

BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN TẾ BÀO PHÁT HIỆN BẰNG KỸ THUẬT FISH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN ĐA U TỦY XƯƠNG

Đặng Thị Ngọc Ánh, Trương Văn Lợi và Nguyễn Ngọc Hòa✉

Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An

Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 66 bệnh nhân chẩn đoán đa u tủy xương tại Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An từ tháng 01/2021 đến tháng 08/2025, nhằm xác định tỷ lệ bất thường di truyền tế bào bằng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) và đánh giá mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đa u tủy xương. Kết quả: bất thường được phát hiện ở 18 bệnh nhân (27,3%). Trong đó, dups(1q) chiếm tỷ lệ cao nhất (16,7%), tiếp theo là del(13q) (9,1%), del(17p) (3,0%); không ghi nhận đột biến chuyển đoạn liên quan vùng gen IGH; 01 trường hợp đồng thời mang del(13q) và dups(1q). Phân tích hồi quy logistic đa biến xác định ba yếu tố có liên quan với sự hiện diện bất thường di truyền bằng FISH: nồng độ Canxi huyết thanh cao (OR = 1,33; p = 0,006), giai đoạn ISS cao (OR = 11,82; p = 0,009) và nồng độ ALP huyết thanh tăng (OR = 1,18; p = 0,025).

Từ khoá: FISH, đa u tủy xương, bất thường di truyền, dups(1q), ALP.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương - ĐUTX (Multiple Myeloma - MM) là bệnh lý ung thư huyết học đặc trưng bởi sự tăng sinh bất thường của các tương bào sản xuất kháng thể đơn dòng trong tủy xương.¹ Trong 40 năm qua, tỷ lệ mắc bệnh chuẩn hóa theo tuổi đã tăng lên và ĐUTX hiện là loại ung thư máu phổ biến thứ hai trên toàn cầu, chiếm 10% các rối loạn tân sinh huyết học với khoảng 187.900 trường hợp mắc mới và gây ra hơn 100.000 trường hợp tử vong trên toàn thế giới theo GLOBOCAN 2022.² Tại Việt Nam, tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán ĐUTX này càng gia tăng, cũng theo GLOBOCAN Việt Nam có 607 ca mắc mới ĐUTX năm 2022, chiếm 0,34% tổng số ca ung thư.³

ĐUTX phức tạp về mặt di truyền với những thay đổi nhiễm sắc thể nguyên phát và thứ phát được thấy ở tới 90% bệnh nhân khi chẩn đoán.⁴

Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (Fluorescence In Situ Hybridization - FISH) hiện vẫn là tiêu chuẩn vàng để đánh giá bất thường di truyền trong các bệnh ung thư huyết học nói chung và ĐUTX nói riêng, nhờ khả năng phát hiện nhanh chóng và hiệu quả các bất thường chuyển, mất, lặp đoạn nhỏ trên nhiễm sắc thể mà không phụ thuộc vào hoạt động tăng sinh của tương bào.^{5,6} Các bất thường như tăng số lượng bản sao 1q21 (dups(1q)), del(1p), del(17p), chuyển đoạn IGH là yếu tố tiên lượng quan trọng, được tích hợp trong hệ thống phân tầng nguy cơ sửa đổi R2-ISS của Mạng lưới ĐUTX châu Âu 2022 (European Myeloma Network - EMN), và khuyến cáo đồng thuận về đánh giá nguy cơ di truyền của Hiệp hội ĐUTX quốc tế 2025 (International Myeloma Working Group - IMWG).^{7,8} Tại Việt Nam kỹ thuật FISH vẫn còn hạn chế do chi phí và cơ sở vật chất, chủ yếu được triển khai tại các trung tâm và bệnh viện lớn, vậy nên dữ liệu di truyền của bệnh nhân ĐUTX tại các bệnh viện tuyến tỉnh gần như chưa được ghi nhận. Các nghiên cứu về đặc

Tác giả liên hệ: Nguyễn Ngọc Hòa

Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An

Email: nguyen.ngochoa.47s@kyoto-u.jp

Ngày nhận: 28/05/2026

Ngày được chấp nhận: 22/06/2026

điểm bất thường di truyền phát hiện bằng FISH trên bệnh nhân ĐUTX chưa đánh giá đầy đủ mối liên quan giữa các bất thường với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phân tầng tiên lượng của người bệnh. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: 1) Xác định tỷ lệ và đặc điểm bất thường di truyền tế bào bằng FISH trên bệnh nhân ĐUTX điều trị tại Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An giai đoạn 2021 - 2025; 2) Đánh giá mối liên quan giữa các bất thường này với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân, từ đó góp phần bổ sung dữ liệu trong nước và hỗ trợ ứng dụng kỹ thuật FISH trong phân tầng nguy cơ và định hướng điều trị tại Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán ĐUTX theo Hiệp hội ĐUTX quốc tế (IMWG) năm 2014.

- Có chỉ định xét nghiệm FISH với các bất thường: t(4;14), t(14;16), del(17p), del(13q), dups(1q), del(1p).

- Có thông tin đầy đủ (về hành chính, bệnh sử, khám lâm sàng, các thông số cận lâm sàng) cho đến khi kết thúc nghiên cứu qua hồ sơ bệnh án.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ hoặc thiếu thông tin cần thiết phục vụ thu thập và phân tích số liệu.

- Mẫu bệnh nhân thực hiện xét nghiệm FISH không đạt tiêu chuẩn phân tích, bao gồm các trường hợp không thu được tín hiệu lai đặc hiệu, tín hiệu không đủ chất lượng hoặc số lượng tế bào phân tích không đáp ứng quy trình chuẩn của phòng xét nghiệm.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt

ngang, hồi cứu.

Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ bệnh nhân ĐUTX đáp ứng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu trong thời gian từ tháng 01/2021 đến tháng 08/2025.

Kỹ thuật sử dụng: Kỹ thuật FISH trên bộ panel 06 probes ĐUTX hãng Metasystems GmbH, Đức bao gồm: XL t(4;14) FGFR3/IGH dual fusion, XL t(14;16) IGH/MAF dual fusion, XL CDKN2C(1p32) /CKS1B(1q21), XL DLEU/LAMP, XL TP53/17cen. Đối với mỗi bộ đầu dò, phân tích trên 200 nhân tế bào gian kỳ. Mức ngưỡng dương tính được đặt ở mức 10% đối với các đầu dò chuyển đoạn IGH, 20% đối với các bất thường xóa và lặp đoạn theo khuyến cáo của Mạng lưới ĐUTX châu Âu (EMN).⁹

Xử lý số liệu: Phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS 26.0, bao gồm kiểm định Mann-Whitney U, Chi-square/Fisher's exact test và hồi quy logistic đa biến.

So sánh hai nhóm (Có và không có bất thường di truyền) với các biến liên tục thực hiện bằng kiểm định t độc lập với dữ liệu có phân phối chuẩn; kiểm định Mann-Whitney U với dữ liệu không chuẩn. Khi so sánh từ ba nhóm trở lên, sử dụng kiểm định Kruskal-Wallis cho các biến không chuẩn.

Mối liên quan giữa các biến định tính được đánh giá bằng kiểm định Chi-square của Pearson; trong trường hợp giá trị mong đợi < 5, áp dụng kiểm định Fisher's Exact test.

Để xác định các yếu tố có liên quan độc lập với nguy cơ bất thường di truyền tế bào, phân tích được thực hiện chọn lọc với các biến có ý nghĩa sinh học hoặc $p < 0,1$ trong phân tích đơn biến. Các biến đạt tiêu chí này sau đó được đưa đồng thời vào mô hình hồi quy logistic đa biến (phương pháp enter). Kết quả hồi quy đa biến được trình bày dưới dạng tỷ số odds điều chỉnh (adjusted odds ratio - OR) kèm khoảng tin cậy 95% CI và giá trị p. Đa cộng tuyến được kiểm tra bằng hệ số phóng đại phương sai (Variance

inflation factor - VIF); các biến có VIF > 5 sẽ được loại bỏ hoặc xử lý phù hợp.

Tất cả các kiểm định đều là hai phía (two-tailed tests) và sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

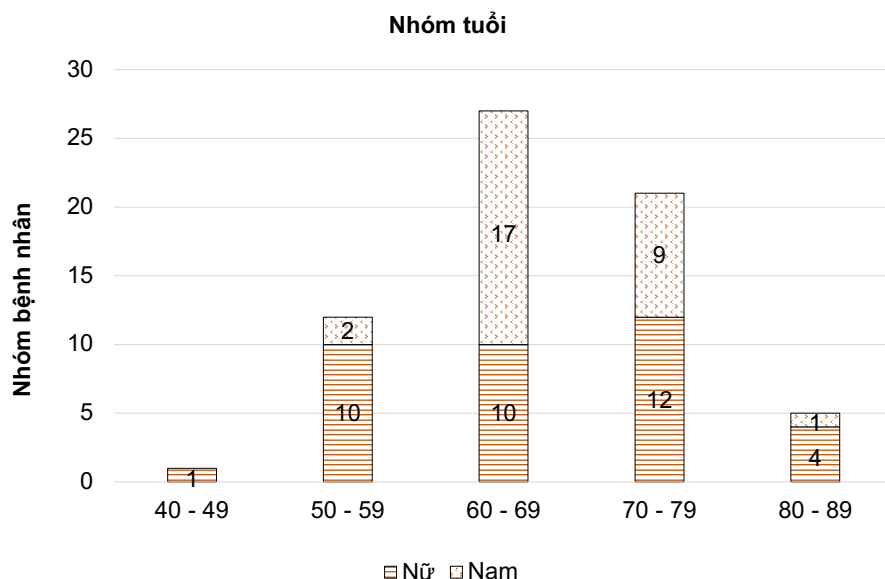
3. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả số liệu trong nghiên cứu đều hoàn toàn lấy từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân mà không có bất kỳ can thiệp nào. Toàn bộ các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân, kết quả xét nghiệm của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá số liệu trên máy tính. Xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu đa phần được bảo hiểm chi trả.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Từ tháng 1/2021 đến tháng 8/2025, có 66 bệnh nhân được chẩn đoán đa u tuỷ xương và có chỉ định xét nghiệm FISH, điều trị tại khoa Nội huyết học lâm sàng - Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An, thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu được tiến hành thu thập dữ liệu. Trong số 66 bệnh nhân có 37 (56,1%) là nữ và 29 (43,9%) là nam. Tuổi trung bình của bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán là $67,11 \pm 8,69$ năm (Biểu đồ 1).



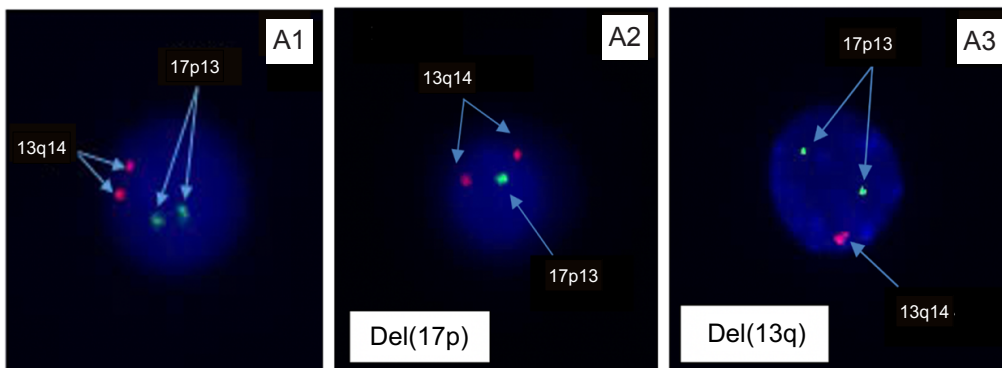
Biểu đồ 1. Biểu đồ phân bố giới tính ở các nhóm tuổi (n = 66)

Phân bố giai đoạn bệnh theo hệ thống ISS cho thấy 31,8% bệnh nhân thuộc ISS I; 33,3% thuộc ISS II và 34,8% thuộc ISS III.

Đặc điểm lâm sàng: Đau xương, mệt mỏi và thiếu máu là những triệu chứng lâm sàng

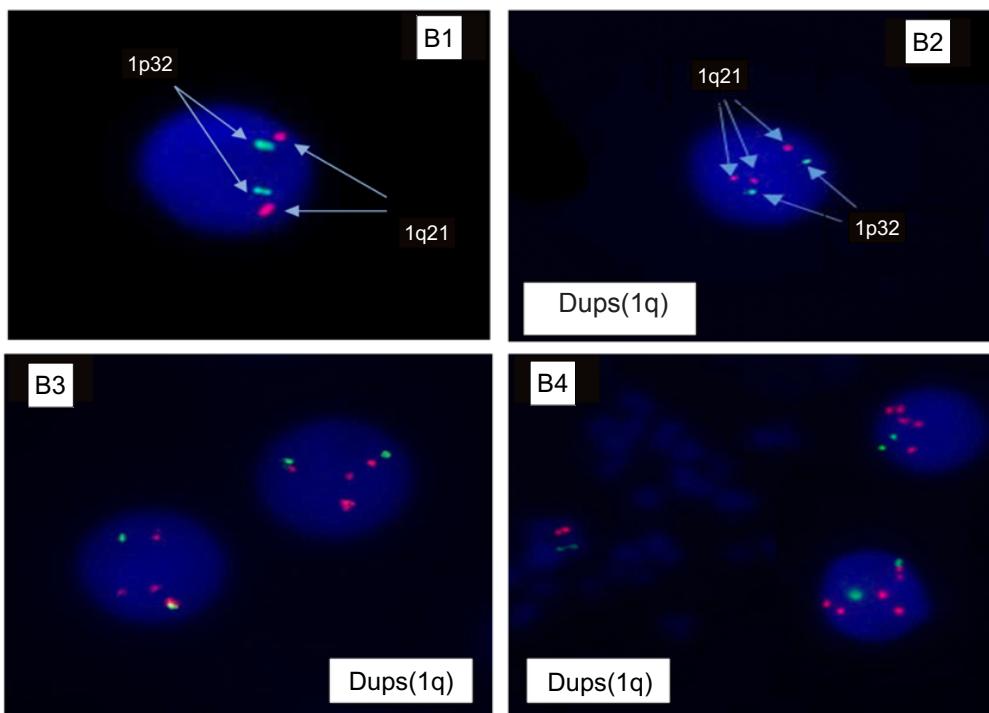
chủ yếu và chiếm tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu, lần lượt chiếm 81,8%, 56,9% và 57,6% phù hợp với đặc điểm lâm sàng điển hình của bệnh nhân ĐUTX được ghi nhận trên thế giới.

2. Đặc điểm di truyền tế bào



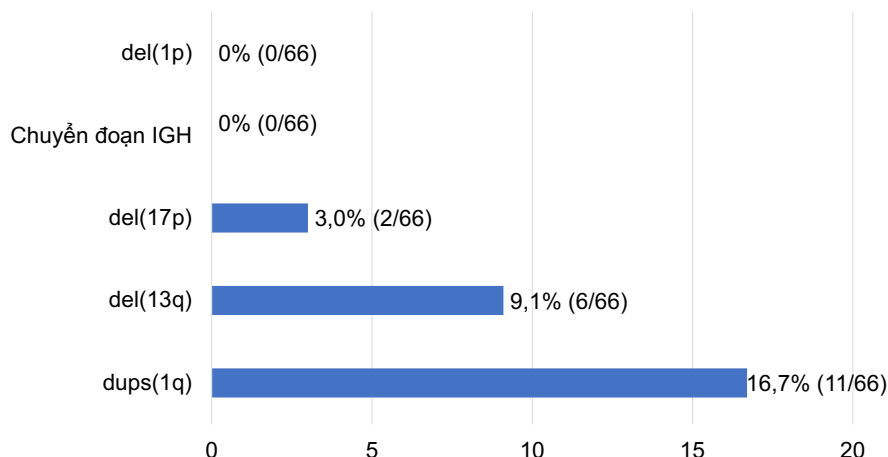
Hình 1. Hình ảnh các tế bào bình thường và bất thường del(17p), del(13q) được phát hiện bằng kỹ thuật FISH tại khoa Di truyền và Sinh học phân tử, Bệnh viện HNĐK Nghệ An

A1. Hình ảnh tế bào bình thường khi phân tích với đầu dò XL DLEU/ TP53 với hai tín hiệu xanh (TP53) và hai tín hiệu cam (DLEU1); A2, A3. Phân tích với đầu dò XL DLEU/ TP53: A2, một tín hiệu xanh (TP53) và hai tín hiệu cam (DLEU1) - đại diện mất một bản sao của vùng 17p13; A3, hai tín hiệu xanh (TP53) và một tín hiệu cam (DLEU1) đại diện sự mất một bản sao của vùng 13q14



Hình 2. Hình ảnh các tế bào bình thường và dups(1q) được phát hiện bằng kỹ thuật FISH tại khoa Di truyền và Sinh học phân tử, Bệnh viện HNĐK Nghệ An

B1. Hình ảnh tế bào bình thường khi phân tích với đầu dò XL CDKN2C/CKS1B với hai tín hiệu xanh (CDKN2C) và hai tín hiệu cam (CKS1B); B2. Phân tích với đầu dò XL CDKN2C/CKS1B, hai tín hiệu xanh (CDKN2C) và ba tín hiệu cam (CKS1B) đại diện sự khuếch đại vùng gen 1q21 (3 bản sao) hay gain(1q21); B3, B4. Phân tích với đầu dò XL CDKN2C/CKS1B, hai tín hiệu xanh (CDKN2C) và > 4 tín hiệu cam (CKS1B) đại diện sự khuếch đại nhiều bản sao vùng gen 1q21 (>4 bản sao) hay amp(1q21)



Ghi chú: 01 bệnh nhân đồng đột biến dups(1q) và del(13q)
Không ghi nhận trường hợp nào mang đột biến del(1p) và chuyển đoạn IGH
(bao gồm t(4;14) và t(4;16))

Biểu đồ 2. Kết quả phân tích bất thường di truyền tế bào bằng kỹ thuật FISH (n = 66)

Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện 3 nhóm đột biến bao gồm dups(1q), del(13q), del(17p) với tỷ lệ 27,3%, trong đó dups(1q) là bất thường di truyền có tỷ lệ cao nhất (16,7%), tiếp theo là del(13q) với tỷ lệ 9,1%; 01 trường hợp đồng đột biến del(13q) và dups(1q). Trong nghiên cứu trên 66 bệnh nhân ĐUTX, chúng

tôi không phát hiện trường hợp nào mang các chuyển đoạn liên quan IGH (bao gồm t(4;14), t(14;16)).

3. Mối liên quan giữa bất thường di truyền tế bào được phát hiện bằng kỹ thuật FISH với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ĐUTX

Bảng 1. Mối liên quan giữa bất thường di truyền tế bào với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ĐUTX

Yếu tố		Tổng	Có bất thường (n = 18)	Không bất thường (n = 48)	p-value
Tuổi (năm) n (%)	< 65	28 (42,4)	7 (25,0)	21 (75,0)	0,785 ^a
	≥ 65	38 (57,6)	11 (28,9)	27 (71,1)	
	$\bar{x} \pm SD$	67,11 ± 8,69	67,44 ± 8,833	66,98 ± 8,738	0,848 ^b
Giới tính n (%)	Nam	29 (43,9)	9 (31,0)	20 (69,0)	0,587 ^a
	Nữ	37 (56,1)	9 (24,3)	28 (75,7)	
Số lượng tiểu cầu (G/L) n (%)	< 150 G/L	20 (30,3)	8 (40,0)	12 (60,0)	0,230 ^a
	≥ 150 G/L	46 (69,7)	10 (21,7)	36 (78,3)	
	$\bar{x} \pm SD$	204,68 ± 102,2	186,72 ± 101,2	211,42 ± 102,9	0,386 ^b

Yếu tố		Tổng	Có bất thường (n = 18)	Không bất thường (n = 48)	p-value
Số lượng bạch cầu (G/L) n (%)	< 11 G/L	63 (95,5)	16 (25,4)	47 (74,6)	0,178 ^d
	≥ 11 G/L	3 (4,5)	2 (66,7)	1 (33,3)	
	$\bar{x} \pm SD$	6,31 ± 2,99	6,19 ± 3,87	6,36 ± 2,65	0,833 ^b
HGB (g/L) n (%)	< 100 g/L	39 (59,1)	16 (41,0)	23 (59,0)	0,004 ^d
	≥ 100 g/L	27 (40,9)	2 (7,4)	25 (92,6)	
	$\bar{x} \pm SD$	97,35 ± 26,1	84,17 ± 24,6	102,2 ± 25,1	0,011 ^b
Tỷ lệ tương bào (%) n (%)	Trung vị (IQR)	18,5 (0-85)	31,5 (8-75)	11,0 (0-85)	0,022 ^c
	< 30%	37 (56,1)	8 (21,6)	29 (78,4)	0,276 ^a
	≥ 30%	29 (43,9)	10 (34,5)	19 (65,5)	
ISS n (%)	I	21 (31,8)	1 (4,8)	20 (95,2)	< 0,001 ^d
	II	22 (33,3)	4 (18,2)	18 (81,8)	
	III	23 (34,9)	13 (56,5)	10 (43,5)	
Thể bệnh n (%)	IgG	50 (76,9)	12 (30)	38 (70)	0,006 ^d
	IgA	12 (18,5)	3 (25)	9 (75)	
	Chỉ chuỗi nhẹ	3 (4,6)	3 (100)	0 (0)	
Chuỗi nhẹ n (%)	Kappa (κ)	20 (54,1)	8 (40)	12 (60)	0,408 ^d
	Lambda (λ)	11 (29,7)	5 (45,5)	6 (54,5)	
	Khác	8 (16,2)	2 (33,3)	4 (66,7)	
Nồng độ Canxi (mmol/L) (n,%)	Trung vị (IQR)	2,29 (1,83 - 3,80)	2,92 (2,17 - 3,80)	2,23 (1,83-3,59)	< 0,001 ^c
	< 2,75 mmol/L	51 (78,4)	7 (13,7)	44 (86,3)	< 0,001 ^d
	≥ 2,75 mmol/L	14 (21,6)	11 (78,6)	3 (21,4)	
Nồng độ β2- microglobulin (mg/L) (n,%)	Trung vị (IQR)	5,04 (1,09 - 16,96)	4,95 (1,94 - 16,32)	3,21 (1,09-16,96)	0,072 ^c
	< 3,5 mg/L	28 (44,4)	1 (3,6)	27 (96,4)	0,001 ^d
	3,5 - 5,5 mg/L	13 (20,6)	5 (38,5)	8 (61,5)	
	> 5,5 mg/L	22 (35,0)	12 (45,5)	10 (54,5)	

Yếu tố		Tổng	Có bất thường (n = 18)	Không bất thường (n = 48)	p-value
Nồng độ Creatinine ($\mu\text{mol/L}$) (n, %)	Trung vị (IQR)	87 (39 - 779)	85 (59 - 651)	75,5 (39 - 779)	0,256 ^c
	< 177 $\mu\text{mol/L}$	61 (93,8)	14 (23)	47 (77)	0,660 ^d
	≥ 177 $\mu\text{mol/L}$	4 (6,2)	1 (25)	3 (75)	
Nồng độ Albumin (g/L) (n, %)	Trung vị (IQR)	31,2 (12,2 - 53,2)	32,55 (12,2 - 46,5)	34,5 (17 - 53,2)	0,298 ^c
	< 35 g/L	36 (54,5)	11 (30,6)	25 (69,4)	0,554 ^a
	≥ 35 g/L	30 (45,5)	7 (23,3)	23 (76,7)	
Nồng độ Ferritin (ng/mL) (n, %)	Trung vị (IQR)	277,4 (8,4 - 2887)	477,85 (8,4 - 2887)	477,2 (99,51 - 2439)	0,825 ^c
	< 336 ng/mL	22 (34,9)	6 (27,3)	16 (72,7)	0,802 ^a
	≥ 336 ng/mL	41 (65,1)	12 (29,3)	29 (70,7)	
Nồng độ ALP (U/L) (n, %)	Trung vị (IQR)	81,5 (35,0 - 131,0)	108,2 (36,0 - 131,0)	75,0 (35,0 - 115,3)	0,035 ^c
	< 70 U/L	28 (63,6)	4 (14,3)	24 (85,7)	0,035 ^d
	70-120 U/L	14 (31,8)	12 (85,7)	2 (14,3)	
	> 120 U/L	2 (4,6)	2 (100)	0 (0)	

^a Chi-square test; ^b t-test; ^c Mann-Whitney U test; ^d Fisher's Exact test

Phân tích đơn biến cho thấy có mối liên quan có khác biệt thống kê giữa nhóm bất thường và không bất thường với các yếu tố bao gồm: tình trạng thiếu máu; nồng độ HGB; tỷ lệ tương bào

trong STTX; phân loại ISS; thể bệnh chuỗi nhẹ; nồng độ Canxi; nồng độ $\beta 2\text{-microglobulin}$; nồng độ ALP.

Bảng 2. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố có liên quan với bất thường di truyền tế bào bằng kỹ thuật FISH

Yếu tố	Nguy cơ bất thường di truyền tế bào		
	OR	95% CI	p-value
HGB (g/L) (tăng 10 g/L)	0,85	0,67 – 1,07	0,188
Tỷ lệ tương bào (%) (tăng 1%)	0,982	0,944 – 1,022	0,369
ISS (tăng 1 giai đoạn: I - II - III)	11,82	1,84 – 75,84	0,009
Nồng độ ALP (U/L) (tăng 10 U/L)	1,18	1,02 – 1,37	0,025

Yếu tố	Nguy cơ bất thường di truyền tế bào		
	OR	95% CI	p-value
Nồng độ Canxi (mmol/L) (tăng 0,1 mmol/L)	1,33	1,09 – 1,63	0,006
Nồng độ β 2-microglobulin (mg/L) (tăng 1 mg/L)	0,76	0,53 – 1,09	0,137

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích hồi quy logistic đa biến đã xác định ba yếu tố có liên quan với sự hiện diện bất thường di truyền phát hiện bằng FISH ở bệnh nhân ĐUTX bao gồm: nồng độ Canxi huyết thanh cao ($p = 0,006$), giai đoạn ISS cao ($p = 0,009$) và nồng độ ALP huyết thanh tăng ($p = 0,025$) (Bảng 2).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi nhóm bệnh nhân dao động từ 47 - 84 tuổi, trong đó nhóm tuổi 60-69 chiếm tỷ lệ cao nhất (40,9%), tiếp theo là nhóm 70 - 79 tuổi (31,8%), tỷ lệ bệnh nhân dưới 50 tuổi rất thấp (3,0%). Về giới, nữ giới chiếm ưu thế nhẹ so với nam giới với tỷ lệ nữ/nam $\approx 1,2:1$. Kết quả này phù hợp với đặc điểm dịch tễ chung của bệnh ĐUTX. Theo thống kê SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results, Mỹ), tuổi chẩn đoán trung bình của ĐUTX là khoảng 69 tuổi, với phần lớn bệnh nhân nằm trong nhóm 65-74 tuổi.¹⁰ Cấu trúc phân bố theo ISS phản ánh rằng tỷ lệ các giai đoạn bệnh được chẩn đoán tương đối đồng đều, trong đó nhóm ISS III chiếm tỷ lệ lớn nhất (34,8%). Khi so sánh với một số nghiên cứu gần đây tại châu Á, nghiên cứu của Sanjay và cộng sự năm 2025 (Singapore, $n = 385$) cho kết quả ISS I: 28%, II: 34% và III: 38%,¹¹ khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi và nhấn mạnh vai trò của ISS trong mô hình tích hợp với các yếu tố tiên lượng bệnh.

Nhiều nghiên cứu lớn cho thấy tỷ lệ các bất thường di truyền trong ĐUTX có tần suất dao động đáng kể, phản ánh sự đa dạng về phương

pháp và quần thể nghiên cứu. Với 06 loại probe được tiến hành bằng FISH, số bệnh nhân có bất thường được phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 27,3%, tỷ lệ này thấp hơn so với những nghiên cứu khác. Tuy nhiên, với 16,7% bất thường dups(1q) và 9,1% del(13q) lại phù hợp với xu hướng chung của nhiều nghiên cứu quốc tế và trong nước, vốn xác định khuếch đại 1q21 và del(13q) là những bất thường tái diễn thường gặp trong ĐUTX. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Tuấn Tùng và cộng sự trên 363 bệnh nhân tại bệnh viện Bạch Mai năm 2023, trong đó ghi nhận 35,3% trường hợp có bất thường di truyền và tỷ lệ dups(1q) và del(13q) phổ biến nhất lần lượt chiếm 13,8% và 8,5%.¹² Tương tự, nghiên cứu của Jian Cui và cộng sự trên 998 bệnh nhân tại Trung Quốc năm 2025 cũng ghi nhận dups(1q) và del(13q) là hai bất thường phổ biến nhất với tỷ lệ lần lượt là 51,4% và 47,8%, trong khi del(17p) chỉ chiếm 6,5%.¹³ Trong nghiên cứu trên 66 bệnh nhân ĐUTX, chúng tôi không phát hiện trường hợp nào mang các chuyển đoạn liên quan IGH (bao gồm t(4;14), t(14;16)). Đây là một kết quả đáng chú ý, bởi theo nhiều y văn nhóm chuyển đoạn IGH là bất thường di truyền phổ biến nhất, chiếm tới 40-50% tổng số bệnh nhân ĐUTX.¹⁴ Có một số nguyên nhân khả dĩ lý giải những khác biệt về tần suất đột biến nêu trên. Thứ nhất, panel phát hiện chuyển đoạn IGH của chúng tôi chỉ đánh giá hai chuyển đoạn t(4;14) và t(14;16), chưa bao phủ đầy đủ các đột biến thường gặp khác ở vùng gen này, ví dụ t(11;14), t(14;20), t(6;14).

Đặc biệt, t(11;14) là chuyển đoạn nguyên phát phổ biến nhất, xuất hiện ở khoảng 10 - 20% bệnh nhân ĐUTX và chiếm tỷ lệ lớn trong nhóm bất thường liên quan IGH. Điều này có thể làm giảm đáng kể tỷ lệ bất thường di truyền nói chung và bất thường IGH nói riêng. Thứ hai, trong nghiên cứu này, FISH thực hiện trên mẫu tủy xương nguyên trạng, không áp dụng bước chọn lọc dòng tương bào bằng các phương pháp chọn lọc CD138 (CD138-selected FISH) như FACS (Fluorescence-activated cell sorting) hoặc MACS (Magnetic-activated cell sorting). Do tương bào ác tính chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ trong tủy xương, đặc biệt ở các trường hợp có khả năng tỷ lệ thấp hoặc sau điều trị, sự pha loãng của các tế bào tạo máu bình thường có thể làm giảm độ nhạy của xét nghiệm. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng FISH trên quần thể tương bào được tách chọn lọc bằng CD138 làm tăng đáng kể độ nhạy và tỷ lệ phát hiện bất thường và hiện được nhiều hướng dẫn quốc tế khuyến cáo trong thực hành.^{6,9} Thứ ba, kết quả FISH còn chịu ảnh hưởng bởi tiêu chuẩn đọc kết quả hay ngưỡng cut-off của từng đầu dò. Các phòng xét nghiệm hiện nay có thể sử dụng các giá trị cut-off khác nhau (ví dụ 4-10% cho chuyển đoạn, 20% cho bất thường số lượng bản sao) dẫn đến sự khác biệt về tỷ lệ phát hiện giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc áp dụng cut-off phổ biến (10% hay 20% theo khuyến cáo của EMN) có thể làm bỏ sót một phần đáng kể các bất thường hoặc khả năng mức độ thấp, làm giảm tỷ lệ báo cáo.¹⁵ Vậy nên theo hướng dẫn cập nhật năm 2011 của Hiệp hội Di truyền học Y khoa Hoa Kỳ cho các phòng thí nghiệm Di truyền học lâm sàng (American College of Medical Genetics - ACMG), khuyến nghị mỗi phòng thí nghiệm phải xác định giá trị cut-off cho từng đầu dò FISH dựa trên điều kiện kỹ thuật và quần thể tham chiếu của đơn vị mình.¹⁶ Trong bối cảnh của nghiên cứu chúng tôi, việc chưa xây dựng được ngưỡng cut-off

phù hợp theo tiêu chuẩn riêng của phòng xét nghiệm có thể coi là một trong những nguyên nhân khiến tỷ lệ phát hiện đột biến thấp hơn so với các báo cáo quốc tế. Thứ tư, ngoài các yếu tố về kỹ thuật, nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu tương đối nhỏ ($n = 66$) và tỷ lệ một số bất thường có thể thay đổi theo tiến triển bệnh và điều trị, ví dụ del(17p) và dups(1q), các dòng tế bào mang đột biến dạng khảm có thể giảm đáng kể sau điều trị do chọn lọc dòng tế bào, số lượng tương bào ác tính giảm, điều này dẫn đến giảm khả năng phát hiện các bất thường tùy trường hợp. Tuy nhiên, chúng tôi không thể loại trừ giả thuyết do tỷ lệ nhóm bệnh nhân có nguy cơ rất cao, những người không thể tiếp cận các cơ sở chăm sóc ung thư hoặc tình trạng nặng chuyển tuyến trên, không được đưa vào mẫu nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài ra, vẫn có khả năng quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu mang tần suất bất thường thấp hơn do yếu tố địa lý - di truyền, tuy nhiên giả thuyết này cần nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn để xác nhận.

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận những khác biệt quan trọng về đặc điểm sinh học giữa nhóm bệnh nhân có và không có các bất thường di truyền. Sự hiện diện của bất thường di truyền nguy cơ cao, như del(17p), dups(1q) hoặc del(13q), thường đi kèm với hoạt động bệnh mạnh mẽ hơn, tăng sinh và hủy xương nhiều hơn đồng thời có nồng độ Hemoglobin thấp hơn ($p = 0,004$), tỷ lệ tương bào trong sinh thiết tủy xương tăng ($p = 0,022$), xuất hiện nhiều ở thể bệnh chuỗi nhẹ ($p = 0,006$); nồng độ Canxi, $\beta 2$ -microglobulin và Alkaline Phosphatase (ALP) đều tăng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có bất thường. Tăng Canxi huyết từ lâu là một trong bốn tiêu chuẩn CRAB kinh điển của ĐUTX, phản ánh tải lượng bệnh rất cao và tình trạng phá hủy xương nặng thường liên quan tới các bất thường di truyền bất lợi.¹⁷ Nghiên cứu chúng tôi chỉ ra

mỗi tăng 0,1 mmol/L Canxi dẫn đến nguy cơ có bất thường di truyền tăng 33% (adjusted OR = 1,33; 95% CI: 1,09 - 1,63; p = 0,006). Tương tự, mỗi tăng một giai đoạn ISS (từ I → II hoặc II → III), nguy cơ có bất thường di truyền tăng gấp 11,8 lần (adjusted OR = 11,82; 95% CI: 1,84 - 75,84; p = 0,009). Kết quả này củng cố thêm khuyến cáo của IMWG 2025 rằng tất cả bệnh nhân mới được chẩn đoán ĐUTX đều cần làm FISH để đánh giá nguy cơ di truyền, đặc biệt ở những bệnh nhân ISS II hoặc III. Nghiên cứu của chúng tôi là một trong số rất ít nghiên cứu chứng minh ALP vẫn duy trì giá trị có liên quan độc lập (p = 0,025) ngay cả sau khi đã điều chỉnh đồng thời Canxi, ISS và tỷ lệ tương bào; phù hợp với kết quả nghiên cứu tổng quan của Jie Tan và cộng sự (2024) trên nhóm bệnh nhân chẩn đoán mới ĐUTX, cho rằng các mức ALP có mối liên hệ với tiên lượng của bệnh nhân ĐUTX, và nồng độ ALP từ 70 đến < 120 U/L phản ánh tiên lượng sống sót tốt hơn.¹⁸ Về mặt sinh học, ALP là enzyme phản ánh hoạt động của tạo cốt bào và quá trình tái cấu trúc xương, vốn bị rối loạn bởi sự tương tác giữa tương bào ác tính và vi môi trường tủy xương thông qua các cytokine như RANKL, DKK1 và IL-6. Do đó, ALP có thể phản ánh tương đối mức độ hoạt động xương hoặc một số cơ chế sinh bệnh chưa được làm rõ hoàn toàn trong ĐUTX. Với ưu điểm là xét nghiệm thường quy, chi phí thấp và dễ tiếp cận, ALP có tiềm năng đầy hứa hẹn trở thành một biomarker hỗ trợ phân tầng nguy cơ ĐUTX, mặc dù cần được xác nhận thêm bằng các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn.

Hạn chế nghiên cứu

Hạn chế chính trong nghiên cứu của chúng tôi là cỡ mẫu tương đối nhỏ, đơn trung tâm, có thể ảnh hưởng đến độ mạnh thống kê của một số phân tích hồi quy và làm hạn chế khả năng phát hiện đầy đủ mối liên quan giữa các

đặc điểm lâm sàng với bất thường di truyền. Thứ hai, xét nghiệm FISH không áp dụng bước chọn lọc dòng tương bào, hạn chế trong kỹ thuật này có thể là yếu tố làm giảm khả năng phát hiện các bất thường, đặc biệt là nhóm đột biến thể khảm có tỷ lệ thấp. Đồng thời nghiên cứu chưa thực hiện khảo sát trên toàn bộ phổ bất thường thuộc vùng gen IGH và phân tầng sâu theo từng nhóm cụ thể để đánh giá sự khác biệt về giá trị tiên lượng giữa các loại đột biến. Tuy vậy, nghiên cứu đã bước đầu cung cấp dữ liệu về đặc điểm di truyền của bệnh nhân ĐUTX, chứng minh tính khả thi cũng như vai trò quan trọng của kỹ thuật FISH và một số yếu tố liên quan trong phân tầng nguy cơ và định hướng điều trị ĐUTX tại Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An nói riêng và khu vực Bắc Trung Bộ nói chung.

V. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Nghiên cứu xác định dups(1q) là bất thường di truyền tế bào chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm có bất thường phát hiện bằng FISH ở bệnh nhân ĐUTX điều trị tại Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An. Nồng độ ALP cao, Canxi huyết thanh tăng và giai đoạn ISS II-III có thể gợi ý nhận diện nhóm bệnh nhân có nguy cơ mang bất thường di truyền. Trong điều kiện nguồn lực còn hạn chế, đặc biệt tại các bệnh viện tuyến cơ sở chưa triển khai kỹ thuật FISH, ALP là yếu tố mới có tiềm năng trở thành biomarker chi phí thấp hỗ trợ phân tầng nguy cơ ĐUTX.

Trong thực hành lâm sàng, FISH vẫn là kỹ thuật hiệu quả để đánh giá nguy cơ di truyền ở bệnh nhân ĐUTX theo các khuyến cáo hiện hành. Các nghiên cứu tiếp theo nên được thực hiện với cỡ mẫu lớn hơn, kết hợp làm giàu tương bào bằng CD138 và mở rộng panel đầu dò FISH nhằm nâng cao tỷ lệ phát hiện bất thường, đồng thời phân tích theo từng nhóm bất thường di truyền để làm rõ giá trị lâm sàng và vai trò trong phân tầng nguy cơ của từng loại

đột biến.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Albagoush S, Shumway C, Azevedo A. Multiple myeloma [updated]. *Statpearls [Internet] treasure Island (fl) StatPearls Publishing*. 2023;
2. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*. 2022;327(5):464-477. doi:10.1001/jama.2022.0003
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024;74(3):229-263.
4. Raje NS, Bhatta S, Terpos E. Role of the RANK/RANKL pathway in multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(1):12-20.
5. Clarke SE, Fuller KA, Erber WN. Chromosomal defects in multiple myeloma. *Blood Rev*. Mar 2024;64:101168. doi:10.1016/j.blre.2024.101168
6. Lu X, Andersen EF, Banerjee R, et al. Guidelines for the testing and reporting of cytogenetic results for risk stratification of multiple myeloma: a report of the Cancer Genomics Consortium Plasma Cell Neoplasm Working Group. *Blood Cancer Journal*. 2025/06/18 2025;15(1):86. doi:10.1038/s41408-025-01286-w
7. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(29):3406-3418. doi:10.1200/jco.21.02614
8. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. Aug 2025;43(24):2739-2751. doi:10.1200/jco-24-01893
9. Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. Aug 2012;97(8):1272-7. doi:10.3324/haematol.2011.056176
10. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017/07/20 2017;3(1):17046. doi:10.1038/nrdp.2017.46
11. de Mel S, Tso A, Soekojo C, et al. Singapore Myeloma Study Group consensus guidelines for the management of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*. 09/25 2025;54:561. doi:10.47102/annals-acadmedsg.202532
12. Tuan T. Abnormal Chromosome in Patients with Multiple Myeloma: A Cohort Study in Vietnam. *Haematology International Journal*. 01/01 2023;7doi:10.23880/hij-16000212
13. Cui J, Liu Y, Lv R, et al. Fluorescence in situ hybridization reveals the evolutionary biology of minor clone of gain/amp(1q) in multiple myeloma. *Leukemia*. Jun 2024;38(6):1299-1306. doi:10.1038/s41375-024-02237-3
14. Barilà G, Bonaldi L, Grassi A, et al. Identification of the true hyperdiploid multiple myeloma subset by combining conventional karyotyping and FISH analysis. *Blood cancer journal*. 2020;10(2):18.
15. Gao L, Liu Y, Li Y, et al. The Importance of FISH Signal Cut-off Value and Copy Number Variation for 1q21 in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Is it Underestimated? *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2022;22(7):535-544. doi:10.1016/j.clml.2022.01.013
16. Mascarello JT, Hirsch B, Kearney HM, et

al. Section E9 of the American College of Medical Genetics technical standards and guidelines: Fluorescence in situ hybridization. *Genetics in Medicine*. 2011/07/01 2011;13(7):667-675. doi:10.1097/GIM.0b013e3182227295

17. Walker BA, Mavroummatis K, Wardell CP, et al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple

myeloma. *Blood*. Aug 9 2018;132(6):587-597. doi:10.1182/blood-2018-03-840132

18. Tan J, Liu JP, Yao XC, et al. Correlation between initial alkaline phosphatase levels and overall survival in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Transl Cancer Res*. Jul 31 2024;13(7):3328-3337. doi:10.21037/tcr-24-330

Summary

CYTOGENETIC ABNORMALITIES DETECTED BY FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION AND ASSOCIATED FACTORS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

A cross-sectional study was conducted on 66 patients diagnosed with multiple myeloma at Nghe An Friendship General Hospital between January 2021 and August 2025, to investigate cytogenetic abnormalities and to evaluate their association with patients' clinical and paraclinical characteristics. Fluorescence in situ hybridization (FISH) was employed to detect cytogenetic abnormalities. Cytogenetic abnormalities were identified in 18 patients (27.3%); Gain/amp(1q) was the most frequently observed abnormality (16.7%), followed by del(13q) (9.1%), del(17p) (3.0%); no IGH gene translocations were detected, and one patient had concurrent del(13q) and gain/amp(1q21). Multivariable logistic regression analysis identified three factors significantly associated with the presence of FISH-detected cytogenetic abnormalities, including elevated serum calcium levels (OR = 1.33; p = 0.006), higher ISS stage (OR = 11.82; p = 0.009), and elevated ALP levels (OR = 1.18; p = 0.025).

Keywords: FISH, multiple myeloma, cytogenetic abnormalities, gain/amp(1q21), ALP.