BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
VIỆN SỐT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

---*---

DƯƠNG ĐÌNH PHÙNG

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ LÂM SÀNG VÀ ĐỘT BIẾN GEN *KRAS, NRAS, BRAF* Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN (2024 – 2026)

Chuyên ngành: Dịch tễ học
Mã số: 9720117

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2026

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
VIỆN SỐT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS Hoàng Đình Cảnh
2. PGS.TS Nguyễn Thị Trang



Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện, tại Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương

Vào hồi .....giờ, ngày.....tháng……năm 2026

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những bệnh ung thư phổ biến trên thế giới. Theo GLOBOCAN công bố năm 2024, UTĐTT đứng thứ ba về số ca mắc mới và thứ hai về số ca tử vong do ung thư trên toàn cầu, với 2.041.007 ca mắc mới và 917.895 trường hợp tử vong. Tại Việt Nam, UTĐTT đứng hàng thứ ba về số ca mắc mới trong các bệnh ung thư ở cả hai giới, với 22.584 ca mắc mới và 10.990 trường hợp tử vong [1]. UTĐTT là bệnh lý đa yếu tố, liên quan đến sự tương tác giữa di truyền, môi trường và lối sống. Các yếu tố như tuổi cao, tiền sử gia đình mắc ung thư, tiền sử bệnh lý đại trực tràng, tiêu thụ nhiều thịt đỏ, hút thuốc lá, thừa cân và béo phì đã được ghi nhận có liên quan đến tình trạng mắc bệnh [7], [8], [9]. Tuy nhiên, sự phân bố và mức độ liên quan của các yếu tố này có thể khác nhau giữa các quần thể. Việc nghiên cứu đặc điểm dịch tễ lâm sàng và các yếu tố liên quan có ý nghĩa trong định hướng dự phòng, sàng lọc và phát hiện sớm UTĐTT.

Sự phát triển của sinh học phân tử đã góp phần thay đổi cách tiếp cận điều trị UTĐTT, đặc biệt ở giai đoạn di căn. Các đột biến gen *KRAS, NRAS* và *BRAF* có ý nghĩa quan trọng trong lựa chọn điều trị và đánh giá tiên lượng. Đột biến *RAS* là dấu ấn dự báo không đáp ứng với thuốc kháng EGFR, trong khi đột biến *BRAF* có liên quan đến tiên lượng bất lợi [12], [13]. Bên cạnh đó, đặc điểm đột biến đồng thời và mối liên quan với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng đang được quan tâm [14], [15]. Xuất phát từ những vấn đề trên, chúng tôi tiến hành đề tài: **"Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng và đột biến gen *KRAS, NRAS, BRAF* ở người bệnh ung thư đại trực tràng điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An (2024–2026)"**, với hai mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng ở người bệnh ung thư đại trực tràng điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An (2024–2026).
2. Xác định đặc điểm đột biến gen *KRAS, NRAS, BRAF* và một số yếu tố liên quan, giá trị tiên lượng ở người bệnh ung thư đại trực tràng giai đoạn IV.

2. Những đóng góp mới của luận án

Luận án cung cấp dữ liệu về đặc điểm dịch tễ lâm sàng và các yếu tố liên quan đến tình trạng mắc ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An. Việc phân tích đồng thời các yếu tố nhân khẩu học, tiền sử bệnh lý, chế độ ăn uống và lối sống góp phần làm rõ đặc điểm bệnh trong quần thể nghiên cứu, cung cấp cơ sở khoa học cho việc nhận diện nhóm nguy cơ, định hướng các hoạt động dự phòng, sàng lọc và phát hiện sớm ung thư đại trực tràng tại địa phương.

Luận án đồng thời bổ sung dữ liệu về đặc điểm đột biến gen *KRAS, NRAS* và *BRAF* ở người bệnh ung thư đại trực tràng giai đoạn IV, đặc biệt là các biến thể đột biến và tình trạng đột biến đồng thời. Việc phân tích mối liên quan giữa các đột biến với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển góp phần làm rõ ý nghĩa lâm sàng và giá trị tiên lượng của các dấu ấn phân tử, cung cấp thêm bằng chứng phục vụ lựa chọn điều trị và theo dõi người bệnh.

3. Bố cục của luận án

Luận án gồm 124 trang nội dung chính, không kể phần tài liệu tham khảo và phụ lục. Trong đó, phần Đặt vấn đề 2 trang, Tổng quan tài liệu 38 trang, Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 19 trang, Kết quả nghiên cứu 25 trang, Bàn luận 37 trang, Kết luận 2 trang và Kiến nghị 1 trang. Luận án có 41 bảng, 12 hình và 1 sơ đồ.

CHƯƠNG 1.
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương về ung thư đại trực tràng

1.1.1. Định nghĩa ung thư đại trực tràng

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là bệnh lý ác tính xuất phát từ niêm mạc đại trực tràng, chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến. Bệnh hình thành qua quá trình tích lũy các biến đổi di truyền, biểu sinh, có khả năng xâm lấn và di căn. Vị trí u, mô bệnh học và giai đoạn bệnh có ý nghĩa trong lựa chọn điều trị và tiên lượng.

1.1.2. Cơ chế bệnh sinh

UTĐTT hình thành do tích lũy các biến đổi di truyền và biểu sinh, chủ yếu thông qua ba cơ chế: bất ổn nhiễm sắc thể (CIN), bất ổn vi vệ tinh (MSI) và kiểu hình methyl hóa đảo CpG (CIMP). Quá trình này diễn ra theo chuỗi u tuyến – ung thư hoặc con đường tân sinh răng cưa, liên quan đến các gen *APC, KRAS, BRAF, TP53* và hệ thống sửa chữa DNA, ảnh hưởng đến sự tiến triển, đáp ứng điều trị và tiên lượng bệnh.

1.1.3. Các yếu tố nguy cơ của ung thư đại trực tràng

UTĐTT là bệnh lý đa yếu tố, liên quan đến sự tương tác giữa yếu tố di truyền, đặc điểm cá thể, môi trường và lối sống. Các yếu tố không thể thay đổi bao gồm tuổi cao, tiền sử gia đình mắc UTĐTT và các hội chứng di truyền như Lynch, đa polyp tuyến gia đình (FAP). Tiền sử polyp tuyến và các bệnh viêm đại tràng mạn tính cũng có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh.

Các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi bao gồm tiêu thụ nhiều thịt đỏ, thịt chế biến sẵn, hút thuốc lá, sử dụng rượu bia, thừa cân, béo phì và ít hoạt động thể lực. Việc nhận diện các yếu tố này có ý nghĩa trong xây dựng chiến lược dự phòng, tư vấn thay đổi lối sống và sàng lọc UTĐTT ở những nhóm có nguy cơ cao.

1.2. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng ung thư đại trực tràng

1.2.1. Đặc điểm dịch tễ học

Ung thư đại trực tràng là một trong những bệnh ung thư phổ biến trên thế giới, có sự khác biệt về tỷ lệ mắc và tử vong giữa các khu vực địa lý. Tỷ lệ mắc thường cao hơn tại các quốc gia có mức phát triển

kinh tế – xã hội cao, nhưng đang có xu hướng gia tăng ở nhiều nước đang phát triển, đặc biệt tại khu vực châu Á.

UTĐTT thường gặp ở người trung niên và cao tuổi, tỷ lệ mắc tăng rõ rệt sau 50 tuổi. Tuy nhiên, xu hướng gia tăng UTĐTT ở người dưới 50 tuổi đang được ghi nhận tại nhiều quốc gia. Nam giới nhìn chung có tỷ lệ mắc cao hơn nữ giới. Những đặc điểm này có ý nghĩa trong xác định nhóm đối tượng ưu tiên và xây dựng chiến lược sàng lọc phù hợp.

1.2.2. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của UTĐTT đa dạng, phụ thuộc vào vị trí khối u, mức độ xâm lấn và giai đoạn bệnh. Các triệu chứng thường gặp gồm đau bụng, thay đổi thói quen đại tiện, đại tiện phân máu, táo bón, tiêu chảy, sụt cân và thiếu máu. Ở giai đoạn sớm, bệnh có thể không có triệu chứng hoặc biểu hiện không đặc hiệu, dẫn đến chậm phát hiện.

Đặc điểm lâm sàng có sự khác biệt theo vị trí khối u. Ung thư đại tràng phải thường biểu hiện thiếu máu, đau bụng âm ỉ và các triệu chứng toàn thân; ung thư đại tràng trái thường gây thay đổi khuôn phân, rối loạn đại tiện hoặc biểu hiện bán tắc ruột; ung thư trực tràng thường gặp đại tiện phân máu, mót rặn và thay đổi thói quen đại tiện.

1.2.3. Đặc điểm cận lâm sàng ung thư đại trực tràng

Nội soi đại trực tràng kết hợp sinh thiết mô bệnh học là phương pháp chủ yếu để chẩn đoán xác định UTĐTT, giúp đánh giá vị trí, hình thái tổn thương và đặc điểm mô học của khối u. Chẩn đoán hình ảnh được sử dụng để đánh giá mức độ xâm lấn, hạch và di căn xa, phục vụ phân giai đoạn TNM. CEA có giá trị hỗ trợ tiên lượng, theo dõi đáp ứng điều trị và phát hiện tái phát, nhưng không dùng đơn độc để chẩn đoán xác định bệnh.

1.3. Đặc điểm sinh học phân tử trong ung thư đại trực tràng

1.3.1. Cơ sở sinh học phân tử của ung thư đại trực tràng

Ung thư đại trực tràng hình thành và tiến triển thông qua sự tích lũy các biến đổi di truyền và biểu sinh, ảnh hưởng đến quá trình tăng sinh, biệt hóa, xâm lấn và di căn của tế bào. Những biến đổi phân tử góp phần tạo nên tính không đồng nhất của khối u, đồng thời có ý nghĩa trong tiên lượng, dự báo đáp ứng và lựa chọn phương pháp điều

trị. Trong đó, đột biến các gen *KRAS, NRAS* và *BRAF* có vai trò quan trọng ở người bệnh UTĐTT giai đoạn tiến triển và di căn.

1.3.2. Các nhóm gen liên quan trong ung thư đại trực tràng

Quá trình sinh ung thư liên quan đến nhiều nhóm gen, bao gồm gen sinh ung thư (*KRAS, NRAS, BRAF*), gen ức chế khối u (*APC, TP53*) và các gen sửa chữa DNA (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*). Sự rối loạn hoạt động của các gen này dẫn đến mất kiểm soát tăng sinh tế bào, giảm khả năng sửa chữa tổn thương DNA và thúc đẩy tiến triển ác tính.

1.3.3. Con đường tín hiệu EGFR–RAS–RAF–MEK–ERK

Con đường EGFR–RAS–RAF–MEK–ERK có vai trò điều hòa tăng sinh, biệt hóa và sống còn của tế bào thông qua truyền tín hiệu từ EGFR đến nhân tế bào. Các đột biến hoạt hóa *KRAS, NRAS* hoặc *BRAF* có thể duy trì tín hiệu tăng sinh liên tục, ngay cả khi không có kích thích từ EGFR. Đây là cơ sở phân tử giải thích vai trò của các đột biến này trong dự báo đáp ứng với liệu pháp kháng EGFR và lựa chọn điều trị UTĐTT di căn.

1.3.4. Đặc điểm đột biến gen *KRAS, NRAS* và *BRAF*

Gen *KRAS*: Thuộc họ gen sinh ung thư *RAS*, tham gia truyền tín hiệu nội bào. Đột biến gặp ở khoảng 40% trường hợp UTĐTT, chủ yếu tại codon 12 và 13 của exon 2, với các biến thể thường gặp như G12D, G12V, G13D và G12C. Gen *NRAS*: Thuộc họ *RAS*, có vai trò điều hòa tăng sinh tế bào. Đột biến ít gặp hơn *KRAS*, chủ yếu tại codon 12, 13 và 61. Đột biến hoạt hóa *NRAS* dự báo không đáp ứng với liệu pháp kháng EGFR.

Gen *BRAF*: Mã hóa protein kinase thuộc con đường MAPK. Đột biến *BRAF* V600E tại exon 15 liên quan đến đặc điểm sinh học bất lợi, tiên lượng xấu và lựa chọn điều trị ở người bệnh UTĐTT di căn.

Các đột biến *KRAS, NRAS* và *BRAF* thường loại trừ lẫn nhau nhưng vẫn có thể xuất hiện đồng thời, phản ánh tính không đồng nhất phân tử của UTĐTT.

1.3.5. Các kỹ thuật phát hiện đột biến gen trong ung thư đại trực tràng

Các kỹ thuật phát hiện đột biến gen gồm PCR, giải trình tự Sanger, NGS và lai phân tử. Trong nghiên cứu này, kỹ thuật

StripAssay được sử dụng để xác định đột biến *KRAS, NRAS* và *BRAF*. Kỹ thuật dựa trên nguyên lý Multiplex PCR kết hợp lai phân tử ngược trên màng strip, cho phép phát hiện đồng thời nhiều biến thể đột biến đã biết với độ đặc hiệu cao. Phương pháp phù hợp với xét nghiệm phân tử thường quy, hỗ trợ lựa chọn điều trị UTĐTT di căn.

1.4. Chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng

1.4.1. Chẩn đoán giai đoạn

Chẩn đoán giai đoạn ung thư đại trực tràng dựa trên hệ thống TNM của AJCC phiên bản 8, bao gồm mức độ xâm lấn của khối u nguyên phát (T), tình trạng di căn hạch vùng (N) và di căn xa (M). Bệnh được phân thành bốn giai đoạn từ I đến IV, trong đó giai đoạn IV được xác định khi có di căn xa. Việc phân giai đoạn có ý nghĩa quan trọng trong lựa chọn phương pháp điều trị và đánh giá tiên lượng.

1.4.2. Điều trị ung thư đại trực tràng

Điều trị UTĐTT phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, vị trí u, tình trạng toàn thân và đặc điểm sinh học phân tử. Các phương pháp chính gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị và điều trị nhắm trúng đích. Phẫu thuật giữ vai trò chủ đạo ở giai đoạn sớm, có thể kết hợp điều trị bổ trợ. Ở giai đoạn IV, điều trị toàn thân chủ yếu dựa trên các phác đồ hóa trị chứa fluoropyrimidine, oxaliplatin hoặc irinotecan, có thể phối hợp thuốc nhắm trúng đích.

1.4.3. Vai trò của thuốc điều trị trúng đích trong ung thư đại trực tràng

Điều trị trúng đích trong UTĐTT di căn gồm thuốc kháng VEGF (bevacizumab) và kháng *EGFR* (cetuximab, panitumumab), thường phối hợp với hóa trị. Đột biến *KRAS* hoặc *NRAS* dự báo không đáp ứng với liệu pháp kháng EGFR, trong khi *BRAF* V600E liên quan đến tiên lượng bất lợi và lựa chọn điều trị.

1.5. Tình hình nghiên cứu bệnh ung thư đại trực tràng

1.5.1. Tình hình nghiên cứu đặc điểm dịch tễ lâm sàng người bệnh ung thư đại trực tràng tại Việt Nam

Tại Việt Nam, nhiều nghiên cứu đã khảo sát đặc điểm dịch tễ, vị trí khối u và biểu hiện lâm sàng của người bệnh UTĐTT. Nhìn chung, bệnh thường gặp ở nhóm tuổi trung niên và cao tuổi, nam giới có xu hướng chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới. Các triệu chứng lâm sàng có sự

khác biệt theo vị trí khối u và giai đoạn bệnh. Phạm Xuân Dũng và cộng sự (2022) phân tích 12.938 trường hợp UTĐTT tại Thành phố Hồ Chí Minh giai đoạn 1996–2015, ghi nhận nam giới chiếm 53,9%, tuổi trung bình 60,0 ± 15,0; ung thư đại tràng chiếm 63,6% và ung thư trực tràng 36,4%. Tỷ lệ mắc có xu hướng gia tăng theo thời gian, đặc biệt ở nam giới và người cao tuổi.

Các nghiên cứu trong nước cho thấy sự khác biệt về biểu hiện lâm sàng theo vị trí khối u, trong đó đại tiện phân máu thường gặp ở ung thư trực tràng, còn đau bụng phổ biến hơn ở ung thư đại tràng. Tuy nhiên, dữ liệu đánh giá đồng thời đặc điểm dịch tễ, các yếu tố liên quan, biểu hiện lâm sàng và đặc điểm bệnh học tại khu vực Bắc Trung Bộ còn hạn chế.

1.5.2. Tình hình nghiên cứu đột biến *KRAS, NRAS* và *BRAF* trong ung thư đại trực tràng

Các nghiên cứu trên thế giới ghi nhận đột biến *KRAS* thường gặp nhất trong UTĐTT (40–50%), trong khi *NRAS* và *BRAF* ít gặp hơn. Peeters và cộng sự nghiên cứu 3.196 người bệnh UTĐTT di căn tại 36 quốc gia, ghi nhận tỷ lệ đột biến RAS là 55,9%. El Zaitouni và cộng sự báo cáo tỷ lệ đột biến *KRAS, NRAS* và *BRAF* lần lượt là 46,6%, 5,6% và 2,4%. Tại Việt Nam, các nghiên cứu chủ yếu tập trung vào tỷ lệ đột biến và đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học. Dữ liệu về đột biến đồng thời và giá trị tiên lượng đối với PFS còn hạn chế, đặc biệt tại khu vực Bắc Trung Bộ.

1.6. Tình hình ung thư đại trực tràng tại Nghệ An và thực tiễn khám, điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Nghệ An là tỉnh có diện tích rộng, dân cư phân bố tại nhiều khu vực địa lý khác nhau, từ thành thị, đồng bằng, ven biển đến miền núi. Đặc điểm này tạo ra sự khác biệt về điều kiện tiếp cận các dịch vụ y tế chuyên sâu, đặc biệt đối với các bệnh lý ung thư cần chẩn đoán, điều trị và theo dõi lâu dài. Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An là cơ sở chuyên khoa ung bướu của tỉnh, tiếp nhận người bệnh từ Nghệ An và một số địa phương lân cận. Trong những năm gần đây, bệnh viện từng bước phát triển các kỹ thuật chẩn đoán, điều trị và xét nghiệm sinh học phân tử, trong đó có xét nghiệm đột biến gen *KRAS, NRAS* và *BRAF* phục vụ điều trị UTĐTT.

Tuy nhiên, dữ liệu nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ lâm sàng, các yếu tố liên quan và đặc điểm đột biến gen ở người bệnh UTĐTT tại Nghệ An còn hạn chế. Việc nghiên cứu tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An góp phần bổ sung bằng chứng khoa học, phục vụ công tác dự phòng, phát hiện sớm, lựa chọn điều trị và đánh giá tiên lượng người bệnh.

CHƯƠNG 2.
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ lâm sàng ung thư đại trực tràng

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh đến khám hoặc điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 01/2024 đến tháng 05/2026, có triệu chứng hoặc dấu hiệu nghi ngờ bệnh lý đại trực tràng.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Có ít nhất một triệu chứng hoặc dấu hiệu nghi ngờ bệnh lý đại trực tràng, bao gồm: đau bụng, thay đổi thói quen đại tiện (phân lỏng, phân táo), đại tiện phân có máu hoặc nhầy máu, sụt cân.
- Được thực hiện nội soi đại trực tràng và xét nghiệm mô bệnh học khi phát hiện tổn thương nghi ngờ.
- Có đủ thông tin cần thiết theo bệnh án nghiên cứu.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn xác định nhóm ung thư đại trực tràng

Người bệnh được chẩn đoán UTĐTT lần đầu bằng kết quả mô bệnh học từ mẫu sinh thiết qua nội soi hoặc bệnh phẩm phẫu thuật.

2.1.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Có tiền sử hoặc đồng mắc một ung thư nguyên phát khác.
- Hồ sơ không đủ thông tin cần thiết để xác định các biến số chính.

2.1.2. Phương pháp nghiên cứu

2.1.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

2.1.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức ước lượng một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó: α = 0,05; Z = 1,96; p = 0,24 (Ngô Ngọc Thơ, 2023); chọn d = 0,025.

Cỡ mẫu tối thiểu là 1.121 người bệnh. Áp dụng phương pháp chọn mẫu liên tiếp, thu nhận tất cả người bệnh đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu. Cỡ mẫu thực tế là 1.126 người bệnh.

2.1.2.3. Cách thức tiến hành nghiên cứu

Thu thập thông tin theo bệnh án nghiên cứu thống nhất về đặc điểm nhân khẩu học, BMI, tiền sử bệnh, yếu tố nguy cơ và triệu chứng lâm sàng. Người bệnh được nội soi đại trực tràng, sinh thiết làm mô bệnh học và phân thành hai nhóm UTĐTT và không UTĐTT để phân tích các yếu tố liên quan. Ở nhóm UTĐTT, ghi nhận thêm vị trí u, đặc điểm nội soi, mô bệnh học, CEA, tình trạng di căn và giai đoạn bệnh theo AJCC phiên bản 8.

2.2. Nghiên cứu đột biến gen *KRAS, NRAS* và *BRAF* ở người bệnh ung thư đại trực tràng giai đoạn IV

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng giai đoạn IV điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 01/2024 đến tháng 05/2026.

2.2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng bằng mô bệnh học, giai đoạn IV theo AJCC phiên bản 8.
- Có đầy đủ kết quả xét nghiệm đột biến *KRAS, NRAS, BRAF*.
- Được điều trị hóa chất có hoặc không kết hợp thuốc điều trị đích tối thiểu 3 tháng.
- Có đủ thông tin lâm sàng, cận lâm sàng và theo dõi cần thiết.

2.2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Người bệnh có tiền sử hoặc đang mắc đồng thời một ung thư khác.

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả có phân tích, kết hợp theo dõi dọc.

2.2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Áp dụng phương pháp chọn mẫu liên tiếp. Trong thời gian nghiên cứu ghi nhận 154 người bệnh UTĐTT giai đoạn IV, trong đó 110 người bệnh đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và được đưa vào nghiên cứu.

2.2.2.3. Cách thức tiến hành nghiên cứu

Xét nghiệm đột biến gen: Mẫu mô ung thư được lấy qua sinh thiết hoặc phẫu thuật. Xét nghiệm *KRAS, NRAS, BRAF* thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh bằng kỹ thuật StripAssay. *Điều trị và theo dõi:* Người bệnh được điều trị hóa chất bước 1 bằng mFOLFOX6, XELOX hoặc FOLFIRI, có hoặc không kết hợp bevacizumab hoặc cetuximab. Đáp ứng điều trị được đánh giá theo RECIST 1.1. *Đánh giá PFS:* PFS tính từ khi bắt đầu điều trị bước 1 bệnh di căn đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong; trường hợp chưa có biến cố được kiểm duyệt tại lần đánh giá cuối.

2.3. Sai số và cách khống chế

Nghiên cứu hạn chế sai số bằng chọn mẫu liên tiếp, thống nhất tiêu chuẩn lựa chọn, sử dụng bệnh án nghiên cứu chuẩn hóa, xét nghiệm đúng quy trình và kiểm tra số liệu trước phân tích. Người bệnh thuộc Mục tiêu 2 được theo dõi định kỳ nhằm hạn chế sai lệch khi xác định PFS.

2.4. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập bằng Microsoft Excel và phân tích bằng SPSS 27.0. Biến định tính được trình bày bằng tần số, tỷ lệ; biến định lượng bằng trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị. Sử dụng các kiểm định phù hợp và hồi quy logistic đơn biến, đa biến để xác định các yếu tố liên quan (OR, aOR và KTC 95%). PFS được phân tích bằng Kaplan–Meier, kiểm định Log-rank và hồi quy Cox (HR, KTC 95%). Ngưỡng ý nghĩa thống kê là $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Người bệnh tự nguyện tham gia, có quyền từ chối hoặc rút khỏi nghiên cứu mà không ảnh hưởng đến điều trị. Xét nghiệm gen được thực hiện theo chỉ định chuyên môn và sự đồng ý của người bệnh. Thông tin nghiên cứu được mã hóa, bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích khoa học.

CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 01/2024 đến tháng 05/2026, nghiên cứu thu nhận 1.126 người bệnh có triệu chứng hoặc dấu hiệu nghi ngờ bệnh lý đại trực tràng. Trong đó, 511 người bệnh được chẩn đoán xác định UTĐTT (45,4%).

3.1. Đặc điểm dịch tễ học của đối tượng nghiên cứu

Trong 1.126 đối tượng nghiên cứu, nam giới chiếm 60,1%; dân tộc Kinh 95,7%; sinh sống tại nông thôn 84,6%; lao động chân tay 77,3% và trình độ học vấn dưới trung học phổ thông 71,0%. Nhóm tuổi từ 60 trở lên chiếm 64,2%. Về đặc điểm dinh dưỡng và lối sống, 9,4% đối tượng có BMI ≥ 23 kg/m²; 44,0% tiêu thụ thịt đỏ ≥ 100 g/ngày; 29,6% hút thuốc lá và 53,1% sử dụng rượu bia.

3.2. Đặc điểm nhân khẩu học theo tình trạng ung thư đại trực tràng

Đặc điểm		Số đến Khám (n)	Ung thư đại trực tràng (n)	Tỷ lệ %	p
Giới Tính	Nam	677	318	47,0	0,19
	Nữ	449	193	43,0	
Nhóm Tuổi	< 60	403	163	40,4	0,013
	≥ 60	723	348	48,1	
Dân Tộc	Kinh	1078	495	45,9	0,086
	Khác	48	16	33,3	
Khu vực sinh sống	Nông thôn	953	447	46,9	0,015
	Thành thị	173	64	37,0	
Nghề Nghiệp	Lao động chân tay	870	417	47,9	0,002
	Lao động trí thức	256	94	36,7	
Trình độ	Dưới THPT	800	394	49,3	<

học vấn	Từ THPT trở lên	326	117	35,9	0,001

Tỷ lệ UTĐTT cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm ≥ 60 tuổi (48,1%), sinh sống tại nông thôn (46,9%), lao động chân tay (47,9%) và có trình độ học vấn dưới trung học phổ thông (49,3%) so với các nhóm tương ứng (p < 0,05).

3.3. Một số yếu tố liên quan đến ung thư đại trực tràng

Bảng 3.16. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan đến ung thư đại trực tràng

Các yếu tố	**aOR**	**KTC 95%**	**p**
BMI ≥ 23	2,31	1,50–3,56	< 0,001
Thịt đỏ ≥100 g/ngày	3,42	2,65–4,42	< 0,001
Hút thuốc lá	1,31	1,02–1,68	0,035
Uống rượu bia	0,98	0,77–1,25	0,87
Tiền sử mắc bệnh lý đại trực tràng	2,39	0,85–6,72	0,098
Tiền sử gia đình liên quan ung thư	3,32	1,83–6,02	< 0,001

Sau hiệu chỉnh, bốn yếu tố liên quan độc lập với tình trạng mắc UTĐTT gồm: tiêu thụ thịt đỏ ≥ 100 g/ngày, tiền sử gia đình liên quan đến ung thư, BMI ≥ 23 kg/m² và hút thuốc lá (p < 0,05). Trong đó, tiêu thụ thịt đỏ có mức độ liên quan mạnh nhất (aOR = 3,42). Sử dụng rượu bia và tiền sử bệnh lý đại trực tràng không còn ý nghĩa thống kê trong phân tích đa biến (p > 0,05).

3.4. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của người bệnh ung thư đại trực tràng

Trong 511 người bệnh UTĐTT, vị trí u thường gặp nhất là trực tràng (41,7%), tiếp theo là đại tràng trái (37,2%) và đại tràng phải (21,1%). Triệu chứng phổ biến gồm đau bụng (78,5%), phân có máu (48,9%), phân táo (48,1%) và sụt cân (40,5%)

Bảng 3.18. Triệu chứng lâm sàng theo vị trí khối u

Dấu hiệu lâm sàng	Đại tràng phải (n=108) Số lượng (%)	Đại tràng trái (n=190) Số lượng (%)	Trực tràng (n=213) Số lượng (%)	p
Đau bụng	92 (85,2)	154 (81,1)	155 (72,8)	0,021
Phân có máu	45 (41,7)	77 (40,5)	128 (60,1)	< 0,001
Phân lỏng	42 (38,9)	55 (28,9)	62 (29,1)	0,145
Sụt cân	36 (33,3)	92 (48,4)	79 (37,1)	0,016
Phân táo	48 (44,4)	88 (46,3)	110 (51,6)	0,388

Đau bụng, phân có máu và sụt cân có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo vị trí khối u (p < 0,05). Đau bụng gặp nhiều nhất ở đại tràng phải (85,2%), phân có máu ở trực tràng (60,1%) và sụt cân ở đại tràng trái (48,4%).

Về nội soi, tổn thương chiếm 3/4 chu vi lòng ruột trở lên chiếm 38,4%; hình thái loét sùi và sùi lần lượt chiếm 36,6% và 31,5%. CEA trung vị ở đại tràng phải, đại tràng trái và trực tràng lần lượt là 3,61; 3,10 và 3,69 ng/mL, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,22).

Bảng 3.26. Phân bố vị trí di căn theo vị trí u nguyên phát

Di căn đến	Đại tràng phải (n=31) Số lượng (%)	Đại tràng trái (n=64) Số lượng (%)	Trực tràng (n=59) Số lượng (%)	p
Gan	21 (67,7)	40 (62,5)	37 (62,7)	0,868
Phổi	5 (16,1)	24 (37,5)	21 (35,6)	0,092
Buồng trứng	0	2 (3,1)	1 (1,7)	0,577
Xương	2 (6,5)	3 (4,7)	4 (6,8)	0,874
Phúc mạc	8 (25,8)	15 (23,4)	6 (10,2)	0,092
Khác	6 (19,4)	20 (31,3)	7 (11,9)	0,031

Gan là vị trí di căn thường gặp nhất (62,5–67,7%). Tỷ lệ di căn đến các vị trí khác có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo vị trí u nguyên phát (p = 0,031).

Bảng 3.28. Phân bố giai đoạn AJCC phiên bản 8 theo vị trí khối u

Giai đoạn	Đại tràng phải n (%)	Đại tràng trái n (%)	Trực tràng n (%)	p
I	5 (4,6)	14 (7,4)	34 (16,0)	< 0,001
II	47 (43,5)	64 (33,7)	46 (21,6)	
III	25 (23,1)	48 (25,3)	74 (34,7)	
IV	31 (28,7)	64 (33,7)	59 (27,7)	
Tổng	108 (100)	190 (100)	213 (100)	

Phân bố giai đoạn bệnh khác nhau theo vị trí khối u nguyên phát (p < 0,001).

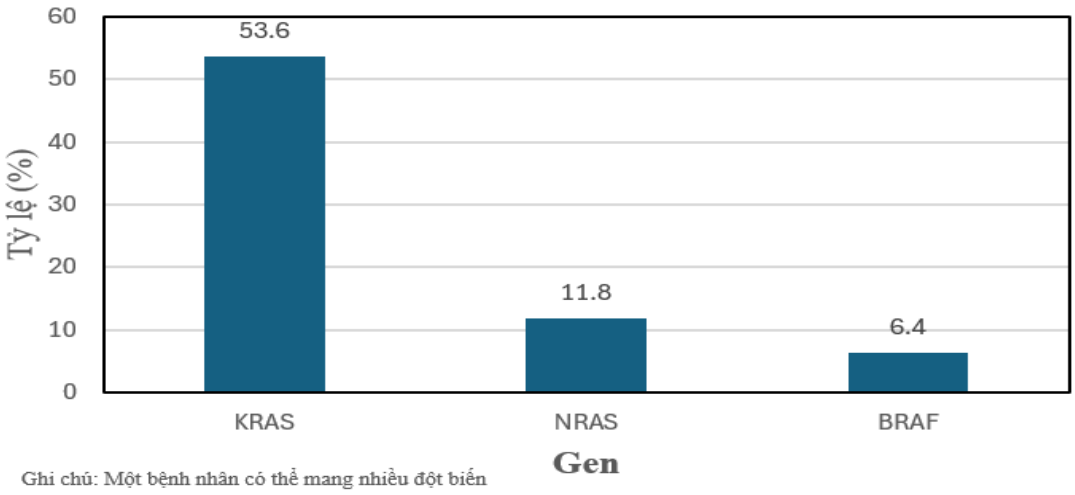
3.5. Đặc điểm đột biến gen *KRAS, NRAS, BRAF* và một số yếu tố liên quan, giá trị tiên lượng ở người bệnh ung thư đại trực tràng giai đoạn IV.

3.5.1. Đặc điểm đột biến các gen KRAS, NRAS và BRAF

Bảng 3.29. Tỷ lệ và đặc điểm đột biến KRAS, NRAS và BRAF (n = 110)

Đặc điểm đột biến	Số xét nghiệm	Số có đột biến	Tỷ lệ (%)
Tình trạng đột biến chung	110	73	66,4
Đột biến đơn	110	62	56,4
Đột biến đồng thời	110	11	10,0

Có 66,4% người bệnh mang ít nhất một đột biến thuộc các gen *KRAS, NRAS* hoặc *BRAF*. Đột biến đơn 56,4% và đột biến đồng thời chiếm 10,0%.



Hình 3.5. Phân bố tỷ lệ đột biến KRAS, NRAS, BRAF

Đột biến *KRAS* gặp nhiều nhất với tỷ lệ 53,6%, tiếp theo là *NRAS* 11,8% và *BRAF* 6,4%.

Đột biến *KRAS* chủ yếu gặp tại exon 2 (49,1%), trong đó codon 12 chiếm tỷ lệ cao nhất (39,1%); G12D là biến thể thường gặp nhất (22,7%). Đột biến *NRAS* tập trung tại codon 61, chủ yếu là Q61L (7,3%). Đột biến *BRAF* gặp ở 6,4% người bệnh và tất cả đều là V600E.

3.5.2. Mối liên quan giữa tình trạng đột biến các gen KRAS, NRAS, BRAF và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng đột biến *KRAS, NRAS, BRAF* với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng (p > 0,05).

Bảng 3.32. Liên quan riêng theo từng gen với một số đặc điểm lâm sàng

Gen	Đặc điểm	OR	KTC 95%	p
BRAF V600E	Biệt hóa kém	12,40	2,42–63,47	0,005
NRAS Q61L	Di căn gan	11,47	1,37–1498,15	0,024
NRAS (chung)	Di căn gan	8,42	1,05–67,39	0,029

Đột biến *BRAF* V600E có liên quan với tình trạng biệt hóa kém (OR = 12,40; KTC 95%: 2,42–63,47; p = 0,005). Đột biến *NRAS* nói chung và biến thể *NRAS* Q61L có liên quan với di căn gan (p < 0,05).

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa đột biến đơn và đột biến đồng thời với một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm	Đột biến đồng thời (n)	Đột biến đơn (n)	OR (KTC 95%)	p
Tuổi ≥ 60	7	46	0,609 (0,16–2,36)	0,48
Nam	5	36	0,60 (0,17–2,19)	0,52
Đại tràng phải	1	13	0,377 (0,04–3,22)	0,68
U ≥ 3/4 chu vi	9	21	**8,786 (1,73–44,39)**	**0,006**

Khối u chiếm ≥3/4 chu vi lòng đại trực tràng có liên quan với đột biến đồng thời (OR = 8,786; KTC 95%: 1,73–44,39; p = 0,006).

3.5.3. Giá trị tiên lượng của đột biến KRAS, NRAS, BRAF trong ung thư đại trực tràng giai đoạn IV

Bảng 3.34. Điều trị bước 1 và đáp ứng điều trị theo đột biến KRAS, NRAS, BRAF

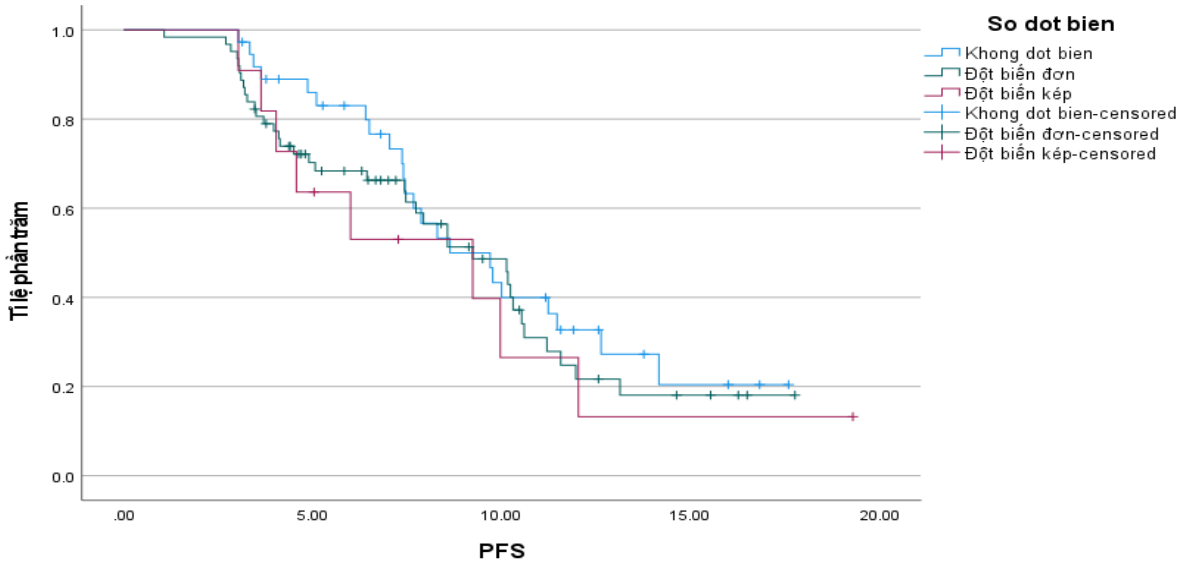
Gen	Đột biến	Điều trị bước 1		Đáp ứng sau điều trị bước 1		
		HT	HT/đích	CR, PR hoặc SD	PD	p
KRAS		19	40	43	16	0,18
NRAS		7	6	7	6	0,35
BRAF		2	5	3	4	0,21

Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đáp ứng điều trị bước 1 giữa nhóm có và không có các đột biến *KRAS*, *NRAS* và *BRAF* (p > 0,05).

Bảng 3.35. PFS theo số lượng đột biến

Nhóm	PFS trung bình (tháng)	p
Không đột biến	10,2	0,6
Một đột biến	9,27	
Đột biến đồng thời	8,72	

Nhận xét: PFS trung bình có xu hướng giảm từ nhóm không đột biến (10,20 tháng), nhóm một đột biến (9,27 tháng) đến nhóm đột biến đồng thời (8,72 tháng); tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p = 0,60).



Hình 3.7. Đường cong Kaplan–Meier PFS theo số lượng đột biến

Đường cong Kaplan–Meier cho thấy nhóm không mang đột biến có xu hướng duy trì xác suất sống thêm không tiến triển cao hơn, trong khi nhóm đột biến đồng thời có xu hướng giảm sớm hơn. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa ba nhóm chưa có ý nghĩa thống kê (Log-rank, p = 0,60).

Bảng 3.36. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo một số biến thể đột biến

Biến thể đột biến	Trung vị PFS (tháng)	p
KRAS G12D	8,6	0,19
KRAS G13D	9,2	0,85
KRAS G12C	3,0	0,76

KRAS G12S	6,0	0,33
NRAS Q61L	6,4	0,45
BRAF V600E	3,7	**0,02**

Trung vị PFS có sự khác biệt giữa các nhóm mang biến thể đột biến. Trong đó, nhóm mang đột biến BRAF V600E có trung vị PFS là 3,7 tháng, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không mang đột biến này (p = 0,02).

Bảng 3.37. Phân tích hồi quy Cox đa biến các yếu tố liên quan đến PFS

Yếu tố	HR	KTC 95%	p
Tuổi ≥ 60	1,29	0,67 – 2,48	0,444
Giới nam	1,44	0,87 – 2,37	0,154
Vị trí u (phải/trái+trực tràng)	1,59	0,79 – 3,20	0,194
≥ 2 cơ quan di căn	1,05	0,61 – 1,79	0,870
Đột biến *KRAS* (có/không)	0,92	0,55 – 1,53	0,745
Đột biến *BRAF* V600E	2,57	0,94 – 6,99	0,065

Phân tích hồi quy Cox đa biến cho thấy đột biến BRAF V600E có xu hướng làm tăng nguy cơ tiến triển hoặc tử vong (HR = 2,57; KTC 95%: 0,94–6,99), tuy nhiên chưa đạt ý nghĩa thống kê (p = 0,065).

Các yếu tố còn lại gồm tuổi, giới, vị trí khối u, số cơ quan di căn và đột biến *KRAS* đều không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với PFS (p > 0,05).

CHƯƠNG 4
BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thu nhận 1.126 người có triệu chứng hoặc dấu hiệu nghi ngờ bệnh lý đại trực tràng tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An. Đối tượng nghiên cứu chủ yếu là người dân tộc Kinh (95,7%), sinh sống ở nông thôn (84,6%), lao động chân tay (77,3%) và có trình độ học vấn dưới trung học phổ thông (71,0%).

Nam giới chiếm 60,1%; tuổi trung bình là 62,95 ± 11,8, trong đó nhóm từ 60 tuổi trở lên chiếm 64,2%. Kết quả tương đồng với nghiên cứu tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Sóc Trăng và nhận định của Siegel và cộng sự (2026), cho thấy UTĐTT vẫn chủ yếu được phát hiện ở người trung niên và cao tuổi. Về dinh dưỡng và lối sống, 9,4% đối tượng có BMI ≥ 23 kg/m², 44,0% tiêu thụ thịt đỏ ≥ 100 g/ngày, 29,6% hút thuốc lá và 53,1% sử dụng rượu bia.

4.2. Một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng ở người bệnh ung thư đại trực tràng

4.2.1. Đặc điểm nhân khẩu học

Nam giới có tỷ lệ phát hiện bệnh cao hơn nữ giới (47,0% so với 43,0%), nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê (p = 0,19), tương đồng với nghiên cứu của La Ngọc Quang tại Bệnh viện Bạch Mai [116]. Ngược lại, người từ 60 tuổi trở lên có tỷ lệ mắc trong quần thể khảo sát cao hơn người dưới 60 tuổi (48,1% so với 40,4%; p = 0,013). Nhận định này phù hợp với các nghiên cứu trong nước và dữ liệu SEER, cho thấy UTĐTT vẫn tập trung chủ yếu ở lứa tuổi trung niên và cao tuổi [112], [117]. Về dân tộc, chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,086). Tại khu vực nông thôn, tỷ lệ phát hiện bệnh đạt 46,9%, cao hơn thành thị (37,0%; p = 0,015). Điều này có thể liên quan đến điều kiện kinh tế – xã hội và khả năng tiếp cận dịch vụ y tế [118].

Người lao động chân tay có tỷ lệ phát hiện UTĐTT cao hơn lao động trí thức (47,9% so với 36,7%; p = 0,002), tương đồng với nghiên cứu của La Ngọc Quang [116]. Tương tự, tỷ lệ này ở người có trình độ học vấn dưới trung học phổ thông là 49,3%, so với 35,9% ở nhóm học vấn cao hơn (p < 0,001). Những khác biệt trên có thể phản ánh sự không đồng đều về điều kiện sống, nhận thức sức khỏe và cơ hội tiếp cận các dịch vụ sàng lọc.

4.2.2. Một số yếu tố liên quan đến ung thư đại trực tràng

Phân tích hồi quy logistic đa biến xác định bốn yếu tố liên quan độc lập với tình trạng mắc UTĐTT, gồm tiêu thụ thịt đỏ, tiền sử gia đình liên quan đến ung thư, BMI và hút thuốc lá. Tiêu thụ thịt đỏ ≥ 100 g/ngày có mức độ liên quan mạnh nhất (aOR = 3,42; KTC 95%: 2,65–4,42; p < 0,001). Phát hiện này phù hợp với các bằng chứng dịch tễ học quốc tế về mối liên quan giữa chế độ ăn nhiều thịt đỏ và UTĐTT [48], [50]. Tiền sử gia đình liên quan đến ung thư cũng có ý

nghĩa thống kê (aOR = 3,32; KTC 95%: 1,83–6,02; p < 0,001), tương đồng với các nghiên cứu ghi nhận vai trò của yếu tố gia đình trong UTĐTT [121]. Điều này có thể phản ánh sự phối hợp giữa yếu tố di truyền, môi trường sống và thói quen sinh hoạt chung của các thành viên trong gia đình. Đối với BMI ≥ 23 kg/m², mức độ liên quan vẫn được duy trì sau hiệu chỉnh (aOR = 2,31; KTC 95%: 1,50–3,56; p < 0,001). Kết quả phù hợp với các nghiên cứu về thừa cân, béo phì và UTĐTT. Hút thuốc lá có mức độ liên quan thấp hơn nhưng vẫn đạt ý nghĩa thống kê (aOR = 1,31; KTC 95%: 1,02–1,68; p = 0,035). Nhận định này tương đồng với các phân tích tổng hợp cho thấy người hút thuốc có tỷ lệ mắc UTĐTT cao hơn người không hút [51]. Việc phơi nhiễm kéo dài với các chất gây ung thư trong khói thuốc có thể thúc đẩy tổn thương DNA và quá trình sinh ung thư.

Ngược lại, sử dụng rượu bia chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê (aOR = 0,98; p = 0,87). Tiền sử bệnh lý đại trực tràng có liên quan trong phân tích đơn biến (OR = 2,65), nhưng không còn đạt ý nghĩa sau hiệu chỉnh (aOR = 2,39; p = 0,098). Điều này có thể do ảnh hưởng của các yếu tố khác trong mô hình và số trường hợp có tiền sử bệnh lý còn hạn chế.

4.2.3. Đặc điểm biểu hiện lâm sàng và phân bố bệnh

Trong 511 người bệnh UTĐTT, khối u trực tràng chiếm tỷ lệ cao nhất (41,7%), tiếp đến là đại tràng trái (37,2%) và đại tràng phải (21,1%). Phân bố này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Kiến Dụ, ghi nhận tỷ lệ tương ứng là 40,0%, 34,5% và 25,5% [108]. Đau bụng là triệu chứng thường gặp nhất (78,5%), tiếp theo là phân có máu (48,9%) và sụt cân (40,5%). Ba biểu hiện này có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo vị trí khối u (p < 0,05). Trong đó, đau bụng gặp nhiều nhất ở đại tràng phải (85,2%), phân có máu ở trực tràng (60,1%) và sụt cân ở đại tràng trái (48,4%). Kết quả phù hợp với các nghiên cứu của Nguyễn Kiến Dụ, Trần Thắng và Luy cùng cộng sự. Đặc điểm giải phẫu và sinh lý của từng đoạn đại trực tràng có thể góp phần giải thích sự khác nhau về triệu chứng. Tuy nhiên, thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đến chẩn đoán không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ba vị trí (p = 0,149).

Trên nội soi, tổn thương chiếm trên 3/4 chu vi lòng đại trực tràng gặp nhiều nhất (38,4%), tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Kiến

Dụ và Lê Quang Minh [108], [124]. Hình thái chủ yếu là loét sùi (36,6%) và sùi (31,5%). Về mô bệnh học, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa chiếm ưu thế (86,3%). Mức độ chiếm chu vi, hình thái nội soi, nồng độ CEA và độ biệt hóa chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo vị trí u nguyên phát.

Tại thời điểm chẩn đoán, giai đoạn III và IV chiếm 58,9%, trong khi giai đoạn I chỉ chiếm 10,4%, cho thấy phần lớn người bệnh được phát hiện khi bệnh đã tiến triển. Riêng giai đoạn IV chiếm 30,1%, tương đồng với các báo cáo trong và ngoài nước [1], [2]. Phân bố giai đoạn khác biệt có ý nghĩa thống kê theo vị trí khối u ($p < 0,001$), trong đó giai đoạn II gặp nhiều nhất ở đại tràng phải (43,5%), còn giai đoạn III nổi bật ở trực tràng (34,7%). Gan là cơ quan di căn thường gặp nhất, tiếp theo là phổi và phúc mạc, phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Kiến Dụ và Bokemeyer cùng cộng sự [108], [99]. Đặc điểm này có thể liên quan đến đường dẫn lưu tĩnh mạch cửa và các con đường lan tràn của tế bào ung thư.

4.3. Đặc điểm đột biến gen *KRAS, NRAS, BRAF* và một số yếu tố liên quan, giá trị tiên lượng ở người bệnh UTĐTT giai đoạn IV

4.3.1. Tỷ lệ và các dạng đột biến gen *KRAS, NRAS, BRAF*

Trong 110 người bệnh UTĐTT giai đoạn IV, tỷ lệ mang ít nhất một đột biến *KRAS, NRAS, BRAF* là 66,4%, gồm 56,4% đột biến đơn và 10,0% đột biến đồng thời. *KRAS* chiếm tỷ lệ cao nhất (53,6%), tiếp theo là *NRAS* (11,8%) và *BRAF* (6,4%). Kết quả tương đối phù hợp với nghiên cứu của Peeters và cộng sự, ghi nhận tỷ lệ đột biến RAS là 55,9%, trong khi El Zaitouni báo cáo tỷ lệ *KRAS, NRAS, BRAF* lần lượt là 46,6%, 5,6% và 2,4% [91], [106].

Đột biến *KRAS* tập trung chủ yếu tại exon 2 (49,1%), đặc biệt là codon 12 (39,1%), với G12D thường gặp nhất (22,7%). Đối với *NRAS*, biến thể Q61L chiếm ưu thế (7,3%); toàn bộ đột biến *BRAF* đều thuộc V600E. Sự khác biệt về phân bố biến thể giữa các nghiên cứu có thể liên quan đến đặc điểm quần thể và phương pháp xét nghiệm. Đáng chú ý, có 11 trường hợp đột biến đồng thời, gồm 6 trường hợp mang hai biến thể *KRAS*, 4 trường hợp *KRAS/NRAS* và 1 trường hợp *NRAS/BRAF*. Tỷ lệ 10,0% cao hơn một số báo cáo trước đây [102], [106], có thể phản ánh tính không đồng nhất phân tử của khối u.

4.3.2. Một số yếu tố liên quan ở người bệnh UTĐTT giai đoạn IV mang một đột biến hoặc đột biến đồng thời gen KRAS, NRAS, BRAF

Nghiên cứu chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng đột biến chung của *KRAS, NRAS, BRAF* với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được khảo sát (p > 0,05). Kết quả về giới tính tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hoà và Ottaiano cùng cộng sự [138], [13]. Khi phân tích riêng từng gen, đột biến *NRAS* có liên quan với di căn gan (OR = 8,42; KTC 95%: 1,05–67,39; p = 0,029), đặc biệt là biến thể Q61L (OR = 11,47; p = 0,024). Bên cạnh đó, *BRAF* V600E liên quan với tình trạng biệt hóa mô học kém (OR = 12,40; KTC 95%: 2,42–63,47; p = 0,005), phù hợp với đặc điểm sinh học bất lợi của đột biến này được ghi nhận trong y văn. Đáng chú ý, nhóm mang đột biến đồng thời có mối liên quan với khối u chiếm ≥ 3/4 chu vi lòng đại trực tràng so với nhóm đột biến đơn (OR = 8,79; KTC 95%: 1,73–44,39; p = 0,006). Phát hiện này có thể phản ánh tính không đồng nhất phân tử và sự tích lũy biến đổi gen trong quá trình phát triển khối u [15], [149].

4.3.3. Giá trị tiên lượng ở người bệnh UTĐTT giai đoạn IV mang một đột biến hoặc đột biến đồng thời gen *KRAS, NRAS, BRAF*

Nghiên cứu chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đáp ứng điều trị giữa nhóm có và không mang đột biến *KRAS, NRAS, BRAF* (p > 0,05). Tuy nhiên, kết quả này không phủ nhận giá trị dự báo đáp ứng với thuốc kháng *EGFR* của tình trạng đột biến *RAS* đã được xác lập trong các nghiên cứu trước đây [91].

PFS trung bình ở nhóm không đột biến, đột biến đơn và đột biến đồng thời lần lượt là 10,20; 9,27 và 8,72 tháng. Mặc dù có xu hướng giảm theo số lượng đột biến, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p = 0,60). Trong khi đó, Pretta và cộng sự ghi nhận PFS ở nhóm đột biến đồng thời thấp hơn có ý nghĩa thống kê [150]. Sự khác biệt có thể liên quan đến cỡ mẫu và số trường hợp đột biến đồng thời còn hạn chế. Đáng chú ý, nhóm mang đột biến *BRAF* V600E có trung vị PFS 3,7 tháng, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không mang đột biến (p = 0,02), phù hợp với xu hướng tiên lượng bất lợi được Tang và cộng sự ghi nhận [142]. Tuy nhiên, phân tích Cox đa biến chưa xác định *BRAF* V600E là yếu tố tiên lượng độc lập (HR = 2,57; KTC

95%: 0,94–6,99; p = 0,065).

4.4. Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại một bệnh viện chuyên khoa nên tính đại diện cho cộng đồng còn hạn chế. Ở mục tiêu 2, cỡ mẫu 110 người bệnh, đặc biệt số trường hợp mang đột biến *NRAS, BRAF* và đột biến đồng thời còn ít, làm giảm độ chính xác của các ước lượng. Bên cạnh đó, sự khác biệt về phác đồ điều trị và thời gian theo dõi có thể ảnh hưởng đến kết quả PFS. Do đó, cần nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để củng cố các kết quả.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng và một số yếu tố liên quan

Trong 1.126 đối tượng khảo sát, xác định 511 người bệnh ung thư đại trực tràng (45,38%). Tỷ lệ phát hiện bệnh khác biệt có ý nghĩa thống kê theo tuổi, khu vực cư trú, nghề nghiệp và trình độ học vấn (p < 0,05). Phân tích đa biến xác định bốn yếu tố liên quan độc lập: tiêu thụ thịt đỏ ≥ 100 g/ngày (aOR = 3,42), tiền sử gia đình liên quan đến ung thư (aOR = 3,32), BMI ≥ 23 kg/m² (aOR = 2,31) và hút thuốc lá (aOR = 1,31; p < 0,05). Rượu bia và tiền sử bệnh lý đại trực tràng không có ý nghĩa thống kê sau hiệu chỉnh. U trực tràng chiếm 41,7%, đại tràng trái 37,2%. Đau bụng, phân có máu và sụt cân khác biệt có ý nghĩa thống kê theo vị trí u. Giai đoạn III–IV chiếm 58,9%; phân bố giai đoạn khác biệt theo vị trí tổn thương (p < 0,001).

2. Đặc điểm đột biến *KRAS, NRAS, BRAF* và giá trị tiên lượng ở giai đoạn IV

Trong 110 người bệnh, 66,4% mang ít nhất một đột biến, gồm 56,4% đột biến đơn và 10,0% đột biến đồng thời. Tỷ lệ đột biến *KRAS, NRAS, BRAF* lần lượt là 53,6%, 11,8% và 6,4%; *NRAS* liên quan với di căn gan (OR = 8,42; p = 0,029), đặc biệt là biến thể Q61L (OR = 11,47; p = 0,024). *BRAF* V600E liên quan với biệt hóa mô học kém (p = 0,005). Đột biến đồng thời có liên quan với khối u chiếm ≥ 3/4 chu vi lòng đại trực tràng (OR = 8,79; KTC 95%: 1,73–44,39; p = 0,006). Nhóm *BRAF* V600E có PFS 3,7 tháng (p = 0,02), nhưng chưa chứng minh được giá trị tiên lượng độc lập trong phân tích Cox đa biến (p = 0,065).

KIẾN NGHỊ

Tăng cường truyền thông, tư vấn và sàng lọc ung thư đại trực tràng, ưu tiên các nhóm có yếu tố nguy cơ nhằm phát hiện bệnh sớm. Xét nghiệm *KRAS, NRAS, BRAF* ở người bệnh giai đoạn IV để hỗ trợ lựa chọn điều trị; chú ý các trường hợp mang *BRAF* V600E, *NRAS* và đột biến đồng thời khi theo dõi. Thực hiện nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn và thời gian theo dõi dài hơn nhằm làm rõ ý nghĩa lâm sàng, giá trị tiên lượng của các đột biến.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Dương, Đ. P., Phan, Đ. V., Nguyễn, T. N., Nguyễn, T. T., Nguyễn, T. T. L., Hoàng, Đ. C., & Nguyễn, T. T. (2026). ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG Ở NGƯỜI BỆNH CÓ TRIỆU CHỨNG NGHI NGỜ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN. *Tạp chí Y học Việt Nam*, *563*(3). https://doi.org/10.51298/vmj.v563i3.19152

2. Dương, Đ. P., Phan, Đ. V., Nguyễn, T. T. L., Nguyễn, T. N., Nguyễn, T. T., Hoàng, Đ. C., & Nguyễn, T. T. (2026). ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ SỰ KHÁC BIỆT THEO VỊ TRÍ U Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN. *Tạp chí Y học Việt Nam*, *563*(3). https://doi.org/10.51298/vmj.v563i3.191652