

line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, **15**(2), 213–222.

7. **Liang S.-K., Lee M.-R., Liao W.-Y. và cộng sự. (2018).** Prognostic factors of afatinib as a first-line therapy for advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a real-world, large cohort study. *Oncotarget*, **9**(34), 23749–23760.

8. **Lê Thu Hà** Đánh giá hiệu quả của thuốc Erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn, Nghiên cứu sinh tiến sĩ năm 2017, đại học Y Hà Nội.

9. **Yang J.C.-H., Sequist L.V., Geater S.L. và cộng sự. (2015).** Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*, **16**(7), 830–838.

XÁC ĐỊNH TRUNG VỊ CỦA CÁC BIOMARKER TRONG TẦM SOÁT LỆCH BỘI QUÝ 1 THAI KÌ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Thị Hương Xuân*, Trần Nhật Thăng**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thay đổi nồng độ PAPP-A và free beta-hCG (fβ-hCG) trong máu mẹ được chứng minh là có liên quan đến nguy cơ mắc hội chứng Down ở thai nhi. Một số nghiên cứu cho thấy trung vị hai chất này thay đổi theo chủng tộc và không thể giải thích được bằng hiệu chỉnh cân nặng mẹ. Mỗi dân tộc nên có giá trị tham chiếu riêng cho dân số mình. **Mục tiêu:** Xác định giá trị trung vị của PAPP-A và fβ-hCG của dân số đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh (ĐHYD). **Phương pháp:** Nghiên cứu báo cáo loạt ca hồi và tiền cứu 2873 thai phụ đến khám tại đơn vị chẩn đoán trước sinh bệnh viện ĐHYD TP. Hồ Chí Minh được sàng lọc quý 1 thai kỳ bằng combined test. **Kết quả:** Trung vị dự đoán: PAPP-A=214,3 – 5,384 x (ngày tuổi thai) + 0,03415 x (ngày tuổi thai)² r=0,9677; fβ-hCG = 10⁻⁴ (-0,06799 x (ngày tuổi thai) + 7,581) r= 0,991; Mô hình điều MoM theo cân nặng mẹ: PAPP-A MoM hiệu chỉnh = 0,3628*EXP(0,01705*cân nặng Kg); fβ-hCG MoM hiệu chỉnh = 1,665*EXP(-0,005857*cân nặng Kg); Trung vị MoM PAPP-A khi sử dụng mô hình đặc trưng cho dân số ĐHYD là 0,896 khác biệt với trung vị MoM PAPP-A khi sử dụng mô hình của FMF là 1,064 (95% CI, p < 0.05). Trung vị MoM fβ-hCG khi sử dụng mô hình đặc trưng cho dân số ĐHYD là 1,221 khác biệt với trung vị MoM fβ-hCG khi sử dụng mô hình của FMF là 1,433 (95% CI, p < 0.05). **So sánh hai mô hình:** Tỷ lệ dương tính của test sàng lọc khi áp dụng MoM-FMF là 7,62%. Tỷ lệ dương tính của test sàng lọc khi áp dụng MoM-ĐHYD là 8,8%. Khi áp dụng MoM-ĐHYD: Tỷ lệ phát hiện là 100%. Tỷ lệ tiên đoán dương: 7,11%; Tỷ lệ dương giả: 8,18%. **Kết luận:** Mỗi chủng tộc nên áp dụng giá trị trung vị PAPP-A và fβ-hCG riêng của dân số mình cho sàng lọc lệch bội ba tháng đầu thai kỳ bằng combined test.

Từ khóa: Chủng tộc, hội chứng Down, sàng lọc trước sinh, ba tháng đầu, PAPP-A, Free beta-hCG

*Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hương Xuân

Email: huongxuannnguyen0402@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 12.8.2021

Ngày phản biện khoa học: 6.10.2021

Ngày duyệt bài: 15.10.2021

SUMMARY

DETERMINATION OF THE MEDIAN LEVELS OF SERUM BIOMARKERS IN THE FIRST TRIMESTER SCREENING PROGRAM IN PREGNANT WOMEN OF UNIVERSITY MEDICAL CENTER HOSPITAL

Background: Low serum concentrations of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and increased levels of free β-human chorionic gonadotropin (fβ-hCG) at 11–13 weeks 6 days of pregnancy are associated with an increased risk of fetal Down syndrome (trisomy 21). Several studies indicated that the serum concentrations of PAPP-A and fβ-hCG present during pregnancy were different between ethnicities and the difference could not be compensated by weight correction. All ethnic groups should have their own reference ranges of these 2 serum biomarkers. **Objective:** to determine median level for serum levels of PAPP-A and fβ-hCG in the UMC population. **Methods:** The study reported a series of retrospective and prospective cases of 2873 pregnant women who visited the prenatal diagnosis unit of the University of Medicine and Pharmacy Hospital in Ho Chi Minh City was screened for the first trimester of pregnancy by combined test. **Results:** UMC reference ranges of PAPP-A and fβ-hCG were established by gestational age (77–97 days). The equation of best fit for PAPP-A was: predicted median PAPP-A level=214,3–5,384 x (gestational age in days) + 0,03415 x (gestational age in days)²; r=0,9677. The equation of best fit for fβ-hCG was: predicted median fβ-hCG level=10⁻⁴ (-0,06799 x (gestational age in days) + 7,581); r= 0,991. Weight-corrected models were also derived for each biomarker. PAPP-A MoM corrected= 0,3628*EXP(0,01705*weight Kg); fβ-hCG MoM corrected = 1,665*EXP(-0,005857*weight Kg). The median MoM PAPP-A when using the UMC-specific model was 0,896, and the median MoM PAPP-A when using the FMF model was 1,064 (95% CI, p < 0.05). The median MoM fβ-hCG when using the UMC-specific model was 1,221, and the median MoM fβ-hCG when using the FMF model was 1,433 (95% CI, p < 0,05). The UMC-specific reference ranges gave higher positive screening rates than the FMF model, even

after weight correction (8,8 % versus 7,62%).
Conclusions: All ethnicities should apply their own population median PAPP-A and fβ-hCG values for screening for first trimester aneuploidy using the combined test.

Key words: Ethnicity, Fetal Down syndrome, First trimester, Pregnancy-associated plasma protein-A, Prenatal screening β-Human chorionic gonadotropin

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Down là một lệch bội thường gặp trong thai kỳ liên quan đến vấn đề chậm phát triển, dị tật bẩm sinh đa cơ quan và là gánh nặng cho gia đình, xã hội. Trong nhiều chục năm qua, sàng lọc phát hiện sớm hội chứng Down đã trở thành chiến lược tiền sản của đa số quốc gia. Gia tăng nguy cơ mắc hội chứng Down trong thai kỳ được chứng minh là có liên quan đến sự tăng nồng độ của fβ-hCG, giảm nồng độ của PAPP-A trong máu mẹ cũng như tăng khoảng thấu âm sau gáy (Nuchal Translucency) ở thai nhi [1]. Combined test dựa trên những thay đổi này cùng với các nguy cơ nền của thai phụ đã trở thành một xét nghiệm sàng lọc với nhiều ưu điểm được áp dụng rộng rãi. Hiện tại thuật toán được áp dụng trong tính toán nguy cơ dựa trên số liệu của người da trắng được hiệu chỉnh. Một số nghiên cứu đã chứng tỏ rằng trung vị của các chất sinh hóa trong máu mẹ có sự thay đổi giữa các chủng tộc khác nhau và đặc trưng này không thể giải thích chỉ bằng hiệu chỉnh cân nặng mẹ [2,3,4,5,6,7]. Tại Việt Nam chỉ mới có một nghiên cứu về vấn đề này với cỡ mẫu nhỏ [1] nên chúng tôi muốn tiến hành nghiên cứu với cỡ mẫu đủ lớn để trả lời câu hỏi nghiên cứu "Số trung vị của fβ-hCG và PAPP-A trong tầm soát lệch bội quý 1 thai kỳ tại bệnh viện ĐHYD TP. Hồ Chí Minh là bao nhiêu" nhằm xây dựng một chương trình sàng lọc hiệu quả cho dân số nghiên cứu. Mục tiêu nghiên cứu

Xác định số trung vị của fβ-hCG và PAPP-A của dân số được tầm soát lệch bội quý 1 thai kỳ tại bệnh viện ĐHYD TP. Hồ Chí Minh.

So sánh hiệu quả sàng lọc lệch bội quý 1 thai kỳ khi sử dụng số trung vị tìm được với mô hình đang áp dụng tại bệnh viện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: báo cáo loạt ca hồi cứu và tiến cứu

Dân số nghiên cứu

Tiêu chuẩn nhận vào: thai phụ đến khám thai tại bệnh viện ĐHYD ba tháng đầu thai kỳ được sàng lọc lệch bội bằng combined test từ 11-13 tuần 6 ngày được quản lý sanh tại bệnh viện ĐHYD, ghi nhận được kết quả NIPT hay

chọc ối nếu có, biết kết cục thai kỳ và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: không thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

$$n = \frac{C\sigma^2}{\delta^2}$$

Cỡ mẫu: tối thiểu

n: cỡ mẫu; C: hằng số liên quan đến sai lầm loại I và II (C= 16.74 với lực mẫu 0.9, sai lầm loại I α= 0.01, sai lầm loại II β=0.1)

σ: là độ lệch chuẩn của trị số trung bình, δ là sai số định trước

→ Cỡ mẫu: n=2.252. Chọn mẫu toàn bộ đến khi đủ cỡ mẫu.

Biến số nghiên cứu: biến số chính trong nghiên cứu: nồng độ PAPP-A và fβ-hCG

Phương pháp nhận bệnh và thu thập số liệu: Dựa vào thông tin tra cứu trong chương trình quản lý bệnh án tiền sản tại đơn vị Chăm sóc trước sinh để sàng lọc hồ sơ của tất cả các trường hợp này, nhằm ghi nhận chính xác, đầy đủ các trường hợp đến khám thai trong ba tháng đầu thai kỳ được sàng lọc bằng combined test, mã số hồ sơ bệnh án và siêu âm.

Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án, cổng thông tin điện tử các thông tin về tiền căn sản-phụ khoa: cân nặng, chủng tộc, tình trạng hút thuốc lá, đái tháo đường, thai kỳ tự nhiên hay hỗ trợ sinh sản; các kết quả siêu âm trong tam cá nguyệt đầu tiên (chiều dài đầu mông, độ mờ da gáy, các bất thường về cấu trúc ...), kết quả PAPP-A, fβ-hCG được làm trong quý đầu. Ghi nhận kết cục thai kỳ: sanh con bình thường hay có lệch bội.

Nếu hồ sơ không đầy đủ các thông tin cần thiết, nghiên cứu viên sẽ trực tiếp liên lạc với sản phụ để ghi nhận các thông tin còn thiếu. Nếu người tham gia nghiên cứu từ chối sẽ loại bỏ mẫu nghiên cứu.

Sau khi thu thập số liệu, chúng tôi tiến hành tổng hợp, phân tích, xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Các mô hình dự đoán được xây dựng bằng phần mềm GraphPad Prism. Nghiên cứu được thông qua bởi Bộ môn Phụ Sản ĐHYD Tp.HCM, chấp thuận của Bệnh viện ĐHYD TP. Hồ Chí Minh.

Giấy phép Y đức. Nghiên cứu này được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của ĐHYD TP. Hồ Chí Minh, số 803/HĐĐĐ-ĐHYD, ngày 02/11/2020.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, tổng cộng có 2873 thai phụ thỏa tiêu chí được lựa chọn. Trong đó có 2654 trường hợp được sử dụng để tính trung vị của 2 biomarkers mục tiêu được đề cập.

Tuổi trung vị của thai phụ tại thời điểm được lấy mẫu là 29, nhỏ nhất là 16 tuổi, lớn nhất là 46 tuổi. Thai phụ trên 35 tuổi chiếm 13%. Giá trị

trung vị của nồng độ PAPP-A tăng dần theo tuổi thai và trung vị của nồng độ β -hCG giảm dần theo tuổi thai (bảng 1).

Bảng 1: Sự phân bố của nồng độ PAPP-A và free β -hCG theo mỗi lớp tuổi thai ở tam cá nguyệt đầu tiên^a

Tuổi thai (ngày)	Trung vị PAPP-A, ng/ml	Trung vị free β -hCG, mIU/ml
77	1,12 (0,21-1,31)	256,00 (203,00-431,65)
78	1,50 (1,31-1,66)	181,29 (166,00-203,00)
79	1,95 (1,67-2,13)	145,73 (131,00-165,98)
80	2,36 (2,13-2,51)	123,95 (109,00-131,00)
81	2,59 (2,51-2,70)	102,75 (99,20 -109,00)
82	2,87 (2,70-3,03)	92,60 (86,80-99,20)
83	3,22 (3,04-3,40)	80,80 (73,20-86,70)
84	3,57 (3,40-3,76)	69,98 (66,90-73,15)
85	3,91 (3,76-4,07)	62,90 (60,50-66,85)
86	4,21 (4,08-4,38)	57,20 (55,50-60,50)
87	4,56 (4,39-4,75)	52,80 (50,50-55,45)
88	4,98 (4,76-5,20)	47,75 (45,30-50,53)
89	5,43 (5,21-5,66)	42,07 (40,25-45,25)
90	5,94 (5,67-6,21)	38,02 (36,60-40,28)
91	6,500 (6,22-6,76)	35,20 (33,85-36,60)
92	7,12 (6,76-7,47)	32,15 (30,40-33,80)
93	7,92 (7,51-8,39)	28,30 (26,05-30,40)
94	8,71 (8,38-9,07)	24,70 (23,30-26,00)
95	9,76 (9,08-10,26)	21,40 (19,60-23,27)
96	11,72 (10,28-13,47)	17,18 (13,45-19,60)
97	16,43 (13,47-25,82)	10,06 (0,30-13,35)

a: giá trị được thể hiện là trung vị (khoảng tin cậy 95%)

Mô hình dự đoán trung vị của PAPP-A đặc trưng cho dân số ĐHYD như một hàm theo tuổi thai (ngày) là một hàm số bậc 2:

Trung vị dự đoán của PAPP-A = $214,3 - 5.384 \times (\text{tuổi thai}) + 0.03415 \times (\text{tuổi thai})^2$

Hệ số tương quan (R) cho mô hình này là 0,9677

Mô hình dự đoán trung vị của free β -hCG đặc trưng cho dân số Đại học Y Dược TP.HCM như một hàm theo tuổi thai (ngày) là một hàm số mũ:

Trung vị dự đoán của free β -hCG = $10^{(-0,06799 \times (\text{tuổi thai}) + 7,581)}$

Hệ số tương quan (R) cho mô hình này là 0,991.

Có được mô hình này, MoM của PAPP-A và β -hCG theo mô hình của ĐHYD (MoM-ĐHYD) được tính toán và so sánh với mô hình của FMF (MoM-FMF).

Dùng phép kiểm T-Test so sánh kết quả cho thấy MoM-PAPP-A và MoM- β -hCG tính theo mô hình FMF và mô hình của ĐHYD có sự khác biệt nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Tiếp theo, mô hình điều chỉnh MoM dự kiến theo cân nặng của mẹ được xây dựng để quan sát sự khác biệt MoM của hai chất này ở hai mô

hình có giải thích được bằng cách hiệu chỉnh với cân nặng của mẹ hay không (cân nặng cũng là một đặc điểm đặc trưng của chủng tộc):

MoM PAPP-A hiệu chỉnh = $0,3628 \times \text{EXP}(0,01705 \times \text{cân nặng Kg})$

Hệ số tương quan (R) cho mô hình này là 0,756

MoM β -hCG hiệu chỉnh = $1,665 \times \text{EXP}(-0,005857 \times \text{cân nặng KG})$

Hệ số tương quan (R) cho mô hình này là 0,3

Sử dụng các phương trình để hiệu chỉnh trọng lượng được mô tả ở trên, các MoM được hiệu chỉnh lại cho cả hai biomarker được tính toán dưới dạng một hàm phụ thuộc trọng lượng của mẹ (Bảng 2). Đối với toàn bộ nhóm ($n = 2654$), MoM cho PAPP-A và β -hCG được tính toán dựa trên mô hình của FMF và mô hình đặc trưng của dân số chúng tôi và có hiệu chỉnh với cân nặng của thai phụ. Kết quả sau hiệu chỉnh cho thấy trung vị của hai chất đánh dấu này khác biệt đáng kể ở hai mô hình, và không thể giải thích được bằng hiệu chỉnh cân nặng.

Giá trị MoM của PAPP-A và β -hCG là 0,896 (KTC 95%, 0,659–1,655) và 1,221 (KTC 95%, 0,989–1,356), không khác biệt đáng kể so với 1, chứng tỏ phương trình hồi qui xây dựng là phù hợp.

Bảng 2: giá trị MoM của PAPP-A và Free β -hCG dựa trên MoMs theo tuổi thai của mô hình dân số mẫu và dân số da trắng:

Nhóm cân nặng	Tần số	Trung vị cân nặng	MoM PAPP-A		MoM β -hCG	
			Mô hình Đại học Y dược	Mô hình FMF	Mô hình Đại học Y dược	Mô hình FMF
35-44,9	236	42,75	0,75(0,66-0,78)	0,86(0,24-1,68)	1,30(1,28-1,36)	1,17(0,28-5,55)
45-54,9	1377	50,00	0,85(0,78-0,92)	1,01(0,25-3,10)	1,24(1,21-1,28)	1,36(0,05-7,41)
55-64,9	829	58,00	0,96(0,93-1,08)	1,17(0,10-3,61)	1,19(1,15-1,21)	1,54(0,01-8,80)
65-74,9	155	67,00	1,14(0,51-2,47)	1,37(0,51-2,48)	1,13 (1,08-1,14)	1,76(0,39-7,91)
75-84,9	45	76,00	1,33(1,30-1,50)	1,58(0,78-2,50)	1,08(1,02-1,07)	2,03(0,50-6,32)
>85	12	86,50	1,59(1,55-1,66)	1,73(0,72-2,33)	1,01(0,99-1,02)	2,92(1,17-9,08)
Tổng cộng	2654	53,00	0,90(0,66-1,66)	1,06(0,37-3,61)	1,22(0,99-1,36)	1,43(0,11-9,08)

Áp dụng giá trị trung vị tìm được của hai chỉ dấu sinh học để tính toán lại nguy cơ lệch bội của dân số mẫu: Cut-off 1/250 được lựa chọn để xác định nguy cơ cao cho chương trình sàng lọc. Các thai phụ được xác định là nguy cơ cao sẽ được thực hiện NIPs hoặc chọc ối, nếu NIPs nguy cơ cao thai phụ sẽ được thực hiện chọc ối để xác định. Trong 2873 mẫu, có 18 trường hợp là Trisomy 21 có nguy cơ cao khi áp dụng MoM-FMF và được chẩn đoán xác định bằng phương pháp chọc ối.

Bảng 3: Nguy cơ lệch bội của dân số mẫu khi áp dụng hai trung vị vào mô hình sàng lọc quý I thai kì tại bệnh viện ĐHYD TP.HCM

Áp dụng giá trị trung vị tìm được vào mô hình sàng lọc quý 1 thai kì, kết quả đạt như sau:

N=2873	MoM- FMF	Tỉ lệ %	MoM- ĐHYD	Tỉ lệ (%)
Nguy cơ thấp	2654	92,38	2620	91,19
Nguy cơ cao	219	7,62	253	8,8
Trisomy 21	18	0,63	18	0,63
PPV	8,22		7,11	
FP	6,99		8,18	
DR	100		100	

- 219 trường hợp nguy cơ cao ở mô hình FMF vẫn dữ nguyên kết quả
- Trong 2654 trường hợp nguy cơ thấp ở mô hình FMF (nguy cơ kết hợp > 1/250) có 34 trường hợp từ nguy cơ thấp chuyển thành nguy cơ cao (nguy cơ 1/267-1/326 → 1/198-1/245)
- 18 trường hợp trisomy 21 không thay đổi kết quả sàng lọc trước đó.

IV. BÀN LUẬN

Khi hiệu chỉnh MoM của hai biomarkers với cân nặng của thai phụ áp dụng mô hình đặc trưng của ĐHYD, kết quả khác biệt hoàn toàn với khi sử dụng mô hình dành cho người da trắng. Cụ thể trung vị MoM -ĐHYD của PAPP-A là 0,896 trong khi trung vị MoM-FMF của PAPP-A là 1,064. Sự khác biệt này có $p < 0,05$. Bên cạnh đó, trung vị MoM-ĐHYD của β -hCG là 1,221 trong khi MoM -FMF của β -hCG là 1,433. Sự khác biệt này có $p < 0,05$. Như vậy có thể thấy việc hiệu chỉnh cân nặng không đủ để bù đắp cho sự khác biệt về chủng tộc. Điều này đồng nhất với nghiên cứu của Đỗ Thị Thanh Thủy tại Từ Dũ 2009 [1]. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi đã lập được phương trình tính trung vị của hai chỉ dấu sinh học là hàm số bậc hai theo tuổi thai với hệ số tương quan rất lớn, chứng tỏ độ mạnh và tin cậy của phương trình. Trong khi với nghiên cứu của Đỗ Thị Thanh Thủy là hàm số bậc một. Điều này có thể do sự khác biệt về cỡ mẫu [1].

Khi so sánh nhận thấy trung vị MoM-ĐHYD

của PAPP-A và β -hCG thấp hơn MoM-FMF của PAPP-A và β -hCG. Tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, dân số Thái Lan cũng có kết quả MoM của PAPP-A và β -hCG thấp hơn khi dùng mô hình cho người da trắng [7].

Khác với dân số của chúng tôi và dân số Thái Lan, MoM của hai biomarker tính trên dân số Hồng Kong lại cao hơn dân số da trắng sống trong cùng khu vực [4].

Như vậy cùng một chủng tộc châu Á nhưng mỗi khu vực khác nhau lại có một trung vị của PAPP-A và β -hCG khác nhau. Kết quả trên gợi ý các phân nhóm Châu Á cụ thể - như Nam Á, Đông Nam Á, mỗi bên nên có phạm vi tham chiếu riêng cho các dấu ấn sinh học này. Mặc dù một số nhà nghiên cứu đã quan sát thấy rằng giá trị trung bình của PAPP-A và β -hCG cao hơn ở người Châu Á so với các dân tộc khác, nhưng những nghiên cứu này chủ yếu là người phương Tây, các nghiên cứu chỉ bao gồm một mẫu nhỏ gồm các nhóm phụ Châu Á và hỗn hợp Châu Á [2]. Hơn nữa, dân số châu Á bao gồm là những người di cư sống trong một môi trường khác và

không nhất thiết phải đại diện cho dân cư bản địa trong các khu vực địa lý của riêng họ. Do đó, có thể rằng việc sử dụng hệ số hiệu chỉnh dân tộc lấy từ dữ liệu phương Tây có thể không thích hợp với dân số Châu Á.

Khi sử dụng MoM được xây dựng từ dân số nghiên cứu, trong 2654 trường hợp nguy cơ thấp có 34 trường hợp chuyển thành nguy cơ cao (nguy cơ 1/267-1/326 → 1/198-1/245), 18 trường hợp trisomy 21 không thay đổi kết quả sàng lọc trước đó. Tỷ lệ dương giả của combined test đối với Trisomy 21 khi áp dụng MoM-FMF là 7,62% và khi áp dụng MoM-ĐHYD thì tỷ lệ này là 8,8%. Theo y văn từ các trung tâm tiền sản phương Tây, tỷ lệ dương tính của xét nghiệm sàng lọc hội chứng Down là xấp xỉ 5,0% khi sử dụng phạm vi tham chiếu trung vị chính xác cho cả PAPP-A và β -hCG, sẽ mang lại tỷ lệ phát hiện từ 77%-90%, tỷ lệ dương tính giả là 3,3-5,2% [1,3]. Tỷ lệ dương giả của chúng tôi cao hơn, đi kèm với độ phát hiện 100%, có thể gợi ý cutoff 1/250 là chưa phù hợp. Tuy vậy, điều này sẽ đảm bảo một tỷ lệ bỏ sót 0%, trong bối cảnh tổn kém cho quy trình chẩn đoán xâm lấn chưa ở mức quá cao và do gia đình chi trả (không thiệt hại về quỹ bảo hiểm y tế toàn dân). Tùy thuộc vào mục đích sàng lọc cụ thể của từng dân số mà ta có thể chọn cut-off phù hợp, cân bằng giữa tỷ lệ xét nghiệm dương, tỷ lệ phát hiện và tỷ lệ dương giả.

Tăng tỷ lệ dương tính của mô hình sàng lọc khi áp dụng mô hình riêng của ĐHYD được lý giải khi quan sát thấy sự giảm của MoM PAPP-A so với mô hình FMF. Sự khác biệt này củng cố lập luận khác biệt về kết quả sàng lọc khi sử dụng MoM khác nhau. Thêm vào đó, ảnh hưởng của PAPP-A đối với nguy cơ tính toán có thể lớn hơn so với β -hCG vì mức PAPP-A thấp có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc hội chứng Down ở thai nhi, ngược lại với khuynh hướng của β -hCG.

Hạn chế của đề tài: Nghiên cứu được thực hiện trên dân số là thai phụ đến khám tại bệnh viện ĐHYD TP. Hồ Chí Minh, không đại diện cho dân số cả khu vực.

Dân số lấy mẫu tính toán của nghiên cứu đại diện cho nhóm dân số có thu nhập trung bình cao, trẻ tuổi, có nguy cơ thấp, không liên quan nhiều tới hỗ trợ sinh sản. Bên cạnh đó, không loại trừ giả thuyết nếu có khả năng lấy máu thực hiện combined test nhiều trường hợp lựa chọn chủ động NIPT đầu tay, kết quả có thể bị ảnh hưởng. Tuy nhiên, chúng tôi không chủ động được vấn đề này. Kết quả xét nghiệm được xử lý duy nhất bằng hệ thống Cobas e của Roche. Số liệu tính toán được chỉ lý giải cho nhóm dân số có

đặc trưng giống dân số mẫu của nghiên cứu, với xét nghiệm được xử lý bằng hệ thống máy khác, có thể không diễn giải được bằng kết quả này.

Phân bố mẫu của nghiên cứu theo các lớp tuổi thai không đồng đều, có những lớp tuổi thai có số mẫu rất ít như lớp tuổi thai 77 ngày tuổi hay 97 ngày tuổi nên số liệu phân tích có thể chưa là con số đại diện tốt nhất.

V. KẾT LUẬN

Trung vị dự đoán:

- PAPP-A = $214,3 - 5.384 \times (\text{ngày tuổi thai}) + 0.03415 \times (\text{ngày tuổi thai})^2$

- β -hCG = $10^{(-0,06799 \times (\text{ngày tuổi thai}))} + 7,581$

Mô hình điều MoM theo cân nặng mẹ:

PAPP-A: MoM hiệu chỉnh = $0,3628 \times \text{EXP}(0,01705 \times \text{cân nặng Kg})$

β -hCG: MoM hiệu chỉnh = $1,665 \times \text{EXP}(-0,005857 \times \text{cân nặng Kg})$

Trung vị MoM PAPP-A khi sử dụng mô hình đặc trưng cho dân số ĐHYD là 0,896 khác biệt với trung vị MoM PAPP-A khi sử dụng mô hình của FMF là 1,064 (95% CI, $p < 0,05$)

Trung vị MoM free β -hCG khi sử dụng mô hình đặc trưng cho dân số ĐHYD là 1,221 khác biệt với trung vị MoM β -hCG khi sử dụng mô hình của FMF là 1,433 (95% CI, $p < 0,05$)

So sánh hai mô hình

- Tỷ lệ dương tính của test sàng lọc khi áp dụng mô hình của FMF là 7,62%.

- Tỷ lệ dương tính của test sàng lọc khi áp dụng mô hình của ĐHYD là 8,8%

- Khi áp dụng MoM-ĐHYD:

- Tỷ lệ phát hiện là 100%

- Tỷ lệ tiên đoán dương: 7,11%

- Tỷ lệ dương giả: 8,18%

Mỗi chủng tộc nên có giá trị trung vị của PAPP-A và β -hCG riêng cho dân số của mình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Thị Thanh Thủy, Bùi Thị Hồng Nga, Hà Tố Nguyên, Phùng Như Toàn, Trương Đình Kiệt (2009)**, "Nghiên cứu ứng dụng test phối hợp (combined test) trong tầm soát trước sinh ba tháng đầu thai kỳ", Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 13(1), tr.190 – 197.
2. **Brambati B, Tului L, Bonacchi I et al (1994)**, "Serum PAPP-A and Free β -hCG are first-trimester screening markers for Down syndrome", Prenat Diagn, 14, pp. 1043–7.
3. **Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. (2008)**, "First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics", Ultrasound Obstet Gynecol, 31(5), pp. 493–502.

4. **Leung TY, Spencer K, Leung TN, Fung TY, Lau TK (2006)**, "Higher median levels of Free - β hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy in a Chinese ethnic group. Implication for first trimester combined screening for Down's syndrome in the Chinese population", *Fetal Diagn Ther*, 21(1), pp. 140-3.
5. **O'Brien JE, Dvorin E, Drugan A. et al (1997)**, "Race-ethnicity-specific variation in multiple-marker biochemical screening: alpha-fetoprotein, hCG, and estriol", *Obstet Gynecol*, 89(3), pp. 355-8.
6. **Spencer K, Ong CY, Liao AW, Nicolaides KH. (2000)**, "The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities", *Prenat Diagn*, 20, pp. 491-4.
7. **Suchaya Luewan, Supatra Sirichotiyakul, Yuri Yanase, Kuntharee Trairisilp, Theera Tongsong (2016)**, "Median levels of serum biomarkers of fetal Down syndrome detected during the first trimester among pregnant Thai women", *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 117, pp. 140-143.
8. **Wright D., Syngelaki A., Bradbury I. et al (2014)**, "First-Trimester Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Ultrasound and Biochemical Testing", *Fetal Diagn Ther*, 35, pp. 118-126.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU XẠ TRỊ IGRT TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN K

Đinh Công Định*, Nguyễn Công Hoàng*

TÓM TẮT

Ung thư phổi (UTP) là bệnh ung thư (UT) thường gặp thứ hai sau UT gan. Điều trị UTP tùy thuộc thể giải phẫu bệnh và giai đoạn (GD) bệnh. Đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) GD IIB từ chối phẫu thuật (PT), IIC: vai trò của HXĐT được đặt lên hàng đầu, GD IIIa, IIB điều trị đa mô thức. Xạ trị điều biến liều (ĐBL) IMRT là kỹ thuật hiện đại có khả năng tối ưu hóa kế hoạch xạ trị tăng khả năng tập trung liều vào mô u, hạn chế liều tối tổ chức nguy cấp. Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) bằng Conebeam- CT nhằm đảm bảo xạ trị chính xác vào thể tích cần điều trị (PTV) và đánh giá sự di động của u cũng như một số cơ quan nguy cấp (OARs) trong quá trình điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm nhận xét kết quả điều trị và mức độ di động của u cũng như một số cơ quan nguy cấp trong xạ trị ĐBL IMRT dưới hướng dẫn hình ảnh cho UTPKTBN GD IIB - III tại bệnh viện K. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 30 BN UTPKTBN GD IIB-III điều trị HXĐT tại Bệnh viện K. Hóa trị phác đồ EP, xạ trị kỹ thuật IMRT dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT), điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 1/2021 - 9/2021. Chụp conebeam- CT hướng dẫn hình ảnh ngày đầu tiên của mỗi tuần điều trị, nhận xét sự di lệch của u và một số cơ quan nguy cấp trong điều trị UTP và nhận xét kết quả điều trị, một số biến chứng sớm của điều trị HXĐT. **Kết quả:** Kỹ thuật IMRT dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) giúp điều trị chính xác vào thể tích đích, không có trường hợp nào tổn thương u lệch khỏi PTV. Bên cạnh đó cũng đánh giá được mức độ di động của u theo các chiều khác nhau trong quá trình xạ trị < 0,3cm, di động của cơ hoành lớn nhất: $1,24 \pm 0,62$ cm so với các cơ quan khác trong lồng ngực. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ

của u cao: 93,4%, tỷ lệ đáp ứng của hạch hoàn toàn lên đến 60,8%. Tỷ lệ biến chứng sớm viêm phổi độ 3 thấp: 3,3, không có BN viêm độ 4. Biến chứng sớm viêm thực quản độ 2 là 6,7%, không có viêm độ 3,4. **Kết luận:** Trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy sự di động của u, thể tích điều trị trong giới hạn cho phép, xạ trị kỹ thuật IMRT có hướng dẫn hình ảnh (IGRT) có kết quả điều trị tốt và tác dụng không mong muốn của xạ trị thấp.

SUMMARY

REVIEW THE PRIMARY RESULT OF IMAGE GUIDED RADIATION THERAPY FOR PATIENTS WITH STAGE IIB - III OF LUNG CANCER AT K HOSPITAL

Lung cancer is the most common cancer in Viet Nam. Concurrent chemoradiation therapy for lung cancer stage IIB - III which is not surgery and refused. IMRT followed by IGRT is a modern technique that utilizes multileaf collimator system to optimize radiation plan with increasing homogeneity of target therapy, minimizing the dose to organ at risks and radiation is accurate to PTV. Our study aims to review the results and early side effects of concurrent chemoradiation therapy by IMRT and followed IGRT for treatment of non-small cell lung cancer stage IIB - III at K hospital. **Methods:** 30 patients with lung cancer at stage IIB - III who are treated by concurrent chemoradiation therapy without surgery at K Hospital, using EP 2cycles and 60Gy of RT; using IMRT follow by IGRT technique. IGRT can evaluate to move of tumor and organs at risk in radiation therapy lung cancer; Evaluation of adverse effects every 10Gy of treatment and respond at the end of concurrent chemoradiation therapy. **Result:** Treatment plan of IMRT followed by IGRT help to radiation therapy is accurate and focus on PTV. On the other hand, the moving of tumor must be followed cartesian coordinate system < 0.3cm, the diaphragm is maximum of moving: 1.24 ± 0.62 cm in comparison with other organs inside chest. PR of tumor: 86.7%, CR of lymph nodes up to: 60.8%. Rate of pneumonia early complication grade 3: 3.3%. Esophagitis early

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Công Định

Email: DrDinhvn@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.8.2021

Ngày phản biên khoa học: 7.10.2021

Ngày duyệt bài: 15.10.2021