

Ung thư tuyến giáp: Đột biến gen, Nguyên nhân, Chẩn đoán, Điều Trị/Quản lý và Tiên lượng

BIÊN SOẠN: Tuan Tran, M.D., Ph.D.; ĐV SHPT, Family Hospital, Đà Nẵng, Việt Nam.

1. Các Gen Đột Biến Thường Gặp Trong Ung Thư Tuyến Giáp

Ung thư tuyến giáp thường liên quan đến các đột biến trong các gen quan trọng điều hòa tăng trưởng tế bào và các con đường tín hiệu. Những đột biến này khác nhau tùy thuộc vào loại ung thư tuyến giáp:

- **Ung thư tuyến giáp thể nhú** (Papillary Thyroid Carcinoma = PTC)
 - BRAF (V600E): Kích hoạt con đường MAPK, thúc đẩy sự phát triển khối u, được tìm thấy trong khoảng 60% trường hợp PTC.
 - Sắp xếp lại RET/PTC: Các gen hợp nhất thúc đẩy sự tăng sinh tế bào, có mặt trong khoảng 20-30% trường hợp PTC.
 - Hợp nhất NTRK: Hiếm gặp, những hợp nhất này kích hoạt con đường NTRK gây ung thư.
 - Đột biến RAS: Liên quan đến các gen NRAS, HRAS và KRAS, kích hoạt các con đường MAPK và PI3K/AKT.
 - Sắp xếp lại ALK: Hiếm gặp trong ung thư tuyến giáp, dẫn đến kích hoạt liên tục kinase ALK.
- **Ung thư tuyến giáp thể nang** (Follicular Thyroid Carcinoma = FTC)
 - RAS (HRAS, NRAS, KRAS): Đột biến của các oncogen RAS.
 - Hợp nhất PAX8/PPARG: Dẫn đến sản xuất protein hợp nhất PAX8-PPAR γ (PPFP), có mặt trong khoảng 30-35% FTC cũng như một phần của thể nang biến thể của PTC. Bằng chứng in vitro và in vivo cho thấy PPFP có thể hoạt động như một oncoprotein.
 - Đột biến PIK3CA: Thường liên quan đến các trường hợp tiến triển.
- **Ung thư tuyến giáp thể tủy** (Medullary Thyroid Carcinoma = MTC)
 - RET (đột biến dòng mầm và soma): Được tìm thấy trong các trường hợp gia đình của hội chứng u nội tiết đa tuyến loại 2 (MEN2).
- **Ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa** (Anaplastic Thyroid Carcinoma = ATC), dạng ung thư tuyến giáp xâm lấn nhất:
 - Đột biến TP53, BRAF, TERT: Liên quan đến hành vi khối u xâm lấn.
 - Đột biến PIK3CA: Thường gặp trong các trường hợp tiến triển, kích hoạt con đường PI3K/AKT/mTOR, thúc đẩy sự phát triển khối u.

2. Nguyên Nhân

- Yếu tố môi trường
 - Tiếp xúc với bức xạ ion hóa trong thời thơ ấu.
 - Thiếu hoặc thừa i-ốt.
- Yếu tố Gen
 - Hội chứng Cowden (đột biến PTEN).
 - Hội chứng MEN2 (đột biến proto-oncogene RET).

3. Chẩn Đoán

- Đánh giá lâm sàng
 - Khối ở cổ, khó nuốt hoặc thay đổi giọng nói.
- Chẩn đoán hình ảnh
 - Siêu âm tuyến giáp.
 - Chụp CT hoặc MRI đối với bệnh tiến triển.
- Sinh thiết và tế bào học
 - Sinh thiết bằng kim nhỏ (Fine-needle aspiration biopsy = FNAB).
 - Xét nghiệm đột biến phân tử (ví dụ: BRAF).
- Xét nghiệm
 - Thyroglobulin huyết thanh để theo dõi PTC và FTC.
 - Calcitonin và CEA để chẩn đoán MTC.

4. Điều Trị / Quản Lý

- Phẫu thuật
 - Cắt toàn bộ hoặc gần toàn bộ tuyến giáp cho hầu hết các loại.
 - Nạo hạch bạch huyết nếu có sự xâm lấn.
- Liệu pháp i-ốt phóng xạ (RAI)
 - Dành cho PTC và FTC có bệnh còn sót lại.
- Liệu pháp nhắm trúng đích
 - Chất ức chế BRAF (ví dụ: vemurafenib) đối với các trường hợp tiến triển.

- Chất ức chế RET (ví dụ: selpercatinib) đối với MTC.
- Chất ức chế tyrosine kinase (ví dụ: lenvatinib, sorafenib) đối với bệnh tiến triển.
- Xạ trị chùm tia ngoài
 - Sử dụng trong ATC tiến triển.
- Hóa trị Hiệu quả hạn chế nhưng được xem xét trong một số trường hợp ATC
- HIFU: Siêu âm hội tụ cường độ cao (High-Intensity Focused Ultrasound = HIFU) trong Điều trị Ung thư Tuyến giáp

Siêu âm hội tụ cường độ cao (HIFU) là một phương pháp điều trị **không xâm lấn** đang được nghiên cứu cho một số bệnh lý tuyến giáp, bao gồm **bướu giáp lành tính** và một số trường hợp **ung thư tuyến giáp tái phát**. Tuy nhiên, vai trò của HIFU trong điều trị **ung thư tuyến giáp nguyên phát** vẫn đang được nghiên cứu và chưa được áp dụng rộng rãi như một phương pháp điều trị tiêu chuẩn.

HIFU trong Điều trị Ung thư Tuyến giáp

HIFU hoạt động bằng cách phát sóng siêu âm hội tụ để tạo nhiệt, từ đó **phá hủy (đốt bỏ) mô đích**. Phương pháp này đã được nghiên cứu chủ yếu trong các trường hợp sau:

- **Bướu giáp lành tính**: HIFU cho thấy kết quả khả quan trong việc **giảm kích thước bướu** mà vẫn bảo tồn chức năng tuyến giáp.
- **Ung thư tuyến giáp tái phát**: Một số nghiên cứu gợi ý rằng HIFU có thể là một lựa chọn cho bệnh nhân bị **ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú tái phát tại chỗ (PTC)** không đủ điều kiện phẫu thuật hoặc điều trị **iod phóng xạ (RAI)**.

Hạn chế của HIFU trong Điều trị Ung thư Tuyến giáp

1. **Không phải là phương pháp điều trị tiêu chuẩn** – Phẫu thuật, **iod phóng xạ (RAI)** và **liệu pháp nhắm trúng đích** vẫn là các phương pháp điều trị chính đối với ung thư tuyến giáp.
2. **Chưa có đủ bằng chứng trong điều trị ung thư nguyên phát** – Hầu hết các nghiên cứu về HIFU trong ung thư tuyến giáp tập trung vào các **trường hợp tái phát**, thay vì điều trị ban đầu.
3. **Hiệu quả phụ thuộc vào đặc điểm khối u** – HIFU có thể không hiệu quả đối với các khối u **xâm lấn mạnh hoặc có kích thước lớn** (ví dụ: **ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa**).
4. **Rủi ro tiềm ẩn** – Bao gồm **tổn thương mô, tổn thương dây thần kinh** (ví dụ: **tổn thương dây thần kinh quặt ngược thanh quản** gây khàn giọng) và **đốt bỏ không hoàn toàn**.

Quan điểm Hiện tại

- HIFU không phải là phương pháp điều trị hàng đầu cho ung thư tuyến giáp.
- Có thể hữu ích trong một số trường hợp ung thư tuyến giáp tái phát tại chỗ.

- **Cần thêm nghiên cứu để xác định hiệu quả lâu dài và độ an toàn** của phương pháp này.

5. Tiên Lượng

- Ung thư tuyến giáp thể nhú (PTC): Rất tốt (tỷ lệ sống 5 năm > 95%).
- Ung thư tuyến giáp thể nang (FTC): Tốt nếu được điều trị thích hợp.
- Ung thư tuyến giáp thể tủy (MTC): Trung bình, tiên lượng phụ thuộc vào phát hiện sớm.
- Ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa (ATC): Kém (thời gian sống trung bình < 6 tháng).

Tài Liệu Tham Khảo

1. Schlumberger, M., et al. (2015). "Management of papillary and follicular thyroid carcinoma: new paradigms using tyrosine kinase inhibitors." *Nature Reviews Endocrinology*, 11(11), 688-700.
2. Elisei, R., & Pinchera, A. (2012). "Advances in the treatment of advanced thyroid cancer." *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9(11), 602-612.
3. Nikiforov, Y. E. (2011). "Molecular diagnostics of thyroid tumors." *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 135(5), 569-577.
4. Wells, S. A., et al. (2013). "Managing differentiated thyroid cancer in patients with hereditary syndromes." *Thyroid Journal*, 23(6), 758-766.
5. Yakushina, V., et al. (2018). "Gene Fusions in Thyroid Cancer." *THYROID Volume 28, Number 2, 2018*^a Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/thy.2017.0318.
6. Sabi, E. M. (2024). "The role of genetic and epigenetic modifications as potential biomarkers in the diagnosis and prognosis of thyroid cancer." *Frontiers in Oncology*, 14, 1474267. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1474267>.
7. Beatriz, M., & D., A. (2024). "Drug repositioning in thyroid cancer: From point mutations to gene fusions." *Frontiers in Oncology*, 14, 1407511. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1407511>.
8. Yu, X., et al. "The role of epigenetic methylations in thyroid Cancer." *World J Surg Onc* 22, 281 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03568-2>.
9. Hlozek, J., et al. "Genetic Changes in Thyroid Cancers and the Importance of Their Preoperative Detection." *Biomedicines* 2022, 10, 1515. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071515>.
10. Huang, G., Chen, J., Zhou, J. et al. "Epigenetic modification and BRAF gene mutation in thyroid carcinoma." *Cancer Cell Int* 21, 687 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02405-w>.
11. UptoDate. Author: Carl D Malchoff. This topic last updated: Dec 06, 2023. "Oncogenes and tumor suppressor genes in thyroid nodules and nonmedullary thyroid cancer"
12. Carneiro, H.C., de Andrade Natal, R., Farias, E.C. et al. Predictive biomarkers in thyroid cancer in the current molecular-morphology paradigm. *Surg Exp Pathol* 7, 14 (2024). <https://doi.org/10.1186/s42047-024-00157-1>

13. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid Cancer: A Review. *JAMA*. 2024;331(5):425–435.
doi:10.1001/jama.2023.26348