

# TỔNG QUAN VỀ MỘT SỐ THUỐC MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG RỐI LOẠN SINH TỬY

Hoàng Thị Huế<sup>1</sup>

Vũ Minh Phương<sup>1</sup>

Nguyễn Tuấn Tùng<sup>2</sup>

Phạm Quang Vinh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bộ môn Huyết học, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup> Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai

## Tác giả chịu trách nhiệm:

Hoàng Thị Huế

Bộ môn Huyết học, Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hoanghuehhtm@gmail.com

Ngày nhận bài: 27/03/2021

Ngày phản biện: 05/04/2021

Ngày đồng ý đăng: 09/04/2021

## TÓM TẮT

Điều trị Hội chứng rối loạn sinh tủy (HCRLST) còn nhiều thách thức cho các bác sĩ. Ở Việt Nam, phương pháp điều trị chủ yếu cho phần lớn các bệnh nhân HCRLT là điều trị hỗ trợ với truyền chế phẩm máu, thải sắt và yếu tố kích thích tạo máu. Lenadomide và các thuốc giảm quá trình Methyl hóa (hypomethylation agents) đã được Cơ quan quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa kỳ (FDA) chấp thuận trong điều trị HCRLS. Tuy nhiên, những phương pháp này không chữa khỏi được bệnh, chỉ có mục đích cải thiện huyết học, cải thiện chất lượng cuộc sống và làm chậm quá trình tiến triển của bệnh. Một số thuốc khác đã được nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng cũng cho thấy hiệu quả trong điều trị HCRLST. Phần chuyên đề này, chúng tôi xin tổng quan một số thuốc mới trong điều trị HCRLST.

**Từ khóa:** Hội chứng rối loạn sinh tủy, MDS, thuốc mới, phác đồ điều trị mới.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng rối loạn sinh tủy (HCRLST) là một nhóm bệnh lý của tế bào gốc sinh máu đặc trưng bởi sinh máu không hiệu lực. Biểu hiện chính của bệnh là giảm ít nhất một dòng tế bào máu ngoại vi, nguyên nhân là do rối loạn quá trình biệt hóa và trưởng thành của một, hai hay cả ba dòng tế bào (Hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) trong tủy xương [1].

Có nhiều thể bệnh HCRLST, việc tiên lượng bệnh dựa trên phân nhóm tiên lượng IPSS. Nếu không được điều trị, thời gian sống thêm chỉ đạt trung bình khoảng 0,4 năm với nhóm nguy cơ cao, 5,7 năm với nhóm nguy thấp [2].

Điều trị HCRLST còn nhiều thách thức. Với nhóm bệnh nhân có điểm IPSS thấp, trung bình 1, mục tiêu điều trị là cải thiện các chỉ số tế bào

máu, nâng cao chất lượng cuộc sống. Với nhóm bệnh nhân có điểm IPSS trung bình 2, cao thì mục tiêu điều trị kéo dài thời gian sống, làm chậm quá trình chuyển Lơ xê mi [3]. Hiện nay, các thuốc mới ra đời cùng với sự hiểu biết cơ chế bệnh sinh đã cải thiện đáng kể hiệu quả điều trị HCRLST, làm tăng thời gian sống thêm cũng như làm chậm quá trình chuyển Lơ xê mi cấp [4]. Một số thuốc đã được FDA công nhận là thuốc điều trị HCRLST như: Thuốc giảm quá trình Methyl hóa (Hypomethylating agents: Decitabin, Azacitidin), Thuốc điều hòa miễn dịch (Immunomodulatory drug: lenadomide). Nhóm thuốc đang được tiến hành nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng như: Thuốc ức chế Histone deacetylase, bao gồm Valproic acid, Vorinostat, Mocetinostat, Panobinostat, Pracinostat [5]. Các protein lai activin receptor II

(activin receptor II fusion protein- Sotatercept và Luspatercept) dùng trong điều trị HCRLT nhóm nguy cơ thấp. Bước đầu những thuốc này cho thấy có cải thiện kết quả điều trị [6], [7]. Phần chuyên đề này, chúng tôi xin giới thiệu một số thuốc mới trong điều trị HCRLST.

## 2. THUỐC GIẢM QUÁ TRÌNH METHYL HÓA (HYPOMETHYLATING AGENTS - HMAs)

Quá trình methyl hóa DNA đóng vai trò quan trọng trong biểu hiện gen ở động vật có vú. Trong quá trình phát triển, một số gen nhất định ở trạng thái nghỉ thông qua quá trình gắn methyl của cytosin. Trong HCRLST, sự methyl hóa quá mức (Hypermethylation) có thể làm mất sự hoạt động của các gen cần thiết cho quá trình kiểm soát sự tăng sinh, biệt hóa và chết theo chương trình [8]. Các thuốc giảm methyl hóa đã được nghiên cứu và sử dụng trong điều trị HCRLST như decitabin, azacitidin. Theo các hướng dẫn điều trị dựa trên bằng chứng của NCCN (National Comprehensive Cancer Network) và Hội Huyết học Ý (The Italian Society of Hematology), HMAs được chỉ định điều trị cho HCRLST nhóm nguy cơ cao, nhóm nguy cơ thấp không đáp ứng với thuốc kích thích tạo máu.

### 2.1. Decitabin

Decitabin ức chế DNA methyltransferases, làm giảm quá trình methyl hóa, có cơ chế tác dụng kép, phụ thuộc liều. Ở cả hai mức liều, Decitabin đều gắn với DNA khi sao chép. Ở liều cao, nó tác dụng ức chế tăng sinh tế bào bằng cách liên kết với DNA methyltransferase và bất hoạt quá trình tổng hợp DNA. Ở liều thấp, Decitabin gây methyl hóa dưới mức, loại bỏ sự phát triển tế bào ung thư, thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào, kích thích cơ chế miễn dịch, biểu hiện lại các gen khối u [9].

Các nghiên cứu lâm sàng về điều trị HCRLST với Decitabin liều 15mg/m<sup>2</sup> da, mỗi 8 giờ, trong 3 ngày liên tiếp đã cho thấy hiệu quả điều trị với tác dụng phụ có thể chấp nhận được. Nghiên cứu lâm sàng pha 3 cho thấy hiệu quả vượt trội của

Decitabin so với điều trị hỗ trợ đơn thuần [10], với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở hai nhóm lần lượt là 17%, 0%; tỷ lệ đáp ứng một phần là 8% và 0%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 6% và 0%, tỷ lệ cải thiện về Huyết học là 12% và 6%. Thời gian tiến triển thành Lơ xê mi cấp là 12,3 tháng và 7,3 tháng. Ở nhóm có điểm IPSS trung bình 2, cao là 12 tháng và 6,8 tháng, ở nhóm có điểm IPSS cao là 9,3 tháng và 2,8 tháng.

Các tác dụng phụ chủ yếu của Decitabin là suy tủy, mệt mỏi, rối loạn tiêu hóa. Tỷ lệ sốt giảm bạch hạt là 28%. Các tác giả nhận thấy có sự giảm bạch cầu trung tính, tiểu cầu, huyết sắc tố là triệu chứng thường gặp ở các bệnh nhân HCRLST. Do đó giảm các dòng tế bào máu có thể còn có thể là biểu hiện của bệnh.

Với việc cải thiện hiệu quả điều trị HCRLST với tác dụng phụ có thể chấp nhận được, Decitabin đã được FDA công nhận là thuốc điều trị HCRLST năm 2006.

### 2.2. Inqovi

Hiện nay, do tình hình dịch COVID-19 đang diễn biến phức tạp, việc hạn chế đến nơi đông người đặc biệt đối tượng nhạy cảm như các bệnh nhân mắc HCRLST là cần thiết. Trong bối cảnh đó, FDA đã công nhận Inqovi là thuốc dạng uống, có thể điều trị tại nhà cho các bệnh nhân bị HCRLST dựa trên các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đầu tiên cho thấy hiệu quả điều trị của thuốc.

Inqovi là dạng kết hợp của Decitabin và Cedazuridine có tác dụng ức chế tổng hợp DNA và ức chế Cytidine deaminase. Thuốc được chỉ định điều trị cho các bệnh nhân HCRLS nhóm nguy cơ cao và trung bình cao. Các thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy Inqovi có hiệu quả điều trị tương tự Decitabin dạng truyền tĩnh mạch [11].

### 2.3. Azacitidin

Azacitidin là chất giảm quá trình methyl hoá, đã được FDA công nhận là thuốc điều trị HCRLST. Azacitidin có cấu trúc tương tự Decitabin, có khả năng gắn vào DNA [11] và ARN, ức chế quá trình

tổng hợp DNA, gây chết tế bào. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha 3 cho thấy hiệu quả điều trị HCRLST tương tự Decitabin, với tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 16%, tỉ lệ đáp ứng một phần là 6%, thời gian chuyển thành Lơ xê mi cấp trung bình là 21 tháng, so với nhóm điều trị hỗ trợ là 13 tháng với các biến chứng chủ yếu là suy tủy xương [12].

Azacitidin cũng đang được nghiên cứu với các thuốc khác với hi vọng làm tăng tỉ lệ đáp ứng điều trị của bệnh, bước đầu cho kết quả khả quan như Azacitidin kết hợp với Eтанecept (yếu tố chống hoại tử khối u) [13]

### 3. THUỐC ĐIỀU HÒA MIỄN DỊCH (IMMUNOMODULATORY DRUG)

Thuốc điều hòa miễn dịch (Lenalidomide,...) không chỉ có tác dụng ức chế quá trình tạo mạch máu, mà chúng tham gia quá trình điều hòa miễn dịch thông qua điều hòa Cereblon – một thành phần của phức hợp Ubiquitin ligase. Sự thay đổi Ubiquitination gây ra bởi liệu pháp điều hòa miễn dịch tạo ra nhiều hiệu ứng như thay đổi yếu tố phiên mã, lượng cytokine, các tế bào miễn dịch dưới nhóm [14].

Ở nhóm HCRLST nguy cơ thấp có del 5q, Lenalidomide cho thấy tỉ lệ đáp ứng điều trị là 85 %, cao hơn nhiều so với tính chung trong nhóm HCRLST là 25 %. Tỉ lệ bệnh nhân không phụ thuộc truyền máu là khoảng 70%. Tác dụng phụ có thể gặp là giảm bạch cầu, tiểu cầu, biến chứng thần kinh ngoại biên. Các tác dụng phụ này có thể chấp nhận được [15]. Do vậy Lenalidomide đã được FDA và nhiều hướng dẫn điều trị của các hiệp hội trên thế giới chấp thuận trong điều trị HCRLST có del 5q.

### 4. THUỐC PROTEIN LAI ACTIVIN RECEPTOR II (ACTIVIN RECEPTOR II FUSION PROTEIN HAY ACTIVIN RECEPTOR II LIGAND TRAPS)

HCRLST nhóm nguy cơ thấp, có quá mức nguyên hồng cầu sắt vòng trong tủy xương, các tế bào đầu dòng hồng cầu có tình trạng lắng

động sắt quá mức trong ti thể. Những đặc điểm hình thái học liên quan đến đột biến sinh dưỡng của các tế bào máu. Ở đối tượng này, có các bất thường trong quá trình biệt hóa hồng cầu. Hiện nay, Activin receptor II fusion protein được coi như thuốc mới cho điều trị HCRLST có quá mức nguyên hồng cầu sắt vòng nhờ việc ức chế đặc hiệu các tín hiệu bất thường của TGF beta, thúc đẩy quá trình biệt hóa dòng hồng cầu [16].

Các thuốc đại diện gồm Sotatercept (Protein lai Activin receptor II a) và Luspatercept (protein lai activating receptor II b), các thuốc này hoạt động như một ligand trap (bẫy phối tử), làm mất vai trò điều hòa ngược âm tính của quá trình tạo hồng cầu. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha 2 đã cho thấy thuốc dung nạp tốt và cải thiện tình trạng thiếu máu ở các bệnh nhân HCRLST nhóm nguy cơ thấp thất bại với yếu tố kích thích tạo hồng cầu trước đó [7], [6]. Hiện nay các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha 3 đang được tiến hành.

### 5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã tiến hành tổng quan một số thuốc và phác đồ cập nhật mới trong điều trị Hội chứng rối loạn sinh tủy. Các kết quả tổng quan có thể cung cấp các thông mới và hữu ích trong thực hành lâm sàng điều trị Hội chứng rối loạn sinh tủy tại Việt Nam.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Quang Vinh, Nguyễn Hà Thanh. *Hội chứng Rối loạn sinh tủy, Bài giảng sau đại học Huyết học – Truyền máu*. 2018: Nhà xuất bản Y học.
2. Greenberg P, C.C., LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1997(89): p. 2079-88.
3. Network., N.C.C. *Clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes*. 2006.

4. Kenneth Kaushansky, M.A.L., Josef T. Prchal, Marcel Levi. Williams Hematology, in *Myelodysplastic Syndrome* 2016. p. 1341- 1373.
5. Insija Ilyas Selene, J.A.J., Muhammad Sardar. Histone Deacetylase Inhibitors in Myelodysplastic Syndrome. *Blood*, 2018. 132 (1).
6. Platzbecker U, G.U., Götze KS, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncology*, 2017. 18 (10): p. 1338 - 1347.
7. Komrokji R, G.-M.G., Ades L, et al. Sotatercept with long-term extension for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase 2, dose-ranging trial. *Lancet Haematology*, 2018. 5 (2): p. 63-72.
8. Das PM, S.R. DNA methylation and cancer. *J Clin Oncol*, 2004. 15 (22): p. 4632-42.
9. Leone G, T.L., Voso MT, Lübbert M. DNA methylation and demethylating drugs in myelodysplastic syndromes and secondary leukemias. *Haematologica*, 2002. 87 (12): p. 1324-41.
10. Kantarjian H, I.J., Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*, 2006. 106 (8): p. 1794-803.
11. FDA approves oral combination of decitabine and cedazuridine for myelodysplastic syndromes. U.S. Food and Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-oral-combination-decitabine-and-cedazuridine-myelodysplastic-syndromes>. [cited 7/12/2020].
12. Kaminskas E, F.A., Abraham S, et al. Approval summary: azacitidine for treatment of myelodysplastic syndrome subtypes. *Clin Cancer Res*, 2005. 11: p. 3604-8.
13. Bart L. Scott, A.R., Barry Storer, et al. Prolonged responses in patients with MDS and CMML treated with azacitidine and etanercept. *Br J Haematol*, 2010. 148 (6): p. 944-947.
14. Zhu YX, B.E., Shi CX, et al. Identification of cereblon-binding proteins and relationship with response and survival after IMiDs in multiple myeloma. *Blood*, 2014. 124 (4): p. 536 - 545.
15. List A, K.S., Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*, 2005. 352 (6): p. 549-557.
16. RS, K. Activin Receptor II Ligand Traps: New Treatment Paradigm for Low-Risk MDS. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019. 14 (4): p. 346-351.

## ABSTRACT

### NOVEL THERAPIES IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) has remained challenges for physician. In Vietnam, the treatment strategies for the majority of patients with MDS are supportive care with blood transfusion, iron chelation and growth factors. Lenalidomide, hypomethylation agents has been received FDA approval for treating MDS. But these drugs are not cure, aim at improving cytopenia, quality of life and delaying disease progression. Several clinical trials have done to determine effective of new drugs for MDS. This reviews provided several informations of novel therapies for MDS.

**Keywords:** *Myelodysplastic syndrome, MDS, novel drugs, novel therapies.*