

- Phương pháp nhuộm HE có thể xác định được có hay không có biofilm dưới kính hiển.

- Tỷ lệ biofilm trong viêm mũi xoang mạn tính trong nghiên cứu qua nhuộm HE là 30%.

- Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất của viêm mũi xoang mạn tính là ngạt tắc mũi và chảy dịch mũi.

- Điểm tổn thương trên nội soi mũi xoang theo Lund - Kennedy và tổn thương trên CT theo Lund - Mackay cao hơn ở bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính có biofilm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **EPOS 2012:** European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*.2012 Mar; 2012, 50 (1):1-12.

2. **Huỳnh Khắc Cường, Nguyễn Đình Bằng, Nguyễn Ngọc Minh, Trần Cao Khoát,** Cập nhật chẩn đoán và điều trị bệnh lý mũi-xoang, NXB Y học, 2006.

3. **E.D Worniczek,** et. "Bacterial biofilm in patients with chronic rhinosinusitis". *Folia microbial*. 2009, 54 (6), 559 - 562.

4. **Lâm Mộng Thu, Võ Hiếu Bình.** Biofilm trong VMXMT, Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh tập 16 phụ bản số 01, 2012.

5. **Joo Hyun Jung,** et. "Clinical characteristic of biofilm in patients with chronic rhinosinusitis: A prospective case control study". *Indian J otolaryngol Head neck surg*, Springer 2014.

6. **La'szlo' To' th,** et. Biofilm detection in chronic rhinosinusitis by combined application of hematoxylin-eosin and gram staining. *Eur Arch Otorhinolaryngology*, 2011, 1455 – 1462.

7. **Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG** (2005). Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* (2005) 132 (3): 414-7.

8. **Hunsaker DH, Leid JG.** The relationship of biofilms to chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Jun; 2008, 16 (3):237-41.

9. **Phan Vũ Thanh Hải,** et. " The effect of endoscopic sinus surgery on bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis". *Otolaryngology – head and Neck surgery*, 2010, 142, s27- s32.

10. **Abhilasha Karunasagar,** et. Bacterial Biofilms in Chronic Rhinosinusitis and Their Implications for Clinical Management. *Indian J otolaryngol Head neck surg*, Springer, 2017.

XÁC ĐỊNH TỶ LỆ ĐỘT BIẾN GEN BRAF V600E QUA PHƯƠNG PHÁP CHỌC HÚT TẾ BÀO DƯỚI SIÊU ÂM

**LÊ ANH ĐỨC,
NGUYỄN QUANG TRUNG**
Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ đột biến gen BRAF V600E trên bệnh nhân (BN) ung thư tuyến giáp (UTTG) thể biệt hóa tại Khoa Tai Mũi Họng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Đối tượng và phương pháp: 36 BN gồm 9 nam và 27 nữ, tuổi trung bình $44,9 \pm 11,85$ có kết quả siêu âm tuyến giáp là TIRADS 4. BN được chọc hút tế bào dưới siêu âm làm tế bào học. BN được xét nghiệm đột biến gen BRAF V600E bằng phương pháp Real - time PCR từ mẫu bệnh phẩm chọc hút tế bào, xét nghiệm thực hiện tại Trung tâm Tư vấn Di truyền, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Kết quả: 9/36 BN (25%) có đột biến BRAF V600E dương tính, trong đó tỷ lệ đột biến ở BN có di căn hạch là 71,4% và ở BN không có di căn là 33,3%.

Kết luận: Tỷ lệ đột biến gen BRAF V600 ở nhóm BN UTTG thể biệt hóa là 25%; có mối liên quan giữa đột biến gen BRAF V600E với tình trạng di căn hạch cổ với $p = 0,003$.

Từ khóa: Ung thư tuyến giáp thể nhú, đột biến gen BRAF V600E.

Chịu trách nhiệm: Lê Anh Đức
Email: anhduc.le83@gmail.com
Ngày nhận: 24/9/2020

Ngày phản biện: 20/10/2020
Ngày duyệt bài: 03/11/2020

SUMMARY

DETERMINING THE RATE OF BRAF V600E MUTATION BY ULTRASOUND-GUIDED FNA BIOPSY IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER PATIENTS

Objective: To determine the rate of BRAF V600E mutation in differentiated thyroid cancer patients at the Department of ENT, Hanoi Medical University Hospital.

Subject and method: 36 patients, including 9 men and 27 women, average age 44.9 ± 11.85 with thyroid ultrasound results were TIRADS 4. FNA biopsy was performed under ultrasound guidance for cytology. Patients were tested for BRAF V600E mutation by Real-time PCR method using the samples from FNA, the tests were performed at the Genetic Counseling Center, Hanoi Medical University Hospital.

Results: 9/36 patients (25%) had positive BRAF V600E mutation, of which the rate of mutation in patients with lymph node metastasis was 71.4% and in patients without metastasis was 33.3%.

Conclusion: The rate of BRAF V600 mutation in the group of patients with differentiated cancer is 25%; There was an association between BRAF V600E mutation and cervical lymph node metastasis with $p = 0.003$.

Keywords: Papillary thyroid cancer, BRAF V600E mutation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTĐ) là bệnh ác tính thường gặp, chiếm 90% trong nhóm ung thư nội tiết, chiếm 1% các loại ung thư nói chung. Ung thư phát sinh do sự tích lũy của các đột biến trong các gen làm thay đổi cấu trúc tế bào, dẫn đến làm thay đổi trong tăng sinh, phân chia, biệt hóa và sự chết theo chương trình của tế bào [1]. Đối với nhóm các bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú mang đột biến gen BRAF V600E, các nguy cơ bệnh học lâm sàng như sự xâm lấn ngoại vi tuyến giáp, di căn hạch bạch huyết, giai đoạn tiến triển III/IV cũng như tỷ lệ tái phát và tỷ lệ tử vong cao hơn ở các bệnh nhân không mang đột biến gen BRAF [3], [2]. Điều này cho thấy đột biến gen BRAF đóng vai trò thúc đẩy sự phát triển của tế bào ung thư, là dấu ấn sinh học tiên lượng xấu của UTTĐ thể nhú.

Việc phát triển các phương pháp chẩn đoán có độ nhạy, độ đặc hiệu cao hỗ trợ cho kỹ thuật FNAC chính xác hơn là vô cùng cần thiết. Các kết quả công bố trên thế giới đã khẳng định giá trị của đột biến gen BRAF V600E này khi kết hợp với FNAC sẽ làm tăng độ nhạy, độ đặc hiệu và tính chính xác của kỹ thuật chẩn đoán này [4], [5]. Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu ứng dụng đột biến gen BRAF V600E qua chọc hút tế bào trước mổ trên bệnh nhân tuyến giáp nên chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Xác định tỷ lệ đột biến gen BRAF V600E qua phương pháp chọc hút tế bào dưới siêu âm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu là 36 BN có kết quả siêu âm tuyến giáp là TIRADS 4, được làm xét nghiệm tế bào học và xét nghiệm đột biến gen BRAF V600E trước mổ qua phương pháp chọc hút tế bào dưới siêu âm, được phẫu thuật u tuyến giáp và làm mô bệnh học sau mổ.

- Những BN này đều được phân tích đột biến gen BRAF V600E tại Trung tâm Tư vấn Di truyền, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 08/2019 đến tháng 09/2020.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm tin học SPSS 20.0

Phân tích kết quả theo phương pháp thống kê y học. Tính tỷ lệ %, so sánh 2 tỷ lệ, so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ bằng test χ^2 , các trường hợp có tần số nhỏ hơn 5 sử dụng test Fisher's Exact Test.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện và chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị, không nhằm một mục đích nào khác. Các bệnh nhân trong đối tượng nghiên cứu đều được giải thích rõ ràng và đồng ý hợp tác nghiên cứu. Các thông tin được khai thác trung thực. Người bệnh không phải trả chi phí bộ xét nghiệm đột biến gen BRAF V600E.

* Thu thập đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng:

- Tuổi, giới, thời gian mắc bệnh.

- Kết quả xét nghiệm tế bào, mô bệnh học.

- Tình trạng di căn hạch: Không di căn, có di căn hạch.

Cách lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm xác định đột biến gen BRAF V600E:

Mỗi mẫu bệnh phẩm chọc hút dưới siêu âm được chia thành 2 phần: một phần được lấy làm chẩn đoán tế bào, một phần được chia sang ống eppendorf vô trùng để làm xét nghiệm phát hiện đột biến gen bằng phương pháp Real-time PCR.

Kết quả xét nghiệm đột biến gen: Âm tính (không có đột biến), dương tính (có đột biến).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm tuổi, giới của nhóm BN nghiên cứu

Tuổi mắc bệnh trung bình: $44,9 \pm 11,5$ tuổi, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là < 55 tuổi (77,8%). Tỷ lệ nữ gấp nhiều hơn nam, nữ /nam: 3/1. Các nghiên cứu đều thấy tỷ lệ mắc bệnh UTTG ở nữ đều cao hơn nam từ 2 - 3 lần. Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nữ mắc nhiều hơn nam, phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Tuổi và giới là yếu tố tiên lượng trong UTTG, theo kết quả nghiên cứu của Rossi và cộng sự cho thấy ở nam giới UTTG ở lứa tuổi càng trẻ hoặc càng cao thì tiên lượng bệnh thường xấu [6].

2. Kết quả xét nghiệm đột biến gen BRAF V600E

Tất cả 36 bệnh nhân đều được làm xét nghiệm phát hiện đột biến gen BRAF V600E với kết quả như sau: có 9/36 bệnh nhân được xác định là có đột biến gen chiếm tỷ lệ 25%. Có 27/36 bệnh nhân được xác định là không có đột biến gen chiếm tỷ lệ 75%. Trên thế giới, tác giả Rossela Elisei báo cáo kết quả nghiên cứu có 106/319 BN phát hiện đột biến gen BRAF V600E chiếm tỷ lệ 33,2% [7]. Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Mai Trọng Khoa và cộng sự (2016), tỷ lệ đột biến gen là 66,7%, tỷ lệ không có đột biến gen là 33,3% [8]. Tác giả cho rằng đột biến gen BRAF V600E ở bệnh nhân UTTG thường liên quan chặt chẽ đến mức độ giảm hoặc mất chức năng biểu hiện của gen mã hóa protein chịu trách nhiệm dung nạp iodure vào bên trong tế bào, dẫn đến iodure chỉ được dung nạp một phần trong các tế bào tuyến giáp có mang đột biến BRAF-V600E và tích lũy thừa thốt trong lòng nang với biểu hiện đáp ứng rất kém với điều trị I-131.

Kết quả nghiên cứu phát hiện đột biến gen BRAF V600E của chúng tôi có tỷ lệ thấp hơn một số nghiên cứu của các tác giả khác có thể lý giải là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm những BN có kết quả siêu âm chỉ nằm trong nhóm TIRADS 4.

3. Kết quả mô bệnh học của hạch cổ

Bảng 1. Kết quả mô bệnh học của hạch cổ

Xét nghiệm hạch	Bệnh nhân (n = 10)	Tỉ lệ %
Di căn hạch	7	70
Không di căn hạch	3	30
Tổng	10	100

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có 10 BN được nạo vét hạch cổ và làm mô bệnh học sau mổ, tỷ lệ di căn hạch trên mô bệnh học trong nghiên cứu của chúng tôi là 70%, tỷ lệ âm tính chiếm 30%. Theo nghiên cứu của Nguyễn Tiến Lăng ở UTG thể nhú di căn hạch chiếm 59,1% [9]. Các tác giả cùng có kết luận là UTG có di căn hạch vùng rất sớm đặc biệt là di căn hạch nhóm VI.

4. Mối liên quan giữa đột biến gen BRAF V600E và tình trạng di căn hạch cổ

Bảng 2. Mối liên quan giữa đột biến gen BRAF V600E và tình trạng di căn hạch cổ

Di căn hạch cổ	Đột biến Gen BRAF V600E	
	Có (n,%)	Không (n,%)
Không có hạch	3 (11,5)	23 (88,5)
Không di căn hạch	1 (33,3)	2 (66,7)
Di căn hạch	5 (71,4)	2 (28,6)
Tổng	9 (25)	27 (75)

Tỷ lệ đột biến gen BRAF V600E trong nhóm bệnh nhân có di căn hạch cổ chiếm 71,4%, tỷ lệ này ở nhóm không di căn hạch là 33,3%. Có mối liên quan giữa đột biến gen với tình trạng di căn hạch cổ với $p = 0,003$. Xing M. và cộng sự trong nghiên cứu đa trung tâm cũng xác nhận mối tương quan giữa đột biến gen với nguy cơ di căn và tái phát là cao hơn so với những trường hợp không có đột biến gen [10].

Theo nghiên cứu của tác giả Mai Trọng Khoa khi tiến hành đánh giá tỷ lệ đột biến gen BRAF V600E trên 30 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa đã cho thấy tỷ lệ đột biến gen này trên những bệnh nhân có di căn hạch là 66,7% cao hơn nhóm bệnh nhân không có di căn hạch (50%). Tác giả thấy có sự liên quan giữa tình trạng di căn hạch và đột biến gen BRAF V600E [8].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của các tác giả trên và đều cho thấy thấy sự liên quan giữa đột biến gen BRAF V600E với tình trạng di căn hạch cổ.

Các nhà nghiên cứu trên thế giới đang nỗ lực nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa đột biến gen BRAF V600E với việc di căn sang các hạch

cổ. Nghiên cứu Czarniecka A. và các cộng sự đã xác nhận mối liên quan giữa đột biến gen và nguy cơ di căn cao hơn với các hạch cổ trung tâm và đã đề xuất rằng việc nạo vét dự phòng nhóm hạch cổ trung tâm cần dựa vào kết quả xét nghiệm phát hiện đột biến gen BRAF V600E qua chọc hút tế bào bằng kim nhỏ. Các tác giả này đều có đánh giá kết quả đột biến gen BRAF trước phẫu thuật để lên kế hoạch điều trị phẫu thuật hợp lý và hiệu quả nhất cho bệnh nhân [11].

KẾT LUẬN

Tỷ lệ đột biến gen BRAF V600E trên BN ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú là 25%. Kết quả nghiên cứu cho thấy đột biến gen BRAF V600E có thể là yếu tố ảnh hưởng đến khả năng di căn hạch cổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Davies H** et al. *Mutations of the BRAF gene in human cancer*. Nature, 2002; 417 (6892): 949-954

2. **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 MCR*.2008; 6 (5): 751-759.

3. **Xing M**, *BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications*. Endocr Rev, 2007. 28 (7): 742-762.

4. **Xing M., Westra W.H., Tufano R.P.** et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*.2005). 90 (12): 6373-6379.

5. **Kim SK, Hwang TS, Yoo YB, Han HS, Kim DL**, et al. Surgical Results of Thyroid Nodules according to a Management Guideline Based on the BRAF V600E Mutation Status. *J Clin Endocrinol Metab*.2011); 96 (3): 658-664.

6. **Rossi RL** et al. *Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma*. World J Surg.1986; 10 (4): 612-622.

7. **Elisei R, Viola D, Torregrossa L** et al. The BRAF V600E Mutation Is an Independent, Poor Prognostic Factor for the Outcome of Patients with Low-Risk Intrathyroid Papillary Thyroid Carcinoma: Single-Institution Results from a Large Cohort Study, *J Clin Endocrinol Metab*.2012; 97 (12): 4390-4398.

8. **Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương, Nguyễn Huy Bình**. Khảo sát đột biến gen 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*, (9). 2016.

9. **Nguyễn Tiến Lãng**. *Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến giáp phối hợp với I131 điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa*, Luận văn Tốt nghiệp Bác sĩ Chuyên khoa Cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội. 2008.

10. **Xing, M**, et al, *Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer*. JAMA, 2013; 309 (14): 1493-1501.

11. **Czarniecka A, Oczko-Wojciechowska M, and Barczyński M**. BRAF V600E mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence. *Gland Surg*.2016; 5 (5): 495-505.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ TẠI BỆNH VIỆN SẢN NHI QUẢNG NINH

TRẦN THỊ TRANG, NGUYỄN MINH HỒNG
Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ ĐTĐTK và các yếu tố liên quan tại Bệnh viện Sản Nhi Quảng Ninh.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 300 thai phụ từ 24 – 28 tuần đến khám thai Bệnh viện Sản Nhi Quảng Ninh trong thời gian từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2020. Tiến hành nghiệm pháp dung nạp

glucose và lấy máu xét nghiệm đường huyết thai phụ ở các thời điểm: Lúc đói, 1 giờ và 2 giờ sau uống 75gr glucose. Chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ theo tiêu chuẩn ADA 2011.

Kết quả: Tỷ lệ ĐTĐTK của các thai phụ mang thai từ 24 – 28 tuần tại Bệnh viện Sản Nhi Quảng Ninh là 24%. Các yếu tố được ghi nhận có liên quan đến tỷ lệ mắc ĐTĐTK: tuổi, glucose niệu