

YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỐNG THÊM TRÊN UNG THƯ ĐẠI TRÀNG KHÔNG POLYP GIAI ĐOẠN II - III CÓ ĐỘT BIẾN GEN KRAS

Hoàng Minh Cường¹, Bùi Thị Thu Hương² và Vũ Hồng Thăng^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

Nghiên cứu tiến hành với mục tiêu phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm trên bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II - III có đột biến gen KRAS. 93 bệnh nhân được lựa chọn từ Bệnh viện K, Bệnh viện Việt Đức, Bệnh viện Bạch Mai thời gian từ 1/2016 đến 8/2020. Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư không có tiền sử cắt/đốt polyp đại trực tràng giai đoạn II - III, phẫu thuật triệt căn, hóa trị hỗ trợ theo chỉ định, có đột biến gen KRAS. Kết quả: tuổi trung bình $53,9 \pm 12,4$; đột biến gen KRAS ở Exon 2 chiếm 91,4%; sống thêm toàn bộ trung bình $50,6 \pm 2,3$ tháng; sống thêm không bệnh trung bình $39,5 \pm 2,6$ tháng; 3 năm sống thêm không bệnh và 4 năm sống thêm toàn bộ là 48,8% và 63,0%; pT4 và tình trạng di căn hạch (pN0, pN1, pN2) ảnh hưởng rõ rệt đến thời gian sống thêm ($p < 0,05$). U đại tràng trái có sống thêm không bệnh kém hơn so với đại tràng phải (3 năm sống thêm không bệnh, 32,2% so với 62,4%, $p = 0,006$). Không có sự khác biệt về 3 năm sống thêm không bệnh và 4 năm sống thêm toàn bộ liên quan đến vị trí đột biến (3 năm sống thêm không bệnh: codon 12: 50,8% - codon 13: 61,9%, $p = 0,419$; 4 năm sống thêm toàn bộ: codon 12: 69,0%, codon 13: 70,7%, $p = 0,584$). Kết luận: Xâm lấn của khối u (pT4), tình trạng di căn hạch (pN2) và u ở đại tràng trái là các yếu tố dự báo thời gian sống thêm kém hơn. Đột biến ở vị trí codon 12 hay codon 13 trên Exon 2 không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm.

Từ khóa: ung thư đại tràng, giai đoạn II - III, đột biến gen KRAS, thời gian sống thêm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại tràng là một trong những loại ung thư mắc hàng đầu ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Theo Globocan 2020, trên thế giới mỗi năm có khoảng 1.148.515 ca mới mắc (chiếm 6%) và 576.858 ca tử vong (chiếm 5,8%) do ung thư đại tràng, đứng thứ năm ở cả hai giới về số ca mắc.¹ Tại Việt Nam, số ca mắc ung thư đại trực tràng đứng thứ 5 và số ca tử vong đứng thứ tư ở cả hai giới.² Bệnh nhân ung thư đại tràng đến viện phần lớn được chẩn đoán ở giai đoạn II và III. Theo AJCC 8th, ung thư đại tràng giai đoạn II - III là nhóm đa dạng

các bệnh nhân tổn thương ung thư xâm lấn qua lớp cơ hoặc có di căn hạch vùng hoặc cả hai.³ Gen KRAS là một thành viên của gia đình gen RAS, mã hóa cho một guanosine triphosphate. GTPase vốn có hai trạng thái: trạng thái bất hoạt có gắn GDP và trạng thái hoạt động có gắn với GTP. Là một chất truyền tin hạ nguồn của EGFR, KRAS. Khi đột biến xảy ra sẽ làm mất hoạt tính ATPase và giữ phân tử protein KRAS ở trạng thái gắn ATP liên tục, dẫn đến hậu quả là các phân tử truyền tin hiệu hạ nguồn luôn hoạt động để duy trì tín hiệu tăng sinh tế bào.⁴ Đột biến gen KRAS được phát hiện từ 30% đến 50% các trường hợp ung thư đại tràng.^{5,6} Trên cơ sở về di truyền học, tình trạng đột biến gen KRAS là một yếu tố tiên lượng xấu đặc biệt là những trường hợp có nguy cơ cao tái phát/di căn do Protein RAS đột biến kích hoạt vĩnh viễn

Tác giả liên hệ: Vũ Hồng Thăng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: vuhongthang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 26/09/2022

Ngày được chấp nhận: 25/10/2022

các con đường tín hiệu xuôi dòng thúc đẩy quá trình phân chia tế bào.

Ung thư đại tràng không polyp có thể bệnh riêng biệt liên quan tới có chế sinh bệnh và tiên lượng khác so với nhóm bệnh còn lại có liên quan đột biến một số gen. Những bệnh nhân đa polyp đánh giá cùng lúc với nội soi đại tràng chẩn đoán và phẫu tích bệnh phẩm sau phẫu thuật. Theo tìm hiểu của chúng tôi, hiện nay kết quả điều trị và một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm của ung thư đại tràng giai đoạn II - III có đột biến gen *KRAS* chưa được làm rõ. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm trên bệnh nhân ung thư đại tràng không polyp giai đoạn II - III có đột biến gen *KRAS*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Gồm 93 bệnh nhân ung thư đại tràng thu thập từ Bệnh viện K, Bệnh viện Việt Đức, Bệnh viện Bạch Mai. Tiêu chuẩn lựa chọn: chẩn đoán xác định ung thư đại tràng giai đoạn II - III (theo AJCC phiên bản 8 - 2017) từ tháng 1/2016 đến tháng 8/2020, được phẫu thuật triệt căn và hóa chất hỗ trợ bằng phác đồ FOLFOX hoặc XELOX, không có tổn thương polyp kèm theo trên nội soi đại trực tràng ống mềm và trên kết quả đại thể sau phẫu thuật triệt căn, xác định có đột biến gen *KRAS* trên bệnh phẩm là mô cố định formalin - vùi paraffin tại Phòng xét nghiệm của ba bệnh viện trên, có đầy đủ hồ sơ bệnh án được lưu trữ, bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ: khối u sau phẫu thuật có chất lượng DNA thấp, mắc ung thư các cơ quan khác, bệnh nhân không có đủ khả năng trả lời các câu hỏi nghiên cứu do mắc bệnh, có tiền sử cắt/đốt polyp đại trực tràng.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu mô tả, có theo dõi dọc.

Nghiên cứu lấy mẫu thuận tiện.

Các chỉ số nghiên cứu: Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng như: tuổi, giới tính, vị trí u (đại tràng phải được tính từ manh tràng tới hết đại tràng ngang, đại tràng trái từ góc lách đến hết đại tràng sigma), thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh, vị trí đột biến gen *KRAS*. Thời gian sống thêm được tính từ ngày phẫu thuật triệt căn. Ngày được chẩn đoán tái phát hoặc tử vong (nếu có) được ghi nhận vào bệnh án nghiên cứu cùng với các đặc điểm lâm sàng. Thời gian sống thêm toàn bộ hoặc thời gian sống thêm không bệnh được tính bằng [Ngày tử vong] hoặc [Ngày tái phát] - [Ngày phẫu thuật] (đơn vị tính: tháng).

Xét nghiệm gen *KRAS*: Xét nghiệm đột biến gen *KRAS* từ mẫu bệnh phẩm sau mổ ung thư đại tràng đã được cố định paraffin bằng kỹ thuật PCR đặc hiệu alen kết hợp lai đầu dò phân tử theo kit *KRAS 12/13/61 StripAssay*® (ViennaLab, Áo), phát hiện 29 đột biến ở gen *KRAS* (codon 12, 13, 59, 60, 61, 117 và 146) hoặc sử dụng bộ công cụ chuẩn bị mẫu DNA cobas và phân tích bằng máy cobas Z480 để khuếch đại và phát hiện tự động.

Xử lý số liệu

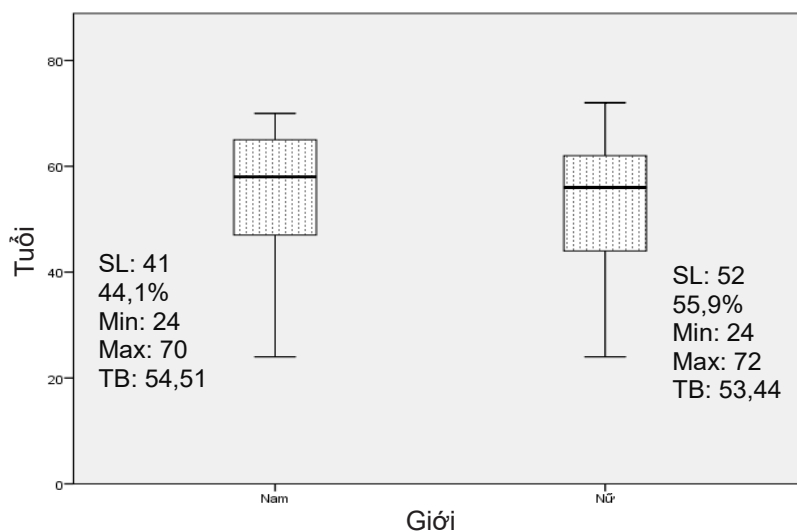
Số liệu nghiên cứu được nhập, xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 21.0 (copyright SPSS version 21.0, IBM. Chicago, IL, USA); Tỷ lệ sống thêm được tính theo phương pháp Kaplan-Meier. Sử dụng Log-rank test để so sánh sống thêm, với khoảng tin cậy 95%. Sử dụng mô hình Cox để phân tích đa biến. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p của kiểm định $< 0,05$.

3. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong Nghiên cứu Y Sinh học, Trường Đại học Y Hà Nội, số NCS28/HMU-IRB, ngày 29 tháng 3 năm 2019.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm bệnh nhân



Biểu đồ 1. Đặc điểm tuổi - giới

Tuổi trung bình là $53,9 \pm 12,4$ tuổi, tuổi giao động từ 24 đến 72 tuổi. Số bệnh nhân nam chiếm 44,1% (41/93), độ tuổi của 2 nhóm bệnh nhân nam và nữ khá tương đồng.

Đặc điểm bệnh học

Bảng 1. Một số đặc điểm bệnh học

Đặc điểm bệnh nhân (n = 93)		(n, %)
Nhóm tuổi	< 50 tuổi	28 (30,1)
	≥ 50	65 (69,9)
Giới	Nam	41 (44,1)
	Nữ	52 (55,9)
Vị trí u	Đại tràng phải	51 (54,8)
	Đại tràng trái	42 (45,2)
Thể mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	80 (86,0)
	UTBM tuyến chế nhày	13 (14,0)
Tình trạng di căn hạch	pN0	41 (44,1)
	pN1	40 (43)
	pN2	12 (12,9)
Tình trạng xâm lấn của u	pT3	32 (36,6)
	pT4	59 (63,4)

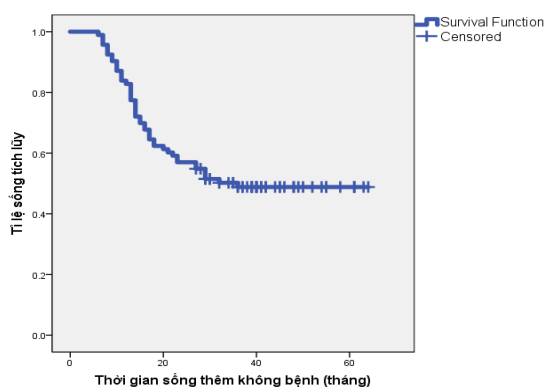
Đặc điểm bệnh nhân (n = 93)		(n, %)	
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn II	41 (44,1)	
	Giai đoạn III	52 (55,9)	
Vị trí đột biến	Exon 2	Codon 12	49 (52,7)
		Codon 13	16 (17,2)
		Codon 12/13*	20 (21,5)
	Exon 3,	Codon 61	5 (5,4)
	Exon 4	Codon 59, 117, 146	3 (3,2)

*: đột biến gen KRAS tại Exon 2, không xác định rõ codon 12 hay codon 13

Có 69,9% số bệnh nhân trong nghiên cứu ≥ 50 tuổi. Khối u ở đại tràng phải hay gặp hơn ở đại tràng trái (54,8% so với 45,2%). Ung thư biểu mô tuyến là thể mô bệnh học chủ yếu trong nghiên cứu, chiếm 86%. Phần lớn khối u

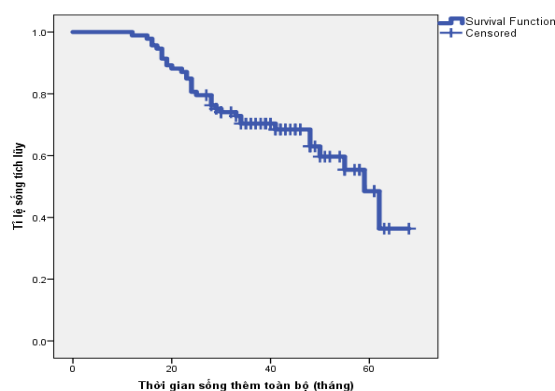
đã xâm lấn qua thanh mạc (pT4, chiếm 63,4%). Đột biến gen KRAS xảy ra phần lớn ở Exon 2 chiếm 91,4%.

2. Thời gian sống thêm và một số yếu tố liên quan



Biểu đồ 2a. Thời gian sống thêm không bệnh

Thời gian STTB trung bình là $50,6 \pm 2,3$ tháng (95%CI: 46,2 - 55,1 tháng). Sau 24 tháng, 36 tháng, 48 tháng theo dõi, tỉ lệ STTB tương ứng là 80,6%; 70,4% và 63,0%. Thời



Biểu đồ 2b. Thời gian sống thêm toàn bộ

gian sống thêm không bệnh trung bình là $39,5 \pm 2,6$ tháng (95%CI: 34,5 - 44,5 tháng), tỉ lệ sống thêm không bệnh sau 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng lần lượt là 82,8%; 57,0% và 48,8%.

Bảng 2. Thời gian sống thêm và một số yếu tố liên quan

		STKB (3 năm)	(TB \pm SD) (tháng)	p	STTB (4 năm)	(TB \pm SD)'	p (tháng)
Nhóm tuổi	< 50	46,2%	$36,3 \pm 4,4$	0,618	63,7%	$46,5 \pm 3,8$	0,329
	≥ 50	50,0%	$40,2 \pm 3,0$		73,3%	$52,3 \pm 2,7$	

		STKB (3 năm)	(TB ± SD) (tháng)	p	STTB (4 năm)	(TB ± SD)'	p (tháng)
Giới	Nam	51,2%	39,9 ± 3,9	0,859	61,2%	48,0 ± 3,1	0,528
	Nữ	46,6%	38,6 ± 3,3		65,7%	51,7 ± 2,9	
Vị trí	ĐT phải	62,4%	45,2 ± 3,3	0,006	73,9%	55,2 ± 2,9	0,089
	ĐT trái	32,2%	31,7 ± 3,6		52,8%	45,9 ± 2,9	
Thể mô bệnh học	UTBM tuyến	51,0%	40,4 ± 2,8	0,385	66,6%	51,3 ± 2,4	0,324
	UTBM chế nhày	34,6%	33,2 ± 6,5		41,0%	43,5 ± 5,6	
Xâm lấn của u	pT3	73,4%	51,2 ± 3,7	0,001	85,3%	56,6 ± 2,6	0,013
	pT4	34,7%	32,4 ± 3,0		52,4%	46,6 ± 2,8	
Di căn hạch	pN0	53,2%	40,2 ± 3,6	0,002	66,0%	55,2 ± 3,3	0,001
	pN1	54,0%	42,8 ± 3,8		69,1%	51,2 ± 2,7	
	pN2	16,7%	16,1 ± 2,8		31,3%	32,9 ± 4,8	
Giai đoạn bệnh	II	53,2%	40,2 ± 3,6	0,428	66,0%	55,2 ± 3,3	0,169
	III	45,3%	37,7 ± 3,4		60,3%	47,1 ± 2,7	

p, p': So sánh STKB và STTB giữa các nhóm bệnh nhân, phân tích Kaplan-Meier, kiểm định Log rank

': Phân tích sống thêm toàn bộ

Bệnh nhân ung thư đại tràng trái có thời gian sống thêm không bệnh ngắn hơn so với ung thư đại tràng phải ($31,7 \pm 3,6$ so với $45,2 \pm 3,3$, $p = 0,006$). Nhưng thời gian STTB của hai nhóm trên không có sự khác biệt ($p = 0,089$). Sự xâm lấn của u (pT4 và pT3) và tình trạng di căn hạch (pN0, pN1, pN2) có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh (lần lượt $p = 0,001$ và

$p = 0,002$) và sống thêm toàn bộ (lần lượt $p = 0,013$ và $p = 0,001$). Tuy nhiên, khi so sánh giữa nhóm giai đoạn II và giai đoạn III, không có sự khác biệt về STKB ($p = 0,428$) và STTB ($p = 0,169$). Thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân phân chia theo nhóm tuổi (< 50 và ≥ 50 tuổi), giới tính, thể mô bệnh học.

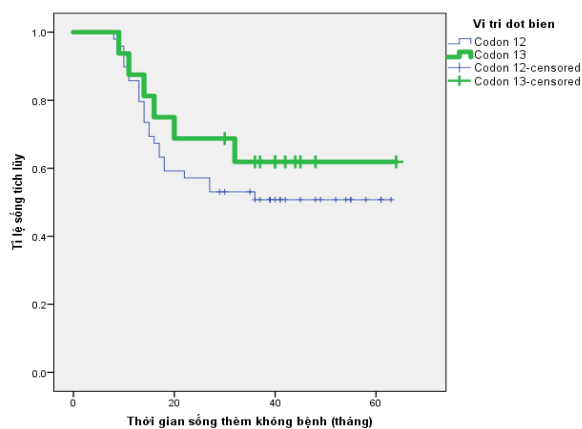
Bảng 3. Nguy cơ tái phát, tử vong trong phân tích đa biến hồi qui COX

Yếu tố	Tỉ suất nguy cơ tái phát		Tỉ suất nguy cơ tử vong	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Tuổi ≥ 50 / Tuổi < 50	0,608 (0,306 - 1,206)	0,154	0,617 (0,285 - 1,333)	0,219
Nữ/ Nam	0,728 (0,390 - 1,361)	0,320	0,504 (0,234 - 1,082)	0,079

Yếu tố	Tỉ suất nguy cơ tái phát		Tỉ suất nguy cơ tử vong	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Đại tràng trái/ Đại tràng phải	2,514 (1,366 - 4,626)	0,003	2,199 (1,067 - 4,536)	0,033
BM tuyến/ BM chế nhầy	0,964 (0,423 - 2,200)	0,931	0,690 (0,268 - 1,774)	0,441
pT4/ pT3	4,424 (2,008 - 9,747)	0,000	4,020 (1,584 - 10,204)	0,003
Di căn hạch/ Không di căn hạch	1,076 (0,593 - 1,951)	0,809	1,397 (0,656 - 2,974)	0,385

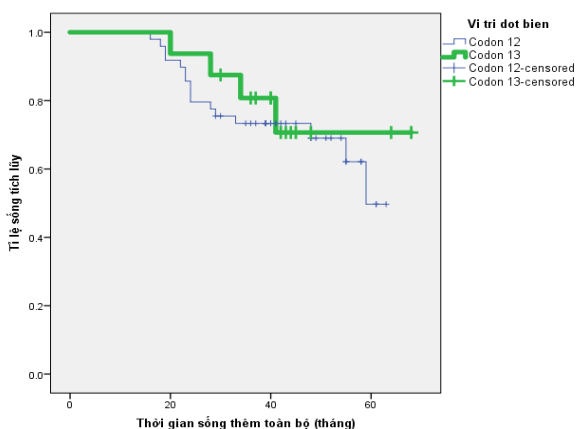
Vị trí u ở đại tràng trái là yếu tố dự báo tái phát và tử vong sớm hơn so với u ở đại tràng phải (Tái phát: HR = 2,514, 95%CI: 1,366 - 4,626, p = 0,003; Tử vong: HR = 2,199, 95%CI: 1,067 - 4,536, p = 0,033). pT4 có nguy cơ tái

phát và tử vong cao gấp hơn 4 lần so với pT3 (Tái phát: HR: 4,424, 95%CI: 2,008 - 9,747, p < 0,001; Tử vong: HR: 4,020, 95%CI: 1,584 - 10,204, p = 0,003).



Biểu đồ 3a. STKB với vị trí đột biến gen KRAS

Thời gian STKB và STTB của nhóm đột biến ở codon 13 có xu hướng cao hơn nhóm bệnh nhân đột biến ở codon 12, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình của bệnh nhân có đột biến gen *KRAS* ở codon 12 là $39,8 \pm 3,4$ tháng, tỉ lệ STKB sau 3 năm là 50,8%; ở codon 13 là $46,2 \pm 5,8$ tháng, tỉ lệ STKB sau 3 năm là 61,9% (p = 0,419). Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của bệnh nhân có đột biến gen *KRAS* ở codon



Biểu đồ 3b. STTB với vị trí đột biến gen KRAS

12 là $50,7 \pm 2,5$ tháng, tỉ lệ STTB sau 4 năm là 69,0%; ở codon 13 là $57,5 \pm 4,5$ tháng, tỉ lệ STTB sau 4 năm là 70,7% (p = 0,584).

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình bệnh nhân ung thư đại tràng có đột biến gen *KRAS* là $53,9 \pm 12,4$ tuổi. Tác giả Shuji Ogino nghiên cứu trên 508 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III được phẫu thuật triệt căn, tỉ lệ đột biến gen *KRAS* cao nhất ở

nhóm tuổi 60 - 69 tuổi, chiếm 31%, thấp nhất ở nhóm > 70 tuổi, chiếm 20%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.⁷ Theo Roth, nhóm tuổi > 60 tuổi có tỉ lệ đột biến gen *KRAS* là 38,8%, nhóm tuổi ≤ 60 tuổi có tỷ lệ đột biến là 35,2% ($p > 0,05$).⁸ Bệnh nhân nữ có đột biến gen *KRAS* cao hơn nam (55,9% so với 44,1%). Một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự. Tác giả Carlos Gil Ferreira (2014), nghiên cứu 8.234 trường hợp ung thư đại trực tràng giai đoạn tiến triển, tỉ lệ đột biến gen *KRAS* ở nữ giới cao hơn ở nam giới (34,8% so với 32,5%, $p = 0,03$). Giải thích điều này, tác giả đã phân tầng các trường hợp đột biến ở hai giới theo các nhóm tuổi khác nhau nhằm tìm hiểu sự ảnh hưởng của hormone sinh dục đối với tình trạng đột biến gen, đặc biệt là ở nữ giới, do nữ giới có sự biến động lớn về hormone sinh dục, đặc biệt trong thời kỳ sinh sản. Đột biến gen *KRAS* chủ yếu tại exon 2, vị trí codon 12 và codon 13, chiếm 91,4% (85/93). Nhiều nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự.^{5,9-11}

Thời gian theo dõi trung bình trong nghiên cứu là $38,2 \pm 13,4$ tháng (12 tháng - 68 tháng). Sau 24 tháng, 36 tháng, 48 tháng theo dõi, tỉ lệ STTB tương ứng là 80,6%; 70,4% và 63,0%. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $39,5 \pm 2,6$ (95%CI: 34,5 - 44,5 tháng), tỉ lệ sống thêm không bệnh sau 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng lần lượt là 82,8%; 57,0% và 48,8%. Theo tác giả Baek, tỉ lệ STKB và STTB sau 3 năm của nhóm bệnh nhân có đột biến gen *KRAS* tương ứng là 89,3% và 94,3%. Tình trạng gen *KRAS* không phải là một yếu tố dự báo có ý nghĩa cho STKB và STTB.¹² Một nghiên cứu khác trên bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III có kết quả sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh sau 5 năm ở bệnh nhân có đột biến *KRAS* là 64% và 62%.⁷ Tỉ lệ này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, điều này có thể giải thích do mục tiêu của nghiên cứu của chúng

tôi là xác định các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm trên bệnh nhân có đột biến gen *KRAS*, nên một số trường hợp có kết quả gen *KRAS* sau khi được chẩn đoán tái phát vẫn được cho vào nghiên cứu, nên thời gian sống thêm sẽ ngắn hơn do bị ảnh hưởng của việc lấy mẫu. Thêm nữa bệnh nhân trong nghiên cứu trên trong giai đoạn I - III, chất lượng điều trị ung thư đại tràng ở các nước phát triển tốt hơn.

Qua phân tích mối liên quan giữa thời gian sống thêm với một số đặc điểm bệnh học trong nhóm bệnh nhân ung thư đại tràng không polyp giai đoạn II - III được phẫu thuật triệt căn, hai yếu tố quen thuộc có ảnh hưởng đến sống thêm của ung thư đại tràng nói chung vẫn thể hiện được ảnh hưởng với nhóm bệnh nhân này, đó là tình trạng xâm lấn của u (pT3 vs pT4) và tình trạng di căn hạch (pN0, pN1, pN2). Nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt về thời gian STKB và STTB liên quan đến pT4 và tình trạng di căn hạch (pN0, pN1, pN2). Tuy nhiên, khi đánh giá mối liên quan của sống thêm với giai đoạn bệnh (II vs III), kết quả điều trị ở giai đoạn II tuy có xu hướng tốt hơn ở giai đoạn III, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Từ đây, có thể thấy liên quan đến tình trạng di căn hạch với sống thêm, tình trạng pN2 cho tiên lượng xấu, còn sự khác biệt giữa pN1 và pN0 chưa rõ ràng.

Khi đánh giá sống thêm không bệnh liên quan với vị trí khối u ở đại tràng, bệnh nhân u đại tràng trái có STKB kém hơn so với u đại tràng phải (3 năm STKB, đại tràng trái: 32,2%, TB: $31,7 \pm 3,6$ tháng so với đại tràng phải: 62,4%, TB: $45,2 \pm 3,3$ tháng, $p = 0,006$). Khi đánh giá về STTB, thì không có sự khác biệt về kết quả điều trị của hai nhóm bệnh nhân trong thời gian theo dõi ($p > 0,05$). Trong phân tích đa biến, vị trí u ở đại tràng trái là yếu tố dự báo tình trạng tái phát và tử vong so với u ở đại tràng phải (tái phát: HR = 2,514, $p = 0,003$; tử vong:

HR = 2,199, $p = 0,033$). pT4 có nguy cơ tái phát và tử vong cao gấp hơn 4 lần so với pT3 (tái phát: HR: 4,424, $p = 0,000$; tử vong: HR: 4,020, $p = 0,003$).

Kết quả này hình như không phù hợp với ung thư đại tràng nói chung, nhiều nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng khối u đại tràng phải thường có kết quả điều trị kém hơn so với khối u đại tràng trái, đặc biệt ở giai đoạn muộn.¹³ Cùng với vị trí khối u, tình trạng đột biến gen *KRAS* có ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân ung thư đại tràng không polyp giai đoạn II - III. Khi tìm hiểu các nghiên cứu trong và ngoài nước để làm rõ hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi, thực tế có ít nghiên cứu đề cập đến vấn đề này, các nghiên cứu chủ yếu quan tâm đến giá trị của đột biến gen *KRAS* với sống thêm, còn các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm trên bệnh nhân có đột biến gen *KRAS* không được mô tả trong các nghiên cứu chúng tôi có thể tìm hiểu được.

Vị trí đột biến ở codon 12, codon 13 gần đây được đề cập đến nhiều trong các nghiên cứu. Tuy nhiên, ảnh hưởng của đột biến tại codon 12 hay codon 13 đến thời gian sống thêm chưa rõ ràng. Phần lớn các nghiên cứu đều chỉ ra không có sự khác biệt về sống thêm ở những bệnh nhân đột biến exon 2 codon 12 khi so với đột biến exon 2 codon 13. Kết quả từ nghiên cứu Baek cũng ủng hộ nhận định trên (3 năm DFS: đột biến codon 12: 89,5% so với đột biến codon 13: 90,9%, $p = 0,765$; 3 năm OS: đột biến codon 12: 97,6% so với đột biến codon 13: 85,8%, $p = 0,105$).¹² Theo Jones, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của bệnh nhân có đột biến gen *KRAS* ở codon 12 và codon 13 là 24,8 tháng và 22,4 tháng.¹⁴ Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy không có sự khác biệt về 3 năm STKB và STTB liên quan đến vị trí đột biến tại codon 12 hay codon 13 (3 năm STKB: codon 12: 50,8% so với codon 13:

61,9%, $p = 0,419$; 4 năm STTB: codon 12: 69% so với codon 13: 70,7%, $p = 0,584$).

V. KẾT LUẬN

Đối với những bệnh nhân ung thư đại tràng không polyp giai đoạn II - III có đột biến gen *KRAS* được phẫu thuật triệt căn, hóa chất bổ trợ thì mức độ xâm lấn của khối u (pT4), tình trạng di căn hạch (pN2) và vị trí u ở đại tràng trái là các yếu tố dự báo thời gian sống thêm kém hơn. Đột biến gen *KRAS* ở vị trí codon 12 hay codon 13 trên Exon 2 không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *May 2021*;71(3):209-249.
2. Pham Tung, Bui Linh, Kim Giang, Hoang Dong, Tran Thuan, Hoang Minh. Cancers in Vietnam-Burden and control efforts: A narrative scoping review. *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*. Jan-Dec 2019;26(1):1073274819863802.
3. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*. June 01, 2018;25(6):1454-1455.
4. Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene*. May 14, 2007;26(22):3291-3310.
5. Hoàng Anh Vũ, Hứa Thị Ngọc Hà. Phát hiện đột biến gen *KRAS* trong ung thư đại trực tràng bằng kỹ thuật COLD-PCR và giải trình tự DNA. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*. 2013;17(phụ bản số 3):tr.50-54.
6. Guo F, Gong H, Zhao H, et al. Mutation status and prognostic values of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* in 353 Chinese colorectal cancer patients. *Scientific Reports*.

2018;8(1):6076.

7. Ogino S, Meyerhardt JA, Irahara N, et al. KRAS mutation in stage III colon cancer and clinical outcome following intergroup trial CALGB 89803. *Clinical cancer research: An official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(23):7322-7329.

8. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: Results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *Journal of clinical oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jan 20 2010;28(3):466-474.

9. Bùi Ánh Tuyết, Nguyễn Văn Hiếu, Trần Văn Thuấn. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng gen KRAS trong ung thư đại trực tràng. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2014;2.

10. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. Nov 7

2012;104(21):1635-1646.

11. Shen Y, Han X, Wang J, et al. Prognostic impact of mutation profiling in patients with stage II and III colon cancer. *Scientific reports*. 2016;6:24310-24310.

12. Baek JH, Kim J, Baek DW, et al. Clinical Implication of KRAS Mutation Variants in Patients With Resected Colon Cancer. *Cancer diagnosis & prognosis*. Jan-Feb 2022;2(1):78-83.

13. Cienfuegos JA, Baixauli J, Arredondo J, et al. Clinico-pathological and oncological differences between right and left-sided colon cancer (stages I-III): Analysis of 950 cases. *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. Mar 2018;110(3):138-144.

14. Jones RP, Sutton PA, Evans JP, et al. Specific mutations in KRAS codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2017/03/01 2017;116(7):923-929.

Summary

FACTORS AFFECTING SURVIVAL IN NON-POLYP COLON CANCER STAGE II - III WITH MUTATION OF KRAS GENE

This study aimed to assess the factors related the survival time among patients with stage II-III colon cancer. A total of 93 patients were enrolled into the study from National Cancer Hospital, Viet Duc Hospital and Bach Mai Hospital between January 2016 and August 2020. The inclusion criteria were having stage II - III colon cancer according to the 8th edition of American Joint Committee on Cancer staging system, mutated *KRAS* gene, and no accompanied polyp. The exclusion criteria were having a diagnosis of a second type of cancer or anamnesis about the removal of colorectal polyp. The average age was 53.9 ± 12.4 years. The rate of *KRAS* gene mutations in Exon 2 was 91.4% (85/93). The mean overall survival (OS) rate was 50.6 ± 2.3 months. The mean disease-free survival (DFS) rate was 39.5 ± 2.6 months, and 3-year DFS rate and 4-year OS rate were 48.8% and 63.0%, respectively. Patients with pT4 stage or node metastasis were less likely to

survive than patients with pT3 or negative node. Those with left-sided tumors had significantly lower DFS compared to those with right-sided tumors (3-year DFS 32.2% versus 62.4%, $p = 0.006$). Mutated *KRAS* gene in codon 12 or codon 13 was not a significant prognostic factor for disease-free survival or overall survival (3-year DFS: codon 12: 50.8% - codon 13: 61.9%, $p = 0.419$; 4-year OS: codon 12: 69.0% - codon 13: 70.7%, $p = 0.584$). Tumor invasion (pT4), positive node status (pN2) and left-sided tumor were significant prognosis factors for survival. *KRAS* mutation codon 12 or 13 in exon 2 did not significantly affect survival rate in stage II - III colon cancer.

Keywords: colon cancer, Stage II-III, mutated *KRAS*, survival.