

# ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ MÔ BỆNH HỌC CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ MANG DUNG HỢP GEN ALK

Lê Hoàn<sup>1,2</sup>, Trịnh Lê Huy<sup>1,2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ mang dung hợp gen ALK. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả thực hiện trên 36 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ mang dung hợp gen ALK tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội. **Kết quả:** Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là  $53,6 \pm 10,8$  tuổi; nữ giới chiếm 58,3% bệnh nhân; 72,2% bệnh nhân không hút thuốc; ung thư biểu mô tuyến chiếm đến 94,4%. **Kết luận:** Ung thư phổi mang dung hợp gen ALK có tuổi phát hiện bệnh trẻ hơn, thường gặp hơn ở nữ giới, không hút thuốc và ung thư biểu mô tuyến. **Từ khóa:** Ung thư phổi, điều trị đích, dung hợp gen ALK

## SUMMARY

### CLINICAL FEATURES AND HISTOPATHOLOGY OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER HARBORING THE ALK GENE FUSION

**Objective:** to describe the clinical features and histopathology of non-small cell lung cancer patients who harbor ALK gene fusion. **Methods:** description study conducted on 36 non-small cell lung cancer patients who harbor ALK gene fusion at Hanoi Medical University Hospital and Hanoi Oncology Hospital. **Results:** the average age was  $53.6 \pm 10.8$  years old; Women account for 58.3% of patients; 72.2% of patients who never smoking; Adenocarcinoma accounts for 94.4%. **Conclusion:** Lung cancer patients who harbor ALK gene fusion was observed predominantly in women, non-smokers and adenocarcinoma. **Keywords:** Lung cancer, targeted therapy, ALK gene fusions

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) hiện là căn bệnh có tỷ lệ mắc mới, tỷ lệ tử vong đứng hàng đầu trong các loại ung thư ở cả hai giới.<sup>1</sup> Trong những năm gần đây, với sự phát triển của y sinh học phân tử, chúng ta đã hiểu rõ hơn về cơ chế bệnh sinh của ung thư phổi, trong đó nổi bật lên vai trò của các biến đổi vật chất di truyền như đột biến gen, dung hợp gen hoặc tăng cường biểu hiện của các gen. Trên cơ sở đó, phương pháp điều trị nhắm tới các con đường tín hiệu phân tử do

các bất thường gen gây nên ra đời, được biết đến với tên gọi là điều trị đích cho thấy những hiệu quả đáng kể so với những phương pháp điều trị kinh điển trước đây như hóa trị, xạ trị.

Dung hợp gen ALK (Anaplastic Lymphoma kinase) được xác định liên quan đến cơ chế bệnh sinh của UTP.<sup>2</sup> Theo các nghiên cứu, dung hợp gen ALK gặp ở khoảng 5-7% bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.<sup>2,3</sup> Khi tìm hiểu những yếu tố liên quan, người ta thấy rằng UTP không tế bào nhỏ mang dung hợp gen ALK có độ tuổi mắc bệnh trẻ hơn, không hút thuốc và phổ biến hơn ở ung thư biểu mô tuyến.<sup>3</sup>

Tại Việt Nam, đích ALK bắt đầu được quan tâm và áp dụng điều trị trên lâm sàng trong vài năm trở lại đây.<sup>4</sup> Những báo cáo ban đầu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân UTP mang dung hợp gen ở Việt Nam khoảng 6,7%.<sup>5</sup> Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng về dung hợp gen ALK trong UTP còn hạn chế. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ mang dung hợp gen ALK.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** 36 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ mang dung hợp gen ALK tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 6/2021 đến tháng 12/2023, thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư phổi không tế bào nhỏ dựa trên kết quả mô bệnh học theo tiêu chuẩn của tổ chức Y tế thế giới 2021.<sup>6</sup>

- Bệnh nhân được xác định mang dung hợp gen bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (NGS, Next-generation sequencing) hoặc lai huỳnh quang tại chỗ (FISH, Fluorescence in situ hybridization).

### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ.  
- Bệnh nhân không được xét nghiệm tìm đột biến dung hợp gen ALK hoặc kết quả xét nghiệm âm tính.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang  
- Các biến số nghiên cứu:  
+ Một số đặc điểm lâm sàng: tuổi, giới tính,

<sup>1</sup>Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Hoàn

Email: lehoan@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 15.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 21.2.2024

Ngày duyệt bài: 22.3.2024

tình trạng hút thuốc, giai đoạn ung thư phổi, tình trạng di căn

+ Một số đặc điểm cận lâm sàng: kết quả mô bệnh học, kết quả phân tích đột biến gen

### 2.3. Xử lý số liệu:

- Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0

**2.4. Đạo đức nghiên cứu.** Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc của nghiên cứu y học. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được bảo mật.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng của UTP mang dung hợp gen ALK

**Bảng 1: Một số đặc điểm lâm sàng (n=36)**

Đặc điểm		n	%
<b>Tuổi trung bình:</b> 53,6 ± 10,8 tuổi (dao động từ 36 - 75 tuổi)			
<b>Giới tính</b>	Nam	15	41,7
	Nữ	21	58,3
<b>Hút thuốc</b>	Có	10	27,8
	Không	26	72,2
<b>Tổng</b>		36	100

**Nhận xét:** Nhóm nghiên cứu có độ tuổi giao động từ 32 - 75 tuổi, trung bình là 53,6 ± 10,8 tuổi; nữ giới và người không hút thuốc chiếm tỷ lệ cao hơn.

### 3.2. Kết quả mô bệnh học và giai đoạn bệnh

**Bảng 2: Kết quả mô bệnh học và giai đoạn ung thư (n=36)**

Đặc điểm		n	%
<b>Mô bệnh học</b>	Ung thư biểu mô tuyến	34	94,4
	Ung thư biểu mô vảy	2	5,6
<b>Giai đoạn bệnh</b>	Giai đoạn IIIA	1	2,8
	Giai đoạn IIIB	5	13,9
	Giai đoạn IV	30	83,3
<b>Tổn thương di căn</b>	Di căn não	14	38,9
	Di căn gan	12	33,3
	Di căn xương	10	27,8
	Di căn thượng thận	6	17,7

**Nhận xét:** Ung thư biểu mô tuyến chiếm chủ yếu (94,4%), di căn não gặp nhiều nhất trong các tổn thương di căn.

## IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 36 bệnh nhân UTP mang dung hợp gen, chúng tôi ghi nhận bệnh nhân trẻ nhất là 32 tuổi, cao tuổi nhất là 75 tuổi, trung bình là 53,6 ± 10,8 tuổi. Kết quả này cũng phù hợp với ghi nhận của Nguyễn Hoàng Gia và cộng sự (2022), tuổi trung bình nhóm bệnh nhân UTP mang dung hợp gen ALK tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội là 52,6 ± 11,5 tuổi.<sup>7</sup> Các nghiên cứu gần

đây cũng cho thấy độ tuổi trung bình mắc bệnh ở nhóm UTP mang dung hợp gen ALK thường trẻ hơn so với UTP nói chung.<sup>8</sup>

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nữ giới chiếm 58,3%, gặp nhiều hơn so với nam giới. Kết quả này phù hợp với ghi nhận của một số nghiên cứu tại Việt Nam gần đây. Trần Huy Thịnh và cộng sự khi nghiên cứu nhóm bệnh nhân UTP có đột biến EGFR, ALK và ROS1 ghi nhận nữ giới chiếm 51,9%.<sup>5</sup> Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Gia và cộng sự ghi nhận nữ giới gặp ở 52,2% bệnh nhân.<sup>7</sup> Nghiên cứu của Rodig SJ. và cộng sự trên 338 bệnh nhân UTP mang dung hợp ALK ghi nhận có đến 62% bệnh nhân là nữ giới.<sup>9</sup> Tuy nhiên, trong một phân tích cộng gộp từ 27 nghiên cứu được Zhao F. và cộng sự thực hiện trên 6950 bệnh nhân UTP mang dung hợp ALK, tác giả ghi nhận không có sự khác biệt về giới tính có ý nghĩa thống kê.<sup>10</sup>

Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ phổ biến gây UTP, tuy nhiên những bệnh nhân UTP mang các đột biến gen thường không có thói quen hút thuốc. Nghiên cứu trên 36 bệnh nhân ung thư phổi mang dung hợp gen ALK, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ không hút thuốc là 72,2%. Tác giả Nguyễn Hoàng Gia và cộng sự ghi nhận tỷ lệ không hút thuốc ở nhóm UTP có đột biến ALK là 59,4%. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy dung hợp gen ALK gặp ở người không hút thuốc nhiều hơn so với người hút thuốc. Paik PK. và cộng sự ghi nhận dung hợp gen ALK gặp ở khoảng 12% bệnh nhân UTP không hút thuốc và ở 2% bệnh nhân UTP hút thuốc.<sup>11</sup> Du X. và cộng sự ghi nhận có đến 70% bệnh nhân UTP mang dung hợp gen ALK không hút thuốc lá.<sup>3</sup>

Về phương diện giải phẫu bệnh, các nghiên cứu đều chỉ ra rằng UTP mang dung hợp gen ALK chủ yếu gặp ở ung thư biểu mô tuyến.<sup>2,3</sup> Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận 94,4% bệnh nhân UTP mang dung hợp gen ALK là ung thư biểu mô tuyến. Kết quả này cao hơn so với ghi nhận của Nguyễn Hoàng Gia và cộng sự, ung thư biểu mô tuyến chiếm 89,9%.<sup>7</sup> Rodig SJ. và cộng sự nghiên cứu trên 338 bệnh nhân UTP mang dung hợp ALK ghi nhận 100% đều là ung thư biểu mô tuyến. Nghiên cứu của Zhang và cộng sự từ 473 bệnh nhân UTP có dung hợp gen ALK ghi nhận tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến là 72,1%. Phân tích cộng gộp của Zhao F. và cộng sự từ 27 nghiên cứu cũng ghi nhận ung thư biểu mô tuyến là tổn thương mô bệnh thường gặp nhất.<sup>10</sup>

Các xét nghiệm đột biến gen thường được chỉ định cho những bệnh nhân ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn không

còn khả năng phẫu thuật. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 83,3% bệnh nhân UTP giai đoạn IV, 13,9% bệnh nhân giai đoạn IIIB và 2,8% bệnh nhân giai đoạn IIIA. Trong số các tổn thương di căn xa của UTP, chúng tôi ghi nhận di căn não chiếm tỷ lệ cao nhất là 38,9%, tiếp đó là di căn gan, di căn xương và di căn tuyến thượng thận. Nguyễn Hoàng Gia và cộng sự nghiên cứu trên 69 bệnh nhân UTP giai đoạn IV mang dung hợp gen ALK cũng ghi nhận tỷ lệ di căn não là 36,2%.<sup>7</sup> Các nghiên cứu trên thế giới cũng ghi nhận tỷ lệ di căn não ở các bệnh nhân UTP mang dung hợp gen ALK cao hơn so với các cơ quan khác.<sup>3,8</sup>

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 36 bệnh nhân UTP mang dung hợp gen ALK tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, chúng tôi ghi nhận một số đặc điểm liên quan như sau: độ tuổi mắc bệnh trẻ hơn UTP nói chung, nữ giới gặp nhiều hơn nam giới, phổ biến ở người không hút thuốc hơn người hút thuốc và chủ yếu gặp ở loại ung thư biểu mô tuyến.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi để chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J., Siegel RL., et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

2. **Soda M., Choi YL., Enomoto M., et al.** Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007 Aug 2;448 (7153): 561-6. DOI: 10.1038/nature05945.
3. **Du X., Shao Y., Qin HF., et al.** ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2018 Apr;9(4):423-430. DOI: 10.1111/1759-7714.12613.
4. **Ngô Quý Châu, Chu Thị Hạnh, Lê Hoàn và cộng sự.** Dung hợp gen EML4-ALK: hướng tiếp cận mới trong điều trị nhằm trúng đích với ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí Y học lâm sàng.* 2017, số 77: 11-16.
5. **Trần Huy Thịnh, Lê Hoàn, Trần Văn Khánh.** Tỷ lệ đột biến gen EGFR, dung hợp gen ALK và ROS1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2022, tập 514: 189-193. DOI: 10.51298/vmj.v514i2.2626.
6. **Sauter JL., Dacic S., Galateau-Salle F., et al.** The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. *J Thorac Oncol.* 2022 May;17(5):608-622. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.12.014.
7. **Nguyễn Hoàng Gia, Đỗ Hùng Kiên.** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bước đầu ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen ALK được điều trị bằng thuốc ức chế Tyrosine kinase- Ceritinib. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2022, tập 519: 51-16. DOI: 10.51298/vmj.v519i1.3513.
8. **Shaw AT., Engelman JA.** ALK in lung cancer: Past, present, and future. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 1105-11. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.5353.
9. **Rodig SJ., Mino-Kenudson M., Dacic S., et al.** Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res.* 15:5216-5223. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0802.
10. **Zhao F., Xu M., Lei H., et al.** Clinicopathological characteristics of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK fusion gene: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Feb 23;10(2): e0117333. DOI: 10.1371/journal.pone.0117333.

# KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT CẮT KHỐI TÁ ĐẦU TỤY ĐIỀU TRỊ UNG THƯ QUANH BÓNG VATER TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH THANH HÓA

Tạ Thanh Chiến<sup>1</sup>, Trịnh Hồng Sơn<sup>2</sup>, Đỗ Trường Sơn<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

<sup>1</sup>Bệnh viện Tỉnh Thanh hóa

<sup>2</sup>Bệnh viện Việt đức Hà nội.

<sup>3</sup>Đại học Y Hà nội.

Chịu trách nhiệm chính: Tạ Thanh Chiến

Email: drtachienbvt@gmail.com

Ngày nhận bài: 16.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.2.2024

Ngày duyệt bài: 21.3.2024

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật cắt khối tá tụy điều trị bệnh nhân ung thư vùng đầu tụy, tá tràng tại bệnh viện đa khoa Tỉnh Thanh hóa.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu các bệnh nhân bị ung thư vùng đầu tụy được điều trị bằng phẫu thuật cắt khối tá tụy tại bệnh viện đa khoa tỉnh Thanh hóa có đủ tiêu chuẩn lựa chọn trong khoảng thời gian từ 01/2019 đến 06/2022. Các đặc điểm được ghi nhận bao gồm: thu thập các số liệu từ các ca bệnh và bệnh án để có các biện lâm sàng, cận lâm sàng, đặc điểm trước trong và diễn biến sau mổ.  
**Kết quả:** có 36 trường hợp được mổ. Trong đó