

C-KIT D816V Ở NGƯỜI BỆNH LƠ XÊ MI CẤP DÒNG TỦY CÓ YẾU TỐ LIÊN KẾT LỖI (CBF-AML) VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG

Nguyễn Thị Cúc Nhung^{1,✉}, Vũ Hoàng², Vũ Minh Phương¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Lơ xê mi cấp dòng tủy có yếu tố liên kết lỗi (Core binding factor – Acute myeloid leukemia CBF-AML) là nhóm bệnh có tiên lượng tốt, tuy nhiên một số người bệnh thuộc nhóm này có diễn biến không tốt. Điều này, thúc đẩy các nhà nghiên cứu tìm kiếm những yếu tố tiên lượng khác để có thể đánh giá chính xác tình trạng người bệnh. Bên cạnh các đột biến gen FLT3-ITD, FLT3-TKD, NPM1... đột biến C-KIT cũng được quan tâm nghiên cứu. Tuy không tìm được mối liên quan chặt chẽ giữa đột biến C-KIT với tiên lượng bệnh, nhưng khi phân tích chi tiết vào các vị trí đột biến, thấy có đột biến C-KIT D816V là yếu tố tiên lượng tiềm năng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 98 người bệnh AML (Acute myeloid leukemia), có 20 người bệnh CBF-AML, trong đó có 2% người bệnh mang đột biến C-KIT D816V. Nhóm bệnh nhân CBF-AML có đột biến C-KIT D816V có thiếu máu, giảm tiểu cầu nhiều hơn nhóm còn lại, và có số lượng bạch cầu cũng như tỷ lệ tế bào bất thường cao hơn nhóm còn lại.

Từ khóa: Lơ xê mi cấp dòng tủy có yếu tố liên kết lỗi, C-KIT D816V, bất thường nhiễm sắc thể.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi cấp dòng tủy là nhóm bệnh có đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị đa dạng, từ đó cũng có hướng điều trị khác nhau. Nhóm lơ xê mi cấp dòng tủy có yếu tố liên kết lỗi (Core binding factor Acute myeloid leukemia CBF-AML) thường được đánh giá là nhóm có tiên lượng tốt và đáp ứng với điều trị hóa chất thông thường, không cần nhắc đến ghép tế bào gốc. Tuy được cho là có tiên lượng tốt, nhưng vẫn có những người bệnh thuộc nhóm này có diễn biến nặng và đáp ứng điều trị kém, vì vậy nhiều nghiên cứu đã mô tả thêm về các biến đổi gen thứ cấp khác. Các gen đột biến được áp dụng nhiều nhất là NPM1-mutA, đột biến trong khung bZIP của gen CEBPA, FLT3... Các đột biến gen

có giá trị tiên lượng tốt là NPM1, CEBPA. Đột biến gen có giá trị tiên lượng xấu là FLT3 (gồm FLT3-ITD, FLT3-TKD).¹ Trong các yếu tố tiên lượng, có đột biến gen C-KIT đã được quan tâm từ lâu, gen này nằm trên nhiễm sắc thể số 4, đột biến thường xảy ra tại exon 8, exon 10-11 và exon 17. Một số nghiên cứu nhận xét đột biến gen C-KIT thường liên quan đến khả năng tái phát sớm và đáp ứng điều trị kém, đặc biệt trên những nhóm được cho là có tiên lượng tốt như có gen kết hợp RUNX1-RUNX1T1 và CBFβ-MYH11. Tuy nhiên, cũng có một số nghiên cứu không tìm được mối liên quan rõ ràng của đột biến C-KIT với những biến cố xấu này.² Giá trị tiên lượng xấu của C-KIT chưa rõ ràng nếu phân tích đột biến chung. Nhưng khi phân tích kỹ hơn tại các vị trí đột biến, có đột biến C-KIT D816V, tại exon 17 được cho là có giá trị tiên lượng tiềm năng. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy đột biến điểm C-KIT D816V (đột biến tại exon 17) có mối liên quan đến tỷ lệ tái phát sớm và

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Cúc Nhung

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dr.cucnhung@gmail.com

Ngày nhận: 14/05/2025

Ngày được chấp nhận: 01/07/2025

đáp ứng điều trị kém của người bệnh.³ Tại Việt Nam, đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào về đột biến *C-KIT* D816V. Mong muốn tìm hiểu rõ hơn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *C-KIT* D816V ở người bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy có yếu tố liên kết lõi (CBF-AML) và mối liên quan với một số đặc điểm cận lâm sàng. Nghiên cứu này có các mục tiêu: 1) *Mô tả các đột biến gen và bất thường nhiễm sắc thể ở người bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy.* 2) *Tìm mối liên quan giữa một số chỉ số cận lâm sàng của nhóm CBF-AML có và không có đột biến C-KIT D816V.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

98 người bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ được thu thập trong thời gian nghiên cứu:

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán mắc lơ xê mi cấp dòng tủy lần đầu theo tiêu chuẩn WHO 2016.
- Không có tiền sử mắc các bệnh máu khác: rối loạn sinh tủy, hội chứng tăng sinh tủy, u lympho hoặc các ung thư khác...
- Được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia

nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Đã chẩn đoán một bệnh ung thư khác trước khi chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng tủy.
- Đã điều trị một bệnh ung thư khác trước khi chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng tủy.
- Có tiền sử mắc bệnh máu: đa hồng cầu, tăng tiểu cầu, lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt, rối loạn sinh tủy, u lympho...
- Trẻ em dưới 18 tuổi.
- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

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

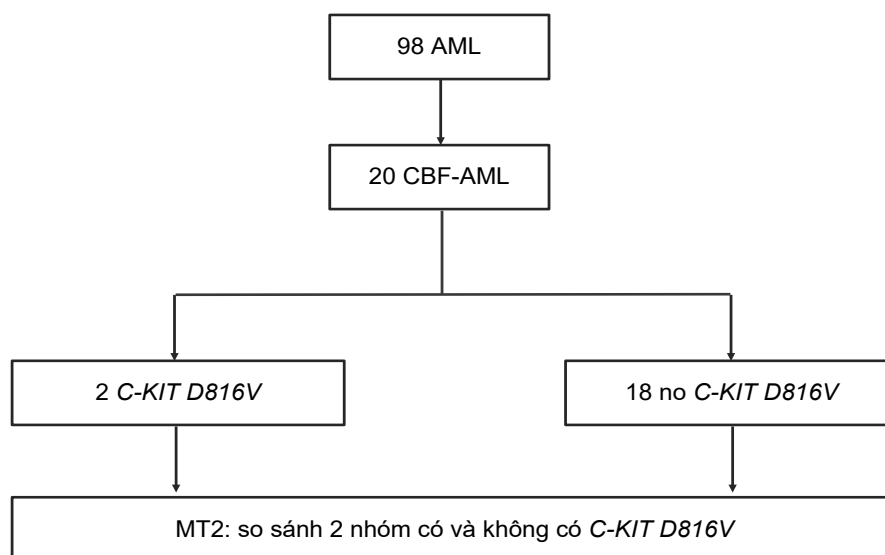
Thời gian nghiên cứu: từ năm 2023 đến năm 2025.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai.

Cách chọn mẫu

Mẫu được lấy một cách thuận tiện, tất cả người bệnh đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ, trong thời gian nghiên cứu. Gồm 98 người bệnh.

Sơ đồ nghiên cứu:



Sơ đồ 1. Sơ đồ nghiên cứu

Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Làm giàu bạch cầu bằng RBC lysis, tách DNA, tách RNA, tổng hợp cDNA theo quy trình tại Trung tâm huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai.

Phát hiện đột biến *C-KIT* D816V bằng phương pháp Real-time PCR.

Quy trình thực hiện theo bộ kit geneMAP TM *C-KIT* D816V Mutation Detection Kit của hãng GenMark, Thổ Nhĩ Kỳ.

Mỗi phản ứng ASO-Realtime PCR phải được chạy đồng thời cùng chứng dương và chứng âm.

Phát hiện các gen *AML-ETO*, *CBFB-MYH11*, *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, *NPM1-mutA* bằng phương pháp RT-PCR.

Đối chiếu các chuyển đoạn *AML-ETO*, *CBFB-MYH11* bằng kỹ thuật FISH.

Nuôi cấy tế bào dịch tủy xương để phân tích nhiễm sắc thể (NST) trong 24h, theo quy trình tại Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai.

Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

Tiêu chuẩn chẩn đoán AML: WHO 2016.

- Lâm sàng: Hội chứng thiếu máu, hội chứng nhiễm trùng, hội chứng thâm nhiễm, hội chứng xuất huyết. Tùy theo từng thể bệnh có sự thay đổi.

- Xét nghiệm:

+ Tế bào máu ngoại vi: Có thể gặp hay không gặp tế bào bất thường mang đặc điểm ác tính, non hóa. Thường thấy thiếu máu, hồng cầu lưới giảm, số lượng tiểu cầu giảm.

+ Tế bào tủy xương:

- Số lượng tế bào tủy thường tăng.
- Tế bào bất thường tăng sinh lấn át các dòng tế bào hồng cầu, tiểu cầu.

- Số lượng tế bào bất thường trong tủy $\geq 20\%$ tế bào có nhân trong tủy xương.

- Xét nghiệm sinh thiết tủy xương được chỉ

định khi tế bào học tủy xương không đủ chẩn đoán do tủy nghèo tế bào.

- Hình thái tế bào bất thường: Tùy theo từng thể bệnh sẽ có những đặc trưng riêng.

- Những tế bào bất thường thường có hình thái: nhân mịn, không đều, có hoặc không có hạt nhân, nguyên sinh chất vừa phải, ưa base.

Tiêu chuẩn phân tích NST theo ISCN:

Tiêu bản sau khi nhuộm Giemsa và băng G, số lượng và cấu trúc của các cặp NST sẽ được khảo sát trên kính hiển vi AXO 100 (Zeiss) ở độ phóng đại 1.000 lần và được phân tích bằng phần mềm Ikaros.

Tiêu chuẩn về bất thường NST trong AML theo ELN 2022:

- Bất thường NST phức hợp là bất thường liên quan đến ba NST trở lên, không bao gồm các bất thường di truyền tái diễn và đa bội NST mà không có bất thường cấu trúc kèm theo.

- Bất thường NST đơn bội là mất hơn 2 NST riêng biệt (không bao gồm mất NST X hoặc Y) hoặc mất một NST thường, kèm theo ít nhất một bất thường cấu trúc NST (không bao gồm các chuyển đoạn đặc trưng trong nhóm CBF-AML).

Định nghĩa CBF-AML:

CBF-AML (Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia) là một phân nhóm của bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), đặc trưng bởi các bất thường di truyền ảnh hưởng đến yếu tố phiên mã liên kết lõi (Core Binding Factor - CBF). CBF là phức hợp protein gồm hai tiểu đơn vị (RUNX1 và CBF β), đóng vai trò thiết yếu trong quá trình biệt hóa tế bào máu. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm CBF-AML là 20 người bệnh mang gen kết hợp *RUNX1-RUNX1T1* và *CBF β -MYH11*.

Xử lý số liệu

Nhập số liệu bằng phần mềm Excel 2019. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 27.0 với các test kiểm định Fisher-exact test.

3. Đạo đức nghiên cứu

Lấy dịch tủy xương và phân tích các xét nghiệm được tuân thủ theo quy định tại Bệnh viện Bạch Mai và được sự cho phép của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội theo Quyết định số 1100/GCN-HMUIRB kí ngày 26/02/2024.

Bảng 1. Phân loại thể bệnh theo FAB của nhóm nghiên cứu

	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	Tổng
Tần số	4	9	19	17	29	17	2	1	98
Tỷ lệ %	4,1	9,2	19,4	17,3	29,6	17,3	2,0	1,1	100

Trong nhóm nghiên cứu tỷ lệ AML được chẩn đoán thể M4 là cao nhất chiếm 29,6%, sau đó là thể M2 chiếm 19,4%. Lơ xê mi cấp thể M3 trong nhóm nghiên cứu chiếm 17,3%, thể

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên 98 người bệnh. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 53,2 ±17,3 tuổi, tuổi lớn nhất là 83, tuổi nhỏ nhất là 18. Tỷ lệ nam/nữ là 1,3/1.

M1 và M0 lần lượt là 9,2% và 4,1%. Có 1 người bệnh được chẩn đoán AML thể M7 và 2 M6.

2. Đột biến gen và nhiễm sắc thể

Đặc điểm nhiễm sắc thể

Bảng 2. Đặc điểm nhiễm sắc thể của nhóm nghiên cứu

	Không phân bào	Bình thường	Chuyển đoạn t(8;21), t(15;17)	Bất thường nhiễm sắc thể đơn bội	Bất thường nhiễm sắc thể phức hợp
Tần số (n)	25	47	7	8	11
Tỷ lệ (%)	25,5	47,9	7,1	8,2	11,6

Trong nhóm nghiên cứu bất thường NST phức hợp chiếm 11,6%, bất thường NST đơn bội là 8,2%. Có 7 người bệnh có những chuyển đoạn đặc trưng đơn thuần, chiếm 7,1%. Trong

đó có 5 người bệnh có t(15;17) đơn thuần và 2 người bệnh có t(8;21) đơn thuần. Tỷ lệ người bệnh có bộ NST bình thường chiếm 47,9%. Tỷ lệ nuôi cấy không bản bào chiếm 25,5%.

Tỷ lệ các đột biến gen

Bảng 3. Tỷ lệ các đột biến gen trong nhóm nghiên cứu

	C-KIT D816V	RUNX1-RUNX1T1	CB-Fβ-MYH11	PML-RARα	NPM1-mutA	FLT3-ITD
Tần số	2	11	9	16	24	28
Tỷ lệ	2,0	11,2	9,2	16,3	24,5	28,6

Nhóm nghiên cứu chúng tôi thấy tỷ lệ các đột biến gen C-KIT D816V là 2,0%, RUNX1-RUNX1T1 là 11,2%, CBFβ-MYH11 là 9,2%, PML-RARα là 16,3% NPM1-mutA là 24,5% và

FLT3-ITD là 28,6%.

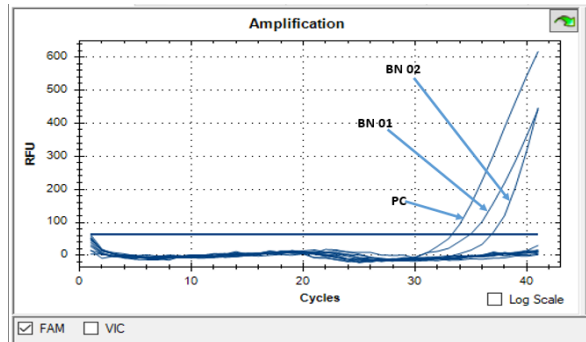
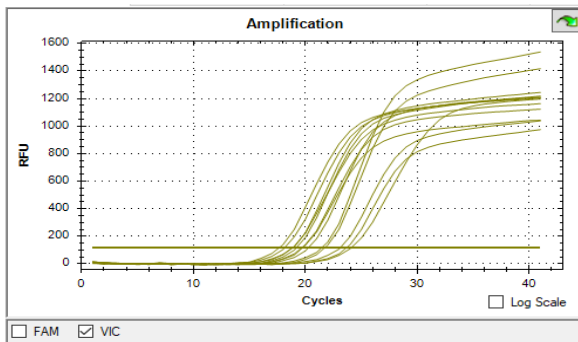
Nhóm CBF-AML là 20. Trong đó 2 người bệnh có đột biến C-KIT D816V đều phát hiện trong nhóm này và đều là người bệnh được

chẩn đoán lơ xê mi cấp M4 có gen *CBFβ-MYH11*.

Người bệnh 01: Trương Thị Đại H., nữ, 48 tuổi, vào viện năm 2023 vì sốt, khám thấy có hội chứng nhiễm trùng hội chứng thiếu máu, hội chứng thâm nhiễm, không có xuất huyết, công thức nhiễm sắc thể tủy xương là 46,XX. Người bệnh được chẩn đoán Lơ xê mi cấp thể M4 (theo phân loại FAB), được điều trị 04 đợt hóa chất theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ y tế năm 2022, đạt lui bệnh hoàn toàn vào tháng 01 năm 2024. Tuy nhiên sau 02 tháng theo dõi sau điều trị, người bệnh tái khám phát hiện bạch cầu tăng cao, được chẩn đoán Lơ xê mi cấp thể M4 tái phát. Người bệnh được cho nhập viện, đánh giá và điều trị phác đồ FLAG

1 đợt. Trong pha giảm bạch cầu sau điều trị hóa chất, người bệnh bị nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn *Pseudomona aeruginosa*, suy hô hấp, viêm phổi và tử vong vào tháng 04/2024. Thời gian sống toàn bộ sau khi phát hiện bệnh của người bệnh là 09 tháng.

Người bệnh 02: Lê Văn H., nam, 67 tuổi, có tiền sử đau khớp, vào viện vì mệt mỏi, khám thấy có hội chứng thiếu máu, hội chứng xuất huyết, hội chứng nhiễm trùng, không có hội chứng thâm nhiễm, nhiễm sắc thể tủy xương không phân bào. Người bệnh được chẩn đoán Lơ xê mi cấp thể M4 – Đái tháo đường typ 2 – thoái hóa khớp. Sau khi nằm viện 02 ngày người bệnh bị đồng nhiễm cúm A đã được điều trị hỗ trợ tích cực tuy nhiên tử vong sau 05 ngày vào viện.



Hình 1. Tín hiệu nội chứng và đột biến của *C-KIT* D816V

3. So sánh nhóm có và không có đột biến *C-KIT* D816V trên người bệnh CBF-AML

Bảng 4. Một số chỉ số xét nghiệm của 2 nhóm người bệnh CBF-AML có hay không có đột biến *C-KIT* D816V

	Trung vị TB tủy (G/l)	Trung vị %blast tủy	Trung vị Hb (g/l)	Trung vị TC (G/l)	Trung vị BC (G/l)	Trung vị %blast máu
Chung (n = 98)	224,12 (18,92 – 790,0)	65,7 (15,0 – 96,0)	83,9 (32,0 – 144,0)	67,9 (5,0 – 455,0)	42,6 (0,4 – 284,0)	39,4 (0 – 92)
Không (n = 18) (nhóm a)	185,4 (18,92 – 790,0)	57,4 (15,0 – 96,0)	766 (32,0 – 144,0)	65,8 (5,0 – 455,0)	25,5 (0,4 – 284,0)	32,3 (0 – 92)
Có (n = 2) (nhóm b)	193,8	76,5	70,0	41,5	124,2	42,5
p(a-b)	0,475	0,789	0,424	0,242	0,056	0,957

Về số lượng tế bào tủy xương nhóm CBF-AML dù có hay không có đột biến *C-KIT* D816V đều thấp hơn nhóm AML.

Về tỷ lệ tế bào blast trong dịch tủy xương và máu ngoại vi, nhóm CBF-AML không kèm theo đột biến *C-KIT* D816V thấp nhất, nhóm có kèm theo đột biến *C-KIT* D816V có tỷ lệ blast cao nhất.

Về lượng huyết sắc tố và tiểu cầu, cả 2 nhóm CBF-AML dù có hay không có đột biến *C-KIT* D816V đều có giá trị thấp hơn nhóm chung, và nhóm có *C-KIT* D816V thấp hơn nhóm không có *C-KIT* D816V.

Về số lượng bạch cầu tại máu ngoại vi, nhóm CBF-AML không kèm theo đột biến *C-KIT* D816V có số lượng bạch cầu (25,5 G/l) thấp hơn nhóm AML chung (42,6 G/l), nhóm CBF-AML có kèm *C-KIT* D816V (124,2 %) có số lượng bạch cầu cao nhất.

Tuy nhiên, những sự khác biệt này đều không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (Fisher exact test theo từng cặp) và hạn chế độ mạnh của thống kê do cỡ mẫu nhỏ.

IV. BÀN LUẬN

98 người bệnh trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là $53,2 \pm 17,3$ tuổi. Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cao hơn trong một số nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Karthik D và cộng sự năm 2023, tìm hiểu về đột biến *C-KIT* và *FLT3* trên 75 người bệnh lơ xê mi cấp, tuổi trung bình là 31 tuổi.⁴ Tuy nhiên tỷ lệ nam/nữ của nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của tác giả này, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ là 1,3/1 không khác biệt nhiều với tỷ lệ 1,21/1. Cũng so sánh với nghiên cứu của của Karthik D và cộng sự năm 2023, phân loại thể bệnh theo FAB của nghiên cứu này không có đủ các thể bệnh như nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, thể bệnh gặp nhiều hơn cũng là các thể M2 (34/75) chiếm 45%, sau đó là thể M1

(20/75) chiếm 26,7%, sau đó là thể M4 (12/75) chiếm 16%, 8 người bệnh M5 và 1 người bệnh M0.⁴ Nghiên cứu của chúng tôi 98 người bệnh được phân loại các thể bệnh theo FAB đa dạng, từ M0 đến M7. Trong đó, tỷ lệ AML được chẩn đoán thể M4 là cao nhất chiếm 29,6%, sau đó là thể M2 chiếm 19,4%.

Kết quả nghiên cứu về bất thường NST của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của những nghiên cứu khác.⁸ Những kết quả này phản ánh sự đa dạng về bất thường nhiễm sắc thể của người bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy. Đồng thời cũng phản ánh sự phức tạp, cần kết hợp nhiều yếu tố trong phân loại và tiên lượng cho nhóm này.

Trong 98 người bệnh nghiên cứu chúng tôi thấy tỷ lệ các đột biến gen *C-KIT* D816V là 2,0%, *RUNX1-RUNX1T1* là 11,2%, *CBFβ-MYH11* là 9,2%, *PML-RARα* là 16,3% (phát hiện ở 16/17 người bệnh được chẩn đoán lơ xê mi cấp thể M3), *NPM1-mutA* là 24,5% và *FLT3-ITD* là 28,6%, không phát hiện được trường hợp nào có đột biến *FLT3-TKD*. Tỷ lệ các đột biến gen *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFβ-MYH11*, *NPM1-mutA*, *FLT3-ITD* cũng tương tự nhiều nghiên cứu khác trong và ngoài nước.⁵ Tuy nhiên, trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện được người bệnh nào mang đột biến *FLT3-TKD*. Trong các nghiên cứu khác, tỷ lệ này có thể gặp khoảng 5 - 10%.⁶ Có sự khác biệt này có thể do khác nhau về kỹ thuật phát hiện. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kỹ thuật RT-PCR, các nghiên cứu khác thường dùng kỹ thuật NGS, ddPCR... Chúng tôi sẽ nghiên cứu để phát triển hoặc thay đổi phương pháp phát hiện đột biến này.

Nhóm lơ xê mi cấp dòng tủy có yếu tố liên kết lõi là 20 người bệnh. Trong đó 2 người bệnh có đột biến *C-KIT* D816V đều là được chẩn đoán AML M4 có gen *CBFβ-MYH11*. Tỷ lệ đột biến gen *C-KIT* D816V trong nhóm CBF-AML

của chúng tôi là 10%. Tỷ lệ này thấp hơn so với một số nghiên cứu khác, trong nghiên cứu của Roberto Cairoli và cộng sự, tác giả thấy tỷ lệ đột biến này ở nhóm CBF-AML là 46%.⁷ Một nghiên cứu khác tại Nhật Bản, tỷ lệ *C-KIT* D816V trong nhóm CBF-AML cũng là 37,8% (50/132).³ Trong nghiên cứu của tác giả Dhandapani và cộng sự, năm 2023 công bố, tỷ lệ đột biến *C-KIT* D816V trong nhóm AML là 10,7% (8/75).⁴ Có sự khác biệt này có thể do đặc điểm nhóm nghiên cứu của chúng tôi có phân bố thể bệnh FAB rộng, số lượng người bệnh CBF-AML chưa nhiều nên có sự khác nhau nhiều về tỷ lệ phát hiện. Ngoài ra, có thể do nguyên nhân về sự khác biệt kỹ thuật phát hiện, nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp real-time PCR để phát hiện đột biến *C-KIT* D816V, và trong các nghiên cứu khác thường dùng kỹ thuật giải trình tự gen.

Đột biến *C-KIT* D816V xảy ra do sự thay thế axut amin Aspatat (D) bằng Valin (V) tại vị trí 816 thuộc vùng ngoài màng (khu vực điều hòa hoạt động kinase. Bình thường, gen *KIT* duy trì cấu hình tự ức chế nhờ tương tác giữa vùng ngoài màng và vùng kinase. Đột biến D816V phá vỡ cấu trúc tự ức chế này dẫn đến kích hoạt tự phát do thay đổi cấu hình không gian khiến kinase tự phosphoryl hóa, dimer hóa vĩnh viễn làm protein đột biến tự ghép đôi, duy trì tín hiệu liên tục và kích hoạt đường truyền tín hiệu PI3K/AKT (tăng sinh tế bào), STAT3 (chống apoptosis) và RAS/MAPK (tăng xâm lấn). Nhiều nghiên cứu cũng thấy *C-KIT* D816V thường kết hợp với các gen của nhóm CBF-AML, dẫn đến biểu hiện nặng của nhóm này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi So sánh một số chỉ số về tế bào tủy, lượng hemoglobin, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, tỷ lệ tế bào bất thường trong tủy xương và trong máu ngoại vi của hai nhóm người bệnh CBF-AML có và không có đột biến *C-KIT* D816V, chúng tôi thấy người bệnh có đột biến *C-KIT* D816V thiếu máu nhiều hơn,

giảm tiểu cầu nhiều hơn nhóm còn lại. Đồng thời số lượng bạch cầu máu ngoại vi, số lượng tế bào có nhân trong tủy và tỷ lệ tế bào bất thường trong tủy và máu ngoại vi đều cao hơn nhóm còn lại. Kết quả này phần nào gợi ý về biểu hiện bệnh nặng ở lần đầu chuẩn đoán nếu người bệnh CBF-AML có kèm theo đột biến *C-KIT* D817V. Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu về đột biến *C-KIT* D816.⁹ Tuy nhiên, do số lượng người bệnh mang đột biến *C-KIT* D816V còn nhỏ (2), nên chưa kết luận được mối liên quan này. Cần nghiên cứu với số mẫu nhiều hơn nữa để khẳng định.

Từ những kết quả của nghiên cứu cũng như các case lâm sàng đã báo cáo phía trên, chúng tôi thấy có sự liên quan giữa *C-KIT* D816V với mức độ nặng của AML, đặc biệt là nhóm CBF-AML. Tuy nhiên, do nghiên cứu này còn nhiều hạn chế như các sai số về chọn mẫu chưa đại diện cho quần thể AML, số lượng bệnh nhân có *C-KIT* D816V còn nhỏ nên độ mạnh của thống kê yếu... nên mối liên quan này chưa được khẳng định. Cần thêm nghiên cứu để khẳng định vấn đề này.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đột biến *C-KIT* D816V trong nhóm CBF-AML là 10% (2/20), thấp hơn so với một số nghiên cứu quốc tế, có thể do khác biệt về kỹ thuật phát hiện hoặc đặc điểm mẫu. Hai người bệnh mang đột biến này có biểu hiện lâm sàng nặng hơn với thiếu máu, giảm tiểu cầu, số lượng bạch cầu và tỷ lệ blast cao hơn so với nhóm không có đột biến, gợi ý tiên lượng xấu.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Cần mở rộng nghiên cứu với số lượng người bệnh lớn hơn để đánh giá chính xác tác động của *C-KIT* D816V. Nên áp dụng các phương pháp hiện đại hơn như giải trình tự gen để phát hiện đột biến một cách toàn diện. Khi chứng

minh được ảnh hưởng của *C-KIT* D816V với tiên lượng nặng của bệnh, có thể sử dụng nó như một yếu tố tiên lượng và mở rộng chỉ định ghép tế bào gốc cho nhóm CBF-AML có kèm theo *C-KIT* D816V.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn tới người bệnh và gia đình người bệnh đã tham gia vào nghiên cứu. Chúng tôi cũng xin gửi lời cảm ơn đến Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm Huyết học – Truyền máu đã tạo điều kiện thuận lợi trong quá trình thực hiện nghiên cứu này. Chúng tôi cũng cam kết không xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Su L, Gao SJ, Li W, et al. NPM1, FLT3-ITD, CEBPA, and c-kit mutations in 312 Chinese patients with de novo acute myeloid leukemia. *Hematology*. 2014;19(6):324-328. doi:10.1179/1607845413Y.0000000132
2. Malaise M, Steinbach D, Corbacioglu S. Clinical implications of c-Kit mutations in acute myelogenous leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009;4(2):77-82. doi:10.1007/s11899-009-0011-8
3. Ishikawa Y, Kawashima N, Atsuta Y, et al. Prospective evaluation of prognostic impact of KIT mutations on acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 and CBFB-MYH11. *Blood Adv*. 2020;4(1):66-75. doi:10.1182/bloodadvances.2019000709
4. Dhandapani K, Shankaralingappa S, Sundarajan U, et al. C-Kit and Flt3 mutation status in acute myeloid leukaemia with cytogenetic correlation and prognosis: A series of 75 cases. *IP Journal of Diagnostic Pathology and Oncology*. 8(4):217-221. doi:10.18231/j.jdpo.2023.051
5. Trần Thu Thủy, Hoàng Thị Hồng, Đỗ Hoàng Hải, và cs. Bất thường di truyền và mối liên quan với đáp ứng điều trị ở bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng tủy điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2023;170(9):152-161. doi:10.52852/tncyh.v170i9.1923
6. Li EW, Tran NYK, McCulloch D, et al. FLT3-TKD Measurable Residual Disease Detection Using Droplet Digital PCR and Clinical Applications in Acute Myeloid Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5771. doi:10.3390/ijms25115771
7. Cairoli R, Beghini A, Grillo G, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood*. 2006;107(9):3463-3468. doi:10.1182/blood-2005-09-3640
8. Kumar CC. Genetic Abnormalities and Challenges in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Genes Cancer*. 2011;2(2):95-107. doi:10.1177/1947601911408076
9. Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood*. 2006;107(5):1791-1799. doi:10.1182/blood-2005-04-1466

Summary

SOMATIC *C-KIT* D816V MUTATION IN CORE BINDING FACTOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA (CBF-AML) AND ITS ASSOCIATION WITH LABORATORY FEATURES

Core-binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML) is a group of diseases with a good prognosis, although some patients in this group have a poor outcome. This pushes researchers to look for other prognostic factors to be able to more accurately assess the patient's condition. Besides gene mutations such as *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, *NPM1*... *C-KIT* mutation is also of interest in research. A close relationship between *C-KIT* mutations and disease prognosis has not been clearly established. However, when analyzing in detail the mutation locations, *C-KIT* D816V mutation was found to be a potential prognostic factor. Among 98 AML patients, we found 20 CBF-AML patients, of which 2% carried the *C-KIT* D816V mutation. CBF-AML patients with the *C-KIT* D816V mutation exhibited more severe anemia, thrombocytopenia and higher white blood cell count, blast rate when compared with other group.

Keywords: CFB-AML, *C-KIT* D816V, abnormal chromosomes.