2 nhóm, người cao tuổi (độ tuổi ≥65 tuổi) và không cao tuổi (độ tuổi <65 tuổi), mắc chứng rạn nứt màng não vàng (aSAH) được điều tra từ tháng 10 năm 2010 đến tháng 3 năm 2013 tại Nhật Bản. Cả hai nhóm đều cho thấy rằng thang điểm WFNS sửa đổi là một dự báo nguy cơ quan trọng đối với kết quả xấu và tử vong liên quan đến bệnh. Ở nhóm người cao tuổi, các yếu tố nguy cơ cho kết quả xấu sau 3 tháng kể từ khi bùng phát là tuổi cao hơn (OR=1,10; 95%CI: 1,06-1,14), giới tính nam (OR=2,03;, 95%CI: 1,10-3,73), và phân loại co cứng mạch não nghiêm trọng (OR=10,13; 95%CI: 4,30-23,87). Các yếu tố nguy cơ cho tử vong sau 3 tháng kể từ khi bùng phát là tuổi cao hơn (OR=1,06; 95%CI: 1,01-1,11) và phân loại co cứng mạch não nghiêm trọng (OR=2,17; 95%CI: 1,00-4,72).[5]

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 195 bệnh nhân chảy máu dưới nhện do vỡ phình động mạch não cho thấy Thang điểm WFNS sửa đổi có khả năng tiên lượng tốt chức năng thần kinh của bệnh nhân chảy máu dưới nhện do vỡ phình động mạch não.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cg D.** Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. J Neurosurg 1988; 68: 985–986.
2. **Hunt WE, Hess RM.** Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg 1968; 28: 14–20.
3. **Rosen DS, MacDonald RL.** Subarachnoid hemorrhage grading scales. Neurocrit Care 2005; 2: 110–118.
4. **Sano H, Inamasu J, Kato Y, et al.** Modified world federation of neurosurgical societies subarachnoid hemorrhage grading system. Surg Neurol Int 2016; 7: S502–S503.
5. **Ngô Chí Công.** Áp dụng thang điểm VASOGRADE trong tiên lượng thiếu máu não muộn ở bệnh nhân chảy máu dưới nhện do vỡ phình động mạch não. Luận Văn Thạc Sĩ Y Học, Đại Học Y Hà Nội, 2023.
6. **Võ Hồng Khôi.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh Doppler xuyên sọ và cắt lớp vi tính 64 dãy ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện. Luận Văn Thạc Sĩ Y Học, Đại Học Y Hà Nội, 2012.
7. **Luong CQ, Ngo HM, Hoang HB, et al.** Clinical characteristics and factors relating to poor outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Vietnam: A multicenter prospective cohort study. PLoS One 2021; 16: e0256150.

TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN BRAF V600E Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DMMR TẠI BỆNH VIỆN BÌNH DÂN TỪ THÁNG 05/2021 ĐẾN THÁNG 10/2022

Nguyễn Phúc Minh Tuệ[1], Nguyễn Thanh Trúc[2], Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn[2]

TÓM TẮT

Giới thiệu: Ung thư đại trực tràng chiếm hàng đầu về tỷ lệ mắc và tử vong trên toàn thế giới với Hội chứng Lynch (LS) là dạng có liên quan tới yếu tố di truyền thường gặp nhất. Xét nghiệm sàng lọc LS bao gồm xét nghiệm sự mất ổn định vi vệ tinh (MSI) hoặc sự biểu hiện của bốn gen sửa chữa bắt cặp sai (mismatch repair, MMR) là MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2 nhằm định hướng việc khảo sát đột biến dòng mầm. Hiện tại, xét nghiệm đột biến BRAF V600E đã trở thành thường quy trong quản lý bệnh nhân ung thư đại trực tràng vì ít phức tạp về mặt kỹ thuật và ít tốn kém để loại những trường hợp MLH(-) do biến đổi cận gen (epigenetics). Nghiên cứu này bước đầu khảo sát tần suất của đột biến BRAF V600E trong nhóm bệnh nhân có mất biểu hiện của một hoặc nhiều gen MMR (dMMR). Kết quả gợi ý tỷ lệ những trường hợp cần khảo sát di truyền dòng mầm để chẩn đoán LS, tạo cơ sở cho việc chuẩn bị nguồn lực và tinh chỉnh cách tiếp cận phù hợp nhất trong bối cảnh Việt Nam để quản lý LS. **Mục tiêu:** Khảo sát tỷ lệ của đột biến BRAF V600E trong nhóm bệnh nhân có mất biểu hiện của một hoặc nhiều gen MMR (dMMR), đồng thời khảo sát mối tương quan giữa tình trạng đột biến BRAF V600E với một số các đặc điểm của bệnh nhân và của khối bướu. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 70 mẫu mô vùi nến của bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đại trực tràng hiện lưu tại Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Bình Dân có kết quả nhuộm hóa mô miễn các dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 là dMMR (deficient DNA mismatch repair protein) từ tháng 05/2021 đến tháng 10/2022 được nhận vào nghiên cứu. Xác định đột biến BRAF V600E từ các mẫu mô này bằng kỹ thuật PCR. Dữ liệu về các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư đại trực tràng có đặc điểm dMMR được thu thập từ hồ sơ bệnh án để phân tích mối liên quan với tình trạng đột biến BRAF V600E. **Kết quả:** Tỷ lệ đột biến BRAF V600E ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng có đặc điểm dMMR là 16%. Không ghi nhận mối liên quan giữa BRAF V600E với các đặc điểm lâm sàng và

[1]*Bệnh viện Nhân dân 115*
[2]*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn
Email: nhntuan@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 01.8.2024
Ngày phản biện khoa học: 10.9.2024
Ngày duyệt bài: 4.10.2024

đặc điểm của khối bướu. Tỷ lệ ung thư đại trực tràng dMMR MLH1(-) là 47%, 97% trong số đó đi kèm sự mất biểu hiện PMS2 và 100% số ca mang đột biến BRAF V600E là MLH1(-)/PMS2(-). Ở nhóm dMMR không mất biểu hiện MLH1, 80% số ca mang đột biến BRAF V600E là PMS2(-) và tỷ lệ mang đột biến BRAF V600E khác nhau có ý nghĩa giữa các phân nhóm. **Kết luận:** Tỷ lệ BRAF V600E là 16% ở quần thể dMMR. Ở phân nhóm MLH1(-), 100% số ca mang BRAF V600E là PMS2(-). Việc sử dụng BRAF V600E như một công cụ sàng lọc Hội chứng Lynch ở những trường hợp MLH1(-) là khả thi. ***Từ khoá:*** Hội chứng Lynch, mismatch repair, dMMR, BRAF V600E.

SUMMARY

BRAF V600E MUTATION STATUS IN dMMR COLORECTAL CANCER PATIENTS AT BINH DAN HOSPITAL FROM MAY 2021 TO OCTOBER 2022

Background: Colorectal cancer is the leading cause of morbidity and mortality worldwide while Lynch Syndrome (LS) being the most common inherited predisposition syndrome. Screening for LS includes testing for microsatellite instability status (MSI) or the expression of four mismatch repair (MMR) genes: MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 that guiding for analysing germline mutations. Recently, BRAF V600E mutation testing has become routine in the management of colorectal cancer patients because it is more technical available and more cost benefit for eliminating MLH(-) cases due to epigenetic changes. This study initially investigated the frequency of the BRAF V600E mutation in patients lossing expression of one or more MMR genes, which causes a phenotype called dMMR - deficient DNA mismatch repair. The results suggest the proportion of cases requiring germline genetic testing to diagnose LS, thence preparing resources and refining the most appropriate approach to manage LS for Vietnamese population. **Objective:** To investigate the proportion of BRAF V600E mutation in colorectal cancer patients with dMMR, and to analyse the correlation between BRAF V600E mutation status and a number of clinicopathological characteristics. **Methods:** 70 FFPE tissue samples of patients diagnosed colorectal cancer stored at the Department of Pathology, Binh Dan Hospital with immunohistochemical staining results of MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 are dMMR from May 2021 to October 2022 were accepted into the study. The BRAF V600E mutation was detected using PCR techniques. Clinical and laboratory characteristics data were collected from medical records. **Results:** The prevalence of BRAF V600E mutation in colorectal cancer patients with dMMR features was 16%. No association was noted between BRAF V600E and both clinical features and tumor characteristics. The rate of dMMR MLH1(-) colorectal cancer is 47%, 97% of which are accompanied by loss of PMS2 expression and 100% of cases carrying the BRAF V600E mutation are MLH1(-)/PMS2(-). In the dMMR group without loss of MLH1 expression, 80% of cases carrying the BRAF V600E mutation were PMS2(-) and the proportion carrying the BRAF V600E mutation was significantly different between subgroups. **Conclusion:** The prevalence of BRAF V600E was 16% in the dMMR population. In the MLH1(-) subgroup, 100% of BRAF V600E carriers were PMS2(-). The use of BRAF V600E as a Lynch Syndrome screening tool in MLH1(-) cases is feasible. ***Keywords:*** Lynch syndrome, mismatch repair, dMMR, BRAF V600E.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là loại ung thư thường gặp và gây tử vong hàng đầu ở cả hai giới trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Hầu hết các trường hợp ung thư đại trực tràng được xem là ngẫu phát. Bệnh sinh ung thư trực tràng có liên quan tới các yếu tố di truyền chiếm khoảng 5% và Hội chứng Lynch là thường gặp nhất. Hội chứng Lynch (LS) có nguy cơ cao chuyển thành ung thư di truyền do đột biến dòng mầm ở một trong các gen MMR: MLH1, MSH2 (70%), MSH6 và PMS2 (khoảng 30%) [1]. Cách tiếp cận trong sàng lọc LS bao gồm xét nghiệm sự biểu hiện của bốn gen sửa chữa bắt cặp sai (mismatch repair, MMR) bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) hoặc xét nghiệm sự mất ổn định vi vệ tinh (MSI) của khối bướu [2]. Xét nghiệm IHC bình thường có ý nghĩa rằng tất cả bốn protein MMR đều biểu hiện bình thường và ký hiệu (+). Mất biểu hiện của một hoặc nhiều trong số bốn protein MMR DNA thường được xem là IHC bất thường hay dMMR (deficient MMR) và được ký hiệu (-). Sự mất biểu hiện của gen MMR sẽ định hướng việc khảo sát đột biến dòng mầm.

Sự mất biểu hiện protein khi khảo sát IHC ở gen MMR bất kỳ đều cần được thực hiện xét nghiệm di truyền sâu hơn nhằm tìm các đột biến trên các gen không thể quan sát thấy biểu hiện protein. Hiện nay, hai xét nghiệm được dùng để sàng lọc nhóm bệnh nhân cần xét nghiệm di truyền khẳng định LS khi MLH1(-) (MLH1 mất biểu hiện) bao gồm: (i) xét nghiệm trực tiếp sự methyl hóa vùng khởi động của gen MLH1; (ii) xét nghiệm đột biến BRAF V600E dựa trên DNA ly trích từ khối bướu [2]. Xét nghiệm đột biến BRAF V600E là một xét nghiệm sinh học phân tử được dùng để phân biệt ung thư đại trực tràng liên quan đến LS. Cách tiếp cận bằng xét nghiệm BRAF V600E đã trở thành thường quy trong quản lý bệnh nhân ung thư đại trực tràng vì xét nghiệm này ít phức tạp về mặt kỹ thuật hơn và ít tốn kém hơn so với xét nghiệm sự methyl hóa vùng khởi động của gen MLH1.

Nghiên cứu này bước đầu khảo sát tần suất của đột biến BRAF V600E trong nhóm bệnh nhân có mất biểu hiện của một hoặc nhiều gen MMR (dMMR), đồng thời mô tả mối liên quan giữa đột biến BRAF V600E và các đặc điểm lâm sàng và

cận lâm sàng bệnh nhân ung thư đại trực tràng. Kết quả gợi ý tỷ lệ những trường hợp cần khảo sát di truyền dòng mầm để chẩn đoán LS, tạo cơ sở cho việc chuẩn bị nguồn lực và tinh chỉnh cách tiếp cận phù hợp nhất trong bối cảnh Việt Nam để quản lý LS.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả loạt ca trên các bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Bình Dân từ 05/2021 đến 10/2022, thỏa các tiêu chuẩn sau: (1) kết quả khảo sát các dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6 bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch là dMMR; (2) mẫu mô vùi nến (FFPE) còn đủ mô để ly trích DNA. Các trường hợp kết quả DNA sau khi ly trích là không đủ tinh sạch để khảo sát đột biến bằng PCR sẽ được loại ra khỏi nghiên cứu.

Các thông tin của người bệnh, bao gồm tuổi, giới, vị trí u nguyên phát, mức độ xâm lấm của khối u (đánh giá tiêu chí T theo phân độ TMN trong ung thư đại trực tràng), hình thái mô học, mức độ biệt hóa và kiểu hình dMMR được thu thập qua hồi cứu hồ sơ bệnh án.

Tình trạng đột biến BRAF V600E được xác định bằng phương pháp ASO PCR tại Đơn vị Phân tử, Trung tâm Nghiên cứu Y sinh, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, theo các bước sau:

+ 2-3 lát cắt độ dày 8 µm của mẫu sinh thiết đã vùi nến được ly trích DNA bằng sinh phẩm Cobas® DNA Sample Preparation Kit 24 test (Ref: 05985536190, Roche) theo quy trình của nhà sản xuất. Kiểm tra nồng độ và độ tinh khiết DNA ly trích được bằng thiết bị SpectraMax Quickdrop (MolecuLar Devices). Mẫu DNA ly trích được xem là đạt chất lượng khi nồng độ từ 2,0 ng/µL và tỉ lệ OD 260/280 từ 1,7 đến 2,2.

+ Thực hiện phản ứng ASO PCR 2 lần nối tiếp nhau để xác định đột biến BRAF V600E bằng thiết bị Mastercycler 50X (Eppendorf), sử dụng 02 cặp đoạn mồi đặc hiệu alen đã được công bố bởi L.Arcani và cộng sự (Bảng 1) [3]. Phản ứng PCR 1 được thực hiện ở thể tích 20 µL, sử dụng sinh phẩm MyTaq™ Red Mix (Ref: BIO-25043, Bioline), 5 ng DNA khuôn mẫu và nồng độ các đoạn mồi là 200 nM. Chu trình nhiệt bao gồm 94°C trong 2 phút (1 chu kỳ); 94°C trong 15 giây, 58°C trong 15 giây, 72°C trong 15 giây (35 chu kỳ). Phản ứng PCR 2 giống như phản ứng PCR 1 nhưng DNA làm khuôn mẫu là 5 µl sản phẩm của PCR 1. Kết quả PCR 2 được kiểm tra bằng kỹ thuật điện di trên gel agarose nồng độ 2,0%, hiệu điện thế 120V, thời gian điện di 40 phút, dung dịch đệm TBE, nhuộm bằng ethidium bromide. Kết quả PCR được xem là dương tính nếu xuất hiện vạch sản phẩm PCR ở khoảng độ dài mong đợi là 148 bp.

+ Mẫu chưa xác định kiểu gen bằng ASO PCR được khảo sát đột biến BRAF V600E bằng kỹ thuật real-time PCR với cùng 02 cặp đoạn mồi đã dùng cho phản ứng ASO PCR trên thiết bị QuanStudio 5 (Applied Biosystems). Phản ứng real-time PCR được thực hiện ở thể tích 20 µL, sử dụng sinh phẩm SensiFAST™ SYBR® No-ROX Kit (Ref: BIO-98005, Bioline), 5 ng DNA và nồng độ các đoạn mồi là 200 nM. Chu trình nhiệt theo hướng dẫn của nhà sản xuất bộ sinh phẩm SensiFAST™ SYBR® No-ROX Kit, bao gồm 95 °C trong 2 phút, nối tiếp là 35 chu kỳ với các mức nhiệt độ là 95 °C trong 5 giây rồi 58 °C trong 10 giây. Mẫu DNA dương tính khi có Ct < 30.

Bảng 1. Trình tự các đoạn mồi sử dụng trong phản ứng PCR

Đoạn mồi	Trình tự (5'-3')
BRAF-Wild-type-F	TAGGTGATTTTGGTCTAGCTACCGT*
BRAF-Mutation-F	TAGGTGATTTTGGTCTAGCTACCGA*
BRAF-R	GTAACTCAGCAGCATCTCAGGG

*Nucleotit thiết kế đặc hiệu alen T và alen A của đột biến BRAF V600E

Dữ liệu được quản lý và xử lý bằng Microsoft Excel 2013. Phương pháp thống kê mô tả được sử dụng để tính số lượng và tỷ lệ phần trăm cho từng biến số. Mối liên quan giữa đột biến BRAF V600E với các biến số khác được kiểm chứng bằng phép kiểm Chi bình phương. Giá trị p<0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

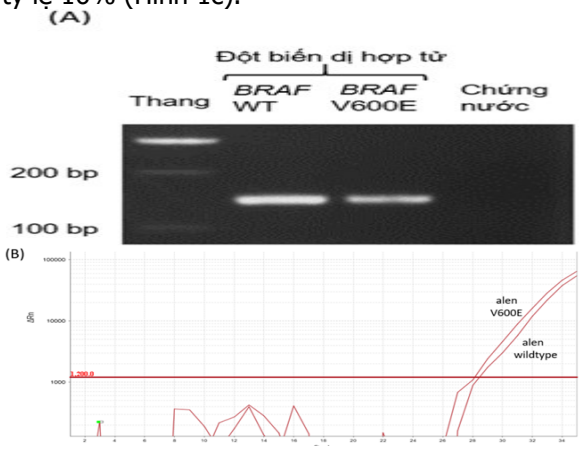
Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch phê duyệt theo quyết định 692/TĐHYKPNT-HĐĐĐ ngày 01 tháng 7 năm 2022.

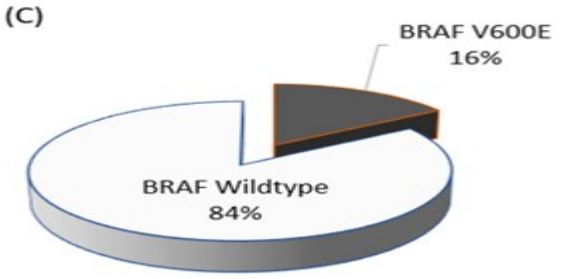
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Trong khoảng thời gian thu nhận mẫu, tổng số hồ sơ bệnh nhân thỏa các tiêu chí của nghiên cứu và được phân tích là 70 hồ sơ. Số bệnh nhân nam là 38 bệnh nhân (54%), nữ là 32 bệnh nhân (46%). 49 bệnh nhân có độ tuổi trên 50 (70%). Về đặc điểm của khối u, chúng tôi ghi nhận 59 ca (84%) xuất phát từ đại tràng và 63 ca (90%) đã ở giai đoạn T3 hoặc T4 khi được chẩn đoán, 19 trường hợp (27%) các khối bướu là carcinoma tiết nhầy, 61 (87%) có mức độ biệt hóa tế bào từ vừa tới kém và 13% biệt hóa tốt (Bảng 2).

Tỷ lệ đột biến BRAF V600E. Tất cả 70 mẫu được khảo sát đột biến BRAF V600E bằng phương pháp ASO PCR (Hình 1a), kết quả là 3

mẫu được xác nhận có mang đột biến BRAF V600E, 54 mẫu không mang đột biến và 13 mẫu không thể kết luận. Phản ứng real-time PCR được sử dụng để khảo sát tiếp, kết quả thu được là 8 mẫu mang đột biến BRAF V600E và 5 mẫu không mang đột biến. Các mẫu dương tính phản ứng real-time PCR đều có giá trị Ct trong khoảng từ 27 đến 30 (Hình 1b). Tổng hợp lại, số bệnh nhân có đột biến BRAF V600E là 11 người, chiếm tỷ lệ 16% (Hình 1c).





Hình 1. Kết quả xác định đột biến BRAF V600E

(A) Hình minh họa kết quả ASO PCR chẩn đoán BRAF V600E. (B) Hình minh họa kết quả real-time PCR chẩn đoán BRAF V600E. (C) Tỷ lệ đột biến BRAF V600E.

Mối liên hệ giữa một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân và đặc điểm của khối u nguyên phát với tình trạng đột biến BRAF V600E. Khi khảo sát tần suất đột biến BRAF V600E ở các phân nhóm của tuổi, giới, vị trí khối u, mức độ xâm lấn, đặc điểm mô bệnh học và mức độ biệt hóa của tế bào bướu, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào (Bảng 2).

Bảng 2. Mối liên hệ giữa các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng với tình trạng đột biến BRAF V600E

Đặc điểm		Số lượng (n=70)	BRAF V600E (n=11)	BRAF wildtype (n=59)	Chi-square p-value
Tuổi	≤ 50	21 (30%)	3	18	0,83
	>50	49 (70%)	8	41	
Giới	Nam	38 (54%)	7	31	0,5
	Nữ	32 (46%)	4	28	
Vị trí u	Đại tràng	59 (84%)	8	51	0,25
	Ngoài đại tràng	11 (16%)	3	8	
Mức độ xâm lấn	T3-T4	63 (90%)	10	53	0,91
	Tx-T2	7 (10%)	1	6	
Hình thái mô học	Carcinoma tuyến tiết nhầy	19 (27%)	4	15	0,45
	Khác	54 (73%)	7	44	
Mức độ biệt hóa	Cao- Vừa	63 (90%)	10	53	0,91
	Kém	7 (10%)	1	6	

Mối liên hệ giữa đặc điểm biểu hiện của các protein MMR với tình trạng đột biến BRAF V600E. Trong số 70 ca được khảo sát, MLH1(-) là 33 ca, chiếm 47%. Tỷ lệ đột biến BRAF V600E giữa các phân nhóm MLH1(-) và MLH1(+) là không khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,59) (Bảng 3).

Bảng 3: Mối liên hệ giữa sự mất biểu hiện MLH1 với đột biến BRAF V600E

	BRAF V600E (n=11)	BRAF Wild-type (n=59)	Tổng cộng	Chi-square p-value
MLH1(-)	6	27	33	0,59
MLH1(+)	5	32	37	

Tỷ lệ mang đột biến BRAF V600E trong các phân nhóm MLH1(-) và MLH1(+) được phân tích sâu hơn (Bảng 4). Chúng tôi ghi nhận toàn bộ 6 ca của phân nhóm MLH1(-) mang BRAF V600E có kiểu hình MLH1(-)/PMS2(-), chiếm tỷ lệ 18,75% (6/32). Bên cạnh đó, trong phân nhóm MLH1(+), tỷ lệ mang BRAF V600E ở các phân nhóm MLH1(+)/MSH2(-)/MSH6(-), MLH1(+)/PMS2(-) và MLH1(+)/MSH6(-) lần lượt là 0/17 (0%), 4/19 (21%) và 1/1 (100%). Sự khác biệt về tỷ lệ mang BRAF V600E trong các phân nhóm MLH1(+) có ý nghĩa thống kê (p=0,01).

Bảng 4: Mối liên hệ giữa các kiểu hình dMMR với đột biến BRAF V600E

		BRAF V600E (n=11)	BRAF Wild-type (n=59)	Tổng cộng	Chi-square p-value
MLH1(-) (n=33)	MSH6(-)	0	1	1 (3%)	0,6
	PMS2(-)	6	26	32 (97%)	
MLH1(+) (n=37)	MSH2(-), MSH6(-)	0	17	17 (46%)	0,01
	PMS2(-)	4	15	19 (51%)	
	MSH6(-)	1	0	1 (3%)	

IV. BÀN LUẬN

Hội chứng Lynch (LS) là một hội chứng dễ mắc ung thư có tính di truyền. LS có liên quan đến nguy cơ cao mắc ung thư đại trực tràng và ung thư nội mạc tử cung trong bối cảnh có các biến thể dòng mầm gây bệnh ở một trong những gen sửa chữa bắt cặp sai (dMMR) vốn cần thiết để duy trì sự ổn định của bộ gen. LS vẫn chưa được chẩn đoán trong cộng đồng mặc dù đã có khuyến nghị quốc gia về thử nghiệm thực nghiệm ở tất cả các trường hợp ung thư đại trực tràng và nội mạc tử cung mới.

Tần suất bệnh nhân ung thư đại trực tràng dMMR ngẫu phát, thường mang đột biến BRAF V600E, ở cộng đồng dân cư Bắc và Trung Mỹ là 60% [4], còn ở khu vực châu Á là 29,3%-34,5% [5, 6]. Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đột biến BRAF V600E 16%, thấp hơn rất nhiều so với các số liệu đã được công bố. Sự chênh lệch lớn này có thể do độ chênh trong chất lượng của xét nghiệm khảo sát MMR bằng phương pháp hóa mô miễn dịch và việc lựa chọn kỹ thuật chẩn đoán BRAF V600E với độ nhạy và độ đặc hiệu khác nhau. Nguyên nhân đến từ sự khác nhau trong đặc điểm sinh học ở người Việt Nam là ít được nghĩ đến.

Phân nhóm dMMR MLH1(-) chiếm 47% tổng số dMMR. Trong đó, 18% (6/33 ca) mang đột biến BRAF V600E. Cả 2 số liệu này đều thấp hơn so với quan sát của Lee và cộng sự, lần lượt là 62% và 44,4% [5]. Điều này gợi ý cần ưu tiên trong việc đảm bảo chất lượng xét nghiệm khảo sát sự biểu hiện của MLH1. Tuy nhiên, chúng tôi cũng quan sát thấy rằng tuyệt đại đa số các trường hợp MLH1(-) thì PMS2(-) và 100% các trường hợp có BRAF V600E của phân nhóm MLH1(-) là đồng mất biểu hiện MLH1(-)/PMS2(-) [5]. Hai protein MLH1 và PMS2 hoạt động theo cặp. Sự mất ổn định hoặc thiếu hụt MLH1 sẽ dẫn đến sự mất biểu hiện PMS2. Như vậy, sự mất biểu hiện MLH1 có thể được tận dụng để kiểm soát tính hợp lý của việc mất biểu hiện PMS2 trong thực hành.

Phân nhóm dMMR MLH1(+) chiếm 53% tổng số dMMR. Tỷ lệ BRAF V600E là 13,5%, hơi thấp hơn so với trong nghiên cứu của Lee và cộng sự (18,2%), trong khi các tỷ lệ PMS2(-) đơn độc và MSH6(-) đơn độc cũng có sự khác biệt lớn, 51,3% và 1,4% so với 41% và 25% [5]. Đại đa số các tình huống BRAF V600E thuộc nhóm PSM2(-) nhưng tỷ lệ quan sát thấy trong nghiên cứu của chúng tôi (21%) chỉ bằng khoảng một nửa so với kết quả trong nghiên cứu của Lee và cộng sự (38,9%) [5]. Sự khác biệt về tỷ lệ BRAF V600E giữa các phân nhóm dMMR MLH1(+) là có ý nghĩa thống kê. Quan sát này gợi ý chất lượng xét nghiệm khảo sát sự biểu hiện của PMS2 cần rà soát và đảm bảo. Đồng thời, ý nghĩa sinh học của sự song hành giữa PMS2(-) và BRAF V600E cần được nghiên cứu sâu thêm.

Nghiên cứu của chúng tôi có nhiều hạn chế, chủ yếu do cỡ mẫu nhỏ và việc lấy mẫu thuận tiện tại một đơn vị điều trị. Với mục đích tối hậu là dùng BRAF V600E như một xét nghiệm sàng lọc LS trước khi khảo sát di truyền các gen MMR ở quần thể bệnh nhân người Việt Nam, nghiên cứu này đã góp phần khẳng định đặc điểm phân bố BRAF V600E trong các phân nhóm dMMR trong quần thể của nghiên cứu có độ tương đồng cao với các nghiên cứu trước đây, nghĩa là đảm bảo giá trị ứng dụng xét nghiệm BRAF V600E như các hướng dẫn đã gợi ý. Hơn nữa kết quả của nghiên cứu này còn gợi ý việc dùng BRAF V600E như một công cụ hỗ trợ việc kiểm tra chất lượng xét nghiệm nội bộ.

V. KẾT LUẬN

Kết quả khảo sát BRAF V600E trên 70 ca ung thư đại trực tràng dMMR ghi nhận tỷ lệ BRAF V600E là 16%. Ở phân nhóm MLH1(-), 100% số ca mang BRAF V600E là PMS2(-). Ở phân nhóm MLH1(+), tỷ lệ BRAF V600E cao nhất quan sát thấy ở phân nhóm PMS2(-) (21%) và tỷ lệ này khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm. Việc sử dụng BRAF V600E như một công cụ sàng lọc Hội chứng Lynch ở những trường hợp MLH1(-) là khả thi. Chất lượng xét nghiệm MMR cần được theo dõi và đảm bảo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jasperson, K.W., et al.,** Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology, 2010. 138(6): p. 2044-58.

2. **Giardiello, F.M., et al.,** Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. Am J Gastroenterol, 2014. 109(8): p. 1159-79.
3. **Arcaini, L., et al.,** The BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms. Blood, 2012. 119(1): p. 188-91.
4. **French, A.J., et al.,** Prognostic significance of defective mismatch repair and BRAF V600E in patients with colon cancer. Clin Cancer Res, 2008. 14(11): p. 3408-15.
5. **Lee, C.T., et al.,** Clinicopathological features of mismatch repair protein expression patterns in colorectal cancer. Pathol Res Pract, 2021. 217: p. 153288.
6. **Lin, C.H., et al.,** Molecular profile and copy number analysis of sporadic colorectal cancer in Taiwan. J Biomed Sci, 2011. 18(1): p. 36.

MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN THANG ĐIỂM RASS TRONG THEO DÕI VÀ CHĂM SÓC NGƯỜI BỆNH THỞ MÁY XÂM NHẬP CÓ SỬ DỤNG THUỐC AN THẦN

Nguyễn Đình Khánh[1,2], Đỗ Ngọc Sơn[2,3], Bùi Thị Hương Giang[1,2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến thang điểm RASS trong theo dõi người bệnh(NB) thở máy xâm nhập có sử dụng thuốc an thần tại Trung tâm Hồi sức tích cực- Bệnh viện Bạch Mai. **Thiết kế nghiên cứu:** mô tả tiến cứu trên 60 NB được tiến hành thông khí nhân tạo xâm nhập có sử dụng thuốc an thần với 1281 lần chấm điểm RASS tại trung tâm Hồi sức tích cực- Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8 năm 2023 đến tháng 4 năm 2024. **Kết quả:** tỷ lệ nam/nữ: 2/1, tuổi trung bình: 59,87±19,40 với 55% NB có tuổi từ 60 đến 80 tuổi. Nguyên nhân sử dụng an thần gặp nhiều nhất là tình trạng kích thích liên quan đến các bệnh lý hô hấp với 66,7%. Điểm RASS trung bình khi khởi đầu là -2,58 ± 2,39 và giảm dần tại ngày thứ 3 và thứ 4 của nghiên cứu với điểm trung bình lần lượt là -1,29 ± 2,71 và -1,5 ± 2,2 với p<0,05. Điểm RASS không khác biệt giữa các nhóm giới tính, nhóm tuổi, nhóm thể trạng và loại an thần sử dụng với p>0,05. Trên NB thở máy kéo dài trên 72 giờ có điểm RASS trung bình thấp hơn với p<0,05. Có sự tương đồng giữa điểm RASS chấm tại thời điểm bắt đầu giữa nghiên cứu viên và điều dưỡng viên (kappa: 0,763 với p=0,066), giữa nghiên cứu viên với bác sĩ (kappa: 0,554, p=0,074). **Kết luận:** Thang điểm RASS có thể áp dụng cho nhiều đối tượng bệnh nhân khác nhau, không phụ thuộc giới tính, nhóm tuổi, thể trạng hoặc các phác đồ an thần khác nhau. Có sự phù hợp cao khi thực hiện chấm điểm RASS giữa đối tượng trình độ bác sĩ và điều dưỡng. ***Từ khóa:*** thang điểm RASS, thang điểm Richmond, mức độ an thần.

SUMMARY

FACTORS EFFECT TO RICHMOND AGITATION SEDATION SCALE SCORING IN MECHANICALLY VENTILATED PATIENTS USING SEDATION IN INTENSIVE CARE UNITS

Objective: To evaluate factors effect the RASS scoring in mechanically ventilated patients using sedatives in the Center for Critical Care Medicine at Bach Mai Hospital. **Method:** a prospective interventional study was carried out on 60 mechanically ventilated patients using sedation with 1281 scoring of RASS at the Center for Critical Care Medicine of Bach Mai Hospital from August 2023 to April 2024. **Results:** Male/female ratio was 2:1, the mean age was 59.87± 19.40, the common age group was 60 - 80 years old. The most common indication for sedation is excitement related to respiratory diseases with 66.7%. The mean RASS at the beginning was -2.58 ± 2.39 and in third and fourth day was -1.29 ± 2.71 and -1.5 ± 2.2, respectively (p < 0.05). RASS scores were not different between gender groups, age groups, BMI groups and type of sedation used (p>0.05). In patients on mechanical ventilation for more than 72 hours, the mean RASS was lower with p < 0.05. There was a similarity in the RASS scores at T0 scored by the researchers and nurses (kappa: 0.763 with p=0.066), and by the researchers and doctors (kappa: 0.554, p=0.074). **Conclusions:** The RASS score can be applied to various different patient groups regardless of gender, age, physical condition, or different sedation protocols. There is a high degree of appropriateness when implementing RASS score between doctor and nurses.

Keywords: RASS score, Richmond scale, sedation level.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thông khí nhân tạo xâm nhập trong các đơn vị hồi sức tích cực là một trong những biện pháp điều trị được áp dụng rộng rãi, đóng vai trò quan trọng trong công tác điều trị NB[1]. Thông khí nhân tạo xâm nhập mang lại nhiều lợi ích, tuy nhiên bên cạnh đó nếu như thời gian thở máy kéo dài có thể gây nên các bất lợi như các biến chứng về nhiễm trùng, biến chứng về hô hấp, NB luôn trong tình trạng đau đớn và khó chịu từ

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Bệnh viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Ngọc Sơn
Email: sonngocdo@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.7.2024
Ngày phản biện khoa học: 9.9.2024
Ngày duyệt bài: 8.10.2024