

# Đánh giá bước đầu mức độ biểu hiện của microRNA-21 ở máu ngoại vi trong ung thư dạ dày ở bệnh nhân Việt Nam

## The initial assessment of microRNA-21 expression levels in peripheral blood in gastric cancer in Vietnamese patients

Nghiêm Xuân Hoàn\*, Đào Phương Giang\*,  
Nguyễn Thị Phương Thảo\*, Đặng Hương Trà\*\*,  
Mai Thanh Bình\*

\*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,  
\*\*Đại học KHTN, Đại học quốc gia Hà Nội

### Tóm tắt

*Mục tiêu:* Nghiên cứu nhằm hoàn thiện quy trình đánh giá mức độ biểu hiện miR-21 trong máu ngoại vi người Việt Nam, và bước đầu đánh giá giá trị của nó trong hỗ trợ chẩn đoán UTDD. *Đối tượng và phương pháp:* 35 bệnh nhân UTDD (nhóm bệnh) và 35 người không mắc UTDD (nhóm chứng) khám và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 năm 2023. Bệnh nhân được phát hiện miR-21 lưu hành tự do trong máu ngoại vi bằng kỹ thuật realtime PCR, sử dụng bộ mỗi đặc hiệu stem-loop; đánh giá mức độ biểu hiện theo công thức của Livak, và đánh giá giá trị hỗ trợ chẩn đoán UTDD bằng diện tích dưới đường cong chẩn đoán (AUC) và độ nhạy, độ đặc hiệu (so sánh với CEA, CA19-9 và CA72-4). *Kết quả:* Mức độ biểu hiện của miR-21 được xác định dựa trên kỹ thuật qPCR, sử dụng gen nội chuẩn miR- Kết quả cho thấy miR-21 biểu hiện ở nhóm UTDD cao gấp 2 lần nhóm đối chứng. Đồng thời, miR-21 hỗ trợ chẩn đoán UTDD tốt hơn CEA, CA19-9 và CA72-4 do có AUC cao nhất (0,64 vs 0,48 vs 0,57 vs 0,47, tương ứng). *Kết luận:* microRNA-21 tăng mức độ biểu hiện ở bệnh nhân Việt Nam mắc UTDD, và có thể được sử dụng như một chất chỉ thị sinh học tiềm năng trong hỗ trợ chẩn đoán bệnh, tuy nhiên cần thêm những nghiên cứu sâu và mở rộng hơn.

*Từ khóa:* Mức độ biểu hiện micro-RNA 21, ung thư dạ dày, máu ngoại vi người Việt Nam.

### Summary

*Objective:* This study aimed to refine the evaluation process of miR-21 expression levels in the peripheral blood of Vietnamese individuals and to preliminarily assess its value in supporting the diagnosis of gastric cancer (GC). *Subject and method:* In 2023, 35 GC patients (Patient group) and 35 non-GC individuals (Control group) were examined and treated at the 108 Military Central Hospital. MiR-21 circulating freely in peripheral blood was detected in patients using a real-time PCR technique employing a specific stem-loop primer set; expression levels were assessed using the Livak formula. The diagnostic support value of miR-21 for GC was evaluated through the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) and sensitivity-specificity (compared to CEA, CA19-9, and CA72-4). *Result:* The expression level of miR-21 was determined using a qPCR technique employing the miR-internal standard gene. The results indicated that miR-21 expression in the SC group was twice as high as in the control group. Moreover, miR-21 exhibited better diagnostic support for SC compared to CEA, CA19-9, and

Ngày nhận bài: 24/4/2024, ngày chấp nhận đăng: 2/5/2024

Người phản hồi: Mai Thanh Bình, Email: [maibinhthieuhoa108@gmail.com](mailto:maibinhthieuhoa108@gmail.com) - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

CA72-4, as it had the highest AUC (0.64 vs. 0.48 vs. 0.57 vs. 0.47, respectively). *Conclusion:* MicroRNA-21 expression is elevated in Vietnamese patients with GC, and it may be utilized as a potential biomarker to diagnose the disease. However, further in-depth and extensive studies are warranted.

*Keywords:* MicroRNA-21 expression, gastric cancer, peripheral blood of Vietnamese individuals.

## 1. Đặt vấn đề

Ung thư dạ dày (UTDD) là bệnh ung thư phổ biến thứ 5 trên thế giới và đứng đầu trong các loại ung thư đường tiêu hoá [1]. Tại Việt Nam, theo thống kê của GLOBOCAN năm 2020, UTDD có số lượng ca mắc mới đứng thứ 4 với tổng số 182 nghìn ca mắc mới ung thư mỗi năm, tỷ lệ tử vong do ung thư dạ dày đứng thứ 3 với hơn 14 nghìn ca [1]. Trong những năm gần đây, đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán UTDD, với tỷ lệ sống thêm sau 5 năm đạt trên 90% nếu bệnh nhân được phát hiện và điều trị sớm. Ở Việt Nam, tỷ lệ sống của bệnh nhân UTDD sau 5 năm chỉ đạt 30%, và số lượng thực tế phụ thuộc giai đoạn bệnh [2]. Với sự ra đời và phát triển của nội soi dạ dày ống mềm, nội soi phóng đại và nội soi nhuộm màu đã nâng cao tỷ lệ phát hiện UTDD sớm với độ nhạy và độ đặc hiệu > 80%, tuy nhiên đây là kỹ thuật xâm lấn, và tỷ lệ phát hiện phụ thuộc nhiều vào trình độ của bác sĩ nội soi [3]. Trong khi đó chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc đa dãy; chụp cộng hưởng từ sử dụng chất đối quang từ và PET/CT giúp chẩn đoán giai đoạn của UTDD khó có thể áp dụng để tầm soát UTDD sớm [3]. Những dấu ấn sinh học chỉ thị UTDD trong máu hiện tại như carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), thymidine kinase 1 (TK1) chỉ có giá trị tham khảo, gợi ý và chưa có giá trị thuyết phục để sử dụng trong chẩn đoán và theo dõi điều trị do độ nhạy < 50% [3]. Micro-RNA (viết tắt là miRNA) là các RNA không mã hóa bao gồm 18-24 nucleotide, không mã hoá Chuỗi polypeptide, và tham gia vào kiểm soát các quá trình sinh lý bình thường của tế bào như tăng sinh, chết bào, phân bào, biệt hóa... Biểu hiện bất thường của miRNA đã được ghi nhận ở nhiều trạng thái bệnh lý như đái tháo đường, các phản ứng viêm do vi sinh vật và ung thư [4]. MiRNA hiện đã được chứng minh liên quan tới nhiều loại ung thư, và sử dụng như là những chất chỉ điểm sinh học

tiềm năng trong hỗ trợ chẩn đoán [5]. Nhiều miRNA được chứng minh liên quan chặt chẽ đến ung thư dạ dày, Tetsuya Ueda và cộng sự sau khi phân tích trên 353 mẫu mô dạ dày (gồm mô lành và mô ung thư) bằng miRNA microarray thấy rằng có 22 miRNA tăng biểu hiện và 13 miRNA giảm biểu hiện ở những mô ung thư [6]. Đồng thời, nhiều tác giả trên thế giới đã công bố nhiều công trình, chỉ ra nhiều miRNA có sự thay đổi mức độ biểu hiện trong máu, và tiềm năng sử dụng để hỗ trợ chẩn đoán UTDD từ máu ngoại vi. Tác giả So JBY và cộng sự, công bố panel 12 miRNA (miR-140, miR-183, miR-30e, miR-103a, miR-126, miR-93, miR-142, miR-21, miR-29c, miR-424, miR-181a và miR-340) cho diện tích dưới đường cong là 0,93 (95% CI: 0,90-0,95) trong phân biệt UTDD với những tổn thương lành tính ở nhóm người có yếu tố nguy cơ, cao hơn nhiều so với sử dụng CEA, CA19-9; và panel 12 miRNA xác định được 100/115 bệnh nhân phát hiện tổn thương trên nội soi, cho độ nhạy là 87% và độ đặc hiệu 68,4% (cao hơn đáng kể so với sử dụng chất chỉ thị ung thư trong máu khác) [7]. MicroRNA-21 (miR-21) đã được công nhận là oncomicroRNA biểu hiện quá mức ở nhiều loại ung thư ở người, bao gồm vú, dạ dày, phổi, thực quản, gan... [8]. Với ung thư dạ dày, miR-21 đóng vai trò quan trọng trong quá trình phát triển và gây bệnh, bao gồm các quá trình phát triển, sống sót và xâm lấn của các tế bào khối u [8]. Mức độ biểu hiện miR-21 trong huyết tương BN UTDD cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng. Theo tác giả Marek Sierzega và tác giả So J, miR-21 có mức biểu hiện tăng trong các mẫu máu của bệnh nhân UTDD ( $p < 0,05$ ) [7, 9].

Tại Việt Nam, một số miRNA đã được nghiên cứu và cho thấy giá trị hỗ trợ chẩn đoán trên ung thư gan [5]; ngược lại chưa có công bố trên UTDD. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "Đánh giá bước đầu mức độ biểu hiện của microRNA-21 ở máu ngoại vi trong ung thư dạ dày" với 2 mục tiêu:

Ứng dụng phương pháp RT-qPCR phát hiện miRNA-21 lưu hành tự do trong máu ngoại vi của người Việt Nam.

Bước đầu đánh giá mức độ biểu hiện và giá trị hỗ trợ chẩn đoán của miRNA-21 trong ung thư dạ dày.

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Gồm 2 nhóm, nhóm bệnh và nhóm chứng, khám và điều trị tại các phòng soi và khu điều trị nội trú tiêu hóa của Bệnh viện TƯQĐ 108 từ 01/2023 đến 12/2023 với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Các bệnh nhân đều được thu thập các kết quả nội soi, CEA, CA19-9 và CA72-4.

**Nhóm bệnh (Nhóm UTDD):** Gồm 35 bệnh nhân UTDD được thu thập các kết quả chẩn đoán giai đoạn bệnh [3]. Tiêu chuẩn lựa chọn: Chẩn đoán xác định UTDD bằng mô bệnh học. Tiêu chuẩn loại trừ: UTDD đã điều trị; ung thư thứ phát tại dạ dày; đồng thời mắc ung thư khác; BN không đồng ý tham gia vào nghiên cứu

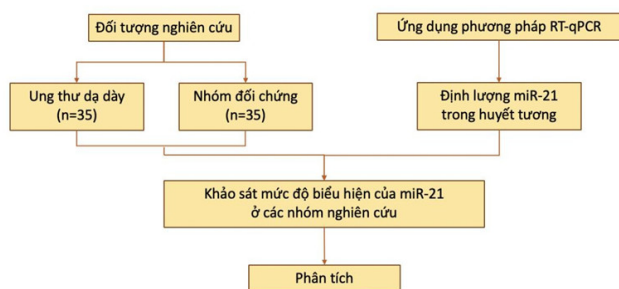
**Nhóm chứng (Nhóm không có UTDD):** Gồm 35 bệnh nhân. Tiêu chuẩn lựa chọn: Nội soi dạ dày không có hình ảnh u; Hoặc có ổ loét lành tính (kết quả giải phẫu bệnh). Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc ung thư khác; Loét thực quản hoặc hành tá tràng; BN không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

**Mẫu bệnh phẩm:** Mẫu máu của BN được thu và xử lý trong vòng 4 tiếng theo quy trình lưu mẫu và bảo quản mẫu, và bảo quản -80°C cho đến khi sử dụng.

### 2.2. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: Cắt ngang, mô tả và so sánh giữa 2 nhóm, với cỡ mẫu thuận tiện.

Sơ đồ nghiên cứu:



Hình 1. Sơ đồ nghiên cứu

### 2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Có được sự đồng ý bằng văn bản sau khi giải thích chi tiết về nghiên cứu tại thời điểm lấy mẫu máu và huyết thanh từ tất cả những người tham gia hoặc từ cha mẹ của họ nếu đối tượng < 18 tuổi. Nghiên cứu đã được phê duyệt bởi Hội đồng Y Đức của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Hà Nội, Việt Nam. Tất cả các thí nghiệm đã được thực hiện theo các hướng dẫn và quy định có liên quan.

### 2.4. Tách chiết miRNA và tổng hợp cDNA

miRNA được tiến hành tách chiết từ huyết tương theo quy trình: Các mẫu bệnh phẩm huyết tương được lấy từ tủ -80°C và được rã đông trên đá trong khoảng 30 phút, sau đó mẫu được đem đi ly tâm lạnh 4°C trong 5 phút với tốc độ 4.400g. Hút 300µL huyết tương, thêm vào 600µL Trizol, vortex đều tạo thành một khối dung dịch đồng nhất, ủ 5 phút. 1µL RNA cel-miR-39 được thêm vào trong mẫu trước khi thêm 400µL Chloroform, đảo đều, tiếp tục ủ trên đá trong 10 phút. Các mẫu trên sau đó được đem đi ly tâm phân pha trong 20 phút, tốc độ 13200rpm ở 4°C. Dung dịch sau khi ly tâm chia thành 3 pha, hút phần trên sang một ống eppendorf mới và thêm isopropanol với tỉ lệ 1:1 so với mẫu. Đảo đều và lưu mẫu trong tủ -35°C trong vòng 2 đến 3 tiếng để kết tủa được RNA nhiều nhất có thể. Các mẫu tiếp đó được ly tâm trong vòng 30 phút với tốc độ 13200rpm ở 4°C, sau đó loại bỏ dịch nổi. Tiếp tục cho thêm 500µL EtOH 70%, đảo đều và ly tâm ở 13200 rpm trong 10 phút, 4°C rồi hút dịch nổi, thu cặn và làm khô cặn (bước rửa tủa RNA với EtOH 70% được thực hiện 2 lần). Hòa tan kết tủa RNA trong 50µL DEPC và ủ ở 65°C trong vòng 5 phút rồi cắm vào đá lạnh. Mẫu RNA sau đó được bảo quản ở tủ lạnh -80°C.

**Tổng hợp cDNA:** Sử dụng RNA để tổng hợp cDNA, sử dụng kit thương mại ThermoFisher dựa trên hướng dẫn chi tiết của bộ sinh phẩm.

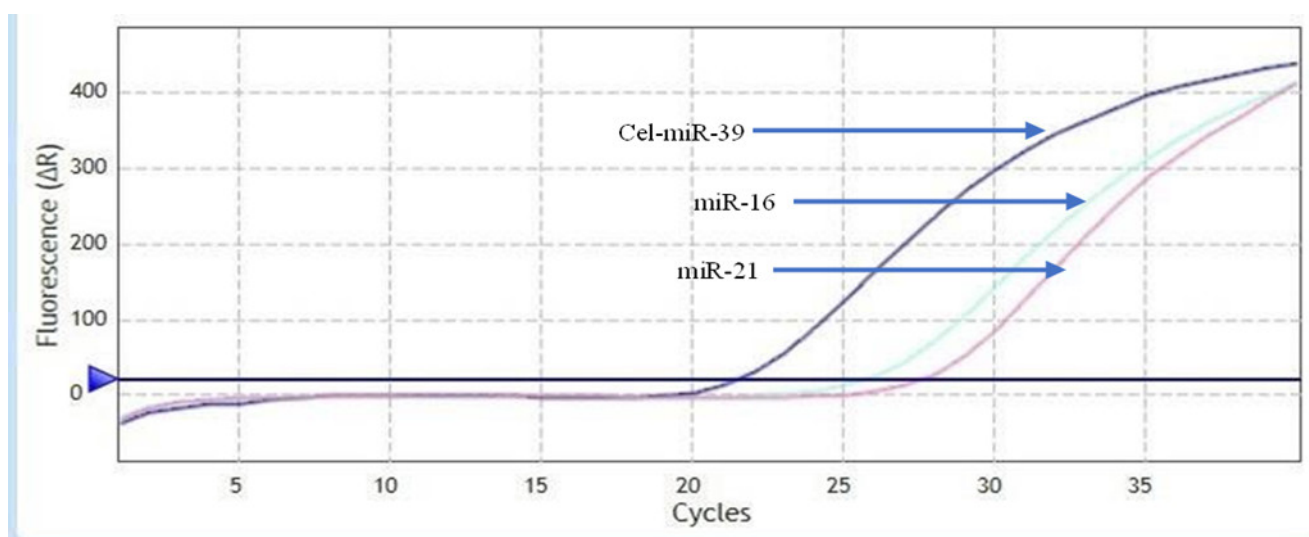
### 2.5. Kỹ thuật đánh giá mức độ biểu hiện của miR-21

**Kỹ thuật sử dụng:** Realtime PCR, sử dụng mỗi đặc hiệu Stem-loop.

**Sử dụng miRNA nội chuẩn:** miR-16 (Sau khi được so sánh với cel-miR-39) [9].

**Bảng 1. Trình tự mỗi đặc hiệu được sử dụng trong tổng hợp và phân tích mức độ biểu hiện**

miRNA	Specific stem-loop primer	Forward primer	Universal reverse primer
miR-16	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGG TATTCGCACTGGATACGACCGCCAA	CGCGCTAGCAGC ACGTAAAT	GTGCAGGG TCCGAGGT
miR-21	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGG TATTCGCACTGGATACGACTCAACA	GCCCGCTAGCTT ATCAG ACTGATG	
Cel-miR-39	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGT	CGCTCACCGGGT GTAAATCAG	

**Hình 2.** Kết quả khảo sát nhiệt độ gắn mỗi đặc hiệu Stem-loop tại 62°C

Kỹ thuật chạy sau tối ưu về nồng độ, và nhiệt độ (Hình 2):

Phản ứng qPCR có tổng thể tích là 12,5μL (5μL khuôn cDNA, 5μL Master mix 2x Realtime PCR, 1μL mỗi miR-21 F/R và mỗi miR-16 F/R 10 μM). Điều kiện phản ứng qPCR gồm bước biến tính ban đầu (50°C, 2 phút) và (95°C, 2 phút), 40 chu kỳ x (15 giây ở độ biến tính 95°C, 30 giây ở nhiệt độ ủ 62°C).

Mức độ biểu hiện tương đối của miRNA được tính toán theo công thức của Livak (2001) [10]:  $miRNA = 2^{-\Delta Ct}$ .

Với  $\Delta Ct = Ct (miRNA \text{ đích}) - Ct (miRNA \text{ nội chuẩn})$  (Ngưỡng chu kỳ (Ct) được định nghĩa là số

chu kỳ cần thiết để tín hiệu huỳnh quang vượt qua ngưỡng).

### 2.6. Phân tích thống kê

Phân tích thống kê được thực hiện trên phần mềm R (<http://www.r-project.org>), GraphPad Prism 7 (<http://www.graphpad.com>) và SPSS 2.0. So sánh sự khác biệt giữa các biến định lượng bằng kiểm định Mann Whitney test với độ tin cậy 95%, kiểm định sự khác biệt các giá trị AUC bằng Hanley-McNeil test đánh giá khả năng chẩn đoán của CEA, CA 72-4, CA 19-9 và miR-21 cho UTDD. Độ nhạy, độ đặc hiệu được tính toán trên phần mềm thống kê. Mức ý nghĩa là  $p < 0,05$ .

### 3. Kết quả

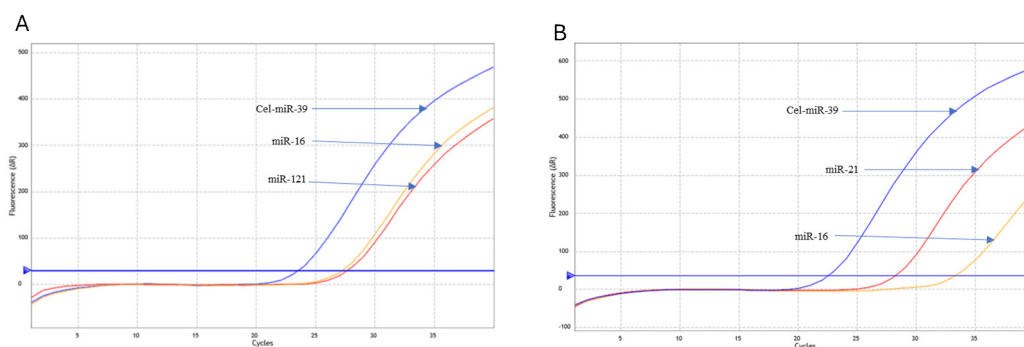
#### 3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của quần thể nghiên cứu

**Bảng 2. Đặc điểm tuổi, giới, CEA, CA72-4 và CA19-9 ở 2 nhóm nghiên cứu.**  
<sup>T</sup>Trung vị [bách phân vị thứ 25-75]

	Đối chứng (n = 35)	Ung thư dạ dày (n = 35)	Giá trị P
Tuổi <sup>T</sup>	48 (43-59)	65 (57-69)	0,003
Giới tính (nam/nữ)	28/7	23/12	0,3
CEA (ng/ul) <sup>T</sup>	2,41 (1,90-3,85)	2,57 (1,41-5,22)	0,6
Ca 72-4 (ng/ul) <sup>T</sup>	1,5 (1,5-2,06)	1,5 (1,5-2,32)	0,6
Ca 19-9 (ng/ul) <sup>T</sup>	4,71 (3,40-11,13)	6,97 (4,69-12,95)	0,7

*Nhận xét:* Tuổi của nhóm UTDD cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (65 tuổi vs 48 tuổi), chủ yếu là nam giới. Kết quả các marker ung thư đường tiêu hóa không có sự khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm nghiên cứu.

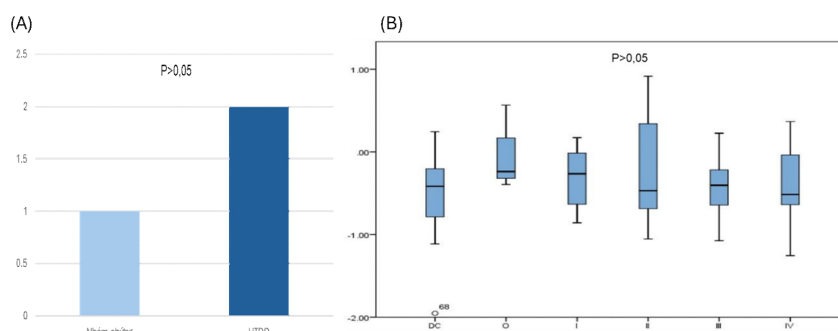
#### 3.2. Hoàn thiện quy trình xác định mức độ biểu hiện miR-21 trong mẫu huyết thanh



**Hình 3.** Tín hiệu huỳnh quang phản ứng qPCR trên mẫu chứng (Hình A) và mẫu UTDD (Hình B) ở nồng độ mỗi đặc hiệu Stem loop 15µM, nhiệt độ gắn mỗi: 62°C

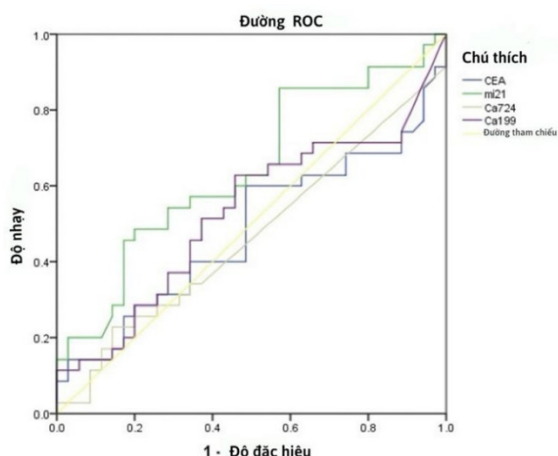
*Nhận xét:* Tối ưu nồng độ mỗi đặc hiệu Stem loop: ổn định ở nồng độ 15µM. Tối ưu nhiệt độ gắn mỗi: 62°C.

#### 3.3. Mức độ biểu hiện miR-21 ở bệnh nhân UTDD



**Hình 4.** Mức độ biểu hiện của miR-21  
 (A) giữa nhóm chứng (DC) và nhóm bệnh (GC); (B) giữa các giai đoạn của UTDD

*Nhận xét:* Mức độ biểu hiện miR-21 ở nhóm UTDD (Hình 5) cao gấp 2 lần mức độ biểu hiện miR-21 ở nhóm chứng, tuy nhiên sự phân tích không có ý nghĩa thống kê. Đồng thời, mức độ biểu hiện miR-21 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với từng giai đoạn của UTDD.



**Hình 5.** Biểu đồ ROC của miR-21, CEA, CA19-9 và CA72-4 (với miR-21 ghi nhận tại đường màu xanh lá cây, CEA ghi nhận đường màu xanh nước biển, CA19-9 ghi nhận tại đường màu tím và CA72-4 ghi nhận tại đường màu xám)

**Bảng 3.** Giá trị diện tích dưới đường cong chẩn đoán của miR-21 và các marker ung thư tiêu hóa

	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
miR-21	0,642	85,7%	43,9%
CEA	0,481	28,6%	71,4%
CA 19-9	0,572	20%	80%
CA 72-4	0,469	11,43%	88,57%

*Nhận xét:* miR-21 có diện tích dưới đường cong chẩn đoán cao hơn so với 3 marker ung thư tiêu hóa. Đồng thời, miR-21 có độ nhạy 85,7% và độ đặc hiệu 43,9%.

#### 4. Bàn luận

Ung thư dạ dày (UTDD) là ung thư thường gặp, với số lượng mắc mới và tỷ lệ tử vong hàng năm rất cao [1, 2]. Việt Nam nằm trong топ đầu về tần suất lưu hành UTDD, do những rào cản trong chiến lược tầm soát ung thư sớm [2, 3]. Nội soi dạ dày có thể kết hợp nội soi phóng đại, nội soi nhuộm màu giúp nâng cao độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán sớm UTDD > 80%, nhưng còn khó khăn vì kỹ thuật xâm lấn và phụ thuộc nhiều vào trình độ nhân viên y tế và thực trạng trang thiết bị của cơ sở y tế [3]. Đồng thời, những chất chỉ thị sinh học ung thư đường tiêu hóa như CEA, CA19-9, CA72-4 có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp, không thể ứng dụng trong

chẩn đoán và sàng lọc UTDD. Micro-RNA là các RNA không mã hoá polypeptide và tham gia vào kiểm soát các quá trình sinh lý bình thường của tế bào như tăng sinh, chết bào, phân bào, biệt hóa... MiR hiện đã được chứng minh liên quan tới nhiều loại ung thư, và sử dụng như là những chất chỉ điểm sinh học tiềm năng giúp hỗ trợ chẩn đoán [4]. Trong đó, miR-21 MicroRNA-21 (miR-21) đã được công nhận oncomicroRNA biểu hiện quá mức ở nhiều loại ung thư ở người, trong đó có UTDD [8]. MiR-21 đóng vai trò quan trọng trong quá trình phát triển và gây bệnh, bao gồm các quá trình phát triển, sống sót và xâm lấn của các tế bào khối u. Nghiên cứu của chúng tôi giúp hoàn thiện quy trình đánh giá mức độ biểu hiện miR-21 trong máu người Việt Nam, và bước đầu đánh giá giá trị của miR-21 trong hỗ trợ chẩn đoán UTDD.

Quy trình lấy mẫu, lưu mẫu và bảo quản mẫu được thiết lập. Đối với miR-21, quy trình qPCR được thiết lập và hoàn thiện dựa trên sự thiết kế mỗi đặc hiệu Stem-loop, với nồng độ và điều kiện chạy được so sánh, đảm bảo quá trình chạy ổn định và nhất quán. Trong nhiều nghiên cứu, RNUC6 được sử dụng là gen nội chuẩn [6], tuy nhiên nó không phải là microRNA nên không phản ánh những đặc tính sinh học của microRNA. Ngược lại, miR-16 là một microRNA tổng hợp có nguồn gốc từ *Caenorhabditis elegans* đã được thêm vào mẫu huyết tương để kiểm soát chất lượng tách RNA đầu vào; phù hợp để sử dụng làm gen nội chuẩn bởi một số đặc điểm sau: Mức độ biểu hiện ổn định, và tín hiệu cao hơn so với những gen tham chiếu khác. Trong các nghiên cứu về ung thư dạ dày, miR-16 có biểu hiện ổn định cao và được đề xuất làm gen tham chiếu nội sinh của bệnh nhân ung thư dạ dày, với giá trị ổn định được tính toán lần lượt là 1,778 [11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng miR-16 làm gen nội chuẩn (Bảng 1, Hình 2), cho kết quả tương đương giữa 2 nhóm nghiên cứu và tương đồng với gen nội chuẩn cel-miR-39 [9].

MiR-21 được ghi nhận thay đổi mức độ biểu hiện trong nhiều bệnh lý, trong đó có nhiều loại ung thư. Trong UTDD, miR-21 được nhiều tác giả trên thế giới báo cáo về sự tăng mức độ biểu hiện ở nhóm



bệnh từ 2-3 lần so với nhóm chứng [7-9]. Tương đồng với những kết quả đó, nghiên cứu bước đầu trên 70 bệnh nhân Việt Nam ở 2 nhóm, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mức độ biểu hiện miR-21 ở nhóm UTDD cao gấp 2 lần nhóm chứng. Mặc dù, sự phân tích chưa có ý nghĩa thống kê, có thể do cỡ mẫu còn nhỏ. Do đó, cần thực hiện những giai đoạn tiếp theo, với cỡ mẫu lớn hơn.

Về khả năng sử dụng miR-21 là 1 dấu ấn sinh học tiềm năng cho chẩn đoán UTDD, đã có nhiều công bố trên thế giới cho thấy giá trị của miR-21 trong chủ đề này [7-9]. Tác giả Marek Sierzega và cộng sự đã báo cáo miR-21 tăng mức độ biểu hiện trong mô gấp 11 lần, và trong máu tĩnh mạch ngoại vi gấp 5 lần [9]. Trong khi đó, miR-21 từ một phân tích gộp cho thấy khả năng hỗ trợ chẩn đoán sớm ung thư, trong đó có UTDD với độ nhạy 78% và độ đặc hiệu 82% và AUC là 0,87. Mặc dù AUC trong chẩn đoán UTDD của miR-21 = 0,78, nếu kết hợp thêm với những microRNA khác sẽ tạo thành tổ hợp chẩn đoán với AUC = 0,89 [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, AUC của miR-21 = 0,64, thấp hơn đáng kể so với những báo cáo khác. Điều này có thể do cỡ mẫu còn nhỏ, cần tiến hành thực hiện trên cỡ mẫu lớn hơn. Tuy nhiên, theo kết quả bước đầu trong nghiên cứu của chúng tôi, trong chẩn đoán UTDD, miR-21 cho diện tích dưới đường cong lớn nhất, cao hơn đáng kể so với 3 chất chỉ thị ung thư tiêu hóa (Bảng 3). Do đó, miR-21 có thể là chất chỉ thị sinh học tiềm năng hỗ trợ chẩn đoán và xây dựng thành bộ công cụ hỗ trợ chẩn đoán sớm ung thư dạ dày khi kết hợp với một số microRNA và các chất chỉ thị ung thư tiêu hóa trong máu.

## 5. Kết luận

miR-21 có thể đánh giá được mức độ biểu hiện trong máu ngoại vi, tăng mức độ biểu hiện ở bệnh nhân ung thư dạ dày và có diện tích dưới đường cong chẩn đoán cao hơn so với CEA, CA19-9, CA72-4.

## Tài liệu tham khảo

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al (2021) *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of*

- incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin.*
2. GLOBOCAN (2020) *The cancer rates in Vietnam.*
3. Bộ Y tế (2020) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư dạ dày.*
4. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL et al (2008) *Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. Proc Natl Acad Sci U S A 105(30): 10513-10518.*
5. Tat Trung N, Duong DC, Tong HV, Hien TTT, Hoan PQ, Bang MH et al (2018) *Optimisation of quantitative miRNA panels to consolidate the diagnostic surveillance of HBV-related hepatocellular carcinoma. PLoS One 13(4):0196081.*
6. Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C, Rossi S et al (2010) *Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: A microRNA expression analysis. Lancet Oncol 11(2): 136-146.*
7. So JBY, Kapoor R, Zhu F, Koh C, Zhou L, Zou R et al (2021) *Development and validation of a serum microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer in a high-risk population. Gut 70(5): 829-837.*
8. Wu K, Li L, Li S (2015) *Circulating microRNA-21 as a biomarker for the detection of various carcinomas: An updated meta-analysis based on 36 studies. Tumour Biol 36(3): 1973-1981.*
9. Sierzega M, Kaczor M, Kolodziejczyk P, Kulig J, Sanak M, Richter P (2017) *Evaluation of serum microRNA biomarkers for gastric cancer based on blood and tissue pools profiling: The importance of miR-21 and miR-331. Br J Cancer 117(2): 266-273.*
10. Livak KJ, Schmittgen TD (2001) *Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2<sup>-</sup>(-Delta Delta C(T)) Method. Methods 25(4): 402-408.*
11. Song J, Bai Z, Han W, Zhang J, Meng H, Bi J et al (2012) *Identification of suitable reference genes for qPCR analysis of serum microRNA in gastric cancer patients. Dig Dis Sci 57(4): 897-904.*