

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

== * * ==

TRẦN HẢI YẾN

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG METHYL HOÁ GEN
SEPTIN9 TRONG HUYẾT TƯƠNG VÀ MẪU MÔ UNG THƯ
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Ngành: Nội khoa (Nội tiêu hóa)

Mã số: 9 72 01 07

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội - 2025

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI HỌC VIỆN QUÂN Y

Người hướng dẫn khoa học:

1. TS. Hồ Hữu Thọ

2. TS. Dương Quang Huy

Phản biện 1: PGS, TS Nguyễn Cảnh Bình

Phản biện 2: PGS, TS Nguyễn Thị Xuân

Phản biện 3: PGS, TS Vũ Anh Hải

Luận án được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Trường tại
Học viện Quân y vào hồi... giờ... ngày... tháng ... năm 2025

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia

2. Thư viện Học viện Quân y

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) thuộc nhóm bệnh ung thư phổ biến cả trên thế giới cũng như Việt Nam, đặc biệt ở nam giới, với tỷ lệ tử vong tương đối cao. Việc phát hiện UTBMTBG ở giai đoạn sớm là yếu tố then chốt nhằm cải thiện kết quả điều trị và tiên lượng bệnh. Sự phát triển các dấu ấn sinh học mới kì vọng sẽ thay thế dấu ấn truyền thống như AFP để chẩn đoán và tiên lượng UTBMTBG trong tương lai. Một trong những hướng nghiên cứu tiềm năng hiện nay là nghiên cứu biến đổi di truyền biểu sinh, đặc biệt là hiện tượng methyl hóa bất thường tại vùng khởi đầu phiên mã các gen kìm hãm khối u trong đó có methyl hóa gen *SEPTIN9* (*mSEPT9*).

Gen *SEPTIN 9* (*SEPT9*) là chất điều hòa chính của quá trình phân chia tế bào và kìm hãm khối u, khi quá trình methyl hóa gen tăng sẽ thúc đẩy tăng sinh tế bào, trong đó có tế bào gan. Biểu hiện gen *SEPT9* phổ biến ở mô lành nhưng bị giảm hoặc bất hoạt bởi quá trình tăng methyl hóa bất thường ở bệnh nhân UTBMTBG. Việc phân tích song song tình trạng *mSEPT9* cả mẫu huyết tương và mẫu mô trong UTBMTBG không chỉ giúp xác định mối liên hệ giữa biến đổi di truyền tại khối u và sự hiện diện của cell free DNA lưu hành trong máu, mà còn góp phần làm rõ độ chính xác và giá trị sinh học của *mSEPT9*, từ đó ứng dụng *mSEPT9* huyết tương để chẩn đoán, tiên lượng và đánh giá hiệu quả điều trị UTBMTBG.

1. MỤC TIÊU CỦA ĐỀ TÀI

1.1. Đánh giá mức độ methyl hoá gen SEPTIN9 trong huyết tương, đối chiếu với mẫu mô ung thư và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.

1.2. Đánh giá giá trị của mức độ methyl hóa gen SEPTIN9 huyết tương trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.

2. NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Đây là công trình đầu tiên tại Việt Nam xác định mức độ *mSEPT9* bằng kỹ thuật Semi-nested quantitative RT-PCR (sqRT-PCR) với đầu dò Taqman cùng công nghệ mẫu dò khóa kéo dài (ExBP) trên mẫu huyết tương của 133 bệnh nhân (BN) UTBMTBG, 70 BN bệnh gan mạn tính (BGMT), 40 NKM và 58 mẫu mô ung thư. Kết quả cho thấy:

Mức độ *mSEPT9* trong huyết tương và mô u của 58 BN UTBMTBG có tương quan thuận mức độ vừa ($r = 0,33$; $p < 0,01$). Mỗi tương quan rõ hơn ở nhóm có đặc điểm mô học điển hình, khối u lớn (> 50 mm), tổn thương lan tỏa hai thùy, giai đoạn tiến triển (BCLC B/C/D). Đồng thời mức độ *mSEPT9* huyết tương có liên quan ý nghĩa với các yếu tố phản ánh sự tiến triển của khối u như huyết khối TMC, đường kính khối u > 50 mm ($p = 0,01$), tổn thương hai thùy gan ($p = 0,004$); tăng hoạt độ enzym AST và ALT ($p = 0,002$ và $0,001$, theo thứ tự) và nồng độ AFP huyết tương ở ngưỡng > 20 ng/mL ($p = 0,04$).

mSEPT9 huyết tương đơn lẻ có giá trị chẩn đoán tốt UTBMTBG so với nhóm tham chiếu chung với AUC = 0,827, tại điểm cắt 26,94 chu kỳ có độ nhạy 82,71% và độ đặc hiệu 72,07%; so với nhóm BGM với AUC = 0,824, tại điểm cắt 28,25 chu kỳ có độ nhạy 84,21%; độ đặc hiệu 72,86%. Đặc biệt, *mSEPT9* vẫn cho hiệu quả chẩn đoán tốt UTBMTBG có AFP ≤ 20 ng/mL (AUC = 0,817; $p < 0,001$) và chẩn đoán khá UTBMTBG giai đoạn BCLC 0/A (AUC = 0,771, $p < 0,001$). Phối hợp *mSEPT9* với AFP huyết tương có giá trị chẩn đoán rất tốt UTBMTBG với BGMT (AUC 0,90, độ nhạy 87,22% và độ đặc hiệu 77,14%), cao hơn rõ so với khi chỉ sử dụng từng dấu ấn, $p < 0,001$.

3. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 138 trang, trong đó: đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 33 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 28 trang, kết quả

nguyên cứu 39 trang, luận 32 trang, hạn chế của đề tài 1 trang, kết luận 2 trang và kiến nghị 1 trang.

Luận án có 45 bảng, 17 biểu đồ, 9 hình và 3 sơ đồ.

Luận án có 145 tài liệu tham khảo (16 tài liệu tiếng Việt, 129 tài liệu tiếng Anh).

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Gen *SEPTIN9*

1.1.1. Cấu trúc

Gen *SEPT9* nằm trên cánh dài nhiễm sắc thể 17, tại vị trí 17q25.3, cấu trúc kéo dài khoảng 240 kilobase. Thông qua quá trình ghép nối mRNA thay thế (alternative splicing) tạo ra nhiều phiên mã *SEPT9* khác nhau. Sự đa dạng này dẫn đến việc hình thành nhiều isoform của protein septin-9, mỗi dạng có vùng đầu N-terminal riêng biệt, nhưng đều giữ nguyên vùng trung tâm có khả năng gắn GTP (GTPase).

1.1.2. Chức năng

SEPT9 mã hóa protein septin-9, một thành viên của họ protein septin. Septin-9 là một phân quan trọng trong mạng lưới điều phối cấu trúc và vận hành tế bào, với vai trò thiết yếu trong nhiều quá trình như phân chia tế bào, hình thành cực tính, vận động tế bào và ổn định bộ khung nội bào. Trong quá trình phân bào, septin-9 hỗ trợ hình thành vòng co thắt tại vị trí phân chia, đảm bảo quá trình tách đôi tế bào diễn ra hiệu quả. Ngoài ra, thông qua khả năng tương tác với vi ống và sợi actin, protein này giúp duy trì hình dạng tế bào và định hướng di chuyển trong mô. Septin-9 còn tham gia vào cơ chế đáp ứng với stress, điều hòa apoptosis và kiểm soát tăng trưởng tế bào. Đáng chú ý, bất thường methyl hóa tại vùng promoter gen *SEPT9* có thể làm giảm biểu hiện protein, từ đó ảnh hưởng đến chức năng điều hòa tăng sinh tế bào.

1.2. Methyl hóa gen *SEPTIN9* và cơ chế sinh ung thư

1.2.1. Methyl hóa gen *SEPT9*

Methyl hóa gen *SEPT9* là một quá trình biến đổi biểu sinh, trong đó các nhóm methyl được gắn vào cytosine của các đảo CpG nằm ở vùng khởi động của gen *SEPT9*. Trong điều kiện sinh lý bình thường, vùng khởi động này không bị methyl hóa, cho phép enzyme RNA polymerase bám vào để khởi động quá trình phiên mã, từ đó tổng hợp protein septin-9 - một phân tử thiết yếu tham gia vào điều hòa phân chia, ổn định bộ khung tế bào và duy trì cân bằng tăng trưởng tế bào.

1.2.2. Cơ chế sinh ung thư của *mSEPT9*

Trong điều kiện bình thường, vùng khởi động của gen *SEPT9* không bị methyl hóa. Tuy nhiên, khi đảo CpG trong vùng khởi động bị methyl hóa quá mức, quá trình phiên mã gen bị ức chế, khiến nồng độ protein septin-9 suy giảm nghiêm trọng. Hậu quả là tế bào mất khả năng kiểm soát chu kỳ phân bào, tăng sinh bất thường và dễ tiến triển thành tế bào ung thư. Ngoài ra, giảm septin-9 còn liên quan đến tăng hoạt tính phiên mã của HIF-1, duy trì hoạt động con đường tín hiệu Jun N-terminal kinase (JNK) bằng cách ức chế thoái hóa JNK, tăng cường hoạt động của RhoA, từ đó không chỉ giúp hình thành tế bào ung thư mà còn tăng khả năng xâm lấn và di căn. Do tính đặc hiệu cao của hiện tượng này, *mSEPT9* đã trở thành một dấu ấn sinh học có giá trị trong chẩn đoán và tiên lượng ung thư.

1.2.3. *mSEPT9* trong ung thư biểu mô tế bào gan

Nghiên cứu của Villanueva A. và CS (2015) cho thấy gen *SEPT9* có biểu hiện methyl hóa cao trong UTBMTBG, khi phân tích trên 331 mẫu UTBMTBG thu được từ phẫu thuật cắt gan cho thấy 61% mẫu có hiện tượng methyl hóa tại vùng promoter của gen *SEPT9*, cụ thể là tại các đảo CpG nằm gần vùng khởi đầu phiên mã (TSS) của gen *SEPT9*.

Nghiên cứu điều hòa vi môi trường miễn dịch của khối u gan ở bệnh nhân UTBMTBG, tác giả Park E. và CS (2025) đã ghi nhận *SEPT9* tương tác với PAI-1 là một protein pro-tumorigenic, tạo ra môi trường miễn dịch đặc hiệu trong vi môi trường u và liên quan đến độ mô học cao hơn, tiên lượng sống kém hơn và có thể ảnh hưởng đến kết quả của liệu pháp miễn dịch.

Một số nghiên cứu đã chứng minh vai trò m*SEPT9* huyết tương trong chẩn đoán và tiên lượng UTBMTBG như nghiên cứu của Oussalah A. (2018); Kotoh Y. (2020); Saeki I (2023). Tuy nhiên chưa có một nghiên cứu nào tại Việt Nam phân tích vấn đề này.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 244 đối tượng chia thành 3 nhóm: nhóm UTBMTBG, nhóm BGMT và nhóm người khỏe mạnh (NKM), tất cả được khám và/hoặc điều trị tại Bệnh viện Quân y 103.

Nhóm nghiên cứu: 133 bệnh nhân (BN) UTBMTBG.

Nhóm tham chiếu: 111 đối tượng, bao gồm 70 BN BGMT (xơ gan, viêm gan B/C mạn tính) và 41 NKM.

Thời gian nghiên cứu: từ 1/2021 đến 6/2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Nhóm UTBMTBG: chẩn đoán theo tiêu chuẩn Bộ Y tế Việt Nam năm 2020.

- Nhóm BGMT: BN xơ gan được chẩn đoán bằng lâm sàng và cận lâm sàng với đủ 2 hội chứng suy chức năng gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa (TALTCM). Chẩn đoán viêm gan B mạn tính theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam năm 2019. Chẩn đoán viêm gan C mạn theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam năm 2021.

+ Nhóm NKM: không mắc bệnh lý gan mạn tính, khám sức khỏe định kỳ tại Bệnh viện Quân y 103.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Nhóm UTBMTBG: BN UTBMTBG đã được điều trị, đồng mắc các loại ung thư khác. BN không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc không có đủ dữ liệu theo đúng protocol nghiên cứu.

- Nhóm BGMT: BN không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc không có đủ dữ liệu theo đúng protocol nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có so sánh, đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- Cỡ mẫu đáp ứng mục tiêu phân tích tương quan giữa mức độ mSEPT9 trong mẫu mô với mẫu huyết tương ở bệnh nhân UTBMTBG: Công thức tính cỡ mẫu cho kiểm định t ghép cặp (paired t-test), dựa trên kết quả nghiên cứu của He N. và CS (2019) đã tính được cỡ mẫu tối thiểu là 45 bệnh nhân (thực tế nghiên cứu đã thực hiện trên 58 cặp mẫu mô và mẫu huyết tương).

+ Cỡ mẫu đáp ứng mục tiêu phân tích giá trị mSEPT9 huyết tương trong chẩn đoán UTBMTBG: Công thức tính cỡ mẫu cho độ nhạy và độ đặc hiệu, dựa trên nghiên cứu Oussalah A. và CS (2018) đã tính được cỡ mẫu tối thiểu 88 bệnh nhân (thực tế nghiên cứu thực hiện trên 133 BN nhóm bệnh và 111 ca nhóm tham chiếu).

- Chọn mẫu có chủ đích tất cả bệnh nhân UTBMTBG, BGMT và nhóm NKM đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ cho đến khi đủ cỡ mẫu cần thiết.

2.2.3. Phương tiện, hóa chất dùng trong nghiên cứu

Phương tiện và hóa chất trong xét nghiệm máu, chẩn đoán hình ảnh và xác định mức độ mSEPT9 trong các mẫu phân tích.

Bảng 2.1. Trình tự của các mồi cho semi-nested realtime PCR

Mồi/Probe	Trình tự	Vòng khuếch đại
<i>SEPT9_Fo</i>	<u>CGACGTAAAACGACGGCCAGT-</u> CAACCCAACACCCACCT	Vòng 1
<i>SEPT9_Ro</i>	<u>CACACAGGAAACAGCTATGACCATGGATTC-</u> GTTGTTTATTAGTTATTATGT	
<i>SEPT9/Fi</i> Mồi xuôi	TGGATTTTGTGGTTAATGT- AAATAATCCCATCCAATA	Vòng 2
TaqMan probe (<i>SEPT9_P</i>)	FAM-TTAACCGCGAAATCCGAC-BHQ1	
<i>SEPT9_Ri</i> Mồi ngược	CACACAGGAAACAGCTATGACCATG	
Mồi xuôi- Ft	AATCCGAAATAATCCCATCCAATA	Định lượng tổng số m <i>SEPT9</i>
<i>SEPT9_Ri</i> Mồi ngược	CACACAGGAAACAGCTATGACCATG	

2.2.4. Các bước tiến hành

- Thu thập dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng của BN UTBMTBG từ khám bệnh và xét nghiệm phù hợp. Đánh giá chức năng gan theo Child-Pugh và ALBI. Phân chia giai đoạn bệnh theo BCLC năm 2018.

- Thu thập 244 mẫu máu (tách huyết tương) của BN UTBMTBG, BGMT và NKM; 58 mẫu mô ung thư của 58 BN UTBMTBG.

- Xác định mức độ m*SEPT9* trong huyết tương và mẫu mô tại Viện nghiên cứu Y Dược học quân sự, Học viện Quân y theo các bước sau:

+ Tách chiết DNA trong huyết tương và mẫu mô bởi các bộ Kit tương ứng theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Qiagen, Đức).

+ Chuyển đổi bisulfite của DNA chiết xuất được thực hiện bằng bộ Kit EZ DNA Methylation-Gold™ (Zymo Research, Irvine, Hoa Kỳ).

+ Xác định biểu *mSEPT9* bằng kỹ thuật sqRT-PCR với đầu dò TaqMan cùng công nghệ mồi dò khóa kéo dài (Extendable blocking probe - ExBP). Quy trình khuếch đại hai vòng để đạt được độ đặc hiệu và độ nhạy cao, đặc biệt đối với nồng độ DNA khối u thấp.

Giá trị ΔC_t phản ánh mức độ *mSEPT9* (giá trị ΔC_t càng cao thì phản ánh mức độ *mSEPT9* càng thấp), ΔC_t được xử lý như một biến định lượng liên tục.

2.2.5. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Chỉ tiêu lâm sàng, cận lâm sàng, gánh nặng khối u, mô bệnh học, chức năng gan và giai đoạn bệnh.

- Mức độ *mSEPT9* trong mẫu mô ung thư và huyết tương ở nhóm UTBMTBG. Mức độ *mSEPT9* trong mẫu huyết tương của nhóm UTBMTBG, nhóm UTBMTBG có AFP < 20 ng/mL, UTBMTBG giai đoạn O/A, so sánh với nhóm BGMT và nhóm NKM.

- Giá trị chẩn đoán: tính AUC của mức độ *mSEPT9* huyết tương trong chẩn đoán UTBMTBG, UTBMTBG có AFP < 20 ng/mL, khi lấy nhóm tham chiếu là BGMT, NKM và nhóm không ung thư (BGMT và NKM) cũng như giá trị chẩn đoán sớm ở giai đoạn BCLC O/A, so sánh giá trị khi kết hợp dấu ấn với AFP với từng dấu ấn riêng lẻ.

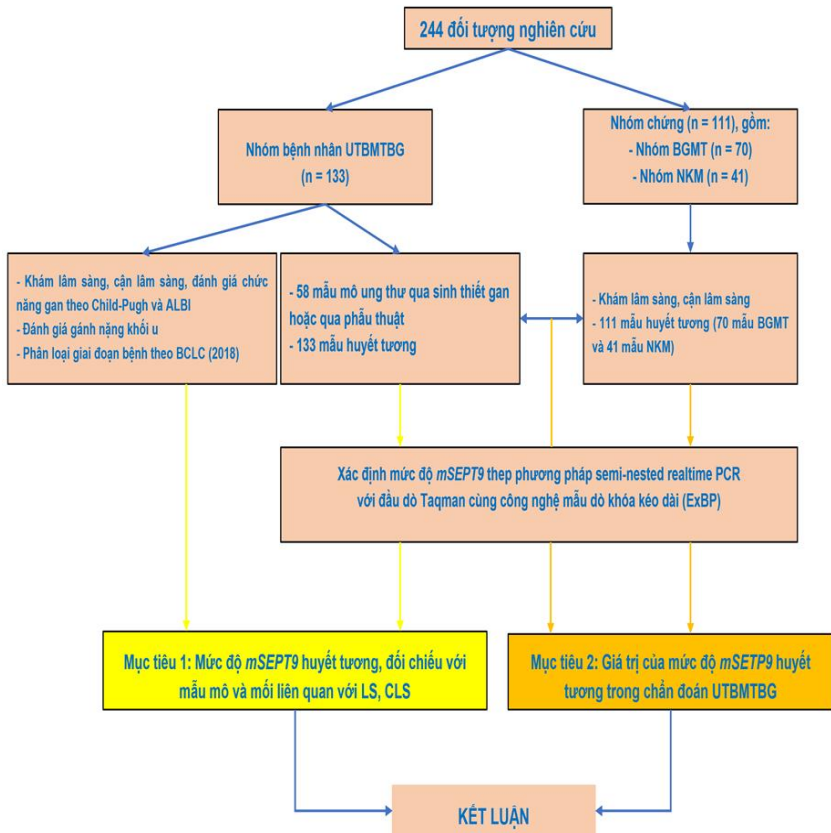
- Xác định mối liên quan giữa mức độ *mSEPT9* huyết tương (thông qua giá trị ΔC_t) với tuổi, giới, một số yếu tố nguy cơ (nhiễm HBV, nhiễm HCV, lạm dụng rượu), một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm máu, AFP, mức độ suy chức năng gan (điểm Child - Pugh, ALBI), gánh nặng khối u, mức độ biệt hóa tế bào u trên mô bệnh học và giai đoạn bệnh theo phân loại BCLC.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 25.0 và Medcal 22.0.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức của Học viện Quân y, quyết định số 15/2021/CNChT-HĐĐĐ.

Tất cả BN tự nguyện tham gia nghiên cứu, quy trình thực hiện nghiêm túc theo quy định Bộ Y tế. Các xét nghiệm đột biến và biểu hiện gen không ảnh hưởng đến quá trình điều trị bệnh cũng như gánh nặng tài chính cho người bệnh.



Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

- BN UTBMTBG có tuổi trung bình $61,82 \pm 11,18$ tuổi, nam chiếm 94,74%. Một mối và đau hạ sườn phải chiếm 48,12% và 43,61%.

- Giá trị trung vị một số xét nghiệm đánh giá chức năng gan bình thường. Tỷ lệ AFP $\leq 20\text{ng/mL}$: 42,11%.

- BN UTBMTBG đa phần có một u (61,65%), kích thước u $> 5\text{cm}$ 43,61%. 26,32% BN có huyết khối TMC và 6,77% có di căn xa.

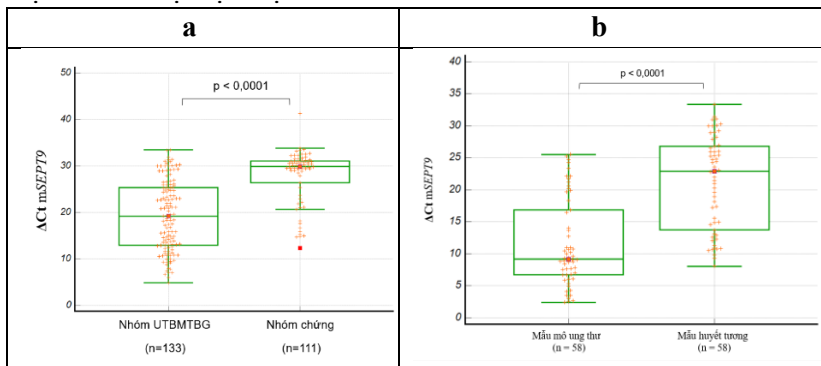
- Mẫu mô có cấu trúc dạng bè (60,3%), hình thái tế bào thông thường (72,4%). Biệt hóa tế bào mức vừa (84,5%) theo WHO và biệt hóa độ II chiếm 63,8% theo phân loại Edmondson - Steiner (ES).

- Chức năng gan ở mức Child-Pugh A 84,96%, 65,41% ALBI-2, khối u ở giai đoạn 0/A (53,39%) theo phân loại BCLC 2018.

3.2. Mức độ mSEPTIN9 trong huyết tương, liên quan với mẫu mô ung thư và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

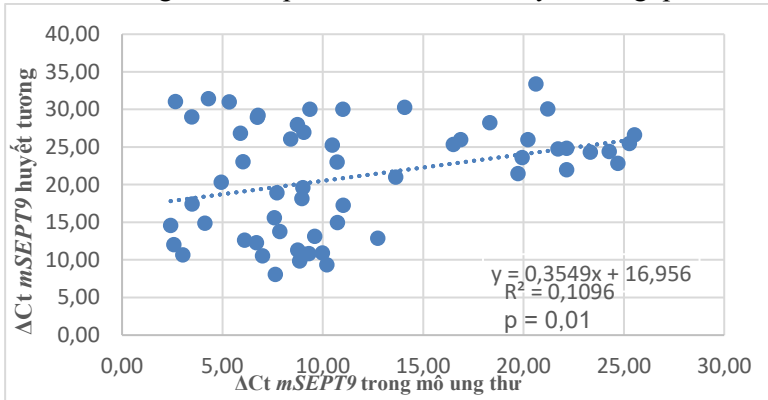
3.2.1. Mức độ mSEPT9 huyết tương, đối chiếu với mô ung thư

Phân tích trên 58 cặp mẫu mô ung thư và mẫu huyết tương được lấy trên cùng một bệnh nhân UTBMTBG, 57 mẫu (98,3%) có tín hiệu khuếch đại đặc hiệu cho mSEPT9.



Biểu đồ 3.1. Giá trị $\Delta\text{Ct mSEPT9}$ ở các mẫu nghiên cứu
a (UTBMTBG và nhóm không ung thư); b (mẫu mô và huyết tương)

Trung vị ΔCt ở nhóm UTBMTBG thấp hơn đáng kể so với nhóm tham chiếu, trong mô u thấp hơn rõ rệt so với huyết tương, $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.2. Tương quan giữa mSEPT9 huyết tương và mô u ($n = 58$)

Có mối tương quan thuận, mức độ yếu giữa ΔCt của mSEPT9 huyết tương và mẫu mô (hệ số tương quan $r = 0,33$; $p = 0,01$).

3.2.2. Mối liên quan giữa mức độ mSEPT9 huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.1. Tương quan giữa giá trị ΔCt của mSEPT9 huyết tương với một số chỉ số xét nghiệm và thang điểm đánh giá chức năng gan

ΔCt mSEPT9 Chỉ số	Hệ số tương quan (rho)	p
Tiểu cầu	0,08	0,33
Prothrombin(%)	0,13	0,11
AST (U/L)	-0,19	0,02
ALT (U/L)	-0,13	0,14
Bilirubin TP(μ mol/L)	-0,16	0,07
Albumin (g/L)	0,23	0,01
AFP (ng/ml)	-0,25	0,005
Điểm Child-Pugh	-0,18	0,03
Điểm ALBI	-0,25	0,004

Mức độ *mSEPT9* tương quan nghịch yếu với hoạt độ enzyme AST, nồng độ AFP huyết tương, điểm Child-Pugh, điểm ALBI và tương quan thuận với nồng độ Albumin.

Bảng 3.2. Mối liên quan giữa *mSEPT9* trong huyết tương với gánh nặng khối u ($n = 133$)

Gánh nặng khối u		mSEPT9 huyết tương (ΔCt)	
		Trung vị (Tứ phân vị)	p
Vị trí u	Thùy phải ^(a)	22,68 (14,29 - 26,49)	$p_{a-b} = 0,53^*$
	Thùy trái ^(b)	17,27 (13,02 - 27,26)	$p_{a-c} < 0,001^*$
	2 thùy ^(c)	14,24 (10,53 - 19,22)	$p_{b-c} = 0,03^*$
Số lượng u	1 ($n = 82$)	21,23 (13,60 - 25,82)	$0,01^*$
	≥ 2 ($n = 51$)	15,86 (11,61 - 22,54)	
	rho	-0,3	$< 0,001^{**}$
Đường kính u (mm)	≥ 50 ($n = 58$)	15,38 (11,12 - 22,84)	$0,003^*$
	< 50 ($n = 75$)	21,46 (14,54 - 26,66)	
	rho	-0,4	$< 0,001^{**}$
Huyết khối TMC	Không ($n = 98$)	21,43 (14,29 - 26,49)	$< 0,001^*$
	Có ($n = 35$)	13,00 (9,53 - 20,64)	
Di căn ngoài gan	Không ($n = 124$)	19,29 (13,00 - 25,40)	$0,62^*$
	Có ($n = 9$)	15,59 (9,61 - 26,14)	

BN có khối u ở cả hai thùy gan, ≥ 2 khối u, kích thước u ≥ 50 mm, có huyết khối tĩnh mạch cửa có giá trị ΔCt của *mSEPT9* thấp hơn có ý nghĩa.

3.3. Giá trị của mức độ *mSEPTIN9* huyết tương trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan

3.3.1. Giá trị chẩn đoán

Bảng 3.3. So sánh mức độ mSEPT9 huyết tương ở các đối tượng nghiên cứu

Chỉ số		UTBMTBG ^a (n = 133)	BGMT ^b (n = 70)	NKM ^c (n = 41)	p
mSEPT9 (ΔCt)	Trung vị	19,20	29,93	29,29	p_{a-b} < 0,001
	Tứ phân vị	12,97 - 25,37	26,43 - 31,10	25,96 -30,39	p_{a-c} < 0,001
	Min - Max	4,88 - 33,50	12,37 - 41,34	20,75 -33,70	p_{b-c} > 0,05

Trung vị mức độ mSEPT9 huyết tương ở nhóm UTBMTBG cao hơn nhóm BGMT và NKM với $p < 0,001$.

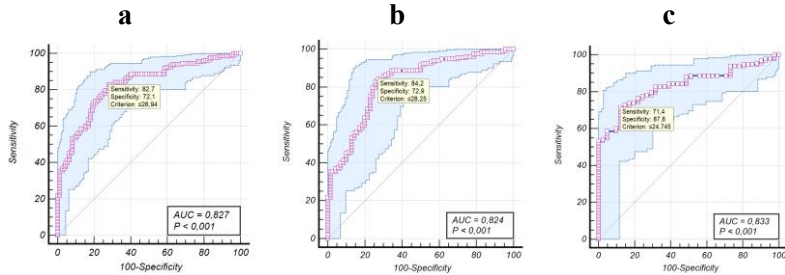
Bảng 3.4. Giá trị của mSEPT9 huyết tương trong chẩn đoán UTBMTBG (so với các nhóm tham chiếu)

Chỉ số	AUC	Điểm cắt	95% CI	Se (%)	Sp (%)	OR	p
Nhóm chứng không ung thư (BGMT và NKM) (n = 111)							
mSEPT9 (ΔCt)	0,827	26,94	0,764 - 0,874	82,71	72,07	11,72	< 0,001
Nhóm chứng BGMT (n = 70)							
mSEPT9 (ΔCt)	0,824	28,25	0,764 - 0,874	84,21	72,86	14,32	< 0,001
Nhóm chứng NKM (n = 41)							
mSEPT9 (ΔCt)	0,833	24,75	0,769 - 0,885	71,43	87,80	17,35	< 0,001

- mSEPT9 huyết tương có giá trị chẩn đoán tốt UTBMTBG so với nhóm tham chiếu không ung thư với AUC 0,827, $p < 0,001$.

- mSEPT9 huyết tương có giá trị chẩn đoán tốt UTBMTBG so với BGMT với AUC 0,824, $p < 0,001$.

- mSEPT9 huyết tương cũng có giá trị chẩn đoán tốt UTBMTBG so NKM với AUC 0,833, $p < 0,001$.



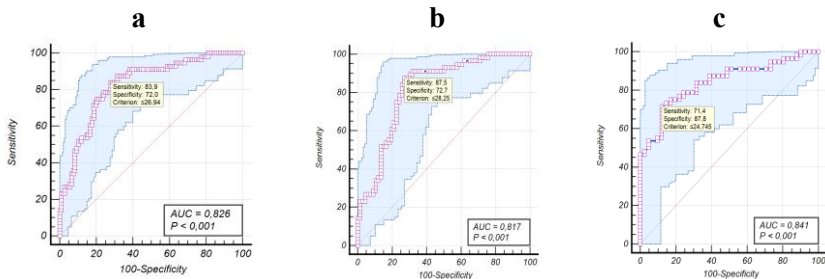
Biểu đồ 3.3. Giá trị *mSEPT9* trong chẩn đoán UTBMTBG
(a) So với nhóm không UT; (b) So với nhóm BGMT; (c) So với nhóm NKM

3.3.2. Giá trị chẩn đoán trường hợp AFP < 20 ng/mL

Bảng 3.5. *mSEPT9* huyết tương ở nhóm UTBMTBG
có AFP < 20ng/mL so với nhóm BGMT và NKM

Chỉ số		UTBMTBG có AFP < 20ng/mL ^a (n = 56)	BGMT ^b (n = 70)	NKM ^c (n = 41)	p
mSEPT9 (ΔCt)	Trung vị	20,97	29,93	29,29	p_{a-b} < 0,05
	Tứ phân vị	14,89 - 25,39	26,43 - 31,10	25,96 - 30,39	p_{a-c} < 0,05
	Min - max	6,03 - 31,06	12,37 - 41,34	20,75 - 33,70	p _{b-c} > 0,05

Giá trị ΔC_t của *mSEPT9* huyết tương ở nhóm BN UTBMTBG có AFP < 20 ng/mL thấp hơn rõ so với 2 nhóm tham chiếu, $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.4. Giá trị *mSEPT9* chẩn đoán UTBMTBG AFP < 20 ng/mL

- So với nhóm không ung thư, mSEPT9 huyết tương có giá trị chẩn đoán tốt UTBMTBG có AFP < 20ng/mL với AUC 0,826.

- Với nhóm BGMT, mSEPT9 huyết tương có giá trị chẩn đoán tốt UTBMTBG với AUC 0,817, $p < 0,001$.

3.3.3. Giá trị chẩn đoán giai đoạn

Bảng 3.6. So sánh mức độ mSEPT9 huyết tương ở nhóm UTBMTBG giai đoạn rất sớm và sớm so với nhóm BGMT và NKM

Chỉ số		UTBMTBG giai đoạn rất sớm và sớm ^a (n = 71)	BGMT ^b (n = 70)	NKM ^c (n = 41)	p
mSEPT9 (ΔCt)	Trung vị	22,71	29,93	29,29	$p_{a-b} < 0,001$
	Tứ phân vị	15,05 - 27,71	26,43 - 31,10	25,96 - 30,39	$p_{a-c} < 0,001$
	Min - Max	6,02 - 33,50	12,37 - 41,34	20,75 - 33,70	$p_{b-c} = 0,091$

Giá trị ΔCt của mSEPT9 huyết tương ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn rất sớm và sớm (BCLC O/A) thấp hơn rõ so với nhóm bệnh nhân BGMT và NKM $p < 0,001$.

Bảng 3.7. Giá trị mSEPT9 huyết tương trong chẩn đoán UTBMTBG giai đoạn rất sớm và sớm so với các nhóm tham chiếu

Chỉ số	AUC	Điểm cắt	95%CI	Se (%)	Sp (%)	OR	p
Nhóm chứng không ung thư (BGMT và NKM) (n = 111)							
mSEPT9 (ΔCt)	0,769	26,94	0,70 - 0,83	74,65	72,07	7,46	< 0,001
Nhóm chứng BGMT (n = 70)							
mSEPT9 (ΔCt)	0,771	28,25	0,69 - 0,84	77,46	72,86	9,23	< 0,001
Nhóm chứng NKM (n = 41)							
mSEPT9 (ΔCt)	0,766	24,72	0,68 - 0,84	57,75	87,80	9,84	< 0,001

- So với nhóm không ung thư, mSEPT9 huyết tương có giá trị khả năng chẩn đoán UTBMTBG giai đoạn rất sớm/ sớm với AUC 0,769.

- Với nhóm BGMT, mSEPT9 huyết tương có giá trị khả năng chẩn đoán UTBMTBG giai đoạn rất sớm và sớm với AUC 0,771.

- mSEPT9 huyết tương cũng có giá trị khả năng chẩn đoán UTBMTBG giai đoạn sớm và rất sớm với AUC 0,766 so với nhóm NKM.

3.3.4. Giá trị chẩn đoán khi phối hợp AFP

Bảng 3.8. Giá trị của phối hợp mSEPT9 với AFP huyết tương trong chẩn đoán UTBMTBG (nhóm tham chiếu BGMT)

Chỉ số	AUC	Điểm cắt	95% CI	Se (%)	Sp (%)	OR	p
mSEPT9 (Δ Ct)	0,824	28,25	0,76 - 0,87	84,21	72,86	9,22	<0,001
AFP (ng/mL)	0,827	8,59	0,77 - 0,88	72,18	85,71	11,04	<0,001
mSEPT9 + AFP	0,90	-	0,85 - 0,94	87,22	77,14	-	<0,001

Khi phối hợp mSEPT9 và AFP huyết tương làm tăng khả năng chẩn đoán UTBMTBG lên mức rất tốt với AUC 0,90.

Bảng 3.9. Giá trị phối hợp mSEPT9 với AFP huyết tương trong chẩn đoán UTBMTBG giai đoạn rất sớm và sớm (nhóm tham chiếu BGMT)

Chỉ số	AUC	Điểm cắt	95% CI	Se (%)	Sp (%)	OR	p
mSEPT9 (Δ Ct)	0,771	28,25	0,69 - 0,84	77,46	72,86	9,23	<0,001
AFP (ng/mL)	0,798	8,59	0,72 - 0,86	64,79	85,71	11,04	<0,001
mSEPT9 + AFP	0,867	0,36	0,80 - 0,92	90,14	70,00	-	<0,001

Khi phối hợp mSEPT9 và AFP làm tăng khả năng chẩn đoán UTBMTBG giai đoạn rất sớm/sớm lên mức tốt với AUC 0,867.

Bảng 3.10. Phân tích hồi quy logistic đánh giá giá trị của một số yếu tố trong chẩn đoán UTBMTBG (nhóm tham chiếu BGMT)

Các chỉ tiêu	Phân tích đơn biến			Phân tích đa biến		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Tuổi	1,07	1,04 - 1,10	< 0,001	1,06	1,02 - 1,10	0,0007
Giới tính	0,50	0,17 - 1,49	0,21			
HBsAg (<i>dương tính và âm tính</i>)	2,86	1,04 - 7,87	0,04	5,58	1,68 - 18,50	0,005
AST (<i>> 40 và ≤ 40U/L</i>)	1,49	0,83 - 2,69	0,18			
ALT (<i>> 40 và ≤ 40U/L</i>)	1,19	0,66 - 2,13	0,56			
AFP (ng/mL)	1,02	1,01 - 1,03	0,003	1,01	1,003 – 1,03	0,01
Xơ gan (<i>có và không</i>)	0,79	0,44 - 1,41	0,42			
$\Delta\text{Ct-}m\text{SEPT9}$	0,83	0,79 - 0,88	< 0,001	0,86	0,81 - 0,92	< 0,001

Phân tích hồi quy đa biến cho thấy giá trị ΔCt của *mSEPT9* huyết tương là yếu tố liên quan độc lập với tình trạng mắc UTBMTBG (OR = 0,86; 95% CI: 0,81–0,92; $p < 0,0001$), bên cạnh các yếu tố như tuổi, AFP và tình trạng HBsAg dương tính.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Mức độ mSEPT9 trong huyết tương, đối chiếu với mẫu mô và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

4.1.1. Mức độ mSEPT9 trong huyết tương, đối chiếu với mẫu mô

4.1.1.1. Mức độ mSEPT9 trong mô và trong huyết tương

Kết quả phân tích trên 58 BN UTBMTBG có đồng thời mẫu mô ung thư và mẫu huyết tương cho thấy giá trị ΔCt của mSEPT9 trong mô ung thư cao hơn đáng kể so với huyết tương, phù hợp với giả thuyết rằng mô u là nguồn gốc chính của mSEPT9 trong huyết tương. Mức chênh lệch trung vị ΔCt khoảng 13 chu kỳ cho thấy tỷ lệ mSEPT9 so với SEPT9 tổng số trong mẫu huyết tương thấp hơn xấp xỉ 1000 lần so với tỷ lệ này trong mô ung thư (tương ứng với 2^{13} khoảng 13600 lần), qua đó củng cố nhận định rằng mức độ mSEPT9 trong huyết tương chỉ phản ánh một phần rất nhỏ mức methyl hóa thực sự trong mô u. Theo Huang F. và CS (2022), mức mSEPT9 ở mô UTBMTBG cao hơn đáng kể so với mô bình thường. Nghiên cứu của Kotoh Y. và CS (2020) cũng ghi nhận số bản sao SEPT9 bị methyl hóa trong huyết thanh thấp hơn đáng kể so với mô khối u ($p < 0,001$).

4.1.1.2. Mối tương quan giữa mức độ methyl hóa gen SEPTIN9 trong mô và huyết tương

Giá trị ΔCt của mSEPT9 trong mẫu huyết tương và mẫu mô ung thư có mối tương quan tuyến tính mức độ vừa ($r = 0,33$; $p < 0,01$). Kết quả này cho thấy khi mức độ mSEPT9 trong mô tăng thì mức độ methyl hóa trong huyết tương cũng có xu hướng tăng tương ứng, tuy nhiên không hoàn toàn song hành. Điều này gợi ý mức độ mSEPT9 trong huyết tương có thể phản ánh các biến đổi biểu sinh từ mô u, nhưng đồng thời cũng chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố. Việc phân tích mô chỉ dựa trên một mẫu sinh thiết nhỏ, không phản ánh toàn bộ tính

dị hợp của khối u gan, trong khi mSEPT9 trong huyết tương lại có thể chịu tác động bởi nhiều yếu tố sinh học toàn thân như kích thước, số lượng u, mức độ xâm lấn, tình trạng hoại tử, và khả năng phóng thích cfDNA vào tuần hoàn... Như vậy, một mô u có tỷ lệ methyl hóa cao tại điểm sinh thiết vẫn có thể đi kèm với mức độ mSEPT9 thấp trong huyết tương nếu khối u nhỏ, ít phóng thích DNA hoặc bị enzyme phân giải nhanh chóng. Ngược lại, khối u lớn với hoại tử trung tâm có thể giải phóng nhiều cfDNA, làm tăng lượng mSEPT9 tuần hoàn ngay cả khi vùng mô sinh thiết không cho thấy methyl hóa quá mạnh.

4.1.2. Mối liên quan giữa mức độ mSEPT9 huyết tương với lâm sàng, cận lâm sàng

4.1.2.1. Mối liên quan với lâm sàng, chỉ số sinh hóa và chức năng gan

Giá trị ΔCt mSEPT9 huyết tương thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm BN tăng hoạt độ enzyme AST và ALT. Tăng AST và ALT phản ánh tình trạng tổn thương và hoại tử tế bào gan, do đó có thể làm tăng lượng cfDNA được giải phóng vào huyết tương, bao gồm cả đoạn mang mSEPT9. Khi phân tích mối liên quan giữa mSEPT9 và AFP, mức độ mSEPT9 huyết tương có xu hướng tăng ở nhóm BN có AFP rất cao (> 400 ng/mL), đồng thời phản ánh gánh nặng khối u lớn hơn. Xét theo thang điểm Child-Pugh và ALBI - chỉ số đánh giá mức độ suy chức năng gan - giá trị ΔCt của mSEPT9 giảm dần theo phân loại Child-Pugh cũng như ALBI, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm Child-Pugh A so với Child-Pugh C ($p = 0,037$) và ALBI 1 so với ALBI 3 ($p = 0,05$).

4.1.2.2. Mối liên quan với gánh nặng khối u

Giá trị ΔCt của mSEPT9 huyết tương có liên quan đáng kể với đặc điểm khối u gan ở BN UTBMTBG. Cụ thể, giá trị ΔCt của mSEPT9 huyết tương thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm BN có khối u gan lan tỏa cả hai thùy so với nhóm chỉ có khối u khu trú tại thùy phải hoặc trái ($p <$

0,05). Điều này cho thấy khối u lan rộng ở cả hai thùy có thể làm tăng lượng DNA mang methyl hóa *SEPT9* được giải phóng vào tuần hoàn.

Bên cạnh đó, kết quả phân tích cho thấy giá trị ΔCt của *mSEPT9* huyết tương thấp hơn ở nhóm BN có từ hai khối u gan trở lên so với nhóm chỉ có một khối u đơn độc. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Huang F. và CS, trong đó BN UTBMTBG đa khối u có tỷ lệ *mSEPT9* dương tính 31,6%, cao gấp nhiều lần so với 9,3% ở nhóm chỉ có một khối u đơn độc ($p = 0,004$).

Về kích thước khối u, kết quả ghi nhận giá trị ΔCt của *mSEPT9* huyết tương thấp hơn ở nhóm BN kích thước khối u lớn (≥ 50 mm) so với nhóm bệnh nhân kích thước u nhỏ (< 50 mm), $p = 0,003$, tương tự kết quả nghiên cứu Huang F. và CS (2022).

4.2. Giá trị của mức độ *mSEPT9* huyết tương trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan

4.2.1. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG so với các nhóm tham chiếu

Kết quả phân tích đường cong ROC giữa nhóm UTBMTBG và nhóm tham chiếu (70 BGMT và 41 NKM) cho thấy xét nghiệm ΔCt *mSEPT9* có giá trị chẩn đoán tốt với $AUC = 0,827$ ($p < 0,001$), độ nhạy 82,71% và độ đặc hiệu 71,07%. Khi chỉ so sánh với nhóm BGMT, AUC vẫn đạt mức tốt (0,824), độ nhạy 84,21% và độ đặc hiệu 72,86%. So sánh với các nghiên cứu trên thế giới, AUC của chúng tôi tương đương với Kotoh Y. và CS (2020, $AUC = 0,81$), He N. và CS (2020, $AUC = 0,85$) và Bannaga A.S. và CS (2021, $AUC = 0,854$). Tuy nhiên, độ đặc hiệu thấp hơn so với một số nghiên cứu. Một phần nguyên nhân có thể do khác biệt liên quan tới đặc điểm đối tượng nghiên cứu. Bên cạnh đó, nhóm tham chiếu trong nghiên cứu của chúng tôi gồm cả bệnh nhân xơ gan chưa rõ tiến triển và người không BGMT, trong khi một số nghiên cứu chỉ giới hạn nhóm NKM hoặc xơ gan rõ rệt.

Tổng hợp các kết quả nghiên cứu cho thấy *mSEPT9* là dấu ấn biểu sinh có độ đặc hiệu cao, khả năng phân biệt rõ giữa UTBMTBG và các nhóm tham chiếu, bao gồm cả BGMT dù các phương pháp phân tích có thể khác nhau. Nhóm nghiên cứu chúng tôi phát triển phương pháp bán định lượng semi-nested PCR với đầu dò ExBP - có độ nhạy cao, tối ưu phù hợp với điều kiện thực tiễn - là bước tiến quan trọng, góp phần làm chủ công nghệ và đưa xét nghiệm *mSEPT9* trở thành công cụ khả thi để sàng lọc và chẩn đoán sớm UTBMTBG tại Việt Nam.

4.2.2. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG có AFP < 20ng/mL

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng tìm hiểu vai trò chẩn đoán của dấu ấn *mSEPT9* trong tình huống AFP < 20ng/mL. Kết quả cho thấy giá trị ΔCt của *mSEPT9* huyết tương ở nhóm BN UTBMTBG có AFP < 20 ng/mL thấp hơn rõ (so với nhóm bệnh nhân BGMT và NKM, (trung vị 21,0 so với 29,9 và 29,3, $p < 0,05$). So với nhóm không ung thư, *mSEPT9* huyết tương có giá trị chẩn đoán tốt UTBMTBG có AFP < 20ng/mL với AUC 0,826, tại điểm cắt 26,94 có độ nhạy 83,9% và độ đặc hiệu 72,07%. Với nhóm tham chiếu BGMT, *mSEPT9* huyết tương cũng có giá trị chẩn đoán tốt UTBMTBG với AUC 0,817, tại điểm cắt 28,25 chu kỳ có độ nhạy 87,5% và độ đặc hiệu 72,7%. BN có $\Delta Ct \leq 28,25$ có nguy cơ UTBMTBG cao gấp 18,67 lần so với người có $\Delta Ct > 28,25$, $p < 0,001$. Nghiên cứu của Li B. và CS (2020) cũng cho kết quả tương tự, khi cho thấy tỷ lệ dương tính của *mSEPT9* ở bệnh nhân UTBMTBG có AFP ≤ 20 ng/mL và > 20 ng/mL là tương đương nhau (79,5% so với 85,0%, $p = 0,468$).

4.2.3. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG ở giai đoạn rất sớm và sớm

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị ΔCt của *mSEPT9* huyết tương ở nhóm BN UTBMTBG giai đoạn BCLC 0/A (trung vị = 22,71 chu kỳ) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm BGMT (trung vị = 29,93 chu kỳ;

$p < 0,0001$), cũng như khi so với nhóm NKM (trung vị 29,29, $p < 0,001$). Khi đánh giá khả năng chẩn đoán UTBMTBG giai BCLC 0/A so với nhóm BGMT, chỉ số ΔCt của *mSEPT9* cho thấy hiệu quả chẩn đoán khá tốt với $AUC = 0,771$ ($p < 0,001$). Nghiên cứu của Kotoh Y. và CS (2020) cho thấy AUC đạt khoảng 0,86 khi phân biệt UTBMTBG giai đoạn A với xơ gan. Những kết quả trên không chỉ củng cố tiềm năng của *mSEPT9* huyết tương trong phát hiện UTBMTBG ở giai đoạn BCLC 0/A, mà còn cho thấy khả năng ứng dụng của xét nghiệm này như một công cụ hỗ trợ sàng lọc có giá trị lâm sàng thực tiễn trong nhóm BN có nguy cơ cao như BGMT.

4.2.4. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của mức độ mSEPT9 kết hợp với AFP huyết tương

Giá trị chẩn đoán của mức độ *mSEPT9* khi phối hợp với AFP huyết tương được cải thiện rõ rệt so với việc sử dụng từng chỉ số đơn lẻ. Cụ thể, AUC đạt 0,900 khi phối hợp, trong khi AUC của AFP đơn lẻ là 0,824 và của *mSEPT9* là 0,827; sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,001$. Phân tích hiệu năng chẩn đoán tại điểm cắt tối ưu cho thấy khi phối hợp đạt độ nhạy 87,22% và độ đặc hiệu 77,14%, khả năng phân biệt tốt giữa BN UTBMTBG và nhóm tham chiếu. Nghiên cứu của Li B. và CS (2020) báo cáo rằng độ nhạy phát hiện UTBMTBG tăng lên hơn 91% khi kết hợp *mSEPT9* với AFP, so với mức 82,7% của *mSEPT9* đơn độc, giá trị AUC cũng đạt tới 0,986, phản ánh khả năng phân biệt vượt trội. Các phân tích trên đã làm rõ vai trò của *mSEPT9* không chỉ có hiệu quả chẩn đoán UTBMTBG cao khi sử dụng đơn lẻ, mà còn đặc biệt hữu ích khi phối hợp với AFP để cải thiện độ nhạy - nhất là trong các trường hợp AFP không tăng. Điều này mở ra tiềm năng ứng dụng lâm sàng của *mSEPT9* như một dấu ấn bổ sung quan trọng trong chiến lược phát hiện sớm và phân tầng nguy cơ UTBMTBG.

KẾT LUẬN

1. Mức độ mSEPTIN9 trong huyết tương, đối chiếu với mẫu mô và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

1.1. Mức độ mSEPT9 trong huyết tương, đối chiếu với mẫu mô

- Trung vị ΔCt của mSEPT9 ở nhóm UTBMTBG là 19,22 chu kỳ, thấp hơn đáng kể so với nhóm không ung thư là 29,55 chu kỳ ($p < 0,001$), thể hiện mức độ mSEPT9 cao hơn ở BN UTBMTBG.

- Tín hiệu khuếch đại đặc hiệu của mSEPT9 được ghi nhận trong 98,3% (57/58) mẫu mô UTBMTBG, với giá trị ΔCt trung vị là 9,20 chu kỳ (tứ phân vị: 6,74 - 16,88). Giá trị ΔCt của mSEPT9 trong huyết tương cùng BN cao hơn rõ rệt (trung vị 22,93; $p < 0,001$), phản ánh mức độ mSEPT9 huyết tương thấp hơn so với mô u xấp xỉ 13600 lần.

- Mức độ mSEPT9 trong huyết tương và mô u có tương quan thuận mức độ vừa ($r = 0,33$; $p < 0,01$). Mối tương quan rõ nét hơn ở nhóm có đặc điểm mô học điển hình (cấu trúc dạng bè, biệt hóa độ II), khối u lớn (> 50 mm), tổn thương lan tỏa hai thùy, giai đoạn tiến triển (BCLC B/C/D), không xơ gan và AFP huyết tương ≤ 400 ng/mL.

1.2. Mối liên quan giữa mức độ mSEPT9 huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Trung vị ΔCt thấp hơn (thể hiện mức mSEPT9 cao hơn) ở nhóm BN có tổn thương tế bào gan và nhóm suy gan nặng (Child - Pugh C, ALBI 3) so với nhóm suy gan nhẹ (Child - Pugh A, ALBI 1), $p < 0,05$.

- Mức độ mSEPT9 huyết tương có liên quan ý nghĩa với các yếu tố phản ánh sự tiến triển của khối u như huyết khối TMC, đường kính khối u > 50 mm ($p = 0,01$), tổn thương hai thùy gan ($p = 0,004$) và nồng độ AFP huyết tương ở ngưỡng > 20 ng/mL ($p = 0,04$).

- Mức độ mSEPT9 huyết tương không liên quan đến tuổi, giới và một số triệu chứng lâm sàng.

2. Giá trị của mức độ methyl hóa gen *SEPTIN9* huyết tương trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan

- m*SEPT9* huyết tương đơn lẻ có giá trị chẩn đoán tốt UTBMTBG so với nhóm tham chiếu chung (BGMT và NKM) với AUC = 0,827, tại điểm cắt 26,94 chu kỳ có độ nhạy 82,71% và độ đặc hiệu 72,07%; so với nhóm BGMT có AUC = 0,824 tại điểm cắt 28,25 chu kỳ độ nhạy 84,21%; độ đặc hiệu 72,86%.

- m*SEPT9* vẫn có hiệu quả chẩn đoán tốt UTBMTBG có AFP ≤ 20 ng/mL (AUC = 0,817; OR = 18,67; $p < 0,001$) và chẩn đoán khá UTBMTBG BCLC 0/A (AUC = 0,771, OR = 9,23, $p < 0,001$).

- Phôi hợp m*SEPT9* với AFP huyết tương cho giá trị rất tốt trong phân biệt UTBMTBG so với BGMT (AUC = 0,90), cao hơn rõ so với khi sử dụng từng dấu ấn đơn lẻ, $p < 0,001$.

- Δ Ct của m*SEPT9* là yếu tố liên quan độc lập với tình trạng mắc UTBMTBG (OR = 0,86; 95% CI: 0,81 - 0,92; $p < 0,0001$), bên cạnh các yếu tố như tuổi, AFP và tình trạng HBsAg dương tính.

KIẾN NGHỊ

1. Methyl hóa gen *SEPT9* trong huyết tương là dấu ấn biểu sinh tiềm năng trong chẩn đoán UTBMTBG, đặc biệt ở giai đoạn sớm và trường hợp AFP âm tính. Do đó, cần triển khai nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn để xác nhận độ chính xác và khả năng ứng dụng của dấu ấn này trong lâm sàng. Đồng thời, cần chuẩn hóa quy trình kỹ thuật, đánh giá chi phí - hiệu quả để phục vụ xét nghiệm thường quy.

2. Để tăng độ chính xác và khả năng phân tầng nguy cơ, nên tiếp tục nghiên cứu kết hợp m*SEPT9* với các dấu ấn phân tử khác và xây dựng mô hình chẩn đoán đa dấu ấn trên nền tảng sinh học phân tử hiện đại như PCR định lượng hoặc giải trình tự.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Yen Hai Tran, Trang Thuy Dao, Ung Dinh Nguyen, Thien Ba Tran, Loi Phuc Luu, Huy Quang Duong, Tho Huu Ho (2025). Sensitive detection of circulating methylated *SEPT9* in hepatocellular carcinoma patients using a novel quantitative PCR assay. *Anal Methods*, 17(9), 2181 - 2190.
2. Trần Hải Yến, Hồ Hữu Thọ, Dương Quang Huy (2025). Mối liên quan giữa tình trạng methyl hóa gen *SEPTIN9* huyết tương với một số đặc điểm khối u gan ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 555(1), 316 - 321.
3. Trần Hải Yến, Hồ Hữu Thọ, Dương Quang Huy (2025). Mối tương quan giữa tình trạng methyl hóa gen *SEPTIN9* trong mẫu huyết tương với mẫu mô ung thư ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 555(2).