

HEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH GRANULOMATOUS LEUKEMIA AT THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Chu Hoang Hung^{1*}, Nguyen Kieu Giang¹, Nguyen Thi Hien¹, Nguyen Thi Mai Huong²

¹TNU - University of Medicine and Pharmacy, ²Thai Nguyen Medical College

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 22/7/2022	This study aims to describe hematological characteristics of patients with granulomatous leukemia at Thai Nguyen National Hospital. Cross sectional study of 31 patients with confirmed diagnosis of granulomatous leukemia according to Decision No. 1514/QĐ-BYT - Guidelines for diagnosis and treatment of some cancers 2020 by the Ministry of Health and according to WHO 2010. The results showed that the median value of red blood cell count was 3.1 (IQR = 2.96 – 3.28) (T/L), hemoglobin was 92.0 (IQR = 83.0 – 103.0) (g/L) and a platelet count was 145 (IQR = 66-240) (G/L), all lower than normal. The percentage of patients with average hemoglobin decreased below 100g/L was 54.8%, the number of patients with platelet count less than 100G/L was 37.8%. The median white blood cell count was 57.3 (IQR = 29.4 – 96.8) G/L, the median neutrophil count was 48.2 (IQR = 37.2 – 70.3) G/L. No BLAST cells were present in the peripheral blood. In the bone marrow, the percentage of BLAST cells (including myeloblasts and promyelocytes) was 12%, the median neutrophil count was 34 (IQR = 30 - 40). The median erythrocyte count was 7.0 (IQR = 4.0 – 8.0). The percentage of neutrophils and erythrocytes in bone marrow decreased.
Revised: 16/9/2022	
Published: 16/9/2022	
KEYWORDS	
Hematology	
Chronic myeloid leukemia	
BLAST cell	
White blood cell	
Bone marrow	

ĐẶC ĐIỂM HUYẾT HỌC CỦA BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI KINH DÒNG HẠT TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Chu Hoàng Hưng^{1*}, Nguyễn Kiều Giang¹, Nguyễn Thị Hiền¹, Nguyễn Thị Mai Hương²

¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên, ²Trường Cao đẳng Y tế Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 22/7/2022	Nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm huyết học của bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng hạt tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Phương pháp mô tả cắt ngang thực hiện ở 31 bệnh nhân được chẩn đoán xác định tiêu chuẩn chẩn đoán lơ xê mi kinh dòng hạt theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư năm 2020 theo Quyết định số 1514/QĐ-BYT và theo WHO năm 2010. Kết quả cho thấy số lượng hồng cầu có giá trị trung vị là 3,1 (IQR = 2,96 – 3,28) (T/L), lượng huyết sắc tố là 92,0 (IQR = 83,0 – 103,0) (g/L) và số lượng tiểu cầu là 145 (IQR = 66-240) (G/L) đều giảm so với bình thường. Tỷ lệ bệnh nhân có huyết sắc tố trung bình giảm dưới 100g/L là 54,8%, số lượng bệnh nhân có lượng tiểu cầu dưới 100G/L là 37,8%. Số lượng bạch cầu tăng cao 57,3 (IQR = 29,4 – 96,8) G/L, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính là 48,2 (IQR = 37,2 – 70,3) G/L. Không xuất hiện tế bào BLAST trong máu ngoại vi. Tỷ lệ % tế bào BLAST (bao gồm cả nguyên tủy bào và tiền tủy bào) là 12%, số bạch cầu đa nhân là 34 (IQR = 30 – 40). Nguyên hồng cầu là 7,0 (IQR = 4,0 – 8,0). Tỷ lệ % bạch cầu đa nhân trung tính, nguyên hồng cầu trong tủy xương giảm.
Ngày hoàn thiện: 16/9/2022	
Ngày đăng: 16/9/2022	
TỪ KHÓA	
Huyết học	
Lơ xê mi kinh dòng hạt	
Tế bào non	
Bạch cầu	
Tủy đồ	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6286>

* Corresponding author. Email: hugrovictor@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt (LXMKDH) là một bệnh ác tính hệ tạo máu thuộc nhóm hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính, đặc trưng bởi sự tăng sinh các tế bào dòng bạch cầu hạt có biệt hóa trưởng thành, hậu quả là số lượng bạch cầu tăng cao ở máu ngoại vi với đủ các tuổi của dòng bạch cầu hạt [1], [2]. LXMKDH chiếm 15% các bệnh bạch cầu tại Mỹ, mỗi năm có 4600 ca bệnh mới, tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ (1,5/1)[3]. Tần suất mắc bệnh là 2,0/100.000 ở nam và 1,1/100.000 ở nữ [4]. Tỷ lệ tử vong 1/100.000. Tại Việt Nam, đây cũng là bệnh rất thường gặp [4]. Tuổi càng lớn tỷ lệ mắc bệnh càng cao, tần số cao nhất ở lứa tuổi 40-60. Bệnh diễn biến qua ba giai đoạn chính là giai đoạn mạn tính, tăng tốc và chuyển cấp LXMKDH thường tiến triển kéo dài nhưng cuối cùng bao giờ cũng tiến triển thành lơ xê mi cấp [5]. Các biểu hiện của giai đoạn cuối cùng này thường nặng hơn so với thời điểm trước với các đặc điểm thiếu máu tăng lên, xuất huyết, nhiễm trùng, loét hoại tử, gan lách hạch to lên [6]. Xét nghiệm tủy máu thấy xuất hiện nhiều hơn tế bào non, tiểu cầu thường giảm, hồng cầu giảm [2]. Khi chuyển sang giai đoạn cấp, các bệnh nhân phải sử dụng đa hoá trị liệu kết hợp hồi sức huyết học tích cực, điều trị vô cùng phức tạp và rất khó để đạt được lui bệnh [2], [4], [7], [8]. Hàng năm, Trung tâm huyết học lâm sàng bệnh viện Đa khoa Thái Nguyên tiếp nhận hàng nghìn bệnh nhân, trong đó số bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt chiếm tỷ lệ không nhỏ, gặp ở mọi lứa tuổi với biểu hiện lâm sàng đa dạng, với các giai đoạn khác nhau. Việc chẩn đoán sớm giai đoạn chuyển cấp, điều trị kịp thời là rất cần thiết để tái lập lại lui bệnh hoàn toàn nhằm kéo dài và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu xác định đặc điểm huyết học của bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt.

2. Phương pháp nghiên cứu

Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Các bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán xác định LXMKDH tại Trung tâm Huyết học truyền máu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 11/2020 đến tháng 11/2021. *Tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu:* Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán xác định LXMKDH và điều trị nội trú tại khoa Huyết học lâm sàng – Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên. Bệnh nhân được làm xét nghiệm huyết đồ và tủy đồ. Bệnh nhân được làm xét nghiệm NST Ph1 hoặc gen tổ hợp bcr- abl. *Tiêu chuẩn chẩn đoán LXMKDH* theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư năm 2020 theo Quyết định số 1514/QĐ-BYT [2] và theo WHO năm 2010 [9]. *Tiêu chuẩn loại trừ:* Bệnh nhân mắc các bệnh lý bẩm sinh, bệnh mạn tính hoặc tâm thần. Trong nghiên cứu này chúng tôi thu thập được 31 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia vào nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Phương pháp thu thập số liệu: Những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn và đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được phỏng vấn và quan sát/ ghi chép kết quả xét nghiệm huyết học từ bệnh án tại khoa Huyết học lâm sàng - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên các thông tin về đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu, đặc điểm huyết học về tổng phân tích tế bào máu ngoại vi. Số lượng bạch cầu (WBC) giảm khi $<4,0$ G/L, tăng khi > 11 G/L. Số lượng Hemoglobin (Hb): Hb giảm khi < 120 g/L. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn tiêu chí thiếu máu chung của người Việt Nam do trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá chung cả 2 giới. Số lượng tiểu cầu: giảm khi <150 G/L, tăng khi > 400 G/L [10]. Đặc điểm cơ bản về tủy đồ.

Xử lý số liệu: Số liệu định lượng thu thập được mã hóa, làm sạch trước khi nhập liệu. Nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1 và xử lý theo các thuật toán thống kê y học bằng phần mềm SPSS 22.0.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua Hội đồng khoa học Trường Đại học khoa học Thái Nguyên và được sự đồng ý của Trung tâm Huyết học truyền máu – Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung về tuổi, giới, dân tộc, trình độ học vấn, nghề nghiệp, địa dư của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số		SL	%
Tuổi	18 -30	3	9,7
	31 - 45	10	32,3
	46 - 60	8	25,8
	> 60	10	32,3
	Trung bình (Mean $\pm$ SD)	51,6 $\pm$ 15,8	
Giới	Nam	14	45,2
	Nữ	17	54,8
Dân tộc	Kinh	24	77,4
	Khác	7	22,6
Trình độ học vấn	Tiểu học	4	12,9
	THCS	8	25,8
	THPT	15	48,4
	Cao đẳng/Đại học	3	9,7
	Khác	1	3,2
Nghề nghiệp	Cán bộ, viên chức	3	9,7
	Làm ruộng	18	58,1
	Công nhân	4	12,9
	Kinh doanh	5	16,1
	Khác	1	3,2
Địa dư	Thành thị	7	22,6
	Nông thôn	24	77,4
Tổng		31	100

Trong bảng 1 độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $51,6 \pm 15,8$, chiếm tỷ lệ cao nhất (32,3%) là khoảng tuổi 31-45 và lớn hơn 60 tuổi, thấp nhất là khoảng tuổi từ 18-30 (9,7%). Tỷ lệ nữ giới (54,8%) cao hơn nam giới (45,2%). Dân tộc chủ yếu là dân tộc Kinh (77,4%). Trình độ học vấn THPT chiếm tỷ lệ cao nhất (48,4%). Làm ruộng là nghề nghiệp phổ biến, chiếm tỷ lệ 58,1%. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu sinh sống ở vùng nông thôn là 77,4%.

Bảng 2. Một số chỉ số xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	Trung vị	IQR	Cao nhất	Thấp nhất
RBC	3,1	2,96 – 3,28	4,82	2,02
Hb	92,0	83,0 – 103,0	129,0	57,0
HCT	30,1	27,4 – 31,9	19,0	41,9
MCV	92,2	86,2 – 96,2	118,8	80,6
MCH	28,8	27,0 – 32,2	39,3	25,5
MCHC	307,0	301,0 – 320,0	340,0	279,0
RDW	17,9	16,9 – 19,0	35,8	14,8
Hồng cầu lưới %	0,7	0,6 – 1,1	2,5	0,5
WBC	57,3	29,4 – 96,8	370,0	2,6
BCDNTT	48,2	37,2 – 70,3	218,0	0,7
PLT	145,0	66,0 – 240,0	993,0	0,8

Ở bảng 2 nghiên cứu về các chỉ số xét nghiệm công thức máu của bệnh nhân trong nghiên cứu: Giá trị trung vị của RBC là 3,1 T/L (IQR = 2,96 – 3,28). Giá trị trung vị của Hemoglobin là 92,0 g/l (IQR = 83,0 – 103,0). Giá trị trung vị của Hematocrit là 30,1 (IQR = 27,4 – 31,9). Giá trị trung vị của MCHC là 307,0 (IQR = 301,0 – 320,0). Giá trị trung vị của WBC là 57,3 G/L (IQR = 29,4 – 96,8). Điều này cho thấy, đa số các bệnh nhân có chỉ số hồng cầu, Hb, Hematocrit, MCHC giảm và có chỉ số WBC tăng. Các chỉ số trung vị của hồng cầu lưới, thể tích hồng cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, tiểu cầu nằm trong giới hạn bình thường.

Bảng 3. Phân loại bệnh nhân theo mức độ giảm Hemoglobin

Chỉ số	Số lượng	%
Hemoglobin < 60 (g/l)	2	6,5
60 – < 80 (g/l)	4	12,9
80 - <100 (g/l)	13	41,9
Hemoglobin ≥ 100 (g/l)	12	38,7
Tổng số	31	100,0

Phân loại bệnh nhân theo mức giảm Hb trong bảng 3 thấy rằng, chỉ số huyết sắc tố giảm dưới 60 g/l có 2 đối tượng nghiên cứu chiếm 6,5%; từ 60 đến dưới 80 g/l chiếm tỷ lệ 12,9%; từ 80 tới dưới 100 g/l chiếm tỷ lệ nhiều nhất 41,9%; từ 100 g/l trở lên chiếm 38,7%.

Bảng 4. Phân loại bệnh nhân theo số lượng tiểu cầu

Chỉ số	Số lượng	%
SLTC < 20 (G/l)	1	3,2
20 ≤ SLTC < 50 (G/l)	2	6,5
50 ≤ SLTC < 150 (G/l)	9	29,0
150 ≤ SLTC < 450 (G/l)	18	58,1
SLTC ≥ 450 (G/l)	1	3,2
Tổng số	31	100

Trong bảng 4, tỷ lệ bệnh nhân có số lượng tiểu cầu bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất (58,1%). Số bệnh nhân có chỉ số tiểu cầu giảm dưới 20 G/l là 1 người chiếm 3,2%; từ 20 – < 50 G/l chiếm 6,5%, từ 50 – <100 G/l chiếm 29,0%. 01 đối tượng có chỉ số tiểu cầu tăng (≥ 450G/l) chiếm tỷ lệ 3,2%.

Bảng 5. Phân loại bệnh nhân theo số lượng bạch cầu

Chỉ số	Số lượng	%
SLBC < 1 (G/l)	0	0,0
1 ≤ SLBC < 10 (G/l)	6	19,4
10 ≤ SLBC < 50 (G/l)	4	12,8
50 ≤ SLBC < 100 (G/l)	14	45,2
SLBC ≥ 100 (G/l)	7	22,6
Tổng số	31	100

Bảng 5 cho thấy số lượng bệnh nhân có chỉ số bạch cầu từ 50 đến dưới 100 G/l chiếm tỷ lệ cao nhất (45,2%), thấp nhất là bệnh nhân có số lượng bạch cầu trong khoảng từ 10 đến dưới 50 G/l. Không có bệnh nhân nào có số lượng bạch cầu < 1 G/l.

Trong bảng 6 chỉ số tế bào tủy tăng rất cao, giá trị trung vị của tế bào tủy là 230,0 (IQR = 147,0 – 334,0). Chỉ số nguyên tủy bào tăng, giá trị trung vị của nguyên bào tủy là 3,0 (IQR = 2,0 – 4,0). Chỉ số tiền tủy bào tăng, giá trị trung vị của tiền bào tủy là 3,0 (IQR = 2,0 – 4,0). Chỉ số lympho giảm, giá trị trung vị của lympho là 8,0 (IQR = 7,0 – 11,0).

Bảng 6. Đặc điểm các chỉ số xét nghiệm tủy đồ

Chỉ số	Trung vị	IQR	Cao nhất	Thấp nhất
Tế bào tủy	230,0	147,0 – 334,0	501,0	100,0
Tế bào BLAST	6,0	4,2- 8,1	24	0,0
Nguyên tủy bào	3,0	2,0 – 4,0	6,0	1,0
Tiền tủy bào	3,0	2,0 – 4,0	6,0	1,0
Tủy bào trung tính	6,0	5,0 – 9,0	15,0	2,0
Hậu tủy bào trung tính	9,0	7,0 – 10,0	19,0	5,0
Bạch cầu đĩa trung tính	11,0	10,0 – 15,0	21,0	6,0
Bạch cầu đoạn trung tính	34,0	30,0 – 40,0	47,0	20,0
Bạch cầu đoạn ưa acid	2,0	2,0 – 4,0	6,0	0,0
Lympho	8,0	7,0 – 11,0	27,0	1,0
Nguyên hồng cầu ưa acid	7,0	4,0 – 8,0	30,0	0,0

3.2. Bàn luận

Qua nghiên cứu 31 bệnh nhân được chẩn đoán xác định LXMKDH cho thấy các bệnh nhân đa số nhập viện có số lượng hồng cầu thấp với trung vị là 3,1 (2,69 – 3,28) T/L và lượng huyết sắc tố đa số là giảm 92 (80,3 – 103) g/L tương đồng với kết quả của Bùi Thị Thu Thanh với kết quả số lượng hồng cầu là $3,2 \pm 0,8$ T/L [11], huyết sắc tố trung bình là $92,41 \pm 19,87$ g/L hay nghiên cứu của Palandri F lượng huyết sắc tố trung bình là 95 g/L [12]. Trong nghiên cứu, bệnh nhân nhập viện có số lượng bạch cầu đa số cao với giá trị trung vị là 57,3 (IQR = 29,4 – 96,8) G/L, trong đó số lượng bạch cầu đa nhân trung tính (BCDNTT) tăng cao là 48,2 (IQR = 37,2- 70,3) G/L, có trường hợp số lượng bạch cầu tăng rất cao lên tới 370 G/L. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác biệt với một số nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Nam [13], số lượng bạch cầu trung bình là $147,9 \pm 89,4$, nghiên cứu của Ujjan và cộng sự cho thấy số lượng bạch cầu tăng trên 50.000G/L ghi nhận trong 68,5% tổng số bệnh nhân [12], [5]. Sự khác biệt này có thể giải thích đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu ở giai đoạn mạn tính của bệnh LXMKDH và có thể so thời gian lấy máu là xét nghiệm khác nhau nên kết quả có sự khác biệt. Giá trị trung vị số lượng tiểu cầu là 145 (IQR = 66 - 240) G/L, trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân có số lượng tiểu cầu bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất (58,1%). Số bệnh nhân có chỉ số tiểu cầu giảm dưới 20 G/l là 1 người chiếm 3,2%; từ 20 – < 50 G/l chiếm 6,5%, từ 50 – <100 G/l chiếm 29,0%. 01 đối tượng có chỉ số tiểu cầu tăng (≥ 450 G/l) chiếm tỷ lệ 3,2%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Nguyễn Văn Nam, Phan Thị Xinh và cộng sự, Bùi Thị Thu Thanh lần lượt là $635,8 \pm 274,8$ G/L, 498 (84-1986) G/L, $477,13 \pm 347,60$ G/L. Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Dũng trên 215 bệnh nhân có kết quả số lượng tiểu cầu giảm trung bình là $82,9 \pm 132$ G/L, của Palandri F là 109 G/L [5], [11], [8], [13]. Số lượng tế bào tủy tăng, có giá trị trung vị của tế bào tủy là 230,0 (IQR = 147,0 – 334,0) G/L. Số lượng tế bào tủy dao động từ 100 đến 501 G/L, toàn bộ số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có số lượng tế bào tủy lớn hơn 100G/L. Tỷ lệ tế bào non ác tính tăng, trung bình là 12%, còn các dòng tế bào khác giảm nhẹ. Nghiên cứu của chúng tôi không tương đồng với một số nghiên cứu của các tác giả khác, nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Dũng trên 215 bệnh nhân cho kết quả số lượng tế bào tủy trung bình là $282,8 \pm 243,5$ G/L và có tới 70% bệnh nhân có số lượng tế bào tủy lớn hơn 100 G/L, hay theo nghiên cứu của Bùi Thị Thu Thanh chỉ ra rằng số lượng tế bào tủy là $188,58 \pm 120,02$ G/L. Như vậy, ở bệnh nhân mắc LXMKDH đều có số lượng tế bào tủy tăng cao, thường tăng trên 100G/L. Khi bệnh chuyển sang giai đoạn sau, số lượng tế bào tủy càng tăng mạnh hơn, tủy thường rất giàu tế bào thể hiện sự tăng sinh mạnh của các tế bào non ác tính và làm át sự phát triển của các dòng tế bào bình thường khác trong tủy [8]. Tỷ lệ tế bào ác tính tăng trong tủy xương trung bình là 12% nhưng không xuất hiện trong máu ngoại vi. Bệnh nhân có tỷ lệ tế bào non ác tính cao nhất là 24% trong tủy xương nhưng không xuất hiện trong máu ngoại vi. Tỷ lệ tế bào non ác tính ở tủy xương theo nghiên cứu của Palandri F, Nguyễn Ngọc Dũng lần lượt là 49 và 60% cao hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể lý giải là do cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ

hơn các tác giả trên, phần lớn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn mạn tính của bệnh và có lẽ do thời gian làm tủy đồ khác nhau. Mặc dù có một số khác biệt với nghiên cứu của chúng tôi (có lẽ do thời điểm làm tủy đồ khác nhau) nhưng nhìn chung, công thức bạch cầu ở tủy cho thấy, tủy tăng sinh mạnh mẽ với sự giàu quá mức các tế bào tủy, các tế bào dòng hạt chiếm ưu thế và có đầy đủ các giai đoạn trưởng thành, không có khoảng trống bạch cầu.

4. Kết luận

Trong số bệnh nhân nghiên cứu, đa số bệnh nhân có số lượng hồng cầu, tiểu cầu giảm và số lượng bạch cầu và bạch cầu đa nhân trung tính tăng cao ở máu ngoại vi. Không xuất hiện tế bào BLAST trong máu ngoại vi. Trong tủy xương tỷ lệ % tế bào BLAST là 12%, nguyên hồng cầu trong tủy xương giảm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] C. L. Sawyers, "Chronic myeloid leukemia," *N Engl J Med*, vol. 340, no. 17, pp. 1330-1340, 1999.
- [2] Ministry of Health, *Guidelines for diagnosis and treatment of some hematological diseases*, 2020, pp. 34-37.
- [3] J. Emole, T. Talabi, and J. Pinilla-Ibarz, "Update on the management of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia: role of nilotinib," *Biologics*, vol. 10, p. 23, 2016.
- [4] L. V. Nguyen, Q. C. Ngo, Q. V. Pham, *Medical pathology*. Medical publisher, 2020, pp. 489-493.
- [5] T. X. Phan *et al.*, "Unique secondary chromosomal abnormalities are frequently found in the chronic phase of chronic myeloid leukemia in southern Vietnam," *Cancer genetics and cytogenetics*, vol. 168, no. 1, pp. 59-68, 2006.
- [6] Q. T. Nguyen and H. Nghia, "Survey on clinical and biological characteristics and evaluate the effectiveness of treatment of chronic myeloid leukemia in children," *Journal of Pediatric*, vol. 15, p. 4, 2013.
- [7] F. Schneller *et al.*, "Idarubicin and intermediate-dose cytarabine for myeloid blast crisis of chronic myelogenous leukemia—results of a phase-II trial," *Ann Hematol*, vol. 77, no. 5, pp. 225-229, 1998.
- [8] N. D. Nguyen, "Research on clinical characteristics, laboratory tests, classification and treatment results of granulomatous leukemia attacks," Thesis of doctoral, HaNoi Medical University, 2015.
- [9] E. Sabattini, F. Bacci, C. Sagranso, and S. J. P. Pileri, "WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview," *The American Society of Hematology*, vol. 102, no. 3, pp. 83-87, 2010.
- [10] T. P. Do, "Some hematological indicators of normal Vietnamese people in the period 1995-2000," in *Lectures on Hematology -Blood Transfusion After Graduation*. Ha Noi: Medical Publishing House, 2014.
- [11] T. T. Bui *et al.*, "Using reverse transcriptase-pcr assay to detect bcr/abl fusion gene in chronic myelogenous leukemia in hue central hospital," *Medical journal Ho Chi Minh city*, vol. 17, no 5, pp. 205-211, 2013.
- [12] I. D. Ujjan, A. A. Akhund, M. Saboor, and M. A. Qureshi, "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*, vol. 31, no. 4, p. 936, 2015.
- [13] V. A. Nguyen, "Study on some clinical and hematological features of accelerated phase granulomatous leukemia," Thesis of Doctor of Medicine, HaNoi Medical University, 2013.