

này góp phần chứng minh hiệu quả cải thiện tình trạng BN sau phẫu thuật của KSDP khi tuân thủ hướng dẫn điều trị. Tỷ lệ BN được chẩn đoán nhiễm khuẩn hậu phẫu trong mẫu nghiên cứu là 5,0%, thấp hơn nghiên cứu của Nagata (2022) (5,5%) [5]. Trong đó, tỷ lệ NKVM trong nghiên cứu của chúng tôi (0,8%) thấp hơn nghiên cứu của tác giả Nagata (2022) (2,8%)[5]. Do đó, để mang lại hiệu quả điều trị tốt nhất cho BN sau phẫu thuật, bên cạnh việc giám sát NKVM, chăm sóc hậu phẫu đóng một vai trò quan trọng.

V. KẾT LUẬN

Cefazolin được sử dụng là KSDP trong 99,6% trường hợp. BN được tuân thủ sử dụng KSDP trên tất cả tiêu chí chiếm 78,1%. Tỷ lệ NKVM là 0,8%. Việc tuân thủ các hướng dẫn sử dụng KSDP cần được chú ý hơn nhằm tối ưu hóa hiệu quả của việc sử dụng KSDP đồng thời hạn chế đề kháng KS, tiết kiệm chi phí cho BN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. Antimicrobial resistance. 2021. Accessed 10/7/2022. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. Mayo Clinic proceedings.

- 2011;86(7):686-701. doi:10.4065/mcp.2011.0012
3. Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh TP. HCM. Quy định sử dụng kháng sinh dự phòng. 2021.
4. Bộ Y tế. Hướng dẫn sử dụng kháng sinh. NXB Y học Hà Nội; 2015.
5. Nagata K, Yamada K, Shinozaki T, et al. Effect of Antimicrobial Prophylaxis Duration on Health Care-Associated Infections After Clean Orthopedic Surgery: A Cluster Randomized Trial. JAMA network open. 2022;5(4):e226095. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.6095
6. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2013;70(3):195-283. doi:10.2146/ajhp120568
7. Buchanan IA, Donoho DA, Patel A, et al. Predictors of Surgical Site Infection After Nonemergent Craniotomy: A Nationwide Readmission Database Analysis. World neurosurgery. 2018;120:e440-e452. doi:10.1016/j.wneu.2018.08.102
8. Thomas AP, Kumar M, Johnson R, More SP, Panda BK. Evaluation of antibiotic consumption and compliance to hospital antibiotic policy in the surgery, orthopedics and gynecology wards of a tertiary care hospital. Clinical Epidemiology and Global Health. 2022;13:1-5. doi:100944

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG NHIỄM EBV Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY TẠI VIỆT NAM

Phạm Hồng Khánh¹, Dương Quang Huy¹, Nguyễn Quang Duật¹,
Trần Thị Huyền Trang², Vũ Văn Khiên²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Việt Nam là nước có tỷ lệ lưu hành EBV cao, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về tình trạng nhiễm EBV ở bệnh nhân UTDD. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định tình trạng nhiễm EBV và đặc điểm UTDD có EBV dương tính. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang trên 179 bệnh nhân: UTDD (n = 89) và viêm dạ dày mạn (n = 90) được chẩn đoán bằng mô bệnh học. Tình trạng nhiễm EBV được xác định bằng kỹ thuật realtime-PCR. **Kết quả:** Tỷ lệ nhiễm EBV nhóm nghiên cứu là 133/179 bệnh nhân (74,3%), trong đó nhóm UTDD cao hơn nhóm VDDM (80,9% so với 67,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). UTDD có tỷ lệ nhiễm EBV

cao nhất ở nhóm tuổi trẻ (dưới 45), vị trí khối u hay gặp ở tâm vị và thân vị (100% và 92,9%, tương ứng). **Kết luận:** Nhiễm EBV có thể là "nguy cơ" UTDD tại Việt nam. UTDD có EBV dương tính gặp nhiều ở bệnh nhân trẻ tuổi và vị trí khối u ở phần trên của dạ dày.

Từ khóa: EBV, ung thư dạ dày, viêm dạ dày mạn

SUMMARY

INVESTIGATE THE STATUS OF EBV INFECTION IN GASTRIC CANCER PATIENTS IN VIETNAM

Background: Along with H. pylori, EBV is emerging as a risk factor for gastric cancer. Vietnam is a country with a high prevalence of EBV, but there are no studies on EBV infection in gastric cancer patients. This study aims to determine the status of EBV infection and the characteristics of EBV-positive gastric cancer. **Subjects and methods:** Cross-sectional study of 179 patients: gastric cancer (n = 89) and chronic gastritis (n = 90) with diagnosed by histopathology. EBV infection was determined by realtime-PCR. **Results:** The rate of EBV infection of this population was 133/179 (74.3%), of which the

¹Bệnh viện Quân y 103 - Học viện Quân Y

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hồng Khánh

Email: phamhongkhanh82@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.01.2023

Ngày phản biện khoa học: 17.2.2023

Ngày duyệt bài: 7.3.2023

gastric cancer group was higher than the chronic gastritis group (80.9% versus 67.8%), the difference was statistically significant ($p < 0.05$). Gastric cancer has the highest prevalence of EBV infection in the young age group (under 45) and is common in the cardia and body (100% and 92.9%, respectively). **Conclusion:** EBV infection may increase the "risk" of gastric cancer in Vietnam. EBV-positive gastric cancer is more common at young age and the tumor location is in the upper part of the stomach.

Keywords: EBV, gastric cancer, chronic gastritis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Quá trình hình thành và phát triển ung thư dạ dày có sự tham gia của nhiều yếu tố nguy cơ và ngày càng nhiều bằng chứng cho thấy EBV nổi lên như là yếu tố nguy cơ của ung thư dạ dày (UTDD). Nghiên cứu cho thấy UTDD liên quan với EBV (EBVaGC: EBV associated gastric cancer) chiếm khoảng 10% các trường hợp UTDD nói chung. Dưới góc độ sinh học phân tử, EBVaGC là một thể UTDD riêng biệt [1]. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy tần suất nhiễm EBV nhiều hơn ở bệnh nhân UTDD so với viêm dạ dày mạn tính (VDDM). Một số nghiên cứu cho thấy đồng nhiễm H. pylori và EBV có thể có tác dụng hiệp đồng trong quá trình sinh UTDD. Việt Nam là nước có tỷ lệ lưu hành EBV cao, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về tình trạng nhiễm EBV ở bệnh nhân UTDD. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định tình trạng nhiễm EBV và đặc điểm UTDD có EBV dương tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu trên 179 bệnh nhân: UTDD ($n = 89$) và VDDM ($n = 90$) đến khám tại Bệnh viện quân y 103 và Bệnh viện TWQĐ 108 từ 8/2019 đến 5/2022. Chẩn đoán UTDD và VDDM dựa mô bệnh học.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** UTDD đã điều trị (hóa chất, xạ trị, phẫu thuật), UTDD do di căn từ nơi khác/UTDD kết hợp ung thư khác. Mẫu tách chiết DNA mảnh sinh thiết không đảm bảo. Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

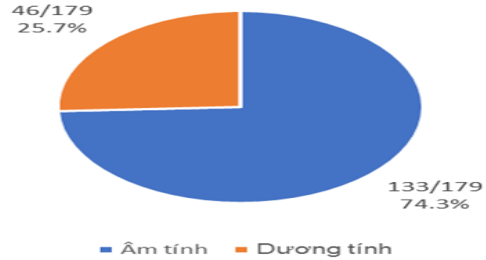
2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu cắt ngang
- Các bước tiến hành nghiên cứu: Chọn đối tượng nghiên cứu có các triệu chứng đường tiêu hóa trên. Nội soi dạ dày, tá tràng và sinh thiết theo mẫu thống nhất. Mảnh sinh thiết cố định trong môi trường vận chuyển, cất ngay vào tủ lạnh 4°C trong vòng 24 giờ, chuyển sang lưu giữ ở -80°C, sau đó tiến hành tách chiết DNA và chẩn đoán EBV bằng kỹ thuật realtime-PCR tại khoa Sinh học phân tử - Bệnh viện TWQĐ 108.

2.3. Xử lý số liệu: theo thuật toán thống kê y học bằng phần mềm STATA 14.2.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 8/2019 đến 5/2022, chúng tôi thu thập được 179 bệnh nhân, trong đó 89 bệnh nhân UTDD và 90 bệnh nhân VDDM, kết quả nghiên cứu như sau:



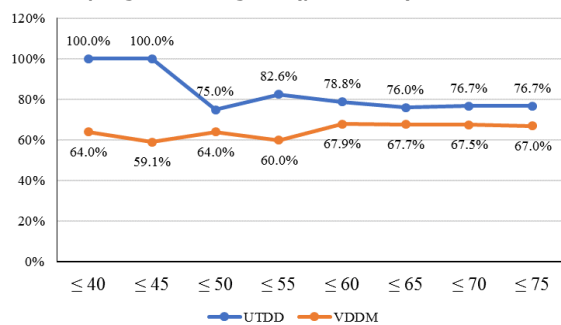
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ nhiễm EBV chung trong bệnh lý dạ dày - tá tràng

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm EBV của bệnh nhân nghiên cứu là 74,3%.

Bảng 3.1. Tỷ lệ nhiễm EBV trong UTDD và VDDM

Nhóm bệnh	EBV		p
	Âm tính (n, %)	Dương tính (n, %)	
VDDM (n = 90)	29/90 (32,2)	61/90 (67,8)	< 0,05 OR = 2,0 (95%CI: 1,0 - 4,0)
UTDD (n = 89)	17/89 (19,1)	72/89 (80,9)	

Nhận xét: Nhóm UTDD tỷ lệ nhiễm EBV là 80,9%, cao hơn nhóm VDDM (67,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ nhiễm EBV theo nhóm tuổi

Nhận xét: Nhóm UTDD, tỷ lệ nhiễm EBV cao nhất ở nhóm tuổi trẻ (dưới 40 và 45).

Bảng 3.2. Tỷ lệ nhiễm EBV theo giới tính

Giới tính	EBV		p
	Âm tính, n (%)	Dương tính, n (%)	
Nữ (n = 18)	4/18 (22,2)	14/18 (77,8)	>
Nam (n = 71)	13/71 (18,3)	58/71 (81,7)	0,05

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm EBV không khác biệt theo giới tính ($p > 0,05$).

Bảng 3.3. Tỷ lệ nhiễm EBV theo vị trí khối u

Vị trí khối u	EBV	
	Âm tính, n (%)	Dương tính, n (%)
Hang vị, môn vị (n = 52)	11/52 (21,2)	41/52 (78,8)
Thân vị (n = 14)	1/14 (7,1)	13/14 (92,9)
Bờ cong nhỏ (n = 20)	5/20 (25,0)	15/20 (75,0)
Tâm vị (n = 3)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)

Nhận xét: Ung thư tâm vị và thân vị có tỷ lệ nhiễm EBV cao nhất (100% và 92,9%, tương ứng). Thấp nhất là vị trí bờ cong nhỏ dạ dày (75%).

Bảng 3.4. Tỷ lệ nhiễm EBV theo hình ảnh nội soi

Hình ảnh nội soi	EBV		p
	Âm tính (n, %)	Dương tính (n, %)	
Borrmann típ I (n = 5)	0/5 (0)	5/5 (100)	> 0,05
Borrmann típ II (n = 23)	2/23 (8,7)	21/23 (91,3)	
Borrmann típ III (n = 61)	15/61 (25,6)	46/61 (75,4)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm EBV theo hình ảnh nội soi theo phân loại Borrmann ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Tỷ lệ nhiễm EBV theo hình thái mô bệnh học

Hình thái mô bệnh	EBV		p
	Âm tính (n, %)	Dương tính (n, %)	
UTDD thể ruột (n = 49)	7/49 (14,3)	42/49 (85,7)	> 0,05
UTDD thể lan toả (n = 36)	9/36 (25,0)	27/36 (75,0)	
UTDD thể hỗn hợp (n = 4)	1/4 (25,0)	3/4 (75,0)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm EBV giữa các thể mô bệnh học UTDD theo phân loại Lauren ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ nhiễm EBV trong UTDD và VDDM. Đã có nhiều nghiên cứu trình bày về tỷ lệ nhiễm EBV trong các bệnh lý ung thư khác nhau, trong đó có UTDD. Một số nghiên cứu khác cũng trình bày về tỷ lệ nhiễm EBV trong các bệnh lý dạ dày khác như: VDDM, loét dạ dày và loét tá tràng. Tuy nhiên, tỷ lệ nhiễm EBV không cao trong bệnh lý dạ dày nói chung và trong UTDD nói riêng. Sở dĩ như vậy, bởi vì hầu hết các nghiên cứu sử dụng kỹ thuật lai tại chỗ (Tỷ

lệ nhiễm EBV nhóm nghiên cứu là 74,3%, cao hơn so với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu sử dụng phương pháp lai tại chỗ (In situ hybridization- ISH) và cho biết tỷ lệ UTDD liên quan với EBV (EBVaGC) trong khoảng 10%. Trong nghiên cứu của Lee JH và cộng sự (2009) tỷ lệ EBVaGC là 8,8% [2], De Souza (2014) [3] có tỷ lệ 9,6% và nghiên cứu của Tavakoli (2020) [4] có tỷ lệ 8,7%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kỹ thuật realtime-PCR để xác định tỷ lệ nhiễm EBV cho chung cả nhóm UTDD và VDDM. Kết quả nghiên cứu cho biết tỷ lệ nhiễm EBV chung (trình bày trong biểu đồ là: 133/179 (74,3%). Điều quan trọng nữa kết quả (trình bày trong bảng 3.1) cho biết tỷ lệ nhiễm EBV trong UTDD là: 72/89 bệnh nhân (80,9%) tăng cao hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$) so với tỷ lệ nhiễm EBV ở bệnh nhân VDDM: 61/90 bệnh nhân (67,8%). Kết quả này phù hợp với phần lớn các nghiên cứu khác ngoại trừ nghiên cứu của De Souza (2014) tại Braxin, tác giả này báo cáo EBV không phải là yếu tố nguy cơ của UTDD [3]. Nghiên cứu của Tavakoli (2020) [4] cho thấy nhiễm EBV tăng nguy cơ UTDD 18 lần.

Với kết quả nghiên cứu này cho thấy kỹ thuật realtime PCR có hiệu quả cao trong phát hiện nhiễm EBV trong bệnh lý dạ dày tá tràng. Tuy nhiên, tần suất nhiễm EBV cũng còn chưa thống nhất trong các nghiên cứu khác nhau. Del Moral-Hernández (2019) [5] nghiên cứu trên 106 bệnh nhân VDDM và 32 bệnh nhân UTDD tại Mexico cho thấy tỷ lệ EBV dương tính lần lượt là 69,8% và 87,5%. Rihane (2021) có tỷ lệ EBV dương tính ở bệnh nhân UTDD là 40% [6].

Sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm EBV giữa các nghiên cứu có thể do yếu tố về địa lý, đối tượng nghiên cứu và độ nhạy, độ đặc hiệu của phương pháp chẩn đoán EBV. Nghiên cứu sử dụng phương pháp lai tại chỗ (ISH) có độ đặc hiệu cao, nhưng độ nhạy thấp. Do vậy, với những trường hợp tải lượng EBV DNA thấp có thể phát hiện bằng kỹ thuật realtime PCR [7]. Gần đây, một số nghiên cứu sử dụng phương pháp droplet digital PCR (ddPCR) đối với EBV-DNA để làm tăng khả năng chẩn đoán EBV cho bệnh nhân UTDD và bệnh lý dạ dày khác [8].

4.2. Môi liên quan EBV với UTDD

Về tuổi: Trong nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.1) cho thấy tỷ lệ nhiễm EBV nhóm UTDD gặp nhiều ở lứa tuổi trẻ (dưới 45 tuổi) sau đó có xu hướng giảm dần và tương đối ổn định ở các lứa tuổi tiếp theo. Trong khi đó ở nhóm VDDM, tỷ lệ nhiễm EBV giữa các nhóm tuổi đều

thấp hơn nhóm UTDD và tương đối đồng đều nhau. Kết quả này là phù hợp với các nghiên cứu trước đó khi phần lớn ghi nhận EBVaGC gặp ở lứa tuổi trẻ hơn [2], [9].

Về giới: Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.2 cho biết: tỷ lệ EBV dương tính ở nam (81,7%) cao hơn nữ (77,8%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỷ lệ nam nhiều hơn nữ ở EBVaGC được ghi nhận qua các nghiên cứu từ những năm 2008 - 2011 [2],[9]. Tuy nhiên, một phân tích gộp gần đây của Tavakoli và cs (2020) cho thấy dù tỷ lệ mắc EBV ở bệnh nhân nam cao hơn 1,9 lần so với bệnh nhân nữ UTDD (10,83% so với 5,72%; $p < 0,0001$), nhưng chỉ số OR ước tính đối với EBVaGC ở nữ cao hơn đáng kể so với nam (21,47 so với 14,07; $p < 0,05$). Theo những kết quả này, tác giả kết luận nữ giới có nhiều khả năng mắc EBVaGC hơn nam giới (1,5 lần) [4]. Kết quả này có thể được giải thích bởi nguồn gốc di truyền, lối sống hoặc điều kiện nội tiết tố khác nhau giữa hai giới tính.

Vị trí khối u: Bảng 3.3 trình bày về mối liên quan giữa EBV với vị trí khối u và kết quả cho biết: tỷ lệ EBV dương tính ở bệnh nhân ung thư tâm vị và thân vị cao nhất (lần lượt là 100% và 92,9%, tương ứng), sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, có thể do số lượng ung thư ở tâm vị và thân vị trong nghiên cứu còn hạn chế (có 3 trường hợp u tâm vị và 14 trường hợp u thân vị). Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu phù hợp với đặc điểm vị trí ung thư của EBVaGC, đó là các khối u thường nằm ở nửa trên của dạ dày [9]. Đặc điểm vị trí khối u của EBVaGC có thể do các vị trí khác nhau của dạ dày có các điều kiện sinh lý khác nhau và phần trên dạ dày (tâm vị và thân vị) là môi trường phù hợp của EBV, tuy nhiên vấn đề này cần tiếp tục được nghiên cứu thêm. Về mối liên quan giữa nhiễm EBV với hình ảnh đại thể theo phân loại Borrmann, kết quả cho thấy, tỷ lệ EBV dương tính ở Borrmann týp I/II nhiều hơn so với Borrmann týp III, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, phù hợp với nghiên cứu của Yanagi (2019) [9].

Về mô bệnh học: Bảng 3.5 cho biết: Tỷ lệ EBV dương tính ở thể ruột (85,7%) cao hơn so với thể lan toàn/hỗn hợp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Các nghiên cứu trên thế giới chưa có sự đồng nhất về mối liên giữa tỷ lệ nhiễm EBV với mô bệnh học ở bệnh nhân UTDD. Nghiên cứu của Rihane (2021) [6] cho biết tỷ lệ thể lan toàn nhiều hơn thể ruột (85% so với 15%, $p < 0,05$). Shukla (2011) kết luận có sự phân bố đồng đều về đặc điểm mô bệnh của UTDD theo phân loại Lauren

với tình trạng nhiễm EBV [10]. Tuy nhiên, một phân tích tổng hợp khác của Lee (2009) lại cho thấy tỷ lệ EBV dương tính ưu thế ở thể lan toàn so với thể ruột (9,9% so với 6,5%). Vì vậy, cần phải tiếp tục nghiên cứu trên số mẫu lớn hơn và trên các phương pháp xét nghiệm EBV hiện đại hơn...

V. KẾT LUẬN

*Tỷ lệ nhiễm EBV ở bệnh nhân UTDD chiếm: 72/89 bệnh nhân (80,9%) tăng cao hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$) so với tỷ lệ nhiễm EBV ở bệnh nhân VDDM: 61/90 bệnh nhân (67,8%)

*Tỷ lệ nhiễm EBV ở bệnh nhân UTDD cao nhất ở nhóm tuổi trẻ dưới 45). Vị trí: Ung thư tâm vị và thân vị có tỷ lệ nhiễm EBV cao nhất tương ứng: 100% và 92,9%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Shinozaki-Ushiku A., A. Kunita, and M. Fukayama** (2015), "Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review)", *Int J Oncol.* 46(4), p. 1421-1434.
2. **Lee Ju-Han., Seo-Hee Kim, Sun-Hee Han, et al** (2009), "Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: A meta-analysis", *Journal of gastroenterology and hepatology.* 24(3), p. 354-365.
3. **De Souza Carolina Rosal Teixeira, Kátia Soares de Oliveira, Jefferson José Sodré Ferraz, et al** (2014), "Occurrence of Helicobacter pylori and Epstein-Barr virus infection in endoscopic and gastric cancer patients from Northern Brazil", *BMC gastroenterology.* 14(1), p. 1-9.
4. **Tavakoli Ahmad, Seyed Hamidreza Monavari, Farid Solaymani Mohammadi, et al** (2020), "Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis", *BMC Cancer.* 20(1), p. 1-14.
5. **Del Moral-Hernández Oscar, Carlos Alberto Castañón-Sánchez, Salomón Reyes-Navarrete, et al** (2019), "Multiple infections by EBV, HCMV and Helicobacter pylori are highly frequent in patients with chronic gastritis and gastric cancer from Southwest Mexico: An observational study", *Medicine.* 98(3).
6. **Rihane Fatima Ezzahra, Driss Erguibi, Othmane Elyamine, et al** (2021), "Helicobacter pylori co-infection with Epstein-Barr virus and the risk of developing gastric adenocarcinoma at an early age: Observational study infectious agents and cancer", *Annals of Medicine.* 68, p. 102651.
7. **Chen Xin-Zu, Hongda Chen, Felipe A Castro, et al** (2015), "Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review", *Medicine.* 94(20).
8. **Shuto Takuya, Jun Nishikawa, Kanami Shimokuri, et al** (2019), "Establishment of a screening method for Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma by droplet digital pcr", *Microorganisms.* 7(12), p. 628.
9. **Yanagi Ayaka, Jun Nishikawa, Kanami Shimokuri, et al** (2019), "Clinicopathologic Characteristics of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer Over the Past Decade in Japan", *Microorganisms.* 7(9), p. 305.