

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LÊ TRUNG KIÊN

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM ĐỘT BIẾN GEN

VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG Ở NGƯỜI TRẺ

NGÀNH: NGOẠI KHOA

MÃ SỐ : 9720104

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

GS.TS. TRẦN THIÊN TRUNG

PGS.TS. NGUYỄN TRUNG TÍN

TP. HỒ CHÍ MINH – NĂM 2025

Công trình được hoàn thành tại:

Bệnh viện Đại học Y Dược TP.Hồ Chí Minh và Trung tâm Y sinh học phân tử, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Trần Thiện Trung – PGS.TS. Nguyễn Trung Tín

Phản biện 1:

Phản biện 2

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại

vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp
- Thư viện Đại học

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA
TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Lê Trung Kiên, Trần Đức Huy, Nguyễn Hữu Thịnh, Ung Văn Việt, Trần Thiện Trung (2025). “Survival outcomes and prognostic factors in early-onset colorectal cancer”. Tạp chí ngoại khoa và phẫu thuật nội soi Việt Nam, tập 15, số 03, trang 92 – 100.

2. Kien Trung Le, Vinh Ngoc Truong Pham, Minh Duc Do, Thinh Huu Nguyen, Trung Thien Tran (2025). “Long-term outcomes and genetic mutation patterns in early-onset colorectal cancer”. Asian Journal of Surgery, 2025; 48(10):6018-6024, doi.org/10.1016/j.asjsur.2025.06.149.

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

- a. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu: UTĐTT người trẻ đã được ghi nhận có xu hướng gia tăng và mang nhiều đặc điểm khác biệt, nhưng tại Việt Nam hiện còn thiếu các nghiên cứu chuyên sâu, đặc biệt về kết quả điều trị lâu dài và đặc điểm sinh học phân tử. Bên cạnh đó, UTĐTT ở người trẻ thường liên quan đến các yếu tố di truyền và các dạng đột biến gen đặc thù, tạo nên những khác biệt sinh học quan trọng có khả năng ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị và tiên lượng của người bệnh.
- b. Mục tiêu nghiên cứu: Xuất phát từ các lý do trên, chúng tôi tiến hành **“Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen và kết quả điều trị ung thư đại trực tràng ở người trẻ”** với các mục tiêu sau:
 - Đánh giá đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của UTĐTT người trẻ.
 - Xác định tỉ lệ đột biến gen và các đặc điểm liên quan trong UTĐTT người trẻ.
 - Đánh giá kết quả dài hạn và các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng người bệnh.
- c. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Đối tượng: Người bệnh nhỏ hơn 50 tuổi được chẩn đoán xác định ung thư đại trực tràng bằng mô bệnh học thuộc loại carcinom tuyến và được giải trình tự 21 gen liên quan đến UTĐTT.

Phương pháp nghiên cứu: Đoàn hệ hồi cứu
- d. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn: Nghiên cứu đã xác định được các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư đại trực tràng khởi phát sớm, đồng thời làm rõ các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng có thể ảnh hưởng đến tiên lượng người bệnh. Trên cơ sở đó, nghiên cứu tiếp tục phân tích vai trò của các

đột biến gen trong mối liên quan với đặc điểm bệnh và kết cục sống còn, góp phần bổ sung bằng chứng khoa học về giá trị tiên lượng của các đặc điểm phân tử và định hướng ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

e. **Bố cục nghiên cứu:**

Luận án có 133 trang, bao gồm: Đặt vấn đề (02 trang), Tổng quan tài liệu (29 trang), Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (30 trang), Kết quả (37 trang), Bàn luận (32 trang), Kết luận và Kiến nghị (03 trang).

Luận án có 19 bảng, 30 biểu đồ, 3 sơ đồ, 6 hình và 186 tài liệu tham khảo (18 tiếng Việt, 163 tiếng Anh)

CHUONG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương về ung thư đại trực tràng người trẻ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là loại UT đứng thứ ba về số ca mắc mới (9,6%) và đứng thứ hai về nguyên nhân tử vong do UT (9,3%) trên toàn thế giới năm 2022, chỉ sau UT phổi. Theo ước tính của GLOBOCAN, số ca mắc mới UTĐTT toàn cầu sẽ tăng 63,3% trong giai đoạn từ năm 2020 đến năm 2040. Ở các quốc gia có chỉ số phát triển con người (HDI) cao và rất cao, tỉ lệ mắc mới và tử vong lần lượt cao gấp 3–4 lần và 2–3 lần so với các nước HDI thấp và trung bình. Tuy vậy, tốc độ gia tăng số ca mới ở nhóm HDI rất cao (35,0%) thấp hơn rõ rệt so với nhóm HDI thấp (102,6%), trung bình (72,1%) và cao (67,9%). Tỉ lệ mắc UTĐTT chịu ảnh hưởng lớn từ yếu tố môi trường, lối sống, chế độ ăn, nhưng không liên quan rõ rệt đến sắc tộc. Nguy cơ tăng theo tuổi, ở mức thấp trước 45 tuổi, sau đó tăng nhanh và đạt đỉnh sau 80 tuổi. Theo GLOBOCAN 2022, tại Việt Nam có 16.835 ca mắc mới và 8.454 ca tử vong do UTĐTT, đứng thứ tư (9,3%) và thứ năm (7%) trong tổng số các loại ung thư; đây là loại UT phổ biến thứ ba ở nữ và thứ tư ở nam.

Từ thập niên 1990, nhờ tầm soát nội soi và điều trị sớm các tổn thương tiền ung thư, tỉ lệ mắc UTĐTT có xu hướng giảm. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây ghi nhận tỉ lệ UTĐTT ở người dưới 50 tuổi tăng từ 1% đến 4% mỗi năm tại các quốc gia thu nhập cao như Hoa Kỳ, Canada và Úc. Nhóm người bệnh được chẩn đoán trước 50 tuổi này được gọi là UTĐTT khởi phát sớm hoặc UTĐTT người trẻ theo định nghĩa của NCCN và Hiệp Hội Ung Thư Hoa Kỳ. Dự báo đến năm 2030, UTĐTT sẽ trở thành loại ung thư phổ biến nhất ở nhóm dân số từ 20 đến 49 tuổi tại Hoa Kỳ. Tại Trung Quốc, UTĐTT ở người dưới 30 tuổi chiếm từ 10% đến 20% và độ tuổi khởi phát trung bình sớm

hơn 12 đến 18 năm so với các quốc gia phương Tây. Ở Việt Nam, tỉ lệ UTĐTT ở người trẻ dao động từ 11,7% đến 30%, tùy theo phương pháp nghiên cứu và tiêu chí định nghĩa UT người trẻ.

Tiền căn gia đình mắc UTĐTT hoặc có các hội chứng di truyền liên quan là đặc điểm nổi bật của UTĐTT khởi phát sớm, với tỉ lệ cao hơn rõ rệt so với nhóm trên 50 tuổi. Tại Việt Nam, một báo cáo ghi nhận 7,7% bệnh nhân có thân nhân bậc một mắc UTĐTT. Nhiều nghiên cứu quốc tế cũng cho biết tỉ lệ này dao động 11%–30%, tùy đối tượng khảo sát và thể hệ thân nhân được tính đến. Ước tính UTĐTT khởi phát sớm liên quan hội chứng di truyền chiếm 5 – 35% (trung bình 13%), so với 2 – 5% ở nhóm lớn tuổi; nguy cơ càng cao ở bệnh nhân trẻ, có thể tới 35% ở nhóm dưới 35 tuổi. Xét nghiệm đa gen dòng mầm cho thấy tỉ lệ đột biến di truyền gây bệnh ở bệnh nhân UTĐTT khởi phát sớm (16–25%) gần gấp đôi so với nhóm lớn tuổi. Trong số này, đột biến gây hội chứng Lynch là phổ biến nhất, có thể chiếm tới 50% các trường hợp UTĐTT khởi phát sớm. Một nghiên cứu trên 125 bệnh nhân báo cáo 16% mang đột biến dòng mầm (bao gồm pathogenic và likely pathogenic), trong đó đột biến gen *APC* chiếm tỉ lệ cao nhất (21%).

Mặc dù ghi nhận bệnh thường ở giai đoạn tiến triển, tình trạng mô học tệ hơn nhưng tiên lượng của UTĐTT khởi phát sớm cũng không hoàn toàn cho thấy kém hơn so với nhóm khởi phát muộn, hầu hết các báo cáo hiện nay vẫn còn cho kết quả chưa thống nhất. Cụ thể có tác giả cho biết UTĐTT trước 50 tuổi đạt tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm trên 50 tuổi, tuy nhiên khi phân tầng theo giai đoạn thì chỉ có giai đoạn IV của nhóm người trẻ là có tiên lượng kém hơn có ý nghĩa. Ngược lại, một nghiên cứu tập trung vào UTĐTT di căn lại cho kết quả tiên lượng tốt hơn ở nhóm người trẻ so

với nhóm bệnh nhân được chẩn đoán sau 50 tuổi. Nhìn chung, khi so sánh theo giai đoạn, bệnh nhân trẻ ở giai đoạn sớm có xu hướng sống tốt hơn, trong khi ở giai đoạn tiến triển tiên lượng tương đương hoặc kém hơn so với người lớn tuổi.

1.2. Quá trình hình thành ung thư đại trực tràng, cơ chế sinh học phân tử

Từ các đột biến hoặc thay đổi biểu hiện khởi đầu ở gen *APC* hoặc *BRAF* cùng với các biến đổi ở nhóm gen nhạy cảm với UTĐTT, nhiều con đường tín hiệu phân tử được kích hoạt, tạo điều kiện thuận lợi cho sự khởi phát UT. Các con đường tín hiệu phân tử chính đã được xác định bao gồm: Con đường tín hiệu Wnt, con đường tín hiệu thông qua thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR), con đường PI3K, con đường TGF- β , con đường sửa chữa DNA và đảm bảo độ chính xác khi nhân đôi DNA.

Quá trình hình thành UTĐTT là kết quả của sự phối hợp thay đổi biểu hiện nhiều gen nhạy cảm và sự hoạt hóa nhiều con đường tín hiệu khác nhau. Những cơ chế này có thể quy tụ vào ba cơ chế sinh u chính:

- Con đường bất ổn nhiễm sắc thể/con đường *APC*..
- Con đường bất ổn định vi vệ tinh (MSI).
- Con đường polyp răng cưa và Kiểu hình methyl hóa đảo CpG (CIMP).

1.3. Các phương pháp giải trình tự gen

Theo trình tự thời gian, các phương pháp giải trình tự gen đã phát triển qua 3 thế hệ:

- Giải trình tự DNA thế hệ thứ nhất: bao gồm 2 kỹ thuật Maxam–Gilbert (phân hủy hóa học) và Sanger (kết thúc chuỗi). Cả hai đều dựa trên việc khuếch đại DNA khuôn mẫu và tách bằng điện di, xuất hiện gần như cùng thời điểm, nhưng thời gian hoàn tất của

mỗi phương pháp lại khác nhau. Mặc dù đóng vai trò quan trọng trong việc giải trình tự hệ gen người, các kỹ thuật này hiện nay bộc lộ nhược điểm về chi phí và thời gian thực hiện.

- Giải trình tự thế hệ thứ hai (Next-Generation Sequencing, NGS): còn gọi là giải trình tự gen thế hệ mới, cho phép giải trình tự toàn bộ hệ gen với tốc độ nhanh. Việc giải trình tự đồng thời hàng triệu phân mảnh DNA cho phép hàng trăm gen được giải trình tự chỉ trong một phản ứng, giúp tiết kiệm thời gian và chi phí. Các kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ thứ hai tiêu biểu như Roche 454, Illumina, Solid và Ion Torrent. NGS đạt độ nhạy cao (hơn 95%) cho nhiều loại đột biến (biến thể đơn nucleotide, đột biến chèn hoặc mất, thay đổi số bản sao) và độ đặc hiệu trên 98% khi phân tích theo chuẩn, thường được dùng trong xét nghiệm ung thư, bệnh di truyền và vi sinh.
- Giải trình tự DNA thế hệ thứ ba: với việc các phương pháp giải trình tự DNA ngày càng được sử dụng rộng rãi, nhu cầu về những phát triển công nghệ mới trở nên cần thiết. Mặc dù các phương pháp giải trình tự thế hệ thứ nhất và thứ hai đã tạo ra bước ngoặt cho lĩnh vực này, chúng vẫn cần được cải thiện ở nhiều khía cạnh như thời gian, chi phí và tỷ lệ sai số. Từ những nhu cầu đó, các phương pháp giải trình tự thế hệ thứ ba đã được phát triển, với độ dài đọc lớn hơn, chi phí thấp hơn và tốc độ nhanh hơn. Đặc điểm nổi bật của thế hệ này là không cần bước khuếch đại DNA và cho phép phân tích theo thời gian thực mà không cần cắt nhỏ DNA (phân tích ở mức phân tử đơn lẻ), đọc được đoạn dài và thời gian chuẩn bị mẫu ngắn, có giá trị hữu ích cho phát hiện biến thể cấu trúc lớn, sắp xếp lại bộ gen, phân tích trình tự lặp và methyl hóa. Giải trình tự DNA thế hệ thứ ba được chia thành hai kỹ thuật chính.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN

CỨUThiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh nhỏ hơn 50 tuổi chẩn đoán ung thư đại trực tràng, được nhập viện và điều trị từ tháng 1 năm 2016 đến tháng 12 năm 2020.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tất cả những người bệnh được chẩn đoán ung thư đại trực tràng, nhập viện, phẫu thuật và điều trị từ tháng 01 năm 2016 đến tháng 12 năm 2020 thỏa tiêu chí:

- Chẩn đoán xác định mô bệnh học thuộc loại carcinom tuyến.
- Nhỏ hơn 50 tuổi tại thời điểm chẩn đoán UTĐTT.
- Được giải trình tự 21 gen liên quan đến UTĐTT.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh có thêm khối u đồng phát khác ngoài vị trí ĐTT.
- Người bệnh ung thư biểu mô tuyến ĐTT tái phát tại thời điểm lần đầu được đưa vào nghiên cứu.

2.3. Thời gian nghiên cứu

Thời gian: từ tháng 12 năm 2020 đến tháng 12 năm 2025.

2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, bao gồm toàn bộ các bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu. Phương pháp này có ưu điểm là phù hợp với thiết kế hồi cứu, tận dụng tối đa nguồn dữ liệu sẵn có và đặc biệt thích hợp với nhóm bệnh hiếm như ung thư đại trực tràng khởi phát sớm. Tuy nhiên, do không phải là lấy mẫu ngẫu nhiên, cỡ mẫu có thể chưa đại diện hoàn toàn cho quần thể mục tiêu, độ mạnh thống kê trong các phân tích phân nhóm và mô

hình đa biến có thể còn hạn chế, và kết quả cần được diễn giải thận trọng khi ngoại suy cho quần thể rộng hơn. Tuy nhiên, số lượng biến cố ghi nhận được vẫn cho phép thực hiện các phân tích sống còn mang tính thăm dò.

Tổng cộng, chúng tôi ghi nhận được 100 trường hợp thỏa tiêu chí chọn bệnh.

2.5. Phương pháp và công cụ thu thập số liệu

Chúng tôi thu thập số liệu qua bệnh án mẫu (phụ lục):

- Thông tin lâm sàng, cận lâm sàng, giải phẫu bệnh, phác đồ điều trị đa mô thức, tường trình phẫu thuật, theo dõi sau điều trị được thu thập thông qua hệ thống bệnh án điện tử tại Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.
- Thu thập kết quả giải trình tự gen mục tiêu trên mẫu DNA mô u và mô máu bằng phương pháp Giải trình tự gen thế hệ mới (Next-generation sequencing – NGS). Trong bệnh án mẫu, chúng tôi mã hóa tất cả các biến định tính. Đối với những biến định lượng, chúng tôi lấy đúng giá trị tuyệt đối.

Sử dụng phần mềm Excell và SPSS để nhập số liệu.

2.6. Quy trình nghiên cứu

- Bước 1: Chọn người bệnh theo tiêu chuẩn chọn mẫu.
- Bước 2: Thu thập thông tin lâm sàng, cận lâm sàng, phác đồ điều trị đa mô thức, tường trình phẫu thuật, thông tin theo dõi sau điều trị đến đủ 60 tháng (tính từ thời điểm chẩn đoán) hoặc đến khi tử vong tùy điều kiện nào đến trước thông qua hệ thống bệnh án.
- Bước 3: Thu thập kết quả giải trình tự gen mục tiêu trên mẫu DNA mô u và mô máu bằng phương pháp Giải trình tự gen thế hệ mới.
- Bước 4: Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS.
- Bước 5: Trình bày số liệu và viết luận án.

2.7. Phương pháp phân tích dữ liệu

- Quản lý dữ liệu thu thập được trong nghiên cứu và phân tích xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 cho phiên bản Window.
- Ngưỡng sai lầm $\alpha \leq 0,05$ trong các trường hợp tính toán, so sánh, ước lượng.
- Biến số định lượng có phân phối chuẩn sẽ được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn. Biến số định lượng có phân phối lệch sẽ được trình bày dưới dạng trung vị và tứ phân vị.
- Biến số định tính trình bày dưới dạng tần suất hay tỷ lệ phần trăm. So sánh bằng phép kiểm Chi bình phương, nếu có trên 20% số ô có vọng trị < 5 thì chuyển sang dùng phép kiểm Fisher.
- So sánh các biến số định lượng: Khi so sánh giữa hai nhóm độc lập, nếu dữ liệu phân phối chuẩn và có phương sai đồng nhất, phép kiểm T-test độc lập được sử dụng. Trường hợp dữ liệu phân phối chuẩn nhưng phương sai không đồng nhất, phép kiểm Welch's t-test (T-test với giả định phương sai không đồng nhất) được áp dụng. Nếu dữ liệu không phân phối chuẩn, phép kiểm phi tham số Mann–Whitney U được sử dụng. Khi so sánh giữa ba nhóm trở lên, nếu dữ liệu phân phối chuẩn và có phương sai đồng nhất, phép kiểm ANOVA một chiều (one-way ANOVA) được sử dụng. Trong trường hợp dữ liệu phân phối chuẩn nhưng phương sai không đồng nhất, phép kiểm Welch's ANOVA được áp dụng. Nếu dữ liệu không phân phối chuẩn, phép kiểm phi tham số Kruskal–Wallis được sử dụng để so sánh sự khác biệt giữa các nhóm. Phép kiểm Kolmogorov–Smirnov và Shapiro–Wilk được sử dụng để đánh giá tính phân phối chuẩn của dữ liệu.
- Thời gian sống còn toàn bộ (OS) và sống còn không bệnh (DFS) được ước tính bằng phương pháp Kaplan–Meier và so sánh giữa

các nhóm bằng kiểm định Log-rank. Các yếu tố tiên lượng được đánh giá thông qua phân tích đơn biến và đa biến sử dụng mô hình hồi quy Cox.

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện là nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu, lấy số liệu từ hồ sơ bệnh án, kết hợp khảo sát tình trạng đột biến gen và theo dõi người bệnh sau điều trị, không can thiệp vào quá trình điều trị, không làm thay đổi kết quả điều trị.

Dữ liệu cá nhân của bệnh nhân được ẩn danh, số hồ sơ, số nhập viện, thông tin cá nhân được mã hoá. Không cung cấp thông tin liên quan đến hồ sơ bệnh án và tình trạng bệnh khi chưa được sự đồng ý của người bệnh, Ban giám đốc Bệnh viện, Hội đồng Đạo đức.

Từ 01/2016 đến 12/2020, ghi nhận được 100 trường hợp.

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình là $37,4 \pm 7,5$; nam/nữ = 1,08. 6% trường hợp có bệnh đi kèm bao gồm: tăng huyết áp, bệnh van tim 2 lá, đái tháo đường. 6% trường hợp có người thân trực hệ mắc UTĐTT. Triệu chứng lâm sàng: đau bụng (61%), thay đổi thói quen đi cầu (53%), đi cầu ra nhày, máu (48%). Thời gian trung vị để chẩn đoán: 60 ngày, chủ yếu trong khoảng từ 15 đến 90 ngày. Tỷ lệ phẫu thuật cấp cứu: 15%.

3.1.1. Đặc điểm liên quan đến ung thư đại trực tràng

- Vị trí khối u nguyên phát: trực tràng chiếm tỉ lệ cao nhất với 43%; 31% là UT đại tràng phải và 26% còn lại ở đại tràng trái.
- Đa số là biệt hóa tốt và vừa (87%), còn lại là biệt hóa kém. 12% khối u có mô học là dạng chế nhày và mặt nhẵn.
- Giai đoạn III – IV chiếm 68%, trong đó giai đoạn IV 19%.

3.2. Đặc điểm đột biến gen

3.2.1. Đột biến gen

- Tỷ lệ người bệnh có đột biến gen chiếm 96%, tổng cộng 318 đột biến trong 21 gen được khảo sát, trung bình $3,18 \pm 2$ đột biến/người bệnh, dao động từ 0 – 11 đột biến.
- Đột biến *TP53* (66%), *APC* (52%), *KRAS* (66,43%), *PIK3CA* (627) và *SMAD4* (18%) chiếm tỉ lệ cao nhất.
- Không có đột biến ở các gen *NRAS*, *STK11* và *EPCAM*
- Đột biến nhóm 4 gen MMR chiếm tỉ lệ 25%, nhóm gen *POLE/POLD1* chiếm tỉ lệ 7%.
- *KRAS*: đột biến codon 12 chiếm 55,8% (G12D là 30,2%, G12V chiếm 16,3% và G12C chiếm 7%), codon 13 có tỉ lệ 20,9%, các đột biến còn lại chiếm 23,2% .
- *BRAF*: tần suất 5%, đột biến *BRAF* V600E chiếm 80%.
- *PIK3CA*: tỉ lệ di căn hạch vùng thấp hơn (44,4% so với 71,2%, $p = 0,013$), tỉ lệ UT giai đoạn tiến triển thấp hơn (51,9% so với 74%, $p = 0,035$) so với nhóm không có đột biến. Đột biến exon 9 chiếm tỉ lệ 37%, exon 20 là 25,9%, 1 trường hợp có đột biến exon 9 và 20, còn lại là các đột biến ngoài 2 exon này.
- *APC*: có 92,3% là đột biến cắt cụt (truncation mutation) tạo codon kết thúc sớm. Đây được coi là các đột biến điều khiển.
- *TP53*: nhóm mang đột biến có tỉ lệ biệt hóa kém (7,6% so với 23,5%, $p = 0,032$) và tế bào chế nhậy (6,1% so với 23,5%, $p = 0,020$) thấp hơn so với nhóm không đột biến. Đột biến tăng chức năng (GOF) của *TP53* chiếm 45,5% trong đó đột biến R273H (tiên lượng rất xấu) xuất hiện trong 4 trường hợp (6,1%).
- Có mối liên quan mạnh giữa đột biến gen sửa chữa với mức độ tích lũy đột biến. Cụ thể nhóm đột biến gen MMR-*POLE/POLD1*

có số lượng đột biến và số gen chứa đột biến cao hơn các trường hợp không đột biến nhóm này.

3.2.2. Đột biến dòng mầm

- 18% trường hợp mang các ĐBDM gây bệnh và có khả năng gây bệnh. Trong đó nhóm đột biến gây bệnh ($n = 10$) là 10%, nhóm này liên quan đến các hội chứng di truyền đã được xác định (hội chứng Lynch 70%, hội chứng đa polyp có tính gia đình (FAP) 20%, hội chứng gây hội chứng UT dạ dày thể lan tỏa 10%).
- *APC* và *MLH1* là gen bị đột biến nhiều nhất với tỉ lệ 22,2%.
- Nhóm có người thân trực hệ mắc UTĐTT có tỉ lệ ĐBDM gây bệnh cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có người thân mắc bệnh (66,7% so với 6,4%, $p = 0,001$).

3.3. Kết quả điều trị

3.3.1. Kết quả chung

- Biến chứng sau phẫu thuật cần can thiệp lại chiếm 10%, trong đó 4% là biến chứng sớm, 6% là biến chứng muộn.
- Tử vong: chiếm 32% ($n = 32$), đều là tử vong liên quan đến UT. Tử vong theo giai đoạn ghi nhận được: giai đoạn I không có, giai đoạn II 7,7%, giai đoạn III 26,5% và giai đoạn IV tử vong 89,5%.
- Tỉ lệ tử vong tăng ở nhóm tăng CEA, biệt hóa kém, giai đoạn tiến triển và không đạt phẫu thuật triệt căn.
- Tái phát: 26,2% trong 84 trường hợp được phẫu thuật triệt căn.
- Liên quan giữa tình trạng đột biến gen với tỉ lệ tử vong và tái phát:
 - Mức độ tích lũy đột biến (số lượng đột biến và số gen đột biến) có liên quan đến tỉ lệ tử vong và tái phát, trong đó nhóm tích lũy nhiều đột biến có tiên lượng tốt hơn.
 - *PIK3CA*: nhóm đột biến có tỉ lệ tử vong thấp hơn (14,8% so với 38,4%, $p = 0,025$).

- Gen sửa chữa (MMR-*POLE/POLD1*): nhóm đột biến cho tỉ lệ tử vong thấp hơn (16,7% so với 38,6%, $p = 0,031$).
- OS: 49,8 tháng, khoảng tin cậy 95% (KTC 95%) 46,4 – 53,2 tháng. Tỉ lệ sống còn tích lũy ước đoán 5 năm: 65,2%.
- DFS: 50,1 tháng, KTC 95% 46,2 – 53,9 tháng.
- Nhóm bệnh tiến triển (di căn hệ thống), sống thêm trung vị đạt 14 tháng, KTC 95% 1,3 – 16,7 tháng.

3.3.2. Liên quan giữa đặc điểm người bệnh với kết quả lâu dài

- Các yếu tố có ảnh hưởng đến tiên lượng người bệnh (OS và tỉ lệ sống 5 năm) bao gồm nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán, độ biệt hóa khối u, giai đoạn ung thư, loại phẫu thuật (cấp cứu hay chương trình), khả năng đạt phẫu thuật triệt căn.
 - Giai đoạn bệnh ảnh hưởng lên cả OS và DFS.

Bảng 0.7. Liên quan giữa tiên lượng với đặc điểm người bệnh

Yếu tố	Tỉ lệ sống 5 năm (%)	OS	p
Tuổi			
< 35 tuổi	64,6	49,3	0,893
35 – 49 tuổi	65,4	50,0	
Giới			
Nam	65,5	50,4	0,873
Nữ	64,8	49,1	
Vị trí u			
ĐT phải	63,8	48,5	0,862
ĐT trái	64,1	46,3	
Trực tràng	66,3	52,5	
CEA huyết thanh			
< 5 ng/mL	74,7	53,7	0,001
≥ 5 ng/mL	43,8	41,0	

Độ biệt hóa			
Tốt – vừa	69,5	51,7	0,006
Kém	38,5	37,4	
Chế nhầy/dạng nhẵn			
Không	67,8	50,9	0,094
Có	46,3	42,4	
Giai đoạn bệnh			
I + II	93,1	58,8	0,000
III + IV	51,9	45,6	
Phẫu thuật cấp cứu			
Không	69,5	52,1	0,003
Có	39,3	36,3	
Phẫu thuật triệt căn			
Không	6,3	21,7	0,000
Có	77,2	55,5	

3.3.3. Liên quan giữa đột biến gen với kết quả lâu dài

Bảng 0.8. ĐB gen sửa chữa, mức đột tích lũy ĐB với tiên lượng

Yếu tố	Tỉ lệ sống 5 năm (%)	OS	p
Số lượng ĐB			
≤ 3 đột biến, n (%)	58,1	48,2	0,056
> 3 đột biến	80,8	53,4	
Số lượng gen ĐB			
≤ 3 gen, n (%)	58,5	48,3	0,020
> 3 gen	90,7	55,5	
ĐB gen MMR-<i>POLE/POLD1</i>			
Không	58,1	47,8	0,035
Có	81,8	54,6	

- Đối với nhóm ĐBDM gen MMR (hội chứng Lynch di truyền), cả 7 trường hợp (100%) trong nhóm này đều không tái phát hay tử vong trong thời gian theo dõi.

Bảng 0.9. Liên quan đột biến nhóm gen sinh ung với tiên lượng

Yếu tố	Tỉ lệ sống 5 năm (%)	OS	p
ĐB <i>KRAS</i>			
Không	62,4	49,8	0,622
Có	69,1	49,9	
ĐB <i>BRAF</i>			
Không	65,8	50,2	0,474
Có	53,3	42,7	
ĐB <i>PIK3CA</i>			
Không	58,3	48,2	0,036
Có	84,2	54,3	

- *KRAS*: không khác biệt về OS giữa đột biến codon 12, 13 và các codon khác. Đột biến gen MMR (khối u gợi ý tình trạng dMMR/MSI) được xem là yếu tố bảo vệ khi có đột biến *KRAS*.
 - 66.7% (2/3 trường hợp) mang đột biến G12C (đột biến có tiên lượng xấu) tử vong. Đột biến G12D có tỉ lệ tử vong 38,5% và OS chỉ 42 tháng.
- Đột biến *BRAF* V600E: tỉ lệ tử vong 50%, OS chỉ 40 tháng,
- Đột biến *KRAS/BRAF* có được lợi ích khi điều trị với bevacizumab, thời gian sống thêm đạt 25 tháng so với 11 tháng của nhóm không được điều trị với bevacizumab (p = 0,002).
- Đột biến *PIK3CA* có tỉ lệ sống 5 năm 84,2% và OS dài hơn (54 tháng so với 48 tháng, p = 0,036) so với nhóm không đột biến.

- Tác động có lợi đến từ đột biến exon 9 (OS: 58,3 tháng) và đột biến ngoài exon 20 (OS: 56 tháng), trong khi đột biến exon 20 có tác động tiêu cực với OS chỉ 44,9 tháng ($p = 0,200$).

Bảng 0.10. Liên quan đột biến nhóm gen ức chế với tiên lượng

Yếu tố	OS	p
DB APC		
Không	48,0	0,473
Có	51,5	
DB TP53		
Không	52,1	0,165
Có	48,6	

- *APC*: các trường hợp mang đột biến điều khiển có OS đạt 52,4 tháng, tỉ lệ sống 5 năm 70,1% so với 36,3 tháng, 33,3% ($p = 0,113$) của nhóm mang đột biến đi kèm.
- *TP53*: tỉ lệ độ biệt hóa và loại mô học thuận lợi nhiều hơn so với nhóm không đột biến, nhưng không làm cho nhóm mang đột biến có tiên lượng tốt hơn.
 - Đột biến GOF của *TP53* không ảnh hưởng đến sống còn.
 - Đột biến *TP53* R273H ($n = 4$) ghi nhận 50% tử vong và 1 trường hợp UTĐT tái phát; OS 46 tháng, tỉ lệ sống 5 năm 50% so với 52 tháng, 75,3% của nhóm không đột biến ($p = 0,285$).
- Mô hình đa gen đột biến *KRAS/BRAF* ± MMR: đột biến gen MMR (khối u gợi ý tình trạng dMMR/MSI) được xem là yếu tố bảo vệ khi có đột biến *KRAS/BRAF*, cụ thể các trường hợp có đột biến MMR không ghi nhận tử vong, tỉ lệ sống 5 năm đạt 100% so với 55,9% ($p = 0,011$) của nhóm không đột biến MMR.

Bảng 0.11. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng sống còn

	Phân tích đa biến phân tầng theo giai đoạn		
	HR	KTC 95%	p
CEA huyết thanh			
< 5 ng/mL	1		
≥ 5 ng/mL	2,33	1,2 – 4,7	0,018
Độ biệt hóa			
Tốt – vừa	1		
Kém	2,57	1,2 – 5,7	0,021
Phẫu thuật cấp cứu			
Không	1		
Có	3,50	1,5 – 7,9	0,003
Phẫu thuật triệt căn			
Không	1		
Có	0,10	0,05 – 0,2	0,000
Số lượng ĐB			
≤ 3 đột biến	1		
> 3 đột biến	0,61	0,25 – 1,5	0,278
Số lượng gen ĐB			
≤ 3 gen	1		
> 3 gen	0,27	0,07 – 1,1	0,076
ĐB gen MMR -<i>POLE/POLD1</i>			
Không	1		
Có	0,44	0,17 – 1,1	0,092
ĐB PIK3CA			
Không	1		
Có	0,49	0,17 – 1,4	0,180

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Hầu hết các báo cáo về UTĐTT ở người trẻ đều chọn ngưỡng dưới 50 tuổi tại thời điểm chẩn đoán, một số ít tác giả sử dụng ngưỡng dưới 40 tuổi. Ngoài ra, bệnh nhân dưới 35 tuổi được xếp vào nhóm UTĐTT khởi phát rất sớm. Tỷ lệ nam và nữ gần tương đương, đây là đặc điểm của UTĐTT khởi phát sớm, khác với UTĐTT nói chung hay khởi phát muộn, vốn thường gặp ở nam nhiều hơn. Bệnh lý đi kèm thường chiếm tỉ lệ rất nhỏ ở UTĐTT khởi phát sớm so với nhóm khởi phát muộn, khác biệt thường có ý nghĩa thống kê.

UTĐTT thường được coi là bệnh có yếu tố đơn lẻ, tuy nhiên nhiều nghiên cứu cho thấy tỉ lệ có tiền căn gia đình mắc bệnh ở nhóm khởi phát sớm dao động 5 – 26%, chủ yếu ở người thân bậc một. Khi so sánh với nhóm khởi phát muộn, hầu hết nghiên cứu đều ghi nhận tỉ lệ tiền căn gia đình cao hơn ở nhóm khởi phát sớm.

Về vị trí ung thư, các nghiên cứu đều nhất quán cho thấy UTĐTT khởi phát sớm thường gặp ở UT đại tràng trái và trực tràng, chiếm tỉ lệ đến 70 – 80%. Tuy nhiên khác biệt này không quá lớn so với UTĐTT nói chung hoặc nhóm khởi phát muộn.

Đau bụng, đi tiêu máu và thay đổi thói quen đi tiêu là ba triệu chứng thường gặp và nhất quán trong nhiều nghiên cứu. Về thời gian chẩn đoán, nhiều nghiên cứu cho thấy ở nhóm khởi phát sớm trung bình là 4 đến 6 tháng, có trường hợp kéo dài đến 2 năm. Một báo cáo tổng quan cho biết thời gian chẩn đoán ở nhóm khởi phát sớm thường dài hơn 1,4 lần so với nhóm muộn.

Theo nhiều báo cáo tổng quan, UTĐTT khởi phát sớm thường có nhiều đặc điểm bất lợi như biệt hóa kém, xâm lấn thần kinh, xâm lấn mạch máu, mô học chế nhày hoặc dạng nhẵn, giai đoạn bệnh tiến triển, cùng với tỉ lệ tái phát và di căn cao hơn. Tỉ lệ giai đoạn III–IV trong

nhóm này dao động 54 – 68,1%, và bệnh nhân trẻ có xu hướng di căn hạch vùng và di căn xa nhiều hơn có ý nghĩa so với nhóm lớn tuổi.

4.2. Đặc điểm đột biến gen

Với kết quả tỉ lệ có ít nhất một đột biến đạt 96% và thứ tự năm gen có tỉ lệ cao nhất (ngoại trừ *FBXW7* không khảo sát và tỉ lệ *BRAF* hơi thấp hơn – 5%), nghiên cứu chung tôi khá tương đồng với báo cáo của Zhaoran Su (2024). Cụ thể tác giả đã khảo sát 4.477 mẫu UTĐTT người trẻ ghi nhận bảy gen có tần suất đột biến cao nhất lần lượt là *TP53* (67%), *APC* (66%), *KRAS* (43%), *PIK3CA* (18%), *FBXW7* (14%), *SMAD4* (14%) và *BRAF* (10%). Tỉ lệ mang ít nhất một đột biến của tác giả chiếm 95,5%. Đối với UTĐTT mọi lứa tuổi, Luis Nunes (2024) đã khảo sát 96 gen trên 1.063 bệnh nhân và cho biết tỉ lệ mang ít nhất một đột biến gần như tuyệt đối (99%). Năm gen đột biến nhiều nhất là *APC* (73,8%), *TP53* (60,1%), *KRAS* (44,1%), *PIK3CA* (23,5%) và *BRAF* (12,9%). Nhiều báo cáo cho thấy UTĐTT người trẻ có tỷ lệ đột biến *APC*, *KRAS*, *BRAF* V600E và *NRAS* thấp hơn, trong khi tỷ lệ đột biến *TP53* vẫn ổn định nếu so với UTĐTT nói chung. Sự giảm sút tần suất đột biến *APC* và *BRAF* ở UTĐTT người trẻ gợi ý một tỷ lệ cao các khối u đã hình thành không đi qua các cơ chế sinh u kinh điển là con đường sinh ung u tuyến – ung thư và con đường sinh ung đa polyp răng cưa, vốn thường được quan sát ở UTĐTT người lớn tuổi.

Các nghiên cứu còn cho biết hầu hết các trường hợp dMMR/MSI-h đồng thời có tăng tải lượng đột biến, điều này cho thấy mức độ liên quan rất lớn giữa khiếm khuyết gen sửa chữa với tải lượng đột biến trong khối u. Chúng tôi cũng tìm thấy mối liên hệ tương tự giữa tình trạng đột biến nhóm gen sửa chữa (gen MMR và *POLE/POLD1*) với mức độ tích lũy đột biến (số lượng đột biến và số gen chứa đột biến).

Xét nghiệm đa gen dòng mầm cho thấy tỉ lệ mang biến thể gây bệnh ở bệnh nhân UTĐTT người trẻ dao động 16 – 25%, gần gấp đôi so với nhóm lớn tuổi (10 – 15%). Một tổng quan năm 2021 báo cáo tỉ lệ mang biến thể dòng mầm gây bệnh ở bệnh nhân trẻ khoảng 13% (dao động 9 – 16%), trong đó gen gây hội chứng Lynch chiếm 5 – 18%, *APC* liên quan FAP 0,5 – 3,3% và *MUTYH* (hội chứng đa polyp liên quan đến gen *MUTYH*, MAP) là 0,7% (0,4 – 2,2%). Về mối liên quan với tiền căn gia đình, một nghiên cứu cho thấy tỉ lệ đột biến gây bệnh ở các gen có độ thâm nhập cao với UTĐTT cao hơn rõ rệt ở nhóm có tiền sử gia đình UT (21,1% so với 3,1%; $p = 0,0002$).

4.3. Kết quả điều trị

4.3.1. Ảnh hưởng của đặc điểm người bệnh đến tiên lượng

Mặc dù ghi nhận bệnh thường ở giai đoạn tiến triển, tình trạng mô học tệ hơn nhưng tiên lượng của UTĐTT khởi phát sớm cũng không hoàn toàn cho thấy kém hơn so với nhóm khởi phát muộn, hầu hết các báo cáo hiện nay vẫn còn cho kết quả chưa thống nhất. So sánh với UTĐTT khởi phát muộn, kết quả sống còn toàn bộ của nhóm khởi phát sớm có thể tương đương nếu không muốn nói là tốt hơn, thậm chí sau 5 năm kể từ khi được điều trị triệt căn, những người bệnh sống sót sau điều trị có nguyên nhân tử vong chính tương tự như dân số chung. Tuy nhiên khi phân tích theo giai đoạn bệnh, một số nghiên cứu đã cho biết tiên lượng không bị ảnh hưởng bởi độ tuổi khởi phát UTĐTT, với tỷ lệ sống sót không bệnh sau 5 năm và tỷ lệ sống còn toàn bộ không có sự khác biệt giữa các giai đoạn. Ngược lại, một số nghiên cứu khác lại cho kết quả kém ở UTĐTT người trẻ, lý do cho tỷ lệ sống thấp hơn ở nhóm này có thể do các đặc điểm mô bệnh học bất lợi.

Các yếu tố được xem là có thể ảnh hưởng đến tiên lượng người bệnh UTĐTT nói chung và nhóm khởi phát sớm nói riêng như độ tuổi

khởi phát bệnh, giới tính, nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán, loại mô học và độ biệt hóa của khối u, giai đoạn UT tại thời điểm chẩn đoán, vị trí u nguyên phát và vị trí u di căn, loại phẫu thuật cấp cứu hay chương trình, khả năng đạt phẫu thuật triệt căn. Các nghiên cứu đều thống nhất giai đoạn ung thư là yếu tố tiên lượng độc lập có tính đồng nhất và độ tin tưởng cao. Các yếu tố tiên lượng độc lập khác làm giảm sống còn người bệnh có thể kể đến bao gồm tình trạng phải phẫu thuật cấp cứu, không đạt phẫu thuật triệt căn, tăng nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán, độ biệt hóa kém của khối u. Ngoài ra giới tính nam, u đại tràng phải, loại mô học chế nhầy và vị trí u di căn (phúc mạc, não, xương) cũng có thể cân nhắc là những yếu tố tiên lượng kém cho UTĐTT ở người trẻ.

4.3.2. Ảnh hưởng của đột biến gen đến tiên lượng

Nhiều nghiên cứu cho biết các khối u có tải lượng đột biến (TMB) tăng hoặc nếu có tình trạng dMMR/MSI-h thường có tiên lượng tốt hơn, thể hiện qua DFS và OS dài hơn nhóm TMB thấp hoặc nhóm pMMR/MSS. Đặc biệt, trong các nghiên cứu về đột biến *KRAS*, *BRAF* V600E ở UTĐTT, MSI-h được xem như một yếu tố bảo vệ làm giảm tác động bất lợi của các đột biến này. Đột biến gen sửa chữa và mức độ tích lũy đột biến là 2 tình trạng liên quan chặt chẽ với nhau. Khi sử dụng mức độ tích lũy đột biến làm yếu tố tiên lượng, chúng tôi ghi nhận mối liên hệ thuận, theo đó càng tích lũy nhiều đột biến thì tiên lượng càng khả quan, với giai đoạn bệnh ít tiến triển hơn, tỷ lệ tử vong thấp hơn và OS dài hơn. Tương tự, nhóm có đột biến ở các gen sửa chữa *MMR-POLE/POLD1* cũng cho thấy tiên lượng tốt hơn.

Đối với *KRAS*, nhiều nghiên cứu khác cho thấy ảnh hưởng lên tiên lượng không đồng nhất, phụ thuộc vào vị trí và loại đột biến. Ngoài ra, trạng thái MSI/MSS cũng có vai trò điều hòa tác động của *KRAS*, khi

chỉ nhóm MSS mới chịu ảnh hưởng bất lợi. Về tiên lượng, G12D là đột biến thường gặp nhất (33,1%) trong khi G12C (4–10%) có tiên lượng xấu nhất. Tác giả Gongmin Zhu báo cáo chỉ đột biến codon 12, chứ không phải codon 13, mới liên quan đến OS xấu hơn. Đột biến *BRAF* V600E là loại phổ biến nhất trong các đột biến của *BRAF* (>90%) và được xem là biến thể mang tiên lượng xấu nhất. Đối với đột biến *PIK3CA*, giá trị tiên lượng của đột biến trong UTĐTT còn nhiều tranh cãi và chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như phương pháp phát hiện, kiểu và vị trí đột biến, sự hiện diện của đồng đột biến, cũng như đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân.

Đối với *APC*, ảnh hưởng của đột biến này cũng chưa được đồng nhất trong nhiều nghiên cứu. Một số tác giả quan sát thấy đáp ứng bất lợi đối với nhóm không mang đột biến gen *APC*, giả thuyết cho rằng nhóm này đại diện cho một con đường sinh ung khác, ác tính hơn và ít được biết đến. Ngược lại, một số nghiên cứu lại cho thấy đột biến *APC* liên quan đến tiên lượng bất lợi. Phân tích trên UTĐT cho thấy đột biến *APC* làm giảm OS ($p = 0,001$), nguyên nhân do đáp ứng kém với miễn dịch và tình trạng ức chế miễn dịch chống khối u. Còn đối với *TP53*, tác động bất lợi của đột biến này đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu nhất là đối với nhóm đột biến tăng chức năng (GOF). Zhaoran Su ghi nhận đột biến *TP53* làm giảm OS có ý nghĩa ($p = 0,042$). Liebl cũng cho rằng *TP53* làm giảm đáp ứng với 5-FU và kháng EGFR, dẫn đến giảm OS. Phân tích tổng quan của Sicheng Yan nhấn mạnh tiên lượng còn phụ thuộc loại đột biến *TP53* (có hay không có chức năng sinh ung mới – GOF) và vị trí codon. Các điểm nóng phổ biến gồm R273H, R175H, R248Q và P309S. Đáng chú ý, R273H liên quan chặt chẽ với tiên lượng xấu, khi cho thấy OS trung vị ở bệnh nhân chỉ 3,1 tháng, so với 24,3 tháng ở nhóm mang các đột biến khác.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu 100 trường hợp UTĐTT chẩn đoán trước 50 tuổi từ tháng 01/2016 đến tháng 12/2020, chúng tôi có những kết luận sau:

- Tuổi trung bình 37.4, 63% thuộc nhóm từ 35 đến 49, phân bố giới tính cân bằng với đa số (94%) không có bệnh kèm theo.
- Thời gian chẩn đoán trung vị 60 ngày, 65% được chẩn đoán trong 3 tháng, 15% nhập viện cấp cứu.
- Vị trí u chủ yếu ở đại tràng trái và trực tràng.
- 68% được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển (III – IV), gan và phúc mạc là tạng di căn thường gặp.
- Tỷ lệ đạt phẫu thuật phẫu thuật triệt căn là 84%, biến chứng sau mổ cần can thiệp lại xuất hiện trong 10% trường hợp.
- Đột biến gen phát hiện được đạt tỉ lệ 96%; các gen thường gặp theo thứ tự: *TP53*, *APC*, *KRAS*, *PIK3CA*, *SMAD4*.
- Số lượng đột biến trung bình: $3,18 \pm 2$ đột biến/người bệnh.
- Đột biến đặc hiệu: *PIK3CA*: exon 9 (37%), exon 20 (26%); *KRAS*: codon 12 (55,8%: G12D 30,2%, G12V 16,3%, G12C 7%) và codon 13 (20,9%); *BRAF*: V600E (80%); *APC*: 92,3% là đột biến cắt cụt; *TP53*: 45,5% là đột biến tăng chức năng.
- Đột biến *MMR-POLE/POLD1* là 30%; riêng nhóm gen *MMR* 25%. Có liên quan giữa gen sửa chữa với mức độ tích lũy đột biến.
- ĐB dòng mầm (gây bệnh và không gây bệnh) chiếm 18% dân số; biến thể gây bệnh là 10%, với hội chứng Lynch (7%) và FAP (2%).
- *APC* và *MLH1* là 2 gen có đột biến dòng mầm nhiều nhất (4%).
- Tỷ lệ tử vong do UT là 32% và tỉ lệ tái phát là 26,2%.
- Tỷ lệ biến chứng cần can thiệp lại là 10%.
- Thời gian sống toàn bộ đạt 49,8 tháng, tỉ lệ sống 5 năm 65,2%. Thời gian sống không bệnh đạt 50,1 tháng.

- Vị trí u nguyên phát, giới tính và nhóm tuổi khởi phát bệnh chưa ghi nhận có ảnh hưởng đến OS và DFS.
- CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán, độ biệt hóa, giai đoạn bệnh, loại phẫu thuật (cấp cứu hay chương trình), khả năng đạt phẫu thuật triệt căn là các yếu tố tiên lượng độc lập.
- Quan sát hàng loạt ca cho thấy di căn phổi có thời gian sống thêm trung vị gấp hơn 1,5 – 2 lần so với di căn gan hoặc phúc mạc.
- Các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng người bệnh trong phân tích đơn biến: mức độ tích lũy đột biến, đột biến *MMR-POLE/POLD1*, đột biến *PIK3CA*, đột biến *MMR* trong các trường hợp đồng thời có đột biến *RAS/RAF*.
- Quan sát hàng loạt ca cho thấy các đột biến *KRAS G12V*, *KRAS G12C*, exon 20 của *PIK3CA*, *TP53 R273H* và *BRAF V600E* có thể liên quan đến tiên lượng kém của người bệnh. Trong khi đột biến *KRAS G12A* lại có tiềm năng tiên lượng tốt.
- **Kiến nghị:** cần thực hiện các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thiết kế chặt chẽ hơn và có nhóm đối chứng nhằm củng cố các kết quả thu được, đồng thời giải thích những khác biệt so với các báo cáo trước đây. Bên cạnh đó, cần tiến hành các nghiên cứu có số lượng gen mục tiêu lớn hơn, phân tích phân tử chuyên sâu hơn – bao gồm đánh giá bất ổn nhiễm sắc thể, bất ổn vi vệ tinh, mức độ methyl hóa và tải lượng đột biến – nhằm làm rõ mối liên quan giữa đặc điểm gen, phân tử với biểu hiện lâm sàng và tiên lượng người bệnh. Ngoài ra, các kết quả về đột biến gen thu được từ nghiên cứu cần được ứng dụng vào thực hành lâm sàng, hỗ trợ lựa chọn phác đồ điều trị đa mô thức cũng như chỉ định liệu pháp nhắm trúng đích và liệu pháp miễn dịch phù hợp cho từng người bệnh.