

MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN KRAS, NRAS, BRAF VÀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM BỆNH HỌC UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

**Nguyễn Mạnh Duy*, Võ Hồng Minh Phước, Võ Đức Hiếu,
Phan Thị Hồng Đức, Võ Ngọc Huân, Nguyễn Hoàng Quý,
Lê Đình Huy, Trần Thanh Vy, Lương Hoàng Tiên**

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Xác định tỉ lệ đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn; (2) Xác định mối liên hệ giữa tình trạng đột biến gen với một số đặc điểm bệnh học của bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả loạt ca 356 trường hợp ung thư đại trực tràng di căn được chẩn đoán và điều trị tại Khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Giải trình tự phát hiện đột biến gen KRAS, NRAS và BRAF và mối liên quan với một số đặc điểm bệnh học.

Kết quả: Trong 356 trường hợp khảo sát gen KRAS, NRAS và BRAF chúng tôi ghi nhận tỉ lệ đột biến gen lần lượt là 50%, 3,8%, 5,6%. Đột biến gen KRAS thường gặp ở bệnh nhân có vị trí u ở bên trái và trực tràng với $p = 0.038$ và 0.004 . Đột biến gen BRAF thường gặp ở bệnh nhân trên 60 tuổi với $p = 0.013$, những bệnh nhân có nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán > 5 ng/ml với $p = 0.04$. Các đặc điểm bệnh học khác như giới, thể trạng, độ mô học và số lượng tạng di căn liên quan không có ý nghĩa. Không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa tình trạng đột biến gen NRAS và các đặc điểm bệnh học.

Kết luận: Tỉ lệ đột biến gen KRAS ở bệnh nhân Ung thư đại trực tràng di căn tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM là 50%. Đột biến gen KRAS liên quan có ý nghĩa với vị trí u, tỉ lệ xuất hiện cao ở vị trí u bên trái và trực tràng. Tỉ lệ đột biến gen NRAS là 3,8%. Tỉ lệ đột biến gen BRAF là 5,6%. Đột biến gen BRAF liên quan có ý nghĩa với nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán (>20 ng/ml) và độ tuổi (>60 tuổi).

Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Mạnh Duy

Email: mdnguyenmanhduy@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/10/2025

Ngày phản biện: 14/11/2025

Ngày chấp nhận đăng: 01/12/2025

Từ khóa: Đột biến KRAS; đột biến NRAS; đột biến BRAF; ung thư đại trực tràng di căn; vị trí khối u; CEA huyết thanh; đặc điểm bệnh học.

ASSOCIATION BETWEEN KRAS, NRAS, AND BRAF MUTATION STATUS AND CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN METASTATIC COLORECTAL CANCER AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

ABSTRACT

Objectives: (1) To determine the mutation rates of KRAS, NRAS, and BRAF genes in patients with metastatic colorectal cancer; (2) To investigate the relationship between gene mutation status and certain clinical characteristics of patients with metastatic colorectal cancer.

Subjects and Methods: This study is a retrospective descriptive analysis involving 356 cases of metastatic colorectal cancer diagnosed and treated at the Department of Breast, Gastrointestinal, Liver, and Urology at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. Gene sequencing was performed to detect mutations in KRAS, NRAS, and BRAF, and to assess their associations with various clinical characteristics.

Results: Among the 356 cases examined for KRAS, NRAS, and BRAF mutations, the observed mutation rates were 50% for KRAS, 3.8% for NRAS, and 5.6% for BRAF. KRAS mutations were most prevalent in patients with tumors located in the left colon and rectum, with p-values of 0.038 and 0.004, respectively. BRAF mutations were more frequently observed in patients over the age of 60 ($p = 0.013$) and those with serum CEA levels greater than 5 ng/ml at the time of diagnosis ($p = 0.04$). Other clinical characteristics such as gender, performance status, histological grade, and the number of metastatic sites did not show significant correlations. No significant association was found between NRAS mutation status and clinical characteristics.

Conclusion: The mutation rate of the KRAS gene in patients with metastatic colorectal cancer at Ho Chi Minh City Oncology Hospital is 50%. KRAS mutations are significantly associated with tumor location, being more frequently found in tumors located on the left side and rectum. The mutation rates for NRAS and BRAF are 3.8% and 5.6%, respectively. BRAF mutations are significantly correlated with serum CEA levels at diagnosis (>20 ng/ml) and age (>60 years).

Keywords: KRAS mutation; NRAS mutation; BRAF mutation; metastatic colorectal cancer; clinicopathological features; tumor location; CEA.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Là một trong những loại ung thư phổ biến nhất, di truyền học và các dấu ấn sinh học của ung thư đại trực tràng (UTĐTT) đã được nghiên cứu rộng rãi. Khi thảo luận về các cơ chế phân tử cụ thể làm nền tảng cho sự phát triển và tiến triển của UTĐTT, chúng ta luôn nghĩ đến con đường

truyền tín hiệu RAS-RAF-MAPK và trạng thái vi vệ tinh. Các đột biến ở các gen tiền ung thư, gen ức chế khối u và các gen liên quan đến cơ chế sửa chữa sự không khớp DNA đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của UTĐTT [2]. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, chúng ta quan tâm nhiều hơn đến những thay đổi về phân

tử xảy ra trong quá trình khởi phát, tiến triển và di căn của UTĐTT, đã được chứng minh là hữu ích trong việc dự đoán hành vi và tiên lượng cũng như hướng dẫn điều trị. Với những cải tiến trong điều trị y tế và sự phát triển của y học chính xác, chúng ta nên xem xét ý nghĩa lâm sàng của các biến thể di truyền, chẳng hạn như sự bất ổn định vi vệ tinh (MSI) cũng như các đột biến ở KRAS, NRAS và BRAF trước khi lập kế hoạch phương thức điều trị. Kích hoạt con đường truyền tín hiệu RAS-RAF-MEK-ERK là cơ sở của quá trình hình thành khối u, thúc đẩy sự tăng sinh, biệt hóa và di chuyển của tế bào, và xảy ra ở nhiều loại khối u. Điều này thường biểu hiện dưới dạng đột biến ở các gen KRAS, NRAS và BRAF [3,4]. Đột biến RAS đã được tìm thấy ở một phần ba số ca ung thư, trong đó đột biến KRAS là phổ biến nhất (>80%) trong khi đột biến ở NRAS (khoảng 10%) và NRAS (<5%) tương đối hiếm. Đột biến BRAF đã được phát hiện ở 7 đến 8% số ca ung thư và đột biến V600E chiếm >90% đột biến BRAF [5]. Đột biến KRAS là yếu tố tiên lượng tiêu cực đối với hiệu quả của liệu pháp kháng thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì đối với UTĐTT tiến triển, điều này có nghĩa là bệnh nhân được hưởng lợi ít từ liệu pháp kháng thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì [6,7]. Chúng tôi đã thiết kế một nghiên cứu hồi cứu để đánh giá mối tương quan giữa các đột biến KRAS/NRAS/BRAF, các đặc điểm lâm sàng-bệnh lý và tiên lượng. Chúng tôi tin rằng những kết quả này sẽ cung cấp cơ sở cho dịch tễ học phân tử của bệnh nhân UTĐTT tại bệnh viện Ung bướu và các thử nghiệm lâm sàng trong tương lai. Qua đó, nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành với mục đích trả lời cho câu hỏi nghiên cứu: “Tình trạng đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF và mối liên quan với một số đặc điểm bệnh học của bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh là như thế nào?” với 2 mục tiêu nghiên cứu:

- Xác định tỉ lệ đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn.

- Xác định mối liên hệ giữa tình trạng đột biến gen với một số đặc điểm bệnh học của bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư đại trực tràng di căn, điều trị tại khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh, từ tháng 01/2023 đến tháng 12/2024 thỏa các tiêu chuẩn chọn bệnh và không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Từ 18 tuổi trở lên.
- UTĐTT di căn: Giai đoạn IV hoặc giai đoạn I, II, III đã/đang điều trị tái phát/tiến triển di căn.
- Có chẩn đoán mô bệnh học của tổn thương ở đại trực tràng là ung thư biểu mô tuyến (adenocarcinoma).
- Chỉ số hoạt động cơ thể (ECOG - PS) = 0 – 2.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Mắc ung thư cơ quan thứ 2.
- Thất lạc hoặc thiếu dữ kiện trong hồ sơ bệnh án.

Thiết kế nghiên cứu

Hồi cứu mô tả loạt ca.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Khoa Nội tuyến vú - tiêu hóa - gan - niệu, Bệnh viện Ung bướu TP. HCM. Thời gian từ tháng 01/2023- 12/2024

Phương pháp chọn mẫu thuận tiện

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi chọn liên tục các BN đủ tiêu chuẩn chọn bệnh và không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ, tại khoa Nội tuyến vú

- tiêu hóa - gan - niệu Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm Excel và SPSS 25.0. Các biến định tính được thống kê theo tỉ lệ. Các biến định lượng được thống kê theo trung bình và trung vị. Mọi tương quan giữa các biến số được dùng phép kiểm Chi bình phương cho biến định tính, với chỉ số $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ tháng 01/2023 - tháng 12/2024 chúng tôi đã thu thập được 356 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm		n	%
Nhóm tuổi	<60 tuổi	167	46,9
	≥ 60 tuổi	189	53,1
Giới	Nam	185	52,0
	Nữ	171	48,0
ECOG	0-1	316	88,8
	2	40	11,2

Nhận xét:

Tuổi trung bình: $58,4 \pm 12,6$ tuổi. Tuổi nhỏ nhất: 17 tuổi - lớn nhất: 87 tuổi.

Nam giới mắc bệnh tỉ lệ xấp xỉ nữ giới (52% so với 48%).

Phần lớn BN có thể trạng khá, ECOG 0-1 chiếm 88,8%.

Bảng 2. Đặc điểm bệnh học

Đặc điểm		n	%
Vị trí u nguyên phát	Đại tràng phải	42	11,8
	Đại tràng trái	163	45,8
	Trực tràng	151	42,4
Độ mô học (N=325)	Độ 1	17	5,2
	Độ 2-3	308	94,8
Số tạng di căn	1	70	19,7
	≥2	286	80,3
Nồng độ CEA (N=243)	≤5 ng/ml	64	26,3
	>5 ng/ml	179	73,7

Nhận xét:

Vị trí khối u ở bên trái (bao gồm đại tràng trái và trực tràng) thường gặp hơn, chiếm 88,2% - gấp gần 9 lần vị trí bên phải. Độ mô học cao 2-3 chiếm ưu thế (94,8%).

Di căn phần lớn nhiều tạng (từ 2 trở lên) chiếm 80,3%.

Có 243 bệnh nhân được xét nghiệm nồng độ CEA thời điểm chẩn đoán di căn, với gần 3/4 số

bệnh nhân có nồng độ CEA trên giới hạn bình thường (5 ng/ml).

Bảng 3. Đặc điểm sinh học phân tử

Đặc điểm		n	%
Đột biến KRAS	Có	178	50,0
	Không	178	50,0

Đặc điểm		n	%
Đột biến NRAS (N=158)	Có	6	3,8
	Không	152	96,2
Đột biến BRAF	Có	20	5,6
	Không	336	94,4

Nhận xét:

Đột biến gen KRAS xuất hiện với tỉ lệ cao nhất (50,0%), đột biến NRAS và BRAF ít gặp hơn (tỉ lệ 3-6%).

Bảng 4. Mối liên hệ giữa tình trạng đột biến KRAS với một số đặc điểm bệnh học

Đặc điểm		Đột biến KRAS		OR KTC 95%	p
		Có	Không		
Tuổi	<60 tuổi	89	78	1,282	0,243
	≥ 60 tuổi	89	100	[0,845-1,946]	
Giới	Nam	94	91	1,070	0,750
	Nữ	84	87	[0,706-1,622]	
ECOG	0-1	161	155	1,405	0,314
	2	17	23	[0,723-2,731]	
Vị trí u	Đại tràng phải	29	13	2,144	0,038
	Trực tràng	77	74	[1,035-4,439]	
	Đại tràng phải Đại tràng trái	29 72	13 91	2,819 [1,368-5,813]	0,004
	Đại tràng trái	72	91	0,760	0,226
	Trực tràng	77	74	[0,488-1,286]	
Độ mô học (N=325)	Độ 1	8	9	0,812	0,675
	Độ 2-3	161	147	[0,305-2,159]	
Số tạng di căn	1	37	33	1,153	0,594
	≥2	141	145	[0,683-1,946]	
Nồng độ CEA (N=243)	≤5 ng/ml	30	34	0,954	0,872
	>5 ng/ml	86	93	[0,539-1,690]	

Bảng 5. Mối liên hệ giữa tình trạng đột biến NRAS với một số đặc điểm bệnh học

Đặc điểm		Đột biến NRAS		OR KTC 95%	p
		Có	Không		
Tuổi	<60 tuổi	2	72	0,556	0,685
	≥ 60 tuổi	4	80	[0,099-3,124]	

Đặc điểm		Đột biến NRAS		OR KTC 95%	p
		Có	Không		
Giới	Nam	3	82	0,854 [0,167-4,365]	1,000
	Nữ	3	70		
ECOG	0-1	6	143	0,960 [0,929-0,992]	1,000
	2	0	9		
Vị trí u	Đại tràng phải Trực tràng	0	11	1,065 [1,001-1,132]	1,000
		4	62		
	Đại tràng phải Đại tràng trái	0	11	1,025 [0,990-1,061]	1,000
		2	79		
	Đại tràng trái Trực tràng	2	79	0,392 [0,070-2,213]	0,409
		4	62		
Độ mô học (N=137)	Độ 1	0	9	1,041 [1,005-1,078]	1,000
	Độ 2-3	5	123		
Số tạng di căn	1	2	29	2,121 [0,370-12,142]	0,335
	≥2	4	123		
Nồng độ CEA (N=115)	≤5 ng/ml	1	33	1,197 [0,105-13,659]	1,000
	>5 ng/ml	2	79		

Bảng 6. Mối liên hệ giữa tình trạng đột biến BRAF với một số đặc điểm bệnh học

Đặc điểm		Đột biến BRAF		OR KTC 95%	p
		Có	Không		
Tuổi	<60 tuổi	4	163	0,265 [0,087-0,810]	0,013
	≥ 60 tuổi	16	173		
Giới	Nam	14	171	2,251 [0,845-5,999]	0,097
	Nữ	6	165		
ECOG	0-1	16	300	0,480 [0,152-1,514]	0,261
	2	4	36		
Vị trí u nguyên phát	Đại tràng phải Trực tràng	2	40	0,894 [0,183-4,377]	1,000
		8	143		
	Đại tràng phải Đại tràng trái	2	40	0,765 [0,161-3,632]	1,000
		10	153		
	Đại tràng trái Trực tràng	10	153	1,168 [0,449-3,043]	0,750
		8	143		

Đặc điểm		Đột biến BRAF		OR	p
		Có	Không	KTC 95%	
Độ mô học (N=325)	Độ 1	0	17	1,066	0,611
	Độ 2-3	19	289	[1,036-1,097]	
Số tạng di căn	1	2	68	0,438	0,388
	≥2	18	268	[0,099-1,933]	
Nồng độ CEA (N=243)	> 5 ng/ml	12	167	1,072	0,040 (Fisher's Exact Test)
	≤ 5 ng/ml	0	64	[1,031-1,115]	

Tỷ lệ đột biến KRAS trong nghiên cứu của chúng tôi là 50,0% (178/356 bệnh nhân), tương đương các nghiên cứu trong và ngoài nước. Trong tổng quan hệ thống của tác giả Rowland và cộng sự (2016), tỷ lệ gen RAS (KRAS, NRAS và HRAS) đột biến ghi nhận dao động khoảng 50%, chủ yếu là KRAS[8]. Ở Việt Nam, Nguyễn Trọng Hoà và Trịnh Lê Huy (2021) xác định tỷ lệ đột biến gen KRAS là 44,7% (34/76 bệnh nhân)⁹.

Mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen RAS/RAF và các đặc điểm bệnh học ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn được khảo sát rộng rãi. Tuy nhiên, kết quả vẫn còn chưa thống nhất do có sự khác biệt ở các nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ đột biến KRAS theo vị trí u nguyên phát, với u ở đại tràng phải tăng nguy cơ xuất hiện đột biến 2,144 lần ($p=0,038$) so với u ở trực tràng và 2,819 so với u ở đại tràng trái ($p=0,004$). Nghiên cứu của tác giả Selcukbiricik và cộng sự (2013) khảo sát thấy tỷ lệ đột biến KRAS gia tăng ở nhóm dân số nhỏ hơn 60 tuổi và nồng độ CEA huyết thanh cao hơn mức bình thường (5ng/ml) [10]. Nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hoà và Trịnh Lê Huy (2021) cũng ghi nhận có sự khác biệt về tỷ lệ đột biến KRAS theo nồng độ CEA huyết thanh ở mức 5ng/ml [9].

Có 6 trong tổng số 158 bệnh nhân được khảo sát trong nghiên cứu có đột biến NRAS (3,8%). Không phải tất cả bệnh nhân đều được xét nghiệm tìm đột biến NRAS, đa số các trường hợp khảo

sát KRAS và BRAF trước và xác nhận không đột biến, NRAS mới tiếp tục được thực hiện. Tỷ lệ NRAS đột biến tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước: Nghiên cứu của Peeters và cộng sự ghi nhận tỷ lệ đột biến NRAS dao động tùy vị trí exon (2,9% ở exon2; 4,2% ở exon3; 0,3% ở exon4)[11]. Ở Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hòa và Trịnh Lê Huy (2021) khảo sát có 3,9% (3/76 bệnh nhân) mang đột biến NRAS [9]. Nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm thấy mối liên hệ giữa tình trạng đột biến NRAS với các yếu tố dịch tễ cũng như sinh bệnh học của khối u.

Dữ liệu đòi thực ghi nhận đột biến BRAF tìm thấy ở khoảng 6-9% bệnh nhân mắc ung thư đại trực tràng di căn - theo một phân tích hệ thống của tác giả Pietrantonio và cộng sự [12]. Nghiên cứu của chúng tôi có 20 trong tổng 356 bệnh nhân tham gia có đột biến BRAF (chiếm 5,6%). Nguyễn Trọng Hòa và Trịnh Lê Huy (2021) tìm thấy 7 trong 76 bệnh nhân nghiên cứu có đột biến BRAF (9,2%) [9]. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đột biến BRAF khi phân tích dưới nhóm theo độ tuổi, với độ tuổi <60 giảm nguy cơ đột biến so với ≥60 tuổi (OR=0,265; $p=0,013$). Ngoài ra nghiên cứu cũng ghi nhận có mối liên hệ giữa nồng độ CEA thời điểm chẩn đoán di căn với tỷ lệ đột biến BRAF (thường gặp hơn ở bệnh nhân có nồng độ CEA > 5ng/ml với OR=1,072; $p=0,04$). Một số yếu tố khác có liên quan với đột biến BRAF đã được chứng minh trong các nghiên cứu

trong và ngoài nước như u đại tràng phải, biệt hóa kém (Độ mô học cao), di căn nhiều cơ quan [12].

Các hướng dẫn thực hành lâm sàng ung thư của các nước trên thế giới và phác đồ Bộ Y tế Việt Nam đều khuyến cáo xét nghiệm tình trạng đột biến các gen KRAS, NRAS và BRAF để quyết định lựa chọn có hay không điều trị với thuốc kháng EGFR. Đột biến RAS/RAF bên cạnh tiên đoán đáp ứng điều trị còn có ý nghĩa tiên lượng, như đột biến KRAS G12C trên exon 12 hay đột biến BRAF V600E thường có biểu hiện kiểu hình bệnh tiến triển rõ rệt hơn, kháng lại hoá trị liệu và tiên lượng sống còn kém [8,13].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Carethers JM, Jung BH. Genetics and genetic biomarkers in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2015;149:1177–1190.e3.
- [2]. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al.. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394:1467–80.
- [3]. Samatar AA, Poulikakos PI. Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:928–42.
- [4]. Boutin AT, Liao WT, Wang M, et al.. Oncogenic KRAS drives invasion and maintains metastases in colorectal cancer. *Genes Dev*. 2017;31:370–82.
- [5]. Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, et al.. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol*. 2017;28:2648–57.
- [6]. Auclin E, Zaanen A, Vernerey D, et al.. Subgroups and prognostication in stage III colon cancer: future perspectives for adjuvant therapy. *Ann Oncol*. 2017;28:958–68.
- [7]. Stintzing S, Heinemann V, Moosmann N, et al.. The treatment of colorectal carcinoma with monoclonal antibodies: the importance of KRAS mutation analysis and EGFR status. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106:202–6.
- [8]. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between KRAS G13D and other KRAS mutant metastatic colorectal cancer tumours. *Eur J Cancer*. Mar 2016;55:122–30. doi:10.1016/j.ejca.2015.11.025
- [9]. Nguyễn Trọng Hòa, Trịnh Lê Huy (2021), 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*, 506(1): tr.160-164
- [10]. F. Selcukbiricik, A.Billici, D.Tural et al (2013) Are high initial CEA and CA19.9 levels associated with the presence of KRAS mutation in patients with metastasis colorectal cancer? *Tumour Biol*, 34(4), 2233-2239
- [11]. M.Peeters, G.Kafatos, A.Taylor et al. Prevalence of RAS mutation and individual variation patterns among patients with metastasis colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2015; 51:1704-13
- [12]. Gong J, Cho M, Fakih M. RAS and BRAF in metastatic colorectal cancer management. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Oct;7(5):687-704. doi: 10.21037/jgo.2016.06.12. PMID: 27747083; PMCID: PMC5056249.
- [13]. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. Mar 2015;51(5):587-94. doi:10.1016/j.ejca.2015.01.054