

mổ nội soi gối nói chung và kể cả cho những người bệnh có đứt dây chằng chéo trước khớp gối nhưng không mổ. Tuy vậy những kết quả bước đầu thu thập được cũng có những ý nghĩa nhất định, giúp cho chúng ta có một cái nhìn bước đầu về tình trạng ký cam kết phẫu thuật không đồng nghĩa với việc người bệnh thực sự hiểu và chia sẻ quyết định điều trị với thầy thuốc. Kết quả nghiên cứu này sẽ là cơ sở để thực hiện các đánh giá tổng kết sâu rộng hơn sau này về vấn đề này.

## V. KẾT LUẬN

Người bệnh mổ tái tạo dây chằng chéo trước khớp gối được cung cấp đủ thông tin liên quan đến bệnh và phẫu thuật nhưng còn thiếu các thông tin về quá trình chăm sóc và điều trị sau mổ. Một số thông tin cần thiết được truyền tải chưa thực sự dễ hiểu. Đa số người bệnh chưa cảm thấy hài lòng với quá trình cung cấp thông tin cần thiết trước mổ cho phẫu thuật tái tạo dây chằng chéo trước khớp gối.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hallock J.L., Rios R., and Handa V.L. (2017). Patient satisfaction and informed consent for surgery. *Am J Obstet Gynecol*, 217(2), 181.e1-181.e7.

2. Cocanour C.S. (2017). Informed consent—It's more than a signature on a piece of paper. *Am J Surg*, 214(6), 993–997.
3. McGaughey I. (2004). Informed consent and knee arthroscopies: an evaluation of patient understanding and satisfaction. *The Knee*, 11(3), 237–242.
4. Chapter 2: opinions on consent, communication & decision making. In: American Medical Association Code of Medical Ethics; 2016:1e2. <https://www.ama-assn.org/delivering-care/ama-code-medical-ethics>. Accessed April 13, 2017.
5. Hutson M.M. and Blaha J.D. (1991). Patients' recall of preoperative instruction for informed consent for an operation. *J Bone Joint Surg Am*, 73(2), 160–162.
6. Rossi M.J., Guttman D., MacLennan M.J., et al. (2005). Video Informed Consent Improves Knee Arthroscopy Patient Comprehension. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*, 21(6), 739–743.
7. Yin B., Goldsmith L., and Gambardella R. (2015). Web-Based Education Prior to Knee Arthroscopy Enhances Informed Consent and Patient Knowledge Recall: A Prospective, Randomized Controlled Study. *J Bone Jt Surg*, 97(12), 964–971.
8. Cornoiu A., Beischer A.D., Donnan L., et al. (2011). Multimedia patient education to assist the informed consent process for knee arthroscopy: Multimedia patient education for surgery. *ANZ J Surg*, 81(3), 176–180.

# 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

Nguyễn Trọng Hòa\*, Trịnh Lê Huy\*\*

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** (1) Xác định tỷ lệ đột biến gen KRAS, NRAS và BRAF ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn; (2) Đối chiếu 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:** Mô tả cắt ngang 76 trường hợp ung thư biểu mô đại trực tràng giai đoạn di căn được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện TWQĐ 108. Giải trình tự chuỗi DNA gen KRAS (exon 2), NRAS (exon 2, 3, 4) và BRAF (exon 15) để xác định tình trạng đột biến và mối liên quan với một số đặc điểm bệnh học. **Kết quả:** Trong 76 trường hợp khảo sát gen KRAS, NRAS và BRAF chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đột biến gen lần lượt là

44,7%; 3,9% và 9,2%. Đột biến gen KRAS thường gặp ở các bệnh nhân có nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán > 5ng/ml với  $p = 0,022$ . Đột biến gen BRAF thường gặp ở các bệnh nhân có nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán > 20ng/ml với  $p = 0,007$ . Các đặc điểm bệnh học khác như nhóm tuổi, giới, thể trạng, vị trí khối u nguyên phát, độ mô học và số lượng tạng di căn liên quan không có ý nghĩa với tình trạng đột biến gen KRAS và BRAF. Không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa tình trạng đột biến gen NRAS và các đặc điểm bệnh học. **Kết luận:** Tỷ lệ đột biến gen KRAS ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng giai đoạn di căn tại bệnh viện TWQĐ 108 là 44,7%. Đột biến gen KRAS liên quan có ý nghĩa với nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán (> 5ng/ml). Tỷ lệ đột biến gen NRAS là 3,9%. Tỷ lệ đột biến gen BRAF là 9,2%. Đột biến gen BRAF liên quan có ý nghĩa với nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán (> 20ng/ml).

**Từ khóa:** Đột biến gen KRAS, đột biến gen NRAS, đột biến gen BRAF, ung thư đại trực tràng.

## SUMMARY

\*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

\*\*Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Lê Huy

Email: tringlehuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 15.6.2021

Ngày phản biện khoa học: 9.8.2021

Ngày duyệt bài: 16.8.2021

## RELATIONSHIP BETWEEN KRAS, NRAS, BRAF MUTATIONS AND CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN METASTASIS COLORECTAL CANCER

**Objective:** (1) To determine the rate of KRAS, NRAS and BRAF gene mutations in metastatic colorectal cancer; (2) To explore the possible relationship between their mutation status with some clinicopathological characteristics. **Patients and methods:** A cross-sectional study included 76 cases of metastasis colorectal cancer were diagnosed and treated at 108 Military Central Hospital. KRAS, NRAS and BRAF mutations were identified by direct DNA sequencing. **Results:** Among the 76 metastasis colorectal cancer patients, we detected 34 (44,7%) mutations in the KRAS gene, 3 (3,2%) mutations in the NRAS gene, and 7 (9,2%) mutations in the BRAF gene. The KRAS mutation frequency was significantly higher in the patients who had initial CEA level > 5ng/ml ( $p = 0,022$ ). The BRAF mutation frequency was significantly higher in the patients who had initial CEA level > 20ng/ml ( $p = 0,007$ ). Other clinicopathological features, such as age, gender, personal status, primary tumor location, histological grade, number of metastatic sites showed no positive relationship with KRAS and BRAF gene mutation status. There was not the positive relationship between gender, primary tumor location, CEA level, histological grade and status of NRAS mutation in our research. **Conclusion:** The KRAS, NRAS and BRAF mutation rates of metastasis colorectal cancer in 108 Military Central Hospital was 44,7%; 3,2% and 9,2%, respectively. KRAS mutation was associated with CEA level (> 5ng/ml). BRAF mutation was associated with CEA level (> 20ng/ml).

**Key words:** KRAS mutation, NRAS mutation, BRAF mutation, colorectal cancer.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là ung thư có tỷ lệ mới mắc đứng hàng thứ ba, và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ hai. Ước tính trong năm 2020, có hơn 1,9 triệu người mới chẩn đoán, và khoảng 935000 người tử vong do UTĐTT trên toàn thế giới [1]. Có khoảng 25% bệnh nhân đã có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán, và khoảng 50% bệnh nhân UTĐTT sẽ tiến triển di căn [2].

Biểu lộ quá mức thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) trong UTĐTT ước tính gặp ở 25% - 82% các trường hợp. Sự hoạt hóa EGFR dẫn đến hoạt hóa các đường dẫn truyền tín hiệu nội bào, trong đó có hai đường dẫn truyền tín hiệu nội bào chính là con đường Ras/Raf/MEK/MAPK và con đường PI3K/AKT, sau đó gây ra những đáp ứng quan trọng của tế bào bao gồm tăng sinh tế bào, biệt hóa tế bào, sự di động, tăng sinh mạch và sinh tồn của tế bào [3]. Các kháng thể đơn dòng ức chế hoạt động của EGFR là

cetuximab và panitumumab đã chứng minh hiệu quả trong điều trị bệnh nhân UTĐTT giai đoạn di căn. Tuy nhiên, điều trị cetuximab và panitumumab không có hiệu quả ở các bệnh nhân có đột biến gen KRAS, NRAS, nhiều nghiên cứu cũng cho thấy đột biến BRAF là yếu tố dự báo kháng trị với điều trị cetuximab hoặc panitumumab ở các liệu trình tiếp sau liệu trình ban đầu [4]. Do đó, xét nghiệm đánh giá tình trạng đột biến gen KRAS, NRAS và BRAF được Hội Nội khoa ung thư châu Âu, cũng như Mạng lưới ung thư Quốc gia Hoa Kỳ khuyến cáo xét nghiệm bắt buộc cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn trước khi tiến hành điều trị [2-5].

Trong ung thư đại trực tràng có khoảng 42% bệnh nhân có đột biến gen KRAS exon 2, khoảng 10% bệnh nhân có đột biến gen KRAS ở exon 3 hoặc exon 4, khoảng 5-7% có đột biến gen NRAS [4] và thêm vào đó, khoảng 5-10% bệnh nhân có đột biến gen BRAF [2-4]. Tại Việt Nam, với sự phát triển của sinh học phân tử, đã có một số công trình nghiên cứu về đột biến gen ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng. Tuy nhiên, đa số là các nghiên cứu về tình trạng đột biến gen KRAS, các nghiên cứu về tình trạng đột biến gen NRAS và gen BRAF còn ít.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ đột biến gen KRAS, NRAS và BRAF ở bệnh nhân UTĐTT di căn; (2) Đối chiếu tình trạng đột biến gen với một số đặc điểm bệnh học của bệnh nhân UTĐTT di căn.

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** 76 bệnh nhân UTĐTT di căn được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học tại Bệnh viện TWQĐ 108

**Phương pháp nghiên cứu:** Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang. Các bệnh nhân sau khi được chẩn đoán xác định ung thư đại trực tràng bằng mô bệnh học, có tổn thương di căn trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh và/hoặc mô bệnh học và đồng ý tham gia nghiên cứu thì được lựa chọn vào nghiên cứu, ghi nhận các đặc điểm bệnh học và tiến hành các kĩ thuật xác định tình trạng đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF. Kĩ thuật được thực hiện là kĩ thuật giải trình tự gen. Số liệu được xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0. Các thuật toán thống kê mô tả giá trị trung bình, tần suất, kiểm định  $\chi^2$ , kiểm định Fisher exact, tỷ suất chênh OR được sử dụng trong nghiên cứu, các kết quả có ý nghĩa thống kê với sai số  $\alpha/2 < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Đặc điểm bệnh học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.** Một số đặc điểm bệnh học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu được tóm tắt trong bảng 1

**Bảng 1: Một số đặc điểm bệnh học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Đặc điểm		Số lượng	
		N=76	%
Tuổi	≤ 60	37	48,7
	> 60	39	51,3
Giới	Nam	58	76,3
	Nữ	18	23,7
ECOG	0-1	72	94,7
	2	4	5,3
Huyết sắc tố	Bình thường	52	68,4
	Giảm	24	31,6
Vị trí	Đại tràng phải	9	11,8
	Đại tràng trái	24	31,6
	Trực tràng	43	56,6
CEA	≤ 5 ng/ml	31	41,9
	> 5 ng/ml	43	58,1
Thể mô bệnh học	UTBM tuyến biệt hóa rõ	2	2,6
	UTBM tuyến biệt hóa vừa	64	84,2

	UTBM tuyến kém biệt hóa	2	2,6
	UTBM tuyến chế nhày	8	10,5
Độ mô học	Cao	10	13,2
	Thấp	66	86,8
Số tạng di căn	Di căn 1 tạng	57	75,0
	Di căn ≥ 2 tạng	19	25,0
Đột biến KRAS	Có	34	44,7
	Không	42	55,3
Đột biến NRAS	Có	3	3,9
	Không	73	96,1
Đột biến BRAF	Có	7	9,2
	Không	69	90,8

**Đôi chiếu tình trạng đột biến gen KRAS với một số đặc điểm bệnh học**

Bảng 2 tóm tắt mối liên quan giữa đột biến gen KRAS và một số đặc điểm bệnh học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu gồm có nhóm tuổi, giới tính, thể trạng, vị trí khối u nguyên phát, nồng độ CEA huyết thanh, độ mô học và số lượng tạng di căn.

**Bảng 2: Đôi chiếu tình trạng đột biến gen KRAS với một số đặc điểm bệnh học**

		Tình trạng đột biến KRAS		OR Độ tin cậy 95%	p
		Có đột biến	Không đột biến		
Tuổi	≤ 60 tuổi	16	21	0,889	0,799
	> 60 tuổi	18	21	[0,36-2,2]	
Giới	Nam	28	30	1,867	0,265
	Nữ	6	12	[0,62-5,65]	
ECOG	0-1	32	40	0,8	1,0
	2	2	2	[0,11-6,0]	
Vị trí khối u nguyên phát	Đại tràng phải	5	3	2,96	0,238
	Đại tràng trái	9	16	[0,57-15,4]	
	Đại tràng phải	5	3	1,917	0,465
	Trực tràng	20	23	[0,41-9,05]	
CEA	> 5 ng/ml	25	20	3,056	0,022
	≤ 5 ng/ml	9	22	[1,16-8,09]	
Độ mô học	Cao	3	7	0,484	0,497
	Thấp	31	35	[0,12-2,04]	
Số tạng di căn	Di căn 1 tạng	30	37	1,014	1,0
	Di căn ≥ 2 tạng	4	5	[0,25-4,11]	

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy đột biến gen KRAS gặp ở nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA huyết thanh > 5ng/ml cao gấp 3,056 lần so với nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA huyết thanh ≤ 5 ng/ml (độ tin cậy 95% 1,16-8,09; p = 0,022). Chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa tình trạng đột biến gen KRAS với các đặc điểm bệnh học khác như nhóm

tuổi, giới, thể trạng, vị trí khối u nguyên phát, độ mô học và số lượng tạng di căn.

**Đôi chiếu tình trạng đột biến gen NRAS với một số đặc điểm bệnh học.**

Bảng 3 tóm tắt mối liên quan giữa đột biến gen NRAS và một số đặc điểm bệnh học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu gồm có giới tính, vị trí khối u nguyên phát, nồng độ CEA huyết thanh, độ mô học.

**Bảng 3: Đôi chiếu tình trạng đột biến gen NRAS với một số đặc điểm bệnh học**

	Tình trạng đột biến NRAS	OR	p
--	--------------------------	----	---

		Có đột biến	Không đột biến	Độ tin cậy 95%	
Giới	Nam	2	56	0,607	0,561
	Nữ	1	17	[0,05-7,11]	
Vị trí u nguyên phát	Đại tràng trái	1	24	0,854	1,0
	Trực tràng	2	41	[0,07-9,93]	
CEA	> 20 ng/ml	1	26	0,904	1,0
	≤ 20 ng/ml	2	47	[0,08-10,45]	
Độ mô học	Cao	1	9	3,556	0,349
	Thấp	2	64	[0,29-43,31]	

Nghiên cứu này chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa tình trạng đột biến gen NRAS với các đặc điểm bệnh học như giới tính, vị trí khối u nguyên phát, nồng độ CEA huyết thanh và độ mô học.

#### **Đôi chiếu tình trạng đột biến gen BRAF với một số đặc điểm bệnh học**

**Bảng 4: Đôi chiếu tình trạng đột biến gen BRAF với một số đặc điểm bệnh học**

		Tình trạng đột biến BRAF		OR	P
		Có đột biến	Không đột biến	Độ tin cậy 95%	
Tuổi	≤ 60 tuổi	4	33	1,455	0,708
	> 60 tuổi	3	36	[0,3-6,99]	
Giới	Nam	5	53	0,755	0,667
	Nữ	2	16	[0,13-4,27]	
ECOG	0-1	6	66	0,273	0,326
	2	1	3	[0,02-3,04]	
Vị trí u nguyên phát	Đại tràng phải	1	7	1,643	1,0
	Đại tràng trái	2	23	[0,13-20,94]	
	Đại tràng phải	1	7	1,393	1,0
	Trực tràng	4	39	[0,14-14,38]	
CEA	> 20 ng/ml	6	21	13,714	0,007
	≤ 20 ng/ml	1	48	[1,55-121,12]	
Độ mô học	Cao	2	8	3,05	0,228
	Thấp	5	61	[0,51-18-41]	
Số tạng di căn	Di căn 1 tạng	5	62	0,282	0,191
	Di căn ≥ 2 tạng	2	7	[0,05-1,74]	

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy đột biến gen BRAF gặp ở nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA huyết thanh > 20ng/ml cao gấp 13,714 lần so với nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA huyết thanh ≤ 20 ng/ml (độ tin cậy 95% 1,55-121,12; p = 0,007). Chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa tình trạng đột biến gen BRAF với các đặc điểm bệnh học khác như nhóm tuổi, giới, thể trạng, vị trí khối u nguyên phát, độ mô học và số lượng tạng di căn.

#### **IV. BÀN LUẬN**

**Đột biến gen KRAS.** Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định được 34 trường hợp đột biến gen KRAS trên tổng số 76 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 44,7%. Tỷ lệ đột biến gen KRAS trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả của các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới. Selcukbiricik và cộng sự (2013) thấy có

Bảng 4 tóm tắt mối liên quan giữa đột biến gen BRAF và một số đặc điểm bệnh học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu gồm có nhóm tuổi, giới tính, thể trạng, vị trí khối u nguyên phát, nồng độ CEA huyết thanh, độ mô học và số lượng tạng di căn.

46% bệnh nhân có đột biến gen KRAS [6]. Ở Việt Nam, Bùi Ánh Tuyết và Nguyễn Văn Hiếu (2017) xác định tỷ lệ đột biến gen KRAS là 36,9% [7]. Vũ Thị Nhung và Nguyễn Thuận Lợi (2018) xác định tỷ lệ đột biến gen KRAS là 43,8% [8].

Có nhiều nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa đột biến gen KRAS và các đặc điểm bệnh học của bệnh nhân ung thư đại trực tràng, tuy nhiên kết quả vẫn còn bàn cãi. Selcukbiricik và cộng sự (2013) quan sát thấy tỷ lệ đột biến gen KRAS cao hơn ở các bệnh nhân từ 60 tuổi trở xuống và tăng nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán (CEA > 5ng/ml) [6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy có sự liên quan giữa tỷ lệ đột biến gen KRAS cao hơn ở các bệnh nhân có nồng độ CEA huyết thanh > 5ng/ml tại thời điểm chẩn đoán.

**Đột biến gen NRAS.** Chúng tôi phát hiện 3 trường hợp đột biến gen NRAS trong số 76 bệnh

nhân nghiên cứu, chiếm tỷ lệ 3,9%. Tỷ lệ này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới. Tỷ lệ đột biến gen NRAS trong nghiên cứu của Peeters và cộng sự (2015) là 7,4% [4]. Ở Việt Nam, Vũ Thị Nhung và Nguyễn Thuận Lợi (2018) báo cáo tỷ lệ đột biến gen NRAS là 4,1% [8].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không tìm được sự liên quan giữa tình trạng đột biến gen NRAS với giới tính, vị trí khối u nguyên phát, nồng độ CEA huyết thanh và độ mô học khối u.

**Đột biến gen BRAF.** Trong số 76 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 7 bệnh nhân đột biến gen BRAF, chiếm tỷ lệ 9,2%. Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự. Tỷ lệ đột biến BRAF trong các nghiên cứu COIN, CAIRO2, NORDIC VII, CRYSTAL, PRIME trong khoảng 6 – 12% [4]. Ở trong nước, Thị Nhung và Nguyễn Thuận Lợi (2018) thông báo tỷ lệ đột biến gen BRAF là 6,9% [8].

Đột biến BRAF có mối liên quan với u ở đại tràng phải, số lượng tạng di căn lớn, u kém biệt hóa, giới tính nữ [4]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy đột biến gen BRAF hay gặp ở các bệnh nhân có nồng độ CEA huyết thanh tăng trên 20ng/ml tại thời điểm chẩn đoán.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 76 trường hợp ung thư đại trực tràng di căn chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đột biến KRAS, NRAS và BRAF lần lượt là 44,7%; 3,9% và 9,2%. Tỷ lệ đột biến KRAS ở các bệnh nhân có nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán > 5ng/ml cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các bệnh nhân có nồng độ CEA huyết thanh

tại thời điểm chẩn đoán ≤ 5ng/ml. Chúng tôi cũng quan sát thấy tỷ lệ đột biến BRAF ở các bệnh nhân có nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán > 20ng/ml cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các bệnh nhân có nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán ≤ 20ng/ml.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **H. Sung, J. Ferlay và R. L. Siegel (2021).** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 71(3), 209-249.
2. **E. Van Cutsem, A. Cervantes, B. Nordlinger và cộng sự (2014).** Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 25 Suppl 3, iii1-9.
3. **A. M. Krasinskas (2011).** EGFR Signaling in Colorectal Carcinoma. Pathology Research International, 2011, 932932.
4. **J. Gong, M. Cho và M. Fakh (2016).** RAS and BRAF in metastatic colorectal cancer management. J Gastrointest Oncol, 7(5), 687-704.
5. **W. A. Messersmith (2019).** NCCN Guidelines Updates: Management of Metastatic Colorectal Cancer. J Natl Compr Canc Netw, 17(5.5), 599-601.
6. **F. Selcukbiricik, A. Bilici, D. Tural và cộng sự (2013).** Are high initial CEA and CA 19-9 levels associated with the presence of K-ras mutation in patients with metastatic colorectal cancer? Tumour Biol, 34(4), 2233-2239.
7. **B. A. Tuyết và N. V. Hiếu (2017).** Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng đột biến gen KRAS trong ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện K, Luận văn Nghiên cứu sinh ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội.
8. **V. T. Nhung, N. T. Lợi và H. T. Nhung (2018).** Nhận xét tình trạng đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Bạch Mai, Khóa luận tốt nghiệp đại học ngành y khoa, Đại học Quốc gia Hà Nội.

## TÁCH LỚP LIPID MẪU CHUẨN TRONG DUNG DỊCH CÓ NỒNG ĐỘ MUỐI CAO BẰNG SẮC KÝ LỚP MỎNG VÀ CHIẾT PHA RẪN

Trịnh Minh Việt\*, Nguyễn Quốc Chiến\*, Đỗ Tuấn Mên\*

### TÓM TẮT

Các quy trình TLC, SPE đã công bố có thể tách tốt các phân lớp lipid từ mẫu sinh học trong tự nhiên như (lipid trong thực phẩm, lipid trong huyết thanh người...). Chúng tôi, đã ứng dụng phân tích lipid trong dung dịch có nồng độ muối kiềm cao (DDM: dung dịch

bảo quản mô sinh học), bằng các quy trình TLC, SPE này; tuy nhiên quy trình SPE theo Kaluzny và Agren không lặp lại được đối với mẫu lipid chiết từ DDM, chưa thu được kết quả như tác giả công bố; Các kết quả TLC thu được phù hợp với một số công bố đã được chấp nhận rộng rãi, song rất khó nhận diện cholesterol với DG trong kết quả phân tích mẫu hỗn hợp. Đây rõ ràng là điểm hạn chế nếu thành phần đích là DG và cholesterol. Qua khảo sát, Chúng tôi cải tiến TLC (Viện 69) một bước với hỗn hợp dung môi B (C<sub>6</sub>-DEE-methanol-acid acetic; 90:20:3:2) do đơn giản và tách khá tốt các lớp lipid chuẩn đơn cũng như hỗn hợp. Trường hợp cần tách thêm các thành phần MG, DG có thể khai triển thêm một bước với hỗn hợp chứa

\*Viện 69, Bộ tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh.

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Minh Việt

Email: dr.minhviet@gmail.com

Ngày nhận bài: 16.6.2021

Ngày phản biện khoa học: 12.8.2021

Ngày duyệt bài: 18.8.2021