

TỶ LỆ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỘT BIẾN GEN KRAS, NRAS, BRAF Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI TỪ NĂM 2015 - 2025

Phạm Cẩm Phương¹, Mai Trọng Khoa¹, Phạm Văn Thái¹, Phạm Thị Quỳnh Nga¹, Bùi Bích Mai¹, Võ Thị Thúy Quỳnh¹, Nguyễn Thuận Lợi¹, Lê Thị Bích Ngọc¹

¹Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội, Việt Nam.

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là bệnh lý ác tính phổ biến. Con đường tín hiệu MAPK với các gen chủ chốt KRAS, NRAS, BRAF đóng vai trò thiết yếu trong điều hòa tăng sinh và sống sót của tế bào. Đột biến các gen này là yếu tố sinh học quan trọng, ảnh hưởng tiên lượng và đáp ứng điều trị, đặc biệt với liệu pháp kháng EGFR. Tuy nhiên, dữ liệu về đặc điểm đột biến gen này ở người bệnh UTĐTT Việt Nam còn hạn chế.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu, lấy mẫu toàn bộ người bệnh UTĐTT giai đoạn di căn có chỉ định xét nghiệm gen KRAS, NRAS, BRAF tại Bệnh viện Bạch Mai (3/2015 - 3/2025).

Kết quả: Trong nhóm người bệnh UTĐTT giai đoạn di căn tỷ lệ đột biến gen KRAS và BRAF là 46,6% và 5,2%. Tỷ lệ đột biến gen NRAS trong nhóm người bệnh không có đột biến KRAS/BRAF là 8,6%. Có mối liên quan ý nghĩa thống kê giữa đột biến KRAS với giới tính, thể mô bệnh học ung thư biểu mô kém kết dính; và giữa đột biến BRAF với tuổi, giới tính.

Kết luận: Trong nhóm người bệnh UTĐTT giai đoạn di căn tỷ lệ đột biến gen KRAS và BRAF là 46,6% và 5,2%. Tỷ lệ đột biến gen NRAS trong nhóm người bệnh không có đột biến KRAS/BRAF là 8,6%. Có mối liên quan ý nghĩa thống kê giữa đột biến KRAS với giới tính, thể mô bệnh học ung thư biểu mô kém kết dính; và giữa đột biến BRAF với tuổi, giới tính.

Từ khóa: Đột biến gen KRAS, đột biến gen NRAS, đột biến gen BRAF, ung thư đại trực tràng.

ABSTRACT

KRAS, NRAS, AND BRAF MUTATION PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS IN COLORECTAL CANCER PATIENTS AT BACH MAI HOSPITAL FROM 2015 - 2025

Pham Cam Phuong¹, Mai Trong Khoa¹, Pham Van Thai¹, Pham Thi Quynh Nga¹, Bui Bich Mai¹, Vo Thi Thuy Quynh¹, Nguyen Thuan Loi¹, Le Thi Bich Ngoc¹

Background: Colorectal cancer (CRC) is a common malignancy. The MAPK signaling pathway, with key genes KRAS, NRAS, and BRAF, plays an essential role in regulating cell proliferation and survival. Mutations in these genes are important biological factors, influencing prognosis and treatment response, especially to anti - EGFR therapy. However, data on the mutational characteristics of these genes in Vietnamese CRC patients are limited.

Methods: A descriptive, retrospective study was conducted, including all CRC patients indicated for KRAS, NRAS, and BRAF gene testing at Bach Mai Hospital from March 2015 to March 2025.

Results: Among patients with metastatic colorectal cancer, the mutation rates for the KRAS and BRAF genes were 46.6% and 5.2%, respectively. In the subset of patients with wild-type KRAS/BRAF, the mutation rate for the NRAS gene was 8.6%. Statistically significant associations were found between KRAS mutations and gender, and poorly cohesive carcinoma; and between BRAF mutations and age, and gender.

Ngày nhận bài: 24/6/2025. Ngày chỉnh sửa: 01/8/2025. Chấp thuận đăng: 10/8/2025

Tác giả liên hệ: Phạm Cẩm Phương. Email: phamcamphuong@gmail.com. ĐT: 0367111999

Tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF...

Conclusion: Among patients with metastatic colorectal cancer, the mutation rates for the KRAS and BRAF genes were 46.6% and 5.2%, respectively. In the subset of patients with wild-type KRAS/BRAF, the mutation rate for the NRAS gene was 8.6%. Statistically significant associations were observed between KRAS mutations and gender, and poorly cohesive carcinoma histology; and between BRAF mutations and age, and gender.

Keywords: KRAS mutation, NRAS mutation, BRAF mutation, Colorectal cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là bệnh ác tính phổ biến, gây tử vong hàng đầu trên thế giới và Việt Nam, với ước tính hàng chục nghìn ca mắc mới và tử vong mỗi năm tại Việt Nam [1]. Sự phát triển của y học phân tử đã chỉ ra vai trò then chốt của biến đổi di truyền trong bệnh sinh UTĐTT, mở đường cho chẩn đoán, tiên lượng và điều trị cá thể hóa. Con đường tín hiệu MAPK, với các gen KRAS, NRAS, BRAF, điều hòa sự tăng sinh và sống sót tế bào. Đột biến ở các gen này ảnh hưởng lớn đến tiên lượng và đáp ứng điều trị UTĐTT. Cụ thể, đột biến RAS thường làm liệu pháp kháng EGFR (Cetuximab, Panitumumab) kém hiệu quả [2]. Đột biến BRAF V600E ít gặp hơn, liên quan đến tiên lượng xấu và kháng trị với liệu pháp kháng EGFR đơn thuần [3]. Do đó, xác định tình trạng đột biến (TTĐB) ba gen này là rất quan trọng trong thực hành lâm sàng để lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp, tránh các liệu pháp không hiệu quả. Tuy nhiên, dữ liệu về các đặc điểm phân tử này ở bệnh nhân UTĐTT Việt Nam còn hạn chế. Nghiên cứu sâu hơn về tần suất đột biến và mối liên quan với yếu tố lâm sàng, mô bệnh học sẽ cung cấp bằng chứng khoa học cần thiết để tối ưu hóa chiến lược điều trị tại Việt Nam. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ đột biến gen KRAS, NRAS và BRAF và phân tích một số yếu tố có thể liên quan đến đột biến gen KRAS, NRAS và BRAF trong nhóm đối tượng nghiên cứu (ĐTNC).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2013 người bệnh được chẩn đoán UTĐTT giai đoạn di căn, có chỉ định xét nghiệm gen KRAS, BRAF và 964 người bệnh UTĐTT giai đoạn di căn đã có kết quả xét nghiệm gen KRAS, BRAF là không phát hiện đột biến tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 03/2015 đến tháng 03/2025.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu được chọn theo phương pháp lấy mẫu toàn bộ.

Nghiên cứu được tiến hành trên dữ liệu của người bệnh UTĐTT giai đoạn di căn có kết quả xét nghiệm gen KRAS, BRAF và/hoặc NRAS đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn. Trong thời gian từ 03/2015 đến 03/2025, có 2013 trường hợp có kết quả xét nghiệm gen KRAS, BRAF và 964 trường hợp có kết quả xét nghiệm gen NRAS phù hợp với mục tiêu nghiên cứu. Tại cơ sở nghiên cứu của chúng tôi, quy trình xét nghiệm gen thường quy cho người bệnh UTĐTT di căn là ưu tiên thực hiện xét nghiệm đột biến gen KRAS và BRAF trước. Chỉ những trường hợp có kết quả là không phát hiện đột biến gen KRAS và BRAF mới được tiếp tục chỉ định xét nghiệm đột biến gen NRAS. Ngoài ra, một số ít trường hợp có thể đã được chỉ định xét nghiệm NRAS đồng thời hoặc theo yêu cầu lâm sàng đặc biệt khác.

2.3. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Xét nghiệm đột biến gen KRAS, BRAF bằng phương pháp Realtime-PCR trên hệ thống máy COBAS z480. Xét nghiệm đột biến gen NRAS bằng phương pháp PCR và lai đầu dò phân tử đặc hiệu trên que teststrip bộ kit NRAS XL StripAssay. Xét nghiệm gen KRAS, NRAS và BRAF được tiến hành trên mẫu mô u đại trực tràng đã xử lý formalin vùi paraffin (mẫu FFPE) sau khi sinh thiết hoặc phẫu thuật ở người bệnh.

Đánh giá kết quả xét nghiệm gen: Kết quả dương tính (có đột biến) với gen KRAS được xác định khi hệ thống máy COBAS z480 phát hiện được tín hiệu của một trong bảy đột biến gen phổ biến tại codon 12 hoặc 13; 61. Kết quả dương tính cho gen NRAS được xác định khi có vạch tín hiệu màu xuất hiện tại một hoặc nhiều vị trí đột biến trên que thử StripAssay (bao gồm các codon 12, 13, 59, 60, 61, và 146). Kết quả dương tính cho gen BRAF cho thấy sự hiện diện của đột biến tại codon 600 (phổ biến nhất là V600E) trên hệ thống máy COBAS z480.

Tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF...

2.4. Biến số, chỉ số nghiên cứu

Các biến số, chỉ số nghiên cứu được tiến hành phân tích trong nghiên cứu gồm: tuổi, giới, TTĐB trên gen KRAS, NRAS, BRAF, thể mô bệnh học và vị trí khối u đại trực tràng.

2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và quản lý bằng Excel 2010, phân tích bằng phần mềm SPSS v.20. Mỗi liên quan giữa đặc điểm của ĐTNC và TTĐB gen được phân tích bằng kiểm định Chi-square để so sánh tỉ lệ hai nhóm, OR để đưa ra mối tương quan giữa đặc điểm

của nhóm đột biến và không đột biến. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

Độ tuổi trung bình là 61 tuổi, với đa số người bệnh trên 60 tuổi (57-59,6%). Nam giới chiếm ưu thế (61,6-66,4%). Về vị trí khối u, đại tràng là vị trí phổ biến hơn (65-68,6%). Hầu hết, thể mô bệnh học là UTBMT (khoảng 90%). Tỷ lệ đột biến KRAS, BRAF lần lượt là 46,6% và 5,2%. Trong nhóm được xét nghiệm NRAS, tỷ lệ đột biến là 8,6% (Bảng 1).

Bảng 1: Tỷ lệ đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF và đặc điểm chung của ĐTNC.

Đặc điểm	Nhóm người bệnh được xét nghiệm KRAS và BRAF (n=2013)	Nhóm người bệnh được xét nghiệm NRAS (n= 964)
Tuổi		
Trung bình	61 ± 12,2	61 ± 11,8
≤ 60	815 (40,4%)	415 (43%)
> 60	1201 (59,6%)	551 (57%)
Giới		
Nam	1240 (61,6%)	641 (66,4%)
Nữ	773 (38,4%)	325 (33,6%)
Vị trí u		
Đại tràng	1380 (68,6%)	628 (65%)
Trực tràng	633 (31,4%)	310 (32,1%)
Thể mô bệnh học		
Ung thư biểu mô tuyến (UTBMT)	1807 (89,8%)	875 (90,6%)
UTBMT có thành phần nhày	174 (8,6%)	68 (7%)
UTBMT có thành phần tế bào nhẵn	22 (1,1%)	20 (2,1%)
Ung thư biểu mô kém kết dính	4 (0,2%)	2 (0,2%)
Ung thư biểu mô vảy	2 (0,1%)	1 (0,1%)
UTBMT vảy	2 (0,1%)	0 (0%)
Ung thư biểu mô thể tùy	1 (0%)	0 (0%)
UTBMT nhú	1 (0%)	0 (0%)

Tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF...

Đặc điểm	Nhóm người bệnh được xét nghiệm KRAS và BRAF (n=2013)	Nhóm người bệnh được xét nghiệm NRAS (n= 964)
TTĐB gen KRAS		
Có đột biến	938 (46,6%)	0 (0%)
Không có đột biến	1075 (53,4%)	0 (0%)
TTĐB gen BRAF		
Có đột biến	104 (5,2%)	0 (0%)
Không có đột biến	1909 (94,8%)	
TTĐB gen NRAS		
Có đột biến		83 (8,6%)
Không có đột biến		883 (91,4%)

Có mối liên quan giữa giới tính, ung thư biểu mô kém kết dính với đột biến KRAS. Tuổi và giới tính có mối liên quan với đột biến gen BRAF (Bảng 2).

Bảng 2: Một số yếu tố liên quan đến TTĐB gen KRAS, BRAF của ĐTN

Đặc điểm	Gen KRAS		OR (95%CI)	p	Gen BRAF		OR (95%CI)	p
	Không đột biến n (%)	Có đột biến n (%)			Không đột biến n (%)	Có đột biến n (%)		
Tuổi								
≤ 60	441 (54,2)	373 (45,8)	1	0,566	762 (93,6)	52 (6,4)	1	0,041
> 60	634 (52,9)	565 (47,1)	0,972 (0,884-1,070)		1147 (95,7)	52 (4,3)	1,506 (1,014-2,237)	
Giới								
Nam	715 (57,7)	525 (42,3)	1	<0,001	1192 (96,1)	48 (3,9)	1	0,001
Nữ	360 (46,6)	413 (53,4)	0,64 (0,534-0,767)		717 (92,8)	56 (7,2)	0,515 (0,347-0,766)	
Vị trí khối u								
Đại tràng	728 (52,8)	652 (47,2)	1	0,389	1301 (94,3)	79 (5,7)	1	0,095
Trực tràng	347 (54,8)	286 (45,2)	0,92 (0,762-1.112)		608 (96,1)	25 (3,9)	1,449 (0,934-2,250)	

Tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF...

Đặc điểm	Gen KRAS		OR (95%CI)	p	Gen BRAF		OR (95%CI)	p
	Không đột biến n (%)	Có đột biến n (%)			Không đột biến n (%)	Có đột biến n (%)		
Thể mô bệnh học								
UTBMT	981 (54,3)	826 (45,7)	1		1718 (95,1)	89 (4,9)	1	0,602
UTBMT có thành phần nhày	71 (40,8)	103 (59,2)	0,421 (0,077-2,304)	0,319	161 (92,5)	13 (7,5)	-	
UTBMT có thành phần tế bào nhẵn	18 (81,8)	4 (18,2)	0,725 (0,129-4,067)	0,715	20 (90,9)	2 (9,1)	-	
Ung thư biểu mô kém kết dính	3 (75)	1 (25)	0,111 (0,015-0,832)	0,032	4 (100)	0 (0)	-	
Các loại mô bệnh học hiếm gặp khác	2 (33,3)	4 (66,7)	0,167 (0,010-2,821)	0,214	6 (100)	0 (0)	-	

Bảng 3 trình bày các yếu tố liên quan đến TTĐB gen NRAS. Do xét nghiệm đột biến NRAS chủ yếu được chỉ định cho người bệnh không phát hiện đột biến KRAS và BRAF trong phân tích trước đó, cỡ mẫu cho phân tích này thu hẹp còn 964 người bệnh. Không có mối liên quan giữa tuổi, giới, vị trí khối u và thể mô bệnh học với đột biến gen NRAS.

Bảng 3: Một số yếu tố liên quan đến TTĐB gen NRAS trên ĐTNC

Đặc điểm	Gen NRAS		OR (95% CI)	p
	Không đột biến n (%)	Có đột biến n (%)		
Tuổi				
≤ 60	379 (91,3)	36 (8,7)	1	0,95
> 60	502 (91,4)	47 (8,6)	1,013 (0,669 - 1,534)	
Giới				
Nam	580 (90,8)	59 (9,2)	1	0,333
Nữ	301 (92,6)	24 (7,4)	1,250 (0,793 - 1,971)	

Tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF...

Đặc điểm	Gen NRAS		OR (95% CI)	p
	Không đột biến n (%)	Có đột biến n (%)		
Vị trí khối u				
Đại tràng	593 (92,4)	49 (7,6)	1	0,127
Trực tràng	288 (89,4)	34 (10,6)	0,723 (0,477 - 1,096)	
Thể mô bệnh học				
UTBMT	794 (91)	79 (9)	1	0,61
UTBMT có thành phần nhày	66 (97,1)	2 (2,9)	-	
UTBMT có thành phần tế bào nhẵn	18 (90)	2 (10)	-	
Ung thư biểu mô kém kết dính	2 (100)	0 (0)	-	
Ung thư biểu mô vảy	1 (100)	0 (0)	-	

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đột biến KRAS được ghi nhận là 46,6% trong nhóm ĐTNC có kết quả xét nghiệm KRAS và BRAF. Con số này khá tương đồng với nghiên cứu tại Trung Quốc với tỷ lệ đột biến KRAS là 48,9%, nhưng cao hơn so với nghiên cứu tại Việt Nam là 36,9 [4, 5]. Khi so sánh với khu vực khác như tại Tây Âu tỷ lệ đột biến KRAS là 44,7% [6]. Sự khác biệt này có thể phản ánh sự không đồng nhất về mặt địa lý và di truyền ngay trong cùng một quốc gia, hoặc do sự khác biệt về phương pháp xét nghiệm và tiêu chuẩn chọn mẫu. Cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi được thu thập tại Bệnh viện Bạch Mai - một trung tâm ung bướu tuyến cuối, có thể tập trung những ca bệnh phức tạp hơn, điều này có thể ảnh hưởng đến phổ đột biến được quan sát. Việc xác định tỷ lệ đột biến KRAS cao (46,6%) trong quần thể người bệnh UTĐTT di căn tại Bệnh viện Bạch Mai nhấn mạnh rằng gần một nửa số người bệnh sẽ không được hưởng lợi ích từ liệu pháp kháng EGFR (Cetuximab, Panitumumab). Điều này củng cố tầm quan trọng của việc xét nghiệm gen RAS trở thành một xét nghiệm thường

quy bắt buộc trước khi đưa ra quyết định điều trị bước một, giúp tránh được các độc tính không cần thiết và chi phí điều trị tốn kém cho một nhóm lớn người bệnh. Trong bối cảnh nguồn lực y tế còn hạn chế tại Việt Nam, việc tối ưu hóa lựa chọn điều trị ngay từ đầu dựa trên dấu ấn sinh học phân tử là một chiến lược hiệu quả cả về mặt y tế và kinh tế.

So với KRAS, NRAS có tỷ lệ đột biến thấp hơn ở người bệnh UTĐTT. Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy tần suất đột biến NRAS trong các mẫu UTĐTT dao động từ 2,2% đến 4% [7]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đột biến NRAS là 8,6%. Sự khác biệt về tỷ lệ đột biến NRAS trong nghiên cứu này có thể là do đặc điểm của nhóm ĐTNC được xét nghiệm NRAS. Theo quy trình thực hành tại cơ sở nghiên cứu, xét nghiệm đột biến NRAS chủ yếu được chỉ định cho những người bệnh đã có kết quả không phát hiện đột biến KRAS và BRAF. Điều này tạo ra một nhóm ĐTNC đã được chọn lọc trước, loại bỏ phần lớn các trường hợp mang đột biến KRAS. Do tính chất thường loại trừ lẫn nhau của các đột biến trong cùng con đường tín hiệu MAPK, việc loại bỏ các ĐTNC có đột biến KRAS có thể làm

Tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF...

tăng tương đối tỷ lệ phát hiện các đột biến ở các gen khác trong cùng con đường, trong số những người bệnh còn lại được xét nghiệm. Do đó, tỷ lệ 8,6% trong nghiên cứu của chúng tôi phản ánh tần suất đột biến NRAS trong nhóm người bệnh UTĐTT di căn không có đột biến KRAS/BRAF.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đột biến BRAF được ghi nhận là 5,2%. Tần suất đột biến BRAF V600E trong UTĐTT thay đổi trong các nghiên cứu khác nhau, dao động từ 1 - 22% và từ tỷ lệ lưu hành thấp hơn ở một số quần thể châu Á đến tỷ lệ lưu hành cao hơn ở một số quốc gia phương Tây [8]. Những con số này chứng minh tỷ lệ đột biến gây ung thư quan trọng có thể thay đổi ở các quần thể người khác nhau. Tỷ lệ đột biến BRAF là 5,2% không chỉ đơn thuần là một con số thống kê, mà còn là một yếu tố tiên lượng và một chỉ dẫn điều trị trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam. Một kết quả BRAF dương tính xác định một phân nhóm người bệnh có tiên lượng xấu, đáp ứng kém với hóa trị liệu chuẩn và kháng lại liệu pháp anti-EGFR đơn thuần. Do đó, việc xét nghiệm BRAF là bắt buộc để có thể chuyển hướng chiến lược điều trị sang các phác đồ kép nhắm đích (Encorafenib kết hợp Cetuximab/Panitumumab) theo khuyến cáo của NCCN. Mặc dù việc tiếp cận các liệu pháp này tại Việt Nam còn nhiều thách thức về chi phí, việc xác định được nhóm người bệnh này cho phép bác sĩ tư vấn tiên lượng chính xác hơn và tìm kiếm các cơ hội điều trị tối ưu nhất cho người bệnh.

Trong nghiên cứu này, phân tích đơn biến cho thấy đột biến KRAS có liên quan đến giới nam ($OR = 1/0,64 \approx 1,56$; 95%CI: 0,534 - 0,767; $p < 0,001$) và ung thư biểu mô kém kết dính ($OR = 0,111$; 95%CI: 0,015 - 0,832; $p = 0,032$), điều này khác biệt với các báo cáo trước đây. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đột biến KRAS cao hơn 1,56 lần ở nam so với nữ, trong khi nhiều nghiên cứu không thấy sự khác biệt về giới với đột biến KRAS [4]. Mỗi liên quan với giới tính nam có thể phản ánh sự khác biệt về các yếu tố nguy cơ liên quan đến lối sống như hút thuốc, chế độ ăn nhiều thịt đỏ, vốn phổ biến hơn ở nam giới tại Việt Nam và đã được chứng minh có liên quan đến con đường sinh ung thư qua đột biến KRAS. Nhiều nghiên cứu cho thấy đột biến KRAS và BRAF xảy ra nhiều hơn ở UTBMT nhầy. Tuy nhiên, nghiên cứu này không tìm thấy mối liên quan này cho KRAS, mà ghi nhận tỷ lệ đột biến KRAS

thấp hơn ở nhóm ung thư biểu mô kém kết dính so với các thể mô bệnh học khác. Nhóm UTBMT có nguy cơ mang đột biến gen KRAS cao hơn khoảng 9 lần so với ung thư biểu mô kém kết dính. Sự khác biệt về tỷ lệ đột biến KRAS ở ung thư biểu mô kém kết dính so với các thể mô bệnh học khác gợi ý rằng nhóm này có thể có một số đặc điểm phân tử riêng biệt, với tần suất đột biến KRAS có thể thay đổi và đôi khi thấp hơn so với các UTBMT khác, trong khi các biến đổi ở các gen khác như CDH1 (E-cadherin, liên quan đến kết dính tế bào) hoặc các con đường tín hiệu khác có thể nổi bật hơn. Kết quả của chúng tôi, cho thấy tỷ lệ đột biến KRAS thấp hơn ở nhóm này, có thể phản ánh những đặc điểm sinh học phân tử riêng biệt đó. Tuy nhiên, do cỡ mẫu nhóm ung thư biểu mô kém kết dính trong mẫu nghiên cứu còn ít, nên dù kết quả này có ý nghĩa thống kê, việc thực hiện các nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn là cần thiết để khẳng định và đánh giá toàn diện hơn mối liên quan giữa loại mô bệnh học này và TTĐB gen KRAS.

Không có yếu tố nào trong số các đặc điểm được khảo sát (tuổi, giới, vị trí u, thể mô bệnh học) có mối liên quan với TTĐB NRAS. Điều này có thể phản ánh bản chất của đột biến NRAS ít bị ảnh hưởng bởi các yếu tố này, hoặc do hạn chế về đặc điểm chọn lọc của nhóm được xét nghiệm NRAS. Kết quả này tương đồng với 2 nghiên cứu năm 2024 tại Maroc và Trung Quốc [4].

Nghiên cứu này cho thấy mối liên quan giữa tuổi, giới và TTĐB gen BRAF. Cụ thể, kết quả của chúng tôi cho thấy nam giới có đột biến BRAF cao hơn 1,94 lần so với nữ giới ($OR = 1/0,515 \approx 1,94$; 95%CI: 0,347 - 0,766; $p = 0,001$). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Gakinya S năm 2024 [9]. Nếu xu hướng này được xác nhận trong các nghiên cứu lớn hơn trên quần thể Việt Nam, nó có thể có những ý nghĩa nhất định trong việc đánh giá nguy cơ và cân nhắc chiến lược sàng lọc hoặc điều trị cho người bệnh nam. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy người bệnh trên 60 tuổi có đột biến BRAF cao hơn khoảng 1,51 lần ($OR = 1,506$; 95%CI: 1,014 - 2,237; $p = 0,041$) so với nhóm người bệnh dưới 60 tuổi. Nhiều nghiên cứu trên thế giới thường không ghi nhận tuổi như một yếu tố liên quan đến đột biến BRAF trong UTĐTT [10]. Sự khác biệt trong kết quả của chúng tôi có thể được giải thích

bởi một số yếu tố. Thứ nhất, đặc điểm của ĐTNCR tại Việt Nam có thể có những khác biệt về yếu tố nguy cơ nền tảng hoặc sự phân bố các yếu tố di truyền và môi trường so với các ĐTNCR ở phương Tây hoặc các khu vực khác. Thứ hai, đột biến BRAF thường liên quan đến con đường sinh ung thư qua polyp răng cưa, và các polyp này cũng có xu hướng phát triển theo thời gian. Có thể ở nhóm người bệnh lớn tuổi, một số cơ chế cụ thể liên quan đến tích lũy tổn thương DNA hoặc thay đổi vi môi trường khối u theo thời gian tạo điều kiện thuận lợi hơn cho sự xuất hiện hoặc chọn lọc các tế bào mang đột biến BRAF.

V. KẾT LUẬN

Trong nhóm người bệnh UTĐTT giai đoạn di căn tỷ lệ đột biến gen KRAS và BRAF là 46,6% và 5,2%. Tỷ lệ đột biến gen NRAS trong nhóm người bệnh không có đột biến KRAS/BRAF là 8,6%. Có mối liên quan giữa giới và thể mô bệnh học ung thư biểu mô kết dính với đột biến KRAS. Các yếu tố tuổi và giới cũng thể hiện mối liên quan với đột biến gen BRAF.

Tuyên bố về xung đột lợi ích

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả và xuất bản bài báo.

Tuyên bố về y đức

Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức nghiên cứu y sinh. Các thông tin cá nhân đều được đảm bảo giữ bí mật. Nghiên cứu nhằm mục đích đóng góp vào việc bảo vệ và nâng cao sức khỏe.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for Research on Cancer World Health Organization, Global Cancer Observatory. Viet Nam: GLOBOCAN 2022 Fact Sheet. 2024; Lyon, France.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016; 27(8): 1386-422.
3. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008; 26(35): 5705-12.
4. Wang W, Wang R, Han X, Zhang W, Zhu L, Gu Y. Epidemiological and clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF mutations and MSI in Chinese patients with stage I-III colorectal cancer. Medicine (Baltimore). 2024; 103(14): e37693.
5. Vũ SG, Nguyễn TT, Nguyễn LT, Hồ VS. Phân tích đặc điểm một số biến đổi di truyền gene KRAS, BRAF và HSP110 ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng. Tạp chí Y Dược học Quân sự. 2025; 50(2): 35-44.
6. Afrăsânie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. Radiol Oncol. 2019; 53(3): 265-274.
7. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol. 2010; 11(8): 753-62.
8. Hussain MR, Baig M, Mohamoud HS, Ulhaq Z, Hoessli DC, Khogeer GS, et al. BRAF gene: From human cancers to developmental syndromes. Saudi J Biol Sci. 2015; 22(4): 359-73.
9. Gakinya S, Njau A, Abdallah A, Nzioka A, Ogutu J. Frequency of KRAS and BRAF mutations in colorectal carcinoma and their association with clinical-pathological characteristics in a tertiary hospital in Kenya. Front Med (Lausanne). 2024; 11: 1433120.
10. Abudalo R, Alqudah A, Alnajjar R, Abudalo R, Abuqamar A, Oqal M, et al. KRAS/NRAS/BRAF mutational profile and association with clinicopathological characteristics in patients with metastatic colorectal cancer. Oncol Lett. 2025; 29(6): 312.