

Mối liên quan giữa hình ảnh PET/CT với đột biến gen *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* trong ung thư đại trực tràng

Relationship between PET/CT imaging with *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* gene mutations in colorectal cancer

Ngô Văn Đàn*, Nguyễn Hải Nguyên*,
Phạm Cẩm Phương**,
Phạm Văn Thái***

*Bệnh viện Quân y 103,
**Bệnh viện Bạch Mai,
***Trường Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa SUV, MTV, TLG với đột biến gen *KRAS*, *NRAS* và *BRAF* trong ung thư đại trực tràng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 115 bệnh nhân ung thư đại trực tràng được chụp ^{18}F FDG-PET/CT trước khi điều trị. **Kết quả:** Các chỉ số SUVmax tại u nguyên phát, T/NT, T-NT ở nhóm có ít nhất 1 đột biến gen *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* cao hơn nhóm không có đột biến ($p=0,001$, $0,003$ và $0,001$). Với giá trị ngưỡng 9,5 SUVmax có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* với độ nhạy là 87,50% và độ đặc hiệu là 41,18%; với giá trị ngưỡng 4,72 chỉ số T/NT có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* với độ nhạy là 53,13% và độ đặc hiệu là 72,55%; với giá trị ngưỡng 6,82 T-NT có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* với độ nhạy là 85,94% và độ đặc hiệu là 41,18%. Giá trị SUVmax tại u nguyên phát ở nhóm có đột biến gen *KRAS* cao hơn nhóm không có đột biến gen *KRAS*, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,031$; diện tích dưới đường cong ROC là 0,662. Với giá trị ngưỡng 13,96 SUVmax có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS* với độ nhạy là 67,35% và độ đặc hiệu là 61,54%. **Kết luận:** Có mối liên quan giữa SUVmax tại u nguyên phát, T/NT, T-NT với đột biến gen *KRAS*/*NRAS*/*BRAF*. Có mối liên quan giữa SUVmax tại u nguyên phát với đột biến gen *KRAS*.

Từ khóa: ^{18}F FDG-PET/CT, đột biến gen *KRAS*, *NRAS* và *BRAF*, ung thư đại trực tràng.

Summary

Objective: To evaluate the association between SUV, MTV, TLG with *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* gene mutations in colorectal cancer. **Subject and method:** A descriptive, retrospective, and prospective study on 115 colorectal cancer patients who were taken with ^{18}F FDG-PET/CT before treatment. **Result:** The indexes SUVmax at primary tumor, T/NT, T-NT in the group with at least 1 *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* gene mutation were higher than in the group without the mutation, ($p=0.001$, 0.003 and 0.001 , respectively). With a threshold value of 9.5 SUVmax could predict *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* mutation status with sensitivity of 87.50% and specificity of 41.18%; with a threshold value of 4.72, the T/NT index could predict *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* mutation status with a sensitivity of 53.13% and a specificity of 72.55%; with a cutoff value of 6.82 T-NT could predict *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* mutation status with a sensitivity of 85.94% and a specificity of 41.18%. SUVmax value at primary tumor in the group with *KRAS* gene mutation was higher than that in the group without *KRAS* gene mutation, the difference was statistically significant with

Ngày nhận bài: 25/8/2023, ngày chấp nhận đăng: 06/9/2023

Người phản hồi: Ngô Văn Đàn, Email: dr.dan.hvqy@gmail.com - Bệnh viện Quân y 103

$p=0.031$; The area under the ROC curve was 0.662. With a threshold value of 13.96 SUVmax could predict KRAS mutation status with a sensitivity of 67.35% and a specificity of 61.54%. *Conclusion:* There is a relationship between SUVmax at primary tumor, T/NT, T-NT and KRAS/NRAS/BRAF gene mutations. There is a relationship between SUVmax at primary tumor and KRAS gene mutation.

Keywords: ^{18}F FDG-PET/CT, KRAS, NRAS and BRAF gene mutations, colonrectal cancer.

1. Đặt vấn đề

Ung thư đại trực tràng là một trong những mặt bệnh ung thư phổ biến nhất hiện nay. Trong ung thư đại trực tràng nhiều loại đột biến gen đã được phát hiện, trong đó đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF được quan tâm nhiều vì sự xuất hiện của các đột biến gen này là một yếu tố tiên lượng xấu và việc điều trị bằng thuốc điều trị đích EGFR không mang lại lợi ích [1]. Do đó, xác định tình trạng đột biến các gen RAS và BRAF đã trở thành một chỉ định xét nghiệm cần thiết trước khi điều trị thuốc nhắm đích EGFR. Tuy nhiên, trên thực tế lâm sàng không phải lúc nào bệnh nhân cũng có thể làm xét nghiệm đột biến gen KRAS, NRAS và BRAF do không lấy được bệnh phẩm, bệnh phẩm không đạt tiêu chuẩn và một cơ sở, bệnh viện ở Việt Nam chưa làm được xét nghiệm đột biến gen này. Những năm gần đây ^{18}F FDG-PET/CT với sự kết hợp giữa hình ảnh chuyển hóa của PET và hình ảnh giải phẫu trên CT đã thể hiện được nhiều ưu việt trong việc chẩn đoán giai đoạn, đánh giá đáp ứng điều trị, theo dõi tái phát và lập kế hoạch xạ trị ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng. Hơn nữa, ^{18}F FDG-PET/CT có thể là một phương thức không xâm lấn lý tưởng cho việc dự báo tình trạng đột biến gen của khối u đại trực tràng. Hiện nay, mối quan hệ về các chỉ số chuyển hóa glucose trên hình ảnh ^{18}F FDG-PET/CT (gồm SUV, MTV, TLG) với tình trạng đột biến gen KRAS, NRAS và BRAF chưa đạt được sự đồng thuận. Một số tác giả cho rằng có mối tương quan giữa hình ảnh ^{18}F FDG-PET/CT với tình trạng đột biến gen KRAS, NRAS và BRAF trong ung thư đại trực tràng [2], [3], [4]. Trong khi một số tác giả khác lại không hoàn toàn đồng ý quan điểm này [5], [6]. Việc xác định có hay không mối liên quan giữa các chỉ số SUV, MTV và TLG trên hình ảnh ^{18}F FDG-PET/CT với tình trạng đột biến gen KRAS, NRAS và BRAF có ý nghĩa quan trọng, góp phần dự đoán tình trạng đột biến gen thông qua hình ảnh ^{18}F FDG-PET/CT. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá mối liên*

quan giữa SUV, MTV, TLG với đột biến gen KRAS, NRAS và BRAF trong ung thư đại trực tràng.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 115 BN ung thư đại trực tràng chưa điều trị, tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 6 năm 2020 đến tháng 8 năm 2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô đại trực tràng bằng mô bệnh học, chưa điều trị.

Có chỉ định chụp ^{18}F FDG-PET/CT toàn thân.

Được làm xét nghiệm ít nhất một trong các đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

BN đang mang thai.

BN có bệnh kết hợp nặng: Suy tim, suy thận, ĐTĐ mức độ nặng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt bùng phát, BN đang có tình trạng nhiễm khuẩn cấp tính, lao.

BN có glucose máu $\geq 8,11\text{ mmol/L}$.

BN mắc 2 bệnh ung thư.

Không đủ các thông tin nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Áp dụng phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên thuận tiện, không xác suất, hồi cứu kết hợp tiến cứu. Các bệnh nhân và hồ sơ bệnh án đủ thông tin nghiên cứu, đạt tiêu chuẩn sẽ được lựa chọn tham gia nghiên cứu.

2.2.3. Đo các chỉ số trên hình ảnh ^{18}F FDG-PET/CT

Đo các chỉ số SUVmax, SUVmean, MTV, TLG trong hình ảnh PET/CT: Thực hiện đo các chỉ số này trên phần mềm Philips Extended Brilliance™ Workspace của máy PET/CT TrueFlight Select của hãng Philips, tại Khoa Y học hạt nhân, Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Quân Y 103. Để tính toán các chỉ số trên PET/CT cần vẽ thể tích vùng quan tâm (volume of interest- VOI). Việc vẽ VOI được tiến hành thủ công, điều chỉnh ngưỡng SUV sao cho đường viền vừa vặn bao trùm khối u. Phần mềm Brilliance™ Workspace sẽ tự động tính các chỉ số: SUVmax, SUVmean, MTV. TLG được tính bằng cách nhân SUVmean với MTV. Đồng thời, tiến hành đo SUVmax tại đại trực tràng bình thường (SUVmaxNT)

bằng cách vẽ ROI ở vị trí đại trực tràng các khối u ít nhất 2cm. Từ đó tính hai chỉ số T-NT và T/NT: T-NT = SUVmax tại u-SUVmaxNT; T/NT = SUVmax tại u/SUVmaxNT

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu mô tả nên an toàn cho các BN tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu này đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học (IRB) phê duyệt: Số 97IGCN-HDDDDNCYSH-ĐHYHN ngày phê duyệt 30 tháng 9 năm 2020.

3. Kết quả

Nghiên cứu được tiến hành trên 115 BN UTĐTT chưa điều trị kết quả như sau:

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới

(n = 115)		n	Min-max
Tuổi		60,80 ± 14,42	24-88
Giới	Nam	n = 77	66,96%
	Nữ	n = 38	33,04%

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 60,80 ± 14,42. Tuổi trung bình là 60,80 ± 14,42, đa số là nam giới (66,96%), tỉ lệ nam/nữ = 2,03/1.

Bảng 2. Đặc điểm PET/CT ở tại u nguyên phát

T	SUVmax Mean ± SD	T/NT Mean ± SD	T-NT Mean ± SD	SUVmean Mean ± SD	MTV Median (min-max)	TLG Median (min-max)
T2 (n = 18)	10,14 ± 9,21	3,20 ± 1,54	7,11 ± 6,39	5,20 ± 3,13	15,27 (2,59-37,07)	71,10 (9,21-611,66)
T3 (n = 71)	15,55 ± 8,49	5,05 ± 2,72	12,36 ± 8,22	6,88 ± 2,96	33,14 (1,84-160,14)	220,06 (5,00-1486,10)
T4 (n = 26)	18,09 ± 7,56	5,51 ± 1,96	14,57 ± 6,35	8,20 ± 4,83	54,35 (21,42-517,89)	353,02 (91,15-3014,12)
Tổng (n = 115)	115,28 ± 8,69	4,86 ± 2,51	12,04 ± 8,14	6,92 ± 3,58	31,15 (1,84-517,89)	217,31 (5,00-3014,12)

Nhận xét: Trên hình ảnh PET/CT, số BN có khối u T3 chiếm tỉ lệ cao nhất với 71 BN (61,74%), tiếp theo là khối u T4 với 26 BN (22,61%), khối u T2 18 BN (15,65%); không có BN nào có khối u Tis, T1. Các chỉ số SUVmax, T/NT, T-NT, SUVmean có giá trị tương đối cao; giá trị trung bình lần lượt là 115,28, 4,86, 12,04 và 6,92; trung vị của thể tích chuyển hóa (MTV) và tổng lượng chuyển hóa glucose (TLG) lần lượt là 31,15 và 217,31. Các chỉ số này đều tăng dần theo giai đoạn khối u (từ T2 đến T4).

Bảng 3. Đặc điểm đột biến gen *KRAS*, *NRAS* và *BRAF*

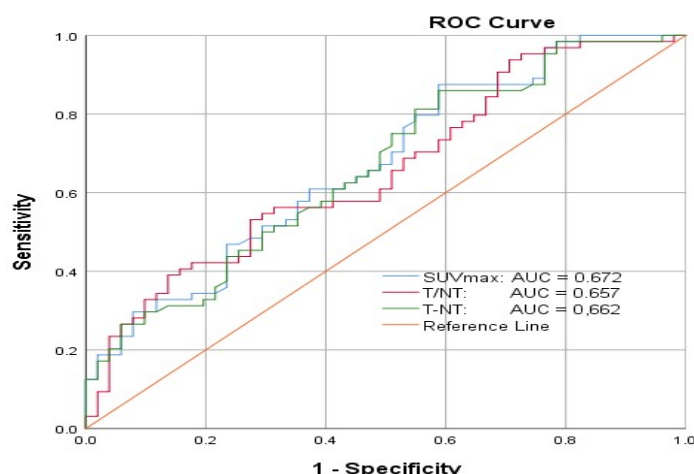
Đột biến gen	n	Tỉ lệ %
<i>KRAS</i>	49/114	42,98
<i>NRAS</i>	9/84	10,71
<i>BRAF</i>	8/110	7,27
<i>KRAS/ NRAS/ BRAF</i>	64/115	55,65

Nhận xét: Trong 115 BN UTĐTT, có 114 BN được làm đột biến gen *KRAS*, 84 BN được làm đột biến gen *NRAS*, 110 BN được làm đột biến gen *BRAF* kết quả như sau: Tỉ lệ đột biến gen *KRAS*, *NRAS* và *BRAF* lần lượt là 42,98%, 10,71% và 7,27%; tỉ lệ BN có ít nhất 1 trong 3 đột biến gene trên là 55,65%. Trong nhóm nghiên cứu có 1 BN có đồng thời 3 đột biến gen *KRAS*, *NRAS* và *BRAF*; 1 BN có đồng thời 2 đột biến *KRAS*, *NRAS*.

Bảng 4. Mối liên quan giữa các thông số chuyển hóa glucose tại u nguyên phát với tình trạng đột biến gen *KRAS/ NRAS/ BRAF*

Chỉ số \ <i>KRAS/ NRAS/ BRAF</i> (n = 167)	Dương tính (n = 64)	Âm tính (n = 51)	p
SUVmax	17,66 ± 9,71	12,22 ± 5,79	0,001
T/NT	5,47 ± 2,71	4,10 ± 2,01	0,003
T-NT	14,22 ± 9,22	9,30 ± 5,48	0,001
SUVmean	7,28 ± 3,17	6,18 ± 2,81	0,05
MTV	37,15 (2,69-191,94)	22,88 (1,84-517,89)	0,85
TLG	247,34 (9,21-1368,53)	149,94 (5,00-3014,12)	0,46

Nhận xét: Các chỉ số SUVmax tại u nguyên phát, T/NT, T-NT ở nhóm có ít nhất 1 đột biến gen *KRAS/ NRAS/ BRAF* lần lượt là 17,66 ± 9,71, 5,47 ± 2,71 và 14,22 ± 9,22, cao hơn nhóm không có đột biến (lần lượt là 12,22 ± 5,79, 4,10 ± 2,01 và 9,30 ± 5,48), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05 (giá trị p lần lượt là 0,001, 0,003 và 0,001). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về SUVmean, MTV, TLG tại u nguyên phát giữa hai nhóm có đột biến gen và không có đột biến gen với p>0,05.

**Hình 1. Các thông số chuyển hóa glucose để dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS/ NRAS/ BRAF***

Nhận xét: Phân tích đường cong ROC của các chỉ số chuyển hóa glucose tại khối u trong dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* cho thấy diện tích dưới đường cong của SUVmax tại u nguyên phát, T/NT, T-NT lần lượt là 0,672, 0,657 và 0,662.

Bảng 5. Giá trị dự đoán đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* của SUVmax tại u, T/NT và T-NT

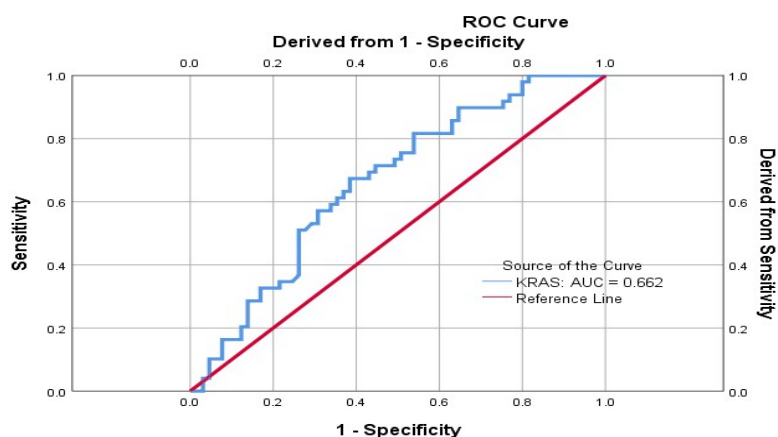
<i>KRAS/NRAS/BRAF</i>	Cut-off	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	J
SUVmax	9,5	87,50%	41,18%	0,67	0,29
T/NT	4,72	53,13%	72,55%	0,66	0,26
T-NT	6,82	85,94%	41,18%	0,66	0,27

Nhận xét: Tính chỉ số Youden (J) thấy rằng với giá trị ngưỡng (Cut-off) 9,5 SUVmax có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* với độ nhạy là 87,50% và độ đặc hiệu là 41,18%; với giá trị ngưỡng 4,72 chỉ số T/NT có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* với độ nhạy là 53,13% và độ đặc hiệu là 72,55%; với giá trị ngưỡng 6,82 T-NT có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* với độ nhạy là 85,94% và độ đặc hiệu là 41,18%.

Bảng 6. Mối liên quan giữa các thông số chuyển hóa glucose tại u nguyên phát với tình trạng đột biến *KRAS*

Chỉ số \ <i>KRAS</i> (n = 114)	Dương tính (n = 49)	Âm tính (n = 65)	p
SUVmax	17,28 ± 8,03	13,82 ± 8,82	0,03
T/NT	5,30 ± 2,43	4,56 ± 2,56	0,12
T-NT	13,73 ± 7,42	10,86 ± 8,51	0,06
SUVmean	7,16 ± 2,68	6,55 ± 3,31	0,28
MTV	37,07 (2,69-191,94)	24,47 (1,84-517,89)	0,54
TLG	253,73 (9,95-1368,53)	180,75 (5,00-3014,12)	0,36

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về T/NT, T-NT, SUVmean, MTV, TLG tại u nguyên phát, SUVmax ở tổ chức di căn giữa hai nhóm có đột biến gen và không có đột biến gen với $p > 0,05$. Giá trị SUVmax tại u nguyên phát ở nhóm có đột biến gen *KRAS* là $17,28 \pm 8,03$ cao hơn nhóm không có đột biến *KRAS* ($13,82 \pm 8,82$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,031 < 0,05$.



Hình 2. Đường cong ROC của SUVmax tại u nguyên phát dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS*

Nhận xét: Phân tích đường cong ROC của chỉ số SUVmax tại khối u trong dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS* cho thấy diện tích dưới đường cong là 0,662.

Bảng 7. Giá trị dự đoán đột biến gen *KRAS* của SUVmax tại u

<i>KRAS</i>	Cut off	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	J
SUVmax	13,96	67,35%	61,54%.	0,66	0,29

Nhận xét: Tính chỉ số Youden (J) với giá trị SUVmax thấy rằng với giá trị ngưỡng (Cut off) 13,96 SUVmax có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS* với độ nhạy là 67,35% và độ đặc hiệu là 61,54%.

4. Bàn luận

Đặc điểm tuổi, giới nhóm nghiên cứu: Qua nghiên cứu 115 BN UTĐTT chưa điều trị chúng tôi thấy: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $60,80 \pm 14,42$, đa số là nam giới, tỉ lệ nam/nữ = 2,03/1. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như một số nghiên cứu đã công bố trước đây. Theo Lê Ngọc Hà và cộng sự [7], tuổi trung bình của BN UTĐTT khi phát hiện bệnh là $61,2 \pm 13,40$, trong đó nam giới chiếm 60%, tỉ lệ nam/nữ = 1,5/1. Mai Trọng Khoa và cộng sự [8]: Tuổi trung bình là 55,9 tuổi, nam giới chiếm đa số, tỷ lệ nam/nữ là 1,55/1. Nghiên cứu của Koo HY và cộng sự [9] trên 17415 BN UTĐTT cho kết quả tương tự với tuổi trung bình là 62,2, trong đó nam chiếm 60,4%, nữ chiếm 39,6%. Lovinfosse P và cộng sự [10]: Tuổi trung bình là $66,0 \pm 11,9$, trong đó nam chiếm 62,9%, nữ chiếm 37,1%, tỷ lệ nam/nữ là 1,69/1.

Đặc điểm đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF*: Trong 115 BN UTĐTT, tỉ lệ đột biến gen *KRAS*, *NRAS* và *BRAF* lần lượt là 42,98%, 10,71% và 7,27%; tỉ lệ BN có ít nhất 1 trong 3 đột biến gene trên là 55,65%. Một số công bố của các tác giả khác cũng cho kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Theo He P và cộng sự [2]: Tỉ lệ đột biến gen *KRAS*, *NRAS* và *BRAF* lần lượt là: 48,24%, 3,53% và 3,53%, tỉ lệ BN có ít nhất một trong 3 đột biến gen trên là 54,12%. Lovinfosse P và cộng sự (2016) [10]: 83 BN (55%) có đột biến *RAS*: 74 *KRAS* (49%) và 9 *NRAS* (5,96%), không có BN có đột biến *BRAF*, trong khi 68 BN không có đột biến.

Mối liên quan giữa các chỉ số SUV, MTV, TLG với đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF*: Khi phân tích mối liên

quan giữa tình trạng đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* với các chỉ số chuyển hóa Glucose trên PET/CT chúng tôi thấy: Các chỉ số SUVmax tại u nguyên phát, T/NT, T-NT ở nhóm có ít nhất 1 đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* cao hơn nhóm không có đột biến, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Phân tích đường cong ROC của các chỉ số chuyển hóa Glucose tại khối u trong dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* cho thấy diện tích dưới đường cong của SUVmax tại u nguyên phát, T/NT, T-NT lần lượt là 0,672, 0,657 và 0,662. Tính chỉ số Youden thấy rằng với giá trị ngưỡng 9,5 SUVmax có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* với độ nhạy là 87,50% và độ đặc hiệu là 41,18%; với giá trị ngưỡng là 4,72 chỉ số T/NT có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* với độ nhạy là 53,13% và độ đặc hiệu là 72,55%; với giá trị ngưỡng là 6,82 chỉ số T-NT có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* với độ nhạy là 85,94% và độ đặc hiệu là 41,18%. Tuy nhiên, chúng tôi thấy rằng những giá trị diện tích dưới đường cong, độ nhạy và độ đặc hiệu này còn chưa đủ cao để đóng một vai trò có ý nghĩa lâm sàng. Một số nghiên cứu tương tự như nghiên cứu của chúng tôi đã được công bố, như He P và cộng sự: Cả SUVmax và T/NT đều cao hơn đáng kể ở nhóm đột biến *KRAS/NRAS/BRAF* so với nhóm không có đột biến gen ($p=0,01$ và $0,004$ tương ứng). Kết quả từ đường cong ROC cũng cho thấy giá trị ngưỡng cho T/NT và SUVmax lần lượt là 5,14 và 12,40, trong khi độ chính xác dự đoán lần lượt là 0,68 và 0,65, độ nhạy lần lượt là 91,30% và 65,22%, đặc hiệu lần lượt là 43,59% và 64,10%. Từ đó nhóm nghiên cứu đưa ra kết luận: Tỷ lệ T/NT và SUVmax có thể là các chỉ số hình ảnh thay thế tiềm năng để dự đoán tình trạng đột biến *KRAS/NRAS/BRAF* ở BN UTĐTT [2]. Một nghiên cứu

khác của Lovinfosse P và cộng sự (2016) [10] về mối quan hệ giữa hình ảnh ^{18}F FDG-PET/CT với tình trạng đột biến RAS thấy: 83 BN (55%) có đột biến RAS (74 KRAS và 9 NRAS). Có mối tương quan giữa tình trạng đột biến RAS với SUVmax ($p=0,002$) và SUVmean ($p=0,006$). SUVmax cho thấy một khu vực dưới đường cong 0,65 với độ nhạy 69% và độ đặc hiệu 52%. Không có mối tương quan giữa thể tích khối u có tăng hấp thu FDG (MTV) và tổng lượng chuyển hóa glucose (TLG) với các đột biến RAS. Từ đó rút ra kết luận: Mặc dù ung thư trực tràng có đột biến KRAS hoặc NRAS cho thấy mức độ chuyển hóa glucose cao hơn đáng kể so với ung thư loại hoang dã, nhưng độ chính xác của các chỉ số định lượng từ ^{18}F FDG-PET/CT (SUVmax, SUVmean, SUVcov, SUVmin, MTV, TLG) là không đủ cao để đóng một vai trò có ý nghĩa lâm sàng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tính toán hai chỉ số: T/NT và T-NT (T/NT= tỉ số SUVmax tại u nguyên phát/ SUVmax tại đại trực tràng lành tính gần u và T-NT= hiệu SUVmax tại u nguyên phát trừ SUVmax tại đại trực tràng lành tính gần u); hai chỉ số này đánh giá tình trạng chuyển hóa glucose tại u nguyên phát chính xác hơn SUVmax do đã loại bỏ được yếu tố nhiễu do tình trạng tăng hấp thu ^{18}F FDG do các nguyên nhân khác như tăng nhu động ruột hay tình trạng viêm tại khu vực khối u.

Mối liên quan giữa các chỉ số SUV, MTV, TLG với đột biến gen KRAS: Trong nghiên cứu này chúng tôi so sánh tương quan giữa tình trạng đột biến từng gen KRAS, NRAS, BRAF riêng lẻ với các chỉ số chuyển hóa Glucose trên ^{18}F FDG-PET/CT. Tuy nhiên do tần số đột biến gen NRAS và BRAF là không cao nên một số so sánh ít có ý nghĩa. Chúng tôi nhấn mạnh hơn với tình trạng đột biến gen KRAS, kết quả như sau: Giá trị SUVmax tại u nguyên phát ở nhóm có đột biến gen KRAS là $17,28 \pm 8,03$ cao hơn nhóm không có đột biến KRAS ($13,82 \pm 8,82$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,03 < 0,05$. Phân tích đường cong ROC của SUVmax tại u nguyên phát trong dự đoán tình trạng đột biến gen KRAS cho thấy diện tích dưới đường cong là 0,66. Tính chỉ số Youden thấy rằng với giá trị ngưỡng 13,96 SUVmax có thể dự đoán tình trạng đột biến gen KRAS với độ nhạy là 67,35% và độ đặc hiệu là 61,54%. Tuy nhiên, tương tự như

trên, chúng tôi cũng nhận thấy rằng những giá trị diện tích dưới đường cong, độ nhạy và độ đặc hiệu này còn chưa đủ cao để đóng một vai trò có ý nghĩa lâm sàng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như một số nghiên cứu đã công bố. Theo Chen S.-W và cộng sự (2014) [4]: Các khối u UTĐTT có KRAS đột biến biểu hiện SUVmax cao hơn. Chỉ số SUVmax là 1 trong 2 yếu tố dự báo đột biến KRAS. Ở ngưỡng SUVmax = 11, độ chính xác là cao nhất (70%). Độ nhạy và độ đặc hiệu để dự đoán đột biến KRAS lần lượt là 52,4% và 71,7%. Một phân tích tổng hợp của Kim SJ và cộng sự [3] gồm 9 nghiên cứu (804 BN): Có mối liên quan giữa hình ảnh ^{18}F FDG-PET/CT với tình trạng đột biến gen KRAS; Độ nhạy tổng hợp của ^{18}F FDG-PET/CT là 0,66 (KTC 95%: 0,60-0,73) và độ đặc hiệu tổng hợp là 0,67 (95%CI: 0,62-0,72). Phân tích đường cong ROC chỉ ra rằng các diện tích dưới đường cong là 0,69. Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu không cao cho thấy rằng ^{18}F FDG-PET/CT có thể không hữu ích để dự đoán đột biến KRAS. Do đó, nên áp dụng và giải thích thận trọng ^{18}F FDG-PET/CT để dự đoán đột biến KRAS ở BN UTĐTT.

Tuy nhiên, trong số các nghiên cứu đã công bố thì không ít tác giả có kết quả nghiên cứu không đồng thuận với kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả trên: Krikelis D và cộng sự (2014) [5] nghiên cứu tình trạng đột biến KRAS codon 12 và 13 được xét nghiệm trong 44 khối u nguyên phát đại trực tràng: Không tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa các giá trị SUVmax ^{18}F FDG-PET/CT và trạng thái đột biến KRAS. Năm 2017 Oner AO và cộng sự⁶ nghiên cứu 55 BN UTĐTT: SUVmax, MTV, TLG không thể dự đoán các đột biến trong gen gây ung thư KRAS ($p=0,600, 0,263, 0,214$ tương ứng). Phân tích hồi quy logistic đa biến cũng không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa đột biến gen KRAS với các giá trị SUVmax, MTV, TLG.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 115 BN ung thư biểu mô đại trực tràng chưa điều trị thấy:

Các chỉ số SUVmax tại u nguyên phát, T/NT, T-NT ở nhóm có ít nhất 1 đột biến gen KRAS/NRAS/BRAF cao hơn nhóm không có đột biến, với giá trị p lần lượt là

0,001, 0,003 và 0,001; diện tích dưới đường cong đường cong ROC là 0,672, 0,657 và 0,662 tương ứng. Với giá trị ngưỡng 9,5 SUVmax có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* với độ nhạy là 87,50% và độ đặc hiệu là 41,18%; với giá trị ngưỡng 4,72 chỉ số T/NT có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* với độ nhạy là 53,13% và độ đặc hiệu là 72,55%; với giá trị ngưỡng 6,82 T-NT có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS/NRAS/BRAF* với độ nhạy là 85,94% và độ đặc hiệu là 41,18%.

Giá trị SUVmax tại u nguyên phát ở nhóm có đột biến gen *KRAS* cao hơn nhóm không có đột biến gen *KRAS*, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,031$; diện tích dưới đường cong ROC là 0,662. Với giá trị ngưỡng 13,96 SUVmax có thể dự đoán tình trạng đột biến gen *KRAS* với độ nhạy là 67,35% và độ đặc hiệu là 61,54%.

Tài liệu tham khảo

1. Bellio H, Fumet JD, Ghiringhelli F (2021) *Targeting BRAF and RAS in colorectal cancer*. Cancers 13(9): 2201. doi:10.3390/cancers13092201.
2. He P, Zou Y, Qiu J, Yang T, Peng L, Zhang X (2021) *Pretreatment 18F-FDG PET/CT Imaging Predicts the KRAS/NRAS/BRAF gene mutational status in colorectal cancer*. Kang Z, ed. Journal of Oncology 2021:1-8. doi:10.1155/2021/6687291.
3. Kim SJ, Pak K, Kim K (2019) *Diagnostic performance of F-18 FDG PET/CT for prediction of KRAS mutation in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis*. Abdom Radiol 44(5): 1703-1711. doi:10.1007/s00261-018-01891-3.
4. Chen SW, Chiang HC, Chen WTL et al (2014) *Correlation between PET/CT parameters and KRAS expression in colorectal cancer*. Clinical Nuclear Medicine. 39(8): 685-689. doi:10.1097/RLU.0000000000000481.
5. Krikelis D, Skoura E, Kotoula V et al (2014) *Lack of association between KRAS mutations and 18F-FDG PET/CT in Caucasian metastatic colorectal cancer patients*. Anticancer Res 34(5): 2571-2579.
6. Oner AO, Budak ES, Yildirim S, Aydın F, Sezer C (2017) *The value of ¹⁸FDG PET/CT parameters, hematological parameters and tumor markers in predicting KRAS oncogene mutation in colorectal cancer*. Published online.
7. Lê Ngọc Hà, Mai Hồng Sơn, Phạm Nguyên Sơn, Nguyễn Cường Thịnh, Nguyễn Thị Minh Phương (2016) *Nghiên cứu ứng dụng PET/CT sử dụng F-18 FDG trong bệnh nhồi máu cơ tim, ung thư hạch và ung thư đại trực tràng*. Tạp chí Khoa học Và Công nghệ Việt Nam, 4, tr. 1-10.
8. Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương và cộng sự (2013) *Nghiên cứu giá trị của PET/CT trong chẩn đoán tình trạng khối u nguyên phát tại đại trực tràng*. Tạp chí Y học Thực hành.
9. Koo HY, Park KJ, Oh JH, Kang SB, Oh ST, Lee WY (2013) *Investigation of clinical manifestations in Korean colorectal cancer patients*. Ann Coloproctol 29(4): 139-143. doi:10.3393/ac.2013.29.4.139.
10. Lovinfosse P, Koopmansch B, Lambert F et al (2016) *¹⁸F-FDG PET/CT imaging in rectal cancer: Relationship with the RAS mutational status*. BJR 89(1063):20160212. doi:10.1259/bjr.20160212.