

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM METHYL HOÁ GENE *SEPT9* HUYẾT TƯƠNG
TRƯỚC VÀ SAU PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN Ở BỆNH NHÂN
UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN III

Dương Thuỳ Linh^{1}, Hồ Viết Hoàn¹, Nguyễn Khánh Vân²*

Hồ Hữu Thọ³, Nguyễn Văn Ba⁴

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm methyl hoá gene *SEPT9* (m*SEPT9*) máu ngoại vi trước và sau phẫu thuật triệt căn ở bệnh nhân (BN) ung thư đại trực tràng (UTĐTT) giai đoạn III. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, theo dõi dọc trên 50 BN UTĐTT giai đoạn III, điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện K từ tháng 01/2021 - 12/2024. **Kết quả:** Tỷ lệ m*SEPT9* huyết tương dương tính sau phẫu thuật triệt căn là 34% (17/50 BN). giảm đáng kể so với trước phẫu thuật là 84% (42/50 BN). Phân tích đường cong ROC ghi nhận giá trị phân biệt tình trạng tiến triển khi kết hợp m*SEPT9* dương tính trước và sau phẫu thuật ở mức khá tốt (AUC = 0,755, $p < 0,05$). BN có m*SEPT9* dương tính sau phẫu thuật có nguy cơ tiến triển cao hơn, thời gian sống bệnh không tiến triển (progression-free survival - PFS) ngắn hơn so với BN m*SEPT9* âm tính sau phẫu thuật (OR = 7, $p < 0,05$). Phân tích đa biến ghi nhận m*SEPT9* sau phẫu thuật (HR: 10,738, $p < 0,05$) là yếu tố độc lập dự báo PFS ngắn hơn ở nhóm BN UTĐTT có m*SEPT9* dương tính sau phẫu thuật. **Kết luận:** m*SEPT9* có giá trị tiên lượng và theo dõi tiến triển sau phẫu thuật triệt căn ở BN UTĐTT giai đoạn III.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng giai đoạn III; Methyl gene *SEPT9*; Thời gian sống bệnh không tiến triển.

¹Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Cục Quân y, Tổng cục Hậu cần Kỹ thuật

³Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

⁴Bệnh viện Quân y 175

*Tác giả liên hệ: Dương Thuỳ Linh (Bsduonglinh103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 30/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/5/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i6.1276>

RESEARCH ON THE CHARACTERISTICS OF *SEPT9* GENE METHYLATION IN SERUM BEFORE AND AFTER SURGERY IN PATIENTS WITH STAGE III COLORECTAL CANCER

Abstract

Objectives: To study the characteristics of *SEPT9* gene methylation (m*SEPT9*) in peripheral blood before and after radical surgery in patients with stage III colorectal cancer (CRC). **Methods:** A cross-sectional descriptive and longitudinal study was conducted on 50 patients with stage III CRC treated at Military Hospital 103 and Vietnam National Cancer Hospital from January 2021 to December 2024. **Results:** The percentage of positive m*SEPT9* in plasma after surgery was 34% (17/50 patients), significantly reduced compared to 84% (42/50 patients) before surgery. ROC curve analysis showed that the value of distinguishing the progression status when combining positive m*SEPT9* before and after surgery was good (AUC = 0.755, $p < 0.05$). Patients with positive m*SEPT9* after surgery have a higher risk of progression and shorter progression-free survival (PFS) than patients with negative m*SEPT9* after surgery (OR = 7, $p < 0.05$). Multivariate analysis indicated that m*SEPT9* after surgery (HR: 10.738, $p < 0.05$) is an independent predictive factor for significantly shorter PFS in stage III CRC patients with positive m*SEPT9* after surgery. **Conclusion:** m*SEPT9* has prognostic value and helps monitor progression after radical surgery in stage III CRC patients.

Keywords: Stage III colorectal cancer; Methylation of the *SEPT9* gene; Progression-free survival.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2022, UTĐTT đứng thứ 3 về tỷ lệ mới mắc với 1.926.425 ca, đứng thứ 2 về tỷ lệ tử vong với 904.019 ca [1]. Điều này cho thấy tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của UTĐTT có xu hướng tăng trong những năm qua. Mặc dù, các chiến lược điều trị đang liên tục phát triển nhưng 30 - 50% BN ở giai đoạn I - III bị tái phát, di căn sau phẫu thuật, đây là lý do quan trọng nhất gây tử vong

[2]. Hiện tại, vẫn còn thiếu các phương pháp dự đoán tái phát của UTĐTT. Mặc dù kháng nguyên phôi thai ung thư (CEA - Carcinoembryonic Antigen) và cắt lớp vi tính (CLVT) là xét nghiệm chính theo dõi sau phẫu thuật, nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu của CEA không cao. CLVT không thể lặp lại thường xuyên do bức xạ và giá thành cao, đặc biệt một số tổn thương tái phát di căn nhỏ không thể phát hiện được. Gần đây, phân tích

DNA khối u lưu thông (ctDNA) là chiến lược đầy hứa hẹn để phát hiện sự tồn tại tối thiểu của khối u, tuy nhiên, ctDNA không phát hiện được > 50% BN tái phát sau phẫu thuật, cho thấy độ nhạy khiêm tốn [3]. Do đó, thực sự cần có xét nghiệm hiệu quả để phát hiện sớm tái phát UTĐTT. Methyl hóa DNA là biến đổi biểu sinh quan trọng dẫn đến sự ức chế quá trình phiên mã và bất hoạt các gene sinh ung thư, đây là quá trình quan trọng trong phát sinh và tiến triển ung thư. Gene *SEPT9* nằm trên nhiễm sắc thể 17q25.3 và biểu hiện rộng rãi ở tế bào người. Kết quả các nghiên cứu về methyl hóa cho thấy vùng khởi động *SEPT9-v2* bị methyl hóa gần như hoàn toàn ở BN UTĐTT [4]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về giá trị tiên lượng, theo dõi tái phát của m*SEPT9* ở BN UTĐTT. Tuy nhiên, tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về m*SEPT9* ở BN UTĐTT sau phẫu thuật triệt căn. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Nghiên cứu đặc điểm methyl hoá gene SEPT9 huyết tương trước và sau phẫu thuật triệt căn ở BN UTĐTT giai đoạn III.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 50 BN UTĐTT giai đoạn III được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện

Quân y 103, Bệnh viện K từ tháng 01/2021 - 12/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN UTĐTT được chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh, chẩn đoán giai đoạn theo AJCC - 2017, điều trị theo phác đồ của Bộ Y tế có chỉ định phẫu thuật triệt căn; BN có đủ xét nghiệm m*SEPT9* huyết tương trước phẫu thuật và sau phẫu thuật triệt căn 7 ngày; BN đầy đủ hồ sơ bệnh án.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN có ≥ 2 ung thư; BN không có chỉ định phẫu thuật triệt căn; BN có tiến triển nặng sau phẫu thuật phải nằm hồi sức cấp cứu > 7 ngày sau mổ; hồ sơ bệnh án và thông tin không rõ ràng.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu*: Cỡ mẫu thuận tiện.

* *Biến số, chỉ tiêu nghiên cứu*: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, giai đoạn bệnh TNM (theo AJCC - 2017). Xét nghiệm m*SEPT9*: Dương tính/âm tính. Ghi nhận PFS tính theo tháng bắt đầu từ lúc chẩn đoán xác định cho đến khi có bằng chứng về tiến triển tái phát hoặc di căn.

* *Các bước tiến hành nghiên cứu*:

Thu thập dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán giai đoạn bệnh UTĐTT theo TNM (AJCC - 2017). Thu thập

bệnh án nội trú theo dõi BN từ khi chẩn đoán, bắt đầu điều trị đến khi phát hiện có tái phát, di căn. Thu thập mẫu máu của BN UTĐTT xét nghiệm *mSEPT9* trước điều trị. Thu thập mẫu máu sau phẫu thuật triệt căn 7 ngày. Mẫu máu được đưa về xét nghiệm *mSEPT9* tại Trung tâm Sinh học phân tử, Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y.

* *Xử lý số liệu*: Theo phần mềm SPSS 20.0, tính độ nhạy, độ đặc hiệu, chỉ số AUC, phân tích đường cong ROC,

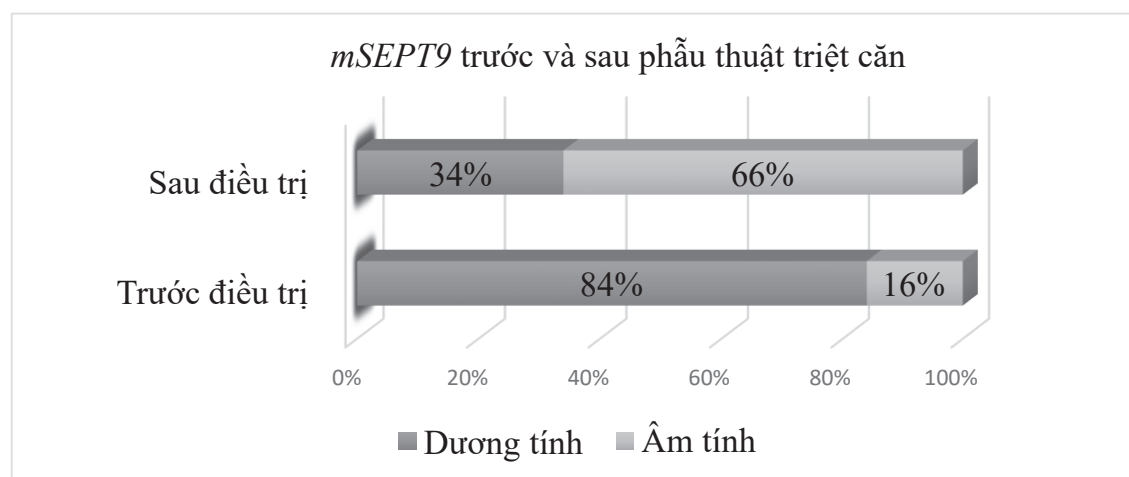
kiểm định sự khác biệt, chỉ số OR, phân tích ước lượng PFS theo phương pháp Kaplan Meier, phân tích hồi quy Cox.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 thông qua (số 98/CNChT-HĐĐĐ ngày 23/7/2020). Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103, Bệnh viện K cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Biến động *mSEPT9* huyết tương ở BN UTĐTT trước và sau phẫu thuật



Hình 1. Sự thay đổi *mSEPT9* trước và sau phẫu thuật triệt căn.

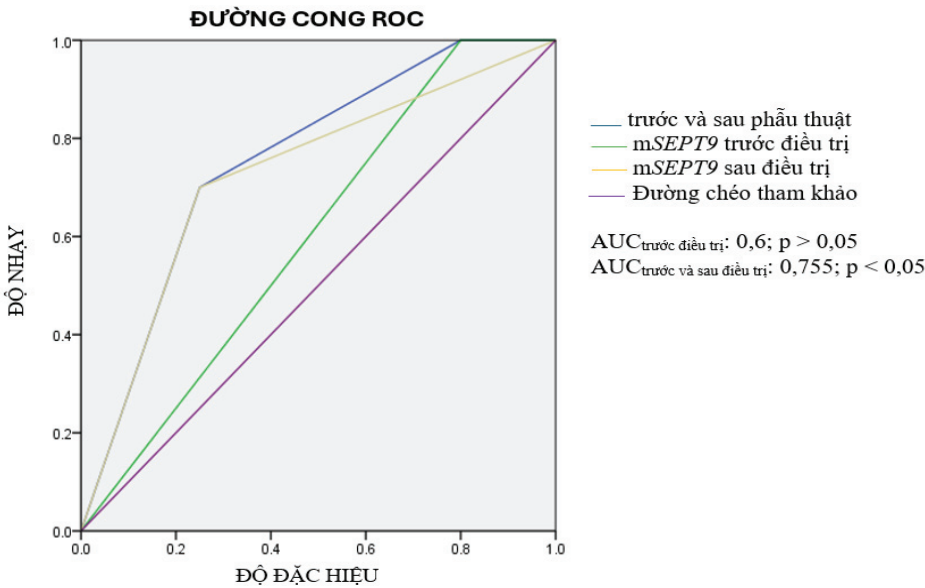
Xét nghiệm *mSEPT9* trên 50 BN UTĐTT giai đoạn III trước phẫu thuật và 7 ngày sau phẫu thuật triệt căn, tỷ lệ dương tính với *mSEPT9* huyết tương sau phẫu thuật là 34% (17/50) giảm đáng kể so với trước phẫu thuật là 84% (42/50), với sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p = 0,027$).

2. Mối liên quan giữa đặc điểm mSEPT9 sau phẫu thuật và PFS ở BN UTĐTT giai đoạn III sau phẫu thuật triệt căn

Bảng 1. Mối liên quan giữa mSEPT9 sau phẫu thuật và tình trạng tiến triển sau phẫu thuật triệt căn ở nhóm BN UTĐTT giai đoạn III.

Nhóm đối tượng	Không tiến triển n (%)	Tiến triển n (%)	Tổng
mSEPT9 sau phẫu thuật			
Âm tính	30 (90,9)	03 (9,1)	33 (100)
Dương tính	10 (58,8)	07 (41,2)	17 (100)
OR	7,000		
p	0,021 (95%CI: 1,515 - 32,333)		

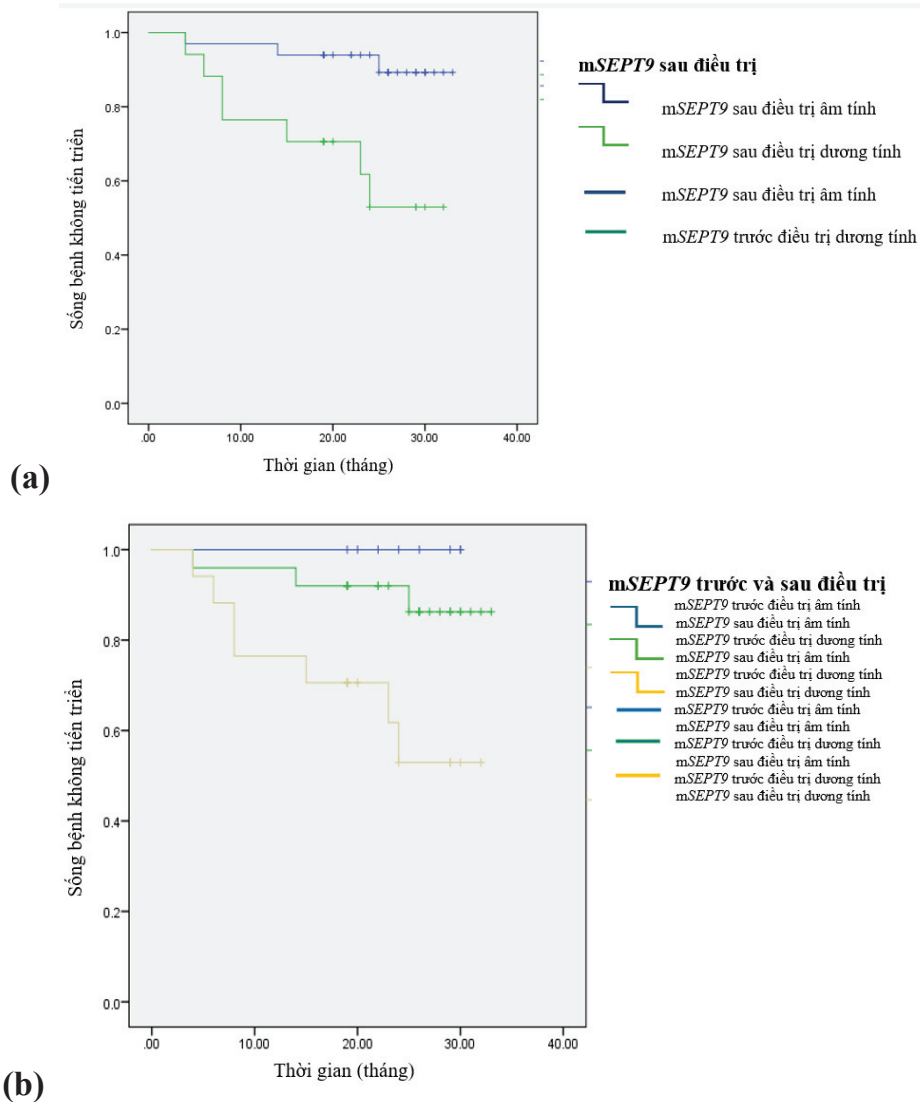
Trong 33 BN mSEPT9 âm tính sau phẫu thuật có 03 BN (9,1%) tiến triển, trong 17 BN mSEPT9 dương tính có 07 BN (41,2%) tiến triển. BN sau phẫu thuật triệt căn nhóm mSEPT9 dương tính có nguy cơ tái phát và di căn cao gấp 7 lần so với nhóm mSEPT9 âm tính sau phẫu thuật (OR = 7, $p < 0,05$).



Hình 2. Phân tích giá trị dự đoán tiến triển sau phẫu thuật khi kết hợp mSEPT9 trước và sau phẫu thuật ở BN UTĐTT giai đoạn III.

Phân tích đường cong ROC cho thấy mSEPT9 trước phẫu thuật không có ý nghĩa trong dự đoán tình trạng tiến triển của BN UTĐTT giai đoạn III sau phẫu

thuật triệt căn với $AUC = 0,6$; $p > 0,05$. Khi kết hợp với mSEPT9 sau phẫu thuật có giá trị dự đoán tình trạng tiến triển sau phẫu thuật triệt căn ở mức độ khá tốt ($AUC = 0,755$, $p < 0,05$).



Hình 3. Ước lượng tiến triển sau phẫu thuật triệt căn theo phương pháp Kaplan-Meier.
(a): mSEPT9 sau phẫu thuật, (b): mSEPT9 trước và sau phẫu thuật.

PFS ở nhóm mSEPT9 dương tính sau phẫu thuật ngắn hơn so với nhóm mSEPT9 âm tính sau phẫu thuật, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết hợp mSEPT9 trước và sau phẫu thuật thấy tiên lượng tốt nhất cho nhóm mSEPT9 âm tính trước và sau phẫu thuật; PFS ngắn nhất ở nhóm mSEPT9 dương tính cả trước và sau phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$ (kiểm định Log Rank).

Bảng 2. Hồi quy Cox cho PFS ở BN UTĐTT giai đoạn III.

Biến số		Đơn biến		Đa biến	
		PFS HR (95%CI)	p	PFS HR (95%CI)	p
Giới tính	Nam	1 (ref)	0,940	1 (ref)	0,853
	Nữ	0,953 (0,268 - 3,379)		0,869 (0,198 - 3,827)	
Tuổi	≤ 60	1 (ref)	0,606	1 (ref)	0,961
	> 60	1,387 (0,401 - 4,796)		0,961 (0,247 - 3,731)	
Vị trí u	ĐT phải	1 (ref)	0,461	1 (ref)	0,560
	ĐT trái	2,21 (0,267 - 18,439)		2,103 (0,173 - 25,637)	
	Trực tràng	1,221 (0,12 - 11,754)		3,271 (0,247 - 43,338)	
Chiều dài u (cm)	< 5	1 (ref)	0,210	1 (ref)	0,238
	≥ 5	2,375 (0,61 - 9,196)		0,345 (0,059 - 2,023)	
Đường kính (cm)	< 4	1 (ref)	0,092	1 (ref)	0,130
	≥ 4	3,207 (0,82 - 12,444)		0,259 (0,045 - 1,491)	
GPB	Noncarcinoma	1 (ref)	0,356	1 (ref)	0,976
	Carcinoma	0,037 (0,00 - 41,09)		0,746 (0,001 - 59,49)	
Độ mô học	G3	1 (ref)	0,599	1 (ref)	0,846
	G1+G2	0,574 (0,072 - 4,555)		0,787 (0,07 - 8,78)	
Giai đoạn T	T1 + T2	1 (ref)	0,674	1 (ref)	0,102
	T3 + T4	0,748 (0,193 - 2,895)		7,63 (0,669 - 86,99)	
mSEPT9 trước PT	Âm tính	1 (ref)	0,368	1 (ref)	0,977
	Dương tính	26,753 (0,021 - 3430)		0,001 (0,00 - 40,01)	
mSEPT9 sau PT	Âm tính	1 (ref)	0,012	1 (ref)	0,035
	Dương tính	5,677 (1,457 - 22,117)		10,738 (1,18 - 97,69)	

(GPB: Giải phẫu bệnh; ĐT: Đại tràng; PT: Phẫu thuật)

Phân tích đơn biến cho thấy mSEPT9 dương tính sau phẫu thuật (HR: 5,677, $p < 0,05$) liên quan đến thời gian PFS ngắn hơn so với nhóm mSEPT9 âm tính sau phẫu thuật. Phân tích đa biến ghi nhận mSEPT9 dương tính sau phẫu thuật triệt căn (HR: 10,738, $p < 0,05$) là yếu tố độc lập dự báo PFS ngắn hơn so với nhóm mSEPT9 âm tính sau phẫu thuật.

BÀN LUẬN

Để nghiên cứu về biến động của *mSEPT9* trước và sau điều trị triệt căn đồng thời bước đầu đánh giá khả năng tiên lượng dự đoán tiên triển sau phẫu thuật, chúng tôi lấy máu ngoại vi của BN UTĐTT xét nghiệm *mSEPT9* trước điều trị và sau phẫu thuật 7 ngày, theo dõi dọc ghi nhận thời điểm tái phát, di căn nếu có. Nghiên cứu thu được kết quả nhóm BN *mSEPT9* dương tính sau phẫu thuật có nguy cơ tiên triển cao hơn so với nhóm *mSEPT9* âm tính sau phẫu thuật ($OR = 7, p < 0,05$). Phân tích sống còn theo phương pháp Kaplan-Meier ghi nhận nhóm có *mSEPT9* dương tính sau phẫu thuật có PFS ngắn hơn đáng kể nhóm *mSEPT9* âm tính sau phẫu thuật, đồng thời khi phân tích đa biến nhận thấy *mSEPT9* sau phẫu thuật triệt căn ($HR: 10,738, p < 0,05$) là yếu tố độc lập dự báo PFS của BN UTĐTT. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu trước đó, theo nghiên cứu của Yuan và CS (2022) [5], BN UTĐTT giai đoạn II - III sau phẫu thuật dương tính với *mSEPT9* có liên quan đáng kể với PFS kém hơn ($HR = 6,21, p < 0,001$) và *mSEPT9* vẫn là yếu tố dự báo độc lập mạnh nhất trong nghiên cứu đa biến Cox phân tích hồi quy ($HR = 5,83, p < 0,001$), vượt trội đáng kể so với CEA, CA19-9 và CA24-2. Theo tác giả Hua Gao và CS (2023), [6] tỷ lệ di căn ở BN có

mSEPT9 dương tính sau phẫu thuật là 81,25% (13/16), tỷ lệ di căn ở BN có *mSEPT9* âm tính sau phẫu thuật là 5,19% (04/77). Như vậy, tỷ lệ tiên triển di căn ở nhóm BN có *mSEPT9* dương tính sau phẫu thuật cao hơn nhiều so với nhóm BN có *mSEPT9* âm tính. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận 41,2% (07/17) BN tiên triển trong nhóm *mSEPT9* dương tính sau phẫu thuật cao hơn so với 9,1% (03/33) BN tiên triển trong nhóm *mSEPT9* âm tính sau phẫu thuật. Tác giả Rong Li và CS (2024) [7] theo dõi 30 BN UTĐTT trước phẫu thuật và 7 ngày sau phẫu thuật cũng ghi nhận tỷ lệ dương tính với *mSEPT9* huyết tương trong tuần sau phẫu thuật giảm đáng kể so với giai đoạn trước phẫu thuật (23,33% so với 66,67%), với sự thay đổi có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng về đặc điểm *mSEPT9* trước và sau phẫu thuật triệt căn cho thấy sự phù hợp với cơ chế bệnh sinh của UTĐTT gây ra do quá trình tăng tình trạng *mSEPT9* dẫn đến hậu quả ức chế phiên mã, mất chức năng bất hoạt khối u, kích hoạt các con đường tín hiệu quan trọng như Wnt/ β -catenin hoặc PI3K/AKT thúc đẩy phát triển và di căn UTĐTT [8]. Như vậy, đặc điểm *mSEPT9* sau phẫu thuật có thể được sử dụng đánh giá hiệu quả phẫu thuật cũng như tiên lượng nguy cơ tái phát di căn sau phẫu thuật ở BN UTĐTT.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ mSEPT9 dương tính sau phẫu thuật triệt căn giảm đáng kể so với trước phẫu thuật. mSEPT9 dương tính sau phẫu thuật có giá trị dự đoán nguy cơ tiến triển cao hơn so với nhóm mSEPT9 âm tính sau phẫu thuật (OR = 7, $p < 0,05$), kết hợp đặc điểm mSEPT9 trước và sau phẫu thuật dự đoán tiến triển đạt AUC = 0,755, $p < 0,05$. Phân tích theo Kaplan-Meier ghi nhận nhóm mSEPT9 dương tính sau phẫu thuật có PFS kém hơn, đồng thời phân tích đa biến nhận thấy mSEPT9 sau phẫu thuật triệt căn (HR: 10,738, $p < 0,05$) là yếu tố độc lập dự báo PFS ngắn hơn ở nhóm BN UTĐTT có mSEPT9 dương tính sau phẫu thuật.

Lời cảm ơn: Chúng tôi chân thành cảm ơn các nhân viên của Trung tâm Sinh học phân tử, Học viện Quân y; Khoa Ngoại bụng 1, Bệnh viện K; Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103 và các BN tham gia nghiên cứu đã giúp chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray Freddie, et al. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Global Cancer Statistics*. 2022; 74(3):229-263.
2. Nors Jesper, et al. Incidence of recurrence and time to recurrence in stage I to III colorectal cancer: A nationwide danish cohort study. 2024; 10(1):54-62.
3. Gao Zhaoya, et al. Development and validation of postoperative circulating tumor DNA combined with clinicopathological risk factors for recurrence prediction in patients with stage I-III colorectal cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2023; 21(1):63.
4. Lofton-Day Catherine, et al. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clinical Chemistry*. 2008; 54(2):414-423.
5. Yuan Zhen, et al. Circulating methylated SEPT9 DNA analyses to predict recurrence risk and adjuvant chemotherapy benefit in stage II to III colorectal cancer. *Medical Science Monitor*. 2022; 28:e937757.
6. Gao Hua, et al. The value of serum methylated septin 9 and carcinoembryonic antigen in efficacy evaluation and follow-up monitoring of colorectal cancer. *Annali Italiani di Chirurgia*. 2023; 94(4):384-391.
7. Li Rong, et al. A study of the clinical significance of mSEPT9 in monitoring recurrence and prognosis in patients with surgically treated colorectal cancer. *Plos one*. 2024; 19(10):e0312676.
8. Krokowski Sina, et al. Bacterial cell division is recognized by the septin cytoskeleton for restriction by autophagy. *Autophagy*. 2019; 15(5):937-939.