

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ QUỐC PHÒNG**

**HỌC VIỆN QUÂN Y**

**NGUYỄN MINH HẢI**

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA CEA, TPS, P53, EGFR  
TRONG ĐỊNH HƯỚNG CHẨN ĐOÁN VÀ TIÊN  
LƯỢNG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ**

**Chuyên ngành: NỘI HÔ HẤP**

**Mã số: 62.72.20.05**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2010**

**Công trình được hoàn thành tại Học viện Quân y**

**Người hướng dẫn khoa học:**

- 1. PGS. TS. ĐỒNG KHẮC HÙNG**
- 2. TS. HOÀNG ĐÌNH CHÂN**

**Phản biện 1: GS.TS. Văn Đình Hoa**

**Phản biện 2: PGS.TS. Lê Đình Roanh**

**Phản biện 3: PGS.TS. Đinh Ngọc Sỹ**

**Luận án đã được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sỹ cấp trường**

**Vào hồi 14 giờ 00 ngày 16 tháng 11 năm 2010**

**Có thể tham khảo luận án tại:**

**Thư viện Quốc gia**

**Thư viện Học viện Quân y**

**Thư viện Y học Trung ương**

**CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ  
ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

- 1. Nguyễn Minh Hải, Đồng Khắc Hưng, Hoàng Đình Chân (2009),**  
“Giá trị của Carcinoembryonic Antigen (CEA) trong chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ”, *Tạp chí y dược lâm sàng 108*, 4 (4), tr. 92-96.
  
- 2. Nguyễn Minh Hải, Đồng Khắc Hưng, Hoàng Đình Chân, Nguyễn Đình Tiến (2009),** “Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của Tissue Polypeptide Specific Antigen (TPS) trong ung thư phổi không tế bào nhỏ”, *Y học Việt nam*, (2), tr. 6-10.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phế quản hay ung thư phổi nguyên phát (gọi tắt là ung thư phổi - UTP) là nguyên nhân tử vong hàng đầu trong các bệnh ác tính ở người lớn. Tỷ lệ mắc UTP vẫn tiếp tục tăng ở nhiều quốc gia trên thế giới. UTP được chia thành 2 nhóm chính: ung thư phổi tế bào nhỏ (UTP TBN) và ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTP KTBN), trong đó UTP KTBN hay gặp hơn và chiếm khoảng 80% tổng số UTP. Triệu chứng lâm sàng của UTP không đặc hiệu, mặt khác chưa có biện pháp sàng lọc hiệu quả nên đa số bệnh nhân thường bị chẩn đoán muộn. Do vậy, việc chẩn đoán sớm và tìm hiểu các yếu tố tiên lượng sẽ giúp cải thiện thời gian sống thêm, tiên lượng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Có nhiều phương pháp chẩn đoán UTP, nhưng tiêu chuẩn vàng là xét nghiệm mô bệnh của khối u, tuy nhiên không phải lúc nào cũng thực hiện được. Các dấu ấn ung thư (*tumor markers*) không chỉ có ý nghĩa trong việc nghiên cứu về sinh học khối u mà còn có vai trò định hướng chẩn đoán, phân typ UTP, đánh giá đáp ứng điều trị, theo dõi bệnh và phát hiện tái phát. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu đi sâu tìm hiểu đột biến gen p53 và EGFR (hay biểu lộ protein) trong UTP, giúp cho hiểu biết sâu hơn về đặc điểm hình thái UTP và áp dụng phương pháp điều trị đích phân tử nhằm kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân.

Ở nước ta mới chỉ có một số nghiên cứu xác định giá trị của CEA, CA 19-9, Cyfra 21-1 trong định hướng chẩn đoán và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Chưa có y văn về đánh giá ý nghĩa tiên lượng của CEA, TPS cũng như mức độ biểu lộ và ý nghĩa tiên lượng của protein p53, EGFR trong UTP. Vì vậy, đề tài được tiến hành nhằm những mục tiêu sau:

- 1. Xác định giá trị định hướng chẩn đoán của CEA, TPS và mối liên quan với giai đoạn, typ mô bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ.**
- 2. Xác định tỷ lệ biểu lộ protein p53, EGFR và mối liên quan với giai đoạn, typ mô bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ.**
- 3. Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ CEA, TPS, biểu lộ p53, EGFR với thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.**

## Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN CỦA ĐỀ TÀI

1. Chẩn đoán ung thư phổi đặc biệt là chẩn đoán sớm vẫn còn gặp nhiều khó khăn. Đề tài luận án đã xác định được độ nhạy, độ đặc hiệu của 2 dấu ấn CEA và TPS huyết thanh cũng như mối liên quan của chúng với giai đoạn và typ mô bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, giúp thầy thuốc lâm sàng có thêm một kỹ thuật không xâm nhập để hỗ trợ chẩn đoán ung thư phổi.
2. Đề tài đã xác định được tỷ lệ biểu lộ protein p53 và EGFR trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, từ đó có thể áp dụng thuốc điều trị đích phân tử nhằm kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân.
3. Đây là công trình đầu tiên tại Việt Nam công bố ý nghĩa tiên lượng của CEA, TPS, p53 và EGFR trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, để có cách nhìn toàn diện hơn và đề ra các biện pháp chăm sóc cũng như lựa chọn biện pháp điều trị có hiệu quả nhất cho bệnh nhân.

## CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dày 127 trang bao gồm: đặt vấn đề 2 trang, tổng quan 37 trang, đối tượng và phương pháp 16 trang, kết quả nghiên cứu 34 trang, bàn luận 35 trang, kết luận và kiến nghị 3 trang. Luận án có 41 bảng, 9 biểu đồ, 18 đồ thị, 2 hình và 1 sơ đồ. Tài liệu tham khảo: gồm 258 tài liệu, trong đó có 33 tài liệu tiếng Việt, 225 tài liệu tiếng Anh.

## Chương 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. Dịch tễ học ung thư phổi

Ung thư phổi là loại bệnh ác tính hay gặp nhất trên thế giới. Mỗi năm có khoảng 1,35 triệu bệnh nhân UTP mới, chiếm 12,4% trong tổng số ung thư mới các loại (Jemal A và CS 2008).

Ở Việt Nam, theo thống kê của Phạm Hoàng Anh và CS (2002), tại Hà Nội từ năm 1996-1999, UTP đứng hàng đầu ở nam và hàng thứ tư ở nữ giới.

Hút thuốc lá (cả chủ động và thụ động) là nguyên nhân chủ yếu gây UTP. Khoảng 90% UTP là do hút thuốc lá và những người hút thuốc 40 bao-năm có nguy cơ UTP cao gấp 20 lần những người không hút thuốc (Nguyễn Việt Cồ và CS 1996, Freedman N.D và CS 2008).

#### 1.2. Chẩn đoán ung thư phổi

Có nhiều phương pháp chẩn đoán UTP, mỗi phương pháp có ưu điểm và hạn chế riêng. Lâm sàng có giá trị gợi ý chẩn đoán và xác định di căn (Đồng Khắc Hưng 1995, Bùi Xuân Tám 1998, Masters G.A 2007). Xét nghiệm tế bào ung thư trong đờm có độ nhạy (Se) và độ đặc hiệu (Sp) thấp, theo Nguyễn Sơn Lam (2009) thống kê hồi cứu 1427 trường hợp UTP thấy Se chỉ đạt 39,53%, Sp là 78,84%.

Chụp Xquang phổi chuẩn là bước đầu tiên nếu bệnh nhân có triệu chứng hô hấp nghi ngờ UTP, góp phần xác định tính chất lành tính hay ác tính của một tổn thương ở phổi, mức độ lan rộng của khối ung thư trong lồng ngực, chẩn đoán di căn xa và dẫn đường cho các kỹ thuật nội soi, sinh thiết (Đỗ Đức Hiền 1993, Đồng Khắc Hưng 1995, Bùi Xuân Tám 1998). Chụp CLVT phổi xác định được chính xác hình thể, kích thước, bờ khối u. Bờ khối u thường có múi, tua gai, khe nứt không đều, u tỷ trọng mô mềm, ngấm thuốc cản quang, sau tiêm cản quang tĩnh mạch nếu tỷ trọng tăng > 20 đơn vị HU thường là các u ác tính (Walsh-1998, Hansell D.M-2005, Bùi Xuân Tám và CS 2007). Se của chụp CLVT từ 89-100%, Sp từ 56-63% (Yankelevitz D.F 1999).

Chụp PET rất có giá trị trong việc đánh giá những khối u đặc ở phổi, hạch trung thất hoặc các ổ di căn, cho phép phân biệt giữa u lành và u ác chính xác hơn CLVT, mặt khác nó còn cho biết một phần hoạt động của tổ chức u. Tuy nhiên, đối với những hạch trung thất < 1cm thì PET không thể thay thế được nội soi trung thất (Kelly R.F và CS 2004), đồng thời PET có thể có dương tính giả do tổ chức viêm, lao,

sarcoidosis (Bruzzi J.F và CS 2006). Se của PET khoảng 80% đối với những khối u <1,5 cm và 92% đối với những khối u lớn hơn (Lowe và CS 1998). Khi kết hợp PET/CLVT có thể cho kết quả chính xác tới trên 95% các trường hợp UTP. PET/CLVT được sử dụng để đánh giá tình trạng di căn hạch trung thất, màng phổi và di căn xa (Bruzzi J.F và CS 2006, Cheran S.K và CS 2004, De Wever W 2007).

Vì chẩn đoán xác định UTP phải bằng mô bệnh khối u nên những phương pháp lấy bệnh phẩm qua nội soi phế quản và sinh thiết u qua thành ngực là có giá trị cao. Với những khối u trung tâm (nhìn thấy qua nội soi), kết hợp sinh thiết, chải và rửa phế quản cho hiệu quả chẩn đoán tới 95% (Nguyễn Chi Lăng 1992, Caglayan B và CS 2005). Đối với những khối u ngoại vi thì hiệu quả chẩn đoán thấp hơn, từ 50-60% các trường hợp (Trần Văn Sáu 2006, Dragan A.M và CS 2005). Chọc hút u phổi qua da được Ngô Quý Châu (1996), Trần Văn Sáu (2006) áp dụng cho tỷ lệ dương tính cao (87,4% và 83,3%), đặc biệt là những trường hợp khó chẩn đoán (u < 2 cm). Đồng Khắc Hưng (1995) sinh thiết phổi hút kim nhỏ qua thành ngực cho Se 81,5% và Sp 100%; trong khi đó sinh thiết phổi cắt cho Se 61,6% và Sp 100%.

### **1.2.5.1. Một số dấu ấn hay sử dụng trong chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ**

Dấu ấn ung thư là các chất được tổng hợp từ tế bào ung thư hoặc từ các tế bào tham gia vào quá trình đáp ứng của cơ thể với khối u. Các chất này có thể phát hiện được trong máu, nước tiểu hoặc trong các mô của cơ thể, nồng độ các chất này tăng lên trong bệnh ung thư (Bates S.E 1991).

Mặc dù không có dấu ấn ung thư nào trong UTP có đủ độ nhạy để sử dụng như một test sàng lọc ở những bệnh nhân không có triệu chứng, nhưng một số dấu ấn ung thư có giá trị như một công cụ bổ sung vào việc chẩn đoán UTP khi mà các phương pháp lâm sàng thất bại. Các dấu ấn ung thư có 5 tác dụng chính : khám sàng lọc, theo dõi tiến triển bệnh, tiên lượng bệnh, phát hiện tái phát và chẩn đoán bệnh. (Bates J 1997, Ferrigno D., Buccheri G 1994).

#### **\* CEA (Carcinoembryonic Antigen)**

Theo Niho S và CS (2001) trị số ngưỡng của CEA tùy thuộc vào từng phòng xét nghiệm, thông thường từ 3-5 ng/ml.

Theo Stiber P và CS (1994), CEA có Se=54% và Sp=95%.

Bates J và CS (1995) nghiên cứu trên 87 bệnh nhân UTP KTBN thấy Se của CEA là 45%, Sp là 97%. Theo Sugio K và CS (2004)

CEA tăng cao trong typ ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) (77%). Các nghiên cứu của Hsu W.H và CS (2007), Chen F (2008), Asmis T.R (2008), Nguyễn Hải Anh (2007) đều cho thấy CEA tăng cao ở typ UTBMT hơn là ở các typ khác và tăng theo giai đoạn bệnh.

#### \* **TPS (Tissue Polypeptide Specific Antigen)**

TPS hay cytokeratin 18 là dấu ấn dòng biểu bì. Trị số bình thường của TPS trong huyết thanh là <80 U/l (Einarsson R 1998).

Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của TPS và CEA trong UTP KTBN, Giovanella L (1998) cho biết Se của TPS là 44%, của CEA là 36%. Trong khi đó nghiên cứu của Devine P.L (1994) cho kết quả cao hơn với Se tương ứng của TPS, CEA và Cyfra 21- 1 là: 69%, 25% và 58%. Theo Bates J (1995) nghiên cứu thấy Se của TPS là 64%, Sp là 95%. Đa số các nghiên cứu đều cho thấy nồng độ TPS tăng cao hơn ở typ ung thư dạng biểu bì (UTDBB) so với các typ khác và tăng theo giai đoạn bệnh (Buccheri G 2003, Mumbarkar P.P 2006).

### **1.3. Đột biến gen p53 và EGFR trong ung thư phổi**

#### **1.3.1. Gen p53**

Trong UTP hay gặp những bất thường về gen p53 (p53) và RB1, do đó những gen này được cho là đóng một vai trò trung tâm trong việc phát triển UTP. P53 là một nhân phosphoprotein có trọng lượng 53 kDa, được mã hóa bởi một gen khu trú ở nhiễm sắc thể 17p13. Protein p53 đóng vai trò quan trọng trong nhiều chức năng của tế bào như kiểm soát chu trình tế bào, tổng hợp và tái tạo DNA, biệt hóa tế bào, sao chép gen và chết tế bào theo chương trình. Khi gen p53 bị đột biến sẽ mất chức năng ức chế u làm cho các tế bào bị phá hủy phân chia không kiểm soát được và trở thành các tế bào ác tính (Paik K.H và CS 2006). Ở các tổ chức lành tính, protein p53 biểu lộ ở mức thấp do đó không phát hiện được bằng phương pháp hóa mô miễn dịch (HMMD). Sự ổn định của protein p53 trong các khối u làm cho mức protein p53 tăng do đó phát hiện được bằng HMMD trong các mảnh cắt u và kỹ thuật này đã được sử dụng thông thường để đánh giá tỷ lệ đột biến (Bodner S.M và CS 1992). Đa số các nghiên cứu cho thấy mức độ biểu lộ protein p53 tương quan với tỷ lệ đột biến gen p53. Đột biến gen p53 xuất hiện ở khoảng 50% UTP KTBN và khoảng 70% UTP TBN (Mao L 2001, Takahashi T và CS 1989).

#### **1.3.2. Gen EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)**

Gen EGFR khu trú ở nhiễm sắc thể 7p12, mã hóa cho protein EGFR, với hoạt tính tyrosine kinase nội sinh. EGFR thuộc họ tyrosine



kinases (TKs), gồm 4 protein xuyên màng là EGFR (HER-1), HER-2/neu, HER-3 và HER-4. Hầu hết các tế bào có từ 20.000-200.000 thụ thể EGFR, nhưng số lượng các thụ thể ở trên bề mặt các tế bào của khối u có thể tăng lên đến vài triệu. Biểu lộ protein EGFR trong UTP KTBN là tương đương với tỷ lệ đột biến gen EGFR, do vậy người ta hay dùng phương pháp HMMD để gián tiếp đánh giá tỷ lệ đột biến, vì nó đơn giản và dễ thực hiện hơn phương pháp xác định gen (Onn A và CS 2004, Rusch C 1993, Sonnweber B và CS 2006). Đa số cho thấy sự biểu lộ quá mức EGFR đều hay gặp trong UTP KTBN từ 45%-75% và hay gặp ở UTDBB hơn UTBMT và ung thư tế bào lớn (UTTBL), nhưng không thấy ở UTP TBN (Hilbe 2003, Onn A và CS 2004, Shigematsu H và CS 2005).

#### **1.4. Tiên lượng ung thư phổi**

Ung thư phổi vẫn là nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư ở người lớn. Điều trị chỉ có kết quả hạn chế, các yếu tố tiên lượng giúp tư vấn bệnh nhân, quyết định các phương pháp điều trị, dự báo đáp ứng với điều trị và hiểu biết sâu sắc hơn về bản chất sinh học của bệnh, nhằm kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân (Brundage M.D và CS 2002). Đa số các nghiên cứu đều cho thấy giai đoạn bệnh, typ mô bệnh, tình trạng toàn thân và một số yếu tố về nhân trắc học là các yếu tố cần thiết để đánh giá tiên lượng UTP. Đối với UTP TBN thì một số xét nghiệm về sinh hóa cũng có giá trị tiên lượng. Trong những năm gần đây, các dấu ấn ung thư đã được sử dụng rộng rãi để theo dõi bệnh và đã chứng tỏ rõ ràng vai trò tiên lượng UTP. Các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy những bệnh nhân UTP KTBN có nồng độ CEA, TPS tăng trước khi điều trị có thời gian sống thêm ngắn hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân không tăng nồng độ các dấu ấn này (Ferrigno D 1994, Hatzakis K.D 2002, Okada M và CS 2004). Biểu lộ p53, EGFR cũng có ý nghĩa tiên lượng thời gian sống thêm ở bệnh nhân UTP KTBN (Hilbe 2003, Onn A và CS 2004, Shigematsu H và CS 2005).

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 187 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị tại Khoa Lao và bệnh phổi và Khoa phẫu thuật lồng ngực, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 8 năm 2006 đến tháng 7 năm 2009. Gồm 157 nam, 30 nữ; tuổi từ 23 đến 82.

#### \* Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

##### + Nhóm nghiên cứu:

- Tiêu chuẩn vàng: Tất cả các bệnh nhân đều được chẩn đoán xác định mô bệnh học là UTP KTBN bằng các phương pháp: sinh thiết phế quản và sinh thiết xuyên thành phế quản qua nội soi phế quản ống mềm (137 bệnh nhân), sinh thiết u phổi qua thành ngực (19 bệnh nhân), bệnh phẩm sau mổ (31 bệnh nhân). Kết quả được đọc tại Khoa Giải phẫu - Bệnh viện TƯQĐ 108.

- Có đầy đủ hồ sơ và thông tin về bệnh nhân cho đến khi kết thúc nghiên cứu qua thư từ, gọi điện thoại cho bệnh nhân hoặc gia đình.

##### - Tiêu chuẩn loại trừ:

- . Bệnh nhân từ chối không tham gia nghiên cứu.
- . Không phải UTP KTBN.
- . Không đủ hồ sơ và thông tin về bệnh nhân ở thời điểm kết thúc nghiên cứu.

##### + Nhóm chứng:

Gồm 52 bệnh nhân điều trị tại Khoa Lao và Bệnh phổi - Bệnh viện TƯQĐ 108, được chẩn đoán xác định là mắc các bệnh phổi không do ung thư như COPD (13 bệnh nhân), viêm phổi cấp (7 bệnh nhân), lao phổi (32 bệnh nhân). Các bệnh nhân này được lấy máu xét nghiệm nồng độ CEA và TPS.

#### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, cắt ngang, có theo dõi dọc thời gian sống thêm.

##### 2.3.1. Nghiên cứu về lâm sàng

- Tất cả các bệnh nhân đều được nghiên cứu sinh trực tiếp hỏi bệnh, khám lâm sàng cẩn thận và đăng ký theo mẫu nghiên cứu thống nhất.
- Phân typ mô bệnh UTP KTBN theo phân loại của TCYTTG năm 2001, gồm 3 typ chủ yếu là: ung thư biểu mô dạng biểu bì (hay ung thư tế bào vảy), ung thư biểu mô tuyến và ung thư tế bào lớn.

- Phân loại giai đoạn bệnh theo TCYTTG năm 2002, chia thành 4 giai đoạn : I (Ia, Ib), II (IIa, IIb), III (IIIa, IIIb) và IV.

### 2.3.5. Nghiên cứu nồng độ CEA, TPS trong huyết thanh

Toàn bộ bệnh nhân được lấy máu xét nghiệm CEA, TPS 1 lần ở thời điểm điều trị nội trú, khi có chẩn đoán xác định là UTP KTBN, trước khi điều trị (phẫu thuật, hóa chất, tia xạ). CEA, TPS được định lượng bằng phương pháp ELISA, tại Khoa miễn dịch, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

#### Nguyên lý:

Dựa trên nguyên lý *Sandwich*, kit của hãng Dragon (DR6)-Mỹ, thực hiện trên máy ELISA tự động Alpha Prime.

**Giá trị ngưỡng (cut off value):** là giá trị được nhiều nghiên cứu xác định để làm mốc phân biệt giữa bị bệnh và không bị bệnh với độ đặc hiệu  $\geq 95\%$  hoặc  $\geq 99\%$  tùy từng nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn giá trị ngưỡng của CEA là 5ng/ml, của TPS là 80 U/l, đây là mốc đa số các tác giả hay sử dụng (Nguyễn Hải Anh 2007, Barlesi F và CS 2004, Buccheri G và CS 2003, Chen F 2008).

- Tính độ nhạy (Se) và độ đặc hiệu (Sp) của CEA, TPS chung cho toàn bộ đối tượng nghiên cứu và theo từng typ mô bệnh.
- Sử dụng đường cong ROC (Receiver Operating Characteristics) để đánh giá mối liên quan giữa độ nhạy và độ đặc hiệu của CEA và TPS.

### 2.3.7. Nghiên cứu biểu lộ protein p53 và EGFR

62 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên làm xét nghiệm đánh giá biểu lộ protein p53 và EGFR bằng phương pháp hóa mô miễn dịch qua mảnh cắt mô bệnh, làm tại labo hóa mô miễn dịch - Khoa Giải phẫu bệnh lý, Bệnh viện TƯQĐ 108.

- Sử dụng các kháng thể và hóa chất của Hãng DakoCytomation, Đan Mạch. Nồng độ pha loãng kháng thể và qui trình nhuộm theo hướng dẫn của nhà sản xuất đối với từng loại kháng thể.

#### \* Đánh giá kết quả:

- P53 (+): nhân bắt màu vàng nâu.
- EGFR (+): màng bắt màu vàng nâu

### 2.3.8. Phương pháp xác định giá trị tiên lượng

- Xác định giá trị tiên lượng dựa vào so sánh thời gian sống thêm của bệnh nhân giữa nhóm có tăng và nhóm không tăng nồng độ CEA, TPS cũng như giữa nhóm có biểu lộ và nhóm không biểu lộ p53, EGFR.
- Thời gian sống thêm toàn bộ (OS - Overall Survival): được tính từ khi có chẩn đoán xác định là UTP KTBN đến khi tử vong do bất cứ

nguyên nhân gì, ngày có thông tin cuối cùng hoặc ngày kết thúc nghiên cứu. Trong nghiên cứu này chúng tôi kết thúc nghiên cứu ngày 31 tháng 12 năm 2009. Đồng thời chúng tôi cũng tính tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm 6 tháng (6 th), 12 tháng (12 th) và 18 tháng (18 th) ở các nhóm nghiên cứu.

- Thời gian sống thêm và tỷ lệ sống thêm tại từng thời điểm được ước lượng theo phương pháp Kaplan - Meier.

Phương pháp Kaplan - Meier cho phép sử dụng các bộ dữ liệu không nhất thiết phải đồng bộ. Tỷ lệ sống thêm tích lũy là kết quả của tất cả các thời điểm trước đó, nó khắc phục các sai sót do thiếu thông tin của các đối tượng nghiên cứu. Phương pháp này được áp dụng rộng rãi trong các phân tích thời gian sống thêm và các yếu tố tiên lượng của bệnh nhân ung thư.

### **2.3.9. Phương pháp xử lý thống kê**

Quản lý, phân tích thông tin và xử lý số liệu trên máy vi tính với phần mềm SPSS 11.5. Các thuật toán hay dùng: tính giá trị trung bình (X), tỷ lệ phần trăm (%), test  $\chi^2$  để so sánh 2 tỷ lệ, kiểm định Log rank so sánh đường cong sống thêm, thời gian sống thêm ước lượng theo phương pháp Kaplan - Meier, phân tích đa biến bằng hồi qui Cox regression. Xác định mức có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### **2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu**

Vì đây là đề tài nghiên cứu về bệnh ung thư, cho nên trước khi đưa vào nhóm nghiên cứu, tất cả các bệnh nhân đều được chúng tôi giải thích đầy đủ về mục đích, yêu cầu và nội dung nghiên cứu, những bệnh nhân tự nguyện tham gia chúng tôi mới đưa vào nghiên cứu. Các thông tin về tình trạng bệnh và các thông tin khác được giữ bí mật theo yêu cầu của người bệnh.

Sau khi có chẩn đoán xác định là ung thư phổi, chúng tôi tư vấn và lựa chọn phương pháp điều trị tốt nhất theo tình trạng cụ thể của từng bệnh nhân (31 bệnh nhân được phẫu thuật kết hợp điều trị hóa chất, 105 bệnh nhân được hóa trị liệu đơn thuần, 51 bệnh nhân chỉ điều trị không đặc hiệu).

## Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 3.5: Nồng độ trung bình CEA và TPS huyết thanh**

Kết quả Dấu ấn	Nhóm NC (n=187)		Nhóm chứng (n=52)	
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
CEA (ng/ml)	29,27	43,83	1,33	1,00
	<i>( 0,01 – 200 )</i>		<i>( 0,00 – 5,9 )</i>	
TPS (U/l)	179,64	240,19	47,44	28,93
	<i>( 10 – 1200 )</i>		<i>( 0,00 – 121 )</i>	

- Về CEA: Nồng độ trung bình CEA ở nhóm NC là  $29,27 \pm 43,83$  ng/ml, trong khi ở nhóm chứng chỉ là  $1,33 \pm 1,00$  ng/ml.

- Về TPS: Nồng độ trung bình TPS ở nhóm NC là  $179,64 \pm 240,19$  U/l, ở nhóm chứng là  $47,44 \pm 28,93$  U/l.

**Bảng 3.7: Độ nhạy, độ đặc hiệu của CEA và TPS**

Dấu ấn Giá trị	CEA	TPS	CEA và/ hoặc TPS
Se (%)	66	74	89
Sp (%)	98	87	85

CEA có Se là 66%, Sp 98%; TPS có Se là 74%, Sp 87%. Khi kết hợp CEA và/hoặc TPS, Se đạt 89%, nhưng Sp giảm còn 85%.

**Bảng 3.9: Mối liên quan giữa nồng độ CEA với giai đoạn bệnh**

Giai đoạn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	CEA (ng/ml)		p (ANOVA)
			$\bar{X}$	SD	
I	10	5,3	15,39	36,97	> 0,05
II	17	9,1	16,64	32,75	
IIIa	20	10,7	14,52	20,45	
IIIb	90	48,1	<b>31,46</b>	47,14	
IV	50	26,8	<b>38,30</b>	41,07	
<b>Tổng số</b>	<b>187</b>	<b>100</b>			

Nồng độ CEA có xu hướng tăng theo giai đoạn UTP KTBN, nhưng sự khác biệt giữa các giai đoạn không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.10: Mối liên quan giữa nồng độ TPS với giai đoạn bệnh**

Giai đoạn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	TPS (U/L)		p (ANOVA)
			$\bar{X}$	SD	
I	10	5,3	36,37	45,42	<b>&lt; 0,01</b>
II	17	9,1	92,21	52,28	
IIIa	20	10,7	162,31	68,25	
IIIb	90	48,1	305,24	17,11	
IV	50	26,8	338,21	47,83	
<b>Tổng số</b>	<b>187</b>	<b>100</b>			

Nồng độ TPS tăng dần theo giai đoạn UTP KTBN, sự khác biệt về nồng độ TPS giữa các giai đoạn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

**Bảng 3.11: Mối liên quan giữa nồng độ CEA với typ mô bệnh**

Typ mô bệnh	n (187)	Tỷ lệ (%)	CEA (ng/ml)		p (ANOVA)
			$\bar{X}$	SD	
UTDBB	78	41,7	7,92	13,86	<b>&lt; 0,01</b>
UTBMT	99	53,0	<b>47,50</b>	<b>51,47</b>	
UTTBL	10	5,3	15,37	37,27	

Nồng độ trung bình CEA tăng cao nhất ở typ UTBMT, sự khác biệt về nồng độ CEA giữa các typ có ý nghĩa với  $p < 0,01$ .

**Bảng 3.12: Mối liên quan giữa nồng độ TPS với typ mô bệnh**

Typ mô bệnh	n (187)	Tỷ lệ (%)	TPS (U/L)		p (ANOVA)
			$\bar{X}$	SD	
UT DBB	78	41,7	<b>226,80</b>	<b>250,63</b>	<b>&lt; 0,05</b>
UTBMT	99	53,0	155,71	236,37	
UT TBL	10	5,3	48,81	44,05	

Nồng độ trung bình TPS tăng cao nhất ở typ UTDBB, sau đó là UTBMT, thấp nhất ở UTTBL; sự khác biệt về nồng độ TPS giữa các typ có ý nghĩa với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.13: Tỷ lệ biểu lộ p53 và EGFR**

Protein	p53		EGFR		P53 + EGFR	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Số bệnh nhân						
<b>n = 62</b>	26	36	43	19	14	48
Tỷ lệ (%)	41,9	58,1	69,4	30,6	22,6	77,4

Biểu lộ p53 ở 26/62 bệnh nhân (41,9%), biểu lộ EGFR ở 43/62 bệnh nhân (69,4%), biểu lộ đồng thời cả p53 và EGFR ở 14 bệnh nhân (22,6%).

**Bảng 3.15: Mối liên quan giữa biểu lộ p53, EGFR với giai đoạn**

Dấu ấn	P53		p	EGFR		p
	% (+)	% (-)		% (+)	% (-)	
<b>GD</b>						
<b>I (n=2)</b>	50,0	50,0	>0,05	0	100,0	>0,05
<b>II (n=6)</b>	0	100,0		66,7	33,3	
<b>IIIa (n=7)</b>	42,9	57,1		71,4	28,6	
<b>IIIb (n=20)</b>	43,3	56,7		70,0	30,0	
<b>IV (n=17)</b>	52,9	47,1		76,5	23,5	
<b>Tổng (n=62)</b>	<b>41,9</b>	<b>58,1</b>		<b>69,4</b>	<b>30,6</b>	

Tỷ lệ biểu lộ p53 và EGFR có xu hướng hay gặp ở giai đoạn muộn, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.17: Mối liên quan giữa biểu lộ p53, EGFR với typ mô bệnh**

Dấu ấn	P53		p	EGFR		p
	% (+)	% (-)		% (+)	% (-)	
<b>Typ</b>						
<b>UTDBB (n=26)</b>	46,2	53,8	>0,05	73,1	26,9	>0,05
<b>UTBMT (n=32)</b>	37,5	62,5		68,8	31,2	
<b>UTTBL (n=4)</b>	50	50,0		50	50,0	
<b>Tổng (n=62)</b>	<b>41,9</b>	<b>58,1</b>		<b>69,4</b>	<b>30,6</b>	

Biểu lộ p53 và EGFR hay gặp ở nhóm UTDBB hơn ở UTBMT và UTTBL, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.19: Thời gian sống thêm toàn bộ**

Bệnh nhân	Tử vong	Còn sống	Sống TB (th)	Sống thêm (%)		
				6 th	12 th	18 th
n (187)	147	40	<b>11,5 ± 0,9</b>	57,7	24,2	15,0
Tỷ lệ (%)	78,6	21,4				

Đến thời điểm kết thúc nghiên cứu có 147/187 bệnh nhân đã tử vong (78,6%). TGST toàn bộ trung bình là  $11,5 \pm 0,9$  tháng; sống thêm toàn bộ 6 tháng là 57,7%, 12 tháng là 24,2%, 18 tháng là 15,0%.

**Bảng 3.20: Mối liên quan giữa nồng độ CEA với thời gian sống thêm**

Nhóm CEA (ng/ml)	n (187)	Sống TB (th)	Sống thêm (%)			p Logrank
			6 th	12 th	18 th	
< 5	64	15,2 ± 1,7	70,3	32,5	25,6	<b>&lt; 0,05</b>
≥ 5	123	<b>8,2 ± 0,6</b>	51,0	20,7	8,7	

TGST trung bình ở nhóm UTP KTBN có CEA <5 ng/ml là  $15,2 \pm 1,7$  tháng, trong khi đó TGST ở nhóm có CEA ≥ 5 ng/ml chỉ có  $8,2 \pm 0,6$  tháng; sự khác biệt giữa 2 nhóm về TGST trung bình và tại các thời điểm có ý nghĩa với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.23: Mối liên quan giữa nồng độ TPS với thời gian sống thêm**

Nhóm TPS (U/l)	n (187)	Sống TB (th)	Sống thêm (%)			p Logrank
			6 th	12 th	18 th	
< 80	60	14,2 ± 1,7	68,2	36,1	20,4	<b>&lt; 0,01</b>
≥ 80	127	<b>9,8 ± 0,9</b>	52,7	19,2	10,9	

TGST trung bình ở nhóm có TPS < 80 U/l là  $14,2 \pm 1,7$  tháng, ở nhóm có TPS ≥ 80 U/l là  $9,8 \pm 0,9$  tháng, sự khác biệt giữa 2 nhóm về TGST trung bình và tại các thời điểm có ý nghĩa với  $p < 0,01$ .

**Bảng 3.27: Mối liên quan giữa biểu lộ p53 với thời gian sống thêm**

Biểu lộ P53	n (62)	Sống TB (th)	Sống thêm (%)			p Logrank
			6 th	12 th	18 th	
(+)	26	<b>7,9 ± 1,8</b>	34,6	15,4	7,7	<b>&lt; 0,01</b>
(-)	36	15,9 ± 2,3	63,8	40,7	34,5	



Nhóm bệnh nhân có biểu lộ p53 (+) sống thêm chỉ có  $7,9 \pm 1,8$  tháng, trong khi đó nhóm không có biểu lộ p53 sống thêm  $15,9 \pm 2,3$  tháng; sự khác biệt về TGST giữa 2 nhóm có ý nghĩa với  $p < 0,01$ .

**Bảng 3.28: Mối liên quan giữa biểu lộ EGFR với thời gian sống thêm**

Biểu lộ EGFR	n (62)	Sống TB (th)	Sống thêm (%)			p Logrank
			6 th	12 th	18 th	
(+)	43	$11,2 \pm 1,8$	48,8	24,8	19,5	> 0,05
(-)	19	$16,1 \pm 3,1$	57,8	40,0	34,0	

Nhóm bệnh nhân có biểu lộ EGFR sống thêm là  $11,2 \pm 1,8$  tháng, nhóm không có biểu lộ EGFR sống thêm  $16,1 \pm 3,1$  tháng, sự khác biệt về thời gian sống giữa 2 nhóm không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.30: Mối liên quan giữa giai đoạn với thời gian sống thêm**

Giai đoạn	n (187)	Sống TB (th)	Sống thêm (%)			p Logrank
			6 th	12 th	18 th	
I	10	$23,7 \pm 4,0$	90,0	70,0	58,3	< 0,01
II	17	$20,0 \pm 3,2$	76,5	47,1	47,1	
IIIa	20	$18,8 \pm 3,6$	60,0	40,5	40,5	
IIIb	90	$8,7 \pm 0,6$	60,8	22,6	5,2	
IV	50	<b><math>5,8 \pm 0,6</math></b>	38,0	3,1	0,0	

Tỷ lệ TGST giảm dần theo giai đoạn bệnh, sự khác biệt về thời gian sống giữa các giai đoạn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

**Bảng 3.32: Mối liên quan giữa typ mô bệnh với thời gian sống thêm**

Typ mô bệnh	n (187)	Sống TB (th)	Sống thêm (%)			p Logrank
			6 th	12 th	18 th	
UTDBB	78	<b><math>8,0 \pm 1,3</math></b>	51,2	12,5	2,4	< 0,05
UTBMT	99	$12,8 \pm 1,3$	60,5	33,3	20,7	
UTTBL	10	$21,0 \pm 5,1$	70,0	48,0	48,0	

Bệnh nhân UTDBB có TGST ngắn nhất ( $8,0 \pm 1,3$  tháng), sau đó là UTBMT ( $12,8 \pm 1,3$  tháng) và UTTBL ( $21,0 \pm 5,1$  tháng), sự khác biệt về thời gian sống giữa các typ có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Giá trị định hướng chẩn đoán của CEA, TPS và mối liên quan với giai đoạn, typ mô bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ

##### 4.1.1. Giá trị định hướng chẩn đoán của CEA, TPS

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ trung bình CEA ở nhóm bệnh nhân UTP KTBN là  $29,27 \pm 43,83$  ng/ml, tăng cao gấp 29 lần so với ở nhóm chứng bệnh phổi không ung thư ( $1,33 \pm 1,00$  ng/ml), nồng độ trung bình TPS cũng tăng gấp 4 lần so với nhóm chứng (179,64 so với 47,49 U/l). Nồng độ CEA trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu của các tác giả khác. Đỗ Thị Tường Oanh (1997) nghiên cứu ở bệnh nhân UTP nói chung thấy nồng độ CEA là  $42,75 \pm 82,47$  (ng/ml). Nguyễn Hải Anh (2007) nghiên cứu ở 123 bệnh nhân UTP cho kết quả nồng độ trung bình CEA là  $30,43 \pm 36,69$  (ng/ml), ở nhóm chứng bệnh phổi không ung thư là 1,37 ng/ml. Giovanella L và CS (1998) nghiên cứu trên 148 bệnh nhân UTP KTBN thấy nồng độ trung bình CEA là 34 ng/ml, theo Hatzakis K.D (2002) thì nồng độ trung bình CEA là 46,9 ng/ml, Mumbarkar P.P và CS (2006) cho kết quả là 78,5 ng/ml. Solak Z.A và CS (2005) thấy nồng độ CEA ở bệnh nhân UTP KTBN là 24,2 ng/ml.

Nồng độ trung bình TPS là  $179,64 \pm 240,19$  (U/l), kết quả này hơi thấp hơn so với một số tác giả nước ngoài: theo Giovanella L và CS (1998) nồng độ TPS ở 148 bệnh nhân UTP KTBN là 298,25 U/l, Hatzakis K.D (2002) cho kết quả là 241 U/l.

Ở cả 2 giới, nồng độ CEA và TPS đều biến thiên rất rộng: CEA từ 0,01-200 (ng/ml), TPS từ 10-1200 (U/l). Giá trị của độ lệch chuẩn (SD) cao hơn cả giá trị trung bình. Đây là một thực tế khách quan khi chúng ta nghiên cứu các chỉ tiêu sinh học vì nó phụ thuộc vào nhiều yếu tố, cần chấp nhận nó để tiếp tục nghiên cứu. Thường trong kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài khi nghiên cứu về các dấu ấn ung thư, ngoài ghi giá trị trung bình còn hay ghi cả khoảng giới hạn của nó để cho thấy khoảng biến thiên rộng của chúng.

Để xác định Se, Sp của CEA và TPS thì trước tiên phải chọn giá trị ngưỡng (cut off value), đó là giá trị của nồng độ dấu ấn trong huyết thanh chọn sao cho có 90-95% số bệnh nhân trong nhóm chứng có nồng độ thấp hơn giá trị này, như vậy sẽ đảm bảo Sp đạt 90-95%.

Các tác giả nước ngoài hay chọn giá trị ngưỡng của CEA là 5 ng/ml, của TPS là 80 U/l (Barak V 2004, Buccheri G. 2001, Chen F

2008). Ở nước ta chưa có tác giả nào đưa ra giá trị ngưỡng của CEA và TPS. Để tiện so sánh với các tác giả, chúng tôi cũng chọn giá trị ngưỡng của CEA là 5 ng/ml và của TPS là 80 U/l.

Tuy nhiên, vấn đề quan trọng khi sử dụng các dấu ấn ung thư là để phân biệt được UTP với bệnh phổi không ung thư, do đó cần chọn nhóm chứng là các bệnh nhân có bệnh phổi không ung thư, chứ không phải là nhóm những người khỏe mạnh, đó là điều chúng tôi đã thực hiện trong luận án này.

**\* Đối với CEA:**

Với ngưỡng 5 ng/ml, CEA có Se = 66%, Sp = 98%.

Sp của CEA trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả của Kroegel C-1995 (Sp= 5%), Zheng H-2003 (Sp=91,4%), bằng với kết quả của Nguyễn Hải Anh-2007 (Sp=98%), nhưng thấp hơn của Seemann M.D-1999 (Sp=100%). Se của chúng tôi (66%) đạt cao hơn các tác giả nước ngoài, nhưng thấp hơn của Nguyễn Hải Anh (73%).

**Bảng 4.1: So sánh Se và Sp của CEA với một số tác giả**

<b>Tác giả</b>	<b>Bệnh nhân (n)</b>	<b>Ngưỡng (ng/ml)</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Sp (%)</b>
Kroegel C (1995)	68	5,0	54	95
Seemann M.D (1999)	81	5,0	28	100
Zheng H (2003)	72	5,0	45.8	91,4
Molina R (2003)	211	5,0	52	95
Nguyễn Hải Anh (2007)	123	5,0	73	98
Của chúng tôi (2010)	187	5,0	66	98

Độ nhạy, độ đặc hiệu của các nghiên cứu khác nhau phụ thuộc vào cỡ mẫu nghiên cứu và phương pháp đo dấu ấn ung thư trong huyết thanh (ELISA hay hóa phát quang). Trong nghiên cứu này, cỡ mẫu của chúng tôi cao hơn các tác giả khác và chúng tôi sử dụng phương

pháp ELISA, do vậy độ nhạy chúng tôi đạt cao hơn. Mặt khác, nồng độ dấu ấn ung thư còn tăng theo giai đoạn bệnh, số bệnh nhân ở giai đoạn muộn trong nghiên cứu của chúng tôi là khá cao (giai đoạn IIIb và IV chiếm 74,9%), do đó cũng có thể là một lý do mà độ nhạy của chúng tôi cao hơn các tác giả nước ngoài.

**\* Đối với TPS:**

Với ngưỡng 80 U/l, TPS có Se = 74%, Sp = 87%.

**Bảng 4.2: So sánh Se và Sp của TPS với các tác giả nước ngoài**

Tác giả	Bệnh nhân (n)	Ngưỡng (U/l)	Se (%)	Sp (%)
Pujol J.L (1996)	94	80	40	95
Devine P.L (1994)	58	80	69	95
Zheng H (2003)	72	80	84,7	89,4
Của chúng tôi (2010)	187	80	74	87

Ở trong nước chưa có nghiên cứu nào về nồng độ TPS huyết thanh ở bệnh nhân UTP, nên chúng tôi không so sánh.

Ở nước ngoài, Pujol J.L và CS (1996) nghiên cứu nồng độ TPS và Cyfra 21-1 ở bệnh nhân UTP KTBN trước điều trị cho thấy Se của TPS là 40%, Sp là 95% và Se của Cyfra 21- 1 là 36%, Sp là 90%.

Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của TPS trong UTP KTBN, Giovanella L và CS (1998) cho kết quả: với Sp = 90%, TPS có Se = 44%. Trong khi đó nghiên cứu của Devine P.L (1994) cho kết quả cao hơn với Se = 69% (Sp = 95%). Se của TPS trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả trên nhưng thấp hơn của Zheng H và CS (2003): tác giả nghiên cứu 3 dấu ấn TPS, NSE, CEA ở 72 bệnh nhân UTP và 114 người khỏe mạnh thấy hàm lượng của cả 3 dấu ấn này đều tăng so với nhóm chứng và Se và Sp của từng dấu ấn là: 84,7% và 89,4%, 54,1 và 91,2%, 45,8 và 91,4%.

Sp của TPS trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các tác giả khác, nhưng Se của chúng tôi là khá cao (74%), điều này là hợp lý vì Sp càng thấp thì Se càng cao, để đạt Sp = 90% thì chúng tôi phải nâng giá trị ngưỡng của TPS = 95 U/l.

\* **Khi kết hợp 2 dấu ấn CEA và TPS** (những bệnh nhân có CEA tăng và/hoặc TPS tăng) chúng tôi thấy Se đạt tới 89%, nhưng Sp lại giảm còn 85%. Nguyễn Hải Anh khi nghiên cứu kết hợp 2 dấu ấn CEA và Cyfra 21-1 thấy Se lên đến 95%. Zheng H và CS (2003) kết hợp 3 dấu ấn CEA, TPS, NSE thì phát hiện được hầu hết bệnh nhân UTP với Se 100%.

Từ kết quả trên chúng tôi cho rằng, **tăng CEA và/hoặc TPS có giá định hướng chẩn đoán UTP KTBN**. Khi một bệnh nhân có bóng mờ trên Xquang phổi thì nên xét nghiệm đồng thời cả CEA và TPS để tăng khả năng phát hiện UTP.

\* **Đường cong ROC** (Receiver Operating Characteristics):

Ngoài độ nhạy và độ đặc hiệu, hiện nay nhiều tác giả hay sử dụng đường cong ROC để đánh giá hiệu quả chẩn đoán cũng như khả năng tách biệt của các dấu ấn ung thư. Dấu ấn nào có diện tích dưới đường cong (S) càng lớn thì khả năng tách biệt càng cao và hiệu quả chẩn đoán càng giá trị (Bekc J.R 1986, Hanley J.A 1982).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, S của CEA là 0,88, của TPS là 0,82. Khả năng tách biệt của CEA cao hơn TPS.

Nguyễn Hải Anh (2007) nghiên cứu ở 123 bệnh nhân UTP thấy S của CEA là 0,86. Theo Pastor A (1997), S của CEA là 0,76. Nisman B và CS (1998) nghiên cứu ở 94 bệnh nhân UTP KTBN thấy CEA có khả năng tách biệt cao hơn TPS với S của CEA là 0,80, của TPS là 0,74. Kết quả của chúng tôi đạt giá trị cao nhất, sự khác nhau không nhiều về kết quả này giữa các nghiên cứu là do số lượng bệnh nhân nghiên cứu, giai đoạn sớm hay muộn lúc được chẩn đoán và typ mô bệnh học khác nhau.

#### **4.1.2. Mối liên quan giữa nồng độ CEA và TPS với giai đoạn bệnh**

\* **Đối với CEA:**

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ trung bình CEA có xu hướng cao theo giai đoạn UTP KTBN, tuy nhiên sự khác biệt về nồng độ CEA giữa các giai đoạn không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ). Nhưng khi xét theo nhóm giai đoạn thì lại có sự khác biệt giữa giai đoạn I + II so với giai đoạn IV ( $p < 0,05$ ), giữa giai đoạn có thể phẫu thuật được (Ia-IIIa) và không phẫu thuật được (IIIb-IV) với  $p < 0,01$ . Kết quả của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác.

Nguyễn Hải Anh (2007) thấy nồng độ CEA ở giai đoạn Ia của UTP là 27,3 ng/ml và ở giai đoạn IV là 46,6 ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ CEA giữa giai đoạn Ia+Ib và IV, giữa I+II+IIIa với IIIb+IV. Theo Giovanella L và CS (1998), Nisman B và CS (1998) có sự khác biệt có ý nghĩa giữa bệnh nhân UTP KTBN ở nhóm giai đoạn I-IIIa và nhóm IIIb-IV, nhưng không thể phân biệt được bệnh ở giai đoạn IIIa (có thể mô được) với giai đoạn IIIb (không mô được). Nghiên cứu của Ando S và CS (2001), Zemaitis M và CS (2005) ở bệnh nhân UTP KTBN cũng đều nhận thấy nồng độ CEA huyết thanh cao theo giai đoạn bệnh và có ý nghĩa tiên lượng độc lập.

**\* Đối với TPS:**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ trung bình TPS tăng dần từ giai đoạn I đến giai đoạn IV với sự khác biệt có ý nghĩa ( $p < 0,01$ ). Như vậy, so với nồng độ CEA thì nồng độ trung bình TPS giữa các giai đoạn có sự khác biệt rõ ràng hơn.

Ở Việt Nam, hiện chúng tôi chưa thấy có nghiên cứu nào về dấu ấn TPS trong ung thư phổi, nên chúng tôi không có bàn luận thêm về vấn đề này.

Ở nước ngoài, đã có nhiều nghiên cứu về TPS trong UTP nói chung và trong UTP KTBN nói riêng. Đa số các tác giả đều cho rằng nồng độ TPS tăng theo kích thước khối u và tăng theo giai đoạn bệnh UTP KTBN. Van der Gaast A và CS (1994) nghiên cứu ở 203 bệnh nhân UTP KTBN giai đoạn tiến triển thấy nồng độ TPS tăng cao có ý nghĩa ở giai đoạn IV so với giai đoạn IIIa và giai đoạn IIIb. Theo Uner A (1997), nghiên cứu ở 161 bệnh nhân UTP KTBN cho thấy nồng độ TPS có mối tương quan với giai đoạn. Một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự (Ho Y.J 2000, Pujol J.L 1994). Nghiên cứu của Giovanella L và CS (1998), Nisman B và CS (1998) đều cho thấy nồng độ TPS khác biệt có ý nghĩa giữa bệnh nhân UTP KTBN ở nhóm I-IIIa và nhóm IIIb-IV.

#### **4.1.3. Mối liên quan giữa CEA và TPS với typ mô bệnh**

**\* Đối với CEA:**

Nồng độ trung bình CEA cao nhất ở typ UTBMT (47,5 ng/ml), sau đó là typ UTTBL (15,37 ng/ml), thấp nhất ở typ UTDBB (7,92 ng/ml),  $p < 0,01$ . Se chung của CEA là 66%, ở typ UTBMT là 83,8%, ở typ UTDBB là 48,7%; trong khi Se của TPS ở typ UTBMT là 62,6%. Điều này cho thấy CEA là dấu ấn tương đối đặc hiệu cho typ UTBMT.

Kết quả của chúng tôi phù hợp với một số y văn trong và ngoài nước. Nguyễn Hải Anh (2007) thấy UTBMT hay gặp nhất (42,27%),

nồng độ CEA cao ở typ UTBMT hơn so với UTDBB (34,37 ng/ml so với 17,33 ng/ml), Se của CEA ở typ UTBMT cũng cao hơn nhiều so với UTDBB (86% so với 46%). Theo Sugio K và CS (2004) CEA tăng cao trong UTBMT (77%). Chen F (2008) cho biết Se của CEA trong UTBMT là 75,7%.

**\* Đối với TPS:**

Nồng độ TPS tăng cao nhất ở typ UTDBB (226,80 U/l), sau đó là UTBMT (155,71 U/l) và UTTBL (48,81 U/l),  $p < 0,05$ . Se chung của TPS là 74%, ở typ UTDBB là 82%, ở typ UTBMT là 62,6%; trong khi Se của CEA ở typ UTDBB là 48,7%. Điều này cho thấy TPS là dấu ấn tương đối đặc hiệu cho typ UTDBB. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với đa số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài: nồng độ TPS tăng cao ở UTDBB hơn so với các typ khác. Mumbarkar P.P và CS (2006) TPS tăng có ý nghĩa ở UTDBB. Hatzakis K.D (2002) nghiên cứu ở 84 bệnh nhân UTP KTBN trong đó 33% là UTDBB, 22% UTBMT và 22% UTTBL. Tác giả nhận thấy nồng độ TPS trung bình là 241 U/l và tăng cao nhất ở typ UTDBB. Nghiên cứu của Chen M và CS (2002), Uner A (1997), Nisman B và CS (1998) và Foa P (1999) cũng cho kết quả tương tự.

## **4.2. Tỷ lệ biểu lộ protein p53, EGFR và mối liên quan với giai đoạn và typ mô bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ**

### **4.2.1. Biểu lộ p53 và mối liên quan với giai đoạn, typ mô bệnh**

Trong số 62 bệnh nhân được xét nghiệm p53 bằng HMMD, chúng tôi thấy tỷ lệ biểu lộ p53 ở 26 bệnh nhân, chiếm 41,9%. Biểu lộ p53 không tương quan với giai đoạn và typ mô bệnh ( $p > 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hơi thấp hơn một số tác giả khác.

Nghiên cứu ở bệnh nhân UTP nói chung, Lee Y.C và CS (1999) thấy tỷ lệ biểu lộ p53 ở 25/48 (52%) bệnh nhân, Tammemagi M.C và CS (1999) cho tỷ lệ 49,1%, Misudomi T (2000) là 48%. Passlick B (1995) nghiên cứu biểu lộ protein p53 ở 73 bệnh nhân UTP KTBN thấy p53 (+) là 45,2%. Một số tác giả như Lee Y.C và CS (1999), Murakami I (2000), Cheng Y.L và CS (2003), Lai R.S và CS (2002) không thấy sự khác biệt về biểu lộ p53 theo giai đoạn bệnh. Tuy nhiên, Kawasaki M và CS (1996) nghiên cứu protein p53 ở UTBMT thấy biểu lộ p53 xuất hiện chủ yếu ở giai đoạn muộn. Tammemagi M.C và CS (1999) thấy biểu lộ p53 có sự khác biệt giữa T1 và T4, N0 và N3, giai đoạn I và giai đoạn III. Lee Y.C và CS (1999) thấy p53 (+) cao có ý nghĩa ở những bệnh nhân có hạch di căn và giai đoạn muộn.

Laudanski J (2001) nhận thấy biểu lộ p53 tăng dần theo giai đoạn (giai đoạn I 42,9%, giai đoạn II 55,6%, giai đoạn IIIa 57,4%).

Đa số các nghiên cứu đều cho thấy biểu lộ p53 hay gặp ở UTDBB hơn ở UTBMT và UTTBL. Lee Y.C và CS (1999) thấy biểu lộ p53 ở 62% UTDBB; 31,3% UTBMT. Misudomi T (2000) cho biết tỷ lệ biểu lộ p53 ở nhóm UTBMT thấp hơn UTDBB (34% và 52%).

Một số tác giả không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về biểu lộ p53 theo typ mô bệnh UTP KTBN (Passlick B 1995, Toyooka ST 2003).

Như vậy, mối liên giữa biểu lộ p53 ở bệnh nhân UTP KTBN với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng còn chưa thống nhất giữa các tác giả, có lẽ do đối tượng nghiên cứu khác nhau, nhưng đa số nhận thấy biểu lộ p53 hay gặp ở UTDBB hơn các typ khác và có xu hướng tăng theo giai đoạn. Vấn đề này nên tiếp tục được nghiên cứu thêm.

#### **4.2.2. Tỷ lệ biểu lộ protein EGFR và mối liên quan với giai đoạn, typ mô bệnh**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ biểu lộ EGFR là 69,4%, có xu hướng tăng dần theo giai đoạn và hay gặp ở typ UTDBB hơn các typ khác, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

Theo Meert A.P (2002), biểu lộ EGFR ở giai đoạn I là 50,0%, giai đoạn III là 53,8%, giai đoạn IV là 48,9%. Selvaggy G và CS (2004) thấy hay gặp biểu lộ EGFR ở giai đoạn III (50%) hơn là giai đoạn I (20%) và giai đoạn II (25%) (tác giả cho rằng có thể do tăng mức biểu lộ từ các tổn thương tiền ác tính đến giai đoạn tiến triển của ung thư). Một số tác giả khác cũng thấy biểu lộ EGFR hay gặp ở giai đoạn muộn hơn là giai đoạn sớm (Fontanini G 1998), (Onn A 2004). Tuy nhiên, các nghiên cứu của Hirsch F.R và CS (2003), Shigematsu H và CS (2005), Tam Y.S.I (2008) đều không thấy mối liên quan giữa biểu lộ EGFR với giai đoạn bệnh. Một số tác giả không thấy sự khác biệt về biểu lộ EGFR giữa các typ: Selvaggy G và CS (2004), Veale D và CS (1987). Như vậy, biểu lộ EGFR cũng chưa có mối liên quan với giai đoạn UTP KTBN, có thể do cỡ mẫu nghiên cứu khác nhau.

### **4.3. Mối liên quan giữa nồng độ CEA, TPS, biểu lộ p53, EGFR và một số đặc điểm lâm sàng với thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ**

#### **4.3.1. Thời gian sống thêm toàn bộ**

Tất cả các bệnh nhân được theo dõi từ khi tham gia nghiên cứu đến khi tử vong hoặc kết thúc nghiên cứu. Thời gian theo dõi ngắn nhất là 6 tháng, dài nhất là 40 tháng, thời gian theo dõi trung bình là



21,9 tháng. Đến khi kết thúc nghiên cứu có 147 bệnh nhân đã tử vong (78,6%), còn sống 40 bệnh nhân (21,4%).

Phân tích đường cong thời gian sống thêm toàn bộ theo Kaplan - Meier, chúng tôi thấy ước lượng TGST toàn bộ trung bình ở 187 bệnh nhân UTP KTBN là  $11,5 \pm 0,9$  tháng.

Tiền lượng của bệnh nhân UTP KTBN vẫn còn rất xấu. Theo Hatzakis K.D (2002), TGST toàn bộ trung bình ở 84 bệnh nhân UTP KTBN là 8,4 tháng. Barlesi F (2004) nghiên cứu ở 264 bệnh nhân UTP KTBN thấy TGST toàn bộ trung bình là 9 tháng. Nghiên cứu của Uner A (1997) cho kết quả thời gian sống cao hơn: 18,3 tháng.

#### **4.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ CEA với thời gian sống thêm**

Nhóm UTP KTBN có tăng CEA có TGST là  $8,2 \pm 0,6$  tháng, ngắn hơn so với nhóm UTP KTBN không tăng CEA với TGST là  $15,2 \pm 1,7$  tháng ( $p < 0,05$ ). Điều đó chứng tỏ CEA là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa TGST ở bệnh nhân UTP KTBN. Ở nhóm UTBMT: sự khác biệt về TGST giữa 2 nhóm có tăng và không tăng CEA cũng thể hiện một cách rõ rệt ( $9,1 \pm 0,8$  tháng so với  $22,4 \pm 3,3$  tháng), với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, ở nhóm UTDBB thì sự khác biệt không có ý nghĩa ( $6,8 \pm 0,7$  tháng so với  $9,3 \pm 1,2$  tháng), với  $p > 0,05$ . Kết quả này cho thấy CEA là yếu tố tiên lượng có nghĩa ở bệnh nhân UTBMT, nhưng chưa có ý nghĩa ở bệnh nhân UTDBB. Hatzakis K.D (2002), Zemaitis M và CS (2005) nghiên cứu TGST ở bệnh nhân UTP KTBN đều nhận thấy những bệnh nhân có tăng CEA trước điều trị có tiên lượng xấu, TGST ngắn hơn những bệnh nhân có nồng độ CEA bình thường. Các nghiên cứu gần đây của Hsu W.H (2007), Fukai R (2007), Matsuguma H (2008), Kawachi R (2009) đều nhận thấy CEA là yếu tố tiên lượng độc lập TGST ở bệnh nhân UTP KTBN.

#### **4.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ TPS với thời gian sống thêm**

Nhóm bệnh nhân có TPS tăng có TGST là  $9,8 \pm 0,9$  tháng, trong khi đó nhóm có TPS bình thường có TGST là  $14,2 \pm 1,7$  tháng ( $p < 0,01$ ). Ở nhóm UTDBB: TGST ở nhóm có tăng TPS là  $6,8 \pm 0,5$  tháng, ở nhóm không tăng TPS là  $12,4 \pm 2,5$  tháng ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, ở nhóm UTBMT thì sự khác biệt không có ý nghĩa ( $10,7 \pm 1,1$  tháng so với  $12,8 \pm 1,1$  tháng), với  $p > 0,05$ . Kết quả trên cho thấy TPS là yếu tố tiên lượng có nghĩa ở bệnh nhân UTDBB, nhưng chưa có ý nghĩa ở bệnh nhân UTBMT. Các nghiên cứu của một số tác giả khác cũng cho kết quả tương tự. Theo Giovanella L và CS (1998), TPS có ý nghĩa tiên lượng UTP KTBN. Mức TPS tăng cao trong huyết thanh

chỉ ra một khối u đang hoạt động mạnh, tương ứng với các biểu hiện rõ về lâm sàng. Những bệnh nhân có hàm lượng TPS cao hơn bình thường có TGST trung bình ngắn hơn những bệnh nhân có hàm lượng TPS bình thường (8 tháng so với 12 tháng). Pujol J.L và CS (1994) thấy rằng mức TPS cao trước khi điều trị hóa chất của bệnh nhân UTP KTBN cho kết quả đáp ứng kém và TGST ngắn. Nghiên cứu của Chen F (2009) ở 122 bệnh nhân UTP KTBN thấy nhóm có tăng TPS có TGST 7,3 tháng, nhóm không tăng TPS sống thêm là 15,9 tháng.

#### **4.3.4. Môi liên quan giữa biểu lộ p53 với thời gian sống thêm**

Những bệnh nhân có biểu lộ p53 có TGST ngắn hơn có ý nghĩa so với không biểu lộ p53 ( $7,9 \pm 1,8$  tháng so với  $15,9 \pm 2,3$  tháng). Horio Y và CS (1993) nghiên cứu UTP ở Nhật Bản thấy tiên lượng xấu ở những bệnh nhân có p53 (+) đặc biệt ở UTP giai đoạn sớm. Nghiên cứu bất thường p53 bằng phương pháp HMMD, Quinlan D.C và CS (1992) thấy có tác động ngược với TGST, nhưng Mrkve O và CS (1993), Passlick B (1995), Lai R.S và CS (2002) lại không thấy sự khác biệt. Cheng Y.L và CS (2003) nghiên cứu ở những bệnh nhân UTP KTBN được phẫu thuật thấy p53 là yếu tố tiên lượng độc lập thời gian sống, nhất là ở giai đoạn I. TGST trung bình ở những bệnh nhân p53 (+) là 60,4 tháng, trong khi ở nhóm p53 (-) là 32,4 tháng ( $p < 0,05$ ).

#### **4.3.5. Môi liên quan giữa biểu lộ EGFR với thời gian sống thêm**

TGST ở nhóm có biểu lộ EGFR là  $11,2 \pm 1,8$  tháng, ngắn hơn so với nhóm không có biểu lộ EGFR ( $16,1 \pm 3,1$  tháng) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ). Mặc dù biểu lộ EGFR trong UTP KTBN là tương đối hay gặp nhưng ý nghĩa tiên lượng của nó còn chưa rõ ràng. Một số tác giả như Hilbe W và CS (2003), Shigematsu H và CS (2005), Berghmans T và CS (2005), Clark G.M (2006) không thấy mối liên quan giữa biểu lộ EGFR với tiên lượng UTP KTBN. Tuy nhiên, một số tác giả khác lại thấy biểu lộ EGFR liên quan với TGST ngắn. Trong những năm gần đây, các nhà nghiên cứu về UTP đều quan tâm đến mối liên quan giữa biểu lộ EGFR và khả năng đáp ứng với hóa chất. Dựa trên những hiểu biết về EGFR, người ta đã nghiên cứu sản xuất ra những thuốc mới có tác dụng điều trị đích phân tử (target therapy), trong đó 2 thuốc ức chế thụ thể phát triển biểu bì (EGFR inhibitors) là erlotinib (*Tarceva*) và gefitinib (*Iressa*) đã được phê chuẩn ở nhiều nước và đang dẫn đầu về tỷ lệ đáp ứng lâm sàng ở khoảng 10-30% UTP KTBN thất bại sau hóa trị liệu dòng thứ 1 (Rosell R và CS (2009), Hotta K và CS 2007, Sequist L.V 2009).

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 187 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### **1. Giá trị định hướng chẩn đoán và mối liên quan với giai đoạn và typ mô bệnh của 2 dấu ấn CEA và TPS:**

- CEA, TPS có giá trị định hướng chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ, độ nhạy và độ đặc hiệu của từng dấu ấn tương ứng là: 66% và 98%, 74% và 87% ; CEA có độ nhạy cao nhất ở typ ung thư biểu mô tuyến (83,8%), còn TPS có độ nhạy cao nhất ở typ ung thư dạng biểu bì (82%). Nồng độ trung bình CEA và TPS tăng theo giai đoạn bệnh, CEA cao nhất ở typ ung thư biểu mô tuyến ( $47,50 \pm 51,47$  ng/ml), TPS cao nhất ở ung thư dạng biểu bì ( $226,80 \pm 250,63$  U/l).
- Khi kết hợp 2 dấu ấn CEA và TPS làm tăng khả năng định hướng chẩn đoán bệnh với độ nhạy đạt 89% và độ đặc hiệu 85%.

### **2. Tỷ lệ biểu lộ protein p53, EGFR và mối liên quan với giai đoạn và typ mô bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ:**

- Tỷ lệ biểu lộ protein p53 là 41,9%, hay gặp ở typ ung thư dạng biểu bì hơn các typ khác, nhưng khác biệt chưa ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).
- Tỷ lệ biểu lộ EGFR là 69,4%, xu hướng hay gặp ở giai đoạn I-IIIa hơn là ở giai đoạn IIIb-IV và ở typ ung thư dạng biểu bì hơn các typ khác, tuy sự khác biệt chưa ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

### **3. Mối liên quan giữa nồng độ CEA, TPS, biểu lộ p53, EGFR với thời gian sống thêm:**

3 yếu tố CEA, TPS và p53 có giá trị tiên lượng thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

- Ở những bệnh nhân tăng nồng độ CEA huyết thanh trước điều trị có thời gian sống thêm ngắn hơn so với những bệnh nhân có nồng độ dấu ấn bình thường ( $8,2 \pm 0,6$  so với  $15,2 \pm 1,7$  tháng). Ở nhóm tăng nồng độ TPS huyết thanh trước điều trị cũng có thời gian sống thêm ngắn hơn so với nhóm không tăng nồng độ dấu ấn này ( $9,8 \pm 0,9$  so với  $14,2 \pm 1,7$  tháng).
- Những bệnh nhân có biểu lộ protein p53 có thời gian sống thêm ngắn hơn so với những bệnh nhân không biểu lộ p53 ( $7,9 \pm 1,8$  so với  $15,9 \pm 2,3$  tháng). Còn biểu lộ EGFR không có giá trị tiên lượng thời gian sống thêm:  $11,2 \pm 1,8$  tháng so với  $16,1 \pm 3,1$  tháng ( $p > 0,05$ ).