

KHẢO SÁT VAI TRÒ CỦA TREC TRONG DỰ ĐOÁN KẾT CỤC CỦA NGƯỜI BỆNH GHEP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU ĐỒNG LOÀI TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

**Trần Thanh Tòng¹, Phan Thị Xinh^{1,2},
Đoàn Thị Tuyết Thu², Huỳnh Đức Vĩnh Phú²,
Huỳnh Văn Mẫn², Phù Chí Dũng²**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ghép tế bào gốc tạo máu là phương pháp đã được áp dụng để điều trị cho nhiều người bệnh huyết học lành tính lẫn ác tính. Hồi phục miễn dịch sau ghép là một sự kiện quan trọng quyết định kết cục điều trị. Sự hồi phục miễn dịch của tế bào T ban đầu dựa vào sự tăng sinh ngoại vi của tế bào T trưởng thành trong mảnh ghép, tiếp theo là sự biệt hóa tạo tế bào T mới từ tế bào gốc. Sự hình thành tế bào T mới xảy ra trong tuyến ức và như một sản phẩm phụ, các vòng tròn cắt thụ thể tế bào T (T cell receptor excision circles - TRECs) được giải phóng. Phát hiện TREC bằng RQ-PCR (Real-Time Quantitative Polymerase Reaction) là một phương pháp đáng tin cậy để ước tính số lượng tế bào T mới hình thành trong tuần hoàn. Nghiên cứu nhằm xác định vai trò của trị số TREC trong việc dự đoán kết quả của những người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

Đối tượng và phương pháp: mô tả hàng loạt ca, người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài có thực hiện xét nghiệm chimerism (xét nghiệm đánh giá mọc mảnh ghép) sau ghép, từ tháng 01/2019 đến tháng 07/2022. Mẫu DNA dự trữ sau khi thực hiện xét nghiệm chimerism vào ngày (N) 60, N100, N180 sau ghép được thu thập và định lượng TREC bằng kỹ thuật RQ-PCR sử dụng đường cong chuẩn. Sau đó, phân tích mối liên quan giữa trị số TREC với các biến số trước, trong và sau ghép.

Kết quả: Nghiên cứu ghi nhận 63 người bệnh huyết học ác tính và lành tính, với tỉ lệ hồi phục TREC tại thời điểm N60, N100 và N180 lần lượt là 36,5%, 41,3% và 27%. Bệnh huyết học lành tính, ghép đồng loài đồng huyết thống phù hợp HLA (Human Leukocyte Antigen) 10/10 cho tỉ lệ hồi phục TREC cao hơn bệnh huyết học ác tính và các kiểu ghép đồng loài khác ($p < 0,05$). Hồi phục TREC có liên quan đến tái hoạt CMV (CytoMegalovirus) và bệnh mảnh ghép chống chủ (GVHD – Graft versus Host Disease) mạn độ lan rộng thấp hơn ($p = 0,019$ và $p = 0,017$).

Kết luận: TREC đại diện cho nhóm tế bào T mới được tạo từ tuyến ức sau ghép. Sự hồi phục sớm của nhóm tế bào này không chỉ phụ thuộc vào bệnh chẩn đoán trước ghép, kiểu ghép, phác

¹Bộ môn Huyết Học, Khoa Y, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thanh Tòng

SĐT: 0703.343.334

Email: ttongdr@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/9/2022

đồ điều kiện hoá mà còn có giá trị dự đoán tái hoạt CMV và GVHD mạn sau ghép.

Từ khóa: vòng cắt thụ thể tế bào T, TREC, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

SUMMARY

DETERMINE THE ROLE OF TREC QUANTITATION IN PREDICTING THE OUTCOME OF PATIENTS WITH ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AT A BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a well-established treatment modality for various diseases. Immune reconstitution is a critical event that determines outcomes. The immune recovery of T cells relies on the peripheral expansion of mature graft cells, followed by the differentiation of donor-derived hematopoietic stem cells. The formation of new T cells occurs in the thymus and as a byproduct, T cell receptor excision circles (TRECs) are released. Detection of TRECs by PCR is a reliable method for estimating the amount of newly formed T cells in circulation. This study aimed to determine the role of TREC quantitation in predicting the outcomes of patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Method: Retrospective case series study from January 2019 to July 2022.

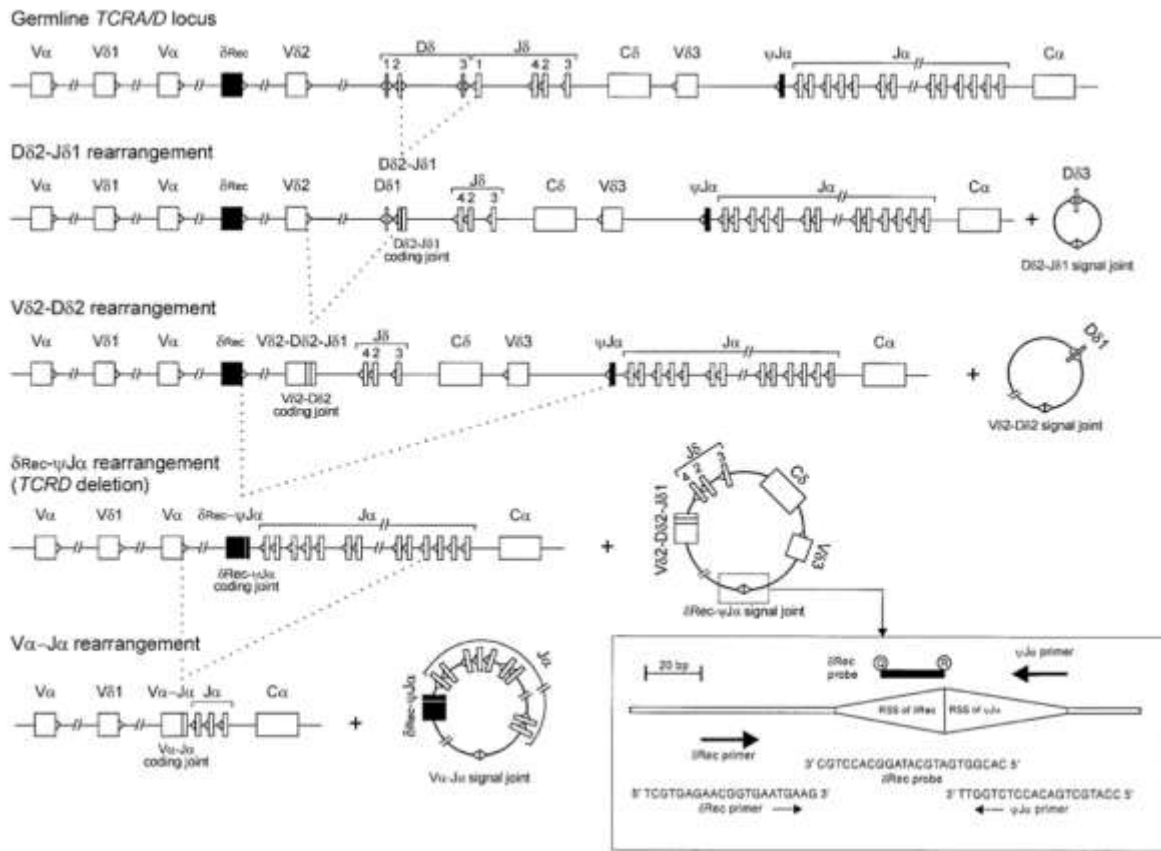
Results: 21 patients met our inclusion criteria. The percentage of patients with T-cell recovery at N60, N100 and N180 after transplantation was 36.5%, 41.3% and 27.0%, respectively. Benign hematologic disease, matched sibling donor and myeloablative condition regimens result in a higher TREC recovery rate ($p < 0.05$). TREC recovery was associated with lower CMV reactivation and chronic GVHD ($p = 0.019$ and $p = 0.017$).

Conclusion: TREC represents a new group of T cells generated from the post-transplant thymus. The early reconstitution of this group of cells not only depends on the primary disease diagnosis, donor type and conditioning regimen, but also has a predictive value for CMV reactivation and chronic GVHD after transplantation.

Keywords: TREC, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc (GTBG) tạo máu là phương pháp đã được sử dụng trong hơn sáu thập kỷ qua để điều trị một số bệnh huyết học ác tính và lành tính¹. Bên cạnh những hiệu quả đạt được, GTBG có những biến chứng nghiêm trọng như: bệnh mảnh ghép chống chủ (GVHD), tái hoạt CMV, suy giảm miễn dịch kéo dài với các bệnh nhiễm trùng gây tử vong^{2,3}.



Hình 1. Trình tự tái sắp xếp trong locus *TCRαδ* tạo TREC⁵

Kết cục lâm sàng của GTBG dựa trên sự phục hồi thành công của hệ miễn dịch, đặc biệt là sự phục hồi tối ưu của tế bào T. Sự phục hồi nhóm tế bào này xảy ra theo hai con đường. Trong những tuần, những tháng đầu tiên sau ghép, tế bào T có nguồn gốc từ người cho và tế bào T còn lại không bị phá hủy bởi phác đồ điều kiện hoá (ĐKH) sẽ trải qua quá trình tăng sinh ngoại vi, đây gọi là quá trình hồi phục tế bào T không phụ thuộc tuyến ức. Sau đó, thế hệ tế bào T ngây thơ phụ thuộc tuyến ức từ TBG tạo máu của người cho đóng một vai trò thiết yếu để phục hồi miễn dịch của người bệnh (NB). Quá trình này có thể mất vài tháng đến nhiều năm và chịu trách nhiệm khôi phục hoàn toàn các đặc tính của thụ thể tế bào T (TCR – T Cell

Receptor). Việc phục hồi thích hợp nhóm tế bào T là điều quan trọng hàng đầu không chỉ để chống lại nhiễm trùng cơ hội mà còn để thúc đẩy việc kiểm soát khối u thông qua hiệu ứng mảnh ghép chống leukemia (GVL – Graft versus leukemia)⁴.

TREC là các đoạn DNA vòng được tạo ra trong quá trình tái sắp xếp đặc biệt của các gen TCR khi tế bào T phân chia và trưởng thành trong tuyến ức. TREC nằm trong tế bào chất của tế bào T, ổn định, không dễ phân hủy theo thời gian, không phân chia trong quá trình nguyên phân nên bị pha loãng khi các tế bào T trưởng thành và tăng sinh^{5,6}.

Các nghiên cứu khảo sát trị số TREC sau GTBG không những cải thiện đáng kể sự hiểu biết về các cơ chế phục hồi tế bào T, mà

còn dự đoán kết cục của cuộc ghép⁷. Lewin đã báo cáo mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ TREC thấp và nhiễm trùng cơ hội (OI) trong 6 tháng đầu sau ghép⁸. Ngoài ra, sự phục hồi của TREC sau 6 tháng có thể dự đoán tỉ lệ tử vong không do tái phát (NRM) và thời gian sống toàn bộ (OS)⁹. Ngược lại, nghiên cứu của Mikhael và cộng sự không tìm thấy mối liên quan giữa mức độ TREC ở thời điểm ngày (N) 28 sau ghép với biến chứng OI và GVHD². Phần lớn các nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa mức TREC và kết cục GTBG đều thực hiện ở nước ngoài và một số báo cáo cho kết quả chưa thống nhất. Tại Việt Nam, chúng tôi chưa ghi nhận các nghiên cứu đánh giá tình trạng hồi phục tế bào T thông qua TREC, cũng như tác động dự đoán của TREC đối với các kết cục sau ghép. Đó là lý do chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu (NC).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: NB GTBG tạo máu đồng loài bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH).

Tiêu chuẩn lựa chọn: NB GTBG tạo máu trong thời gian nghiên cứu có thực hiện xét nghiệm chimerism sau ghép tại các thời điểm N60, N100 và N180. Định lượng TREC được thực hiện trên mẫu DNA sau khi thực hiện xét nghiệm chimerism bằng kỹ thuật RQ-PCR.

Tiêu chuẩn loại trừ: không có.

Địa điểm nghiên cứu: khoa Di Truyền Học Phân Tử và khoa Ghép Tế Bào Gốc, BV TMHH.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2019 đến tháng 07/2022.

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

Cỡ mẫu: tối thiểu n = 52 người (tính theo công thức ước lượng một tỉ lệ).

Phương pháp chọn mẫu: thuận tiện.

Các biến số chính bao gồm:

Đặc điểm NB: tuổi; giới; tình trạng trước ghép (HCT-CI [Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index] hiệu chỉnh theo tuổi; DRI [Disease Risk Index]; chẩn đoán trước ghép); kiểu ghép; người cho TBG (bất tương hợp giới tính; bất tương hợp ABO);...

Trị số TREC N60, N100 và N180 (đơn vị: bản sao TREC/ μ g DNA)

Kết cục ghép: thời gian hồi phục bạch cầu hạt (BCH), tiểu cầu (TC), GVHD, sốt giảm BCH, nhiễm trùng phân lập được tác nhân, tái hoạt CMV, OS, thời gian sống không bệnh (DFS), NRM, tái phát.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu: Các số liệu được thu thập vào bảng thu thập số liệu có sẵn, bao gồm các thông tin về các giai đoạn: trước ghép, trong ghép và sau ghép. Dữ liệu được xử lý và phân tích bằng chương trình SPSS 26.

Vấn đề y đức: Nghiên cứu được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong NC y sinh học cấp cơ sở BV TMHH, số: 06/CN-HĐĐĐ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung trước ghép

Bảng 1. Đặc điểm người bệnh trước ghép

Đặc điểm	Kết quả
Tuổi lúc ghép, trung vị (khoảng tứ phân vị)	26 (11 – 40)
• Trẻ em, n (%)	24 (38,2)
• Người lớn, n (%)	39 (61,8)
Giới tính (nam), n (%)	40 (63,5)
Bệnh đồng mắc (có), n (%)	15 (23,8)
Chẩn đoán	
• Bệnh huyết học ác tính	53 (84,1)
• Bệnh huyết học lành tính	10 (15,9)
HCT-CI hiệu chỉnh theo tuổi (HCI-CI aa)	
• 0 điểm, n (%)	49 (77,8)
• 1 - 2 điểm, n (%)	11 (17,5)
• 3 - 4 điểm, n (%)	2 (3,2)
• ≥ 5 điểm, n (%)	1 (1,5)
DRI	
• Nguy cơ thấp, n (%)	12 (22,6)
• Nguy cơ trung bình, n (%)	17 (26,4)
• Nguy cơ cao – rất cao, n (%)	27 (51,0)
Kiểu ghép	
• Đồng huyết thống phù hợp HLA hoàn toàn (MSD), n (%)	44 (69,8)
• Bất đồng huyết thống phù hợp HLA hoàn toàn (MUD), n (%)	2 (3,2)
• Đồng huyết thống không phù hợp HLA hoàn toàn (Haplo), n (%)	17 (27,0)
Bất tương hợp giới tính (Có), n (%)	30 (47,6)
Phù hợp ABO giữa người cho và người bệnh	
• Cùng nhóm máu, n (%)	43 (68,3)
• Bất đồng chính, n (%)	8 (12,7)
• Bất đồng phụ, n (%)	10 (15,8)
• Bất đồng hai chiều, n (%)	2 (3,2)
Phác đồ điều kiện hoá	
• Diệt tuỷ (MAC)	39 (61,9)
• Giảm cường độ (RIC)	24 (38,1)
Dự phòng GvHD	
• PT-Cy + MMF + FK, n (%)	15 (23,8)
• MMF + CsA, n (%)	3 (4,8)
• PT-Cy + MMF + CsA, n (%)	1 (1,6)
• MTX + CsA, n (%)	43 (68,3)
• MTX + FK, n (%)	1 (1,5)

Nghiên cứu ghi nhận 63 NB, trong đó có 24 trẻ em, trường hợp nhỏ nhất 1 tuổi. Khoảng 23,8% NB có bệnh đồng mắc như: đái tháo đường, thalassemia, viêm gan siêu vi B, ung thư vú,... Bệnh huyết học ác tính bao gồm: bạch cầu cấp (dòng tủy, dòng lympho), bạch cầu mạn dòng tủy, loạn sinh tủy, bạch cầu mạn dòng tủy mono. Trong nhóm bệnh lành tính, chúng tôi ghi nhận 10 trường hợp suy tủy. NB có HCT-CI aa 5 điểm là bạch cầu cấp dòng tủy thứ phát sau điều trị ung thư vú ghép MSD với phác đồ RIC. Trong nhóm bệnh ác tính, chỉ số DRI cao - rất cao chiếm 51% các trường hợp. Liều TBG CD34+ trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là $7,0 \times 10^6/\text{kg}$.

3.2. Đánh giá mọc mảnh ghép và sự hồi phục tế bào T

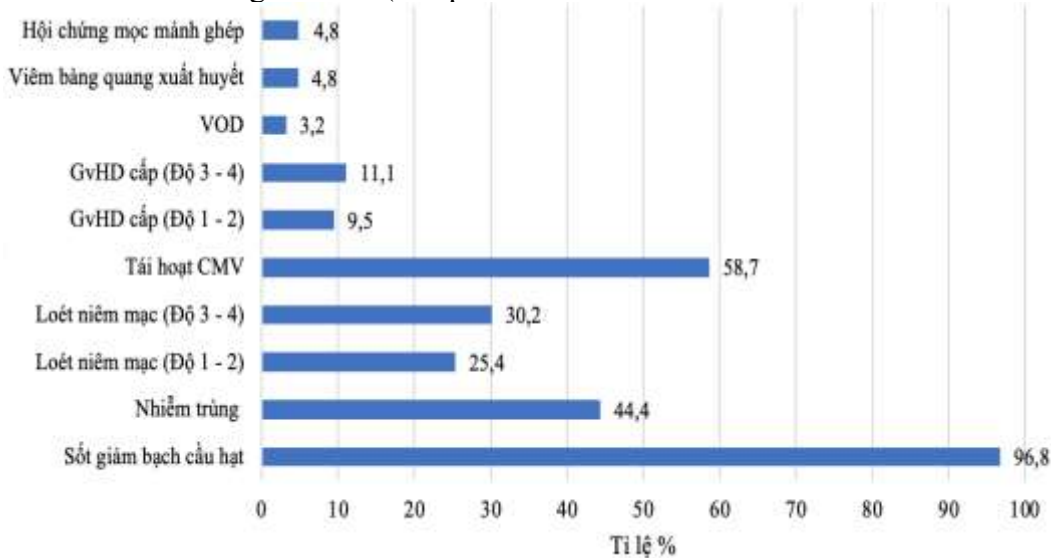
Tất cả NB trong nghiên cứu đều giảm BCH $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ sau ghép, trong đó 4 NB không giảm TC $< 20 \times 10^9/\text{L}$. Thời gian trung vị hồi phục BCH là 14 ngày (KTPV 12 - 16), TC là 18 ngày (KTPV 16 - 25). Tất cả trường hợp được khảo sát chimerism vào $N21 \pm 7$ sau ghép trong nhóm nghiên cứu đều có $> 95\%$ tế bào người cho (complete

chimerism - CC). Tỷ lệ đạt CC của NB tại các thời điểm N60, N100 và N180 sau ghép lần lượt là 92,1%, 87,3% và 82,5%.

Chúng tôi ghi nhận 36,5% NB hồi phục tế bào T tại thời điểm N60 sau ghép, với giá trị trung vị trong nhóm hồi phục là 135,52 bản sao/ μg DNA. Tỷ lệ hồi phục TREC và giá trị trung vị tại các thời điểm N100 và N180 lần lượt là: 41,3%; 159,19 bản sao/ μg DNA và 27%; 762 bản sao/ μg DNA. Tỷ lệ hồi phục TREC N60 và N100 cao hơn ở NB ghép MSD so những nhóm còn lại ($p = 0,003$ và $p = 0,018$); ghép với phác đồ MAC cao hơn RIC ($p = 0,043$ và $p = 0,04$). Ngoài ra, chúng tôi còn ghi nhận nhóm bệnh huyết học lành tính có tỷ lệ hồi phục TREC N180 cao hơn so với nhóm bệnh ác tính (70% so với 20,4%, $p = 0,004$).

3.3. Biến chứng trong quá trình ghép

Trong 100 ngày đầu sau ghép, biến chứng sốt giảm BCH (96,8%), tái hoạt CMV (58,7%) và loét niêm mạc miệng (55,6%) xảy ra nhiều nhất. Khoảng 44,4% NB có tình trạng nhiễm trùng phân lập được tác nhân, 20,6% GVHD cấp trong đó 11,1% từ độ 3 trở lên.



Biểu đồ 1. Biến chứng xảy ra trong 100 ngày sau ghép

Từ sau N100, chúng tôi ghi nhận 28,5% NB GVHD mạn, trong đó mức độ lan rộng lên đến 22,2% (Seattle cải tiến); 17,5% NB tái phát sau ghép. Có 2 (3,2%) trường hợp thải ghép thứ phát vào N178 và N184.

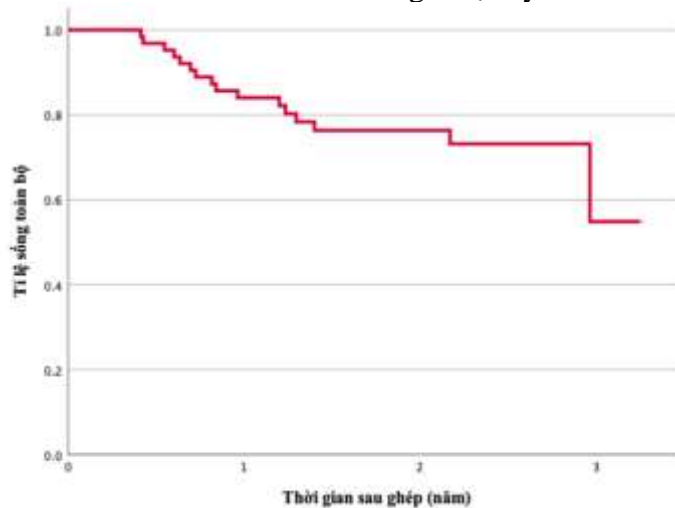
3.4. Mối liên quan giữa TREC và các biến chứng sau ghép

NB hồi phục TREC N60 giảm nguy cơ tái hoạt CMV so với nhóm không hồi phục (39,1% so với 70%, $p = 0,019$). Tuy nhiên, chúng tôi không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự tái hoạt CMV ở nhóm hồi phục TREC N100 ($p = 0,238$) và N180 ($p = 0,62$) so với nhóm không hồi phục.

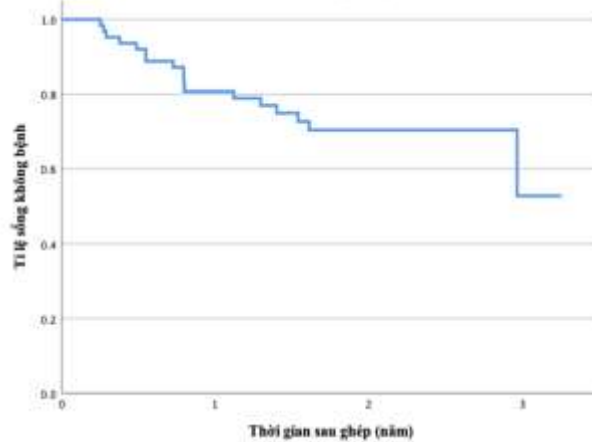
Loét niêm mạc xảy ra nhiều hơn ở NB hồi phục TREC N60 và N100 so với nhóm không hồi phục, với tỉ lệ lần lượt là 73,9% so với 45% ($p = 0,03$) và 73,1% so với 43,2% ($p = 0,022$).

Ngoài ra, tỉ lệ GvHD mạn lan rộng cao hơn ở nhóm không hồi phục TREC N180 (31,0%) so với nhóm hồi phục (5,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,017$.

Tại thời điểm 1 năm sau ghép, tỉ lệ OS, DFS và NRM lần lượt là: 84,04%, 80,76% và 3,37%. Tuy nhiên, chúng tôi không ghi nhận có mối liên quan giữa có/không hồi phục TREC tại các thời điểm khảo sát với các giá trị này.



Biểu đồ 2. Thời gian sống không bệnh (DFS)



Biểu đồ 3. Tỉ lệ sống toàn bộ (OS)

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi có cơ mẫu và bệnh chẩn đoán trước ghép tương tự như các NC trước đó khi khảo sát sự hồi phục TREC^{2,9-11}. Tỷ lệ hồi phục TREC N60, N100 và N180 lần lượt 36,5%, 41,3% và 27%. Sự hồi phục TREC sau ghép rất khác nhau giữa các NC, Evert-Jan Wils và cộng sự báo cáo tỷ lệ hồi phục là 17%, 61% và 83% ở thời điểm N60, N270 và 2 năm sau ghép⁹. Grzegorz cũng đã ghi nhận 50% NB hồi phục TREC tại thời điểm 3 – 4 tháng và xấp xỉ 45% trường hợp không phát hiện TREC trong hơn 1 năm sau ghép¹¹. NB sau ghép sẽ có sự thiếu hụt tế bào T trong một thời gian dài, thậm chí có thể mất hơn 2 năm để sự hồi phục xảy ra hoàn toàn.

Chúng tôi tìm thấy một số đặc điểm trước ghép có liên quan đến sự hồi phục TREC tốt hơn như bệnh huyết học lành tính, MSD hay ghép với phác đồ MAC. Trong NC của Fu và cộng sự, TREC hồi phục nhanh nhất ở NB MSD so với các nhóm còn lại ($p = 0,0034$)¹². Mikhael cũng tìm thấy sự liên quan giữa bệnh huyết học lành tính với sự hồi phục hồi phục TREC cao hơn ở N28 sau ghép ($p = 0,021$)². Trước đó, một số NC đã chỉ ra rằng số lượng TREC giảm và quá trình sản xuất tế bào T qua tuyến ức kém hơn ở NB huyết học ác tính mới chẩn đoán lần sau hoá trị^{13,14}. Việc điều trị nhiều chu kỳ trước ghép bằng các phác đồ hoá trị liệu với độc tính cao có thể làm tổn thương các tế bào biểu mô vùng vỏ và tuỷ tuyến ức ảnh hưởng đến quá trình tự đổi mới và sản xuất tế bào T qua tuyến ức. Phác đồ ĐKH MAC đa phần được dùng cho NB ghép MSD trong NC của chúng tôi và MSD cho thấy khả năng hồi phục TREC cao hơn. Đây có thể là lý do giải thích vì sao MAC có tỷ lệ hồi phục TREC cao hơn RIC. Rất nhiều báo cáo đã tìm thấy sự tương quan

ngược giữa tuổi và khả năng hồi phục TREC^{2,9,15-17}. NC của chúng tôi dù nhận thấy trẻ em hồi phục TREC cao hơn người lớn ở cả 3 thời điểm khảo sát, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,084$; 0,564 và 0,323).

Hồi phục TREC N60 có liên quan đến tỷ lệ tái hoạt CMV thấp hơn sau ghép. Kết quả này tương đồng với các NC trước đó trên thế giới, mặc dù có sự khác biệt thời điểm đo lường TREC^{8,9,18-20}. Trước đây, một số báo cáo đã chứng minh rằng sự gia tăng tế bào T trong vòng 100 ngày đầu sau ghép đa phần là sự tăng sinh ngoại vi của tế bào T trưởng thành trong mảnh ghép^{10,17}. Việc tăng sinh này có tầm quan trọng đối với NB sau ghép, chủ yếu là để loại bỏ các mầm bệnh mà người cho đã tiếp xúc. NB CMV huyết thanh (+) nhận mảnh ghép từ người cho CMV huyết thanh (-) có nguy cơ tái hoạt CMV cao nhất đã được chứng minh²¹, phản ánh vai trò trung tâm của các tế bào T nhớ đặc hiệu từ mảnh ghép trong việc kiểm soát sự tái hoạt CMV trong giai đoạn đầu sau ghép. Aubert và cộng sự đã chỉ ra rằng người khỏe mạnh có huyết thanh CMV (+) mang khoảng 1,3% (0,29 – 5%) các tế bào T CD8 nhớ đặc trưng cho epitope E42 của protein CMV pp65 và các tế bào này có khả năng làm trung gian bảo vệ miễn dịch chống lại CMV. Số lượng tế bào T CD4 cũng là yếu tố dự báo chính cho khả năng miễn dịch chống CMV lâu dài¹⁵. Vai trò của tế bào T CD4 và CD8 là ly giải tế bào bị nhiễm; tiết ra TNF- α , IFN- γ , GM-CSF, IL-2 kiểm soát và ngăn chặn sự nhân lên của vi rút; duy trì sản xuất kháng thể đặc hiệu CMV²². Tuy nhiên, đối với các kháng nguyên mới hoặc giảm/không tế bào T nhớ ngoại vi đặc hiệu CMV trong mảnh ghép, thì việc hình thành tế bào T mới qua tuyến ức có vai trò cực kỳ quan trọng trong

việc kiểm soát sự tái hoạt. Chính vì vậy, tái hoạt CMV liên quan đến sự hồi phục TREC chậm, qua đó phản ánh sự trì hoãn hồi phục tế bào T.

NC của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ NB GVHD mạn lan rộng ở nhóm không hồi phục cao hơn nhóm hồi phục TREC ở thời điểm N180. Tuy nhiên, chúng tôi không tìm thấy sự tương quan giữa các trị số TREC và GVHD cấp. Przybylski đã báo cáo tỉ lệ GVHD cấp độ 2 – 3 lên đến 100% trên nhóm NB không hồi phục TREC ($p = 0,006$)¹¹. NC năm 2002, theo dõi TREC trong 331 mẫu từ 158 NB GTBG đồng loài báo cáo kết cục tương tự như NC của chúng tôi, khi xác định được mối liên quan với GVHD mạn ($p < 0,01$) nhưng không tìm thấy mối liên quan giữa GVHD cấp với trị số TREC thấp⁸. Tương tự, Wysoczanska và cộng sự cũng báo cáo số lượng TREC liên quan đến sự hiện diện GVHD mạn ($p = 0,006$)²³. GVHD được trung gian bởi các tế bào T của người cho có hoạt tính dị miễn dịch được kích hoạt bởi các tế bào trình diện kháng nguyên của vật chủ, sau đó là phản ứng của tế bào người cho với nhiều loại mô đích của vật chủ. GVHD cấp có liên quan đến tình trạng phục hồi miễn dịch bị suy giảm đáng kể, nhưng đâu là nguyên nhân và đâu là hậu quả? Bởi bên cạnh những NC xác định GVHD phụ thuộc vào sự hồi phục TREC, cũng có nhiều báo cáo chứng tỏ GVHD ảnh hưởng lên các cơ quan, trong đó có tuyến ức. Sự tổn thương tuyến ức do GVHD làm giảm sự hồi phục tế bào T qua tuyến ức. Thật ra, câu hỏi này nên được xem xét trong bối cảnh một số khía cạnh tương tác lẫn nhau: (1) tế bào T hay tế bào B, vì các tế bào trình diện kháng nguyên liên quan đến GVHD cấp có thể là tế bào B; (2) số lượng và chức năng của các tập hợp con của hệ thống miễn dịch thích nghi; (3) tế

bào T trưởng thành của người cho trong mảnh ghép so với suy giảm sản xuất tuyến ức; (4) thành phần của mảnh ghép và vi môi trường của vật chủ; và (5) ảnh hưởng của bản thân GVHD cấp và việc sử dụng các chất ức chế miễn dịch để điều trị và dự phòng GVHD¹⁵. Hai quần thể tế bào T trong cơ thể NB trải qua quá trình chọn lọc tích cực và tiêu cực trong các môi trường kháng nguyên hoàn toàn khác nhau nên chúng khác nhau về tính đặc hiệu kháng nguyên. Sự khác biệt quan trọng nhất trong tế bào T tạo ra từ tuyến ức là những tế bào T tự miễn dịch sẽ bị loại bỏ trong quá trình chọn lọc âm tính ở tuyến ức của người nhận, do đó nhóm tế bào T này không gây ra GVHD¹¹. Ngoài ra, tế bào T trưởng thành của người cho trong mảnh ghép có lịch sử tăng sinh lâu hơn so với tế bào T mới được tạo ra qua tuyến ức và do đó sẽ có số lượng TREC thấp hơn nhiều. TREC không thể phát hiện ở NB phát triển GVHD chỉ ra rằng các tế bào gây miễn dịch với vật chủ có nguồn gốc từ các tế bào người cho trưởng thành được đồng ghép tăng sinh.

Bên cạnh xác định mối liên quan giữa sự hồi phục TREC với sự tái hoạt CMV và GVHD, các nghiên cứu khác còn xác định được sự tương quan của ý nghĩa với các biến số như nhiễm trùng cơ hội, tỉ lệ tái phát, tỉ lệ tử vong không do tái phát, thời gian sống toàn bộ. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận các mối liên quan này. Điều này có thể được giải thích bởi tỉ lệ xuất hiện quá cao hoặc quá thấp trong cỡ mẫu nghiên cứu, lên đến 97% NB trong nghiên cứu có sốt giảm BCH và xấp xỉ 50% trong có đó phân lập được tác nhân vi khuẩn dù NB đã được chăm sóc và cách ly trong điều kiện tốt nhất tại bệnh viện chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

TREC đại diện cho nhóm tế bào T mới được tạo từ tuyến ức sau ghép. Sự hồi phục sớm của nhóm tế bào này không chỉ phụ thuộc vào bệnh chẩn đoán trước ghép (bệnh lành tính tốt hơn ác tính, $p = 0,004$), kiểu ghép (MSD cao hơn các kiểu ghép còn lại, $p = 0,003$) mà còn có giá trị dự đoán tái hoạt CMV (TREC N60, $p = 0,019$) và GVHD mạn sau ghép (TREC N180, $p = 0,017$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chabannon C, Kuball J, Bondanza A, et al.** Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: A platform for cellular therapies. *Sci Transl Med.* 2018;10(436).
2. **Mikhael NL, Elsorady M.** Clinical significance of T cell receptor excision circle (TREC) quantitation after allogeneic HSCT. *Blood Res.* 2019;54(4):274-281.
3. **Styczyński J, Tridello G, Koster L, et al.** Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone marrow transplantation.* 2020;55(1):126-136.
4. **Sweeney C, Vyas P.** The graft-versus-leukemia effect in AML. *Frontiers in oncology.* 2019;9:1217.
5. **Hazenber MD, Verschuren MC, Hamann D, Miedema F, van Dongen JJ.** T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J Mol Med (Berl).* 2001;79(11):631-640.
6. **Kwok JSY, Cheung SKF, Ho JCY, et al.** Establishing Simultaneous T Cell Receptor Excision Circles (TREC) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong Kong. *Front Immunol.* 2020;11:1411.
7. **Gaballa A, Sundin M, Stikvoort A, et al.** T Cell Receptor Excision Circle (TREC) Monitoring after Allogeneic Stem Cell Transplantation; a Predictive Marker for Complications and Clinical Outcome. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10).
8. **Lewin SR, Heller G, Zhang L, et al.** Direct evidence for new T-cell generation by patients after either T-cell-depleted or unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantations: Presented in part in abstract form at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, CA, December 2000. *Blood.* 2002;100(6):2235-2242.
9. **Wils EJ, van der Holt B, et al.** Insufficient recovery of thymopoiesis predicts for opportunistic infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica.* 2011;96(12):1846-1854.
10. **Clave E, Busson M, Douay C, et al.** Acute graft-versus-host disease transiently impairs thymic output in young patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2009;113(25):6477-6484.
11. **Przybylski GK, Kreuzer K-A, Siegert W, Schmidt CA.** No recovery of T-cell receptor excision circles (TRECs) after non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is correlated with the onset of GvHD. *Journal of applied genetics.* 2007;48(4):397-404.
12. **Fu YW, Wu DP, Cen JN, et al.** Patterns of T-cell reconstitution by assessment of T-cell receptor excision circle and T-cell receptor clonal repertoire after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in

- leukemia patients—a study in Chinese patients. *European journal of haematology*. 2007;79(2):138-145.
13. **Li Y, Yin Q, Yang L, et al.** Reduced levels of recent thymic emigrants in acute myeloid leukemia patients. *Cancer immunology, immunotherapy*. 2009;58(7):1047-1055.
14. **Haining WN, Neuberg DS, Keczkemethy HL, et al.** Antigen-specific T-cell memory is preserved in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005;106(5):1749-1754.
15. **Yanir A, Schulz A, Lawitschka A, et al.** Immune Reconstitution After Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation: From Observational Studies to Targeted Interventions. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9.
16. **Zhang SL, Bhandoola A.** Losing TREC with age. *Immunity*. 2012;36(2):163-165.
17. **Duinhouwer LE, Beije N, van der Holt B, et al.** Impaired thymopoiesis predicts for a high risk of severe infections after reduced intensity conditioning without anti-thymocyte globulin in double umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2018;53(6):673-682.
18. **Jiménez M, Martínez C, Ercilla G, et al.** Clinical factors influencing T-cell receptor excision circle (TRECs) counts following allogeneic stem cell transplantation in adults. *Transplant immunology*. 2006;16(1):52-59.
19. **Clave E, Rocha V, Talvensaari K, et al.** Prognostic value of pretransplantation host thymic function in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2005;105(6):2608-2613.
20. **Toubert A, Glauzy S, Douay C, Clave E.** Thymus and immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans: never say never again. *Tissue antigens*. 2012;79(2):83-89.
21. **Jaskula E, Bochenska J, Kocwin E, Tarnowska A, Lange A.** CMV serostatus of donor-recipient pairs influences the risk of CMV infection/reactivation in HSCT patients. *Bone marrow research*. 2012;2012.
22. **Hanley PJ, Bollard CM.** Review Controlling Cytomegalovirus: Helping the Immune System Take the Lead. 2014.
23. **Wysoczanska B, Bogunia-Kubik K, Dlubek D, et al.** Association with the presence of naive T cells in chronic myeloid leukemia patients after allogeneic human stem cell transplantation and the lower incidence of chronic graft-versus host disease and relapse. Paper presented at: Transplantation proceedings 2007.