

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC**

ĐẶNG VĂN MẠNH

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ PRO-GRP HUYẾT TƯƠNG
TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ
Ở BỆNH NHÂN ĐANG ĐIỀU TRỊ
TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH QUẢNG NINH**

LUẬN VĂN THẠC SĨ SINH HỌC ỨNG DỤNG

THÁI NGUYÊN - 2019

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC**

ĐẶNG VĂN MẠNH

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ PRO-GRP HUYẾT TƯƠNG
TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ
Ở BỆNH NHÂN ĐANG ĐIỀU TRỊ
TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH QUẢNG NINH**

**Chuyên ngành : Công nghệ sinh học
Mã số : 8.42.02.01**

LUẬN VĂN THẠC SĨ SINH HỌC ỨNG DỤNG

Người hướng dẫn khoa học: TS. Trịnh Đình Khả

THÁI NGUYÊN - 2019

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn, bản thân tôi đã nhận được sự quan tâm giúp đỡ của quý thầy cô, quý đồng nghiệp và bạn bè đã tận tình giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi hoàn thành luận văn này.

Cho phép tôi bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc của mình đến:

- Ban Giám hiệu trường Đại học Khoa Học Thái Nguyên
- Ban Giám đốc Bệnh viện đa khoa tỉnh Quảng Ninh
- Phòng đào tạo sau đại học trường Đại học Khoa Học Thái Nguyên
- Ban chủ nhiệm cùng quý thầy cô và cán bộ viên chức Bộ môn Công Nghệ Sinh trường Đại học Khoa Học Thái Nguyên
- Phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện đa khoa tỉnh Quảng Ninh
- Trưởng khoa và cán bộ viên chức khoa Hóa Sinh – Bệnh viện đa khoa tỉnh Quảng Ninh
- Trưởng khoa và cán bộ viên chức khoa Ung Bướu – Bệnh viện đa khoa tỉnh Quảng Ninh

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc xin gửi đến TS. Trịnh Đình Khá và Bs. CKII Nguyễn Thị Ánh Hồng những người thầy mẫu mực đã tận tình hướng dẫn, chỉ bảo và giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện đề tài này.

Chân thành cảm ơn các anh chị đồng nghiệp, bạn bè và gia đình đã giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, thu thập số liệu và viết luận văn.

Xin tỏ lòng biết ơn đến những bệnh nhân và người nhà đã hợp tác và giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu.

Xin gửi đến tất cả mọi người lòng chân thành biết ơn của tôi.

Thái Nguyên, ngày tháng năm 2019

Học viên

Đặng Văn Mạnh

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đặng Văn Mạnh, học viên K11, Trường Đại học Khoa học Thái Nguyên, chuyên ngành Công nghệ sinh, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy TS. Trịnh Đình Khá.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Thái Nguyên, ngày tháng năm 2019

Người viết cam đoan

Đặng Văn Mạnh

CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN VĂN

CEA	: Carcinoembryonic antigen
NSE	: Neuron specific enolase
CYFRA 21-1	: Cytokeratin – 19 fragment
Pro-GRP	: Pro gastrin releasing peptide
BN	: Bệnh nhân
UTP – TBN	: Ung thư phổi tế bào nhỏ
UTP – TBKN	: Ung thư phổi tế bào không nhỏ
CS	: Cộng sự
UPM	: Unknown Primary Malignancy
PPV	: Giá trị tiên đoán dương
NPV	: Giá trị tiên đoán âm
NSCLC	: Non-small cell lung cancer
SCLC	: Small cell lung cancer
UTBMT	: Ung thư biểu mô tuyến

MỤC LỤC

	Trang
LỜI CẢM ƠN	i

LỜI CAM ĐOAN	ii
CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN VĂN	ii
DANH MỤC CÁC BẢNG	vii
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, HÌNH, ĐỒ THỊ	viii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Dịch tễ bệnh ung thư phổi.....	4
1.1.1. Tình hình ung thư phổi trên thế giới	4
1.1.2. Tình hình ung thư phổi ở Việt Nam.....	4
1.2. Đặc điểm lâm sàng của ung thư phổi	4
1.2.1. Triệu chứng hô hấp	4
1.2.2. Các triệu chứng khác.....	5
1.2.3. Các dấu hiệu liên quan với sự lan toả tại chỗ và vùng của khối u.....	6
1.3. Phân loại ung thư phổi	6
1.3.1. Ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC):.....	6
1.3.2. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC):.....	6
1.4. Các marker chẩn đoán ung thư phổi	7
1.5. Pro-GRP (Pro-gastrin-releasing peptide) và vai trò trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ.....	21
1.5.1. Pro-gastrin releasing peptide (Pro-GRP)	21
1.5.2. Pro-GRP ở người mắc bệnh lành tính.....	22
1.5.3. Pro-GRP trong các bệnh ác tính ngoài ung thư phổi	22
1.5.4. Pro-GRP trong ung thư phổi tế bào nhỏ	23
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	25
2.1. Đối tượng nghiên cứu:	25
2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn:.....	26
2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ:	26
2.2 Vật liệu, hóa chất.....	26

2.2.1 Vật liệu	26
2.2.2 Hóa chất.....	27
2.3 Phương pháp nghiên cứu.....	30
2.3.1 Phương pháp nghiên cứu dịch tế học	30
2.3.2 Phương pháp lấy mẫu bệnh phẩm	30
2.3.3 Phương pháp xác định nồng độ các marker sinh hóa	31
2.3.4 Phương pháp xử lý số liệu.....	31
2.4 Quan điểm về đạo đức trong nghiên cứu	33
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	33
3.1. Một số đặc điểm dịch tế của nhóm bệnh nhân UTP-TBN.....	33
3.1.1. Đặc điểm về giới	33
3.1.2. Đặc điểm về tuổi	34
3.1.3. Đặc điểm tiền sử hút thuốc.....	34
3.1.4. Các triệu chứng lâm sàng lúc vào viện	35
3.2. Nồng độ Pro-GRP huyết tương ở các nhóm nghiên cứu	35
3.2.1. Nồng độ Pro-GRP ở nhóm bệnh phổi lành tính.....	35
3.2.2. Nồng độ Pro-GRP huyết tương ở bệnh nhân UTP-TBKN	36
3.2.3. Nồng độ Pro-GRP huyết tương ở bệnh nhân UTP-TBN	37
3.3. Nồng độ NSE, CEA và CYFRA 21-1 ở bệnh nhân UTP-TBN.....	41
3.3.1. Nồng độ NSE ở bệnh nhân UTP-TBN so với UTP-TBKN.....	41
3.3.2. Nồng độ CEA ở bệnh nhân UTP-TBN so với UTP-TBKN	42
3.3.3 Nồng độ CYFRA 21-1 ở bệnh nhân UTP-TBN so với UTP-TBKN.....	42
Chương 4. BÀN LUẬN	46
4.1 Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân UTP-TBN	46
4.1.1 Đặc điểm về tuổi và giới	46
4.1.2 Triệu chứng lâm sàng.....	47
4.2 Nồng độ Pro-GRP ở các đối tượng nghiên cứu	48
4.2.1 Nồng độ Pro-GRP ở nhóm bệnh phổi lành tính.....	48

4.2.2 Nồng độ Pro-GRP ở nhóm UTP-TBKN	49
4.2.3 Nồng độ Pro-GRP ở bệnh nhân UTP-TBN	49
4.3 Giá trị của chỉ số Pro-GRP so với các marker ung thư phổi khác trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh	50
4.3.1 Nồng độ CEA ở bệnh nhân UTP-TBN.	50
4.3.2 Nồng độ CYFRA 21-1 huyết tương ở bệnh nhân UTP-TBN	51
4.3.3 Nồng độ NSE ở bệnh nhân UTP-TBN.....	51
4.3.4 Mối tương quan của Pro-GRP với NSE, CEA, CYFRA 21-1 trong chẩn đoán UTP-TBN.	52
4.3.5 So sánh giá trị của Pro-GRP với CEA, CYFRA 21-1 trong chẩn đoán UTP-TBN	52
KẾT LUẬN	54
KIẾN NGHỊ	55
TÀI LIỆU THAM KHẢO	56
PHỤ LỤC	62

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1. Giá trị trung bình và độ nhạy của NSE huyết thanh với trị số cắt 16,6 ng/mL ở bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ theo giai đoạn	12
Bảng 1.2. Độ nhạy của NSE huyết thanh ở các giá trị cắt khác nhau ở bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ	12
Bảng 3.1. Tỷ lệ về giới trong UTP-TBN	33
Bảng 3.2. Tỷ lệ bệnh nhân UTP-TBN theo nhóm tuổi	34
Bảng 3.3. Tỷ lệ về thói quen hút thuốc	34
Bảng 3.4. Nồng độ Pro-GRP theo giới ở nhóm bệnh phổi lành tính	35
Bảng 3.5. Nồng độ Pro-GRP ở nhóm bệnh phổi lành tính theo nhóm tuổi	36
Bảng 3.6. Nồng độ Pro-GRP theo giới ở nhóm bệnh UTP-TBKN	36
Bảng 3.7. Nồng độ Pro-GRP ở nhóm bệnh UTP-TBKN theo tuổi	37
Bảng 3.8. Nồng độ Pro-GRP ở bệnh nhân UTP-TBN theo nhóm tuổi	37
Bảng 3.9. Nồng độ Pro-GRP với thói quen hút thuốc	38
Bảng 3.10. Nồng độ Pro-GRP giữa nhóm UTP-TBN – nhóm UTP-TBKN – Nhóm bệnh phổi lành tính	38
Bảng 3.11. Số bệnh nhân có nồng độ Pro-GRP trên và dưới giá trị chẩn đoán	40
Bảng 3.12. Số bệnh nhân có nồng độ NSE trên và dưới giá trị chẩn đoán	41
Bảng 3.13. Số bệnh nhân có nồng độ CEA trên và dưới giá trị chẩn đoán	42
Bảng 3.14. Số bệnh nhân có nồng độ CYFRA 21-1 trên và dưới giá trị chẩn đoán	42
Bảng 4.1: Tỷ lệ nam và nữ mắc UTP-TBN trong các nghiên cứu trong và ngoài nước	47

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, HÌNH, ĐỒ THỊ

	Trang
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ (%) các triệu chứng lâm sàng lúc vào viện.....	35
Biểu đồ 3.2. Sự khác biệt về nồng độ Pro-GRP giữa nhóm UTP-TBN, nhóm UTP-TBKN và nhóm bệnh phổi lành tính.....	39
Đồ thị 3.1. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy và độ đặc hiệu của Pro-GRP, NSE, CEA và CYFRA 21-1 ở nhóm UTP-TBN.....	39