

nhóm nghề nghiệp ít hoạt động thể lực như văn phòng, bác sỹ, kỹ sư,... có nguy cơ mắc bệnh STMMT cao hơn các nhóm nghề khác. Xét riêng việc phải đứng nhiều giờ trong ngày như giáo viên, công nhân đứng máy nhóm bệnh nhân này có thời gian đứng > 8 giờ/ngày chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm đứng khoảng 6-8 giờ/ ngày với tỷ lệ lần lượt là 69,5%, và 30,5%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này đã được giải thích trong cơ chế bệnh sinh của STMMT, dòng hồi lưu tĩnh mạch chịu ảnh hưởng của trọng lực và đồng thời có ý nghĩa trong việc dự phòng hay giải pháp đối phó với cảm giác nặng chân bằng cách kê cao chân lúc nghỉ ngơi [2]. Cũng theo nghiên cứu này thì béo phì cũng là một yếu tố nguy cơ của bệnh và sự liên quan giữa các yếu tố nguy cơ này với các biểu hiện lâm sàng theo CEAP có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

V. KẾT LUẬN

Suy tĩnh mạch mạn tính chi dưới chủ yếu có biểu hiện lâm sàng tại chỗ, có nhiều yếu tố nguy

cơ có thể thay đổi được, do đó bệnh có thể phòng ngừa được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đặng Hanh Đệ**, (2011), Suy tĩnh mạch mạn tính chi dưới. Bệnh lý mạch máu cơ bản. Tài liệu dịch, NXB Giáo dục Việt Nam, tr. 112-116.
2. **Đặng Thị Minh Thu, Nguyễn Anh Vũ**, (2014), Đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ của suy tĩnh mạch mạn tính chi dưới, Tạp chí Tim Mạch Học Việt Nam, số 66, tr. 175-188.
3. **Eberhardt R.T. and Raffetto J.D.**, (2005), Chronic Venous Insufficiency, Circulation; pp.2398-2409.
4. **Jeffrey L.B. and John J.**, (2000), Venous Anatomy of the Lower Limb, Chronic venous insufficiency: diagnosis and treatment; pp.25-36.
5. **MacKay D.**, (2001), Hemorrhoids and Varicose Veins: A Review of Treatment Options, Altern Medicine; tpp. 126-140.
6. **Padberg F.T.**, (2005), CEAP classification for chronic venous disease, Dis Mon; pp. 176-182.
7. **Stansby G.**, (2000), Women, pregnancy, and varicose veins, The Lancet; pp. 1117-1118.
8. **WHO**, (2000), The Asia Pacific Perspective: Redefining Obesity and its treatment. https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/5379/0957708211_eng.pdf

XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GEN EGFR VÀ ĐỘT BIẾN DUNG HỢP GEN EML4-ALK Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Trần Huy Thịnh*, Trần Văn Khánh*

TÓM TẮT

Liệu pháp điều trị đích là một liệu pháp điều trị mới, hứa hẹn có hiệu quả cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN); tuy nhiên không phải tất cả bệnh nhân ung thư đều có đáp ứng tốt với thuốc điều trị đích. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan chặt chẽ giữa đột biến gen EGFR và đột biến dung hợp gen EML4-ALK với mức độ đáp ứng thuốc của khối u trong liệu pháp điều trị đích. **Mục tiêu:** Xác định đột biến gen EGFR và đột biến dung hợp gen EML4-ALK ở bệnh nhân UTPKTBN bằng kỹ thuật Realtime PCR và kỹ thuật FISH. **Đối tượng, phương pháp:** 95 bệnh nhân UTPKTBN được lựa chọn vào nghiên cứu; sử dụng kỹ thuật bằng kỹ thuật Realtime PCR và FISH để xác định đột biến gen EGFR, và đột biến dung hợp gen EML4-ALK. **Kết quả:** 48/95 (50,5%) bệnh nhân UTPKTBN có đột biến exon 19, 21 của gen EGFR, 6/95 (6,3%) bệnh nhân UTPKTBN có đột biến dung hợp gen EML4-ALK. **Từ khóa:** ung thư phổi không tế bào nhỏ; đột biến gen EGFR, đột biến dung hợp gen EML4-ALK, liệu pháp điều trị đích.

SUMMARY

IDENTIFYING OF EGFR MUTATION AND EML4-ALK FUSION GENE IN NON SMALL CELL LUNG CANCER

Targeted therapy is an effective method for treatment of non small cell lung cancer (NSCLC). However, not all of patients have good response with targeted drugs. Many previous studies demonstrated the close relationship between EGFR and EML4-ALK rearrangement mutation and the response of targeted drugs with tumor. **Objectives:** Identifying EGFR and EML4-ALK rearrangement mutations in NSCLC patients by realtime PCR and FISH methods. **Methods:** 95 NSCLC patients were selected for this study; realtime PCR and FISH methods were used to identify EGFR mutation and EML4-ALK rearrangement mutation **Results:** 48/95 (50,5%) of NSCLC patients have mutation in exon 19 and 21 of EGFR gene; 6/95 (6,3%) of NSCLC patients have EML4-ALK rearrangement mutation.

Keywords: Non small cell lung cancer; EGFR, EML4-ALK rearrangement mutation, Targeted therapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ung thư chiếm tỷ lệ cao nhất và có tỷ lệ tử vong hàng đầu trên thế giới và ở Việt Nam [1]. Ung thư phổi được chia

*Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Huy Thịnh

Email: tranhuythinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 15.2.2022

Ngày phản biện khoa học: 4.4.2022

Ngày duyệt bài: 15.4.2022

làm 2 thể: thể không tế bào nhỏ (non-small cell lung cancer) chiếm khoảng 85% và thể tế bào nhỏ (small cell lung cancer) chiếm khoảng 15%. Thuốc lá là nguyên nhân chính gây ra 90% những trường hợp ung thư phổi ở nam giới và 78% ở nữ giới [2, 3, 4]. Bên cạnh đó, ngày càng nhiều cơ chế phân tử của quá trình phát sinh, phát triển ung thư phổi được tìm ra [3],[4]. Khác với các khối u đặc khác, đến hiện nay, vẫn rất khó phát hiện sớm khối ung thư phổi, hầu hết các trường hợp khi phát hiện đã rơi vào giai đoạn tiến triển hoặc di căn. Mặc dù đã có rất nhiều tiến bộ trong các phương thức điều trị như phẫu thuật, hóa trị và xạ trị, tỷ lệ sống toàn thể sau 5 năm của bệnh nhân ung thư phổi vẫn rất thấp, chỉ xấp xỉ 15% [1]. Trong những năm gần đây, y học đã phát hiện được nhiều đích phân tử bệnh học tiềm năng trong ung thư phổi, thúc đẩy sự ra đời của những được phẩm mới giúp ức chế hoạt động của chúng, kéo dài thời gian sống và nâng cao chất lượng sống của người bệnh, đó là liệu pháp điều trị đích. Liệu pháp điều trị đích là phương pháp điều trị mới hướng đến cơ chế phân tử của ung thư phổi, bước đầu mang lại hiệu quả cao với các thuốc ức chế thụ thể tăng trưởng biểu mô (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) hay dung hợp gen EML4-ALK (Echinoderm Microtubule associated protein Like 4- Anaplastic Lymphoma Kinase) [5, 6, 7]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan chặt chẽ giữa đột biến gen EGFR, EML4-ALK với mức độ đáp ứng thuốc của khối u trong liệu pháp điều trị đích. Khoảng 30-45% bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) có đột biến ở exon 18, 19, 20 và 21 của gen EGFR và khoảng 3-7% bệnh nhân UTPKTBN có đột biến dung hợp gen EML4-ALK [6, 7, 8, 9]. Các bệnh nhân mang đột biến gen EGFR, EML4-ALK có ái lực mạnh với thuốc điều trị đích, nên thường đáp ứng tốt với thuốc điều trị đích. Hiện nay, ở Việt Nam đã có một số nghiên cứu xác định đột biến gen EGFR nhưng chưa có nghiên cứu nào nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và xác định đồng thời đột biến trên gen EGFR và đột biến dung hợp gen EML4-ALK. Việc xác định đột biến gen EGFR, EML4-ALK sẽ là cơ sở khoa học để lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp và hiệu quả cho bệnh nhân UTPKTBN. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: *Xác định đột biến gen EGFR, EML4-ALK ở bệnh nhân UTPKTBN bằng kỹ thuật bằng kỹ thuật Realtime PCR, và kỹ thuật FISH.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 95 bệnh nhân

UTPKTBN được lựa chọn tại Bệnh viện K Hà Nội, Bệnh viện Phổi Trung Ương. Các bệnh nhân này được chẩn đoán xác định dựa vào kết quả mô bệnh học, bệnh nhân không mắc bất kỳ một loại hình bệnh tật hay ung thư nào khác. Bệnh nhân được thu thập mẫu mô được đúc trong block parafin để xét nghiệm gen.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Kỹ thuật tách chiết DNA:** Mẫu mô được lựa chọn chính xác vùng tế bào ung thư. Parafin được loại bỏ bằng xylene. DNA được tách chiết theo qui trình phenol/chloroform. Nồng độ và độ tinh sạch của DNA được xác định bằng máy Nano-Drop, những mẫu DNA đạt giá trị OD 280/OD260 ≥ 1.8 được sử dụng để phân tích.

- **Kỹ thuật Realtime PCR:** Bệnh nhân được tiến hành xét nghiệm gen EGFR theo quy trình bộ Kit IVD của hãng Roche (Cobas® EGFR Mutation Test v2 method for in vitro diagnostic use).

- **Kỹ thuật FISH (Fluorescent in situ hybridization):** Bệnh nhân được tiến hành xét nghiệm gen EML4-ALK sử dụng bộ Kit của hãng MetaSystem. Quy trình được tiến hành theo khuyến cáo của bộ kit.

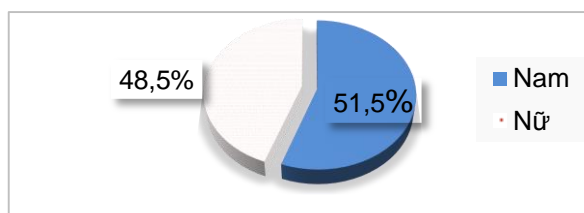
Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu Gen & Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc đạo đức của nghiên cứu y học. Bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân hoàn toàn được bảo mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

- Tuổi: tuổi trung bình $60,8 \pm 8,2$. Độ tuổi trẻ nhất là 26 tuổi và cao nhất là 79 tuổi.



Hình 1: Phân bố giới

- Mô bệnh học: 95/95 (100%) bệnh nhân có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.

2. Tỷ lệ đột biến gen EGFR và EML4-ALK.

Bệnh nhân được tiến hành xác định đột biến gen EGFR bằng kỹ thuật realtime PCR, kết quả cho thấy 48/95 bệnh nhân đã được phát hiện có đột biến gen EGFR, chiếm tỷ lệ 50,5%, trong đó đột biến LRER exon 19 chiếm tỉ lệ cao nhất 25/95 (26,3%), tiếp theo là đột biến L858R với 21/95 chiếm tỉ lệ 22,1% bệnh nhân, đột biến chiếm tỉ

lệ thấp nhất là L861Q với 2/95 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 2,1%.

Bảng 1: Tỷ lệ đột biến gen EGFR

Tình trạng đột biến EGFR	Số bệnh nhân (n=95)	Tỷ lệ (%)
Đột biến LREA	25	26,3

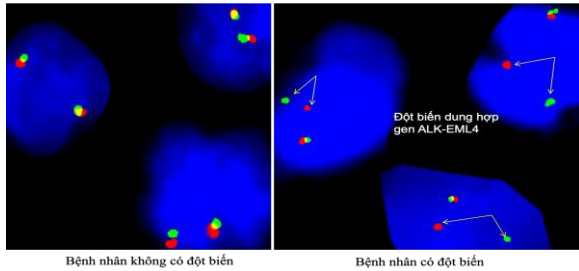
Đột biến L858R	21	22,1
Đột biến L861Q	2	2,1
Không có đột biến	47	49,5

Bệnh nhân được tiến hành xác định đột biến dung hợp gen EML4-ALK bằng kỹ thuật FISH, kết quả được thể hiện ở bảng 2

Bảng 2: Tỷ lệ đột biến dung hợp gen EML4-ALK

Tình trạng đột biến EML4-ALK	Nhóm BN có đột biến gen EGFR	Nhóm BN không có đột biến gen EGFR	Tỷ lệ (%)	
Có đột biến EML4-ALK đơn thuần	0	5	5,3	6,3
Có đột biến EGFR và EML4-ALK kết hợp	1	0	1,0	
Không có đột biến	47	42	93,7	

Bảng 2 cho thấy 6/95 bệnh nhân đã được phát hiện có đột biến dung hợp gen EML4-ALK, chiếm tỉ lệ 6,3%, trong đó có 1 bệnh nhân có đột biến EGFR và EML4-ALK kết hợp chiếm tỉ lệ 1%.



Hình 2. Hình ảnh FISH ở bệnh nhân không có dung hợp gen (hình bên trái) và có dung hợp gen EML4-ALK (hình bên phải)

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 95 bệnh nhân UTPKTBN chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $60,8 \pm 8,2$ tuổi; bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 26 tuổi, lớn tuổi nhất là 79 tuổi. Kết quả này tương tự với một số nghiên cứu gần đây trên thế giới [6]. Về đặc điểm mô bệnh học, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có đến 95/95 bệnh nhân (100%) được xác định là ung thư biểu mô tuyến. Kết quả này cũng phù hợp với y văn trên thế giới khi nghiên cứu về ung thư phổi có đột biến gen EGFR, tổn thương mô bệnh học phổ biến nhất vẫn là ung thư biểu mô tuyến.

Cho đến thời điểm hiện tại, y văn thế giới đã báo cáo hơn 40 dạng đột biến gen EGFR đóng vai trò trong bệnh sinh và đáp ứng hiệu quả của liệu pháp điều trị đích bệnh UTPKTBN, trong đó đột biến LREA ở exon 19 và đột biến L858R ở exon 21 là hai dạng thường gặp nhất chiếm 85-90% tổng số các đột biến gen EGFR liên quan đến tính đáp ứng thuốc điều trị đích [5][7]. Đây cũng là hai dạng đột biến gây tăng tính nhạy cảm của khối u đối với các tác nhân ức chế EGFR tyrosine kinase. Các dạng đột biến khác chiếm tỷ lệ rất nhỏ và vai trò của chúng đối với liệu pháp điều trị đích cũng đã được chứng minh, như các

đột biến tại exon 18, 19 và 21 giúp tăng tính nhạy cảm nhưng đột biến tại exon 20 (chiếm 5%) lại khiến tế bào u đề kháng với các thuốc điều trị đích [5]. Trong nghiên cứu này, 48/95 bệnh nhân đã được phát hiện có đột biến gen EGFR, chiếm tỷ lệ 50,5%, trong đó đột biến LREA exon 19 chiếm tỉ lệ cao nhất 25/95 (26,3%), tiếp theo là đột biến L858R với 21/95 chiếm tỉ lệ 22,1% bệnh nhân, đột biến chiếm tỉ lệ thấp nhất là L861Q với 2/95 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 2,1%. Kết quả này cũng hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trước đây [5, 6].

Bệnh nhân cũng được tiến hành xác định đột biến EML4-ALK, kết quả cho thấy 6/95 bệnh nhân đã được phát hiện có đột biến dung hợp gen EML4-ALK, chiếm tỷ lệ 6,3%, trong đó có 1 bệnh nhân có đột biến EGFR và EML4-ALK kết hợp chiếm tỉ lệ 1%. Theo các nghiên cứu, dung hợp gen EML4-ALK xuất hiện trong khoảng 5-7% bệnh nhân UTP KTBN [6, 7, 8, 10]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng hầu hết bệnh nhân UTPKTBN mang dung hợp gen EML4-ALK có tuổi trung bình thấp hơn nhiều so với nhóm không tìm thấy dung hợp gen này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 6 bệnh nhân UTP KTBN được phát hiện có đột biến dung hợp gen EML4-ALK, trong đó bệnh nhân trẻ nhất là 26 tuổi và bệnh nhân nhiều tuổi nhất là 48 tuổi, thấp hơn nhiều so với độ tuổi trung bình của nghiên cứu là $60,8 \pm 8,2$. Shaw và cộng sự (2009) đã phát hiện được 19 trường hợp mang dung hợp gen EML4-ALK trong tổng số 141 bệnh nhân UTPKTBN, trong đó trường hợp trẻ nhất mang dung hợp gen này mới 29 tuổi, tuổi trung bình của nhóm mang dung hợp gen EML4-ALK là 52 so với của nhóm không mang dung hợp gen là 64 tuổi [10].

Dung hợp gen EML4-ALK được xác định là biến đổi di truyền độc lập với các đột biến phổ biến đã được ghi nhận trước đó như EGFR,

KRAS. Trong nghiên cứu này, 6/95 bệnh nhân đã được phát hiện có đột biến dung hợp gen EML4-ALK nằm chủ yếu ở nhóm không có đột biến gen EGFR, kết quả này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Trên thực tế, một số trường hợp mang đồng thời nhiều biến đổi di truyền đã được ghi nhận: Koivunen và cộng sự (2008) thông báo 1 trường hợp ung thư biểu mô tuyến mang đồng thời dung hợp gen EML4-ALK và đột biến EGFR. Martelli và cộng sự (2009) lại phát hiện 1 bệnh nhân 54 tuổi, ung thư biểu mô tuyến, mang đồng thời dung hợp gen EML4-ALK và một đột biến của gen KRAS [12]. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện ra một trường hợp bệnh nhân mang cả 2 đột biến gen EGFR và EML4-ALK. Kết quả nghiên cứu có ý nghĩa rất lớn trong thực hành lâm sàng, nó sẽ giúp các nhà lâm sàng hiểu được đặc điểm của các biến đổi di truyền, từ đó lựa chọn các phương pháp điều trị phù hợp.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen EGFR cao hơn (50,5%) so với đột biến dung hợp gen EML4-ALK (6,3%). Kết quả nghiên cứu này sẽ giúp ích cho các bác sỹ lâm sàng để đưa ra phác đồ điều trị phù hợp và hiệu quả cho bệnh nhân UTPKTBN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jemal A, Siegel R, Ward E (2008). Cancer statistics, CA Cancer J Clin, 58:71-96.

2. Sato M, Shames DS, Gazdar AF, Minna JD (2007). A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. J Thorac Oncol. 2:327-43.
3. Wistuba II, Mao L, Gazdar AF (2002). Smoking molecular damage in bronchial epithelium. Oncogene. 21,7298-306.
4. Wistuba II, Mao L, Gazdar AF (2002), "Smoking molecular damage in bronchial epithelium", Oncogene, 21, 7298-7306.
5. Lee CK, Brown C, Gralla RJ et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute 2013; 105: 595-605.
6. Xu Q, Liu H, Meng S, et al. First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease. J Cancer. 2019; 10 (2): 522-529.
7. Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, et al. (2009), "EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues", Am J Pathol, 174 (2), pp. 661-70.
8. Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M, et al. (2012), "EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations", Virchows Arch, 461 (3), pp. 245-57.
9. Scagliotti G, Stahel RA, Rosell R, et al. (2012), "ALK translocation and crizotinib in non-small cell lung cancer: an evolving paradigm in oncology drug development", Eur J Cancer, 48 (7), pp. 961-73.
10. Ngô Quý Châu, Chu Thị Hạnh, Trần Văn Khánh, Lê Hoàn (2014). Dung hợp gen EML4-ALK: Hướng tiếp cận mới trong điều trị nhắm trúng đích với ung thư phổi không tế bào nhỏ. Y học lâm sàng, 77, 11-16.

MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN ĐIỀU KIỆN AN TOÀN THỰC PHẨM CỦA BẾP ĂN TẬP THỂ KHU CÔNG NGHIỆP TẠI TỈNH QUẢNG NINH

Nguyễn Thị Lan Thu¹, Đỗ Thị Hạnh Trang²

TÓM TẮT

An toàn thực phẩm (ATTP) tại bếp ăn tập thể (BATT) khu công nghiệp (KCN) là một vấn đề y tế công cộng quan trọng. Nghiên cứu nhằm phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến điều kiện ATTP tại các BATT KCN thuộc tỉnh Quảng Ninh. Nghiên cứu sử dụng thiết kế cắt ngang, phương pháp định tính, tiến hành từ tháng 12 năm 2021 đến tháng 3 năm 2022. Số liệu được thu thập qua phỏng vấn sâu 03 cán bộ làm công

tác quản lý ATTP tại tỉnh Quảng Ninh, 04 chủ doanh nghiệp và 06 người chế biến chính. Kết quả nghiên cứu cho thấy các yếu tố ảnh hưởng đến điều kiện ATTP của BATT KCN gồm: điều kiện kinh tế và nhận thức, thái độ của chủ doanh nghiệp đối với ATTP; hoạt động tự kiểm tra, giám sát về thực hiện các điều kiện ATTP của doanh nghiệp; mong muốn về thực đơn đa dạng, chất lượng tốt của khách hàng; nhận thức, thái độ của người chế biến chính; công tác giám sát, xử lý vi phạm của cơ quan quản lý nhà nước; công tác truyền thông của cơ quan quản lý; sự phối hợp giữa Chi cục An toàn vệ sinh thực phẩm và Ban quản lý KCN. Yếu tố thực hiện các biện pháp về phòng chống dịch bệnh COVID-19 có ảnh hưởng tích cực đến điều kiện ATTP của BATT nhưng dịch bệnh COVID-19 kéo dài lại có ảnh hưởng tiêu cực đến điều kiện ATTP của BATT.

Từ khóa: an toàn thực phẩm, bếp ăn tập thể, khu công nghiệp, Quảng Ninh.

¹Chi cục An toàn vệ sinh thực phẩm tỉnh Quảng Ninh

²Trường Đại học Y tế công cộng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Lan Thu

Email: lanthunguyenulis@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.2.2022

Ngày phản biện khoa học: 4.4.2022

Ngày duyệt bài: 13.4.2022