

MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘT BIẾN *BRAF* V600E VỚI ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP THỂ NHÚ

Đào Thị Huyền Trang<sup>1</sup>, Nguyễn Thuận Lợi<sup>2</sup>, Phạm Cẩm Phương<sup>2</sup>  
Nguyễn Ngọc Sơn<sup>1</sup>, Đoàn Mạnh Cường<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Trang<sup>1,4\*</sup>

**Tóm tắt**

**Mục tiêu:** Mô tả tỷ lệ xuất hiện và mối liên quan giữa đột biến V600E của gen *BRAF* với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (papillary thyroid carcinoma - PTC). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 135 BN được chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp thể nhú bằng mô bệnh học và có kết quả xét nghiệm đột biến gen *BRAF* V600E tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2021 - 3/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ đột biến *BRAF* V600E trên BN PTC là 72,1% (98/135 BN). Nữ giới chiếm ưu thế với tỷ lệ nữ:nam là 3,2:1. Tỷ lệ xuất hiện đột biến *BRAF* V600E trong nhóm < 19 tuổi, nhóm 20 - 39 tuổi, nhóm 40 - 59 tuổi, nhóm 60 - 69 tuổi lần lượt là 33,3%, 70,0%, 73,3%, 81,5%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tuổi trung bình, kích thước khối u, sự xâm lấn vỏ của khối u, di căn hạch và di căn xa giữa hai nhóm BN PTC có đột biến và không có đột biến *BRAF* V600E. **Kết luận:** Tỷ lệ đột biến *BRAF* V600E ở BN PTC là 72,1%. Tần suất đột biến gen *BRAF* V600E ở BN PTC có xu hướng tăng dần theo tuổi. Cần mở rộng nghiên cứu để đánh giá mối liên quan giữa đột biến gen *BRAF* V600E với đặc điểm lâm sàng của bệnh.

**Từ khóa:** Ung thư tuyến giáp; Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú; PTC; *BRAF* V600E.

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch Mai

<sup>3</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

<sup>4</sup>Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

\*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Trang (trangnguyen@hmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 10/10/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 20/11/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i9.547>

**ASSOCIATION BETWEEN *BRAF* V600E MUTATION AND CLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID CARCINOMA**

**Abstract**

**Objectives:** To describe the prevalence of the *BRAF* V600E mutation and the association between this mutation and clinical characteristics in patients with papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods:** A retrospective, cross-sectional study was conducted on 135 patients diagnosed with papillary thyroid carcinoma using histopathology and tested for the *BRAF* V600E mutation at Bach Mai Hospital from August 2021 to March 2022. **Results:** The prevalence of the *BRAF* V600E mutation in PTC was 72.1% (98 out of 135 patients). Females predominated with a female-to-male ratio of 3.2:1. The prevalence of the *BRAF* V600E mutation in age groups was as follows: < 19 years: 33.3%; 20 - 39 years: 70.0%; 40 - 59 years: 73.3%; 60 - 69 years: 81.5%. There were no statistically significant difference in average age, tumor size, capsular invasion, lymph node metastasis, and distant metastasis between two groups of PTC patients with and without the *BRAF* V600E mutation. **Conclusion:** The prevalence of the *BRAF* V600E mutation in patients with PTC is 72.1%. The frequency of the *BRAF* V600E gene mutation tends to increase with age. Further research is needed to assess the association between the *BRAF* V600E mutation and patients' clinical features.

**Keywords:** Thyroid carcinoma; Papillary thyroid carcinoma; PTC; *BRAF* V600E.

**ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú chiếm 95% trong ung thư biểu mô tuyến giáp, có tỷ lệ mắc ngày càng tăng ở tất cả các nhóm tuổi trên toàn thế giới. Những tiến bộ trong di truyền học đã giúp có thêm những hiểu biết về cơ chế phân tử của PTC; trong đó, phổ biến nhất là đột biến *BRAF* V600E. Đột biến *BRAF* V600E kích hoạt con đường tín hiệu protein kinase (MAPK) thúc đẩy tăng sinh, biệt hoá tế bào.

Đột biến gen *BRAF* được quan sát thấy ở tất cả các nhóm tuổi với tỷ lệ từ 38,4 - 83,7% [1, 2, 3, 4, 5]. Nhiều nghiên cứu cho rằng *BRAF* liên quan đến các đặc điểm xâm lấn khối u, bao gồm kích thước khối u lớn, xâm nhập vỏ, xâm lấn mạch máu, di căn, tái phát và tỷ lệ tử vong cao. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và đột biến gen có thể khác nhau tùy thuộc vào nhóm BN và phương pháp nghiên cứu

[6, 7]. Có thể nói, đột biến gen *BRAF* V600E là mắt xích phân tử quan trọng trong PTC. Do vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Xác định tỷ lệ xuất hiện và phân tích mối liên quan giữa đột biến V600E của gen BRAF với một số đặc điểm lâm sàng ở BN PTC.*

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng nghiên cứu**

135 BN được chẩn đoán xác định PTC bằng mô bệnh học và có kết quả xét nghiệm đột biến gen *BRAF* V600E tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2021 - 3/2022.

BN có kết quả mô bệnh học khác PTC hoặc mắc ung thư tuyến giáp thứ phát do di căn từ vị trí khác hoặc BN mắc ung thư ở cơ quan khác tuyến giáp được loại trừ ra khỏi nghiên cứu.

### **2. Phương pháp nghiên cứu**

\* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang.

\* *Cỡ mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện.

\* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin:* BN được thu thập các thông tin bao gồm tuổi, giới tính, tiền sử bản thân, tiền sử gia đình, kích thước khối u, giai đoạn TNM (AJCC 8), kết quả xét nghiệm đột biến gen *BRAF* V600E bằng phương pháp PCR kết

hợp lai đầu dò phân tử đặc hiệu (bộ kit *BRAF* 600/601 StripAssay của hãng ViennaLab) trên mẫu bệnh phẩm tuyến giáp/hạch di căn (xét nghiệm được thực hiện tại Đơn vị Gen - Tế bào gốc, Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai).

Quy trình xét nghiệm đột biến gen *BRAF* V600E bằng phương pháp PCR kết hợp lai đầu dò phân tử đặc hiệu (bộ kit *BRAF* 600/601 StripAssay của hãng ViennaLab) gồm 4 bước: (1) Tách DNA từ mô cố định formalin - vùi paraffin (FFPE). (2) Khuếch đại đoạn gen quan tâm bằng phản ứng PCR theo kit *BRAF* 600/601 StripAssay® (ViennaLab). (3) Lai sản phẩm khuếch đại với đầu dò đặc hiệu được phân bố trên Test strip theo kit *BRAF* 600/601 StripAssay® (ViennaLab). (4) Phân tích kết quả bằng cách so sánh các vạch trên teststrip với thang chuẩn.

\* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 20.0.

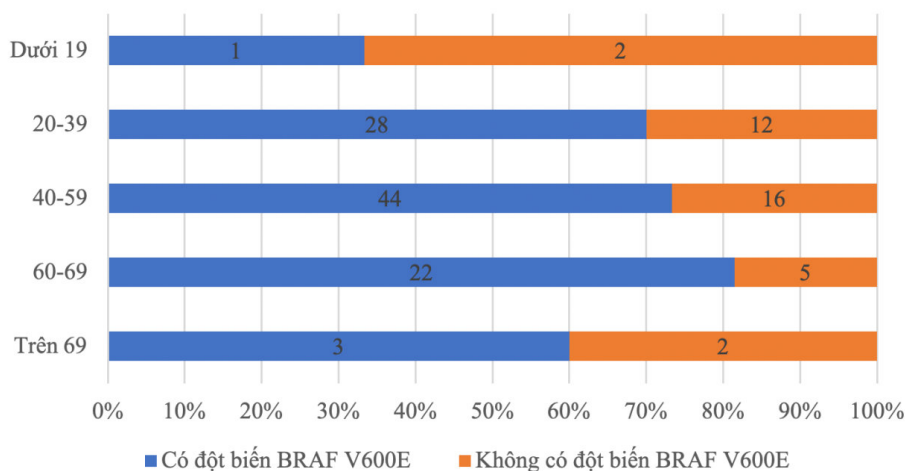
### **3. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu tiến hành hồi cứu thông tin bệnh án với sự tuân thủ về mặt y đức. Các thông tin thu thập chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không sử dụng cho mục đích khác và hoàn toàn được giữ bí mật, không ảnh hưởng đến sức khỏe và lợi ích của đối tượng nghiên cứu. Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích nào khác ngoài mục đích nghiên cứu khoa học.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1.** Mối liên quan đột biến *BRAF* V600E và giới tính, tuổi BN.

		Có đột biến <i>BRAF</i> V600E n (%)	Không có đột biến <i>BRAF</i> V600E n (%)	p
Giới tính	Nam	23 (23,5)	9 (24,3)	0,831
	Nữ	75 (76,5)	28 (75,7)	
	Tổng	98 (72,1)	37 (27,9)	
Tuổi trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )		48,06 $\pm$ 14,20	45,72 $\pm$ 15,81 47,37 $\pm$ 14,64 Median = 47	0,912
Tuổi	< 45 tuổi	44 (44,9)	15 (40,5)	0,241
	$\geq$ 45 tuổi	54 (55,1)	22 (59,5)	



**Biểu đồ 1.** Tỷ lệ xuất hiện đột biến *BRAF* V600E theo nhóm tuổi.

Tỷ lệ đột biến *BRAF* V600E là 72,1% (98 BN).

Nữ chiếm tỉ lệ lớn hơn nam trong nghiên cứu này với tỷ lệ nữ:nam là 3,2:1. Không có sự khác biệt về tỷ lệ nữ:nam giữa nhóm có đột biến và không có đột biến *BRAF* V600E (p = 0,831).

Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 47,37  $\pm$  14,64, trong nhóm BN có đột biến *BRAF* V600E là 48,06  $\pm$  14,20, nhóm BN không có đột biến *BRAF* V600E là 45,72  $\pm$  15,81, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,912.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ xuất hiện đột biến *BRAF* V600E nhóm BN PTC < 45 tuổi và > 45 tuổi. Tuy nhiên, khi phân tích theo từng nhóm tuổi, tần số xuất hiện đột biến *BRAF* V600E có xu hướng tăng dần (nhóm < 19 tuổi 33,3%, nhóm 20 - 39 tuổi 70,0%, nhóm 40 - 59 tuổi 73,3%, nhóm 60 - 69 tuổi 81,5%). Có phát hiện đột biến gen *BRAF* V600E trên 01 BN 15 tuổi.

**Bảng 2.** Tiền sử BN và đột biến *BRAF* V600E.

	<b>Có đột biến <i>BRAF</i> V600E n (%)</b>	<b>Không có đột biến <i>BRAF</i> V600E n (%)</b>	<b>p</b>
Basedow	2 (66,7)	1 (33,3)	0,912
Đái tháo đường	7 (70,0)	3 (30,0)	0,546
Tăng huyết áp	18 (90,0)	2 (10,0)	0,068

Tỷ lệ BN trong nghiên cứu mắc basedow, đái tháo đường, tăng huyết áp chung trong nghiên cứu lần lượt là 2,2%, 7,4% và 14,8%; các tỷ lệ cao hơn ở nhóm BN mang đột biến *BRAF* V600E so với nhóm BN không mang đột biến *BRAF* V600E, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.** Tiền sử gia đình họ hàng bậc 1 của BN và đột biến *BRAF* V600E.

	<b>Có đột biến <i>BRAF</i> V600E n (%)</b>	<b>Không có đột biến <i>BRAF</i> V600E n (%)</b>
Họ hàng bậc 1 có người mang u lành tính tuyến giáp	4 (57,1)	3 (42,9)
Họ hàng bậc 1 có người mắc ung thư tuyến giáp	4 (80,0)	1 (20,0)
Họ hàng bậc 1 có người mắc ung thư khác ung thư tuyến giáp	5 (55,6)	4 (44,4)
Họ hàng bậc 1 mắc 1 trong 3 bệnh lý trên	12 (63,2)	7 (36,8)

Tỷ lệ BN trong nghiên cứu có họ hàng bậc 1 có người mang u lành tính tuyến giáp, người mắc ung thư tuyến giáp, người mắc ung thư khác ung thư tuyến giáp là 14,1% (19/135 BN). Tỷ lệ cao hơn ở nhóm BN mang đột biến *BRAF* V600E so với nhóm BN không mang đột biến *BRAF* V600E.

Trong nhóm BN có đột biến *BRAF* V600E, có 7 người họ hàng bậc 1 mắc các ung thư ngoài tuyến giáp: Ung thư phổi, ung thư gan, ung thư trực tràng và ung thư dạ dày. Trong nhóm BN có đột biến *BRAF* V600E, có 4 người họ hàng bậc 1 mắc các ung thư ngoài tuyến giáp: Ung thư vòm họng, ung thư thực quản, u não ác tính.

**Bảng 4.** Mối liên quan đột biến *BRAF* V600E và đặc điểm lâm sàng khối u tuyến giáp.

	Có đột biến <i>BRAF</i> V600E n (%)	Không có đột biến <i>BRAF</i> V600E n (%)	p
Kích thước u	1,41 ± 0,95	1,11 ± 0,64	0,146
Xâm lấn vỏ, mô xung quanh	37 (37,8)	7 (18,9)	0,240
Không xâm lấn vỏ, mô xung quanh	61 (62,2)	30 (81,1)	
Di căn hạch	54 (55,1)	25 (67,6)	0,108
Không di căn hạch	44 (44,9)	12 (32,4)	
Di căn xa	1 (1,0)	1 (2,7)	0,452
Không di căn xa	97 (99,0)	36 (97,3)	

Kích thước u trung bình giữa nhóm có đột biến *BRAF* V600E và nhóm không có đột biến *BRAF* V600E là  $1,41 \pm 0,95$  và  $1,11 \pm 0,64$ , sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,146$ ).

Xâm lấn vỏ, mô xung quanh: Nhóm có đột biến *BRAF* V600E có tỷ lệ xâm lấn vỏ và mô xung quanh (37,8%) cao hơn so với nhóm không có đột biến (18,9%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,240$ .

Di căn hạch: Nhóm có đột biến và không có đột biến *BRAF* V600E có tỷ lệ di căn hạch lần lượt là 55,1% và 67,6%, khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,108$ ).

Di căn xa: Có hai trường hợp di căn xa. Trường hợp 1 là BN nam 59 tuổi, di căn u màng não, xét nghiệm gen phát hiện đột biến *BRAF* V600E. Trường hợp 2 là BN nữ 70 tuổi, di căn phổi, xét nghiệm gen không phát hiện đột biến *BRAF* V600E.

## BÀN LUẬN

Đột biến gen *BRAF* có vai trò như một gen sinh ung thư trong ung thư biểu mô tuyến giáp. Đột biến *BRAF* V600E làm tăng hoạt tính enzyme kinase lên gấp 10 lần và hoạt hóa mạnh con đường tín hiệu MAPK, làm cho tế bào có tốc độ tăng trưởng nhanh hơn nhiều lần so với dòng tế bào tuyến giáp không mang đột biến [8].

Tỷ lệ đột biến *BRAF* V600E xảy ra trên 98/135 BN PTC (72,1%), có xuất hiện trên bệnh nhi < 18 tuổi. Tỷ lệ đột biến gen *BRAF* V600E được báo cáo trong các nghiên cứu trước đây dao động từ 38,4 - 83,7% với tỷ lệ cao hơn ở các nước châu Á trong đó có Việt Nam, có thể có liên quan đến hấp thụ iod. Tỷ lệ đột biến *BRAF* V600E trong nghiên cứu này nằm trong khoảng được báo cáo, tương đồng với phần lớn các nghiên cứu khác [1, 2, 3, 4, 5].

Tần suất đột biến gen *BRAF* V600E ở BN PTC có xu hướng tăng dần theo tuổi, tương tự với một số báo cáo trước đây. Nghiên cứu của tác giả Yan và CS (2019) cũng ghi nhận tỷ lệ đột biến *BRAF* V600E là 55%, 80%, 85%, 88% và 90% ở BN < 25 tuổi, 25 - 35 tuổi, 35 - 45 tuổi, 45 - 55 tuổi và > 55 tuổi [1]. Xu hướng xuất hiện đột biến gen *BRAF* V600E tăng dần theo tuổi cũng xuất hiện trong ung thư đại trực tràng và có thể được giải thích do việc tái cấu trúc biểu mô đường tiêu hoá nhờ

dòng tế bào tạo ra bởi đột biến gen điều khiển (driver genes) là một phần của quá trình già hoá thông thường [9]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đột biến gen *BRAF* V600E nhóm > 79 tuổi thấp, tuy nhiên nhóm tuổi này có số lượng BN ít (5 BN) nên có thể chưa phản ánh đúng tỷ lệ đột biến V600E, do vậy cần mở rộng nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá tỷ lệ đột biến gen *BRAF* V600E ở nhóm tuổi này.

Về giới tính, tỷ lệ nữ:nam trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,2:1 và không có sự khác biệt giữa tỷ lệ này ở nhóm BN PTC có xuất hiện và không có xuất hiện đột biến gen *BRAF* V600E. Kết quả này tương tự với một số nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam [1, 5].

Nghiên cứu của Yan và CS (2019) chỉ ra tăng huyết áp, đái tháo đường là yếu tố nguy cơ độc lập của BN PTC có đột biến *BRAF* V600E [1]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN trong nghiên cứu mắc basedow, đái tháo đường, tăng huyết áp trong nhóm mang đột biến *BRAF* V600E cao hơn nhóm BN không mang đột biến *BRAF* V600E, nhưng các khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Về tiền sử gia đình, trong nhóm BN có đột biến *BRAF* V600E, có 7 người họ hàng bậc 1 mắc các ung thư ngoài tuyến giáp: Ung thư phổi, ung thư gan, ung thư trực tràng và ung thư dạ dày. Các ung

thư này đều có liên quan đến con đường truyền tín hiệu MAPK giống trong ung thư tuyến giáp, do vậy, có liên quan đến đột biến *BRAF* V600E.

Mặc dù nhiều nghiên cứu trên thế giới chỉ ra sự xuất hiện của *BRAF* V600E là dấu hiệu cho nguy cơ xâm lấn của khối ung thư tuyến giáp và tiên lượng lâm sàng kém, nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kích thước khối u, sự xâm lấn vỏ của khối u, di căn hạch và di căn xa giữa hai nhóm BN có đột biến *BRAF* V600E và không có đột biến *BRAF* V600E. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới. Các nghiên cứu này chỉ ra sự thiếu mối liên quan giữa đột biến *BRAF* V600E với các đặc điểm ác tính của khối u tuyến giáp và nhận định đột biến *BRAF* V600E không dự đoán được kết cục của ung thư tuyến giáp [1, 5, 10]. Sự không đồng thuận giữa các nghiên cứu có thể được giải thích vì giá trị tiên lượng của đột biến *BRAF* V600E có thể thay đổi tùy vào mô bệnh học. Trong nghiên cứu này, nhóm đối tượng BN là nhóm PTC mà chưa xem xét được chi tiết hơn về biến thể mô bệnh học. Tại các quần thể có tỷ lệ mô bệnh học biệt hoá cao thấp hơn và biến thể nang lớn như Hoa Kỳ, đột biến *BRAF* V600E làm tăng tỷ lệ tử vong đáng kể [2]. Tại Việt Nam, tỷ lệ mô bệnh học biệt hoá cao

hơn, nên có thể không thấy được các mối liên quan này. Một số y văn ghi nhận nhóm BN không mang đột biến *BRAF* V600E có tỷ lệ di căn hạch cao, có thể do nhóm BN này mang đột biến theo con đường khác tiến triển hơn, hoặc mất đi các đột biến ban đầu ở giai đoạn muộn [2].

### KẾT LUẬN

Tỷ lệ đột biến *BRAF* V600E ở BN PTC là 72,1%. Tần suất đột biến gen *BRAF* V600E ở BN PTC có xu hướng tăng dần theo tuổi. Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kích thước khối u, sự xâm lấn vỏ của khối u, di căn hạch và di căn xa giữa hai nhóm BN có đột biến *BRAF* V600E và không có đột biến *BRAF* V600E. Cần mở rộng nghiên cứu để đánh giá mối liên quan giữa đột biến gen *BRAF* V600E với đặc điểm lâm sàng.

**Lời cảm ơn:** Nghiên cứu được thực hiện trong khuôn khổ đề tài cấp Nhà nước “Nghiên cứu ứng dụng trí tuệ nhân tạo và công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới trong phát hiện đột biến liên quan đến sự đáp ứng của thuốc điều trị một số loại ung thư phổ biến tại Việt Nam” thuộc chương trình KC-4.0/19-25, Bộ Khoa học và Công nghệ. Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Bộ Khoa học và Công nghệ, Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Bạch Mai đã hỗ trợ cho nghiên cứu.



**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Yan C, Huang M, Li X, et al. Relationship between *BRAF* V600E and clinical features in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect.* 2019; 8(7):988-996.
2. Ito Y, Yoshida H, Maruo R, et al. *BRAF* mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: Its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease-free survival of patients. *Endocrine Journal.* 2009; 56(1):89-97.
3. Rashid FA, Munkhdelger J, Fukuoka J, et al. Prevalence of *BRAF*(V600E) mutation in Asian series of papillary thyroid carcinoma-a contemporary systematic review. *Gland Surg.* 2020; 9(5):1878-1900.
4. Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương, Trần Đình Hà và CS. Mối liên hệ giữa đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và tình trạng đột biến gen *BRAF* V600E ở BN ung thư tuyến giáp thể biệt hoá tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2018; 471(10):285-292.
5. Nguyễn Thị Lan Hương, Lê Ngọc Hà, Lê Thanh Hương. Một số đặc điểm lâm sàng, đột biến *BRAF*-V600E và kết quả phẫu thuật ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng 131I. *Tạp chí Nghiên cứu Y học.* 2021; 137(1):101-110.
6. Czarniecka A, Oczko-Wojciechowska M, Barczyński M. *BRAF* V600E mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence. *Gland Surg.* 2016; 5(5):495-505.
7. Li C, Lee KC, Schneider EB et al. *BRAF* V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(12):4559-4570.
8. Govender D, Chetty R. Gene of the month: *BRAF*. *J Clin Pathol.* 2012; 65(11):986-988.
9. Yokoyama A, Kakiuchi N, Yoshizato T, et al. Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. *Nature.* 2019; 565(7739):312-317.
10. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between *BRAF* V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *Jama.* 2013; 309(14):1493-1501.