

cơ tim cấp, tái thông mạch vành đích hay đột quỵ chiếm 4,7% theo báo cáo của các trung tâm can thiệp Châu Âu [2].

## V. KẾT LUẬN

Chúng tôi nghiên cứu 260 bệnh nhân bệnh can thiệp mạch vành có gần 1/3 trường hợp mạch vành vôi hóa trung bình đến nặng, bệnh nhiều nhánh mạch vành liên quan đến bệnh nhiều nhánh. Can thiệp thành công các tổn thương vôi hóa nặng bằng mũi khoan kim cương.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Barbato Emanuele, Gallinoro Emanuele, Abdel-Wahab Mohamed, Andreini Daniele, Carrié Didier, et al. (2023)**, "Management strategies for heavily calcified coronary stenoses: an EAPCI clinical consensus statement in collaboration with the EURO4C-PCR group". *European heart journal*, 44 (41), pp. 4340-4356.
2. **Bouisset Frédéric, Barbato Emanuele, Reczuch Krzysztof, Dobrzycki Slawomir, Meyer-Gessner Markus, et al. (2020)**, "Clinical outcomes of PCI with rotational atherectomy: the European multicentre Euro4C registry". *EuroIntervention*, 16 (4), pp. e305-e312.
3. **Généreux Philippe, Redfors Björn, Witzenschnicker Bernhard, Arsenault Marie-Pier, Weisz Giora, et al. (2017)**, "Two-year outcomes after percutaneous coronary intervention of calcified lesions with drug-eluting stents". *International journal of cardiology*, 231, pp. 61-67.
4. **Généreux Philippe, Madhavan Mahesh V, Mintz Gary S, Maehara Akiko, Palmerini Tullio, et al. (2014)**, "Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes: pooled analysis from the
5. **HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trials".** *Journal of the American College of Cardiology*, 63 (18), pp. 1845-1854.
6. **Javaid Aamir, Mitchell Joshua D, Villines Todd C (2021)**, "Predictors of coronary artery calcium and long-term risks of death, myocardial infarction, and stroke in young adults". *Journal of the American Heart Association*, 10(22), pp. e022513.
7. **Jia Sida, Li Jianxin, Zhang Ce, Liu Yue, Yuan Deshan, et al. (2020)**, "Long-term prognosis of moderate to severe coronary artery calcification in patients undergoing percutaneous coronary intervention". *Circulation Journal*, 85 (1), pp.50-58.
8. **Liu Yuan-Chang, Sun Zhonghua, Tsay Pei-Kwei, Chan Tiffany, Hsieh I-Chang, et al. (2013)**, "Significance of coronary calcification for prediction of coronary artery disease and cardiac events based on 64-slice coronary computed tomography angiography". *BioMed research international*, 2013 (1), pp. 472347.
9. **Riley Robert F, Patel Mitul P, Abbott J Dawn, Bangalore Sripal, Brilakis Emanouil S, et al. (2024)**, "SCAI expert consensus statement on the management of calcified coronary lesions". *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*, 3 (2), pp. 101259.
10. **Sharma SK, Tomey MI, Teirstein PS, Kini AS, Reitman AB, et al.,** North American expert review of rotational atherectomy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019; 12 (5): e007448.
11. **Yonetsu Taishi, Jang Ik-Kyung (2024)**, "Cardiac Optical Coherence Tomography: History, Current Status, and Perspective". *JACC: Asia*, 4 (2), pp. 89-107.

## CARCINÔM TẾ BÀO GAN: VAI TRÒ CỦA ĐỘT BIẾN VÙNG PROMOTER CỦA GEN TERT VÀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG – CẬN LÂM SÀNG VÀ NGUY CƠ TÁI PHÁT SỚM

Ngô Thị Tuyết Hạnh<sup>1,2</sup>, Nguyễn Đức Duy<sup>1</sup>, Đoàn Thị Phương Thảo<sup>1</sup>, Đặng Hoàng Minh<sup>1</sup>, Dương Ngọc Thiên Hương<sup>1</sup>, Bùi Minh Nhật<sup>3</sup>, Hoàng Anh Vũ<sup>4</sup>

### TÓM TẮT

<sup>1</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

<sup>2</sup>Bệnh viện Nguyễn Tri Phương.

<sup>3</sup>Bệnh viện Từ Dũ.

<sup>4</sup>Trung tâm sinh học phân tử - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Thị Tuyết Hạnh

Email: ngothituyethanh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 10.5.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.6.2024

Ngày duyệt bài: 19.7.2024

**Mục tiêu:** Đột biến vùng promoter của telomerase reverse transcriptase (TERT) là đột biến thường gặp trong nhiều loại ung thư, trong đó có carcinôm tế bào gan (HCC). Tuy nhiên, vai trò của nó đến thời gian tái phát u sớm vẫn chưa rõ ràng. **Đối tượng – phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu được thực hiện tại bệnh viện Đại học Y Dược. Đột biến vùng promoter của TERT ở 108 ca được phát hiện bằng phương pháp giải trình tự Sanger. Các thông tin về giai đoạn bệnh theo BCLC, các chỉ số xét nghiệm như HbsAg, Anti HCV, AST, ALT, AFP, GGT, WBC, PLT và thời gian tái phát u trong vòng 24 tháng sau mổ được tra cứu từ hồ sơ bệnh án. Các đặc điểm giải phẫu bệnh như kích thước u, độ mô học hay tình trạng xâm nhập mạch máu, hoại tử u và

tình trạng mô gan lành được đánh giá dựa trên đại thể và tiêu bản nhuộm Hematoxyline – Eosin. **Kết quả:** Đột biến vùng promoter của TERT xảy ra ở 46% số ca. tỷ lệ đột biến cao thường gặp ở nhóm dương tính với Anti – HCV và có xu hướng ít gặp ở nhóm dương tính với HbsAg. Tình trạng đột biến vùng promoter của TERT không liên quan với giai đoạn bệnh, các chỉ số AST, ALT, AFP, kích thước u, độ mô học của u, tình trạng xơ gan và tỷ lệ tái phát sớm. Các trường hợp HCC có và không có đột biến vùng promoter của TERT không cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ sống không có tái phát u. Tuy nhiên, trong những ca bệnh HCC giai đoạn rất sớm, đột biến vùng promoter của TERT là một yếu tố xấu đến nguy cơ tái phát sớm. **Kết luận:** Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng đột biến vùng promoter của TERT là đột biến thường gặp trong HCC tại Việt Nam và có thể có vai trò trong tiên lượng tái phát u sớm đối với các trường hợp HCC giai đoạn rất sớm.

## SUMMARY

### HEPATOCELLULAR CARCINOMA: THE ROLE OF TERT PROMOTER MUTATION AND SOME CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES IN EARLY RECURRENCE RATE

**Objectives:** Mutations in the promoter region of telomerase reverse transcriptase (TERT) are common mutations in many types of cancer, including hepatocellular carcinoma (HCC). However, its role in early tumor recurrence remains unclear. **Materials and Methods:** Retrospective cohort study conducted at University Medical Center. TERT promoter mutation in 108 cases were detected by Sanger sequencing. Information on disease stage according to BCLC, test indicators such as HBsAg, Anti HCV, AST, ALT, AFP, GGT, WBC, PLT and time of tumor recurrence within 24 months after surgery were looked up from the medical records. Pathological characteristics such as tumor size, histological grade, vascular invasion, tumor necrosis and benign liver tissue condition were evaluated based on macroscopic descriptions and Hematoxyline - Eosin stained specimens. **Results:** Mutations in the promoter region of TERT occur in 46% of cases. High mutation rates are common in the Anti-HCV positive group and tend to be less common in the HBsAg positive group. TERT promoter region mutation status is not related to disease stage, AST, ALT, AFP indexes, tumor size, tumor histological features, cirrhosis. HCC cases with and without TERT promoter region mutations showed no difference in tumor recurrence-free survival. However, in very early HCC cases, mutations in the TERT promoter region are a negative factor in the risk of early recurrence. **Conclusion:** Our study shows that TERT promoter region mutations are common mutations in HCC in Vietnam and may have a role in the prognosis of early tumor recurrence in cases of very early stage HCC.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Carcinôm tế bào gan (HCC) là một bệnh lý ác tính thường gặp và là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư. Một số yếu tố nguy cơ của HCC thường gặp bao

gồm nhiễm virus HBV và HCV, đái tháo đường, nghiện rượu, béo phì... HCC là một khối u không đồng nhất với nhiều đột biến khác nhau xảy ra trên các dòng tế bào khác nhau, tuy nhiên đột biến vùng promoter của telomerase reverse transcriptase (TERT) là đột biến thường xảy ra nhất và có vai trò trong chuyển dạng ác tính của khối u [1].

Telomere bao gồm các đoạn lặp lại với trình tự 'TTAGGG' ở cuối nhiễm sắc thể và chiều dài telomere đóng một vai trò quan trọng trong nhiều bệnh ác tính ở người như u nguyên bào thần kinh đệm, u hắc bào ác tính, ung thư bàng quang, HCC. Độ dài telomere được điều chỉnh bởi telomerase, một enzyme phiên mã ngược. Gen TERT mã hóa tiểu đơn vị xúc tác của telomerase và sự điều hòa phiên mã của nó làm hạn chế hoạt động của men telomerase. 2 đột biến điểm nóng -124 bp và -146 bp. Các đột biến này tạo nên một vị trí gắn mới cho các yếu tố phiên mã họ ETS, dẫn đến kết cục là làm tăng hoạt động vùng promoter của TERT lên 2 – 4 lần và tăng quá trình phiên mã của gen TERT [2]. Tuy rằng đây là đột biến thường gặp nhất trong HCC, nhưng vai trò của nó đối với tiên lượng bệnh vẫn chưa rõ ràng, một phần là vì HCC là một bệnh với những nguyên nhân gây bệnh khác nhau và các cơ chế gây bệnh khác nhau tùy vùng địa lý [2-5].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp giải trình tự Sanger để phát hiện các đột biến điểm ở vùng promoter của TERT trong HCC tại Việt Nam, phân tích mối liên hệ giữa đột biến này và các đặc điểm lâm sàng – giải phẫu bệnh cũng như vai trò của nó trong tái phát u sớm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng nghiên cứu.** Nghiên cứu này được thực hiện theo phương pháp hồi cứu. 108 bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu này. Tất cả bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ khối u gan tại bệnh viện Đại học Y Dược trong năm 2018, được chẩn đoán HCC trên Giải phẫu bệnh. Bệnh nhân sau phẫu thuật cắt gan tại bệnh viện Đại học Y Dược sẽ được theo dõi định kỳ mỗi 3 – 6 tháng. Các thông tin về tình trạng nhiễm HBV, HCV, giai đoạn bệnh theo BCLC, các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng, thời gian tái phát u được lấy từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân. Bệnh nhân được theo dõi trong vòng 24 tháng sau phẫu thuật. Mỗi lần tái khám, bệnh nhân được siêu âm bụng và sẽ được chụp CT Scan bụng nếu có tổn thương nghi ngờ ác tính trên siêu âm. Bệnh nhân được ghi nhận là tái phát nếu bệnh nhân

hiện diện một nốt gan với đặc điểm CT Scan điển hình của HCC.

**2. Đặc điểm mô bệnh học.** Mẫu phẫu thuật sau khi được cắt bỏ khỏi cơ thể bệnh nhân sẽ được ngâm trong formol đậm trung tính 10% và gửi xuống khoa Giải phẫu bệnh. Tại đây, bệnh phẩm sẽ được cắt lọc các phần mô u và mô gan lành. Các tiêu bản nhuộm Hematoxyline – Eosin sẽ được đánh giá bởi cùng một bác sĩ Giải phẫu bệnh, ghi nhận các đặc điểm mô bệnh học như độ mô học theo Edmondson – Steiner, phân bào, hoại tử u, xâm nhập mạch vi thể và đặc điểm của mô gan lành như viêm và xơ hóa gan theo Ishak – Knodell và tình trạng thoái hóa mỡ của gan

**3. Phân tích đột biến vùng promoter của gen TERT.** Giải trình tự vùng promoter của gen TERT được thực hiện trên mẫu mô vùi nền. Chúng tôi chọn từ mỗi ca bệnh 1 block với tiêu chí có nhiều tế bào u nhất và ít vùng hoại tử nhất để dùng giải trình tự gen. Genomic DNA được ly trích bằng bộ kit Promega Wizard® Genomic DNA Purification theo hướng dẫn của nhà sản xuất. DNA thu được được kiểm tra độ tinh sạch bằng máy NanoDrop2000. Tiếp theo, các phản ứng PCR được thực hiện để khuếch đại đoạn gen cần đánh giá với cặp mồi: TERT-F: CACCCGTCCTGCCCTTACCTT và TERT-R: GGCTTCCCACGTGCGCAGCAGGA. Quy trình PCR được bắt đầu với 98°C trong 3 phút, tiếp theo là 40 chu kỳ nhiệt ở 98°C trong 10 giây, 58°C trong 20 giây và 72°C trong 40 giây và cuối cùng là 72°C trong 2 phút. Sau khi điện di và tinh sạch sản phẩm PCR bằng bộ kit ExoSAP-IT® PCR Product Cleanup của Thermo Scientific, chúng được cycle sequencing bởi bộ kit BigDye® Terminators V3.1 Cycle Sequencing, dùng một mồi xuôi hoặc mồi ngược. Sản phẩm cycle sequencing được kết tủa và giải trình tự bằng máy tự động ABI 3130.

**4. Phân tích thống kê.** Các phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS Statistic 20. Các phép kiểm  $\chi^2$  và Fisher exact được sử dụng cho phân tích đơn biến. Nguy cơ tái phát u được tính toán ước lượng bằng phương pháp hồi quy Cox. Các phân tích đa biến về khả năng xuất hiện đột biến gen được thực hiện bởi mô hình hồi quy Logistic. Giá trị  $p < 0.05$  được xem như là có khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê.

**5. Y đức trong nghiên cứu.** Nghiên cứu này đã được phê duyệt bởi Hội đồng Y đức của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (mã số: 701/HĐĐĐ-ĐHYD, ngày 20 tháng 9 năm 2022) và được thực hiện theo Tuyên bố Helsinki. Bởi vì

các nghiên cứu viên không liên hệ trực tiếp với bệnh nhân và tất cả thông tin của bệnh nhân được thu thập từ hồ sơ bệnh án, Hội đồng Y đức đã miễn yêu cầu phải có sự đồng ý bằng văn bản của bệnh nhân.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**1. Đặc điểm đột biến gen vùng promoter của TERT.** Trong 108 ca trong nghiên cứu của chúng tôi, có 50 trường hợp có đột biến ở vùng promoter của TERT, chiếm 46% số ca. Trong số các ca có đột biến gen, 44 ca (90%) là đột biến -124C>T, 3 ca (6%) là đột biến -146C>T và 2 ca (4%) mang cả 2 đột biến.

**2. Các đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh liên quan đến đột biến vùng promoter của gen TERT**

**Bảng 8: Đặc điểm lâm sàng và tình trạng đột biến vùng promoter của gen TERT ở bệnh nhân phẫu thuật HCC**

Yếu tố	Tình trạng đột biến TERT promoter		p
	Không (n = 59)	Có (n = 49)	
Tuổi (TB ± ĐLC)			
≥ 65	13 (22,03)	14 (28,57)	0,435
< 65	46 (77,97)	35 (71,43)	
Giới tính			
Nam	49 (83,05)	40 (81,63)	0,847
Nữ	10 (16,95)	9 (18,37)	
Hb (g/L)			
> 114	57 (96,61)	43 (89,58)	0,239
≤ 114	2 (3,39)	5 (10,42)	
WBC (G/L)			
> 8,65	20 (33,90)	15 (31,25)	0,772
≤ 8,65	39 (66,10)	33 (66,85)	
GGT (U/L)			
> 50	24 (66,67)	15 (60,00)	0,594
≤ 50	12 (33,33)	10 (40,00)	
Điểm ALBI			
1 điểm	38 (66,67)	28 (57,14)	0,313
2 điểm	19 (33,33)	21 (42,86)	
PT (giây)			
≥ 13	23 (39,66)	24 (50,00)	0,286
< 13	35 (60,34)	24 (50,00)	
HBsAg			
Dương tính	42 (79,25)	25 (64,10)	0,107
Âm tính	11 (20,75)	14 (35,90)	
Anti-HCV			
Dương tính	9 (18,00)	16 (38,10)	<b>0.031</b>
Âm tính	41 (82,00)	26 (61,90)	
BCLC stage			
0	10(17,24%)	7 (14,89)	0,75
A, B and C	48(82,76%)	40 (85,11)	
AST (U/L)			
≤ 90	45 (76,27)	41 (89,13)	0,089
> 90	14 (23,73)	5 (10,87)	

ALT (U/L)			
≤ 60	42 (71,19)	39 (84,78)	0.089
> 60	17 (28,81)	7 (15,22)	
AFP (ng / mL)			
≤ 200	23 (76,67)	18 (75,00)	0.887
> 200	7 (23,33)	6 (25,00)	
Kích thước u			
< 5 cm	42 (71,19)	34 (69,39)	0.839
≥ 5 cm	17 (28,81)	15 (30,61)	

Chúng tôi tiến hành xem xét mối liên hệ giữa tình trạng đột biến vùng promoter của gen TERT với một số đặc điểm lâm sàng – giải phẫu bệnh quan trọng. Không có sự khác biệt đáng kể giữa tình trạng đột biến vùng promoter của gen TERT và các yếu tố như tuổi, giới tính, các chỉ số AST, ALT, AFP. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ các trường hợp HCC do HBV và HCV lần lượt là 72% và 24.4%, với 2 ca (2.3%) nhiễm đồng thời 2 loại virus, và có 7 ca (8%) không nhiễm loại nào. Về mối liên quan giữa đột biến vùng promoter của TERT và nhiễm virus viêm gan, chỉ có tình trạng nhiễm HCV mới quan liên quan đáng kể với đột biến vùng promoter của TERT. Chúng tôi nhận thấy rằng trong nhóm bệnh nhân nhiễm HBV, đa số các trường hợp (63%) là không mang đột biến vùng promoter của TERT, ngược lại trong nhóm bệnh nhân nhiễm HCV, có 65% trường hợp mang đột biến, và tỷ lệ đột biến trong nhóm HCC không do virus viêm gan là 28.6%.

**Bảng 9: Đặc điểm mô bệnh học của mô u và mô gan không u đối với đột biến vùng promoter của gen TERT**

Yếu tố	Tình trạng đột biến TERT promoter		P
	Không (n = 59)	Có (n = 49)	
<b>Mô u</b>			
Phân nhóm mô học			
HCC thông thường	43 (72,88)	31 (63,27)	0.284
Phân nhóm khác	16 (27,12)	18 (36,73)	
SH-HCC	9	9	
CC-HCC	5	3	
MT-HCC	1	4	
HCC dạng xơ	0	2	
HCC dạng kị màu	0	1	
HCC loại giàu lymphô bào	1	0	
Độ mô học			
1 – 2	30 (50,85)	18 (36,73)	0.142
3 – 4	29 (49,15)	31 (63,27)	
Hoại tử u			
Có	16 (27,12)	19 (38,78)	0.198
Không	43 (72,88)	30 (61,22)	

Xâm nhập mạch máu vi thể			
Có	22 (37,29)	17 (34,69)	0.780
Không	37 (62,71)	32 (65,31)	
Phân bào (10 QT lớn)			
< 5	43 (72,88)	26 (53,06)	<b>0.033</b>
≥ 5	16 (27,12)	23 (46,94)	
<b>Mô gan không u</b>			
Điểm HAI			
< 9	14 (23,73)	10 (20,41)	0.679
≥ 9	45 (76,27)	39 (79,59)	
Xơ gan			
Không	18 (30,51)	10 (20,41)	0.233
Có	41 (69,49)	39 (79,59)	
Thoái hóa mỡ			
Không – nhẹ	53 (89,83)	39 (79,59)	0.136
Vừa – nặng	6 (10,17)	10 (20,41)	

Trong các đặc điểm mô bệnh học, chúng tôi nhận thấy nhóm u với đột biến vùng promoter của TERT có số lượng phân bào nhiều hơn so với nhóm không đột biến (p = 0,04). Ngoài ra, chúng tôi còn nhận thấy HCC với đột biến vùng promoter của TERT có xu hướng có dạng bề lớn, độ mô học cao và đi kèm xơ gan, tuy nhiên có lẽ do cỡ mẫu còn ít nên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.

Sau khi lựa chọn các biến số có giá trị p < 0,1 đưa vào phân tích đa biến, bao gồm tình trạng nhiễm HCV, trị số AST, ALT và đặc điểm phân bào, chúng tôi thấy chỉ có tình trạng nhiễm HCV là có liên quan đến khả năng xuất hiện đột biến gen (OR = 3,35, KTC 95% 1,19 – 9,38, p = 0.022).

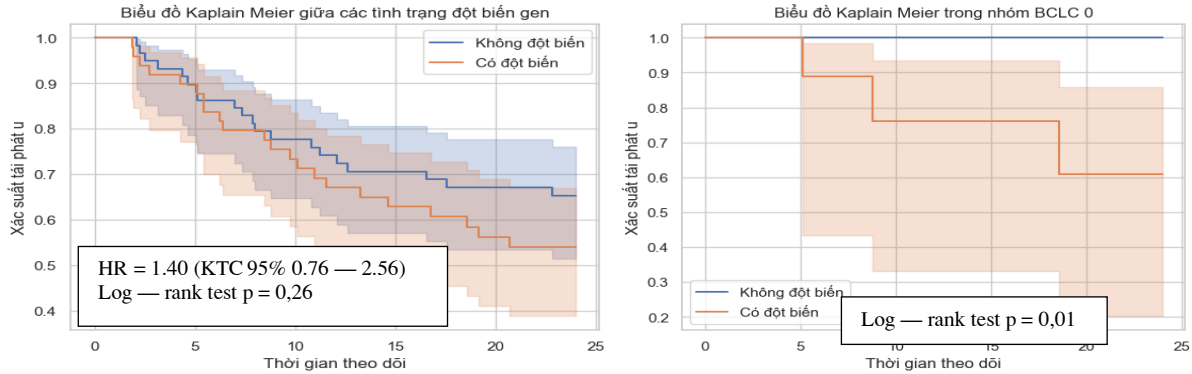
**Bảng 10: Kết quả phân tích đa biến của một số yếu tố và khả năng xảy ra đột biến vùng promoter của TERT, theo hồi quy Logistic**

Yếu tố	OR	Khoảng tin cậy 95%	P
Anti – HCV			<b>0.022</b>
Âm tính	1		
Dương tính	3,35	1,19 – 9,38	
AST (U/L)			0,380
≤ 90	1		
> 90	0,44	0,07 – 2,77	
ALT (U/L)			0,565
≤ 60	1		
> 60	0,61	0,11 – 3,32	
Phân bào (10 QT lớn)			0,090
< 5	1		
≥ 5	2,27	0,88 – 5,88	

**3. Vai trò của đột biến vùng promoter của gen TERT và thời gian tái phát u.** Nghiên

cứu của chúng tôi cho thấy rằng không có sự khác biệt về thời gian sống không tái phát u giữa 2 nhóm (HR = 1,40, KTC 95% 0,76 – 2,56, Log –

rank test p = 0,26). Tuy nhiên, trong nhóm u có giai đoạn bệnh rất sớm thì đột biến gen là một yếu tố tiên lượng kém (Log – rank test p = 0,01).



**Biểu đồ 2: Biểu đồ Kaplan Meier về vai trò của đột biến TERT promoter với tỷ lệ tái phát u sớm. (Trái): Trong dân số nghiên cứu, (Phải): Trong nhóm giai đoạn bệnh rất sớm**

**IV. BÀN LUẬN**

Quá trình sinh ung của HCC là một quá trình phức tạp và trải qua nhiều giai đoạn khác nhau, trong đó, đột biến vùng promoter của gen TERT là sự kiện xảy ra sớm và thường gặp nhất. Hai đột biến điểm nóng ở vị trí – 124 và – 146 cho thấy có vai trò trong điều hòa tăng biểu hiện của gen TERT hoặc tái hoạt hóa TERT trong nhiều loại u ác tính, bao gồm HCC [6].

Tỷ lệ đột biến vùng promoter của gen TERT khác nhau tùy vào từng vùng địa lý và tùy thuộc vào nguyên nhân gây bệnh. Theo nghiên cứu của Pezzuto et al., ở châu Âu, Mỹ và Châu Á, tỷ lệ này lần lượt là khoảng 56.6%, 40 % và 42.5%. Sự khác biệt này là do nguyên nhân gây bệnh khác nhau tùy vùng địa lý, trong đó các nước châu Á, bao gồm Việt Nam, nằm trong vùng dịch tễ của HBV. Đột biến thường xảy ra nhất ở vị trí – 124 và chiếm hơn 90% các trường hợp trong hầu hết các nghiên cứu, tương tự với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu này và các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy tỷ lệ mắc đột biến gen vùng promoter của TERT thường xảy ra ở nhóm bệnh nhân nhiễm HCV và ít gặp ở nhóm bệnh nhân nhiễm HBV. Một cách giải thích khả dĩ nhất cho hiện tượng này là trong các trường hợp HCC do nhiễm HBV, đoạn telomere được duy trì bằng cách cách thức khác nhau. Ngoài con đường đột biến vùng promoter của TERT, HBV còn hoạt hóa gen TERT và các con đường sinh ung khác thông qua con đường tích hợp bộ gen của HBV vào tế bào chủ. Vùng promoter của gen TERT là vị trí chèn ưa thích nhất của HBV, và trong những trường hợp có đột biến chèn bộ gen HBV, mức độ biểu hiện mRNA

của gen TERT cao hơn so với trường hợp đột biến điểm nóng. Protein HBx giúp kích thích vùng promoter của TERT, trong khi protein lõi HBV tăng cường hoạt động của gen TERT, phụ thuộc vào vị trí gắn của c-Ets2 với vùng promoter của TERT [7]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đột biến trong nhóm HCC không do nhiễm virus thấp so với các nghiên cứu khác như Hàn Quốc hay Châu Âu [4, 5], sự khác biệt này có lẽ đến từ sự khác biệt về chủng tộc và môi trường cùng thói quen sinh hoạt ở từng quốc gia.

Đột biến vùng promoter của TERT là một trong các đột biến dẫn đường trong HCC và thường xuất hiện rất sớm trong quá trình sinh ung [7]. HCC trải qua nhiều giai đoạn diễn tiến, từ nốt nghich sản đến HCC giai đoạn sớm và HCC giai đoạn tiến triển. Các thay đổi ở gen TERT thường xảy ra ở giai đoạn sớm, có vai trò chủ yếu trong chuyển dạng ác tính của HCC, trong khi đó, quá trình biến đổi từ HCC giai đoạn sớm sang HCC giai đoạn tiến triển, nhiều đột biến ở các gen khác tích tụ và tạo nên sự đa dạng dòng tế bào u [1]. Nghiên cứu của Tahara H cho thấy tỷ lệ biểu hiện TERT ở các u kích thước dưới 3 cm cũng có tỷ lệ tương tự như các u ở các giai đoạn bệnh khác nhau [8]. Điều này giúp giải thích tại sao, không chỉ nghiên cứu của chúng tôi, các nghiên cứu khác cũng không cho thấy sự khác biệt trong mối liên hệ giữa các đặc điểm mô bệnh học như độ mô học, mức độ xơ gan, kích thước u và đột biến vùng promoter của TERT trong HCC [7, 9].

Trong HCC, các nghiên cứu khác nhau trên thế giới cho thấy vai trò của TERT trong tiên lượng sống còn và tái phát u là chưa rõ ràng.

Nghiên cứu tổng quan hệ thống của Wang K cho thấy các u đặc có hiện tượng quá biểu hiện gen TERT thường đi kèm tiên lượng kém, như ở phổi, vú, buồng trứng, dạ dày... Nghiên cứu của Jang JW và cộng sự cho thấy HCC với đột biến vùng promoter của TERT có thời gian sống còn kém hơn cũng như tỷ lệ tái phát u cao hơn so với nhóm wildtype [6]. Nghiên cứu của Pezzuto F cho thấy các u có đột biến ở vị trí -124 có thời gian sống còn kém hơn so với nhóm không đột biến [10]. Ngược lại, các nghiên cứu của Lee SE ở Hàn Quốc, Chen YL ở Đài Loan hay Nault JC ở Pháp đều không cho thấy vai trò của TERT trong tái phát u hay tỷ lệ sống còn 5 năm [4, 5].

Tuy nhiên, điều thú vị là TERT lại có vai trò tiên lượng khác nhau ở các nhóm bệnh nhân khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy vai trò của tình trạng đột biến gen trong tái phát u ở nhóm HCC giai đoạn rất sớm (BCLC – 0). Một cách giải thích cho hiện tượng này là bởi vì, trong HCC giai đoạn rất sớm thì các loại biến đổi di truyền chiếm vai trò chủ yếu là TERT và CTNNB1, trong đó đột biến CTNNB1 lại chỉ thường gặp ở nhóm HCC không do xơ gan, vì thế TERT có điều kiện biểu hiện vai trò của nó trong tiên lượng [9]. Có sự khác biệt lớn về vai trò của đột biến vùng promoter của TERT trong tiên lượng giữa các nghiên cứu trên mẫu mô và các nghiên cứu trên mẫu tế bào u trong tuần hoàn (ctDNA). Các nghiên cứu trên mẫu bệnh phẩm từ huyết thanh bệnh nhân đều cho thấy các trường hợp có đột biến vùng promoter của TERT sẽ có thời gian sống còn và thời gian tái phát u ngắn hơn nhóm wildtype, kể cả trong các u giai đoạn sớm và giai đoạn tiến triển [3]. Các nghiên cứu trên cũng cho thấy sự không tương hợp về tình trạng đột biến gen giữa mẫu mô và mẫu huyết thanh, điều này có thể do chỉ có các nhóm dân số tế bào u có tiềm năng di căn mới có thể hiện diện ở tuần hoàn ngoại biên. Vì thế, chúng tôi cho rằng có thể đột biến vùng promoter của TERT có thể có liên quan đến khả năng di căn của u. Nghiên cứu này và Jang JW đều cho thấy vai trò tiên lượng có thể có của tình trạng đột biến vùng promoter của TERT ở nhóm HCC không kèm nhiễm HBV, tuy nhiên, các nghiên cứu này đều có số lượng bệnh nhân chưa đủ để cho thấy sự khác biệt về ý nghĩa thống kê [6].

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ đột biến vùng promoter của TERT ở Việt Nam, vùng dịch tễ của HBV, vào khoảng 46%. Đột biến gen thường gặp ở nhóm nhiễm HCV và ít gặp ở nhóm nhiễm HBV. Nghiên cứu này cho thấy vai trò có thể có của đột biến vùng promoter của TERT trong tiên lượng tái phát u sớm đối với các trường hợp HCC giai đoạn rất sớm và HCC không do nhiễm HBV.

## LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn Khoa Y – Đại học Y Dược TP.HCM đã hỗ trợ kinh phí cho nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

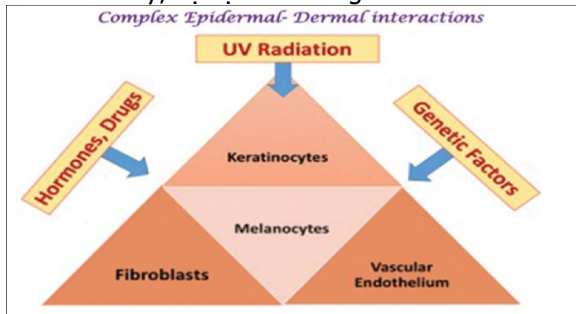
1. **Zucman-Rossi, J., et al.,** Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 2015. **149**(5): p. 1226-1239.e4.
2. **Chen, Y.-L., et al.,** TERT promoter mutation in resectable hepatocellular carcinomas: A strong association with hepatitis C infection and absence of hepatitis B infection. *International Journal of Surgery*, 2014. **12**(7): p. 659-665.
3. **Ako, S., et al.,** Human Telomerase Reverse Transcriptase Gene Promoter Mutation in Serum of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Oncology*, 2020. **98**(5): p. 311-317.
4. **Lee, S.E., et al.,** Frequent somatic TERT promoter mutations and CTNNB1 mutations in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2016. **7**(43): p. 69267-69275.
5. **Nault, J.C., et al.,** High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nat Commun*, 2013. **4**: p. 2218.
6. **Jang, J.W., et al.,** Significance of TERT Genetic Alterations and Telomere Length in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(9).
7. **Jang, J.W., et al.,** Distinct Patterns of HBV Integration and TERT Alterations between in Tumor and Non-Tumor Tissue in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(13).
8. **Tahara, H., et al.,** Telomerase activity in human liver tissues: comparison between chronic liver disease and hepatocellular carcinomas. *Cancer Res*, 1995. **55**(13): p. 2734-6.
9. **Pezzuto, F., et al.,** Tumor specific mutations in TERT promoter and CTNNB1 gene in hepatitis B and hepatitis C related hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2016. **7**(34): p. 54253-54262.
10. **Pezzuto, F., et al.,** Clinical Significance of Telomerase Reverse-Transcriptase Promoter Mutations in Hepatocellular Carcinoma. 2021. **13**(15): p. 3771.

## HÚT THUỐC LÁ VÀ RÁM MÁ

**BSCKII Đặng Bích Diệp\***

*\*Bệnh viện Da liễu Trung ương*

Rám má là tình trạng da đặc trưng bởi các mảng sẫm màu hoặc tăng sắc tố trên mặt, điển hình là ở má, trán, mũi và môi trên. Nguyên nhân gây rám má được cho là do kích hoạt nhiều yếu tố, bao gồm thay đổi nội tiết tố, tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và khuynh hướng di truyền, sử dụng một số thuốc... Rám má không ảnh hưởng đến sức khỏe, nhưng ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ, sự tự tin của người mắc.



**Nguyên nhân gây rám má.** Khói thuốc lá chứa hàng ngàn chất độc hại, nhiều chất trong số đó được biết đến là chất gây đột biến và gây ung thư. Hút thuốc có liên quan đến bệnh tim, bệnh phổi và ung thư. Nó cũng có liên quan đến tình trạng lão hóa sớm của da, thay đổi màu da và làm chậm quá trình lành vết thương. Ngoài ra, phần lớn các bệnh viêm da có xu hướng ảnh hưởng nghiêm trọng hơn đến người hút thuốc so với người không hút thuốc và người hút thuốc thường đáp ứng điều trị kém hơn so với người không hút thuốc. Hiện chưa có bằng chứng trực tiếp nào cho thấy hút thuốc gây ra rám má. Các nghiên cứu mới cho thấy dưới tác dụng của thuốc lá có hiện tượng gia tăng sản xuất sắc tố melanin.



**Hút thuốc lá – rám má và nếp nhăn.**

Nghiên cứu thực hiện trong ống nghiệm, các tác giả nuôi cấy tế bào sắc tố (melanocytes) ở

người. Khi nuôi cấy với chiết xuất khói thuốc lá quan sát thấy hiện tượng các tế bào sắc tố phát triển đến kích thước lớn và sản sinh ra nhiều sắc tố melanin hơn. Một số tế bào sắc tố được chiếu xạ bằng tia UVB (một nguyên nhân khác gây ra tăng sắc tố) và người ta quan sát thấy sự sản xuất melanin tương tự. Tuy nhiên, hình thái của tế bào sắc tố không thay đổi. Hoạt động của tế bào sắc tố có thể được ước tính bằng cách đo biểu thức yếu tố phiên mã liên quan đến Microphthalmia (MITF) bằng phương pháp PCR (Phản ứng chuỗi Polymerase). Biểu hiện MITF tăng đáng kể và phụ thuộc vào liều lượng dưới tác động của chiết xuất khói thuốc lá (tương tự như tăng liều UVB). Con đường truyền tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin dường như làm trung gian cho sự kích hoạt tế bào sắc tố do khói thuốc lá, bởi vì biểu hiện  $\beta$ -catenin chỉ tăng lên do khói thuốc lá chứ không phải do chiếu xạ UVB.

Các nghiên cứu về miễn dịch hóa tế bào cho thấy các tế bào sắc tố được kích hoạt bằng thuốc lá có sự biểu hiện của các thụ thể aryl hydrocarbon (AHR) xung quanh màng nhân. Sự kích hoạt MITF do khói thuốc lá này bị ức chế do sự im lặng RNA của các thụ thể hydrocarbon aryl.

Một cơ chế khác được đưa ra là hút thuốc có thể ảnh hưởng đến các mạch máu trên da và phá vỡ sự điều hòa bình thường của việc sản xuất melanin, dẫn đến tăng sắc tố. Tuy nhiên, điều quan trọng cần lưu ý là rám má là một tình trạng đa yếu tố và mặc dù hút thuốc có thể là một yếu tố nguy cơ tiềm ẩn nhưng nó không phải là nguyên nhân duy nhất gây ra. Các yếu tố khác, chẳng hạn như thay đổi nội tiết tố khi mang thai, sử dụng thuốc tránh thai, yếu tố di truyền và tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, cũng đóng vai trò trong sự phát triển của nám.

Hút thuốc cũng có thể làm tăng việc sản xuất các gốc tự do trong cơ thể, làm tổn thương các tế bào da và góp phần gây lão hóa sớm và thay đổi màu da. Nếu đang hút thuốc bạn hãy quyết định bỏ hút thuốc và tư vấn bởi bác sĩ da liễu để có thể cải thiện sức khỏe nói chung và sức khỏe làn da nói riêng, cũng như giảm nguy cơ phát triển hoặc làm nặng tình trạng rám má.