

## MicroRNA-1246 TUẦN HOÀN NGOẠI BÀO TRONG SÀNG LỌC UNG THƯ VÚ: BÁO CÁO TỔNG HỢP Y VĂN VÀ PHÂN TÍCH GỘP

PHAN THANH THĂNG<sup>1,2</sup>, VƯƠNG BẢO THY<sup>2</sup>,  
NGUYỄN THÚY HẰNG<sup>1</sup>

### Tóm tắt

**Tổng quan:** MicroRNA-1246 (miR-1246) là phân tử sinh ung, chịu trách nhiệm điều hòa biểu hiện nhiều gen liên quan đến ung thư, đang được quan tâm nghiên cứu nhiều thời gian gần đây như một chỉ dấu tiềm năng của các khối u. Nghiên cứu này nhằm tổng hợp y văn và phân tích gộp để đánh giá một cách toàn diện vai trò của miR-1246 tuần hoàn ngoại bào trong sàng lọc ung thư vú.

**Phương pháp:** Chúng tôi rà soát cơ sở dữ liệu PubMed/MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library, và Google Scholar cho đến ngày 29/4/2024 và chọn vào các báo cáo phù hợp tiêu chuẩn. Dữ liệu thô được gộp vào để xây dựng đường cong ROC và tính toán giá trị dưới đường cong (AUC), tỷ suất chênh chẩn đoán (DOR), độ nhạy và độ đặc hiệu của miR-1246 trong sàng lọc ung thư vú.

**Kết quả:** Sau khi rà soát và đánh giá chất lượng công trình, 9 nghiên cứu với 3511 trường hợp (1778 bệnh và 1733 chứng) được chọn vào phân tích. Giá trị AUC và DOR tổng thể, độ nhạy và độ đặc hiệu của miR-1246 trong sàng lọc ung thư vú lần lượt đạt 0,954 (95%CI: 0,876-0,957), 103,2 (95%CI: 81,1-131,4), 92,9% (95%CI: 86,4-96,4) và 91,4% (95%CI: 86,4-94,7). Nguy cơ sai lệch xuất bản liên quan chỉ số DOR không đáng kể ( $P=0,588$ ).

**Kết luận:** miR-1246 tuần hoàn ngoại bào có thể là dấu ấn tin cậy, giúp sàng lọc ung thư vú với độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

**Từ khóa:** circulating miR-1246, ung thư vú, chẩn đoán, phân tích gộp

### Abstract

**Background:** MicroRNA-1246 (miR-1246), an oncomiR that regulates the expression of multiple cancer-related genes, has been attracted and studied as a promising indicator of various tumors. This meta-analysis aims to systematically assess the performance of extracellular circulating miR-1246 in screening breast cancer.

**Methods:** We searched the PubMed/MEDLINE, Web of Science, Cochrane

<sup>1</sup> Bệnh viện Chợ Rẫy Tp.HCM,

<sup>2</sup> Trường Đại học Cửu Long

\* Người chịu trách nhiệm về bài viết: Phan Thanh Thăng

Library, and Google Scholar databases for relevant studies until April 29, 2024. Next, the summary receiver operating characteristic (SROC) curve was built to calculate the area under the curve (AUC), diagnostic odds ratio (DOR), sensitivity, and specificity values of circulating miR-1246 in breast cancer surveillance.

**Results:** After selection and quality assessment, nine eligible studies with 3511 samples (1778 cases, 1733 controls) enrolled in the final analysis. The pooled AUC, DOR, sensitivity, and specificity of circulating miR-1246 in screening breast cancers were 0.954 (95% confidence interval [CI]: 0.876-0.957), 103.2 (95%CI: 81.1-131.4), 92.9% (95%CI: 86.4-96.4), and 91.4% (95%CI: 86.4-94.7), respectively. No significant publication bias in DOR was observed in the meta-analysis ( $P=0.588$ ).

**Conclusion:** Extracellular circulating miR-1246 may serve as a reliable biomarker with good sensitivity and specificity in screening breast cancer.

**Keywords:** circulating miR-1246, breast cancers, diagnosis, meta-analysis

## 1. Giới thiệu

Ung thư vú là loại ung thư thường gặp nhất ở nữ (~23,8%) và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới (~15,4%) [1]. Mặc dù đạt nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, số lượng mắc mới của ung thư vú vẫn tăng lên hàng năm gây ra gánh nặng bệnh tật trên quy mô toàn cầu. Tổ chức Y tế Thế giới xác định, sàng lọc và chẩn đoán sớm là chiến lược quan trọng giúp đẩy lùi và kiểm soát bệnh tật. Các công cụ được sử dụng nhiều trong sàng lọc ung thư vú gồm chụp nhũ ảnh, MRI và siêu âm. Khi có dấu hiệu nghi ngờ, bệnh nhân cần được sinh thiết để lấy mẫu làm chẩn đoán mô bệnh học. Đây là phương pháp tiêu chuẩn hiện nay nhưng còn tồn tại một vài hạn chế liên quan tới nguy cơ xâm lấn, gây đau và phiền toái cho người bệnh, chi phí cao, độ nhạy và độ chính xác chưa cao, và một tỷ lệ dương tính giả, âm tính giả nhất định. Vì vậy, nghiên cứu tìm ra dấu ấn mới để hỗ trợ sàng lọc ung thư vú là rất cần thiết.

MicroRNA là dấu ấn được quan tâm

trong nghiên cứu hiện nay. Đây là những RNA nội sinh không mã hóa, dài 19-22nt, có nhiệm vụ điều hòa biểu hiện nhiều gen của cơ thể. Sau khi sản xuất và biệt hóa, miR tương tác đặc hiệu với mRNA gen đích để ức chế dịch mã, đồng thời kích hoạt ly giải các mRNA này. Ngoài ra, miR còn được phóng thích vào máu và dịch tiết, làm nhiệm vụ kết nối thông tin và cảm ứng thay đổi tế bào đích, bao gồm các thay đổi về sinh lý và bệnh lý như cảm ứng sinh ung, tiến triển bệnh, xâm lấn và di căn. Đáng chú ý, biểu hiện bất thường của miR thường diễn ra sớm, vì vậy có thể ứng dụng trong sàng lọc và chẩn đoán sớm ung thư. MiR-1246 là một trong số đó, đóng vai trò như một oncogene và điều khiển tăng sinh tế bào, apoptosis, sinh ung và xâm lấn [2]. MiR-1246 có thể giúp sàng lọc nhiều loại ung thư khác nhau nhưng do cỡ mẫu hạn chế, các báo cáo ghi nhận kết quả tương đối khác biệt. Nghiên cứu này nhằm tổng hợp y văn và phân tích gộp để làm rõ vai trò của miR-1246 tuần hoàn ngoại bào trong sàng lọc ung thư vú.

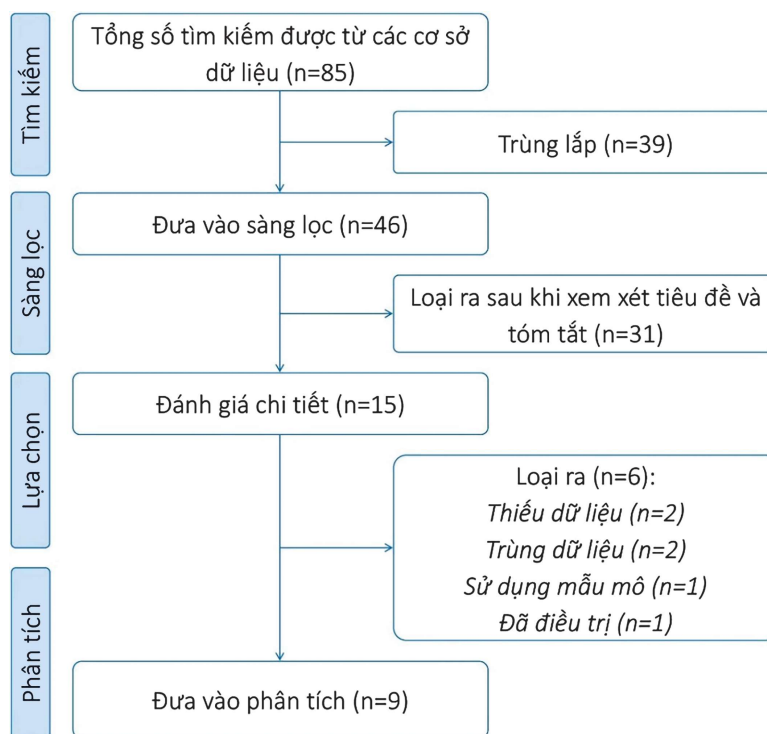
## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp được thực hiện theo hướng dẫn PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) [3].

### 2.1. Tìm kiếm dữ liệu và chọn lựa nghiên cứu

Nghiên cứu này nhằm chọn vào những báo cáo gốc từ cơ sở dữ liệu PubMed/MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library và Google Scholar cho đến ngày 29/4/2024. Cú pháp sử dụng trong tìm kiếm bao gồm “*miR-1246*” và “*Breast cancer*”. Các báo cáo không sử dụng tiếng Anh, báo cáo ca (case report), báo

cáo tổng quan (review), hướng dẫn điều trị (guidelines), thư gửi tổng biên tập (letter), tóm tắt hội nghị (conference abstract) không được xem xét. Tổng số nghiên cứu tìm kiếm được là 85, trong đó 39 báo cáo trùng lặp bị loại trừ (Hình 1). Sau khi xem xét tiêu đề và tóm tắt, 31 nghiên cứu bị loại ra, 15 báo cáo còn lại được đánh giá chi tiết. Trong số này, 2 báo cáo thiếu dữ liệu cần thiết, 2 báo cáo không phải nghiên cứu gốc (phân tích dữ liệu của nhóm khác), 1 báo cáo sử dụng mẫu mô trong thí nghiệm và 1 báo cáo trên bệnh nhân đã điều trị bị loại ra. Cuối cùng, 9 nghiên cứu gốc trình bày dữ liệu của miR-1246 tuân hoàn ngoại bào, trên bệnh nhân mới phát hiện bệnh được chọn vào phân tích.



Hình 1. Quá trình tìm kiếm dữ liệu và chọn lựa nghiên cứu

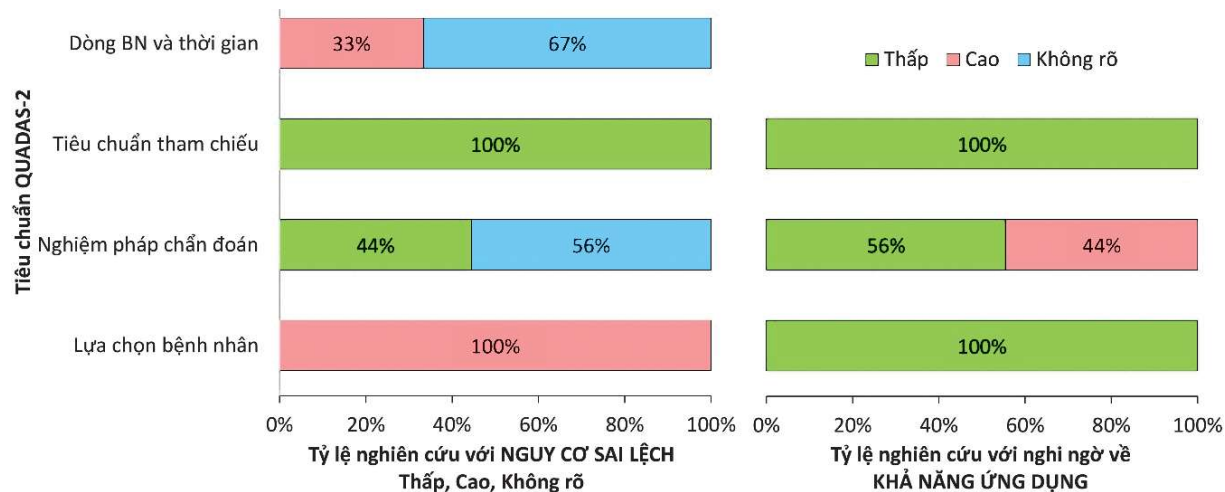
### 2.2. Đánh giá chất lượng công trình và trích xuất dữ liệu

Chất lượng công trình nghiên cứu gốc được đánh giá độc lập bởi 3 người, dựa vào

tiêu chuẩn QUADAS-2, gồm 14 tiêu chí đánh giá nguy cơ sai lệch và khả năng ứng dụng [4]. Mỗi tiêu chí tương ứng câu hỏi cụ thể, được đánh giá bằng cách trả lời “Yes”, “No”,

hoặc “Unclear” dựa trên thông tin có được từ nghiên cứu gốc. Theo đó, nguy cơ sai lệch “Thấp” khi tất cả câu trả lời là “Yes”. Nguy cơ sai lệch “Cao” khi có ít nhất 1 câu trả lời “No”. Nguy cơ sai lệch là “Không rõ” khi có

ít nhất 1 câu trả lời “Unclear” và không có câu trả lời “No” (Hình 2). Khi không đồng thuận trong đánh giá, 3 người sẽ họp bàn và thống nhất quyết định cuối cùng.



Hình 2. Đánh giá chất lượng công trình nghiên cứu gốc

Dữ liệu được trích xuất từ nghiên cứu gốc gồm tên tác giả, năm xuất bản, quốc gia, giai đoạn bệnh, nhóm đối chứng, cỡ mẫu, loại mẫu sử dụng để định lượng miR-1246, kỹ thuật sử dụng và chỉ số AUC chẩn đoán. Dữ liệu thô phục vụ phân tích bao gồm số lượng dương tính thật (TP), dương tính giả (FP), âm tính thật (TN) và âm tính giả (FN). Trường hợp nghiên cứu gốc không báo cáo hoặc báo cáo không đầy đủ độ nhạy và độ đặc hiệu, hai chỉ số này được trích xuất gián tiếp từ biểu đồ bằng phần mềm Engauge Digitizer v.12.1 để ước lượng dữ liệu thô.

### 2.3. Phân tích thống kê

Dữ liệu thô từ nghiên cứu gốc được gộp lại để phân tích, xây dựng đường cong ROC (receiver operating characteristic curve) và ước tính giá trị AUC, DOR, độ nhạy, độ đặc hiệu tổng thể và tỷ số khả dĩ dương tính (PLR: positive likelihood ratios), tỷ số khả dĩ âm tính (NLR: negative likelihood ratios) của

miR-1246 trong sàng lọc ung thư vú. Độ đồng thuận kết quả giữa các nghiên cứu gốc được đánh giá thông qua chỉ số  $I^2$  (đồng thuận cao khi  $I^2 < 50\%$  và ngược lại). Trường hợp  $I^2 > 50\%$ , thống kê *Leave-One-Out* và *Meta-regression* được sử dụng để phân tích tìm nguyên nhân. Hồi quy tuyến tính và độ cân đối của biểu đồ Funnel được sử dụng để đánh giá nguy cơ sai lệch xuất bản. Tất cả phân tích được thực hiện theo hướng dẫn của Shim và Harrer [5,6], sử dụng phần mềm R v.4.3 (gói phân tích *meta*, *mada*, *dmetatools* và *ggplot2*). Các phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi  $P < 0,05$ .

## 3. Kết quả

### 3.1. Đặc điểm của nghiên cứu gốc chọn vào phân tích

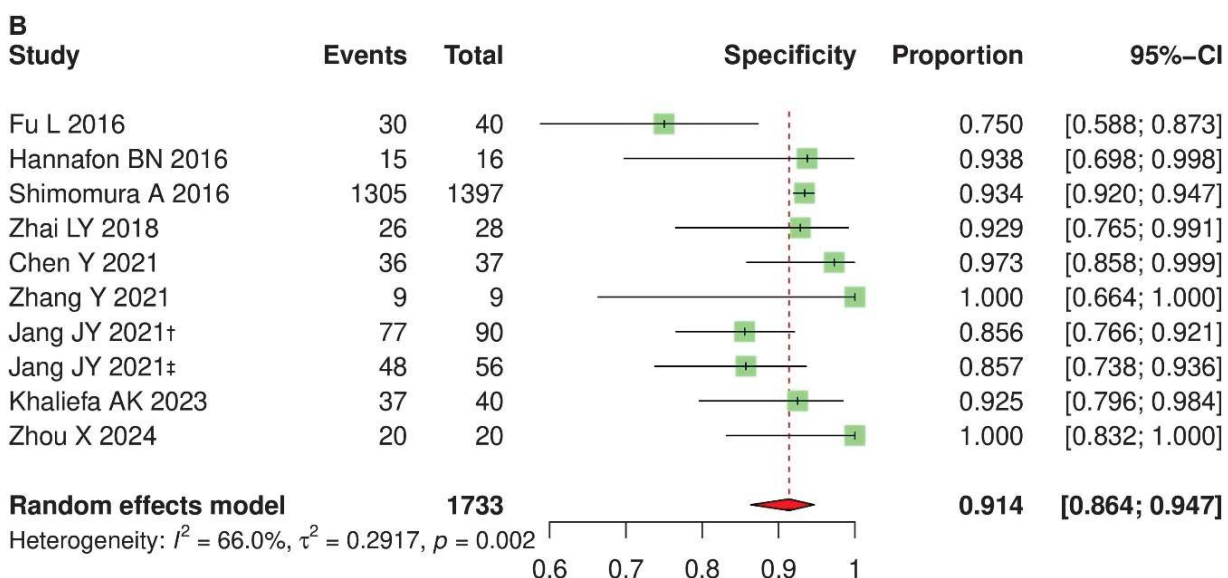
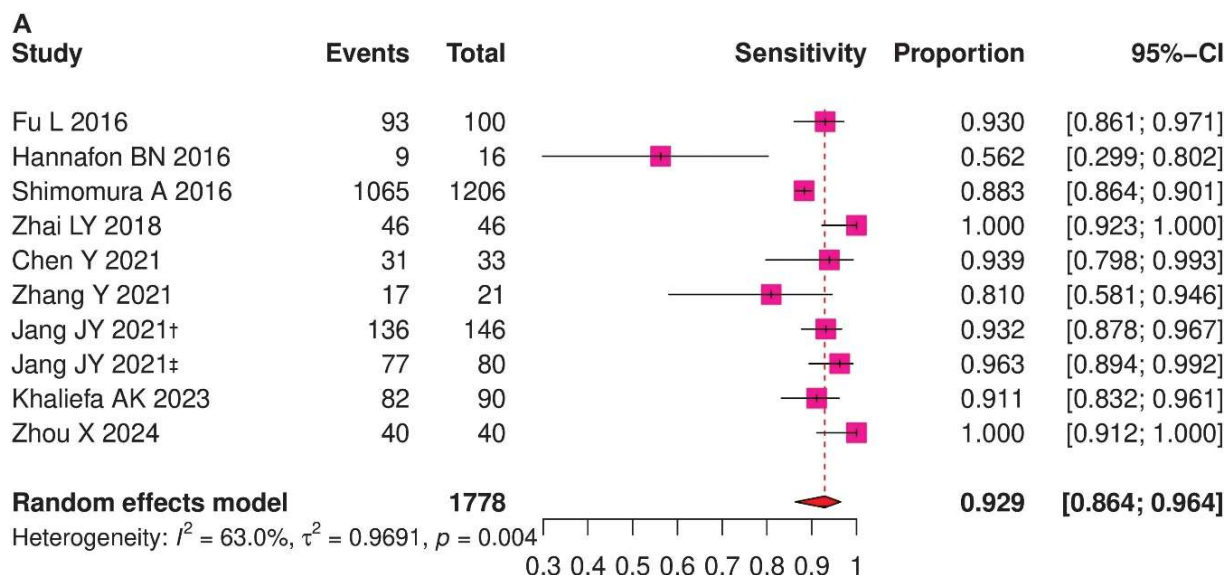
Trong 9 nghiên cứu gốc chọn vào phân tích [7-15], hầu hết được thực hiện ở khu vực Châu Á (Bảng 1). Tổng số trường hợp phân tích là 3511 người (1778 trường hợp ung thư và 1733 đối chứng). Việc sử dụng người khỏe

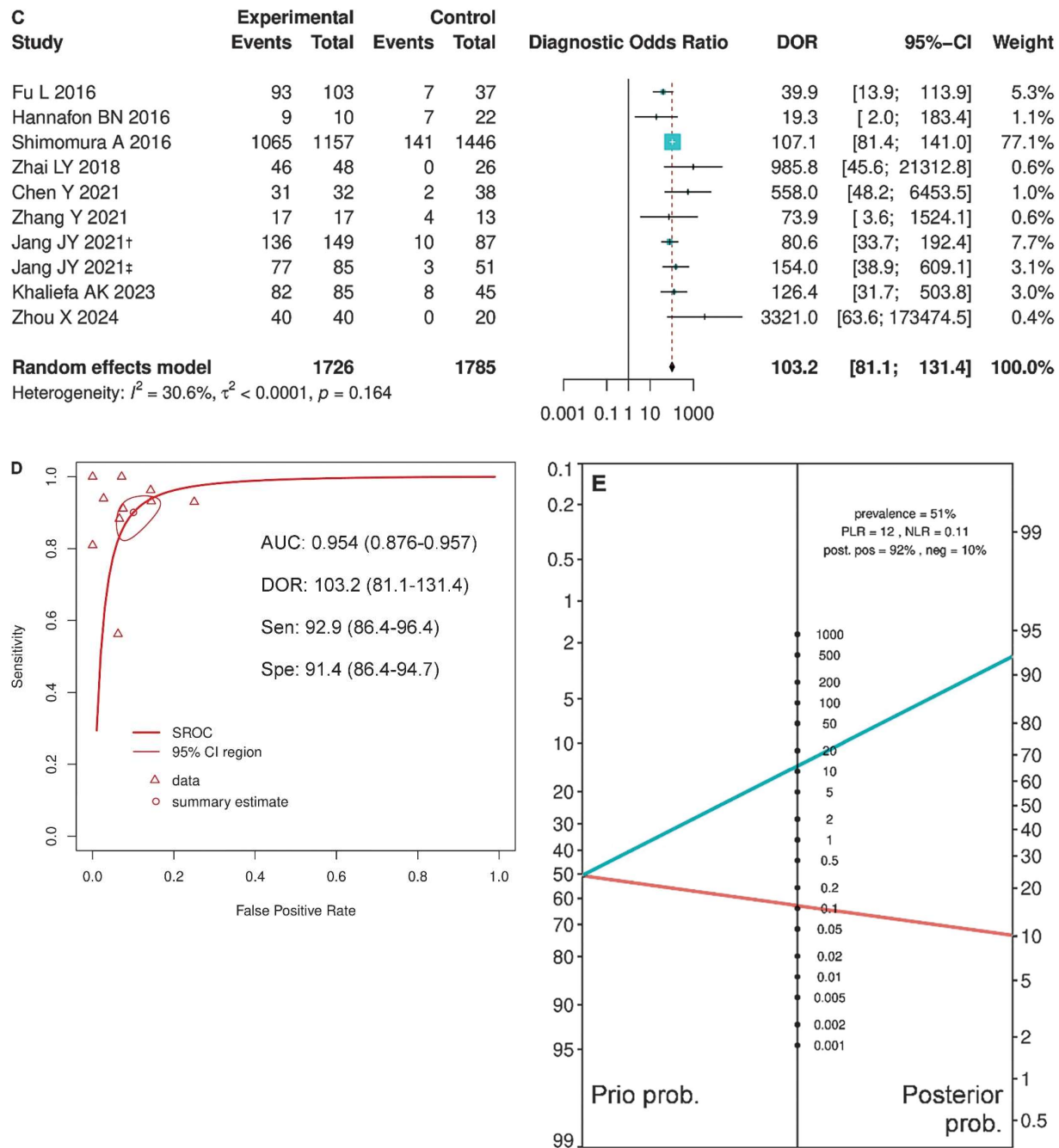
mạnh làm nhóm đối chứng, không được chẩn đoán bằng tiêu chuẩn chung với nhóm bệnh, và việc sử dụng kỹ thuật không thường quy (như RT-qPCR) có thể khiến kết quả giữa các nghiên cứu kém đồng thuận (Hình 2).

### 3.2. Khả năng sàng lọc ung thư vú của miR-1246

Kết quả phân tích cho thấy miR-1246 tuân hoàn ngoại bào có thể giúp sàng lọc ung thư vú với độ nhạy 92,9% (95%CI: 86,4-96,4) và độ đặc hiệu 91,4% (95%CI: 86,4-94,7)

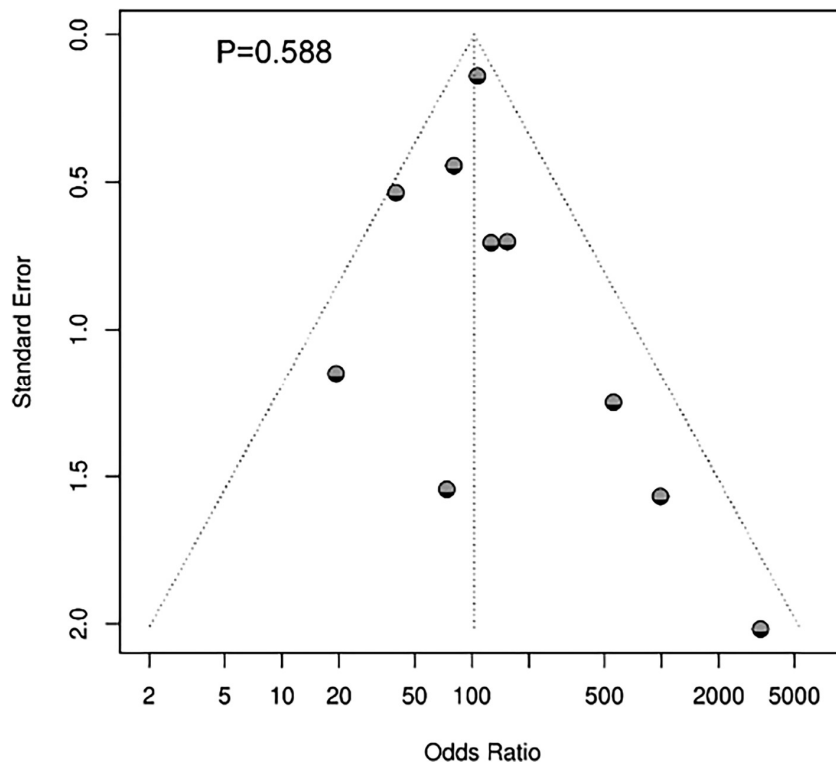
(Hình 3A và 3B). Tỷ suất chênh chẩn đoán đạt 103,2 (95%CI: 81,1-131,4) với độ đồng thuận tương đối cao giữa các nghiên cứu gốc ( $I^2=30\%$ , Hình 3C). Phân tích cũng cho thấy miR-1246 có thể giúp chẩn đoán phân biệt ung thư vú với AUC=0,954 (95%CI: 0,876-0,957) (Hình 3D). Tỷ số khả dĩ dương tính và khả dĩ âm tính lần lượt đạt 12 và 0,11. Xác suất hậu định khả năng mắc bệnh khi biết kết quả miR-1246 dương tính (cao bất thường) và âm tính (bình thường) lần lượt là 92% và 10% (Hình 3E).





**Hình 3. Độ nhạy (A), độ đặc hiệu (B), tỷ suất chênh chẩn đoán (C), đường cong ROC (D) và biểu đồ Fagan (E) của miR-1246 trong sàng lọc ung thư vú**

Hồi quy tuyến tính với  $P=0,588$  và tính đối xứng của biểu đồ Funnel quanh giá trị ước đoán tổng thể (Hình 4) cho thấy khả năng sai lệch xuất bản của giá trị DOR không đáng kể.



Hình 4. Nguy cơ sai lệch xuất bản của chỉ số DOR

#### 4. Bàn luận

MiR-1246 đã được chứng minh là một oncogene kiểm soát biểu hiện nhiều gen (*CCNG2*, *BRAF*, *PIK3CB*, *SHC4*, *ERBB4*, *NFE2L3*) và các con đường tín hiệu (ErbB, mTOR, NF-kB) liên quan đến khả năng sống sót, di căn và kháng trị của tế bào ung thư vú [2,9,16]. Chúng tôi tổng hợp y văn, phân tích gộp và ghi nhận miR-1246 tuần hoàn ngoại bào có thể giúp chẩn đoán phân biệt ung thư vú với độ chính xác cao (>95%), tốt hơn so với dấu ấn ung thư đang được sử dụng. Thực tế, triển khai xét nghiệm miR-1246 với RT-qPCR cũng tương đối dễ dàng, thiết bị sẵn có tại nhiều cơ sở khám chữa bệnh, thời gian trả kết quả nhanh và độ chính xác cao (AUC~0,932). Tuy vậy, vẫn cần thẩm định giá trị của miR-1246 trước khi áp dụng vào thực tiễn lâm sàng, đặc biệt là chẩn đoán phân biệt ung thư vú với nhóm bệnh lành tính. Điều này xuất phát từ việc chọn

người khỏe mạnh làm đối chứng có thể khiến kết quả nghiên cứu tốt hơn thực tế.

#### 5. Kết luận

Kết quả phân tích cho thấy miR-1246 tuần hoàn ngoại bào có thể giúp sàng lọc ung thư vú với hiệu suất chẩn đoán tốt, độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bray F, Aversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024; 1-35.
- [2] Ghafouri-Fard S, Khoshbakht T, Hussen BM, et al. A review on the role of miR-1246 in the pathoetiology of different cancers. *Front Mol Biosci*. 2022; 8:771835.
- [3] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al.

- The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med.* 2021; 18(3):e1003583.
- [4] Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011; 155:529-36.
- [5] Shim SR, Kim SJ, Lee J. Diagnostic test accuracy: Application and practice using R software. *Epidemiol Health.* 2019; 41:e2019007.
- [6] Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA, Ebert DD. Doing meta-analysis with R: A hands-on guide. Chapman & Hall/CRC Press, Boca Raton, FL and London, 2021.
- [7] Fu L, Li Z, Zhu J, et al. Serum expression levels of microRNA-382-3p, -598-3p, -1246 and -184 in breast cancer patients. *Oncol Lett.* 2016; 12(1):269-274.
- [8] Hannafon BN, Trigos YD, Calloway CL, et al. Plasma exosome microRNAs are indicative of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016; 18(1):90.
- [9] Shimomura A, Shiino S, Kawauchi J, et al. Novel combination of serum microRNA for detecting breast cancer in the early stage. *Cancer Sci.* 2016; 107(3):326-34.
- [10] Zhai LY, Li MX, Pan WL, et al. In situ detection of plasma exosomal microRNA-1246 for breast cancer diagnostics by a Au nanoflare probe. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018; 10(46):39478-86.
- [11] Chen Y, Zhai LY, Zhang LM, et al. Breast cancer plasma biopsy by in situ determination of exosomal microRNA-1246 with a molecular beacon. *Analyst.* 2021; 146(7):2264-76.
- [12] Zhang Y, Zhang X, Situ B, et al. Rapid electrochemical biosensor for sensitive profiling of exosomal microRNA based on multifunctional DNA tetrahedron assisted catalytic hairpin assembly. *Biosens Bioelectron.* 2021; 183:113205.
- [13] Jang JY, Kim YS, Kang KN, et al. Multiple microRNAs as biomarkers for early breast cancer diagnosis. *Mol Clin Oncol.* 2021; 14(2):31.
- [14] Khalief A, Desouky EM, Hozayen WG, et al. miRNA-1246, HOTAIR, and IL-39 signature as potential diagnostic biomarkers in breast cancer. *Noncoding RNA Res.* 2023; 8(2):205-210.
- [15] Zhou X, Tang W, Zhang Y, et al. Liposome-exosome hybrids for in situ detection of exosomal miR-1246 in breast cancer. *Analyst.* 2024; 149(2):403-409.
- [16] Dai YC, Pan Y, Quan MM, et al. MicroRNA-1246 mediates drug resistance and metastasis in breast cancer by targeting NFE2L3. *Front Oncol.* 2021; 11:677168.

**Bảng 1. Chi tiết nghiên cứu gốc chọn vào phân tích**

| Tác giả     | Năm               | Quốc gia   | Bệnh /chứng | GĐ bệnh | N, bệnh/chứng | Loại mẫu         | Kỹ thuật                  | TP   | FP | TN   | FN  | AUC   | TLTK |
|-------------|-------------------|------------|-------------|---------|---------------|------------------|---------------------------|------|----|------|-----|-------|------|
| Fu L        | 2016              | Trung Quốc | BC/HC       | I-IV    | 100/40        | H.Thanh          | RT-qPCR                   | 93   | 10 | 30   | 7   | 0,904 | [7]  |
| Hannafon BN | 2016              | Mỹ         | BC/HC       | 0-III   | 16/16         | H.Tương, Exosome | RT-qPCR                   | 9    | 1  | 15   | 7   | 0,69  | [8]  |
| Shimomura A | 2016              | Nhật       | BC/HC+Bn    | 0-IV    | 1206/1397     | H.Thanh          | Microarray                | 1065 | 92 | 1305 | 141 | 0,91  | [9]  |
| Zhai LY     | 2018              | Trung Quốc | BC/HC       | \       | 46/28         | H.Tương, Exosome | Au Nanoflare probe        | 46   | 2  | 26   | 0   | 0,982 | [10] |
| Chen Y      | 2021              | Trung Quốc | BC/HC       | \       | 33/37         | H.Tương, Exosome | Molecular beacon          | 31   | 1  | 36   | 2   | 0,983 | [11] |
| Zhang Y     | 2021              | Trung Quốc | BC/HC       | I-IV    | 21/9          | H.Tương, Exosome | Electrochemical biosensor | 17   | 0  | 9    | 4   | 0,931 | [12] |
| Jang JY     | 2021 <sup>†</sup> | Hàn Quốc   | BC/HC       | 0-IV    | 146/90        | H.Thanh          | RT-qPCR                   | 136  | 13 | 77   | 10  | 0,955 | [13] |
| Jang JY     | 2021 <sup>‡</sup> | Hàn Quốc   | BC/HC       | 0-IV    | 80/56         | H.Tương          | RT-qPCR                   | 77   | 8  | 48   | 3   | 0,963 | [13] |
| Khaliefa AK | 2023              | Ai Cập     | BC/HC       | I-III   | 90/40         | H.Thanh          | RT-qPCR                   | 82   | 3  | 37   | 8   | 0,971 | [14] |
| Zhou X      | 2024              | Trung Quốc | BC/HC       | I-IV    | 40/20         | H.Thanh, Exosome | CRISPR/Cas1 3a            | 40   | 0  | 20   | 0   | 1     | [15] |

**Viết tắt:** AUC, Area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (giá trị dưới đường cong ROC); BC, Breast cancer (ung thư vú); Bn: Benign (bệnh tuyến vú lành tính); HC, Healthy control (người khỏe mạnh); RT-qPCR, Reverse transcriptase quantitative polymerase chain reaction (PCR phiên mã ngược); TP, True positive (đương tính thật); FP, False positive (đương tính giả); TN, True negative (âm tính thật); FN, False negative (âm tính giả); TLTK, Tài liệu tham khảo.

**Ghi chú:** <sup>†</sup>Test set; <sup>‡</sup>Validation set.