

**TỶ LỆ ĐỘT BIẾN GENE *BRAF* V600E Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ
TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA TẠI VIỆN Y HỌC PHÓNG XẠ
VÀ U BƯỚU QUÂN ĐỘI**

*Nguyễn Văn Thái¹, Trần Ngọc Dũng²
Vũ Ngọc Hoàn³, Lã Thị Hương Giang^{3*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ đột biến gene *BRAF* V600E ở bệnh nhân (BN) ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tại Viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội năm 2021. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang, có phân tích trên 59 BN ung thư biểu mô tuyến giáp (UTBMTG) thể biệt hóa được phẫu thuật và xét nghiệm đột biến gene *BRAF* V600E tại Viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội từ tháng 5/2021 - 11/2021. **Kết quả:** 42,4% BN nghiên cứu có đột biến *BRAF* V600E. Đột biến gặp nhiều ở những BN ≥ 45 tuổi (52,6%) ($p < 0,05$), BN có u phá vỏ (40%) ($p < 0,001$) và BN có di căn hạch cổ (40%) ($p < 0,05$). Chưa phát hiện mối liên hệ giữa đột biến *BRAF* V600E với giới tính, kích thước u, vị trí tổn thương, thể mô bệnh học. **Kết luận:** Tỷ lệ đột biến *BRAF* V600E ở BN UTBMTG thể biệt hoá là 42,4%. Có mối liên quan giữa đột biến gene với nhóm tuổi, tình trạng di căn hạch cổ và u phá vỏ vỡ.

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

**INCIDENCE OF *BRAF* V600E MUTATION IN PATIENTS
WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA
AT MILITARY INSTITUTE OF MEDICAL RADIOLOGY AND ONCOLOGY**

Abstract

Objectives: To determine the incidence of *BRAF* V600E mutation in patients with differentiated thyroid carcinoma at the Military Institute of Medical Radiology

¹Viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội

²Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Quân y 103

³Khoa Dịch tễ học Quân sự, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Lã Thị Hương Giang (lagianghvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 17/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 30/5/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i6.712>

and Oncology in 2021. **Methods:** A retrospective, cross-sectional descriptive, analytical study was conducted on 59 patients with differentiated thyroid carcinoma who underwent surgery and were tested for the *BRAF* V600E mutation at the Military Institute of Medical Radiology and Oncology from May to November 2021. **Results:** *BRAF* V600E mutation was detected in 43.6% of patients. The mutation was most frequently observed in patients aged ≥ 45 years (52.6%) ($p < 0.05$), patients with tumors with capsular invasion (40%) ($p < 0.001$), and patients with cervical lymph node metastasis (40%) ($p < 0.05$). There was no correlation between *BRAF* V600E mutation and gender, tumor size, lesion location, or histopathology of the tumor. **Conclusion:** The incidence of *BRAF* V600E mutation in patients with differentiated thyroid carcinoma was 42.4%. There was a correlation observed between the *BRAF* gene mutation and age group, cervical lymph node metastasis, and capsular invasion of the tumor.

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

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hoá chiếm khoảng 80% ung thư tuyến giáp, bao gồm thể nhú, thể nang và thể hỗn hợp nhú - nang [1]. Ung thư xuất phát từ các đột biến trong gene, gây biến đổi cấu trúc tế bào và làm rối loạn quá trình tăng sinh, phân chia, biệt hóa và sự chết theo chương trình của tế bào [2]. Đột biến gene B-type Raf kinase (*BRAF*) được ghi nhận trong nhiều loại ung thư ở người, chiếm 8% tổng các loại khối u, đặc biệt là trong ung thư tuyến giáp thể nhú (PTC) với tỷ lệ từ 30% - 70% [3, 4]. Các nguy cơ cho BN mang đột biến gene *BRAF* như sự xâm lấn ngoại vi của tuyến giáp, di căn hạch, giai đoạn muộn III/IV, giảm tác dụng của xạ trị khối u, tỷ lệ tái phát và

tử vong cao hơn so với BN không mang đột biến gene [4]. PTC là ung thư có tiên lượng sống còn tốt với tỷ lệ sống trên 10 năm hơn 90%, nhưng đột biến gene *BRAF* là yếu tố tiên lượng xấu của PTC, gây ra nhiều ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống sau điều trị cũng như khả năng tái phát, di căn hạch. Các nghiên cứu về đột biến *BRAF* V600E tại nước ta có kết quả còn chưa đồng nhất và có ít các nghiên cứu đánh giá đột biến này từ bệnh phẩm là mẫu mô, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Xác định tỷ lệ đột biến gene BRAF V600E và một số yếu tố liên quan ở BN ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật tại Viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 59 BN UTBMTG thể biệt hóa được điều trị phẫu thuật tại Viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội thoả mãn tất cả tiêu chuẩn chọn và không có tiêu chuẩn loại trừ được thu tuyển vào nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN có chẩn đoán là UTBMTG thể biệt hoá; phẫu thuật và có lưu mẫu mô bệnh học làm xét nghiệm đột biến gene BRAF; có hồ sơ ghi chép đầy đủ.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Mặc ung thư khác ngoài tuyến giáp hoặc ung thư tuyến giáp thứ phát do di căn từ vị trí khác; không đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Thời gian và địa điểm nghiên cứu:* Từ tháng 5/2021 - 11/2021 tại Viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội, Tổng cục Hậu cần.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang, có phân tích.

* *Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:*

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times p \times (1 - p)}{d^2}$$

Trong đó:

p: Tỷ lệ đột biến gene BRAF theo nghiên cứu của Đoàn Trung Hiếu,

$p = 46,8\%$ [5]. $d = 0,15$. Kết quả cỡ mẫu tối thiểu $n = 43$. Thực tế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu ở 59 BN.

Nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

* *Chỉ số nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin:* Thu thập các thông tin bao gồm tuổi, giới tính, tiền sử bản thân, tiền sử gia đình, kích thước khối u, nồng độ hormone tuyến giáp, giai đoạn TNM (AJCC 8), kết quả xét nghiệm đột biến gene BRAF V600E bằng phương pháp real-time PCR (bộ kit real-time PCR CFX96 - Syntol BRAF V600E) từ mẫu mô bệnh phẩm tuyến giáp sau phẫu thuật trên máy CFX96 Bio-Rad tại Trung tâm tư vấn di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội.

Quy trình nghiên cứu: 1) BN vào viện với chẩn đoán UTBMTG thể biệt hóa. 2) Hội chẩn chẩn đoán và đưa ra phương pháp phẫu thuật. 3) Tiến hành phẫu thuật, lấy mẫu mô bệnh học gửi làm xét nghiệm đột biến gene BRAF V600E. 4) Thu thập số liệu, phân tích và viết báo cáo.

* *Xử lý và phân tích số liệu:* Số liệu được nhập và xử lý bằng STATA 15.0. Phân tích kết quả theo phương pháp thống kê y học tại Khoa Dịch tễ Học viện Quân y: Tính số lượng, tỷ lệ %. So sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ bằng test χ^2 hoặc Fisher's Exact Test.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đề tài cơ sở được thông qua theo quyết định 98/QĐ-YHPX&UB ngày 26/07/2021 của Viện trưởng Viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội và thông qua

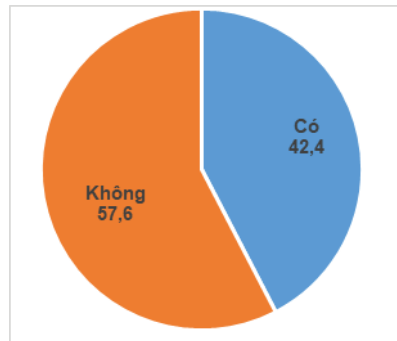
Hội đồng Khoa học cấp Viện. BN được giải thích rõ ràng và đồng ý hợp tác nghiên cứu; không ảnh hưởng tới điều trị và quyền lợi khác của BN. Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, bệnh học của BN UTBMTG thể biệt hoá.

	Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	13	22,0
	Nữ	46	78,0
Tuổi (năm)	≥ 45 tuổi	38	64,4
	< 45 tuổi	21	35,6
Tuổi trung bình: 48,0 ± 12,4			
Thời gian phát hiện (tháng)	≤ 6	42	71,2
	7 - 12	10	16,9
	> 12	7	11,9
Kích thước u (cm)	≤ 2	47	79,7
	2 - 4	8	13,5
	> 4	4	6,8

Qua nghiên cứu 59 BN UTBMTG thể biệt hoá, chúng tôi thu được kết quả sau: Nữ chiếm tỷ lệ lớn hơn nam trong nghiên cứu với tỷ lệ nam/nữ là 1:3,5. Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 48,0 ± 12,4, nhóm ≥ 45 tuổi chiếm 64,4%. Thời gian phát hiện bệnh dưới 6 tháng chiếm 71,2%. Kích thước u ≤ 2cm chiếm phần lớn (79,7%), hầu hết là UTBMTG thể nhú.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ đột biến gene *BRAF* V600E.

Biểu đồ cho thấy, phát hiện 25 BN có đột biến gene *BRAF* V600E, chiếm 42,4%, và 34 BN không phát hiện đột biến. Kết quả của chúng tôi có thấp hơn một số nghiên cứu khác như Mai Trọng Khoa (66,7%), Anekpuritanang (86,7%) [6, 7]. Tỷ lệ phát hiện đột biến gene *BRAF* V600E của các tác giả trên cao hơn có thể có liên quan đến tình trạng kháng iod ở BN trong các nghiên cứu đó.

Bảng 2. Mối liên quan đột biến gene *BRAF* V600E và các đặc điểm BN.

Đặc điểm		Có đột biến <i>BRAF</i> V600E	Không đột biến <i>BRAF</i> V600E	p
		n (%)	n (%)	
Giới tính	Nam	5 (38,5)	8 (61,5)	0,747**
	Nữ	20 (43,5)	26 (56,5)	
Tuổi (năm)	≥ 45	20 (52,6)	18 (47,4)	0,032**
	< 45	5 (23,8)	16 (76,2)	
Kích thước u (cm)	≤ 2	21 (44,7)	26 (55,3)	0,714**
	2 - 4	3 (37,5)	5 (62,5)	
	> 4	1 (25,0)	3 (75,0)	
Vị trí TG tổn thương	Thùy trái	13 (41,9)	18 (58,1)	0,674*
	Thùy phải	11 (40,7)	16 (59,3)	
	Eo TG	1 (100)	0	

* Fisher test; ** Chi^2 test

Không có sự khác biệt về tỷ lệ đột biến *BRAF* V600E giữa 2 giới nam và nữ ($p > 0,05$), tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Xing (2013) cho thấy không có mối liên quan nào giữa đột biến gene và giới tính [8]. Tỷ lệ đột biến gene *BRAF* V600E trên nhóm tuổi ≥ 45 tuổi là 52,6%, cao hơn nhóm < 45 tuổi là 23,8%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Xing M (2013) chưa tìm thấy mối liên quan này [8]. Sự không đồng thuận này có thể do sự khác biệt về mức độ biệt hoá khối u giữa hai nghiên cứu.

Tỷ lệ đột biến gene *BRAF* V600E trên nhóm BN có kích thước u ≤ 2 cm, từ 2 - 4cm và > 4 cm lần lượt là 44,7%, 37,5% và 25%; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Trần Linh Giang [9]. Không có sự khác biệt về tỷ lệ đột biến *BRAF* V600E theo vị trí tổn thương với $p > 0,05$. Từ những bằng chứng trên, chúng ta có thể thấy đột biến *BRAF* V600E không có ý nghĩa trong việc gia tăng kích thước khối u cũng như không liên quan đến vị trí tổn thương.

Bảng 3. Mối liên quan đột biến gene *BRAF* V600E và đặc điểm mô bệnh học.

Đặc điểm		Có đột biến	Không đột biến	p
		gene <i>BRAF</i> V600E n (%)	gene <i>BRAF</i> V600E n (%)	
Phá vỡ vỏ	Có	17 (73,9)	6 (26,1)	< 0,001**
	Không	8 (22,2)	28 (77,8)	
Giải phẫu bệnh	Thể nhú	23 (40,3)	34 (59,7)	0,175*
	Thể nhú biến thể nang	2 (100)	0	
Di căn hạch cổ	Có	10 (83,3)	2 (16,7)	0,001*
	Không	15 (31,9)	32 (68,1)	

* Fisher test; ** Chi^2 test

Tỷ lệ đột biến gene trên nhóm có u phá vỡ vỏ là 73,9% cao hơn nhóm khối u không phá vỡ (22,2%) với $p < 0,05$. Cho thấy mối liên quan giữa đột biến gene *BRAF* V600E với tình trạng khối u phá vỡ vỏ. Tuy nhiên, nghiên cứu của Ngô Quốc Duy chưa tìm thấy mối liên quan này [10]. Sự không đồng thuận giữa các nghiên cứu có thể được giải thích do giá trị tiên lượng của đột biến *BRAF* V600E có thể thay đổi tùy vào mô bệnh học. Chưa phát hiện mối liên hệ giữa đặc điểm giải phẫu bệnh với đột biến gene *BRAF*.

Tỷ lệ đột biến gene trên nhóm BN có di căn hạch là 83,3%, cao hơn nhóm BN không có di căn hạch (31,9%), với $p < 0,05$, có mối liên quan giữa đột biến gene *BRAF* V600E với tình trạng di căn hạch cổ. Tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Linh Giang (2019) trên 80 BN cho thấy tỷ lệ đột biến gene *BRAF* V600E trên nhóm có di căn hạch (50%) cao hơn nhóm không có di căn hạch (44,2%) [9]. Nghiên cứu của tác giả Mai Trọng Khoa cũng tìm thấy mối liên quan này [6]. Điều này có thể do đột biến gene *BRAF* V600E tương tác với các con đường tế bào khác làm tăng khả năng di căn hạch của tế bào ung thư.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ đột biến gene *BRAF* V600E là 42,4%; tỷ lệ đột biến cao hơn ở nhóm

lớn tuổi, nhóm di căn hạch cổ và nhóm u phá vỡ vỏ. Chưa phát hiện mối liên hệ giữa đột biến *BRAF* V600E với giới tính, kích thước u, vị trí tổn thương, thể mô bệnh học.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn tới Viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội, Trung tâm tư vấn di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội đã hỗ trợ và tạo điều kiện cho nghiên cứu tiến hành tại cơ sở Khoa Điều trị, Viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội. Chúng tôi xin cảm ơn nội dung tư vấn khoa học, hỗ trợ chuyên môn của các chuyên gia giải phẫu bệnh Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gheriani H, et al. Update on epidemiology classification, and management of thyroid cancer. *Libyan J Med.* 2006; 1(1):83-95.
2. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature.* 2002; 417(6892):949-954.
3. Brose M, Nutting C, Sherman S, et al. Rationale and design of decision: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer.* 2011; 11:349.

4. Sala E, Mologni L, Truffa S, et al. *BRAF* silencing by short hairpin RNA or chemical blockade by PLX4032 leads to different responses in melanoma and thyroid carcinoma cells. *Mol Cancer Res*. 2011; 6(5):751-759.
5. Đoàn Trung Hiếu. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và Protein V600E của ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú. *Luận văn chuyên khoa cấp II*, Đại học Y Hà Nội. 2019.
6. Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương, Nguyễn Huy Bình. Khảo sát đột biến gene *BRAF* V600E ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131 tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2016; 9.
7. Anekpuritanang T, Uataya M, Claimon A, et al. The association between radioiodine refractory in papillary thyroid carcinoma, sodium/iodide symporter expression, and *BRAF* V600E mutation. *Onco Targets Ther*. 2021; 14:3959-3969.
8. 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.
9. Trần Linh Giang. Đánh giá mối liên quan giữa đột biến gene *BRAF* V600E với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú. *Luận văn chuyên khoa cấp II*, Đại học Y Hà Nội. 2019.
10. Ngô Quốc Duy, Lê Thế Đường, Ngô Xuân Quý. Đối chiếu tình trạng biểu lộ đột biến *BRAF* V600E và các đặc điểm bệnh học ung thư tuyến giáp thể biệt hoá ở trẻ em. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2023; 164(3):108-116.