

- viện Bạch Mai, tr 300- 310.
3. **Nguyễn Văn Vĩ (2010).** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học và một số biến chứng của bệnh nhân chảy máu dưới nhện do vỡ phình động mạch thông trước, Luận văn thạc sỹ Y học.
  4. **Adam R.D, Victor M et al (1997).** Spontaneous subarachnoid hemorrhage, Principles of Neurology, sixth edition, pp 841.
  5. **Across Group (2000).** Epidemiology of Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand, Stroke, 31, 1843 – 1850.
  6. **Nilsson O.G, Lindgren A (2000).** Incidence of intracerebral and SAH in Southern Sweden, J. Neurol, 69, 601-607.

## XÂY DỰNG QUY TRÌNH SINH THIẾT LÔNG CÁ THỂ HÓA PHÁT HIỆN TỒN DƯ KHỐI U

Nguyễn Hoàng Vân Anh<sup>1</sup>, Đoàn Phước Lộc<sup>1</sup>, Nguyễn Sào Trung<sup>2</sup>,  
Nguyễn Hữu Thịnh<sup>3</sup>, Nguyễn Đình Song Huy<sup>4</sup>, Võ Duy Long<sup>3</sup>,  
Nguyễn Ngọc Mai<sup>1</sup>, Nguyễn Trần Tuấn Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Thành Đạt<sup>1</sup>,  
Đỗ Thị Thanh Thủy<sup>1</sup>, Trương Đình Kiệt<sup>1</sup>, Nguyễn Hoài Nghĩa<sup>5</sup>,  
Phan Minh Duy<sup>1</sup>, Giang Hoa<sup>1</sup>, Từ Ngọc Ly Lan<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mở đầu:** Tồn dư khối u là những tế bào ung thư còn sót lại trong cơ thể sau điều trị, là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tái phát và di căn. Hiện nay việc đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên các chỉ dấu sinh hoá và các kỹ thuật hình ảnh học gặp một số hạn chế do độ nhạy và độ đặc hiệu chưa cao. Vì vậy, việc phát triển thêm các chỉ thị sinh học mới có độ chính xác cao để kết hợp với các phương pháp truyền thống là rất cần thiết, giúp các bác sĩ phát hiện tồn dư khối u và tiên lượng tái phát cho bệnh nhân. **Mục tiêu:** Chúng tôi sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới với độ phủ sâu để xây dựng một quy trình cá thể hóa cho từng bệnh nhân, nhằm xác định sự hiện diện của DNA ngoại bào phóng thích từ khối u (ctDNA) trong mẫu sinh thiết lỏng với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. **Phương pháp:** 64 bệnh nhân ung thư vú, đại trực tràng, dạ dày và gan chưa qua điều trị, có chỉ định phẫu thuật triệt căn được tuyển chọn và thu nhận 10 ml máu ngoại biên tại 2 thời điểm trước mổ và 1 tháng sau mổ. DNA bộ gen tách từ mẫu mô u được giải trình tự trên 95 gen mục tiêu để phát hiện các đột biến sinh dưỡng. 5 đột biến tiêu biểu đặc trưng nhất cho từng bệnh nhân được thiết kế mồi và giải trình tự trên DNA ngoại bào tách chiết từ các mẫu sinh thiết lỏng. **Kết quả:** Độ nhạy phát hiện ctDNA trên mẫu sinh thiết lỏng trước mổ ở ung thư đại trực tràng, dạ dày, gan và ung thư vú thể tam âm là 100%, ung thư vú các thể khác đạt độ nhạy từ 17-62%. Độ đặc hiệu của quy

trình là 100%. Các đột biến cá thể hóa có khả năng phân tầng được 2 nhóm bệnh nhân sau mổ: nhóm ctDNA(+), còn tồn dư khối u là nhóm có nguy cơ cao, và nhóm ctDNA(-) có nguy cơ thấp. **Kết luận:** Quy trình sinh thiết lỏng cá thể hóa nhằm phát hiện tồn dư khối u cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao, và có khả năng phát hiện tồn dư khối u sau phẫu thuật triệt căn. Quy trình này có triển vọng lớn để áp dụng vào lâm sàng theo dõi hiệu quả điều trị và phát hiện tái phát sớm trong tương lai.

**Từ khóa:** tồn dư khối u, DNA ngoại bào, sinh thiết lỏng, đột biến sinh dưỡng, kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS).

### SUMMARY

#### DEVELOPMENT OF A PERSONALIZED LIQUID BIOPSY ASSAY TO DETECT MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN MULTI-CANCER

**Background:** Minimal residual disease (MRD) refers to a small number of cancer cells that remain in the body after curative-intent treatment. It is a major cause of relapse and metastasis in cancer. Current tumor biomarkers and imaging methods have limitations in the sensitivity and specificity to monitor MRD and predict treatment response. It is therefore necessary to develop a new molecular marker to use in combination with the conventional measures. **Objective:** Develop a personalized, tumor-informed assay to detect circulating tumor DNA (ctDNA) in liquid biopsy with high sensitivity and specificity using ultra-deep next-generation sequencing (NGS). **Method:** 64 patients diagnosed with stage II-III breast, colorectal, gastric cancer or resectable liver cancer, undergoing curative-intent surgery were recruited in the study. Genomic DNA was extracted from tumor tissue and sequenced to detect all tumor-derived somatic mutations in 95 targeted genes. A set of top 5 patient-specific mutations was then bioinformatically selected for multiplex PCR primer design. Plasma-derived cell-free DNA (cfDNA) samples collected before and 30-day after surgery were assayed using the 5-plex PCR, followed by ultra-deep NGS to detect the presence of

<sup>1</sup>Viện Di truyền Y học Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Trung tâm Medic Hòa Hảo, Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>4</sup>Bệnh viện Chợ Rẫy, Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>5</sup>Trung tâm Y Sinh học Phân tử, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Từ Ngọc Ly Lan

Email: lantu@genesolutions.vn

Ngày nhận bài: 14.2.2022

Ngày phản biện khoa học: 30.3.2022

Ngày duyệt bài: 4.4.2022

ctDNA. All the mutations detected in ctDNA of cancer patients were confirmed true-positive by their absence in plasma samples of healthy controls. **Results:** The sensitivity to detect ctDNA in the plasma before surgery was 100% for colorectal, gastric, liver cancer and triple-negative breast cancer; 17-62% for other subtypes of breast cancer. The specificity was 100%. By tracking the positive mutations, we could stratify patients with postoperative ctDNA negative and those with postoperative ctDNA positive, the latter of which may have high risk of relapse. **Conclusion:** This is the first personalized, tumor-informed assay to detect ctDNA with high sensitivity and specificity for cancer patients at an affordable cost in Vietnam. The assay is currently investigated to detect relapse early and monitor other treatment response.

**Keywords:** Minimal residual disease, circulating tumor DNA, somatic mutations, liquid biopsy, next-generation sequencing (NGS).

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư giai đoạn II-III thường được điều trị triệt căn bằng phẫu thuật và có thể kết hợp với hóa xạ trị bổ trợ. Ở nhiều trường hợp sau khi điều trị, các tế bào ung thư vẫn còn sót lại ở mức độ vi thể, hay còn được gọi là có tồn dư khối u (MRD: Minimal Residual Disease). Tồn dư này là nguyên nhân hàng đầu dẫn tới tái phát và di căn. Chính vì vậy, việc theo dõi đáp ứng điều trị để tiên lượng tái phát, phát hiện tái phát sớm có ý nghĩa to lớn giúp bác sĩ theo dõi sát sao, kịp thời can thiệp, cải thiện thời gian sống còn và chất lượng cuộc sống cho BN UT.

Hiện nay, các BN sau phẫu thuật được theo dõi bằng các xét nghiệm chỉ dấu sinh hoá, chẩn đoán hình ảnh học như siêu âm, nội soi, chụp X-quang và các triệu chứng lâm sàng nếu có. Việc đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên chỉ dấu sinh hoá và các kỹ thuật hình ảnh học nói trên đang gặp một số hạn chế. Việc chỉ dấu sinh hoá có độ đặc hiệu không cao, kém ổn định dẫn đến hiện tượng dương tính giả, gây lo lắng cho BN. Mặt khác, các chỉ dấu sinh hoá cũng thiếu độ nhạy cần thiết để phát hiện các khối u vi mô, ví dụ như độ nhạy của chỉ thị CEA cho UT dạ dày chỉ đạt 30.8% – 34.3%, CA19-9 đạt 30.8% – 57.1% [1]; đối với UT gan thì AFP cho độ nhạy 56.7%, trong khi chỉ thị mới DCP (Des-gamma carboxyprothrombin) cũng chỉ cho độ nhạy 51.7% [2]. Ngoài ra, độ nhạy của phương pháp hình ảnh học như nội soi và chụp X-quang không đủ cao để phát hiện được lượng tế bào khối u rất nhỏ còn sót lại. Độ nhạy thấp này dẫn đến hiện tượng âm tính giả khi theo dõi, gây chậm trễ trong điều trị và giảm cơ hội sống còn cho BN. Chính vì vậy, việc tìm thêm các chỉ thị sinh học mới có độ nhạy và độ đặc hiệu cao để kết hợp

với các phương pháp truyền thống là rất cần thiết hiện nay.

Việc sử dụng sinh thiết lỏng để theo dõi tồn dư khối u từ lâu đã được ứng dụng rộng rãi trong các loại ung thư huyết học do các tế bào ung thư lưu thông nhiều trong máu. Việc ứng dụng theo dõi tồn dư cho các khối u đặc gặp khó khăn hơn rất nhiều do các tế bào ung thư từ các khối u đặc được phóng thích vào máu rất ít. Thay vào đó, các DNA ngoại bào (cfDNA: cell-free DNA) trong máu ngoại biên nổi lên như một chỉ thị mới đầy tiềm năng. cfDNA là những DNA được phóng thích từ tế bào vào dòng máu, có kích thước trung bình khoảng 170 bp. DNA ngoại bào mang đột biến ung thư (ctDNA: circulating tumor DNA) là loại cfDNA được phóng thích từ tế bào ung thư. Các ctDNA thường được phân biệt với các cfDNA từ tế bào bình thường dựa trên các đột biến sinh dưỡng (somatic mutation). Hàm lượng ctDNA trên tổng số cfDNA trong BN UT rất biến động, có thể xuống thấp đến 0,01% (nghĩa là cứ mỗi 10.000 phân tử cfDNA trong máu, chỉ có 1 phân tử ctDNA được phóng thích từ tế bào ung thư). Tỷ lệ này cũng được gọi là tần suất đột biến (VAF: variant allele fraction).

Các bằng chứng khoa học gần đây cho thấy theo dõi tồn dư khối u bằng ctDNA trong sinh thiết lỏng cho hiệu quả vượt bậc ở các khối u đặc. Những BN dương tính với ctDNA sau điều trị, đồng nghĩa với còn tồn dư khối u, có khả năng tái phát cao hơn nhiều lần so với những BN âm tính với ctDNA [3-8]. Bên cạnh giá trị tiên lượng, theo dõi tồn dư bằng ctDNA cho phép phát hiện tái phát sớm hơn so với các chỉ dấu sinh hoá hay hình ảnh học thông thường. Các nghiên cứu cho thấy khoảng thời gian phát hiện sớm hơn trung bình là 6 tháng đối với UT dạ dày [3], 8,7 tháng đối với UT đại trực tràng [4], 9,5 tháng đối với UT vú [5,7]. Việc phát hiện sớm này có ý nghĩa to lớn để cải thiện sự sống còn cho bệnh nhân. Hiện nay trên thế giới, xét nghiệm ctDNA để phát hiện tồn dư khối u chỉ có ở 1 số nước phát triển như Hoa Kỳ với chi phí khá cao, không có khả năng ứng dụng tại các quốc gia đang phát triển như Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xây dựng một quy trình cá thể hóa sinh thiết lỏng có độ chính xác cao để phát hiện tồn dư khối u, đồng thời với một chi phí hợp lý cho BN UT ở Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc. Đây là một phần của nghiên cứu đã được chấp thuận bởi hội đồng đạo đức trong

ngiên cứu y sinh học của đại học Y Dược TpHCM số 300/HĐĐĐ-ĐHYD, của bệnh viện đại học Y Dược TpHCM số 81/GCN-HĐĐĐ và của bệnh viện Chợ Rẫy TpHCM số 1183/GCN-HĐĐĐ.

**Đối tượng nghiên cứu:** Các BN UT vú, UT đại trực tràng, UT dạ dày giai đoạn II, III và UT biểu mô tế bào gan (chẩn đoán dựa trên kết quả giải phẫu bệnh) chưa qua điều trị, có chỉ định phẫu thuật triệt căn được tuyển chọn ở bệnh viện Đại học Y dược (UT đại trực tràng và dạ dày), Trung tâm Medic Hòa Hảo (UT vú) và bệnh viện Chợ Rẫy (UT gan), TP HCM từ 04/2021 đến 12/2021. Những bệnh nhân này được thu nhận 10 ml máu ngoại biên tại 2 thời điểm trước mổ và 1 tháng sau mổ, cùng với mẫu mô đã cố định formalin (FFPE: formalin-fixed paraffin-embedded).

#### Phương pháp nghiên cứu:

**Tách chiết DNA.** Huyết tương từ mẫu máu ngoại biên được tách bằng li tâm và được sử dụng để tách chiết cfDNA bằng bộ kit MagMax cell-free DNA kit (ThermoFisher). DNA bộ gen (gDNA) được tách chiết từ mẫu mô và mẫu bạch cầu trong máu bằng bộ kit QiaAmp DNA FFPE kit (Qiagen). Quy trình tách chiết được tiến hành theo hướng dẫn của bộ kit.

**Xác định đột biến sinh dưỡng trên mô u.** Tối thiểu 8 ng gDNA tách chiết được sử dụng để tạo thư viện bằng bộ kit Ultra II FS library preparation (New England Biolabs, Hoa Kỳ). Sản phẩm PCR từ bước tạo thư viện được tiến hành lai với hỗn hợp mẫu dò gắn biotin đặc hiệu cho 95 gen (IDT, Hoa Kỳ), sau đó sử dụng hạt từ Dynabeads MyOne Streptavidin T1 (ThermoFisher) để bắt giữ các DNA của 95 gen. Các DNA được làm giàu được nhân bản lần 2 bằng PCR với 8-14 chu kỳ. Phản ứng lai sử dụng hóa chất và hướng dẫn từ bộ kit xGen Lockdown reagent (IDT, Hoa Kỳ).

Thư viện đạt chuẩn nồng độ trên 10nM được biến tính và giải trình tự trên hệ thống DNBSEQ-G400RS (MGI, Trung Quốc) tại độ sâu >100X. Kết quả giải trình tự được ngoại kiểm bằng phương pháp giải trình tự Sanger trên 10 mẫu mô u ngẫu nhiên. Các đột biến sinh dưỡng (somatic) được tìm thấy trong mô u của bệnh nhân được xếp thứ tự ưu tiên theo hai tiêu chí: đột biến trên các gen đóng vai trò cốt lõi trong hình thành khối u (driver gene) và các đột biến có tần suất VAF cao nhất. 5 đột biến tiêu biểu nhất đặc trưng cho từng BN được lựa chọn để theo dõi trên cfDNA.

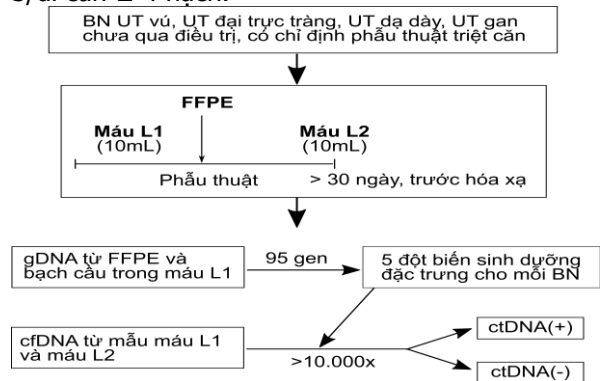
**Xác định sự hiện diện của ctDNA trong sinh thiết lỏng.** 5 cặp mồi đặc hiệu cho 5 vị trí đột biến được thiết kế bởi phần mềm

Primer3Plus và tổng hợp bởi Phù Sa Biochem, Việt Nam. Các phân mảnh cfDNA tại 5 vị trí mang đột biến được khuếch đại bằng phản ứng PCR có chứa 5 cặp mồi và enzyme KAPA HIFI DNA Polymerase (Roche, Hoa Kỳ). Các đoạn gen mục tiêu tiếp tục được PCR để gắn index và adaptor, sau đó thư viện này được tiến hành giải trình tự trên hệ thống DNBSEQ-G400RS (MGI, Trung Quốc) với độ sâu >10.000X.

Phân tích tin sinh học tập trung vào 5 đột biến được tìm thấy trên mô u tương ứng của từng BN. Mẫu được xem là dương tính với ctDNA khi trong cfDNA phát hiện được tối thiểu 1 đột biến trong tập hợp 5 đột biến khảo sát với VAF  $\geq 0.1\%$ .

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 4/2021 đến tháng 12/2021, 64 BN thỏa tiêu chí chọn bệnh và thu đủ 2 mẫu máu trước và sau mổ được tuyển chọn vào nghiên cứu và thu mẫu theo sơ đồ thực hiện nghiên cứu (Hình 1). Trong đó có 48 BN UT vú, 8 BN UT đại trực tràng, 1 BN UT dạ dày và 7 BN UT gan (Bảng 1). Các BN UT vú được phân nhóm theo kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch đối với các thụ thể hormone (HR) bao gồm thụ thể estrogen và progesterone, và thụ thể tăng trưởng biểu bì HER2. BN thuộc nhóm HR+, HER2- được tiếp tục phân loại vào nhóm có nguy cơ tái phát cao nếu thỏa mãn 1 trong các tiêu chí sau: 1/nguy cơ tử vong trong vòng 10 năm  $\geq 15\%$  khi dùng công cụ lâm sàng ePREDICT; 2/khối u lớn hơn 5cm; 3/di căn  $\geq 4$  hạch.



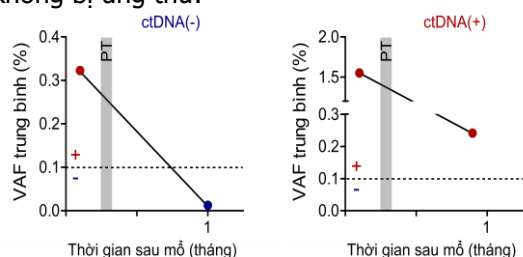
**Hình 1:** Sơ đồ thực hiện nghiên cứu

**Bảng 1:** Độ nhạy phát hiện ctDNA trong mẫu sinh thiết lỏng trước mổ (n=64)

	Số ca	Phân loại	Độ nhạy
<b>UT vú</b>	<b>48</b>		
HR+, HER2- (nguy cơ thấp)	6	Ung thư biểu mô tuyến vú thể ống xâm nhập	17%
HR+, HER2- (nguy cơ cao)	8		50%

HR+, HER2+	7		43%
HR-, HER2+	18		62%
HR-, HER2-	9		100%
UT đại trực tràng	8	Carcinoma tuyến	100%
UT dạ dày	1		100%
UT gan	7	Ung thư biểu mô tế bào gan	100%

Khi sử dụng tập hợp 5 đột biến cá thể hóa để phát hiện ctDNA trong mẫu sinh thiết lỏng trước mổ, chúng tôi ghi nhận 100% các mẫu UT đại trực tràng, dạ dày và gan đều phát hiện được ctDNA (Bảng 1). Đối với UT vú, tỉ lệ này dao động tùy theo phân nhóm hóa mô miễn dịch. Độ nhạy thấp nhất đạt 17% ở nhóm HR+, HER2- có nguy cơ tái phát thấp, và cao nhất đạt 100% ở nhóm thể tam âm HR-, HER2-. Độ đặc hiệu của quy trình là 100% do các đột biến dương tính đều được kiểm tra và phải đạt kết quả âm tính trên các mẫu sinh thiết lỏng của người lành không bị ung thư.



**Hình 2:** Sử dụng ctDNA để phát hiện tồn dư khối u trong mẫu sinh thiết lỏng sau mổ

Các đột biến dương tính ở mẫu máu trước mổ giảm mạnh về tần suất xuất hiện (VAF) ở mẫu máu thu 1 tháng sau mổ (Hình 2). Đặc biệt, chúng tôi phân tầng được 2 nhóm BN: nhóm có ctDNA(+) sau mổ tức là còn tồn dư khối u, gọi là nhóm có nguy cơ cao, và nhóm có ctDNA(-) sau mổ, gọi là nhóm có nguy cơ thấp. Các BN này đang được tiếp tục theo dõi để ghi nhận kết quả lâm sàng về tái phát.

#### IV. BÀN LUẬN

Ứng dụng ctDNA để phát hiện tồn dư khối u đã và đang được nghiên cứu mạnh mẽ tại nhiều nước trên thế giới. Nhiều nghiên cứu đều bắt đầu từ việc giải trình tự toàn bộ vùng gen mã hoá của khối u (whole exome sequencing), từ đó chọn ra >10 đột biến tiêu biểu, có tần suất cao trong khối u để theo dõi sau điều trị trên sinh thiết lỏng. Việc khảo sát càng nhiều gen gây ung thư và theo dõi càng nhiều đột biến sẽ làm tăng độ nhạy của quy trình, nhưng ngược lại sẽ làm tăng chi phí giải trình tự rất đáng kể vì quy trình sử dụng độ phủ sâu >10.000x. Để chi phí của quy trình khi được triển khai thực tế phù hợp với

người Việt Nam, chúng tôi lựa chọn chỉ khảo sát 95 gen thường bị đột biến nhất trong ung thư và theo dõi 5 đột biến đặc trưng cho từng người bệnh.

Kết quả thực tế từ nghiên cứu cho thấy độ nhạy phát hiện ctDNA trước mổ đạt 100% trên các loại UT đại trực tràng, dạ dày và gan, cho thấy việc sử dụng 95 gen để khảo sát có độ chính xác cao, tương đương với các nghiên cứu khảo sát toàn bộ vùng gen mã hoá của khối u [3-7]. Riêng với UT gan, nghiên cứu ứng dụng ctDNA để theo dõi tồn dư hiện nay còn rất ít so với các loại UT khác do bản chất sinh học khối u gan có nhiều dòng, tính đa dạng không đồng nhất rất cao, dẫn đến việc khó xác định được các đột biến chính để theo dõi phát hiện ctDNA. Nghiên cứu gần đây của Hsu và cộng sự trên 8 BN UT biểu mô tế bào gan chỉ phát hiện được ctDNA ở 6/8 BN (75%) trước phẫu thuật [8]. Điều này cho thấy độ nhạy tốt của quy trình chúng tôi xây dựng với độ nhạy ban đầu đạt 100% cho UT gan. Độ nhạy phát hiện ctDNA thấp ở UT vú, do UT vú phóng thích rất ít ctDNA vào trong máu so với các loại UT khác. Đặc biệt, chúng tôi ghi nhận độ nhạy cao ở các thể UT vú ác tính hơn như thể tam âm, và độ nhạy thấp nhất ở nhóm HR+, HER2- nguy cơ thấp, do nhóm này có khối u lành tính hơn và nguy cơ tái phát rất thấp trong 5 năm đầu tiên. Kết quả này trùng khớp với các công bố khoa học trước đây [5,7]. Mặc dù nghiên cứu ban đầu này cho kết quả khả quan nhưng cỡ mẫu chúng tôi khảo sát còn bị hạn chế và cần được mở rộng về cả số lượng BN cũng như khảo sát thêm các loại UT khác để đánh giá lại độ nhạy của quy trình.

Các đột biến dương tính được tìm thấy ở mẫu máu trước mổ giảm mạnh về tần suất xuất hiện (VAF) ở mẫu máu sau mổ, cho thấy động học của ctDNA phản ánh chính xác tác động của điều trị (Hình 2). Dựa vào ctDNA sau mổ, chúng tôi phân tầng được 2 nhóm BN: nhóm có ctDNA(+) và nhóm có ctDNA(-) tương đương với khả năng tồn dư của khối u. Các BN này đang được tiếp tục theo dõi để ghi nhận kết quả lâm sàng tái phát để xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của quy trình trong việc tiên lượng tái phát. Hơn nữa, hiện giờ ngưỡng xác định ctDNA(+) đang ở mức VAF 0.1% và nhóm nghiên cứu dự định sẽ tối ưu quy trình để giảm ngưỡng này xuống, giúp tăng hơn nữa độ nhạy phát hiện tồn dư khối u.

#### V. KẾT LUẬN

Quy trình sinh thiết lỏng cá thể hóa nhằm phát hiện tồn dư khối u cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao đạt 100% trên BN UT đại trực tràng, UT dạ dày, UT gan và UT vú thể tam âm. UT vú thể

HR+,HER2- nguy cơ cao, thể HR+, HER2- và HR, HER2+ đạt độ nhạy từ 43-62%. Các đột biến cá thể hóa có khả năng phát hiện tồn dư khối u sau phẫu thuật triệt căn. Quy trình này có triển vọng lớn để áp dụng vào lâm sàng theo dõi hiệu quả điều trị và phát hiện tái phát sớm trong tương lai.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Saluja H, Karapetis CS, Pedersen SK, Young GP, Symonds EL: The Use of Circulating Tumor DNA for Prognosis of Gastrointestinal Cancers. *Front Oncol* 2018, 8:275.
2. Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Hasegawa K, Sugawara Y, Tang W: Biomarkers: evaluation of screening for and early diagnosis of hepatocellular carcinoma in Japan and China. *Liver Cancer*. 2013, 2(1):31-39.
3. Yang J, Gong Y, Lam VK, Shi Y, Guan Y, Zhang Y, Ji L, Chen Y, Zhao Y, Qian F et al: Deep sequencing of circulating tumor DNA detects molecular residual disease and predicts recurrence in gastric cancer. *Cell Death Dis* 2020, 11(5):346.
4. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, Sharma S, Salari R, Sethi H, Knudsen M, Nordentoft I, Wu HT, Tin AS et al: Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in

Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* 2019, 5(8):1124-1131.

5. Magbanua MJM, Swigart LB, Wu HT, Hirst GL, Yau C, Wolf DM, Tin A, Salari R, Shchegrova S, Pawar H et al: Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival. *Ann Oncol* 2021, 32(2):229-239.
6. Christensen E, Birkenkamp-Demtröder K, Sethi H, Shchegrova S, Salari R, Nordentoft I, Wu HT, Knudsen M, Lamy P, Lindskrog SV et al: Early Detection of Metastatic Relapse and Monitoring of Therapeutic Efficacy by Ultra-Deep Sequencing of Plasma Cell-Free DNA in Patients With Urothelial Bladder Carcinoma. *J Clin Oncol* 2019, 37(18):1547-1557.
7. Coombes RC, Page K, Salari R, Hastings RK, Armstrong A, Ahmed S, Ali S, Cleator S, Kenny L, Stebbing J et al: Personalized Detection of Circulating Tumor DNA Antedates Breast Cancer Metastatic Recurrence. *Clin Cancer Res* 2019, 25(14):4255-4263.
8. Labgaa I, Villacorta-Martin C, D'Avola D, Craig AJ, von Felden J, Martins-Filho SN, Sia D, Stueck A, Ward SC, Fiel MI et al: A pilot study of ultra-deep targeted sequencing of plasma DNA identifies driver mutations in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2018, 37(27):3740-3752.

## BIẾN CHỨNG THẦN KINH SAU PHẪU THUẬT ĐỘNG MẠCH CHỦ NGỰC VỚI KỸ THUẬT VỎI VOI CẢI TIẾN

Phùng Duy Hồng Sơn\*, Phạm Hữu Lư\*

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu các biến chứng thần kinh xảy ra ở bệnh nhân sau phẫu thuật bệnh động mạch chủ ngực có sử dụng kỹ thuật vôi voi cải tiến tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức và nhìn lại y văn. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả hồi cứu các ca lâm sàng được phẫu thuật bệnh động mạch chủ ngực với kỹ thuật vôi voi cải tiến có biến chứng thần kinh từ 12/2019 đến 12/2021. **Kết quả:** Trong số 42 ca bệnh động mạch chủ ngực phức tạp được phẫu thuật với kỹ thuật vôi voi cải tiến, có gặp một số dạng biến chứng thần kinh, gồm: 1 ca (2,4%) liệt tủy tạm thời; 3 ca (7,1%) tai biến mạch máu não; 5 ca (11,9%) bị rối loạn chức năng thần kinh thoáng qua (kích thích, sáng...). Không có ca nào bị liệt thần kinh thanh quản ngược hay thần kinh hoành. Tử vong 1 ca (2,4%) bị hôn mê sâu sau tai biến mạch máu não. **Kết luận:** Các biến chứng thần kinh sau phẫu thuật bệnh động mạch chủ ngực có sử dụng kỹ thuật vôi voi cải tiến tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức là ít gặp và tương đương các công bố trên thế giới, trong đó rối loạn chức năng

thần kinh thoáng qua (kích thích) là hay gặp nhất.

**Từ khóa:** Kỹ thuật vôi voi cải tiến, biến chứng thần kinh, bệnh động mạch chủ, Việt Đức

#### SUMMARY

##### NEUROLOGICAL COMPLICATIONS AFTER THORACIC AORTIC SURGERY WITH FROZEN ELEPHANT TRUNK TECHNIQUE

**Objectives:** To study the neurological complications occurring in patients, underwent surgery for thoracic aortic disease using frozen elephant trunk (FET) technique at Viet Duc university hospital and review the literature. **Methods:** Retrospective description of clinical cases undergoing surgery for thoracic aortic disease with FET technique with neurological complications from 12/2019 to 12/2021. **Results:** Among 42 cases of complex thoracic aortic disease operated with FET technique, there were several types of neurological complications, including: 1 case (2.4%) temporary spinal cord paralysis; 3 cases (7.1%) of cerebrovascular accident; 5 cases (11.9%) had transient neurological dysfunction (excitement, delirium...). There were no cases of recurrent laryngeal or phrenic nerve paralysis. One death (2.4%) was in a deep coma after a cerebrovascular accident. **Conclusion:** Neurological complications after surgery for thoracic aortic disease using FET technique at Viet Duc hospital are rare and are equivalent to those published in the world, in which

\*Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức; Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hữu Lư

Email: thachluu76@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.2.2022

Ngày phản biện khoa học: 29.3.2022

Ngày duyệt bài: 4.4.2022