

phát triển độc tính trên thận⁴.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả khảo sát trên 288 hồ sơ bệnh án, nghiên cứu đã góp phần cho thấy tình hình sử dụng amikacin và độc tính thận. Đã có sự xuất hiện của các chủng vi khuẩn đề kháng với amikacin, đồng thời độc tính trên thận ở bệnh nhân có sử dụng amikacin tương đối cao (12,84%). Do đó cần có các biện pháp để nâng cao việc chỉ định thuốc hợp lý, ngăn ngừa xuất hiện các chủng vi khuẩn kháng thuốc và giảm thiểu độc tính thận trên bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế** (2015), Dược Thư Quốc Gia Việt Nam, amikacin, trang 176-179.
2. **Ngô Nguyễn Nhật Anh, et al** (2021), "Khảo sát việc sử dụng kháng sinh amikacin tại khoa hồi sức tích cực, bệnh viện Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh, 25(4) trang 139-145.
3. **Nguyễn Sử Minh Tuyết, et al.**, (2009), "Khảo

sát vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện tại bệnh viện Nhân dân Gia Định", Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh, 13(6), trang 295-300.

4. **David L. Paterson; Jennifer M. B. Robson; Marilyn M. Wagener** (1998). Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily, 13(11), pp. 735-739.
5. **Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Bjorn C. Knollmann.**, "Aminoglycoside, in Goodman and Gilman's - The pharmacological basis of therapeutics", Mc Graw Hill Education, California, pp. 2900-2926.
6. **Lopes J. A., Jorge S.** (2013), "The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review & quot; Clinical Kidney Journal, 6(1), pp. 8-14.
7. **Roger, C., Louart, B., Elotmani, L. et al.** An international survey on aminoglycoside practices in critically ill patients: the AMINO III study. Ann. Intensive Care 11, 49 (2021).
8. **Sawyers, C. L.; Moore, R. D.; Lerner, S. A.; Smith, C. R.** (1986). "A Model for Predicting Nephrotoxicity in Patients Treated with Aminoglycosides", Journal of Infectious Diseases, 153(6), pp. 1062-1068.

NGHIÊN CỨU ĐA HÌNH GEN STAT5B RS6503691 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN CÓ HBSAG (+)

Lê Quang Nhựt^{1,2}, Nguyễn Xuân Kiên², Dương Quang Huy²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tần suất kiểu gen của điểm đa hình gen STAT5b rs6503691 và mối liên quan với nguy cơ ung thư ở bệnh nhân ung thư biểu mô (UTBM) tế bào gan. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 118 bệnh nhân UTBM tế bào gan có HBSAg (+), có so sánh với 86 bệnh nhân xơ gan có HBSAg (+) và 195 người khỏe mạnh tại Bệnh viện TWQĐ 108, Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Đa khoa thành phố Cần Thơ thời gian từ 7/2017 đến 8/2020. Tiến hành phân tích đa hình gen STAT5b rs6503691 từ mẫu máu ngoại vi của các đối tượng nghiên cứu theo phương pháp PCR-RFLP tại Trung tâm nghiên cứu y dược học Quân sự - Học viện Quân y. **Kết quả:** Tần suất kiểu gen CC của điểm đa hình gen STAT5b rs6503691 chiếm tỷ lệ cao nhất ở bệnh nhân UTBM tế bào gan là 49,7%, cao hơn so chỉ số tương ứng ở nhóm xơ gan là 47,7% và người khỏe mạnh là 40,5%; trong khi kiểu gen TT chiếm thấp nhất ở bệnh nhân xơ gan (7,0%), sự khác biệt chưa

có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. **Kết luận:** Đa hình gen STAT5b rs6503691 không có mối liên quan đến nguy cơ UTBM tế bào gan có HBSAg (+). **Từ khóa:** Đa hình gen STAT5B, ung thư biểu mô tế bào gan.

SUMMARY

STAT5B rs6503691 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH HEPATITIS B VIRUS - RELATED HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Objectives: Determine the genotype prevalence of STAT5b rs6503691 polymorphism and the relationship with the cancer risk in patients with hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). **Subjects and methods:** A cross-sectional study of HCC patients compared with 86 HBV-related cirrhotic patients and 195 control subjects at 108 Military Central Hospital, 103 Military Hospital, and Cantho General Hospital from 7/2017 - 8/2020. Analysis of STAT5b rs6503691 gene polymorphism from 5-mL peripheral venous blood sample by PCR-RFLP method at Institute of Biomedicine and Pharmacy-Vietnam Military Medical University. **Result:** CC genotype of STAT5b rs6503691 polymorphism accounted for the ratio of 49.7% in patients with HCC, higher than the prevalence in cirrhotic patients (47.7%) and the control (40.5%), while the TT genotype accounted for the lowest ratio in patients with HBV-related cirrhosis (7.0%), however, the difference has not been statistical significance. **Conclusion:** There is not significant association

¹Trường Đại học Tây Đô

²Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Dương Quang Huy

Email: hHuyduonghvqy@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.4.2023

Ngày duyệt bài: 8.5.2023

between STAT5b rs6503691 polymorphism with the risk of HBV-related HCC. **Keywords:** STAT5b polymorphism, Hepatocellular carcinoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô (UTBM) tế bào gan là loại ung thư gan nguyên phát thường gặp đứng hàng thứ 6 trong tổng số các bệnh lý ác tính trên toàn thế giới với tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ ba trong tổng số các ca tử vong liên quan đến ung thư chỉ sau ung thư phổi và ung thư đại trực tràng [1]. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến UTBM tế bào gan, trong đó virus viêm gan B (Hepatitis B virus - HBV) là nguyên nhân chủ yếu chiếm từ 80 - 90% các trường hợp UTBM tế bào gan [2]. Tuy nhiên, không phải tất cả bệnh nhân nhiễm HBV đều tiến triển thành UTBM tế bào gan. Nhiễm HBV có thể gây viêm gan cấp tính tự hồi phục, hoặc tiến triển thành viêm gan mạn tính, xơ gan, viêm gan ác tính hoặc trở thành người mang HBV mạn không triệu chứng [3]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt hiện nay vẫn còn nhiều tranh luận.

Nghiên cứu cơ chế bệnh sinh và sự tương tác giữa HBV với cơ thể người bệnh rất quan trọng. Biểu hiện lâm sàng của bệnh là hậu quả của sự tương tác giữa HBV với các yếu tố liên quan của cơ thể vật chủ trong quá trình nhiễm HBV được coi là sự cộng hợp của nhiều yếu tố. Đáng chú ý, con đường tín hiệu Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) đóng vai trò quan trọng trong dẫn truyền tín hiệu của nhiều cytokine và yếu tố tăng trưởng, chịu trách nhiệm cho các hoạt động chức năng tế bào như tăng trưởng tế bào, duy trì tế bào gốc, biệt hóa tế bào, cũng như điều hòa đáp ứng miễn dịch và đáp ứng viêm và do vậy con đường tín hiệu này có liên quan mật thiết với nhiều bệnh truyền nhiễm và ung thư [4], [5]. Trong số 7 thành viên của gia đình STAT, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra STAT1, STAT2 và STAT4 thể hiện tác động ức chế hình thành ung thư (trong đó có UTBM tế bào gan) cả in vitro và in vivo; ngược lại STAT3 được chứng minh là tác nhân sinh ung thư, kích thích tăng sinh mạch, duy trì quần thể tế bào gốc ung thư, từ đó thúc đẩy sự phát triển, xâm lấn và di căn UTBM tế bào gan [5]. Với STAT5 (gồm STAT5a và STAT5b), gần đây đã có một số nghiên cứu công bố về mức độ biểu hiện các gen này trong mô UTBM tế bào gan cao hơn so với mô gan không u và có ý nghĩa trong tiên lượng bệnh [6].

Về tính đa hình gen STAT5b, tổng quan y văn trên thế giới ghi nhận có một điểm đa hình nucleotid đơn (SNP) rs6503961 có liên quan đến

bệnh ung thư vú [7], [8] và một số bệnh ung thư máu (bệnh bạch cầu tủy cấp, bạch cầu tủy mạn...) [9]. Tuy nhiên, nghiên cứu tính đa hình gen STAT5 (nhất là STAT5b) trong mối liên quan với UTBM tế bào gan nhiễm HBV còn rất ít. Do vậy, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: Xác định tần suất kiểu gen của điểm đa hình STAT5b rs6503961 và mối liên quan với nguy cơ ung thư ở bệnh nhân UTBM tế bào gan có HbsAg (+).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 3 nhóm bệnh nhân:

- Nhóm bệnh nhân UTBM tế bào gan: bao gồm 118 bệnh nhân được xác chẩn UTBM tế bào gan theo tiêu chuẩn của Bộ y tế Việt Nam năm 2012 và có xét nghiệm HbsAg (+) [10].

Không chọn vào nghiên cứu bệnh nhân UTBM tế bào gan có xét nghiệm anti HCV (+), anti-HIV (+), có bệnh lý ung thư kết hợp hoặc không có xét nghiệm xác định đa hình gen rs6503691 STAT5b.

- Nhóm bệnh nhân xơ gan: bao gồm 86 bệnh nhân được chẩn đoán xơ gan dựa vào lâm sàng và xét nghiệm có hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa, hội chứng suy chức năng gan và thay đổi hình thái gan hoặc đo độ xơ hóa gan F4, đồng thời có xét nghiệm HbsAg (+) [3].

Loại trừ khỏi nghiên cứu bệnh nhân bệnh nhân xơ gan có nhiễm HCV, lạm dụng rượu, sử dụng thuốc độc gan...

Nhóm bệnh nhân UTBM tế bào gan và xơ gan được thu thập tại Bệnh viện Quân y 103, Bệnh viện TWQĐ 108 và Bệnh viện Đa khoa thành phố Cần Thơ.

- Nhóm khỏe mạnh: 195 người máu tình nguyện tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu - Bệnh viện Quân y 103, không có triệu chứng lâm sàng hay tiền sử viêm gan, xơ gan hoặc ung thư gan. Xét nghiệm HbsAg, Ani-HCV và Anti-HIV âm tính.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 7 năm 2017 đến tháng 8 năm 2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu. Nghiên cứu theo phương pháp mô tả cắt ngang.

Tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu được khai thác kỹ về tiền sử bệnh, triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm để xác chẩn bệnh, giai đoạn bệnh.

Phân tích tính đa hình rs6503691 trên STAT5b từ mẫu máu ngoại vi của đối tượng nghiên cứu:

- Tách chiết DNA: DNA của đối tượng được tách chiết từ máu ngoại vi bằng bộ Kit GenJET

Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo; USA), quy trình theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

- PCR-RFLP xác định đa hình rs6503691

Bước 1: PCR khuếch đại đoạn gen STAT5b có chứa đa hình rs6503691 cần khảo sát với trình tự mỗi sau:

5'-TGATAGTATTCTGGGAAGACAATCGG-3'

(forward)

5'-CCTCCCTTACCCTTTTCCCCT-3' (reverse)

Bước 2: Điện di sản phẩm PCR kiểm tra độ đặc hiệu của mỗi, sản phẩm PCR sẽ cho kích thước band 111bp trên thang chuẩn 50bp

Bước 3: Tinh sạch sản phẩm PCR bằng GeneJET PCR Purification Kit (Thermo; USA) và quy trình theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Bước 4: Sản phẩm PCR khuếch đại gen mục tiêu đã được tinh sạch sẽ tiếp tục thực hiện phản ứng cắt với enzyme giới hạn HaeIII theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Kiểm tra sản phẩm cắt enzyme giới hạn bằng cách tiến hành điện di trên gel agarose với nồng độ 2%, đọc và phân tích kết quả:

Nếu cả 2 bản sao rs6503691 của gen STAT5b có kiểu đa hình CC thì sản phẩm cắt sẽ có 2 đoạn DNA với kích thước là 85 bp và 26 bp.

Nếu cả 2 bản sao rs6503691 của gen STAT5b có kiểu đa hình CT thì sản phẩm cắt là 3 đoạn DNA có kích thước tương ứng là 111 bp, 85 bp và 26 bp.

Nếu cả 2 bản sao của rs6503691 của gen STAT5b có kiểu đa hình TT thì sản phẩm sẽ có 1 đoạn DNA với kích thước nguyên bản là 111 bp.

Xử lý và phân tích số liệu với phần mềm thống kê y học SPSS 20.0. Phân tích thống kê bằng phương pháp tính tần suất, tỷ lệ phần trăm, giá trị trung bình, so sánh tỷ lệ bằng kiểm định χ^2 hoặc Fisher exact test. Các giá trị phần trăm tính được lấy 1 chữ số sau số thập phân. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm tuổi, giới nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới của các đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu	n	Nam	Nữ	Tỷ lệ nam/nữ	Trung bình (Mean \pm SD)
UTBM tế bào gan	118	104	14	7,4	65,5 \pm 11,1
Xơ gan	86	62	24	2,6	59,5 \pm 10,5
Người khỏe mạnh	195	118	77	1,5	19,5 \pm 1,2

Tổng số	399	284	115	2,5	41,7 \pm 23,2
---------	-----	-----	-----	-----	-----------------

Bệnh nhân UTBM tế bào gan có tuổi trung bình là 65,5, cao hơn so với tuổi trung bình của nhóm xơ gan là 59,5 và nhóm khỏe mạnh là 19,5.

88,1% bệnh nhân UTBM tế bào gan là nam giới, tỷ lệ nam/nữ là 7,4, trong khi tỷ lệ này ở nhóm xơ gan là 2,6 và nhóm khỏe mạnh là 1,5.

3.2. Phân bố gen và alen của điểm đa hình rs6503691 STAT5b

Bảng 3.2. Tỷ lệ kiểu gen, alen của điểm đa hình rs6503691 STAT5b ở bệnh nhân UTBM tế bào gan

Kiểu gen và alen	Số lượng	Tỷ lệ %
Kiểu gen (n = 118)		
CC	58	49,2
CT	49	41,5
TT	11	9,3
Kiểu alen (2n = 236)		
C	165	69,9
T	71	30,1

Tại điểm đa hình rs6503691 gen STAT5b: Đa số bệnh nhân UTBM tế bào gan có kiểu gen đồng hợp CC (chiếm 49,2%), kiểu gen đồng hợp TT có tần suất xuất hiện thấp nhất (9,3%).

Tỷ lệ alen C của điểm đa hình rs6503691 gen STAT5b trong nhóm UTBM tế bào gan lớn hơn gấp gần 2 lần tỷ lệ alen T.

Bảng 3.3. So sánh phân bố kiểu gen, alen của điểm đa hình rs6503691 STAT5b ở nhóm UTBM tế bào gan và nhóm khỏe mạnh

Kiểu gen và alen	UTBM tế bào gan		Nhóm khỏe mạnh		p
	n = 118	%	n = 195	%	
Kiểu gen (n)					
CC	58	49,2	79	40,5	0,17
CT	49	41,5	92	47,2	0,39
TT	11	9,3	24	12,3	0,53
Kiểu alen (2n)					
C	165	69,9	250	64,1	0,16
T	71	30,1	140	35,9	

Kiểu gen đồng hợp tử CC của điểm đa hình rs6503691 gen STAT5b chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm UTBM tế bào gan (49,2%), trong khi đó kiểu gen dị hợp tử CT chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm khỏe mạnh (47,2%).

Alen C chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả nhóm UTBM tế bào gan và nhóm khỏe mạnh (69,9% và 64,1%, theo thứ tự).

Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ kiểu gen và alen của điểm đa hình rs6503691 gen STAT5b giữa bệnh nhân UTBM tế bào gan và người khỏe mạnh, $p > 0,05$.

Bảng 3.4. So sánh phân bố kiểu gen, alen của điểm đa hình rs6503691 STAT5b ở nhóm UTBM tế bào gan và nhóm xơ gan

Kiểu gen và alen	UTBM tế bào gan		Nhóm xơ gan		P
	n = 118	%	n = 86	%	
Kiểu gen (n)					
CC	58	49,2	41	47,7	0,95
CT	49	41,5	39	45,3	0,69
TT	11	9,3	6	7,0	0,73
Kiểu alen (2n)					
C	165	69,9	121	70,3	0,51
T	71	30,1	51	29,7	

Kiểu gen đồng hợp tử CC của điểm đa hình rs6503691 gen STAT5b chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả nhóm UTBM tế bào gan và xơ gan (49,2% và 47,7%, theo thứ tự). Tương tự, alen C cũng chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm (69,9% và 64,1%, theo thứ tự). Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa tỷ lệ kiểu gen và alen của điểm đa hình rs6503691 gen STAT5b giữa bệnh nhân UTBM tế bào gan và xơ gan, $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân theo tuổi, giới

4.1.1. Tuổi: Thực hiện nghiên cứu 118 bệnh nhân UTBM tế bào gan điều trị nội trú tại 3 Bệnh viện lớn là Bệnh viện TWQĐ 108, Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Đa khoa thành phố Cần Thơ với tuổi trung bình là $65,5 \pm 11,1$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu trong nước như nghiên cứu của Phan Thị Hiền Lương (2020) trên 102 bệnh nhân UTBM tế bào gan có nhiễm HBV tại Bệnh viện Bạch Mai nhằm xác định đa hình gen TNF- α - 308 và TGF- β 1-509 ghi nhận tuổi trung bình $57,4 \pm 9,7$ [11] hay nghiên cứu của Đặng Chiếu Dương (2020) cũng trên 101 đối tượng bệnh nhân UTBM tế bào gan có nhiễm HBV tại Bệnh viện TWQĐ 108 có tuổi trung bình là $55,6 \pm 12,34$ [12]. Như vậy UTBM tế gan ở nước ta thường phát hiện bệnh ở lứa tuổi trung niên do nước ta nằm trong vùng lưu hành dịch tế viêm gan B, tỷ lệ lây nhiễm cao từ mẹ sang con trong khi sinh, trong khi ở các nước châu Âu thì nguyên nhân chủ yếu do xơ gan rượu và nhiễm virus viêm gan C. Đa số các tác giả trên thế giới đều thừa nhận tuổi mắc bệnh UTBM tế bào gan phụ thuộc vào nhiều yếu tố như giới tính, tình trạng nhiễm virus viêm gan và khác nhau theo từng khu vực [1], [2].

4.1.2. Giới: 88,1% bệnh nhân UTBM tế bào gan trong nghiên cứu của chúng tôi là nam giới, nữ chỉ chiếm 11,9%, tỷ lệ nam/nữ là 7,4/1. Như

vậy, tỷ lệ nam/nữ này cao hơn so với kết quả của nhiều nghiên cứu trước đây (chi dao động 2-8/1, trung bình 4/1) nhưng lại phù hợp với kết quả của những nghiên cứu gần đây, đó là nghiên cứu của Phan Thị Hiền Lương (2020) có tỷ lệ nam/nữ là 11,8/1. Nguyên nhân tỷ lệ mắc UTBM tế bào gan ở nam cao hơn nữ có thể do nam giới tiếp xúc nhiều với yếu tố nguy cơ hơn như nam giới có tình trạng lạm dụng rượu, hút thuốc lá nhiều hơn, chỉ số khối cơ thể cao hơn, dự trữ sắt nhiều hơn và nhất là tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B và C cao hơn so với nữ giới. Ngoài ra, mối liên quan giữa hormon sinh dục với sự phát sinh và tiến triển của UTBM tế bào gan cũng đã được nhiều nghiên cứu xác nhận. Testosterone là một trong các chất có vai trò điều hòa chu kỳ tế bào gan, thúc đẩy con đường dẫn truyền tín hiệu thông qua thụ thể androgen, kích thích sự phát triển của tế bào gan và từ đó tăng tốc tác nhân sinh UTBM tế bào gan. Ngược lại, hormon sinh dục nữ oestrogen lại có tác dụng ức chế điều hòa chu kỳ tế bào, ức chế quá trình viêm thông qua Interleukin 6, do đó làm giảm tổn thương gan và hạn chế sự phát triển ung thư gan [2], [4].

4.2. Phân bố gen và alen của điểm đa hình rs6503691 STAT5b. UTBM tế bào gan hiện nay vẫn là bệnh ác tính có cơ chế bệnh sinh rất phức tạp với sự tác động của nhiều yếu tố nguy cơ, sự tham gia của nhiều con đường tín hiệu như Wnt/ β -catenin, PI3K/Akt/mTOR, Ras/Raf/MAPK, JAK/STAT và liên quan đến rất nhiều gen khác nhau. Trong đó con đường tín hiệu JAK/STAT (Janus kinase/ Signal transducer and activator of transcription) được nhiều nghiên cứu ghi nhận có vai trò quan trọng trong sự hình thành, phát sinh và tiến triển của UTBM tế bào gan.

Trong các thành viên của gia đình STAT, chúng tôi nhận thấy còn rất ít nghiên cứu về đa hình gen STAT5b ở bệnh nhân UTBM tế bào gan mà mới chỉ có một vài công bố về đa hình gen này (đặc biệt đa hình gen tại vị trí rs6503691) ở bệnh nhân ung thư vú và bệnh lý máu ác tính.

Trên 195 người khỏe mạnh không có bệnh lý gan, phân bố kiểu gen của điểm đa hình rs6503691 STAT5b như sau: kiểu gen đồng hợp tử CC chiếm tỷ lệ cao nhất 49,2%, kiểu gen đồng hợp tử TT có tần suất xuất hiện thấp nhất là 9,3%. Tỷ lệ alen C của điểm đa hình rs6503691 gen STAT5b trong nhóm UTBM tế bào gan lớn hơn gấp gần 2 lần tỷ lệ alen T. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Zhao L. và CS (2015) trên 182 người Trung Quốc khỏe mạnh cũng ghi nhận

kiểu gen CC của điểm đa hình rs6503691 gen STAT5b chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,3% và thấp nhất cũng là kiểu gen TT, chỉ chiếm 8,79% [7]. Cũng tương tự nghiên cứu của Trifa A.P. và CS (2012) trên 340 người không có bệnh lý ác tính nhận thấy 78,5% kiểu gen của điểm đa hình rs6503691 gen STAT5b là kiểu gen CC, chỉ 0,9% là kiểu gen TT [9].

So sánh tần xuất kiểu gen và kiểu alen của điểm đa hình rs6503691 gen STAT5b giữa nhóm bệnh nhân UTBM tế bào gan với nhóm xơ gan và người khỏe mạnh chúng tôi nhận thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Đa hình gen rs6503691 STAT5b không liên quan đến nguy cơ UTBM tế bào gan so với cả nhóm chứng xơ gan và người khỏe mạnh, $p > 0,05$.

Hiện nay nghiên cứu về đa hình gen STAT5b ở bệnh nhân UTBM tế bào gan còn khá ít trên thế giới và chưa được thực hiện tại Việt Nam. Chúng tôi ghi nhận được một nghiên cứu vào năm 2019 của Dong J. và CS nghiên cứu biểu hiện mRNA của gen STAT5b trong mô UTBM tế bào gan và nhận thấy những bệnh có biểu hiện mRNA của gen STAT5b trong mô u cao sẽ có tiên lượng tốt hơn, thể hiện thời gian sống trung bình cao hơn so với nhóm bệnh nhân có biểu hiện gen STAT5b trong mô u thấp [6]. Trên các đối tượng ung thư khác kết quả còn chưa thống nhất. Nghiên cứu của Zhao L. và CS (2015) so sánh đa hình gen rs6503691 STAT5b giữa 182 bệnh nhân ung thư vú và 182 người khỏe mạnh nhận thấy không khác biệt có ý nghĩa về tần xuất kiểu gen cũng như alen [7]. Trong khi đó nghiên cứu của Vaclavicek A. và CS (2007) lại ghi nhận kiểu gen AA của điểm đa hình STAT5b rs6503691 làm gia tăng nguy cơ mắc ung thư vú gia đình trên bệnh nhân người Đức (OR = 4,64, 95%CI: 0,88 – 32,47, $p = 0,04$) [8]. Nghiên cứu của Trifa A.P. và CS (2012) cũng không ghi nhận mối liên quan giữa đa hình gen STAT5b rs6503691 với bệnh lý tăng sinh tủy [9].

Như vậy mối liên quan giữa đa hình gen STAT5b rs6503691 với bệnh lý ung thư nói chung và UTBM tế bào gan nói riêng cần phải tiếp tục được nghiên cứu để có kết luận cuối cùng nhằm ứng dụng dấu ấn này trong thực hành lâm sàng.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đa hình gen STAT5b rs6503691 trên 118 bệnh nhân UTBM tế bào gan có HbsAg (+), so sánh với biểu hiện đa hình gen tương

ứng ở 86 bệnh nhân xơ gan và 195 người khỏe mạnh, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tần xuất kiểu gen CC của điểm đa hình gen STAT5b rs6503691 chiếm tỷ lệ cao nhất ở bệnh nhân UTBM tế bào gan là 49,7%, cao hơn so chỉ số tương ứng ở nhóm xơ gan là 47,7% và người khỏe mạnh là 40,5%; trong khi kiểu gen TT chiếm thấp nhất ở bệnh nhân xơ gan (7,0%), nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

- Đa hình gen STAT5b rs6503691 không liên quan đến nguy cơ UTBM tế bào gan khi so sánh với nhóm chứng xơ gan và người khỏe mạnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al.** (2021). Global Cancer Statistics 2020 GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71: 209–249.
2. **Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B. et al.** (2018), Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases., *Hepatology*. 68 (2): 723-750.
3. **European Association for the Study of the Liver** (2017), EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 67: 370–398.
4. **Alqahtani A., Khan Z., Alloghbi A. et al.** (2019), Hepatocellular carcinoma: molecular mechanisms and targeted therapies. *Medicine*, 55(9): 526–547.
5. **Thomas S.J., Snowden J.A., Zeidler M.P. et al.** (2015), The role of JAK/STAT signaling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours. *Br. J. Cancer.*, 113(3): 365–371.
6. **Dong Z., Chen Y., Yang C. et al.** (2019). STAT gene family mRNA expression and prognostic value in hepatocellular carcinoma. *OncoTargets and Therapy*. 12: 7175–7191.
7. **Zhao L., Zhang Q., Luan X. et al.** (2015). STAT3 and STAT5b polymorphism contributes to breast cancer risk and clinical outcomes. *Int J Clin Exp Pathol.*, 8(2): 2033-2038.
8. **Vaclavicek A., Bermejo J.L., Schmutzler R.K. et al.** (2007). Polymorphisms in the Janus kinase 2 (JAK)/ signal transducer and activator of transcription (STAT) genes: putative association of the STAT gene region with familial breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 14: 267–277.
9. **Trifa A.P., Cucuianu A., Popp R.A. et al.** (2012). No association between the STAT5b rs6503691 (C>T) SNP and myeloproliferative neoplasms. *European Journal of Haematology*, 90: 257–258.
10. **Bộ Y tế** (2012). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát, Ban hành kèm theo Quyết định số: 5250/QĐ-BYT ngày 28 tháng 12 năm 2012 của Bộ trưởng Bộ Y tế.