

73(7):534-538.

8. **Andreollo NA, Lopes LR, Coelho Neto J de S** (2011). Postoperative complications after total gastrectomy in the gastric cancer: analysis of 300 patients. ABCD Arq Bras Cir Dig São Paulo. 24:126-130.

9. **Roh C., Choi S., Seo W., et al.** (2021). Incidence and treatment outcomes of leakage after gastrectomy for gastric cancer: Experience of 14,075 patients from a large volume centre. European journal of surgical oncology. Feb 25.

## MỘT SỐ BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN TRONG NHÓM BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI KINH DÒNG LYMPHO TẠI VIỆN HUYẾT HỌC-TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Vũ Quang Hưng<sup>1</sup>, Dương Quốc Chính<sup>1</sup>,  
Nguyễn Hà Thanh<sup>1</sup>, Bạch Quốc Khánh<sup>1</sup>

**Keywords:** Chronic lymphocytic Leukemia (CLL), genetic abnormalities.

### TÓM TẮT

Nghiên cứu được tiến hành trên 60 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị lần đầu bệnh Lơ xê mi kinh dòng lympho – CLL tại Viện Huyết Học - Truyền Máu Trung ương, thời gian từ 9/2016 - 12/2020. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang. Sử dụng kỹ thuật xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (fluorescence in situ hybridization – FISH) với các probe MetaSystem XL ATM/TP53 và MetaSystem XL DLEU/LAMP/12cen. Kết quả xét nghiệm cho thấy có 55,00% bệnh nhân CLL có bất thường di truyền. Tỷ lệ bất thường di truyền del(13q) là cao nhất, chiếm 38.33%. Tỷ lệ bất thường di truyền trisomy12 chiếm 15.00%, tỷ lệ bất thường di truyền del(11q) và del(17p) thấp hơn, cùng chiếm 6.67%.

**Từ khóa:** Lơ xê mi kinh dòng lympho, bất thường di truyền.

### SUMMARY

#### GENETIC ABNORMALITIES OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS TREATED IN THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

The study was conducted on 60 patients who were first diagnosed and treated for Chronic Lymphocytic Leukemia – CLL at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion, from September 2016 to December 2020. Study Methods: Cross-sectional descriptive. Use fluorescence in situ hybridization (FISH) assay with the MetaSystem XL ATM/TP53 and MetaSystem XL DLEU/LAMP/12cen probes. Laboratory test results show that 55.00% of CLL patients have genetic abnormalities. The rate of genetic abnormalities del(13q) is the highest, accounting for 38.33%. The rate of genetic abnormalities trisomy12 accounted for 15.00%, and the rate of genetic abnormalities del(11q) and del(17p) were lower, both accounting for 6.67%.

<sup>1</sup>Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Quang Hưng

Email: hungnihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 17.7.2023

Ngày duyệt bài: 4.8.2023

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi kinh dòng lympho (Chronic Lymphocytic Leukemia - CLL) là một bệnh lý tăng sinh lympho mạn tính, là kết quả của quá trình tăng sinh và tích lũy các lymphocyte đơn dòng trong máu, trong tủy xương và hạch lympho. Ở Mỹ và các nước châu Âu tỷ lệ bệnh khá cao, đặc biệt ở người cao tuổi (khoảng 2,7 người/100.000 dân) chiếm 0,8% trong các bệnh ung thư. Ở các nước châu Á, bệnh CLL trước kia được coi là bệnh hiếm gặp. Việc chẩn đoán bệnh chính xác nhờ có tiêu chuẩn rõ ràng. Bệnh nhân được điều trị bằng các phác đồ hóa trị kết hợp thuốc điều trị nhắm đích đã đạt được lui bệnh hoàn toàn với tỷ lệ cao, mang lại nhiều hy vọng cho người bị bệnh.

Nhằm góp phần quan trọng để chẩn đoán và xếp loại tiên lượng, lựa chọn phác đồ điều trị, việc tiến hành các xét nghiệm di truyền là rất cần thiết cho bệnh CLL, xét nghiệm phát hiện được từ 60% đến 80% tổn thương di truyền. Với kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (fluorescence in situ hybridization – FISH) nhiều loại bất thường di truyền đã được phát hiện trên bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng lympho đã được nghiên cứu. Tuy nhiên, có bốn loại bất thường chính trong lơ xê mi kinh dòng lympho có tỷ lệ gặp cao và liên quan đến việc tiên lượng bệnh là trisomy 12, del (13q14), del (11q), và del (17p) [3, 4, 5, 6]. Năm 2000, Dohner và cộng sự đã công bố mô hình tiên lượng cho bệnh nhân CLL sử dụng các tiêu chí bất thường này chia thành bốn nhóm tiên lượng chính như sau: tiên lượng tốt, tiên lượng trung bình, tiên lượng xấu và rất xấu. Đến nay các xếp loại này được áp dụng và kiểm chứng bởi một số nhóm nghiên cứu và ngày càng được áp dụng rộng rãi trên thế giới. [6].

Tại Việt Nam, nằm trong khu vực có tỷ lệ mắc bệnh thấp, chúng tôi tiến hành nghiên cứu

với mục tiêu khảo sát về tỷ lệ các bất thường di truyền phát hiện được trên bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng lympho tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Gồm 60 bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu bệnh Lơ xê mi kinh dòng lympho được làm xét nghiệm FISH tại Khoa Di truyền và Sinh học phân tử Viện Huyết Học - Truyền Máu Trung ương, thời gian từ 9/2016 – 12/2020.

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định CLL theo tiêu chuẩn chẩn đoán của National Comprehensive Cancer Network (NCCN) phiên bản 3.2018.

- Bệnh nhân và gia đình tự nguyện tham gia vào nghiên cứu

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

- Bệnh phẩm nghiên cứu: Gồm 2 ml dịch hút tủy xương đựng trong ống nghiệm chống đông Sodium - Heparin.

- Kỹ thuật thực hiện:

+ Tách tế bào đơn nhân bằng ficoll.

+ Thực hiện kỹ thuật FISH với các loại probe sau: MetaSystem XL ATM/TP53 và MetaSystem XL DLEU/LAMP/12cen.

+ Kết quả phân tích bằng phần mềm ISIS của MetaSystem.

- Phân tích kết quả và xử lý số liệu trên phần mềm Microsoft Office Excel 2007.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Tỷ lệ giữa bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ

**Bảng 1. Tỷ lệ bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ**

Giới tính	Số bệnh nhân (n=60)	Tỷ lệ (%)
Nam	35	58,33
Nữ	25	41,67

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân nam mắc bệnh lơ xê mi kinh dòng lympho cao hơn bệnh nhân nữ, cụ thể trong nghiên cứu chúng tôi gặp 35 bệnh nhân nam chiếm 58,33%, số bệnh nhân nữ gặp 25 chiếm 41,67%.

### 3.2. Tỷ lệ về độ tuổi của bệnh nhân

**Bảng 2. Tỷ lệ độ tuổi của bệnh nhân**

Độ tuổi	Số bệnh nhân (n=60)	Tỷ lệ (%)
>= 50 tuổi	52	86,68
20 – 50 tuổi	7	11,66
<= 20 tuổi	1	1,66

**Nhận xét:** Đa số bệnh nhân lơ xê mi kinh

dòng lympho trong nghiên cứu có độ tuổi từ 50 tuổi trở lên. Tỷ lệ bệnh nhân từ trên 50 tuổi chiếm 86,68%, số bệnh nhân từ 20 đến 50 tuổi là 7 chiếm 11,66%. Có 1 bệnh nhân có tuổi dưới 20, chiếm 1,66%.

### 3.3. Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện các bất thường di truyền

**Bảng 3. Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện các bất thường di truyền**

	Số bệnh nhân (n=60)	Tỷ lệ (%)
Có bất thường di truyền	33	55,00
Không có bất thường di truyền	27	45,00

**Nhận xét:** Sử dụng kỹ thuật FISH với 4 marker đặc hiệu đã phát hiện được 55,00% bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng lympho có bất thường di truyền và 45,00% bệnh nhân không có bất thường di truyền.

### 3.4. Đặc điểm các bất thường di truyền phát hiện bằng kỹ thuật FISH

#### 3.4.1. Tỷ lệ các bất thường di truyền phát hiện bằng kỹ thuật FISH

**Bảng 4. Tỷ lệ các bất thường di truyền phát hiện được bằng kỹ thuật FISH**

Bất thường di truyền	Số bệnh nhân (n=60)	Tỷ lệ (%)
Del(13q)	23	38,33
Trisomy12	9	15,00
Del(11q)	4	6,67
Del(17p)	4	6,67

**Nhận xét:** Tỷ lệ bất thường di truyền del(13q) là cao nhất, chiếm 38,33%. Tỷ lệ bất thường di truyền trisomy12 chiếm 15,00%, tỷ lệ bất thường di truyền del(11q) chiếm 6,67%, và del(17p) chiếm 6,67%.

#### 3.4.2. Đặc điểm các bất thường di truyền phát hiện được bằng kỹ thuật FISH

**Bảng 5. Đặc điểm các bất thường di truyền phát hiện bằng kỹ thuật FISH**

Kiểu bất thường	Del (17p)	Del (11q)	Del (13q)	Triso my12	n(%)
Bất thường đơn độc	+	-	-	-	2(3,33)
	-	+	-	-	3(5,00)
	-	-	+	-	18(30,00)
	-	-	-	+	4(6,66)
Bất thường phối hợp	-	+	+	-	1(1,66)
	-	-	+	+	3(5,00)
	+	-	+	+	1(1,66)
	+	-	-	+	1(1,66)

**Nhận xét:** Trong tổng số 60 bệnh nhân của nhóm nghiên cứu, có 27 bệnh nhân có tổn thương di truyền đơn độc chiếm tỷ lệ 43,33%.

Về bất thường di truyền phối hợp, có ba bệnh nhân phối hợp tổn thương di truyền del(13q) và trisomy 12, một bệnh nhân phối hợp tổn thương di truyền del(11q) và del(13q), một bệnh nhân tổn thương di truyền phối hợp del(13q) và trisomy 12, có một bệnh nhân có sự kết hợp của 3 tổn thương di truyền.

### 3.5. Xếp loại tiên lượng bệnh nhân CLL dựa vào kỹ thuật FISH tại Viện HH-TM TW

**Bảng 6. Xếp loại nhóm tiên lượng bệnh nhân CLL**

Nhóm tiên lượng	Số bệnh nhân (n=60)	Tỷ lệ (%)
Tốt	18	30.00
Trung bình	26	51.67
Xấu	8	11.67
Rất xấu	4	6.67

**Nhận xét:** Nhóm tiên lượng trung bình có tỷ lệ cao nhất, tương ứng với 51.67%. Nhóm tiên lượng tốt có tỷ lệ là 30.00%. Nhóm tiên lượng xấu và rất xấu có tỷ lệ là 11.67% và 6.67 %.

### IV. BÀN LUẬN

Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) có thể phát hiện những bất thường đặc hiệu về nhiễm sắc thể trong các nhân tế bào không phân chia một cách dễ dàng. Sử dụng kỹ thuật FISH phối hợp với kỹ thuật công thức nhiễm sắc thể có thể phát hiện các bất thường lên đến 80% ở các ca bệnh CLL, trong đó mất đoạn của del(11q), del(13q), del(17p) và trisomy 12 có tỷ lệ gặp cao, có giá trị cho việc xếp loại tiên lượng bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả cho thấy kỹ thuật FISH phát hiện được 55.00 % các bất thường di truyền trên bệnh nhân CLL. Trong số 60 bệnh nhân CLL có 27 bệnh nhân mang bất thường di truyền đơn độc chiếm tỷ lệ chiếm 45%. Về bất thường di truyền phối hợp có 6 bệnh nhân có từ hai bất thường kết hợp chiếm tỷ lệ 10,00%.

Có nhiều nhóm nghiên cứu đã đưa ra những mô hình tiên lượng cho bệnh nhân CLL. Trong số đó, mô hình tiên lượng của Dohner được công bố năm 2000 dựa vào bất thường di truyền và chia bệnh nhân CLL thành bốn nhóm tiên lượng: Nhóm tiên lượng tốt là những bệnh nhân có bất thường del(13q) đơn độc (thời gian sống thêm trung bình là 133 tháng), nhóm tiên lượng trung bình bao gồm những bệnh nhân có bất thường trisomy 12 đơn độc và những bệnh nhân không phát hiện có bất thường di truyền (thời gian sống thêm trung bình là 114 tháng), nhóm tiên

lượng xấu là những bệnh nhân có bất thường del(11q) đơn độc và bệnh nhân có 2 bất thường di truyền không bao gồm del(17p) (thời gian sống trung bình là 72 tháng), nhóm tiên lượng rất xấu là những bệnh nhân có bất thường del(17p) và bệnh nhân có từ 3 tổn thương di truyền trở lên (thời gian sống trung bình là 32 tháng) [5,6]. Từ kết quả nghiên cứu thu được đã giúp các thầy thuốc xếp nhóm tiên lượng điều trị.

### V. KẾT LUẬN

Bằng việc sử dụng kỹ thuật FISH chúng tôi đã phát hiện được có 55,00% bệnh nhân CLL tại Viện Huyết học Truyền máu TW có bất thường di truyền. Tỷ lệ bất thường di truyền del(13q) là cao nhất chiếm 38.33%. Tỷ lệ bất thường di truyền trisomy 12 chiếm 15.00%, tỷ lệ bất thường di truyền del(11q) và del(17p) thấp hơn, cùng chiếm 6.67%.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Molica S. et al (2006).** Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients. *Leuk lymphoma*, vol. 47, pp. 1477-1480.
2. **Watson L. et al (2008).** Disease burden of chronic lymphocytic leukemia within the European Union, *Eur J Haematol*, vol.81, pp. 253-258.
3. **Chadi N. et al (2015).** Predicting Prognosis in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Contemporary Era, *JAMA Oncology*, pp 1-10.
4. **Anthony M. et al (2018).** Prognosis testing pattern and outcome of Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Stratified by fluorescence in situ hybridization/cytogenetics: A real-world Clinical Experience in the Connect CLL Registry, *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, vol. 18, no.2, pp. 114-124.
5. **Amel S. et al. (2019).** Cytogenetic landscape in 1021 newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia, *European Journal of Hematology*, vol.01, pp. 01-07.
6. **Daniel L. et al. (2016).** The Dohner fluorescence of chronic lymphocytic leukemia (CLL): the CLL Research Consortium experience, *British Journal of Hematology*, vol. 173, pp.105-113.
7. **Phạm Quang Vinh (2013),** Bất thường di truyền tế bào và bệnh máu ác tính, Nhà xuất bản Y học, Hà nội, Tr 184-206.
8. **Hong X. Q. et al. (2008).** Cytogenetic characterisation in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia: A prospective, multicenter study on 143 case analysed with interphase fluorescence in situ hybridisation, *Leukemia & Lymphoma*, vol. 49, no. 10, p 132, pp 705-722.
9. **Rawas W. M. et al. (2018).** B-cell chronic lymphocytic leukemia fluorescence in situ hybridisation panel findings at Tertiary Care Hospital in Saudi Arabia, *Journal of Applied Hamatology*, vol. 9, no. 3, pp.81-84.