

# MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, ĐỘT BIẾN BRAF - V600E VÀ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT UNG THƯ TUYẾN GIÁP BIỆT HÓA KHÁNG <sup>131</sup>I

Nguyễn Thị Lan Hương<sup>1, ✉</sup>, Lê Ngọc Hà<sup>2</sup>, Lê Thanh Hương<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội

<sup>2</sup>Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Nghiên cứu được thực hiện nhằm mô tả một số đặc điểm lâm sàng, tỉ lệ đột biến BRAF - V600E và đánh giá kết quả đáp ứng điều trị bằng phẫu thuật trên các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng <sup>131</sup>I. Nghiên cứu được tiến hành trên 60 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng <sup>131</sup>I, có chỉ định phẫu thuật cắt bỏ khối tái phát/di căn, xét nghiệm đột biến gen BRAF - V600E và đánh giá hiệu quả điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 7/2016 đến 7/2020. Kết quả cho thấy bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng <sup>131</sup>I tuổi trung bình  $50,4 \pm 15,9$ ; tỉ lệ nữ/nam là 3,6/1 với kết quả mô bệnh học 95% là thể nhú và 5% là thể nang. Tỉ lệ đột biến gen BRAF - V600E là 81,7%. Kết quả đáp ứng sau phẫu thuật cho thấy 8,3% đáp ứng hoàn toàn; 51,7% đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa. Tỉ lệ đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc và đáp ứng trung gian lần lượt là 23,3% và 16,7%. Nghiên cứu chưa phát hiện có khác biệt về tỉ lệ đột biến gen theo các yếu tố: tuổi, giới, độ ác tính mô bệnh học, giai đoạn khối u, giai đoạn hạch cổ, di căn xa. Trung vị PFS ở toàn bộ 60 bệnh nhân là 38,2 tháng, PFS ngắn hơn ở nhóm bệnh nhân có di căn xa, Tg không giảm, đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc sau phẫu thuật.

**Từ khóa:** Ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng <sup>131</sup>I, đột biến BRAF - V600E.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khái niệm ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng <sup>131</sup>I mới được đưa ra trong những năm gần đây dành cho các bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tái phát, di căn không đáp ứng với điều trị <sup>131</sup>I.<sup>1</sup> Các tiêu chuẩn để xác định ung thư tuyến giáp kháng <sup>131</sup>I (RAI refractory) đã được trình bày trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa năm 2015 của Hiệp hội tuyến giáp Mỹ.<sup>2</sup> Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có tiên lượng rất tốt, thời gian sống thêm của bệnh kéo dài, tỉ lệ sống thêm 5 năm tới 85 - 98%. Tuy nhiên, có khoảng 5 - 15% số bệnh nhân kháng với <sup>131</sup>I và có tiên

lượng xấu. Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa không bắt <sup>131</sup>I là 66% và tỉ lệ sống thêm 10 năm khoảng 10%.<sup>3</sup> Thời gian sống thêm của các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng <sup>131</sup>I và có di căn xa trung bình khoảng 2,5 - 3,5 năm. Việc điều trị bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, di căn, tái phát, thất bại trong điều trị với <sup>131</sup>I hiện tại vẫn là thách thức.<sup>3</sup> Gần đây, các nghiên cứu về đột biến gen BRAF - V600E đã chỉ ra vai trò quan trọng của việc giảm hoặc làm mất chức năng biểu hiện của các gen vận chuyển i - ốt trên màng tế bào ung thư tuyến giáp. Đây là một trong những lý do chính mà tổ chức ung thư kháng lại với điều trị <sup>131</sup>I.<sup>4</sup> Cũng từ cơ chế của đột biến gen này, việc sử dụng một số thuốc điều trị đích (kháng Tyrosin kinase) như: Sorafenib; Lenvatinib trong điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng <sup>131</sup>I đã được FDA phê duyệt.<sup>5</sup> Trong

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Lan Hương,  
Viện Y học phóng xạ và U bướu quân đội

Email: huongmd1973@gmail.com

Ngày nhận: 20/10/2020

Ngày được chấp nhận: 03/12/2020

các trường hợp tổn thương khu trú điều trị phẫu thuật được ưu tiên hàng đầu. Tại Việt Nam, cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu đề cập đến ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng <sup>131</sup>I cũng như hiệu quả của phẫu thuật và các phương pháp điều trị trên nhóm bệnh nhân này. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài “Một số yếu tố lâm sàng, đột biến BRAF - V600E và kết quả phẫu thuật ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng <sup>131</sup>I” với mục tiêu: Nghiên cứu một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng, đột biến BRAF - V600E và hiệu quả phẫu thuật, đáp ứng lâu dài trên các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng <sup>131</sup>I.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp biệt hóa bằng kết quả MBH là thể nhú, thể nang. Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt hoàn toàn tuyến giáp, vét hạch cổ và được điều trị bằng <sup>131</sup>I, được xác định kháng với <sup>131</sup>I, có chỉ định phẫu thuật các tổn thương tái phát/di căn.

#### Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa đáp ứng một trong các tiêu chuẩn kháng <sup>131</sup>I của Hiệp Hội Tuyến giáp Mỹ năm 2015<sup>2</sup>:

(1). Mô ung thư hoặc tổ chức di căn không bắt <sup>131</sup>I;

(2) Tổ chức u mất khả năng bắt <sup>131</sup>I sau một số lần điều trị;

(3) <sup>131</sup>I chỉ bắt vào một số tổn thương, có một số tổn thương không bắt <sup>131</sup>I;

(4) Các tổn thương tiến triển mặc dù có bắt phóng xạ.

- Các bệnh nhân này đã được phẫu thuật tổn thương tái phát/di căn tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 có đủ hồ sơ đánh giá.

#### Tiêu chuẩn loại trừ

bệnh nhân ung thư tuyến giáp kháng <sup>131</sup>I mà tổn thương tái phát/di căn được phẫu thuật

nhưng không có hồ sơ theo dõi đáp ứng.

## 2. Phương pháp

### Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc.

Thời gian nghiên cứu: 01/07/2016 - 31/7/2020 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

### Quy trình tiến hành nghiên cứu

Tiến hành phẫu thuật tổn thương tái phát và di căn

- Bệnh nhân được phẫu thuật lấy bỏ tổn thương tái phát, vét hạch cổ, hạch trung thất hoặc lấy bỏ tổn thương di căn.

- Vị trí, phương pháp phẫu thuật, xét nghiệm GPBL sau mổ sẽ được ghi nhận.

- Xét nghiệm đột biến gen *BRAF - V600E* thực hiện bằng phương pháp Realtime PCR tại khoa Sinh học phân tử, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, sử dụng bộ sinh phẩm tham chiếu quốc tế Thyroid Cancer Mutation Analysis Kit của hãng Entrogen, Hoa Kỳ dựa trên nguyên lý sử dụng probe thủy phân kép để phát hiện các sản phẩm khuếch đại. Bệnh nhân được theo dõi, đánh giá sau 3 - 6; 12; 18; 24 tháng trên các chỉ tiêu: lâm sàng, xét nghiệm Tg; Anti - Tg huyết thanh, xạ hình toàn thân (XHTT) chẩn đoán với <sup>131</sup>I, siêu âm vùng cổ, ổ bụng, chụp CT, PET/CT.

Đánh giá kết quả điều trị: sử dụng các tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị theo ATA guideline<sup>4</sup>:

- Đáp ứng hoàn toàn (Excellent response): không thấy các dấu hiệu bệnh trên lâm sàng, sinh hóa (Tg < 0,2 ng/ml khi đang uống hormon TG hoặc ≤1 ng/ml khi ngừng hormon, A - Tg ≤100IU/ml) và các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh (chẩn đoán hình ảnh) không phát hiện tổn thương.

- Đáp ứng không hoàn toàn về hóa sinh (Biochemical incomplete response): Tg cao (> 1ng/ml khi đang uống hormon, > 10ng/ml khi ngừng hormon) và hoặc Anti - Tg > 100 IU/ml,

mà không thấy tổn thương trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.

- Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (Structural incomplete response): tổn thương tái phát tại chỗ, tại vùng hoặc tổn thương di căn tồn tại dai dẳng hoặc mới xuất hiện không xét đến xét nghiệm Tg, A - Tg.

- Đáp ứng trung gian (Indeterminate response): Tg từ 0,2 - 1ng/ml khi đang uống hormon, Tg từ 1 - 10ng/ml khi ngừng hormon hoặc A - Tg > 100 IU/ml, ổn định hoặc giảm, tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh không đặc hiệu.

#### **Tiêu chuẩn đánh giá bệnh tiến triển, tái phát**

- Bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng tiến triển; Tg và/hoặc Anti - Tg tăng

- Các tổn thương tái phát tại chỗ hoặc di căn tăng về kích thước trên siêu âm, chụp CT (tiêu chuẩn RECIST 1.1), PET/CT (tiêu chuẩn PERSIT).

- Xuất hiện các tổn thương tái phát tại chỗ hoặc di căn mới.

#### **2.3. Các chỉ tiêu sử dụng trong nghiên cứu**

- Bệnh nhân được khai thác bệnh sử, khám lâm sàng thu thập các thông tin về tuổi, giới, thời điểm phẫu thuật, phương pháp phẫu thuật, tình trạng khối u, tình trạng hạch vùng ghi nhận trong phẫu thuật.

- Định lượng Tg và anti - Tg huyết thanh trước và sau phẫu thuật bằng phương pháp hóa miễn dịch phát quang.

- Xạ hình toàn thân chẩn đoán và xạ hình sau điều trị với <sup>131</sup>I được làm trên máy gamma SPECT Millenium và Infinia của hãng GE.

- Xét nghiệm đột biến gen *BRAF* - V600E thực hiện bằng phương pháp Realtime PCR tại khoa Sinh học phân tử, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

- Ghi nhận các kết quả: siêu âm vùng cổ, siêu âm ổ bụng, chụp CT, chụp PET/CT đánh

giá tình trạng di căn.

- Đánh giá số lượng, kích thước tổn thương trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.

+ Chẩn đoán giai đoạn sau phẫu thuật ban đầu và đánh giá lại giai đoạn tại thời điểm phẫu thuật tổn thương tái phát/di căn theo Liên ủy ban ung thư Mỹ năm 2010 (AJCC 7)

+ Ghi nhận thời gian theo dõi từ khi phẫu thuật tổn thương tái phát/di căn tới thời điểm kết thúc nghiên cứu (31/7/2020).

+ Biến cố được ghi nhận khi phát hiện tổn thương tiến triển hoặc tổn thương mới xuất hiện.

+ Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (Progression Free Survivor: PFS) được xác định từ thời điểm bệnh nhân được phẫu thuật tổn thương tái phát/di căn tới thời điểm bệnh tiến triển: các tổn thương cũ tăng về kích thước (tiêu chuẩn RECIST 1.1) hoặc khi phát hiện tổn thương tái phát/di căn mới được chứng minh bằng xét nghiệm tế bào học hoặc MBH.

#### **3. Xử lý số liệu**

Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 22.0, Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn. Sử dụng Student t - test so sánh các giá trị trung bình, sử dụng Chi square test so sánh các tỉ lệ. Sử dụng đường cong Kaplan - Meier để biểu diễn thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

#### **4. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học phê duyệt theo quyết định số 217/hoàng đế ĐĐHYHN ngày 30/12/2016.

### **III. KẾT QUẢ**

#### **1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

Qua nghiên cứu 60 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng <sup>131</sup>I chúng tôi thu được kết

quả sau: Tuổi trung bình  $50,4 \pm 15,9$  (cao nhất là 81, thấp nhất là 23 tuổi). Tỷ lệ nữ/ nam trong nghiên cứu là 3,6/1. Xét nghiệm mô bệnh học sau phẫu thuật cho thấy 95% là ung thư tuyến giáp thể nhú và 5% là thể nang.

*Phân nhóm đặc điểm kháng<sup>131I</sup> (Bảng 1):* 26,7% số bệnh nhân được phân loại thuộc vào nhóm I theo Hiệp Hội Tuyến Giáp Mỹ; nhóm II chiếm 60%; nhóm III và nhóm IV đều có tỉ lệ là 5%.

**Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng<sup>131I</sup>**

	Đặc điểm	Số lượng (n = 60)	
		N	%
Tuổi	Trung bình	$50,4 \pm 15,9$	
	Thấp nhất	23	
	Cao nhất	81	
Giới	Nam	13	21,7
	Nữ	47	78,3
Mô bệnh học	Thể nhú	57	95,0
	Thể nang	3	5,0
Phân nhóm kháng I - 131	Nhóm I	16	26,7
	Nhóm II	36	60,0
	Nhóm III	3	5,0
	Nhóm IV	3	5,0
	Nhiều đặc điểm	2	3,3

Tuổi trung bình  $50,4 \pm 15,9$ ; 95% là ung thư tuyến giáp thể nhú và 5% là thể nang.

26,7% số bệnh nhân được phân loại thuộc vào nhóm I; nhóm II chiếm 60%; nhóm III và nhóm IV đều có tỉ lệ là 5%.

## 2. Xét nghiệm đột biến BRAF - V600E

**Bảng 2. Tần suất đột biến BRAF - V600E**

Đột biến gen BRAF - V600E		Chi tiêu		
		Có đột biến n (%)	Không đột biến n (%)	
Nhóm nghiên cứu		49 (81,7)	11 (18,3)	
Giới	Nam	12 (92,3)	1 (7,6)	$X^2 = 1,26$
	Nữ	37 (78,7)	10 (21,3)	$P = 0,25$
Nhóm tuổi	< 45	20 (83,3)	4 (16,7)	$X^2 = 0,074$
	$\geq 45$	29 (80,6)	7 (19,4)	$P = 0,53$
Khối u nguyên phát	Không xâm lấn	31 (77,5)	9 (22,5)	$X^2 = 1,39$
	Có xâm lấn tại chỗ	18 (90)	2 (10)	$P = 0,21$
Di căn hạch nguyên phát	Không di căn hạch	14 (77,8)	4 (22,2)	$X^2 = 0,112$
	Có di căn hạch	31 (81,6)	7 (18,4)	$P = 0,5$
Di căn xa	Không di căn xa	47	10	$X^2 = 0,408$
	Có di căn xa	2	1	$P = 0,46$

Tỉ lệ đột biến *BRAF - V600E* trên nhóm nghiên cứu là 81,7% ; không có sự khác biệt về tỉ lệ này ở các nhóm theo : giới tính ; nhóm < 45 và ≥ 45 tuổi ; tình trạng xâm lấn của khối u nguyên phát, tình trạng di căn hạch, di căn xa.

Tỉ lệ đột biến *BRAF - V600E* trên nhóm nghiên cứu là 81,7%. Tỉ lệ này trên nhóm bệnh nhân nam là 92,3% và trên nhóm bệnh nhân nữ là 78,7% ; không có sự khác biệt về tỉ lệ đột biến gen *BRAF - V600E* giữa hai giới ( $p > 0,05$ ). 83,3% số bệnh nhân dưới 45 tuổi có đột biến gen; tỉ lệ này ở nhóm bệnh nhân trên 45 tuổi là 80,6%; không có sự khác biệt về tỉ lệ đột biến gen *BRAF - V600E* giữa hai nhóm bệnh nhân ( $p > 0,05$ ). Khi so sánh tỉ lệ đột biến gen *BRAF - V600E* ở các bệnh nhân có khối u kích thước nhỏ, chưa xâm lấn tổ chức xung quanh (T1 - T2) và nhóm có khối u nguyên phát kích thước lớn, đã xâm lấn cơ và phần mềm vùng cổ (T3 - T4) chúng tôi thấy: tỉ lệ đột biến gen ở nhóm T1 - T2 là 77,5 % , thấp hơn so với tỉ lệ 90% ở nhóm khối u T3 - T4. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Đối với 2 nhóm chưa di căn hạch (N0) và đã di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán (N1) tỉ lệ đột biến gen lần lượt là 77,8 và 81,6%, không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ). Trong nhóm đã có di căn xa, chúng tôi gặp 2/3 bệnh nhân có đột biến gen, tỉ lệ này ở nhóm không có di căn xa là 47/57, tỉ lệ trên 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

### 3. Kết quả phẫu thuật tái phát

**Bảng 3. Cách thức phẫu thuật, đánh giá lại giai đoạn sau phẫu thuật**

	Chỉ tiêu	Số bệnh nhân	Tỷ lệ
Cách thức phẫu thuật	Lấy khối tái phát GTG	2	3,3
	Vết hạch cổ	48	80
	Lấy bỏ tổn thương phần mềm	1	1,7
	Vết hạch cổ + lấy khối tái phát GTG	6	10
	Vết hạch cổ + cắt đoạn TM cảnh+ lấy khối GTG	1	1,7
	Lấy khối GTG + cắt đoạn khí quản	2	3,3
Di căn xa	Có	12	20
	Không	48	80
Vị trí di căn xa	Phổi	4	
	Hạch trung thất	4	
	Nhiều vị trí	4	

80% số bệnh nhân được phẫu thuật vết hạch cổ; 18,3% số bệnh nhân được phẫu thuật lấy khối tái phát tại GTG trong đó 15% là tổn thương tại GTG kết hợp với tổn thương hạch cổ, tĩnh mạch cảnh và khí quản.

Trong quá trình phẫu thuật các tổn thương tái phát: 3,3% số bệnh nhân được phẫu thuật lấy bỏ khối tái phát tại vùng GTG; 80% số bệnh nhân được phẫu thuật vết hạch cổ; 1,7% số bệnh nhân được phẫu thuật lấy khối tái phát tại phần mềm vùng cổ; 15% số bệnh nhân được phẫu thuật lấy bỏ

tổn thương ở nhiều vị trí và có 2 bệnh nhân được phẫu thuật cắt đoạn khí quản, nối tận - tận. Sau phẫu thuật lấy bỏ khối tái phát/di căn, các bệnh nhân được đánh giá lại giai đoạn: 38,3% bệnh nhân ở giai đoạn I; 51,7% bệnh nhân ở giai đoạn IV; tỉ lệ bệnh nhân ở giai đoạn II và III đều là 5%. Tại thời điểm này 20% (12/60) bệnh nhân có di căn xa trong đó 4 bệnh nhân là di căn phổi, 4 bệnh nhân di căn hạch trung thất, di căn nhiều vị trí cũng có 4 bệnh nhân.

Với thời gian đánh giá sau phẫu thuật trung bình  $4,25 \pm 2,2$  tháng (sớm nhất 1 tháng, muộn nhất 6 tháng; trung vị 4 tháng); 8,3% số bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn sau phẫu thuật cắt bỏ khối tái phát/di căn; đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa đạt được ở 51,7%; tỉ lệ đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc và đáp ứng trung gian lần lượt là 23,3% và 16,7%.

Biến đổi Tg sau phẫu thuật lấy bỏ khối tái phát/ di căn: 13,3% bệnh nhân Tg không thay đổi; 80% bệnh nhân có Tg giảm; 5 bệnh nhân có Tg tăng; 1,7% bệnh nhân không đánh giá được sự biến đổi của Tg.

Sau phẫu thuật cắt bỏ khối tái phát/di căn, 80% bệnh nhân được theo dõi định kì, 11,7% được tiếp tục điều trị bằng <sup>131</sup>I và 8,3% được xạ trị bổ trợ (Bảng 4).

**Bảng 4. Đánh giá hiệu quả phẫu thuật**

	Chỉ tiêu	Số bệnh nhân	Tỷ lệ
Đáp ứng sau phẫu thuật	Hoàn toàn	5	8,3
	Không hoàn toàn về sinh hóa	31	51,7
	Không hoàn toàn về cấu trúc	14	23,3
	Trung gian	10	16,7
Biến đổi Tg	Không thay đổi	8	13,3
	Giảm	48	80,0
	Tăng	3	5,0
	Không đánh giá được	1	1,7
Phương pháp điều trị sau phẫu thuật	Theo dõi	48	80
	Điều trị I - <sup>131</sup> I	7	11,7
	Xạ trị bổ trợ	5	8,3

Có 51,5% bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa; 23,3% đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc; tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng trung gian lần lượt là 8,3 và 16,7%. Có 80% giảm Tg sau phẫu thuật. 80% bệnh nhân chỉ theo dõi; 11,7 % được tiếp tục điều trị bằng <sup>131</sup>I; 8,3% xạ trị bổ trợ.

Đánh giá đáp ứng lâu dài sau phẫu thuật tái phát (Bảng 5): thời gian theo dõi trung bình 36,2 ± 6,2 tháng (trung vị 36,5 tháng; ngắn nhất 13 tháng; dài nhất 48 tháng).

**Bảng 5. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh**

	Chỉ tiêu	Trung vị PFS (tháng)	95 % CI	P
Toàn bộ bệnh nhân		38,2	34,0 - 42,4	
Giới	Nam	34,1	26,0 - 42,2	0,327
	Nữ	39,0	34,3 - 43,8	

	Chỉ tiêu	Trung vị PFS (tháng)	95 % CI	P
Nhóm tuổi	< 45	35,6	29,8 - 41,5	0,549
	≥ 45	37,6	32,2 - 42,9	
Thay đổi Tg sau phẫu thuật	Không giảm	18,1	12,2 - 24,0	0,000
	Giảm	41,9	37,8 - 45,9	
Di căn xa	Không	41,4	37,1 - 45,7	0,001
	Có	22,8	16,2 - 29,4	
Đáp ứng sau phẫu thuật	Hoàn toàn và trung gian	47,4	42,7 - 52,2	0,007
	Không hoàn toàn về sinh hóa	34,7	29,7 - 39,8	
	Không hoàn toàn về cấu trúc	25,5	18,9 - 32,0	

PFS chung là 38,2 tháng; PFS dài hơn ở nhóm Tg giảm so với nhóm Tg không giảm sau phẫu thuật; ở nhóm không có di căn xa so với có di căn xa; ở nhóm đáp ứng hoàn toàn và trung gian so với nhóm đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa và không hoàn toàn về cấu trúc.

Trung vị PFS ở toàn bộ 60 bệnh nhân là 38,2 tháng (95% CI: 34 - 42,4 tháng).

Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân nam là 34,1 tháng (95% CI: 26 - 42,2 tháng); ở nhóm bệnh nhân nữ là 39 tháng (95% CI: 34,3 - 43,8 tháng),  $p > 0,05$ .

Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân < 45 tuổi là 35,6 tháng (95% CI: 29,8 - 41,5 tháng); ở nhóm bệnh nhân ≥ 45 tuổi là 37,6 tháng (95% CI: 32,2 - 42,9 tháng),  $p > 0,05$ .

Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân có Tg không giảm hoặc tăng sau phẫu thuật là 18,1 tháng (95% CI: 12,2 - 24 tháng); nhóm có Tg giảm là 41,9 tháng (95% CI: 37,8 - 45, tháng)  $p = 0,000$

Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân có di căn xa là 22,8 tháng (95% CI: 16,2 - 29,2 tháng); không có di căn xa là 41,4 tháng (95% CI: 37,1 - 45,7 tháng) với  $p = 0,001$ .

Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng trung gian sau phẫu thuật tái phát là 47,4 tháng (95% CI: 42,7 - 52,2 tháng); đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa là 34,7 tháng (95% CI: 29,7 - 39,8 tháng), đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc là 25,5 tháng (95% CI: 18,9 - 32 tháng) với  $p = 0,007$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình  $50,4 \pm 15,9$  (cao nhất là 81, thấp nhất là 23 tuổi). Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này cao hơn so với các nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa không kháng <sup>131</sup>I. Theo Phạm Thị Minh Bảo, Lê Ngọc Hà (2007),<sup>6</sup> tuổi trung bình của các bệnh nhân là  $42,5 \pm 12,8$ , trẻ nhất là 9 tuổi, lớn tuổi nhất là 73 tuổi. Tuy nhiên, điều này

phù hợp với nhận xét của nhiều tác giả nước ngoài cho thấy các bệnh nhân kháng <sup>131</sup>I, tiến triển nhanh thường gặp ở lứa tuổi cao. Tỷ lệ nữ/nam trong nghiên cứu là 3,6/1. Tỷ lệ này phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ này khoảng 3,5/1 đến 4,5/1. Theo y văn, tỷ lệ nữ/nam trong ung thư tuyến giáp biệt hóa khoảng 2/1 - 3/1.

Xét nghiệm MBH sau mổ của 60 bệnh nhân cho thấy 95% là thể nhú và 5% là thể nang. Tỷ lệ bệnh nhân có xét nghiệm mô bệnh học thuộc thể nhú trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu trong và ngoài nước khác. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2013) trên 303 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa có tỉ lệ 90,4% là thể nhú, 9,6% thể nang.<sup>7</sup>

*Phân loại bệnh nhân theo đặc điểm kháng <sup>131</sup>I cho thấy* 26,7% số bệnh nhân kháng <sup>131</sup>I được phân loại thuộc vào nhóm I theo Hiệp Hội Tuyến Giáp Hoa Kỳ: mô ung thư hoặc tổ chức di căn không bắt <sup>131</sup>I (không có vị trí bắt xạ ngoài giường tuyến giáp trên xạ hình sau điều trị lần đầu). Trong khi đó nhóm II (tổ chức u mất khả năng bắt <sup>131</sup>I sau một số lần điều trị) chiếm 60%; nhóm III (<sup>131</sup>I chỉ bắt vào một số tổn thương, có một số tổn thương không bắt phóng xạ) và nhóm IV (các tổn thương tiến triển mặc dù có bắt phóng xạ) đều có tỉ lệ là 5%. Có 3,3% số bệnh nhân mang nhiều đặc điểm kháng <sup>131</sup>I.

Tỉ lệ đột biến BRAF - V600E trên nhóm nghiên cứu là 81,7%. Tỉ lệ này phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Tác giả Ngô Thị Minh Hạnh nghiên cứu thấy trên nhóm ung thư tuyến giáp kháng <sup>131</sup>I tỉ lệ đột biến gen BRAF - V600E là 81,6% trong khi nhóm tái phát di căn không kháng <sup>131</sup>I là 39,3%.<sup>8</sup> Trên thế giới, tỉ lệ đột biến trong nhóm ung thư tuyến giáp kháng <sup>131</sup>I lên tới 94%.<sup>9</sup> Không có sự khác biệt về tỉ lệ đột biến gen giữa hai giới, nhóm tuổi trên và dưới 45, giai đoạn khối u, giai đoạn hạch vùng và tình trạng di căn xa. Điều này cho thấy đột biến BRAF - V600E có thể giải thích được 1 phần cơ chế bệnh sinh của hiện tượng mất khả năng bắt giữ i ốt của các tế bào ung thư tuyến giáp nhưng chưa có bằng chứng của cho thấy đột biến BRAF - V600E là yếu tố quyết định trong điều trị ung thư tuyến giáp trên cả phương diện điều trị <sup>131</sup>I và điều trị đích bằng

thuốc kháng Tyrosine Kinase.<sup>10</sup>

Tại thời điểm chẩn đoán tổn thương tái phát/di căn trên các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng <sup>131</sup>I, các bệnh nhân có tổn thương tại vị trí có thể phẫu thuật được, tình trạng lâm sàng cho phép và bệnh nhân đồng ý làm phẫu thuật sẽ được tiến hành phẫu thuật lấy bỏ khối tổn thương tái phát/di căn. Có 3,3% số bệnh nhân được phẫu thuật lấy bỏ khối tái phát tại vùng GTG; 80% số bệnh nhân được phẫu thuật vét hạch di căn, trong đó đa số là hạch vùng cổ và trung thất trên (nhóm VII); là vị trí thường gặp của hạch di căn trong ung thư tuyến giáp. 1,7% số bệnh nhân được phẫu thuật lấy khối tái phát tại phần mềm vùng cổ; 15% số bệnh nhân được phẫu thuật lấy bỏ tổn thương ở nhiều vị trí như: hạch cổ và GTG, hạch cổ và tổn thương phần mềm, hạch cổ và tĩnh mạch cảnh. Có 2 bệnh nhân vì khối tái phát tại GTG xâm lấn khí quản, làm hẹp lòng khí quản đến 40% nên được phẫu thuật cắt đoạn khí quản, nối tận - tận.

Tại thời điểm này, 20% số bệnh nhân có di căn xa trong đó số bệnh nhân di căn phổi, di căn hạch trung thất, di căn nhiều vị trí đều là 4 bệnh nhân. Các nghiên cứu trong và ngoài nước đều cho thấy vị trí di căn xa thường gặp nhất trong ung thư tuyến giáp biệt hóa là phổi, có thể gặp ở xương, não. Trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 2 bệnh nhân di căn xương. Tuy nhiên, ngoài tổn thương tại xương còn có các tổn thương tại phổi và hạch trung thất kết hợp.

Năm 2015, trong hướng dẫn của Hội Tuyến Giáp Hoa Kỳ (ATA) có đưa ra tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp BH, tiêu chuẩn này được khuyến cáo áp dụng cho bệnh nhân ở tất cả các thời điểm trong quá trình điều trị và theo dõi sau điều trị.<sup>4</sup> Áp dụng tiêu chuẩn này, trong 60 bệnh nhân của chúng tôi có: 8,3% số bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn sau phẫu thuật cắt bỏ khối



tái phát/di căn; đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa đạt được ở 51,7%; tỉ lệ đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc và đáp ứng trung gian lần lượt là 23,3% và 16,7%. Sau phẫu thuật cắt bỏ khối tái phát/di căn, 80% bệnh nhân được theo dõi định kì, 11,7% được tiếp tục điều trị bằng  $^{131}\text{I}$  và 8,3% (5 bệnh nhân) được xạ trị bổ trợ. Về xu hướng biến đổi Tg sau phẫu thuật lấy bỏ khối tái phát/ di căn: 13,3% bệnh nhân Tg không thay đổi; 80% bệnh nhân có Tg giảm; 5% bệnh nhân có Tg tăng; 1,7% bệnh nhân không đánh giá được sự biến đổi của Tg.

Thời gian theo dõi trung bình  $36,2 \pm 6,2$  tháng (trung vị 36,5 tháng; ngắn nhất 13 tháng; dài nhất 48 tháng). Mặc dù bệnh nhân ở giai đoạn tái phát, di căn và đã kháng  $^{131}\text{I}$  nhưng bệnh nhân vẫn có thời gian sống thêm khá dài, trong số 60 bệnh nhân của chúng tôi trong nghiên cứu này không có bệnh nhân nào tử vong. Tuy vậy, tỉ lệ có tái phát/ di căn, tiến triển khá cao, có 21/60 bệnh nhân có biến cố. Trung vị PFS ở toàn bộ 60 bệnh nhân là 38,2 tháng. Thyroglobulin là dấu ấn rất có giá trị trong theo dõi bệnh ung thư tuyến giáp biệt hóa, dấu ấn này vẫn rất có giá trị theo dõi, tiên lượng trên nhóm bệnh nhân tái phát, di căn, kháng  $^{131}\text{I}$ . Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân có Tg không giảm hoặc tăng sau phẫu thuật là 18,1 tháng thấp hơn rõ rệt so nhóm có Tg giảm (41,9 tháng) với  $p = 0,000$ , Tình trạng di căn xa cũng là yếu tố có tiên lượng xấu. Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân có di căn xa là 22,8 tháng thấp hơn nhóm không có di căn xa (41,4 tháng) có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,001$ . Áp dụng các tiêu chí đánh giá đáp ứng điều trị theo ATA năm 2015, trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng trung gian sau phẫu thuật tái phát là 47,4 tháng; đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa là 34,7 tháng (95% CI: 29,7 - 39,8 tháng), đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc là 25,5 tháng với  $p = 0,007$ . Như vậy, đánh giá đáp ứng

sau phẫu thuật cũng là một yếu tố tham khảo trong tiên lượng bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng  $^{131}\text{I}$ . Chúng tôi chưa thấy được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về PFS giữa hai giới, nhóm tuổi, giai đoạn bệnh, tình trạng đột biến *BRAF - V600E*.

## V. KẾT LUẬN

Sau phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng  $^{131}\text{I}$ , 8,3% đáp ứng hoàn toàn; 51,7% số bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, tỉ lệ đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc và đáp ứng trung gian lần lượt là 23,3% và 16,7%. Tỉ lệ đột biến gen *BRAF - V600E* là 81,7%. Chưa thấy có sự khác biệt về tỉ lệ đột biến gen theo các yếu tố tuổi, giới, độ ác tính của MBH, giai đoạn khối u, giai đoạn hạch cổ, tình trạng di căn xa. Trung vị PFS toàn bộ là 38,2 tháng, PFS ngắn hơn ở nhóm bệnh nhân có di căn xa, Tg không giảm, đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc sau phẫu thuật.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pfister DG, Fagin JA.. Refractory thyroid cancer: a paradigm shift in treatment is not far off. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (29), 4701 - 4704.
2. Brian RH, Erik KA, Keith CB.. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26 (1): 1 - 133.
3. Francis W. Treatment strategies for radioactive iodine - refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol*.2014; 6:161: 267 - 279.
4. Haugen BR, Sherman SI. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev*.2013; 34,:439 - 455.
5. Fernanda V, Denise P, Mario V. A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer. *European Journal of Endoc*.2014; 22: 301 -

310,

6. Phạm Thị Minh Bảo, Lê Ngọc Hà và cộng sự. Nghiên cứu một số một số đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa sau phẫu thuật bằng I - 131 tại bệnh viện Trung ương quân đội 108. Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bộ Quốc phòng. 2007.

7. Nguyễn Thị Lan Hương và cộng sự. Đánh giá kết quả điều trị ung thư giáp trạng thể biệt hoá sau phẫu thuật bằng I - 131 tại Viện Y học phóng xạ và U bướu quân đội. *Y học lâm sàng* 108.2013; 8:162 - 167.

8. Ngô Thị Minh Hạnh, Trịnh Tuấn Dũng,

Hoàng Quốc Trường. Đột biến gen BRAF - V600E và mối liên quan với đặc điểm mô bệnh học trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tái phát, di căn». *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108.2019; 5: 127 - 133.

9. Kim TH, Park YJ, Lim JA. The association of the BRAF (V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta - analysis. *Cancer.*; 118 (7): 1764 - 1773.

10, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. V.1. 2016.

## Summary

### RELATIONSHIPS BETWEEN CLINICAL CHARACTERISTICS, BRAF - V600E MUTATION AND SURGICAL RESECTION RESULT OF RAI REFRACTORY DIFFERENTIATED THYROID CANCER

The study was conducted to assess the relationship between result of surgery and clinical characteristics and BRAF - V600E mutation after long term follow - up in RAI refractory differentiated thyroid carcinoma patients. From January 2017 to July 2020, 60 RAI refractory DTC patients in 108 Military Centre Hospital were enrolled in the study. The results showed RAI refractory DTC were more frequent in middle aged and female patients. Papillary and follicular carcinoma prevalences were 95% and 5% respectively. BRAF mutation occurred in 81.7% of the participants. There is no significant difference in mutation in age, sex, AJCC staging and histological grades. After the recurrent malignant lesions' resection, 8.3% of patients had excellent response; 51.7% had incomplete biochemical response; 23.3% had incomplete structural response and 16.7% had indeterminate response. Mean PFS was 38.2 months and prognostic factors included decrease of Thyroglobulin after surgery, treatment response and distant metastasis.

**Keywords:** RAI refractory differentiated thyroid carcinoma, BRAF - V600E mutation