

Nghiên cứu gốc

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI ĐỘT BIẾN GEN KRAS, BRAF Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Hồ Hữu Đức¹, Nguyễn Văn Hưng^{2,*}

1. Khoa Ngoại tiêu hóa, Bệnh viện Thống Nhất, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

2. Trường Đại học Khoa học Sức khỏe, Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

* Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Hưng ✉ nvhung@uhsvnu.edu.vn

TÓM TẮT: Ung thư đại trực tràng là một trong những bệnh ác tính phổ biến với tỷ lệ mắc và tử vong cao. Các đột biến gen KRAS và BRAF đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học và tiên lượng bệnh, nhưng mối liên quan giữa chúng với đặc điểm lâm sàng tại Việt Nam vẫn cần được nghiên cứu thêm. Khảo sát tỷ lệ đột biến gen KRAS và BRAF ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng, đồng thời phân tích mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng, dịch tễ và giai đoạn bệnh. Nghiên cứu hồi cứu mô tả trên 92 bệnh nhân ung thư đại trực tràng được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Thống Nhất từ tháng 2/2020 đến tháng 12/2024. Dữ liệu bao gồm đặc điểm nhân khẩu học, triệu chứng lâm sàng, vị trí khối u, giai đoạn bệnh và kết quả xét nghiệm đột biến gen. Tuổi trung vị của bệnh nhân là 66, tỷ lệ nam/nữ là 2.1. Triệu chứng phổ biến gồm đau bụng (71.7%), đi tiêu ra máu (38%). Tỷ lệ đột biến KRAS là 35.9% (chủ yếu G12D và G12V), BRAF là 6.5%, không ghi nhận đột biến NRAS. Đột biến KRAS và BRAF không liên quan đến tuổi, giới tính, triệu chứng lâm sàng hoặc giai đoạn bệnh ($p > 0.05$), nhưng có mối liên quan với hạch ngoại vi ($p = 0.035$). Đột biến KRAS và BRAF khá phổ biến ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng nhưng không liên quan rõ rệt với đặc điểm lâm sàng hoặc giai đoạn bệnh. Xét nghiệm gen đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và điều trị cá thể hóa.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng, đột biến KRAS, đột biến BRAF, lâm sàng, giai đoạn bệnh.

CLINICAL CHARACTERISTICS AND RELATIONSHIP WITH KRAS, BRAF GENE MUTATIONS IN COLORECTAL CANCER PATIENTS

Ho Huu Duc, Nguyen Van Hung

ABSTRACT: Colorectal cancer is one of the most common malignancies with high incidence and mortality rates. KRAS and BRAF mutations play a crucial role in its pathogenesis and prognosis, but their association with clinical characteristics in Vietnam requires further investigation. To investigate the prevalence of KRAS and BRAF mutations in colorectal cancer patients and analyze their relationship with clinical, epidemiological, and disease-stage features. A retrospective descriptive study was conducted on 92 colorectal cancer patients diagnosed and treated at Thong Nhat Hospital from February 2020 to December 2024. Data included demographic characteristics, clinical symptoms, tumor location, disease stage, and genetic mutation test results. The median age of patients was 66, with a male/female ratio of 2.1. Common symptoms included abdominal pain (71.7%) and bloody stools (38%). The mutation rates were 35.9% for KRAS (predominantly G12D and G12V), 6.5% for BRAF, and no NRAS mutations were detected. KRAS and BRAF mutations showed no significant association with age, gender, clinical symptoms, or disease stage ($p > 0.05$), but were linked to peripheral lymphadenopathy ($p = 0.035$). KRAS and BRAF mutations are relatively common in colorectal cancer patients but are not strongly associated with clinical features or disease stage. Genetic testing remains essential for personalized diagnosis and treatment.

Keywords: Colorectal cancer, KRAS mutation, BRAF mutation, clinical features, disease stage.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những bệnh lý ác tính phổ biến nhất trên thế giới, xếp thứ tư về tỷ lệ mắc mới và thứ ba về tỷ lệ tử vong trong các loại ung thư, theo số liệu GLOBOCAN 2022 [1]. Tại Việt Nam, số ca mắc mới UTĐTT và tỷ lệ tử vong đều có xu hướng gia tăng, trở thành gánh nặng lớn đối với hệ thống y tế và cộng đồng [2]. Bệnh thường xuất hiện ở người lớn tuổi nhưng cũng ghi nhận tỷ lệ không nhỏ ở người trẻ; đa phần bệnh nhân khi phát hiện đều đã ở giai đoạn tiến triển hoặc di căn [3], [4]. Sự đa dạng về đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và tiến triển của UTĐTT đặt ra nhiều thách thức cho công tác chẩn đoán, điều trị và tiên lượng.

Trong những năm gần đây, vai trò của các đột biến gen trong sinh bệnh học và điều trị UTĐTT ngày càng được quan tâm. Các đột biến tiêu biểu như KRAS, BRAF, NRAS là những yếu tố dự báo đáp ứng điều trị và tiên lượng bệnh quan trọng [5], [6]. Đột biến KRAS gặp trong khoảng 30–50% các trường hợp UTĐTT, trong khi BRAF chiếm khoảng 10–15% và NRAS khoảng 3–5% [7], [8]. Sự xuất hiện của các đột biến này có thể liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng, vị trí khối u, mô bệnh học và giai đoạn bệnh [9]. Tuy nhiên, các nghiên cứu quốc tế chưa thống nhất hoàn toàn về vai trò và ý nghĩa tiên lượng của từng loại đột biến [6], [7], đồng thời một số nghiên cứu cho thấy sự khác biệt về đặc điểm dịch tễ học, phân nhóm di truyền giữa các quần thể bệnh nhân ở các khu vực khác nhau trên thế giới [8], [9].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, phân bố giai đoạn bệnh liên quan đến đột biến gen trong UTĐTT vẫn còn hạn chế về số lượng và quy mô [2], [4], [5]. Đa phần tập trung vào phân tích đột biến KRAS, trong khi dữ liệu về BRAF, NRAS cũng như mối liên quan giữa các đột biến này với đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và giai đoạn bệnh chưa được khai thác đầy đủ [4], [5]. Bên cạnh đó, các yếu tố như tuổi, giới, nghề nghiệp, tiền căn gia đình, vị trí u và các triệu chứng lâm sàng cũng có thể ảnh hưởng đến biểu hiện bệnh và đáp ứng điều trị, nhưng chưa được phân tích chuyên sâu trong mối liên hệ với các đột biến gen này [6], [7], [10]. Việc hệ thống hóa và cập nhật dữ liệu dịch tễ, lâm sàng và di truyền học là cần thiết, góp phần định hướng chiến lược tầm soát, chẩn đoán, điều trị cá thể hóa và cải thiện

tiên lượng cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Việt Nam.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

92 bệnh nhân UTĐTT được chẩn đoán mô bệnh học và xét nghiệm đột biến gen (2/2020–12/2024).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả.

2.3. Phương pháp xử lý phân tích số liệu

Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân xác định UTĐTT nguyên phát, có kết quả mô bệnh học và xét nghiệm đột biến gen, khai thác đầy đủ thông tin lâm sàng. Loại trừ: ung thư đại tràng thứ phát, thiếu dữ liệu.

Phương pháp: Thu thập dữ liệu từ hồ sơ bệnh án, phân tích bằng SPSS 26.0.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng Y đức Đại học Nguyễn Tất Thành và Bệnh viện Thống Nhất.

3. KẾT QUẢ

Đặc điểm dịch tễ: Tuổi trung vị 66, nhóm tuổi 60–79 chiếm 65,2%. Nam giới chiếm 67,4%, nữ 32,6%. Đa số là già-hưu trí (50%), cư trú tại TP.HCM (81,5%).

Biểu hiện lâm sàng: Đau bụng (71,7%), đi tiêu ra máu (38%), táo bón (32,6%), đi ngoài phân lỏng (13%), tắc ruột (12%).

Vị trí u: Đại tràng trái (46,7%), trực tràng (28,3%), đại tràng phải (25%).

Giai đoạn: III (53,3%), IV (25%), II (17,4%), I (4,3%).

Tỷ lệ đột biến gen: KRAS (35,9%), BRAF (6,5%), NRAS (0%), không đột biến (45,7%). Đột biến KRAS chủ yếu là G12D (36,4%) và G12V (30,3%).

Mối liên quan: Không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đột biến KRAS, BRAF với tuổi, giới, nghề nghiệp, nơi cư trú, triệu chứng lâm sàng, vị trí u và giai đoạn bệnh ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Kết quả của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đột biến gen KRAS ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Thống Nhất là 35,9%, BRAF là 6,5%, trong khi không ghi nhận trường hợp nào có đột biến NRAS. Những tỷ lệ này phù hợp với nhiều nghiên cứu quốc tế và trong nước, nơi KRAS thường là đột biến phổ biến nhất, tiếp theo là BRAF và cuối cùng là NRAS [6], [7], [8]. Việc phát hiện đột biến KRAS, đặc biệt là các dạng G12D và G12V, có ý nghĩa trong tiên lượng bệnh cũng như định hướng lựa chọn phác đồ điều trị nhắm trúng đích, đặc biệt là các liệu pháp kháng EGFR [7], [10].

Đặc điểm lâm sàng nổi bật nhất trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi là đau bụng (71,7%), đi tiêu ra máu (38%) và táo bón (32,6%), tương tự như các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam và quốc tế [2], [4]. Tuy nhiên, không có triệu chứng lâm sàng nào, ngoại trừ hạch ngoại vi, cho thấy sự liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng đột biến KRAS, BRAF. Điều này nhấn mạnh rằng các biểu hiện lâm sàng của ung thư đại trực tràng thường không đặc hiệu cho từng loại đột biến gen, và xét nghiệm di truyền vẫn là công cụ quan trọng, không thể thay thế bằng đánh giá lâm sàng đơn thuần [5], [10].

Về vị trí khối u, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ cao nhất ở đại tràng trái (46,7%), tiếp theo là trực tràng (28,3%) và đại tràng phải (25%). Đột biến KRAS phổ biến ở đại tràng trái và trực tràng, trong khi BRAF thường gặp ở đại tràng phải. Tuy nhiên, các mối liên quan này không đạt ý nghĩa thống kê, phù hợp với các công bố trong và ngoài nước cho rằng vị trí u có thể ảnh hưởng đến phân bố đột biến nhưng không phải là yếu tố quyết định [4], [6], [9]. Một số nghiên cứu quốc tế ghi nhận BRAF đột biến liên quan nhiều đến ung thư đại tràng phải và ở nữ giới cao tuổi, nhưng khác biệt giữa các quần thể có thể xuất phát từ yếu tố di truyền và đặc điểm dịch tễ học từng vùng [7], [8].

Phân tích về mối liên quan giữa đột biến gen và các yếu tố dịch tễ như tuổi, giới, nghề nghiệp, nơi cư trú đều không cho thấy sự khác biệt ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Afrăsânie và cộng sự tại Romania [6], cũng như các nghiên cứu tại Iran và các nước châu Á [7], [8]. Mặc dù một số tài liệu ghi nhận đột biến BRAF có thể liên quan

nhiều hơn đến bệnh nhân nữ và người cao tuổi [1], [7], các kết quả này chưa thật sự thống nhất và cần thêm nghiên cứu đa trung tâm, đa quốc gia với cỡ mẫu lớn hơn để xác nhận.

Ngoài ra, tỷ lệ bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn III và IV còn khá cao (lần lượt 53,3% và 25%), cho thấy thực trạng chẩn đoán bệnh còn chậm, phù hợp với thực trạng ung thư đại trực tràng tại Việt Nam và nhiều nước đang phát triển [1], [2], [4]. Dù các nghiên cứu lớn trên thế giới cho thấy một số đột biến gen như BRAF V600E có thể làm tăng nguy cơ bệnh tiến triển nhanh và di căn [8], [9], [10], dữ liệu của chúng tôi và nhiều nghiên cứu trong nước chưa ghi nhận rõ ràng mối liên hệ giữa loại đột biến và giai đoạn bệnh tại thời điểm chẩn đoán [4], [5].

Tóm lại, kết quả của chúng tôi củng cố thêm nhận định rằng xét nghiệm đột biến gen KRAS, BRAF, NRAS là cần thiết trong tiếp cận, chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng, góp phần định hướng điều trị cá thể hóa, đặc biệt là lựa chọn thuốc nhắm trúng đích phù hợp [5], [7], [10]. Tuy nhiên, các yếu tố lâm sàng, dịch tễ học và vị trí u vẫn không đủ để dự đoán tình trạng đột biến gen của từng bệnh nhân. Hạn chế của nghiên cứu là cỡ mẫu còn nhỏ, thiết kế hồi cứu phụ thuộc vào hồ sơ bệnh án, chưa đại diện toàn quốc. Do đó, cần có những nghiên cứu đa trung tâm, với số lượng lớn hơn, kết hợp phân tích chuyên sâu về di truyền học, sinh học phân tử để hoàn thiện bức tranh về mối liên quan giữa đột biến gen và đặc điểm lâm sàng, mở ra cơ hội chăm sóc và điều trị tốt hơn cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Việt Nam [6], [7], [8], [9], [10].

5. KẾT LUẬN

Đột biến gen KRAS, BRAF khá phổ biến ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng nhưng không liên quan đáng kể với các đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và giai đoạn bệnh. Xét nghiệm gen đóng vai trò thiết yếu trong tiếp cận cá thể hóa điều trị ung thư đại trực tràng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] WHO. New Global Cancer Data: GLOBOCAN, 2022.

[2] Bùi Ánh Tuyết. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng đột biến gen KRAS trong ung thư đại trực tràng tại bệnh viện K. Luận văn tiến sĩ y học Đại học Y Hà Nội, 2017.

[3] Hưng ĐQ. Bài giảng Bệnh học Ngoại khoa, ấn bản lần thứ 2. Nhà xuất bản Y học, 2020.

[4] Ngô Thị Hoài, Mai Hồng Bằng, Lê Hữu Song. Đặc điểm giải phẫu bệnh và một số yếu tố liên quan đến đột biến KRAS, BRAF ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng. Tạp chí Y dược lâm sàng 108, 2022.

[5] Nguyễn Kiến Dụ. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đột biến gen KRAS, BRAF ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng. Luận văn tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội, 2017.

[6] Afrăsânie VA et al. Clinical, Pathological and Molecular Insights on KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and TP53 Mutations in Metastatic Colorectal Cancer Patients from Northeastern Romania. *Int J Mol Sci.* 2023;24:12679.

[7] Mirzapoor Abbasabadi Z et al. KRAS, NRAS, BRAF, and PIK3CA mutation rates, clinicopathological association, and their prognostic value in Iranian colorectal cancer patients. *J Clin Lab Anal.* 2023;37(5):e24868.

[8] Damit D et al. KRAS Mutation: Characterization and Its Impact on Survival Outcome of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022;27(7):213.

[9] Zeissig MN et al. Next batter up! Targeting cancers with KRAS-G12D mutations. *Trends Cancer.* 2023;9(11):955-967.

[10] Zhu G et al. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Mol Cancer.* 2021;20(1):143.