

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

LÊ THỊ TUYẾT NHUNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC, ĐỘT
BIẾN GEN *BRAF* V600E, *TERT* PROMOTER Ở BỆNH NHÂN
UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA KHÁNG I-131**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2025

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

LÊ THỊ TUYẾT NHUNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC, ĐỘT
BIẾN GEN *BRAF* V600E, *TERT* PROMOTER Ở BỆNH NHÂN
UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA KHÁNG I-131**

Ngành: Ung thư

Mã số: 9720108

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS.TS. Lê Ngọc Hà

2. PGS.TS. Hoàng Văn Tổng

HÀ NỘI - 2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi với sự hướng dẫn khoa học của của tập thể cán bộ hướng dẫn.

Các kết quả nêu trong luận án là trung thực và được công bố một phần trong các bài báo khoa học. Luận án chưa từng được công bố. Nếu có điều gì sai tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Tác giả

Lê Thị Tuyết Nhung

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, Phòng Sau đại học - Học viện quân y; Bộ môn Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Quân y 103 và các khoa Y học hạt nhân, Phẫu thuật lồng ngực, Giải phẫu bệnh, Sinh học phân tử, Kế hoạch tổng hợp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập, lấy số liệu, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Với tất cả sự kính trọng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất tới PGS.TS. Lê Ngọc Hà - Nguyên chủ nhiệm khoa Y học hạt nhân - Phó Chủ nhiệm Bộ môn Điện quang và Y học hạt nhân - Viện nghiên cứu khoa học Y dược lâm sàng 108; PGS. TS. Hoàng Văn Tổng - Bộ môn Sinh lý bệnh - Trưởng phòng An toàn Sinh học, Viện nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân Y. Hai thầy trực tiếp hướng dẫn luận án, luôn tận tình chỉ bảo, truyền đạt cho tôi những kiến thức quý báu, đã giúp đỡ và động viên tôi trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin được gửi lời tri ân đến những bệnh nhân đã tham gia trong nghiên cứu này, cũng như những bệnh nhân tôi đã may mắn được tham gia khám và điều trị trong suốt những năm qua, họ là những người thầy đã cho tôi vô vàn bài học, kinh nghiệm quý báu.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn Ban giám đốc Bệnh viện 198, Bộ Công an, giám đốc Trung tâm Ung bướu cùng các đồng nghiệp của tôi đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong thời gian tôi tham gia học tập và nghiên cứu.

Cuối cùng, tôi vô cùng biết ơn gia đình nội ngoại 2 bên đã luôn ủng hộ, động viên tôi học tập, phấn đấu trong cuộc sống và sự nghiệp.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Lê Thị Tuyết Nhung

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Lời cảm ơn	
Mục lục	
Danh mục các chữ, ký hiệu viết tắt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các biểu đồ	
Danh mục các sơ đồ	
Danh mục các hình	
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Đặc điểm chung của ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa kháng I-131 ...	4
1.1.1. Định nghĩa ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131 ...	4
1.1.2. Phân tầng nguy cơ tái phát	7
1.1.3. Triệu chứng lâm sàng của ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ	8
1.1.4. Các xét nghiệm cận lâm sàng trong ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa kháng iốt phóng xạ	9
1.1.5. Chẩn đoán giai đoạn ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa thời điểm phát hiện bệnh ban đầu.....	15
1.1.6. Điều trị ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng iốt phóng xạ.....	17
1.2. Cơ chế phân tử của ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ	22
1.2.1. Vai trò của NIS trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ	22

1.2.2. Các con đường truyền tín hiệu chính trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ	24
1.2.3. Các con đường truyền tín hiệu khác.....	28
1.3. Vai trò của các đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ	31
1.3.1. Vai trò đột biến gen BRAF V600E trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ	31
1.3.2. Vai trò đột biến gen TERT promoter trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ.....	32
1.3.3. Vai trò phối hợp của gen BRAF V600E và TERT promoter trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ	33
1.4. Tình hình nghiên cứu về đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ	34
1.4.1. Các nghiên cứu trên thế giới	34
1.4.2. Các nghiên cứu trong nước	36
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	38
2.1.1. Nhóm ung thư tuyến giáp biệt hoá tái phát vùng cổ kháng I-131 (nhóm nghiên cứu)	38
2.1.2. Nhóm ung thư tuyến giáp biệt hoá tái phát vùng cổ hấp thu I-131 (nhóm tham chiếu).....	38
2.1.3. Tiêu chuẩn lựa chọn	38
2.1.4. Tiêu chuẩn loại trừ	39
2.2. Địa điểm nghiên cứu	39
2.3. Thời gian nghiên cứu	40
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	40
2.4.1. Thiết kế nghiên cứu.....	40
2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	40

2.4.3. Phương tiện nghiên cứu.....	41
2.4.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu	41
2.4.5. Các quy trình và kỹ thuật xác định đột biến gen.....	52
2.5. Quản lý thông tin, phân tích dữ liệu.....	57
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu	58
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60
3.1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và tỷ lệ đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131	60
3.1.1. Đặc điểm chung bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tái phát vùng cổ	60
3.1.2. Đặc điểm mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hoá kháng I-131.....	64
3.1.3. Tỷ lệ đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter	66
3.1.4. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen và tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát vùng cổ	68
3.2. Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị với tình trạng đột biến và đồng đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng I-131	70
3.2.1. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị với tình trạng đột biến và đồng đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter	70
3.2.2. Giá trị tiên lượng của một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị, tình trạng đột biến và đồng đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng I-131	85
Chương 4. BÀN LUẬN	95
4.1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và tỷ lệ đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa	

kháng I-131	95
4.1.1. Đặc điểm chung bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tái phát vùng cổ	95
4.1.2. Đặc điểm mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131	100
4.1.3. Tỷ lệ đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter	102
4.1.4. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen và tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát vùng cổ	104
4.2. Phân tích mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị với tình trạng đột biến và đồng đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng I-131	106
4.2.1. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị với tình trạng đột biến và đồng đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter	106
4.2.2. Giá trị tiên lượng của một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị, tình trạng đột biến và đồng đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng I-131	115
KẾT LUẬN	125
KIẾN NGHỊ	127
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC 1: MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU	
PHỤ LỤC 2: DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	
PHỤ LỤC 3: GIẤY CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC	
PHỤ LỤC 4: MINH HỌA CA LÂM SÀNG	

DANH MỤC CÁC CHỮ, KÝ HIỆU VIẾT TẮT

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
1	AJCC	American Joint Committee on Cancer (Liên Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ)
2	Anti - Tg	Anti – Thyroglobulin (Kháng thể kháng Thyroglobulin)
3	ATA	American Thyroid Association (Hội Tuyến giáp Hoa Kỳ)
4	BIR	Biochemical Incomplete Response (Đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa)
5	BN	Bệnh nhân
6	BRAF	B-type Raf kinase, rapidly accelerated fibrosarcoma gene, homolog B
7	<i>BRAF</i> V600E	Đột biến V600E của gen <i>BRAF</i>
8	<i>BRAF/TERT</i>	Đột biến đồng thời gen <i>BRAF</i> V600E và gen <i>TERT</i> promoter
9	cs	Cộng sự
10	DNA	Deoxyribonucleic acid (Axit Deoxyribonucleic)
11	EBRT	External beam radiation therapy (Xạ trị chùm tia ngoài)
12	ER	Excellent Response (Đáp ứng hoàn toàn)
13	FDA	Food and drug administration (Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ)
14	FFPE	Formalin – Fixed Paraffin -Embedded (Mô cố định bằng formalin nhúng paraffin)
15	FNA	Fine Needle Aspiration Biopsy (Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ)
16	FTC	Follicular Thyroid Cancer (Ung thư tuyến giáp thể nang)

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
17	HE	Kỹ thuật nhuộm Hematoxylin và Eosin
18	INR	Interquartile Range (Khoảng tứ phân vị)
19	IR	Indeterminate Response (Đáp ứng không xác định)
20	M	Metastasis (Di căn xa)
21	LNR	Lymph Node Ratio (Tỷ lệ hạch di căn/tổng số hạch vét được)
22	MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase (Con đường tín hiệu protein kinase hoạt hóa phân bào)
23	MKIs	Multi Kinase Inhibitors (Thuốc ức chế đa đích)
24	MRI	Magnetic Resonance Imaging (Chụp cộng hưởng từ)
25	N	Lymph Node (Hạch vùng)
26	n (%)	Số lượng (Tỷ lệ)
27	NCCN	National Comprehensive Cancer Network (Mạng lưới Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ)
28	NIS	Na(+)/I(-) Symporter (Sodium - Iodide Symporter) (Chất đồng vận chuyên Natri - Iốt)
29	Trị số P	Probability value (Giá trị xác suất)
30	PCR	Polymerase Chain Reaction (Phản ứng chuỗi polymerase)
31	PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
32	PTC	Papillary Thyroid Cancer (Ung thư tuyến giáp thể nhú)
33	PEI	Percutaneous ethanol injection (Tiêm cồn qua da)
34	PET	Positron Emission Tomography (Chụp cắt lớp phát xạ Positron)
35	PFS	Progression free survival (Sống thêm bệnh không tiến triển)
36	RAI	Radioactive Iodine (Iốt phóng xạ)
37	RAIR-DTC	Radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
		(Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ)
38	RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors (Tiêu chí đáp ứng khối u rắn)
39	RFA	Radiofrequency Ablation (Đốt sóng cao tần)
40	SBRT	Stereotactic Body Radio Therapy (Xạ phẫu định vị thân)
41	SIR	Structural Incomplete Response (Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc)
42	SUV	Standardized Uptake Value (Giá trị hấp thụ chuẩn hóa)
43	T	Tumour (Khối u)
44	TB $\pm$ SD	Trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn
45	TACE	Transcatheter arterial chemoembolization (Thuyên tắc hóa chất động mạch)
46	TERT	Telomerase reverse transcriptase
47	TERT promoter	Vùng khởi động gen <i>TERT</i>
48	Tg	Thyroglobulin
49	TSH	Thyroid Stimulating Hormone (Hormon kích thích tuyến giáp)
50	UTTg	Ung thư tuyến giáp
51	UTBMTg	Ung thư biểu mô tuyến giáp
52	UTTGBH	Ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa
53	WBS	Whole Body RAI Scan (Xạ hình toàn thân với iốt phóng xạ)
54	WHO	World Health Organization (Tổ chức y tế thế giới)

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
1.1.	Các định nghĩa về UTBMTG thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ	4
1.2.	Phân loại mô bệnh học ung thư tuyến giáp theo WHO 2017	12
1.3.	Chẩn đoán giai đoạn ung thư tuyến giáp thể biệt hóa (AJCC 8)	16
2.1.	Thiết kế Primer và Probe phát hiện đột biến <i>TERT</i> promoter	54
2.2.	Các thông số tối ưu của phản ứng Real-time PCR phát hiện đột biến <i>TERT</i> promoter	55
3.1	Đặc điểm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131	60
3.2	Phân tầng nguy cơ tái phát ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131	61
3.3	Phân nhóm theo tổng liều điều trị I-131 tích lũy ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131	62
3.4	Thời gian tái phát sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị I-131 ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131	62
3.5	Phương pháp điều trị kết hợp sau phẫu thuật tái phát ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131	63
3.6	Đáp ứng điều trị sau phẫu thuật tái phát ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131	63
3.7	Đặc điểm của hạch tái phát vùng cổ	64
3.8	Đặc điểm mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ	65
3.9	Tỷ lệ đột biến <i>BRAF</i> V600E và <i>TERT</i> promoter tại tổn thương tái phát vùng cổ	66
3.10	Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát vùng cổ	68
3.11	Mối liên quan giữa đột biến gen <i>BRAF</i> V600E, <i>TERT</i> promoter và tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát vùng cổ	69

Bảng	Tên bảng	Trang
3.12	Phân tích hồi quy logistic đơn và đa biến một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen <i>BRAF</i> , <i>TERT</i> với dự báo tình trạng kháng I-131	70
3.13	Đặc điểm bệnh nhân UTTGBH kháng I-131 tại thời điểm tái phát	71
3.14	So sánh đặc điểm giữa các nhóm không đột biến <i>BRAF</i> , chỉ đột biến <i>BRAF</i> và nhóm đồng đột biến <i>BRAF/TERT</i>	73
3.15	So sánh đặc điểm giữa các nhóm không đột biến <i>TERT</i> , chỉ đột biến <i>TERT</i> và nhóm đồng đột biến <i>BRAF/TERT</i>	75
3.16	So sánh đặc điểm hạch tái phát vùng cổ theo tình trạng đồng đột biến <i>BRAF/TERT</i>	77
3.17	So sánh đặc điểm mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ theo tình trạng đồng đột biến <i>BRAF/TERT</i>	78
3.18	So sánh đặc điểm vi thể tổn thương tái phát vùng cổ theo tình trạng đồng đột biến <i>BRAF/TERT</i>	79
3.19	So sánh kết quả điều trị sớm sau phẫu thuật tái phát theo tình trạng đồng đột biến <i>BRAF/TERT</i>	80
3.20	Phân tích hồi quy logistic về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng dự báo đồng đột biến <i>BRAF/TERT</i>	81
3.21	Mối liên quan giữa lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen với tình trạng bệnh tiến triển sau phẫu thuật tái phát ở bệnh nhân UTTG kháng I-131	82
3.22	Phân tích hồi quy Cox các yếu tố lâm sàng và đột biến gen với tình trạng bệnh tiến triển sau phẫu thuật tái phát	84

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
3.1.	Phân bố đột biến gen <i>BRAF</i> V600E và <i>TERT</i> promoter theo tình trạng hấp thu I-131	67
3.2.	Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo đặc điểm tuổi thời điểm tái phát	85
3.3.	Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo tình trạng giới tính	86
3.4.	Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo kích thước u nguyên phát	87
3.5.	Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo giai đoạn I+II và III+IV	88
3.6.	Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo thể mô bệnh học	89
3.7.	Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật vét hạch tái phát lần 2	90
3.8.	Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa nhóm đáp ứng hoàn toàn và nhóm không đáp ứng hoàn toàn	91
3.9.	Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng đồng đột biến gen <i>BRAF/TERT</i>	92
3.10.	Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa nhóm không đột biến <i>BRAF</i> , nhóm chỉ đột biến <i>BRAF</i> và nhóm đồng đột biến gen <i>BRAF/TERT</i>	93
3.11.	Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm không tiến triển giữa nhóm không đột biến <i>TERT</i> , nhóm chỉ đột biến <i>TERT</i> và nhóm đồng đột biến gen <i>BRAF/TERT</i>	94

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Tên sơ đồ	Trang
Sơ đồ nghiên cứu	59

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
1.1.	Vị trí và chức năng của Sodium/iodide symporter (NIS)	24
1.2.	Tái biệt hóa trong ung thư tuyến giáp	25
1.3.	Cơ chế phân tử trong ung thư tuyến giáp và ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ	27
1.4.	Các cơ chế phân tử liên quan đến việc điều hòa gen đặc hiệu của tuyến giáp (NIS) trong UTTGBH kháng iốt phóng xạ	30
2.1.	Hình ảnh phản ứng Real-time PCR plasmid standard chuẩn dương mang đột biến gen <i>TERT</i> C228T và C250T	55
2.2.	Hình ảnh giải trình tự vùng khởi động gen <i>TERT</i> mẫu đột biến và mẫu thể đại	56

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTG) là bệnh lý ác tính phổ biến nhất của hệ thống các tuyến nội tiết và tỷ lệ mắc bệnh đứng thứ mười hai trong các bệnh ung thư trên thế giới [1], [2]. Ước tính năm 2025 có 44.020 ca UTTG mới mắc và khoảng 2.290 người tử vong vì căn bệnh này [2]. UTTG có nguồn gốc từ tế bào nang tuyến giáp bao gồm UTTG thể nhú chiếm khoảng 80-85%, UTTG thể nang chiếm 10-15%, UTTG kém biệt hóa < 2% và UTTG bất thực sản < 2% [1]. UTTG thể nhú và UTTG thể nang là UTTG thể biệt hóa chiếm phần lớn trong UTTG [1].

Iodide là một thành phần thiết yếu, được sử dụng bởi các tế bào nang để tổng hợp hormone tuyến giáp trong tuyến giáp bình thường [3]. Sodium Iodide Symporter (NIS) giúp cho việc vận chuyển iodide vào các tế bào nang của tuyến giáp. Chức năng được giữ lại của NIS được thể hiện trong các tế bào UTTGTBH cho phép sử dụng thêm liệu pháp iốt phóng xạ sau phẫu thuật, đây là một phương pháp điều trị hiệu quả để giảm nguy cơ tái phát và tỷ lệ tử vong UTTGTBH. Hầu hết bệnh nhân UTTGTBH đáp ứng với các phương pháp điều trị truyền thống, bao gồm phẫu thuật, liệu pháp iốt phóng xạ chọn lọc (RAI) xóa mô giáp tồn dư sau phẫu thuật và ức chế hormone kích thích tuyến giáp (Thyrotropin, TSH). Bệnh nhân UTTGTBH sau điều trị tiêu chuẩn có tỷ lệ sống thêm 10 năm chiếm trên 90%, tuy nhiên nguy cơ tái phát tại chỗ và di căn xa có thể lên tới 20% và 10%. Khoảng 30% bệnh nhân UTTG tiến triển, di căn kháng iốt phóng xạ có giảm biểu hiện NIS SLC5A5 (NIS), giảm nhắm đích màng của NIS hoặc cả hai do rối loạn chức năng, thậm chí mất biểu hiện của NIS ở màng đáy, biểu hiện tình trạng mất cân bằng hay được gọi là UTTGTBH kháng iốt phóng xạ (RAIRDTC) [3]. Vấn đề này đang là mối quan tâm lớn trong lâm sàng vì tỷ lệ sống thêm 10 năm dưới 10% và tỷ lệ sống thêm 5 năm dưới 50% [4].

Biến đổi gen là tác động cơ bản đối với sự hình thành khối u và cơ chế bệnh sinh của ung thư tuyến giáp, nó kích hoạt bất thường các con đường protein kinase (MAPK) và phosphoinositide 3-kinase (PI3K) [5]. Những biến đổi này có liên quan đến sự ức chế của các gen chuyển hóa iốt tuyến giáp khác nhau, đặc biệt là SLC5A5 mã hóa NIS, do đó dẫn đến sự thất bại của liệu pháp RAI. Bệnh nhân UTTGTBH tiến triển kháng iốt phóng xạ với phương pháp điều trị còn hạn chế thường có tiên lượng kém [5]. Nhiều công trình nghiên cứu đã chỉ ra biến đổi gen được tìm thấy có liên quan đến sự phát triển ung thư. Các gen bị ảnh hưởng nhiều nhất là những gen liên quan đến sửa chữa DNA, truyền tín hiệu và kiểm soát chu kỳ tế bào. Trên thực tế, trong những năm gần đây, vô số biến thể di truyền như đột biến và đa hình nucleotide đơn (SNPs) đã được xác định và liên quan đến UTTG [6]. Những biến đổi bất thường bao gồm đột biến gen (đột biến gen, chuyển vị, khuếch đại, tăng số bản sao) và sự thay đổi methyl hóa gen bất thường, liên quan đến các kinase MAP và phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/Akt /mTOR [7]. Các dấu ấn sinh học phân tử như gen *BRAF* V600E, *RAS*, sự sắp xếp lại *RET/PTC* và *PAX8/PPAR γ* , phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α (*PIK3CA*), khối u protein p53 (*TP53*), RAC- α serine/threonine-protein kinase 1 (*AKT1*) and telomerase reverse transcriptase (*TERT*) có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán, điều trị và theo dõi bệnh UTTGTBH tiến triển [6]. Đặc biệt đột biến đồng thời cả hai gen *BRAF* V600E và *TERT* promoter có liên quan chặt chẽ đến việc kháng iốt phóng xạ và suy giảm cơ chế chuyển hóa iốt trong PTC tái phát, cho thấy một giá trị tiên đoán chắc chắn về sự thất bại của điều trị RAI đối với PTC [8].

Những tiến bộ gần đây trong việc tìm hiểu cơ chế bệnh sinh UTTG giúp cho các nhà lâm sàng chẩn đoán, đánh giá tiên lượng cũng như có các chiến lược điều trị phù hợp đối với bệnh nhân UTTGTBH [6]. Hàng loạt nghiên cứu đã được thực hiện để cải thiện kiến thức về sinh học phân tử đối với UTTGTBH. Tuy nhiên, nghiên cứu về các đột biến gen ở bệnh nhân UTTGTBH kháng iốt

phóng xạ trên thế giới và Việt Nam còn hạn chế. Vì vậy, đề tài: “***Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131***” được tiến hành với các mục tiêu sau:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và tỷ lệ đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131.
2. Phân tích mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị với tình trạng đột biến và đồng đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đặc điểm chung của ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa kháng I-131

1.1.1. Định nghĩa ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131

Điều trị bằng iốt phóng xạ (RAI) là nền tảng cho sự thành công của điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hoá có nguy cơ trung bình và cao. Sự hấp thụ iốt có thể giảm theo tiến triển của bệnh cho đến khi việc sử dụng RAI tiếp theo trở nên không hiệu quả. Trong tình trạng này, UTTGBH có thể được coi là kháng với iốt phóng xạ (radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: RAIR-DTC). RAIR-DTC có liên quan đến tiên lượng xấu và tỷ lệ bệnh nhân sống sót sau 10 năm dưới 10% (trung bình 3-5 năm) [9]. Định nghĩa chính xác về UTGBH kháng iốt phóng xạ vẫn còn thiếu sự đồng thuận giữa Hội Tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA), Hội Tuyến giáp Châu Âu, Hội Y học Hạt nhân Châu Âu và Hội Y học Hạt nhân và Hình ảnh Phân tử [10]. Các hiệp hội đã đưa ra 5 tình huống phổ biến chẩn đoán RAIR-DTC nhưng không nên sử dụng riêng lẻ một tiêu chí nào để đưa ra các quyết định điều trị [11].

Bảng 1.1. Các định nghĩa về ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

Nguồn	Định nghĩa
ATA	1. Tổn thương không bao giờ hấp thụ iốt phóng xạ. 2. Tổn thương mất khả năng hấp thụ iốt phóng xạ. 3. Iốt phóng xạ tập trung ở một số tổn thương, nhưng không tập trung ở những tổn thương khác. 4. Bệnh tiến triển dù hấp thụ iốt phóng xạ.
Tuyên bố chung	1. Không hấp thụ I-131 khi chụp xạ hình chẩn đoán. 2. Không hấp thụ I-131 khi chụp xạ hình sau điều trị với I-131. 3. Sự hấp thụ I-131 chỉ xuất hiện ở một số tổn thương mà

	không phải ở các tổn thương khác. 4. Bệnh di căn tiến triển dù hấp thụ I-131. 5. Bệnh di căn dù liều điều trị I-131 tích lũy trên 600mCi.
Tiêu chuẩn lựa chọn	1. Một hoặc nhiều tổn thương không biểu hiện bất kỳ sự hấp thụ RAI nào. 2. Các tổn thương tiến triển trong vòng 12 tháng điều trị RAI theo tiêu chuẩn RECIST mặc dù có hấp thụ iốt phóng xạ trên xạ hình chẩn đoán và xạ hình sau điều trị RAI. 3. Bệnh nhân đã điều trị RAI với tổng liều > 600 mCi với lần điều trị cuối cùng trong vòng 6 tháng.
Tiêu chuẩn quyết định	1. Ít nhất một tổn thương đích không hấp thụ RAI. 2. Tổn thương có hấp thụ RAI tiến triển sau một đợt điều trị RAI trong vòng 16 tháng. 3. Bệnh tiến triển sau 2 đợt điều trị RAI trong vòng 16 tháng. 4. Bệnh nhân nhận được liều hoạt độ tích lũy > 600 mCi.

**Nguồn: Theo Fullmer và cs (2021) [11]*

Những đặc điểm về UTTGBH kháng iốt phóng xạ đã được đề xuất và tóm tắt trong bảng 1.1. Tiêu chí đánh giá đáp ứng trong khối u rắn (RECIST) cũng đã được sử dụng và đề xuất như một phương pháp khách quan để phân loại phản ứng của bệnh nhân đối với các phương pháp điều trị khác nhau bao gồm cả RAI [11].

* Phân typ trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ theo ATA 2015:

Theo hướng dẫn của ATA năm 2015, UTTGBH kháng iốt phóng xạ được định nghĩa thuộc 4 typ có các đặc điểm sau: (i) tổn thương ác tính/di căn không tập trung iốt phóng xạ, xạ hình toàn thân với iốt phóng xạ (WBS - Whole Body RAI Scan) sau điều trị lần đầu không hấp thụ iốt phóng xạ tại vị trí ngoài giường tuyến giáp, (ii) tổn thương mất khả năng tập trung iốt phóng xạ sau khi đã hấp thụ xạ trước đó (loại trừ trường hợp sử dụng iốt lâu dài), (iii) Iốt phóng xạ tập trung ở một số tổn thương nhưng không tập trung ở những tổn thương khác,

(iv) tổn thương di căn tiến triển mặc dù còn tập trung iốt phóng xạ [12].

Trong typ 1, tổn thương ác tính/di căn không tập trung iốt phóng xạ, xạ hình toàn thân với iốt phóng xạ sau điều trị lần đầu không hấp thu iốt phóng xạ tại vị trí ngoài giường tuyến giáp. Không có bằng chứng nào ở những bệnh nhân này cho thấy việc điều trị thêm bằng RAI có thể mang lại bất kỳ lợi ích nào. Ngoài ra, những bệnh nhân có tổn thương đặc mà không hấp thu I-131 trong quá trình chẩn đoán WBS tiếp theo cũng có thể được coi là kháng I-131 vì ngay cả khi có hấp thu I-131 trong WBS sau điều trị, nó có thể sẽ có lợi ích hạn chế [12].

Trong typ 2, tổn thương mất khả năng tập trung iốt phóng xạ sau khi đã hấp thu iốt phóng xạ trước đó (loại trừ trường hợp sử dụng iốt lâu dài). Điều này thường xảy ra ở những bệnh nhân có tổn thương di căn lớn và nhiều vị trí, do việc điều trị bằng I-131 đã loại bỏ các tế bào biệt hóa có khả năng tập trung RAI nhưng không loại bỏ các tế bào biệt hóa kém không tập trung I-131 và sau đó bệnh sẽ tiến triển [12].

Ở typ 3, sự hấp thu I-131 được giữ lại ở một số tổn thương nhưng không ở những tổn thương khác; mô hình này thường gặp ở những bệnh nhân có tổn thương di căn lớn và đa ổ. Điều này đã được chỉ rõ trong nghiên cứu về I-124 trên PET khi so sánh kết quả chụp ^{18}F -FDG PET/CT và kết quả WBS với I-131 [13]. Ở những bệnh nhân tiến triển, các tổn thương di căn không hấp thụ phóng xạ đặc biệt là khi có sự hấp thu ^{18}F -FDG (fluorodeoxyglucose-18) và điều trị RAI sẽ không có lợi đối với kết quả chung của bệnh. Một số bệnh nhân vẫn điều trị RAI khi có một số tổn thương không tập trung iốt phóng xạ. Mặc dù những bệnh nhân này đáp ứng được định nghĩa về bệnh kháng RAI, nhưng họ có thể được hưởng lợi từ việc kết hợp liệu pháp RAI cho phần lớn các tổn thương và điều trị nhắm đích đối với một số tổn thương không tập trung RAI [12].

Đối với typ 4, bệnh di căn tiến triển mặc dù đã hấp thu đáng kể I-131

(tổn thương mới, sự phát triển dần dần của tổn thương, Tg - Thyroglobulin huyết thanh liên tục tăng trong vòng vài tháng sau khi điều trị bằng RAI). Định nghĩa của bất kỳ khả năng nào trong số này phụ thuộc vào WBS với I-131 sau điều trị kết hợp với các chẩn đoán hình ảnh khác như CT, MRI hoặc ^{18}F -FDG PET/CT [12].

Việc xác định những bệnh nhân UTTGBH có khả năng kháng với liệu pháp iốt phóng xạ cao hơn là rất quan trọng vì những bệnh nhân này có thể là ứng cử viên cho can thiệp sớm. Các yếu tố rủi ro đối với UTTGBH kháng iốt phóng xạ bao gồm tuổi cao, thể mô bệnh học tế bào Hurthle, gánh nặng di căn cao, di căn phổi và tăng khả năng thích ứng FDG trên chụp cắt lớp phát xạ positron/chụp cắt lớp vi tính (PET/CT) [14]. Đột biến *BRAF* làm tăng khả năng kháng iốt phóng xạ do ức chế NIS [15]. Thời gian nhân đôi thyroglobulin tăng nhanh chóng sau khi cắt bỏ tuyến giáp hoặc RAI, hoặc Tg không đáp ứng thích hợp sau RAI có thể cho thấy khả năng kháng với iốt phóng xạ cao hơn [16]. Các yếu tố tiên lượng việc đáp ứng UTTGTBHV với RAI bao gồm: khả năng tập trung iốt phóng xạ, tuổi mắc bệnh trẻ hơn, thể mô bệnh học biệt hóa cao, di căn nhỏ và mức hấp thu ^{18}F -FDG thấp hơn [17], [18]. Các yếu tố này liên quan chặt chẽ với nhau và giúp tiên lượng hiệu quả điều trị iốt phóng xạ tại thời điểm phát hiện tổn thương di căn [17].

1.1.2. Phân tầng nguy cơ tái phát

Theo ATA 2015, phân tầng nguy cơ tái phát đã được bổ sung các yếu tố tiên lượng so với ATA 2009 như tình trạng hạch di căn, đột biến gen, mức độ xâm lấn mạch máu. Bệnh nhân UTTG có các yếu tố nguy cơ tái phát theo ATA 2015 được phân tầng nguy cơ như sau [12]:

❖ Nguy cơ tái phát thấp

UTTGV thể nhú thỏa mãn các đặc điểm sau: (1). Không di căn tại chỗ và di căn xa. (2). Về mặt đại thể u tuyến giáp đã được loại bỏ hoàn toàn bằng phẫu

thuật. (3). Khối u không xâm nhập mô xung quanh và cấu trúc tại chỗ. (4). Không thuộc nhóm mô bệnh học có độ ác tính cao (ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa biến thể tế bào cao, biến thể tế bào đình tán (hobnail), tế bào trụ. (5). Không xâm lấn mạch máu. (6). Không có vị trí hấp thu iốt phóng xạ khác ngoài giường tuyến giáp trên xạ hình sau điều trị. (7). Không di căn hạch (N0) hoặc di căn <5 hạch; kích thước $<0,2$ cm. (8). Ung thư tuyến giáp thể nhú biến thể nang, trong bao tuyến giáp. (9). Ung thư tuyến giáp thể nang biệt hóa cao xâm lấn bao giáp và không/hoặc xâm nhập mạch tối thiểu (<4 điểm xâm nhập mạch). (10). Vì ung thư tuyến giáp thể nhú trong bao tuyến giáp, một hoặc đa ổ, bao gồm đột biến *BRAF* (+) (nếu có).

❖ *Nguy cơ tái phát trung bình*

Có bất kì một trong các đặc điểm sau: (1). Xâm lấn đại thể vào mô mềm xung quanh tuyến giáp. (2). Phát hiện hạch cổ di căn hấp thu iốt phóng xạ trên xạ hình sau điều trị xóa mô giáp. (3). Mô bệnh học có độ ác tính cao (ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa biến thể tế bào cao, biến thể hobnail, tế bào trụ). (4). UTTG thể nhú xâm nhập mạch máu. (5). Di căn >5 hạch với kích thước hạch <3 cm. (6). Vì ung thư tuyến giáp thể nhú đa ổ xâm lấn ngoài tuyến giáp, bao gồm đột biến *BRAF* (+) (nếu có).

❖ *Nguy cơ tái phát cao*

Có bất kì một trong các đặc điểm sau: (1). U xâm lấn đại thể ngoài tuyến giáp. (2). Phẫu thuật không loại bỏ hoàn toàn u. (3). Di căn xa. (4). Nồng độ Tg huyết thanh sau phẫu thuật gợi ý di căn xa. (5). Di căn hạch bất kì với kích thước >3 cm. (6). Ung thư tuyến giáp thể nang xâm lấn rộng mạch máu (>4 điểm xâm nhập mạch).

1.1.3. Triệu chứng lâm sàng của ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

Tổn thương ung thư tuyến giáp tiến triển xâm lấn các cấu trúc và cơ quan

xung quanh là một trong những nguyên nhân chính gây tái phát hoặc tử vong [19]. Tỷ lệ bệnh nhân tử vong do biến chứng tại chỗ (tắc nghẽn đường thở, xâm lấn mạch máu, xuất huyết) chiếm khoảng 36 - 47%. Các cấu trúc thường bị xâm lấn trực tiếp nhất là cơ dưới móng, thanh quản, khí quản, thực quản và dây thần kinh thanh quản. Di căn hạch vùng cổ trung tâm hoặc cổ bên có thể xâm lấn các tĩnh mạch lớn, xương, cơ ức đòn chũm, màng phổi, phổi và hiếm khi xâm lấn cả động mạch cảnh [20]. Triệu chứng cụ thể ở những bệnh nhân có tổn thương tiến triển là khàn giọng và khó thở, bệnh nhân có cảm giác đau nhiều, rối loạn nuốt, hội chứng Horner và các dấu hiệu xâm nhập da. Các tổn thương trong lòng khí quản hoặc thực quản có thể dẫn đến chảy máu nguy hiểm. Mặt khác, khối u thâm nhiễm bề mặt xương sụn thường không có triệu chứng [20].

1.1.4. Các xét nghiệm cận lâm sàng trong ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa kháng iốt phóng xạ

1.1.4.1. Thyroglobulin huyết thanh

Xét nghiệm thyroglobulin (Tg) huyết thanh và kháng thể kháng thyroglobulin (Anti-Tg) thường được thực hiện cùng siêu âm vùng cổ để theo dõi bệnh [12]. Tg sau phẫu thuật sẽ đạt mức thấp nhất tại thời điểm 3-4 tuần sau phẫu thuật [12]. Nồng độ Tg >1-2 ng/ml thời điểm kích thích TSH sau phẫu thuật và điều trị RAI sẽ có nguy cơ tái phát bệnh cao hơn [12]. Giá trị Tg kích thích sau phẫu thuật >10-30 ng/ml dự đoán bệnh tái phát hoặc dai dẳng, cần đánh giá bổ sung các liệu pháp điều trị hỗ trợ [12]. Lý tưởng nhất là nên theo dõi bệnh nhân UTTGBH với nồng độ Tg và kháng thể kháng thyroglobulin (Anti-Tg) trong cùng một phòng xét nghiệm, sử dụng cùng một xét nghiệm mỗi lần [21]. Sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị I-131 xóa mô tuyến giáp, Anti-Tg thường âm tính sau 3 năm ở những bệnh nhân không mắc bệnh dai dẳng. Nồng độ kháng thể thyroglobulin giảm theo thời gian được coi là một dấu hiệu tiên lượng tốt, trong khi nồng độ tăng hoặc xuất hiện mới của Anti-Tg

làm tăng nguy cơ mắc bệnh dai dẳng hoặc tái phát [21].

1.1.4.2. Siêu âm vùng cổ

Xét nghiệm quan trọng nhất để phát hiện di căn hạch bạch huyết hiện nay là siêu âm Doppler kết hợp với chọc hút tế bào (FNA) dưới hướng dẫn của siêu âm [22]. Kết quả siêu âm vùng cổ (bao gồm giường tuyến giáp và hạch vùng cổ) có thể trái ngược với xạ hình toàn thân với iốt phóng xạ, nên được khuyến cáo trong quá trình theo dõi những bệnh nhân này. Sự thay đổi này là do thực tế là nhiều khối u tái phát mất khả năng hấp thu iốt dẫn đến kết quả xạ hình toàn thân âm tính giả [23]. Mối tương quan giữa kết quả siêu âm với bệnh lý lúc phẫu thuật đã cho thấy hạch di căn có đường kính nhỏ nhất lớn hơn 7 mm ở dạng nang hoặc nốt tăng âm thường được cho là tổn thương ác tính. Hạch tăng sinh mạch, hình tròn, giảm âm hoặc mất rón hạch khó chẩn đoán sẽ xét nghiệm thêm FNA. Siêu âm vùng cổ nên kết hợp tất cả các dữ liệu bệnh lý và lâm sàng [12].

1.1.4.3. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ

Xét nghiệm chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) để làm tế bào học nên được thực hiện dưới hướng dẫn của siêu âm cho các hạch bạch huyết nghi ngờ có đường kính nhỏ nhất 8-10 mm [12]. FNA dưới hướng dẫn của siêu âm đặc biệt chỉ định đối với những hạch bạch huyết nhỏ, sâu trong cổ. Tuy nhiên, xét nghiệm FNA có 20% tỷ lệ bỏ sót chẩn đoán ung thư; sự kết hợp FNA và xét nghiệm Tg trong dịch rửa kim sẽ làm tăng độ nhạy xét nghiệm. Nồng độ Tg trong dịch rửa kim lớn hơn 10 ng/ml cho thấy khả năng tái phát hạch cao. Hơn một nửa bệnh nhân có tổn thương nghi ngờ trên siêu âm được làm FNA cho kết quả lành tính, chứng tỏ chỉ định FNA cho bệnh nhân cần được cải thiện. Xét nghiệm Tg qua dịch chọc hút FNA dưới hướng dẫn của siêu âm giúp chẩn đoán hạch nghi ngờ di căn [12].

1.1.4.4. Xạ hình toàn thân với iốt phóng xạ

Xạ hình toàn thân (WBS) sau điều trị bổ trợ RAI được khuyến nghị để chẩn đoán giai đoạn và theo dõi tính chất hấp thụ iốt phóng xạ của các cấu trúc bệnh lý [12]. WBS chẩn đoán ở những lần tiếp theo có độ nhạy thấp và có thể không cần thiết ở những bệnh nhân có nguy cơ thấp và không có tổn thương tồn dư trên lâm sàng, nồng độ Tg huyết thanh khi ức chế TSH không phát hiện được và siêu âm cổ âm tính [12]. Đối với bệnh nhân có nguy cơ tái phát trung bình và cao, sau khi điều trị iốt phóng xạ 6-12 tháng, chụp WBS sau khi ngừng hormon tuyến giáp có thể hữu ích trong việc theo dõi những tổn thương tồn dư, nên được chụp với I-123 hoặc I-131 có hoạt tính thấp [12].

1.1.4.5. CT và MRI

Chụp MRI và CT vùng cổ đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện bệnh tái phát mặc dù độ nhạy không được như siêu âm để phát hiện ung thư tuyến giáp tái phát ở cổ. Vị trí di căn phổ biến nhất trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú ngoài vùng cổ là lồng ngực. CT lồng ngực có thể cho thấy các di căn phổi không hấp thụ iốt phóng xạ. CT ngực được sử dụng để theo dõi di căn phổi được biết hoặc nghi ngờ dựa trên mức độ tăng thyroglobulin. Chụp CT và MRI phát hiện tổn thương di căn xa khác như não, cột sống, bụng và xương chậu khi triệu chứng lâm sàng có nghi ngờ hoặc trước khi bắt đầu các liệu pháp điều trị khác [24]. CT và MRI có ưu điểm hơn siêu âm ở các vị trí giải phẫu cụ thể (ví dụ như ở sau khí quản, sau họng, trung thất) và các tình huống lâm sàng (như xâm lấn vào đường tiêu hóa) [25].

1.1.4.6. ^{18}F -FDG PET/CT

Trên thực tế, các tế bào ung thư gia tăng chuyển hóa glucose và hấp thụ Fluorodeoxyglucose (FDG) cao, nhưng sự hấp thụ FDG cao hơn ở các khối u phát triển nhanh [17]. Trong UTTGBH, các khối u biệt hóa tốt giữ lại ít FDG hơn, các khối u tiến triển có sự hấp thụ FDG cao hơn [17]. Chụp PET/CT có

độ nhạy và đặc hiệu cao khi WBS âm tính và nồng độ Tg huyết thanh cao khi kích thích TSH [25]. Hơn nữa, các hạch dương tính với PET/CT có thể báo hiệu tiên lượng xấu hơn [25]. Chụp ^{18}F -FDG PET/CT nên được cân nhắc cho bệnh nhân UTTGBH có nguy cơ cao với thyroglobulin huyết thanh tăng cao ($\text{Tg} > 10 \text{ ng/mL}$) và kết quả xạ hình toàn thân với iốt phóng xạ âm tính [12].

1.1.4.7. Chẩn đoán mô bệnh học

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán di căn hạch là đánh giá mô bệnh học của bệnh phẩm hạch hoặc tổn thương tái phát, di căn sau mổ [22]. Bảng phân loại khối u nội tiết của Tổ chức y tế thế giới (TCYTTG) năm 2017 đã có nhiều cập nhật so với các ấn bản trước đây. Bảng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến giáp theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2017 [26] như sau:

Bảng 1.2. Phân loại mô bệnh học ung thư tuyến giáp theo WHO 2017

Thể mô bệnh học của UTBM TG	Mã ICD-0*
Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (PTC)	
Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú	8260/3
Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú biến thể nang	8340/3
Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú biến thể có vỏ	8343/3
Vĩ ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú	8341/3
Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú biến thể tế bào trụ	8344/3
Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú biến thể tế bào ưa axit Các biến thể khác: xơ hóa lan tỏa, tế bào cao, tế bào đỉnh tán - hobnail, biến thể UTBM nhú với mô đệm giống viêm cân cực / xơ hóa, biến thể bè / đặc, biến thể dạng sàng / biến thể phôi dâu, tế bào hình thoi, tế bào sáng, biến thể giống u Warthin	8342/3 NA
Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang (FTC), NOS	8330/3
Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang xâm nhập tối thiểu	8335/3
Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang có vỏ xâm nhập mạch máu	8339/3
Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang xâm nhập rộng	8330/3

Biến thể: biến thể tế bào sáng, biến thể tế bào nhẵn, biến thể dạng cầu thận	
Ung thư biểu mô tế bào Hurthle (tế bào ưa axit)	8290/3
Ung thư biểu mô tuyến giáp kém biệt hoá	8337/3
Ung thư biểu mô tuyến giáp bất thực sản	8020/3
Ung thư biểu mô tế bào vảy	8070/3
Ung thư biểu mô tuyến giáp thể tuỷ	8345/3
Ung thư biểu mô tuyến giáp hỗn hợp tuỷ và nang	8346/3
Ung thư biểu bì nhầy	8430/3
Ung thư biểu bì nhầy xơ hoá với bạch cầu ưa axit	8430/3
Ung thư biểu mô nhầy	8480/3
U biểu mô hình thoi có biệt hóa giống tuyến ức	8588/3
Ung thư biểu mô tuyến ức trong tuyến giáp	8589/3

Mã ICD-0 : Các mã hình thái theo Phân loại Ung thư Quốc tế (International Classification of Diseases for Oncology). Mã 0 đối với khối u lành; mã 1 đối với khối u vùng biên, không xác định hoặc không chắc chắn; mã 2 đối với ung thư biểu mô tại chỗ và u tân sinh nội biểu mô độ III; mã 3 đối với khối u ác tính.*

**Nguồn: theo WHO (2017) [26]*

Trong số các biến thể của UTBMTG thể nhú, biến thể tế bào cao, biến thể tế bào trụ, biến thể hobnail là những biến thể có ý nghĩa lâm sàng rõ rệt vì có đặc điểm lâm sàng tiến triển và tiên lượng xấu hơn so với UTBMTG thể nhú thông thường hoặc biến thể có vỏ [27]. Theo hệ thống phân tầng nguy cơ của ATA năm 2015, ba biến thể ác tính này được xếp vào nhóm nguy cơ tái phát trung bình [12]. Mặc dù UTBMTG thể nhú biến thể đặc và biến thể xơ lan tỏa cũng được một số nhà nghiên cứu xếp vào dạng tiến triển của UTBMTG thể nhú, nhưng đặc điểm sinh học của chúng vẫn còn gây tranh cãi [27].

Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú biến thể tế bào cao được đặc trưng bởi sự chiếm ưu thế (>50%) của các tế bào u có chiều cao ít nhất gấp ba lần chiều rộng của chúng. Những khối u này xuất hiện ở độ tuổi lớn hơn và giai đoạn tiến triển hơn so với ung thư biểu mô thể nhú thông thường, tỷ lệ tái phát cao hơn và giảm tỷ lệ sống sót của bệnh [12]. Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú biến thể tế bào trụ được đặc trưng bởi sự chiếm ưu thế của các tế bào trụ

với sự phân tầng nhân rõ rệt. Những khối u này có nguy cơ di căn xa hơn và tỷ lệ tử vong liên quan đến khối u, phần lớn gặp ở những bệnh nhân có giai đoạn bệnh tiến triển [12]. Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú biến thể tế bào móng tay hay tế bào đình tán - hobnail là một thể hiếm gặp, được đặc trưng bởi sự chiếm ưu thế của các tế bào có hình dạng móng tay với các nhân nằm ở đỉnh và bề mặt tế bào phình ra. Biến thể này thường liên quan đến di căn xa (thường gặp di căn phổi) và tăng nguy cơ tử vong liên quan đến khối u [12]. Các biến thể khác của ung thư biểu mô nhú tiên lượng kém hơn, chẳng hạn như biến thể rắn và biến thể xơ hóa lan tỏa. Biến thể rắn của ung thư biểu mô nhú có dạng thùy, rắn và dạng vảy, tỷ lệ di căn xa chiếm khoảng 15% và tỷ lệ tử vong cao, cần phân biệt với ung thư biểu mô tuyến giáp kém biệt hóa [12].

Phân loại chẩn đoán mô bệnh học UTBMTG theo phân loại của TCYTTG năm 2022, ấn bản lần thứ 5 đã có nhiều cập nhật so với các ấn bản trước đây. Phân loại mới của Tổ chức YTTG sử dụng “phân nhóm” thay cho “biến thể” để tránh nhầm lẫn với các biến thể di truyền; thay thế “tế bào Hurthle” bằng “tế bào ưa acid” [28]. Loại khối u mới “ung thư biểu mô có nguồn gốc từ tế bào nang cấp độ cao” có hai phân nhóm mô học là ung thư biểu mô tuyến giáp kém biệt hóa và một phân nhóm mới “Ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa độ cao” phát sinh từ UTTG thể nhú, UTTG thể nang hoặc ung thư biểu mô tế bào ưa acid (OCA). Phân nhóm mới “UTTGBH độ cao” yêu cầu phải có ≥ 5 lần phân bào trên 2 mm^2 và/hoặc hoại tử khối u. UTTG thể nhú, UTTG thể nang và UTBM tế bào ưa axit biểu hiện các đặc điểm mô học cấp độ cao (số lượng phân bào và hoại tử khối u) hiện được phân loại là UTTGBH độ cao. Tiêu chuẩn chẩn đoán cho UTBMTG kém biệt hóa không thay đổi [28]. Các tiêu chí của chẩn đoán UTBMTG thể nhú tế bào cao đã được xác định lại. Trong phiên bản trước, tế bào cao được định nghĩa là tế bào có chiều cao gấp hai đến ba lần chiều rộng. Tuy nhiên, tiêu chí mới được áp dụng yêu cầu các tế bào cao phải có chiều cao ít nhất gấp ba lần chiều rộng của chúng và có tế bào chất bạch cầu ái toan dày đặc và

màng tế bào riêng biệt. Phân nhóm UTBMTG thể nhú tế bào cao phải bao gồm ít nhất 30% tế bào khối u đủ tiêu chuẩn cao [28].

1.1.5. Chẩn đoán giai đoạn ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa thời điểm phát hiện bệnh ban đầu

Hệ thống chẩn đoán giai đoạn ung thư theo AJCC/TNM (Hiệp hội Ung thư Mỹ - American Joint Committee on Cancer) được tối ưu hóa để dự đoán khả năng sống sót ở bệnh nhân ung thư [29]. Phiên bản thứ 8 cũng nhấn mạnh tầm quan trọng của đặc tính xâm lấn ngoài tuyến giáp như một yếu tố tiên lượng không thuận lợi trong khi giảm thiểu tầm quan trọng của xâm lấn bao giáp trên vi thể [29]. Hệ thống phân loại theo AJCC phiên bản 8 chẩn đoán giai đoạn cho khối u nguyên phát (T: Tumour), tình trạng hạch bạch huyết (N: Lymph Node) và di căn xa (M: Metastasis) như sau:

T – Khối u nguyên phát

Tx: Khối u nguyên phát không thể đánh giá được.

T0: Không có bằng chứng của khối u nguyên phát.

T1: Khối u có kích thước lớn nhất 2 cm trở xuống, giới hạn ở trong tuyến giáp.

T1a: Khối u có kích thước lớn nhất từ 1 cm trở xuống, giới hạn ở trong tuyến giáp.

T1b: Khối u lớn hơn 1 cm nhưng không quá 2 cm ở kích thước lớn nhất, giới hạn đến tuyến giáp.

T2: Khối u lớn hơn 2 cm nhưng không quá 4 cm ở kích thước lớn nhất, giới hạn ở tuyến giáp.

T3: Khối u có kích thước lớn nhất trên 4 cm, giới hạn ở tuyến giáp hoặc toàn thể phần mở rộng ngoài tuyến giáp chỉ xâm lấn cơ dưới móng (cơ ức đòn chũm, cơ ức giáp hoặc cơ vai móng).

T3a: Khối u có kích thước lớn nhất trên 4 cm, giới hạn ở trong tuyến giáp.

T3b: Khối kích thước bất kỳ lan rộng ra ngoài tuyến giáp xâm lấn cơ dưới móng (cơ ức đòn chũm, cơ ức giáp hoặc cơ vai móng).

T4a: Khối u vượt ra ngoài bao tuyến giáp và xâm lấn bất kỳ phần nào bao gồm mô mềm dưới da, thanh quản, khí quản, thực quản, dây thần kinh quặt ngược thanh quản.

T4b: Khối u xâm lấn cân trước cột sống, mạch máu trung thất hoặc bao động mạch cảnh.

N – Hạch bạch huyết vùng

Nx: Hạch vùng không thể được đánh giá

N0: Không có di căn hạch vùng

N1: Di căn hạch vùng

N1a: Di căn hạch nhóm VI (trước khí quản, cạnh khí quản và trước thanh quản/ hạch Delphian) hoặc trung thất trên

N1b: Di căn hạch cổ một bên, hai bên hoặc đôi bên (nhóm I, II, III, IV, V) hoặc sau hầu

M – Di căn xa

M0: Không có di căn xa

M1: Di căn xa

Bảng 1.3. Chẩn đoán giai đoạn ung thư tuyến giáp thể biệt hóa (AJCC 8)

Tuổi	Giai đoạn	Kích thước u	Di căn hạch	Di căn xa
< 55 tuổi	I	Bất kỳ	Bất kỳ	M0
	II	Bất kỳ	Bất kỳ	M1
≥ 55 tuổi	I	T1 – T2	N0	M0
	II	T3	N0	M0
		T1 – T3	N1	M0
	III	T4a	Bất kỳ	M0
	IVA	T4b	Bất kỳ	M0
	IVB	Bất kỳ	Bất kỳ	M1

*Nguồn: Chẩn đoán giai đoạn UTTG theo AJCC phiên bản 8 [30]

Ngoài các yếu tố quan trọng để phân tầng giai đoạn bệnh nhân (T, N, M), phiên bản thứ 8 cung cấp các yếu tố lâm sàng bổ sung được xem xét để hỗ trợ phân tầng nguy cơ. Nó bao gồm xâm lấn vi mô ngoài tuyến giáp, vị trí của các hạch bạch huyết liên quan (N1a so với N1b), số lượng hạch bạch huyết liên quan, số lượng hạch bạch huyết được lấy mẫu, kích thước của hạch bạch huyết liên quan lớn nhất, kích thước của ổ di căn lớn nhất trong một hạch bạch huyết, có/không xâm lấn ngoài hạch, có/không xâm lấn mạch máu, thyroglobulin huyết thanh sau phẫu thuật, tính triệt căn của phẫu thuật cắt tuyến giáp (giai đoạn R) và các phân nhóm mô bệnh học. Các yếu tố lâm sàng bổ sung này rất hữu ích trong việc đánh giá nguy cơ tái phát và đáp ứng sớm với điều trị [29].

1.1.6. Điều trị ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng iốt phóng xạ

Chỉ định điều trị tại chỗ trong UTTGBH kháng iốt phóng xạ phụ thuộc vào vị trí và số lượng di căn, khối lượng khối u và tính khả thi về mặt kỹ thuật. Tái phát tại chỗ là vị trí phổ biến nhất trong UTTGBH, tiếp theo là phổi, hạch cổ, xương và não [31].

1.1.6.1. Điều trị bằng hormon tuyến giáp liều ức chế TSH

Điều trị bằng hormon tuyến giáp liều ức chế TSH được chỉ định kết hợp với theo dõi chặt chẽ đối với bệnh tiến triển chậm, ung thư di căn không thể cắt bỏ, không có triệu chứng, bệnh ổn định hoặc gánh nặng khối u thấp, khả năng bệnh tiến triển thấp và không có tác động xấu từ gánh nặng bệnh tật [32]. Mặc dù các tổn thương di căn tiến triển chậm nhưng việc theo dõi nên diễn ra sau mỗi 3-6 tháng đối với bệnh nhân UTTGBH kháng iốt phóng xạ, đồng thời đánh giá các triệu chứng tiềm ẩn, chẩn đoán hình ảnh và xét nghiệm huyết thanh [32]. Hướng dẫn ATA năm 2015 khuyến nghị rằng nên xem xét tình trạng ức chế TSH dưới 0,1 mIU/L ở những bệnh nhân UTTGBH kháng iốt phóng xạ có đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc với liệu pháp vô thời hạn và 0,1-0,5 mIU/L ở những bệnh nhân RAIR-DTC có đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa [12].

1.1.6.2. Điều trị tại chỗ

Liệu pháp tại chỗ được chỉ định trong RAI-R-DTC được xác định theo vị trí (đường tiêu hóa, phổi, hạch bạch huyết vùng cổ, não, xương), số lượng tổn thương, gánh nặng khối u và tính sẵn có, khả thi về mặt kỹ thuật [32].

a. Điều trị phẫu thuật: Trong trường hợp tái phát tại chỗ, phẫu thuật là lựa chọn đầu tiên ngay cả khi có sự hấp thu RAI. Khuyến cáo nên phẫu thuật vét hạch cổ trung tâm và/hoặc cổ bên, bảo tồn các cấu trúc quan trọng [31].

➤ Chỉ định phẫu thuật

- Phẫu thuật vét hạch cổ trung tâm (hạch nhóm VI), hạch cổ bên (hạch cổ nhóm II, III, IV, V) tái phát, di căn được thực hiện cho những bệnh nhân đã được khẳng định bằng FNA, có đường kính trực tiếp trên CT đối với hạch cổ trung tâm ≥ 8 mm và hạch cổ bên ≥ 10 mm. Thông qua các buổi hội chẩn đa chuyên khoa, các hạch di căn kích thước $> 8-10$ mm có thể được theo dõi trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Phẫu thuật được chỉ định nếu kích thước hạch tiến triển trong quá trình theo dõi và duy trì theo dõi thận trọng nếu chúng ổn định theo thời gian [12]. Phẫu thuật vét hạch cổ khoang trung tâm hai bên chỉ được chỉ định do tính chất bệnh vì nguy cơ tổn thương dây thần kinh hai bên và suy tuyến cận giáp vĩnh viễn [12].

- Phẫu thuật đối với các tổn thương di căn đơn độc như di căn xương và não [33]. Tổn thương phổi đơn độc có thể được loại bỏ bằng phương pháp phẫu thuật nội soi lồng ngực [34].

- Khối u thâm nhiễm khí quản: tùy thuộc vào chẩn đoán trước phẫu thuật và đánh giá trong phẫu thuật, bằng phương pháp cắt bỏ một phần, cắt đoạn khí quản [20].

b. Xạ trị ngoài

Xạ trị lập thể (SBRT: Stereotactic radiotherapy) được sử dụng thành

công để điều trị các tổn thương di căn đơn độc nhưng nó không có vai trò ở hầu hết các bệnh nhân di căn hạch có thể phẫu thuật. Xạ trị chùm tia ngoài (EBRT: External Beam Radiation Therapy) được cân nhắc cho trường hợp tái phát tại chỗ mà không thể phẫu thuật cắt bỏ hoặc có xâm lấn ngoài hạch, mô mềm, đặc biệt ở những bệnh nhân không có bằng chứng về di căn xa [12]. Đối với các khối u xâm lấn đường hô hấp tiêu hóa trên, phẫu thuật kết hợp với EBRT thường được khuyến cáo [31]. Ở bệnh nhân di căn phổi, EBRT được khuyến nghị để làm giảm các triệu chứng trong lồng ngực (như khối u chèn ép hoặc chảy máu) [31]. Đối với bệnh nhân di căn não, SBRT được ưa chuộng hơn xạ trị toàn não vì SBRT ít gây độc tính ngắn hạn và dài hạn hơn so với xạ trị toàn não (mệt mỏi, đau đầu, suy giảm nhận thức và thay đổi hành vi), và có thể hiệu quả ngay cả ở những bệnh nhân di căn não đa ổ [12].

c. Kỹ thuật can thiệp qua da

Can thiệp qua da bao gồm kỹ thuật điều trị xâm lấn mạch máu hoặc kết hợp can thiệp, điều trị hỗ trợ [35]. Các kỹ thuật can thiệp mạch máu bao gồm thuyên tắc động mạch và thuyên tắc hóa chất động mạch khai thác đặc tính giàu mạch máu của ung thư tuyến giáp di căn tạng hoặc di căn xương. Các kỹ thuật can thiệp qua da được áp dụng để gây hoại tử một phần hoặc hoàn toàn mô ung thư bằng cách làm tăng nhiệt độ trong khối u ($\geq 55^{\circ}\text{C}$ ở tần số vô tuyến) hoặc giảm nhiệt độ (khoảng -40°C bằng phương pháp phá hủy lạnh) ở di căn tạng hoặc di căn xương [35]. Thuyên tắc hóa chất động mạch cũng có thể được ứng dụng cho UTTG tiến triển di căn gan nhưng chưa được chứng minh có hiệu quả kéo dài thời gian sống thêm hoặc sống thêm bệnh không tiến triển [35].

d. Đốt hạch di căn bằng sóng cao tần hoặc laser

Đốt sóng cao tần là một thủ thuật an toàn để điều trị các khối u và để giảm thể tích của một tổn thương di căn sau đó có thể được tiến hành phẫu thuật cắt bỏ [35]. Quy trình đốt hạch bằng sóng cao tần dựa trên việc sử dụng sóng

cao tần gây ra chuyển động và do đó tạo ra nhiệt để tiêu diệt các tế bào khối u. Phương pháp điều trị này có thể được áp dụng cho di căn hạch và các tổn thương ở xương, gan và phổi nếu về mặt kỹ thuật và chỉ định lâm sàng cho phép [35].

Phẫu thuật bằng laser qua da có ưu điểm trong việc điều trị các tổn thương hạch cổ. Năng lượng nhiệt được triển khai chính xác và có kết quả tốt hơn nếu sử dụng trên các tổn thương nhỏ hơn (<15 mm). Trường hợp khối u xâm lấn lòng khí quản được phát hiện khi nội soi phế quản, có thể điều trị bằng laser để giảm chèn ép [36].

g. Bơm xi măng tổn thương di căn xương

Bơm xi măng là phương pháp điều trị giảm nhẹ di căn xương [37]. Kỹ thuật này được thực hiện mang lại sự ổn định cho xương trong trường hợp di căn hủy xương có nguy cơ cao gãy xương [37]. Trường hợp có nguy cơ gãy xương do chèn ép cột sống, RFA kết hợp với tăng cường xi măng có thể được thực hiện để đạt được sự ổn định cấu trúc xương. Kết hợp với liệu pháp chống hủy xương bằng bisphosphonate hoặc denosumab theo hướng dẫn của ATA nhằm giảm các biến chứng như gãy xương, đau, các biến chứng thần kinh và có thể mang lại lợi ích cho bệnh nhân di căn xương lan tỏa [32].

1.1.6.3. Điều trị toàn thân

a. Điều trị iốt phóng xạ

Đối với UTTGBH tái phát hạch vùng được phát hiện trên WBS chẩn đoán, RAI có thể được sử dụng hoặc kết hợp với phẫu thuật mặc dù phẫu thuật thường được ưu tiên [12]. Iốt phóng xạ cũng được sử dụng bổ sung sau phẫu thuật vét hạch tái phát hoặc tổn thương xâm lấn đường tiêu hóa nếu nghi ngờ tổn thương hấp thu iốt. Việc trì hoãn liệu pháp RAI trong 6 tháng trở lên có liên quan đến tiến triển của bệnh và giảm tỷ lệ sống sót [12].

b. Điều trị thuốc nhắm trúng đích

Trong thập kỷ qua, hiểu biết về cơ chế phân tử của ung thư tuyến giáp đã thúc đẩy sự phát triển của nhiều liệu pháp mới [11]. Bao gồm các chất ức chế tyrosine kinase và chất ức chế phân tử nhỏ của VEGFR, BRAF, MEK, NTRK và RET được FDA chấp thuận đã làm thay đổi đáng kể triển vọng tiên lượng cho nhóm bệnh nhân này [11]. Một số liệu pháp có thể giúp UTTGBH tái hấp thu iốt phóng xạ, cho phép điều trị bằng iốt phóng xạ và cải thiện khả năng kiểm soát bệnh [11]. Thuốc ức chế đa đích (MKIs: Multi-Target Tyrosine Kinase Inhibitors): Các thuốc này nhắm mục tiêu vào nhiều protein hiệu ứng ở thượng nguồn của BRAF, RAS, ... và do đó, không cần thiết xét nghiệm phân tử khi kê đơn cho bệnh nhân RAI-DTC. Hai thuốc ức chế MKIs đã được FDA chấp thuận để điều trị UTTGBH là Lenvatinib và Sorafenib. Các thuốc nhắm đích khác như: ức chế *mTOR* (Everolimus), ức chế *NTRK* fusion (Larotrectinib)... [11].

c. Điều trị miễn dịch

Hai thụ thể điểm kiểm tra miễn dịch liên quan đến liệu pháp miễn dịch ung thư là CTLA4 (Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 - Protein 4 liên quan lympho T độc tế bào hay còn gọi CD152) và PD1 (Programmed cell death protein 1 - Protein chết theo chương trình 1, còn được gọi là CD279) [38]. Việc xác định các kháng thể chặn CTLA-4 và PD-1 đối với các phối tử tương ứng của chúng (lần lượt là CD80/86 và PD-L1/PD-L2) đã mở ra hy vọng mới trong liệu pháp miễn dịch ung thư [38]. Tần suất tăng của tế bào T PD-1(+) trong các hạch bạch huyết liên quan đến khối u tuyến giáp ở bệnh nhân PTC cho thấy tiềm năng sử dụng các chất ức chế điểm kiểm soát này ở bệnh nhân UTTG tiến triển [38]. Các thử nghiệm kết hợp MKI với liệu pháp miễn dịch có thể cân nhắc điều trị toàn thân ung thư tuyến giáp tiến triển [38].

1.2. Cơ chế phân tử của ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

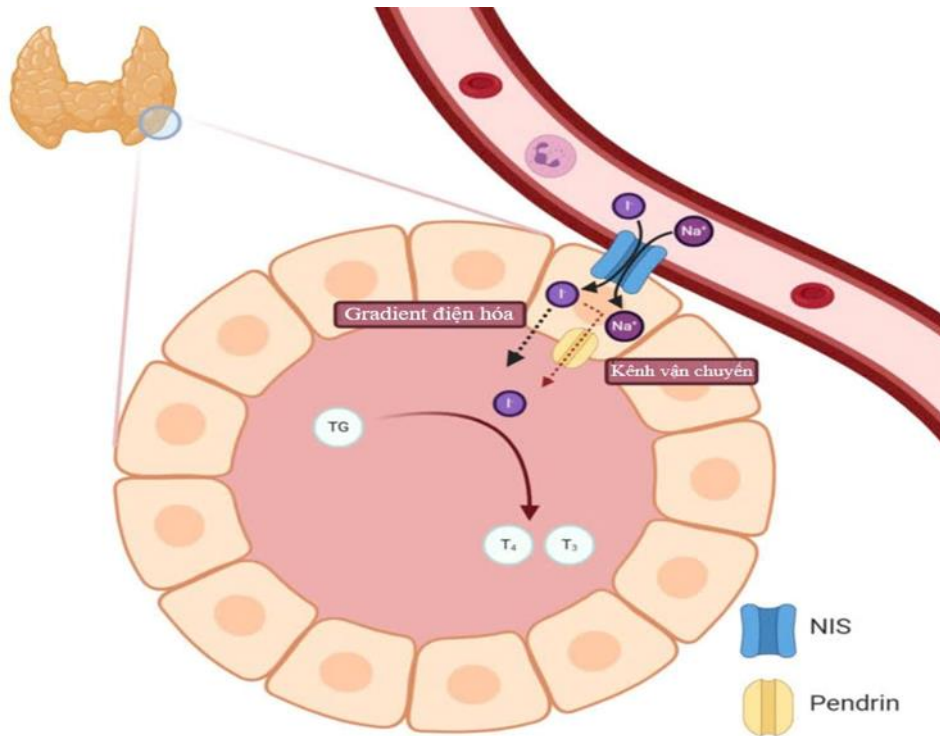
1.2.1. Vai trò của NIS trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

Tuyến giáp hấp thụ iốt là cơ sở cho các ứng dụng lâm sàng của iốt phóng xạ [39]. Sự hấp thụ iodide xảy ra qua màng tế bào nang tuyến giáp thông qua quá trình vận chuyển tích cực được trung gian bởi chất đồng vận chuyển Natri Iodide ($\text{Na}(+)/\text{I}(-)$ Symporter hay Sodium/Iodide symporter viết tắt là NIS) [39]. Biểu hiện NIS liên quan nghịch với mức độ biệt hóa của tế bào ung thư tuyến giáp [39]. Sự giảm biệt hóa các tế bào ung thư tuyến giáp là nguyên nhân gây bệnh tiến triển, di căn, giảm hấp thụ iốt phóng xạ và không đáp ứng với liệu pháp RAI [4].

Sự biểu hiện của các gen đặc hiệu tuyến giáp chẳng hạn như *NIS*, *TSHR* (TSH receptor-Thụ thể hormon kích thích tuyến giáp), *TPO* (thyroperoxidase) và Tg phối hợp với nhau để tích lũy và giữ lại iốt trong các tế bào nang tuyến giáp [40]. NIS nằm ở màng đáy của các tế bào nang tuyến giáp và vận chuyển iodide từ dòng máu vào tế bào tuyến giáp [41]. *TSHR* đóng một vai trò cơ bản trong việc điều chỉnh sự tăng sinh, biệt hóa tế bào tuyến giáp và nhắm mục tiêu hấp thụ iốt thông qua kích thích TSH [42]. *TSHR* được biểu hiện dai dẳng hơn các dấu hiệu biệt hóa khác như *NIS* và protein thyroglobulin [42]. *TPO* là một enzyme tuyến giáp quan trọng để kết hợp iodide vào Tg trong quá trình tuyến giáp tổng hợp hormone [41]. Sự giảm biểu hiện *TPO* trong ung thư tuyến giáp có liên quan đến sự mất iốt nhanh chóng do ung thư gây ra dẫn đến thất bại của liệu pháp RAI [41]. Thyroglobulin (Tg) là một glycoprotein được tổng hợp bởi các tế bào tuyến giáp và giải phóng vào lòng nang tuyến giáp [21]. Sản xuất Tg được kích thích bởi TSH, thiếu hụt hoặc dư thừa iốt trong tuyến giáp và sự hiện diện của các globulin miễn dịch kích thích tuyến giáp [21]. Thyroglobulin đóng vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp các hormone tuyến giáp ngoại vi

triiodothyronine (T3) và thyroxine (T4), chứa các gốc tyrosine được iod hóa bằng tyrosine oxidase ở dạng monoiodotyrosine và diiodotyrosine (MIT và DIT), sau đó tạo thành T3 và T4 [21]. Trong vài thập kỷ qua, vai trò của Tg như là dấu hiệu sinh hóa chính theo dõi khối u phát triển ở bệnh nhân UTTGBH [21]. Các yếu tố phiên mã đặc hiệu của tuyến giáp như *PAX-8* (paired box gene-8), *TTF-1* (thyroid transcription factor-1) và *TTF-2* (thyroid transcription factor-1) đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa hoạt động phiên mã gen trong các tế bào nang tuyến giáp [43]. Hầu hết, sự biểu hiện của cả gen đặc hiệu tuyến giáp và các yếu tố phiên mã đặc hiệu tuyến giáp đều giảm ở các bệnh nhân ung thư tuyến giáp mất biệt hóa [43]. Do đó, quá trình phục hồi tính hấp thu iốt cho tuyến giáp không chỉ bằng *NIS*, gen đặc hiệu tuyến giáp mà các yếu tố phiên mã đặc hiệu tuyến giáp cũng cần thiết [43].

TSH là chất điều hòa chính của biểu hiện *NIS* ở tuyến giáp [44]. Khi TSH liên kết với TSHR, adenylyl cyclase được kích hoạt thông qua protein Gs, dẫn đến sự gia tăng nồng độ của vòng AMP (adenosine monophosphate, cAMP) trong các tế bào tuyến giáp [44]. *NIS* làm trung gian vận chuyển iodide hoạt động vào các tế bào nang tuyến giáp và trong các tế bào tuyến giáp bình thường, hormone kích thích tuyến giáp (TSH) kích thích biểu hiện *NIS* thông qua vòng cAMP, liên kết với chất xúc tiến *NIS* thông qua hộp ghép 8 (*PAX8*) [45]. Khả năng tập trung iốt của các tế bào nang được khai thác trong liệu pháp điều trị ung thư tuyến giáp, iốt xâm nhập vào các tế bào thông qua *NIS* và phát ra các hạt beta phá hủy tế bào nang [45]. Việc nhắm mục tiêu bị suy yếu vào màng huyết tương hoặc việc giữ lại *NIS* trong tế bào bị suy yếu dẫn đến giảm biểu hiện *NIS*, tạo ra khả năng kháng RAI [45].



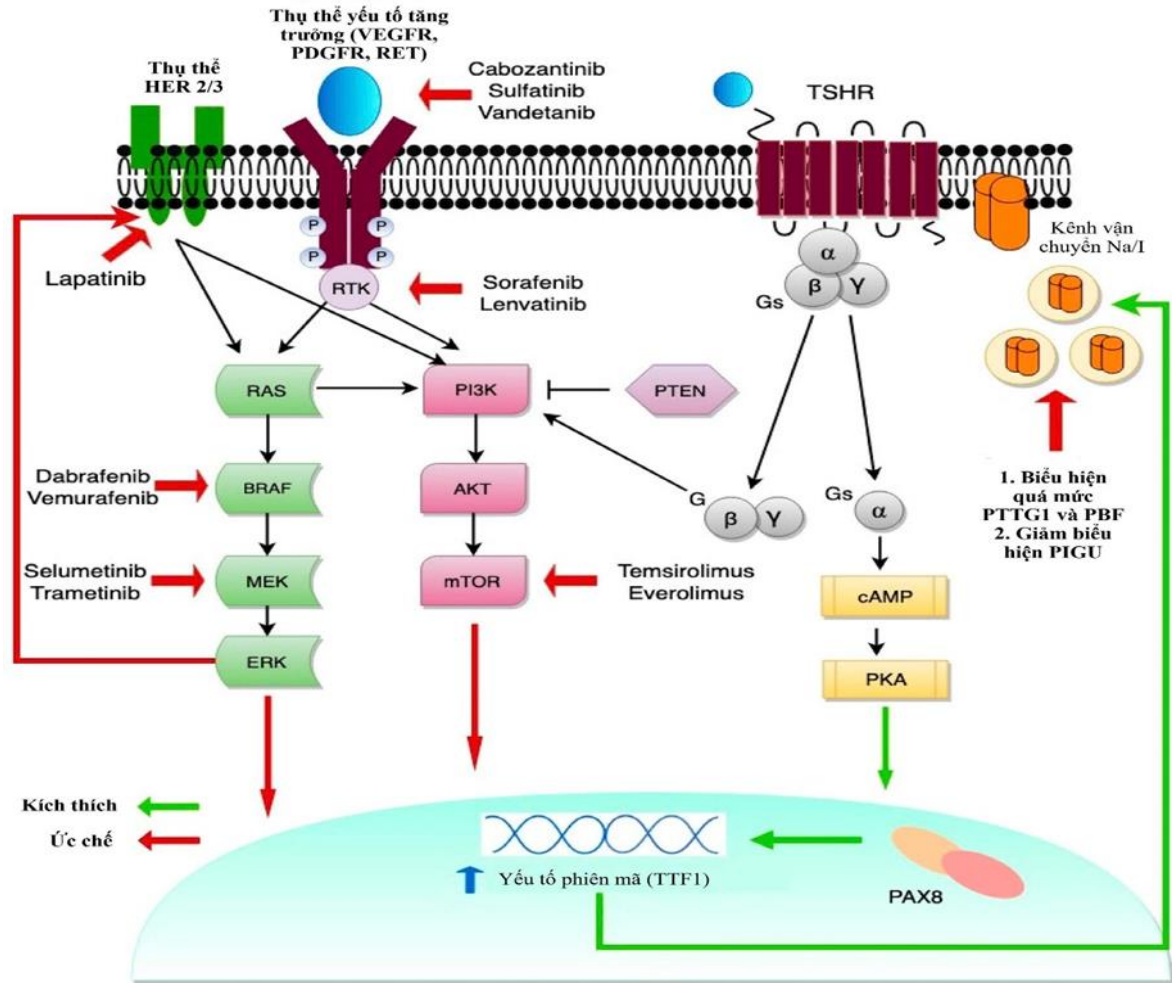
Hình 1.1. Vị trí và chức năng của Sodium/iodide symporter (NIS)

NIS được thể hiện ở màng đáy của tế bào nang tuyến giáp, là kênh vận chuyển tích cực hấp thụ ion iodua cùng với ion natri. Khi ở trong tế bào nang tuyến giáp, ion iodua khuếch tán hoặc được vận chuyển tích cực qua pendrin vào trong lòng nang. Sau đó, nó được đưa vào quá trình chuyển đổi thyroglobulin thành hormone tuyến giáp hoạt động.

**Nguồn: Theo Anekpuritanang T. và cs (2021) [46]*

1.2.2. Các con đường truyền tín hiệu chính trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

Sự biến đổi di truyền trong các con đường tín hiệu MAPK (mitogen-activated protein kinase) và PI3K (phosphoinositide 3-kinase)/AKT do đột biến điểm hoặc sự sắp xếp lại nhiễm sắc thể là vấn đề cơ bản của cơ chế bệnh sinh ung thư tuyến giáp kháng iốt phóng xạ [45]. Ngoài ra, những con đường tín hiệu khác như Wnt/ β -catenin and TGF- β Smad cũng có liên quan sự không biểu hiện các gen đặc hiệu tuyến giáp dẫn đến việc điều trị iốt phóng xạ thất bại. Hình 1.3. tóm tắt các con đường phiên mã và dịch mã liên quan đến việc điều hòa biểu hiện *NIS* [45].



Hình 1.2. Tái biệt hóa trong ung thư tuyến giáp

MAPK (RAS/RAF/MEK) và PI3K/AKT/mTOR là những con đường truyền tín hiệu chính trong quá trình sinh bệnh ung thư tuyến giáp. Các chuỗi truyền tín hiệu có thể bị chặn bởi các liệu pháp nhắm mục tiêu mới. Sự tương tác giữa MAPK và PI3K thông qua RAS được thể hiện và thể hiện cơ chế thoát khỏi khối u khỏi các chất ức chế đa kinase đã biết và các chất ức chế chọn lọc của BRAF. Sự hoạt hóa con đường PI3K-AKT dẫn đến ức chế glycosyl hóa NIS (chất vận chuyển đồng vận natri/iodide) và chuyển vị bề mặt. Sự ức chế mTOR thúc đẩy sự phân hóa lại của tuyến giáp.

**Nguồn: Theo Aashiq M. và cs (2019) [45]*

1.2.2.1. Con đường truyền tín hiệu MAPK

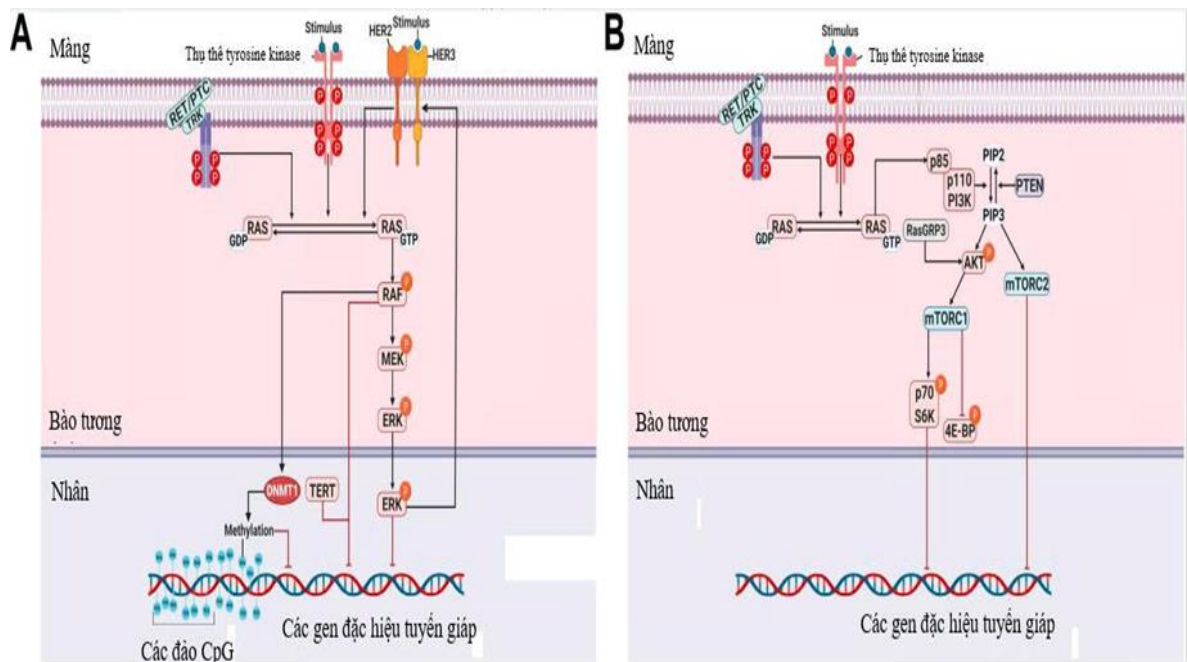
Con đường MAPK (Mitogen - Activated Protein Kinase) (Hình 1.3.A) là con đường dẫn truyền tín hiệu được bảo tồn, sử dụng một nhóm các protein kinase để truyền tín hiệu từ màng tế bào đến nhân [47]. Con đường này kiểm

soát nhiều quá trình tế bào thiết yếu bao gồm tăng sinh, biệt hóa, tăng trưởng và chết tế bào theo chương trình [47]. Quá trình hoạt hóa đường truyền tín hiệu được khởi phát khi các kích thích từ môi trường bên ngoài (các yếu tố tăng trưởng và mitogen) gắn vào các thụ thể màng tế bào, chủ yếu là các thụ thể tyrosine kinase đã được hoạt hóa, gây ra sự tạo thành cặp dimer hóa và tự phosphoryl hóa các gốc acid amin, từ đó được các protein tiếp hợp nhận biết như SHC1 (src homology 2 domain-containing transforming protein 1) và GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2). Các protein này tuyển chọn các yếu tố GEFs (guanine triphosphate hydrolyzing enzyme exchange factors) như SOS xúc tác quá trình chuyển đổi GDP thành GTP trên protein RAS. Sau khi được hoạt hóa, RAS đưa các protein RAF tới màng tế bào để được hoạt hóa, từ đó dẫn đến sự hoạt hóa tuần tự của MEK và ERK [47]. UTTG chủ yếu do hoạt hóa quá mức con đường MAPK và khoảng 70% các trường hợp UTTG là do các đột biến kích hoạt con đường này. Các đột biến chính dẫn đến UTTG được xem là các đột biến điều khiển (driver mutations) bao gồm: đột biến điểm ở gen *BRAF* và *RAS*, dung hợp gen *RET/PTC*. Những đột biến này thường xảy ra một cách loại trừ lẫn nhau, phản ánh sự phụ thuộc của các khối u tuyến giáp vào sự hoạt hóa con đường MAPK [47].

1.2.2.2. Con đường truyền tín hiệu *PI3K/AKT*

Ngoài con đường truyền tín hiệu MAPK, con đường truyền tín hiệu *PI3K/AKT* cũng đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển và tăng sinh tế bào cũng như sự hình thành khối u tuyến giáp (Hình 1.4.B) [48]. Nghiên cứu của Saji M. và cs (1991) đã báo cáo rằng kích thích TSH dẫn đến IGF-1 (insulin-like growth factor-1) ức chế hấp thụ iốt trong các tế bào tuyến giáp [49]. Garcia và cs (2002) cũng cho thấy IGF-1 có thể ức chế biểu hiện *NIS* do TSH/forskolin gây ra thông qua kích hoạt con đường truyền tín hiệu *PI3K* trong các tế bào tuyến giáp [50]. Hơn nữa, có nghiên cứu chỉ ra việc ức chế con đường truyền tín hiệu

PI3K/AKT có thể làm tăng biểu hiện *NIS* và sự hấp thu RAI trong các tế bào ung thư tuyến giáp [43]. Sự ức chế *AKT*, hạ lưu của PI3K cho thấy cả biểu hiện *NIS* và hấp thu RAI đều được tăng cường [43]. Đột biến *RasGRP3* đã dẫn đến việc thúc đẩy tăng sinh, di căn và xâm lấn tế bào, trong khi biểu hiện *NIS* và *TSHR* và sự hấp thu RAI đã giảm thông qua kích hoạt *AKT* trong các tế bào ung thư tuyến giáp. Những kết quả này cho thấy đường dẫn tín hiệu AKT được kích hoạt có thể liên quan đến cơ chế kháng iốt phóng xạ bằng cách làm trung gian đột biến *RasGRP3* trong ung thư tuyến giáp (Hình 1.3.B) [43].



Hình 1.3. Cơ chế phân tử trong ung thư tuyến giáp và ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

(A): Con đường truyền tín hiệu MAPK; (B): Con đường truyền tín hiệu PI3K/AKT.

*Nguồn: Theo Oh J.M. và cs (2021) [43]

Chất ức chế PI3K có khả năng làm tăng hấp thụ iốt phóng xạ, cũng như tạo ra tác dụng ức chế sự tăng sinh tế bào trong UTTGBH [48]. Ức chế PI3K cũng làm tăng *NIS* ngoại sinh được biểu hiện trong các tế bào ung thư tuyến giáp dạng nhú biểu hiện *RET/PTC1* [48].

1.2.3. Các con đường truyền tín hiệu khác

1.2.3.1. Con đường truyền tín hiệu Notch

Notch là một thụ thể xuyên màng đa chức năng điều chỉnh sự biệt hóa, tăng sinh và sống sót của tế bào và gây ra tác dụng sinh ung thư hoặc ức chế khối u [43]. Thụ thể Notch được kích hoạt bằng cách liên kết với các phối tử, thúc đẩy hai quá trình phân tách protein tuần tự thông qua phức hợp protease γ -secretase. Điều này dẫn đến việc giải phóng một đoạn miền tế bào chất (sự phân cắt thứ hai xảy ra trong vùng xuyên màng) di chuyển từ vị trí xuyên màng của nó vào trong nhân và điều hòa biểu hiện gen (Hình 1.4.A) [43]. Sự biểu hiện quá mức của miền nội bào Notch 3 (NICD3) được tách ra khỏi thụ thể Notch và sau đó được chuyển từ màng vào nhân để điều hòa các gen mục tiêu, dẫn đến sự kích hoạt chức năng của các gen liên quan đến quá trình hạ lưu đường dẫn tín hiệu như Hes1, HEY1, và HEY2 [43]. Sự biểu hiện quá mức của con đường truyền tín hiệu Notch, bao gồm Notch1, Notch3 và Hes1 có liên quan trực tiếp đến khả năng biệt hóa (NIS, TPO) của tế bào ung thư tuyến giáp và tế bào tuyến giáp bình thường được kích thích bởi TSH. Sự kích hoạt của Notch1 và Notch3 là một chiến lược tiềm năng để tái biệt hóa UTTG [43].

1.2.3.2. Con đường truyền tín hiệu TGF- β /Smad

Con đường truyền tín hiệu TGF- β (Hình 1.4.B) điều chỉnh các chức năng của tế bào như tăng sinh, biệt hóa, bám dính, chết theo chương trình và sống sót trong nhiều bệnh ung thư bao gồm cả ung thư tuyến giáp [43]. TGF- β là một loại protein được tiết ra với ba dạng đồng phân, đó là TGF- β 1, TGF- β 2 và TGF- β 3 [51]. TGF- β 1 liên kết với thụ thể TGF- β 2 trên màng tế bào [51]. Phức hợp thụ thể TGF- β -type II sau đó tiếp nhận một thụ thể loại I [51]. Phức hợp mới này kích thích quá trình phosphoryl hóa Smad2 và Smad3 (R-Smad) sau đó được kết hợp với Smad4 [52]. Gen sinh ung thư *BRAF* kích hoạt quá trình tiết ra vòng lặp TGF- β autocrine dẫn đến giảm thiểu NIS độc lập với MEK -

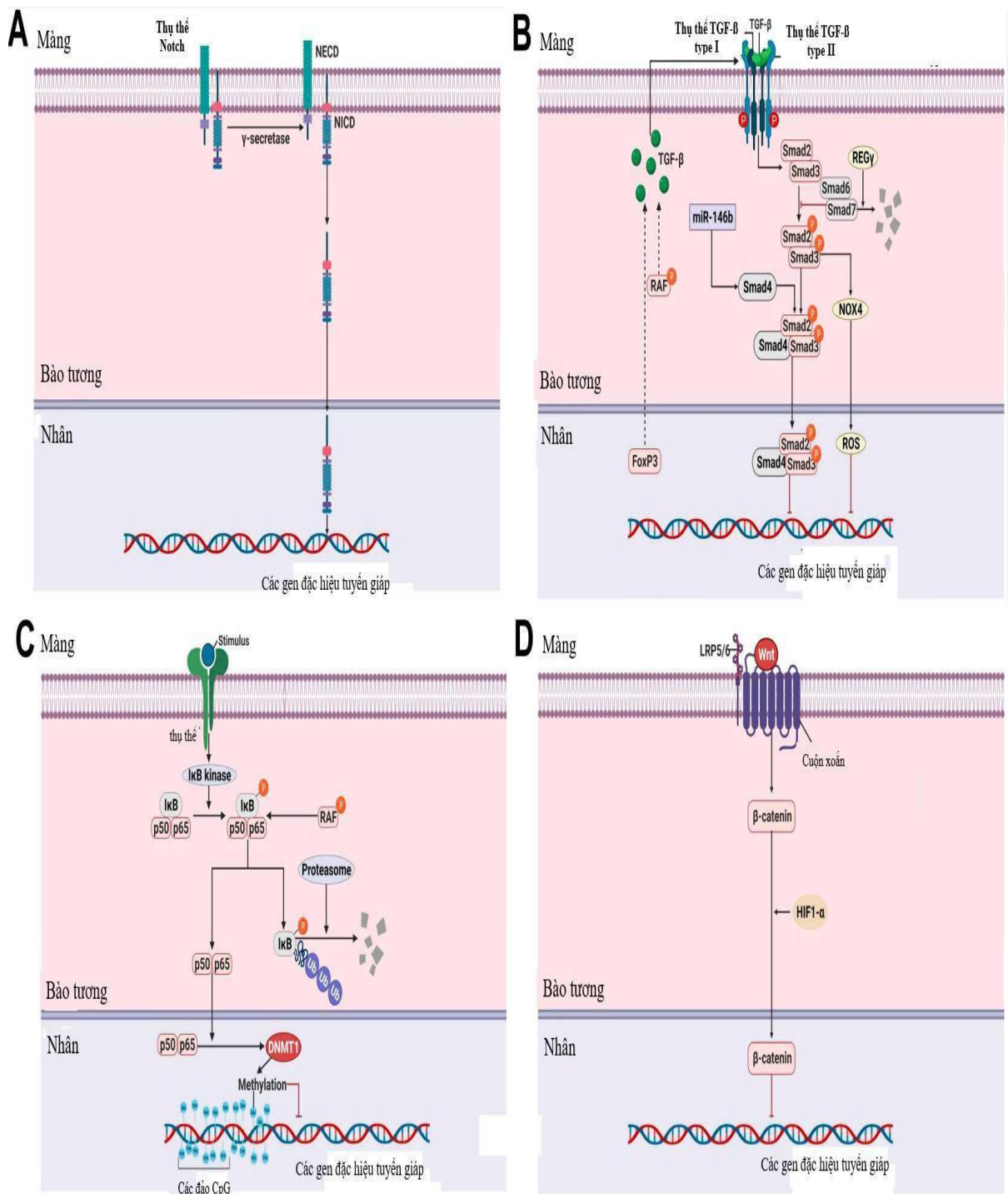
ERK mà hoạt động song song với con đường MEK - ERK trong UTTG [53].

1.2.3.3. Thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu- α

Nghiên cứu trước đây cho thấy sự ức chế *mTOR* thúc đẩy sự biểu hiện của các gen và protein đặc hiệu của tuyến giáp và sự hấp thu RAI với sự tái biệt hóa phụ thuộc vào *TTF1* trong bệnh ung thư tuyến giáp [54]. Kích hoạt *PDGFR α* làm gián đoạn hoạt động phiên mã của *TTF-1* và khử phospho hóa *TTF-1*, dẫn đến sự chuyển vị của nó từ nhân ra tế bào chất. Hiện tượng này dẫn đến giảm biểu hiện gen đặc hiệu của tuyến giáp và giảm hấp thu RAI trong PTC. Phát hiện này cho thấy rằng phong tỏa *PDGFR α* cải thiện liệu pháp RAI [55].

1.2.3.4. Con đường truyền tín hiệu NF- κ B

Con đường truyền tín hiệu NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) đóng một vai trò then chốt trong việc điều chỉnh các phản ứng viêm liên quan đến quá trình phát sinh ung thư [56] (Hình 1.4.C). Hầu hết các dimer NF- κ B được cô lập trong tế bào chất ở trạng thái không hoạt động do tương tác với κ Bs ($I\kappa$ Bs) ức chế khi không bị kích thích [56]. Để đáp ứng với kích thích, yếu tố hoại tử khối u- α (TNF- α) và LT β R, sự thoái hóa của $I\kappa$ B được bắt đầu bằng quá trình phosphoryl hóa, thoái hóa thông qua $I\kappa$ B kinase (IKK) [56]. NF- κ B sau đó được kích hoạt, dẫn đến sự dịch chuyển của nó tới nhân [56]. NF- κ B thúc đẩy quá trình giảm biểu hiện các gen đặc hiệu tuyến giáp (*NIS*, *TPO*, *Tg*, *PAX-8* và *TTF-1*), kết quả dẫn đến suy giáp. Kích thích TNF- α điều hòa giảm biểu hiện *NIS* thông qua sự gia tăng $I\kappa$ B- α trong các tế bào tuyến giáp [57].



Hình 1.4. Các cơ chế phân tử liên quan đến việc điều hòa gen đặc hiệu của tuyến giáp (*NIS*) trong UTTGBH kháng iốt phóng xạ

(A): Con đường truyền tín hiệu Notch;

(B): Con đường truyền tín hiệu TGF-β/Smad;

(C): Con đường truyền tín hiệu NF-κB;

(D) Con đường truyền tín hiệu Wnt/β-catenin

*Nguồn: Theo Oh J.M. và cs (2021) [43]

1.2.3.5. Con đường truyền tín hiệu Wnt/ β -catenin

Vai trò của con đường truyền tín hiệu Wnt/ β -catenin trong việc điều chỉnh sự tăng trưởng, tăng sinh tế bào và sự kích hoạt của nó dẫn đến sự phát triển của ung thư [58]. β -catenin được kích hoạt bởi tín hiệu Wnt ngược dòng, di chuyển từ tế bào chất đến nhân và phiên mã các gen thúc đẩy khối u (Hình 1.4.D) [58]. Sự tương tác trực tiếp của β -catenin với PAX-8 làm tăng hoạt động phiên mã của nó đối với biểu hiện NIS [59]. β -catenin là chất điều chỉnh tích cực sự hấp thu NIS và RAI trong điều kiện sinh lý [59]. β -catenin có thể tăng cường các sự kiện phiên mã do HIF-1 làm trung gian, do đó thúc đẩy sự sống còn của tế bào ung thư [59]. Sự biểu hiện quá mức của HIF-1 α trong các tế bào ung thư đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của tình trạng kháng iốt phóng xạ và một số hóa trị (Hình 1.4.D) [59].

1.3. Vai trò của các đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

1.3.1. Vai trò đột biến gen *BRAF* V600E trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

Đột biến gen *BRAF* V600E được chứng minh là có liên quan đến việc mất ái lực RAI trong ung thư tuyến giáp thể nhú tái phát, do sự định vị sai của chất đồng vận chuyển natri - iodide trong tế bào chất của tế bào ung thư tuyến giáp [60], [61]. *BRAF* V600E có thể can thiệp vào quá trình hấp thụ RAI ở các vị trí di căn xa của UTTG thể nhú, sự xuất hiện của đột biến gen *BRAF* V600E trong khối u nguyên phát là dấu hiệu phân tử để dự đoán quá trình hấp thụ RAI ở các vị trí di căn xa [62].

Điều trị RAI-RD hiện nay vẫn đang là thách thức, các nhà khoa học đã cố gắng tái biệt hóa các tế bào ung thư tuyến giáp để khôi phục biểu hiện NIS tăng ái lực RAI bằng cách nhắm vào các chất trung gian trung tâm của con đường truyền tín hiệu MAPK [63]. Một nghiên cứu đã được thực hiện bằng

cách sử dụng chất ức chế BRAF chọn lọc, Dabrafenib [63]. 6 trong 10 bệnh nhân đột biến *BRAF* V600E có được sự hấp thu RAI và được điều trị dẫn đến lợi ích lâm sàng; 2 bệnh nhân đáp ứng một phần và 4 bệnh nhân đạt bệnh ổn định [63]. Kết quả tương tự khi một chất ức chế *BRAF* chọn lọc khác là Vemurafenib được sử dụng để tăng cường hấp thu iốt tại tổn thương ở những bệnh nhân ung thư tuyến giáp RAI-RDTC có đột biến *BRAF* V600E; 4 trong 10 bệnh nhân đáp ứng ^{124}I khi điều trị với Vemurafenib và I-131 dẫn đến khối u thoái triển sau 6 tháng [64].

1.3.2. Vai trò đột biến gen *TERT* promoter trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

TERT là tiểu đơn vị xúc tác của telomerase, đóng vai trò quan trọng trong quá trình bất tử hóa tế bào và hình thành khối u [65]. Ở hầu hết các tế bào soma, telomere ngắn lại khi phân chia tế bào và khi độ dài của chúng đạt đến điểm tới hạn, tế bào sẽ lão hóa hoặc chết theo chương trình [66]. TERT đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành ung thư, đảm bảo sự ổn định của nhiễm sắc thể bằng cách duy trì chiều dài telomere và cho phép các tế bào ngăn chặn sự lão hóa [67]. TERT là một trong hai thành phần chính của phức hợp telomerase, giúp mở rộng telomere bằng cách thêm các chuỗi DNA lặp lại ngắn [68]. Trong hầu hết các bệnh ung thư, telomerase được kích hoạt trong quá trình gây ung thư bằng cách biểu hiện enzyme phiên mã ngược telomase (TERT - Telomerase Reverse Transcriptase) [67].

Tuy nhiên, ở các tế bào ung thư tuyến giáp, đột biến hoạt hóa ở vùng khởi động *TERT* (*TERT* promoter) ngăn ngừa telomere ngắn lại, cho phép các tế bào khối u tiếp tục phân chia và tăng sinh, do đó thúc đẩy sự tiến triển của bệnh [69]. Hai đột biến vùng khởi động của gen phiên mã ngược telomerase (*TERT*) là chr5:1,295,228C > T và chr5:1,295,250C > T (được gọi lần lượt là C228T và C250T) được phát hiện có liên quan đến kết quả lâm sàng kém của

UTTG thể nhú, bao gồm mức độ xâm lấn của khối u và bệnh tiến triển, khiến chúng trở thành những yếu tố dự báo phân tử mới hữu ích cho UTTG thể nhú [65]. Hai đột biến vùng khởi động *TERT* đã được chứng minh là loại trừ lẫn nhau và có khả năng làm tăng biểu hiện *TERT* [65]. Các đột biến này tạo thành một vị trí liên kết đồng thuận cho yếu tố phiên mã E-hai mươi sáu (ETS) trong vùng *TERT* promoter, làm tăng hoạt động phiên mã của nó [70]. Đột biến *TERT* promoter có thể xảy ra đồng thời với các đột biến *BRAF* và liên quan tới khả năng không hấp thu iốt ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa di căn xa, do đó chúng có thể được dùng làm yếu tố dự báo sớm của RAI-DTC [71].

Một số nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa đột biến gen *BRAF* V600E và đột biến vùng khởi động *TERT*, sự đồng tồn tại của hai đột biến này có liên quan đến kết quả lâm sàng và bệnh lý học xấu của UTTGBH [8], [72]. Những phát hiện gần đây về đột biến vùng khởi động *TERT* trong ung thư tuyến giáp rất đáng chú ý, nhưng chúng vẫn cần được xác nhận và khái quát hóa bằng các nghiên cứu sâu hơn và có độ tin cậy cao, lý tưởng nhất là trên các nhóm dân tộc khác nhau [65].

1.3.3. Vai trò phối hợp của gen *BRAF* V600E và *TERT* promoter trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

Đột biến gen *BRAF/TERT* promoter liên quan chặt chẽ với việc mất tính ái lực iốt phóng xạ và làm suy giảm biểu hiện các gen đặc hiệu tuyến giáp trong UTTG thể nhú tái phát [71]. Cơ chế giải thích tác dụng hiệp đồng của đột biến *BRAF* V600E và *TERT* là do con đường MAP kinase được tích hợp V600E điều chỉnh các yếu tố phiên mã ETS; sau đó có thể liên kết với vị trí ràng buộc đồng thuận trong vùng *TERT* promoter được tạo bởi đột biến C228T hoặc C250T để điều chỉnh sự biểu hiện của *TERT* [73]. Vì *BRAF* V600E đã được chứng minh là đóng vai trò quan trọng trong sự thay đổi môi trường vi mô ngoại bào gây ung thư trong cơ chế bệnh sinh của ung thư tuyến giáp, tác dụng hiệp

đồng của đột biến *BRAF* V600E và *TERT* về sự tiến triển của ung thư tuyến giáp có thể liên quan đến những thay đổi phân tử khối u thúc đẩy xâm lấn trong môi trường vi mô của ung thư tuyến giáp [70], [74]. Đột biến gen *BRAF* V600E liên quan đến việc tăng nguy cơ tái phát di căn hạch và kháng iốt phóng xạ ở bệnh nhân UTTG thể nhú tái phát, xét nghiệm đột biến gen *BRAF* V600E dương tính đặc biệt sự xuất hiện đồng đột biến gen *BRAF* V600E và *TERT* ủng hộ phẫu thuật vét hạch cổ dự phòng để giảm thiểu nguy cơ tái phát kháng trị với iốt phóng xạ [75].

1.4. Tình hình nghiên cứu về đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

1.4.1. Các nghiên cứu trên thế giới

1.4.1.1. Đột biến gen *BRAF* V600E trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

Tần suất các đột biến gen có thể biến đổi và ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố lâm sàng và chủng tộc. Một nghiên cứu gần đây ở Hàn quốc của Kim và cs (2022) tiến hành trên 7797 bệnh nhân mắc UTTG thể nhú [76]. Kết quả cho thấy có 84% số bệnh nhân có đột biến *BRAF* V600E, chỉ 1,1% có đột biến *TERT* promoter và tỷ lệ đồng đột biến *BRAF/TERT* là 0,9%. Đột biến *BRAF* V600E hay gặp hơn ở nam ($p < 0,001$), kích thước khối u ≤ 1 cm ($p < 0,001$), UTTG thể nhú thông thường ($p < 0,001$), chưa xâm lấn hạch ($p = 0,005$), giai đoạn N1 ($p = 0,009$) và M0 ($p < 0,001$) [76]. Nghiên cứu của Huang (2024) trên 94 bệnh nhân UTTG thể nhú nguy cơ tái phát trung bình và cao cho thấy đột biến *BRAF* V600E có liên quan đến mức độ xâm lấn ra ngoài vỏ bao u tuyến giáp và tái phát bệnh [77]. Ở nhóm UTTG kháng iốt phóng xạ, tác giả Parvathareddy và cs (2024) nghiên cứu và cho thấy tỷ lệ đột biến *BRAF* V600E ở nhóm này là 57,3% và không có mối liên quan với tỷ lệ sống còn đặc hiệu trong UTTG [78].

1.4.1.2. Đột biến gen TERT promoter trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

Nghiên cứu của Cheng X. (2023) đã đề xuất một mô hình đánh giá nguy cơ cao bệnh nhân UTTG có di căn xa, trong đó bao gồm các yếu tố: u nguyên phát T3/T4, số hạch vùng di căn > 5 và đồng đột biến *BRAF/TERT* promoter [79]. Nghiên cứu của Kim M.J. (2022) đã chỉ ra đột biến *TERT* promoter có liên quan với độ tuổi ≥ 55 năm, kích thước khối u > 1 cm, UTTG thể nhú đa ổ ($p < 0,001$), xâm lấn ngoài tuyến giáp ($p < 0,001$), biến thể PTC ($p = 0,001$), T3-T4 ($p < 0,001$), M1 ($p < 0,001$), giai đoạn III-IV ($p < 0,001$) và liệu pháp RAI hỗ trợ ($p < 0,001$) [76]. Tác giả Parvathareddy S.K. và cs (2024) nghiên cứu trên nhóm UTTG kháng iốt phóng xạ và cho thấy tỷ lệ đột biến *TERT* promoter là 26,3% và đột biến *TERT* promoter có liên quan với bệnh tiến triển, tỷ lệ sống còn thấp trong UTTG [78]. Các yếu tố tuổi cao, di căn xa và đột biến *TERT* là những yếu tố dự báo độc lập của RAI-R-DTC ở nhóm các dân tộc ở Trung Đông.

1.4.1.3. Đồng đột biến gen BRAF V600E và TERT promoter trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

Tác giả Liu J. và cs (2019) đã cho thấy nguy cơ mất ái lực RAI liên quan đến đồng đột biến *BRAF/TERT* cao hơn đáng kể so với tác động của từng đột biến gen riêng lẻ, phân tích tác dụng hiệp đồng cho thấy nguy cơ kháng iốt phóng xạ tăng 13,28 lần (95% CI, 1,54–114,46; $P = 0,019$) khi *BRAF* V600E kết hợp đột biến *TERT* promoter [8]. Các trường hợp UTTGBH kháng iốt phóng xạ mang đồng đột biến gen *BRAF/TERT* nhiều khả năng bị di căn xương hơn so với những trường hợp chỉ có đột biến *BRAF* V600E hoặc chỉ có đột biến *TERT* promoter [8]. Nghiên cứu của Kim M.J. và cs (2022) nhận xét rằng sự đồng tồn tại của cả hai đột biến *BRAF* V600E/*TERT* liên quan với các đặc điểm

bệnh tiến triển như kích thước khối u $> 1\text{ cm}$, u đa ổ, xâm lấn ngoài tuyến giáp, hạch xâm lấn, T3-T4, N1, M1 và giai đoạn III-IV [76].

1.4.2. Các nghiên cứu trong nước

Ở Việt Nam, tác giả Lê Ngọc Hà và cs (2021) đã báo cáo nghiên cứu về mối liên quan giữa lâm sàng, đột biến *BRAF* V600E và [^{18}F] F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư tuyến giáp biệt hóa tái phát hoặc di căn kháng iốt phóng xạ [80]. Nghiên cứu hồi cứu được tiến hành trên 63 bệnh nhân giai đoạn từ 2015-2018. Các tổn thương nghi ngờ trên PET/CT đã được sinh thiết và xét nghiệm đột biến *BRAF* V600E bằng phương pháp hóa mô miễn dịch và Realtime PCR. Kết quả đã cho thấy 55/63 bệnh nhân (87,3%) có đột biến *BRAF* V600E, 45/63 bệnh nhân (71,4%) có mô bệnh học là ung thư tuyến giáp biệt hóa typ thông thường và 18/63 bệnh nhân (28,6%) là phân typ khác. Tăng chuyển hóa FDG trên PET/CT ở hầu hết bệnh nhân tái phát, di căn 58/63 (92,1%). Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng sự tăng hấp thu FDG liên quan các yếu tố nguy cơ như kích thước tổn thương, mô bệnh học loại và di căn xa. Mặc dù sự hấp thu FDG của ở tổn thương UTTGBH tái phát/di căn có đột biến *BRAF* V600E cao hơn ở những tổn thương không có đột biến nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (SUVmax lần lượt là 7,11 so với 4,91, $p = 0,2$). Nghiên cứu của Bùi Đăng Minh Trí (2019) ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa cho thấy đột biến gen *BRAF* tại vị trí V600E làm tăng nguy cơ tái phát gấp 9,14 lần so với nhóm không có đột biến [81].

Các nghiên cứu khác gần đây của các tác giả Ngô Thị Minh Hạnh (2020), Nguyễn Thị Lan Hương (2023) và Đặng Trung Dũng (2023) đều cho thấy không có mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen *BRAF* V600E với nguy cơ tái phát, di căn hạch, di căn xa và tiến triển của bệnh nhân UTTGBH kháng iốt phóng xạ [82], [83], [84].

Cho đến nay, ở Việt Nam, các đột biến gen và đồng đột biến gen *BRAF*

V600E/*TERT* promoter ở bệnh nhân UTTGBH tái phát vùng cổ kháng iốt phóng xạ là vấn đề khá mới mẻ và chưa được đề cập nhiều trong y văn.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 111 bệnh nhân UTTGBH tái phát vùng cổ kháng I-131 và so sánh với nhóm tham chiếu gồm 33 bệnh nhân UTTGBH tái phát vùng cổ hấp thu I-131 trên xạ hình.

2.1.1. Nhóm ung thư tuyến giáp biệt hoá tái phát vùng cổ kháng I-131 (nhóm nghiên cứu)

Nhóm nghiên cứu gồm 111 bệnh nhân UTTGBH tái phát tại vùng cổ, không hấp thu I-131 tại vùng cổ trên xạ hình toàn thân với I-131 sau điều trị. Các bệnh nhân này được phẫu thuật vét hạch/cắt tổn thương tái phát vùng cổ tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, bao gồm mẫu paraffin là tổn thương tái phát của các bệnh nhân trên để làm mô bệnh học và sinh học phân tử.

2.1.2. Nhóm ung thư tuyến giáp biệt hoá tái phát vùng cổ hấp thu I-131 (nhóm tham chiếu)

Gồm 33 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTTGBH tái phát tại vùng cổ, có hấp thu I-131 tại vùng cổ trên xạ hình toàn thân với I-131 sau điều trị. Các bệnh nhân này có chỉ định phẫu thuật vét hạch/cắt tổn thương tái phát vùng cổ có mẫu mô bệnh học và sinh học phân tử.

2.1.3. Tiêu chuẩn lựa chọn

2.1.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nhóm nghiên cứu

- BN ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.
- BN UTTGBH được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và vét hạch cổ, điều trị I-131 sau phẫu thuật.
- BN được theo dõi, tái khám phát hiện tổn thương tái phát vùng cổ bằng

các xét nghiệm Tg huyết thanh, xạ hình toàn thân I-131, siêu âm, CT hoặc PET/CT, FNA.

- Kết quả xạ hình toàn thân với I-131 cho thấy tổn thương tái phát vùng cổ không hấp thu I-131 và/hoặc bệnh tiến triển mặc dù đã điều trị I-131.

- BN được chỉ định phẫu thuật cắt tổn thương tái phát vùng cổ theo các tiêu chuẩn của ATA và thông qua Hội đồng ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

- Kết quả mô bệnh học sau mổ khẳng định tổn thương tái phát vùng cổ (giường tuyến giáp, hạch cổ) là tổ chức di căn của UTBMTG.

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án, tiêu bản và khối nén lưu trữ đủ tiêu chuẩn làm xét nghiệm đột biến gen.

2.1.3.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nhóm tham chiếu

- BN ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.

- BN UTTGBH được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và vét hạch cổ, điều trị I-131 sau phẫu thuật.

- BN được phát hiện tái phát vùng cổ bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, CT...), được khẳng định bằng mô bệnh học tổn thương tái phát vùng cổ nhưng có hấp thu I-131 trên xạ hình toàn thân với I-131.

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án, tiêu bản và khối nén lưu trữ đủ tiêu chuẩn làm xét nghiệm đột biến gen.

2.1.4. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có mô bệnh học của u nguyên phát không phải là ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa.

- Bệnh nhân mắc kèm bệnh ung thư khác.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

- Khoa Y học hạt nhân và Khoa Phẫu thuật lồng ngực - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

- Khoa Giải phẫu bệnh lý, Khoa Sinh học phân tử - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.3. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 01/2021 đến tháng 12/2024.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, kết hợp phân tích hồi cứu và tiến cứu với theo dõi dọc 12 tháng sau phẫu thuật vét hạch/tổn thương tái phát vùng cổ.

2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu mô tả định tính, ước lượng một tỷ lệ theo công thức sau:

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

Trong đó:

n là cỡ mẫu tối thiểu cần chọn.

α là mức ý nghĩa thống kê, lựa chọn $\alpha=0,05$ thì giá trị mức độ tin cậy $Z_{1-\alpha/2}= 1,96$.

d là độ chính xác tuyệt đối, chọn $d = 0,1$.

P là tỷ lệ ước đoán.

Nghiên cứu của tác giả Pyo J.Y. và cs (2024) báo cáo tỷ lệ xuất hiện đồng đột biến gen *BRAF/TERT* trong UTTG thể nhú kháng iốt phóng xạ là 46,2%. Chọn $p = 0,46$ thay vào công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu tối thiểu cần thu thập cho nhóm bệnh nhân UTTGBH kháng I-131 trong nghiên cứu của chúng tôi là 95 bệnh nhân [85].

2.4.3. Phương tiện nghiên cứu

- Chụp xạ hình toàn thân với I-131 trên máy gamma camera Infinia của GE (Hoa Kỳ) tại khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.
- Chụp PET/CT trên máy PET/CT Discovery 710 của hãng GE (Hoa Kỳ) tại khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.
- Máy xét nghiệm Thyroglobulin, Anti-thyroglobulin: máy Unicel DxI 800, máy Abbott Architect I2000, máy Cobas e801 (máy 1), máy Cobas e801 (máy 2).
- Các máy xét nghiệm sinh hóa, miễn dịch, máy siêu âm, máy chụp cắt lớp vi tính đặt tại các khoa xét nghiệm cận lâm sàng, khoa chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.
- Hệ thống Biocartis Idylla™ phát hiện định tính 5 đột biến ở codon 600 của gen *BRAF* V600E; hệ thống phát hiện CFX 96 (Bio-Rad) và hệ thống Agilent phát hiện đột biến *TERT* promoter đặt tại khoa sinh học phân tử, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.4.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu

*2.4.4.1. Các biến số và chỉ số nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, tỷ lệ đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131*

❖ *Đặc điểm chung bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tái phát vùng cổ*

- Hồi cứu: Các bệnh nhân được thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh án trước đây tại thời điểm chẩn đoán ban đầu sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, vét hạch cổ và điều trị I-131. Nghiên cứu hồi cứu các đặc điểm bao gồm:
 - + Tuổi khi chẩn đoán: Tuổi bệnh nhân tại thời điểm phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, được phân thành các nhóm tuổi:

- Nhóm < 55 tuổi

- Nhóm ≥ 55 tuổi

+ Giới tính:

- Nam giới
- Nữ giới

+ Phân loại TNM, giai đoạn bệnh UTTGBH tại thời điểm sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp: Theo phân loại của Hội Ung thư Hoa Kỳ (AJCC) phiên bản thứ 8 năm 2017 [30].

- Kích thước u: T1, T2, T3, T4, Tx.
- Di căn hạch: N0, N1a, N1b, Nx.
- Di căn xa: M0, M1
- Giai đoạn bệnh: I, II, III, IV

+ Phân tầng yếu tố nguy cơ tái phát: theo ATA năm 2015 [12]:

- Nguy cơ tái phát thấp
- Nguy cơ tái phát trung bình
- Nguy cơ tái phát cao

+ Phân nhóm theo tổng liều điều trị I-131 tích lũy ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131:

- < 200 mCi
- 200 – 399 (mCi)
- 400 – 599 (mCi)
- ≥ 600 (mCi)

+ Đánh giá đáp ứng điều trị sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát vùng cổ theo hướng dẫn của ATA 2015 ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131 theo 4 mức độ như sau [12]:

- Đáp ứng hoàn toàn (ER)
- Đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa (BIR)
- Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (SIR)
- Đáp ứng không xác định (IR)

+ Xét nghiệm thyroglobulin (Tg) kích thích trước điều trị I-131 lần đầu (ng/ml): Là giá trị Thyroglobulin (Tg) kích thích tại thời điểm bệnh nhân được ngừng thuốc hormon tuyến giáp 4 tuần, ăn kiêng iốt 2 tuần, sau đó được xét nghiệm Tg khi TSH ≥ 30 μ IU/mL [12]. Bệnh nhân UTTGBH được xét nghiệm Tg và kháng thể kháng thyroglobulin (Anti-Tg) trong cùng một phòng xét nghiệm, sử dụng cùng một xét nghiệm mỗi lần [21]. Giá trị Tg được đo tại thời điểm Anti-Tg âm tính (trong giới hạn bình thường). Xác định Tg: Trung vị, khoảng tứ phân vị, chia thành 2 nhóm:

- Tg <10 ng/ml
- Tg ≥ 10 ng/ml.

- Tiến cứu: Nghiên cứu các đặc điểm tại thời điểm được chẩn đoán tái phát vùng cổ, sau đó được phẫu thuật vét hạch cổ tái phát vùng cổ.

+ Tái phát: Bệnh nhân UTTGBH sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị I-131 được đánh giá đáp ứng hoàn toàn qua xét nghiệm Tg, siêu âm tuyến giáp và xạ hình toàn thân với I-131 sau điều trị. Bệnh nhân được tái khám, theo dõi định kỳ tại khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Chẩn đoán tái phát nếu phát hiện tổn thương trên xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh và kết quả xét nghiệm tế bào học có tế bào di căn của ung thư biểu mô tuyến giáp; (hoặc) phát hiện tổn thương trên CT hoặc PET-CT nghi ngờ ác tính. Ung thư tuyến giáp tái phát là những tổn thương ác tính tại chỗ, tại vùng và các di căn xa:

- Tái phát hạch: các tổn thương hạch vùng cổ (hạch cổ khoang trung tâm, hạch cổ bên).
- Tái phát tại chỗ: tổn thương ác tính tại giường tuyến giáp, tổ chức xâm lấn tại chỗ như khí quản, thực quản, thần kinh.
- Tái phát xa: di căn các cơ quan phổi, xương.

Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân UTTGBH đều có tái phát vùng cổ (hạch cổ/giường tuyến giáp), có thể kết hợp tái phát di căn xa.

+ Thời gian tái phát sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị I-131 ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131: Là thời gian tính từ thời điểm phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp đến thời điểm phẫu thuật vét hạch cổ tái phát, chia thành các khoảng thời gian như sau:

- < 1 năm
- 1 – 3 năm
- > 3 – 5 năm
- > 5 năm

+ Chỉ định phẫu thuật tái phát: Chỉ định phẫu thuật đối với hạch cổ trung tâm có đường kính trực ngắn trên CT ≥ 8 mm; hạch cổ bên có đường kính trực ngắn trên CT ≥ 10 mm hoặc tổn thương tiến triển (ATA 2015).

+ Tuổi tại thời điểm tái phát: Tuổi bệnh nhân tại thời điểm được phẫu thuật vét hạch cổ tái phát vùng cổ, được phân thành các nhóm tuổi:

- Nhóm < 55 tuổi
- Nhóm ≥ 55 tuổi

+ Phẫu thuật vét hạch cổ tái phát: Phẫu thuật vét hạch cổ tái phát được tiến hành khi bệnh nhân UTTGBH được chẩn đoán tái phát thông qua Hội đồng ung thư tuyến giáp, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Các bệnh nhân được hội chẩn và chỉ định điều trị phẫu thuật vét hạch theo khuyến cáo lâm sàng của ATA-2015. Trong nghiên cứu này, phẫu thuật vét hạch cổ tái phát bao gồm phẫu thuật vét hạch cổ và/hoặc phẫu thuật cắt tổn thương tái phát như giường tuyến giáp.

+ Tình trạng kháng iốt phóng xạ:

- UTTGBH kháng I-131
- UTTGBH hấp thu I-131

+ Giá trị Thyroglobulin ức chế (ng/ml): Tg được xét nghiệm tại thời điểm tái phát và bệnh nhân đang dùng thuốc hormon tuyến giáp. Giá trị Tg xét nghiệm khi giá trị Anti-Tg trong giới hạn bình thường. Xác định Tg: Trung vị,

khoảng tứ phân vị, chia thành 2 nhóm:

- $Tg < 1 \text{ ng/ml}$
- $Tg \geq 1 \text{ ng/ml}$

- Phương pháp điều trị kết hợp sau phẫu thuật tái phát ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131:

- + Điều trị hormon tuyến giáp
- + Điều trị I-131
- + Điều trị tia xạ
- + Điều trị nhắm đích
- + Phẫu thuật lấy tổn thương tiến triển

❖ *Đặc điểm mô bệnh học*

- Thể mô bệnh học của bệnh phẩm tái phát vùng cổ: Mẫu mô lấy từ tổ chức tái phát vùng cổ được cắt tiêu bản và nhuộm bằng phương pháp nhuộm Hematoxylin và Eosin (HE). Tiêu chuẩn là tạo ra một lát cắt mô học trên mỗi khối parafin và kiểm tra lát cắt dưới kính hiển vi sau khi nhuộm bằng HE [22]. Đọc và phân tích kết quả trên kính hiển vi quang học, phân loại mô bệnh học theo WHO 2017 [26]:

+ Mô bệnh học thể nhú: Dựa vào đặc điểm lâm sàng tiến triển chia thành các nhóm sau [27]:

- Thể nhú biến thể độ ác tính cao hay thể nhú biến thể tiến triển theo ATA năm 2015 gồm: thể nhú biến thể tế bào cao, thể nhú biến thể tế bào trụ, thể nhú biến thể tế bào đình tán - hobnail, thể nhú biến thể đặc/bè, thể nhú biến thể xơ hóa lan tỏa [12].

- Thể nhú biến thể độ ác tính trung gian: thể nhú thông thường, thể nhú biến thể tế bào ưa axit, thể nhú biến thể nang, thể nhú biến thể tế bào sáng.

- Thể nhú biến thể độ ác tính thấp: vi ung thư thể nhú, biến thể có vỏ, biến thể dạng sàng/phôi dâu.

- + Mô bệnh học thể nang
- Đặc điểm hạch tái phát vùng cổ:
 - + Tổng số hạch vét được: Là tổng số hạch tái phát vùng cổ vét được trong khi phẫu thuật vét hạch cổ tái phát.
 - + Số hạch di căn ung thư biểu mô tuyến giáp: Là tổng số hạch tái phát vùng cổ vét được và được chẩn đoán di căn từ ung thư biểu mô tuyến giáp bằng mô bệnh học.
 - + Tỷ lệ hạch di căn/tổng số hạch vét được.
 - + Kích thước lớn nhất của hạch/tổn thương tái phát vùng cổ (mm)
 - Đặc điểm vi thể: đánh giá tình trạng xâm nhập của hạch vùng cổ tái phát trên mô bệnh học:
 - + Xâm nhập mạch
 - + Hoại tử
 - + Xâm nhập vỏ hạch
 - + Xâm nhập cơ
 - + Xâm nhập xơ mỡ ngoài hạch
 - + Canxi
 - + Xâm nhập thần kinh.

❖ *Tỷ lệ đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter*

Phân tích các đột biến gen: Các mẫu mô tái phát vùng cổ có chẩn đoán mô bệnh học là tổ chức di căn từ ung thư biểu mô tuyến giáp được đúc khối nền (FFPE), xử lý và tách chiết DNA. Mẫu DNA được đánh giá chất lượng, sau đó xét nghiệm đột biến gen *BRAF* V600E và *TERT* promoter bằng phương pháp Realtime PCR tại khoa Sinh học phân tử, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

- + Xác định biểu lộ đột biến gen *BRAF* V600E:
 - Dương tính

- Âm tính
- + Xác định biểu lộ đột biến *TERT* promoter:
 - Dương tính
 - Âm tính
- + Tình trạng kết hợp đột biến *BRAF* V600E và *TERT* promoter:
 - Chỉ đột biến *BRAF* V600E: Là tình trạng bệnh nhân mang đột biến gen *BRAF* V600E và không mang đột biến *TERT* promoter.
 - Chỉ đột biến *TERT* promoter: Là tình trạng bệnh nhân mang đột biến *TERT* promoter và không mang đột biến *BRAF* V600E.
 - Đồng đột biến *BRAF/TERT*: Là tình trạng cùng tồn tại đột biến gen *BRAF* V600E và đột biến gen *TERT* promoter.
 - Cả 2 gen cùng không đột biến: Là tình trạng không mang cả đột biến *BRAF* V600E và *TERT* promoter.

❖ *Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen và tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát vùng cổ*

+ Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát vùng cổ.

+ Mối liên quan giữa đột biến *BRAF* V600E, *TERT* promoter và tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát vùng cổ.

+ Phân tích giá trị dự đoán một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến *BRAF*, *TERT* với tình trạng kháng I-131.

2.4.4.2. *Các chỉ tiêu nghiên cứu về mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị với tình trạng đột biến và đồng đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131*

❖ *Các chỉ tiêu nghiên cứu về mối liên quan đặc điểm lâm sàng, mô bệnh*

học với tình trạng đột biến và đồng đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter

- Đặc điểm bệnh nhân UTTGBH kháng I-131 tại thời điểm tái phát
- So sánh đặc điểm giữa các nhóm không đột biến *BRAF*, nhóm chỉ đột biến *BRAF* và nhóm đồng đột biến *BRAF/TERT*.
- So sánh đặc điểm giữa các nhóm không đột biến *TERT*, nhóm chỉ đột biến *TERT* và nhóm đồng đột biến *BRAF/TERT*.
- So sánh đặc điểm hạch tái phát vùng cổ theo tình trạng đồng đột biến *BRAF/TERT*.
- So sánh đặc điểm mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ theo tình trạng đồng đột biến *BRAF/TERT*.
- So sánh đặc điểm vi thể của tổn thương tái phát vùng cổ theo tình trạng đồng đột biến *BRAF/TERT*.
- So sánh kết quả điều trị sớm sau phẫu thuật tái phát theo tình trạng đồng đột biến *BRAF/TERT*.
- Phân tích hồi quy logistic về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng dự báo đồng đột biến *BRAF/TERT*.
- Mối liên quan giữa lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen với tình trạng bệnh tiến triển sau phẫu thuật tái phát ở bệnh nhân UTTGBH kháng I-131.
- Phân tích hồi quy Cox các yếu tố lâm sàng và đột biến gen với tình trạng bệnh tiến triển sau phẫu thuật tái phát.

❖ *Các chỉ tiêu nghiên cứu về giá trị tiên lượng một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị, tình trạng đột biến và đồng đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng I-131*

- Một số định nghĩa các biến số:
 - + Thời điểm gốc của nghiên cứu: là thời điểm bệnh nhân được điều trị phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp.
 - + Thời gian tái phát: Là thời gian tính từ thời điểm phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp đến thời điểm phẫu thuật vét hạch cổ tái phát và/hoặc cắt tổn

thương tái phát vùng cổ.

+ Kết quả điều trị sớm sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát vùng cổ: Là kết quả điều trị sau phẫu thuật vét hạch/tổn thương tái phát vùng cổ theo dõi trong thời gian 12 tháng, đánh giá tại các thời điểm 3, 6, 9 và 12 tháng bằng siêu âm vùng cổ, Tg huyết thanh, FNA, CT khi nghi ngờ bệnh tiến triển.

+ Đánh giá đáp ứng sau điều trị phẫu thuật vét hạch cổ tái phát vùng cổ theo hướng dẫn của ATA 2015 theo 4 mức độ như sau [12]:

- Đáp ứng hoàn toàn (ER: Excellent Response): Tg ức chế $<0,2$ ng/ml hoặc Tg kích thích <1 ng/ml với Anti-Tg âm tính và chẩn đoán hình ảnh âm tính.

- Đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa (BIR: Biochemical Incomplete Response): không có bất kỳ phát hiện đáng ngờ nào trên chẩn đoán hình ảnh, Tg ức chế ≥ 1 ng/mL hoặc Tg kích thích ≥ 10 ng/ml với Anti-Tg âm tính hoặc Anti-Tg tăng.

- Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (SIR: Structural Incomplete Response): phát hiện tổn thương nghi ngờ trên chẩn đoán hình ảnh.

- Đáp ứng không xác định (IR: Indeterminate Response): phát hiện không đặc hiệu trên chẩn đoán hình ảnh, không có Anti-Tg âm tính, Tg ức chế $>0,2$ ng/ml nhưng <1 ng/ml hoặc Tg kích thích >1 ng/ml nhưng <10 ng/ml.

+ Kết quả điều trị sớm sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát vùng cổ: Chia thành 2 nhóm

- Đáp ứng hoàn toàn (ER)
- Không đáp ứng hoàn toàn: Bao gồm các bệnh nhân được đánh giá là BIR, SIR và IR.

+ Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS): Thời gian tính từ ngày phẫu thuật vét hạch cổ tái phát vùng cổ đến khi bệnh tiến triển, thời gian tính theo tháng.

+ Bệnh tiến triển sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát vùng cổ được định

nghĩa theo tiêu chuẩn đáp ứng khối u đặc của RECIST 1.1 [86] như sau:

- Tồn thương tiến triển về kích thước (Tiêu chuẩn đáp ứng khối u đặc của RECIST 1.1: Khi tổng đường kính dài nhất các tồn thương di căn tăng ít nhất 20% so với ban đầu).

- Phát hiện tồn thương trên xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh và kết quả xét nghiệm tế bào học có tế bào di căn của ung thư biểu mô tuyến giáp.

- (Hoặc) Phát hiện tồn thương trên CT/PET-CT nghi ngờ ác tính.

+ Điều trị phẫu thuật vét hạch cổ tái phát lần 2: Sau khi phẫu thuật vét hạch cổ tái phát vùng cổ, bệnh nhân được theo dõi 12 tháng và đánh giá có tồn thương tiến triển theo RECIST 1.1 và được phẫu thuật vét hạch cổ tái phát lần 2 (nếu có chỉ định).

+ Điều trị kết hợp sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát:

- Hormon tuyến giáp

- Điều trị I-131

- Điều trị tia xạ

- Điều trị đích

- Phẫu thuật vét hạch cổ tái phát lần 2: Phẫu thuật vét hạch cổ/cắt tồn thương tiến triển lần 2 sau khi phẫu thuật vét hạch tái phát trước đó.

+ Thời điểm rút khỏi nghiên cứu:

- Ngày tử vong do ung thư tuyến giáp.

- Ngày mất theo dõi: Ngày khám bệnh cuối cùng, sau đó không có thông tin nữa.

- Nội dung nghiên cứu:

+ So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo tình trạng đồng đột biến gen *BRAF/TERT*:

- Đồng đột biến *BRAF/TERT*

- Không đồng đột biến *BRAF/TERT*

+ So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái

phát giữa nhóm không đột biến *BRAF*, chỉ đột biến *BRAF* và nhóm đồng đột biến gen *BRAF/TERT*.

+ So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát giữa nhóm không đột biến *TERT*, chỉ đột biến *TERT* và nhóm đồng đột biến gen *BRAF/TERT*.

+ So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo đặc điểm tuổi tại thời điểm tái phát:

- < 55 tuổi
- ≥ 55 tuổi

+ So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo tình trạng giới tính:

- Nam giới
- Nữ giới

+ So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo thể mô bệnh học:

- Thể nhú biến thể tiến triển
- Thể mô bệnh học khác

+ So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo kích thước u nguyên phát:

- Kích thước u T4
- Kích thước khác

+ So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo giai đoạn bệnh:

- Giai đoạn bệnh I + II
- Giai đoạn bệnh III + IV

+ So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng phẫu thuật vét hạch cổ tái phát lần 2:

- Phẫu thuật vét hạch tái phát lần 2

- Không phẫu thuật vét hạch tái phát lần 2
- + So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo đáp ứng điều trị:
 - Nhóm đáp ứng hoàn toàn
 - Nhóm không đáp ứng hoàn toàn.

2.4.5. Các quy trình và kỹ thuật xác định đột biến gen

Xác định biểu hiện của các gen *BRAF* V600E và *TERT* promoter được tiến hành tại khoa Sinh học phân tử, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Xét nghiệm gen thực hiện trên bệnh phẩm lam kính cắt từ khối nền paraffin (FFPE) đã cắt nhuộm HE và xác định mô hạch/tổn thương tái phát của ung thư biểu mô tuyến giáp.

2.4.5.1. Quy trình xét nghiệm đột biến gen *BRAF* V600E

❖ Tách chiết DNA

DNA tách chiết trên lam kính được cắt từ chính khối nền paraffin đã cắt nhuộm HE và xác định có tổn thương di căn trước đó. Mỗi trường hợp cắt 4 - 5 lát, mỗi lát dày 10 µm, được khoanh vùng vị trí có u, tế bào ác tính trên lam kính. Tách chiết ADN sử dụng bộ sinh phẩm CE-IVD, Invisorb® Spin Tissue Mini Kit (Invisorb) của hãng Stratec, Đức. Xét nghiệm này cần khoảng từ 25 - 50 ng ADN cho mỗi mẫu/lần. Chuẩn bị dung dịch: Binding Bufer A và Wash buffer theo hướng dẫn của nhà sản xuất và lượng dung dịch Elution Bufer cần dùng ở 52°C.

❖ Xét nghiệm đột biến *BRAF* V600E bằng phương pháp Realtime PCR

Bộ xét nghiệm đột biến gen *BRAF* sử dụng bộ sinh phẩm CE- IVD của hãng Entrogen, THDNA-RT64, Thyroid Cancer Mutation Analysis Kiet, Hoa Kỳ dựa trên nguyên lý sử dụng probe thủy phân kép để phát hiện các sản phẩm khuếch đại.

Đột biến *BRAF* V600E được phát hiện trong các mẫu bằng Realtime PCR

theo quy trình thường quy của Bệnh viện 108. Hỗn hợp phản ứng bao gồm hỗn hợp chính 1X (Qiagen, Hilden, Đức), 10 pM primer xuôi và primer ngược, 5 pM probe đột biến *BRAF* V600E, 10 pM axit nucleic peptide (PNA) *BRAF* làm đối chứng nội bộ và 20-50 ng DNA bộ gen trong tổng thể tích 20 μ L. Realtime PCR được thực hiện trong các điều kiện chu kỳ sau: 95°C trong 15 phút (kích hoạt enzyme), tiếp theo là 45 chu kỳ 95°C trong 15 giây (biến tính) và 60°C trong 1 phút (ủ/kéo dài). Tất cả các khuếch đại được thực hiện bằng hệ thống phát hiện CFX96 (Bio-Rad, Hercules, California, Hoa Kỳ).

2.4.5.2. Quy trình xét nghiệm đột biến gen *TERT* promoter

❖ Tách chiết DNA

DNA được tách chiết từ các mảnh mô đã vùi nên FFPE bằng kit FFPE GeneJET (Thermo Fisher Scientific) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. DNA được rửa trong đệm rửa TAE và được lưu trữ ở -20°C cho đến khi xử lý thêm và ở -80°C để lưu trữ lâu dài. Nồng độ và độ tinh sạch của DNA được xác định bằng phương pháp đo quang phổ NanoDrop.

❖ Xét nghiệm đột biến *TERT* bằng phương pháp Realtime PCR

Các đột biến *TERT* promoter (đột biến gen *TERT* promoter C228T và C250T) tạo ra cùng một trình tự, do đó sử dụng duy nhất một loại probe để phát hiện cả hai đột biến. Một loại probe thứ hai được sử dụng để nhận dạng gen *TERT* promoter C228 kiểu hoang dã. Trình tự các probes được sử dụng cho *TERT* promoter kiểu đột biến (*TERT* C228T.P) và *TERT* promoter kiểu hoang dã (*TERT* C228A.P) như bảng 2.1.

Các probes được tổng hợp bởi Integrated DNA Technologies (IDT). Tất cả các phản ứng được thực hiện kép sử dụng 400 nM của mỗi loại môi, đối với thiết kế chất chặn PNA, chất chặn *TERT* PNA được thiết kế dựa trên trình tự của *TERT* C228T sau đó được tổng hợp riêng bởi Panagene Inc. (Daejeon, Hàn Quốc) và 1x Q-sol (Qiagen) với 50 ng DNA bộ gen đầu vào trong hỗn hợp phản

ứng tổng cộng là 20 μL .

Kỹ thuật Realtime PCR được thực hiện chu kỳ nhiệt như sau: 95°C trong 15 phút (hoạt hóa enzyme); sau đó 50 chu kỳ 94°C trong 30 giây, sau đó 64°C trong 1 phút (biến tính và kéo dài); giai đoạn cuối cùng là 98°C trong 10 phút (bất hoạt enzyme). Tất cả các khuếch đại được thực hiện bằng Bộ RT-PCR QuantiTect Probe, hệ thống CFX 96 (Bio-Rad) và hệ thống Agilent.

Bảng 2.1. Thiết kế Primer và Probe phát hiện đột biến *TERT* promoter

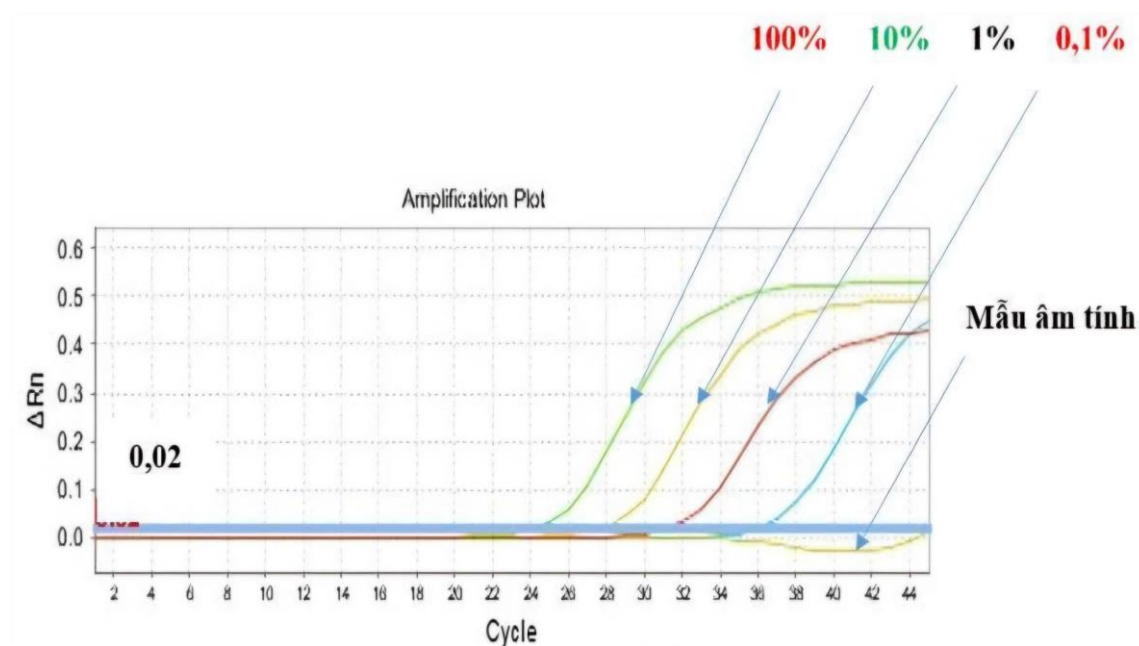
Tên mỗi	Trình tự mỗi, Probe
TERT C228T PNA	NH ₂ -CCGGAGGGGGCT-CONH ₂
TERT. Forward	CCTGCCCCCTTCACCTTCCAG
TERT. Reverse	CCG CGG AAA GGA AGG GGA
TERT C228T.P	5'- FAM/CCC+C+T+T+CCGG/3IABkFQ/ ('+' LNA bases)
TERT C228A.P	5'- HEX/CCC+C+A+T+CCGG/3IABkFQ/ ('+' LNA bases)
TERT WT.P	/CY5/CCCC+C+T+CCGG/3IABkFQ/ ('+' LNA bases)
TERT seqF	CAGCGCTGCCTGAAACTC
TERT seqR	CGTCCTGCCCCCTTCAC

Tối ưu hóa các điều kiện phản ứng Real-time PCR: Các thành phần của phản ứng và điều kiện nhiệt được tối ưu hóa để đạt hiệu quả khuếch đại cao và độ đặc hiệu tốt nhất:

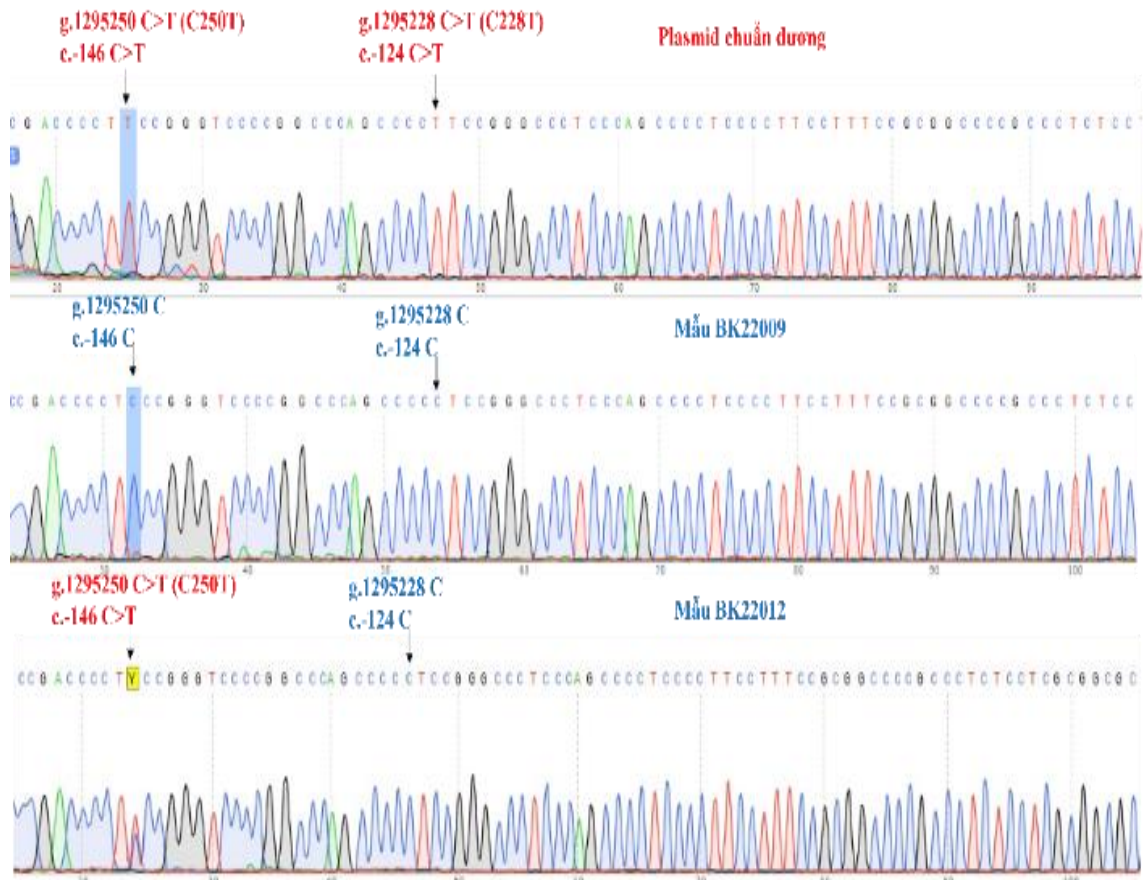
Bảng 2.2. Các thông số tối ưu của phản ứng Real-time PCR phát hiện đột biến *TERT* promoter

Thành phần phản ứng	Thể tích tối ưu	Nồng độ cuối cùng
DNA mẫu	50 ng	-
Primer Forward	0,4 μ M	400 nM
Primer Reverse	0,4 μ M	400 nM
Probe mutant	0,2 μ M	200 nM
Probe wild-type	0,2 μ M	200 nM
Q-Solution	1x	-
QuantiTect Probe RT-PCR Mastermix	1x	-
Thể tích phản ứng cuối cùng	20 μ l	-

❖ *Giải trình tự gen TERT promoter*



Hình 2.1. Hình ảnh phản ứng Real-time PCR plasmid standard chuẩn dương mang đột biến gen *TERT* C228T và C250T



Hình 2.2. Hình ảnh giải trình tự vùng khởi động gen *TERT* mẫu đột biến và mẫu thể đại

Phát hiện đột biến *TERT* promoter C228T và C250T được thực hiện bằng PCR thường quy sau đó là giải trình tự trực tiếp *TERT* seqF và *TERT* seqR. Tuy nhiên, xung quanh vùng *TERT* promoter đột biến được đặc trưng bởi hàm lượng nucleotide GC cao (trên 80%), ảnh hưởng đến hiệu quả khuếch đại PCR. Bộ kit Q-Solution được thiết kế để tối ưu hóa các điều kiện khó khăn trong giải trình tự Sanger. Quá trình khuếch đại được thực hiện bằng cách sử dụng 50 ng gDNA đầu vào, hỗn hợp các primers *TERT* seqF, *TERT* seqR (200 nM cuối cùng trong phản ứng) và GoTaq® Green Master Mix (Promega), trong phản ứng 25 μ L. Điều kiện PCR là 95°C trong 5 phút; 38

chu kỳ 95°C trong 30 giây, 60°C trong 30 giây và 72°C trong 30 giây; và 72°C trong 10 phút. Các sản phẩm PCR được tinh sạch bằng USB ExoSapit (GE Healthcare, Uppsala, Thụy Điển) và giải trình tự chu kỳ bằng bộ giải trình tự chu kỳ BigDye Terminator phiên bản 3.1 (Applied Biosystems) theo giao thức của nhà sản xuất.

Chúng tôi đã xây dựng và tối ưu hóa thành công phương pháp Real-time PCR nhằm phát hiện các đột biến tại vị trí C228T và C250T của vùng promoter gen *TERT* trên các mẫu bệnh phẩm mô đúc khối nén (FFPE).

2.5. Quản lý thông tin, phân tích dữ liệu

- Các trường hợp nghiên cứu đều được ghi nhận đầy đủ các thông tin và mã hóa các dữ liệu.
- Các số liệu và kết quả thu được được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 25.0.
- Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn cho các số liệu tuân theo phân phối chuẩn; dưới dạng trung vị, tứ phân vị cho các số liệu không tuân theo phân phối chuẩn.
- Các biến định lượng được tính tần suất, tỷ lệ phần trăm.
- Sử dụng Student t-test và ANOVA so sánh các giá trị trung bình.
- Sử dụng các phương pháp phân tích so sánh phi tham số để so sánh các biến định lượng không tuân theo phân phối chuẩn.
- Sử dụng test kiểm định Chi-square (χ^2), Fisher's exact test để so sánh các tỷ lệ.
- Phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. Dùng phép kiểm Log-Rank để so sánh phân bố thời gian sống thêm theo các biến với $p = 0,05$ và độ tin cậy 95%.
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Xác định rõ quyền hạn và trách nhiệm của người nghiên cứu trước khi triển khai nghiên cứu.

- Tôn trọng quyền lựa chọn của bệnh nhân đồng ý hoặc từ chối tham gia nghiên cứu.

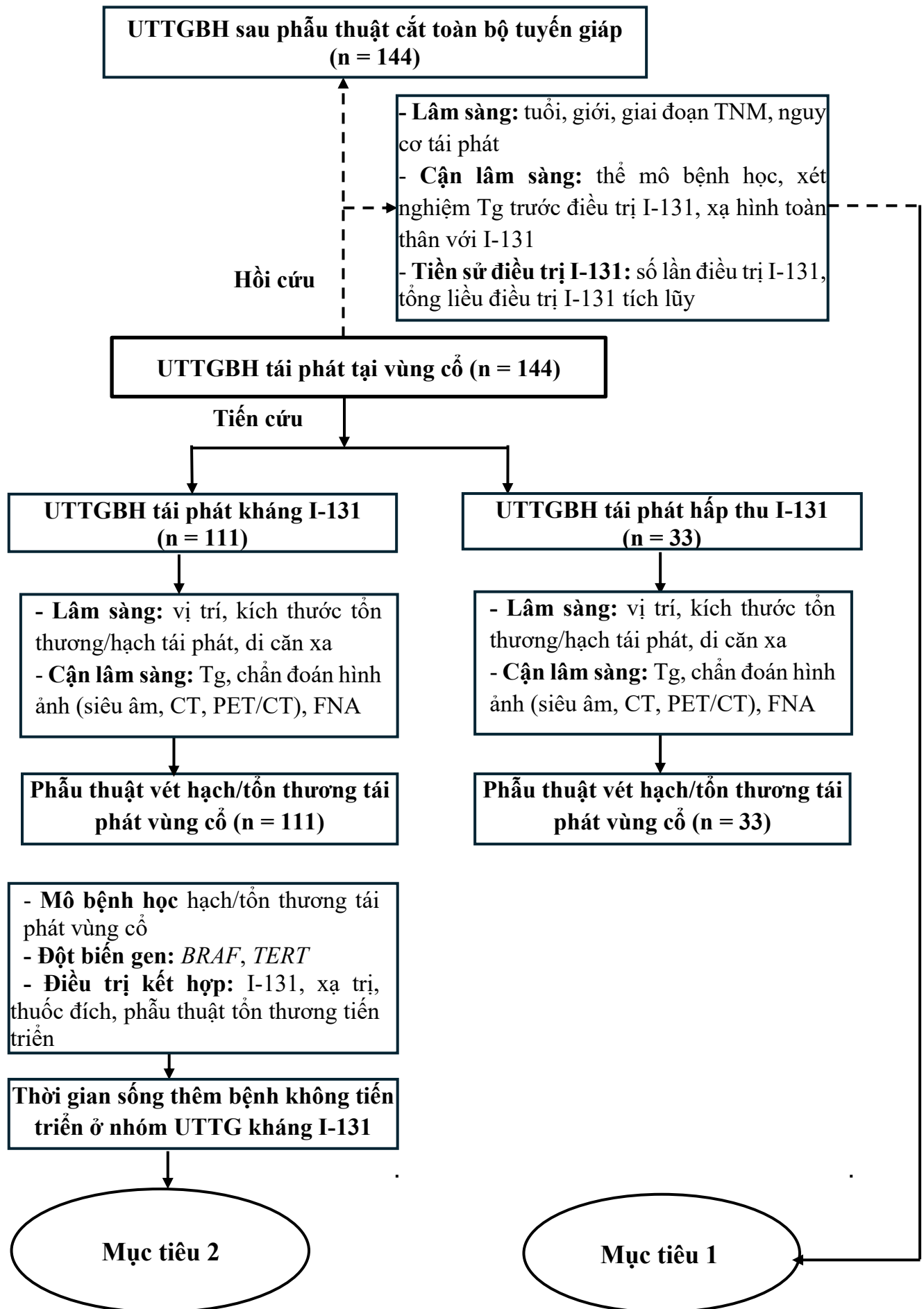
- Trung thực với kết quả nghiên cứu.

- Bảo vệ an toàn, quyền lợi của bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu.

- Những số liệu thu thập, thông tin phỏng vấn được đảm bảo giữ bí mật cho bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu sẽ là cơ sở cho các chương trình can thiệp khác sau này.

- Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức của Học viện quân y theo Quyết định số 734/CNChT-HĐĐĐ ngày 31/3/2021. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

Sơ đồ nghiên cứu



Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và tỷ lệ đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131

3.1.1. Đặc điểm chung bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tái phát vùng cổ

Nhóm nghiên cứu thu nhận 111 BN UTTGBH tái phát vùng cổ kháng I-131 và so sánh với nhóm tham chiếu gồm 33 BN UTTGBH tái phát vùng cổ hấp thu I-131.

Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131

Đặc điểm lâm sàng		UTTGBH kháng I-131 (n=111)	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi khi chẩn đoán (TB $\pm$ SD)		44,9 $\pm$ 13,8	
Nhóm tuổi	< 55	81	73,0
	$\geq$ 55	30	27,0
Giới	Nữ	83	74,8
	Nam	28	25,2
Kích thước u (T)	T1	62	55,9
	T2	16	14,4
	T3	12	10,8
	T4	14	12,6
	Tx	7	6,3
Di căn hạch (N)	N0	24	21,6
	N1a	19	17,1
	N1b	67	60,4
	Nx	1	0,9
Di căn xa (M)	M0	111	100,0
	M1	0	0,0
Giai đoạn bệnh	I	86	77,5
	II	20	18,0
	III	4	3,6
	IV	1	0,9

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của nhóm UTTG kháng iốt phóng xạ là $44,9 \pm 13,8$.
- Tỷ lệ mắc UTTG ở nữ giới gấp 3 lần ở nam giới.
- Bệnh nhân UTTG kháng I-131 được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn kích thước u là T1 và T2 chiếm tỷ lệ (70,3%). Tỷ lệ bệnh nhân UTTG kháng I-131 ở giai đoạn kích thước T4 chiếm 12,6%.
- 77,5% số bệnh nhân UTTG kháng I-131 được phát hiện đã di căn hạch cổ tại thời điểm phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp. Bệnh nhân UTTG kháng I-131 được chẩn đoán ở giai đoạn I và II chiếm 95,5%, bệnh nhân ở giai đoạn III và IV chiếm 4,5%.

Bảng 3.2. Phân tầng nguy cơ tái phát ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131

Phân tầng nguy cơ tái phát	UTTG kháng I-131 (n = 111)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Thấp	3	2,7
Trung bình	29	26,1
Cao	79	71,2
Tổng	111	100,0

Nhận xét:

Bệnh nhân UTTG kháng I-131 sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp được đánh giá có nguy cơ tái phát cao (ATA 2015) chiếm 71,2%, nguy cơ tái phát trung bình 26,1% và nguy cơ tái phát thấp chiếm 2,7%.

Bảng 3.3. Phân nhóm theo tổng liều điều trị I-131 tích lũy ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131

Tổng liều điều trị I-131 (mCi)	UTTГ kháng I-131 (n=111)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)
< 200	18	16,2
200 – 399	67	60,4
400 - 599	16	14,4
≥ 600	10	9,0
Trung vị (IQR)	280 (225 – 375)	

Nhận xét: Trung vị liều điều trị I-131 ở nhóm UTTG kháng I-131 là 280 mCi. Tỷ lệ bệnh nhân có tổng liều điều trị I-131 ≥ 600 mCi ở nhóm UTTG kháng I-131 là 9%.

Bảng 3.4. Thời gian tái phát sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị I-131 ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131

Thời gian tái phát (năm)	UTTГ kháng I-131 (n=111)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)
< 1	20	18,0
1 – 3	46	41,4
> 3 – 5	19	17,1
> 5	26	23,4
Trung vị (IQR)	29 (15 – 55)	

Nhận xét: Bệnh nhân UTTG sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị I-131 xuất hiện tái phát, di căn và kháng I-131 sau 1 đến 3 năm chiếm 41,4%. Trung vị thời gian tái phát, di căn ở nhóm UTTG kháng I-131 là 29 tháng (từ 15 tháng - 55 tháng).

Bảng 3.5. Phương pháp điều trị kết hợp sau phẫu thuật tái phát ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131

Điều trị bổ trợ	UTTG kháng I-131 (n=111)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Điều trị hormon tuyến giáp	92	82,9
Điều trị I-131	14	12,6
Điều trị tia xạ	0	0,0
Điều trị nhắm đích	1	0,9
Phẫu thuật vét hạch cổ tái phát lần 2	2	1,8
Điều trị I-131 + vét hạch cổ tái phát lần 2	1	0,9
Điều trị đích + Phẫu thuật vét hạch cổ tái phát lần 2	1	0,9

Nhận xét: Bệnh nhân UTTG tái phát vùng cổ kháng I-131 sau khi được phẫu thuật vét hạch cổ tái phát vùng cổ, phần lớn bệnh nhân được điều trị hormon tuyến giáp chiếm 82,9%; có 12,6% bệnh nhân được chỉ định điều trị I-131; chỉ có 0,9% bệnh nhân điều trị đích và 3,6% bệnh nhân được phẫu thuật vét hạch cổ tái phát lần 2 kết hợp các phương pháp điều trị khác.

Bảng 3.6. Đáp ứng điều trị sau phẫu thuật tái phát ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131

Đáp ứng điều trị sau phẫu thuật tái phát	UTTG kháng I-131 (n=111)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn (ER)	32	28,9
Đáp ứng không hoàn về sinh hóa (BIR)	23	20,7
Đáp ứng không hoàn về cấu trúc (SIR)	34	30,6
Đáp ứng không xác định (IR)	22	19,8

Nhận xét: Sau phẫu thuật tái phát tại vùng cổ, bệnh nhân UTTG kháng I-131 có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau phẫu thuật (28,9%) và 30,6% bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc.

3.1.2. Đặc điểm mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hoá kháng I-131

Bảng 3.7. Đặc điểm của hạch tái phát vùng cổ

Đặc điểm		UTTG kháng I-131 (n=111)	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Số hạch di căn	≥ 10	6	5,4
	< 10	105	94,6
	Trung vị (IQR)	3 (2 – 5)	
Số hạch vét được	Trung vị (IQR)	12 (5 – 20)	
Hạch di căn/Số hạch vét	Trung vị (IQR)	0,3 (0,2 – 0,5)	
Kích thước lớn nhất hạch tái phát (mm) (n=138)	≥ 30	8	7,5
	< 30	98	92,5
	Trung vị (IQR)	15 (10 – 20)	

Nhận xét:

Ở nhóm bệnh nhân UTTG kháng I-131 sau phẫu thuật tái phát, trung vị của tỷ lệ giữa số hạch di căn/ tổng số hạch vét được là 0,3. Trung vị kích thước hạch cổ tái phát lớn nhất 15 mm, kích thước hạch ≥ 30 mm chiếm 7,5%.

Bảng 3.8. Đặc điểm mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ

Thể mô bệnh học		UTTG kháng I-131 (n=111)	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Các biến thể nhú trung gian	Thể nhú thông thường	90	81,1
	Biến thể nang	9	8,1
	Biến thể tế bào ưa axit	3	2,7
	Biến thể tế bào sáng	3	2,7
Các biến thể nhú tiến triển	Biến thể tế bào cao	3	2,7
	Biến thể tế bào trụ	1	0,9
	Biến thể xơ hóa lan tỏa	1	0,9
	Biến thể đinh tán (hobnail)	1	0,9

Nhận xét:

Đặc điểm mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ ở bệnh nhân UTTG kháng I-131 như sau:

+ Thể nhú biến thể tiến triển chiếm tỷ lệ 5,4%. Các biến thể tiến triển bao gồm: thể nhú biến thể tế bào cao 2,7%, thể nhú biến thể tế bào trụ 0,9%, thể nhú biến thể xơ hóa lan tỏa 0,9% và thể nhú biến thể đinh tán (hobnail) chiếm tỷ lệ 0,9%.

+ Thể nhú biến thể trung gian gồm: nhú thể thông thường chiếm tỷ lệ 81,1%, thể nhú biến thể nang (8,1%), thể nhú biến thể tế bào sáng (2,7%) và thể nhú biến thể tế bào ưa axit (2,7%).

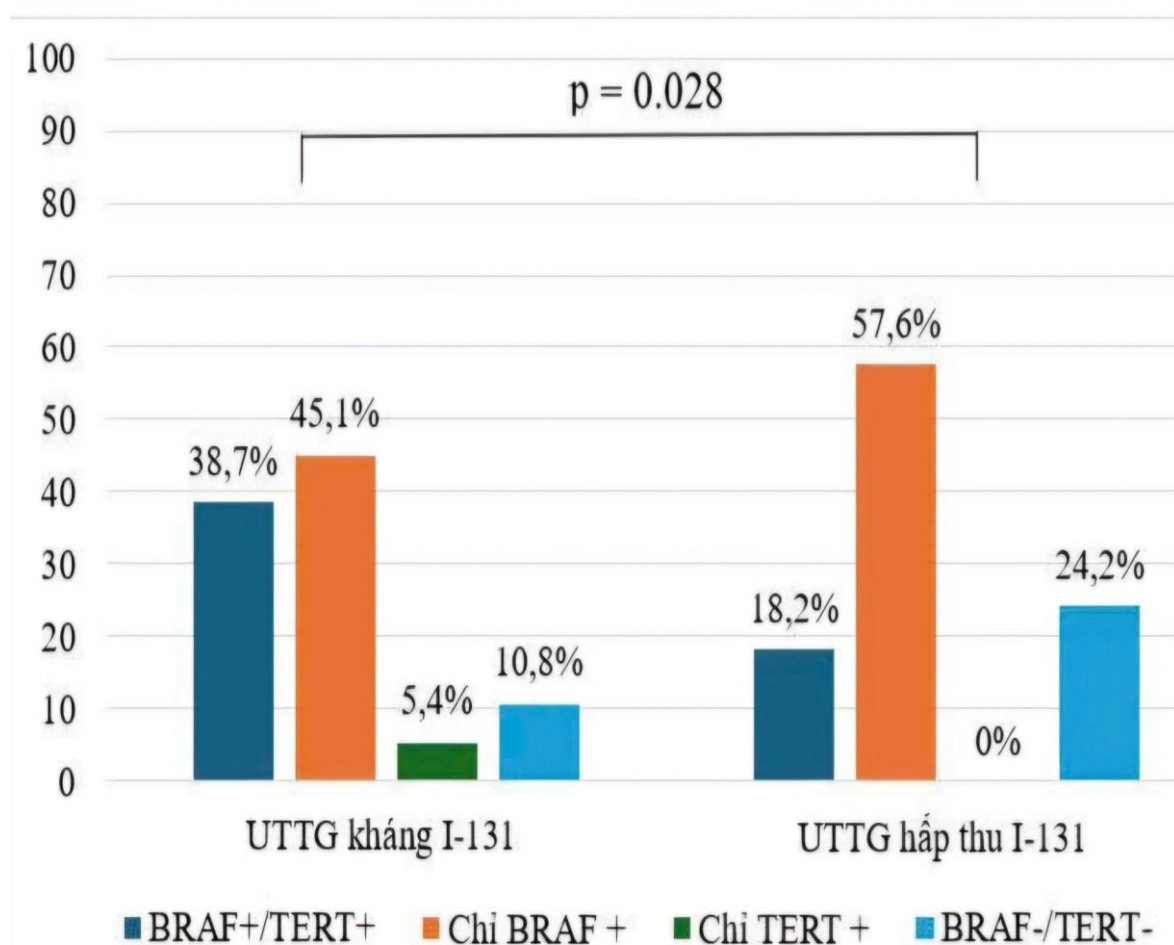
3.1.3. Tỷ lệ đột biến gen *BRAF V600E*, *TERT promoter*

Bảng 3.9. Tỷ lệ đột biến *BRAF V600E* và *TERT promoter* tại tổn thương tái phát vùng cổ

Đột biến gen	<i>TERT</i> (+) n (%)	<i>TERT</i> (-) n (%)	Tổng
<i>BRAF V600E</i> (+)	49 (34,0)	69 (47,9)	118 (81,9)
<i>BRAF V600E</i> (-)	6 (4,2)	20 (13,9)	26 (18,1)
Tổng	55 (38,2)	89 (61,8)	144 (100,0)

Nhận xét:

Trong 144 bệnh nhân UTTG tái phát vùng cổ được xét nghiệm đột biến gen trên bệnh phẩm là tổn thương tái phát tại vùng cổ, 47,9% bệnh nhân chỉ có đột biến *BRAF V600E*; 4,2% chỉ có đột biến *TERT*; 34% bệnh nhân có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* và 13,9% bệnh nhân không mang đột biến gen.



Biểu đồ 3.1. Phân bố đột biến gen *BRAF* V600E và *TERT* promoter theo tình trạng hấp thu I-131

Nhận xét:

Bệnh nhân UTG tái phát, di căn xuất hiện đồng đột biến gen *BRAF/TERT* ở nhóm UTG kháng I-131 là 38,7% cao hơn rõ rệt so với nhóm UTG hấp thu I-131 (18,2%) với $p < 0,05$.

3.1.4. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen và tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát vùng cổ

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát vùng cổ

Các đặc điểm lâm sàng		Tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát vùng cổ		OR (CI)	p
		Không (n=111) n (%)	Có (n=33) n (%)		
Mô bệnh học của tổn thương tái phát	Nhú thông thường	90 (81,1)	30 (90,9)	0,4 (0,1 - 1,5)	0,43 ^a
	Thể khác	21 (18,9)	3 (9,1)		
Khối u T4	Có	14 (12,6)	6 (18,2)	0,7 (0,2 - 1,9)	0,65 ^b
	Không	97 (87,4)	27 (81,8)		
Di căn hạch N	N0	24 (21,6)	7 (21,2)	-	1,0 ^b
	N1	86 (77,5)	26 (78,8)		
	Nx	1 (0,9)	0 (0,0)		
Di căn xa M	M0	111 (100,0)	33 (100,0)	-	-
	M1	0 (0,0)	0 (0,0)		
Nguy cơ tái phát	Thấp	3 (2,7)	2 (6,1)	-	0,65 ^b
	Trung bình	29 (26,1)	8 (24,2)		
	Cao	79 (71,2)	23 (69,7)		
Tg trước điều trị I-131 lần đầu (ng/ml)	Trung vị (IQR)	28,6 (6,5 - 81,1)	48,4 (6,1 - 149,8)	-	0,25 ^c
	< 10	33 (30,8)	10 (31,2)	1,0 (0,4 - 2,4)	0,97 ^a
	≥ 10	74 (69,2)	22 (68,8)		
Tổng liều I-131 tích lũy (mCi)	Trung vị (IQR)	280 (225 - 375)	150 (125 - 162,5)	-	0,00 ^c
	< 600	101 (91,0)	32 (97,0)	3,2 (0,4 - 25,7)	0,46 ^b
	≥ 600	10 (9,0)	1 (3,0)		
Số đợt điều trị I-131	< 3	73 (65,8)	31 (93,9)	-	0,003 ^b
	3 - 5	35 (31,5)	2 (6,1)		
	≥ 6	3 (2,7)	0 (0,0)		

^a Chi-square test, ^b Fisher's exact test, ^c Mann Whitney U test

Nhận xét:

- Ở nhóm UTTG kháng I-131, bệnh nhân có liều điều trị I-131 tích lũy (280 mCi) cao hơn nhóm UTTG hấp thu I-131 là 150 mCi; số đợt điều trị I-131 trên 3 đợt ở nhóm UTTG kháng I-131 (34,2%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm UTTG hấp thu I-131 (6,1%).

- Tỷ lệ thể nhú thông thường ở nhóm UTTG kháng I-131 (81,1%) và nhóm UTTG hấp thu I-131 (90,9%) với $p = 0,43 > 0,05$.

Bảng 3.11. Mối liên quan giữa đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter và tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát vùng cổ

Đột biến gen		Nhóm chung (n=144)	UTTГ kháng I-131 (n=111), n (%)	UTTГ hấp thu I-131 (n=33), n (%)	OR (95% CI)	P
<i>BRAF</i>	(-)	26 (18,1)	18 (16,2)	8 (24,2)	-	Ref
	(+)	118 (81,9)	93 (83,8)	25 (75,8)	1,7 (0,6 - 4,2)	0,3 ^a
<i>TERT</i>	(-)	89 (61,8)	62 (55,9)	27 (81,8)	-	Ref
	(+)	55 (38,2)	49 (44,1)	6 (18,2)	3,6 (1,3 - 11,3)	0,007^a
Không đột biến		20 (13,9)	12 (10,8)	8 (24,2)	-	Ref
Chỉ <i>BRAF</i>+		69 (47,9)	50 (45,1)	19 (57,6)	1,8 (0,6 - 5,5)	0,29 ^a
Chỉ <i>TERT</i>+		6 (4,2)	6 (5,4)	0 (0,0)	NA	NA
<i>BRAF</i>+/<i>TERT</i>+		49 (34,0)	43 (38,7)	6 (18,2)	4,8 (1,2 - 19,9)	0,009^a

^aChi-square test; Ref (reference): tham chiếu; NA: không áp dụng

Nhận xét:

Tỷ lệ đột biến *BRAF* V600E là 81,9%; đột biến *TERT* promoter chiếm tỷ lệ 38,2%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tần suất đột biến *BRAF* V600E ở bệnh nhân UTTG kháng iốt phóng xạ và UTTG hấp thu I-131.

Tần suất đột biến *TERT* promoter ở UTTG kháng I-131 cao hơn đáng kể so với UTTG hấp thu I-131. Đồng đột biến gen *BRAF/TERT* được phát hiện ở 34% (49/144) ở bệnh nhân UTTGBH. Tỷ lệ đồng đột biến cao hơn đáng kể ở UTTG kháng I-131 so với UTTG hấp thu I-131 với $p = 0,009$.

Bảng 3.12. Phân tích hồi quy logistic đơn và đa biến một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen *BRAF*, *TERT* với dự báo tình trạng kháng I-131

Các yếu tố	Phân tích đơn biến			Phân tích đa biến		
	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>
Tuổi ≥ 55	1,4	0,5 – 3,5	0,50	1,0	0,4 – 2,7	0,99
Giới nam	0,9	0,4 – 2,2	0,81	1,0	0,4 – 2,4	0,94
U T4	0,6	0,2 – 1,9	0,42	0,4	0,1 – 1,2	0,11
Di căn hạch N1	0,9	0,4 – 2,4	0,87	1,1	0,4 – 3,0	0,84
Thể nhú thông thường	0,4	0,1 – 1,5	0,19	0,4	0,1 – 1,4	0,15
Đồng đột biến <i>BRAF/TERT</i>	2,8	1,1 – 7,5	0,03	4,1	1,3 – 12,8	0,01

Nhận xét:

Trong phân tích đơn biến và đa biến cho thấy đồng đột biến gen có giá trị tiên đoán tình trạng kháng I-131. Bệnh nhân có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* có nguy cơ trở nên kháng iốt phóng xạ gấp 4 lần so với bệnh nhân không có đồng đột biến gen này.

3.2. Mỗi liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị với tình trạng đột biến và đồng đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng I-131

3.2.1. Mỗi liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị với tình trạng đột biến và đồng đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter

Bảng 3.13. Đặc điểm bệnh nhân UTTGBH kháng I-131 tại thời điểm tái phát

Các đặc điểm		Số lượng (n = 111)	Tỷ lệ (%)
Tuổi tại thời điểm tái phát	TB $\pm$ SD	50,2 $\pm$ 13,8	
	< 55	66	59,5
	$\geq$ 55	45	40,5
Giới	Nữ	83	74,8
	Nam	28	25,2
Tái phát tại giường tuyến giáp	Có	4	3,6
	Không	107	96,4
Tái phát hạch cổ	Không	3	2,7
	Hạch cổ 1 bên	95	85,6
	Hạch cổ 2 bên	13	11,7
Tái phát di căn xa (phổi, xương)	Không	105	94,6
	Có	6	5,4
Tg ức chế thời điểm tái phát (ng/ml)	Trung vị (IQR)	1,4 (0,2 – 7,3)	
	< 1	45	40,9
	$\geq$ 1	65	59,1
Số lần điều trị I-131 trước khi tái phát	Trung vị (IQR)	2 (2 – 3)	
Tổng liều I-131 tích lũy trước khi tái phát (mCi)	Trung vị (IQR)	280 (225 – 375)	
	< 600	101	91
	$\geq$ 600	10	9
Thời gian tái phát (tháng)	Trung vị (IQR)	29 (15 – 55)	
	< 12	20	18,1
	12 – 36	46	41,4
	> 36	45	40,5
Mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ	Nhú thông thường	90	81,1
	Các thể khác	21	18,9
Đột biến gen	Chỉ <i>BRAF</i> (+)	50	45,1
	Chỉ <i>TERT</i> (+)	6	5,4
	Không đột biến	12	10,8
	<i>BRAF/TERT</i>	43	38,7

Nhận xét:

111 bệnh nhân trong nhóm UTTGBH tái phát kháng I-131 có một số đặc điểm như sau:

- Tuổi tại thời điểm tái phát của nhóm bệnh nhân UTTGBH kháng I-131 là $50,2 \pm 13,8$; 40,5% bệnh nhân ở độ tuổi ≥ 55 .
- Tỷ lệ nữ giới chiếm 74,8%.
- 111 bệnh nhân đều tái phát vùng cổ trong đó 97,3% bệnh nhân UTTGBH tái phát hạch cổ và chỉ có 3,6% tái phát tại giường tuyến giáp. Có 6/111 bệnh nhân (chiếm 5,4%) kết hợp tái phát di căn xa (phổi, xương).
- Thời gian tái phát sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp trong 3 năm đầu chiếm 59,5% và tái phát sau 3 năm chiếm 40,5%. Bệnh nhân nhận tổng liều điều trị I-131 < 600 mCi chiếm 91%.
- Thể mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ chiếm phần lớn là UTTG nhũ thông thường 81,1% và 18,9 % thuộc các biến thể khác.
- Bệnh nhân chỉ mang đột biến *BRAF* V600E chiếm 45,1%, chỉ mang đột biến *TERT* promoter chiếm 5,4% và tỷ lệ bệnh nhân có đồng đột biến *BRAF/TERT* chiếm 38,7%.

Bảng 3.14. So sánh đặc điểm giữa các nhóm không đột biến *BRAF*, chỉ đột biến *BRAF* và nhóm đồng đột biến *BRAF/TERT*

Đặc điểm		Đột biến gen			p
		<i>BRAF</i> (–) (n=18), n (%)	<i>BRAF</i> (+) (n=50), n (%)	<i>BRAF/TERT</i> (n=43), n (%)	
Tuổi khi chẩn đoán	TB ± SD	44,2 ± 11,2	40,6 ± 13,3	50,1 ± 13,8	0,003^a
	< 55	14 (77,8)	41 (82,0)	26 (60,5)	0,06 ^c
	≥ 55	4 (22,2)	9 (18,0)	17 (39,5)	
Tuổi khi tái phát	TB ± SD	49,6 ± 9,1	45,2 ± 13,2	56,4 ± 13,8	0,00^a
	< 55	12 (66,7)	36 (72,0)	18 (41,9)	0,01^c
	≥ 55	6 (33,3)	14 (28,0)	25 (58,1)	
Giới	Nữ	11 (61,1)	41 (82,0)	31 (72,1)	0,19 ^c
	Nam	7 (38,9)	9 (18,0)	12 (27,9)	
Khối u T4	Có	1 (5,6)	1 (2,0)	12 (27,9)	0,001^c
	Không	17 (94,4)	49 (98,0)	31 (72,1)	
Di căn hạch	N0	4 (22,2)	11 (22,0)	9 (20,9)	1,0 ^d
	N1	14 (77,8)	38 (76,0)	34 (79,1)	
	Nx	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	
Di căn xa	M0	18 (100,0)	50 (100,0)	43 (100,0)	-
	M1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nguy cơ tái phát	Thấp	1 (5,6)	2 (4,0)	0 (0,0)	0,02^d
	Trung bình	8 (44,4)	15 (30,0)	6 (14,0)	
	Cao	9 (50,0)	33 (66,0)	37 (86,0)	
Liều I-131 (mCi)	Trung vị (IQR)	252,5 (218,8 - 318,8)	275 (195 - 350)	300 (250 - 450)	0,14 ^b
	< 600	16 (88,9)	47 (94,0)	38 (88,4)	0,60 ^d
	≥ 600	2 (11,1)	3 (6,0)	5 (11,6)	
Số lần điều trị I-131	< 3	14 (77,8)	35 (70,0)	24 (55,8)	0,08 ^d
	3 - 5	3 (16,7)	13 (26,0)	19 (44,2)	
	≥ 6	1 (5,6)	2 (4,0)	0 (0,0)	
Tg ức chế (ng/ml)	Trung vị (IQR)	0,9 (0,1 - 1,9)	1,2 (0,1 - 3,2)	4,3 (0,5 - 16,8)	0,005^b
	< 1	9 (50,0)	23 (46,9)	13 (30,2)	0,19 ^c
	≥ 1	9 (50,0)	26 (53,1)	30 (69,8)	
Tg kích thích (ng/ml)	Trung vị (IQR)	7,9 (0,4 - 36,0)	27,8 (4,8 - 74,1)	38,2 (14,4 - 131,5)	0,02^b
	< 10	10 (55,6)	15 (31,3)	8 (19,5)	0,02^c
	≥ 10	8 (44,4)	33 (68,8)	33 (80,5)	
Mô bệnh học u tái phát	Nhú thông thường	15 (83,3)	38 (76,0)	37 (86,0)	0,45 ^c
	Các thể khác	3 (16,7)	12 (24,0)	6 (14,0)	

^a one-way ANOVA test; ^b Kruskal Wallis test; ^c Chi-square test; ^d Fisher's exact test

Nhận xét:

- Tuổi trung bình tại thời điểm sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp là 50,1 tuổi và thời điểm tái phát là 56,4 tuổi.
- Kích thước u T4 chiếm 27,9%.
- Nguy cơ tái phát cao chiếm 86%.
- Trung vị của giá trị Tg kích thích trước điều trị I-131 là 38,22 ng/ml.
- Trung vị của giá trị Tg ức chế khi tái phát là 4,3 ng/ml.
- Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nhóm *BRAF* (-), *BRAF* (+) và đồng đột biến *BRAF/TERT* với các tuổi bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán bệnh, tuổi tại thời điểm tái phát, kích thước u T4, nguy cơ tái phát sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, giá trị Tg kích thích trước khi điều trị I-131 và Tg ức chế tại thời điểm phát hiện tái phát ($p < 0,05$).

Bảng 3.15. So sánh đặc điểm giữa các nhóm không đột biến *TERT*, chỉ đột biến *TERT* và nhóm đồng đột biến *BRAF/TERT*

Đặc điểm		Đột biến gen			p
		<i>TERT</i> (–) (n=62), n (%)	<i>TERT</i> (+) (n=6), n (%)	<i>BRAF/TERT</i> (n=43), n (%)	
Tuổi mắc bệnh	TB ± SD	41,2 ± 13,1	44,7 ± 9,7	50,1 ± 13,8	0,005^a
	< 55	50 (80,6)	5 (83,3)	26 (60,5)	0,054 ^d
	≥ 55	12 (19,4)	1 (16,7)	17 (39,5)	
Tuổi tái phát	TB ± SD	46,0 ± 12,7	49,5 ± 8,7	56,4 ± 13,8	0,001^a
	< 55	44 (71,0)	4 (66,7)	18 (41,9)	0,01^d
	≥ 55	18 (29,0)	2 (33,3)	25 (58,1)	
Giới	Nữ	50 (80,6)	2 (33,3)	31 (72,1)	0,03^d
	Nam	12 (19,4)	4 (66,7)	12 (27,9)	
Khối u T4	Có	2 (3,2)	0 (0,0)	12 (27,9)	0,001^c
	Không	60 (96,8)	6 (100,0)	31 (72,1)	
Di căn hạch	N0	14 (22,6)	1 (16,7)	9 (20,9)	1,0 ^d
	N1	47 (75,8)	5 (83,3)	34 (79,1)	
	Nx	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Di căn xa	M0	62 (100,0)	6 (100,0)	43 (100,0)	-
	M1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nguy cơ tái phát	Thấp	2 (3,2)	1 (16,7)	0 (0,0)	0,007^d
	Trung bình	20 (32,3)	3 (50,0)	6 (14,0)	
	Cao	40 (64,5)	2 (33,3)	37 (86,0)	
Liều I-131 (mCi)	Trung vị (IQR)	275 (218,8 - 350)	225 (181,3 - 368,8)	300 (250 - 450)	0,09 ^b
	< 600	58 (93,5)	5 (83,3)	38 (88,4)	0,37 ^d
	≥ 600	4 (6,5)	1 (16,7)	5 (11,6)	
Số lần điều trị I-131	< 3	44 (71,0)	5 (83,3)	24 (55,8)	0,13 ^d
	3 – 5	15 (24,2)	1 (16,7)	19 (44,2)	
	≥ 6	3 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Tg ức chế (ng/ml)	Trung vị (IQR)	1,2 (0,1 - 3,2)	0,1 (0,1 - 1,5)	4,3 (0,5 - 16,8)	0,003^b
	< 1	28 (45,9)	4 (66,7)	13 (30,2)	0,14 ^d
	≥ 1	33 (54,1)	2 (33,3)	30 (69,8)	
Tg kích thích (ng/ml)	Trung vị (IQR)	26,0 (3,7 - 72,8)	5,0 (1,1 - 93,0)	38,2 (14,4 - 131,5)	0,10 ^b
	< 10	21 (35,0)	4 (66,7)	8 (19,5)	0,04^d
	≥ 10	39 (65,0)	2 (33,3)	33 (80,5)	
Mô bệnh học u tái phát	Nhú thông thường	48 (77,4)	5 (83,3)	37 (86,0)	0,57 ^d
	Các thể khác	14 (22,6)	1 (16,7)	6 (14,0)	

^a one-way ANOVA test; ^b Kruskal Wallis test; ^c Chi-square test; ^d Fisher's exact test

Nhận xét:

- Ở nhóm bệnh nhân có đồng đột biến gen *BRAF/TERT*:
- + Tuổi trung bình thời điểm chẩn đoán bệnh và tại thời điểm tái phát là 50,1 và 56,4.
- + Kích thước u T4 chiếm 27,9%.
- + Nguy cơ tái phát cao chiếm 86%.
- + Trung vị của giá trị Tg kích thích trước điều trị I-131 ≥ 10 ng/ml chiếm 80,5%.
- + Trung vị của giá trị Tg ức chế thời điểm tái phát là 4,3 ng/ml đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm *TERT* (-) và nhóm chỉ *TERT* (+).
- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về tuổi bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán bệnh, tuổi tại thời điểm tái phát, kích thước u T4, nguy cơ tái phát cao, nồng độ Tg kích thích trước khi điều trị I-131 và nồng độ Tg ức chế thời điểm tái phát giữa nhóm *TERT* (-), *TERT* (+) và nhóm đồng đột biến *BRAF/TERT*.

Bảng 3.16. So sánh đặc điểm hạch tái phát vùng cổ theo tình trạng đồng đột biến *BRAF/TERT*

Đặc điểm		Đột biến <i>BRAF/TERT</i> (n=43), n (%)	Không đồng đột biến (n=68), n (%)	p
Số hạch di căn	≥ 10	0 (0,0)	6 (8,8)	0,08 ^a
	< 10	43 (100,0)	62 (91,2)	
	Trung vị (IQR)	2 (2 – 4)	3,5 (2 – 6)	0,06 ^b
Số hạch vét được	Trung vị (IQR)	8 (4 – 15)	14 (6,5 – 21)	0,008^b
Tỷ lệ hạch di căn/Số hạch vét được (Trung vị, IQR)		0,3 (0,2 – 0,5)	0,3 (0,2 – 0,4)	0,45 ^b
Kích thước hạch (mm)	≥ 30	4 (9,3)	4 (6,3)	0,71 ^a
	< 30	39 (90,7)	59 (93,7)	
	Trung vị (IQR)	15 (12 – 20)	15 (10 – 20)	0,34 ^b

^a Fisher's exact test, ^b Mann Whitney U test

Nhận xét:

Trong nhóm bệnh nhân UTTG kháng I-131, tỷ lệ hạch di căn/tổng số hạch vét được sau phẫu thuật tái phát ở nhóm bệnh nhân có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* chiếm tỷ lệ (0,3%) không có sự khác biệt so với nhóm không có đồng đột biến gen ($p > 0,05$).

Bảng 3.17. So sánh đặc điểm mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ theo tình trạng đồng đột biến *BRAF/TERT*

Thể mô bệnh học		Đồng đột biến <i>BRAF/TERT</i> (n=43), n (%)	Không đồng đột biến (n=68), n (%)	p
Các biến thể nhú trung gian	Thể nhú typ thông thường	37 (86,0)	53 (77,9)	0,14 ^a
	Biến thể tế bào ưa axit	1 (2,3)	2 (2,9)	
	Biến thể nang	1 (2,3)	8 (11,8)	
	Biến thể tế bào sáng	0 (0,0)	3 (4,4)	
Các biến thể nhú tiến triển	Biến thể tế bào cao	2 (4,7)	1 (1,5)	
	Biến thể tế bào trụ	0 (0,0)	1 (1,5)	
	Biến thể đinh tán (hobnail)	1 (2,3)	0 (0,0)	
	Biến thể xơ hóa lan tỏa	1 (2,3)	0 (0,0)	

^a Fisher's exact test

Nhận xét:

Trong nhóm có đồng đột biến *BRAF/TERT*, biến thể tế bào cao 4,7%, biến thể đinh tán (hobnail) 2,3% và biến thể xơ hóa lan tỏa 2,3% chiếm tỷ lệ cao so với nhóm không có đồng đột biến (1,5% và 0,0%). Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,14 > 0,05$).

Bảng 3.18. So sánh đặc điểm vi thể tổn thương tái phát vùng cổ theo tình trạng đồng đột biến *BRAF/TERT*

Đặc điểm vi thể		Đồng đột biến <i>BRAF/TERT</i> (n=43), n (%)	Không đồng đột biến (n=68), n (%)	p
Xâm nhập mạch	Có	0 (0,0)	4 (5,9)	0,16 ^a
	Không	43 (100,0)	64 (94,1)	
Hoại tử	Có	7 (16,3)	6 (8,8)	0,23 ^b
	Không	36 (83,7)	62 (91,2)	
Xâm nhập vỏ hạch	Có	0 (0,0)	1 (1,5)	1,0 ^a
	Không	43 (100,0)	67 (98,5)	
Xâm nhập cơ	Có	4 (9,3)	1 (1,5)	0,07 ^a
	Không	39 (90,7)	67 (98,5)	
Xâm nhập xơ mỡ ngoài hạch	Có	11 (25,6)	14 (20,6)	0,54 ^b
	Không	32 (74,4)	54 (79,4)	
Canxi	Có	4 (9,3)	11 (16,2)	0,30 ^b
	Không	39 (90,7)	57 (83,8)	
Xâm nhập thần kinh	Có	1 (2,3)	0 (0,0)	0,39 ^a
	Không	42 (97,7)	68 (100,0)	

^a Fisher's exact test, ^b Chi-square test

Nhận xét:

Kết quả phân tích các đặc điểm vi thể trên mô hạch tái phát ở nhóm có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* cho thấy hoại tử (16,3%), xâm nhập cơ (9,3%), xâm nhập xơ mỡ ngoài hạch (25,6%), xâm nhập thần kinh (2,3%). Các tỷ lệ cao này ở nhóm đồng đột biến hơn so với nhóm không có đồng đột biến với tỷ lệ lần lượt là 8,8%; 1,5%; 20,6%; 0,0%. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.19. So sánh kết quả điều trị sớm sau phẫu thuật tái phát theo tình trạng đồng đột biến *BRAF/TERT*

Kết quả đáp ứng	Đồng đột biến <i>BRAF/TERT</i> (n=43), n (%)	Không đồng đột biến (n=68), n (%)	p
Đáp ứng hoàn toàn (ER)	8 (18,6)	24 (35,3)	0,00^a
Đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa (BIR)	5 (11,6)	18 (26,5)	
Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (SIR)	26 (60,5)	8 (11,8)	
Đáp ứng không xác định (IR)	4 (9,3)	18 (26,5)	

^a *Chi-square test*

Nhận xét:

- Bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn sau phẫu thuật tái phát ở nhóm có đồng đột biến *BRAF/TERT* (18,6%) chiếm tỷ lệ thấp hơn so với nhóm không có đồng đột biến (35,3%).

- Có mối liên quan giữa có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng và tình trạng đồng đột biến *BRAF/TERT* ($p < 0,001$).

Bảng 3.20. Phân tích hồi quy logistic về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng dự báo đồng đột biến *BRAF/TERT*

Đặc điểm	Hồi quy đơn biến		Hồi quy đa biến	
	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
Tuổi khi chẩn đoán ≥ 55	2,8 (1,2 – 6,5)	0,02	4,7 (1,6 – 14,4)	0,006
Kích thước u T4	12,8 (2,7 – 60,6)	0,001	11,2 (2,1 – 59,5)	0,005
Nguy cơ tái phát cao	3,8 (1,4 – 10,3)	0,008	3,3 (1,0 – 11,1)	0,05
Số lần điều trị I-131 ≥ 3	2,0 (0,9 – 4,6)	0,08	1,8 (0,6 – 5,1)	0,28
Tổng liều điều trị I-131 ≥ 600 mCi	1,7 (0,5 – 6,1)	0,45	1,7 (0,3 – 8,3)	0,53
Không hấp thu I-131 trên xạ hình toàn thân	1,3 (0,6 – 2,8)	0,54	1,6 (0,6 – 4,0)	0,34
Không đáp ứng hoàn toàn sau mổ tái phát	2,4 (1,0 – 6,0)	0,06	2,1 (0,7 – 6,2)	0,19

Nhận xét:

- Tỷ lệ đồng đột biến *BRAF/TERT* cao hơn 4,7 lần ở bệnh nhân ≥ 55 tuổi so với nhóm <55 tuổi (OR = 4,7; 95% CI: 1,6-14,4; P = 0,006).

- Bệnh nhân có khối u kích thước T4 tại thời điểm phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp có khả năng mang đồng đột biến gen *BRAF/TERT* cao hơn 11,2 lần so với những bệnh nhân có khối u kích thước khác (OR = 11,2; 95% CI: 2,1 - 59,5; p = 0,005).

- Tỷ lệ đồng đột biến gen *BRAF/TERT* cao hơn 3,3 lần ở những bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao so với những bệnh nhân có nguy cơ tái phát thấp đến trung bình (OR = 3,3; 95% CI: 1,0-11,1; p = 0,05).

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen với tình trạng bệnh tiến triển sau phẫu thuật tái phát ở bệnh nhân UTTG kháng I-131

Các đặc điểm lâm sàng		Bệnh tiến triển sau phẫu thuật tái phát		OR (95% CI)	P
		Không (n=91)	Có (n=20)		
Tuổi tại thời điểm tái phát	TB $\pm$ SD	48,6 $\pm$ 13,6	57,4 $\pm$ 12,7	-	0,009^a
	< 55 (n=66)	59 (64,8)	7 (35,0)	3,4	0,01^c
	$\geq$ 55 (n=45)	32 (35,2)	13 (65,0)	(1,2 - 9,5)	
Giới	Nữ (n=83)	73 (80,2)	10 (50,0)	4,1	0,005^c
	Nam (n=28)	18 (19,8)	10 (50,0)	(1,5 - 11,2)	
Mô bệnh học mô tái phát	Thể nhú typ thông thường	74 (81,3)	16 (80,0)	0,9	1,0 ^b
	Thể khác	17 (18,7)	4 (20,0)	(0,3 – 3,1)	
Di căn hạch	N0	20 (22,0)	4 (20,0)	-	1,0 ^b
	N1	70 (76,9)	16 (80,0)		
	Nx	1 (1,1)	0 (0,0)		
Tái phát xa	Có	1 (1,1)	5 (25,0)	30,0	0,001^b
	Không	90 (98,9)	15 (75,0)	(3,3 - 275,0)	
Phân tầng nguy cơ	Thấp (n=3)	3 (3,3)	0 (0,0)	-	0,88 ^b
	Trung bình (n=29)	23 (25,3)	6 (30,0)		
	Cao (n=79)	65 (71,4)	14 (70,0)		
Tg ức chế thời điểm tái phát (ng/ml)	Trung vị (IQR)	1,2 (0,1 - 3,8)	13,3 (2,8 - 63,5)	-	0,00^a
	< 1 (n=45)	42 (46,7)	3 (15,0)	5,0	0,009^c
	$\geq$ 1 (n=65)	48 (53,3)	17 (85,0)	(1,4 - 18,1)	

Đáp ứng	Hoàn toàn (n=32)	32 (35,2)	0 (0,0)	-	0,002^c
	Không hoàn toàn (n=79)	59 (64,8)	20 (100,0)		
Đột biến gen	<i>BRAF</i> (-) (n=18)	14 (15,4)	4 (20,0)	-	0,001^c
	<i>BRAF</i> (+) (n=50)	48 (52,7)	2 (10,0)		
	<i>BRAF/TERT</i> (n=43)	29 (31,9)	14 (70,0)		

^a Mann-Whitney U test; ^b Fisher's exact test; ^c Chi-square test

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh tiến triển sau phẫu thuật tái phát xuất hiện ở 20/111 bệnh nhân (chiếm 18%). Tỷ lệ bệnh tiến triển sau phẫu thuật tái phát cao hơn ở nhóm bệnh nhân trên 55 tuổi, nam giới ($p < 0,01$).

- Trung vị của giá trị Tg ức chế thời điểm tái phát cao hơn ở nhóm bệnh tiến triển so với nhóm không tiến triển (13,3 ng/mL so với 1,2 ng/mL) với $p < 0,001$.

- Tỷ lệ bệnh tiến triển cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm có đồng đột biến *BRAF/TERT* (70,0%) so với nhóm đột biến *BRAF* (-) và nhóm chỉ có *BRAF* (+) với $p = 0,001 < 0,005$.

Bảng 3.22. Phân tích hồi quy Cox các yếu tố lâm sàng và đột biến gen với tình trạng bệnh tiến triển sau phẫu thuật tái phát

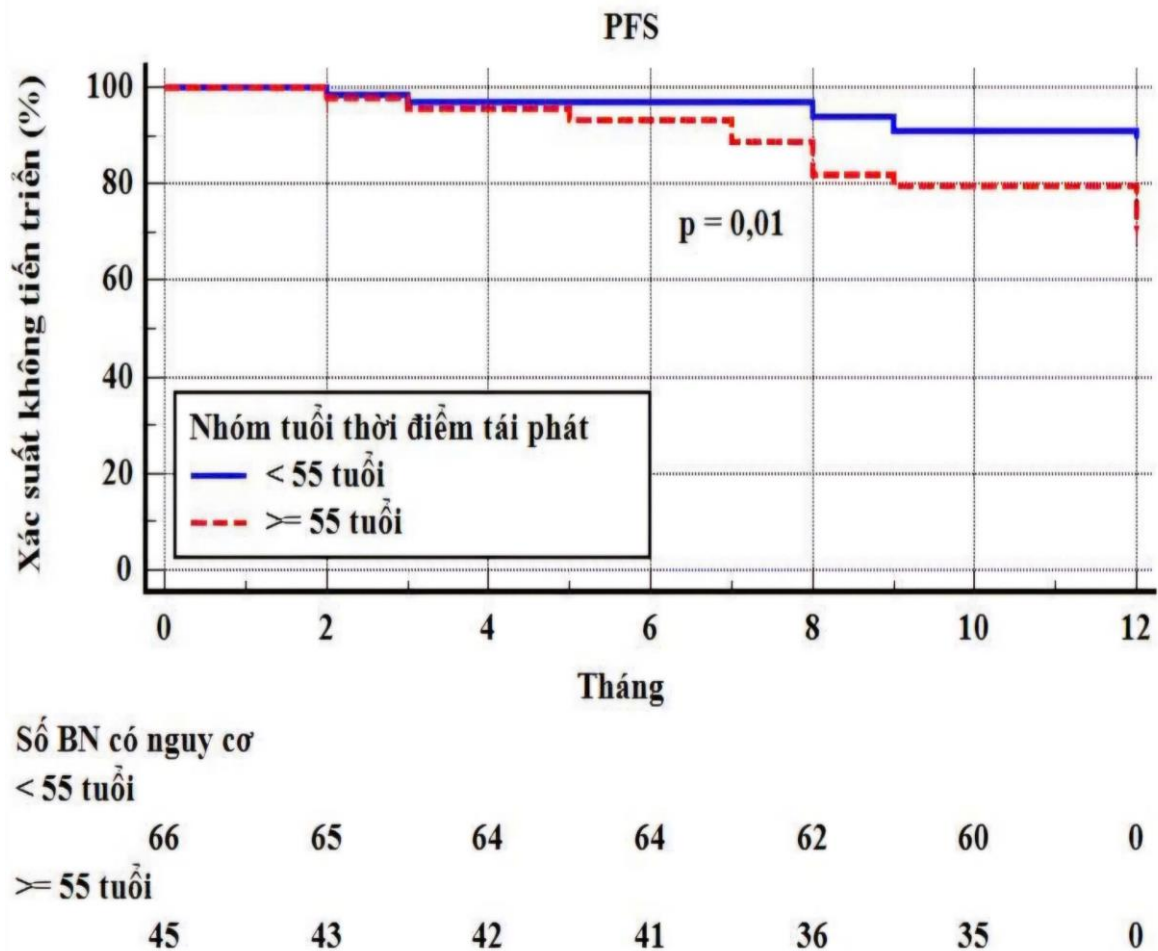
Các yếu tố	Phân tích đơn biến			Phân tích đa biến		
	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>
Tuổi khi tái phát ≥ 55	3,0	1,2 – 7,6	0,018	1,7	0,6 – 4,7	0,308
Giới nam	3,4	1,4 – 8,2	0,006	3,6	1,5 – 8,8	0,005
Tái phát xa	8,1	2,9 – 22,6	0,001	4,1	1,4 – 12,6	0,013
Tg ức chế khi tái phát ≥ 1 ng/mL	4,3	1,3 – 14,8	0,019	2,9	0,8 – 10,5	0,096
Đồng đột biến <i>BRAF/TERT</i>	4,3	1,7 – 11,2	0,003	3,3	1,2 – 9,2	0,023

Nhận xét:

- Phân tích đơn biến cho thấy các yếu tố như: tuổi bệnh nhân khi tái phát ≥ 55 , nam giới, có tái phát xa, Tg ức chế khi tái phát > 1 ng/mL và đồng đột biến *BRAF/TERT* là những yếu tố liên quan đến nguy cơ tiến triển bệnh sau phẫu thuật tái phát ($p < 0,05$).

- Phân tích đa biến đã thấy chỉ có các yếu tố lâm sàng như nam giới ($HR = 3,6$; $CI: 1,5 - 8,8$ với $p = 0,005$), tái phát xa (tái phát phổi, tái phát xương) ($HR = 4,1$; $CI: 1,4 - 12,6$; $p = 0,013$) và đồng đột biến *BRAF V600E/TERT* promoter ($HR = 3,3$; $CI: 1,2 - 9,2$; $p = 0,023$) là các yếu tố tiên lượng độc lập tăng nguy cơ tiến triển bệnh sau phẫu thuật vét tổn thương tái phát vùng cổ ở bệnh nhân UTTGBH kháng I-131.

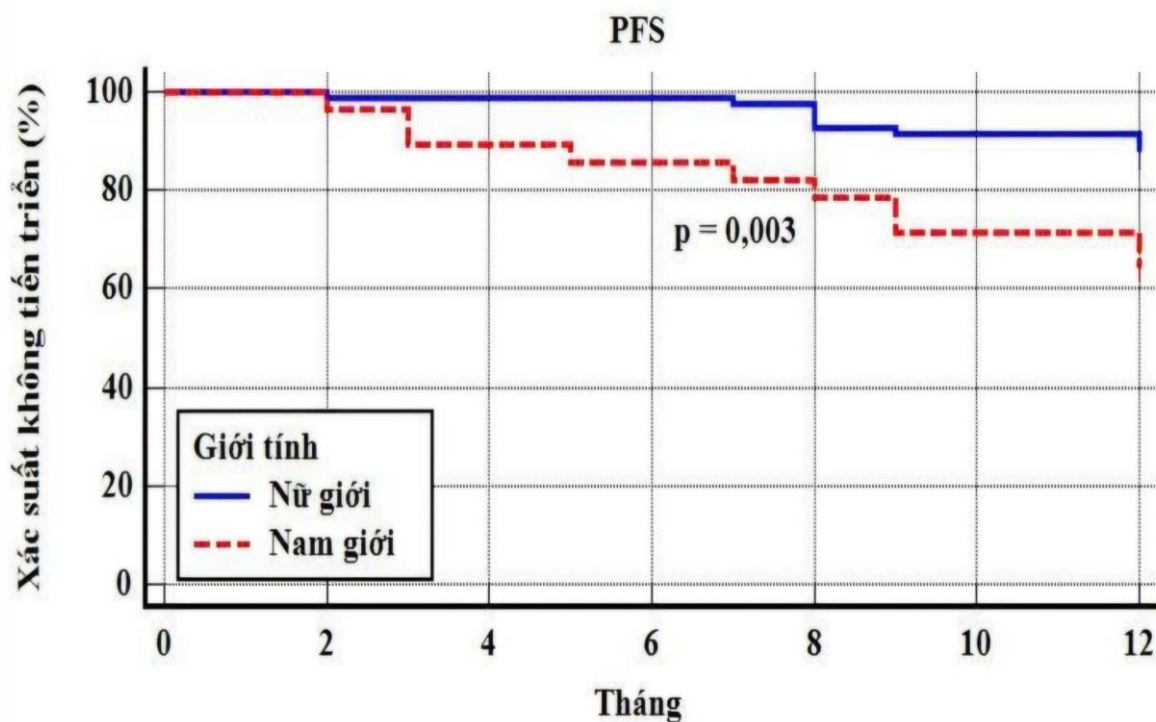
3.2.2. Giá trị tiên lượng của một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị, tình trạng đột biến và đồng đột biến gen *BRAF V600E*, *TERT* promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng I-131



Biểu đồ 3.2. Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo đặc điểm tuổi thời điểm tái phát

Nhận xét:

Bệnh nhân UTTG kháng iốt phóng xạ tái phát ở nhóm tuổi ≥ 55 tuổi sẽ có thời gian PFS sau phẫu thuật tái phát (10,8 tháng) thấp hơn PFS ở nhóm tái phát ở nhóm tuổi dưới 55 (11,5 tháng) với $p = 0,01 < 0,05$.



Số BN có nguy cơ

Nữ giới

83 81 81 81 76 75 0

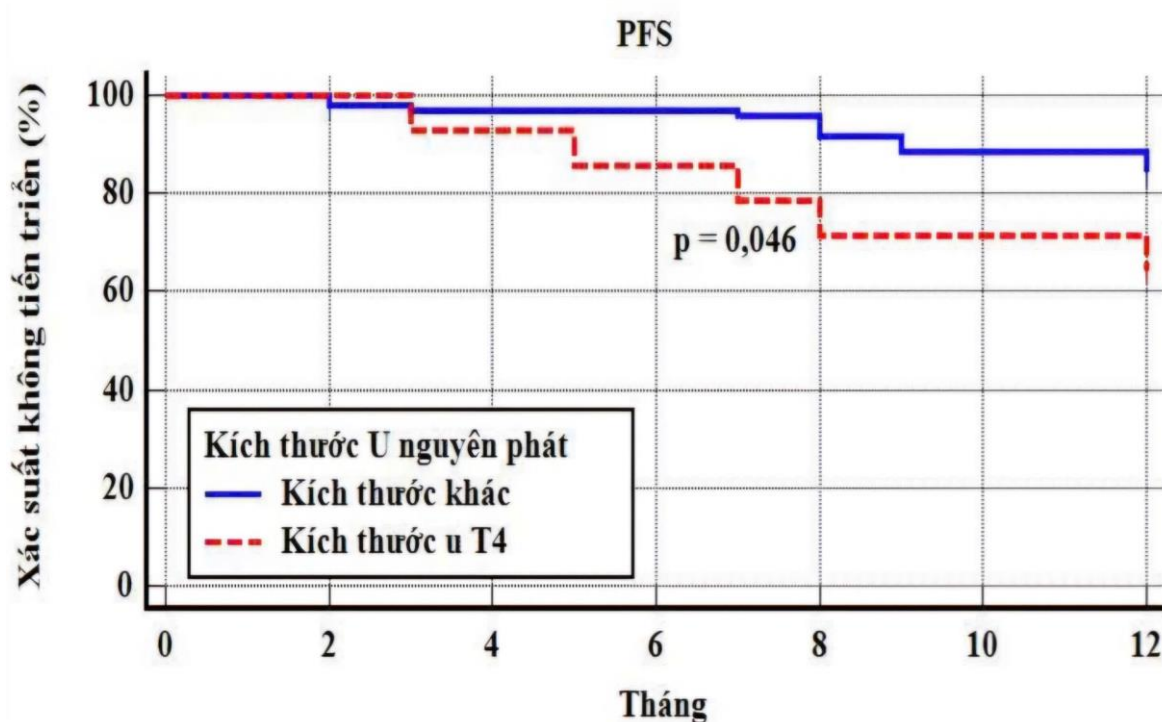
Nam giới

28 27 25 24 22 20 0

Biểu đồ 3.3. Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo tình trạng giới tính

Nhận xét:

PFS sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát ở nhóm UTTG ở nam giới (10,2 tháng) thấp hơn PFS ở nhóm UTTG ở nữ giới (11,6 tháng). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,003 < 0,005$.



Số BN có nguy cơ

Kích thước khác

97 94 93 93 88 85 0

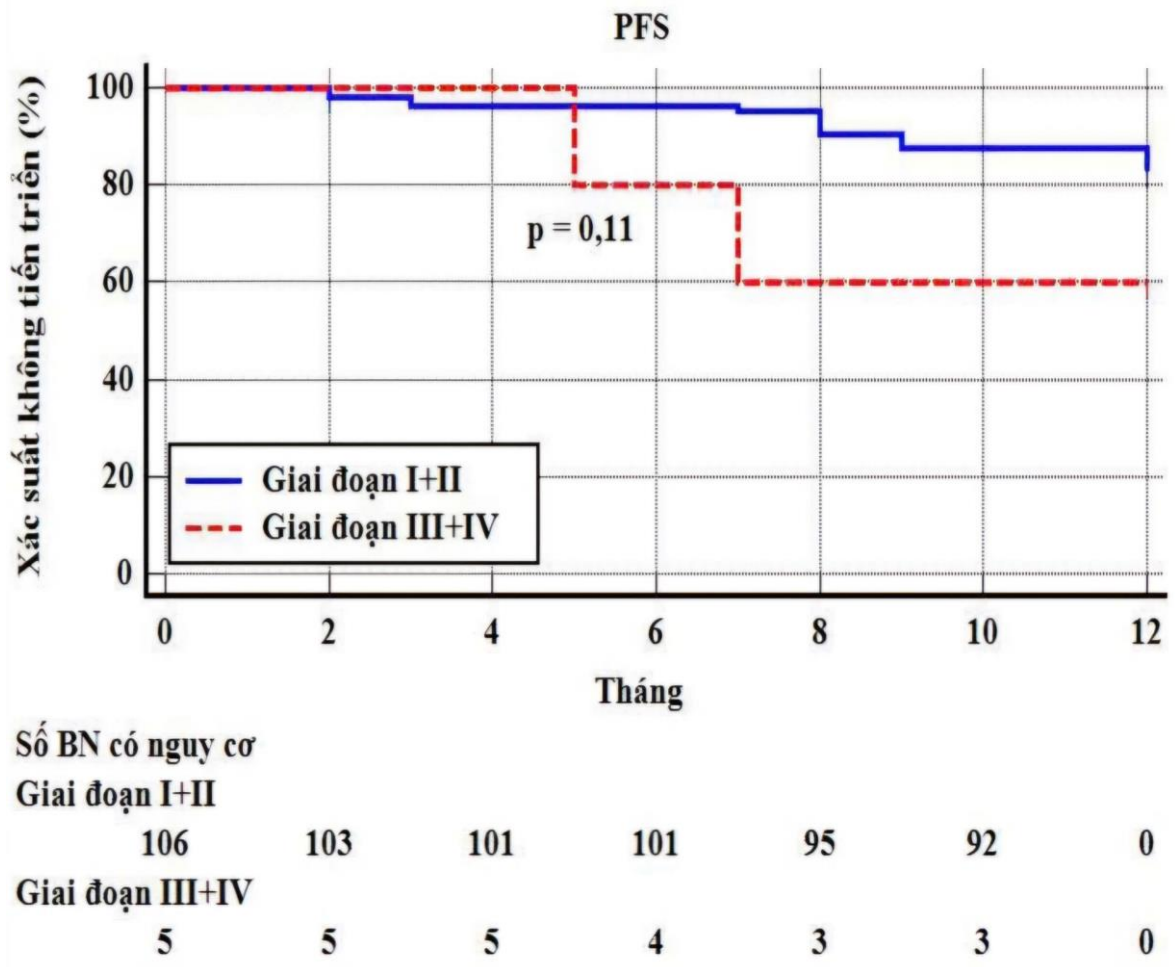
Kích thước u T4

14 14 13 12 10 10 0

Biểu đồ 3.4. Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo kích thước u nguyên phát

Nhận xét:

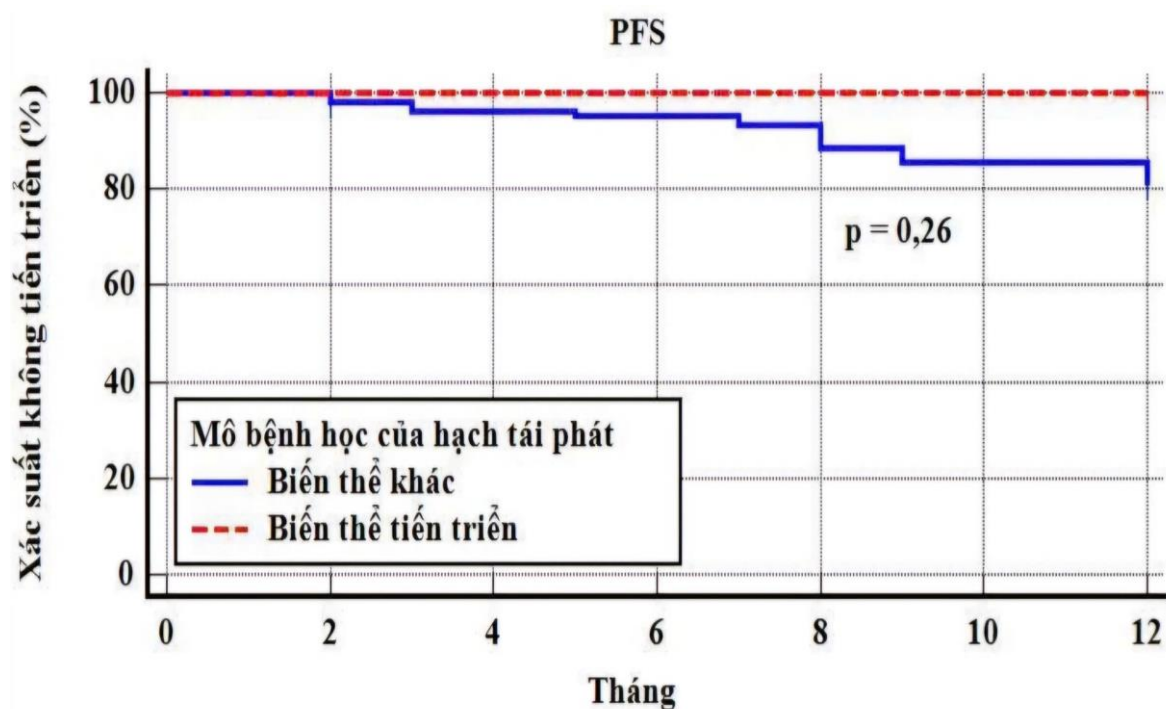
PFS ở nhóm bệnh nhân UTTG kháng I-131 có kích thước u T4 là 10,2 tháng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với PFS ở nhóm UTTG có kích thước u khác (11,4 tháng) với $p = 0,046 < 0,05$.



Biểu đồ 3.5. Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo giai đoạn I+II và giai đoạn III+IV

Nhận xét:

UTTG kháng I-131 chẩn đoán giai đoạn sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp III-IV có PFS sau phẫu thuật tái phát (9,6 tháng) thấp hơn PFS ở nhóm chẩn đoán giai đoạn I-II (11,3 tháng). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,11 > 0,05$.



Số BN có nguy cơ

Biến thể khác

105 102 100 99 92 89 0

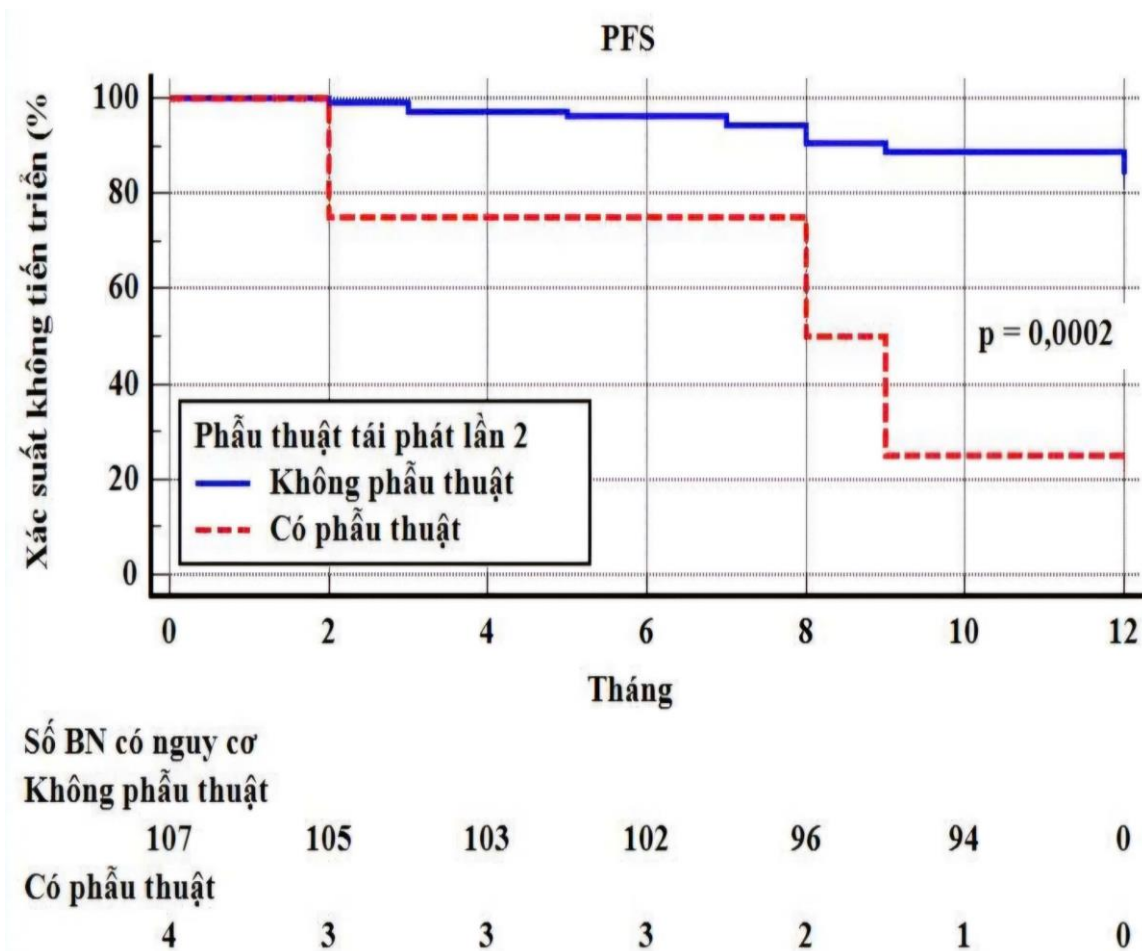
Biến thể tiến triển

6 6 6 6 6 6 0

Biểu đồ 3.6. Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo thể mô bệnh học

Nhận xét:

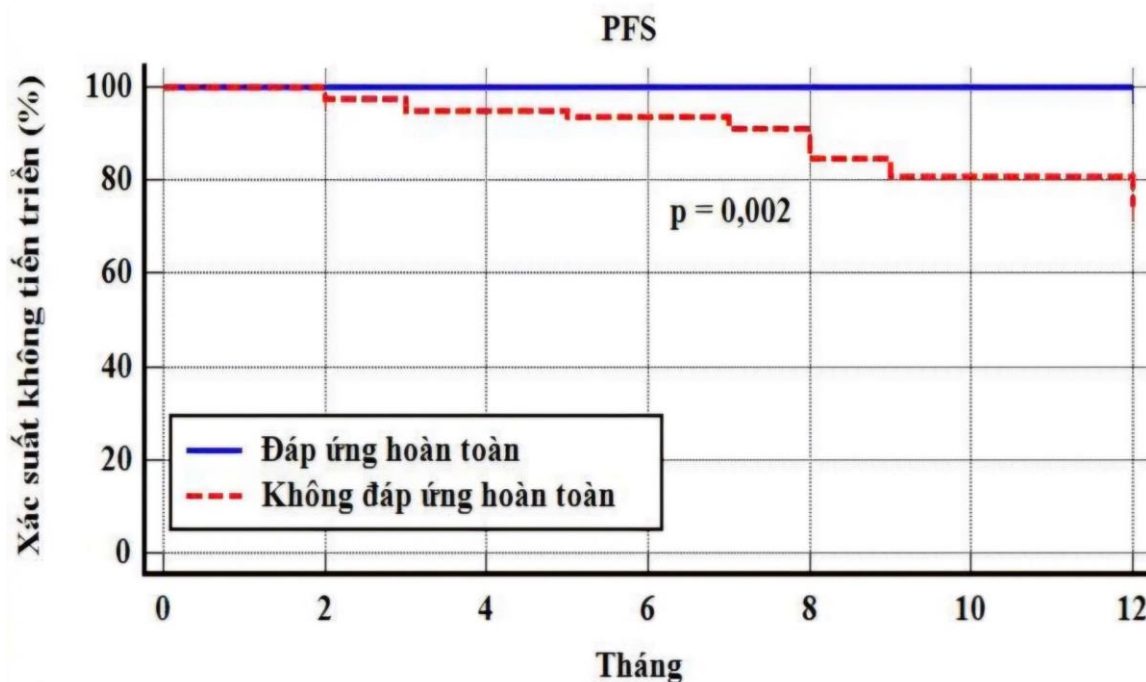
Thể mô bệnh học tái phát của UTTG kháng I-131 là thể nhú thông thường có PFS sau phẫu thuật tái phát so với PFS ở nhóm thể nhú biến thể tiến triển không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,26 > 0,05$.



Biểu đồ 3.7. Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng phẫu thuật vét hạch tái phát lần 2

Nhận xét:

Thời gian PFS ở nhóm UTTG kháng I-131 có phẫu thuật vét hạch tái phát lần 2 (7,8 tháng) thấp hơn PFS ở nhóm UTTG kháng I-131 không phẫu thuật vét hạch tái phát lần 2 (11,4 tháng) với $p = 0,0002 < 0,005$.



Số BN có nguy cơ

Đáp ứng hoàn toàn

32 32 32 32 32 32 0

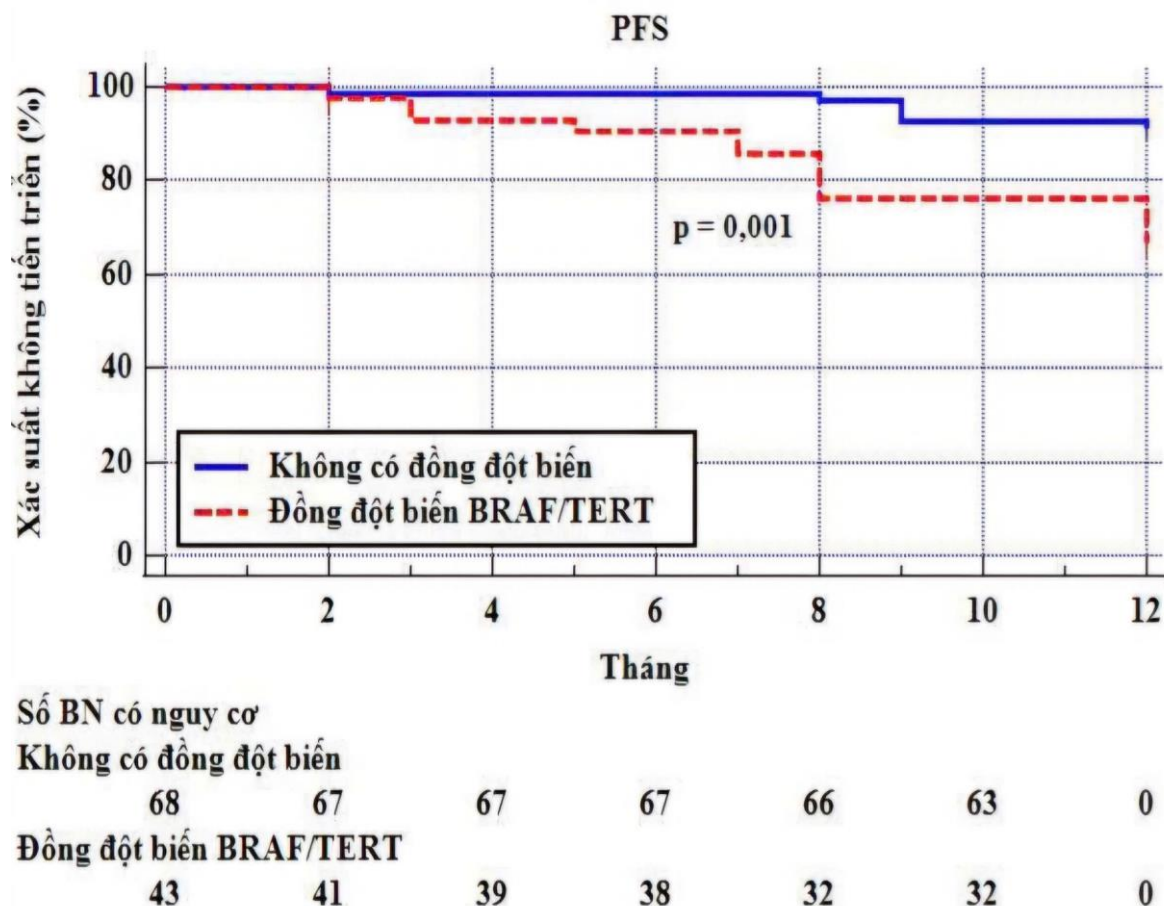
Không đáp ứng hoàn toàn

79 76 74 73 66 63 0

Biểu đồ 3.8. Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa nhóm đáp ứng hoàn toàn và nhóm không đáp ứng hoàn toàn

Nhận xét:

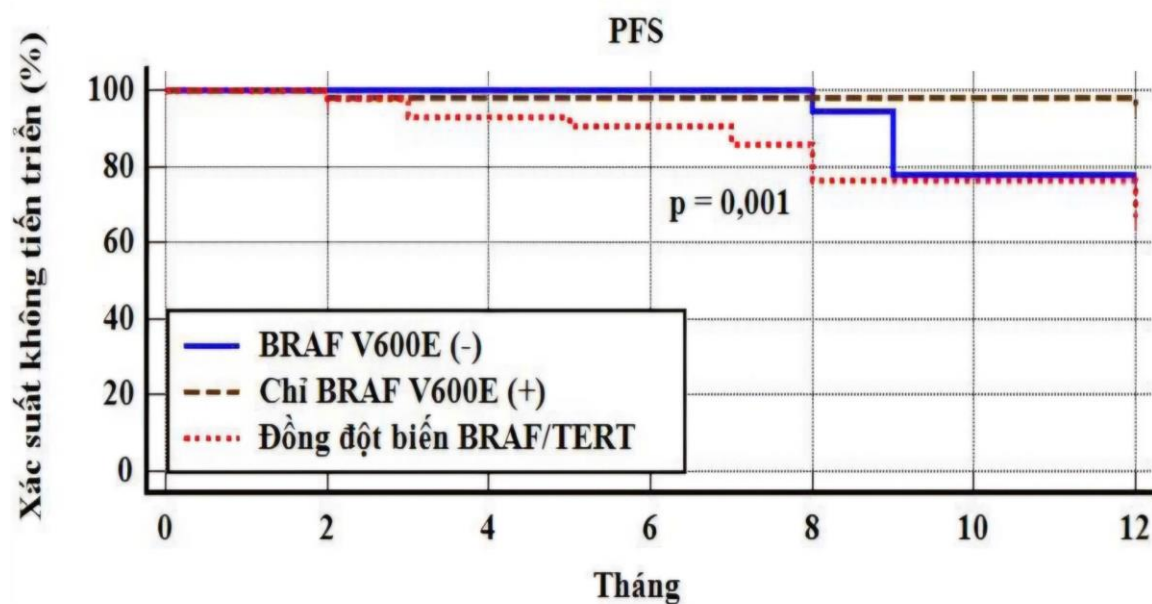
PFS ở nhóm UTTG kháng I-131 được đánh giá đáp ứng hoàn toàn sau phẫu thuật tái phát (12 tháng) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với PFS ở nhóm UTTG kháng I-131 không đáp ứng hoàn toàn là sau phẫu thuật tái phát (10,9 tháng) với $p = 0,002 < 0,005$.



Biểu đồ 3.9. Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng đồng đột biến gen *BRAF/TERT*

Nhận xét:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) sau phẫu thuật tái phát ở nhóm bệnh nhân UTTG kháng I-131 có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* (10,6 tháng) thấp hơn rõ rệt so với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm không có đồng đột biến gen (11,7 tháng) với $p = 0,001 < 0,005$.



Số BN có nguy cơ

BRAF V600E (-)

18 18 18 18 17 14 0

Chỉ BRAF V600E (+)

50 49 49 49 49 49 0

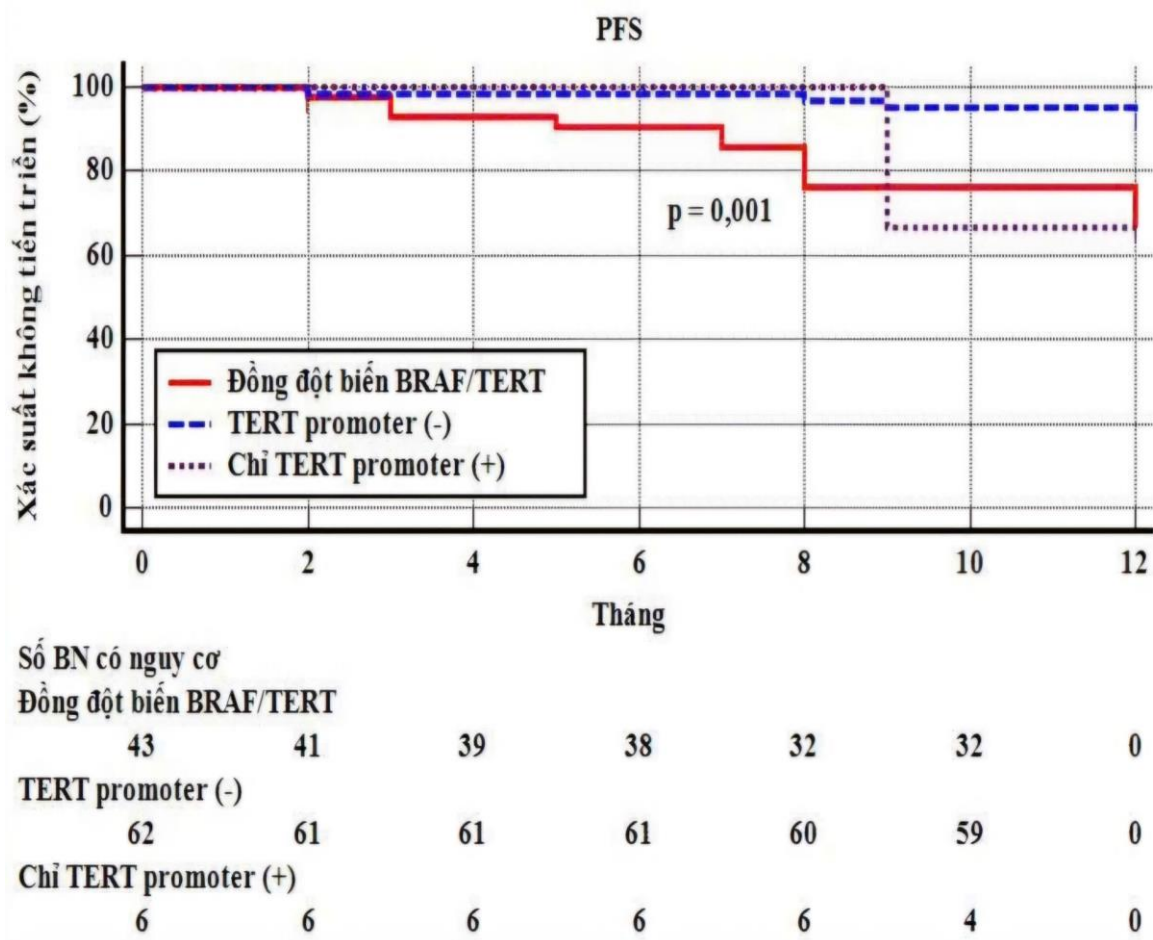
Đồng đột biến BRAF/TERT

43 41 39 38 32 32 0

Biểu đồ 3.10. Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa nhóm không đột biến *BRAF*, nhóm chỉ đột biến *BRAF* và nhóm đồng đột biến gen *BRAF/TERT*

Nhận xét:

PFS sau phẫu thuật tái phát ở nhóm có đồng đột biến *BRAF/TERT* là 10,6 tháng thấp hơn rõ rệt PFS ở nhóm *BRAF* (-) 11,3 tháng và nhóm chỉ có *BRAF* (+) 11,8 tháng với $p = 0,001 < 0,005$.



Biểu đồ 3.11. Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm không tiến triển giữa nhóm không đột biến *TERT*, nhóm chỉ đột biến *TERT* và nhóm đồng đột biến gen *BRAF/TERT*

Nhận xét:

PFS sau phẫu thuật tái phát ở nhóm có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* là 10,6 thấp hơn PFS ở nhóm chỉ có *TERT* (+) 11,0 tháng và nhóm *TERT* (-) 11,7 tháng với $p = 0,001 < 0,05$.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và tỷ lệ đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131

4.1.1. Đặc điểm chung bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tái phát vùng cổ

4.1.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, giai đoạn bệnh

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân UTTG tái phát vùng cổ kháng I-131 là $44,9 \pm 13,8$. Kết quả của chúng tôi cho thấy khoảng 2/3 số bệnh nhân là nữ tương tự như một số nghiên cứu trên thế giới. Nguy cơ mắc UTTG cao nhất ở nhóm tuổi < 55 tuổi và giảm dần khi qua độ tuổi 60. Các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ở nữ giới gấp nhiều hơn nam giới [87], [88]. Nghiên cứu của Xu S. và cs (2021) cho thấy độ tuổi < 55 tuổi mắc UTTG chiếm tỷ lệ 89,7% [87]. Một nghiên cứu khác của Siraj A.K. và cs (2022) khảo sát ở nhóm bệnh nhân Trung Đông có tuổi mắc bệnh trung bình khá trẻ khoảng 39 tuổi hay Park J. và cs (2021) nghiên cứu bệnh nhân UTTGBH có độ tuổi trung bình là 43 tuổi [88], [89]. Nghiên cứu của Schubert L. và cs (2024) cho thấy độ tuổi mắc bệnh trung bình ở nhóm kháng iốt là 62 tuổi cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi [90]. Trong thực hành lâm sàng, tuy tỷ lệ mắc UTTGBH thấp hơn nhưng nhóm bệnh nhân có tuổi cao trên 55 tuổi thường có nguy cơ tái phát cao hơn và khả năng nguy cơ trở nên kháng iốt phóng xạ cũng lớn hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân UTTG kháng I-131 được chẩn đoán bệnh khi kích thước u T1+T2 chiếm 70,3% nhưng phần lớn đã di căn hạch cổ (77,5%) (Bảng 3.1.). Kích thước u có ý nghĩa quan trọng để đánh giá giai đoạn bệnh và đồng thời là yếu tố tiên lượng cho bệnh nhân. Trong số 111 bệnh nhân UTTGBH kháng I-131, 12,6% bệnh nhân với khối u T4 xâm

lấn ra tổ chức xung quanh. Tỷ lệ bệnh nhân có u xâm lấn T4 thấp hơn trong nghiên cứu của Meng C. và cs (2023) với tỷ lệ khối u T4 ở nhóm kháng I-131 chiếm 47,9% [91]. Nghiên cứu của Schubert L. và cs (2024) có tỷ lệ khối u xâm lấn mạch máu ở nhóm kháng iốt là 30% [90]. Hiện nay, UTTGBH có thể được phát hiện sớm hơn so với trước kia do sử dụng siêu âm khá phổ biến nên trong thực hành lâm sàng ngày càng gặp nhiều hơn số bệnh nhân được phẫu thuật với kích thước khối u có kích thước nhỏ, thậm chí u có đường kính < 1 cm. Tuy nhiên, nhiều khi đặc tính xâm lấn chỉ được phát hiện chính xác trong phẫu thuật hoặc sau khi có kết quả mô bệnh học.

Trong UTTGBH, đánh giá giai đoạn lâm sàng (cTNM) giúp lập kế hoạch điều trị sau phẫu thuật và định hướng chiến lược điều trị, đánh giá tiên lượng của bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi phân chia giai đoạn bệnh theo AJCC (Liên ủy ban ung thư Hoa Kỳ) phiên bản 8. Bệnh nhân UTTG kháng I-131 được chẩn đoán giai đoạn I-II chiếm 95,5%, giai đoạn III-IV chiếm 4,5% (Bảng 3.1.). Kết quả đánh giá giai đoạn bệnh của chúng tôi tương tự như trong nghiên cứu của Xu S. và cs (2021) với bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn I chiếm tỷ lệ cao (89,7%) [87]. Một nghiên cứu khác của Siraj A.K. và cs (2022) đã thấy tỷ lệ bệnh nhân UTTGBH được chẩn đoán chủ yếu ở giai đoạn I (81,9%) và số bệnh nhân di căn hạch vùng chiếm đến 47,9% [89]. Nghiên cứu của Park J. và cs (2023) phân tích bệnh nhân được chẩn đoán UTTGTBH giai đoạn I chiếm 83,7% và có tới 49,1% bệnh nhân đã di căn hạch cổ [88]. Như vậy, có một tỷ lệ lớn bệnh nhân UTTGBH đến khám mặc dù ở giai đoạn u kích thước nhỏ nhưng có thể đã di căn hạch. Đây là vấn đề cần được quan tâm hơn trong đánh giá giai đoạn ban đầu khi siêu âm và cần đánh giá lại tỷ mỉ trong phẫu thuật, kết hợp với kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật là rất cần thiết. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh có mối liên quan giữa số lượng và vị trí hạch di căn với tỷ lệ đáp ứng và kết quả điều trị I-131, tỷ lệ tái phát hạch vùng trong ung thư tuyến giáp. Nghiên cứu của Schubert L. và cs (2024) đã cho thấy bệnh nhân nhóm

UTTGBH kháng iốt có di căn hạch cổ là 14%; bệnh nhân di căn phổi chiếm 12%; bệnh nhân di căn xương chiếm tỷ lệ 8% [90]. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ lựa chọn những bệnh nhân tái phát tại vùng có chỉ định phẫu thuật nên 100% bệnh nhân có tái phát di căn hạch vùng cổ.

4.1.1.2. Đặc điểm phân tầng nguy cơ tái phát

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân sau mổ cắt toàn bộ tuyến giáp và vét hạch cổ đều được khảo sát các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá lại trước và trong quá trình điều trị I-131. Tỷ lệ bệnh nhân UTTGBH kháng I-131 được đánh giá sau phẫu thuật có yếu tố nguy cơ tái phát cao (theo phân loại của ATA 2015) chiếm tới 71,2% (Bảng 3.2.). Hướng dẫn thực hành điều trị ung thư tuyến giáp của ATA, mạng lưới ung thư Hoa kỳ thường chỉ định điều trị I-131 ở các bệnh nhân UTTGBH di căn có hấp thu iốt phóng xạ, nhóm bệnh nhân nguy cơ tái phát cao và điều trị chọn lọc ở nhóm nguy cơ tái phát trung bình. Trong thực hành lâm sàng, nhóm nguy cơ thấp có thể cân nhắc điều trị I-131 dựa theo điều kiện hoàn cảnh của mỗi bệnh nhân, chất lượng của siêu âm, các thông số xét nghiệm như Tg, điều kiện theo dõi và nguyện vọng của bệnh nhân.

Tỷ lệ bệnh nhân UTTGBH có nguy cơ cao trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Anekpuritanang T. và cs (2021) với tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao chiếm 60% trong nhóm UTTG kháng I-131 [46]. Tương tự như vậy, tỷ lệ bệnh nhân được đánh giá có nguy cơ tái phát cao chiếm 48,7% trong nghiên cứu của Siraj A.K. và cs (2022) [89]. Như vậy, có một tỷ lệ khá lớn bệnh nhân không có nguy cơ cao nhưng vẫn có thể bị tái phát. Nghiên cứu của Xu S. và cs (2021) đã thấy những bệnh nhân tái phát có độ tuổi tại thời điểm phẫu thuật tái phát ≥ 55 , kích thước khối u tái phát giường tuyến giáp > 4 cm hoặc số lượng hạch di căn ≥ 10 là nhóm có nguy cơ tái phát cao [87]. Phân tích đa biến trong nghiên cứu này đã thấy bệnh nhân trong nhóm

nguy cơ tái phát cao hơn 5,52 lần so với nhóm nguy cơ thấp và cao hơn nhóm nguy cơ trung bình là 13,1 lần ($p < 0,05$) [87]. Nghiên cứu tại Ả-rập-xê-út của Parvathareddy S.K. và cs (2022) trên bệnh nhân UTTG thể nhú đã khảo sát trên 50,9% bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao, 32,7% bệnh nhân có nguy cơ tái phát trung bình và 16,4% bệnh nhân có nguy cơ tái phát thấp [92]. Kết quả đã cho thấy tỷ lệ bệnh nhân kháng với điều trị iốt phóng xạ là 20,6% và chỉ có 19,5% bệnh nhân có tái phát về mặt cấu trúc. Nghiên cứu của chúng tôi đều lựa chọn các bệnh nhân được chẩn đoán tái phát sau khi điều trị phẫu thuật và điều trị I-131 nên tỷ lệ bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tái phát cao chiếm tỷ lệ lớn hơn. Việc phân tầng đánh giá nguy cơ tái phát góp phần định hướng chiến lược điều trị cho bệnh nhân, giảm thiểu nguy cơ tái phát, kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân tốt hơn.

4.1.1.3. Quá trình điều trị I-131

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích dữ liệu hồi cứu về quá trình điều trị I-131 ở các bệnh nhân UTTGBH trước khi trở nên kháng I-131 đã cho thấy trung vị tổng liều điều trị I-131 là 280 mCi (Bảng 3.3.). Tổng liều điều trị I-131 ≥ 600 mCi ở nhóm UTTG kháng I-131 chiếm tỷ lệ 9%. Trung vị tổng liều điều trị iốt tích lũy ở BN UTTG kháng I-131 trong nghiên cứu này cao hơn trong nghiên cứu của Soe M.H. và cs (2022) với 82 bệnh nhân UTTGBH di căn kháng iốt phóng xạ được điều trị tổng liều iốt phóng xạ trung bình là $140,4 \pm 42,4$ mCi [93]. Nghiên cứu của Schubert L. và cs (2024) đã thấy liều tích lũy iốt ≥ 600 mCi chiếm 13% ở bệnh nhân UTTGBH kháng iốt phóng xạ [90]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân UTTGBH có tổn thương tái phát về cấu trúc và dựa vào khả năng hấp thu I-131 trên xạ hình toàn thân với I-131 sẽ được thông qua hội chẩn phẫu thuật vét hạch/cắt khối tổn thương tái phát, nhằm kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cho bệnh nhân. Một nghiên cứu tại Hàn Quốc của Park J. và cs (2021) tiến hành trên 364 bệnh

nhân UTTGBH được điều trị I-131 trung bình hai lần (từ 0-11) với tổng liều tích lũy trung bình 130 mCi [88]. Liều tích lũy và số lần điều trị I-131 có thể khác nhau và thay đổi tùy theo đặc điểm lâm sàng của các đối tượng khác nhau trong từng nghiên cứu.

4.1.1.4. Thời gian xuất hiện tái phát sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị I-131

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 41,4% bệnh nhân UTTGBH sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị I-131 xuất hiện tái phát vùng cổ và kháng với điều trị I-131 trong khoảng thời gian 1 đến 3 năm; tỷ lệ tái phát sau 5 năm là 23,4% (Bảng 3.4.). Trung vị thời gian tái phát, di căn ở nhóm UTTG kháng I-131 là 29 tháng (Bảng 3.4.). Một số nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ và thời gian tái phát có mối liên quan đến nhiều yếu tố, đặc biệt là các đặc điểm lâm sàng (giai đoạn TNM) của từng nhóm đối tượng nghiên cứu, trình độ phẫu thuật viên, phương pháp vét hạch ... Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Kalaitzidou S. và cs (2020) tại Hy Lạp tiến hành trên 30 bệnh nhân UTTGBH tái phát/di căn với trung vị thời gian tái phát/di căn là 1 năm (từ 0,3 đến 12 năm) [94]. Một nghiên cứu khác của Schubert L. và cs (2024) đã cho thấy thời gian đến khi bệnh tiến triển được chẩn đoán UTTGBH kháng iốt phóng xạ là $6,8 \pm 5,0$ năm [90]. Nghiên cứu gần đây của Tan G. và cs (2024) khảo sát trong nhóm bệnh nhân UTTGBH kháng iốt phóng xạ đã thấy thời gian bệnh tái phát ở nhóm có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* là 1709 ngày sớm hơn đáng kể so với thời gian tái phát ở nhóm chỉ có đột biến *BRAF* V600E là 2666 ngày [95]. Zahedi A. và cs (2020) theo dõi bệnh nhân trong thời gian 7,7 năm có 3,5% tái phát [96]. Trong khi đó, nghiên cứu của Siraj A.K. và cs (2022) theo dõi nhóm bệnh nhân UTTGBH 9,3 năm đã thấy 18,2% bệnh nhân tái phát [89]. Tỷ lệ tái phát sau 5 năm của chúng tôi cao hơn vì bệnh nhân lựa chọn đều là tái phát có tiên lượng xấu, hơn nữa những bệnh nhân UTTGBH kháng I-131

mang đồng đột biến gen *BRAF/TERT* có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng điều trị và kết quả điều trị I-131 kém hơn.

4.1.1.5. Phương pháp điều trị kết hợp sau phẫu thuật tái phát

Bệnh nhân UTTG tái phát, di căn kháng I-131 sau khi phẫu thuật vét hạch cổ/cắt khối tổn thương tái phát vùng cổ, tiếp tục được duy trì hormon tuyến giáp liều ức chế TSH và kết hợp các phương pháp điều trị bổ trợ khác. Trong đó, có 82,9% chỉ phẫu thuật tái phát và uống hormon ức chế tuyến giáp; 17,1% phẫu thuật tái phát kết hợp các phương pháp điều trị bổ trợ khác như I-131 và xạ trị ngoài ... (Bảng 3.5.). Các bệnh nhân có hấp thu I-131 trên xạ hình toàn thân ở các vị trí ngoài hạch như phổi, xương tiếp tục được điều trị I-131 (chiếm 12,6%); bệnh nhân còn tái phát vùng cổ có chỉ định sẽ được phẫu thuật vét hạch cổ tái phát lần 2 (1,8%) và 0,9% bệnh nhân tiến triển bệnh được điều trị nhắm đích phân tử. Nghiên cứu của Lee H.S. và cs (2015) ghi nhận bệnh nhân UTTG tái phát chỉ có 45,7% chỉ được phẫu thuật tái phát và 54,3% phẫu thuật tái phát kết hợp các phương pháp điều trị bổ trợ khác [97].

4.1.1.6. Kết quả điều trị sau phẫu thuật tái phát

Bệnh nhân UTTG kháng I-131 sau phẫu thuật vét hạch cổ/cắt tổn thương tái phát vùng cổ, được theo dõi trong thời gian 12 tháng, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 28,9%; đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa chiếm 20,7% và đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc chiếm 30,6% (38,5%) (Bảng 3.6.). Lamartina L. và cs (2017) đã đánh giá kết quả đáp ứng hoàn toàn của bệnh nhân UTTG tái phát/di căn sau mổ tái phát là 62% và không có sự khác biệt về kết quả đáp ứng hoàn toàn giữa nhóm UTTG kháng iốt phóng xạ thấp hơn nhóm UTTG hấp thu iốt phóng xạ [98].

4.1.2. Đặc điểm mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131

4.1.2.1. Đặc điểm của hạch tái phát vùng cổ

Đánh giá bệnh nhân UTTGBH kháng I-131 tiến triển sau phẫu thuật vét hạch cổ/cắt khối tổn thương tái phát, chúng tôi thấy trung vị (khoảng tứ phân vị) của tỷ lệ hạch di căn/ tổng số hạch vét được là 0,3 (0,2 - 0,5). Trung vị (khoảng tứ phân vị) của kích thước hạch lớn nhất ở BN UTTG kháng I-131 là 15 (10 - 20) mm, kích thước hạch ≥ 30 mm chiếm 7,5% (Bảng 3.7.). Kích thước hạch di căn ≥ 30 mm chiếm tỷ lệ 1,3 % trong nghiên cứu của Xu S. và cs (2021) [87]. Số hạch tái phát ≥ 10 hạch chiếm tỷ lệ 5,4% trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu của Xu S. và cs (2021) là 22,8% [87]. Nghiên cứu của Xu S. và cs (2021) đã cho thấy số lượng hạch bạch huyết tái phát ≥ 10 có nguy cơ tái phát gấp 2,4 lần so với nhóm < 10 hạch với khoảng tin cậy 95% (1,3 – 4,6) [87].

Tỷ lệ hạch di căn/tổng số hạch vét được (LNR) trong nghiên cứu của Parvathareddy S.K. và cs (2022) sử dụng ngưỡng cắt là 0,15 [92]. $LNR \geq 0,15$ ở nhóm kháng iốt phóng xạ (27,2%) chiếm tỷ lệ cao rõ rệt so với $LNR < 0,15$ ở nhóm hấp thu iốt phóng xạ (14,5%) [92]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ LNR ở nhóm RAIR-DTC và nhóm UTTG hấp thu I-131.

4.1.2.2. Đặc điểm mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTTG kháng I-131 với typ mô bệnh học thể nhú biến thể độ ác tính cao (biến thể tiến triển) trên mẫu tổn thương tái phát chiếm tỷ lệ 5,4%. Trong đó, thể nhú biến thể tế bào cao chiếm tỷ lệ 2,7%; biến thể tế bào trụ, thể nhú biến thể đỉnh tán (hobnail) và biến thể xơ hóa lan tỏa đều chỉ chiếm 0,9% (Bảng 3.8.). Tuy số lượng bệnh nhân còn ít, chúng tôi cũng đã ghi nhận các đặc điểm liên quan đến biến thể tiến triển gặp ở nhóm UTTG kháng I-131 cao hơn nhóm tham chiếu và thấy rằng đặc điểm tiến triển về mô bệnh học có thể ảnh hưởng và dự đoán tình trạng kháng iốt phóng xạ.

Tác giả Pyo J.Y. và cs (2024) nghiên cứu trên 26 bệnh nhân UTTGBH kháng iốt phóng xạ và 82 bệnh nhân UTTG hấp thu I-131 đã thấy phân nhóm có biến thể hobnail $\geq 5\%$, phân nhóm tế bào cao $\geq 10\%$, UTBMTG biệt hóa độ cao (theo phân loại WHO năm 2022) ở nhóm UTTG kháng iốt phóng xạ lần lượt là 80,8%, 53,8%, 61,5% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm UTTG hấp thu iốt phóng xạ là 43,9%, 3,7%, 1,2% [85]. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng tiêu chí phân loại của WHO năm 2017 và được tiến hành trước bản cập nhật năm 2022 nên không đánh giá đến đặc điểm ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa độ cao.

4.1.3. Tỷ lệ đột biến gen *BRAF V600E*, *TERT promoter*

4.1.3.1. Tỷ lệ đột biến gen *BRAF V600E*, *TERT promoter* tại tổn thương tái phát vùng cổ

Trong 144 bệnh nhân tái phát vùng cổ trong nghiên cứu, chúng tôi đã ghi nhận đột biến *BRAF V600E* chiếm tỷ lệ 81,9% (118/144 bệnh nhân), đột biến *TERT promoter* chiếm 38,2% (55/144 bệnh nhân) và tỷ lệ đồng đột biến gen *BRAF/TERT* là 34% (49/144 bệnh nhân) (Bảng 3.9.). Nghiên cứu của Li M. và cs (2020) trên 168 bệnh nhân PTC tại miền nam Trung Quốc đã cho thấy *BRAF V600E* là loại đột biến phổ biến nhất với tần suất đột biến là 70,8% (119/168), đột biến *TERT promoter* được tìm thấy ở 6,5% (11/168) bệnh nhân và tỷ lệ đồng đột biến gen *BRAF/TERT* là 5,9% [72]. Tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến *BRAF V600E*, đột biến *TERT promoter* và đồng đột biến *BRAF/TERT* trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao hơn tỷ lệ trong nghiên cứu của Li M. và cs (2020) có lẽ do bệnh phẩm đều lấy ở tổn thương tái phát và phần lớn bệnh nhân (111/144 bệnh nhân) ở tình trạng kháng I-131. Một nghiên cứu hồi cứu tại Bồ Đào Nha tiến hành nghiên cứu trên 44 bệnh nhân UTTGBH di căn xa cho thấy tỷ lệ đột biến *BRAF V600E* chiếm 12,1% và đột biến *TERT promoter* chiếm 43,5% [99]. Melo M. và cs (2014) cho rằng sự thất bại của điều trị I-131

ở các vị trí di căn xa không chỉ liên quan đến *BRAF* V600E mà có liên quan đến đột biến *TERT* promoter với OR=4,6; 95% CI (1,73 - 12,21) [99]. Bệnh nhân UTTGBH mang đột biến *TERT* promoter được điều trị bằng liệu pháp I-131 với liều tích lũy cao hơn [99]. Các nghiên cứu khác đã thấy rằng đột biến *TERT* promoter có liên quan đến nguy cơ cao không đáp ứng với liệu pháp I-131. Liu J. và cs (2019) đã thấy *BRAF* V600E có thể gây mất ái lực của tổn thương ác tính với iốt phóng xạ nhưng riêng đột biến *TERT* promoter thì không [8]. Vì vậy, các trường hợp RAIR-DTC có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* nhiều khả năng bị di căn xương hơn so với những trường hợp chỉ có đột biến *BRAF* V600E hoặc chỉ có đột biến *TERT* promoter.

4.1.3.2. Phân bố đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter tại tổn thương tái phát vùng cổ theo tình trạng kháng I-131

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đồng đột biến gen *BRAF/TERT* chiếm tỷ lệ khá cao trong nhóm UTTG kháng I-131 (38,7%) và cao hơn rõ rệt so với nhóm tham chiếu UTTG hấp thu I-131 (18,2%) (Biểu đồ 3.1.). Kết quả của chúng tôi tương đồng với số liệu ghi nhận trong một số nghiên cứu gần đây trên thế giới. Nghiên cứu của Pyo J.Y. và cs (2024) báo cáo tỷ lệ đồng đột biến gen *BRAF/TERT* ở nhóm UTTG kháng iốt phóng xạ (46,2%) cao hơn rõ rệt so với nhóm UTTG hấp thu iốt phóng xạ (1,2%) [85]. Trong nghiên cứu của Park J. và cs (2021) ở bệnh nhân UTTGBH được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và xét nghiệm trên mẫu u nguyên phát, kết quả đã thấy tỷ lệ đồng đột biến gen *BRAF/TERT* là 12%; 87,9% chỉ có đột biến *BRAF*; 8,5% chỉ có đột biến *TERT* [88]. Tỷ lệ các đột biến gen có sự khác nhau trên mẫu u nguyên phát và tổn thương tái phát/di căn.

So với các dấu ấn sinh học phân tử khác như đột biến *BRAF* V600E, đột biến *TERT* promoter có thể cung cấp thông tin bổ sung quan trọng hơn về khả năng kháng điều trị iốt phóng xạ và tiên lượng nguy cơ tái phát, di căn. Điều

đó có thể giúp bác sĩ lâm sàng đưa ra các quyết định can thiệp kịp thời và tích cực để giảm thiểu nguy cơ bệnh tái phát và tiến triển dẫn đến các hậu quả xấu. Ngoài ra, việc kết hợp đánh giá đồng thời các đột biến gen (như *TERT* promoter và *BRAF* V600E) có thể làm tăng giá trị tiên lượng và hiệu quả của chiến lược điều trị cá thể hóa đã được nhiều nghiên cứu quốc tế xác nhận [76], [79]. Kết quả của chúng tôi cũng chỉ ra rằng đồng đột biến gen *BRAF/TERT* khá phổ biến ở nhóm UTTG kháng iốt phóng xạ. Kết quả này có thể làm ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng điều trị kém hơn ở nhóm UTTG kháng I-131.

4.1.4. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen và tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát vùng cổ

4.1.4.1. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát vùng cổ

Phân tích các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với tình trạng hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát, chúng tôi nhận thấy ở nhóm UTTG kháng I-131, bệnh nhân có tổng liều điều trị I-131 tích lũy và số đợt điều trị I-131 trước thời điểm tái phát ≥ 3 đợt cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm UTTGBH hấp thu I-131 tại tổn thương tái phát (Bảng 3.10.). Nghiên cứu của tác giả Meng C. và cs (2023) cũng cho thấy không có sự khác biệt về tổng liều điều trị I-131 tích lũy và số đợt điều trị I-131 giữa nhóm RAIR-DTC và nhóm không kháng iốt phóng xạ [91].

Điều trị iốt phóng xạ lặp lại nhiều lần có thể gây ra tình trạng kháng thuốc kích ứng ở các tế bào ung thư tuyến giáp. Phát hiện của chúng tôi cho thấy mối liên hệ đáng kể giữa tổng liều iốt phóng xạ tích lũy và tình trạng kháng I-131 ở bệnh nhân UTTG. Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc xác định sớm các yếu tố nguy cơ có thể dự đoán tình trạng kháng iốt phóng xạ, từ đó giúp các nhà lâm sàng có những biện pháp thích hợp, hạn chế điều trị nhiều đợt I-131 lặp lại không cần thiết và tối ưu hóa việc quản lý bệnh nhân UTTGBH.

4.1.4.2. Mối liên quan giữa đột biến gen *BRAF V600E*, *TERT* promoter và tình trạng hấp thu iốt phóng xạ tại tổn thương tái phát vùng cổ

Kết quả của chúng tôi chỉ ra rằng đột biến *TERT* promoter và đồng đột biến gen *BRAF/TERT* đều có liên quan đến nguy cơ mất ái lực với I-131 tăng lên ở bệnh nhân UTTG (Bảng 3.11.). Trong 111 bệnh nhân UTTG tái phát vùng cổ kháng I-131, chúng tôi đã ghi nhận tỷ lệ chỉ mang đột biến *BRAF V600E* chiếm 45,1%, chỉ có đột biến *TERT* promoter chiếm 5,4 %, đồng đột biến *BRAF/TERT* chiếm 38,7% và 10,8% bệnh nhân không mang đột biến nào. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Liu J. và cs (2019) nghiên cứu trên 103 bệnh nhân UTTG thể nhú tái phát kháng iốt phóng xạ được xét nghiệm gen trên mô u nguyên phát đã thấy 70,3%, 55,6% và 97,4% bệnh nhân lần lượt chỉ mang đột biến *BRAF V600E*, chỉ có đột biến *TERT*, và đồng đột biến *BRAF/TERT* so với 30,2% bệnh nhân không có đột biến nào [8]. Nguy cơ mất ái lực RAI liên quan đến đồng đột biến *BRAF/TERT* cao hơn đáng kể so với đột biến riêng lẻ. Phân tích tác dụng hiệp đồng của 2 gen cho thấy nguy cơ tăng 13,28 (95% CI, 1,54–114,46; $p = 0,019$) khi *BRAF V600E* kết hợp đột biến *TERT* promoter [8]. Chúng tôi nhận thấy rằng sự kết hợp của đồng đột biến *BRAF/TERT* có tác động mạnh mẽ nhất đến việc mất ái lực RAI ở UTTGBH kháng I-131. Nghiên cứu của chúng tôi và Liu cho thấy tác dụng của đồng đột biến ảnh hưởng tới tiến triển di căn của bệnh UTTG.

Yang X. và cs (2017) đã phân tích trên 66 bệnh nhân UTTGBH tái phát kháng iốt phóng xạ, tỷ lệ bệnh nhân chỉ có đột biến *TERT* chiếm 5%, tỷ lệ đồng đột biến *BRAF/TERT* (15,15%). Kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi có thể lý giải do nhóm nghiên cứu của chúng tôi được xét nghiệm gen trên mô hạch tái phát, trong khi đó Yang X. nghiên cứu trên mô u nguyên phát [71]. Nghiên cứu của Yang X. và cs cho thấy đột biến *TERT* có liên quan đến tuổi trung bình cao hơn, kích thước u trung bình lớn hơn và khả năng tồn

tại đột biến *BRAF/TERT* cao hơn ở các bệnh nhân kháng iốt phóng xạ. Ngoài ra, những bệnh nhân UTTGBH di căn xa mang đột biến *TERT* có nguy cơ mất ái lực iốt phóng xạ hơn những bệnh nhân chỉ có đột biến *BRAF* [71]. Tiên lượng kém của UTTGBH tái phát/di căn xa có liên quan chặt chẽ đến mất ái lực với iốt phóng xạ ở các tổn thương di căn và đặt ra thách thức khó khăn về tiên lượng và điều trị. Vì vậy, việc xác định sớm các tổn thương kháng iốt phóng xạ có thể tránh được việc áp dụng liệu pháp iốt phóng xạ nhiều lần và tốn thời gian.

Trong phân tích đơn biến và đa biến, chúng tôi càng thấy rõ rệt hơn đặc điểm về đồng đột biến gen *BRAF/TERT* có liên quan tình trạng kháng I-131 (Bảng 3.12.). Nghiên cứu của Schubert L. và cs (2024) phân tích đơn biến với 13 biến có liên quan đến sự tiến triển bệnh UTTGBH kháng iốt phóng xạ và phân tích đa biến đã thấy có 7 yếu tố liên quan tới tiên lượng bao gồm tuổi ≥ 55 , xâm lấn mạch máu, di căn hạch, di căn phổi, di căn xương thời điểm ban đầu, tái phát dai dẳng vùng cổ và di căn phổi [90]. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi mắc bệnh cao, khối u xâm lấn T4, biến thể mô bệnh học tiến triển cũng có thể ảnh hưởng tới tình trạng kháng iốt phóng xạ.

4.2. Phân tích mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị với tình trạng đột biến và đồng đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng I-131

4.2.1. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị với tình trạng đột biến và đồng đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter

4.2.1.1. Đặc điểm bệnh nhân UTTGBH kháng I-131 tại thời điểm tái phát

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam đề cập đến đồng đột biến gen *BRAF/TERT*. Tỷ lệ đồng đột biến gen *BRAF/TERT* ở tổn thương tái phát tại vùng cổ trong nhóm nghiên cứu gồm 111 bệnh nhân UTTGBH kháng I-131 là 38,7% (Bảng 3.13.). Một điểm khác biệt khác trong nghiên cứu này là mẫu mô bệnh học và sinh học phân tử được xét nghiệm từ

hạch/tổn thương tái phát tại vùng cổ ở bệnh nhân UTTGBH kháng I-131.

Tổn thương tái phát hạch cổ và tái phát giường tuyến giáp thường gặp nhất trong UTTG thể nhú. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình tại thời điểm tái phát của các bệnh nhân UTTGBH tái phát hạch cổ kháng I-131 là $50,2 \pm 13,8$; lứa tuổi tại thời điểm tái phát < 55 chiếm 59,5%; tỷ lệ nữ chiếm 74,8%. Trung vị giá trị Tg ức chế thời điểm phẫu thuật tái phát là 1,4 ng/ml; tỷ lệ bệnh nhân có giá trị $Tg \geq 1$ ng/ml chiếm 59,1%. Trước khi kháng với iốt phóng xạ, bệnh nhân được điều trị trung bình 2 - 3 đợt I-131 và tổng liều I-131 tích lũy trung bình là 280 mCi (Bảng 3.13.).

Sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị I-131, trung vị thời gian tái phát vùng cổ là 29 tháng. Thể mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ thường gặp là thể nhú thông thường (chiếm 81,1%). Tỷ lệ đồng đột biến gen *BRAF/TERT* chiếm tỷ lệ cao (38,7%) trong nhóm bệnh nhân UTTG tái phát vùng cổ kháng iốt phóng xạ (Bảng 3.13.).

Nghiên cứu của chúng tôi gồm các bệnh nhân đều có tái phát hạch cổ, trong đó 5,4% bệnh nhân có tái phát di căn xa bao gồm tái phát di căn phổi, tái phát di căn xương. Nghiên cứu gần đây của Schubert L. và cs (2024) trên bệnh nhân UTTG kháng iốt phóng xạ sau phẫu thuật tái phát, được theo dõi thấy tỷ lệ di căn hạch cổ chiếm 59%; bệnh nhân di căn phổi là 82% và các bệnh nhân di căn xương ở nhóm kháng iốt là 26% [90].

4.2.1.2. So sánh đặc điểm theo tình trạng đột biến gen ở bệnh nhân UTTG kháng I-131

Kết quả của chúng tôi cho thấy độ tuổi trung bình khi chẩn đoán, nhóm tuổi ≥ 55 tuổi của BN tại thời điểm tái phát, kích thước u T4, nguy cơ tái phát cao, giá trị Tg kích thích trước khi điều trị I-131 lần đầu và giá trị Tg ức chế khi tái phát ở những bệnh nhân UTTGBH kháng I-131 mang đồng đột biến gen *BRAF/TERT* cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân không mang đồng đột

biến gen (Bảng 3.14., bảng 3.15.).

Li M. và cs (2020) đã xác định sự cùng tồn tại của đột biến gen *BRAF/TERT* có liên quan đến tuổi bệnh nhân tại thời điểm mắc bệnh lớn hơn (hay gặp ở lứa tuổi trên 45, $p = 0,003$) và giai đoạn bệnh muộn hơn ở giai đoạn III+IV ($p = 0,002$) [72]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có mối liên quan giữa đồng đột biến gen *BRAF/TERT* với tuổi tại thời điểm mắc bệnh, tuổi bệnh nhân tại thời điểm tái phát. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi hồi cứu lại các đặc điểm lâm sàng chẩn đoán ban đầu của bệnh nhân nên việc đánh giá mức độ xâm lấn khối u, di căn hạch vùng còn có hạn chế nhất định.

Nghiên cứu của Huang J. và cs (2024) trên 94 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú đã cho thấy đột biến *TERT* promoter xuất hiện ở 17,3% bệnh nhân UTTG thể nhú [77]. Tổn thương mang đột biến *TERT* có tỷ lệ tái phát cao hơn đáng kể ($p < 0,001$, OR = 12,429, OR (95%CI) = 2,805–55,064) và liên quan rõ rệt nguy cơ khối u xâm lấn ra ngoài vỏ bao u tuyến giáp ($p < 0,001$, OR = 22,50). So với nhóm chỉ có đột biến *BRAF* V600E, bệnh nhân mang đồng đột biến trong đó có *BRAF/TERT* có tỷ lệ tái phát cao hơn.

Nghiên cứu của Park J. và cs (2021) đã cho thấy đột biến *TERT* là yếu tố tiên lượng độc lập đối với tỷ lệ tử vong do UTTG [88]. Đột biến *TERT* được xác định ở 10,9% (43/393 trường hợp) UTTG biệt hoá (9,8% ung thư nhú và 16,7% ung thư thể nang) và có liên quan đến lứa tuổi cao trên 55 tuổi ($p < 0,001$), xâm lấn ngoài tuyến giáp ($p < 0,001$), di căn xa ($p = 0,001$) và giai đoạn III+IV khi chẩn đoán ($p < 0,001$). Nghiên cứu của chúng tôi cũng đã thấy đột biến *TERT* liên quan chặt chẽ đến các đặc điểm lâm sàng bệnh tiến triển như tuổi trung bình mắc bệnh và tuổi bệnh nhân tại thời điểm tái phát cao hơn, nam giới, kích thước u T4, nguy cơ tái phát cao, Tg kích thích trước điều trị I-131 lần đầu và Tg ức chế khi tái phát cao hơn (Bảng 3.15.).

Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi và một số nghiên cứu gần đây

trên thế giới quan sát thấy sự xuất hiện kết hợp của cả 2 đột biến *BRAF* V600E và *TERT* promoter mang lại kết quả điều trị không thuận lợi cho bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các đặc điểm lâm sàng có tiên lượng xấu có liên quan đến sự tồn tại đồng thời cả 2 đột biến gen như độ tuổi bệnh nhân UTTGBH lớn hơn, kích thước u lớn hơn, xét nghiệm Tg tăng hơn với nguy cơ tái phát cao hơn ở nhóm này. Nghiên cứu của Tan G. và cs (2024) cho thấy bệnh nhân mang đồng đột biến gen *BRAF/TERT* có các đặc điểm lâm sàng xấu hơn như đặc điểm khối u đa ổ ($p = 0,015$), số vị trí di căn xa > 3 ($p = 0,023$), thời gian trở nên kháng với iốt phóng xạ ($1709,6 \pm 1100,5$ ngày) ngắn hơn so với nhóm chỉ có *BRAF* V600E ($2666,7 \pm 867,2$ ngày) [95]. Trong nghiên cứu của Jin L. và cs (2016), nhóm mang đồng đột biến gen *BRAF/TERT* có liên quan có ý nghĩa thống kê so với các nhóm không mang đồng đột biến với các đặc điểm bệnh tiến triển như tuổi ≥ 45 tuổi, kích thước u > 1 cm, xâm lấn ngoài tuyến giáp, giai đoạn III và IV [65].

4.2.1.3. So sánh đặc điểm hạch tái phát vùng cổ theo tình trạng đồng đột biến gen *BRAF/TERT*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên các bệnh nhân UTTG kháng I-131 cho thấy tỷ lệ hạch di căn/tổng số hạch vét được sau mổ tái phát ở nhóm bệnh nhân có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* là 0,3 và không có sự khác biệt đáng kể so với nhóm không có đồng đột biến gen (Bảng 3.16.). Nghiên cứu của Lamartina L. và cs (2017) cho thấy trung vị tỷ lệ hạch di căn/tổng số hạch vét được sau mổ tái phát là 0,27 ở nhóm đáp ứng hoàn toàn và 0,17 ở nhóm không đáp ứng hoàn toàn sau mổ [98]. Một nghiên cứu khác của Kalaitzidou S. và cs (2020) đã thấy trung bình số lượng hạch bạch huyết vét được khi phẫu thuật tái phát là 26 cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (trung vị 22 hạch) [94]. Tuy nhiên, số lượng hạch bạch huyết di căn trung bình là 4 thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi (trung vị là 5,5 hạch), tỷ lệ hạch di căn/tổng số hạch vét được

sau mổ tái phát là $0,36 \pm 0,33$ tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đa số kháng với iốt phóng xạ, tiến triển bệnh, tỷ lệ hạch di căn cao (trung vị 0,3). Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ hạch di căn cao hơn liên quan đến tồn tại đồng đột biến gen ảnh hưởng đến tiến triển tái phát, di căn hạch xấu hơn.

4.2.1.4. So sánh đặc điểm mô bệnh học của tổn thương tái phát vùng cổ theo tình trạng đồng đột biến gen BRAF/TERT

Yang X. và cs (2017) đã phân tích nhóm gồm 10 bệnh nhân mang đồng đột biến gen *BRAF/TERT*, trong đó 4 bệnh nhân UTTG thể nhú thể kinh điển, 3 bệnh nhân biến thể nhú - nang, 2 bệnh nhân biến thể xơ hóa lan tỏa và 1 bệnh nhân biến thể tế bào cao; so sánh với nhóm gồm 56 bệnh nhân không mang đồng đột biến *BRAF/TERT*; tác giả nhận thấy chưa có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỷ lệ mô bệnh học có thể do số bệnh nhân nghiên cứu còn hạn chế [71]. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Yang X. và cs (2017). Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chưa có sự khác biệt rõ rệt về đặc điểm mô bệnh học trên mẫu hạch tái phát giữa nhóm có và không có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* (Bảng 3.17.).

Hạch cổ/tổn thương tái phát vùng cổ ở nhóm tồn tại đồng đột biến gen *BRAF/TERT* không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có đồng đột biến gen *BRAF/TERT*; nhưng vẫn có xu hướng hoại tử, xâm nhập cơ, xâm nhập xơ mỡ ngoài hạch và xâm nhập thần kinh xuất hiện nhiều hơn ở nhóm đồng đột biến (Bảng 3.18.). Nghiên cứu của Pyo J.Y. và cs (2024) trên bệnh nhân UTTG kháng iốt phóng xạ có đặc điểm vi thể tại u nguyên phát là không có lõi mạch xơ, hình móng ngựa, tỷ lệ chiều cao tế bào khối u hơn ít nhất 3 lần trên chiều rộng. Ngoài ra còn có biểu hiện hoại tử, nguyên phân, di căn hạch bạch huyết, xâm lấn ngoài tuyến giáp và đột biến *TERT* promoter có liên quan rõ rệt với các đặc điểm này [85].

4.2.1.5. So sánh kết quả điều trị sớm sau phẫu thuật tái phát vùng cổ theo tình trạng đồng đột biến *BRAF/TERT*

Phẫu thuật tái phát nhiều lần hiếm khi giúp bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn nhưng có thể giảm nguy cơ chèn ép, giúp bệnh nhân giảm nguy cơ tiến triển và tỷ lệ tái phát về cấu trúc cũng như giảm tỷ lệ bệnh nhân có tiến triển và tiên lượng xấu [94]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các bệnh nhân sau mổ vét hạch tái phát có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng không xác định, đáp ứng không hoàn toàn sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát/di căn ở nhóm có đồng đột biến *BRAF/TERT* lần lượt là 18,6%, 9,3%, 72,1%; ở nhóm không có đồng đột biến lần lượt là 35,3%, 26,5%, 38,3% (Bảng 3.19.).

Kalaitzidou S. và cs (2020) đã nghiên cứu trên nhóm 30 bệnh nhân UTTGBH được phẫu thuật tái phát [94]. Kết quả của nghiên cứu này đã cho thấy 40% đáp ứng hoàn toàn, có 6,7% có đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, 23,3% có đáp ứng không xác định và tỷ lệ 30,0% đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc tương đương nghiên cứu của chúng tôi là 30,6%. Nghiên cứu của Kalaitzidou S. (2020) được theo dõi lâu hơn trong thời gian trung bình là 2 năm, tác giả quan sát thấy các bệnh nhân sau phẫu thuật tái phát và một số được điều trị hỗ trợ RAI đã chuyển từ đáp ứng không xác định hoặc đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa sang đáp ứng hoàn toàn [94].

Nghiên cứu của Xu S. và cs (2021) cho thấy bệnh nhân sau mổ tái phát có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng không xác định, đáp ứng không hoàn toàn sau mổ tái phát lần lượt tương ứng là 14,7%, 12,1% và 73,3% [87]. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau mổ phụ thuộc vào đặc điểm của từng nhóm BN UTTG tái phát cũng như các yếu tố kỹ thuật như cách thức mổ, kỹ năng phẫu thuật, số lượng và vị trí, mức độ xâm lấn của tổn thương, điều trị hỗ trợ, đột biến gen ...

4.2.1.6. Phân tích hồi quy logistic của một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tiên đoán tình trạng đồng đột biến gen *BRAF/TERT*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích hồi quy đơn biến và đa biến cho thấy các đặc điểm như tuổi phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp ≥ 55 tuổi, kích thước u T4, nguy cơ tái phát cao là những yếu tố tiên đoán tình trạng đồng đột biến gen *BRAF/TERT* (Bảng 3.20.). Những phát hiện này cho thấy sự tồn tại của đồng đột biến gen *BRAF/TERT* làm tăng đáng kể nguy cơ tái phát sớm ở những bệnh nhân UTTG kháng I-131.

Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy mối liên quan giữa đồng đột biến với kết quả lâm sàng xấu tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Rusinek D. và cs (2018) đã xét nghiệm đồng đột biến gen *BRAF/TERT* trên mẫu u nguyên phát và cho thấy có mối liên quan chặt chẽ với các đặc điểm giới nữ, tuổi chẩn đoán (trung bình 71 tuổi), kích thước u T3-T4, di căn hạch vùng, xâm lấn vỏ [100]. Tan G. và cs (2024) cũng cho thấy mối liên quan giữa đồng đột biến gen *BRAF/TERT* với các đặc điểm nhiều khối u nguyên phát, di căn xa ≥ 3 vị trí, thời gian trở nên kháng với iốt phóng xạ nhanh hơn các nhóm không có đồng đột biến gen [95]. Nghiên cứu của Ren H. và cs (2018) tương đồng với kết quả của chúng tôi [101]. Phân tích đa biến cho thấy đồng đột biến gen *BRAF/TERT* có liên quan đến tuổi bệnh nhân lớn hơn so với nhóm không mang cả 2 đột biến *BRAF* và *TERT* và nhóm chỉ có đột biến *BRAF*.

Nghiên cứu tổng hợp của Zhao L. và cs (2020) đã thấy bệnh nhân có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* có liên quan đến giai đoạn bệnh muộn, di căn hạch vùng, xâm lấn bao giáp, xâm lấn ngoài tuyến giáp, tái phát u, di căn xa và nguy cơ tử vong [102]. Dựa trên phân tích tổng hợp các đồng đột biến, tác giả cho rằng sự xuất hiện đồng đột biến gen *BRAF/TERT* dự đoán tiên lượng bệnh học kém, bao gồm tiến triển, xâm lấn và di căn, đặc biệt là ở PTC. Nghiên cứu của Mukhtar N. và cs (2023) đã chỉ ra mối tương quan giữa đồng đột biến gen *BRAF/TERT* với nguy cơ tái phát cao (theo ATA) và giai đoạn IV (theo AJCC 2017) [103]. Sự kết hợp của đột biến *BRAF* V600E và *TERT* promoter hay gặp ở những bệnh nhân có kết quả điều trị đáp ứng không hoàn toàn về mặt sinh

hóa và cấu trúc so với các nhóm đáp ứng khác.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát/di căn ở bệnh nhân UTTG kháng I-131 có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* thấp hơn đáng kể so với những bệnh nhân không có đồng đột biến (Biểu đồ 3.9). Những phát hiện này ủng hộ giả thuyết rằng sự tồn tại của đồng đột biến gen *BRAF/TERT* là một yếu tố tiên lượng xấu, làm tăng nguy cơ tái phát.

4.2.1.7. Mối liên quan giữa lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen với tình trạng bệnh tiến triển sau phẫu thuật tái phát ở bệnh nhân UTTG kháng I-131

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các bệnh nhân tiến triển sau phẫu thuật tái phát có độ tuổi trung bình tại thời điểm tái phát là $57,4 \pm 12,7$ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không tiến triển là $48,6 \pm 13,6$ (Bảng 3.21.). Tỷ lệ tiến triển sau phẫu thuật tái phát là 65% ở các bệnh nhân UTTG ≥ 55 tuổi cao hơn so với chỉ 35% ở nhóm < 55 tuổi ($p < 0,05$). Tương tự như vậy, tỷ lệ bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát ở nhóm bệnh nhân nam là 19,8% thấp hơn so với 80,2 % ở nữ giới ($p < 0,01$). Điều này phù hợp với các hệ thống đánh giá của Hội tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA), Hội tuyến giáp Châu Âu ... đều đưa tiêu chí nhóm bệnh nhân tuổi ≥ 55 và nam giới vào các thông số quan trọng trong phân tầng nguy cơ tái phát.

Nghiên cứu của Lamartina L. và cs (2017) phân tích các yếu tố nguy cơ tái phát cũng nhận thấy bệnh nhân nam giới là yếu tố tiên lượng tái phát tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [98]. Bên cạnh đó, các đặc điểm thể mô bệnh học tiến triển và số hạch di căn khi mổ tái phát > 10 cũng là các yếu tố nguy cơ tái phát độc lập [98]. Nghiên cứu của Sun W. và cs (2022) phân tích đa biến cho thấy hạch tái phát có xâm lấn ngoài hạch ($HR = 3,129$; 95% CI = 1,167–8,392, $p = 0,023$) và Tg ức chế sau phẫu thuật tái phát $> 10,1$ ng/mL ($HR = 4,597$; 95% CI = 1,881–11,233, $P = 0,001$) là các yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trong UTTHBH [104].

4.2.1.8. Phân tích hồi quy Cox các yếu tố lâm sàng và đột biến gen với tình trạng bệnh tiến triển sau phẫu thuật tái phát

Một số nghiên cứu phân tích tổng hợp cho thấy sự xuất hiện của đột biến *BRAF* V600E đơn độc không có giá trị trong tiên lượng bệnh [105]. Tuy nhiên, đột biến *TERT* promoter kết hợp với *BRAF* V600E đã cho thấy có mối liên quan đến khả năng tiến triển ác tính ở bệnh nhân UTTG thể nhú. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả phân tích đa biến đã thấy các yếu tố lâm sàng như bệnh nhân nam giới, di căn cơ quan ngoài hạch cổ (HR = 3,6; CI: 1,5 – 8,8 với p = 0,005 và HR = 4,1; CI: 1,4 – 12,6; p = 0,013) và đồng đột biến *BRAF/TERT* (HR = 3,3; CI: 1,2 – 9,2; p = 0,023) là các yếu tố tiên lượng độc lập tăng nguy cơ tiến triển sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát/di căn ở bệnh nhân UTTG biệt hoá có di căn hạch kháng iốt phóng xạ (Bảng 3.22.). Đột biến *TERT* promoter có khả năng hoạt hóa telomerase và góp phần vào sự bất tử hóa tế bào, làm tăng nguy cơ tiến triển và kháng điều trị I-131 ở ung thư tuyến giáp thể biệt hóa.

Một vài nghiên cứu trên thế giới gần đây cho kết quả tương đồng với chúng tôi về yếu tố đồng đột biến dự báo kết quả kém hơn. Nghiên cứu của Ren H. và cs (2018) cho thấy sự có mặt đồng thời của đột biến *BRAF/TERT* liên quan đến kích thước và đặc tính xâm lấn ra ngoài tuyến giáp [101]. Một nghiên cứu ở Hàn quốc của Kim M.J. và cs (2022) cũng khẳng định sự kết hợp 2 đột biến *BRAF* V600E và *TERT* promoter có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nhóm UTTG biệt hoá có tuổi > 55, nam giới, kích thước khối u, mức độ xâm lấn, giai đoạn hạch N1, biến thể nhú, giai đoạn bệnh III – IV [76]. Đồng đột biến *BRAF/TERT* có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với xâm nhập ngoài u, tuổi tái phát trên 55 tuổi, giai đoạn bệnh [106]. Sự có mặt đồng thời 2 đột biến làm gia tăng các đặc điểm tiến triển của UTTG thể nhú [8], [107]. Mukhtar N. và cs (2023) đã nghiên cứu trong 34/296 bệnh nhân có đồng đột biến gen *BRAF/TERT*, có 76,5% bệnh nhân vẫn tiếp tục tiến triển bệnh so với 23,5%

bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn ($P < 0,0001$) [103]. Nghiên cứu cho thấy đột biến *TERT* promoter riêng lẻ hoặc kết hợp với *BRAF* V600E dự đoán kết quả UTTG kém hơn [103]. Tương tự như vậy, một nghiên cứu khác ở Italy, Vianello F. và cs (2021) thấy rằng UTTGBH tiến triển dai dẳng/tử vong thường gặp ở nam giới, tuổi cao, di căn hạch, thể mô bệnh học UTTG thể nang, di căn xa và có đột biến *TERT*, đây cũng là các yếu tố tiên lượng độc lập đối với tiên lượng xấu [108]. Nghiên cứu của Parvathareddy S.K. và cs (2022) sử dụng phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy các đặc điểm tuổi trên 55, giới nam, khối u xâm lấn, kích thước u T3+T4, di căn xa, giai đoạn 3+4 và LNR cao ($\geq 0,15$) là các yếu tố độc lập dự báo tình trạng tái phát ($p < 0,05$) [90].

Những nghiên cứu trên đây đều cho thấy sự đồng tồn tại của đột biến *BRAF* V600E và *TERT* promoter làm tăng đáng kể nguy cơ tái phát sớm ở những bệnh nhân UTTG kháng I-131, liên quan tiên lượng xấu ở bệnh nhân UTTG biệt hoá. Sự xuất hiện đồng thời 2 đột biến gen này trong mẫu xét nghiệm có thể sử dụng trong phân tầng nguy cơ cao tái phát, tiến triển bệnh để có chiến thuật điều trị phù hợp.

4.2.2. Giá trị tiên lượng của một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị, tình trạng đột biến và đồng đột biến gen BRAF V600E, TERT promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng I-131

4.2.2.1. So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo nhóm tuổi

Tuổi cao là một trong những yếu tố nguy cơ dự báo tái phát ở bệnh nhân UTTG [90], [109], [110]. Nghiên cứu của chúng tôi đã thấy các bệnh nhân UTTG kháng I-131 được chẩn đoán tái phát ở nhóm tuổi ≥ 55 tuổi có thời gian PFS giảm hơn so với nhóm tái phát ở độ tuổi dưới 55 tuổi (Biểu đồ 3.2.). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu như nghiên cứu của Xu S. và cs (2021) với tuổi sau phẫu thuật ≥ 55 tuổi có nguy cơ tái phát

gấp 7,6 lần so với nhóm < 55 tuổi với KTC 95% (1,6 - 37,1) [87]. Một nghiên cứu khác của Parvathareddy S.K. và cs (2024) cũng cho thấy tuổi trên 45 là yếu tố tiên lượng độc lập đối với kết quả sống thêm kém hơn ở bệnh nhân RAIR-DTC [78]. Nghiên cứu tại Hàn Quốc của Kim T.H. và cs (2016) đã thấy bệnh nhân UTTGBH cứ tăng thêm mỗi 5 tuổi thì nguy cơ tái phát tăng gấp 1,5 lần [107]. Nghiên cứu của Kaliszewski K. và cs (2020) cho thấy độ tuổi là yếu tố cần cân nhắc phân tầng bệnh nhân UTTG thể nhú tiến triển [110]. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ ở nhóm trên 55 tuổi đều thấp hơn đáng kể so với những bệnh nhân trẻ dưới 55 tuổi [110]. Điều này có thể giải thích rằng trong số những bệnh nhân có cùng giai đoạn pTNM, tiên lượng kém hơn nhiều ở những bệnh nhân trên 55 tuổi so với những bệnh nhân <55 tuổi. Kaliszewski K. (2020) quan sát thấy bệnh nhân UTTG thể nhú có kích thước u tiến triển (pT3 và pT4) cao hơn đáng kể ở nhóm trên 55 tuổi so với nhóm bệnh nhân dưới 55 tuổi ($p = 0,013$) [110]. Như vậy, các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học liên quan đến bệnh tiến triển cao hơn nhiều ở bệnh nhân UTTG thể nhú trên 55 tuổi so với những bệnh nhân trong nhóm trẻ tuổi [110]. Để kéo dài tuổi thọ của những bệnh nhân lớn tuổi mắc UTTG thể nhú, điều quan trọng là phải đánh giá tất cả các yếu tố nguy cơ như tiên lượng sau phẫu thuật, giới tính, giai đoạn, thể mô bệnh học, xét nghiệm cận lâm sàng ...

Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu chưa tìm được mối liên quan giữa tuổi với sống còn không bệnh tiến triển cũng như sống còn toàn bộ của bệnh nhân. Nghiên cứu của Chrisoulidou A. và cs (2011) không quan sát thấy sự khác biệt về mặt thống kê về khả năng sống sót theo độ tuổi, mặc dù họ cũng quan sát thấy tỷ lệ tử vong tăng ở những bệnh nhân trên 45 tuổi [109]. Nghiên cứu của Buffet C. và cs (2020) cho rằng đối với bệnh nhân RAIR-DTC, tuổi tác không phải là yếu tố dự đoán kết quả, những bệnh nhân lớn tuổi dường như đã được hưởng lợi từ việc quản lý điều trị chuyên sâu [111].

4.2.2.2. So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo tình trạng giới tính

Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc UTTG ở nữ giới gấp khoảng 2 đến 3 lần ở nam giới [71], [87], [95]. Ở những bệnh nhân UTTG di căn, tỷ lệ nữ/nam là 1,26/1, phù hợp với quan niệm chung rằng giới tính nam ảnh hưởng xấu đến kết quả trong ung thư tuyến giáp biệt hóa [109]. Nghiên cứu của Zahedi A. và cs (2020) trên 2595 bệnh nhân UTTGBH tại Canada trong đó nữ giới chiếm 79,7% [96]. Tỷ lệ UTTG tái phát sau thời gian $7,7 \pm 4,0$ năm ở nam giới là 8,5% cao hơn 2,2% ở nữ giới [96]. Trong nghiên cứu này, tác giả đã so sánh nguy cơ tái phát giữa nam giới và nữ giới theo giai đoạn bệnh và kích thước khối u. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển giảm ở nam giới so với nữ giới đối với bệnh nhân ở giai đoạn I, II và III, nhưng không khác biệt đáng kể với các bệnh nhân ở giai đoạn IV [96]. Sống thêm bệnh không tiến triển cũng giảm ở nam giới so với nữ giới đối với UTTG có kích thước T1, T2 và T3 nhưng không khác biệt rõ rệt đối với bệnh nhân giai đoạn T4 [96]. Một nghiên cứu tại Ả-Rập-Xê-Út trên 1430 bệnh nhân UTTG thể nhú của Siraj A.K. và cs (2022) với thời gian theo dõi trung bình 9,3 năm, kết quả có 260 bệnh nhân UTTG thể nhú tái phát [89]. Khi phân loại bệnh nhân thành nhóm tuổi trẻ dưới 55 tuổi và nhóm tuổi trên 55 tuổi, kết quả nghiên cứu cho thấy giới tính nam chỉ liên quan đến sống thêm bệnh không tiến triển kém ở nhóm UTTG thể nhú trẻ tuổi nhưng không liên quan đến nhóm UTTG biệt hoá lớn tuổi [89]. Điều này càng củng cố thêm quan điểm cho rằng ở nam giới bệnh tiến triển xấu ngay từ khi còn trẻ, có thể không chỉ do chậm trễ trong chẩn đoán. Một số nghiên cứu trước đây đã chỉ ra mối liên quan giữa giới tính nam và bệnh tiến triển [9], [22], [31], [32].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trên về yếu tố giới tính nam tiên lượng bệnh kém hơn ở nữ giới (Biểu đồ 3.3.). Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ đánh giá tiên lượng PFS đối với giới tính

và chưa phân tích cùng các yếu tố như tuổi, kích thước u. Bệnh nhân UTTG ở nam giới cần được điều trị ban đầu tích cực hơn, sau đó theo dõi sát kịp thời phát hiện tái phát, di căn, cải thiện sống thêm bệnh không tiến triển.

4.2.2.3. So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo kích thước u nguyên phát

Các nghiên cứu trước đây chỉ ra nhiều yếu tố như xâm lấn vỏ khối u, xâm lấn ngoài tuyến giáp, xâm lấn mạch máu khi chẩn đoán là các yếu tố tiên lượng bất lợi và tái phát, di căn [109], [112]. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy PFS ở bệnh nhân có kích thước u T4 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với PFS ở nhóm có kích thước khác (Biểu đồ 3.4.). Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Kim T.H. và cs (2016) cho rằng bệnh nhân UTTGTB có khối u xâm lấn ra ngoài tuyến giáp thì nguy cơ tái phát tăng gấp 5,2 lần; kích thước u trên 4 cm có nguy cơ tái phát, di căn sớm gấp 2,5 lần so với khối u dưới 2 cm [107]. Schubert L. và cs (2024) cũng quan sát các yếu tố dự báo tái phát ở bệnh nhân RAIR-DTC, trong đó có yếu tố khối u nhiều ổ có nguy cơ tái phát gấp 1,35 lần và khối u xâm lấn mạch máu có nguy cơ tái phát gấp 4,4 lần [90]. Kích thước u lớn, xâm lấn ra ngoài tuyến giáp cũng là yếu tố độc lập dự báo tình trạng tái phát sớm, tiên lượng bệnh, cần kiểm soát bệnh tốt hơn ngay từ thời điểm chẩn đoán [90].

Zhang J. và cs (2020) đã đưa ra kết luận về nguy cơ tử vong tăng theo kích thước khối u ở bệnh nhân UTTG thể nhú ở giai đoạn IVB [113]. Trong nghiên cứu này, phân tích đường cong Kaplan - Meier của nhóm khối u > 4 cm giảm mạnh trong khi nhóm khối u ≤ 1 cm có tỷ lệ sống sót tốt nhất. Để xác định ngưỡng chính xác, tác giả đã chia kích thước khối u thành các phân nhóm chi tiết hơn, kích thước khối u 3 cm được quan sát thấy có ý nghĩa hơn 4 cm với bất kể nhóm di căn hạch và phần xâm lấn ngoài tuyến giáp. Điều này không chỉ cung cấp thêm thông tin mà còn giúp điều trị tích cực hơn trở nên hợp lý đối

với những bệnh nhân này ở giai đoạn tiến triển và khối u có kích thước lớn [113].

4.2.2.4. So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo giai đoạn bệnh

Ngoài yếu tố kích thước u, giai đoạn bệnh tại thời điểm chẩn đoán ban đầu cũng là yếu tố ảnh hưởng đến giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Ở nghiên cứu của chúng tôi, thời gian PFS sau mổ tái phát ở nhóm giai đoạn 3+4 thấp hơn so với nhóm giai đoạn 1+2 (Biểu đồ 3.5.). Kim T.H. và cs (2016) thấy rằng bệnh nhân UTTGTBH được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn IV, III, II có nguy cơ tái phát tăng lần lượt gấp 47,1 lần, 6,5 lần và 4,6 lần so với bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn I [107]. Nghiên cứu của Cheng X. và cs (2023) đã thấy giới tính nam, kích thước khối u > 2 cm, tổn thương đa ổ, xâm lấn ngoài tuyến giáp, di căn trên 5 hạch, u ở 2 thùy, T3/T4, N1 và giai đoạn TNM 3+4 được phát hiện có liên quan đến di căn ($P < 0,001$) [79]. Xu S. và cs (2021) nhận thấy kích thước u > 4 cm làm tăng nguy cơ (gấp 8,6 lần) với tỷ lệ sống thêm không tái phát [87].

Một nghiên cứu ở Italy năm 2021 được thực hiện trên 240 bệnh nhân UTTGBH chia thành 3 nhóm dựa theo kích thước u, giai đoạn di căn [108]. Trong đó, 144 bệnh nhân có kích thước u ≤ 40 mm không có di căn xa (nhóm 1); 50 bệnh nhân có kích thước u > 40 mm không có di căn xa (nhóm 2); và 46 bệnh nhân có di căn xa với bất kì kích thước u (nhóm 3). Kết quả nghiên cứu đã cho thấy nhóm 3 có kết quả xấu hơn hai nhóm còn lại. Trong quá trình theo dõi, tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh dai dẳng, tử vong không khác biệt giữa nhóm 1 và nhóm 2. Nhóm 3 có tỷ lệ đột gen *TERT* promoter cao hơn nhóm 2 (32,6% so với 14%), sống thêm không bệnh (DFS) ngắn hơn ($p < 0,01$). Bệnh nhân UTTGBH giai đoạn di căn có tiên lượng xấu và đột biến *TERT* được xác định là yếu tố độc lập liên quan đến tiên lượng xấu [108]. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của chúng tôi, giai đoạn bệnh muộn ảnh hưởng đến thời gian

sống thêm bệnh không tiến triển.

4.2.2.5. So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo thể mô bệnh học

Thể mô bệnh học cũng là một yếu tố quyết định tiên lượng sống thêm ở bệnh nhân UTTG, do đó, những bệnh nhân UTTG thể nhú không phải typ thông thường có biểu hiện tái phát, di căn xa nên được cân nhắc điều trị tích cực bằng phẫu thuật, liệu pháp iốt phóng xạ, điều trị toàn thân với thuốc ức chế tyrosine kinase [109], [112]. Nghiên cứu của Chrisoulidou A. và cs (2011) đã báo cáo bệnh nhân với thể mô bệnh học UTTG biến thể tiến triển tăng gấp 4,56 lần nguy cơ tử vong so với thể mô bệnh học UTTG thể nhú kinh điển [109]. Song E. và cs (2018) cũng cho thấy thời gian sống thêm không bệnh (DFS) ở bệnh nhân UTTG thể nhú biến thể tiến triển kém hơn so với nhóm UTTG thể nhú typ thông thường [112].

Nghiên cứu của chúng tôi không quan sát thấy sự khác biệt về mặt thống kê khả năng sống thêm bệnh không tiến triển theo thể mô bệnh học (Biểu đồ 3.6.). Do số lượng các bệnh nhân UTTG thể nhú biến thể tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi còn quá ít và thời gian theo dõi còn ngắn nên có thể dẫn đến kết quả này. Chúng tôi cần nghiên cứu trên số liệu tương đồng ở cả 2 nhóm UTTG thể nhú thông thường và biến thể tiến triển, thời gian theo dõi sau phẫu thuật tái phát cũng cần lâu dài hơn để có kết luận khách quan hơn.

4.2.2.6. So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng phẫu thuật vét hạch tái phát lần 2

Để làm rõ các chiến lược quản lý lâm sàng cho những bệnh nhân UTTGBH tái phát, nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phương pháp phẫu thuật tái phát và nghiên cứu các yếu tố có thể tiên lượng tình trạng bệnh tiến triển sau khi phẫu thuật tái phát [104]. Nghiên cứu của Sun W. và cs (2022) tiến hành trên 124 bệnh nhân UTTG thể nhú sau phẫu thuật tái phát lần 1 được

theo dõi trung bình 24 tháng, xuất hiện 32 bệnh nhân tái phát lần 2 [104]. Trong 32 bệnh nhân này, 23 bệnh nhân được phẫu thuật tái phát lần thứ 2 và 9 bệnh nhân không phẫu thuật được (do xâm lấn khí quản, di căn xa). Kết quả có 26% đáp ứng hoàn toàn, 21% đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, 13% đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc và 13% đáp ứng không xác định. Nghiên cứu cho thấy phẫu thuật tái phát là một chiến lược điều trị lâm sàng tối ưu cho UTTGBH tái phát nhiều lần tại chỗ về mặt cấu trúc, hạch bạch huyết di căn có lan rộng ra ngoài hạch và Tg ức chế sau phẫu thuật tái phát lần 1 trên 10,1 ng/mL có thể dự đoán tiên lượng xấu [104].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân UTTGBH kháng I-131 sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát/cắt khối tổn thương tái phát vùng cổ được theo dõi mỗi 3 tháng đến 12 tháng. Bệnh nhân tiến triển sau phẫu thuật tái phát có đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (4/111 bệnh nhân) được tiếp tục phẫu thuật vét hạch cổ tái phát lần 2 có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển thấp hơn rõ rệt so với nhóm không điều trị phẫu thuật vét hạch tái phát lần 2 (Biểu đồ 3.7.). Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân trong nghiên cứu được quản lý bệnh tốt, theo dõi định kì nên phát hiện tiến triển tại chỗ được phẫu thuật mang lại kết quả điều trị tốt hơn.

4.2.2.7. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo tình trạng đáp ứng điều trị

Bệnh nhân UTTG sau điều trị phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị I-131 được chẩn đoán tái phát và phẫu thuật lấy tổn thương/hạch tái phát, có thể điều trị hỗ trợ nếu có sẽ mang lại cơ hội kéo dài thời gian sống bệnh không tiến triển tốt hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi quan sát thấy bệnh nhân UTTGBH kháng I-131 ở nhóm đáp ứng hoàn toàn (32/111 bệnh nhân) có PFS cao hơn rõ rệt so với PFS ở nhóm không đáp ứng hoàn toàn (Biểu đồ 3.8.). Bệnh nhân UTTGBH sau khi kháng với điều trị iốt phóng xạ, phẫu thuật tái

phát là lựa chọn điều trị hiệu quả cho bệnh nhân tái phát dai dẳng tại vùng cổ, bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được phát hiện khi tổn thương còn khu trú tại chỗ, được phẫu thuật tái phát tại bệnh viện uy tín hàng đầu trong khu vực, trình độ tay nghề bác sĩ phẫu thuật đồng đều, tất cả những yếu tố trên góp phần mang lại tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tốt hơn.

Một số nghiên cứu trên thế giới cũng xác nhận kết quả giống nghiên cứu của chúng tôi. Chiapponi C. và cs (2021) đánh giá trong nhóm gồm 30 bệnh nhân UTTG thể nhú tái phát kháng iốt trong đó có 8/30 BN (26,7%) được phẫu thuật tái phát [114]. Sau thời gian theo dõi 79,2 tháng, kết quả có 12/30 (40%) bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 8/30 (26,7%) bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn về sinh học và 10/30 (33,3%) bệnh nhân tiến triển bệnh [114]. Trong nghiên cứu của Xu S. và cs (2021) trên 232 bệnh nhân, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển sau khi mổ tái phát ở nhóm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng chưa xác định và nhóm đáp ứng không hoàn toàn về mặt sinh hóa lần lượt là 97,0%, 96,3% và 81,6% [87]. Sun W. và cs (2022) nghiên cứu trên 124 bệnh nhân UTTG thể nhú sau phẫu thuật tái phát lần 1 được theo dõi trung bình 24 tháng, xuất hiện 32/124 bệnh nhân tái phát lần 2 [104].

4.2.2.8. So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau phẫu thuật tái phát theo tình trạng đột biến và đồng đột biến gen BRAF/TERT

Khi sử dụng đường cong Kaplan-Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) sau phẫu thuật tái phát ở bệnh nhân UTTG kháng iốt phóng xạ, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy PFS ở nhóm có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* giảm hơn đáng kể so với PFS ở nhóm không có đồng đột biến (Biểu đồ 3.9.) và giảm hơn PFS ở nhóm *BRAF* V600E (-) và nhóm chỉ có *BRAF* V600E (+) (Biểu đồ 3.10.) và ở nhóm *TERT* promoter (-) hay nhóm chỉ *TERT*(+) (Biểu đồ 3.11.). Nghiên cứu của Al-Masri M. và cs (2021) tiến hành trên 128 bệnh nhân UTTG thể nhú có tỷ lệ đột biến *BRAF* V600E chiếm

71% cho thấy đột biến *BRAF* V600E không ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát/di căn, sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ [115]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy không có sự khác biệt về PFS giữa 2 nhóm *BRAF* (+) và *BRAF* (-).

Nghiên cứu của Park J. và cs (2021) đã cho thấy nguy cơ tử vong tăng lên đáng kể khi đột biến *TERT* được kết hợp với đột biến *BRAF* V600E [88]. Tỷ lệ sống sót sau 10 năm của bệnh nhân có *TERT* (+) là 75,0% thấp hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân có *TERT* (-) là 99,0% (HR hiệu chỉnh 10,68; 95% CI: 2,36 - 48,27). Trong nghiên cứu này, phân tích độ nhạy được thực hiện bằng cách áp dụng phương pháp loại trừ ngược, HR (95% CI) của đột biến *TERT* ở bệnh nhân UTTGBH và bệnh nhân UTTG thể nhú lần lượt là 4,27 (1,28–14,21, $p = 0,018$) và 14,17 (3,00–67,00, $p = 0,001$). Điều này chứng minh rằng đột biến *TERT* là yếu tố độc lập liên quan đến tiên lượng xấu [88]. Nghiên cứu của chúng tôi xác định đột biến *TERT* promoter có mối liên quan với tiên lượng của bệnh nhân UTTGBH, trong đó RFS ở nhóm *TERT* promoter (+) thấp hơn nhóm *TERT* promoter (-) (Biểu đồ 3.11.).

Các đột biến *BRAF* V600E và *TERT* C228T cùng tồn tại tạo nên nền tảng di truyền mới xác định UTTG thể nhú có kết quả lâm sàng bệnh lý tệ nhất, mang lại ý nghĩa tiên lượng và có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị [116]. Xing M. và cs (2014) xác định các đột biến *BRAF* V600E và *TERT* C228T cùng tồn tại thường liên quan nhiều hơn đến các đặc điểm lâm sàng bệnh lý tiến triển của UTTG so với các đột biến riêng lẻ [116]. Tỷ lệ tái phát là 68,6% so với 8,7% ở những bệnh nhân mang cả hai đột biến so với những bệnh nhân không mang đột biến nào (HR: 8,51; 95% CI: 4,84-14,97). Đường cong sống thêm không bệnh (DFS) giảm mức độ vừa khi chỉ có đột biến *BRAF* V600E hoặc *TERT* C228T nhưng lại giảm mạnh khi có hai đột biến cùng tồn tại [116]. Nghiên cứu của Kim T.H. và cs (2016) đã tiến hành phân tích bốn kiểu gen theo trạng thái đột biến *TERT* và *BRAF*, không có trường hợp nào tử vong ở cả

2 kiểu gen hoang dã, tỷ lệ sống sót sau 10 năm giữa nhóm chỉ *BRAF* (+) và nhóm đồng đột biến *BRAF/TERT* lần lượt là 99,4% và 82,6% [107]. Phân tích tổng hợp của Chen B. và cs (2021) quan sát thấy đồng đột biến *BRAF/TERT* có giá trị tiên lượng tái phát cao so với nhóm chỉ có đột biến *BRAF* V600E (RR = 4,34; 95% CI 3,26-5,78) và so với nhóm chỉ có đột biến *TERT* promoter (RR = 2,53; 95%CI 1,37-3,19) [117]. Xing M. và cs (2015) đã thấy bệnh nhân UTTGBH mang đột biến *BRAF* V600E có liên quan UTTG thể nhú tái phát với các đặc điểm lâm sàng bệnh lý khác nhau như nguy cơ thấp (giai đoạn I, II, kích thước $u \leq 1$ cm), độ tuổi trên 60, thể mô bệnh học là biến thể nhú, di căn hạch, xâm nhập ngoài u [118]. Tác động hiệp đồng giữa đột biến *BRAF* và *TERT* có thể đẩy nhanh quá trình mất biệt hóa và kháng iốt phóng xạ [119]. Nghiên cứu của Liu R. và cs (2024) tại bệnh viện Johns Hopkins (Mỹ) trên 608 bệnh nhân UTTG thể nhú được theo dõi tái phát trong 75 tháng đã thấy RFS ở nhóm có đồng đột biến gen *BRAF/TERT* là thấp hơn đáng kể so với nhóm chỉ đột biến *BRAF*, nhóm chỉ đột biến *TERT* và nhóm không có đột biến gen nào [120]. Đột biến *TERT* trên nền đột biến *BRAF* đã làm tăng nguy cơ tái phát, tiến triển của bệnh và làm giảm thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter ở 111 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tái phát vùng cổ kháng I-131, chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và tỷ lệ đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131

- Tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán bệnh của nhóm UTTG kháng I-131 là $44,9 \pm 13,8$. Trung vị tổng liều điều trị I-131 tích lũy là 280 mCi (225 – 375 mCi) và tỷ lệ BN nhận tổng liều I-131 điều trị ≥ 600 mCi ở nhóm UTTG kháng I-131 là 9%. Trung vị thời gian tái phát vùng cổ kháng I-131 là 29 tháng.

- Biến thể nhú tiền triển tại tổn thương tái phát vùng cổ ở bệnh nhân UTTG kháng I-131 chiếm tỷ lệ 5,4%. Trong đó, biến thể tế bào cao chiếm 2,7%, biến thể xơ hóa lan tỏa chiếm 0,9%, biến thể tế bào trụ chiếm 0,9% và biến thể đinh tán (hobnail) chiếm tỷ lệ 0,9%.

- Bệnh nhân UTTG kháng I-131 với tỷ lệ tổn thương tái phát vùng cổ có đồng đột biến *BRAF/TERT* promoter là 38,7%.

- Sự xuất hiện đồng thời đột biến *BRAF/TERT* làm tăng nguy cơ kháng với iốt phóng xạ 4,8 lần (OR = 4,8; 95% CI: 1,2 - 19,9; p = 0,009).

2. Phân tích mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị với tình trạng đột biến và đồng đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng I-131

- Tuổi bệnh nhân UTTGBH tại thời điểm chẩn đoán ban đầu và thời điểm tái phát, kích thước u T4, giá trị Tg cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm đồng đột biến *BRAF/TERT* so với nhóm không có đồng đột biến.

- Tỷ lệ các biến thể nhú tiền triển (tế bào cao, tế bào trụ, tế bào đinh tán - hobnail, tế bào xơ hóa lan tỏa) ở nhóm đồng đột biến gen *BRAF/TERT* có xu

hướng cao hơn so với nhóm không có đồng đột biến.

- Tuổi > 55, T4, nguy cơ tái phát cao là các yếu tố lâm sàng liên quan đến khả năng xuất hiện đồng đột biến *BRAF/TERT* tại tổn thương tái phát.

- Tỷ lệ bệnh tiến triển sau phẫu thuật tái phát vùng cổ cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân nam giới, tuổi ≥ 55 , Tg cao tại thời điểm phát hiện tái phát và sự có mặt của đồng đột biến *BRAF/TERT* ($p < 0,05$).

- Tuổi > 55 tại thời điểm tái phát, nam giới, tình trạng di căn xa, Tg ức chế tại thời điểm tái phát và đồng đột biến *BRAF/TERT* có liên quan đến tỷ lệ bệnh tiến triển trong phân tích đơn biến.

- Các yếu tố lâm sàng như bệnh nhân nam giới, tình trạng di căn xa và sự xuất hiện đồng thời đột biến *BRAF/TERT* là yếu tố tiên lượng độc lập đối với nguy cơ tiến triển sau phẫu thuật tái phát ở bệnh nhân kháng I-131.

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển thấp hơn rõ rệt ở nhóm bệnh nhân ≥ 55 tuổi, nam giới, kích thước u T4 và đồng đột biến *BRAF/TERT*.

KIẾN NGHỊ

Các bệnh nhân UTTGBH nam giới, tuổi > 55, u kích thước T4, giá trị Tg cao là những yếu tố lâm sàng liên quan nguy cơ tiến triển bệnh. Vì vậy, cần lưu ý cân nhắc điều trị I-131 tích cực và theo dõi chặt chẽ trong quá trình quản lý bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hoá. Cần phân tích mô bệnh học, lưu ý phân tích các biến thể UTTG tiến triển và đánh giá tình trạng đồng đột biến gen *BRAF/TERT* trên mẫu mô tái phát, nhằm cá thể hoá việc quản lý, điều trị bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng I-131.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Le Thi Tuyet Nhung, Le Ngoc Ha, Hoang Van Tong, et al. (2025). Prognostic Significance of *BRAF* V600E and *TERT* Promoter Mutations in Radioiodine Resistance and Recurrence of Differentiated Thyroid Cancer. *Medicine*, 104(38): e44540.

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000044540>

2. Lê Thị Tuyết Nhung, Lê Ngọc Hà, Hoàng Văn Tổng và cs. (2025). Bước đầu đánh giá tình trạng đột biến gene *TERT* promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ bằng phương pháp Real-time PCR. *Tạp chí y dược học quân sự*, 50(7): 142-150.

<https://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1397>

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Laha D., Nilubol N., Boufraquech M. (2020). New Therapies for Advanced Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11: 82.
2. National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results Program (2025). *Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer*, accessed June 2025, from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
3. Spitzweg C., Bible K.C., Hofbauer L.C., et al. (2014). Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. *The Lancet diabetes and endocrinology*, 2(10): 830-842.
4. Liu J., Liu Y., Lin Y., et al. (2019). Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer and Redifferentiation Therapy. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 34(3): 215-225.
5. Fagin J.A., Wells S.A., Jr. (2016). Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med*, 375(23): 2307.
6. Rebaï M., Rebaï A. (2016). Molecular genetics of thyroid cancer. *Genetics research (Camb)*, 98: e7.
7. Marotta V., Sciammarella C., Colao A., et al. (2016). Application of molecular biology of differentiated thyroid cancer for clinical prognostication. *Endocr Relat Cancer*, 23(11): R499-R515.
8. Liu J., Liu R., Shen X., et al. (2019). The Genetic Duet of BRAF V600E and TERT Promoter Mutations Robustly Predicts Loss of Radioiodine Avidity in Recurrent Papillary Thyroid Cancer. *J Nucl Med*, 61(2): 177-182.
9. Volpe D.F., Nappi C., Zampella E., et al. (2024). Current Advances in Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Curr Oncol*.

10. Tuttle R.M., Ahuja S., Avram A.M., et al. (2019). Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of (131)I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*, 29(4): 461-470.
11. Fullmer T., Cabanillas M.E., Zafereo M. (2021). Novel Therapeutics in Radioactive Iodine-Resistant Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12: 720723.
12. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., et al. (2016). 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*, 26(1): 1-133.
13. Sgouros G., Kolbert K.S., Sheikh A., et al. (2004). Patient-specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *Journal of Nuclear Medicine*, 45(8): 1366-1372.
14. Manohar P.M., Beesley L.J., Bellile E.L., et al. (2018). Prognostic Value of FDG-PET/CT Metabolic Parameters in Metastatic Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Nucl Med*, 43(9): 641-647.
15. Murugan A.K., Qasem E., Al-Hindi H., et al. (2016). Classical V600E and other non-hotspot BRAF mutations in adult differentiated thyroid cancer. *J Transl Med*, 14(1): 204.
16. Mu Z.Z., Zhang X., Lin Y.S. (2019). Identification of Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Chonnam Med J*, 55(3): 127-135.

17. Deandreis D., Al Ghuzlan A., Leboulleux S., et al. (2011). Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocrine-related cancer*, 18(1): 159-169.
18. Durante C., Haddy N., Baudin E., et al. (2006). Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(8): 2892-9.
19. Kebebew E., Clark O.H. (2003). Locally advanced differentiated thyroid cancer. *Surgical oncology*, 12(2): 91-99.
20. Roka R. (2020). Surgical treatment of locally advanced thyroid cancer. *Innovative Surgical Sciences*, 5(1-2): 27-34.
21. Prpić M., Franceschi M., Romić M., et al. (2018). Thyroglobulin as a tumor marker in differentiated thyroid cancer—clinical considerations. *Acta Clinica Croatica*, 57(3): 518.
22. Teymoortash A., Werner J. (2012). Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. *GMS current topics in otorhinolaryngology head neck surgery*, 11.
23. Antonelli A., Miccoli P., Ferdeghini M., et al. (1995). Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid*, 5(1): 25-8.
24. Busaidy N.L., Cabanillas M.E. (2012). Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res*, 2012: 618985.
25. Tufano R.P., Clayman G., Heller K.S., et al. (2015). Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid

- cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid.*, 25(1): 15-27.
26. World Health Organization classification of tumours (2017). *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*, International agency for research on cancer (IARC), Lyon, France, 81-124.
 27. Bai Y., Kakudo K., Jung C.K.J.E., et al. (2020). Updates in the pathologic classification of thyroid neoplasms: a review of the World Health Organization classification. *Endocrinology and Metabolism*, 35(4): 696-715.
 28. Jung C.K., Bychkov A., Kakudo K. (2022). Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 37(5): 703-718.
 29. Tuttle R.M., Haugen B., Perrier N.D. (2017). Updated American Joint Committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer: what changed and why? *Thyroid*, 27(6): 751-756.
 30. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (2017). *TNM classification of malignant tumours, eighth edition*, John Wiley & Sons, UK.
 31. Capdevila J., Galofre J.C., Grande E., et al. (2016). Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clin Transl Oncol*, 19(3): 279-287.
 32. Jin Y., Van Nostrand D., Cheng L., et al. (2018). Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 125: 111-120.

33. Kato S., Murakami H., Demura S., et al. (2018). Kidney and Thyroid Cancer-Specific Treatment Algorithm for Spinal Metastases: A Validation Study. *World Neurosurg*, 122: e1305-e1311.
34. Moneke I., Kaifi J.T., Kloeser R., et al. (2017). Pulmonary metastasectomy for thyroid cancer as salvage therapy for radioactive iodine-refractory metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*, 53(3): 625-630.
35. Fugazzola L., Elisei R., Fuhrer D., et al. (2019). 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *European thyroid journal*, 8(5): 227-245.
36. Ribechini A., Bottici V., Chella A., et al. (2006). Interventional bronchoscopy in the treatment of tracheal obstruction secondary to advanced thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*, 29(2): 131-5.
37. Deschamps F., de Baere T. (2012). Cementoplasty of bone metastases. *Diagn Interv Imaging*, 93(9): 685-689.
38. Naoum G.E., Morkos M., Kim B., et al. (2018). Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. *Molecular cancer*, 17(1): 1-15.
39. Chung J.-K. (2002). Sodium iodide symporter: its role in nuclear medicine. *Journal of nuclear medicine*, 43(9): 1188-1200.
40. Oh J.M., Baek S.H., Gangadaran P., et al. (2020). A novel tyrosine kinase inhibitor can augment radioactive iodine uptake through endogenous sodium/iodide symporter expression in anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*, 30(4): 501-518.
41. Hou P., Bojdani E., Xing M. (2010). Induction of thyroid gene expression and radioiodine uptake in thyroid cancer cells by targeting major signaling pathways. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(2): 820-8.

42. Rowe C.W., Paul J.W., Gedye C., et al. (2017). Targeting the TSH receptor in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*, 24(6): R191-R202.
43. Oh J.M., Ahn B.-C. (2021). Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics*, 11(13): 6251.
44. Kogai T., Brent G.A. (2012). The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. *Pharmacol Ther*, 135(3): 355-70.
45. Aashiq M., Silverman D.A., Na'ara S., et al. (2019). Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers (Basel)*, 11(9).
46. Anekpuritanang T., Uataya M., Claimon A., et al. (2021). The association between radioiodine refractory in papillary thyroid carcinoma, sodium/iodide symporter expression, and BRAFV600E mutation. *OncoTargets therapy*, 14: 3959.
47. Zaballos M.A., Santisteban P. (2017). Key signaling pathways in thyroid cancer. *J Endocrinol*, 235(2): R43-R61.
48. Kogai T., Sajid-Crockett S., Newmarch L.S., et al. (2008). Phosphoinositide-3-kinase inhibition induces sodium/iodide symporter expression in rat thyroid cells and human papillary thyroid cancer cells. *J Endocrinol*, 199(2): 243-52.
49. Saji M., Kohn L.D. (1991). Insulin and insulin-like growth factor-I inhibit thyrotropin-increased iodide transport in serum-depleted FRTL-5 rat thyroid cells: modulation of adenosine 3',5'-monophosphate signal action. *Endocrinology*, 128(2): 1136-43.

50. García B., Santisteban P. (2002). PI3K is involved in the IGF-I inhibition of TSH-induced sodium/iodide symporter gene expression. *Molecular Endocrinology*, 16(2): 342-352.
51. Pisarev M.A., Thomasz L., Juvenal G.J. (2009). Role of transforming growth factor beta in the regulation of thyroid function and growth. *Thyroid*, 19(8): 881-92.
52. Nicolussi A., D'Inzeo S., Santulli M., et al. (2003). TGF-beta control of rat thyroid follicular cells differentiation. *Mol Cell Endocrinol*, 207(1-2): 1-11.
53. Riesco-Eizaguirre G., Rodriguez I., De la Vieja A., et al. (2009). The BRAFV600E oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. *Cancer Res*, 69(21): 8317-25.
54. Plantinga T.S., Heinhuis B., Gerrits D., et al. (2014). mTOR Inhibition promotes TTF1-dependent redifferentiation and restores iodine uptake in thyroid carcinoma cell lines. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(7): E1368-75.
55. Lopez-Campistrous A., Adewuyi E.E., Benesch M.G.K., et al. (2016). PDGFRalpha Regulates Follicular Cell Differentiation Driving Treatment Resistance and Disease Recurrence in Papillary Thyroid Cancer. *EBioMedicine*, 12: 86-97.
56. Park M., Hong J. (2016). Roles of NF-kappaB in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*, 5(2).
57. Faria M., Domingues R., Paixao F., et al. (2020). TNFalpha-mediated activation of NF-kappaB downregulates sodium-iodide symporter expression in thyroid cells. *PLoS One*, 15(2): e0228794.
58. Xing M. (2013). Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*, 13(3): 184-99.

59. Lan L., Basourakos S., Cui D., et al. (2017). Inhibiting β -catenin expression promotes efficiency of radioiodine treatment in aggressive follicular thyroid cancer cells probably through mediating NIS localization. *Oncol Rep*, 37(1): 426-434.
60. Xing M., Westra W.H., Tufano R.P., et al. (2005). BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 90(12): 6373-6379.
61. Riesco-Eizaguirre G., Gutierrez-Martinez P., García-Cabezas M.A., et al. (2006). The oncogene BRAFV600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na^+/I^- targeting to the membrane. *Endocrine-related cancer*, 13(1): 257-269.
62. Spirina L.V., Chizhevskaya S.Y., Kovaleva I.V., et al. (2021). The association of the BRAF-V600E mutation with the expression of the molecular markers in the primary tumor and metastatic tissue in papillary thyroid cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 22(7): 2017.
63. Rothenberg S.M., Daniels G.H., Wirth L.J. (2015). Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib—response. *Clinical Cancer Research*, 21(24): 5640-5641.
64. Dunn L.A., Sherman E.J., Baxi S.S., et al. (2019). Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 104(5): 1417-1428.
65. Jin L., Chen E., Dong S., et al. (2016). BRAF and TERT promoter mutations in the aggressiveness of papillary thyroid carcinoma: a study of 653 patients. *Oncotarget*, 7(14): 18346.
66. Blasco M.A. (2005). Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat Rev Genet*, 6(8): 611-22.

67. Daniel M., Peek G.W., Tollefsbol T.O. (2012). Regulation of the human catalytic subunit of telomerase (hTERT). *Genes* 498(2): 135-146.
68. Ramlee M.K., Wang J., Toh W.X., et al. (2016). Transcription regulation of the human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene. *Genes*, 7(8): 50.
69. Hanahan D., Weinberg R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5): 646-74.
70. Liu R., Xing M. (2016). TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocrine-related cancer*, 23(3): R143-R155.
71. Yang X., Li J., Li X., et al. (2017). TERT promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer. *Journal of nuclear medicine*, 58(2): 258-265.
72. Li M., Jia H., Qian Q., et al. (2020). Genomic characterization of high-recurrence risk papillary thyroid carcinoma in a southern Chinese population. *Diagnostic pathology*, 15(1): 1-7.
73. Liu X., Bishop J., Shan Y., et al. (2013). Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocrine-related cancer*, 20(4): 603-610.
74. Nucera C. (2013). Targeting thyroid cancer microenvironment: basic research and clinical applications. *Frontiers in Endocrinology*, 4: 167.
75. Xing M. (2019). Prognostic genetic-guided risk assessment and management of thyroid cancer. *Endocrinology Metabolism Clinics*, 48(1): 109-124.
76. Kim M.J., Kim J.K., Kim G.J., et al. (2022). TERT promoter and BRAF V600E mutations in papillary thyroid cancer: a single-institution experience in Korea. *Cancers*, 14(19): 4928.
77. Huang J., Wang J., Xv J., et al. (2024). Genetic alterations and allele frequency of BRAF V600E and TERT mutation in papillary thyroid

- carcinoma with intermediate-to-high recurrence risk: A retrospective study. *Clinical Experimental Medicine*, 24(1): 76.
78. Parvathareddy S.K., Siraj A.K., Siraj N., et al. (2024). Radioactive iodine refractoriness in Middle Eastern differentiated thyroid cancer: clinical outcome and risk factor analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 15: 1326976.
 79. Cheng X., Zhou Y., Xu S., et al. (2023). Risk-stratified Distant Metastatic Thyroid Cancer with Clinicopathological Factors and BRAF/TERT Promoter Mutations. *Experimental Clinical Endocrinology Diabetes*, 131(11): 577-582.
 80. Ha L.N., Iravani A., Nhung N.T., et al. (2021). Relationship between clinicopathologic factors and FDG avidity in radioiodine-negative recurrent or metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Imaging*, 21(1): 1-8.
 81. Bùi Đăng Minh Trí (2019). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đột biến gen BRAF V600E và kết quả điều trị ngoại khoa ung thư tuyến giáp*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện quân y, Hà Nội.
 82. Ngô Thị Minh Hạnh (2020). *Mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, đột biến gen BRAF V600E trong ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa tái phát, di căn*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
 83. Nguyễn Thị Lan Hương (2023). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đột biến gen BRAF và kết quả điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng I-131*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
 84. Đặng Trung Dũng (2023). *Kết quả điều trị ngoại khoa ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng 131I*, Luận án Tiến sĩ Y học, Viện nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108, Hà Nội.
 85. Pyo J.Y., Cha Y.J., Hong S. (2024). TERT mutations and aggressive histopathologic characteristics of radioiodine-refractory papillary

- thyroid cancer. *Journal of Pathology Translational Medicine*, 58(6): 310.
86. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*, 45(2): 228-247.
 87. Xu S., Li Q., Wang Z., et al. (2021). Evaluating the risk of re-recurrence in patients with persistent/recurrent thyroid carcinoma after initial reoperation. *Surgery*, 169(4): 837-843.
 88. Park J., Lee S., Kim K., et al. (2021). TERT Promoter Mutations and the 8th Edition TNM Classification in Predicting the Survival of Thyroid Cancer Patients. *Cancers (Basel)*, 13(4).
 89. Siraj A.K., Parvathareddy S.K., Annaiyappanaidu P., et al. (2022). Male sex is an independent predictor of recurrence-free survival in middle eastern papillary thyroid carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*, 13: 777345.
 90. Schubert L., Mbekwe-Yepnang A., Wassermann J., et al. (2024). Clinico-pathological factors associated with radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma status. *Journal of Endocrinological Investigation*, 47(6): 1573-1581.
 91. Meng C., Song J., Long W., et al. (2023). A user-friendly nomogram for predicting radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 14: 1109439.
 92. Parvathareddy S.K., Siraj A.K., Qadri Z., et al. (2022). Lymph node ratio is superior to AJCC N stage for predicting recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Connections*, 11(2).
 93. Soe M.H., Chiang J.M., Flavell R.R., et al. (2022). Non-iodine-avid disease is highly prevalent in distant metastatic differentiated thyroid

- cancer with papillary histology. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 107(8): e3206-e3216.
94. Kalaitzidou S., Papadakis G., Saper A., et al. (2020). Outcomes of surgery and radioiodine treatment for neck recurrence in papillary thyroid cancer. *Endocrine Abstracts*, 25(1): 383-388.
 95. Tan G., Jin B., Qian X., et al. (2024). TERT promoter mutations contribute to adverse clinical outcomes and poor prognosis in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Scientific Reports*, 14(1): 23719.
 96. Zahedi A., Bondaz L., Rajaraman M., et al. (2020). Risk for thyroid cancer recurrence is higher in men than in women independent of disease stage at presentation. *Thyroid*, 30(6): 871-877.
 97. Lee H.S., Roh J.-L., Gong G., et al. (2015). Risk factors for re-recurrence after first reoperative surgery for locoregional recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma. *World journal of surgery*, 39: 1943-1950.
 98. Lamartina L., Borget I., Mirghani H., et al. (2017). Surgery for neck recurrence of differentiated thyroid cancer: outcomes and risk factors. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 102(3): 1020-1031.
 99. Melo M., da Rocha A.G., Vinagre J., et al. (2014). TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 99(5): E754-E765.
 100. Rusinek D., Pfeifer A., Krajewska J., et al. (2018). Coexistence of TERT promoter mutations and the BRAF V600E alteration and its impact on histopathological features of papillary thyroid carcinoma in a selected series of polish patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9): 2647.

101. Ren H., Shen Y., Hu D., et al. (2018). Co-existence of BRAFV600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinoma is associated with tumor aggressiveness, but not with lymph node metastasis. *Cancer management research*: 1005-1013.
102. Zhao L., Wang L., Jia X., et al. (2020). The coexistence of genetic mutations in thyroid carcinoma predicts histopathological factors associated with a poor prognosis: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, 10: 540238.
103. Mukhtar N., Alhamoudi K., Alswailem M., et al. (2023). How do BRAF V600E and TERT promoter mutations interact with the ATA and TNM staging systems in thyroid cancer? *Frontiers in Endocrinology*, 14: 1270796.
104. Sun W., Di L., Chen L., et al. (2022). The outcomes and prognostic factors of patients who underwent reoperation for persistent/recurrent papillary thyroid carcinoma. *BMC surgery*, 22(1): 374.
105. Chung J.H. (2020). BRAF and TERT promoter mutations: clinical application in thyroid cancer. *Endocrine journal*, 67(6): 577-584.
106. Bertol B.C., Massaro J.D., Debortoli G., et al. (2023). BRAF, TERT and HLA-G status in the papillary thyroid carcinoma: a clinicopathological association study. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15): 12459.
107. Kim T.H., Kim Y.-E., Ahn S., et al. (2016). TERT promoter mutations and long-term survival in patients with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*, 23(10): 813-23.
108. Vianello F., Censi S., Watutantrige-Fernando S., et al. (2021). The role of the size in thyroid cancer risk stratification. *Scientific Reports*, 11(1): 7303.

109. Chrisoulidou A., Boudina M., Tzemailas A., et al. (2011). Histological subtype is the most important determinant of survival in metastatic papillary thyroid cancer. *Thyroid research*, 4: 1-5.
110. Kaliszewski K., Diakowska D., Nowak Ł., et al. (2020). The age threshold of the 8th edition AJCC classification is useful for indicating patients with aggressive papillary thyroid cancer in clinical practice. *BMC cancer*, 20: 1-11.
111. Buffet C. (2020). MON-LB76 Impact of Age on Survival and Prognostic Factors in Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Journal of the Endocrine Society*, 4(Supplement_1): MON-LB76.
112. Song E., Jeon M.J., Oh H.S., et al. (2018). Do aggressive variants of papillary thyroid carcinoma have worse clinical outcome than classic papillary thyroid carcinoma? *Eur J Endocrinol*, 179(3): 135-142.
113. Zhang J., Cheng X., Su B., et al. (2020). The increased risk of thyroid cancer-specific mortality with tumor size in stage IVB patients. *Frontiers in oncology*, 10: 560203.
114. Chiapponi C., Alakus H., Faust M., et al. (2021). Salvage surgery for cervical radioiodine refractory 18F-FDG-PET positive recurrence of papillary thyroid cancer. *Endocrine Connections*, 10(9): 1180-1188.
115. Al-Masri M., Al-Shobaki T., Al-Najjar H., et al. (2021). BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma: its relation to clinical features and oncologic outcomes in a single cancer centre experience. *Endocrine connections*, 10(12): 1531-1537.
116. Xing M., Liu R., Liu X., et al. (2014). BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *Journal of clinical oncology*, 32(25): 2718.

117. Chen B., Shi Y., Xu Y., et al. (2021). The predictive value of coexisting BRAFV600E and TERT promoter mutations on poor outcomes and high tumour aggressiveness in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology*, 94(5): 731-742.
118. Xing M., Alzahrani A.S., Carson K.A., et al. (2015). Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology*, 33(1): 42.
119. Song Y.S., Park Y.J. (2020). Mechanisms of TERT reactivation and its interaction with BRAFV600E. *Endocrinology Metabolism*, 35(3): 515-525.
120. Liu R., Zhu G., Tan J., et al. (2024). Genetic trio of BRAF and TERT alterations and rs2853669TT in papillary thyroid cancer aggressiveness. *Journal of the National Cancer Institute*, 116(5): 694-701.

PHỤ LỤC 01
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến gen *BRAF V600E*, *TERT* promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131”

Mã hồ sơ (A20):

.....

Mã hồ sơ (B4)

.....

A - HÀNH CHÍNH

Họ và tên: Tuổi: Giới:

Nam/Nữ

Địa chỉ:

.....

.....

Điện thoại:

.....

Ngày vào viện phẫu thuật: Ngày ra viện:.....

B - TIỀN SỬ

1. Thời gian phát hiện bệnh:

.....

2. Triệu chứng phát hiện bệnh:

Nhân eo tuyến giáp ☐

Nhân thùy (T) tuyến giáp ☐

Nhân thùy (P) tuyến giáp ☐

Nhân 2 thùy tuyến giáp ☐

Hạch cổ di căn ☐

Di căn xa ☐

Triệu chứng khác ☐

3. Thời gian mổ cắt toàn bộ tuyến giáp:

.....

4. Nơi mổ cắt toàn bộ tuyến giáp:

.....

Vết hạch ☐

Không vết hạch ☐

5. Chẩn đoán giải phẫu bệnh:

Thẻ mô bệnh học:

Thẻ nhú ☐

Thẻ nang ☐

Thẻ nhú-nang ☐

Biến thể:

☐.....

Di căn hạch cổ:

Không di căn hạch ☐

Di căn hạch cổ trung tâm ☐

Di căn hạch cổ bên ☐

Số lượng hạch di căn:.....

Tính chất hạch: Không phá vỡ vỏ ☐

Phá vỡ vỏ ☐

6. Chẩn đoán giai đoạn (AJCC-8):

T Kích thước u

N Di căn hạch.....

M Di căn xa.....

Giai đoạn TNM: I ☐ II ☐ III ☐

IVA ☐ IVB ☐

7. Yếu tố nguy cơ tái phát (Theo ATA – 2015):

Không đánh giá được ☐

Thấp ☐

Trung bình ☐

Cao

☐

8. Điều trị I¹³¹:

	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Lần 4	Lần 5	Lần 6	Lần 7	Lần 8	Lần ...
TSH									
Tg									
AntiTg									
Liều									
Ngày									

9. Phẫu thuật bổ sung:

Thời gian	Phương pháp phẫu thuật	GPBL

10. Bệnh kết hợp:

.....

11. Gia đình: K giáp: ☐

Bướu cổ: ☐

K khác: ☐

C - TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

1. Thời gian phát hiện bệnh tiến triển:

2. Phân nhóm tiêu chuẩn kháng I-131 theo ATA-2015

Nhóm 1 ☐ Nhóm 2 ☐ Nhóm 3 ☐ Nhóm 4 ☐

3. Số lần điều trị I-131 tới khi kháng Iot: lần

4. Tổng liều I-131 điều trị tới khi kháng Iot:mCi.

5. Triệu chứng cơ năng:

Khó thở ☐ Nói khàn ☐ Đau xương ☐

Khác

☐.....

6. Triệu chứng thực thể:

- Tồn thương giường tuyến giáp: Không ☐ Có ☐

Mật độ:

Di động.....

Ranh giới:

- Hạch cổ: Không ☐ Có ☐

Mật độ:

Di động:

Ranh giới:

- Khác:

D - CẬN LÂM SÀNG

1. Xạ hình toàn thân sau điều trị lần ngày.....

Tại chỗ:

Toàn thân:

2. Siêu âm:

Loại hạch	Nhóm hạch	Kích thước	Rốn hạch	TSM ngoại vi	Vì vôi hóa

3. Xét nghiệm tế bào (FNA)

.....

4. CT

.....

.....

5. PET/CT

Thời gian chụp PET/CT:

SL tổn thương:

☐ Tại giường tuyến giáp

☐ Hạch cổ:

☐ Trung thất ☐ Phổi ☐ Não ☐ Gan ☐ Xương

☐ Khác:

Kích thước tổn thương max: mm

SUV tổn thương: g/ml

.....

7. MRI

.....

8. Ngày mổ khối tái phát:

.....

PPPT tái phát:.....

.....

Khối có xâm lấn cơ quan lân cận và phương pháp xử lý:

.....

Thời gian phẫu thuật:

.....

Thời gian nằm viện:

.....

9. Kết quả GPB khối tái phát

Nhóm hạch	Kích thước	Số hạch vét được	Số hạch di căn

Tổng số hạch di căn:

Vi thể:

- | | |
|---|---|
| 1. Thở nhú thông thường ☐ | 2. Thở nang ☐ |
| 3. Thở nhú biến thể nang ☐ | 4. Thở nhú biến thể tế bào cao ☐ |
| 5. Thở nhú biến thể tế bào trụ ☐ | 6. Thở nhú biến thể tế bào ưa axit ☐ |
| 7. Thở nhú biến thể tế bào vảy hoặc biểu bì nhầy ☐ | |
| 8. Thở nhú với tế bào hình thoi ☐ | |
| 9. Thở nang biến thể tế bào dạng sàng ☐ | |
| 10. Thở nang biến thể tế bào ưa axit ☐ | |
| 11. Thở nang biến thể tế bào sáng ☐ | |
| 12. Thở kém biệt hóa ☐ | |

Thở khác:.....

Hoại tử: Có hoại tử: ☐ Không hoại tử ☐

Xâm nhập mạch ☐ Xâm nhập thần kinh ☐ Xâm nhập mô xơ ☐

10. Xét nghiệm đột biến gen *BRAF* V600E

Có đột biến gen ☐

Không có đột biến gen ☐

11. Xét nghiệm đột biến gen *TERT* promoter

Có đột biến gen ☐

Không có đột biến gen ☐

E. THEO DÕI SAU MỔ TÁI PHÁT

1. Tái khám sau 1 tháng:

- Sinh hóa tuyến giáp: Tg kích thích:

Tg ức chế:

ATg:

- SA cổ:

- CLVT cổ:

2. Tái khám sau 3 tháng:

- Sinh hóa tuyến giáp: Tg kích thích:

Tg ức chế:

ATg:

- SA cổ:

- CLVT cổ:

3. Tái khám sau 6 tháng:

- Sinh hóa tuyến giáp: Tg kích thích:

Tg ức chế:

ATg:

- SA cổ:

- CLVT cổ:

4. Tái khám sau 9 tháng:

- Sinh hóa tuyến giáp: Tg kích thích:

Tg ức chế:

ATg:

- SA cổ:

- CLVT cổ:

5. Tái khám sau 12 tháng:

- Sinh hóa tuyến giáp: Tg kích thích:

Tg ức chế:

ATg:

- SA cổ:

- CLVT cổ:

6. Thời gian tiến triển:

- Sinh hóa tuyến giáp: Tg kích thích:

Tg ức chế:

ATg:

- SA cổ:

- CLVT cổ:

7. Phương pháp điều trị sau mổ tái phát

- ☐ 1. Iốt-131 ☐ 2. Xạ trị. ☐ 3. Thuốc đích
☐ 4. Theo dõi + U^C TSH ☐ 5. Phẫu thuật lại ☐ 6. (1) và (5)

8. Đánh giá đáp ứng sau điều trị

- ☐ 0. Bệnh không tiến triển ☐ 1. Bệnh tiến triển

9. Theo dõi bệnh nhân

1. Tình trạng bệnh nhân:

- ☐ 0. Còn sống ☐ 1. Tử vong ☐ 2. Mất thông tin
2. Thời gian tử vong: ☐ ngàythángnăm
3. Thời gian mất thông tin: ☐ ngày.....tháng.....năm.....

THẦY HƯỚNG DẪN

NGHIÊN CỨU SINH

PGS.TS. LÊ NGỌC HÀ

LÊ THỊ TUYẾT NHUNG

PHỤ LỤC 02
DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU
TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

STT	Họ và tên	Năm sinh	Số hồ sơ	Ngày vào viện	Ngày ra viện
1	DƯƠNG THỊ H.	1967	22114602	01/12/2021	06/12/2021
2	PHAN ANH T.	1981	22093683	13/12/2021	18/12/2021
3	NGUYỄN VĂN TH.	1958	22167795	30/12/2021	08/01/2022
4	HOÀNG THỊ THU H.	1971	22183267	30/12/2021	05/01/2022
5	VŨ HỒNG S.	1953	22192165	05/01/2022	11/01/2022
6	NGUYỄN THỊ KH.	1967	22198398	07/01/2022	14/01/2022
7	PHẠM THỊ TH.	1985	22205556	11/01/2022	17/01/2022
8	NGÔ MẠNH TH.	1981	22216544	17/01/2022	21/01/2022
9	NGUYỄN THỊ T.	1994	22300798	07/03/2022	11/03/2022
10	VŨ THỊ B.	1970	22303720	08/03/2022	12/03/2022
11	CAO THỊ PHƯƠNG L.	1971	22303936	08/03/2022	14/03/2022
12	TRỊNH THẾ A.	1988	22339307	23/03/2022	28/03/2022
13	LÊ THỊ TH.	1973	22363030	30/03/2022	04/04/2022
14	TRẦN THỊ THANH TH.	1972	22373782	04/04/2022	07/04/2022
15	HOÀNG THỊ D.	1959	22373968	04/04/2022	12/04/2022
16	BÙI THỊ S.	1972	22340534	06/04/2022	12/04/2022
17	NGUYỄN THỊ O.	1992	22379423	05/04/2022	12/04/2022
18	LÊ VĂN T.	1987	22394738	12/04/2022	19/04/2022
19	THÂN THỊ O.	1966	22410062	15/04/2022	22/04/2022
20	LÊ THỊ PH.	1993	22416178	18/04/2022	23/04/2022
21	NGUYỄN THỊ NH.	1960	22382412	20/04/2022	25/04/2022
22	NGUYỄN THỊ Đ.	1956	22478151	09/05/2022	16/05/2022
23	PHAN THANH C.	1960	22476667	09/05/2022	14/05/2022
24	NGUYỄN THỊ M.	1961	22477892	10/05/2022	17/05/2022
25	MAI THỊ H.	1972	22482907	11/05/2022	17/05/2022
26	NGUYỄN THỊ T.	1965	22493180	12/05/2022	19/05/2022
27	ĐÀM THỊ M.	1974	22512044	24/05/2022	28/05/2022
28	NGUYỄN THỊ H.	1965	22533639	24/05/2022	28/05/2022
29	VŨ THỊ L.	1981	22536441	25/05/2022	28/05/2022
30	BÙI BÍCH H.	1977	22507755	31/05/2022	03/06/2022
31	NGUYỄN THỊ PH.	1988	22567690	02/06/2022	11/06/2022
32	NGUYỄN THỊ PH.	1970	22584090	08/06/2022	13/06/2022
33	DƯƠNG THỊ L.	1967	22607695	14/06/2022	18/06/2022
34	TÔ THỊ NG.	1985	22611605	14/06/2022	17/06/2022
35	NGUYỄN THỊ T.	1979	22625468	22/06/2022	28/06/2022
36	ĐỖ THỊ TH.	1957	22639040	28/06/2022	02/07/2022
37	HOÀNG VĂN B.	1984	22664710	28/06/2022	06/07/2022
38	LÊ THỊ L.	1984	22708334	11/07/2022	14/07/2022
39	NGUYỄN NHƯ H.	1959	22862708	22/08/2022	26/08/2022

40	NGUYỄN THỊ TH.	1959	22909319	05/09/2022	09/09/2022
41	LÊ THỊ TH.	1954	22915747	07/09/2022	13/09/2022
42	PHÍ THỊ Đ.	1963	22917458	07/09/2022	14/09/2022
43	VŨ THỊ X.	1950	22928625	09/09/2022	14/09/2022
44	NGUYỄN THỊ H.	1953	22962596	22/09/2022	27/09/2022
45	BÙI THỊ TH.	1964	22967714	22/09/2022	29/09/2022
46	DƯƠNG THỊ HỒNG PH.	1949	22945232	23/09/2022	28/09/2022
47	NGÔ THỊ H.	1951	22978421	26/09/2022	29/09/2022
48	NGUYỄN HỒNG V.	1960	22969353	26/09/2022	29/09/2022
49	NGUYỄN ĐÌNH Đ.	1960	22995902	27/09/2022	03/10/2022
50	NGUYỄN THỊ H.	1962	22990244	26/09/2022	01/10/2022
51	HOÀNG THỊ H.	1979	22969350	28/09/2022	04/10/2022
52	NGUYỄN THỊ THU H.	1990	22995087	10/10/2022	13/10/2022
53	NGUYỄN THỊ M.	1983	23041883	11/10/2022	14/10/2022
54	HÌNH ĐỨC H.	1978	23057241	14/10/2022	20/10/2022
55	TRẦN THỊ THANH TR.	2007	23244624	06/12/2022	10/12/2022
56	ĐẶNG XUÂN H.	1979	23394028	06/02/2023	10/02/2023
57	NGUYỄN CÔNG H.	1977	23402178	06/02/2023	09/02/2023
58	NGUYỄN VĂN T.	1973	23408529	07/02/2023	11/02/2023
59	NGUYỄN THỊ TR.	1959	23502789	06/03/2023	11/03/2023
60	THÁI THỊ H.	1981	23526672	13/03/2023	16/03/2023
61	TRƯƠNG THỊ TH.	1955	23528231	14/03/2023	18/03/2023
62	BÙI THỊ L.	1961	23507266	14/03/2023	20/03/2023
63	MAI THỊ TH.	1975	23534900	14/03/2023	18/03/2023
64	TRẦN THỊ N.	1959	23516656	21/03/2023	24/03/2023
65	NGUYỄN THỊ NH.	1963	23563537	21/03/2023	25/03/2023
66	TRẦN THỊ TH.	1987	23558352	21/03/2023	27/03/2023
67	NGUYỄN KHẮC H.	1993	23554697	24/03/2023	30/03/2023
68	HOÀNG THỊ N. (H.)	1972	23594777	04/04/2023	08/04/2023
69	LÊ MINH T.	1991	23610141	04/04/2023	11/04/2023
70	HOÀNG THỊ Đ.	1986	23646686	17/04/2023	22/04/2023
71	NGUYỄN THỊ THU H.	1942	23662361	21/04/2023	04/05/2023
72	NGÔ THỊ TH.	1956	23712355	08/05/2023	17/05/2023
73	TRẦN THỊ NH.	1951	23706471	10/05/2023	26/05/2023
74	TRẦN HỒNG QU.	1994	23728922	12/05/2023	19/05/2023
75	NGUYỄN VĂN Y.	1968	23729045	12/05/2023	18/05/2023
76	NGUYỄN THỊ THU H.	1988	23728376	15/05/2023	19/05/2023
77	NGUYỄN THỊ H.	1957	23781496	24/05/2023	27/05/2023
78	NGUYỄN THỊ HƯNG H.	1990	23771445	24/05/2023	31/05/2023
79	LÊ VĂN B.	1949	23898753	26/06/2023	30/06/2023
80	NGUYỄN THỊ TH.	1983	23900423	27/06/2023	30/06/2023
81	NGUYỄN ĐÌNH H.	1985	23938615	18/07/2023	21/07/2023
82	NGUYỄN THỊ TH.	1955	23983669	19/07/2023	24/07/2023

83	VŨ THỊ T.	1947	24048695	07/08/2023	11/08/2023
84	ĐÀM VĂN C.	1983	24068823	09/08/2023	14/08/2023
85	NGUYỄN THỊ QU.	1994	24087259	14/08/2023	18/08/2023
86	NGUYỄN THỊ TH.	1972	24097804	21/08/2023	24/08/2023
87	GIÁP THỊ TR.	1992	24098482	21/08/2023	24/08/2023
88	NHŨ THỊ CH.	1964	24197025	13/09/2023	18/09/2023
89	PHAN THỊ TH.	1979	22889353	05/09/2022	08/09/2022
90	PHẠM THỊ L.	1974	22915733	06/09/2022	10/09/2022
91	TRẦN THỊ S.	1961	22969802	26/09/2022	30/09/2022
92	ĐẶNG THẾ K.	1952	22999087	29/09/2022	06/10/2022
93	TRẦN ĐÌNH H.	1992	23020713	05/10/2022	11/10/2022
94	VŨ THỊ D.	1983	23067853	17/10/2022	21/10/2022
95	LÊ THỊ BÍCH NG.	1993	23073264	19/10/2022	22/10/2022
96	LÊ THỊ KIM NG.	1978	23074377	19/10/2022	24/10/2022
97	NGUYỄN THỊ NG.	1965	23104523	28/10/2022	02/11/2022
98	TRẦN VĂN T.	1989	23147926	09/11/2022	14/11/2022
99	TRẦN THỊ THÚY H.	1983	23146610	09/11/2022	15/11/2022
100	NGÔ THỊ HOÀNG D.	1986	23198868	01/12/2022	06/12/2022
101	NGUYỄN THỊ KIM A.	1996	23235785	08/12/2022	14/12/2022
102	NGHIÊM THỊ Ư.	1961	23230497	13/12/2022	16/12/2022
103	VŨ THỊ X.	1963	23253137	13/12/2022	16/12/2022
104	DƯƠNG THỊ TH.	1993	23262515	12/12/2022	16/12/2022
105	TRẦN THỊ K.	1958	23265498	21/12/2022	27/12/2022
106	HOÀNG THỊ M.	1980	23290435	20/12/2022	29/12/2022
107	ĐẶNG HỒNG TH.	1979	23248633	28/12/2022	31/12/2022
108	VŨ THỊ ÁNH H.	1986	23313824	29/12/2022	06/01/2023
109	BÙI XUÂN TH.	1986	23415508	09/02/2023	14/02/2023
110	NGUYỄN VIỆT K.	1978	23433605	15/02/2023	18/02/2023
111	NGUYỄN VĂN NG.	1986	23483402	28/02/2023	04/03/2023
112	BÙI HỮU TH.	1955	23496126	06/03/2023	11/03/2023
113	PHẠM THỊ TH.	1982	23501182	07/03/2023	14/03/2023
114	PHẠM THỊ S.	1990	23504935	07/03/2023	14/03/2023
115	LÊ THỊ H.	1985	23509187	08/03/2023	15/03/2023
116	NGUYỄN THỊ H.	1990	23589855	30/03/2023	05/04/2023
117	NGUYỄN THỊ HẢI TH.	1977	23591313	30/03/2023	06/04/2023
118	TRẦN QUỐC V.	1990	23645587	13/04/2023	20/04/2023
119	ĐÌNH THỊ C.	1966	23686004	04/05/2023	08/05/2023
120	TRẦN THỊ THU TR.	1990	23931189	05/07/2023	10/07/2023
121	NGUYỄN THỊ TH.	1996	23968233	14/07/2023	20/07/2023
122	VŨ KHÁNH PH.	1969	24009911	25/07/2023	29/07/2023
123	NGUYỄN NHƯ C.	1940	24009167	25/07/2023	01/08/2023
124	NGÔ THỊ NH.	1965	24021189	28/07/2023	02/08/2023
125	TRẦN THỊ H.	1978	24062728	15/08/2023	19/08/2023

126	VŨ HỮU B.	1969	24113685	25/08/2023	30/08/2023
127	PHẠM VĂN H.	1987	24147873	06/09/2023	11/09/2023
128	NGUYỄN THỊ H.	1984	24168088	07/09/2023	11/09/2023
129	PHẠM THỊ Đ.	1978	24218070	20/09/2023	23/09/2023
130	TRẦN THỊ H.	1990	24244435	26/09/2023	29/09/2023
131	NGUYỄN VĂN Đ.	1979	24218932	02/10/2023	06/10/2023
132	TRƯƠNG THỊ H.	1962	24271959	04/10/2023	09/10/2023
133	TRẦN THỊ QU.	1974	24410116	14/11/2023	18/11/2023
134	NGUYỄN THỊ H.	1973	24428083	14/11/2023	20/11/2023
135	NGUYỄN VĂN Đ.	1975	24439998	21/11/2023	29/11/2023
136	LÊ THỊ H.	1997	24443511	20/11/2023	25/11/2023
137	VŨ THỊ O.	1970	24491005	30/11/2023	04/12/2023
138	LÊ THỊ TH.	1965	24503408	12/12/2023	15/12/2023
139	HOÀNG THỊ TH.	2007	24619199	09/01/2024	12/01/2024
140	ĐỖ HỒNG V.	1994	24673610	25/01/2024	29/01/2024
141	HÀ VĂN T.	1966	24773937	04/03/2024	08/03/2024
142	LẠI THỊ TH.	1973	24781778	05/03/2024	08/03/2024
143	ĐINH THỊ THU H.	1980	24780489	12/03/2024	15/03/2024
144	TRẦN THỊ THU H.	2002	24813491	13/03/2024	18/03/2024

BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108 XÁC NHẬN:

Nghiên cứu sinh Lê Thị Tuyết Nhung đã thực hiện đề tài: “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến một số gene ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ”, trên 144 bệnh nhân có trong danh sách tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Bệnh viện đồng ý cho nghiên cứu sinh được sử dụng các số liệu có liên quan trong bệnh án để công bố trong công trình luận án.

Hà Nội, ngày 28 tháng 02 năm 2025

TP. KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

BSCKII. Bùi Việt Hùng

CHỨNG NHẬN
Chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học

Căn cứ Quyết định số 874/QĐ-BVQY103 ngày 12 tháng 6 năm 2019 của Giám đốc Bệnh viện về việc thành lập Hội đồng, Ban cố vấn, Ban thư ký Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học cấp cơ sở Bệnh viện Quân y 103 nhiệm kỳ 2019 – 2024;

Căn cứ Quy chế tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Quân y 103 nhiệm kỳ 2019 – 2024;

Căn cứ Biên bản họp của Hội đồng đạo đức ngày 29/3/2021;

Căn cứ báo cáo giải trình của nghiên cứu viên chính;

Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Quân y 103 chấp thuận về khía cạnh đạo đức đối với đề cương nghiên cứu sau:

Tên nghiên cứu: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đột biến một số gene ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng Iot phóng xạ.

Nghiên cứu viên chính: ThS.BS. Lê Thị Tuyết Nhung

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Bệnh viện Quân y 103, Viện nghiên cứu Y Dược học Quân sự - Học viện quân y.

Đối tượng nghiên cứu: Nam hoặc nữ ≥ 18 tuổi, đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn theo phê duyệt của đề cương và chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Số lượng đối tượng dự kiến tuyển trong nghiên cứu: 140 bệnh nhân

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1/2021 đến tháng 12/2023.

Ngày chấp thuận: Ngày 31 tháng 3 năm 2021.

Những thay đổi trong quá trình triển khai nghiên cứu sẽ phải được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Quân y 103 xem xét và chấp thuận, trừ trường hợp rõ ràng cần thiết thay đổi để loại trừ nguy cơ trực tiếp cho đối tượng.

Nghiên cứu viên chính có trách nhiệm phải báo cáo cho Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Quân y 103 các trường hợp biến cố bất lợi, biến cố bất lợi trầm trọng theo đúng các quy định hiện hành.

Nơi nhận:

- Nghiên cứu viên chính;
- Tổ chức chủ trì;
- Lưu: BM, KHQS. B05.

**CHỦ TỊCH
HỘI ĐỒNG**

(Chữ ký)

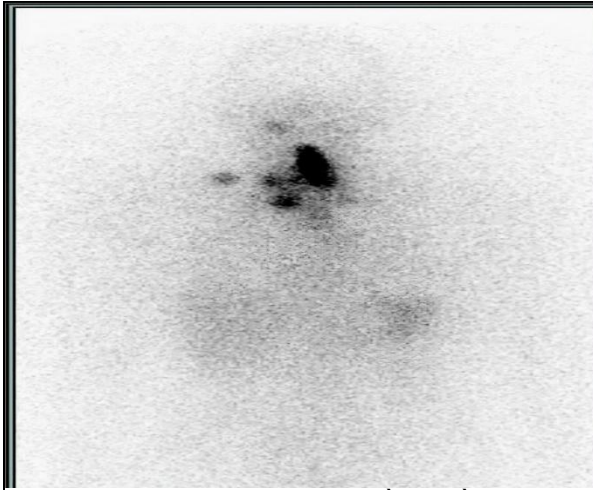
PGS.TS. Hoàng Vũ Hùng



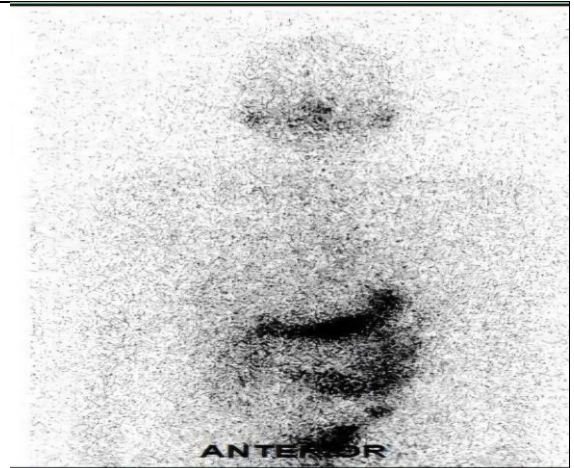
Đại tá Tạ Bá Thắng

MINH HỌA CA LÂM SÀNG

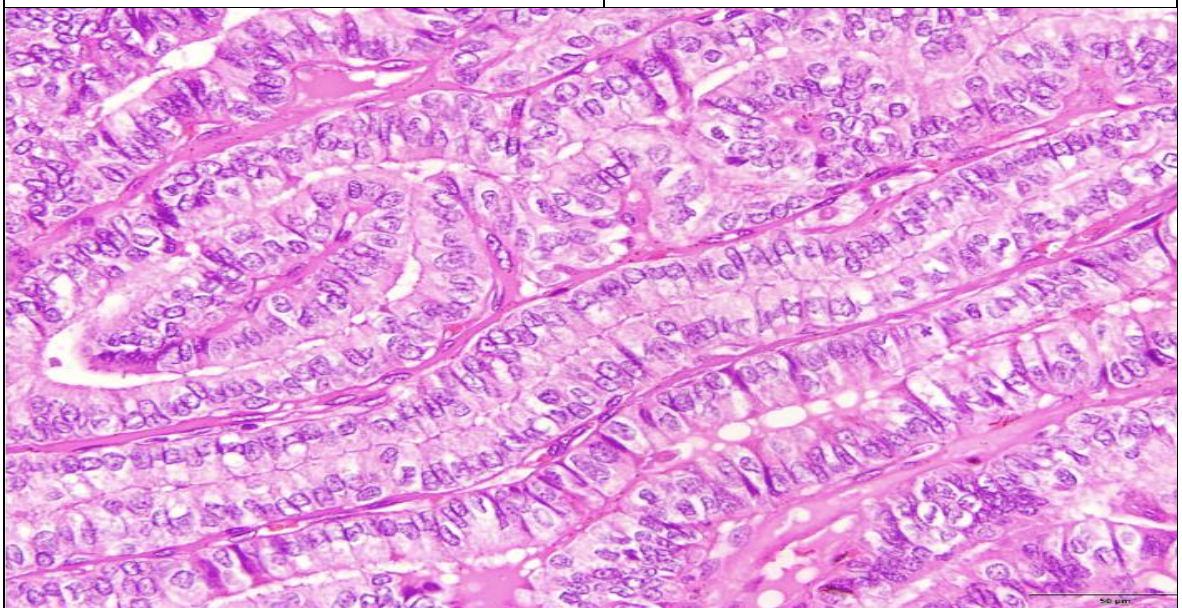
CA LÂM SÀNG 1



(A): Xạ hình toàn thân sau điều trị lần 1



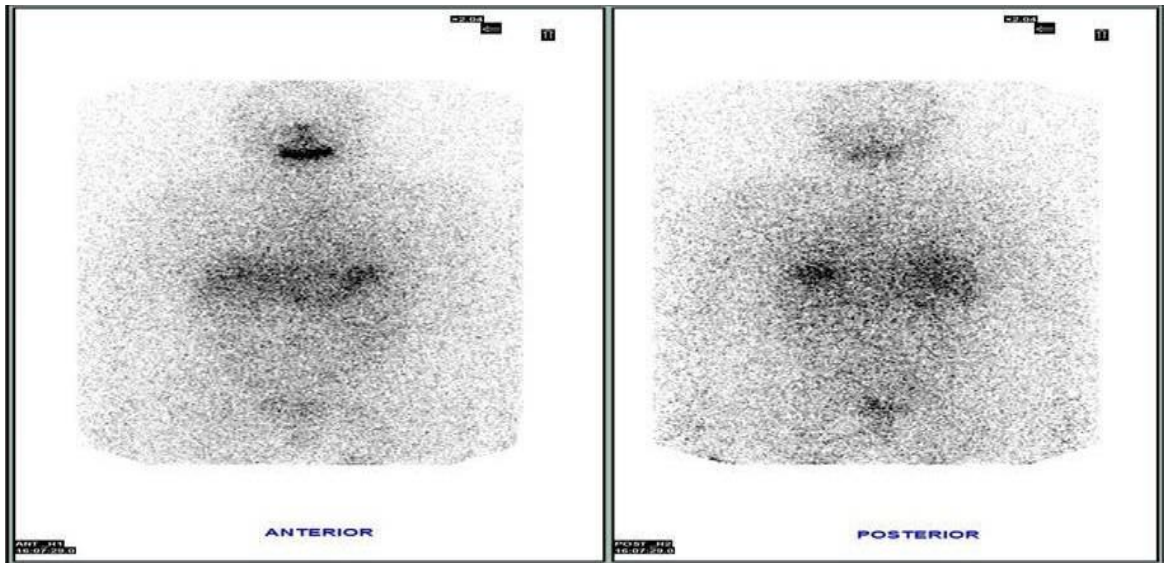
(B): Xạ hình toàn thân sau điều trị lần 2



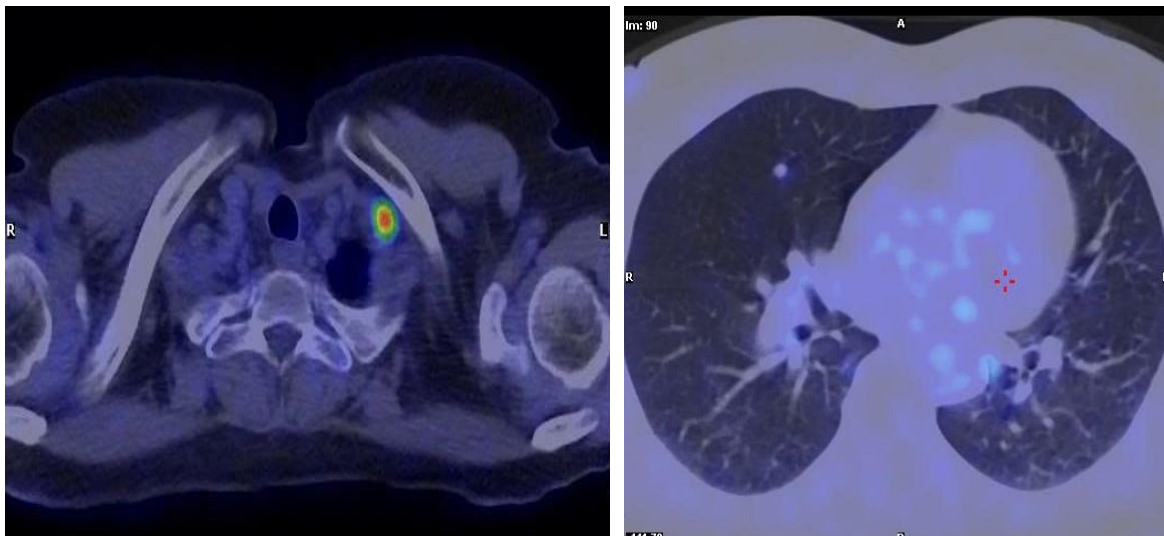
(C): Hình ảnh UTTG thể nhú biến thể tế bào cao. Các tế bào u có chiều cao gấp 3 lần chiều rộng.
Mã tiêu bản 22A0286, HE x 400

Bệnh nhân nam, 69 tuổi, chẩn đoán: Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú biến thể tế bào cao di căn hạch cổ pT4N1bM0, đã được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và vét hạch cổ tháng 11/2015 và điều trị I-131 02 lần, tổng liều 200 mCi. Bệnh nhân được phẫu thuật vét hạch cổ tái phát, xét nghiệm mô bệnh học bệnh phẩm hạch tái phát: **Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú biến thể tế bào cao; đồng đột biến gen BRAF/TERT (+)**. Trong thời gian theo dõi 12 tháng sau phẫu thuật tái phát, bệnh nhân tiếp tục được điều trị ức chế TSH, theo dõi định kì và không ghi nhận bệnh tiến triển.

CA LÂM SÀNG 2



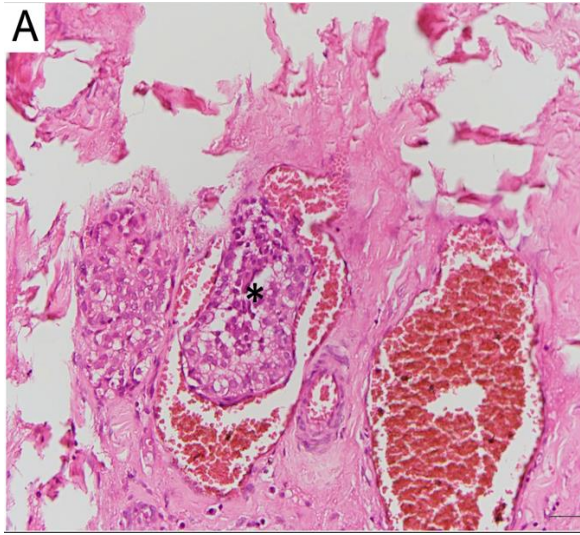
Xạ hình toàn thân với I-131: Không thấy hình ảnh tăng hoạt tính phóng xạ bất thường, khu trú



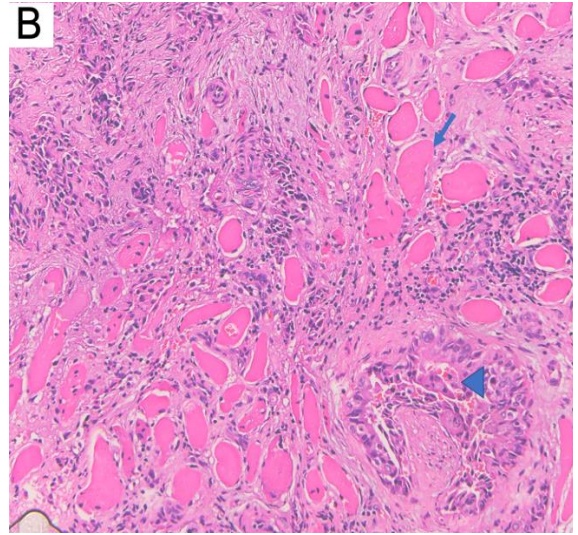
PET/CT: Hình ảnh hạch hạ đòn bên trái kích thước 17 x 11 mm, tăng chuyển hóa FDG do metastases, nhiều nốt mờ nhỏ đường kính vài mm ở nhu mô hai phổi, không tăng chuyển hóa FDG do metastases.

*Bệnh nhân nữ, 60 tuổi, chẩn đoán: Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú di căn hạch, phổi pT2N1bM1 đã được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và vét hạch cổ tháng 11/2015 và điều trị I-131 03 lần, tổng liều 300 mCi. Bệnh nhân được phẫu thuật vét hạch cổ tái phát, xét nghiệm mô bệnh học bệnh phẩm hạch tái phát: **Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường di căn hạch cổ; đồng đột biến gen BRAF/TERT (+)**. Bệnh tiến triển bệnh sau mổ vét hạch tái phát 8 tháng.*

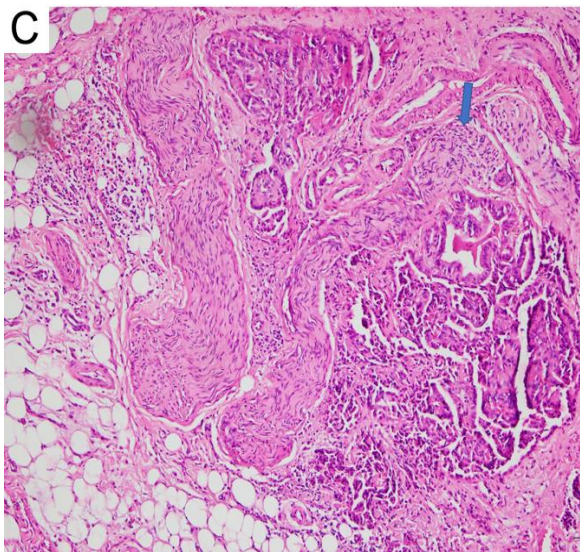
MỘT SỐ KẾT QUẢ MÔ BỆNH HỌC



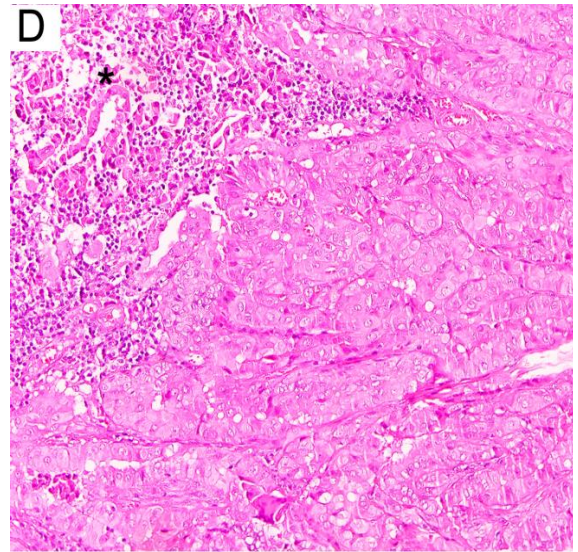
A. Hình ảnh đám tế bào u xâm nhập lòng mạch máu (hình *); HE x 100
(BN Vũ Thị B., Mã tiêu bản 22A3125)



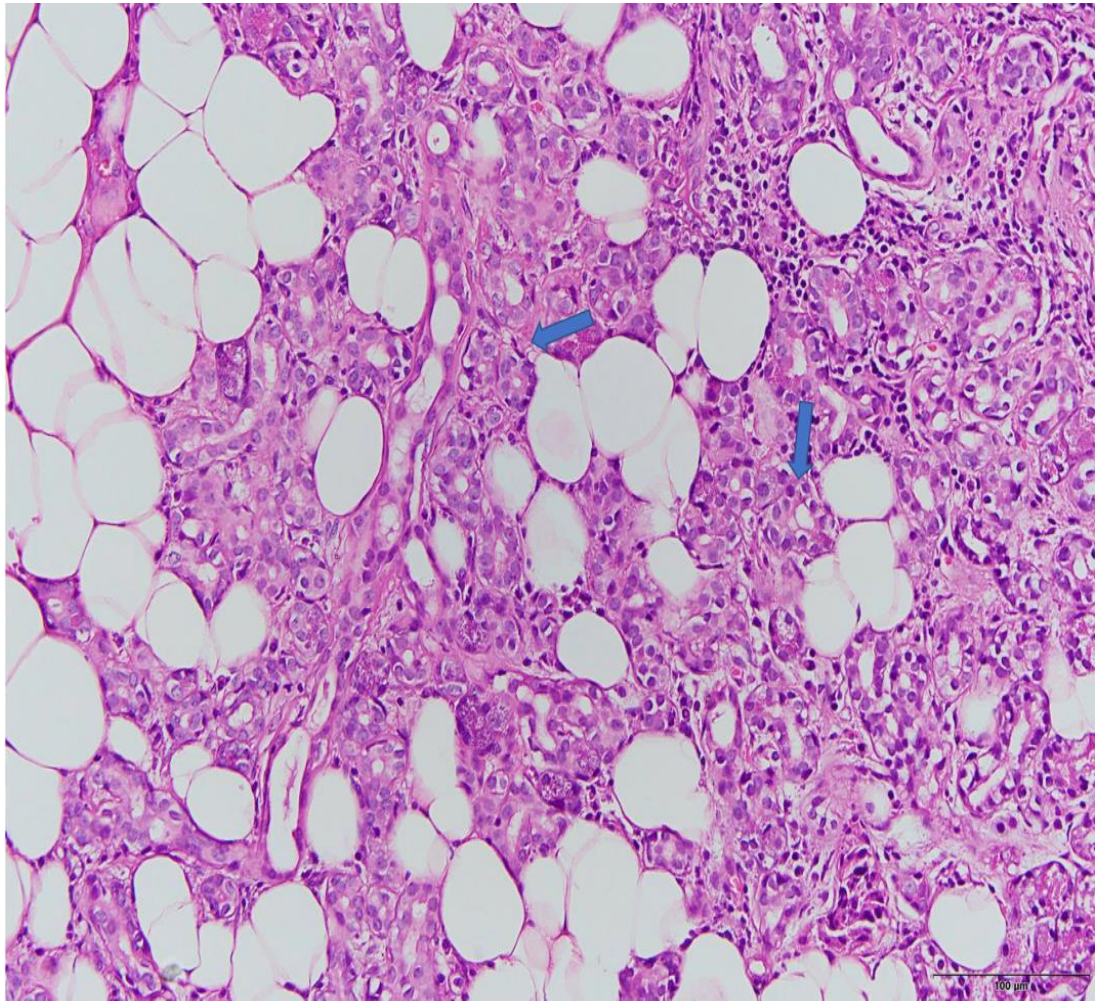
B. Hình ảnh đám tế bào (hình tam giá) xâm nhập các bó cơ vân (hình mũi tên); HE x 100
(BN Nguyễn Thị M., Mã tiêu bản 22A8223)



C. Hình ảnh các đám tế bào u xâm nhập quanh thần kinh (hình mũi tên); HE x 200
(BN Nguyễn Hồng V, Mã tiêu bản 22C2133)



D. Hình ảnh đám tế bào u hoại tử (hình *), HE x 200
(BN Trần Thị Thanh T., Mã tiêu bản 22A5092)



Hình ảnh biến thể nang của ung thư thể nhú

Các tế bào u hình thành các nang tuyến nhỏ (hình mũi tên) xâm nhập mô xơ mỡ

BN Nguyễn Văn T., Mã tiêu bản 23A2265, HE x 100