

V. KẾT LUẬN

Trong số những bệnh nhân TTTON nhóm tuổi trước 35 và thời gian vô sinh ≤ 5 năm chiếm tỷ lệ chủ yếu. Tỷ lệ thai sinh sống là 40,3%. Tỷ lệ thai sinh sống trong những trường hợp chuyển phôi trữ đông gấp 2,459 lần những trường hợp chuyển phôi tươi. Có liên quan giữa tỷ lệ thai sinh sống và loại phôi chuyển vào buồng tử cung ($p < 0,05$)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đào Xuân Hiền.** Nhận xét một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ có thai của phương pháp bơm tinh trùng vào buồng tử cung tại Bệnh Viện Phụ Sản Trung Ương. Luận văn thạc sĩ, Trường đại học Y Hà Nội. 2009.
2. **Mazilia BA, Hacker MR and Penzia AS.** Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. N Engl J Med. 2009;360 (3):236-243.
3. **Nguyễn Thị Thu Phương.** Mối liên quan giữa độ dày nội mạc tử cung với kết quả có thai bằng thụ tinh trong ống nghiệm tại Bệnh viện PSTU năm 2005. Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội. 2006.
4. **Nguyễn Xuân Huy.** Nghiên cứu kết quả thụ tinh trong ống nghiệm tại Bệnh viện Phụ sản Trung

- Ương năm 2003, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa 2, Trường Đại học Y Hà Nội. 2004.
5. **Vũ Thị Lan Anh.** Đánh giá kết quả thụ tinh trong ống nghiệm bằng phác đồ ngăn tại trung tâm hỗ trợ sinh sản quốc gia. Luận văn thạc sĩ y học, Đại học y Hà Nội. 2017.
 6. **Phạm Như Thảo.** Tìm hiểu một số đặc điểm, yếu tố liên quan và những biện pháp điều trị vô sinh tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương năm 2003. Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội. 2004.
 7. **Brown J., Daya S., và Matson P.** Day three versus day two embryo transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(12): CD004378.
 8. **Shi Yuhua, et al.** Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women. New England Journal of Medicine. 2018; 378(2): 126-136.
 9. **Aflatoonian A, Mansoori Moghaddam F, Mashayekhy M et al.** Comparison of early pregnancy and neonatal outcomes after frozen and fresh embryo transfer in ART cycles. J Assist Reprod Genet. 2010;27 (12):695-700.
 10. **Nguyễn Thị Minh Khai.** Đánh giá hiệu quả chuyển phôi trữ đông cho bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương giai đoạn 2012-2014. Luận án tiến sĩ y học, Đại học y Hà Nội. 2017.

XÁC ĐỊNH TỈ LỆ DUNG HỢP GEN EML4-ALK VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ GIẢI PHẪU BỆNH Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Dương Thị Thùy Linh¹, Lê Hoàn¹

TÓM TẮT

Liệu pháp điều trị đích với độ đặc hiệu cao và ít tác dụng phụ toàn thân đã trở thành một phương pháp quan trọng trong điều trị ung thư phổi. Sự xác định đột biến EML4-ALK ở người bệnh UTPKTBN đã mở ra hướng mới cho liệu pháp điều trị đích. Nhiều nghiên cứu trước đây đã chứng minh được mối liên hệ giữa đột biến dung hợp gen EML4-ALK với một số đặc điểm lâm sàng ở người bệnh UTPKTBN. **Mục tiêu:** Xác định tỉ lệ đột biến dung hợp gen EML4-ALK và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh ở người bệnh UTPKTBN. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên 101 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến dung hợp gen EML4-ALK được xác định bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS). **Kết quả:** Có 11/101 (10,8%) bệnh nhân UTPKTBN mang đột biến dung hợp gen EML4-ALK, và có mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng mang gen đột biến với độ tuổi, tình

trạng hút thuốc, hình thái tổn thương giải phẫu bệnh, tuy nhiên không có mối liên quan đáng kể nào về giới.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, Dung hợp gen EML4-ALK

SUMMARY

IDENTIFYING EML4-ALK FUSION GENE AND THE CORRELATION BETWEEN EML4-ALK FUSION GENE AND THE CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTIC IN NON SMALL CELL LUNG CANCER

Molecular target therapy with high specificity and little adverse reactions has become an important therapy for lung cancer. The identification of EML4-ALK fusion gene in NSCLC represents a new molecular target. Many previous study demonstrated the correlation between the EML4-ALK fusion gene and the clinicopathological characteristic in NSCLC. **Objectives:** Identifying EML4-ALK fusion gene in NSCLC by Next Generation Sequencing method and the correlation between the EML4-ALK fusion gene and the clinicopathological characteristic in NSCLC. **Subjects and Methods:** A Cross – sectional descriptive study was conducted on 101 NSCLC patients, Next Generation Sequencing method were used to identify EML4-ALK Fusion gene. **Results:**

¹Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Dương Thị Thùy Linh

Email: linhduongthithuyhmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 13.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 8.12.2022

Ngày duyệt bài: 20.12.2022

11/101(10.8%) patients have EML4-ALK fusion gene and EML4-ALK Fusion gene was correlated with age, smoking status and histology, but no significant association was observed between EML4-ALK fusion gene and gender.

Keywords: Non small cell lung cancer, EML4-ALK fusion gene

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vẫn luôn là mối quan tâm hàng đầu của thế giới, trong đó ung thư phổi là một trong những ung thư có tỉ lệ mắc và tử vong cao nhất thế giới,¹ tuy nhiên việc phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn đã tạo nên nhiều khó khăn trong công tác điều trị. Sự phát triển của sinh học phân tử trong những năm gần đây đã làm sáng tỏ cơ chế ung thư và trở thành một công cụ chẩn đoán, theo dõi và là đích hướng đến của liệu pháp điều trị đích. Dung hợp gen EML4- ALK là một đột biến gen được các nhà nghiên cứu trên thế giới chú ý nhiều hơn trong những năm gần đây, tuy nhiên ở Việt Nam chưa có nhiều công trình nghiên cứu được triển khai. Việc xác định đột biến dung hợp gen EML4-ALK bên cạnh các đột biến gen khác, mở ra thêm một cơ hội cho người bệnh UTPKTBN trong điều trị bệnh, kéo dài thời gian sống thêm cũng như cải thiện chất lượng cuộc sống.

Nghiên cứu được thực hiện nhằm mục tiêu: *Xác định tỉ lệ đột biến dung hợp gen EML4-ALK và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh ở người bệnh UTPKTBN.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** 101 bệnh nhân điều trị nội trú ở bệnh viện Ung Bướu Hà Nội và bệnh viện Đại học Y Hà Nội có kết quả mô bệnh học được chẩn đoán UTPKTBN với một trong các mẫu bệnh phẩm:

- + Sinh thiết u qua nội soi phế quản
- + Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn CLVT hoặc siêu âm qua thành ngực
- + Sinh thiết màng phổi mù hoặc qua nội soi màng phổi
- + Sinh thiết hạch ngoại vi
- +Cell bloc dịch các màng (màng phổi, màng bụng, màng tim).

Bệnh nhân có được làm xét nghiệm đột biến gen EML4-ALK bằng giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Ung thư phổi thứ phát hoặc bệnh nhân có ung thư khác kèm theo.

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

Đột biến gen được phát hiện bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (NGS).

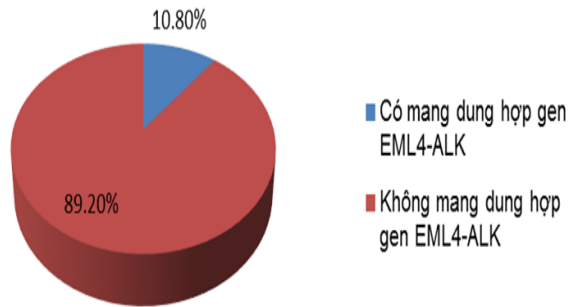
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu. 101 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu chủ yếu nằm trong lứa tuổi trên 60, hình thái mô bệnh học chủ yếu là UTBM tuyến. Hầu hết cá trường hợp bệnh được phát hiện ở giai đoạn III-IV.

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu (n=101)

Đặc điểm		n	%
Tuổi	>60	68	67.30%
	40-60	29	28.70%
	≤40	4	4%
Giới	Nam	52	51.50%
	Nữ	49	48.50%
Tình trạng hút thuốc	Có	47	46.50%
	Không	54	53.50%
Hình thái mô bệnh học	UTBM tuyến	95	94%
	UTBM vảy	6	6%

3.2. Tỉ lệ đột biến dung hợp gen EML4-ALK và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh. Kết quả cho thấy có 11/101 bệnh nhân được phát hiện có mang đột biến dung hợp gen EML4-ALK, chiếm 10.8%. Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân có đột biến dung hợp gen EML4-ALK là 51.9±10.2, trong đó độ tuổi trẻ nhất là 35 tuổi, độ tuổi lớn nhất là 67 tuổi. Tỉ lệ giới tính là nam/ nữ = 5/6, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p = 0.763>0.05. Hình thái tổn thương mô bệnh học chiếm ưu thế là ung thư biểu mô tuyến với 9/11 (81.82%), còn lại là ung thư biểu mô vảy chiếm 2/11 (18.18%). Trong 11 bệnh nhân mang đột biến gen, có 1 bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá ≥10 bao năm, còn lại 10/11 bệnh nhân không ghi nhận tiền sử hút thuốc lá.



Biểu đồ 1: Tỉ lệ đột biến dung hợp gen EML4-ALK (n=101)

Bảng 2: Sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học ở bệnh nhân UTPKTBN có mang dung hợp gen và không mang dung hợp gen EML4-ALK

Đặc điểm		Mang đột biến dung hợp gen EML4-ALK		Không mang đột biến dung hợp gen EML4-ALK		P
		Số trường hợp có mang ĐB	%	Số trường hợp có mang ĐB	%	
Giới	Nam	5	45.50%	47	52.2%	0.672
	Nữ	6	54.50%	43	47.80%	
Tuổi	≤60	9	81.8%	26	28.9%	0.001
	>60	2	18.2%	64	71.1%	
Hút thuốc	Không	10	90.90%	44	48.90%	0.008
	Có	1	9.10%	46	51.1%	
MBH	UTBM tuyến	9	81.80%	86	95.60%	0.13
	UTBM vảy	2	18.20%	4	4.40%	

IV. BÀN LUẬN

EML4 - ALK là dung hợp gen được phát hiện đầu tiên ở ung thư phổi, được công bố lần đầu bởi Soda và cộng sự năm 2007, ở bệnh nhân nam giới 62 tuổi người Nhật Bản. Nghiên cứu ghi nhận được tỉ lệ bệnh nhân UTPKTBN mang đột biến dung hợp gen EML4-ALK là 6,7% (5/75).² Kể từ đó đến nay có nhiều công trình nghiên cứu đã công bố các con số khác nhau về tỉ lệ dung hợp gen EML4-ALK dương tính ở các bệnh nhân UTPKTBN, dao động từ 1,6% đến 13% tùy thuộc vào phương pháp phát hiện đột biến, cỡ mẫu nghiên cứu và đối tượng lựa chọn nghiên cứu. Tỉ lệ phát hiện đột biến dung hợp gen EML4-ALK thường gặp là 3-7%.³ Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 11/101 (10.8%) trường hợp mang đột biến dung hợp gen EML4-ALK, cao hơn so với tỉ lệ thường gặp. Điều này có thể được giải thích là do cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ, việc sử dụng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới có khả năng phát hiện đột biến cao hơn so với các phương pháp khác hoặc có sự khác biệt về tình trạng mang gen giữa các vùng địa lý. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với một số nghiên cứu khác như nghiên cứu của Zhang và cộng sự năm 2010 tại Quảng Đông Trung Quốc, nghiên cứu trên 103 bệnh nhân UTPKTBN được phát hiện bằng RT-PCR và giải trình tự gen, tỉ lệ đột biến dung hợp gen được phát hiện là 13/103 (11.6%).⁴

Độ tuổi trung bình của nhóm mang đột biến gen EML4-ALK là 51.9±10.2, với độ tuổi nhỏ nhất là 35 và lớn nhất là 67 tuổi, thấp hơn so với nhóm không mang dung hợp gen này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân có độ tuổi phát hiện bệnh khá trẻ, 9/11 bệnh nhân ≤ 60 tuổi, chiếm 81.8%, trong đó có 2 bệnh nhân <40 tuổi, 2/11 (18.2%) bệnh nhân trên 60 tuổi sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê

với $p = 0.013 < 0.05$, nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cho kết quả tương tự. Theo nghiên cứu ở Trung Quốc năm 2015 trên 696 bệnh nhân UTPKTBN, có 60 bệnh nhân có mang dung hợp gen EML4-ALK trong đó có 41/60 (68.33%) bệnh nhân ở độ tuổi < 60 tuổi, 19/60 (31.67%) bệnh nhân ≥ 60 tuổi. Sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi này có ý nghĩa thống kê với $p = 0.002 < 0.05$.⁵

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trong 11 bệnh nhân mang đột biến dung hợp gen EML4-ALK có 5 bệnh nhân nam, chiếm tỉ lệ 45.5% và 6 bệnh nhân nữ, chiếm tỉ lệ 54.5%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0.763 > 0.05$), kết quả này tương đương với các nghiên cứu trên thế giới. Phần lớn các nghiên cứu chỉ ra rằng không có mối liên quan giữa tình trạng mang dung hợp gen EML4-ALK với giới tính. Một phân tích cộng gộp từ kết quả của 11 nghiên cứu trước đó đã được Li và các cộng sự thông báo (2013) trên 1777 bệnh nhân bệnh nhân UTPKTBN gồm 1005 nam và 772 nữ, người ta đã xác định được 38 bệnh nhân nam mang dung hợp gen EML4-ALK và cũng với số lượng tương tự bệnh nhân nữ mang dung hợp gen này, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về giới tính với $p > 0,05$.⁶

Về tình trạng hút thuốc, theo nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân không có tiền sử hút thuốc ở nhóm mang gen EML4-ALK (90.9%) cao hơn nhiều so với nhóm không mang gen (48.9%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0.008 < 0.01$, kết quả nghiên cứu tương tự với phân tích cộng gộp đã được Sasaki và cộng sự (2010) tiến hành dựa trên kết quả của 8 nghiên cứu trước đó đã cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở những người mang dung hợp gen EML4-ALK không hút thuốc so với những người có hút thuốc lá với $p < 0,0001$.⁷

Về hình thái giải phẫu bệnh, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận dạng hình thái chiếm đa số ở

bệnh nhân UTPKTBN có mang dung hợp gen là ung thư biểu mô tuyến với tỉ lệ 81.82%, phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới. Theo số liệu từ nghiên cứu của Zhang và cộng sự năm 2010, có 10/12 bệnh nhân mang dung hợp gen EML4-ALK có đặc điểm mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.⁴

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 101 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy có 11/101 (10.8%) bệnh nhân có mang dung hợp gen EML4-ALK. Những bệnh nhân này thường không có tiền sử hút thuốc, độ tuổi khởi phát thường trẻ và hình thái giải phẫu bệnh chiếm đa số là ung thư biểu mô tuyến. Tuy nhiên không có sự khác biệt về giới giữa nhóm bệnh nhân UTPKTBN có mang đột biến gen và không mang đột biến gen. Nghiên cứu tỉ lệ đột biến dung hợp gen và mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học ở người bệnh UTPKTBN sẽ là một công cụ hữu ích hỗ trợ các nhà lâm sàng trong công tác chẩn đoán cũng như điều trị bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.** Global cancer statistics

2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492

2. **Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al.** Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007; 448(7153):561-566. doi: 10.1038/nature05945
3. **Pass HI.** Principles and Practice of Lung Cancer. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.; 2010.
4. **Zhang X, Zhang S, Yang X, et al.** Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer.* 2010;9:188. doi:10.1186/1476-4598-9-188
5. **Shaozhang Z, Xiaomei L, Aiping Z, Jianbo H, Xiangqun S, Qitao Y.** Detection of EML4-ALK fusion genes in non-small cell lung cancer patients with clinical features associated with EGFR mutations. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012; 51(10):925-932. doi:10.1002/gcc.21976
6. **Li Y, Li Y, Yang T, et al.** Clinical significance of EML4-ALK fusion gene and association with EGFR and KRAS gene mutations in 208 Chinese patients with non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2013; 8(1):e52093. doi:10.1371/journal.pone.0052093
7. **Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA.** The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1990. 2010; 46(10):1773-1780. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.002

TĂNG HUYẾT ÁP VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH Ở NGƯỜI CAO TUỔI TẠI HUYỆN YÊN KHÁNH, TỈNH NINH BÌNH NĂM 2021

Đậu Đức Bảo¹, Hồ Thị Kim Thanh¹, Trần Khánh Toàn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả thực trạng bệnh tăng huyết áp (THA) và mối liên quan với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở người cao tuổi trong cộng đồng tại huyện Yên Khánh, tỉnh Ninh Bình. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên 673 người từ 60 tuổi tại 4 xã của huyện Yên Khánh năm 2021 theo phương pháp WHO STEPwise. **Kết quả:** Tỷ lệ mắc THA ở người cao tuổi là 70,4%; trong đó 28,3% mới được phát hiện lần đầu. Trong số những người đã biết mắc THA, có 18,6% chưa được điều trị, 57% được điều trị nhưng chưa kiểm soát được huyết áp. Tỷ lệ mắc THA tương đương nhau giữa nam và nữ (71,3% và 69,6%) và tăng dần theo

độ tuổi từ (63,7% ở độ tuổi 60-69 lên 78,3% ở độ tuổi ≥80). Nguy cơ mắc THA tăng ở người thừa cân béo phì (OR=1,85; 95%CI: 1,69-2,64) và người mắc đái tháo đường (OR=3,62; 95%CI: 1,95-6,72). **Kết luận:** NCT có tỷ lệ mắc THA cao, có liên quan với tuổi, thừa cân béo phì và mắc đái tháo đường. Cần nâng cao nhận thức về bệnh THA, kiểm soát cân nặng, dự phòng và kiểm soát ĐTDĐ để giảm tỷ lệ mắc THA ở NCT.

Từ khóa: Tăng huyết áp, người cao tuổi, yếu tố nguy cơ tim mạch, cộng đồng.

SUMMARY

HYPERTENSION IN RELATION TO CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AMONG ELDERLY PEOPLE IN YEN KHANH, NINH BINH IN 2021

Objectives: To describe the situation of hypertension in relation to cardiovascular risk factors among elderly people in Yen Khanh district, Ninh Binh province. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 673 older adults in Yen Khanh district, Ninh Binh province in 2021 using

¹Trường đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đậu Đức Bảo

Email: dauducbao200495@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 7.12.2022

Ngày duyệt bài: 23.12.2022