

Cập nhật các ứng dụng sinh học phân tử trong chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến giáp

Lê Vĩ¹, Trần Văn Bảo², Nguyễn Trần Bảo Song², Đặng Công Thuận^{2*}

¹Bệnh viện Ung bướu Khánh Hòa

²Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): Đặng Công Thuận; Email: dcthuan@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài (Received): 03/05/2026; Ngày duyệt đăng (Accepted): 20/06/2026; Ngày xuất bản (Published): 10/08/2026

DOI:10.34071/jmp.2026.S-2.8

Tóm tắt

Ung thư tuyến giáp là một trong những bệnh lý ác tính phổ biến nhất, trong đó sự phát triển của y sinh học phân tử đang tạo ra những bước tiến đột phá. Bài viết này tổng hợp các cập nhật mới nhất về vai trò của sinh học phân tử trong chẩn đoán, điều trị và đánh giá tiên lượng ung thư tuyến giáp. Trong chẩn đoán, việc định nhóm các biến đổi gen (như BRAF, RAS, TERT) và ứng dụng các bộ gen (panel) giải trình tự thế hệ mới (NGS) giúp cải thiện độ chính xác, đặc biệt trong việc phân tầng nguy cơ đối với các nhân giáp có kết quả tế bào học không xác định (Bethesda III/IV). Về mặt điều trị, sự ra đời của liệu pháp trúng đích (như các chất ức chế đa kinase, BRAF, RET, TRK) và liệu pháp miễn dịch mang lại những hướng tiếp cận mới đầy hứa hẹn cho các trường hợp tiến triển nhanh, kháng iod hoặc không còn khả năng phẫu thuật. Bên cạnh đó, việc ứng dụng sinh thiết lỏng và khảo sát các dấu ấn sinh học mới đang cho thấy tiềm năng to lớn trong việc theo dõi bệnh tồn dư tối thiểu (MRD), phát hiện tái phát sớm và đánh giá cơ chế kháng thuốc. Cuối cùng, việc giải mã đặc điểm dịch tễ học phân tử để xây dựng một bộ gen đặc hiệu cho quần thể người Việt Nam là định hướng thiết thực nhằm tối ưu hóa chiến lược y học cá thể hóa.

Từ khóa: Ung thư tuyến giáp; sinh học phân tử; giải trình tự gen thế hệ mới (NGS); liệu pháp trúng đích; liệu pháp miễn dịch; sinh thiết lỏng.

Updates on molecular biology applications in the diagnosis and treatment of thyroid cancer

Le Vĩ¹, Tran Van Bao², Nguyen Tran Bao Song², Dang Cong Thuan^{2*}

¹Khanh Hoa Oncology Hospital

²Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Thyroid cancer is one of the most common malignancies, wherein the application of molecular biology is making significant breakthroughs. This comprehensive review summarizes the latest updates on the role of molecular pathology in the diagnosis, treatment, and prognosis of thyroid cancer. Diagnostically, profiling genetic alterations (such as BRAF, RAS, TERT) and utilizing next-generation sequencing (NGS) panels improve diagnostic accuracy, particularly in risk-stratifying thyroid nodules with indeterminate cytology (Bethesda III/IV). Therapeutically, the advent of targeted therapies (e.g., multikinase, BRAF, RET, and TRK inhibitors) and emerging immunotherapies offer promising new approaches for advanced, rapidly progressive, or radioiodine-refractory cases. Furthermore, the application of liquid biopsy and novel biomarkers demonstrates tremendous potential in monitoring minimal residual disease (MRD), detecting early recurrence, and evaluating drug resistance mechanisms. Finally, deciphering the molecular epidemiological characteristics to develop a specific gene panel for the Vietnamese population remains a highly practical direction to optimize personalized medicine strategies.

Keywords: thyroid cancer; molecular biology; Next-generation sequencing (NGS); targeted therapy; immunotherapy; liquid biopsy.

1. GIỚI THIỆU

Ung thư tuyến giáp là một trong những bệnh lý ác tính phổ biến nhất thế giới và ngày càng có xu hướng được chẩn đoán sớm hơn nhờ sự hỗ trợ của các phương tiện hình ảnh học [1]. Bên cạnh tiêu chuẩn vàng là xét nghiệm mô bệnh học giúp phân loại các dạng u với đặc điểm hình thái và tiên lượng khác nhau, y sinh học phân tử cùng các tiến bộ công nghệ gen (như PCR, NGS) đang được áp dụng ngày càng rộng rãi nhằm nâng cao năng lực chẩn đoán, điều trị và tiên lượng. Đặc biệt, các đặc điểm phân tử hiện nay đóng vai trò là công cụ bổ sung đắc lực giúp cải thiện chẩn đoán trước phẫu thuật, định hướng mức độ cắt bỏ đối với các nhân giáp không xác định về mặt tế bào học, đồng thời hỗ trợ xác nhận chẩn đoán mô học đầy thách thức và cung cấp thông tin tiên lượng cho các khối u tế bào nang nguy cơ thấp hoặc các thể tuyến giáp hiếm gặp.

2. SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TUYẾN GIÁP

2.1. Các biến đổi phân tử thường gặp trong ung thư tuyến giáp

Ung thư tuyến giáp bao gồm nhóm biệt hóa tốt (phổ biến nhất là dạng nhú chiếm 85%, dạng nang chiếm 10% và dạng tế bào ưa toan) cùng nhóm kém biệt hóa (PDTC) và không biệt hóa (thoái sản) (ATC) chiếm tỉ lệ nhỏ [2]. Quá trình phát sinh ung thư tuyến giáp chịu sự tác động tổng hợp từ các đột biến gen, tổ hợp gen, thay đổi số lượng bản sao gen (CNAs) và biến đổi biểu sinh thông qua miRNA. Những thay đổi sinh học phân tử này dẫn đến sự kích hoạt mạnh mẽ của các con đường tín hiệu tăng sinh tế bào quan trọng như MAPK/ERK và PI3K/AKT/mTOR.

Trong các dạng mô học, ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú (PTC) có đột biến BRAF (chủ yếu là BRAF V600E) xuất hiện ở 45 - 50% trường hợp chung và lên đến 70% ở thể kinh điển [3]. Nghiên cứu Cancer Genome Atlas cũng chỉ ra các đột biến phổ biến nhất ở PTC gồm BRAF V600E (57%), NRAS (8%) và RET (7%); đồng thời chia PTC thành hai nhóm chính là BRAF V600E-like liên quan đến cấu trúc nhú và RAS-like liên quan đến cấu trúc nang [4]. Đối với ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nang (FTC), đặc điểm di truyền có sự tương đồng lớn với PTC biến thể nang, đặc trưng bởi tỷ lệ đột biến RAS và các đột biến RAS-like lên tới 50% [3, 4].

Khác với hai nhóm trên, ung thư biểu mô tuyến giáp dạng tế bào ưa toan đặc trưng bởi đột biến DNA ty thể, biến đổi bộ nhiễm sắc thể (như đơn bội, đa bội hoặc nhân đôi NST 7, 5, 12) và rất ít gặp các đột biến điểm thông thường [4]. Một đột biến thứ cấp

đáng chú ý là đột biến vùng khởi động gen TERT, xuất hiện ở khoảng 10% PTC, 15% FTC và 15 - 20% dạng tế bào ưa toan. Tần suất đột biến TERT thường tăng cao ở các thể hình thái hung hãn (như thể tế bào cao hay dạng nang xâm lấn rộng) và liên quan chặt chẽ đến tiên lượng kém của bệnh nhân [5, 6].

Nhóm tiến triển ác tính cao bao gồm ung thư biểu mô tuyến giáp kém biệt hóa và không biệt hóa có sự khác biệt rõ rệt về bất thường sinh học phân tử [7, 8, 9]. Cụ thể, PDTC thường biểu hiện sự tổ hợp gen (RET, ALK, NTRK1, NTRK3) và có đặc điểm đột biến thay đổi theo tiêu chuẩn phân loại: tiêu chuẩn Turin giàu đột biến RAS cùng TP53, EIF1AX, PTEN và PIK3CA, trong khi MSKCC lại giàu đột biến BRAF. Trái lại, ATC có tần suất đột biến TP53, vùng khởi động TERT, PIK3CA và PTEN cao hơn hẳn so với PDTC, đồng thời còn chứa nhiều đột biến khác như ATM, NF1, NF2, CDKN2A, CDKN2B và RB1.

Bên cạnh các đột biến gen, sự thay đổi số lượng bản sao gen (CNAs) xuất hiện ở 27% khối u tuyến giáp, đặc biệt là ở nhóm không mang đột biến gen đã biết, giúp thúc đẩy quá trình phát sinh ung thư [4]. Điển hình là việc mất đoạn nhánh dài NST 22 (22q) thường đi kèm đột biến RAS và có thể ảnh hưởng đến biểu hiện của các gen miễn dịch [10, 11]. Cuối cùng, sự biến đổi biểu sinh qua phân tử miRNA cũng đóng vai trò then chốt: các miRNA như miR-146b, miR-221 và miR-222 thường bị điều hòa tăng trong PTC nhằm ức chế các gen kháng u (như PTEN), trong khi các miRNA ức chế u (miR-375, miR-7, miR-204) lại bị điều hòa giảm. Sự khác biệt về biểu hiện miRNA giữa u lành, u ác tính và các dạng mô học mở ra chiến lược tiềm năng mới cho việc chẩn đoán và tiên lượng bệnh [4, 12].

2.2. Ứng dụng sinh học phân tử trong chẩn đoán nhân giáp với kết quả tế bào học không xác định

Mặc dù chọc hút kim nhỏ (FNA) và chẩn đoán hình ảnh có thể xác định được 70 - 80% nhân giáp, vẫn còn 20 - 30% trường hợp có kết quả tế bào học không xác định (Bethesda III/IV), gây khó khăn cho việc định hướng điều trị. Các công cụ xét nghiệm sinh học phân tử được phát triển nhằm hỗ trợ chẩn đoán cho nhóm nhân giáp này. Xuyên suốt quá trình phát triển, mục tiêu lớn nhất của các nền tảng xét nghiệm này là phải duy trì giá trị dự đoán âm tính (NPV) ở mức tối đa để giúp bệnh nhân tránh các ca phẫu thuật cắt giáp không cần thiết (đóng vai trò là công cụ loại trừ bệnh). Đồng thời, các nhà khoa học phải liên tục cải thiện giá trị dự đoán dương tính (PPV) nhằm giảm thiểu tỷ lệ dương tính giả và khẳng định chính xác những trường hợp thực sự cần can thiệp phẫu thuật (đóng vai trò là công cụ khẳng định bệnh).

Ở giai đoạn đầu, các xét nghiệm thường gặp phải sự chênh lệch lớn giữa khả năng loại trừ và khả năng khẳng định bệnh. Điển hình là **Afirma Gene Expression Classifier (GEC)** ra mắt năm 2012 và công nghệ phân tích **miRNA Rosetta GX Reveal**. Cả hai nền tảng này đều là những công cụ loại trừ bệnh xuất sắc. Theo các phân tích gộp (meta-analysis), Afirma GEC cho thấy độ nhạy (Se) khoảng 90 - 92% và độ đặc hiệu (Sp) 52 - 53%, đạt NPV rất cao (92 - 95%). Tương tự, Rosetta đạt NPV từ 92 - 99%. Tuy nhiên, điểm yếu lớn nhất của chúng là PPV khá thấp, chỉ ở mức 37-38% đối với GEC và 43 - 69% đối với Rosetta, khiến nhiều tổn thương lành tính vẫn bị đánh giá ác tính.

Để khắc phục nhược điểm này, các thế hệ xét nghiệm tiếp theo dựa trên công nghệ NGS và mô hình đa nền tảng đã ra đời nhằm tối ưu hóa song hành các chỉ số. Phiên bản nâng cấp **Afirma Genomic Sequencing Classifier (GSC)** cải thiện Se lên 91 - 94% và kéo Sp lên mức 68 - 88% theo nghiên cứu của Patel KN và cộng sự. Nhờ đó, nền tảng này giúp tăng đáng kể PPV lên mức 47 - 65% trong khi vẫn giữ vững NPV ở ngưỡng 96 - 99%. Theo tác giả Steward DL, nền tảng **ThyroSeq v3** thể hiện sự cân bằng xuất sắc khi cung cấp Se lên tới 94% và Sp 82%, đạt NPV vượt trội 96 - 97% và đẩy PPV lên mức từ 66 - 83%, hỗ trợ đắc lực cho cá thể hóa chiến lược phẫu thuật. Đặc biệt, phương pháp đa nền tảng **ThyGeNEXT/ThyraMIR v2 (kết hợp NGS và miRNA)** mang lại hiệu suất đỉnh cao. Sự kết hợp này mang lại Se 95% và Sp 90%, đưa NPV chạm ngưỡng gần như tuyệt đối (97 - 99%) và PPV lên đến 75 - 96%, biến nó thành giải pháp vô cùng mạnh mẽ cho cả loại trừ và khẳng định bệnh (theo tác giả Finkelstein SD).

Mặc dù hiệu suất đã được cải thiện vô cùng ấn tượng, các xét nghiệm phân tử này vẫn chưa thể được sử dụng như một tiêu chuẩn độc lập duy nhất để ra quyết định phẫu thuật do rào cản về chi phí và giới hạn sinh thiết. Các kết quả này luôn cần được kết hợp đồng bộ với đánh giá lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.

3. ỨNG DỤNG SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN GIÁP

Sinh học phân tử đóng vai trò quan trọng trong việc hiểu rõ cơ chế sinh bệnh học, xác định các đột biến gen và tối ưu hóa các phương pháp điều trị cho bệnh nhân ung thư tuyến giáp. Với sự tiến bộ của công nghệ sinh học phân tử, nhiều phương pháp mới đã được phát triển để cải thiện hiệu quả điều trị và giúp cá thể hóa điều trị ung thư tuyến giáp.

3.1. Liệu pháp trúng đích trong điều trị ung thư tuyến giáp

Liệu pháp trúng đích là phương pháp điều trị sử dụng các thuốc tác động chuyên biệt lên các phân tử hoặc con đường tín hiệu có vai trò quan trọng trong sự phát triển và lan rộng của tế bào ung thư. Trong điều trị ung thư tuyến giáp, liệu pháp trúng đích được chỉ định cho những bệnh nhân không còn khả năng phẫu thuật, không đáp ứng với điều trị iod phóng xạ, không dung nạp với các phương pháp điều trị tại chỗ, và có bệnh tiến triển nhanh. Các thuốc thường sử dụng bao gồm chất ức chế đa kinase (lenvatinib, sorafenib), chất ức chế BRAF chọn lọc (vemurafenib, dabrafenib), thuốc ức chế RET chọn lọc (selpercatinib, pralsetinib), thuốc ức chế thụ thể TRK kinase (larotrectinib, entrectinib)...

Bảng 1. Một số thuốc trúng đích trong điều trị ung thư tuyến giáp

Thuốc	Loại ung thư	Nghiên cứu	Hiệu quả	Hạn chế
Nhóm 1: Các chất ức chế đa kinase (Multikinase Inhibitors)				
Sorafenib	DTC kháng I-131	Brose et al.[13]	Tăng DFS: 10,8 vs 5,8 tháng (HR = 0,59, $p < 0,0001$)	Không cải thiện OS; Tác dụng phụ mức độ 1 - 2
Lenvatinib	DTC kháng I-131	Schlumberger et al. [14]	Tăng DFS: 18,3 vs 3,6 tháng (HR = 0,21)	Tăng độc tính, cần kiểm soát huyết áp, tiêu hóa
Vandetanib	MTC di căn	Wells SA Jr et al.[15]	DFS cải thiện đáng kể (HR = 0,46, $p < 0,001$)	QT prolongation, tiêu chảy, cần theo dõi tim mạch
Cabozantinib	MTC tiến triển	Elisei R. et al. [16]	Tăng DFS đáng kể	Độc tính cao nhưng kiểm soát được
Nhóm 2: Các thuốc ức chế BRAF V600E				
Vemurafenib, Dabrafenib	ATC có BRAF V600E	Subbiah et al. [17]	ORR: 56%, OS trung bình 14,5 tháng	Kháng thuốc nhanh, đáp ứng ngắn

Thuốc	Loại ung thư	Nghiên cứu	Hiệu quả	Hạn chế
Nhóm 3: Thuốc ức chế RET chọn lọc				
Selpercatinib	MTC, PTC có tổ hợp gen RET	Wirth et al. [18]	ORR 73%, kéo dài đáp ứng	Chi phí cao, cần xét nghiệm tổ hợp gen RET
Pralsetinib	MTC có RET đột biến	Subbiah et al. [19]	ORR 60 - 74%	Tác dụng phụ có thể gồm tăng huyết áp, men gan
Nhóm 4: Thuốc ức chế thụ thể TRK kinase				
Larotrectinib	PTC, PDTC, ATC có tổ hợp gen NTRK	Vicente R Marczyk et al. [20]	ORR 75% (PTC), hiệu quả ngắn ở ATC	Xuất hiện kháng thuốc (solvent front mutations)
Entrectinib	Như trên	Doebele et al. [21]	ORR 57%	Tác dụng phụ nhẹ nhưng đắt

Ghi chú: DTC (ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá), PTC (ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú), MTC (ung thư biểu mô tuyến giáp dạng tủy), ATC (ung thư biểu mô tuyến giáp không biệt hóa), PDTC (ung thư tuyến giáp biệt hóa kém), DFS (thời gian sống thêm không bệnh), OS (thời gian sống thêm toàn bộ), ORR (tỉ lệ đáp ứng khách quan).

3.1.1. Lợi ích của liệu pháp trúng đích

Liệu pháp trúng đích đã chứng minh hiệu quả rõ rệt trong việc kéo dài thời gian sống thêm không bệnh (DFS) ở nhiều nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp. Các nghiên cứu pha III đã ghi nhận lợi ích nổi bật của một số thuốc như sorafenib trong điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng iod, với cải thiện DFS có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [13]. Tương tự, vandetanib và cabozantinib cũng cải thiện rõ rệt DFS ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp dạng tủy tiến triển [16, 15]. Đặc biệt, các thuốc nhắm trúng đích vào đột biến đặc hiệu như selpercatinib (đột biến RET), larotrectinib (tổ hợp gen NTRK) hoặc vemurafenib (BRAF p.V600E) mang lại hiệu quả vượt trội và ít độc tính hơn, là nền tảng cho điều trị cá thể hóa.

3.1.2. Hạn chế của liệu pháp trúng đích

Dù mang lại nhiều lợi ích, liệu pháp trúng đích vẫn tồn tại một số hạn chế đáng lưu ý. Trước hết, các thuốc này chưa chứng minh được khả năng cải thiện thời gian sống toàn bộ (OS) trong hầu hết các nghiên cứu. Thêm vào đó, các tác dụng phụ như tăng huyết áp, tiêu chảy, mệt mỏi, độc tính da và rối loạn chức năng gan - dù phần lớn có thể kiểm soát được - vẫn ảnh hưởng đến chất lượng sống của người bệnh. Một số thuốc có hiệu quả điều trị ngắn ngủi, đặc biệt ở các thể ung thư tiến triển nhanh như ung thư tuyến giáp không biệt hóa, do cơ chế kháng thuốc sớm xuất hiện [20]. Ngoài ra, chi phí điều trị cao cùng với yêu cầu xét nghiệm di truyền phân tử để xác định đột biến đích khiến liệu pháp này chưa thể tiếp cận rộng rãi trong lâm sàng, đặc biệt tại các nước đang phát triển.

3.2. Liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư tuyến giáp: Mặc dù đã có nhiều tiến bộ, việc tìm kiếm các phương pháp điều trị hiệu quả bổ sung cho

ung thư tuyến giáp độ ác tính cao vẫn là một yêu cầu cấp thiết. Liệu pháp miễn dịch đã nổi lên như một chiến lược đầy hứa hẹn, đặc biệt đối với ung thư tuyến biểu mô tuyến giáp không biệt hóa, với nhiều phương pháp tiếp cận đa dạng từ nhắm trúng đích vào đại thực bào liên quan đến khối u, vắc-xin ung thư, liệu pháp miễn dịch tế bào, kháng thể đơn dòng, đến ức chế điểm kiểm soát miễn dịch [22]. Đáng chú ý, mặc dù hiện tại kháng thể kháng PD-1 pembrolizumab chưa được FDA phê duyệt chỉ định đặc hiệu cho ung thư tuyến giáp (chủ yếu được sử dụng ngoài nhãn [off-label] hoặc trong khuôn khổ các thử nghiệm lâm sàng), vào năm 2020, FDA đã chấp thuận thuốc này dưới dạng liệu pháp không phụ thuộc loại mô (tumor-agnostic) cho các khối u đặc có gánh nặng đột biến cao (TMB-H), mở ra cơ hội cho một nhóm nhỏ bệnh nhân ung thư tuyến giáp. Cùng với đó, tiềm năng của liệu pháp miễn dịch tiếp tục được củng cố khi các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh hiệu quả điều trị của kháng thể kháng PD-1 spartalizumab trong ung thư tuyến giáp thoái hóa (ATC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn [23].

3.2.1. Liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch

Liệu pháp ức chế PD-1/PD-L1, đã được nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp có nguồn gốc từ tế bào nang tuyến và ung thư biểu mô tuyến giáp dạng tủy [24]. Các thử nghiệm lâm sàng sử dụng chất ức chế PD-1/PD-L1, như pembrolizumab và nivolumab, đã được tiến hành cho những trường hợp này, với mức độ thành công khác nhau. Các nghiên cứu gần đây cho thấy việc kết hợp thuốc ức chế BRAF như **PLX4720** với kháng thể chống PD-1/PD-L1 có thể làm giảm sự phát triển khối u và tăng cường sự hoạt hóa của tế bào T gây độc, tế bào Tregs, và tế bào NK trong khối u, từ đó cải thiện hiệu quả điều trị. Đây là

một chiến lược hứa hẹn trong điều trị ung thư tuyến giáp không biệt hóa [25]. Tuy nhiên, dù các nghiên cứu tiền lâm sàng đã gợi ý lợi ích tiềm năng của các phương thức liệu pháp miễn dịch cho bệnh nhân ung thư tuyến giáp có nguồn gốc từ tế bào nang, cho đến nay, các nghiên cứu lâm sàng vẫn chưa chứng minh được lợi ích lâm sàng rõ ràng ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp tiến triển.

3.2.2. Liệu pháp tế bào miễn dịch

Liệu pháp CAR-T đại diện cho một phương pháp đột phá trong liệu pháp miễn dịch tế bào, trong đó tế bào T của bệnh nhân được biến đổi gen để biểu hiện thụ thể kháng nguyên chimeric (CARs), từ đó có thể nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư. Những CARs này là protein tổng hợp bao gồm một đoạn kháng thể liên kết với một miền thụ thể tế bào T, được thiết kế để nhận biết và liên kết đặc hiệu với các kháng nguyên trên bề mặt tế bào khối u. Khi một tế bào CAR-T nhận ra kháng nguyên mục tiêu của nó, nó sẽ kích hoạt một phản ứng miễn dịch mạnh mẽ, bao gồm việc giải phóng các chất gây độc tế bào. Liệu pháp này cho thấy nhiều hứa hẹn trong ung thư của hệ tạo máu và đang được nghiên cứu thêm trong ung thư tuyến giáp [26].

Hiện tại, chiến lược điều trị lâm sàng chính cho ung thư tuyến giáp là phẫu thuật cắt bỏ khối u và mô tuyến giáp bình thường, tiếp theo là liệu pháp thay thế hormone tuyến giáp uống. Dựa trên chiến lược điều trị này, trong việc lựa chọn mục tiêu CAR-T cho ung thư tuyến giáp, có thể chọn các mục tiêu đặc hiệu mô được biểu hiện trên bề mặt cả tế bào tuyến giáp bình thường và ung thư, chẳng hạn như thụ thể hormone kích thích tuyến giáp (TSHR) và thụ thể yếu tố thần kinh có nguồn gốc từ tế bào thần kinh đệm $\alpha 4$ (GDNFR $\alpha 4$, GFR $\alpha 4$). Ngoài ra, các mục tiêu không đặc hiệu mô như kháng nguyên carcinoembryonic (CEA), phân tử kết dính tế bào gian bào-1 (ICAM-1) và B7-H3 (CD26), một thành viên của họ protein điểm kiểm soát miễn dịch B7, cũng là những hướng nghiên cứu chính của liệu pháp tế bào CAR-T hiện tại cho ung thư tuyến giáp [26]. Đã và đang có một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha I cho các chiến

lược điều trị này, ví dụ như của Hu C [27] hoặc Li H [28] chủ yếu nghiên cứu trên các bệnh nhân mắc ung thư giáp kháng trị, hoặc ung thư biểu mô tuyến giáp dạng tủy tái phát/di căn..

3.2.3. Các liệu pháp miễn dịch khác

Vắc xin tế bào tua gai (dendritic cells)

Tế bào tua gai là những tế bào miễn dịch có khả năng kích hoạt phản ứng miễn dịch mạnh mẽ chống lại khối u. Trong vắc-xin tế bào tua gai, tế bào tua gai của bệnh nhân được thu thập, kích hoạt trong phòng thí nghiệm với các kháng nguyên của tế bào ung thư, sau đó được tiêm trở lại cơ thể bệnh nhân.

Mục tiêu là làm tăng khả năng nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư bởi hệ miễn dịch, đặc biệt là các tế bào T. Phương pháp này đã được thử nghiệm trong điều trị một số loại ung thư, bao gồm ung thư tuyến giáp, đặc biệt là các dạng ung thư tuyến giáp không biệt hóa và ung thư biểu mô tuyến giáp dạng tủy (MTC) [29].

Liệu pháp miễn dịch phóng xạ

Liệu pháp miễn dịch phóng xạ (Radiation Immunotherapy) là một chiến lược kết hợp giữa liệu pháp xạ trị và các liệu pháp miễn dịch nhằm tăng cường khả năng của hệ miễn dịch trong việc nhận diện và tiêu diệt các tế bào ung thư. Phương pháp này tận dụng khả năng của tia xạ để không chỉ tiêu diệt tế bào ung thư mà còn kích hoạt hệ miễn dịch, tạo ra phản ứng miễn dịch mạnh mẽ hơn chống lại khối u.

Trong điều trị ung thư tuyến giáp, liệu pháp miễn dịch phóng xạ có thể có tiềm năng trong việc cải thiện kết quả điều trị, đặc biệt là đối với những trường hợp ung thư tuyến giáp không biệt hóa, một dạng ung thư tuyến giáp rất ác tính và có tỷ lệ sống thấp. Những khối u này thường có khả năng kháng các liệu pháp truyền thống như phẫu thuật, i-ốt phóng xạ, và hóa trị [30].

Các phương pháp này mặc dù có nhiều hứa hẹn, đặc biệt là khi kết hợp với các phương pháp điều trị khác, nhưng cần có nghiên cứu sâu hơn và các thử nghiệm lâm sàng chất lượng cao để xác định hiệu quả của các liệu pháp mới này trong điều trị ung thư tuyến giáp tiến triển [31].

Bảng 2. Tóm tắt các đột biến gen phổ biến, vai trò trong chẩn đoán và điều trị, cùng với các thuốc liên quan

Đột biến gen	Vai trò trong chẩn đoán	Vai trò trong điều trị	Thuốc liên quan
BRAF V600E	Đánh giá rủi ro ác tính, đặc biệt trong PTC	Liệu pháp nhắm trúng đích cho ATC và PTC tiến triển	Dabrafenib, Trametinib
RAS (NRAS, HRAS, KRAS)	Hỗ trợ chẩn đoán FTC, nhân không xác định	Thuốc đang phát triển, tiềm năng cho FTC	(Đang nghiên cứu)
RET/PTC, RET	Xác định PTC, hỗ trợ chẩn đoán trước phẫu thuật	Liệu pháp ức chế RET chọn lọc	Pralsetinib, Selpercatinib

Đột biến gen	Vai trò trong chẩn đoán	Vai trò trong điều trị	Thuốc liên quan
NTRK	Ít phổ biến, hỗ trợ chẩn đoán tiến triển	Liệu pháp ức chế thụ thể TRK kinase	Entrectinib, Larotrectinib
ALK	Liên quan đến ATC, hỗ trợ chẩn đoán tiến triển	Liệu pháp nhắm trúng đích cho tổ hợp gen ALK	(Các thuốc ức chế ALK thế hệ mới)
Vùng khởi động TERT	Dự báo tiên lượng xấu, hỗ trợ chẩn đoán tiến triển	Ảnh hưởng chiến lược điều trị, không có thuốc cụ thể	-

4. ĐÁNH GIÁ TIỀN LƯỢNG VÀ THEO DÕI

4.1. Sử dụng sinh học phân tử trong đánh giá tiên lượng

Dấu ấn sinh học, theo định nghĩa của Viện Y tế Quốc gia (NIH), là những đặc điểm có thể đo lường và đánh giá khách quan, phản ánh quá trình sinh học, bệnh lý hoặc phản ứng được lý đối với can thiệp điều trị [32]. Trong ung thư tuyến giáp dạng nhú (PTC), thyroglobulin huyết thanh (Tg) thường được sử dụng làm dấu ấn đơn giản để theo dõi sự phát triển của khối u sau điều trị. Tuy nhiên, Tg không luôn đáng tin cậy, đặc biệt là khi bệnh nhân có kháng thể chống Tg. Vì vậy, các dấu ấn sinh học huyết tương thay thế đang được nghiên cứu để cải thiện việc theo dõi và bổ sung cho Tg huyết thanh. BRAF V600E là một dấu ấn sinh học quan trọng liên quan đến hành vi xâm lấn của PTC, nhưng vẫn chưa được áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Các nghiên cứu vẫn tiếp tục tìm kiếm dấu ấn sinh học tiềm năng để ứng dụng trong điều trị ung thư tuyến giáp [33].

4.2. Theo dõi bệnh nhân

4.2.1. Tầm quan trọng của việc theo dõi sự tái phát qua xét nghiệm máu và dấu ấn sinh học

Bên cạnh các phương pháp chẩn đoán hình ảnh, việc theo dõi động học của các dấu ấn sinh học qua xét nghiệm máu đóng vai trò cốt lõi trong chiến lược quản lý bệnh nhân ung thư tuyến giáp sau điều trị. Đối với ung thư tuyến giáp biệt hóa, nồng độ Thyroglobulin (Tg) huyết thanh kết hợp với kháng thể kháng Thyroglobulin (TgAb) là những chỉ báo nền tảng, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao để phát hiện bệnh tồn dư hoặc tái phát. Sự gia tăng nồng độ Tg thường đi trước các biểu hiện trên hình ảnh học nhiều tháng. Tương tự, đối với ung thư tuyến giáp dạng tủy (MTC), sự biến đổi của nồng độ Calcitonin và Carcinoembryonic Antigen (CEA) không chỉ xác định sự hiện diện của khối u mà còn phản ánh tốc độ nhân lên của tế bào ung thư. Dựa trên động học của các dấu ấn sinh học này, các bác sĩ có thể thực hiện "đánh giá nguy cơ động" (dynamic risk stratification), từ đó cá thể hóa tần suất tái khám và quyết định thời điểm can thiệp phù hợp, tránh tình trạng điều trị hoặc theo dõi quá mức.

4.2.2. Các phương pháp mới trong việc phát hiện sớm tái phát

Việc phát hiện các đoạn ctDNA mang đột biến đặc hiệu (như BRAF V600E hoặc đột biến vùng khởi động TERT) không chỉ giúp phát hiện sự tái phát ở mức độ phân tử/tế bào tối thiểu (MRD - Minimal Residual Disease) trước khi có bất kỳ dấu hiệu lâm sàng nào, mà còn cho phép theo dõi sự tiến hóa vô tính của khối u. Theo hướng dẫn ATA 2025, việc tích hợp cấu hình phân tử vào quá trình theo dõi cho phép nhận diện sớm sự xuất hiện của các đột biến kháng thuốc (acquired resistance mutations), từ đó cung cấp dữ liệu sống còn để các hội đồng đa chuyên khoa (Tumor Board) kịp thời chuyển đổi liệu pháp nhắm trúng đích.

Trong việc theo dõi phát hiện sớm tái phát, sinh thiết lỏng mang lại nhiều ưu điểm so với sinh thiết mô truyền thống, chẳng hạn như ít xâm lấn hơn, ít tác dụng phụ, tính lặp lại và tính đại diện cho sự không đồng nhất của khối u. Hơn nữa, các ứng dụng của sinh thiết lỏng đang liên tục được mở rộng [34], với sự phát triển của các kỹ thuật mới như CellSearch® và DEPAarray® để phát hiện và mô tả đặc điểm của tế bào ung thư lưu hành (CTC), hoặc tự động hóa việc phân lập ADN khối u lưu hành (ct-DNA)[35]. Với sự phát triển và cải tiến nhanh chóng trong lĩnh vực này, các ứng dụng khác có thể xuất hiện trong tương lai để quản lý các phân nhóm ung thư tuyến giáp (TC) khác nhau. Để theo đuổi y học cá nhân hóa, các đột biến BRAF trong PTC hoặc các thay đổi RET trong MTC đang được nghiên cứu thông qua sinh thiết lỏng để đánh giá độ nhạy đối với các tác nhân nhắm mục tiêu và theo dõi sự khởi phát của kháng thuốc [34]. Mặc dù tính hữu ích lâm sàng của sinh thiết lỏng trong ung thư tuyến giáp (TC) đang dần được củng cố theo thời gian, nhưng cần có những nỗ lực để đưa công nghệ này vào thực hành lâm sàng, như đã xảy ra ở nhiều loại khối u khác, ví dụ như ung thư phổi [36]. Ngay cả khi khó có khả năng sinh thiết lỏng sẽ thay thế hoàn toàn sinh thiết mô, thì sớm thôi hai kỹ thuật này có thể bổ sung cho nhau. Trong bối cảnh này, các hiệp hội quốc tế như Hiệp hội Sinh thiết lỏng Châu Âu và BloodPAC có trụ sở tại Hoa Kỳ đang nỗ lực đưa sinh thiết lỏng từ phòng thí nghiệm đến giường bệnh.

V. KẾT LUẬN

5.1. Vai trò của sinh học phân tử trong ung thư tuyến giáp

Sinh học phân tử đóng vai trò then chốt trong việc giải mã cơ chế bệnh sinh và thúc đẩy xu hướng cá thể hóa điều trị ung thư tuyến giáp. Về mặt điều trị, các liệu pháp trúng đích nhắm vào những đột biến đặc hiệu như BRAF, RET, NTRK đã giúp kéo dài rõ rệt thời gian sống thêm không bệnh (DFS), bên cạnh sự hứa hẹn của liệu pháp miễn dịch đối với các thể ác tính tiến triển nhanh như ung thư biểu mô không biệt hóa, dù vẫn còn những thách thức về độc tính và nguy cơ kháng thuốc. Song song đó, việc ứng dụng các dấu ấn phân tử giúp nâng cao đáng kể năng lực đánh giá tiên lượng và phát hiện sớm bệnh tái phát. Đặc biệt, kỹ thuật không xâm lấn như sinh thiết lỏng cho phép theo dõi động học và dự đoán các thay đổi gen của khối u, tạo tiền đề vững chắc để các nhà lâm sàng chủ động điều chỉnh phác đồ điều trị một cách kịp thời và hiệu quả.

5.2. Một số lĩnh vực nghiên cứu tiềm năng trong sinh học phân tử liên quan đến ung thư tuyến giáp

Dựa trên các tiến bộ công nghệ và hiểu biết về sinh học phân tử, nghiên cứu ung thư tuyến giáp hiện đang tập trung vào việc tìm kiếm các biomarker mới, giải mã cơ chế kháng thuốc và ứng dụng sinh thiết lỏng nhằm nâng cao hiệu quả chẩn đoán, theo dõi và cá thể hóa điều trị. Đồng thời, các nhà khoa học cũng đẩy mạnh tối ưu hóa liệu pháp miễn dịch, khám phá các mục tiêu tế bào CAR-T mới, ứng dụng công nghệ chỉnh sửa gen CRISPR/Cas9, và đặc biệt là tiến hành giải mã dịch tễ học phân tử để xây dựng hệ thống bộ gen đặc thù cho người Việt Nam, qua đó góp phần thúc đẩy y học chính xác và tối ưu hóa chi phí y tế trong nước.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May 4;74(3):229–63.
2. Sylvia L. Asa, R. Michael Tuttle, Cosimo Durante. Thyroid tumors. In: Giovanni Tallini, Ozgur Mete, Zubair Wahid Baloch, Ronald A. Ghossein, editors. *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours* [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2025.
3. Fakhruddin N, Jabbour M, Novy M, Tamim H, Bahmad H, Farhat F, et al. BRAF and NRAS Mutations in Papillary Thyroid Carcinoma and Concordance in BRAF Mutations Between Primary and Corresponding Lymph Node Metastases. *Sci Rep*. 2017 Jul 5;7(1):4666.
4. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi

- H, Asa SL, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014 Oct;159(3):676–90.
5. Kim TH, Kim YE, Ahn S, Kim JY, Ki CS, Oh YL, et al. TERT promoter mutations and long-term survival in patients with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Oct;23(10):813–23.
6. Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Mar;23(3):R143–55.
7. Elia G, Patrizio A, Ragusa F, Paparo SR, Mazzi V, Balestri E, et al. Molecular features of aggressive thyroid cancer. *Front Oncol*. 2022 Dec 20;12.
8. Latteyer S, Tiedje V, König K, Ting S, Heukamp LC, Meder L, et al. Targeted next-generation sequencing for TP53, RAS, BRAF, ALK and NF1 mutations in anaplastic thyroid cancer. *Endocrine*. 2016 Dec 1;54(3):733–41.
9. Xu B, Ghossein R. Genomic Landscape of poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Endocr Pathol*. 2016 Sep 2;27(3):205–12.
10. Lee OW, Karyadi DM, Hartley SW, Zhou W, Machiela MJ, Zamani SA, et al. Somatic copy number deletion of chromosome 22q in papillary thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2025 Feb 1;14(1).
11. Rajab M, Bandargal S, Pusztaszeri MP, Forest VI, Alohal S, Silva SD da, et al. Coexisting Molecular Alterations Increase the Risk of Malignancy in Thyroid Nodules with Copy Number Alterations. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 13;14(24):6149.
12. Rogucki M, Buczyńska A, Krętowski AJ, Poptawska-Kita A. The Importance of miRNA in the Diagnosis and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Med*. 2021 Oct 15;10(20):4738.
13. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jul;384(9940):319–28.
14. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 12;372(7):621–30.
15. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10;30(2):134–41.
16. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3639–46.
17. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol*. 2022 Apr;33(4):406–15.
18. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET -Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):825–35.

19. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, Schuler M, Mansfield AS, Curigliano G, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Aug;9(8):491–501.
20. Marczyk VR, Fazeli S, Dadu R, Busaidy NL, Iyer P, Hu MI, et al. NTRK Fusion–Positive Thyroid Carcinoma: From Diagnosis to Targeted Therapy. *JCO Precis Oncol.* 2025 Jul;(9).
21. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):271–82.
22. Ma M, Lin B, Wang M, Liang X, Su L, Okose O, et al. Immunotherapy in anaplastic thyroid cancer. *Am J Transl Res.* 2020;12(3):974–88. PubMed PMID: 32269728.
23. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2022 Aug;20(8):925–51.
24. Martins RS, Jesus TT, Cardoso L, Soares P, Vinagre J. Personalized Medicine in Medullary Thyroid Carcinoma: A Broad Review of Emerging Treatments. *J Pers Med.* 2023 Jul 13;13(7):1132.
25. Gunda V, Gigliotti B, Ndishabandi D, Ashry T, McCarthy M, Zhou Z, et al. Combinations of BRAF inhibitor and anti-PD-1/PD-L1 antibody improve survival and tumour immunity in an immunocompetent model of orthotopic murine anaplastic thyroid cancer. *Br J Cancer.* 2018 Nov 17;119(10):1223–32.
26. Sun Z, Wang C, Zhao Y, Ling Q. CAR-T cell therapy in advanced thyroid cancer: from basic to clinical. *Front Immunol.* 2024 Jun 7;15.
27. Hu C, Liu M, Li Y, Zhao Y, Sharma A, Liu H, et al. Recent advances and future perspectives of CAR-T cell therapy in head and neck cancer. *Front Immunol.* 2023 Jun 29;14.
28. Li H, Zhou X, Wang G, Hua D, Li S, Xu T, et al. CAR-T Cells Targeting TSHR Demonstrate Safety and Potent Preclinical Activity Against Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Mar 24;107(4):1110–26.
29. Najafi S, Mortezaee K. Advances in dendritic cell vaccination therapy of cancer. *Biomed Pharmacother.* 2023 Aug;164:114954.
30. Yang SR, Tsai MH, Hung CJ, Peng SL, Chiu NT, Huang YH, et al. Anaplastic Thyroid Cancer Successfully Treated With Radiation and Immunotherapy: A Case Report. *AACE Clin Case Reports.* 2021 Sep;7(5):299–302.
31. Pinheiro Neto A, Lucchesi HL, Valsecchi VA dos S, Ward LS, Cunha LL. Immunotherapy for patients with thyroid cancer: a comprehensive appraisal. *Chinese Clin Oncol.* 2024 Jun;13(3):36–36.
32. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89–95. PubMed PMID: 11240971.
33. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1167–214.
34. Romano C, Martorana F, Pennisi MS, Stella S, Massimino M, Tirrò E, et al. Opportunities and Challenges of Liquid Biopsy in Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 19;22(14):7707.
35. van Dessel LF, Vitale SR, Helmijr JCA, Wilting SM, van der Vlugt-Daane M, Oomen-de Hoop E, et al. High-throughput isolation of circulating tumor <scp>DNA</scp> : a comparison of automated platforms. *Mol Oncol.* 2019 Feb 22;13(2):392–402.
36. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti G V., Baas P, Barlesi F, Bivona TG, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. *J Thorac Oncol.* 2018 Sep;13(9):1248–68.