

PHẦN VI. MIỄN DỊCH - DI TRUYỀN - SHPT

**MỘT SỐ BIẾN ĐỔI NHIỄM SẮC THỂ Ở BỆNH NHÂN ĐA U TỤY XƯƠNG
TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI GIAI ĐOẠN 2016-2021**

**Nguyễn Thanh Bình Minh¹, Nguyễn Tuấn Tùng¹,
Nguyễn Thị Cúc Nhung¹, Nguyễn Thanh Tùng¹**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định một số đột biến nhiễm sắc thể thường gặp ở bệnh nhân Đa u tủy xương tại bệnh viện Bạch Mai, giai đoạn 2016-2021.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 363 bệnh nhân được chẩn đoán Đa u tủy xương theo tiêu chuẩn của IMWG 2014 tại bệnh viện Bạch Mai.

Kết quả: 35,3% bệnh nhân ĐUTX có biến đổi về công thức nhiễm sắc thể (NST). Trong đó:

+ 82,8% là dạng đột biến phức tạp, tiên lượng xấu, kết hợp cả về số lượng và cấu trúc NST.

+ Tần suất đột biến gain(1q) là 39,84%, sau đó là đột biến del(13q)/-13 (24,2%) và 21,9% là các đột biến liên quan đến vùng gen IGH (14q32).

+ Đột biến trisomy/tetrasomy chủ yếu xảy ra ở các NST lẻ, với tần suất cao nhất là + 9 (28,57%),

+ Hầu hết các đột biến monosomy của mỗi NST xảy ra với tần suất dưới 10%, ghi nhận tần suất

-13 cao nhất (23,31%).

Từ khóa: Đa u tủy xương (ĐUTX), nhiễm sắc thể (NST)

SUMMARY

**ABNORMAL CHROMOSOME
IN MULTIPLE MYELOMA
AT BACH MAI HOSPITAL BETWEEN
JUNE 2016 AND 2021**

Objective: To identify some common chromosomal mutation in patients with Multiple myeloma at Bach Mai hospital, between June 2016 and June 2021.

Methods: We reviewed the cytogenetic results from 363 patients who were diagnosed with MM by IMWG 2014 at Bach Mai hospital.

Results: Clonal chromosome abnormalities were detected in 35,3% (128/363) of the patients. Among these results, 128 cases (82,8%) had both numerical and structural chromosome abnormalities. Hyperdiploidy with structural cytogenetic aberrations was the most common finding (42,19%), followed by hypodiploidy with structural aberrations (23,44%).

Amplification of the long arm of chromosome 1, loss 13/ del(13q) and abnormality involving 14q32 were the most frequent abnormalities which were observed in 39,84%, 24,2% and 21,9%.

The most common numerical abnormalities were gains of chromosomes 9 with 28,57%.

Keywords: Multiple Myeloma, Chromosome.

¹Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Bình Minh

SĐT: 0987.680.224

Email: binhminhnt112@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 29/9/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là một bệnh lý ác tính của của hệ tạo máu do sự tăng sinh đơn dòng các tế bào plasmô (tương bào) trong tủy xương. Bệnh được đặc trưng bởi những biến đổi phức tạp về di truyền ở cấp độ tế bào và phân tử. Những tiến bộ về Di truyền trong những năm gần đây đã cung cấp nhiều hiểu biết hơn về cơ chế bệnh sinh đồng thời cũng cung cấp các cơ sở lý luận cho việc phân loại nguy cơ trong bệnh ĐUTX [1] [2].

Hiện nay, tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu bệnh viện Bạch Mai, kỹ thuật nuôi cấy dịch tủy xương (DTX) để phân tích công thức NST tủy và kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) để xác định đột biến gen là xét nghiệm thường quy với các bệnh nhân ĐUTX. Đã có một số tác giả nghiên cứu về biến đổi NST cũng như các đột biến gen ở nhóm bệnh nhân này, tuy nhiên cỡ mẫu của các nghiên cứu này còn thấp và các bất thường phát hiện được (đặc biệt là đột biến NST) còn hạn chế.

Nhằm góp phần tìm hiểu sâu hơn về một số đột biến NST thường gặp trong bệnh ĐUTX, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: “Xác định một số biến đổi nhiễm sắc

thể ở bệnh nhân đa u tủy xương tại bệnh viện Bạch Mai, giai đoạn 2016- 2021”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu: 363 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ĐUTX đến khám và điều trị tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 06/2016 đến tháng 06/2021.

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ĐUTX theo IMWG 2014 [3] tại trung tâm Huyết học- Truyền máu, bệnh viện Bạch Mai từ tháng 06/2016 đến tháng 06/2021 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 6 năm 2016 đến tháng 6 năm 2021.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu

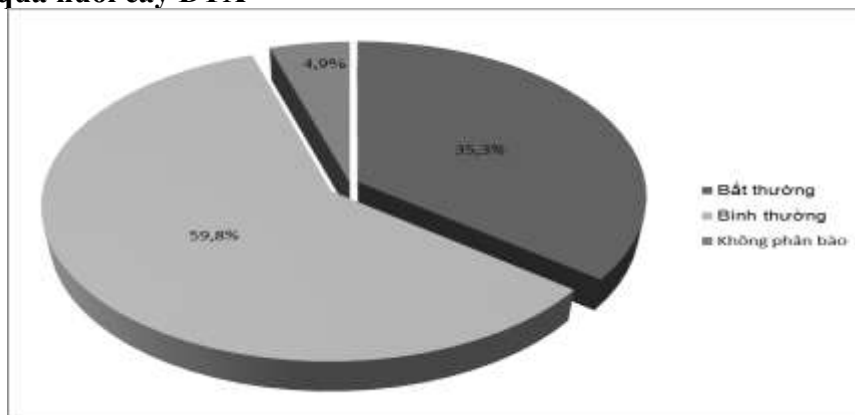
Nghiên cứu mô tả cắt ngang có hồi cứu, tiến cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

Phương pháp thu thập số liệu: Thu thập kết quả Phân tích công thức NST của các bệnh nhân ĐUTX được khám và điều trị tại bệnh viện Bạch Mai.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nuôi cấy DTX



Biểu đồ 3.1. Kết quả nuôi cấy DTX

Nhận xét: Biểu đồ 3.1 cho thấy sau nuôi cấy 363 mẫu ĐTX, thu được 128 mẫu (35,3%) có cho kết quả công thức NST bất thường, 217 mẫu cho kết quả công thức NST bình thường (chiếm 59,8%). Có 4,9% (18 mẫu) nuôi cấy không phân bào.

3.2. Các dạng đột biến NST thu được

Bảng 3.1. Các dạng đột biến NST thu được

Dạng đột biến	N	%
Chỉ đột biến số lượng NST	13	10,16
Tăng bội	7	5,47
Thiếu bội	6	4,69
Chỉ đột biến cấu trúc NST	9	7,03
Phối hợp cả dạng đột số lượng và cấu trúc NST	106	82,81
Gần tứ bội (81-103)	3	2,34
Gần tam bội (58-80)	11	8,59
Tăng bội (47-57)	54	42,19
Thiếu bội (39-45)	30	23,44
Nhị bội/ Giả nhị bội	8	6,25
TỔNG SỐ BỆNH NHÂN CÓ ĐỘT BIẾN	128	100%

Nhận xét: Trong số 128 trường hợp có biến đổi công thức NST, dạng đột biến phối hợp cả số lượng và cấu trúc chiếm tỷ lệ cao nhất (82,81%).

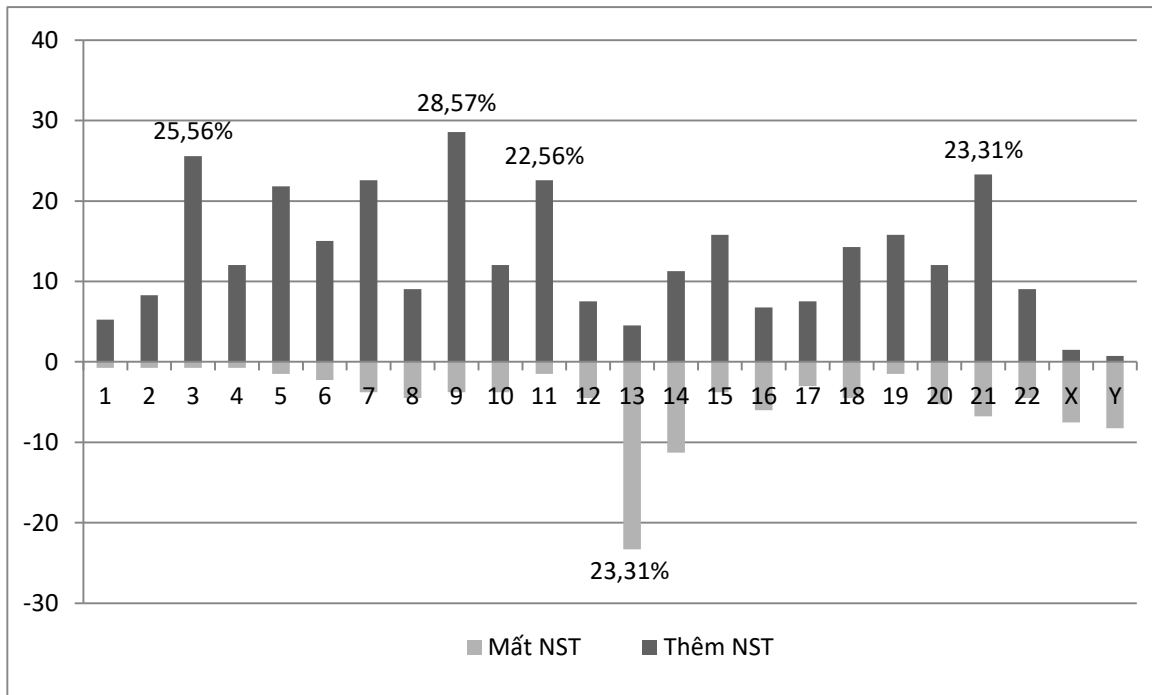
3.3. Tần suất một số dạng đột biến thường gặp trong ĐUTX



Biểu đồ 3.2. Tần suất một số dạng đột biến thường gặp trong ĐUTX

Nhận xét: Tần suất đột biến gain(1q) là 39,84%, sau đó là đột biến del(13q)/-13 (24,2%) và các đột biến liên quan đến vùng gen IGH (14q32). Thấp nhất là tần suất đột biến del(17p)/-17 (3,13%).

3.4. Tần suất đột biến số lượng của từng NST trong bệnh ĐUTX



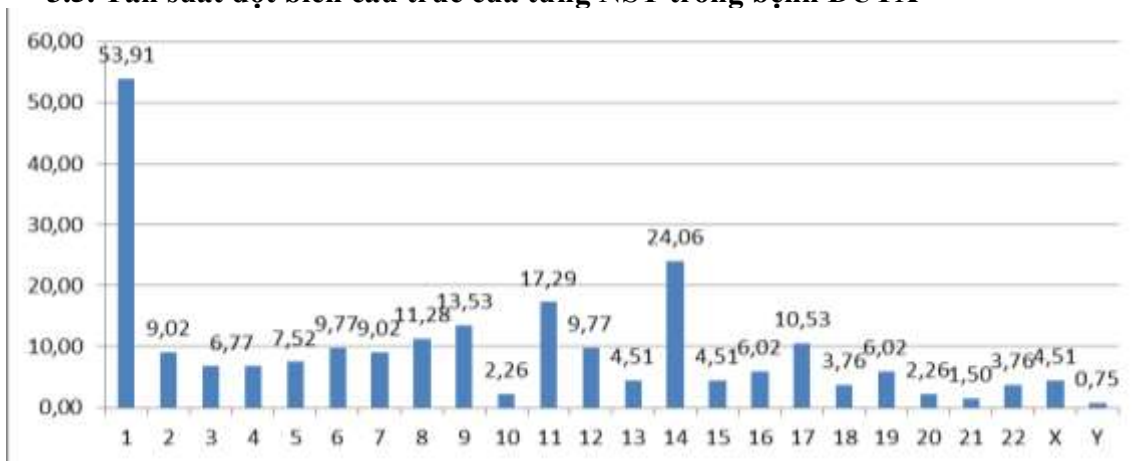
Biểu đồ 3.3. Tần suất đột biến số lượng của từng NST

Nhận xét:

Đối với đột biến thêm NST (Trisomy hoặc Tetrasomy): Các NST có tần suất thêm nhiều nhất theo thứ tự là 9 (28,57%), 3(25,56%), đột biến thêm các NST 21,7,11,5 có tần suất tương đương nhau (23,31%; 22,56%; 22,56%; 21,8%). Tần suất thêm NST Y thấp nhất trong số các NST (0,75%).

Đối với đột biến mất NST (Monosomy): Mất NST 13 có tần suất cao nhất (23,31%), sau đó là mất NST 14 (11,28%). Các NST còn lại đều có tần suất Monosomy dưới 10%.

3.5. Tần suất đột biến cấu trúc của từng NST trong bệnh ĐUTX



Biểu đồ 3.4. Tần suất đột biến cấu trúc của từng NST trong bệnh ĐUTX

Nhận xét: Đột biến cấu trúc NST 1 xảy ra với tần suất cao nhất (48,87%), cao thứ 2 là đột biến cấu trúc NST 14 (21,9%), sau đó là NST 11 với tần suất đột biến cấu trúc là 17,29%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả nuôi cấy DTX

Ưu điểm của phương pháp phân tích công thức NST là có thể quan sát được tổng thể tất cả các NST trong cụm phân bào, ngoài các đột biến đặc hiệu, còn phân tích được nhiều tổn thương di truyền khác.

Theo biểu đồ 3.1, trong số 363 bệnh nhân ĐUTX được nuôi cấy dịch tủy xương để phân tích công thức NST, có 220 bệnh nhân cho kết quả CTNST bình thường, 18 mẫu nuôi cấy không phân bào (chiếm 4,9%), 35,3% mẫu nuôi cấy cho kết quả bất thường khi phân tích (128 mẫu).

Sự biến đổi di truyền của bệnh nhân ĐUTX là yếu tố quan trọng trong tiên lượng bệnh. Bất thường NST được tìm thấy ở 30-50% ca bệnh ĐUTX [1], [4]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ đột biến NST nằm trong khoảng trên, cao hơn so với tỷ lệ 12% trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Phương [5] và tương đương kết quả 33,2% của tác giả Maria J. Calasanz, Juan C.Cigudosa [6]. Cũng trong nghiên cứu này, tác giả có 19 mẫu nuôi cấy thất bại (chiếm 6,8%) [6], cao hơn so với tỷ lệ 4,9% của chúng tôi.

4.2. Các dạng đột biến công thức NST thu được

Khi phân tích cụ thể 128 mẫu có biến đổi về công thức NST, chúng tôi thấy có hơn 80% số mẫu mang cả đột biến về số lượng và cấu trúc NST (bảng 3.1) tương tự kết quả nghiên cứu của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7] cũng có 80% ca đột biến cả về cấu trúc và số lượng NST.

Tác giả Anwar N.Mohamed và cộng sự [8] cũng chỉ ra rằng 77/120 ca (chiếm 64,2%) bất thường công thức NST trong bệnh ĐUTX là đột biến tăng bội (bao gồm cả các đột biến đa bội). Tương tự, đột biến tăng bội cũng

chiếm 54% trong nghiên cứu của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7]. Tỷ lệ loại đột biến này trong nghiên cứu của chúng tôi là 58,6%, tương đương với các tác giả trên.

Đột biến thiếu bội (≤ 45 NST) trong bệnh ĐUTX thuộc nhóm tiên lượng xấu (không bao gồm mất NST Y) [9], loại đột biến này trong nghiên cứu của chúng tôi gặp ở 36/128 bệnh nhân, chiếm 28,13%, tương tự tỷ lệ 28% mà tác giả Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7] đưa ra, cũng như tỷ lệ 22% trong nghiên cứu của CS Debes-Marun [10] và cao hơn so với con số 14% theo nghiên cứu của Maria J. Calasanz, Juan C.Cigudosa [6].

Đột biến giả nhị bội là loại đột biến mà cụm NST có số lượng 46 NST, tuy nhiên vẫn xảy ra hiện tượng thêm hoặc mất các NST trong bộ NST của bệnh nhân. Loại đột biến này chiếm tỷ lệ rất thấp trong nghiên cứu của chúng tôi (6,25%), tương đương với kết quả 4% trong nghiên cứu của tác giả Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7], và thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu của tác giả Maria J. Calasanz, Juan C.Cigudosa (29/72) [6] cũng như tác giả Tác giả Anwar N.Mohamed (13/120) [8].

Đột biến chỉ tăng bội (47-57 NST) (không bao gồm đột biến cấu trúc) thuộc nhóm tiên lượng chuẩn theo phân loại nguy cơ trong bệnh ĐUTX [2]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 10,1% bệnh nhân thuộc nhóm đột biến này, thấp hơn rất nhiều với tỷ lệ 36% trong nghiên cứu của CS Debes-Marun, GW Dewald [10] đồng thời cao hơn tỷ lệ 6% trong nghiên cứu của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7].

Sự khác biệt về tỷ lệ của các loại đột biến giữa các nghiên cứu có thể do sự khác nhau về thời gian, cỡ mẫu, hoặc do các đối tượng nghiên cứu có phân bố địa lý ở các vùng khác nhau.

4.3. Tần suất một số dạng đột biến

thường gặp trong ĐUTX

Khuếch đại của 1q được xác định là đột biến phổ biến trong các nghiên cứu di truyền của ĐUTX và có liên quan đến tiên lượng kém theo hầu hết các nghiên cứu. Cơ chế khuếch đại vùng q12-q23 liên quan đến các chu kỳ đứt gãy- dung hợp- kết nối (BFB, Breakage-Fusion-Bridge) của 1q12 với các dải băng trên nhánh dài NST số 1, kết quả dẫn đến sự lặp lại liên tục của vùng q12-q23 trên NST số 1, cùng với đó là sự khuếch đại một số lượng lớn các gen trong khoảng 10-15 Megabase trải rộng ở vùng 1q12-q23. Sự lặp lại của 1q12 tạo điều kiện cho việc biến đổi tiếp theo của vùng khuếch đại này sang các nhiễm sắc thể khác [1].

Trong số nghiên cứu của chúng tôi, tần suất gain(1q) đạt 39,84%, tần suất del(1p) là 11,72% (biểu đồ 3.2). Kết quả này khác biệt không nhiều so với nghiên cứu của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7] với tần suất gain(1q) và del(1p) lần lượt là 50%, và 6%.

Các tác giả McKenna R.W, Kyle R.A, Kuehl W.M, Harris N.L, Coupland R.W, Fend F [2] cho rằng các chuyển đoạn liên quan đến vùng gen IgH trên NST 14q32 có mặt ở 55-70% bệnh nhân ĐUTX. Trong đề tài này, chúng tôi ghi nhận các biến đổi liên quan đến vùng 14q32 có tần suất 21,9% (bảng 3.2), tương tự tần suất 23% của tác giả Calasanz và cộng sự [6], thấp hơn không đáng kể so với tần suất 36% mà nghiên cứu của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7] đưa ra.

Theo Anwar N.Mohamed và các cộng sự [8], 52% số ca ĐUTX biến đổi công thức NST có mang đột biến mất đoạn nhánh dài NST 13 hoặc mất cả NST số 13 (monosomy 13). Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tần suất thấp hơn là 24,2%, tần suất này cũng thấp hơn so với con số 40% của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7].

4.4. Tần suất đột biến số lượng từng NST trong bệnh ĐUTX

Đột biến tăng bội gặp ở 50-60% số bệnh nhân có biến đổi về công thức NST, được đặc trưng bởi sự cộng thêm của các NST số lẻ như 3,5,7,9,11,15,19 [1]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng đưa ra tỷ lệ cộng thêm xảy ra chủ yếu ở các NST lẻ, trong đó trisomy (hoặc tetrasomy) 9 có tần suất cao nhất (28,57%), các NST khác như 3,5,7,11,21 có tần suất trong khoảng 21-25% (biểu đồ 3.3). Tác giả Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7] cũng đưa ra kết quả nghiên cứu với tần suất thêm NST cao nhất là +9, sau đó là các NST 15,19,5,7,3 (xếp thứ tự giảm dần về tần suất đột biến). Nghiên cứu trên 120 ca ĐUTX có kết quả công thức NST bất thường, Anwar Mohamed và cộng sự [8] cũng kết luận tỷ lệ của nhóm đột biến tăng bội thường có tần suất cộng thêm cao hơn của các NST số 3,5,7,9,11,15,19,21. Như vậy kết quả về tần suất cộng thêm các NST trong nghiên cứu này tương đương với 2 tác giả trên.

Biểu đồ 3.3 cho thấy, tần suất monosomy thấp hơn tần suất trisomy/tetrasomy ở hầu hết các NST. Trong đó -13 gặp nhiều nhất với 31/128 trường hợp (23,31%), sau đó là -14 (11,28%), -16 (6,02%). Cũng trong nghiên cứu của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [34], tác giả chỉ ra rằng, đột biến mất NST phổ biến nhất là -13 (37/100 bệnh nhân), sau đó thường là việc mất các NST X, 14,16,17. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Shuhua Li [7] cũng có sự khác biệt không nhiều so với kết quả nghiên cứu của Anwar N.Mohamed [8], với tần suất monosomy phổ biến theo thứ tự là -13 (38%), -14 (19%), -8(25%).

4.5. Tần suất đột biến cấu trúc từng NST trong bệnh ĐUTX

Biểu đồ 3.4 chỉ ra tần suất đột biến cấu trúc của từng NST mà chúng tôi ghi nhận được trong nghiên cứu này. Kết quả cho thấy, đột biến cấu trúc NST số 1 có tần suất

cao nhất (48,87%), bao gồm cả gain(1q), del(1p), và các chuyển đoạn của NST số 1 với các NST khác. Điều này đã được bàn luận tại mục 4.2.

V. KẾT LUẬN

- 35,3% BN ĐUTX có biến đổi về công thức NST. Trong đó:

+ 82,81% là dạng đột biến phức tạp, tiên lượng xấu, kết hợp cả về số lượng và cấu trúc NST.

+ Tần suất đột biến gain(1q) cao nhất đạt 39,84%, sau đó là đột biến del(13q)/-13 (24,2%) và 21,9% là các đột biến liên quan đến vùng gen IGH (14q32). Tần suất đột biến del(17p)/-17 thấp nhất (3,13%).

+ Đột biến trisomy/tetrasomy chủ yếu xảy ra ở các NST lẻ, với tần suất cao nhất là + 9 (28,57%), sau đó lần lượt là các NST +3, +21, +5, +7, +11, +19.

+ Hầu hết các đột biến monosomy của mỗi NST xảy ra với tần suất dưới 10%, ghi nhận tần suất cao nhất là -13 (23,31%), -14 (11,28%).

+ Tần suất đột biến cấu trúc của NST số 1 cao nhất, đạt (48,87%), NST 14 đạt 21,9%, NST số 11 đạt 17,29%, các NST còn lại có tần suất đột biến cấu trúc dưới 15%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sawyer, JR.** (2011) "The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma", *Cancer Genet* 2011;204:3-12.
2. **McKenna R.W, Kyle R.A, Kuehl W.M, Harris N.L, Coupland R.W, Fend F** (2017), "Plasma cell neoplasms", WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, p.241-249.
3. **S.Vincent Rajkuma, Meletios A Dimopoulos, Antonion Palumbo, et al** (2014) "International Myeloma Working Group update criteria for the diagnosis of multiple myeloma", *Lancet Oncol* 2014; 15:e538-48.

4. **Viguié, F.** (2004) "Multiple myeloma", *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 2004;8:255-257.
5. **Nguyễn Thị Lan Phương** (2012), "Nghiên cứu đặc điểm giai đoạn bệnh theo hệ thống phân loại giai đoạn quốc tế ISS trong bệnh Đa u tủy xương tại Viện huyết học truyền máu trung ương", Luận văn thạc sỹ y học.
6. **Maria J. Calasanz, Juan C. Cigudosa, Maria D. Odero, Carmen Ferreira, et al** (1997) "Cytogenetic Analysis of 280 Patients With Multiple Myeloma and Related Disorders: Primary Breakpoints and Clinical Correlations", *Genes, Chromosomes & cancer* 18:84-93.
7. **Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim, Kwang-Sook Wool, Sung-Hyun Kim, and Jin-Yeong Han** (2016) "A retrospective analysis of cytogenetic alterations in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a single center study in Korea", *Blood Res* 2016; 51(2): 122-126.
8. **Anwar N. Mohamed, Gail Bentley, Michelle L. Bonnett, Jeff Zonder, and Ayad Al-Katib,** (2007) "Chromosome aberrations in a series of 120 multiple myeloma cases with abnormal karyotypes", *American Journal of Hematology*, p1080-1087.
9. **Syed M. Kazmi, MD, Maliha Nusrat, MD, Hilal Gunaydin, MD, Amanda M. Cornelison, et al** (2015) "Outcomes Among High-Risk and Standard-Risk Multiple Myeloma Patients Treated with High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation", *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 November; 15(11): 687-693.
10. **CS Debes-Marun, GW Dewald, S Bryant, E Picken1, R Santana-Da'vila, N González-Paz, JM Winkler1, RA Kyle1, MA Gertz, TE Witzig, A Dispenzieri, MQ Lacy** (2003) "Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma", *Leukemia* (2003) 17, p.427-436.