

Kết quả xạ trị điều biến liều ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng I-131 tái phát, di căn vùng cổ ngực

Treatment results of intensity modulated radiation therapy in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients with locoregional recurrence/metastasis

Tô Quang Duy, Hoàng Đào Chinh,
Nguyễn Anh Tuấn, Bùi Quang Biểu

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả xạ trị điều biến liều ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp (UTTG) thể biệt hóa kháng I-131 tái phát, di căn vùng cổ-ngực. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu 32 bệnh nhân UTTG thể biệt hóa kháng I-131 được xạ trị điều trị biến liều (IMRT) các tổn thương tái phát, di căn vùng cổ-ngực tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Sử dụng đường cong Kaplan-Meier để ước lượng tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng và thời gian sống còn toàn bộ. Đánh giá độc tính cấp và độc tính muộn của xạ trị theo tiêu chuẩn độc tính của RTOG. **Kết quả:** Với trung vị thời gian theo dõi là 45,8 tháng, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại vùng ở thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 93,4%, 82,8% và 82,8%; thời gian sống còn toàn bộ sau 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 96,8%, 82% và 82%. Độc tính cấp tính của xạ trị hay gặp nhất là khô miệng, viêm niêm mạc độ 1-2; độc tính muộn hay gặp nhất là khô miệng, viêm da độ 1. **Kết luận:** Xạ trị điều biến liều ở nhóm bệnh nhân UTTG thể biệt hóa kháng I-131 cho tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng và thời gian sống còn toàn bộ khả quan với độc tính chấp nhận được.

Từ khóa: Xạ trị điều biến liều, ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, kháng I-131.

Summary

Objective: To assess the outcomes of intensity modulated radiation therapy (IMRT) in radioactive iodine-refractory (RAI-R) differentiated thyroid cancer (DTC) patients with locoregional recurrence/metastasis. **Subject and method:** A retrospective study was conducted on 32 patients with RAI-R DTC who underwent intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for locoregional recurrence/metastasis at the 108 Military Central Hospital. Locoregional control (LRC) and overall survival (OS) were estimated by using the Kaplan-Meier curve. Acute and late toxicities of radiotherapy were assessed based on RTOG toxicity criteria. **Result:** With a median follow-up time of 45.8 months, the estimated LRC and OS rates at 1, 3, 5 year were 93.4%, 82.8%, 82.8% and 96.8%, 82%, 82%, respectively. The most common acute toxicities of radiotherapy were grade I-II xerostomia, mucositis, while the most frequent late toxicities were grade I xerostomia and dermatitis. **Conclusion:** Intensity-modulated radiation therapy showed promising local control rate and long term overall survival in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients with acceptable toxicities.

Keywords: Intensity-modulated radiation therapy (IMRT), differentiated thyroid cancer (DTC), radioactive iodine-refractory.

Ngày nhận bài: 06/9/2023, ngày chấp nhận đăng: 21/9/2023

Người phản hồi: Tô Quang Duy, Email: toquangduyhqv@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Ung thư tuyến giáp (UTTG) là loại ung thư thường gặp của các tuyến nội tiết, trong đó UTTG thể biệt hóa chiếm trên 95% các loại UTTG, có tiên lượng tốt với tỉ lệ sống còn toàn bộ (OS) 10 năm là 80-95% sau khi được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, điều trị I-131 và ức chế TSH [1]. Tuy nhiên, 10-20% BN tái phát trong vòng 5 năm sau điều trị và khoảng 15-33% số BN này sẽ xuất hiện tình trạng kháng I-131 dựa theo tiêu chuẩn kháng I-131 của Hội tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA) [2]. UTTG thể biệt hóa kháng I-131 thường liên quan đến tình trạng bệnh tiến triển, gánh nặng khối u lớn cũng như tình trạng di căn đa ổ [3]. Cho đến nay, có ít phương pháp điều trị hiệu quả cho BN UTTG thể biệt hóa kháng I-131. Các BN này có thể được theo dõi sát, hoặc phẫu thuật, xạ trị ngoài, đốt nhiệt cao tần với tổn thương khu trú, hoặc điều trị đích với tổn thương di căn tiến triển nhiều vị trí [4].

Hiện nay, vai trò của xạ trị chiếu ngoài trong điều trị UTTG thể biệt hóa vẫn còn hạn chế, một số nghiên cứu đã cho thấy có sự cải thiện về thời gian sống còn và khả năng kiểm soát tại chỗ, tại vùng của xạ trị chiếu ngoài. Tuy nhiên, các nghiên cứu này chủ yếu thực hiện trên nhóm BN UTTG thể biệt hóa tiến triển tại chỗ, tại vùng, còn ít nghiên cứu về vai trò của xạ trị chiếu ngoài đối với nhóm BN UTTG thể biệt hóa kháng I-131 [5-10]. Một vài nghiên cứu đã cho thấy của xạ trị điều biến liều (IMRT) giúp cải thiện kiểm soát tại chỗ, tại vùng cũng như giảm độc tính trong điều trị BN UTTG thể biệt hóa tái phát, di căn [8, 10], kháng I-131 [11]. Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 là trung tâm uy tín về điều trị UTTG, đã điều trị và theo dõi cho hàng chục nghìn BN, trong đó có một số trường hợp kháng I-131 được chỉ định xạ trị chiếu ngoài. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả xạ trị điều biến liều ở BN UTTG thể biệt hóa kháng I-131 tái phát, di căn vùng cổ-ngực tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu hồi cứu 32 BN UTTG thể biệt hóa kháng I-131 tái phát, di căn vùng cổ-ngực, có chỉ

định xạ trị chiếu ngoài, được điều trị IMRT tại khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2016 đến năm 2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn

UTTG thể biệt hóa kháng điều trị I-131 theo tiêu chuẩn ATA 2015 [2].

Bệnh còn tồn dư đại thể sau phẫu thuật hoặc không có khả năng phẫu thuật.

Hội chẩn tiểu ban UTTG có chỉ định xạ trị theo hướng dẫn thực hành của mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia (NCCN).

Toàn trạng ECOG 0-1.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có tiền sử xạ trị vùng đầu cổ trước đó.

Phụ nữ có thai, cho con bú.

Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Quy trình điều trị và theo dõi

Chụp CT mô phỏng sử dụng mặt nạ 5 điểm trên máy CT mô phỏng 580RT (GE, Hoa Kỳ).

Vẽ các thể tích điều trị GTV, CTV, PTV và các cơ quan lành tuyến nước bọt mang tai, tủy sống, phổi, thực quản, tim trên phần mềm Eclipse (Varian, Hoa Kỳ).

Kê liều điều trị 60-70Gy/30-35 phân liều.

Lập kế hoạch IMRT trên phần mềm Eclipse (Varian, Hoa Kỳ).

Tiến hành điều trị BN trên máy xạ trị CX, TrueBeam (Varian, Hoa Kỳ).

Theo dõi BN: Mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 6 tháng từ năm thứ 3 trở đi.

2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng: Tuổi, giới tính, thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh tại thời điểm xạ trị, phân nhóm kháng I-131 theo phân loại ATA năm 2015.

Đặc điểm cận lâm sàng: Nồng độ thyroglobulin trước và sau xạ trị 3 tháng.

Bệnh tiến triển tại chỗ tại vùng: Được định nghĩa là sự tăng kích thước của các tổn thương tồn dư và/hoặc hạch cổ, hạch trung thất trên (RECIST 1.1).

Thời gian kiểm soát tại chỗ tại vùng sau điều trị: Thời gian tính từ thời điểm kết thúc xạ trị đến khi bệnh tiến triển tại chỗ, tại vùng.

Ước tính thời gian sống còn toàn bộ (OS) 1 năm, 3 năm, 5 năm.

Độc tính của xạ trị: Độc tính cấp (< 3 tháng sau xạ trị), độc tính mạn tính (> 3 tháng sau xạ trị) theo tiêu chuẩn RTOG [12].

2.4. Thống kê và xử lý số liệu

Phân tích số liệu trên phần mềm thống kê IBM SPSS version 26 bằng các thuật toán thống kê y học.

Sử dụng đường cong Kaplan-Meier ước tính tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng, thời gian sống còn toàn bộ.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm đối tượng		Tổng (n = 32)	Tỷ lệ %
Giới tính	Nam	13	40,6
	Nữ	19	59,4
Tuổi	Lớn nhất	85	
	Nhỏ nhất	31	
	Trung bình	55,8 ± 13,4	

Nhận xét: BN nữ chiếm đa số (59,4%). Tuổi trung bình BN 55,8 ± 13,4.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu

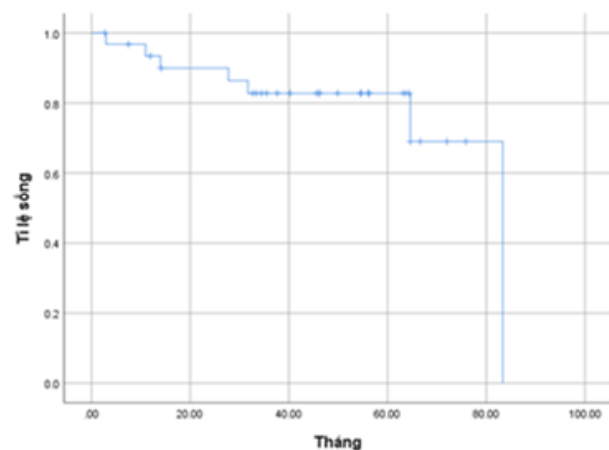
Đặc điểm	n	Tỷ lệ %
Thể mô bệnh học	Thể nhú	31
	Thể nang	1
ECOG	0	12
	1	20
Phân nhóm kháng I-131	1	14
	2	11
	3	5
	4	2
T	0-3b	23
	4a/4b	9
N	0	3
	1a	6
	1b	23
M	0	23
	1	9

Nhận xét: Hầu hết BN UTTG thể nhú (96,9%). Đa số BN kháng I-131 thuộc nhóm 1 và 2 với tỉ lệ lần lượt 43,8 và 34,4%. 28,1% BN giai đoạn T4, 90% có di căn hạch cổ.

Bảng 3. Nồng độ Tg trước và sau điều trị IMRT

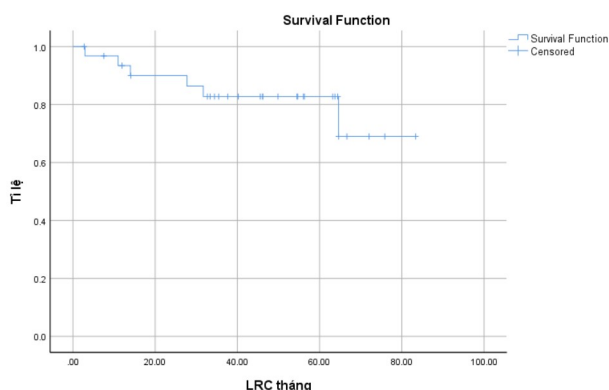
Thời điểm theo dõi	Nồng độ Tg (ng/ml)	p
Trước xạ trị	121,42 ± 179,33	0,174
Sau xạ trị 3 tháng	85,32 ± 152,59	

Nhận xét: Nồng độ thyroglobulin trung bình sau điều trị IMRT thấp hơn so với trước điều trị, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p=0,174).



Biểu đồ 1. Ước tính tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại vùng sau điều trị IMRT

Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng sau 1, 3, 5 năm sau điều trị IMRT lần lượt là 93,4%, 82,8% và 82,8%.



Biểu đồ 2. Ước tính thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Trung vị theo dõi 45,8 tháng. Tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 1, 3, 5 năm lần lượt là 96,8%, 82% và 82%.

3.3. Độc tính của xạ trị

3.2.1. Độc tính cấp

Bảng 4. Độc tính cấp của xạ trị

Độc tính cấp	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Viêm niêm mạc	6 (18,8%)	16 (50%)	10 (31,3%)	0	0
Viêm da	6 (18,8%)	20 (62,5%)	6 (18,8%)	0	0
Khô miệng	10 (31,3%)	17 (53,1%)	5 (15,6%)	0	0
Viêm thực quản do tia xạ	23 (71,9%)	6 (18,8%)	3 (9,4%)	0	0
Viêm phổi do tia xạ	0	0	0	0	0

Nhận xét: Độc tính cấp tính chủ yếu là viêm niêm mạc, viêm da, viêm thực quản độ 1-2, không có bệnh nhân nào có độc tính nặng độ 3-4.

3.2.2. Độc tính muộn

Bảng 5. Độc tính muộn của xạ trị

Độc tính muộn	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Viêm niêm mạc	30 (93,8%)	2 (6,3%)	0	0	0
Viêm da	23 (71,9%)	9 (28,1%)	0	0	0
Khô miệng	21 (65,6%)	11 (34,4%)	0	0	0
Viêm thực quản	28 (87,5%)	4 (12,5%)	0	0	0
Viêm xơ phổi do tia xạ	0	0	0	0	0

Nhận xét: Sau 3 tháng xạ trị, độc tính muộn chủ yếu gặp là khô miệng độ 1 (34,4%), viêm da độ 1 (28,1%), viêm thực quản độ 1 (12,5%). Không có độc tính muộn độ 2 trở lên.

4. Bàn luận

Hiện nay, còn ít nghiên cứu về vai trò của xạ trị chiếu ngoài trong điều trị UTTG thể biệt hóa. Kết quả một số nghiên cứu cho thấy có sự cải thiện về thời gian sống còn và khả năng kiểm soát tại chỗ, tại vùng của xạ trị chiếu ngoài mà không gây ra nhiều tác dụng phụ nặng nề của tia xạ, đặc biệt cho nhóm BN giai đoạn T4, N1, tuổi cao, xâm lấn ngoài tuyến giáp hoặc còn tổn thương đại thể [5-9].

Một số nghiên cứu hồi cứu cũng đã cho thấy hiệu quả của xạ trị chiếu ngoài về cải thiện thời gian sống còn và khả năng kiểm soát tại chỗ, tại vùng trong điều trị UTTG thể biệt hóa, tiến triển kháng I-131 [11]. Nghiên cứu này của chúng tôi đã cho thấy IMRT giúp cải thiện đáng kể khả năng kiểm soát tại

chỗ tại vùng (LRC) và thời gian sống còn toàn bộ (OS) ở nhóm BN UTTG thể biệt hóa kháng I-131 tái phát, di căn vùng cổ-ngực.

Khả năng kiểm soát tại chỗ, tại vùng là một chỉ tiêu quan trọng trong nghiên cứu lâm sàng. Tình trạng tiến triển tại chỗ tại vùng làm tăng gánh nặng khối u và làm giảm chất lượng sống do tuyến giáp gần với cơ quan quan trọng như thực quản, khí quản, tủy sống. Hơn nữa, bệnh tiến triển tại chỗ tại vùng là một trong những nguyên nhân chính gây ra tử vong ở BN UTTG thể biệt hóa [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ước tính tỉ lệ kiểm soát tại chỗ, tại vùng sau 1, 3 và 5 năm sau xạ trị lần lượt là 93,4%, 82,8% và 82,8%. Tác giả Groen AH và cộng sự [11] cho thấy xạ trị chiếu ngoài ở BN UTTG thể biệt hóa kháng I-131 tái phát, di căn tại chỗ tại vùng có trung vị thời gian tái phát tại chỗ, tại vùng là 29 tháng, ước tính tỉ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng sau 1 và 5 năm lần lượt là 91,2% và 71%. Các tác giả khác cũng cho thấy hiệu quả của xạ trị chiếu ngoài ở nhóm BN còn

tổn thương tồn dư đại thể. Nghiên cứu của Chow và cộng sự thấy cải thiện đáng kể về tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng 10 năm ở nhóm BN UTTG còn tồn dư đại thể sau phẫu thuật được xạ trị chiếu ngoài (63,4%) so với nhóm không được xạ trị (22,4%) [9]. Tác giả Kim và cộng sự [7] cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng cao hơn ở nhóm BN UTTG thể biệt hóa xâm lấn khí quản được xạ trị bổ trợ (95%) so với nhóm không được xạ trị (63%). Gần đây, một nghiên cứu tiến cứu của tác giả Eun Kyung Lee và cộng sự [8] cho thấy xạ trị bổ trợ cải thiện thời gian sống bệnh không tái phát tại chỗ, tại vùng ở nhóm BN UTTG thể biệt hóa giai đoạn pT4 và/hoặc N1b. Về thời gian sống còn toàn bộ, nghiên cứu của Eun Kyung Lee và cộng sự [8] chưa thấy sự khác biệt về tỷ lệ OS 4 năm giữa 2 nhóm điều trị xạ trị và không điều trị xạ trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống còn toàn bộ 1 năm, 3 năm, 5 năm sau điều trị lần lượt là 96,8%, 82% và 82%. Tuy nhiên, ảnh hưởng của xạ trị lên sống còn toàn bộ là khó đánh giá do sự tiến triển tự nhiên khác nhau của bệnh, cũng như các phương pháp điều trị và không có nhóm đối chứng không được xạ trị.

Việc quyết định lựa chọn điều trị xạ trị chiếu ngoài cho BN UTTG thể biệt hóa kháng I-131 tái phát, di căn vùng cổ-ngực cần được cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi ích của việc kiểm soát tại chỗ, tại vùng với nguy cơ độc tính của xạ trị trên các cơ quan lành vùng đầu cổ. Khuyến cáo của NCCN trong điều trị UTTG tái phát, di căn tại chỗ tại vùng nên áp dụng các kỹ thuật xạ trị tiên tiến như IMRT với ưu điểm điều trị chính xác đảm bảo đủ liều cho u và hạch, giảm liều cho cơ quan lành, do đó làm tăng khả năng kiểm soát tổn thương và giảm tác dụng phụ cho BN. Trong nghiên cứu này, tất cả BN đều được hội chẩn tiểu ban ung thư tuyến giáp để thống nhất chẩn đoán và lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu. Xạ trị chiếu ngoài thường được chỉ định cho các BN tái phát tại chỗ tại vùng không có khả năng phẫu thuật hoặc tồn dư đại thể sau phẫu thuật. BN trong nghiên cứu đều được điều trị bằng IMRT nhằm tăng khả năng kiểm soát tổn thương và giảm tác dụng phụ của xạ trị. Do đó, các độc tính cấp tính của xạ trị chủ yếu chỉ là viêm niêm mạc, viêm da, viêm thực

quản độ 1 và độ 2, không có độc tính cấp độ 3-4, không có tác dụng phụ viêm phổi do tia xạ. Sau 03 tháng xạ trị, độc tính muộn chủ yếu gặp là khô miệng, viêm da, viêm thực quản độ 1, không có độc tính muộn mức độ vừa-nặng và độc tính trên tim, phổi, tủy sống. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Eun Kyung Lee và cộng sự [8] không có độc tính từ độ 3 trở lên, độc tính cấp chủ yếu là viêm da độ 1 (55,4%), và khô miệng độ 1 (89,2%), độc tính muộn chủ yếu là khô miệng độ 1 (53,8%).

5. Kết luận

Xạ trị điều biến liều ở các BN UTTG thể biệt hóa kháng I-131 tái phát, di căn vùng cổ-ngực cho tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại vùng và sống thêm toàn bộ khả quan với độc tính chủ yếu ở mức độ nhẹ-vừa. Tuy nhiên, cần có các nghiên cứu với số lượng BN nhiều hơn để khẳng định vai trò của IMRT ở các BN UTTG thể biệt hóa kháng I-131 tiến triển tại chỗ tại vùng.

Tài liệu tham khảo

1. Links TP, van Tol KM, Jager PL et al (2005) *Life expectancy in differentiated thyroid cancer: A novel approach to survival analysis*. Endocrine-Related Cancer Endocr Relat Cancer 122: 273-280.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (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 261: 1-133.
3. Durante C, Haddy N, Baudin E et al (2006) *Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 918: 2892-2899.
4. Fontenot TE, Deniwar A, Bhatia P et al (2015) *Percutaneous ethanol injection vs reoperation for locally recurrent papillary thyroid cancer: A systematic review and pooled analysis*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 1416: 512-518.

5. Brierley J, Tsang R, Panzarella T et al (2005) *Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years.* Clin Endocrinol (Oxf) 634: 418-427.
6. Kim TH, Yang DS, Jung KY et al (2003) *Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 554: 1006-1012.
7. Kim Young Suk, Choi Jae Hyuck, Kim Kwang Sikand et al (2017) *The role of adjuvant external beam radiation therapy for papillary thyroid carcinoma invading the trachea.* Radiat Oncol J 352: 112-120.
8. Lee EK, Lee YJ, Jung YS et al (2015) *Postoperative simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy for patients with locoregionally advanced papillary thyroid carcinoma: preliminary results of a phase II trial and propensity score analysis.* J Clin Endocrinol Metab 1003: 1009-1017.
9. Chow SM, Yau S, Kwan CK, Poon PC, Law SC (2006) *Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition.* Endocrine-Related Cancer Endocr Relat Cancer 134: 1159-1172.
10. Beckham TH, Romesser PB, Groen AH et al (2018) *Intensity-Modulated Radiation Therapy With or Without Concurrent Chemotherapy in Nonanaplastic Thyroid Cancer with Unresectable or Gross Residual Disease.* Thyroid 289: 1180-1189.
11. Groen AH, van Dijk D, Sluiter W et al (2022) *Postoperative external beam radiotherapy for locoregional control in iodine refractory differentiated thyroid cancer.* Eur Thyroid J 111.
12. Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995) *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).* Int J Radiat Oncol Biol Phys 315: 1341-1346.