophosphamide phối hợp yếu tố kích thích tăng trưởng dòng bạch cầu hạt trong huy động tế bào gốc tự thân ở bệnh nhân u lympho.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu trên 38 bệnh nhân u lympho được huy động tế bào gốc tạo máu tự thân bằng cyclophosphamide phối hợp yếu tố kích thích tăng trưởng dòng bạch cầu hạt.

Kết quả: Tuổi trung vị là 45; 84,2% ở giai đoạn III/IV; 71,1% điều trị từ 2 dòng hóa chất trở lên. Liều cyclophosphamide trung bình là 2,79 ± 0,86 g/m^2. Tỷ lệ huy động thành công đạt 81,6% (57,9% tối ưu, 13,2% siêu việt, 10,5% đạt yêu cầu). Tỷ lệ thất bại là 18,4% (7 ca), đều gặp ở bệnh nhân đã điều trị từ 2 dòng hóa chất trở lên, phần lớn kèm tủy giảm sản hoặc thâm nhiễm. Hạ bạch cầu hạt Độ 3-4 chiếm 73,7%. Tỷ lệ sốt hạ bạch cầu nặng và viêm bàng quang chảy máu thấp, lần lượt là 7,9% và 5,3%.

Kết luận: Phác đồ có hiệu quả huy động và tính an toàn chấp nhận được, phù hợp áp dụng thường quy. Một số bệnh nhân đã qua nhiều dòng hóa chất, tủy tổn thương thì huy động khó khăn hơn.

Từ khóa: *U lympho, Ghép tế bào gốc, Tự thân, Cyclophosphamide, Hiệu quả*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho là nhóm bệnh lý ác tính hệ tạo máu phổ biến. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân (ASCT) hiện nay là chiến lược điều trị tiêu chuẩn, giúp kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển cho bệnh nhân u lympho tái phát, kháng trị hoặc có tiên lượng xấu ngay từ đầu. Trong quy trình ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, việc huy động đủ số lượng tế bào gốc tạo máu (CD34+) từ tủy xương ra máu ngoại vi là điều kiện tiên quyết mang tính sống còn. Nếu thu hoạch thất bại hoặc không đủ liều tế bào gốc tối thiểu (2×10^6 tế bào CD34+/kg), bệnh nhân sẽ mất cơ hội thực hiện kỹ thuật ghép, hoặc đối mặt với nguy cơ suy tủy kéo dài, nhiễm trùng và tử vong sau ghép [1,2]. Phác đồ huy động bằng hóa trị liều cao cyclophosphamide phối hợp với yếu tố kích thích tăng trưởng dòng bạch cầu hạt (G-CSF) là một trong những giải pháp kinh điển và phổ biến nhất trên thế giới nhờ hiệu quả huy động cao và khả năng làm giảm gánh nặng u kèm theo. Tại Việt Nam, bệnh nhân u lympho thường đến viện ở giai đoạn muộn, hoặc đã phải trải qua nhiều dòng hóa chất nặng trước đó và việc tiếp cận với những thuốc huy động mới còn hạn chế, nên phác đồ cyclophosphamide + G-CSF vẫn là phác đồ huy động được sử dụng rộng rãi. Tuy nhiên, hiệu quả và độc tính của phác đồ này phụ thuộc rất lớn vào đặc điểm nhân chủng học, thể mô bệnh học, mức độ tổn thương tủy do các phác đồ điều trị trước đó, cũng như năng lực gạn tách tại từng trung tâm, đặc biệt trong bối cảnh ở nước đang phát triển như Việt Nam. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ kinh điển khi áp dụng trên một quần thể bệnh nhân cụ thể là các bệnh nhân tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 38 bệnh nhân u lympho có chỉ định ghép, được huy động tế bào gốc bằng phác đồ cyclophosphamide phối hợp G-CSF.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu.

2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Được chẩn đoán xác định u lympho bằng mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.

- Có chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu tự thân theo hướng dẫn chẩn đoán điều trị của Bộ Y tế [3]:

- U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho thể nang (FL), u lympho Hodgkin (HL) giai đoạn tái phát hoặc kháng trị nhưng còn đáp ứng với phác đồ cứu vãn đạt đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần.

- U lympho tế bào vỏ (MCL) hoặc u lympho T ngoại vi (PTCL) có chỉ định ghép củng cố ngay ở giai đoạn lui bệnh hoàn toàn hoặc một phần lần một (CR1/PR1) hoặc khi tái phát.

- U lympho nguyên phát hệ thần kinh trung ương (PCNSL) sau điều trị cảm ứng.

- Được huy động tế bào gốc bằng phác đồ cyclophosphamide phối hợp G-CSF.

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án, các thông số theo dõi động học tế bào máu để tách tế bào gốc.

2.4. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu toàn bộ trong thời gian từ 01/2023-06/2026

2.5. Các chỉ số nghiên cứu

2.5.1. Đặc điểm chung và cơ cấu bệnh tật của đối tượng nghiên cứu

- Đặc điểm nhân chủng học: Tuổi, giới tính, diện tích bề mặt cơ thể (BSA).

- Đặc điểm về bệnh: Thể mô bệnh học u lympho (DLBCL, MCL, T-NHL, HL, PCNSL, FL, hoặc các thể khác); Giai đoạn lâm sàng theo phân loại Lugano (đối với u lympho hệ thống: giai đoạn I, II, III, IV); Sự xuất hiện của triệu chứng B (Có hoặc Không); Tình trạng tổn thương ngoài hạch (Thể E hoặc không E).

- Tình trạng tủy xương và tiền sử điều trị: Xâm lấn tủy xương (Có hoặc Không); Số dòng hóa chất đã điều trị trước ghép (1 dòng, 2 dòng, hoặc từ 3 dòng trở lên).

- Đáp ứng lâm sàng trước huy động: Trạng thái lui bệnh của bệnh nhân ngay trước đợt huy động, phân thành nhóm Đáp ứng hoàn toàn (CR) hoặc Đáp ứng một phần (PR).

2.5.2. Các chỉ số về quy trình và hiệu quả huy động

- Thông số phác đồ: Liều lượng cyclophosphamide thực tế áp dụng (tính theo g/m^2). Liều cyclophosphamide được lựa chọn theo nguy cơ của từng bệnh nhân trong khoảng 2–4 g/m^2, dựa trên các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng huy động như tuổi, giai đoạn bệnh, số dòng hóa chất đã điều trị và tình trạng tủy xương [4]. G-CSF được tiêm dưới da liều 10 µg/kg/ngày, một lần mỗi ngày [5], bắt đầu khoảng 24 giờ sau liều cyclophosphamide cuối cùng và duy trì đến hết ngày gạn tách cuối cùng.

- Tiêu chuẩn gạn tách: Số lượng CD34+ máu ngoại vi được theo dõi từ khoảng ngày 8–10 sau hóa chất hoặc khi bạch cầu >1 G/L. Gạn tách khi CD34+ máu ngoại vi >20 tế bào/µL; trường hợp không đo được CD34+, gạn tách khi bạch cầu >5 G/L và tiểu cầu >75 G/L [5].

- Số lượng tế bào bạch cầu tổng số trong máu ngoại vi (WBC) và số lượng tế bào CD34+ trong máu ngoại vi (tế bào/µL) ghi nhận vào ngày gạn tách.

- Hiệu suất kỹ thuật: Số ngày tiến hành gạn tách tế bào gốc bằng máy chạy chu trình (1 ngày, 2 ngày, hoặc 3 ngày) và tổng số ngày nằm viện theo dõi của đợt huy động.

2.5.3. Tiêu chí đánh giá hiệu quả

Hiệu quả thu hoạch tế bào gốc sau đợt huy động được định nghĩa và phân chia thành 4 mức độ dựa trên khả năng huy động, tuân thủ theo đồng thuận quốc tế của EBMT [6]

- Huy động thất bại: Tổng số lượng tế bào gốc thu hoạch được đạt dưới $2,0 \times 10^6$ CD34+/kg (bao gồm các trường hợp không gạn tách được do CD34+ máu ngoại vi dưới ngưỡng gạn tách) [5].

- Huy động đạt yêu cầu: Tổng số lượng tế bào gốc thu hoạch được nằm trong khoảng từ $2,0 \times 10^6$ đến dưới $5,0 \times 10^6$ CD34+/kg.

- Huy động tối ưu: Tổng số lượng tế bào gốc thu hoạch được nằm trong khoảng từ $5,0 \times 10^6$ đến $10,0 \times 10^6$ CD34+/kg.

- Huy động siêu việt: Tổng số lượng tế bào gốc thu hoạch được đạt vượt mức $10,0 \times 10^6$ CD34+/kg.

2.5.4. Các chỉ số đánh giá tác dụng phụ (tính an toàn)

Các biến cố bất lợi xuất hiện trong đợt huy động được thu thập và phân độ nặng theo Tiêu chuẩn Đánh giá Biến cố Bất lợi Thường gặp (CTCAE phiên bản 5.0) [7]:

- Độc tính huyết học: Tỷ lệ xuất hiện giảm bạch cầu hạt độ 3, 4; giảm tiểu cầu độ 3, 4. Giảm

bạch cầu hạt trung tính độ 3 được xác định khi số lượng bạch cầu hạt trung tính tuyệt đối (ANC) <1,0–0,5 G/L và độ 4 khi ANC <0,5 G/L; ghi nhận ANC thấp nhất của từng bệnh nhân.

- Độc tính nhiễm trùng: Biến cố sốt giảm bạch cầu hạt.

- Độc tính đường tiết niệu: Biến cố viêm bàng quang chảy máu đặc thù do hóa chất (Độ 1 đến Độ 3).

- Độc tính khác: Biến cố đau xương/đau cơ do kích tủy; rối loạn tiêu hóa (buồn nôn/nôn); và tình trạng tăng men gan (AST/ALT).

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 phê duyệt. Đây là nghiên cứu hồi cứu, không can thiệp trực tiếp vào người bệnh; thông tin người bệnh được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=38)

Chỉ số	n	%
Tuổi (trung vị, tối thiểu- tối đa) (năm)	45 (18-62)	
Giới		
Nam	23	60,5
Nữ	15	39,5
BSA trung bình (m^2)	1,64 ± 0,23	
Bệnh		
DLBCL	17	44,7
MCL	6	15,8
T-NHL	6	15,8
HL	4	10,5
PCNSL	2	5,3
FL	1	2,6
Khác	2	5,3
Giai đoạn		
I	1	2,6
II	5	13,2
III	13	34,2
IV	19	50,0
Triệu chứng B		
Có	7	18,4
Không	31	81,6
Tổn thương ngoài hạch		
Có	5	13,2
Không	33	86,8

Chỉ số	n	%
Tình trạng thâm nhiễm tủy xương	12	31,6
Số dòng hóa chất đã điều trị		
1	11	28,9
2	13	34,2
≥3	14	36,8
Kết quả điều trị trước huy động		
CR	24	63,2
PR	14	36,8

Nhận xét: Tuổi trung vị của đối tượng nghiên cứu là 45 tuổi (thay đổi từ 18 đến 62 tuổi), trong đó nam giới chiếm ưu thế với 60,5%. Về cơ cấu bệnh, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) chiếm tỷ lệ cao nhất (44,7%), tiếp theo là u lympho tế bào vỏ (MCL) và u lympho T ngoại vi (T-NHL) cùng chiếm 15,8%. Đa số bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển muộn (giai đoạn III và IV chiếm tổng cộng 84,2%) và có tới 31,6% trường hợp đã ghi nhận tình trạng thâm nhiễm tủy xương. Nhóm nghiên cứu có gánh nặng điều trị lớn, thể hiện qua 71,1% bệnh nhân đã phải điều trị từ 2 dòng (line) hóa chất trở lên. Trước khi bước vào huy động, phần lớn bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn (CR) với 63,2%, còn lại 36,8% đạt đáp ứng một phần (PR).

Bảng 2. Hiệu quả huy động

Chỉ số	n	%	Trung bình ± ĐLC hoặc trung vị (min–max)
Liều cyclophosphamide trung bình (g/m^2)			2,79 ± 0,86 (2–4)
Kết quả huy động			
Thất bại	7	18,4	
Đạt yêu cầu	4	10,5	
Huy động tối ưu	22	57,9	
Huy động siêu việt	5	13,2	
Số lượng bạch cầu ngày gạn tách (trung vị, tối thiểu - tối đa) (G/L) (n=31)			16,88 (4,1-39,08)
CD34 ngày gạn (trung vị, tối thiểu- tối đa) (tế bào/µL) (n=31)			39 (23,9-197)
Số ngày gạn tách (n=31)			
1 ngày	20	64,5	
2 ngày	9	29,0	

Chỉ số	n	%	Trung bình ± ĐLC hoặc trung vị (min–max)
3 ngày	2	6,5	
Số ngày nằm viện (trung vị, tối thiểu- tối đa) (ngày)			11 (9-14)

Nhận xét: Tỷ lệ huy động thành công chung (bao gồm mức đạt yêu cầu, tối ưu và siêu việt) lên tới 81,6%. Trong đó, mức huy động tối ưu chiếm đa số với 57,9% và chỉ có 18,4% trường hợp huy động thất bại. Cả 31 bệnh nhân được gạn tách đều thu được ≥2,0 $\times 10^6$ CD34+/kg; 7 bệnh nhân còn lại không gạn tách được do CD34+ máu ngoại vi dưới ngưỡng gạn tách. Quá trình thu hoạch diễn ra thuận lợi khi phần lớn bệnh nhân gạn tách (20/31; 64,5%) chỉ cần 1 ngày để gạn tách đủ lượng tế bào đích.

Bảng 3. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân huy động thất bại (TB)

STT	Thể bệnh	Giai đoạn	Triệu chứng B	Xâm lấn tủy xương	Số dòng hóa chất	Các hóa chất độc tủy xương (alkyl, platinum)	Kết quả điều trị	Tủy xương trước huy động
TB1	FL	IV	A	-	2	+	PR	Giảm sản
TB2	HL	III	A	+	≥3	+	CR	Giảm sản
TB3	DLBCL	IV	B	+	≥3	+	CR	Giảm sản
TB4	DLBCL	III	A	-	2	+	PR	Không giảm
TB5	DLBCL	IV	A	+	2	+	PR	Giảm sản
TB6	HL	IV	A	+	≥3	+	PR	Không giảm
TB7	MCL	IV	A	-	≥3	+	CR	Giảm sản

Nhận xét: 100% bệnh nhân nằm ở giai đoạn tiến triển (III và IV). Đáng chú ý, toàn bộ 7/7 ca đều có tiền sử điều trị hóa chất nhiều dòng (từ 2 dòng trở lên) và đều từng phơi nhiễm với các thuốc có độc tính trên tủy thuộc nhóm alkyl và platinum. Bên cạnh đó, có 4/7 ca ghi nhận tình trạng xâm lấn tủy xương và 5/7 ca có biểu hiện tủy xương giảm sản trước huy động. Về trạng thái lui bệnh, hơn một nửa số bệnh nhân thất bại (4/7) chỉ mới đạt mức đáp ứng một phần (PR).

Bảng 4. Tác dụng phụ của huy động

Nhóm độc tính	Biến cố bất lợi cụ thể	Phân độ lâm sàng thường gặp (Độ 1 - 4)	n	%
Huyết học	Hạ bạch cầu hạt	Độ 3 (n=24; ANC thấp nhất 0,66 G/L); độ 4 (n=4; ANC thấp nhất 0,42 G/L)	28	73,7
	Hạ tiểu cầu	Độ 3 đến 4	6	15,8
	Thiếu máu	Vừa đến nhẹ	5	13,2
Nhiễm trùng	Sốt hạ bạch cầu hạt	Độ 3 đến 4	3	7,9

Nhóm độc tính	Biến cố bất lợi cụ thể	Phân độ lâm sàng thường gặp (Độ 1 - 4)	n	%
Đường tiết niệu	Viêm bàng quang chảy máu	Độ 1 đến 3	2	5,3
Cơ xương khớp	Đau xương / Đau cơ	Độ 1 đến 2	23	60,5
Tiêu hóa	Buồn nôn / Nôn	Độ 1 đến 2	13	34,2
Gan mật	Tăng men gan	Độ 1 đến 2	5	13,2

Nhận xét: Tác dụng phụ của phác đồ cho thấy, biến cố hạ bạch cầu hạt mức độ nặng (Độ 3-4) là phổ biến nhất, chiếm 73,7%, tiếp đến là hạ tiểu cầu Độ 3-4 chiếm 15,8%. Trong 28 bệnh nhân hạ bạch cầu hạt Độ 3-4, có 24 bệnh nhân Độ 3 (ANC thấp nhất 0,66 G/L) và 4 bệnh nhân Độ 4 (ANC thấp nhất 0,42 G/L). Dù hạ bạch cầu sâu, biến cố nhiễm trùng dạng sốt hạ bạch cầu hạt Độ 3-4 chỉ ghi nhận ở tỷ lệ thấp là 7,9%. Viêm bàng quang chảy máu - độc tính đặc thù của cyclophosphamide - chỉ xảy ra ở 2 bệnh nhân (5,3%) và ở mức Độ 1-3.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung vị của bệnh nhân là 45 tuổi (thay đổi từ 18 đến 62 tuổi), với tỷ lệ nam giới chiếm 60,5% và diện tích bề mặt cơ thể (BSA) trung bình đạt 1,64 ± 0,23 m^2. Phân bố dịch tễ này tương đồng với đặc điểm của quần thể bệnh nhân u lympho có chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu tự thân (ASCT) trên thế giới, cho thấy phần lớn người bệnh đang trong độ tuổi lao động và có thể trạng phù hợp để dung nạp hóa trị liều cao.

Đặc điểm đáng chú ý nhất ở mẫu nghiên cứu là tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển muộn (giai đoạn III và IV) rất cao, lên tới 84,2%, và có 31,6% trường hợp đã ghi nhận sự thâm nhiễm tế bào ác tính vào tủy xương. Bên cạnh đó, gánh nặng điều trị tiền ghép (pre-treatment burden) của bệnh nhân là rất lớn. Có đến 71,1% bệnh nhân phải trải qua điều trị từ 2 dòng (line) hóa chất trở lên (34,2% dùng 2 dòng và 36,8% dùng từ 3 dòng trở lên).

Đặc điểm nhóm nghiên cứu của chúng tôi phản ánh sát với thực tế lâm sàng hiện nay, nơi bệnh nhân thường tiếp cận quy trình ghép sau nhiều đợt điều trị cứu vãn. Theo một nghiên cứu của Santinelli-Pestana và cộng sự (2024) trên các bệnh nhân huy động tế bào gốc thất bại, giai đoạn bệnh tiến triển (63%) và tiền sử từ 3 dòng điều trị trở lên (24%) là những yếu tố nguy cơ thường gặp [8]. Mặc dù mang gánh nặng điều trị lớn, nhưng nhờ chiến lược điều trị tích cực, tỷ lệ bệnh nhân của chúng tôi đạt trạng thái đáp ứng hoàn toàn (CR) trước khi huy động vẫn đạt mức cao là 63,2%. Việc kiểm soát bệnh đạt trạng thái CR trước huy động là nền tảng thuận lợi để tiến hành thu hoạch tế bào gốc thành công.

4.2. Hiệu quả huy động của phác đồ

Tỷ lệ huy động thất bại trong nghiên cứu của chúng tôi là 18,4% (7/38 trường hợp). Theo nghiên cứu của Song và cộng sự (2019) về tối ưu hóa huy động bằng hóa chất ở bệnh nhân đa u tủy, tỷ lệ huy động thất bại là 10,8% ở nhóm cyclophosphamide phối hợp G-CSF và 1,6% ở nhóm etoposide phối hợp G-CSF [9].

Các báo cáo lâm sàng gần đây cũng cho thấy hiệu quả cao của huy động bằng hóa chất kèm G-CSF ở bệnh nhân u lympho. Điển hình như nghiên cứu hồi cứu của Sarici và cộng sự công bố năm 2021 về lựa chọn phác đồ huy

động ở bệnh nhân u lympho, tỷ lệ huy động thành công là 97,8% ở nhóm hóa chất cứu vãn kèm G-CSF và 90,2% ở nhóm G-CSF đơn thuần [10]. Như vậy, tỷ lệ thất bại 18,4% trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn tỷ lệ thất bại ở nhóm cyclophosphamide trong nghiên cứu của Song và cộng sự, cũng như trong nghiên cứu của Sarici và cộng sự, có thể do toàn bộ bệnh nhân thất bại trong nghiên cứu của chúng tôi đã điều trị từ 2 dòng hóa chất trở lên. Phác đồ cyclophosphamide phối hợp G-CSF đang được triển khai tại bệnh viện của chúng tôi vẫn cho hiệu quả huy động chấp nhận được.

Khi phân tích 7 trường hợp huy động thất bại, chúng tôi nhận thấy nhóm bệnh nhân này có một số đặc điểm như tiền sử hóa trị nặng nề: 100% (7/7 ca) đều phải trải qua từ 2 dòng hóa chất trở lên và phơi nhiễm tích lũy với các thuốc độc tủy mạnh (nhóm alkyl hóa và platinum). Tổn thương cấu trúc tủy: Có 4/7 trường hợp từng bị u xâm lấn tủy xương và 5/7 ca ghi nhận tình trạng tủy xương giảm sản ngay trước đợt huy động. Tình trạng tổn thương tủy này có thể khiến các tế bào gốc khó tăng sinh. Cũng trong các ca thất bại huy động, trạng thái lui bệnh chưa hoàn toàn: Có 4/7 ca thất bại chỉ ở trạng thái đáp ứng một phần (PR), gợi ý sự tồn dư của khối u có thể phần nào ức chế hoạt động sinh máu bình thường. Phác đồ cyclophosphamide phối hợp G-CSF có hiệu suất gạn tách cao ở bệnh nhân u lympho. Tuy nhiên, tình trạng thâm nhiễm/giảm sản tủy và gánh nặng điều trị nhiều dòng hóa chất có thể là những yếu tố chính góp phần vào sự thất bại ở nhóm này. Nhóm đối tượng này có thể cần phải cá thể hóa điều trị và sử dụng kết hợp sớm thuốc ức chế CXCR4 (plerixafor) [11,12].

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

Bản chất của phương pháp huy động bằng hóa chất là dựa trên cơ chế gây độc tủy thoáng qua để tạo khoảng trống cho tế bào gốc tràn ra máu, do đó độc tính huyết học là không thể tránh khỏi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hạ bạch cầu hạt Độ 3-4 lên tới 73,7% và hạ tiểu cầu Độ 3-4 là 15,8%.

Mặc dù có sự sụt giảm bạch cầu sâu, hệ thống kiểm soát nhiễm khuẩn và chăm sóc hỗ trợ tại đơn vị có thể đã hoạt động hiệu quả, khi biến cố sốt hạ bạch cầu hạt Độ 3-4 chỉ xảy ra ở 7,9% số bệnh nhân. Khi đối chiếu với nghiên cứu hồi cứu của Sizemore và cộng sự trên bệnh nhân u lympho không Hodgkin, nhóm dùng cyclophosphamide 4 g/m^2 có tỷ lệ nhập viện do sốt giảm bạch cầu hạt là 32%, trong khi nhóm dùng 2 g/m^2 là 0% [13]. Tỷ lệ sốt hạ bạch cầu hạt 7,9% của chúng tôi là thấp, có thể được lý giải nhờ việc sử dụng liều cyclophosphamide vừa phải (trung bình 2,79 g/m^2) và tuân thủ chặt chẽ phác đồ kháng sinh dự phòng.

Đặc biệt, biến cố viêm bàng quang chảy máu - độc tính đáng lo ngại nhất của cyclophosphamide - chỉ xuất hiện ở 2 trường hợp (5,3%) ở mức Độ 1-3; biến cố này cũng đã được ghi nhận ở bệnh nhân u lympho dùng cyclophosphamide liều cao, như báo cáo của Demir và cộng sự (2011) [14]. Các triệu chứng không huyết học khác như đau xương/đau cơ do G-CSF (60,5%), buồn nôn/nôn (34,2%) và tăng men gan (13,2%) đa số đều khu trú ở mức độ nhẹ đến trung bình (Độ 1-2) và tự phục hồi nhanh chóng. Không có bất kỳ ca tử vong nào trong giai đoạn huy động. Độc tính huyết học mặc dù xảy ra với tỷ lệ cao nhưng diễn biến đúng với động học dự kiến, kiểm soát được trên lâm sàng.

4.4. Lựa chọn chiến lược huy động phù hợp với thực tiễn

Huy động bằng cyclophosphamide liều cao thu được nhiều tế bào CD34+ hơn và cần ít

lần gạn tách hơn, nhưng đi kèm độc tính huyết học và nguy cơ nhiễm trùng. Trong một nghiên cứu hồi cứu trên bệnh nhân u lympho không Hodgkin, cyclophosphamide 4 g/m^2 giúp 96% bệnh nhân thu được ≥2 ×10^6 CD34+/kg so với 68% ở nhóm 2 g/m^2, nhưng tỷ lệ nhập viện do sốt giảm bạch cầu hạt là 32% so với 0% [13]. Vì vậy, đồng thuận của EBMT nhấn mạnh việc chọn phác đồ huy động dựa trên giai đoạn bệnh và thể trạng người bệnh, đồng thời dùng số lượng CD34+ máu ngoại vi trước gạn tách để nhận biết sớm người huy động kém và can thiệp kịp thời [4]. Theo tiêu chuẩn của GITMO, người huy động kém được xác định khi đỉnh CD34+ máu ngoại vi dưới 20 tế bào/µL [15].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 7/38 bệnh nhân (18,4%) huy động thất bại, đều có từ 2 dòng hóa chất trở lên, phần lớn kèm tủy giảm sản hoặc thâm nhiễm; đây là những yếu tố tương đồng với tiêu chí dự đoán huy động kém của GITMO (điều trị từ 2 dòng, thâm nhiễm tủy rộng hoặc độ tế bào tủy thấp) [15]. Ở nhóm này, tăng liều hóa chất không phải là lựa chọn phù hợp do nguy cơ độc tính; hướng tiếp cận hợp lý hơn là dùng cyclophosphamide liều vừa phải, theo dõi CD34+ máu ngoại vi và bổ sung sớm plerixafor khi CD34+ thấp [4]. Chiến lược này vừa hạn chế độc tính hóa chất vừa tăng khả năng thu đủ tế bào gốc, nhưng cần cân nhắc chi phí và khả năng tiếp cận plerixafor tại Việt Nam. Do đó, phác đồ cyclophosphamide phối hợp G-CSF điều chỉnh liều theo nguy cơ vẫn là lựa chọn thực tế, hiệu quả và chi phí thấp cho bệnh nhân u lympho còn dự trữ tủy, trong khi bệnh nhân có nguy cơ cao nên được cân nhắc bổ sung plerixafor.

5. KẾT LUẬN

Qua đánh giá trên 38 bệnh nhân u lympho được tiến hành huy động tế bào gốc tạo máu tự thân bằng phác đồ cyclophosphamide phối hợp G-CSF, chúng tôi rút ra hai kết luận chính như sau:

- Về hiệu quả huy động: Phác đồ mang lại hiệu quả huy động chấp nhận được. Tỷ lệ huy động thành công chung đạt 81,6%. Huy động thất bại (18,4%) gặp chủ yếu ở bệnh nhân có các yếu tố bất lợi như: tiền sử điều trị nhiều dòng hóa chất (từ 2 dòng trở lên), tổn thương tủy (giảm sản, thâm nhiễm u) và bệnh chưa đạt trạng thái đáp ứng hoàn toàn (CR) trước huy động.

- Về tính an toàn: Phác đồ có tính an toàn chấp nhận được, độc tính nằm trong khả năng kiểm soát lâm sàng. Độc tính chủ yếu là sự ức chế hệ tạo máu có chủ đích với tỷ lệ hạ bạch cầu hạt Độ 3-4 chiếm 73,7%. Tuy nhiên, các biến cố nguy hiểm như sốt hạ bạch cầu hạt nặng (7,9%) và viêm bàng quang chảy máu (5,3%) gặp với tỷ lệ thấp và có thể kiểm soát được.

Hạn chế của đề tài: Nghiên cứu còn một số giới hạn như được tiến hành đơn trung tâm với cỡ mẫu còn tương đối nhỏ (38 bệnh nhân), do đó chưa thể triển khai phân tích sâu trên các phân nhóm đặc thù (như so sánh giữa các thể bệnh u lympho hay các mức liều cyclophosphamide khác nhau). Bên cạnh đó, do thiết kế mô tả hồi cứu và thiếu nhóm chứng so sánh với các phác đồ huy động khác, nghiên cứu chưa đối chiếu được hiệu quả tương đối của phác đồ. Cuối cùng, các dữ liệu theo dõi dọc sau ghép như động học mọc mảnh ghép, tỷ lệ sống thêm không tiến triển (PFS) và sống thêm toàn bộ (OS) của bệnh nhân cũng chưa nằm trong phạm vi đánh giá của báo cáo này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Raut M, Singh G, Hiscock I, Sharma S, Pilkhwal N. A systematic literature review of the epidemiology, quality of life, and economic burden, including disease pathways and treatment patterns of relapsed/refractory classical

Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(7):607-617. doi:10.1080/17474086.2022.2080050

2. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017;390(10091):298-310. doi:10.1016/S0140-6736(16)32407-2
3. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Ban hành kèm theo Quyết định số 1832/QĐ-BYT ngày 01/07/2022.
4. Mohty M, Hübel K, Kröger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(7):865-872. doi:10.1038/bmt.2014.39
5. Duong HK, Savani BN, Copelan E, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1262-1273. doi:10.1016/j.bbmt.2014.05.003
6. Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E, eds. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. Springer; 2024. doi:10.1007/978-3-031-44080-9
7. Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(1):90-92. doi:10.1016/j.ad.2019.05.009
8. Santinelli-Pestana DV, Chaer LN, Mariano L, Otuyama LJ, Junior AM, Rocha V. Outcomes of patients after mobilization failure of hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024;46(3):256-260. doi:10.1016/j.htct.2023.04.006
9. Song GY, Jung SH, Ahn SY, et al. Optimal chemo-mobilization for the collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2019;19(1):59. doi:10.1186/s12885-019-5285-1
10. Sarici A, Erkurt MA, Kuku I, et al. Selection of the mobilization regimen in lymphoma patients: a retrospective cohort study. *Transfus Apher Sci*. 2021;60(5):103251. doi:10.1016/j.transci.2021.103251
11. Zulkeflee RH, Hassan MN, Saidin NIS, et al. Plerixafor for stem cell mobilization in autologous haematopoietic stem cell transplantation: a case series of lymphoma patients from a Northeastern Malaysian teaching hospital. *Biomed Res Ther*. 2025;12(4):7295-7303. doi:10.15419/bmrat.v12i4.971
12. Kaleka G, Zafar A, Esteghamat N, et al. Outcomes of stem cell mobilization using plerixafor plus G-CSF in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation: a single institute experience. *Transplant Cell Ther*. 2026;32(2 suppl):S228-S229. doi:10.1016/j.jtct.2025.12.318
13. Sizemore CA, Laporte J, Holland HK, et al. A comparison of toxicity and mobilization efficacy following two different doses of cyclophosphamide for mobilization of hematopoietic stem cells in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(2 suppl):S206. doi:10.1016/j.bbmt.2009.12.161

14. Demir HA, Savaş Şen Z, Altuğ MU, Emir S, Tunç B. Successful treatment of cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis with intravesical prostaglandin E1 in a child with non-Hodgkin's lymphoma. *Scand J Urol Nephrol*. 2011;45(4):281-284. doi:10.3109/00365599.2011.554859

15. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):342-351. doi:10.1038/bmt.2011.82

ABSTRACT

EFFICACY AND SAFETY OF CYCLOPHOSPHAMIDE AND GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR FOR AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL MOBILIZATION IN LYMPHOMA PATIENTS AT 108 MILITARY CENTRAL HOSPITAL FROM 2023 TO 2026

Objective: To evaluate the efficacy and safety of cyclophosphamide combined with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for autologous hematopoietic stem cell mobilization in lymphoma patients.

Subjects and methods: A descriptive, retrospective study was conducted on 38 lymphoma patients who underwent autologous hematopoietic stem cell mobilization using cyclophosphamide combined with G-CSF.

Results: The median age was 45 years; 84.2% of patients were in stage III/IV; and 71.1% had received 2 or more prior lines of chemotherapy. The mean dose of cyclophosphamide was 2.79 ± 0.86 g/m^2. The overall successful mobilization rate reached 81.6% (57.9% optimal, 13.2% super, and 10.5% acceptable mobilization). The failure rate was 18.4% (7 cases); all failures occurred in patients who had received 2 or more lines of chemotherapy, mostly with bone marrow hypocellularity or infiltration. Grade 3–4 neutropenia occurred in 73.7% of patients. The incidences of severe febrile neutropenia and hemorrhagic cystitis were low, at 7.9% and 5.3%, respectively.

Conclusion: The protocol demonstrated acceptable mobilization efficacy and safety, making it suitable for routine clinical application. However, mobilization remains more challenging in patients who have undergone multiple lines of chemotherapy or present with bone marrow injury.

Keywords: *Lymphoma; Stem cell transplantation; Autologous; Cyclophosphamide; Efficacy*