

KHẢO SÁT CÁC BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ TRÊN BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỤY

Cao Sỹ Luân¹, Nguyễn Hữu Nhân¹, Huỳnh Thị Bích Huyền¹, Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát các bất thường nhiễm sắc thể (NST) khác đi kèm với NST Philadelphia (NST Ph) và NST Ph không điển hình trên bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (CML) bằng kỹ thuật NST đồ tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP. Hồ Chí Minh (BV. TMHH).

Đối tượng và phương pháp: Người bệnh chẩn đoán CML tại BV. TMHH được thực hiện xét nghiệm NST đồ, từ tháng 1/2018 đến 1/2020. Nghiên cứu mô tả loạt ca hồi cứu.

Kết quả: Trong thời gian từ 1/2018-1/2020, có 247 người bệnh (NB) chẩn đoán CML được làm xét nghiệm NST đồ. Kết quả có 189 NB (76,52%) có NST Ph; 36 NB (14,57%) có NST Ph không điển hình hoặc NST Ph đi kèm các bất thường NST khác (Additional Chromosomal Abnormalities - ACA); 22 NB (8,9%) không phát hiện NST Ph, trong đó có 5 NB (2,02%) có ACA.

Trong số 36 NB CML được phát hiện có NST Ph không điển hình hoặc NST Ph đi kèm ACA có những trường hợp mang kiểu hình bất thường NST đơn dòng hoặc đa dòng. Trong các kiểu bất thường NST đơn dòng thì nhóm NB có NST Ph không điển hình, gồm chuyển vị bất đối xứng của t(9;22) (2 NB) và chuyển vị phức tạp giữa NST 9, 22 với các NST khác (24 NB). Còn nhóm NB có NST Ph đi kèm ACA thì gồm có kiểu 2 NST Ph (1 NB), có thêm chuyển vị khác t(9; 22) (2 NB) và có bất thường trên NST khác (1 NB). Trong khi đó, kiểu bất thường NST đa dòng gồm một dòng mang NST Ph, dòng còn lại NST Ph không điển hình hoặc ACA với nhiều kiểu bất thường NST đa dạng (6 NB).

Kết luận: Xét nghiệm NST đồ giúp phát hiện NST không điển hình hoặc NST Ph đi kèm ACA trên NB CML. Sự tồn tại của ACA trên NB CML có thể là yếu tố ảnh hưởng tới việc đáp ứng với phác đồ điều trị nên cần có thêm các nghiên cứu để xác định kiểu bất thường NST nào có ý nghĩa trong phân nhóm tiên lượng và đánh giá đáp ứng điều trị.

Từ khóa: Bạch cầu mạn dòng tủy, nhiễm sắc thể đồ, bất thường NST khác

ABSTRACT

DETECTION OF Chromosomal aNBoRmalities IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS

Cao Sy Luan, Nguyen Huu Nhan, Huynh Thi Bich Huyen, Phan Thi Xinh

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 25 - No 1 - 2021: 151-157

Objective: Detection of chromosomal abnormalities including variant Philadelphia (Ph) translocation or a Ph chromosome with Additional Chromosomal Abnormalities (ACA) in chronic myeloid leukemia (CML) patients at Blood Transfusion and Hematology Hospital (BTH).

Materials and Methods: Patients, who were diagnosed chronic myeloid leukemia at BTH, were evaluated karyotype from January 2018 to January 2020. Retrospective case series study.

Results: From January 2018 to January 2020, there were 247 CML patients diagnosed and evaluated karyotype. As the result, there were 189 patients (76,52%) having Ph chromosome; 36 patients (14,57%) having variant Ph translocation or a Ph chromosome with ACA; 22 patients (8,9%) without Ph chromosome, contain 5

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP. Hồ Chí Minh ²Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: PGS.TS.BS. Phan Thị Xinh ĐT: 0932728115 Email: phanthixinh@gmail.com

patients (2,02%) having ACA.

In 36 CML patients having chromosomal abnormalities including variant Ph translocation or a Ph chromosome with ACA, there exist monoclonal and multiclonal genotype of chromosomal abnormalities. In monoclonal genotype, there were variant Ph translocation including unbalanced translocation of t(9;22) (2 patients), complex chromosome translocation among 9, 22 and other chromosome (24 patients); ACA including 2 Ph chromosomes (1 patient), other translocation different from t(9; 22) (2 patients) and other chromosomal abnormalities (1 patient). In multiclonal genotype, there were a clonal having Ph chromosome and the other clonal having variant Ph translocation or ACA with variety of chromosomal abnormalities (6 patients).

Conclusions: Evaluation of chromosome abnormalities using karyotype in CML patients could detect not only Ph chromosome but also variant Ph translocation and ACA. CML patients with ACA might be considered a high risk feature and associated with inferior outcomes. However, it is still unclear about the role of ACA in CML patients.

Keywords: chronic myeloid leukemia, karyotype, additional chromosomal abnormalities

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu mạn dòng tủy (CML) là bệnh của tế bào gốc đa năng do sự gia tăng quá mức tế bào hạt và các giai đoạn bạch cầu hạt không trưởng thành, bạch cầu ưa kiềm trong máu. CML chiếm 3% trong tổng số ung thư trên thế giới và chiếm 20% trong các bệnh bạch cầu ở người lớn. CML tiến triển qua 3 giai đoạn gồm giai đoạn mạn (chronic phase-CP), giai đoạn tiến triển (accelerated phase-AP), và giai đoạn chuyển cấp (blastic phase-BP)⁽¹⁾. Bất thường di truyền đặc trưng của bệnh CML là NST Ph, là kết quả chuyển vị giữa nhánh dài NST 9 băng q34 và nhánh dài NST 22 băng q11 tạo ra tổ hợp gen *BCR/ABL* mà exon 1 của gen *ABL* trên 9q34 được thay thế bằng những exon ở đầu 5' của gen *BCR*⁽²⁾. Đa số các nghiên cứu đều xác định có khoảng 90-95% người bệnh (NB) CML có NST Ph hay tổ hợp gen *BCR/ABL* bằng NST đồ, FISH hoặc RT-PCR^(3,4,5).

Mặt khác, có một số nghiên cứu báo cáo có khoảng 5-10% NB CML không có NST Ph hoặc có NST Ph nhưng là dạng không điển hình^(6,7). Kiểu hình NST Ph không điển hình có thể là kết quả của sự chuyển vị phức tạp, hoặc là chuyển vị 2 lần trên cùng NST 9 và 22 hoặc đi kèm với chuyển vị với NST khác⁽⁷⁾. Có 2 giả thuyết về cơ chế hình thành kiểu hình NST Ph không điển hình, gồm cơ chế chuyển vị 1 lần giữa nhiều NST và cơ chế chuyển vị 2 lần giữa NST 9 và 22,

tức là sau khi xảy ra chuyển vị chuẩn t(9;22) thì theo sau là một sự chuyển vị ngược lại t(22;9)^(8,9). Theo giả thuyết thứ 2 thì đây là một sự tiến triển dòng nên có thể liên quan tới tiên lượng xấu hơn⁽¹⁰⁾. Tuy nhiên, việc xác định NST Ph không điển hình có thực sự ảnh hưởng tới tiên lượng hay hiệu quả điều trị vẫn còn nhiều tranh cãi^(8,10,11).

Ngoài NST Ph thì NB CML còn có thể có những bất thường NST khác (Additional Chromosomal Abnormalities - ACA) như trisomy 8, monosomy 7, 20q-, t(5;12)(q33;p13), t(9;22;17)(q34;q11;p13) hoặc những bất thường khác hiếm gặp hơn^(7,12). Trong các kiểu ACA thì trisomy 8 đi kèm với NST Ph(+) là bất thường hay xảy ra nhất⁽¹³⁾. Trong một nghiên cứu trên NB CML ở Ấn Độ có *BCR/ABL* (+) cho thấy ACA có liên quan tới các giai đoạn tiến triển của bệnh và có tiên lượng xấu hơn⁽¹⁴⁾. Ngoài ra, ACA cũng được phát hiện trên cả nhóm NB CML có NST Ph(-) và một số kiểu ACA có ảnh hưởng tới tiên lượng^(15,16). Chẳng hạn như kiểu ACA mất NST Y làm tăng nguy cơ chuyển cấp và giảm thời gian sống của NB⁽¹⁶⁾. Tuy nhiên cũng có những nghiên cứu không ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không có ACA^(12,17).

Hiện nay các nghiên cứu ở Việt Nam về bệnh CML vẫn chủ yếu tập trung vào NST Ph hay tổ hợp gen *BCR/ABL*, chưa có nhiều nghiên cứu mô tả đặc điểm cũng như phân tích ý nghĩa

lâm sàng của các trường hợp có NST Ph không điển hình hoặc có ACA. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu xác định NST Ph không điển hình hoặc ACA bằng kỹ thuật NST đồ trên NB CML nhằm mô tả một cách đầy đủ đặc điểm về di truyền tế bào của bệnh CML tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP. Hồ Chí Minh (BV.TMHH). Từ đó, tạo tiền đề cho việc đánh giá vai trò và ý nghĩa lâm sàng của NST Ph không điển hình hoặc ACA trong tiên lượng và điều trị bệnh CML.

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

NB chẩn đoán CML tại BV.TMHH được làm xét nghiệm NST đồ, từ tháng 1/2018 đến 1/2020.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

NB là bệnh mới được chẩn đoán CML dựa trên kết quả huyết đồ và tủy đồ.

Tiêu chuẩn loại trừ

NB đã được điều trị hóa trị liệu cho một bệnh ung thư khác trước đó.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt ca.

Các bước tiến hành

Lấy mẫu và nuôi cấy tế bào: lấy 2 mL tủy xương hoặc máu ngoại vi có tế bào non hiện diện trong máu ngoại biên từ 10% trở lên cho vào ống có chứa chống đông heparine và nuôi cấy trong môi trường RPMI (10% FBS, 1% Antibiotics) có bổ sung PHA-LCM. Sau đó, tế bào được nuôi cấy qua đêm 1 – 2 ngày ở từ 37°C, 5% CO₂.

Thu hoạch: đầu tiên thêm 100 µL Demecolchin nồng độ 10 µg/mL để ức chế sự phân bào và ủ 20-25 phút ở 37°C, 5% CO₂. Sau đó, chuyển tế bào vào tube 15 mL, ly tâm 1500 vòng/phút x 10 phút, nhiệt độ phòng để thu nhận tế bào. Tiếp theo, thêm 1mL dung dịch 0,075M KCl vào và ủ 37°C x 20-25 phút để làm căng màng tế bào. Cố định tế bào bằng dung dịch Carnoy (methanol:acid acetic = 3:1) và rửa

căn tế bào bằng dung dịch Carnoy 2-3 lần. Cuối cùng, nhỏ 30 µL dung dịch Carnoy có chứa tế bào lên lam tạo tiêu bản tế bào. Dung dịch Carnoy chứa lượng tế bào còn lại được lưu ở -20°C.

Nhuộm băng G: Tiêu bản tế bào được ủ ở nhiệt độ phòng qua đêm và nướng ở 60°C. Sau đó, tiêu bản được xử lý với trypsin 0,1% (ở 26-27°C, độ ẩm 50-60%) trong khoảng thời gian thích hợp (khoảng 15 đến 20 giây). Tiếp theo, tiêu bản được rửa với phosphate buffer pH 6.8 để dừng hoạt tính trypsin. Cuối cùng, tiêu bản được nhuộm với dung dịch Giemsa 10% trong 5 phút, rửa với nước và để khô tiêu bản trước khi phân tích.

Phân tích bộ nhiễm sắc thể: Sử dụng phần mềm Ikaros (MetaSystems, Đức) để phân tích bộ NST. Đối với mỗi NB, phân tích trung bình 20 bộ NST để phát hiện những bất thường về số lượng và cấu trúc NST.

Phương pháp thống kê

Sử dụng phần mềm excel.

Y đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của bệnh viện Truyền máu Huyết học theo giấy chấp thuận số 1145/TMHH-HĐĐĐ ngày 07/08/2020.

KẾT QUẢ

Nghiên cứu khảo sát trên 247 trường hợp NB CML, phát hiện có 189 NB (76,52%) có NST Ph điển hình; 36 NB (14,57%) có NST Ph không điển hình hoặc NST Ph đi kèm các bất thường NST khác (Additional Chromosomal Abnormalities – ACA); 22 NB (8,9%) không phát hiện NST Ph, trong đó có 5 NB (2,02%) có ACA (Bảng 1).

Bảng 1: Đặc điểm di truyền học tế bào của 247 NB CML dựa trên kết quả xét nghiệm NST đồ.

Kết quả NST đồ	Số NB	%
NST Ph (-)	17	6.88
NST Ph (+)	189	76.52
NST Ph (-) và ACA	5	2.02
NST Ph (+) và ACA	36	14.57
Tổng	247	100.00

NST Ph(-): không có NST Ph điển hình; NST Ph(+): có NST Ph điển hình; NST Ph(-) và ACA: không mang NST Ph và có ACA; NST Ph(+) và ACA: có NST Ph không điển hình hoặc NST Ph đi kèm với ACA.

Bảng 2: Tỷ lệ các kiểu bất thường về di truyền tế bào trên NB CML bằng kỹ thuật NST đồ

Kiểu hình bất thường NST	Số NB	%
<i>Bất thường NST đơn dòng</i>	30	83.33
1. NST Ph không điển hình	26	72.22
2. NST Ph đi kèm ACA	4	11.11
<i>Bất thường NST đa dòng</i>	6	16.67
1. NST Ph/NST Ph không điển hình	1	2.78
2. NST Ph/NST Ph đi kèm ACA	5	13.89
Tổng	36	100.00

Trong số 36 NB CML được phát hiện có NST Ph không điển hình hoặc NST Ph đi kèm ACA

thì có 30 trường hợp NB mang các kiểu bất thường NST trên cùng một tế bào (được gọi là đơn dòng) và 6 trường hợp NB có các bất thường NST xảy ra trên các tế bào khác nhau (được gọi là đa dòng) (Bảng 2). Trong các kiểu bất thường NST đơn dòng thì nhóm có NST Ph không điển hình được phát hiện trên 26 NB CML, gồm chuyển vị bất đối xứng của t(9;22) (2 NB, Bảng 3: CML207-208) và chuyển vị phức tạp giữa NST 9, 22 với các NST khác (24 NB, Bảng 3: CML209-232). Trong khi đó, kết quả phân tích cho thấy có 4 BN CML có NST Ph đi kèm ACA (Bảng 4: CML 233-236). Còn đối với kiểu bất thường NST đa dòng thì được phát hiện trên 6 BN CML (Bảng 5: CML237-242).

Bảng 3: Đặc điểm các kiểu NST Ph không điển hình của các NB CML có kiểu bất thường NST đơn dòng

STT	Mã NC	NST đồ
1	CML207	46,XX,der(22)t(9;22)(q34;q11)[6]/46,XX[14]
2	CML208	46,XY,der(22)t(9;22)(q34;q11)[20]
3	CML209	46,XX,t(9;22;?)(q34;q11;?)[10]/46,XX[10]
4	CML210	46,XX,t(8;9;22)(q24;q34;q11)[20]
5	CML211	46,XY,t(1;9;22)(q12;q34;q11)[20]
6	CML212	46,XY,t(1;9;22)(q21;q34;q11)[20]
7	CML213	46,XY,t(1;9;22)(q32;q34;q11)[20]
8	CML214	46,XY,t(2;9;22)(q32;q34;q11)[20]
9	CML215	46,XY,t(2;9;22)(q37;q34;q11)[20]
10	CML216	46,XY,t(2;9;22)(q37;q34;q11)[20]
11	CML217	46,XY,t(5;9;22;9)(p15.1;q34;q11;q22)[20]
12	CML218	46,XY,t(6;9;22)(q27;q34;q11)[20]
13	CML219	46,XY,t(7;9;22)(p22;q34;q11)[20]
14	CML220	46,XY,t(9;22;11)(q34;q11;q13)[20]
15	CML221	46,XY,t(9;22;11)(q34;q11;q21)[20]
16	CML222	46,XY,t(9;22;9)(q34;q11;p13)[20]
17	CML223	46,XY,t(4;9;22)(p16;q34;q11)[20]
18	CML224	46,XX,t(9;22;14)(q34;q11;q32)[20]
19	CML225	46,XX,t(9;22;17)(q34;q11;q25)[20]
20	CML226	46,XY,t(1;9;22)(q32;q34;q11)[20]
21	CML227	46,XY,t(7;9;22)(p22;q34;q11)[20]
22	CML228	46,XY,t(9;22;13)(q34;q11;q14),inv(11)(p15q12)[20]
23	CML229	46,XX,der(9)t(9;22)(q34;q11)t(17;22)(q13;q21),der(17)t(17;22)(q13;q21),der(22)t(9;22)(q34;q11)[20]
24	CML230	46,XY,der(9)t(9;22)(q34;q11)t(9;22)(q22;q13),der(9)t(9;22)(q22;q13),der(22)t(9;22)(q34;q11)[20]
25	CML231	46,XY,der(1)t(1;9)(p12;q33)t(9;22)(q34;q11),der(9)t(1;9)(p12;q33),der(22)t(9;22)(q34;q11)[20]
26	CML232	45,XX,der(9)t(9;11)(q22;q23),der(11)t(9;11)(q22;q23)t(9;22)(q34;q11),rob(13;21)(q10;q10),der(22)t(9;22)(q34;q11)[20]

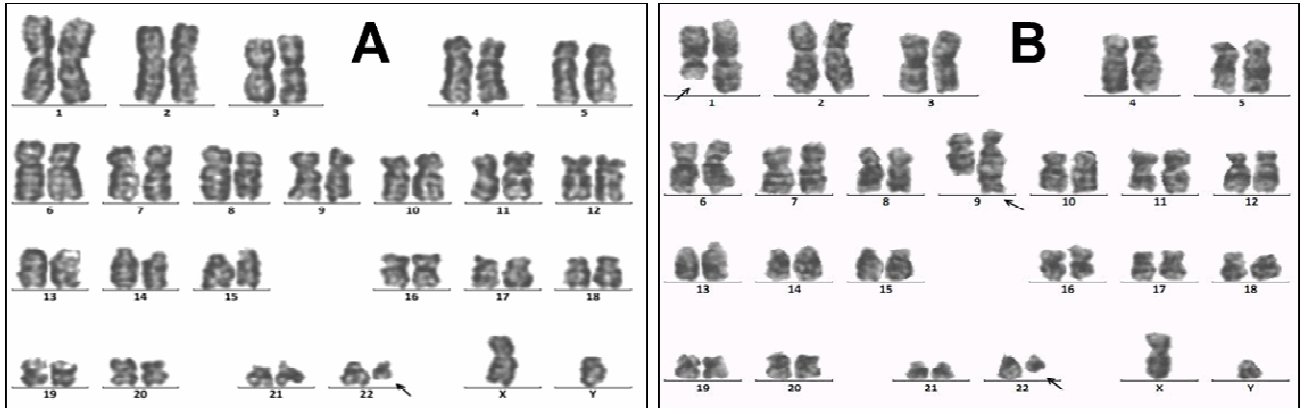
Trong nhóm NB CML mang NST Ph không điển hình thì 2 trường hợp có kiểu chuyển vị bất đối xứng của t(9;22) đều ở trên NST 22 (Hình 2A). Trong khi đó, kiểu chuyển vị phức tạp giữa NST 9, 22 với các NST khác thì đa dạng và t(1; 9;

22) là phổ biến nhất với 5 trường hợp (Bảng 3 và Hình 2B).

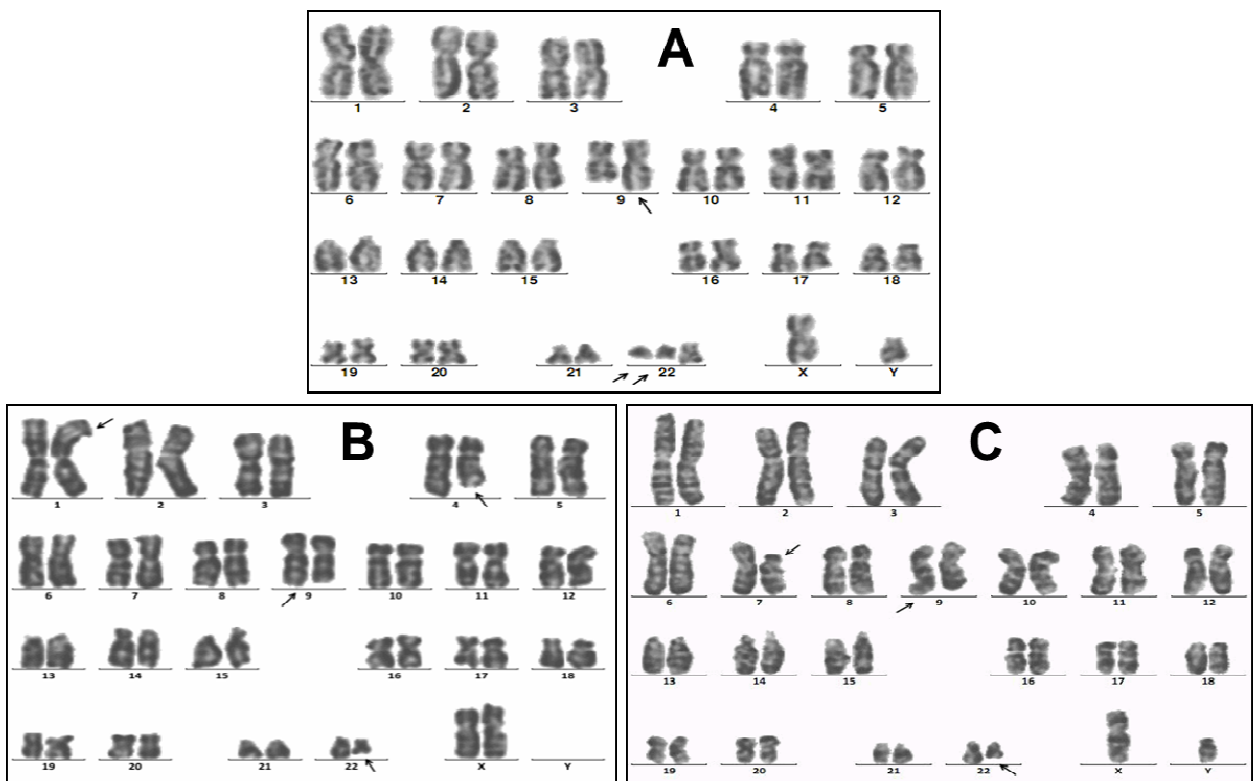
Trong nhóm NB CML có NST Ph đi kèm ACA thì có 1 trường hợp mang 2 NST Ph (Bảng 4: CML233) và 3 trường hợp có các ACA khác

không liên quan NST 9 và 22, trong đó 2 trường hợp có chuyển vị khác t(9;22) (Bảng 4: CML234-235) và trường hợp còn lại có bất thường trên NST khác (Bảng 4: CML236).

Như vậy, nhóm NB CML có NST Ph đi kèm ACA có thể chia thành 3 kiểu là có 2 NST Ph (Hình 3A), có thêm 1 chuyển vị khác t(9;22) (Hình 3B) và có bất thường trên NST khác (Hình 3C).



Hình 2: Kết quả NST đồ của NB CML có NST Ph không điển hình, gồm kiểu chuyển vị bất đối xứng của t(9;22) (A) và chuyển vị phức tạp giữa NST 9, 22 với các NST khác (B). A: chuyển vị bất đối xứng trên NST 22 với kiểu NST là 46,XY,der(22)t(9;22)(q34;q11)[20] (CML208); B: chuyển vị phức tạp giữa NST 1, 9 và 22 với kiểu NST là 46,XY,t(1;9;22)(q21;q34;q11)[20] (CML212)



Hình 3: Kết quả NST đồ NB CML có NST Ph đi kèm ACA, gồm kiểu có 2 NST Ph (A), có thêm 1 chuyển vị khác t(9; 22) (B) và có bất thường trên NST khác (C). A: 2 NST Ph với kiểu NST là 47,XY,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[20] (CML233); B: chuyển vị trên NST 1 và 4 với kiểu NST là 46,XX,t(1;4)(p36;q31),t(9;22)(q34;q11)[20] (CML235); C: mất đoạn trên NST 7 với kiểu NST là 46,XY,del(7)(p12),t(9;22)(q34;q11)[20] (CML236)

Bảng 4: Đặc điểm các ACA của các NB CML có kiểu bất thường NST đơn dòng

STT	Mã NC	NST đồ
1	CML233	47,XY,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[20]
2	CML234	46,XX,t(1;3)(q21;q21),t(9;22)(q34;q11)[20]
3	CML235	46,XX,t(1;4)(p36;q31),t(9;22)(q34;q11)[20]
4	CML236	46,XY,del(7)(p12),t(9;22)(q34;q11)[20]

Bảng 5: Đặc điểm các kiểu NST Ph không điển hình và ACA của nhóm NB CML có kiểu bất thường NST đa dòng

STT	Mã NC	NST đồ
1	CML237	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[13]/46,XY,t(9;22;17)(q34;q11;q21)[7]
2	CML238	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[17]/47,idem,+der(22)t(9;22)(q34;q11)[3]
3	CML239	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[16]/46,idem,del(5)(q31)[4]
4	CML240	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[18]/46,idem,del(8)(p21)[2]
5	CML241	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[17]/45,idem,-7,der(8)t(7;8)(q11;q24)[3]
6	CML242	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[17]/47,idem,+del(1)(q12)[3]

Nhóm BN CML mang kiểu bất thường NST đa dòng gồm một dòng mang NST Ph, dòng còn lại thì hoặc là mang NST Ph không điển hình (1 NB, *Bảng 5:* CML237) hoặc ACA với nhiều kiểu bất thường NST đa dạng (5 NB, *Bảng 5:* CML238-242).

Tóm lại, theo kết quả phân tích NST đồ thì trong số 36 NB (14,57%) CML được phát hiện có NST Ph không điển hình hoặc NST Ph đi kèm ACA thì có 27 NB (10,93%) có NST Ph không điển hình và 9 NB (3,65%) có ACA.

BÀN LUẬN

Kết quả khảo sát trên 247 NB CML lúc mới chẩn đoán bằng kỹ thuật NST đồ xác định tỷ lệ NB không mang NST Ph là 9%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đó về tỷ lệ NB CML không phát hiện NST Ph chiếm khoảng 5-10%^(12,18). Trong nghiên cứu này, bằng kỹ thuật NST đồ chúng tôi xác định có 10,93% NB có NST Ph không điển hình và 3,65% NB có NST Ph đi kèm với các ACA. Theo kết quả nghiên cứu của Alhurairi và cộng sự thì có 5,2% NB CML ở giai đoạn mạn (chronic phase-CP) mang NST Ph đi kèm với các ACA⁽¹⁹⁾. Như vậy có sự phù hợp về tỷ lệ các ACA giữa nghiên cứu này với nghiên cứu khác trên thế giới. Trong khi đó, theo một nghiên cứu của Marzocchi G và cộng sự trên 559 NB CML ở giai đoạn CP với NST Ph (+) thì 30 NB (5%) có NST Ph không điển hình⁽⁷⁾. Như vậy, tỷ lệ NB CML có NST Ph không điển

hình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn cho với nghiên cứu của của Marzocchi G. Sự khác nhau về tỷ lệ phát hiện NST Ph không điển hình giữa 2 nghiên cứu có thể là do sự khác nhau về cách chọn mẫu NB CML.

Kết quả phân tích NST đồ trên các NB CML có mang các bất thường NST trong nghiên cứu cho thấy nhóm có NST Ph không điển hình với 27/36 NB (75%) chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm NST Ph đi kèm với các ACA. Trong khi theo nghiên cứu trên 134 NB CML của Safaei A thì nhóm có NST Ph không điển hình với 9/22 NB (41%) chiếm tỷ lệ thấp hơn nhóm NST Ph đi kèm với các ACA⁽²⁰⁾. Như vậy, tỷ lệ giữa nhóm có NST Ph không điển hình với nhóm NST Ph đi kèm với các ACA có thể khác nhau giữa các quần thể NB CML khác nhau.

Trong các kiểu NST Ph không điển hình thì kiểu chuyển vị phức tạp giữa NST 9, 22 với NST khác chiếm tỷ lệ cao nhất 25/27 NB (92,6%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Marzocchi G là tất cả 30 NB (100%) có NST Ph không điển hình đều mang kiểu chuyển vị phức tạp giữa NST 9, 22 với NST khác⁽⁷⁾. Ngoài ra, trong số các NB có NST Ph không điển hình thì nhóm mang bất thường NST der22 chiếm tỷ lệ cao với 8/27 NB (29,6%). Tương tự, trong số các kiểu NST Ph không điển hình được báo cáo bởi Alhurairi và cộng sự thì kiểu bất thường NST der22 cũng chiếm tỷ lệ cao (24,1%)⁽¹⁹⁾.

Kỹ thuật NST đồ có độ bao phủ rộng, xác định được kiểu hình của toàn bộ 22 cặp NST thường và cặp NST giới tính nên có thể phát hiện được cả các ACA không liên quan tới NST 9 và 22. Nhờ kỹ thuật này mà chúng ta có thể xác định được các trường hợp NST Ph không điển hình gồm các chuyển vị t(9;22) bất đối xứng, chuyển vị phức tạp giữa NST 9, 22 với các NST khác; các ACA gồm 2 NST Ph, chuyển vị trên các NST khác không liên quan NST 9 và 22 hay các ACA khác; và các kiểu hình đa dòng gồm một dòng mang NST Ph với một dòng còn lại mang NST Ph không điển hình hoặc các ACA với nhiều kiểu hình bất thường NST đa dạng.

KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu cho thấy việc thực hiện xét nghiệm NST đồ tại thời điểm chẩn đoán là quan trọng và cần thiết để giúp xác định được đầy đủ thông tin về đặc điểm di truyền tế bào của NB CML. Trên cơ sở đó, có thêm dữ liệu để bác sĩ đánh giá tiên lượng bệnh được chính xác hơn và cân nhắc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp cho từng trường hợp NB CML.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Emole J, et al (2016). Update on the management of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia: role of nilotinib. *Biologics*, 10:23-31.
- Melo JV (1996). The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood*, 88(7):2375-84.
- Ujjan ID, et al (2015). Cytogenetic and Molecular Analyses of Philadelphia Chromosome Variants in CML (chronic myeloid leukemia) Patients from Sindh using Karyotyping and RT-PCR. *Pak J Med Sci*, 31(4):936-40.
- LeBien TW, et al (1979). Origin of chronic myelocytic leukemia in a precursor of pre-B lymphocytes. *N Engl J Med*, 301(3):144-7.
- Rowley JD (1973). Letter: A new consistent chromosomal aNBormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 243(5405):290-3.
- Bennour A, et al (2011). Molecular cytogenetic characterization of Philadelphia-negative rearrangements in chronic myeloid leukemia patients. *J Cancer Res Clin Oncol*, 137(9):1329-36.

- Marzocchi G, et al (2011). Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*, 117(25):6793-800.
- Gorusu M, et al (2007). On the genesis and prognosis of variant translocations in chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 173(2):97-106.
- Richebourg S, et al (2008). Mechanisms of genesis of variant translocation in chronic myeloid leukemia are not correlated with ABL1 or BCR deletion status or response to imatinib therapy. *Cancer Genet Cytogenet*, 182(2):95-102.
- Mendiola C, et al (2014). Complex/variant translocations in chronic myelogenous leukemia (CML): genesis and prognosis with 4 new cases. *Exp Mol Pathol*, 97(1):105-10.
- Luatti S, et al (2017). Cryptic BCR-ABL fusion gene as variant rearrangement in chronic myeloid leukemia: molecular cytogenetic characterization and influence on TKIs therapy. *Oncotarget*, 8(18):29906-29913.
- Onida F, et al (2002). Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer*, 95(8):1673-84.
- Wang W, et al (2016). Risk stratification of chromosomal aNBormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*, 127(22):2742-50.
- Krishna Chandran R, et al (2019). Impact of Additional Chromosomal Aberrations on the Disease Progression of Chronic Myelogenous Leukemia. *Front Oncol*, 9:88.
- Guilbert-Douet N, et al (2004). Clonal chromosomal aNBormalities in the Philadelphia chromosome negative cells of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leukemia*, 18(6):1140-2.
- Issa GC, et al (2017). Clonal chromosomal aNBormalities appearing in Philadelphia chromosome-negative metaphases during CML treatment. *Blood*, 130(19):2084-2091.
- Deininger MW, et al (2007). The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in philadelphia chromosome-negative cells. *Cancer*, 110(7):1509-19.
- Kantarjian HM, et al (1985). Chronic myelogenous leukemia: A multivariate analysis for the associations of patient characteristics and therapy with survival. *Blood*, 66:1326.
- Alhurajji A, et al (2018). Prognostic significance of additional chromosomal aNBormalities at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*, 93(1):84-90.
- Safaei A, et al (2018). Additional cytogenetic aberrations in chronic myeloid leukemia: a single-center experience in the Middle East. *Blood Res*, 53:49-52.

Ngày nhận bài báo:	01/05/2020
Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo:	20/02/2021
Ngày bài báo được đăng:	10/03/2021