Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 67, No. 9, 162-165

MOLECULAR TESTING IN THYROID NODULE DIAGNOSIS: CLINICAL VALUE, COST-EFFECTIVENESS, AND PRACTICAL INDICATIONS

Truong Thanh Vy[1], Ton That Hung Binh[2], Phan Thanh Tai[1*], Nguyen Kim Vuong[1]

[1]*Vo Truong Toan University - National Highway 1A, Thanh Xuan Commune, Can Tho City, Vietnam*
[2]*Vo Truong Toan University Hospital - National Highway 1A, Thanh Xuan Commune, Can Tho City, Vietnam*

Received: 17/05/2026
Revised: 22/07/2026; Accepted: 18/09/2026

ABSTRACT

Objective: To synthesize evidence on the clinical value, cost-effectiveness, and practical indications of molecular testing in thyroid nodules, focusing on Bethesda III-IV cytology.

Methods: Structured narrative review. PubMed was the primary source, while Google Scholar was used only as a supplementary tool for citation tracking and selected health-economic studies. Searches covered database inception to December 2025.

Results: BRAF(V600E) has high specificity and is mainly useful for rule-in purposes, whereas its sensitivity is limited. Multigene next-generation sequencing panels, notably ThyroSeq v3, provide both rule-out and partial rule-in support. Expression/genomic classifiers such as Afirma are more helpful for reducing unnecessary surgery in low-to-intermediate baseline risk settings, especially in Bethesda III nodules. In Bethesda IV nodules, testing more often refines risk and surgical planning than replaces diagnostic surgery. Diagnostic yield and cost-effectiveness vary according to baseline malignancy prevalence, test price, surgical costs, and payer model. Robust Vietnamese economic data are lacking.

Conclusion: Molecular testing is an adjunct rather than a replacement for clinical assessment, ultrasound, and FNA, and should be used only when results are likely to alter management.

Keywords: Thyroid nodule; Bethesda III; Bethesda IV; molecular testing; ThyroSeq; Afirma.

*Corresponding author
Email: pttai@vttu.edu.vn **Phone:** (+84) 947401446 **DOI:** 10.52163/yhc.v67i9.6639

XÉT NGHIỆM PHÂN TỬ TRONG CHẨN ĐOÁN NHÂN TUYẾN GIÁP: GIÁ TRỊ LÂM SÀNG, TÍNH CHI PHÍ - HIỆU QUẢ VÀ CHỈ ĐỊNH THỰC HÀNH

Trương Thanh Vy[1], Tôn Thất Hưng Bình[2], Phan Thành Tài[1*], Nguyễn Kim Vượng[1]

[1]*Trường Đại học Võ Trường Toản - QL 1A, Xã Thạnh Xuân, Tp Cần Thơ, Việt Nam*
[2]*Bệnh viện Đại học Võ Trường Toản - QL 1A, Xã Thạnh Xuân, Tp Cần Thơ, Việt Nam*

Ngày nhận: 17/05/2026
Ngày sửa: 22/07/2026; Ngày đăng: 18/09/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tổng hợp bằng chứng về giá trị lâm sàng, tính chi phí - hiệu quả và chỉ định thực hành của xét nghiệm phân tử trong chẩn đoán nhân tuyến giáp, tập trung vào tế bào học Bethesda III-IV.

Phương pháp: Tổng quan tường thuật có cấu trúc. PubMed là nguồn chính; Google Scholar được dùng bổ sung để truy tìm trích dẫn và các nghiên cứu kinh tế y tế khó thu đủ bằng truy vấn từ khóa đơn thuần. Tìm kiếm từ khi khởi lập cơ sở dữ liệu đến tháng 12/2025.

Kết quả: BRAF(V600E) có độ đặc hiệu cao nên phù hợp định hướng "rule-in", nhưng độ nhạy hạn chế. Các panel đa gen dựa trên giải trình tự thế hệ mới, điển hình ThyroSeq v3, hỗ trợ đồng thời "rule-out" và "rule-in" ở mức độ nhất định. Các bộ phân loại biểu hiện/genomic classifier như Afirma hữu ích hơn trong giảm phẫu thuật không cần thiết ở bối cảnh nguy cơ ác tính nền thấp đến trung bình, nhất là Bethesda III. Ở Bethesda IV, xét nghiệm giúp tinh chỉnh nguy cơ và hỗ trợ lập kế hoạch nhiều hơn là thay thế phẫu thuật. Giá trị chẩn đoán và kinh tế thay đổi theo tỷ lệ ác tính nền, giá xét nghiệm, chi phí phẫu thuật và mô hình chi trả. Chưa có dữ liệu nội địa đủ mạnh để khuyến nghị triển khai rộng tại Việt Nam.

Kết luận: Xét nghiệm phân tử là công cụ bổ trợ, không thay thế lâm sàng, siêu âm và chọc hút kim nhỏ. Chỉ nên chỉ định khi kết quả có khả năng làm thay đổi quyết định theo dõi hay phẫu thuật.

Từ khóa: Nhân tuyến giáp; Bethesda III; Bethesda IV; xét nghiệm phân tử; ThyroSeq; Afirma.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhân tuyến giáp là phát hiện thường gặp, trong đó đa số là lành tính. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ là công cụ nền tảng để phân tầng nguy cơ ác tính, nhưng một tỷ lệ không nhỏ mẫu rơi vào nhóm không xác định, chủ yếu Bethesda III và Bethesda IV. Khi đó, quyết định giữa theo dõi với phẫu thuật chẩn đoán trở nên khó khăn và dễ dẫn đến mổ ở các trường hợp sau cùng lành tính [1],[2].

Xét nghiệm phân tử được phát triển nhằm tinh chỉnh xác suất ác tính trước mổ bằng cách phát hiện đột biến, tái sắp xếp gen hoặc mô hình biểu hiện gen. Giá trị thực sự của xét nghiệm nằm ở khả năng hỗ trợ hai chiến lược: giảm phẫu thuật không cần thiết ở bệnh nhân nguy cơ còn thấp và củng cố chỉ định can thiệp ở nhóm nguy cơ cao hơn [1]-[3].

Tuy nhiên, Bethesda III và Bethesda IV không giống nhau về nguy cơ nền và mục tiêu sử dụng xét nghiệm. Hiệu năng của một xét nghiệm còn thay đổi theo tỷ lệ ác tính tại cơ sở, chất lượng mẫu chọc hút và cấu trúc chi phí y tế [1],[4],[5]. Bài tổng quan này nhằm làm rõ giá trị lâm sàng, tính chi phí - hiệu quả và chỉ định thực hành của xét nghiệm phân tử, đồng thời nhấn mạnh sự khác biệt giữa Bethesda III và Bethesda IV.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đây là tổng quan tường thuật có cấu trúc, không phải tổng quan hệ thống. PubMed được dùng làm nguồn dữ liệu chính. Google Scholar chỉ được dùng bổ sung để truy tìm trích dẫn xuôi/ngược và nhận diện một số nghiên cứu kinh tế y tế hoặc bài nền tảng thường khó thu đủ bằng truy vấn từ khóa đơn thuần. Từ khóa tìm kiếm gồm "thyroid nodule", "indeterminate cytology", "Bethesda III", "Bethesda IV", "molecular testing", "BRAF", "RAS", "RET/PTC", "ThyroSeq", "Afirma", "gene expression classifier", "genomic sequencing classifier", và "cost-effectiveness". Thời gian tìm kiếm từ khi khởi lập cơ sở dữ liệu đến tháng 12/2025.

Tiêu chuẩn chọn gồm các hướng dẫn thực hành, nghiên cứu thẩm định chẩn đoán, nghiên cứu tác động lên quyết định xử trí, tổng quan hệ thống/phân tích gộp và nghiên cứu kinh tế y tế có liên quan trực tiếp đến nhân tuyến giáp Bethesda III-IV. Các bài bình luận thuần túy, báo cáo ca, tóm tắt hội nghị thiếu dữ liệu và các quần thể chồng lấp nhưng không bổ sung thông tin thực hành mới bị loại.

Tìm kiếm ban đầu ghi nhận 365 bản ghi. Sau khi loại 78 bản trùng lặp, 287 tài liệu được sàng lọc tiêu đề và tóm tắt; 266 bài bị loại do không phù hợp trọng tâm. Hai mươi mốt bài được đọc toàn văn; 11 bài tiếp tục bị loại vì thiếu dữ liệu có thể trích xuất, trùng lấp quần thể hoặc chỉ mang tính bình luận. Cuối cùng, 10 tài liệu then chốt được tổng hợp [1]-[10]. Dữ liệu được diễn giải theo bốn nhóm: dấu ấn đơn gen, panel đa gen, các bộ phân loại biểu hiện/genomic classifier và các nghiên cứu chi phí - hiệu quả.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Vai trò thực hành của các nhóm xét nghiệm phân tử trong nhân tuyến giáp Bethesda III-IV

Nhóm xét nghiệm	Vai trò chính	Ưu điểm	Hạn chế	Bối cảnh phù hợp
BRAF (V600E)	Rule-in	Đặc hiệu cao; tăng mạnh xác suất ác tính khi dương tính	Độ nhạy thấp; âm tính không loại trừ ung thư	Nhân nghi ngờ ung thư thể nhú; cần củng cố chỉ định can thiệp
RAS, RET/PTC	Rule-in bổ sung	Gợi ý bản chất phân tử của tổn thương	Đặc hiệu thay đổi; dễ quá ước tính nếu diễn giải đơn lẻ	Kết hợp với siêu âm hoặc nằm trong panel đa gen

*Tác giả liên hệ
Email: pttai@vttu.edu.vn **Điện thoại:** (+84) 947401446 **DOI:** 10.52163/yhc.v67i9.6639

Nhóm xét nghiệm	Vai trò chính	Ưu điểm	Hạn chế	Bối cảnh phù hợp
Panel đa gen NGS (ví dụ ThyroSeq v3)	Rule-out và rule-in một phần	Khảo sát nhiều bất thường đồng thời; hỗ trợ cá thể hóa xử trí	Chi phí cao; hiệu năng phụ thuộc nguy cơ nền	Bethesda III-IV khi kết quả có thể thay đổi quyết định theo dõi hay mổ
Bộ phân loại biểu hiện/ genomic classifier (Afirma GEC/ GSC)	Thiên về rule-out	Giúp giảm mổ không cần thiết trong quần thể nguy cơ thấp-trung bình	Giá trị giảm khi tỷ lệ ác tính nền cao	Bethesda III nhiều hơn Bethesda IV; siêu âm không nghi ngờ cao
DNA/ mRNA/ microRNA đa nền tảng	Bổ trợ chọn lọc	Tăng độ phân giải ở ca khó	Bằng chứng còn hạn chế; khó chuẩn hóa; chi phí cao	Trung tâm chuyên sâu, trường hợp cần thêm thông tin trước mổ

3.1. Giá trị lâm sàng nền tảng của xét nghiệm phân tử

ATA xem xét nghiệm phân tử là công cụ bổ trợ ở các nhân Bethesda III-IV khi kết quả dự kiến sẽ làm thay đổi xử trí, chứ không phải xét nghiệm thường quy cho mọi trường hợp [1]. Ở Bethesda III, chiến lược "rule-out" thường có nhiều không gian ứng dụng hơn khi siêu âm không nghi ngờ cao. Ở Bethesda IV, xét nghiệm âm tính thường khó đủ sức thay thế hoàn toàn phẫu thuật nếu nguy cơ nền vẫn đáng kể [1],[3],[8].

3.2. Dấu ấn đơn gen

BRAF(V600E) có độ đặc hiệu cao nên hữu ích để củng cố chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể nhú; tuy nhiên độ nhạy hạn chế khiến xét nghiệm này không phù hợp để loại trừ ác tính khi âm tính [6]. RAS và RET/PTC có giá trị chẩn đoán nhưng ít đặc hiệu hơn, vì một số bất thường có thể gặp ở phổ tổn thương rộng hơn. Do đó, các dấu ấn đơn gen thích hợp nhất cho mục tiêu "rule-in" hoặc khi được lồng ghép vào panel đa gen [1],[6].

3.3. Panel đa gen dựa trên giải trình tự thế hệ mới

Các panel đa gen như ThyroSeq v3 phát hiện đồng thời nhiều bất thường di truyền. Nghiên cứu của Steward và cộng sự cho thấy xét nghiệm này có thể hỗ trợ giảm phẫu thuật chẩn đoán ở một phần bệnh nhân có kết quả âm tính, đồng thời cung cấp thông tin tăng nguy cơ ở nhóm có bất thường đặc hiệu [3]. Trong thực hành, giá trị của panel đa gen thường cân bằng giữa "rule-out" và "rule-in", nhưng vẫn phải được diễn giải cùng siêu âm và nguy cơ nền.

3.4. Các bộ phân loại biểu hiện/genomic classifier

Afirma GEC có độ nhạy cao và giúp tăng giá trị dự báo âm tính trong bối cảnh nguy cơ ác tính nền thấp đến trung bình, qua đó hỗ trợ theo dõi thay vì mổ ở một số trường hợp phù hợp [2]. Afirma GSC là thế hệ sau với đặc hiệu được cải thiện so với GEC trong khi vẫn duy trì độ nhạy cao [4]. Lợi ích thực tế của nhóm xét nghiệm này thường rõ hơn ở Bethesda III so với Bethesda IV, và giảm đi khi áp dụng cho quần thể có tỷ lệ ác tính cao hơn [4],[8],[10].

3.5. Xét nghiệm đa nền tảng

Các nền tảng kết hợp DNA, mRNA và microRNA có thể cải thiện phân tầng nguy cơ ở các nhân khó phân loại [9]. Tuy nhiên, bằng chứng hiện ít hơn, cấu trúc xét nghiệm không đồng nhất và chi phí cao hơn, nên vai trò thực hành hiện vẫn chủ yếu là bổ trợ chọn lọc tại các trung tâm có kinh nghiệm [1],[9].

3.6. Chi phí - hiệu quả và bối cảnh Việt Nam

Các mô hình từ Hoa Kỳ cho thấy xét nghiệm phân tử có thể hợp lý khi giá xét nghiệm chấp nhận được, chi phí phẫu thuật cao và tỷ lệ tránh phẫu thuật lành tính đủ lớn [5],[7]. Tuy nhiên, lợi ích kinh tế không mang tính phổ quát. Phân tích gộp của Ngo và cộng sự cho thấy tác động lên xử trí khác nhau giữa phương Tây và châu Á, một phần do tỷ lệ ác tính nền và thực hành lâm sàng khác nhau [8]. Trong phạm vi tìm kiếm của bài này, chưa có nghiên cứu chi phí - hiệu quả nội địa đủ mạnh cho Việt Nam; do đó, chưa thể khuyến nghị triển khai rộng.

4. BÀN LUẬN

Tổng hợp hiện có cho thấy xét nghiệm phân tử chỉ hữu ích khi được dùng sau khi lâm sàng, siêu âm và chọc hút đã được thực hiện tối ưu, nhưng vẫn còn bất định đủ lớn để ảnh hưởng đến quyết định xử trí [1],[3]. Đây là điểm cần nhấn mạnh để tránh sử dụng xét nghiệm như một bước "bổ sung cho chắc", trong khi giá trị gia tăng thực tế có thể thấp.

Sự khác biệt giữa Bethesda III và Bethesda IV có ý nghĩa trung tâm. Ở Bethesda III, xét nghiệm thiên về hỗ trợ theo dõi khi siêu âm nguy cơ thấp hoặc trung gian. Ở Bethesda IV, xét nghiệm thường có ích hơn trong tinh chỉnh nguy cơ và lập kế hoạch hơn là thay thế hẳn phẫu thuật chẩn đoán [1],[4],[8]. Vì vậy, không nên xem Bethesda III-IV là một nhóm đồng nhất khi xây dựng chỉ định thực hành.

Về mặt kỹ thuật, BRAF phù hợp hơn cho "rule-in", còn panel đa gen và các bộ phân loại biểu hiện/genomic classifier hữu ích hơn khi mục tiêu là giảm mổ không cần thiết ở một số bệnh nhân chọn lọc [3],[4],[6]. Tuy nhiên, giá trị dự báo của bất kỳ xét nghiệm nào cũng chịu ảnh hưởng trực tiếp của xác suất tiền kiểm; do đó, không có xét nghiệm nào có thể tách rời khỏi bối cảnh lâm sàng - siêu âm.

Khía cạnh kinh tế y tế cũng quyết định mạnh đến khả năng triển khai. Những dữ liệu thuận lợi từ Hoa Kỳ không thể ngoại suy đơn giản sang Việt Nam, nơi cấu trúc chi phí, mô hình chi trả và nguy cơ nền có thể khác [5],[7],[8]. Trong thực hành hiện nay, nên cân nhắc xét nghiệm phân tử cho các ca Bethesda III-IV mà kết quả thật sự có thể thay đổi lựa chọn giữa theo dõi với phẫu thuật hoặc làm thay đổi mức độ can thiệp; ngược lại, không nên dùng thường quy cho mọi nhân giáp hoặc trì hoãn phẫu thuật khi đã có dấu hiệu nguy cơ cao.

Bài tổng quan này có một số hạn chế: đây không phải tổng quan hệ thống; số tài liệu được chọn có chủ đích để nhấn mạnh các nguồn có giá trị thực hành cao; phần lớn dữ liệu đến từ Bắc Mỹ; và các nghiên cứu đối đầu trực tiếp giữa các nền tảng xét nghiệm vẫn còn ít.

5. KẾT LUẬN

Xét nghiệm phân tử là công cụ bổ trợ có giá trị trong quản lý nhân tuyến giáp Bethesda III-IV khi kết quả có khả năng làm thay đổi quyết định xử trí. Dấu ấn đơn gen phù hợp hơn cho "rule-in", trong khi panel đa gen và các bộ phân loại biểu hiện/genomic classifier hữu ích hơn ở các tình huống cần giảm phẫu thuật không cần thiết. Tuy nhiên, xét nghiệm không phải chỉ định thường quy, không thay thế đánh giá lâm sàng - siêu âm - chọc hút, và cần được diễn giải riêng cho Bethesda III và Bethesda IV. Tại Việt Nam, chưa có đủ dữ liệu kinh tế y tế để ủng hộ triển khai rộng.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Trường Đại học Võ Trường Toản và Bệnh viện Đại học Võ Trường Toản đã hỗ trợ học thuật và tạo điều kiện tiếp cận tài liệu phục vụ bài tổng quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020.

[2] Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. N Engl J Med. 2012;367(8):705-715. doi:10.1056/NEJMoa1203208.

[3] Steward DL, Carty SE, Sippel RS, et al. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology: A Prospective Blinded Multicenter Study. JAMA Oncol. 2019;5(2):204-212. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4616.

[4] Patel KN, Angell TE, Babiarz J, et al. Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. JAMA Surg. 2018;153(9):817-824. doi:10.1001/jamasurg.2018.1153.

[5] Shapiro S, Pharaon M, Kellermeyer B. Cost-effectiveness of Gene Expression Classifier Testing of Indeterminate Thyroid Nodules Utilizing a Real Cohort Comparator. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;157(4):596-601. doi:10.1177/0194599817725709.

[6] Fnais N, Soobiah C, Chen MH, et al. Diagnostic value of fine needle aspiration BRAF(V600E) mutation analysis in papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Hum Pathol. 2015;46(10):1443-1454. doi:10.1016/j.humpath.2015.06.001.

[7] Nicholson KJ, Roberts MS, McCoy KL, Carty SE, Yip L. Molecular Testing Versus Diagnostic Lobectomy in Bethesda III/IV Thyroid Nodules: A Cost-Effectiveness Analysis. Thyroid. 2019;29(9):1237-1243. doi:10.1089/thy.2018.0779.

[8] Ngo HTT, Chung D, Jung CK, et al. Impact of Molecular Testing on the Management of Indeterminate Thyroid Nodules Among Western and Asian Countries: a Systematic Review and Meta-analysis. Endocr Pathol. 2021;32(2):269-279. doi:10.1007/s12022-020-09643-0.

[9] Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, et al. Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(7):2743-2750. doi:10.1210/jc.2015-1158.

[10] Duick DS, Klopper JP, Diggans JC, et al. The Impact of Benign Gene Expression Classifier Test Results on the Endocrinologist-Patient Decision to Operate on Patients with Thyroid Nodules with Indeterminate Fine-Needle Aspiration Cytopathology. Thyroid. 2012;22(10):996-1001. doi:10.1089/thy.2011.0510.