

## MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘT BIẾN BRAV600E, MÔ BỆNH HỌC VÀ KHẢ NĂNG BẮT GIỮ 18F-FDG TRÊN HÌNH ẢNH PET/CT Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN GIÁP KHÁNG I-131

**Relationships between BRAFV600E mutation, clinicopathologic factors and 18F-FDG avidity in radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma patients**

*Lê Ngọc Hà\**, *Mai Hồng Sơn\**, *Nguyễn Thị Nhung\**,  
*Ngô Thị Minh Hạnh\**, *Hoàng Quốc Trường*, *Trần Ngọc Lương\*\**,  
*Nguyễn Thị Kim Dung\*\**, *Lê Ngọc Hà\*\**

### SUMMARY

**Objectives:** The BRAFV600E mutation is one of the prognostic factors in thyroid carcinoma related to GLUT-1 expression which increases 18F-FDG uptake. In this study, we investigated the relationship between BRAFV600E mutation, clinicopathologic factors and 18F-fluoro-2-deoxyglucose (18F-FDG) avidity in radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma.

**Methods:** Total 46 radioiodine-refractory DTC patients who underwent BRAFV600E analysis from the biopsy and 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography from 2011 to 2018. Semi-quantitative analysis of highest hypermetabolic lesion was accessed by automated polygonal regions of interest (ROIs) drawing on attenuation-corrected PET images the Workstation AW4.7(GE). The relationship between BRAF mutation, clinicopathologic factors, and 18F-fluoro-2-deoxyglucose (18F-FDG) avidity was investigated.

**Results:** Patients with the BRAFV600E mutation present higher 18F-FDG uptake (median of SUVmax: 7,11) than those without mutation (median of SUVmax: 4,91) but the difference is not statistical significance ( $p=0,236$ ). The tumor size ( $p=0.006$ ) and distant metastases (0,03) were significantly associated with 18F-FDG uptake in univariate analysis. Aggressive histopathologic type of DTC is only the factor ( $p=0.01$ ) related to FDG uptake significantly ( $p=0.01$ ) in both univariate and multivariate analysis.

**Conclusion:** The aggressive and classic type of DTC were the factors significantly related to 18F-FDG avidity in both univariate and multivariate analysis. The effect BRAFV600E of mutation on glucose metabolism in radio iodine refractory patients needs further study in larger groups of patients.

**Key words:** 18F-fluorodeoxyglucose, Positron-emission tomography, BRAFV600E mutation, histopathologic type, radioiodine refractory.

\*Bệnh viện TƯQĐ 108

\*\*Bệnh viện Nội tiết  
trung ương

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư biểu mô tuyến giáp (UTTG) là bệnh ác tính thường gặp nhất trong số các ung thư tuyến nội tiết với tỷ lệ hơn 90%(1). Khoảng 5 – 15% số bệnh nhân UTTG thể biệt hoá có biểu hiện kháng với I-131 và tiến triển nhanh, xuất hiện tổn thương tái phát, di căn và có tỷ lệ tử vong cao (2). Những bệnh nhân kháng điều trị I-131 thường tiên lượng kém vì điều trị khó khăn, phẫu thuật, xạ trị, điều trị đích vẫn chưa mang lại hiệu quả mong muốn cho bệnh nhân.

18F fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT là phương pháp chẩn đoán không xâm nhập để chẩn đoán các tổn thương tái phát, di căn. Đột biến BRAF600E được phát hiện trong nhiều loại ung thư trong đó có ung thư tuyến giáp kháng I-131 và là một trong những yếu tố được cho là có ảnh hưởng tới khả năng bắt giữ FDG của tổn thương. Khả năng bắt giữ FDG và đột biến BRAF600E có ý nghĩa tiên lượng đối với bệnh nhân UTTG kháng I-131. Một số nghiên cứu gần đây cho rằng BRAF600E có mối liên quan đến khả năng bắt giữ FDG do đột biến này làm tăng biểu hiện GLUT-1 ở ung thư tuyến giáp thể biệt hóa(3). Tuy nhiên, việc nghiên cứu mối liên quan giữa FDG và đột biến BRAF600E ở bệnh nhân UTTG kháng I-131 còn là một vấn đề mới, chưa được đề cập nhiều trong y văn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để làm sáng tỏ mối liên quan giữa khả năng bắt giữ FDG, mô bệnh học và đột biến BRAF.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP**

46 bệnh nhân được chẩn đoán kháng I-131 đã được đưa vào nghiên cứu này. Chẩn đoán ung thư tuyến giáp kháng I-131 dựa theo một trong bốn tiêu chuẩn của hội tuyến giáp Hoa Kỳ năm 2016 (4). Các

**III. KẾT QUẢ**

**Bảng1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học**

Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học	Số lượng (n = 46)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình	48,2 ± 15,4	
≤ 45	23	50
> 45	23	50

bệnh nhân (BN) được chụp PET/CT toàn thân để đánh giá lại giai đoạn và phân tầng nguy cơ. Các tổn thương tái phát hoặc di căn trên hình ảnh PET/CT được sinh thiết để làm xét nghiệm đột biến BRAF.

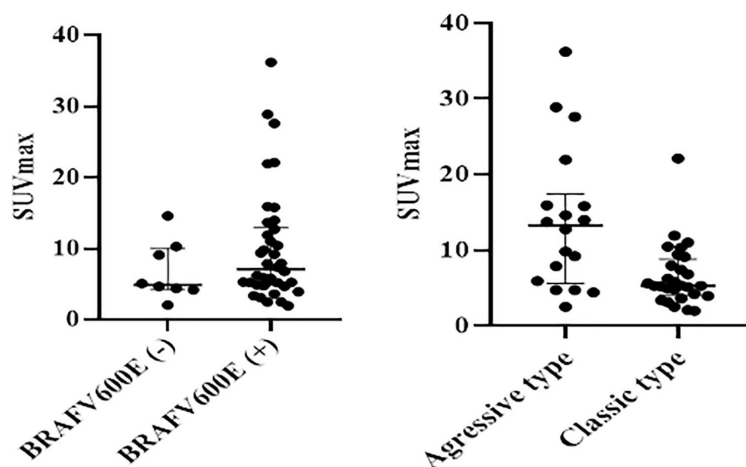
PET/CT được chụp bằng máy GEDiscovery Lightspeed scan (STE) và Discovery 710, theo hướng dẫn của Hội y học hạt nhân Châu Âu. Bệnh nhân nhịn ăn trước khi chụp từ 4-6 tiếng. Sau đó được tiêm dược chất phóng xạ với hoạt độ là 0,15 mCi/Kg. Bệnh nhân được tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch Omipaque 100ml, 300mg, tốc độ 3ml/s. CT được cài đặt theo các thông số: 120kVp, 100 mA, helical thickness of 3.75 mm và 0.5 s/vòng quay. Hình ảnh PET toàn thân được chụp với thời gian 2 bed/phút, hiệu chỉnh hiệu ứng suy giảm bằng CT. Vùng quan tâm được vẽ vào tổn thương có mức độ hấp thu FDG cao nhất bằng vùng quan tâm (ROI) trên hệ thống máy chủ AW 4.7 (GE Healthcare). Đối với tổn thương không được quan sát rõ trên PET, ranh giới tổn thương sẽ được vẽ trên CT sau đó sao chép sang hình ảnh PET để đánh giá mức độ hấp thu FDG. Mức độ hấp thu được định lượng dựa vào giá trị hấp thu chuẩn (SUV) tại tổn thương. BRAF V600E được phân tích dựa vào formalin- paraffin sử dụng hóa mô miễn dịch và công nghệ RealTime PCR ở khoa giải phẫu bệnh lý, Bệnh viện TƯQĐ 108.

Tất cả các số liệu được thu thập và xử lý bởi phần mềm SPSS 20.0, các biểu đồ được vẽ bởi phần mềm GraphPad Prism (8.0, GraphPad software). Phân tích đa biến và đơn biến được thực hiện dựa theo thuật toán hồi qui tuyến tính. Tất cả các giá trị được tính toán bởi kiểm định t-test, Mann-Whitney U và Fisher, P < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

Giới	Nam	7	15,2
	Nữ	39	84,8
Liều tích lũy trước khi kháng I-131	< 600 mCi	41	89,1
	≥ 600 mCi	5	10,9
Số lần điều trị I-131 trung bình	2,96 ± 1,39 (tối thiểu: 2; tối đa: 9)		
Nồng độ Tg huyết thanh (ng/ml)	285,1 ± 188,74 (tối thiểu: 16,3; tối đa: 1000)		
Vị trí tái phát/di căn			
Giờng tuyến giáp	12	26,1	
Hạch cổ	42	91,3	
Di căn xa	9	19,6	
Type mô bệnh học			
Thể kinh điển (classical type)	28	60,9	
Thể tiến triển (aggressive type)	18	39,1	
BRAF V600E			
Dương tính	38	82,6	
Âm tính	8	17,4	
SUV (mean±SD; trung vị/tối thiểu/tối đa)	9.46 ± 7.35; 6.5/1.98/36.2		

Tỷ lệ BN ở lứa tuổi trên 45 và dưới 45 tương đương. BN nữ chiếm đa số với tỷ lệ 84,8%. Đột biến BRAF V600E chiếm 38/46 BN (82,6%). Trong các thể mô bệnh học, tỷ lệ thể mô bệnh học kinh điển chiếm 60,9% và 39,1% BN có

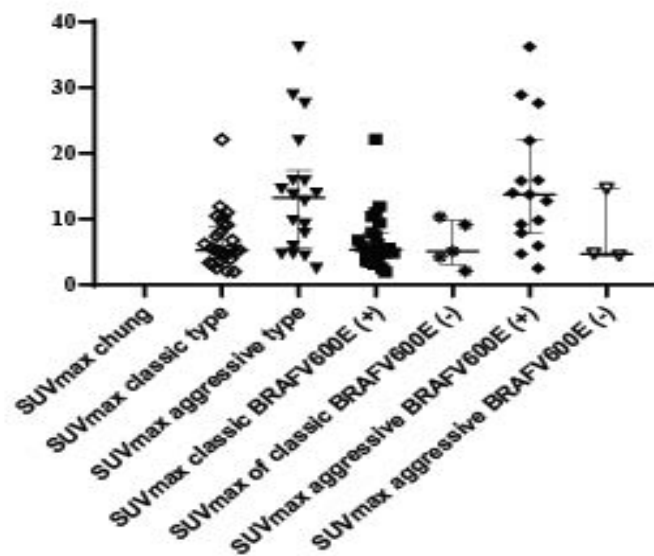
thể mô bệnh học ác tính tiến triển. Các tổn thương di căn hạch xuất hiện ở 42/46 bệnh nhân (91,3%), tổn thương ở giờng tuyến giáp và các vị trí khác chỉ chiếm tỷ lệ lần lượt là 12/46 (26,1%) và 9/46 (19,6%).



Hình 1. So sánh SUVmax ở nhóm đột biến và không có đột biến BRAF V600E và SUVmax giữa nhóm ung thư tuyến giáp thể mô bệnh học ác tính (aggressive) và thể mô bệnh học kinh điển (classic).

Trung vị SUVmax của bệnh nhân có đột biến BRAF cao hơn chưa có ý nghĩa thống kê so với trung vị SUVmax ở nhóm bệnh nhân không có đột biến (7,1 so với 4,91,  $p=0.23$ , Mann–Whitney U test, hình trái). Trung vị SUVmax của thể mô bệnh học ác tính cao

hơn so với trung vị SUVmax của tổn thương ung thư tuyến giáp biệt hoá thể mô bệnh học kinh điển, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (13.24 so với 5,285,  $p=0,003$ , Mann–Whitney U test, hình phải).



**Hình 2.** So sánh SUVmax ở bệnh nhân trong nghiên cứu, SUVmax của thể mô bệnh học kinh điển (SUVmax classic type), SUVmax của thể mô bệnh học ác tính (SUVmax aggressive type), SUVmax của thể mô bệnh học kinh điển có BRAF dương tính và âm tính (SUVmax classic BRAFV (+) và (-), SUVmax của thể mô bệnh học ác tính có BRAF dương tính và âm tính (SUVmax aggressive BRAFV (+) và (-).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa SUVmax ở các nhóm có đột biến BRAFV600E và không có đột biến BRAF ở các nhóm thể mô bệnh học kinh điển. Tuy nhiên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của

SUVmax lại được ghi nhận giữa đột biến BRAFV600E và không có đột biến này ở nhóm bệnh nhân thể mô bệnh học ác tính (13,2 so với 5,6,  $p= 0,03$ , Mann–Whitney U test).

**Bảng 2.** Mối liên quan giữa thể mô bệnh học và đột biến BRAFV600E

Thể mô bệnh học BRAFV600E		Ung thư tuyến giáp				p
		Thể kinh điển (classic type)		Thể ác tính* (aggressive type)		
		n	%	n	%	
BRAF	Dương tính	23	82,1%	15	83,3%	0,622
	Âm tính	5	17,9%	3	16,7%	
Tổng		28	100%	18	100%	

Chưa có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kết quả mô bệnh học và đột biến BRAFV600E ( $p=0,622$ ; kiểm định fisher)

**Bảng 3. Phân tích đơn biến và đa biến mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến BRAFV600E và SUVmax**

Đặc điểm	n	SUVmax (mean±SD)	Đơn biến, p	Đa biến, p
Tuổi				
≤ 45	23	7.0 ± 1.5	0,026*	0,117
> 45	23	11.9 ± 1.5		
Giới				
Nam	39	8.4 ± 7.06	0,03*	0,043*
Nữ	7	15.0 ± 8.08		
Mô bệnh học				
Kinh điển	28	6.6 ± 1.26	0,01*	0,01*
Ác tính	18	13.9 ± 9.43		
Đột biến				
BRAFV600E (+)	38	6.81±4.15	0,279	0,244
BRAFV600E (-)	8	10.01± 7.99		
Tg(ng/ml)				
≤ 40	3	8.8 ± 6.3	0,876	0,473
> 40	43	9.5 ± 7.66		
Kích thước				
5 – 10 mm	27	6.94±4.02	0,006**	0,091
>10 mm	19	13.03±9.77		
Tái phát/di căn				
Tái phát tại chỗ	12	14.6 ± 10.06	0,05	0,048*
Không tái phát	34	7.6 ± 5.55		
Di căn hạch	37	8.5 ± 6.51	0,097	0,214
Không di căn hạch	9	13.2 ± 10.43		
Di căn xa	5	14.3 ± 8.51	0,03*	0,142
Không di căn xa	41	8.3 ± 7.53		

Phân tích đơn biến cho thấy mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa SUVmax với tuổi, kích thước tổn thương và di căn xa ( $p < 0,05$ ). Tổn thương tái phát tại chỗ, thể mô bệnh học ác tính có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với SUVmax trên cả phân tích đơn biến và đa biến ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, đột biến BRAFV600E chưa có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê với SUVmax ( $p = 0,279$  phân tích đơn biến;  $p = 0,244$  phân tích đa biến).

### III. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đột biến BRAFV600E không liên quan tới SUVmax khi phân tích đơn biến và đa biến. Số lượng bệnh nhân còn ít ở nhóm không đột biến cũng như nhóm BN UTG biệt hoá có đột biến (8/48 BN so 38/48 BN) có thể ảnh hưởng tới so sánh giá trị trung vị, phân tích đơn biến và

đa biến. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thể phân type mô bệnh học có vai trò quan trọng ảnh hưởng đến khả năng bắt giữ 18F-FDG. Những nghiên cứu gần đây cho thấy BRAFV600E có ảnh hưởng đến khả năng bắt giữ I-131 vì đột biến này làm ức chế kênh vận chuyển I-131 đồng thời làm tăng sự biểu lộ của GLUT-1, GLUT-3 và GLUT-4(5), (6), (7). Sự tăng biểu hiện của GLUT-1,3 và 4 làm tăng khả năng chuyển hóa glucose trong tế bào ung thư dẫn đến tăng khả năng bắt giữ 18F-FDG. Trong nghiên cứu phân tích gộp ở 843 bệnh nhân có đột biến BRAFV600E dương tính và 301 bệnh nhân BRAFV600E âm tính cho thấy đột biến này có ảnh hưởng đến khả năng bắt giữ 18F-FDG (8). Những nghiên cứu ở trên được thực hiện trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa chưa kháng I-131. Đồng thời, các nghiên cứu này cũng chỉ ra mối liên hệ giữa đột biến BRAF với khả năng bắt giữ FDG ở bệnh nhân có di căn hạch cổ ở ung thư tuyến giáp thể biệt hóa. Theo hiểu biết của chúng tôi, mối liên quan giữa di căn xa và khả năng bắt giữ I-131 vẫn còn là một đề tài còn tranh cãi và cần nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng và chưa kháng I-131(8).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, di căn hạch và di căn xa có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với SUVmax ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131. Qua phân tích đơn biến và đa biến, nghiên cứu chỉ ra rằng mức độ bắt giữ 18-FDG trên PET/CT có mối liên quan phân type mô bệnh học ác tính và kinh điển của ung thư tuyến giáp biệt hoá. Những bệnh nhân

có thể mô bệnh học ác tính thường được phát hiện ở giai đoạn muộn và có đi kèm với đột biến BRAFV cũng như có tỷ lệ kháng điều trị I-131 rất cao. Hiện tượng “flip-flop” giữa khả năng bắt giữ I-131 và FDG ở tế bào ung thư tuyến giáp thể biệt hóa (9). Ung thư tuyến giáp biệt hóa thể ác tính thường tăng cường biểu lộ GLUT và ức chế kênh vận chuyển I-131 trong khi đó ung thư tuyến giáp thể kinh điển vẫn duy trì khả năng bắt giữ I-131. Hiện tượng này cho thấy vai trò tiên lượng của khả năng bắt giữ FDG tại tổn thương, khả năng bắt giữ FDG càng cao thì độ ác tính càng tăng và giảm tính biệt hóa của tế bào ung thư. Ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể ác tính bao gồm (kém biệt hóa, không biệt hóa) thường do đột biến RAS, BRAF, TP53 và b-catenin (10),(11). Những đột biến này thường ảnh hưởng tới khả năng bắt giữ I-131 và làm giảm tính biệt hóa của tất cả các thể mô bệnh học trong ung thư tuyến giáp (12). Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa có sự khác biệt giữa sự bắt giữ SUVmax trong nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể kinh điển đột biến BRAF dương tính và âm tính. Do vậy, cần nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn để đánh giá thêm về vấn đề này.

#### **IV. KẾT LUẬN**

Ung thư tuyến giáp biệt hoá type mô bệnh học ác tính và kinh điển có ảnh hưởng đến khả năng bắt giữ FDG của tế bào ung thư tuyến giáp. Chưa có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa đột biến BRAFV600E và khả năng bắt giữ FDG.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Mazzaferri EL, Jhian SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5):418-28.
2. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2006;91(8):2892-9.
3. Lee SH, Han S, Lee HS, Chae SY, Lee JJ, Song DE, et al. Association Between (18)F-FDG Avidity and the BRAF Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma. *Nuclear medicine and molecular imaging.* 2016;50(1):38-45.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.

5. Yoon S, An Y-S, Lee SJ, So EY, Kim J-H, Chung Y-S, et al. Relation Between F-18 FDG Uptake of PET/CT and BRAFV600E Mutation in Papillary Thyroid Cancer. *Medicine*. 2015;94(48):e2063-e.
6. Yoon M, Jung SJ, Kim TH, Ha TK, Urm SH, Park JS, et al. Relationships between transporter expression and the status of BRAF V600E mutation and F-18 FDG uptake in papillary thyroid carcinomas. *Endocrine research*. 2016;41(1):64-9.
7. Ozderya A, Temizkan S, Gul AE, Ozugur S, Sargin M, Aydin K. Correlation of BRAF mutation and SUVmax levels in thyroid cancer patients incidentally detected in (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Endocrine*. 2017;55(1):215-22.
8. Santhanam P, Khthir R, Solnes LB, Ladenson PW. The relationships of BRAF(V600E) mutation status to FDG PET/CT avidity in thyroid cancer: a review and meta-analysis. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2018;24(1):21-6.
9. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wohrle H, Muller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1996;37(9):1468-72.
10. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, Pollan M, Herrero A, Pardo J, et al. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(17):3226-35.

## TÓM TẮT

**Mục đích:** Đột biến BRAFV600E là một trong những yếu tố tiên lượng trong ung thư tuyến giáp có liên quan đến biểu hiện của GLUT-1, làm tăng khả năng bắt giữ FDG. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu mối liên hệ giữa đột biến BRAFV600E, lâm sàng, mô bệnh học và 18F-fluoro-2-deoxyglucose (18F-FDG) ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp (UTT) thể biệt hóa kháng I-131.

**Phương pháp:** 46 bệnh nhân ung thư tuyến giáp kháng I-131 được chụp 18F-FDG PET/CT có đối chiếu xét nghiệm mô bệnh học và BRAFV600E từ bệnh phẩm tổ chức các tính tái phát, di căn. Đánh giá độ hấp thu FDG bằng cách vẽ vùng quan tâm (ROIs) trên hình ảnh PET/CT và sử dụng hệ thống phần mềm. Tiến hành khảo sát mối liên hệ giữa đột biến BRAFV600E, lâm sàng, mô bệnh học và 18F-FDG.

**Kết quả:** Bệnh nhân đột biến BRAFV600E có chỉ số SUVmax (trung vị của SUVmax: 7,11) cao hơn so với chỉ số SUVmax ở bệnh nhân không đột biến (trung vị của SUVmax: 4,91) nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p=0,236$ ). Kích thước khối u, di căn xa có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với khả năng bắt giữ 18F-FDG với phân tích đa biến. Kết quả mô bệnh học ở tổn thương ác tính ở nhóm ung thư tuyến giáp biệt hoá thể ác tính và thể kinh điển có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với khả năng bắt giữ FDG ở phân tích đa biến và đơn biến.

**Kết luận:** Thể mô bệnh học của ung thư tuyến giáp có mối liên hệ với khả năng bắt giữ FDG của tổn thương tái phát, di căn trên bệnh nhân UTT thể biệt hóa kháng I-131. Mối liên quan giữa BRAFV600E và khả năng bắt giữ FDG cần phải được nghiên cứu thêm.

**Từ khóa:** 18F-fluorodeoxyglucose, Positron-emission tomography, BRAFV600E, mô bệnh học, kháng I-131.

Ngày nhận bài: 20.3.2019. Ngày chấp nhận đăng 20.4.2019.

Người liên hệ: Lê Ngọc Hà, khoa YHHN bệnh viện trung ương quân đội 108, email: lengocha108@yahoo.com