

ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC PHÂN TỬ VÀ CTDNA SAU PHẪU THUẬT CỦA UNG THƯ ĐẠI TRÀNG GIAI ĐOẠN II-III

Trần Thị Anh Thơ^{1,2,✉}, Nguyễn Thị Hà¹, Phan Khánh Huyền¹
Nguyễn Thị Thùy Linh¹, Vũ Hồng Thắng^{2,3}

¹Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Trường Đại học Phenikaa

Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 102 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II-III tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu Nghệ An nhằm mô tả đặc điểm sinh học phân tử và tình trạng DNA khối u trong máu sau phẫu thuật triệt căn. Kết quả cho thấy tỷ lệ đột biến gen APC cao nhất (64,7%), tiếp theo là TP53 (52,9%), KRAS (45,1%), PIK3CA (24,5%) và SMAD4 (16,67%). Đột biến APC và TP53 thường xuất hiện ở đại tràng trái, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,005 và 0,006. Đột biến SMAD4 gặp nhiều hơn ở đại tràng phải ($p = 0,011$). Tỷ lệ phát hiện ctDNA sau phẫu thuật triệt căn là 14,7%, ctDNA đặc biệt cao ở nhóm có mô bệnh học là kém biệt hóa, thể nhầy, nhấn ($p = 0,042$). Những đặc điểm này có thể làm nền tảng cho việc phát triển các chỉ dấu sinh học hỗ trợ chẩn đoán, điều trị và tiên lượng trong ung thư đại tràng.

Từ khóa: Ung thư đại tràng, đột biến gen, ctDNA, tồn dư tối thiểu.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại tràng (UTĐT) là một trong những ung thư phổ biến trên thế giới.¹ Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, tỷ lệ tái phát còn tương đối cao. Tỷ lệ tái phát trong vòng 5 năm đối với giai đoạn II khoảng 18,6% - 20,7% và lên tới 36,4% - 51% đối với giai đoạn III sau điều trị tiêu chuẩn.^{2,3} Điều này cho thấy sự cần thiết của các phương pháp điều trị mang tính cá thể hóa cũng như các phương pháp phát hiện tái phát tối ưu hơn các phương pháp truyền thống có độ nhạy thấp như CEA, siêu âm. Những năm gần đây, nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy DNA lưu hành trong máu tuần hoàn (ctDNA) có thể trở thành một chỉ dấu đầy tiềm năng trong tiên lượng, theo dõi dự báo khả năng tái phát cũng như xác định các biến thể di truyền của

khối u,⁴ từ đó có thể hỗ trợ chỉ điểm lựa chọn điều trị bổ trợ cho người bệnh đã phẫu thuật triệt căn.⁵ Tại Việt Nam, các nghiên cứu về ctDNA trong ung thư đại tràng còn rất hạn chế, đặc biệt là việc kết hợp giữa dữ liệu sinh học phân tử từ mô bệnh học và ctDNA để đánh giá nguy cơ tái phát sau phẫu thuật. Hầu hết các công cụ tiên lượng hiện nay vẫn dựa vào yếu tố mô học truyền thống, chưa tích hợp yếu tố sinh học phân tử. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: Đánh giá các đặc điểm bệnh học, sinh học phân tử và đặc điểm ctDNA của ung thư đại tràng giai đoạn II-III, từ đó góp phần bổ sung bằng chứng trong nước về giá trị của ctDNA, mở ra tiềm năng ứng dụng lâm sàng trong tiên lượng và cá thể hóa điều trị người bệnh ung thư đại tràng tại Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Người bệnh được chẩn đoán ung thư

Tác giả liên hệ: Trần Thị Anh Thơ

Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

Email: Trananhthohmu@gmail.com

Ngày nhận: 13/05/2025

Ngày được chấp nhận: 11/06/2025

đại tràng giai đoạn II-III sau mổ theo phân loại AJCC 8th, đã được phẫu thuật triệt căn, mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến (adenocarcinoma).

- Tuổi > 18 tuổi. Chỉ số toàn trạng PS ≤ 2 theo thang điểm ECOG.

- Có kết quả giải trình tự gen của mẫu mô và kết quả xét nghiệm xác định tình trạng ctDNA sau phẫu thuật.

- Chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có bệnh ung thư khác kèm theo.

- Phẫu thuật không đạt triệt căn.

- Có các bệnh lý nền nặng như suy tim, suy thận, suy gan ở giai đoạn mất bù hoặc không được kiểm soát tốt.

- Người bệnh không đủ thông tin cần thiết.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Thời gian thực hiện: Từ tháng 1/2023 đến tháng 12/2024.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

Cỡ mẫu: Áp dụng công thức:

$$n = \frac{\{Z2\alpha\sqrt{2pq} + Z2\beta\sqrt{p1q1 + p2q2}\}^2}{(p1 - p2)^2}$$

Trong đó:

- $\alpha = 0,05$, β (lực mẫu) = 0,2.

- Tỷ lệ bệnh trong nhóm không có tồn dư ctDNA (p1): 25%.²

- Tỷ số nguy cơ tương đối, nghĩa là nhóm có tồn dư ctDNA có nguy cơ mắc bệnh gấp bao nhiêu lần so với nhóm không có tồn dư ctDNA (RR): 2,1 theo nghiên cứu của Benhaim và cộng sự.⁴

- $p2 = p1 \times RR$; $q1 = 1 - p1$; $q2 = 1 - p2$.

Thay vào công thức trên thu được cỡ mẫu

tối thiểu cần cho nghiên cứu là 98.

Nghiên cứu của chúng tôi thu tuyển được 102 BN đủ tiêu chuẩn.

Các biến số, chỉ số nghiên cứu:

Tuổi, giới, vị trí u, hình ảnh khối u trên nội soi, độ biệt hóa của khối u trên mô bệnh học, giai đoạn bệnh TNM, đột biến gen, tình trạng ctDNA.

Cách thức tiến hành

- Thu thập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án.

- Chọn BN đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.

- Ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

- Mẫu mô khối u cố định paraffin (FFPE) được giải trình tự gen trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới. Phân tích 105 gen trên mẫu mô và mẫu máu, lựa chọn các biến đổi đặc trưng cho khối u có tần suất cao để thiết kế panel cá thể hóa.

- Lấy 10ml mẫu máu của BN sau phẫu thuật 4 - 6 tuần, sử dụng panel cá thể hóa dựa trên đột biến từ mẫu mô tìm ctDNA trong máu.

Phân tích và xử lý số liệu

- Thiết kế, nhập và quản lý dữ liệu trên phần mềm REDCap, xử lý số liệu trên phiến kế, nhập và quản lý.

- Với các biến định lượng, các số liệu được biểu thị dưới dạng trung bình, trung vị, giá trị min, max.

- V giá trị min, max.dưới dạng trungtrên giá trị min, max.dưới dạng trungtrên phần χ^2 test horị min, max.dưới dạng trungtrên phần mềm REDCap, xử lý số liệu t với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu tuân thủ theo tuyên bố Helsinki về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, được tiến hành với sự cho phép của Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Nghệ An và

được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức y sinh của Trường Đại học Y Hà Nội (IRB-VN01001) giấy chứng nhận số 1116/GCN-HMUIRB ngày 26/02/2024

- Có sự đồng ý và hợp tác của người bệnh.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và mô học của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giới tính		
Nam	61	59,8
Nữ	41	40,2
Tuổi		
< 50	28	27,5
≥50	74	72,5
Giai đoạn		
II	57	55,9
III	45	44,1
Vị trí		
Đại tràng phải	33	32,4
Đại tràng trái	69	67,6
Dạng tổn thương trên nội soi		
Sùi	43	42,2
Loét	16	15,7
Loét sùi	40	39,2
Thâm nhiễm	3	2,9
Mô bệnh học		
Biệt hóa cao	2	2,0
Biệt hóa vừa	76	74,5
Biệt hóa kém	9	8,8
Thể hoặc thể nhẵn	15	14,7

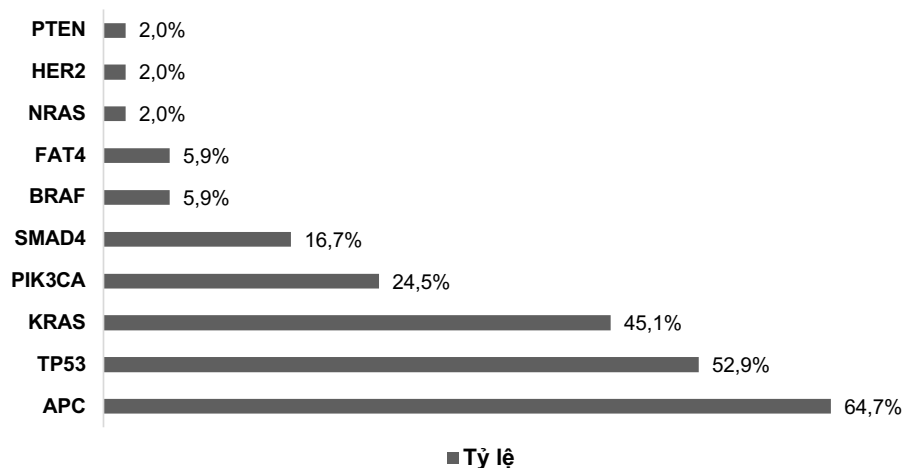
Tỷ lệ nam và nữ lần lượt là 59,8 % và 40,2 %. Tuổi thấp nhất là 29 tuổi, cao nhất là 86 tuổi, trung vị tuổi là 59,3 với tỷ lệ BN từ 50 tuổi trở lên chiếm 72,4%. Tổn thương ở đại tràng trái thường gặp hơn chiếm 67,6%. Tổn thương

chiếm tỷ lệ cao nhất trên nội soi là tổn thương dạng sùi (42,2%), loét sùi (39,2%), tổn thương dạng loét và thâm nhiễm ít gặp hơn với tỷ lệ lần lượt là 15,7% và 2,9%. Về đặc điểm mô học, nhóm biệt hóa vừa thường gặp nhất với tỷ lệ

74,5%, tiếp theo là thể nhày/ nhẵn và biệt hóa kém với tỷ lệ lần lượt là 14,7% và 8,8%, biệt

hóa cao ít gặp nhất với tỷ lệ chỉ 2,0%.

2. Đột biến gen trong ung thư đại tràng



Biểu đồ 1. Tỷ lệ một số đột biến gen thường gặp trong ung thư đại tràng

Tỷ lệ đột biến gen *APC* là cao nhất, chiếm 64,7%, tiếp theo là đột biến *TP53* với tỷ lệ là 52,9%. Các đột biến của các gen *KRAS*, *PIK3CA* và *SMAD4* lần lượt chiếm tỷ lệ 45,1%,

24,5% và 16,7%. Cả hai gen *BRAF* và *FAT4* đều có tỷ lệ đột biến là 5,9%, trong khi các đột biến gen *NRAS*, *HER2* và *PTEN* chỉ chiếm 2,0%.

Bảng 2. Liên quan giữa đặc điểm đột biến gen và một số đặc điểm bệnh học

Đặc điểm		APC			TP53			SMAD4			KRAS		
		Wt	Mut	p	Wt	Mut	p	Wt	Mut	p	Wt	Mut	p
Tuổi	< 50	14	14	0,056	18	10	0,032*	21	7	0,232	14	14	0,541
	≥ 50	22	52		30	44		64	10		42	32	
Vị trí	ĐT phải	18	15	0,005*	22	11	0,006*	23	10	0,011	14	19	0,080
	ĐT trái	18	51		26	43		62	7		42	27	
Giai đoạn	II	19	38	0,641	29	28	0,385	51	6	0,061	34	23	0,278
	III	17	28		19	26		34	11		22	23	
Xâm nhập mạch	Không	28	52	0,906	40	40	0,256	66	14	1,00	46	34	0,315
	Có	8	14		8	14		19	3		10	12	
Xâm nhập thần kinh	Không	31	59	0,75	42	48	0,828	77	13	0,112	52	38	0,110
	Có	5	7		6	6		8	4		4	8	

Đặc điểm		APC			TP53			SMAD4			KRAS		
		Wt	Mut	p	Wt	Mut	p	Wt	Mut	p	Wt	Mut	p
Mô bệnh học	BHcao/ BH vừa	27	51	0,796	35	43	0,425	67	11	0,222	46	32	0,136
	BH kém/ thể nhầy nhấn	9	15		13	11		18	6		10	14	

Wt: Wildtype (không đột biến)

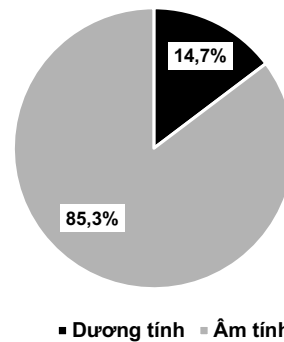
Mut: Mutation (đột biến)

p: giá trị kiểm định đơn biến (univariate analysis)

*Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Đột biến APC, TP53 chiếm tỷ lệ cao ở đại tràng trái, khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị p lần lượt là 0,005 và 0,006. Tỷ lệ đột biến TP53 cao hơn ở nhóm BN trên 50 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$. Đột biến SMAD4 chiếm tỷ lệ cao hơn ở đại tràng phải so với đại tràng trái, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,011$. Đột biến KRAS có tỷ lệ cao ở đại tràng phải hơn so với đại tràng trái, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,080$.

3. Tỷ lệ ctDNA sau phẫu thuật



Biểu đồ 2. Tỷ lệ phát hiện DNA khối u lưu hành (ctDNA) sau phẫu thuật

Tỷ lệ phát hiện ctDNA sau phẫu thuật triệt căn ung thư đại tràng giai đoạn II-III là 14,7%. 85,3% BN không có phát hiện ctDNA

Bảng 3. Liên quan giữa một số đặc điểm bệnh học và ctDNA sau phẫu thuật

Đặc điểm		Tình trạng ctDNA sau phẫu thuật		p
		Âm tính	Dương tính	
Vị trí	ĐT phải	26	7	0,162
	ĐT trái	61	8	
Giai đoạn	II	49	8	0,830
	III	38	7	
Xâm nhập mạch	Không	67	13	0,514
	Có	20	2	
Xâm nhập thần kinh	Không	78	15	0,378
	Có	9	3	

Đặc điểm	Tình trạng ctDNA sau phẫu thuật		p
	Âm tính	Dương tính	
Mô bệnh học	BH cao/BH vừa	70	0,042*
	BH kém/ thể nhầy nhẵn	17	

*Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Tỷ lệ phát hiện ctDNA ở nhóm có mô bệnh học kém biệt hóa, thể nhầy hoặc nhẵn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm biệt hóa cao và biệt hóa vừa ($p = 0,042$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, sinh học phân tử và ctDNA sau phẫu thuật trên 102 người bệnh ung thư đại tràng.

Về lâm sàng, vị trí u ở đại tràng trái cao hơn ở đại tràng phải, chiếm 67,6%. Kết quả này tương tự với Đinh Nhật Tân (2024) cho thấy tỷ lệ u đại tràng trái nhiều hơn đại tràng phải, tương ứng là 54,4%, và 43,6%.⁶ Về đặc điểm mô học, nhóm biệt hóa vừa thường gặp nhất với tỷ lệ 74,5%, tiếp theo là thể nhầy/ nhẵn và biệt hóa kém với tỷ lệ lần lượt là 14,7% và 8,8%, biệt hóa cao ít gặp nhất với tỷ lệ là 2,0%. Theo nghiên cứu Haller (2011) cho thấy tỷ lệ biệt hóa vừa chiếm cao nhất 70,0%; biệt hóa cao và kém biệt hóa chiếm 11,0% và 15,0%.⁸ Thể nhầy và thể nhẵn thường liên quan đến xâm lấn, di căn và đáp ứng kém với điều trị hóa chất.

Về đặc điểm sinh học phân tử, tỷ lệ đột biến APC chiếm cao nhất với 64,7%. Kết quả này cũng tương tự với tỷ lệ đột biến APC trong báo cáo tổng hợp của Jass và cộng sự (2002), dao động từ 60 - 80%.⁹ Đột biến gen APC đã được chứng minh là yếu tố khởi đầu trong quá trình hình thành ung thư đại trực tràng, đặc biệt là khi gen này bị mất chức năng kiểm soát sự phát triển tế bào và dẫn đến sự tích lũy các đột biến

gen khác. Đặc biệt, tỷ lệ xuất hiện các đột biến APC cũng cao hơn ở đại tràng trái, tương tự kết quả của nghiên cứu chúng tôi với tỷ lệ đột biến ở đại tràng trái lên tới 73,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,005$.¹⁰

Tỷ lệ đột biến TP53 được ghi nhận trong nghiên cứu là 52,9%, khá tương đồng với kết quả của Li và cộng sự (2018) với tỷ lệ đột biến TP53 chiếm 65,1%, cũng như phân tích của Ciepiela và cộng sự (2024) về tỷ lệ đột biến là 53%.^{11,12} Ngoài ra, kết quả cũng cho thấy đột biến TP53 xuất hiện với tỷ lệ cao ở đại tràng trái hơn là đại tràng phải và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị p là 0,006. Điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, trong đó TP53 được xác định là một trong những gen quan trọng liên quan đến sự phát triển của ung thư đại tràng, đặc biệt là ở đại tràng trái. Sự khác biệt về tỷ lệ đột biến này có thể liên quan đến các yếu tố sinh học phân tử đặc trưng của đại tràng trái, nơi có sự khác biệt về thành phần vi sinh vật, môi trường vi mô và các yếu tố sinh lý khác so với đại tràng phải.¹² Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ đột biến TP53 cao hơn ở nhóm BN trên 50 tuổi, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,032$). Sự xuất hiện của đột biến này ở nhóm BN lớn tuổi cũng đã được giải thích hình thành muộn trong quá trình ung thư đại tràng, có thể liên quan tới các yếu tố thúc đẩy quá trình lão hóa tế bào, làm tăng khả năng xảy ra các đột biến gen và dẫn đến sự hình thành ung thư.¹³

Các gen liên quan đến con đường MAPK,

kết quả tỷ lệ đột biến *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* của chúng tôi lần lượt là 45,1%, 2,0%, 5,9%. Theo tác giả Nguyễn Trọng Hoà (2021) nghiên cứu trên nhóm ung thư đại tràng di căn có tỷ lệ đột biến *KRAS*, *NRAS* và *BRAF* tương tự như kết quả của chúng tôi trên nhóm BN được phẫu thuật triệt căn là 44,7%, 3,9% và 9,2%.¹⁴ Trong nghiên cứu của Ciepiela và cộng sự (2024) cũng cho thấy tỷ lệ đột biến khá tương đồng với *KRAS* (47%), *NRAS* (6%), *BRAF* (7%). Đột biến *KRAS* gặp nhiều hơn ở đại tràng phải, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,080$ tuy nhiên có xu hướng phân bố bất đối xứng theo vị trí u. Kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu trước đây về đặc điểm sinh học phân tử của ung thư đại tràng phải.¹²

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đột biến *PIK3CA* chiếm 24,5%, cao hơn nghiên cứu của Ciepiela và cộng sự (2024) với tỷ lệ đột biến *PIK3CA* là 14% và thấp hơn so với Li và cộng sự (2018) là 38,4%.^{11,12} Nhìn chung, đột biến *PIK3CA* có liên quan đáng kể đến tái phát khối u và có thời gian sống thêm toàn bộ thấp hơn.

Một số đột biến gen khác được ghi nhận trong nghiên cứu chúng tôi lần lượt là *SMAD4* (16,7%), *FAT4* (5,9%), *HER2* và *PTEN* chiếm tỷ lệ thấp tương đương nhau là 2,0%. Các gen này liên quan đến con đường truyền tín hiệu nội bào mà khi khối u mang đột biến *RAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, mất *PTEN*, khuếch đại *HER2* và tín hiệu *VEGF* bị thay đổi đều kháng với liệu pháp *EGFR* do hoạt hoá liên tục các con đường tín hiệu hạ lưu *EGFR*. Các đột biến này đóng vai trò quan trọng trong kháng điều trị kháng thể đơn dòng anti-*EGFR* và có tiềm năng trở thành chỉ dấu tiên lượng hoặc dự đoán đáp ứng điều trị.

Trong nghiên cứu tác giả Wasserman (2020) cho thấy tỷ lệ đột biến *SMAD4* là tương đương với kết quả chúng tôi 13,0%, có liên quan đến kết quả lâm sàng xấu hơn, kháng hoá trị và đáp

ứng kém với liệu pháp miễn dịch.¹⁵

Về mối liên quan giữa một số đặc điểm bệnh học và đột biến gen, không có sự khác biệt rõ ràng về tỷ lệ đột biến các gen giữa giai đoạn II và III, hoặc các tình trạng xâm lấn mạch, thần kinh, độ biệt hoá tế bào. Điều này cho thấy các đột biến này có thể xảy ra sớm trong quá trình phát triển ung thư, không phụ thuộc vào giai đoạn tiến triển của bệnh và sự xâm nhập mạch, thần kinh liên quan đến các yếu tố vi môi trường khối u hơn là sự hình thành các đột biến gen. Do vậy, trong tương lai cần nghiên cứu thêm với cỡ mẫu lớn hơn để xác nhận các mối liên quan giữa đột biến gen và đặc điểm bệnh học của ung thư đại tràng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ phát hiện ctDNA là 14,7% và 85,3% BN không có phát hiện ctDNA sau phẫu thuật triệt căn ung thư đại tràng giai đoạn II-III. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Benhaim và cộng sự (2021) cho thấy tỷ lệ ctDNA sau phẫu thuật chiếm 10,5%. Tỷ lệ phát hiện ctDNA sau phẫu thuật có thể phụ thuộc vào thời gian lấy mẫu cũng như độ nhạy của các kỹ thuật xét nghiệm được sử dụng. Trong đó, tỷ lệ tái phát của nhóm có ctDNA dương tính là 44,4%, trong khi tỷ lệ tái phát của nhóm có ctDNA âm tính chỉ chiếm 13,7%.⁴ Vì vậy, việc đánh giá ctDNA được xem như một phương pháp để định hướng tiên lượng và theo dõi cho người bệnh trong và sau quá trình điều trị.

Về mối liên quan của một số đặc điểm bệnh học và ctDNA sau phẫu thuật, nghiên cứu chưa phát hiện thấy mối liên quan giữa trạng thái ctDNA và vị trí u, giai đoạn bệnh hay tình trạng xâm nhập mạch máu, thần kinh. Điều đặc biệt là khối u biệt hóa kém/thể nhầy nhẵn có tỷ lệ ctDNA dương tính cao hơn đáng kể so với khối u biệt hóa cao/vừa. Điều này phù hợp với thực tế lâm sàng, vì các khối u biệt hóa kém thường có tính xâm lấn cao hơn,

nguy cơ di căn cao hơn, và có thể khó loại bỏ hoàn toàn bằng phẫu thuật. Mức độ biệt hóa khối u có liên quan đến tình trạng ctDNA sau phẫu thuật, với tỷ lệ ctDNA dương tính cao hơn ở nhóm biệt hóa kém/thể nhầy nhĩn ($p = 0,042$). Đây có thể là một yếu tố quan trọng cần xem xét khi đánh giá nguy cơ tái phát và quyết định điều trị bổ trợ. Vì vậy, ctDNA có thể là một công cụ hữu ích trong việc tiên lượng ung thư đại tràng sau phẫu thuật, đặc biệt đối với những trường hợp có khối u biệt hóa kém/thể nhầy nhĩn, Các nghiên cứu hiện nay xem ctDNA như một phương pháp tiếp cận điều ung thư đại tràng giai đoạn II để làm giảm sử dụng hoá trị bổ trợ không cần thiết mà không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của người bệnh.⁵

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã cung cấp cái nhìn toàn diện về đặc điểm lâm sàng, sinh học phân tử và ctDNA ở người bệnh ung thư đại tràng giai đoạn II-III sau phẫu thuật triệt căn. Tỷ lệ đột biến gen cao nhất thuộc về *APC*, tiếp theo là *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA* và *SMAD4*; trong đó, đột biến *APC*, *TP53* và *SMAD4* có mối liên quan với vị trí u. Tỷ lệ phát hiện ctDNA sau phẫu thuật là 14,7%, đặc biệt cao ở nhóm khối u biệt hóa kém hoặc thể nhầy/thể nhĩn, phản ánh tiềm năng của ctDNA trong theo dõi tồn dư bệnh tối thiểu (MRD) và đánh giá nguy cơ tái phát. Những phát hiện này gợi mở khả năng ứng dụng các đặc điểm sinh học phân tử và ctDNA trong phân tầng nguy cơ và cá thể hóa điều trị bổ trợ sau phẫu thuật. Nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn là cần thiết để xác định vai trò tiên lượng thực sự của các yếu tố này trong thực hành lâm sàng.

LỜI CẢM ƠN

Tác giả Trần Thị Anh Thơ được tài trợ bởi chương trình đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước

của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), mã số VINIF.2023.TS.119.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024; 74(3): 229-263. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
2. Osterman E, Hammarström K, Imam I, Osterlund E, Sjöblom T, Glimelius B. Recurrence Risk after Radical Colorectal Cancer Surgery-Less Than before, But How High Is It? *Cancers*. Nov 9 2020; 12(11) doi:10.3390/cancers12113308.
3. Böckelman C, E. EB, Tuomas K, F. HT, and Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncologica*. 2015/01/02 2015; 54(1): 5-16. doi:10.3109/0284186X.2014.975839.
4. Benhaim L, Bouché O, Normand C, et al. Circulating tumor DNA is a prognostic marker of tumor recurrence in stage II and III colorectal cancer: multicentric, prospective cohort study (ALGECOLS). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Dec 2021; 159: 24-33. doi:10.1016/j.ejca.2021.09.004.
5. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022; 386(24): 2261-2272. doi:doi:10.1056/NEJMoa2200075.
6. Đinh NT, Trịnh LH, Nguyễn LH. Kết quả điều trị bổ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II, III bằng phác đồ mFOLFOX6 tại bệnh viện đa khoa tỉnh Ninh Bình. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 10/17 2024; 543(2). doi:10.51298/vmj.v543i2.11392.
7. Minh Sơn Đ, Quốc Tuấn L, Văn Hiếu N. Tác dụng không mong muốn của hóa trị bổ trợ

phác đồ XELOX trong điều trị ung thư đại tràng giai đoạn II, III tại Bệnh viện Đà Nẵng. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 02/25 2022; 510(1). doi: 10.51298/vmj.v510i1.1936.

8. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(11): 1465-1471. doi:10.1200/jco.2010.33.6297.

9. Jass JR, Whitehall VL, Young J, Leggett BA. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology*. Sep 2002; 123(3): 862-76. doi:10.1053/gast.2002.35392.

10. Van den Broek E, Krijgsman O, Sie D, et al. Genomic profiling of stage II and III colon cancers reveals APC mutations to be associated with survival in stage III colon cancer patients. *Oncotarget*. Nov 8 2016; 7(45): 73876-73887. doi:10.18632/oncotarget.12510.

11. Li AJ, Li HG, Tang EJ, et al. PIK3CA and TP53 mutations predict overall survival of stage II/III colorectal cancer patients. *World journal of gastroenterology*. Feb 7 2018; 24(5): 631-640. doi:10.3748/wjg.v24.i5.631.

12. Ciepiela I, Szczepaniak M, Ciepiela P, et al. Tumor location matters, next generation sequencing mutation profiling of left-sided, rectal, and right-sided colorectal tumors in 552 patients. *Scientific Reports*. 2024/02/26 2024; 14(1): 4619. doi:10.1038/s41598-024-55139-w.

13. Worthley DL, Leggett BA. Colorectal cancer: molecular features and clinical opportunities. *The Clinical biochemist Reviews*. May 2010; 31(2): 31-8.

14. Trọng Hòa N, Lê Huy T. Mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF và một số đặc điểm bệnh học ung thư biểu mô đại trực tràng giai đoạn di căn. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 10/18 2021; 506(1)doi: 10.51298/vmj.v506i1.1190.

15. Wasserman I, Lee LH, Ogino S, et al. SMAD4 Loss in Colorectal Cancer Patients Correlates with Recurrence, Loss of Immune Infiltrate, and Chemoresistance. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Mar 15 2019; 25(6): 1948-1956. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-18-1726.

Summary

MOLECULAR BIOLOGICAL FEATURES AND ctDNA STATUS OF STAGE II-III COLON CANCER

A cross-sectional descriptive study was conducted involving 102 patients with stage II-III colorectal cancer treated at K Hospital and Nghe An Cancer Hospital. The study aimed to characterize the molecular biology features and circulating tumor DNA (ctDNA) status post-curative resection. The highest mutation rate was observed in the APC gene (64.7%), followed by TP53 (52.9%), KRAS (45.1%), PIK3CA (24.5%), and SMAD4 (16.67%). APC and TP53 mutations were predominantly located in the left colon, with statistically significant differences ($p = 0.005$ and $p = 0.006$, respectively). In contrast, SMAD4 mutations were more frequent in the right colon ($p = 0.011$). The postoperative ctDNA detection rate was 14.7%, and was significantly higher in poorly differentiated, mucinous, and signet-ring cell carcinoma subtypes ($p = 0.042$). Molecular characteristics and ctDNA status provide valuable insights for developing biomarkers to assist in diagnosis, treatment decision-making, and prognosis assessment in colorectal cancer patients.

Keywords: Colon cancer, gene mutations, ctDNA, minimal residual disease.