

cần thiết. Tuy nhiên, vì thời gian gây mê không quá dài, loại phẫu thuật không quá phức tạp cộng với cỡ mẫu nhỏ nên sự khác biệt về lượng thuốc giãn cơ sử dụng giữa hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Quốc Kính (2013)**, Gây mê hồi sức cho phẫu thuật nội soi, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, Tr 35.
2. **M.H. Brintjes et al (2017)**, Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anesthesia*. 118(6): 834-842.
3. **Nguyễn Hữu Tú (2014)**, Gây mê hồi sức – Thuốc giãn cơ, Nhà xuất bản Y học, Tr 43
4. **Nguyễn Thu (2006)**, Bài giảng Gây mê hồi sức –

- Thuốc giãn cơ, Nhà xuất bản Y học, Tr 517
5. **Thomas Fushs-Buder (2010)**, Neuromuscular monitoring in clinical practice and research, Springer, p:130.
 6. **Vương Hoàng Dung (2010)**, So sánh ảnh hưởng của gây mê bằng TCI Propofol với Servofluran lên nhu cầu giãn cơ và tình trạng tồn dư giãn cơ ở bệnh nhân phẫu thuật bụng. Luận văn thạc sỹ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
 7. **T.Wang et al (2014)**, Comparison of the duration of neuromuscular blockade following a single bolus dose of rocuronium during laparoscopic gynaecological surgery vs conventional open surgery. *Anesthesia*. 69(8): 854 – 859.
 8. **Yang Liu 1, Wen Cao et al (2017)**, Changes in duration of action of rocuronium following decrease in hepatic blood flow during pneumoperitoneum for laparoscopic gynaecological surgery. *BMC Anesthesiol*. 17(1):45.

XÂY DỰNG QUI TRÌNH SINH THIẾT LỎNG SPOT-MAS PHÁT HIỆN NHIỀU LOẠI UNG THƯ TỪ GIAI ĐOẠN SỚM

Nguyễn Trọng Hiếu¹, Phan Thanh Hải², Phạm Thị Thu Thủy², Jasmine Thanh Xuân², Nguyễn Văn Chử³, Trần Thị Thanh Hương³, Nguyễn Hữu Thịnh⁴, Trần Đức Huy⁴, Nguyễn Duy Sinh⁵, Nguyễn Văn Thiện Chí¹, Lương Bắc An⁶, Cao Văn Thịnh⁷, Huỳnh Quang Huy⁸, Đỗ Thị Thanh Thủy¹, Trương Đình Kiệt¹, Nguyễn Hoài Nghĩa⁶, Phan Minh Duy¹, Giang Hoa¹, Trần Lê Sơn¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ở Việt Nam, năm 2020 đã ghi nhận 182.563 ca ung thư mới và 122.690 ca tử vong vì ung thư. Bốn loại ung thư hàng đầu ở Việt Nam là ung thư gan (14,5%), ung thư phổi (14,4%), ung thư vú (11,8%) và ung thư đại trực tràng (9,0%). Phát hiện sớm đồng thời nhiều loại ung thư giúp giảm 78% tỉ lệ bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn và giảm 26% bệnh nhân tử vong vì ung thư. Ngoài ra, phát hiện sớm ung thư giúp tăng hiệu quả điều trị và giảm chi phí y tế. **Mục tiêu:** Trong nghiên cứu này chúng tôi phát triển một qui trình sinh thiết lỏng phát hiện ung thư giai đoạn sớm gọi là SPOT-MAS. **Phương pháp:** Qui trình SPOT-MAS được xây dựng dựa trên công nghệ giải trình tự thế hệ mới để phát hiện đồng

thời 4 biến đổi đặc trưng của ADN khối u được phóng thích vào máu ngoại vi (gọi là circulation tumor DNA, ctDNA) bao gồm i) sự biến đổi hyper-methylation trên 450 vùng, ii) biến đổi hypo-methylation trên toàn bộ gen, iii) kích thước đặc trưng của ctDNA và iv) biến đổi số lượng bản sao và cấu trúc NST. Sự kết hợp 4 đặc tính này và mô hình máy học đã giúp gia tăng khả năng phát hiện ung thư từ giai đoạn sớm và cho phép phát hiện đồng thời 4 loại ung thư gan, phổi, vú và đại-trực tràng. Qui trình SPOT-MAS được phát triển với mẫu máu được thu nhận từ 285 bệnh nhân mắc ung thư giai đoạn I-IIIa và 222 người khoẻ mạnh. **Kết quả:** Độ nhạy của qui trình SPOT-MAS đạt 73,9% (95%CI: 73,2-74,6), độ đặc hiệu đạt 95,9% (95%CI: 95,8-96), giá trị tiên đoán dương là 95,4% (95%CI: 95,2-95,3) và giá trị tiên đoán âm là 75,7% (95%CI: 74,7-76). **Kết luận:** Phương pháp SPOT-MAS phân tích đồng thời 4 biến đổi đặc trưng của ctDNA, vì vậy giúp tăng độ chính xác trong phát hiện sớm ung thư và cho phép phát hiện đồng thời 4 loại ung thư phổ biến nhất chỉ trong một lần phân tích.

Từ khóa: Sinh thiết lỏng, ctDNA, methyl hoá, phát hiện sớm ung thư

SUMMARY

DEVELOPMENT OF SPOT-MAS LIQUID BIOPSY FOR EARLIER MULTI-CANCER DETECTION

Background: In 2020, there were 182,563 new cancer cases and 122,690 cancer-related deaths in Viet Nam, the most frequent of which are liver

¹Viện Di truyền Y học

²Trung tâm Y khoa Medic, TP.HCM

³Bệnh viện K

⁴Bệnh viện Đại học Y Dược, TP.HCM,

⁵Đại học Nguyễn Tất Thành

⁶Trung tâm Y Sinh học Phân tử, Đại học Y Dược TP.HCM,

⁷Đại học Tân Tạo,

⁸Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Trần Lê Sơn

Email: sontran@genesolutions.vn

Ngày nhận bài: 14.2.2022

Ngày phản biện khoa học: 31.3.2022

Ngày duyệt bài: 7.4.2022

(14.5%), lung (14.4%), breast (11.8%) and colorectal (9.0%) cancers. Multi-cancer early detection could reduce 78% of patients diagnosed with late-stage cancer and decrease 26% of the cancer mortality. In addition, early cancer detection could improve the efficacy of cancer treatment and reduce medical cost.

Objective: In this study, we developed a liquid biopsy assay for early multi-cancer detection, known as SPOT-MAS. **Method:** The SPOT-MAS uniquely combined four features of ctDNA (DNA released from tumor into the bloodstream) including 450 targeted hypermethylation regions, genome-wide hypomethylation, length profile of ctDNA and genome-wide copy number variation and advanced machine learning engine to increase the chance of detecting rare ctDNA in earlier cancer. This combinatorial analysis allows to detect multi-cancer in a single test. The blood samples were collected from 285 cancer patients and 222 healthy subjects. **Results:** The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of SPOT-MAS test were 95,9% (95%CI: 95,8-96), 95,4% (95%CI: 95,2-95,3) and 75,7% (95%CI: 74,7-76), respectively. **Conclusion:** The SPOT-MAS showed excellent performance in detecting earlier multi-cancer from a simple blood draw.

Keywords: Liquid biopsy, ctDNA, early cancer detection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, thế giới có 19,2 triệu ca ung thư mới và 9,9 triệu ca tử vong do ung thư trong năm 2020. Ở Việt Nam, năm 2020 đã ghi nhận 182.563 ca ung thư mới và 122.690 ca tử vong vì ung thư và hơn 350.000 bệnh nhân đang sống chung với bệnh ung thư. Bốn loại ung thư hàng đầu ở Việt Nam là ung thư gan (14,5%), ung thư phổi (14,4%), ung thư vú (11,8%) và ung thư đại trực tràng (9,0%). Sàng lọc phát hiện sớm ung thư được xem là hướng đi đúng trong cuộc chiến chống lại ung thư. Theo Đố Đình Công, 83,8% bệnh nhân ung thư đại trực tràng được chẩn đoán trễ [4]. Vì vậy, khi bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đại trực tràng thì hơn 50% bệnh nhân đã ở giai đoạn III, chỉ có chưa đến 5% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn I. Đối với ung thư vú, nếu được phát hiện ở giai đoạn I và được điều trị tích cực, bệnh nhân sẽ có 80 - 90% cơ hội sống trên 5 năm. Ở ung thư gan, gần 43,1% bệnh nhân phát hiện ung thư nhưng đã quá chỉ định điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân ung thư gan được phát hiện bệnh ở giai đoạn I-II là 12,2% và 87,8 % trường hợp ung thư đã ở giai đoạn III-IV [9]. Với ung thư phổi, chỉ 16% trường hợp ung thư phổi được chẩn đoán ở giai đoạn sớm. Hơn 50% số bệnh nhân chết trong vòng 1 năm kể từ khi có kết quả chẩn đoán. Tỷ lệ sống sót sau 5 năm chỉ đạt 56% cho các trường hợp khối u vẫn còn giới hạn trong phổi [8].

Gần đây, phương pháp xét nghiệm không xâm lấn (còn gọi là sinh thiết lỏng), dựa vào nguyên tắc phát hiện sự hiện diện của những phân mảnh DNA ngoại bào (cell free DNA - cfDNA) được phóng thích từ tế bào ung thư vào máu ngoại biên, đã được chứng minh có tiềm năng ứng dụng trong chẩn đoán ung thư. Tuy nhiên, độ nhạy của phương pháp sinh thiết lỏng phụ thuộc vào lượng cfDNA được khối u phóng thích ra và rất khác biệt giữa các giai đoạn ung thư. Các phương pháp cho phép hiện đồng thời từ 7 đến 50 dạng ung thư khác nhau với độ đặc hiệu trên 95% và độ nhạy trung bình từ 44%-98% tùy thuộc vào dạng ung thư và giai đoạn bệnh, cũng như tỉ lệ dự đoán chính xác nguồn gốc khối u dao động từ 61%-93% [1][2][3][6].

Hiện nay, trên thế giới có nhiều phương pháp tầm soát sớm ung thư dựa trên công nghệ sinh thiết lỏng, trong đó có 4 phương pháp nổi bật và hiệu quả nhất được ghi nhận bao gồm phương pháp CANCERSEEK, phương pháp PANSEER, phương pháp DELFI và phương pháp GRAIL. Điểm chung là các phương pháp này đều khai thác một hoặc vài đặc điểm đặc trưng của cfDNA có nguồn gốc từ khối u như phương pháp CANCERSEEK dựa vào phát hiện đột biến của 16 gen ung thư đặc trưng và kết hợp với 8 dấu ấn sinh hoá để kết luận nguy cơ mắc ung thư [2]. Phương pháp PANSEER phân tích 595 vùng DNA có biến đổi methyl hoá đặc trưng giữa bệnh nhân ung thư và người khoẻ mạnh [1]. Phương pháp DELFI phân tích đánh giá chiều dài các phân tử cfDNA thu được trong máu [3]. Phương pháp GALLERI là xét nghiệm sàng lọc trên 50 loại ung thư giai đoạn sớm dựa trên các biến đổi methyl hoá đặc trưng của 100.000 vùng trình tự mục tiêu với hơn 1.000.000 CpG[6]. Mục tiêu nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp SPOT-MAS (Screening for Presence Of Tumor by Methylation And Size of cfADN) khảo sát đồng thời 4 đặc điểm: i) sự methyl hoá tại các vị trí xác định thuộc các gen liên quan đến quá trình tăng trưởng khối u; ii) sự methyl hóa trên toàn bộ bộ gen khối u; iii) sự bất thường về số lượng bản sao trên toàn bộ bộ gen khối u; và iv) kích thước đặc trưng của cfDNA do khối u phóng thích vào máu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Các bệnh nhân thuộc bốn nhóm ung thư (Đại Trục Tràng, Gan, Phổi và Vú) được chọn tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu thỏa mãn các điều kiện sau: (i) đồng ý và được

kí đồng thuận tham gia nghiên cứu; (ii) bệnh nhân được chẩn đoán ung thư giai đoạn I – IIIa (theo tiêu chuẩn của AJCC VII) và chưa di căn. Nhóm khoẻ mạnh được lựa chọn là người được chẩn đoán không mắc ung thư. Tiêu chí loại ra khi bệnh nhân không đáp ứng được tiêu chí chọn mẫu. Bệnh nhân và nhóm khoẻ mạnh được tuyển chọn từ nhiều nơi như: Bệnh viện Đại Học Y Dược TPHCM, Bệnh viện K Hà Nội, Trung tâm y khoa MEDIC, từ 05/2019 đến 12/2021. Nghiên cứu được chấp thuận bởi hội đồng y đức của bệnh viện K Hà Nội, Trung tâm MEDIC, và Bệnh viện Đại Học Y Dược TPHCM.

10 ml máu của bệnh nhân được thu giữ trong ống BD Vacumtainer K2EDTA (BD, USA), sau đó được quay ly tâm 2 lần (1600 x g trong 10 phút tại 4°C và 16.000 x g trong 10 phút tại 4°C). Huyết thanh được bảo quản ở -80°C. cfDNA được tách chiết bằng bộ hoá chất MagMAX Cell-Free DNA Isolation kit (Thermo Fisher, USA) trên hệ thống tự động KingFisher Flex Magnetic 96DW. Mẫu cfDNA xử lí bisulfite bằng bộ hoá chất methyl hoá Zymo EZ DNA Gold (Zymo Research, USA). Mẫu cfDNA sau xử lí bisulfite được chuẩn bị thư viện bằng bộ hoá chất bộ kit Accel-NGS™ Methyl-Seq DNA library kit (Swift Biosciences, USA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nồng độ của thư viện được định lượng bằng hệ thống QuantiFluor dsDNA (Promega, USA).

Thư viện giải trình tự được tiến hành lai với hỗn hợp mẫu dò (gồm 2.344 đoạn dò có kích thước 120bp/đoạn dò) đặc hiệu cho 450 vùng

gen mục tiêu chứa 18.000 vị trí CpG mang biến đổi methyl hóa đặc trưng (xGen Lockdown Reagents). Phân đoạn thư viện cfDNA còn lại sau lai bắt giữ (phân đoạn “flow through”) sẽ được thu hồi bằng cách lai với tổ hợp mẫu dò P5/P7 (Integrated DNA Technologies, USA). Các phân đoạn thư viện cfDNA sau phản ứng khuếch đại sẽ được tiến hành giải trình tự 100-bp hai đầu trên hệ thống MGI DNB -G400 (BGI, China) với độ sâu 20 triệu đoạn đọc (read) cho 1 mẫu.

Thuật toán máy học sử dụng trong qui trình SPOT-MAS được xây dựng thông qua các thuộc tính biến đổi mật độ methyl hoá trên 450 vùng gen quan tâm, biến đổi mật độ methyl hoá trên 22 NST, bất thường số bản sao trên 22 NST và đặc điểm kích thước cfDNA.

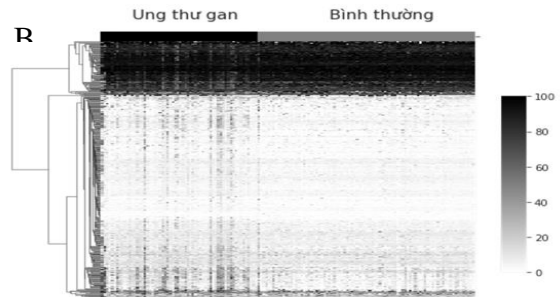
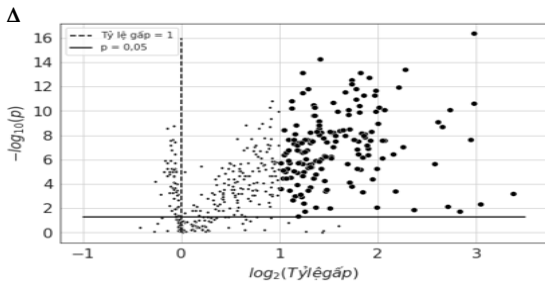
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này, thu nhận được tổng cộng 507 mẫu nghiên cứu bao gồm: 79 mẫu ung thư gan, 85 mẫu ung thư đại trực tràng, 96 mẫu ung thư vú, 25 mẫu ung thư phổi và 222 mẫu người khoẻ mạnh.

Phân tích kết quả giải trình tự 450 vùng mục tiêu (chứa 18.000 vị trí CpG) cho thấy 353 vùng trình tự có mật độ methyl hoá khác biệt giữa nhóm ung thư gan và nhóm người lành (p <0,05) (hình 1A). Trong 353 vùng này có 154 vùng có tăng mật độ methyl hóa gấp 2 lần. Tương tự, kết quả biểu đồ nhiệt cho thấy nhóm ung thư gan có nhiều vùng trình tự có mật độ methyl hóa tăng so với nhóm bình thường (hình 1B).

Bảng 1: So sánh độ tin cậy của phương pháp SPOT-MAS với các phương pháp khác

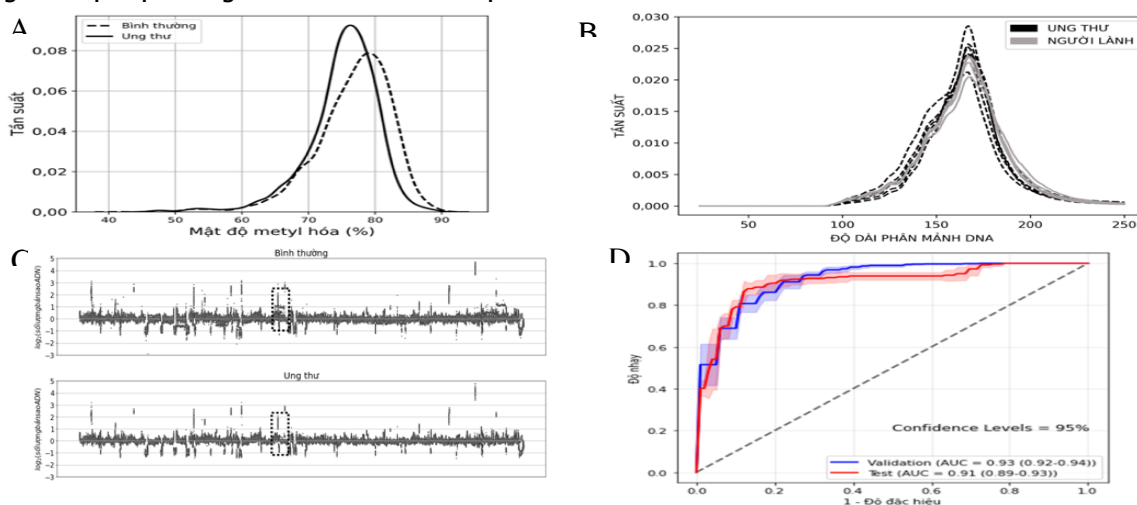
Giá trị	SPOT-MAS (GS)		CANCERSEEK (Thrive)		Galleri (GRAIL)	
	Trung bình	Khoảng tin cậy (95%)	Trung bình	Khoảng tin cậy (95%)	Trung bình	Khoảng tin cậy (95%)
Độ nhạy (%)	73,9	73,2-74,6	62	NA	51,5	49,6-53,3
Độ đặc hiệu (%)	95,9	95,8-96	99,1	NA	99,5	99-99,8
Giá trị tiên đoán dương (%)	95,4	95,2-95,3	98,9	NA	99,5	NA
Giá trị tiên đoán âm (%)	75,7	74,7-76	67,8	NA	47,6	NA



Hình 1: Biến đổi methyl hoá tại 450 vùng mục tiêu

Kết quả phân tích mật độ methyl hóa, số lượng bản sao và kích thước phân mảnh cfDNA trên 22 nhiễm sắc thể (NST) cho thấy cfDNA có xu hướng giảm mật độ methyl hoá (hình 2A), có bất thường

số lượng bản sao DNA (hình 2C) và tần suất xuất hiện nhiều cfDNA < 150bp (hình 2B) ở nhóm người ung thư đại trực tràng so với nhóm khoẻ mạnh.



Hình 2: Biến đổi mật độ methyl hoá, số lượng bản sao và kích thước cfDNA trên 22 NST

Độ chính xác của thuật toán đạt 93% (95%CI: 92%-94%) trên tập dữ liệu kiểm chứng mô hình (validation set) và đạt 91% (95%CI: 89%-93%) trên tập dữ liệu kiểm thử mô hình (test set) (hình 2D). Quy trình SPOT-MAS thực hiện trên 285 bệnh nhân ung thư và 222 người khoẻ mạnh có độ nhạy đạt 73,9% (95%CI: 73,2-74,6), độ đặc hiệu đạt 95,9% (95%CI: 95,8-96), giá trị tiên đoán dương đạt 95,4% (95%CI: 95,2-95,3) và giá trị tiên đoán âm đạt 75,7% (95%CI: 74,7-76) (bảng 1).

IV. BÀN LUẬN

Phát hiện sớm ung thư sẽ tăng cao cơ hội điều trị thành công và tăng tỉ lệ sống còn sau 5 năm, giảm gánh nặng chi phí y tế. Với việc bệnh nhân tiếp cận được các phương pháp sàng lọc phát hiện sớm ung thư hiệu quả sẽ giúp giảm 78% tỉ lệ bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, giảm 39% tỉ lệ tử vong do ung thư trong 5 năm và giảm được 26% số bệnh nhân tử vong vì ung thư [5]. Điều đó có nghĩa khi được ung thư được chẩn đoán ở giai đoạn sớm, tỉ lệ sống sót sau 5 năm là tăng đáng kể [7].

Hầu hết phương pháp phát hiện sớm ung thư được tiến hành độc lập cho từng cơ quan trong cơ thể, thông qua các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh hoặc phân tích mô học từ mẫu mô sinh thiết và mẫu bệnh phẩm liên quan (tầm soát ung thư đơn). Những năm gần đây, với sự ra đời của công nghệ giải trình tự thế hệ mới và những tiến bộ vượt bậc trong lĩnh vực tin sinh học đã cho phép thực hiện các xét nghiệm phát hiện đồng thời nhiều loại ung thư thông qua công nghệ sinh

thiết lỏng [2][6].

Việc kết hợp đồng thời bốn kiểu biến đổi đặc trưng của cfDNA khối u trong quy trình xét nghiệm sinh thiết lỏng SPOT-MAS đã giúp cải thiện hiệu quả phát hiện các trường hợp ung thư giai đoạn sớm, phân biệt u lành với u ác tính, theo dõi sự tái phát khối u sau điều trị và xác định vị trí khối u. Hơn nữa, các dạng ung thư khác nhau mang các biến đổi đặc trưng khác nhau nên việc khảo sát nhiều thuộc tính giúp xác định chính xác nguồn gốc ung thư. Đây cũng là cơ sở để quy trình xét nghiệm SPOT-MAS tăng độ nhạy phát hiện ung thư so với các quy trình chỉ dựa vào một loại thuộc tính như đột biến gen hoặc biến đổi methyl tại một số vùng nhất định. Cụ thể, độ nhạy của qui trình SPOT-MAS đạt 73,9%. Độ nhạy này tốt hơn so với qui trình CancerSEEK (62%) và Galleri (51,5%)(bảng 1)[2][6].

Bên cạnh đó, phương pháp SPOT-MAS khai thác 4 biến đổi đặc trưng của cfDNA chỉ với 1 lần lấy mẫu máu và chuẩn bị thư viện giải trình tự nên giảm thiểu bất tiện cho bệnh nhân và tối ưu được chi phí thực hiện xét nghiệm, giúp người dân có thể dễ dàng tiếp cận xét nghiệm. Từ đó, phương pháp SPOT-MAS có thể mở rộng cho chương trình tầm soát ung thư trong cộng đồng.

V. KẾT LUẬN

Phương pháp SPOT-MAS kết hợp đồng thời 4 biến đổi đặc trưng xảy ra trên toàn bộ gen của khối u nên có độ chính xác (độ nhạy và độ đặc hiệu) tương đương hoặc cao hơn các xét nghiệm đã công bố trên thế giới. Phương pháp sử dụng duy nhất một quy trình chuẩn bị thư viện cfDNA

(đã xử lý bisulfite) để phân tích các biến đổi quan tâm giúp giảm chi phí xét nghiệm. Bên cạnh cho biết sự hiện diện của khối u, phương pháp SPOT-MAS còn cho biết nguồn gốc khối u, giúp giảm thiểu các thủ thuật chẩn đoán xác định không cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chen X, Gole J, Gore A, He Q, Lu M, Min J, Yuan Z, Yang X, Jiang Y, Zhang T, Suo C, Li X, Cheng L, Zhang Z, Niu H, Li Z, Xie Z, Shi H, Zhang X, Fan M, Wang X, Yang Y, Dang J, McConnell C, Zhang J, Wang J, Yu S, Ye W, Gao Y, Zhang K, Liu R, Jin L (2020)** Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test. *Nat Commun* 11:3475
2. **Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, Douville C, Javed AA, Wong F, Mattox A (2018)** Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 359:926–930
3. **Cristiano S, Leal A, Phallen J, Fiksel J, Adleff V, Bruhm DC, Jensen SØ, Medina JE, Hruban C, White JR, Palsgrove DN, Niknafs N, Anagnostou V, Forde P, Naidoo J, Marrone K, Brahmer J, Woodward BD, Husain H, van Rooijen KL, Ørntoft M-BW, Madsen AH, van de Velde CJH, Verheij M, Cats A, Punt CJA, Vink GR, van Grieken NCT, Koopman M, Fijneman RJA, Johansen JS, Nielsen HJ, Meijer GA, Andersen CL, Scharpf RB, Velculescu VE (2019)** Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer. *Nature* 570:385–389
4. **Đỗ Đình Công (2009)** Các yếu tố ảnh hưởng đến chẩn đoán ung thư đại trực tràng. *Học TP HCM* 13:22–25
5. **Hubbell E, Clarke CA, Aravanis AM, Berg CD (2021)** Modeled Reductions in Late-stage Cancer with a Multi-Cancer Early Detection Test. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 30:460–468
6. **Liu MC (2021)** Transforming the landscape of early cancer detection using blood tests—Commentary on current methodologies and future prospects. *Br J Cancer* 124:1475–1477
7. **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A (2021)** Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71:7–33
8. **Torre LA, Siegel RL, Jemal A (2016)** Lung cancer statistics. *Lung Cancer Pers Med* 1–19
9. **Van Thuan T, Anh PT, Van Tu D (2016)** Cancer control in Vietnam: where are we now. *Cancer Control* 99:

ĐIỀU TRỊ VIÊM HUYẾT Ổ RĂNG KHÔ BẰNG FIBRIN GIÀU TIỂU CẦU: BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Phạm Như Hải*

TÓM TẮT

Viêm huyết ổ răng khô là một trong những biến chứng chưa rõ nguyên nhân có thể xảy ra sau khi nhổ răng, gây ra những cơn đau dữ dội mà chưa có 1 phương pháp điều trị hiệu quả. Huyết tương giàu tiểu cầu đã được báo cáo trong điều trị viêm huyết ổ răng khô, báo cáo trường hợp điều trị viêm huyết ổ răng khô của chúng tôi cho thấy hiệu quả của huyết tương giàu tiểu cầu cho điều trị viêm huyết ổ răng khô cho bệnh nhân Việt Nam.

SUMMARY

TREATMENT OF ALVEOLAR OSTEITIS WITH PLATELET-RICH FIBRIN: A CLINICAL CASE REPORT

Alveolar osteitis is one of unknown cause complications that can occur after tooth extraction, causing severe pain without an effective treatment. Platelet-rich plasma has been reported in the treatment of dry alveolitis, our case report shows the effectiveness of platelet-rich plasma for the treatment of alveolar osteitis for Vietnamese patients.

*Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Như Hải

Email: phamnhuhai@vnu.edu.vn

Ngày nhận bài: 10.2.2022

Ngày phản biện khoa học: 28.3.2022

Ngày duyệt bài: 4.4.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm huyết ổ răng khô (Alveolar osteitis: AO), được Crawford mô tả đầu tiên vào năm 1896, là một trong những biến chứng có thể xảy ra sau khi nhổ răng, là hiện tượng tan một phần hoặc toàn bộ cục máu đông làm bộc lộ các thành huyết ổ răng, kết hợp với các cơn đau cấp tính và dữ dội, mà không có bất kỳ dấu hiệu nào của viêm hoặc nhiễm trùng, có thể có hoặc không hôi miệng [1]. Tỷ lệ mắc viêm huyết ổ răng khô được ước tính là từ 4,6 đến 30% hay xảy ra sau khi nhổ răng khôn hàm dưới [2].

Bệnh nguyên của AO vẫn chưa được hiểu rõ tuy nhiên các yếu tố liên quan được báo cáo như: tuổi tác, giới tính, thói quen hút thuốc, sử dụng thuốc tránh thai, chấn thương do phẫu thuật nhổ răng hoặc nhiễm trùng trước đó [3-5]. Ngoài ra, hệ vi sinh vật miệng của bệnh nhân có lẽ đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh lý này [6, 7]. Mặc dù căn nguyên cơ bản vẫn chưa rõ ràng, nhưng AO có liên quan đến sự thay đổi trong quá trình hình thành cục máu đông. Theo Birn [8], trong các huyết ổ răng viêm khô có tăng hoạt động tiêu sợi