

Cập nhật điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa bằng đồng vị phóng xạ I-131

Update on radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer

Nguyễn Xuân Cảnh

Bệnh viện Chợ Rẫy

Tóm tắt

Trong các loại ung thư tuyến giáp, carcinoma tuyến giáp có nguồn gốc từ tế bào nang giáp thường gặp nhất. Điều trị phẫu thuật là phương pháp lựa chọn hàng đầu hiện nay. Những bệnh nhân có nguy cơ cao thường được điều trị thêm bằng đồng vị phóng xạ I-131 nhằm làm giảm tái phát và kéo dài thời gian sống còn. Điều trị hormone tuyến giáp nhằm thay thế lượng hormone do không còn tuyến giáp sản xuất và ức chế sự phát triển của tế bào ung thư tuyến giáp tại chỗ hoặc di căn nếu có. Những trường hợp bệnh tái phát, tiến triển, kháng trị với I-131 không thể điều trị tại chỗ, thì liệu pháp toàn thân trong đó điều trị nhắm trúng đích đã tỏ ra hiệu quả làm giảm sự tiến triển và kéo dài thời gian sống thêm. Bài viết này nhằm cập nhật nội dung liên quan đến điều trị ung thư tuyến giáp bằng đồng vị phóng xạ I-131.

Từ khóa: Ung thư tuyến giáp biệt hóa, điều trị I-131.

Summary

Of the thyroid cancers, thyroid carcinoma of follicular cell origin is the most common. Surgery is the initial method of choice. High-risk patients are often treated with radioiodine I-131 to reduce recurrence and prolong survival. Thyroid hormone therapy aims to replace the hormone and inhibit the growth of local or metastatic thyroid cancer cells, if present. Patients with recurrence, progressive I-131 refractory disease that cannot be treated locally, may be effective by targeted therapy in reducing progression and prolonging survival. This article aims to update related to thyroid cancer treatment with radioiodine I-131.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy I-131.

1. Đặt vấn đề

Theo globocan năm 2020, ung thư tuyến giáp đứng hàng thứ 10 trong số ca ung thư mắc mới và đứng hàng thứ 22 số ca tử vong trong các loại ung thư ở nước ta. Tỷ suất mới mắc chuẩn hoá theo tuổi ở nữ là 7,6 và ở nam là 1,9/100.000 dân [1]. Điều trị phối hợp đa mô thức được thực hiện với phẫu thuật là phương pháp đầu tiên, tiếp theo là điều trị hormone tuyến giáp cho nhóm nguy cơ tái phát thấp hoặc điều trị iod phóng xạ I-131 cho nhóm nguy cơ

cao kết hợp sử dụng hormon tuyến giáp. Dựa trên những nghiên cứu mới gần đây, các hiệp hội tuyến giáp và hiệp hội ung thư đã có những điều chỉnh hướng dẫn mới, kịp thời trong điều trị.

Hiện tại có 4 trong 5 thể chính về mô bệnh học của ung thư tuyến giáp xuất phát từ tế bào nang giáp có chỉ định điều trị iod phóng xạ I-131 sau phẫu thuật cho những thể mô bệnh học còn hấp thu iod, như carcinoma tuyến giáp thể nhú, carcinoma tuyến giáp thể nang, carcinoma phồng bào (oncocyctic carcinoma hay trước đây gọi là carcinoma tế bào Hurthle) và carcinoma tuyến giáp biệt hóa kém. Trong khi loại carcinoma tuyến giáp thể thoái sản thì không có chỉ định điều trị I-131.

Ngày nhận bài: 25/8/2023, *ngày chấp nhận đăng:* 29/8/2023

Người phản hồi: Nguyễn Xuân Cảnh

Email: nxcanh2000@yahoo.com - Bệnh viện Chợ Rẫy

2. Nội dung

2.1. Điều trị I-131 cho carcinoma tuyến giáp dạng biệt hóa theo Hiệp hội tuyến giáp châu Âu (ETA) năm 2022

Hiệp hội Tuyến giáp châu Âu (ETA) năm 2022 [2] đã đưa ra những khuyến cáo điều trị I-131 dựa vào phân tầng yếu tố nguy cơ ban đầu liên quan tái phát và tử vong tuyến giáp của ATA 2015, bao gồm nguy cơ cao (> 20%), trung bình (5-20%), thấp (< 5%).

Bảng 1. Khuyến cáo điều trị I-131 cho carcinoma tuyến giáp dạng biệt hóa theo phân tầng nguy cơ của ETA 2022

Phân tầng nguy cơ [3]	Khuyến cáo [2]
Nguy cơ cao (> 20%) 1. Xâm lấn đại thể của khối u vào mô mềm quanh tuyến giáp 2. Cắt bỏ khối u không hoàn toàn 3. Di căn xa 4. Tg sau phẫu thuật gợi ý di căn xa 5. Hạch di căn pN1 $\geq$ 3cm 6. Carcinoma tuyến giáp dạng nang với xâm lấn mạch máu rộng (> 4 ổ) <i>BN này nguy cơ cao liên quan tử vong.</i>	Điều trị I-131: - Điều trị hỗ trợ hoặc điều trị bệnh đã biết. - Xem xét liều điều trị > 100mCi (3700 MBq).
Nguy cơ trung bình (5-20%) 1. Xâm lấn vi thể của khối u vào mô mềm quanh tuyến giáp. 2. Carcinoma thể nhú có nguy cơ cao (tế bào cao, tế bào trụ, biến thể hobnail). 3. Carcinoma thể nhú với xâm lấn mạch máu. 4. Di căn hạch > 5 hạch có kích thước < 3cm. 5. Microcarcinoma dạng nhú đa ổ với xâm lấn vi thể khối u vào mô mềm quanh tuyến giáp và có đột biến BRAF V600E (nếu biết); khối u > 1cm có đột biến BRAF V600E. <i>Nguy cơ trung bình về tái phát</i>	I-131 được chỉ định tùy yếu tố nguy cơ của mỗi bệnh nhân. Lợi ích cao nhất ở bệnh nhân: Tuổi cao Mô bệnh học nguy cơ cao Tăng thể tích hạch Tế bào di căn lan ra ngoài hạch Nhiều hạch và/hoặc di căn hạch ngoài vùng trung tâm
Nguy cơ thấp <5% Carcinoma tuyến giáp thể nhú trong tuyến giáp không xâm lấn mạch máu, kèm hoặc không kèm di căn hạch thể tích nhỏ, số lượng $\leq$ 5 hạch và kích thước < 0,2cm Carcinoma tuyến giáp thể nhú biến thể nang hoặc thể nang biệt hóa tốt trong tuyến giáp với xâm lấn vỏ bao hoặc mạch máu tối thiểu (< 4 mạch máu) Microcarcinoma tuyến giáp thể nhú còn trong tuyến giáp mà có BRAF WT và BRAF đột biến (nếu biết).	I-131 được chỉ định tùy theo yếu tố thay đổi từng bệnh nhân. Không chỉ định I-131 ở Carcinoma tuyến giáp thể nhú < 1 cm (đơn hoặc đa ổ) Chỉ định I-131 nếu siêu âm vùng cổ bất thường hoặc Tg cao.

2.2. Điều trị I-131 cho carcinoma tuyến giáp dạng biệt hóa theo NCCN version 3.2023

Theo NCCN 2023, các khuyến cáo điều trị I-131 cho ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa như sau [4]:

Bảng 2. Khuyến cáo điều trị I-131 cho carcinoma tuyến giáp dạng biệt hóa theo NCCN 2023

Không khuyến cáo điều trị I-131 nếu bao gồm tất cả các tiêu chí sau:
1. Carcinoma tuyến giáp thể nhú kinh điển. 2. Kích thước bướu < 2cm. 3. Bướu còn trong tuyến giáp. 4. Bướu đơn ổ hoặc đa ổ ≤ 1 cm. 5. TgAb không phát hiện. 6. Tg không kích thích sau phẫu thuật < 1ng/ml hoặc Tg kích thích < 2ng/ml. 7. Siêu âm âm tính sau phẫu thuật. 8. Đối với carcinoma tuyến giáp thể nang hoặc phồng bào, thì có thêm tiêu chí không xâm lấn mạch máu và hạch âm tính lâm sàng.
Khuyến cáo điều trị I-131 nếu có bất kì một trong các tiêu chí sau:
1. Di căn hạch N1b. 2. Bướu lan ra ngoài tuyến giáp đại thể. 3. Bướu >4 cm. 4. Xâm lấn mạch máu rộng ≥ 4 ổ. 5. Tg không kích thích sau phẫu thuật > 10ng/ml. 6. Hạch lớn hoặc số lượng >5 hạch di căn. 7. Di căn xa. 9. Bệnh vẫn còn.
Khuyến cáo điều trị I-131 chọn lọc nếu có bất kì một trong các tiêu chí sau:
1. Bướu 2-4cm. 2. Carcinoma thể nhú có nguy cơ cao (kém biệt hóa, carcinoma thể nhú biến thể tế bào cao, tế bào trụ, biến thể, xơ lan tỏa, dạng đảo). 3. Xâm lấn mạch máu < 4 ổ. 4. Di căn hạch cổ. 5. Tg không kích thích sau phẫu thuật 1-10ng/ml. 6. Bờ phẫu thuật dương tính vi thể.

2.3. Carcinoma tuyến giáp kém biệt hóa

Carcinoma tuyến giáp kém biệt hóa là carcinoma tuyến giáp hiếm gặp, chiếm 3-5% trong tất cả carcinoma tuyến giáp với độ tuổi trung bình từ 55-63 tuổi và nữ nhiều hơn nam. Carcinoma tuyến giáp kém biệt hóa với hóa mô miễn dịch biểu hiện thyroglobulin (Tg) không thấy hoặc dương tính yếu trong hơn 50% trường hợp và về sinh học phân tử có tần suất cao đột biến RAS và BRAF [5].

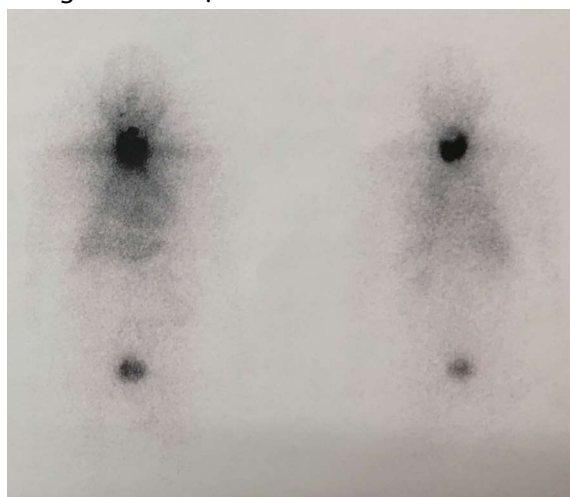
Tái phát tại chỗ và di căn xa là yếu tố tiên lượng độc lập đến sống còn và xâm lấn tại chỗ ảnh hưởng kết quả điều trị lâm sàng trong carcinoma tuyến giáp kém biệt hóa. Carcinoma tuyến giáp kém biệt hóa đóng góp với số lượng lớn bệnh nhân tử vong liên quan carcinoma tuyến giáp. Tỷ lệ sống còn

trong 05 năm từ 50-85%, 10 năm từ 34-50% và 15 năm là 0%. Phẫu thuật cắt giáp toàn phần và loại bỏ các tổn thương di căn giúp kiểm soát tại chỗ tại vùng đến 81% trường hợp trong 5 năm [5].

Một đặc điểm của carcinoma tuyến giáp kém biệt hóa là có hấp thu iod, mặc dù kém hơn nhiều so với carcinoma tuyến giáp thể nhú và thể nang, nên vẫn có chỉ định điều trị I-131 sau phẫu thuật cắt giáp toàn phần và nạo hạch. Liều sử dụng I-131 nên cao hơn so với carcinoma tuyến giáp biệt hóa tốt. I-131 sau phẫu thuật kéo dài thời gian sống còn liên quan đến bệnh, sống còn toàn bộ và là yếu tố tiên lượng độc lập đến thời gian sống còn. 1/3 carcinoma tuyến giáp kém biệt hóa có thể chữa lành bằng phẫu thuật kết hợp I-131.

Trong những trường hợp carcinoma tuyến giáp kém biệt hóa có nồng độ Tg tăng mà xạ hình toàn thân âm tính, việc ghi hình FDG PET/CT đã giúp phát hiện di căn xa đến 71% các trường hợp. FDG PET/CT còn được sử dụng trong lập kế hoạch xạ trị, đánh giá đáp ứng, tiên lượng sống còn. Một số kỹ thuật khác cũng giúp ích trong việc phát hiện tổn thương như PET/CT với Ga-68 Dotatate đánh giá thụ thể somatostatin và PET/CT với Ga-68 PSMA đánh giá kháng nguyên màng PSMA thường biểu hiện cao trong tân sinh mạch của các khối u đặc.

Ngoài những phương pháp điều trị nêu trên, những phương pháp điều trị mới bao gồm điều trị nhắm trúng đích phân tử, liệu pháp tái biệt hóa và liệu pháp miễn dịch cũng đã được sử dụng trong carcinoma tuyến giáp kém biệt hóa kháng trị hoặc dai dẳng với điều trị I-131.



Hình 1. Bệnh nhân nam 53 tuổi, bướu giáp nhân thùy trái và FNA carcinoma tuyến giáp.

Phẫu thuật cắt giáp toàn phần, u thùy trái tuyến giáp kích thước 50mm, chưa xâm lấn vỏ bao. Giải phẫu bệnh: Carcinoma tuyến giáp kém biệt hóa, loại tế bào đảo.

Sau phẫu thuật 4 tuần: Siêu âm không thấy mô giáp còn lại, không di căn hạch vùng cổ. Thyroglobulin huyết thanh 33ng/ml.

Xạ hình toàn thân 4 ngày sau uống 100mCi I-131: I-131 hấp thu nhiều ở nền tuyến giáp và chưa phát hiện tổn thương di căn hấp thu I-131.

2.4. Carcinoma tuyến giáp biệt hóa vùng eo giáp

Mặc dù ung thư tuyến giáp thường gặp ở 2 thùy tuyến giáp, nhưng vẫn có một tần suất nhỏ 1-9,2% [6, 7] vị trí ung thư ở vùng eo giáp. Đến nay, việc phân chia giai đoạn khối u cũng như các hướng dẫn về điều trị ung thư tuyến giáp chưa rõ ràng, không chuyên biệt về ung thư tuyến giáp vùng eo. Đặc điểm vùng eo giáp có kích thước nhỏ, ung thư tuyến giáp vùng eo với khả năng cao xâm lấn ra ngoài eo giáp chiếm 70,2%, tần suất đa ổ 48,6%, di căn hạch vùng trung tâm 40,3%, hạch cổ bên 9,4% [7]. Phẫu thuật cắt eo/cắt eo trường rộng có thể đủ trong trường hợp carcinoma tuyến giáp dạng nhú còn trong vùng eo, trong khi phần lớn phẫu thuật thường là cắt giáp toàn phần kèm nạo hạch trước khí quản. Trong những trường hợp cắt giáp toàn phần, việc xem xét chỉ định điều trị hỗ trợ I-131 luôn là cần thiết.

2.5. Carcinoma tuyến giáp biệt hóa ở trẻ em

Ung thư tuyến giáp được phát hiện trên lâm sàng ở trẻ em là hiếm gặp, chiếm 1-3 trường hợp trong 1 triệu trẻ em mỗi năm [8]. Hầu hết giải phẫu bệnh là carcinoma tuyến giáp dạng nhú và bệnh thường ở giai đoạn tiến xa. Tỷ lệ di căn hạch cổ và di căn phổi ở trẻ em cao hơn so với người lớn. Bệnh dễ bị tái phát hơn. Tuy nhiên tiên lượng tốt hơn khi so với người lớn, với tỷ lệ sống còn 10 năm > 98% [9].

Cần quản lý tốt ung thư tuyến giáp ở trẻ em để tiếp tục duy trì tiên lượng tốt. Điều trị ung thư tuyến giáp ở trẻ em thường gặp những biến chứng do thời gian sống lâu, như suy cận giáp, tổn thương dây thần kinh quặt ngược, rối loạn bài tiết nước bọt.

Mục tiêu điều trị là duy trì tỷ lệ sống còn cao, tỷ lệ tái phát thấp và giảm thiểu tác dụng phụ do điều trị. Dựa vào phân tầng nguy cơ sau phẫu thuật trong vòng 12 tuần, để quyết định điều trị tiếp theo là phẫu thuật hay liệu pháp I-131. Phân tầng nguy cơ ung thư tuyến giáp ở trẻ em sau phẫu thuật theo ATA 2015 ở trẻ em [9]:

Bảng 3. Phân tầng nguy cơ ung thư tuyến giáp ở trẻ em sau phẫu thuật theo ATA 2015

Phân tầng nguy cơ	Tiêu chí	Nguy cơ
Thấp	Bướu còn trong tuyến giáp, chưa di căn hạch <i>hoặc</i> Di căn hạch N1a tình cờ (di căn vi thể hạch N1a)	Nguy cơ thấp nhất di căn xa, nhưng vẫn có nguy cơ bệnh còn lại ở vùng cổ, nếu phẫu thuật ban đầu không nạo hạch trung tâm.
	<i>Bướu lan ra ngoài tuyến giáp (T3) có lẽ nguy cơ thấp hoặc trung bình tùy thuộc các yếu tố lâm sàng khác.</i>	
Trung bình	Di căn hạch N1a rộng <i>hoặc</i> Di căn hạch N1b tối thiểu	Nguy cơ thấp di căn xa, nhưng nguy cơ tăng khi nạo hạch không hoàn toàn và bệnh còn lại ở vùng cổ.
Cao	Di căn hạch N1b rộng <i>hoặc</i> Bướu xâm lấn tại chỗ T4 kèm hoặc không kèm di căn xa	Nguy cơ cao nhất cắt bỏ không hoàn toàn, bệnh vẫn còn và di căn xa

Bệnh nhi thuộc nhóm nguy cơ thấp cần duy trì TSH từ 0,5-1mIU/L, theo dõi Tg ức chế và siêu âm. Bệnh nhi thuộc nhóm nguy cơ trung bình và nguy cơ cao, cần theo dõi Tg kích thích, siêu âm, xạ hình toàn thân (nên dùng ¹²³I), SPECT/CT để tìm ra bằng chứng còn bệnh để quyết định điều trị phẫu thuật hoặc I-131 [9].

Những trường hợp bệnh vẫn còn (di căn, bệnh vẫn còn vùng cổ, hoặc Tg kích thích > 10ng/mL), cần xem xét việc điều trị I-131 và thời gian giữa các lần điều trị khoảng 1 năm [9, 10]. Trường hợp khả năng bệnh không còn kèm xạ hình không hoặc hấp thu iod ít ở vùng cổ và Tg < 2ng/mL thì không điều trị I-131, cần uống levothyroxine. Liều dùng levothyroxine cần giữ cho TSH là 0,1-0,5mIU/L đối với nguy cơ trung bình và < 0,1mIU/L đối với nguy cơ cao [9].

4. Kết luận

Điều trị I-131 là một phương pháp hiệu quả cho bệnh nhân ung thư tuyến giáp sau phẫu thuật thuộc nhóm nguy cơ cao. Những trường hợp nguy cơ trung bình cần xem xét tập hợp nhiều yếu tố nguy cơ và hiện tại chưa có sự thống nhất giữa các cơ sở điều trị. Ngoài ra, trong các hướng dẫn chưa nhắc đến yếu tố độ rộng phẫu thuật có đủ không. Những nghiên cứu đánh giá lâu dài phương pháp điều trị

phù hợp ở bệnh nhân nhóm nguy cơ trung bình luôn luôn là cần thiết.

Tài liệu tham khảo

1. Globocan (2020) *Viet Nam fact sheets*. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>
2. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, Schlumberger M, Smit JW. (2022) *2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer?* Eur Thyroid J 11(1): 210046.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. (2016) *2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid 26(1): 1-133.
4. NCCN. *Thyroid Carcinoma*. Version 3.2023. July 27, 2023.
5. Tong J, Ruan M, Jin Y, Fu H, Cheng L, Luo Q, Liu Z, Lv Z, Chen L (2022) *Poorly differentiated thyroid*

- carcinoma: a clinician's perspective*. Eur Thyroid J 11(2): 220021. doi: 10.1530/ETJ-22-0021.
6. Nixon IJ, Palmer FL, Whitcher MM, Shaha AR, Shah JP, Patel SG, Ganly I (2011) *Thyroid isthmusectomy for well-differentiated thyroid cancer*. Ann Surg Oncol 18(3): 767-770.
 7. Lee YS, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Chang HS, Park CS (2010) *Papillary carcinoma located in the thyroid isthmus*. World J Surg 34(1): 36-39.
 8. Lamartina L, Leboulleux S, Schlumberger M (2021) *Thyroid cancer incidence in children and adolescents*. Lancet Diabetes Endocrinol 9(3):128-129.
 9. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S (2015) *American thyroid association guidelines task force. management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid. 25(7): 716-759.
 10. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, Krude H, Lorenz K, Luster M, Newbold K, Piccardo A, Sobrinho-Simões M, Takano T, Paul van Trotsenburg AS, Verburg FA, van Santen HM (2022) *2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma*. Eur Thyroid J 11(6): 220146.