

HỘI CHỨNG RỐI LOẠN SINH TỬY VÀ BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỬY THỨ PHÁT SAU GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU Ở BỆNH NHÂN U LYMPHO

Nguyễn Đắc Duy Nghiêm^{1*}, Lê Phan Minh Triết¹

DOI: 10.38103/jcmhch.2021.67.2

TÓM TẮT

Theo hệ thống phân loại của tổ chức y tế thế giới (WHO), bạch cầu cấp dòng tủy được phân thành nhiều dưới nhóm khác nhau và hội chứng rối loạn sinh tủy/bạch cầu cấp dòng tủy thứ phát (t-MDS/AML) là một dưới nhóm trong phân loại đó. T-MDS/AML là một biến chứng sau điều trị hóa chất và/hoặc tia xạ và/hoặc thuốc ức chế miễn dịch ở bệnh nhân mắc bệnh lý ác tính nguyên phát (khối u đặc hoặc bệnh lý ác tính huyết học) hoặc không phải bệnh lý ác tính (lupus ban đỏ hệ thống,...). T-AML chiếm 10-20% tổng số trường hợp AML. T-MDS/AML thường gặp sau các bệnh lý: u lympho Hodgkin (HL), u lympho không Hodgkin (NHL), bạch cầu cấp dòng lympho, sarcoma, ung thư buồng trứng, ung thư tinh hoàn, ung thư vú, đặc biệt là sau ghép tế bào gốc tạo máu tự thân. Mỗi năm có vài ngàn ca ghép tế bào gốc tự thân được thực hiện cho bệnh nhân u lympho tái phát. Ước tính tỉ lệ t-MDS/AML ở những bệnh nhân u lympho từ 1-14% trong thời gian từ 3-15 năm. Nguy cơ này thấp hơn ở những ca ghép tế bào gốc tự thân cho các bệnh ung thư vú, đa u tủy xương. Các yếu tố nguy cơ gồm tuổi, tình trạng trước điều trị, tiếp xúc với hóa chất trước và trong quá trình ghép. Những phác đồ trong ghép tế bào gốc tạo máu gồm những thuốc làm tăng nguy cơ t-MDS/AML đặc biệt là tác nhân alkyl hóa và chất ức chế topoisomerase II. Chúng làm tổn thương tế bào gốc tạo máu và hệ miễn dịch dẫn đến đột biến gen. Những bệnh nhân u lympho ghép tế bào gốc đồng loài khi điều trị với phác đồ giảm cường độ liều có thể cải thiện những hậu quả hơn so với phác đồ điều kiện hóa diệt tủy bởi vì liều hóa chất thấp hơn.

Từ khóa: t-MDS/AML, ghép tế bào gốc tạo máu, u lympho.

ABSTRACT

THERAPY-RELATED MYELODYSPLASTIC SYNDROME AND ACUTE MYELOID LEUKEMIA AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR LYMPHOMA

Nguyen Dac Duy Nghiem^{1*}, Le Phan Minh Triet¹

Therapy - related myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia (t-MDS/AML) are now considered a single entity, called therapy - related myeloid neoplasms base on the current World Health Organization classification. T-MDS/t-AML is a complication of primary malignancies including solid tumors and/or

¹ Bộ môn Huyết học, Trường Đại học Y
Dược Huế

- Ngày nhận bài (Received): 15/12/2020; Ngày phản biện (Revised): 09/01/2021;
- Ngày đăng bài (Accepted): 25/02/2021.
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Đắc Duy Nghiêm
- Email: duyngiemhh@gmail.com; SĐT: 0968336407

hematological neoplasms and/or non-hematological neoplasms (systemic lupus erythematosus,...) after exposure to chemotherapeutic drugs and/or radiation and/or immunosuppressant drugs. T-AML accounts for approximately 10-20% of total AML cases. Those diseases can be: Hodgkin Lymphoma, non-Hodgkin Lymphoma, acute lymphoblastic leukemia (ALL), sarcoma, ovarian and testicular cancer, autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Several thousand autotransplants are performed each year for patients with relapsed lymphoma. Estimates of the incidence of therapy-related leukemia among these lymphoma and Hodgkin disease patients range between 1-14% at 3-15 years. The risk appears lower in patients undergoing autologous HSCT for breast cancer and myeloma. Important risk factors include age, extent of prior therapy, and exposure to certain agents before and during the transplant procedure. The current standard protocols for autologous HSCT include drugs that are known to be leukemogenic. In particular, alkylating agents (AAs) and topoisomerase II inhibitors (TIs) are associated with an increased risk for development of t-MDS/AML. They damage to normal hematopoietic stem cells and immune cells, leading to genetic mutations. The increased use of allogeneic HSCT with reduced-intensity conditioning (RIC) regimens could improve outcomes for lymphoma patients who received higher dose of chemotherapy because of the lower toxicity of RIC regimens compared to standard myeloablative conditioning regimens.

Key words: *t-MDS/AML, hematopoietic stem cell transplantation, lymphoma.*

I. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU CHO BỆNH NHÂN U LYMPHO

Trong vòng 10 đến 20 năm qua, đã có nhiều cải thiện đáng kể trong lĩnh vực ghép tế bào gốc tạo máu cho bệnh nhân u lympho. Độ tuổi cho việc thực hiện HSCT ngày càng tiếp tục gia tăng ở cả ghép tế bào gốc tự thân (autologous stem cell transplantation: auto-SCT) và ghép tế bào gốc đồng loài (allogeneic stem cell transplantation: allo-SCT). Với sự phát triển kỹ thuật trong allo-SCT (RIC hay phác đồ điều kiện hóa không diệt tủy, mở rộng việc dùng tế bào gốc thay thế) thì tỉ lệ tử vong không liên quan đến tái phát (nonrelapse mortality: NMR) đã giảm [7]. Những phác đồ trong ghép tế bào gốc tạo máu gồm những thuốc làm tăng nguy cơ t-MDS/AML đặc biệt là tác nhân alkyl hóa và chất ức chế topoisomerase II. T-MDS/AML là biến chứng muộn nghiêm trọng ở bệnh nhân u lympho có HSCT và là nguyên nhân chính của NMR sau auto-HCT ở bệnh nhân u lympho, chiếm 1,1-24,3% với thời gian xuất hiện trung bình là 12-24 tháng. Trong khi đó t-MDS/AML sau liệu pháp thông thường chỉ chiếm 0,8-6,3% với thời gian xuất hiện trung bình là 3-5 năm. Vì thế HSCT làm tăng cao nguy cơ và thời gian xuất hiện nhanh của t-MDS/AML so với liệu pháp thông thường [4].

II. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA t-MDS/AML

Nguyên nhân và các yếu tố cụ thể gây t-MDS/AML thì khó nghiên cứu. Tuy nhiên những nghiên cứu gần đây đã sử dụng những công nghệ mới hơn cho phép giải trình tự một số lượng lớn trình tự các nucleotid của gen, nhờ đó giúp phát hiện các yếu tố gây t-MDS/AML [3]. Các yếu tố liên quan với nguy cơ cao của t-MDS/AML bao gồm phơi nhiễm với các hóa chất (AAs, TIs), tia xạ và lớn tuổi (>40 tuổi), giai đoạn bệnh tiến triển [4], [8].

2.1. Các tác nhân Alkyl hóa (AAs)

Một số AAs được dùng trong HSCT ở bệnh nhân u lympho: Carmustine, Melphalan, Cyclophosphamide, Busulfan. Những tác nhân này alkyl hóa Guanin trên chuỗi deoxyribonucleic acid (DNA), tạo liên kết chéo giữa các base Guanin trên chuỗi DNA vì thế làm DNA bị đứt gãy khi nhân đôi hay trong quá trình phiên mã. Thường mất một phần hoặc toàn bộ nhiễm sắc thể (NST) số 5 hoặc số 7 thường được phát hiện, chiếm hơn 90% những ca bệnh được báo cáo. Thường gặp nhất là monosomy 7 (-7/del(7q)), tiếp đến là mất nhánh dài NST số 5 (del(5q)) và monosomy 5 (-5/del(5q)). Nguy cơ gây t-MDS/AML cũng khác nhau giữa các tác nhân (ví dụ: melphalan > cyclophosphamide) và có một mối liên quan giữa liều thuốc của nhóm này với

nguy cơ xuất hiện t-MDS/AML. T-MDS/AML do AAs thường xuất hiện sau thời gian 5-7 năm và tiên lượng xấu [3].

2.2. Các chất ức chế Topoisomerase II (TIs)

Một số TIs được dùng trong HSCT ở bệnh nhân u lympho: Etoposide. Những tác nhân này tạo một liên kết chéo giữa các base Guanine trên 2 chuỗi DNA làm ức chế enzyme Topoisomerase II, sau đó gây đứt gãy DNA làm tế bào chết đi và apoptosis. Bất thường NST hay gặp là inv(16) gây đột biến tạo CBFB-MYH11, t (15,17) với promyelocytic leukemia/retinoic acid receptor alpha (PML/RARA) trong acute promyelocytic leukemia (APL hay AML3), t (9,22), chuyển đoạn liên quan đến 11q23 gặp trong mixed lineage leukemia (MLL) hay chuyển đoạn liên quan đến 21q22 thường gặp trong AML1. T-AML do TIs thường xuất hiện sau thời gian 2-3 năm và thường không trải qua giai đoạn t-MDS (khác với AAs), tiên lượng xấu [3], [4], [9].

2.3. Đột biến gen p53 và telomeres

Gen p53 có vai trò quan trọng trong đáp ứng tổn thương DNA, giúp chu kỳ tế bào hoạt động bình thường và sửa chữa DNA. Bất thường p53 làm giảm khả năng sửa chữa DNA bị tổn thương, hậu quả làm hình thành gen bất thường và gen gây

leukemia (leukemogenesis). Ở bệnh nhân *de novo* MDS/AML (MDS/AML nguyên phát) đột biến gen p53 gặp ít hơn 10% bệnh nhân, tuy nhiên tỉ lệ này lại chiếm 27-50% ở t-MDS/AML [4].

Telomeres là cấu trúc đặc thù không chứa gen nằm ở đầu mút của NST giúp ổn định hệ gen và bảo vệ NST trong phân bào. Sau mỗi lần phân chia tế bào thì chiều dài của telomeres ngắn đi. Tuy nhiên, nếu quá trình rút ngắn của các telomere cứ tiếp tục diễn ra, đến lúc telomere quá ngắn hoặc biến mất, thì khả năng bảo vệ các đoạn gen ở đầu mút sẽ không còn. Khi đó, tế bào sẽ đi vào quá trình chết theo chương trình (programmed cell death, apoptosis). Chiều dài của telomeres trong một vài mẫu máu của bệnh nhân t-MDS/AML sau auto-HSCT cho u lympho giảm mạnh sau ngày thứ 100 trước khi hình thành t-MDS/AML [4].

2.4. Tia xạ

Trong ghép tế bào gốc tạo máu cho bệnh nhân u lympho, phác đồ diệt tủy dùng hóa chất ± tia xạ. Các tia phóng xạ làm thay đổi các base trong DNA dẫn đến sự bắt cặp sai trong quá trình phân bào hoặc phá vỡ cấu trúc xoắn kép DNA, tạo điều kiện hình thành các đột biến trong t-MDS/AML.

III. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ t-MDS/AML SAU HCT CHO BỆNH NHÂN U LYMPHO

Bảng 1: Một số nghiên cứu về t-MDS/AML sau HSCT ở bệnh nhân u lympho

Nghiên cứu	Cỡ mẫu	Số case t-MDS/AML (%)	Chẩn đoán ban đầu	HSCT
Krishnan A et al. [10]	612	22 (3,6%)	HL, NHL	Auto-HSCT
Milligan DW et al. [11]	4998	66 (1,3%)	HL, NHL	Auto-HSCT
Bhatia S et al. [12]	258	10 (3,9%)	Các bệnh lý ác tính huyết học	Auto-HSCT
Friedberg JW et al. [13]	552	41 (7,4%)	NHL	Auto-HSCT

Qua các nghiên cứu trên cho thấy tỉ lệ t-MDS/AML sau ghép tế bào gốc tạo máu chiếm tỉ lệ trong khoảng từ 2-7%.

IV. KẾT LUẬN

T-MDS/AML sau ghép tế bào gốc ở bệnh nhân u lympho chiếm tỉ lệ đáng kể, đặc biệt là trong tình hình HSCT đang là phương pháp điều trị hữu hiệu cho bệnh nhân u lympho, nhất là u lympho tái phát hay u lympho kém đáp ứng điều trị.

Liều thuốc điều trị hóa chất và tia xạ trong quá trình ghép cần phải dùng phù hợp trên bệnh nhân và dùng đúng phác đồ. Việc sử dụng quá liều làm tăng nguy cơ xuất hiện các đột biến gen.

Một số gene đột biến đã được nghiên cứu có mối

liên quan với t-MDS/AML là: PML-RARA, AML1-ETO, BCR-ABL, CBFB-MYH11 [2].

T-MDS/AML có tiên lượng xấu, thời gian sống thêm trung bình 6-12 tháng. Vì thế để hạn chế t-MDS/AML hiện nay nhiều nghiên cứu tập trung vào việc phát hiện sớm các yếu tố nguy cơ và tìm ra các biện pháp để giảm các yếu tố đó, ví dụ như tìm

mối liên quan giữa bất thường di truyền với nguy cơ khởi phát t-MDS/AML [4].

Hiện nay, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài (allo-HSCT) đang là phương pháp hữu hiệu nhất để điều trị t-MDS/AML mặc dù đây là hình thức điều trị u lympho làm tăng tỉ lệ t-MDS/AML [3], [4].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391-2405.
2. Jingfang Sun, Linlin Qu, Zhengwu Guo, Wei Xu. Treatment-related acute myeloid leukemia with type D CBFB-MYH11 after chemotherapy in non-hodgkin lymphoma: a rare case report. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9: 403-407.
3. Lucy A. Godley, Richard A. Larson. Therapy-related Myeloid Leukemia. *Semin Oncol* 2008; 35(4): 418-429.
4. Smita Bhatia. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia, *Semin Oncol* 2013; 40(6): 667-675.
5. Dan Yang, Xiaorui Fu, Xudong Zhang, Wencai Li, Mingzhi Zhang. Therapy-related acute myeloid leukemia in patients with lymphoma: A report of four cases and review of the literature. *Oncology Letters* 2015; 10: 3261-3265.
6. S Yamasaki, R Suzuki, K Hatano, K Fukushima, H Lida, S Morishima, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after hematopoietic cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2017; 52: 969-976.
7. John Kuruvilla. The role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in the management of indolent B-cell lymphoma. *Blood* 2016; 127 (17): 2093-2100.
8. Michael Zach Koontz, Sandra J. Horning, Raymond Balise, Peter L. Greenberg, Saul A. Rosenberg, Richard T. Hoppe, et al. Risk of therapy-related secondary leukemia in Hodgkin lymphoma: the Stanford University experience over three generations of clinical trials. *J Clin Oncol* 2013; 31: 592-598.
9. Delwail V, Jail JP, Colonna P, Andrieu JM. Fifteen-year secondary leukemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treated by MOPP or ABVD chemotherapy plus high-dose irradiation. *Br J Haematol* 2002; 118: 189-194.
10. Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, Arber DA, Niland JC, Nademanee A, et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* 2000; 95: 1588-1593.
11. Milligan DW, Ruiz De Elvira MC, Kolb HJ, Goldstone AH, Meloni G, Rohatiner AZ, et al. Secondary leukaemia and myelodysplasia after autografting for lymphoma: results from the EBMT. EBMT Lymphoma and Late Effects Working Parties. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 1999; 106: 1020-1026.
12. Bhatia S, Ramsay K, Steinbuch M, Dusenbery K, Shapiro R, Weisdorf D, et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3633-3639.
13. Friedberg JW, Neuberg D, Stone R, Alyea E, Jallow H, LaCase A, et al. Outcome of patients with myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3128-3135.