

BỘ GIÁO DỤC VÀ 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 *BRAFV600E*, *TERT*
PROMOTER Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN
GIÁP THỂ BIỆT HÓA KHÁNG I-131**

Ngành: Ung thư

Mã số: 9720108

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2025

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI HỌC VIỆN QUÂN Y

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Lê Ngọc Hà
2. PGS.TS. Hoàng Văn Tổng

Phản biện 1: PGS.TS. Trịnh Lê Huy

Phản biện 2: PGS.TS. Tạ Văn Tờ

Phản biện 3: PGS.TS. Trần Ngọc Dũng

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
vào hồi: giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc Gia Việt Nam
2. Thư viện Học viện Quân y

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Le Thi Tuyen 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>

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. Bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa (UTTGBH) sau điều trị có tỷ lệ sống thêm 10 năm chiếm trên 90%. Tuy nhiên, khoảng 10 - 30% bệnh nhân UTTG có thể tiến triển, di căn, giảm biểu hiện NIS, giảm khả năng nhắm đích màng tế bào của NIS vì 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 ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ (RAIR-DTC). Vì vậy, vấn đề này đang là mối quan tâm lớn trong nghiên cứu và thực hành lâm sàng vì tỷ lệ sống thêm 10 năm dưới 10% và tỷ lệ sống thêm 5 năm dưới 50%. Biến đổi gen tác động đối với sự hình thành khối u và cơ chế bệnh sinh của ung thư tuyến giáp do kích hoạt bất thường các con đường protein kinase (MAPK) và phosphoinositide 3-kinase (PI3K). 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, dẫn đến sự thất bại của liệu pháp RAI. UTTG tiến triển, di căn kháng iốt phóng xạ thường có tiên lượng xấu. Vì vậy, các dấu ấn sinh học phân tử như gen *BRAFV600E*, telomerase reverse transcriptase (*TERT*) ... có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán, điều trị và theo dõi bệnh UTTGBH. Đặc biệt, một số nghiên cứu cho rằng đồng đột biến gen *BRAFV600E/TERT* promoter có liên quan chặt chẽ đến việc kháng iốt phóng xạ và suy giảm cơ chế chuyển hóa iốt trong UTTG thể nhũ tái phát, biến đổi và kết hợp với các biến thể tiến triển trong ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng iốt phóng xạ. Đánh giá vai trò các đột biến *BRAFV600E*, *TERT* promoter, sự xuất hiện đồng thời của 2 đột biến

này và các biến thể trong UTTG đã giúp cho chẩn đoán, đánh giá tiên lượng cũng như có các chiến lược và phương pháp điều trị phù hợp đối với bệnh nhân UTTGBH.

Tuy nhiên, nghiên cứu về các đột biến gen ở bệnh nhân UTTGBH kháng iốt phóng xạ ở Việt Nam còn khá mới mẻ và chưa được ứng dụng nhiều trong lâm sàng và có một số hạn chế nhất định. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này 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.*

ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

- Kết quả nghiên cứu góp phần bổ sung thêm các kết quả về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, tần suất đột biến gen *BRAF* V600E, *TERT* promoter góp phần ứng dụng vào thực hành lâm sàng chẩn đoán, điều trị, tiên lượng bệnh ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tái phát kháng iốt phóng xạ. Các đặc điểm 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.

- Nghiên cứu đã cung cấp những thông tin cơ bản về kết quả phẫu thuật tái phát, đặc biệt là yếu tố đồng đột biến gen *BRAF/TERT* là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng tới tình trạng kháng iốt phóng xạ và kết quả bệnh tiến triển sau phẫu thuật tái phát của bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tái phát tại vùng cổ và có kháng iốt phóng xạ.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 127 trang (chưa kể phần phụ lục và tài liệu tham khảo) với 4 chương chính: Đặt vấn đề 3 trang, chương 1 - Tổng quan tài liệu 34 trang, chương 2 - Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 22 trang, chương 3 - Kết quả nghiên cứu 35 trang, chương 4 - Bản luận 30 trang, Kết luận và kiến nghị 3 trang. Luận án có 27 bảng, 11 biểu đồ, 6 hình ảnh minh họa, 1 sơ đồ, 120 tài liệu tham khảo trong đó có 4 tài liệu Tiếng Việt và 116 tài liệu Tiếng Anh.

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

Theo hướng dẫn của ATA (Hội Tuyến giáp Hoa Kỳ) năm 2015, ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ được định nghĩa thuộc 4 typ có các đặc điểm sau: Typ 1 là bệnh nhân có các 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 bắt xạ tại vị trí di căn ngoài giường tuyến giáp; Typ 2 là bệnh nhân có tổn thương mất khả năng tập trung iốt phóng xạ sau khi đã bắt xạ trước đó (loại trừ trường hợp sử dụng iốt lâu dài); Typ 3 là các bệnh nhân mà sự hấp thu I-131 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; Typ 4 bệnh nhân có di căn tiến triển mặc dù đã hấp thu đáng kể I-131 (tổn thương mới, sự phát triển của tổn thương, Tg (Thyroglobulin) huyết thanh tăng trong vòng vài tháng sau khi điều trị bằng RAI).

1.1.2. Phân tầng nguy cơ tái phát

Theo ATA 2015, bệnh nhân UTTG có các yếu tố nguy cơ tái phát theo ATA 2015 được phân tầng nguy cơ như sau: Nguy cơ tái phát thấp, nguy cơ tái phát trung bình, nguy cơ tái phát cao.

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. 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. 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.

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

1.1.4.2. Siêu âm vùng cổ

1.1.4.3. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ

1.1.4.4. Xạ hình toàn thân với iốt phóng xạ

1.1.4.5. CT và MRI

1.1.4.6. ¹⁸F-FDG PET/CT

1.1.4.7. Chẩn đoán mô bệnh học

Bảng phân loại khối u nội tiết của Tổ chức y tế thế giới (TCYT TG) năm 2017 đã có nhiều cập nhật so với các ấn bản trước đây. 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. 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. Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú biến thể tế bào móng tay hay tế bào đỉnh 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. 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.

1.1.5. Chẩn đoán giai đoạn thời điểm phát hiện bệnh ban đầu

Áp dụng 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).

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.

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

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

1.1.6.2. Điều trị tại chỗ: Điều trị phẫu thuật, xạ trị ngoài, kỹ thuật can thiệp qua da, đốt hạch di căn bằng sóng cao tần hoặc laser, điều trị bằng tiêm ethanol, bơm xi măng tổn thương di căn xương.

1.1.6.3. Điều trị toàn thân: Điều trị iốt phóng xạ, điều trị thuốc nhắm trúng đích, điều trị miễn dịch.

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

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). Biểu hiện NIS liên quan nghịch với mức độ biệt hóa của tế bào ung thư tuyến giáp. Sự giảm biệt hóa các tế bào ung thư tuyến giáp là nguyên nhân gây bệnh tiến triển, di căn, không đáp ứng với liệu pháp RAI.

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

Việc kích hoạt mạnh mẽ các con đường MAPK và PI3K/AKT đóng vai trò trung tâm trong quá trình tạo khối u, biệt hóa và kháng RAI.

1.2.3. Các con đường truyền tín hiệu khác

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 nhũ 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. *BRAF* V600E có thể can thiệp vào quá trình hấp thụ RAI ở các vị trí di căn xa của PTC, 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.

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

Đột biến *TERT* promoter có thể xảy ra đồng thời với các đột biến *BRAF* và liên quan tới khả năng không bắt giữ 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 RAIR-DTC.

1.3.3. Vai trò phối hợp của gen BRAFV600E và TERT promoter trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ

Tác dụng hiệp đồng của đột biến BRAFV600E 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.

1.4. Tình hình nghiên cứu về đột biến gen BRAFV600E, 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

Một nghiên cứu gần đây ở Hàn quốc của Kim và cs (2022) tiến hành trên 7797 bệnh nhân mắc UTTG thể nhú cho thấy có 84% số bệnh nhân có đột biến BRAF V600E, chỉ 1,1% có đột biến TERTp và tỷ lệ đồng đột biến BRAF/TERT promoter 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 ($p < 0,001$).

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 (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. Nghiên cứu của Kim (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, xâm lấn ngoài tuyến giáp, biến thể PTC, T3-T4, M1, giai đoạn III-IV và liệu pháp RAI hỗ trợ.

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* kết hợp đột biến *TERT*.

1.4.2. Các nghiên cứu trong nước

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 *BRAFV600E* với nguy cơ tái phát, di căn hạch, di căn xa và tiến triển của bệnh nhân UTTGBH kháng iốt phóng xạ. Cho đến nay, ở Việt Nam, các đột biến gen và đồng đột biến gen *BRAFV600E/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 tại vùng cổ kháng iốt phóng xạ; so sánh với nhóm tham chiếu gồm 33 bệnh nhân UTTGBH tái phát tại vùng cổ còn bắt giữ iốt phóng xạ.

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 kháng iốt phóng xạ. Các bệnh nhân này được phẫu thuật cắt tổn thương tái phát vùng cổ tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 có 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 hấp thu I-131 tại vùng cổ trên xạ hình toàn thân với I-131 sau điều trị. Các bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật cắt tổn thương tái phát vùng cổ có mẫu mô bệnh học và sinh học phân tử.

2.1.3. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

2.1.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nhóm nghiên cứu

BN được theo dõi, tái khám phát hiện tổn thương tái phát vùng cổ và được chẩn đoán UTTG kháng iốt phóng xạ. BN được phẫu thuật cắt tổn thương tái phát vùng cổ. Kết quả mô bệnh học sau mổ khẳng định tổn thương tái phát vùng cổ là tổ chức di căn của UTBMTG. Có đầy đủ hồ sơ, tiêu bản và khối nên lưu trữ.

2.1.3.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nhóm tham chiếu

BN được phát hiện 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, Phẫu thuật lồng ngực, Giải phẫu bệnh lý, Sinh học phân tử - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.3. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu 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.

2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu tối thiểu cần thu thập cho nhóm UTTGBH kháng I-131 trong nghiên cứu của chúng tôi là 95 bệnh nhân.

2.4.3. Phương tiện nghiên cứu

Các máy xét nghiệm tại các khoa xét nghiệm cận lâm sàng, khoa chẩn đoán hình ảnh, khoa y học hạt nhân, khoa sinh học phân tử, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.4.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu

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

2.5. Quản lý thông tin, phân tích dữ liệu

2.6. Đạo đức trong 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

3.1.4. 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 3.11. 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)	UTTGBH kháng I-131 (n=111)	UTTGBH hấp thu I-131 (n=33)	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: Tần suất đột biến *TERT* promoter ở UTTGBH kháng I-131 cao hơn đáng kể so với UTTGBH 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 UTTGBH kháng I-131 so với UTTGBH hấp thu I-131 với $p = 0,009$.

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

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*

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: 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, 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 $\pm$ SD	41,2 $\pm$ 13,1	44,7 $\pm$ 9,7	50,1 $\pm$ 13,8	0,005^a
	< 55	50 (80,6)	5 (83,3)	26 (60,5)	0,054 ^d
	$\geq$ 55	12 (19,4)	1 (16,7)	17 (39,5)	
Tuổi tái phát	TB $\pm$ SD	46,0 $\pm$ 12,7	49,5 $\pm$ 8,7	56,4 $\pm$ 13,8	0,001^a
	< 55	44 (71,0)	4 (66,7)	18 (41,9)	0,01^d
	$\geq$ 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
	$\geq$ 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)	
	$\geq$ 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
	$\geq$ 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
	$\geq$ 10	39 (65,0)	2 (33,3)	33 (80,5)	
Mô bệnh học u tái phát	Như 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: 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 3.17. 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 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 đỉnh tán	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 đỉnh 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 ($p > 0,05$).

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%;

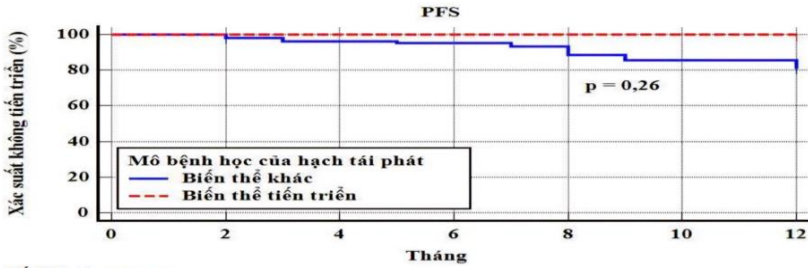
1,5%; 20,6%; 0,0%. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.22. 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 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



Số BN có nguy cơ

Biến thể khác

105

100

99

92

89

0

Biến thể tiến triển

6

6

6

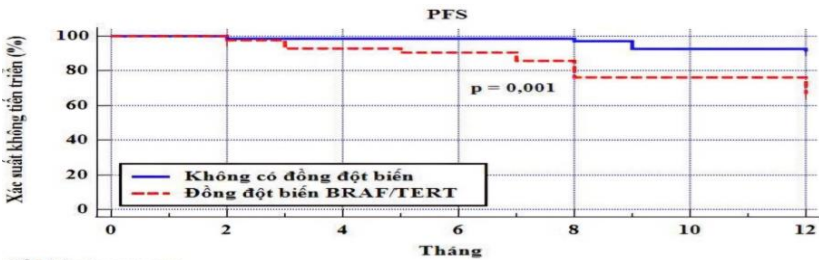
6

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.



Số BN có nguy cơ

Không có đột biến

68

67

67

67

66

63

0

Đột biến BRAF/TERT

43

41

39

38

32

32

0

Biểu đồ 3.9. Biểu đồ Kaplan Meier so sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng 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 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 đột biến gen (11,7 tháng) với $p = 0,0009 < 0,005$.

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

4.1.4.2. 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 gen *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 3.12.). Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Liu J. và cs (2019) nghiên cứu trên 103 bệnh nhân UTTG thể nhũ tái phát kháng iốt phóng xạ có 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. 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 vùng khởi động *TERT*. 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.

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

4.2.1.2. So sánh đặc điểm theo tình trạng đột biến gen ở bệnh nhân UTG 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 UTGBH 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 3.15., bảng 3.16.). 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 UTG. Đột biến gen *TERT* được xác định ở 10,9% (43/393 trường hợp) UTG 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, xâm lấn ngoài tuyến giáp, di căn xa và giai đoạn III+IV khi chẩn đoán ($p < 0,001$). Nghiên cứu của chúng tôi cũng đã thấy đột biến gen *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 3.16.).

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 UTG

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. 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 3.18.). 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 3.19.).

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

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 và đồng đột biến *BRAF/TERT* 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 3.23). 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 hoá. 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

4.2.2.5. 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. 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. 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 (Biểu đồ 3.6.). 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.

4.2.2.8. 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.). Nghiên cứu của Al-Masri M. và cs (2021) tiến hành trên 128 bệnh nhân UTTG thể nhú có tỷ lệ đột biến gen *BRAF* V600E chiếm 71% cho thấy đột biến gen *BRAF* V600E không ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát/di căn, sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy không có sự khác biệt về PFS giữa 2 nhóm *BRAF* (+) và *BRAF* (-).

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 tiến 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 thể 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 tiến triển (tế bào cao, tế bào trụ, tế bào đỉnh 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*.