

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y-DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ
HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

TẠP CHÍ Y DƯỢC HUẾ

HUE JOURNAL OF MEDICINE AND PHARMACY

Huế, 3-2025

► THỂ LỆ ĐĂNG BÀI ◀

Tạp chí Y Dược Huế, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế xuất bản 3 tháng/kỳ đối với số tiếng Việt và 04 tháng/kỳ đối với số tiếng Anh, phổ biến các kết quả nghiên cứu, cập nhật thông tin Y Dược học, những thông tin ở lĩnh vực Y - Dược học trong nước và quốc tế, thông tin về nghiên cứu và đào tạo của Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế. Tạp chí được phát hành rộng rãi trên toàn quốc.

Công trình nghiên cứu khoa học gửi đăng phải chưa được đăng ở bất kỳ tạp chí khoa học nào.

1. Mẫu trình bày bài nghiên cứu khoa học:

- Báo cáo khoa học được đánh máy vi tính trên khổ giấy A4
- Bảng mã Unicode ; Font chữ : Times New Roman, Cỡ chữ 12, Cách dòng đơn
- Canh lề: lề trái 3 cm, lề phải 2 cm, lề trên 2 cm, lề dưới 2cm

2. Báo cáo khoa học: có những phần được sắp xếp theo thứ tự sau đây:

- Tên đề tài nghiên cứu khoa học (cỡ chữ 14, in đậm, không in hoa, đặt ở giữa)
- Tên tác giả/nhóm tác giả: ghi bên dưới tiêu đề lớn, cỡ chữ 12, in nghiêng

Tóm tắt nghiên cứu (tiếng Việt) khoảng 200 từ. Phần tóm tắt được cấu trúc như sau: Đặt vấn đề (bao gồm cả mục tiêu nghiên cứu) ; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu; Kết quả ; Kết luận

Từ khoá : danh sách các từ khoá viết theo định dạng từ Medical Subject Headings (MeSH) theo hệ thống Index Medicus

Tóm tắt nghiên cứu (tiếng Anh) khoảng 200 từ, có cấu trúc như sau:

- Title (Cỡ chữ 12, không in hoa, đậm, đặt ở giữa)
- Author (Không dấu, ghi cơ quan bằng tiếng Anh) ; Background (including purposes); Materials and method; Results; Conclusion.

Key words:

Báo cáo toàn văn bao gồm: Đặt vấn đề và mục tiêu; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu; Kết quả; Bàn luận; Kết luận và kiến nghị; Tài liệu tham khảo chính (không quá 20 tài liệu tham khảo); Phụ lục (nếu có)

Ảnh được quét đưa vào đúng chỗ hình minh họa và gửi kèm theo ảnh gốc (định dạng .JPEG). Danh từ tiếng Việt nếu được dịch từ tiếng nước ngoài phải được viết kèm theo từ nguyên gốc. Các chữ viết tắt phải có chú thích các từ gốc của các chữ viết tắt.

Tài liệu tham khảo được trình bày theo thứ tự xuất hiện trong bài báo, không cần tách rời các thứ tiếng, có ghi số thứ tự trong dấu ngoặc vuông (ví dụ: [1], [2]) và cần được nêu lên ở cuối câu trong bài báo. Tài liệu tham khảo được trình bày theo chuẩn Vancouver.

3. Đối với các bài tổng quan, thông tin, bài dịch: cần có đầy đủ các tài liệu tham khảo và nguồn số liệu đã được trích dẫn trong bài. Bài tổng quan cũng được chế bản và in trên giấy khổ A4 và không dài quá 10 trang kể cả biểu bảng và tài liệu tham khảo.

- Các thông tin, bài dịch cần ghi rõ xuất xứ của nguồn

tài liệu và các thông tin biên dịch. Đối với bài dịch cần ghi kèm theo văn bản bài báo tiếng nước ngoài.

4. Bài gửi kèm theo đĩa mềm hoặc Email theo địa chỉ tcydhue@huemed-unvi.edu.vn **hoặc phần mềm quản lý** huejimp.vn

5. Bài không được đăng, không trả lại bản thảo.

Tác giả chịu trách nhiệm trước Ban biên tập, công luận và những quy định liên quan đến Luật báo chí và Quyền tác giả.

BAN BIÊN TẬP

► FORMATTING GUIDELINES ◀

Hue Journal of Medicine and Pharmacy - Hue University of Medicine and Pharmacy publishes seven issues per year, aiming to disseminate research results and update information on medicine and pharmacy, and training and education activities of Hue University of Medicine and Pharmacy. The Journal is widely distributed throughout the country.

All submitting papers must not be published in any journals before.

1. General rules

- Use typescript in A4 paper
- Use Unicode Encodings, Fonts: Times New Roman, Size: 12, Spacing lines: 1.0
- Margins: Left: 3 cm; Right: 2 cm, Top: 2 cm, Bottom: 2 cm

2. Title

- Title: size: 14, Bold, Center Text
- Authors: written below title, size 12

3. Abstract

- In about 200 words, including: Background (including objectives), Materials and Methods, Results, Conclusions.
- Keywords: List of key words using Medical Subject Headings (MeSH) with Index Medicus.

4. Full text

- Structures: Background/Introduction, Objectives, Materials and Methods, Results, Conclusions & Recommendations, References, and Appendix (if available)
- Total number of charts and pictures should not be over six figures.
- Clip arts are formatted with .JPEG and must be sent together with original pictures to Editorial Board.
- References: Cite references in the text sequentially in the Vancouver numbering style. For example: ...as reported by Linh and colleagues [15]

- Literature Review Paper: The review is not exceeding 10 pages including tables and references. Original paper, full references and data sources quoted in the paper must be included in the submission.

5. Submission: Papers can be submitted directly (CD ROM, USB) or through email to tcydhue@huemed-unvi.edu.vn

6. The authors are responsible for their own papers and should be aware of their publication to the public as well as following the provisions of Press Law and Copyrights.

EDITORS

MỤC LỤC

Tập 15, Số 1/2025

Vol.15, No.1/2025

1.	Cập nhật xu hướng tiếp cận chẩn đoán và điều trị các nhân giáp dưới 1 cm Updates of approaching trend in the diagnosis and treatment of less than 1cm thyroid nodules	9-18
	<i>Lê Vĩ, Nguyễn Văn Bằng, Đặng Công Thuận</i>	
2.	Cập nhật xơ cứng bì toàn thể Update on systemic sclerosis	19-23
	<i>Lê Thị Hồng Vân, Nguyễn Hoàng Thanh Vân</i>	
3.	Tình trạng kiểm soát bệnh và đánh giá trải nghiệm chăm sóc bệnh mạn tính của người bệnh tăng huyết áp, đái tháo đường tại tuyến chăm sóc ban đầu tỉnh Thừa Thiên Huế Disease control and patient assessment of chronic illness care for hypertension and diabetes at primary care facilities in Thua Thien Hue province	24-35
	<i>Nguyễn Minh Tâm, Dương Quang Tuấn, Chế Thị Len Len, Nguyễn Thị Thanh Huyền, Nguyễn Thị Cúc, Ngô Thị Mộng Tuyền, Nguyễn Thị Phương Anh, Trần Thị Trúc Ly, Lê Hồ Thị Quỳnh Anh</i>	
4.	Xác định <i>Streptococcus pneumoniae</i> và <i>Haemophilus influenzae</i> bằng phương pháp PCR đa mồi ở bệnh nhân nhiễm trùng hô hấp Determining <i>Streptococcus pneumoniae</i> and <i>Haemophilus influenzae</i> by multiplex PCR in patients with respiratory infection in Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital	36-43
	<i>Trần Thị Tuyết Ngọc, Nguyễn Xuân Cường, Đinh Thị Hải, Nguyễn Thị Đăng Khoa, Lê Thị Bảo Chi, Ngô Viết Quỳnh Trâm</i>	
5.	Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ trong tổn thương thoái hóa vẹo trong khớp gối Characteristics of magnetic renonance imaging in varus knee osteoarthritis	44-48
	<i>Nguyễn Thành Chơn, Đặng Lê Hoàng Nam, Lê Chí Dũng</i>	
6.	Đánh giá kiến thức, thái độ và thực hành của nhân viên y tế về tương tác thuốc tại các trạm y tế thuộc tỉnh Thừa Thiên Huế Knowledge, attitude and practice of healthcare providers regarding drug - drug interactions at commune health centers in Thua Thien Hue province	49-57
	<i>Đỗ Thị Diệu Hằng, Nguyễn Phước Bích Ngọc, Trần Thị Ánh, Lê Hồ Thị Quỳnh Anh, Nguyễn Minh Tâm</i>	
7.	Đánh giá xơ hoá gan bằng kỹ thuật ARFI và điểm số xơ hóa NAFLD ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu Determining the SWV by ARFI and NAFLD fibrosis score and related factors in patients with NAFLD	58-63
	<i>Nguyễn An Châu, Trần Văn Huy</i>	
8.	Nghiên cứu mật độ xương, canxi hóa mạch máu và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu Bone mineral density and vascular calcification in patients with non-dialysis chronic kidney disease	64-71
	<i>Hoàng Ngọc Diệu Trâm, Võ Tam</i>	
9.	Một số yếu tố nguy cơ suy thai cấp trong chuyển dạ Risk factors for acute fetal distress during labor	72-78
	<i>Võ Hoàng Lâm, Võ Văn Khoa, Nguyễn Hoàng, Lê Lam Hương</i>	

10.	Đánh giá hiệu quả điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát thể phong hàn thấp tý kèm can thận hư bằng phương pháp đa mô thức tại bệnh viện Y học cổ truyền Thừa Thiên Huế Evaluation of the effects of treatment primary knee osteoarthritis with wind cold dampness combined with liver kidney deficiency pattern by multi-methods at Thua Thien Hue Traditional Medicine Hospital <i>Đặng Thị Hương, Nguyễn Thị Tân, Lê Thị Hồng Vân</i>	79-85
11.	Nghiên cứu độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân tiền đái tháo đường The study carotid intima media thickness and cardiovascular risk factors in patients with prediabetes <i>Nguyễn Trọng Nghĩa, Hoàng Thị Lan Hương, Nguyễn Thanh Đạt</i>	86-92
12.	Ứng dụng kỹ thuật Droplet Digital PCR để phát hiện đột biến gene KRAS của DNA khối u lưu hành trong máu ở bệnh nhân ung thư tụy Application of droplet digital PCR for detecting KRAS mutation in circulating tumor DNA in patients with pancreatic cancer <i>Hà Thị Minh Thi, Ngô Thị Diệu Hương, Lê Phan Tường Quỳnh, Trương Xuân Long, Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Mai Ngân, Nguyễn Thị Thanh Thảo, Lê Tuấn Linh, Phạm Anh Vũ, Nguyễn Minh Thảo, Vĩnh Khánh, Đặng Công Thuận, Nguyễn Văn Cầu, Phạm Nguyên Cường, Hồ Hữu Thiện, Đặng Ngọc Hùng</i>	93-99
13.	Hiệu quả giảm đau của lidocain truyền tĩnh mạch liên tục sau phẫu thuật cột sống thắt lưng The analgesic efficacy of continuous intravenous lidocaine infusion for patients undergoing lumbar spine surgery <i>Nguyễn Tiến Vượng, Nguyễn Viết Quang Hiển, Nguyễn Văn Minh, Nguyễn Thanh Minh, Lê Văn Tâm</i>	100-105
14.	Nghiên cứu so sánh ứng dụng thang điểm Dash và Quickdash trong đánh giá kết quả phẫu thuật điều trị hội chứng ống cổ tay A comparative study of the dash and quickdash scores in evaluating surgical outcomes for carpal tunnel syndrome treatment <i>Trần Nhật Tiến</i>	106-112
15.	Khảo sát vị trí và kích thước lỗ cằm xương hàm dưới ở người trưởng thành trên phim CONE-BEAM CT Survey the location and dimension of the mental foramen in adults by using CONE-BEAM computed tomography <i>Lê Nguyễn Thùy Dương, Nguyễn Thị Tình Thương, Trần Xuân Phương</i>	113-118
16.	Đánh giá kết quả phẫu thuật che phủ loét tỳ đè độ III-IV vùng cùng cụt tại Bệnh viện Trưng Vương Surgical outcome assessment for covering of stage III-IV sacral pressure ulcers at Trung Vuong Hospital <i>Võ Hồng Phúc, Phạm Trịnh Quốc Khanh</i>	119-123
17.	Kết quả bước đầu nghiên cứu nồng độ vitamin B ₁₂ và homocysteine huyết thanh trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 được điều trị với phác đồ có metformin The primary results of research on the serum vitamin B ₁₂ and homocysteine concentration in type 2 diabetes patients treated with metformin <i>Nguyễn Thanh Thủy, Lâm Văn Hoàng, Lê Văn Chi</i>	124-129

18.	Nghiên cứu ứng dụng toán đồ Wang trong dự đoán sỏi niệu quản khảm ở bệnh nhân nội soi niệu quản tán sỏi Study on Wang's nomogram in predicting impacted ureteral stones in patients undergoing ureteroscopic lithotripsy	130-136
	<i>Nguyễn Xuân Mỹ, Lê Đình Khánh</i>	
19.	Nghiên cứu độc tính của cao thuốc LCD20 điều trị viêm loét dạ dày tá tràng trên chuột nhắt chủng Swiss Study on the toxicity of LCD20 extract in treating gastric and duodenal ulcers on Swiss strain mice	137-143
	<i>Trần Hữu Dũng, Lê Công Danh, Đặng Công Thuận Nguyễn Hoài Bảo Châu, Nguyễn Thị Quỳnh</i>	
20.	Đánh giá kết quả của phương pháp phẫu thuật nội soi bóc u xơ cơ tử cung tại Bệnh viện Trung ương Huế Evaluation the efficacy of laparoscopic myomectomy for the treatment of leiomyomas at Hue Central Hospital	144-151
	<i>Nguyễn Thanh Xuân, Đinh Thị Phương Minh, Nguyễn Văn Tuấn Anh Võ Quang Tân, Đặng Văn Tân</i>	
21.	Nồng độ Klotho huyết thanh và mối liên quan với mức lọc cầu thận, một số chỉ số sinh hóa ở bệnh nhân bệnh thận mạn Serum Klotho levels and their association with glomerular filtration rate and some biochemical markers in patients with chronic kidney disease	152-160
	<i>Nguyễn Minh Quân, Võ Tam</i>	
22.	Kiểm định độ tin cậy và giá trị thang đo đánh giá hành vi tự chăm sóc bệnh tăng huyết áp (H-scale) tại tuyến chăm sóc ban đầu Psychometric evaluation of the reliability and validity of the hypertension self-care activity level effects scale (H-scale) in primary care settings	161-169
	<i>Võ Đức Toàn, Chế Thị Len Len, Lê Hồ Thị Quỳnh Anh, Nguyễn Minh Tâm</i>	
23.	Sử dụng bảng phân loại Vanini L. đánh giá hiệu ứng màu sắc của răng cửa giữa hàm trên ở sinh viên răng hàm mặt Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế Using the Vanini L. classification evaluating the color effect of the upper central incisors in dental students at Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University	170-175
	<i>Đoàn Thị Hồng Giang, Đỗ Phan Quỳnh Mai</i>	
24.	Đánh giá hiệu quả của ứng dụng AI trong phân tích kết quả kháng sinh đồ phương pháp Kirby-Bauer so với phương pháp đo truyền thống Evaluation of the effectiveness of AI application in analyzing Kirby-Bauer method's antibiotic susceptibility test results compared to traditional measurement methods	176-188
	<i>Nguyễn Hoàng Bách, Ung Thị Thuỷ, Thái Khắc Trường, Đinh Thị Hải, Trần Thị Quỳnh Tâm</i>	
25.	Mối liên quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh và các rối loạn khoáng xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3, 4 Relationship between serum sclerostin concentration and mineral bone disorders in patients with stage 3, 4 chronic kidney disease	189-194
	<i>Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Võ Thị Hoài Hương</i>	

-
- | | | |
|-----|--|---------|
| 26. | Khảo sát chức năng tâm thu thất phải bằng siêu âm đánh dấu mô cơ tim trên bệnh nhân suy tim mất bù cấp
Assessment of right ventricular systolic function using speckle tracking echocardiography in patients with acute decompensated heart failure | 195-201 |
| | <i>Trần Thanh Đạt, Nguyễn Thị Thuý Hằng, Hoàng Anh Tiến</i> | |
-
- | | | |
|-----|--|---------|
| 27. | Đề xuất các bước đánh giá nguyên nhân tăng huyết áp thứ phát qua mô tả chùm ca lâm sàng
Proposing algorithm for evaluating the causes of secondary hypertension through clinical case cluster description | 202-207 |
| | <i>Hồ Anh Tuấn, Đào Quang Hoàng, Hoàng Anh Tiến</i> | |
-

Ứng dụng kỹ thuật Droplet Digital PCR để phát hiện đột biến gene *KRAS* của DNA khối u lưu hành trong máu ở bệnh nhân ung thư tụy

Hà Thị Minh Thi^{1*}, Ngô Thị Diệu Hương¹, Lê Phan Tường Quỳnh¹, Trương Xuân Long¹, Trần Văn Huy¹,
Nguyễn Thị Mai Ngân¹, Nguyễn Thị Thanh Thảo¹, Lê Tuấn Linh¹, Phạm Anh Vũ¹, Nguyễn Minh Thảo¹,
Vĩnh Khánh¹, Đặng Công Thuận¹, Nguyễn Văn Cầu¹, Phạm Nguyễn Cường², Hồ Hữu Thiện², Đặng Ngọc Hùng²

(1) Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(2) Bệnh Viện Trung ương Huế

Tóm tắt:

Đặt vấn đề: Đề tài này nhằm hai mục tiêu: (1) Xác định đột biến gene *KRAS* của ctDNA (*mutKRAS* ctDNA) ở bệnh nhân ung thư tụy và các bệnh lý tụy lành tính bằng kỹ thuật ddPCR. (2) Khảo sát mối liên quan của *mutKRAS* ctDNA và giai đoạn lâm sàng ung thư tụy. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 49 bệnh nhân ung thư tụy và 47 bệnh nhân bệnh tụy lành tính được xác định *mutKRAS* ctDNA bằng kỹ thuật ddPCR. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân *mutKRAS* ctDNA (+) trong nhóm ung thư tụy là 69,4%, cao hơn nhóm u nang tụy lành tính (21,1%) và viêm tụy mạn (7,1%), $p < 0,0001$. Tỷ lệ allele đột biến (MAF) của *KRAS* trong ctDNA có mối liên quan với giai đoạn lâm sàng ung thư tụy, MAF trung bình của nhóm giai đoạn IV là $8,4 \pm 12,2\%$, cao hơn nhóm giai đoạn III ($2,8 \pm 2,4\%$) và giai đoạn I-II ($1,1 \pm 1,6\%$). MAF có giá trị tiên lượng ung thư tụy giai đoạn IV với ngưỡng trên 5,55%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,739, $p = 0,019$. **Kết luận:** ddPCR phát hiện tỷ lệ cao bệnh nhân ung thư tụy có *mutKRAS* ctDNA. *KRAS* MAF có giá trị tiên lượng tiến triển nặng của bệnh.

Từ khóa: ung thư tụy, ddPCR, *KRAS*, ctDNA.

Application of droplet digital PCR for detecting *KRAS* mutation in circulating tumor DNA in patients with pancreatic cancer

Ha Thi Minh Thi^{1*}, Ngo Thi Dieu Huong¹, Le Phan Tuong Quynh¹, Truong Xuan Long¹, Tran Van Huy¹,
Nguyen Thi Mai Ngan¹, Nguyen Thi Thanh Thao¹, Le Tuan Linh¹, Pham Anh Vu¹, Nguyen Minh Thao¹,
Vinh Khanh¹, Dang Cong Thuan¹, Nguyen Van Cau¹, Pham Nguyen Cuong², Ho Huu Thien², Dang Ngoc Hung²

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Hue Central Hospital

Abstract

Background: This study aimed to: (1) Identifying *KRAS* mutation in ctDNA (*mutKRAS* ctDNA) in patients with pancreatic cancer (PC) and thoses with benign pancreatic diseases using ddPCR; (2) Investigating the association between *mutKRAS* ctDNA and the clinical stages of PC. **Materials and methods:** 49 patients with PC and 47 patients with benign pancreatic diseases were measured *mutKRAS* ctDNA using ddPCR. **Results:** The positive *mutKRAS* ctDNA accounted for 69.4% in the PC group, which was statistically significantly higher than that in the benign pancreatic tumor/cyst group (21.1%) and the chronic pancreatitis group (7.1%), $p < 0.0001$. *KRAS* mutant allele fraction (*KRAS* MAF) in ctDNA associated with the clinical stages of PC categorized by the TNM staging system, the mean *KRAS* MAF in ctDNA of the stage IV group was $8.4 \pm 12.2\%$, which was statistically significantly higher than that of stage III group ($2.8 \pm 2.4\%$) and stage I-II group ($1.1 \pm 1.6\%$). The *KRAS* MAF had predictive significance for metastatic PC, with a cut-off value $> 5.55\%$, AUC=0.739, $p=0.019$. **Conclusion:** ddPCR identified a significant prevalence of patients with PC harboring *mutKRAS* ctDNA. The *KRAS* MAF in ctDNA had the prognostic value for severe progression in PC

Key words: pancreatic cancer, ddPCR, *KRAS*, ctDNA.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tụy là một trong những bệnh lý ác tính có tỷ lệ tử vong cao ở cả hai giới trên toàn cầu, với tiên lượng rất nặng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm dưới 5% [1]. Cơ hội cải thiện tiên lượng cho bệnh

nhân tụy thuộc vào việc chẩn đoán sớm và theo dõi diễn tiến cũng như tái phát bệnh. Tuy nhiên, vị trí giải phẫu của tụy là một trở ngại lớn cho thủ thuật sinh thiết mẫu mô tụy có tổn thương để làm xét nghiệm mô bệnh học [2]. Do đó, hầu hết các bệnh nhân ung

*Tác giả liên hệ: Hà Thị Minh Thi. Email: htmthi@huemed-univ.edu.vn; htmthi@hueuni.edu.vn
Ngày nhận bài: 13/1/2025; Ngày đồng ý đăng: 11/2/2025; Ngày xuất bản: 25/3/2025

thư tụy được chẩn đoán khá muộn, khoảng 85% được chẩn đoán ở các giai đoạn tiến triển hoặc di căn, điều này làm giảm hiệu quả điều trị và tăng tỷ lệ tử vong [3].

Nghiên cứu về sinh học phân tử đã chứng minh sự xuất hiện và phát triển của bệnh ung thư là kết quả của sự tích tụ các đột biến di truyền trong DNA. Các mảnh DNA mang đột biến từ tế bào khối u đã phóng thích và lưu hành trong máu, được gọi là ctDNA (circulating tumor DNA) [4]. Các ctDNA phản ánh toàn cảnh cấu trúc di truyền của khối u nên xét nghiệm phân tích ctDNA trong máu ngoại vi được xem là kỹ thuật sinh thiết lỏng. CtDNA là một thành phần của DNA ngoại bào (cell-free DNA: cfDNA) lưu hành trong máu, đó là những đoạn DNA nhỏ được phóng thích từ những tế bào chết theo chương trình (apoptosis) hoặc do quá trình hoại tử [5]. Đáng lưu ý, ctDNA có kích thước nhỏ (dưới 170 bp) và chỉ chiếm một tỷ lệ rất ít, có thể dưới 1%, trong toàn bộ cfDNA của máu ngoại vi [6]. Vì vậy, để phát hiện đột biến của ctDNA cần phải phân tích mẫu cfDNA trong huyết tương bằng các kỹ thuật sinh học phân tử tiên tiến có độ nhạy cao như PCR kỹ thuật số vi giọt (droplet digital PCR: ddPCR) hoặc giải trình tự thế hệ mới (next-generation sequencing: NGS). Trong đó, ddPCR cho phép phát hiện các đột biến đặc hiệu với tỷ lệ allele đột biến (mutant allele fraction: MAF) ở mức rất thấp, có thể từ 0,01% hoặc thậm chí thấp hơn [6].

KRAS là một trong những gene bị đột biến thường gặp nhất ở ung thư tụy, khoảng 75 - 95% bệnh nhân ung thư tụy có mang đột biến gene này trong khối u [4]. Nhiều tác giả trên thế giới đã phát hiện được đột biến gene KRAS của DNA khối u lưu hành trong máu (*mut*KRAS ctDNA) ở phần lớn bệnh nhân ung thư tụy [7]. Vì vậy, phát hiện *mut*KRAS ctDNA bằng kỹ thuật ddPCR được kỳ vọng là một chỉ điểm sinh học mới giúp chẩn đoán sớm, theo dõi và tiên lượng ung thư tụy. Từ thực tế đó, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm hai mục tiêu: (1) *Xác định đột biến gene KRAS của ctDNA ở bệnh nhân ung thư tụy và các bệnh lý tụy lành tính bằng kỹ thuật ddPCR.* (2) *Khảo sát mối liên quan của đột biến gene KRAS của ctDNA và giai đoạn lâm sàng ung thư tụy.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân có bệnh lý tụy được khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế và Bệnh viện Trung ương Huế trong thời gian từ tháng 07 năm 2022 đến tháng 11 năm 2024, gồm có hai nhóm như sau:

- Nhóm ung thư tụy: 49 bệnh nhân.
- Nhóm bệnh lý tụy lành tính: 47 bệnh nhân, trong đó có 28 bệnh nhân viêm tụy mạn và 19 bệnh nhân u nang tụy lành tính (u tụy, u đặc giả nhú, u nang thanh dịch, u nhú nhầy nội ống, nang tụy, nang giả tụy).

• Tiêu chuẩn chọn vào nhóm nghiên cứu:

- Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lý tụy dựa vào các tiêu chuẩn chẩn đoán như sau:

+ Đối với nhóm ung thư tụy, có cả hai tiêu chuẩn:

* Có hình ảnh tổn thương tụy gợi ý ung thư qua siêu âm nội soi và/hoặc chụp cắt lớp vi tính (computerized tomography scan: CT scan) và/hoặc chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging: MRI).

* Kết quả mô bệnh học xác định ung thư biểu mô tuyến tụy.

+ Đối với nhóm bệnh lý u nang tuyến tụy, có cả hai tiêu chuẩn:

* Có hình ảnh tổn thương tụy qua siêu âm nội soi và/hoặc chụp cắt lớp vi tính (computerized tomography scan: CT scan) và/hoặc chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging: MRI).

* Kết quả mô bệnh học kết luận lành tính.

+ Đối với nhóm viêm tụy mạn: có hình ảnh tổn thương điển hình viêm tụy mạn tính trên siêu âm nội soi (theo tiêu chuẩn Rosemont) hoặc CT scan hoặc MRI (theo tiêu chuẩn M-ANNHEIM) [8–10].

- Bệnh nhân được lấy 10 ml mẫu máu ngoại vi trong ống chống đông chuyên dụng cho tách chiết cfDNA (Streck Cell-Free DNA BCT® CE) trước khi được điều trị bằng phẫu thuật và/hoặc hoá trị liệu và/hoặc xạ trị.

• Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Mẫu cfDNA tách từ huyết tương không đạt số lượng và chất lượng để thực hiện xét nghiệm tìm đột biến KRAS của ctDNA.

+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Thu thập thông tin

Bệnh nhân các nhóm ung thư tụy và bệnh tụy lành tính được thu thập thông tin chung (tuổi, giới), triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

Nhóm ung thư tụy được phân giai đoạn theo hệ thống TNM (tumor, node, metastasis) của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (American Joint Commission on Cancer: AJCC), phiên bản lần thứ 8 [11].

2.2.2. Tách chiết cfDNA

- Mỗi bệnh nhân được lấy 10 ml máu tĩnh mạch ngoại vi trong ống Streck Cell-Free DNA BCT® CE

(Streck, Hoa Kỳ). Chuyển ngay ống mẫu đến phòng thí nghiệm Di truyền phân tử (Bộ môn Di truyền Y học, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế) để tách huyết tương. Nếu chưa tách chiết cfDNA ngay thì mẫu huyết tương được giữ âm sâu -80°C cho đến khi thực hiện.

- Tách chiết cfDNA từ 2 ml huyết tương mỗi mẫu bằng kit QIAamp ccfDNA/RNA (Qiagen, Đức) theo protocol của nhà sản xuất.

- Mẫu DNA sau khi tách chiết được đo nồng độ bằng máy đo huỳnh quang Quantus Fluorometer (Promega, Hoa Kỳ) với bộ kit hoá chất QuantiFluor® ONE dsDNA System (Promega, Hoa Kỳ). Nồng độ DNA được đo theo đơn vị ng/ml.

2.2.3. Xác định đột biến gene KRAS của ctDNA (*mut*KRAS ctDNA) trong mẫu cfDNA tách từ huyết tương bằng kỹ thuật ddPCR

- Sử dụng kit KRAS G12/G13 Screening (Bio-Rad, Hoa Kỳ) gồm ống Supermix 2' và ống Assay mix 20' tương ứng. Bộ sinh phẩm này phát hiện được 7 loại đột biến trên hai codon 12 và 13 của gene KRAS, bao gồm G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V và G13D.

- Thành phần phản ứng: tổng thể tích 22 ml, bao gồm 11 ml Supermix 2', 1,1 ml Assay mix, 9,9 ml cfDNA.

- Tạo vi giọt (droplet) bằng máy QX200 Droplet Generator, sau đó chuyển vào đĩa ddPCR và dán bằng máy PX1 PCR Plate Sealer (BioRad, Hoa Kỳ).

- Thực hiện phản ứng ddPCR trên máy luân nhiệt C1000 Touch (BioRad, Hoa Kỳ), điều kiện nhiệt độ như sau: hoạt hoá enzyme 95°C 10 phút; tiếp theo là 40 chu kỳ với mỗi chu kỳ gồm biến tính ở 94°C 30 giây, gắn mỗi và kéo dài ở 55°C 1 phút, bất hoạt enzyme ở 98°C 10 phút; cuối cùng giữ ở 4°C cho đến khi đọc kết quả.

- Đọc kết quả bằng phần mềm QuantaSoft trên máy vi tính được kết nối với máy đọc QX200 Droplet Reader (BioRad, Hoa Kỳ).

- + Các giọt phản ứng được chia thành 4 nhóm, bao gồm giọt chỉ chứa sản phẩm đột biến, giọt chỉ

chứa sản phẩm không đột biến, giọt chứa cả sản phẩm đột biến và không đột biến, giọt không có sản phẩm, được phát hiện dựa trên các giá trị ngưỡng của biên độ (amplitude) theo phân phối Poisson. Phải có ít nhất hai giọt dương có đột biến mới được xác định dương tính *mut*KRAS ctDNA [12].

- + Xác định số bản sao tương ứng allele đột biến (A) và không đột biến (B) trong mỗi 20 ml phản ứng.

- + Tỷ lệ allele đột biến MAF (mutant allele fraction) được tính theo công thức:

$$\text{MAF (\%)} = A/(A + B)$$

Các kỹ thuật tách chiết cfDNA từ huyết tương và phát hiện *mut*KRAS ctDNA bằng kỹ thuật ddPCR được thực hiện tại Bộ môn Di truyền Y học, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.

2.2.4. Xử lý số liệu

Kết quả xét nghiệm *mut*KRAS ctDNA được ghi nhận dương tính hoặc âm tính, nếu dương tính thì kết quả được biểu diễn bằng MAF theo tỷ lệ %. Tỷ lệ phát hiện được xác định cho mỗi nhóm ung thư tụy, u/nang tụy lành tính, viêm tụy mạn. So sánh các tỷ lệ phát hiện bằng kiểm định Chi bình phương hoặc Fisher's exact (nếu có hơn 20% các tần số < 5). Xác định giá trị chẩn đoán ung thư tụy của xét nghiệm *mut*KRAS ctDNA thông qua tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm và độ chính xác. Đối với nhóm ung thư tụy, tính trung bình MAF của gene KRAS trong ctDNA (KRAS MAF) cho mỗi phân nhóm theo hệ thống TNM bao gồm giai đoạn I-II, III và IV. Trị trung bình MAF được so sánh giữa mỗi hai phân nhóm bằng t-test one-tailed để kiểm định giả thuyết giá trị trung bình MAF càng cao ở nhóm giai đoạn càng tăng. Các kiểm định được thực hiện trên phần mềm thống kê trực tuyến VassarStats. Vẽ đường cong ROC theo KRAS MAF để xác định giá trị tiên đoán giai đoạn muộn (giai đoạn IV) của ung thư tụy bằng phần mềm SPSS version 26.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

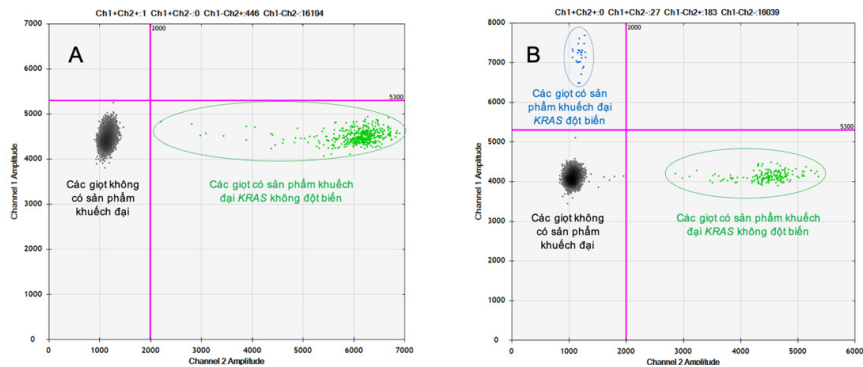
3.1. Đặc điểm chung của các nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố tuổi và giới

Đặc điểm	Ung thư tụy (n = 49)	U nang tụy lành tính (n = 19)	Viêm tụy mạn (n = 28)	p
Giới				
Nam (%)	22 (44,9)	9 (47,4)	23 (82,1)	0,005
Nữ (%)	27 (55,1)	10 (52,6)	5 (17,9)	
Tuổi (X ± SD)	64,7 ± 10,8	45,1 ± 17,4	51,5 ± 16,4	<0,0001

Có sự khác biệt về phân bố giới tính và tuổi trung bình ở ba nhóm bệnh lý tụy được nghiên cứu. Đáng lưu ý nam giới chiếm đa số ở nhóm viêm tụy mạn, tuổi trung bình ở nhóm ung thư tụy cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm u nang tụy lành tính và viêm tụy mạn.

3.2. Phát hiện *mutKRAS* ctDNA bằng kỹ thuật ddPCR



Hình 1. Kết quả xét nghiệm *mutKRAS* ctDNA bằng kỹ thuật ddPCR (A. Âm tính, B. Dương tính)

Bảng 2. Phân bố *mutKRAS* ctDNA ở các nhóm bệnh lý tụy

<i>mutKRAS</i> ctDNA	Ung thư tụy (%)	U nang tụy lành tính (%)	Viêm tụy mạn (%)	p
Dương tính	34 (69,4)	4 (21,1)	2 (7,1)	< 0,0001
Âm tính	15 (30,6)	15 (78,9)	26 (92,9)	
Tổng	49	19	28	

Tỷ lệ có đột biến *KRAS* trong ctDNA huyết tương ở nhóm bệnh nhân ung thư tụy cao hơn có ý nghĩa thống kê so với hai nhóm lành tính (u nang tụy lành tính và viêm tụy mạn).

Giá trị chẩn đoán được xác định dựa trên nhóm 49 bệnh nhân ung thư tụy và 47 bệnh nhân bệnh tụy lành tính (bao gồm u nang tụy lành tính và viêm tụy mạn) như sau:

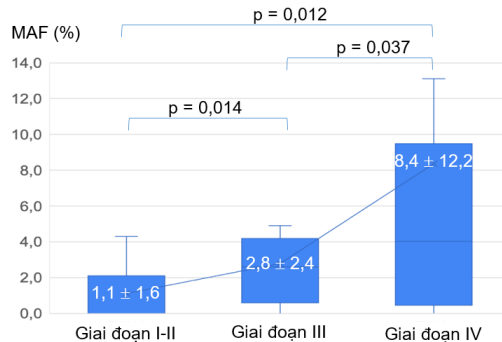
- Độ nhạy: 69,4%
- Độ đặc hiệu: 87,2%
- Giá trị tiên đoán âm: 73,2%
- Độ chính xác: 78,1%
- Giá trị tiên đoán dương: 85,0%

3.3. Mối liên quan của *mutKRAS* ctDNA với giai đoạn ung thư tụy

Bảng 3. Tỷ lệ có *mutKRAS* ctDNA ở các nhóm giai đoạn ung thư tụy theo hệ thống TNM

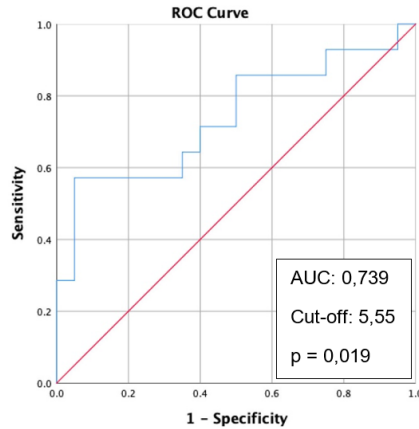
<i>mutKRAS</i> ctDNA	Giai đoạn I-II (%)	Giai đoạn III (%)	Giai đoạn IV (%)	p
Dương tính	6 (46,2)	14 (77,8)	14 (77,8)	0,144
Âm tính	7 (53,8)	4 (22,2)	4 (22,2)	
Tổng	13	18	18	

Sự khác biệt về tỷ lệ dương tính với *mutKRAS* ctDNA trong các nhóm giai đoạn ung thư tụy không có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 1. Trung bình tỷ lệ allele đột biến *KRAS* MAF trong ctDNA của các nhóm giai đoạn ung thư tụy theo hệ thống TNM

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình *KRAS* MAF trong ctDNA giữa các nhóm ung thư tụy. Trung bình *KRAS* MAF tăng dần theo các giai đoạn ung thư tụy.



Biểu đồ 2. Đường cong ROC của giá trị *KRAS* MAF trong ctDNA trong tiên đoán giai đoạn IV ở bệnh nhân ung thư tụy

Chú thích: Khảo sát trên 34 bệnh nhân có đột biến *KRAS* trên ctDNA huyết tương.

Giá trị diện tích dưới đường cong AUC = 0,739 và $p < 0,05$ cho thấy *KRAS* MAF có giá trị mức độ trung bình trong tiên đoán bệnh nhân ung thư tụy ở giai đoạn IV, với giá trị ngưỡng là MAF > 5,55%.

4. BÀN LUẬN

Ung thư tụy là bệnh lý ác tính đường tiêu hoá được dự báo sẽ có tỷ lệ tử vong tăng cao, đứng hàng thứ hai trên toàn cầu trong 10 năm sắp đến do khó chẩn đoán sớm, điều trị kém hiệu quả, sự gia tăng tỷ lệ mới mắc ở mọi lứa tuổi và hai giới [3]. Chúng tôi đã khảo sát các bệnh nhân bệnh lý tụy bao gồm nhóm ung thư tụy và hai nhóm bệnh tụy lành tính là u/nang tụy lành tính và viêm tụy mạn. Kết quả ở Bảng 1 cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi trung bình và phân bố giới tính ở các nhóm bệnh lý tụy. Đáng chú ý là nam giới chiếm đa số ở nhóm viêm tụy mạn, đến 82,1%. Điều này phù hợp với nguyên nhân hàng đầu của viêm tụy mạn là do sử dụng thức uống có cồn và hút thuốc [10]. Nam giới cũng được xem là một trong những yếu tố nguy cơ của ung thư tụy và tần suất mắc bệnh này ở nam thường được ghi nhận cao hơn nữ, chẳng hạn một khảo sát của Hoa Kỳ trong giai đoạn 2009-2018 cho thấy tần suất ung thư tụy ở nam là 14,8/100.000, trong khi ở nữ là 11,6/100.000 [13]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nữ trong nhóm ung thư tụy cao hơn nam giới, 55,1% so với 44,9%. Kết quả này phù hợp với điều tra của Gehrel trên 6855 bệnh nhân ung thư tụy đã ghi nhận nữ chiếm 51,2% [14]. Một nghiên cứu gần đây của Samaan cho thấy tỷ lệ ung thư tụy đang tăng nhanh hơn ở phụ nữ trẻ tuổi so với nam giới [15], nhận định này lý giải cho sự tăng nhẹ tỷ lệ nữ trong nhóm ung thư tụy so với nam trong nghiên cứu chúng tôi.

Phần lớn bệnh nhân ung thư tụy có mang đột biến gene *KRAS* trong tế bào khối u, trong đó chiếm

đa số là đột biến tại codon 12 [7]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ứng dụng kỹ thuật ddPCR với đa môi đặc hiệu với 7 đột biến tại các codon 12 và 13 gene *KRAS* để phát hiện *mutKRAS* ctDNA ở các mẫu cfDNA được tách từ huyết tương của bệnh nhân ung thư tụy hoặc bệnh tụy lành tính (Hình 1). Qua đó bước đầu đánh giá giá trị chẩn đoán và tiên lượng ung thư tụy của xét nghiệm này ở bệnh nhân Việt Nam. Kết quả nghiên cứu ở Bảng 2 cho thấy tỷ lệ phát hiện *mutKRAS* ctDNA là 69,4% ở nhóm ung thư tụy, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với hai nhóm lành tính là u/nang tụy lành tính (21,1%) và viêm tụy mạn (7,1%), $p < 0,0001$. Tỷ lệ phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng biến thiên về tỷ lệ phát hiện của các nghiên cứu trên thế giới thực hiện trên các nhóm mẫu bao gồm cả 4 giai đoạn theo hệ thống TNM của ung thư tụy [16]. Trong đó, nghiên cứu của tác giả Kim (Hàn Quốc, 2018) có tỷ lệ bệnh nhân ung thư tụy được phát hiện có *mutKRAS* ctDNA dương tính là cao nhất, đến 77,9% [7], các tác giả Hadano (Nhật Bản, 2016) và Earl (Tây Ban Nha, 2015) có tỷ lệ phát hiện thấp nhất, chỉ 31% và 26% [17,18]. Một trong những nguyên nhân quan trọng dẫn đến sự khác biệt này là các nghiên cứu của Kim và của chúng tôi đều sử dụng bộ sinh phẩm phát hiện đến 7 loại đột biến khác nhau tại codon 12 và 13 của gene *KRAS*, trong khi các tác giả Hadano và Earl chỉ sử dụng bộ sinh phẩm cho phép phát hiện 3 loại đột biến tại codon 12. Việc sử dụng bộ sinh phẩm có khả năng phát hiện nhiều đột biến bằng kỹ thuật ddPCR đã giúp chúng tôi phát hiện 69,4% bệnh nhân ung thư tụy có *mutKRAS* ctDNA trong huyết tương, kết

quả này cho thấy chúng tôi có tỷ lệ phát hiện tương đối cao so với hầu hết các nghiên cứu khác [3,16]. Đáng chú ý, trong nhóm bệnh tụy lành tính, chúng tôi phát hiện có 6 trường hợp dương tính với *mutKRAS* ctDNA (Bảng 2). Theo Yang, đột biến gene *KRAS* và tình trạng viêm có thể cùng xuất hiện trong giai đoạn khởi đầu rất sớm của ung thư tụy và có vai trò thúc đẩy sự tác động lẫn nhau, gây mất ổn định genome của tế bào tụy, từ đó hình thành ung thư tụy [19]. Vì vậy, đây là những trường hợp cần theo dõi sát trong thời gian tiếp theo để có thể phát hiện sớm sự xuất hiện của ung thư tụy.

Dựa trên kết quả nghiên cứu từ 49 bệnh ung thư tụy và 47 bệnh nhân nhóm bệnh tụy lành tính, chúng tôi ghi nhận giá trị chẩn đoán của xét nghiệm *mutKRAS* ctDNA bằng kỹ thuật ddPCR bao gồm độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, độ chính xác lần lượt là 69,4%, 87,2%, 85,0%, 73,2%, 78,1%. Theo Buscail, độ nhạy của ddPCR trong phát hiện *mutKRAS* ctDNA là 43 - 78%, cao hơn nhiều so với các kỹ thuật PCR truyền thống chỉ 27 - 47% [3]. Mặc dù, ddPCR là kỹ thuật sinh học phân tử nhạy nhất trong việc phát hiện đột biến đích trên ctDNA, tuy nhiên qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi và tất cả các nghiên cứu khác trên thế giới, có thể thấy xét nghiệm *mutKRAS* ctDNA trong huyết tương có giá trị chẩn đoán chưa cao. Điều này được giải thích do lượng ctDNA trong huyết tương phụ thuộc vào sự phóng thích DNA từ tế bào ung thư tụy mang đột biến [3]. Sự tương đồng giữa phát hiện đột biến tại khối u và phát hiện đột biến ctDNA trong huyết tương chỉ đạt khoảng 25 - 75% tùy theo từng nghiên cứu [3], do có những trường hợp ctDNA xuất hiện trong huyết tương nhưng ở mức dưới ngưỡng phát hiện, nhất là những trường hợp ung thư giai đoạn sớm, chưa di căn.

Sự xuất hiện của ctDNA trên ngưỡng phát hiện cũng như tỷ lệ allele mang đột biến (MAF) được cho là có liên quan đến sự tiến triển bệnh và có giá trị tiên lượng. Thật vậy, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ phát hiện *mutKRAS* ctDNA ở các nhóm ung thư tụy giai đoạn I-II chỉ 46,2%, trong khi ở các nhóm giai đoạn III và IV đều có tỷ lệ phát hiện khá cao, 77,8% (Bảng 3). Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với các tác giả như Cheng (2017) và Kim (2018) với tỷ lệ ở nhóm di căn đều cao, lần lượt là 72,3% và 86,1% [7,20]. Đáng lưu ý, khi so sánh giá trị trung bình của *KRAS* MAF giữa các nhóm giai đoạn ung thư tụy, kết quả ở Biểu đồ 1 cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm giai đoạn IV so với nhóm giai đoạn III và nhóm giai đoạn I-II, $8,4 \pm 12,2\%$ so với $2,8$

$\pm 2,4\%$ và $1,1 \pm 1,6\%$. Nghiên cứu của Wang (Trung Quốc, 2019) cũng cho thấy *KRAS* MAF có liên quan với các giai đoạn ung thư tụy, với MAF của nhóm giai đoạn IV cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm khác, tác giả ghi nhận nhóm giai đoạn I-II có MAF nhỏ hơn 2%, tương tự nghiên cứu của chúng tôi [4]. Ngoài ra, Biểu đồ 2 cho thấy đường cong ROC có diện tích dưới đường cong 0,739, $p < 0,05$ chứng tỏ *KRAS* MAF trong ctDNA được xác định bằng kỹ thuật ddPCR có giá trị tiên lượng ung thư tụy. Cụ thể, *KRAS* MAF lớn hơn 5,55% có giá trị tiên đoán giai đoạn di căn (giai đoạn IV). Kết quả của chúng tôi phù hợp với tác giả Kim (Hàn quốc, 2018), ghi nhận phần lớn bệnh nhân ung thư tụy di căn có MAF cao, với MAF từ 1-10% và trên 10% lần lượt chiếm tỷ lệ 33,3% và 30,6%. Ngoài ra, tác giả Kim cũng nhận định *KRAS* MAF trong ctDNA có giá trị tiên lượng, liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) [7].

Tóm lại, lần đầu tiên ở Việt Nam, chúng tôi đã sử dụng kỹ thuật sinh học phân tử tiên tiến ddPCR để phát hiện đột biến *KRAS* của ctDNA trong huyết tương bệnh nhân bệnh lý tụy. Bước đầu, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ cao bệnh nhân ung thư tụy được phát hiện *mutKRAS* ctDNA, góp phần hỗ trợ chẩn đoán. Đặc biệt, tỷ lệ *KRAS* MAF trong ctDNA có giá trị tiên lượng tiến triển nặng của bệnh. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn một số hạn chế như chưa đủ thời gian theo dõi diễn tiến bệnh vì vậy chưa phân tích được các mối liên quan với thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 49 bệnh nhân ung thư tụy và 47 bệnh nhân bệnh tụy lành tính, chúng tôi có một số kết luận như sau:

5.1. Tỷ lệ bệnh nhân được phát hiện *mutKRAS* ctDNA bằng kỹ thuật ddPCR trong nhóm ung thư tụy là 69,4%, cao hơn so với các nhóm lành tính là u nang tụy lành tính (21,1%) và viêm tụy mạn (7,1%).

5.2. Tỷ lệ allele *KRAS* đột biến (*KRAS* MAF) trong ctDNA có mối liên quan với giai đoạn ung thư tụy, với *KRAS* MAF trung bình của nhóm giai đoạn IV là $8,4 \pm 12,2\%$, cao hơn các nhóm giai đoạn III ($2,8 \pm 2,4\%$) và giai đoạn I-II ($1,1 \pm 1,6\%$).

Lời cảm ơn

Đây là kết quả của đề tài khoa học và công nghệ cấp Tỉnh (mã số TTH.2021-KC.22) được ngân sách nhà nước tỉnh Thừa Thiên - Huế (thành phố Huế) đầu tư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch AM, Gingras MC, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016 Mar 3;531(7592):47–52.
2. Yadav DK, Bai X, Yadav RK, Singh A, Li G, Ma T, et al. Liquid biopsy in pancreatic cancer: the beginning of a new era. *Oncotarget*. 2018;9(42):26900–33.
3. Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 1;17(3):153–68.
4. Wang ZY, Ding XQ, Zhu H, Wang RX, Pan XR, Tong JH. KRAS Mutant Allele Fraction in Circulating Cell-Free DNA Correlates With Clinical Stage in Pancreatic Cancer Patients. *Front Oncol*. 2019 Nov 29;9:1295.
5. Qi T, Pan M, Shi H, Wang L, Bai Y, Ge Q. Cell-Free DNA Fragmentomics: The Novel Promising Biomarker. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 1;24(2):1503.
6. Diaz LA, Bardelli A. Liquid biopsies: Genotyping circulating tumor DNA. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Feb 20;32(6):579–86.
7. Kim MK, Woo SM, Park B, Yoon KA, Kim YH, Joo J, et al. Prognostic Implications of Multiplex Detection of KRAS Mutations in Cell-Free DNA from Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Chem*. 2018 Apr 1;64(4):726–34.
8. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2020 Mar 1;115(3):322–39.
9. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, Ohtsuka T, Ohara H, Kanno A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol*. 2022 Oct 1;57(10):709–24.
10. Anaizi A, Hart PA, Conwell DL. Diagnosing Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul 1;62(7):1713–20.
11. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. New York: Springer; 2017.
12. Watanabe F, Suzuki K, Tamaki S, Abe I, Endo Y, Takayama Y, et al. Longitudinal monitoring of KRAS-mutated circulating tumor DNA enables the prediction of prognosis and therapeutic responses in patients with pancreatic cancer. *PLoS One*. 2019 Dec 1;14(12):e0227366.
13. Moshayed N, Escobedo AL, Thomassian S, Osipov A, Hendifar AE. Race, sex, age, and geographic disparities in pancreatic cancer incidence. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Feb 1;40(4_suppl):520–520.
14. Gehrels AM, Wagner AD, Besselink MG, Verhoeven RHA, van Eijck CHJ, van Laarhoven HWM, et al. Gender differences in tumor characteristics, treatment allocation and survival in stage I–III pancreatic cancer: a nationwide study. *Eur J Cancer*. 2024 Jul 1;206:114117.
15. Samaan JS, Abboud Y, Oh J, Jiang Y, Watson R, Park K, et al. Pancreatic Cancer Incidence Trends by Race, Ethnicity, Age and Sex in the United States: A Population-Based Study, 2000–2018. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 1;15(3):870.
16. Huerta M, Roselló S, Sabater L, Ferrer A, Tarazona N, Roda D, et al. Circulating tumor dna detection by digital-droplet pcr in pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 1;13(5):1–14.
17. Hadano N, Murakami Y, Uemura K, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, et al. Prognostic value of circulating tumour DNA in patients undergoing curative resection for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2016 Jun 28;115(1):59–65.
18. Earl J, Garcia-Nieto S, Martinez-Avila JC, Montans J, Sanjuanbenito A, Rodríguez-Garrote M, et al. Circulating tumor cells (Ctc) and kras mutant circulating free Dna (cfDNA) detection in peripheral blood as biomarkers in patients diagnosed with exocrine pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2015 Oct 24;15(1):797.
19. Yang F, Li L, Kong XY. The Positive Feedback Loop Between Inflammation and Mutant KRAS Genes Promotes Malignant Transformation in Chronic Pancreatitis. *Cancer Screening and Prevention*. 2022 Dec 2;1(1):39–46.
20. Cheng H, Luo G, Jin K, Fan Z, Huang Q, Gong Y, et al. Kras mutation correlating with circulating regulatory T cells predicts the prognosis of advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Med*. 2020 Mar;9(6):2153–9.