

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I

The clinical characteristics of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer

Nguyễn Thị Lan Hương*, Nguyễn Hữu Nghĩa*,
Lê Ngọc Hà**, Nguyễn Thanh Hương** và cộng sự

*Viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I . **Đối tượng và phương pháp:** 123 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp biệt hóa bằng kết quả mô bệnh học là thể biệt hoá đã được phẫu thuật cắt gần hoàn toàn hoặc hoàn toàn tuyến giáp, vét hạch cổ và được điều trị bằng ^{131}I và được xác định kháng với ^{131}I . **Kết quả:** Bệnh nhân có tuổi trung bình $43,85 \pm 14,27$ năm, tỷ lệ nữ/nam là 3,1/1. Có 54,5% bệnh nhân ở giai đoạn I; 8,9% ở giai đoạn II, giai đoạn III có 2,4% và 26,8% bệnh nhân ở giai đoạn IV. Trung vị thời gian từ khi được chẩn đoán đến khi xác định kháng ^{131}I là 25,4 tháng. Số lần điều trị ^{131}I trung bình trước khi được chẩn đoán kháng ^{131}I là $2,76 \pm 1,3$ với tổng liều trung bình là 358,6mCi. Mô bệnh học có 95,9% là thể nhú và 4,4% là thể nang. Xét nghiệm Tg huyết thanh cao và không giảm so với trước điều trị ^{131}I . 39,8% số bệnh nhân kháng ^{131}I được phân loại thuộc vào nhóm I; 48% thuộc nhóm II, nhóm III và nhóm IV có tỷ lệ lần lượt là 3,3% và 8,1%. 79,7% số bệnh nhân có 1 vị trí tổn thương kháng ^{131}I . Vị trí tổn thương hay gặp nhất là hạch vùng cổ, chiếm 74,1%, 17,9% tổn thương tại giường tuyến giáp, 13,8% có tổn thương tại giường tuyến giáp kết hợp với các vị trí khác như hạch cổ, phổi. **Kết luận:** Ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng ^{131}I thường gặp ở thể nhú, sau điều trị ^{131}I với các tổn thương tái phát tại giường tuyến giáp, di căn hạch cổ hoặc kết hợp với di căn xa ở nhiều vị trí.

Từ khoá: Ung thư tuyến giáp biệt hoá, kháng ^{131}I .

Summary

Objective: To determine clinical characteristics of RAI (radioiodine) refractory differentiated thyroid carcinoma (DTC) patients. **Subject and method:** 123 post-surgical and treated with ^{131}I differentiated thyroid carcinoma patients, diagnosed RAI refractory were enrolled in the study in 108 Military Central Hospital and The Military Institute of Medical radiology and Oncology from January 2015 to December 2020. **Result:** RAI refractory differentiated thyroid carcinoma (R-DTC) was more frequently seen in middle aged, female patients (female to male ratio 3.1/1). Papillary and follicular carcinoma accounted for 95.9% and 4.1% respectively. 54.5% of patients were in stage I and 26.8% in stage VI (AJCC 7). The distant metastases were detected in 2.4% of patients. The median of time from initial diagnosis to RAI refractory was 25.4 months. ^{131}I treatment courses were 2.76 ± 1.3 . The mean total dose was 358.6mCi. 39.8% of the patients were in group I; 48% in group II and the rate of group III and IV were 3.3% and 8.1% respectively

Ngày nhận bài: 28/9/2021, ngày chấp nhận đăng: 28/10/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thị Lan Hương, Email: huongmd1973@gmail.com - Viện Y học Phóng xạ và U bướu Quân đội

according to the ATA RAI refractory classification of DTC. 79.7% of patients had one RAI refractory lesion; 74.1% had metastasis in the neck lymph nodes and 17.9% had recurrent malignant lesions in the thyroid bed. *Conclusion:* Papillary thyroid carcinoma is frequently seen R-DTC after ^{131}I treatment. R-DTC recurrent lesions are situated mostly in thyroid beds, lymph node with distant multiple metastases.

Keywords: Differentiated thyroid carcinoma, RAI refractory differentiated thyroid carcinoma.

1. Đặt vấn đề

Khái niệm ung thư tuyến giáp (UTTG) thể biệt hóa kháng ^{131}I mới được đưa ra trong những năm gần đây dành cho các bệnh nhân (BN) UTTG thể biệt hóa tái phát, di căn không đáp ứng với điều trị ^{131}I [1]. Các tiêu chuẩn để xác định ung thư tuyến giáp kháng ^{131}I (RAI refractory) đã được trình bày trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa năm 2015 của Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ [2]. UTTG thể biệt hóa có tiên lượng rất tốt, thời gian sống thêm của bệnh kéo dài, tỷ lệ sống thêm 5 năm tới 85 - 98%. Tuy nhiên, có khoảng 5 - 15% số BN kháng với ^{131}I và có tiên lượng xấu. Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở các BN UTTG biệt hóa không bắt ^{131}I là 66% và tỷ lệ sống thêm 10 năm khoảng 10% [3]. Việc điều trị BN UTTG thể biệt hóa, di căn, tái phát, thất bại trong điều trị với ^{131}I hiện tại vẫn là thách thức đối với các nhà nội tiết học và ung thư học. Trong trường hợp này, các phương pháp điều trị tại chỗ như: Phẫu thuật, xạ trị ngoài thường được chỉ định với các trường hợp tổn thương khu trú và các biện pháp điều trị toàn thân (TKI, hóa chất) được cân nhắc cho các tổn thương nhiều cơ quan và có triệu chứng [4]. Tại Việt Nam, cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu để cập đến UTTG biệt hóa kháng ^{131}I . Chúng tôi nghiên cứu đề tài "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I " với mục tiêu: *Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân UTTG biệt hóa kháng ^{131}I .*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

BN được chẩn đoán xác định UTTG biệt hóa bằng kết quả mô bệnh học là thể nhú hoặc thể nang, BN đã được phẫu thuật cắt gần hoàn toàn hoặc hoàn toàn tuyến giáp, vét hạch cổ và được điều trị bằng ^{131}I , được xác định kháng với ^{131}I .

2.2. Phương pháp

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Thời gian nghiên cứu: Từ ngày 01/01/2015 đến ngày 31/12/2020.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Viện Y học Phóng xạ và U bướu Quân đội.

2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Các BN UTTG biệt hóa đáp ứng một trong các tiêu chuẩn kháng ^{131}I của Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ năm 2015: 1. Mô ung thư hoặc tổ chức di căn không bắt ^{131}I . 2. Tổ chức u mất khả năng bắt ^{131}I sau một số lần điều trị. 3. ^{131}I chỉ bắt vào một số tổn thương, có một số tổn thương không bắt ^{131}I . 4. Các tổn thương tiến triển mặc dù có bắt phóng xạ.

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

BN UTTG phân loại mô bệnh học không phải là ung thư biểu mô thể nhú hoặc thể nang; BN UTTG biệt hóa chưa được phẫu thuật, chưa được điều trị bằng ^{131}I .

2.2.4. Các chỉ tiêu sử dụng trong nghiên cứu

BN được khai thác bệnh sử và thăm khám lâm sàng, thu thập các thông tin về tuổi, giới tính, thời điểm phẫu thuật, phương pháp phẫu thuật, tình trạng khối u, tình trạng hạch vùng ghi nhận trong phẫu thuật.

Thời gian từ khi được chẩn đoán đến khi xác định kháng ^{131}I .

Số lần điều trị ^{131}I , tổng liều điều trị ^{131}I .

Định lượng nồng độ Tg và anti-Tg huyết thanh trước và sau điều trị ^{131}I bằng phương pháp hóa miễn dịch phát quang.

Xạ hình toàn thân chẩn đoán và xạ hình sau điều trị với ^{131}I được làm trên máy gamma SPECT Millenium và Infinia của hãng GE.

Ghi nhận các kết quả: Siêu âm vùng cổ, siêu âm ổ bụng, chụp CT, chụp PET/CT đánh giá tình trạng di căn.

Đánh giá số lượng, kích thước tổn thương trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.

Chẩn đoán giai đoạn theo Liên Ủy ban Ung thư Mỹ năm 2010 (AJCC 7).

Đánh giá nguy cơ tái phát của bệnh UTTG biệt hóa theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ năm 2009 [5].

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý theo chương trình SPSS 22.0.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng ¹³¹I

Đặc điểm		Số lượng (n = 123)	
		n	Tỷ lệ %
Tuổi phát hiện bệnh (năm)		43,85 ± 14,27	
		18	
		77	
Giới	Nam	30	24,4
	Nữ	93	75,6

Nhận xét: BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I gặp cả ở 2 giới trong độ tuổi từ 18 đến 77 tuổi.

Bảng 2. Đánh giá TNM và giai đoạn bệnh và nguy cơ tái phát tại thời điểm chẩn đoán UTTG

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
T	x	20	16,3
	1	29	23,6
	2	33	26,8
	3	21	17,1
	4a	18	14,6
	4b	2	1,6
N	0	44	35,8
	1a	7	5,7
	1b	68	55,3
	x	4	3,3
M	0	120	97,6
	1	3	2,4
Giai đoạn	I	67	54,5
	II	11	8,9
	III	3	2,4
	IV	33	26,8
	Không đánh giá	9	7,3
Nguy cơ tái phát	Thấp	5	4,1
	Trung bình	16	13
	Cao	102	82,9

Bảng 2. Đánh giá TNM và giai đoạn bệnh và nguy cơ tái phát tại thời điểm chẩn đoán UTTG (Tiếp theo)

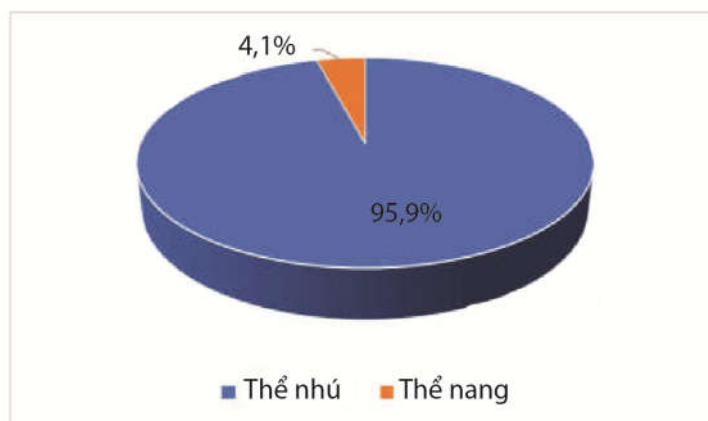
Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Thời gian phát hiện kháng ¹³¹ I	Trung bình (tháng)	39,8 ± 36,7	
	Trung vị (tháng)	25,4	
	Ngắn nhất	7,7	
	Dài nhất	171	
Số lần điều trị ¹³¹ I	Trung bình	2,76 ± 1,3	
	Ít nhất	1	
	Nhiều nhất	8	

Nhận xét: 50,4% BN có khối u đánh giá T1-2, 14,6% có khối u ở giai đoạn T4a. 35,8% BN chưa di căn hạch và 61% đã có di căn hạch trong đó N1b di căn chiếm 55,3%. 2,4% số BN đã có di căn xa tại thời điểm được chẩn đoán. 54,5% BN ở giai đoạn I, 26,8% BN ở giai đoạn IV. Phần lớn BN được xếp loại nguy cơ tái phát trung bình và cao (95,9%). Trung vị thời gian từ khi được chẩn đoán đến khi được xác định kháng ¹³¹I là 25,4 tháng. Số lần điều trị của BN trước khi được chẩn đoán kháng ¹³¹I là 2,76 ± 1,3 lần.

Bảng 3. Tổng liều điều trị ¹³¹I

Tổng liều (mCi)		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
100 - 199		6	4,9
200 - 399		82	66,7
400 - 599		24	19,5
≥ 600		11	8,9
Tổng liều	Trung bình	358,6 ± 221,6	
	Trung vị	275	
	Thấp nhất	50	
	Cao nhất	1425	

Tổng liều điều trị ¹³¹I trước khi phát hiện kháng ¹³¹I là 358,6mCi (trung vị 275mCi, thấp nhất 50mCi, cao nhất 1425mCi). Phần lớn BN nhận liều tích lũy < 400mCi trước khi phát hiện kháng ¹³¹I.

**Biểu đồ 1. Xét nghiệm mô bệnh học của bệnh nhân UTTG BH kháng ¹³¹I**

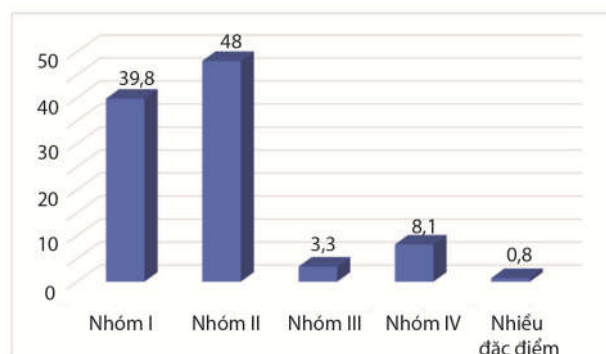
Đa số BN UTTG BH kháng ¹³¹I là UTTG thể nhú.

Bảng 4. So sánh Tg, A-Tg sau phẫu thuật và tại thời điểm kháng ^{131}I

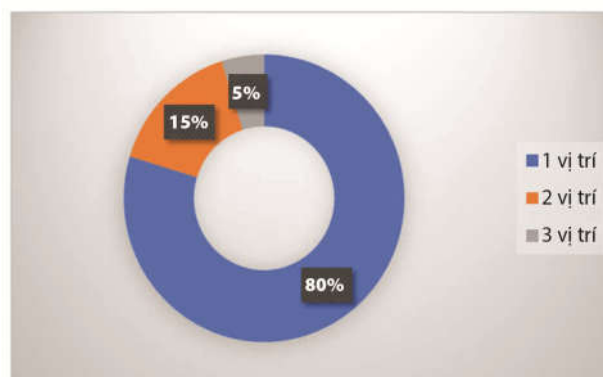
Xét nghiệm		Sau phẫu thuật	Thời điểm kháng I-131	p
Tg	Trung bình	255,3	223,8	p=0,116
	SD	501,7	453,1	
	Trung vị	118	116,7	
	Min	0,1	0,1	
	Max	4894	4816	
A-Tg	Trung bình	131,9	83,2	p=0,047
	SD	503,2	309,0	
	Trung vị	30	26	
	Min	10	10	
	Max	4000	2748	

Giá trị trung bình của Tg tại thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I là 223,8ng/ml (trung vị 116,7ng/ml, thấp nhất 0,1ng/ml, cao nhất 4816ng/ml) không có sự khác biệt so với Tg sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ, vết hạch cổ là 255,3ng/ml (trung vị 118ng/ml, thấp nhất 0,1ng/ml, cao nhất 4894ng/ml) với p=0,116.

Giá trị trung bình của A-Tg ở thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I là 82,3IU/ml (trung vị 26IU/ml, thấp nhất 10IU/ml, cao nhất 2748IU/ml) thấp hơn xét nghiệm A-Tg đánh giá tại thời điểm sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ, vết hạch cổ là 131,9IU/ml (trung vị 30IU/ml, thấp nhất 10IU/ml, cao nhất 4000IU/ml) một cách có ý nghĩa thống kê với p=0,047.

**Biểu đồ 2.** Phân nhóm bệnh nhân kháng ^{131}I theo ATA

Phần lớn (87,8%) bệnh nhân kháng ^{131}I được phân loại thuộc vào nhóm I và II theo ATA, nhóm III, IV chỉ gặp 12,2%.

**Biểu đồ 3.** Số vị trí tổn thương kháng ^{131}I

79,7% số BN có 1 vị trí tổn thương kháng ^{131}I . Tỷ lệ BN có 2 và 3 vị trí tổn thương kháng ^{131}I lần lượt là 15,4% và 4,9%.

Bảng 5. Vị trí tái phát, di căn ở UTTG biệt hoá kháng ^{131}I

Vị trí di căn	Số BN	Tỷ lệ %
Hạch cổ	91	74,1
Giường tuyến giáp	5	4,1
Phần mềm vùng cổ	1	0,8
Hạch cổ + giường tuyến giáp	14	11,4
Hạch cổ + phần mềm	1	0,8
Hạch cổ + phổi	3	2,4

Bảng 5. Vị trí tái phát, di căn ở UTTG biệt hoá kháng ^{131}I (Tiếp theo)

Vị trí di căn	Số BN	Tỷ lệ %
Hạch cổ + hạch trung thất	1	0,8
Hạch cổ + phổi + xương	1	0,8
Hạch cổ + giường tuyến giáp + phổi	1	0,8
Hạch cổ + phổi + trung thất	2	1,6
Vị trí khác	3	2,8
Tổng số	123	100

Vị trí tổn thương hay gặp nhất là tại hạch vùng cổ, chiếm 74,1%, 17,9% bệnh nhân có tổn thương tại giường tuyến giáp trong đó 13,8% bệnh nhân có tổn thương tại giường tuyến giáp kết hợp với các vị trí khác như hạch cổ, phổi.

4. Bàn luận

Đặc điểm tuổi, giới: Tuổi phát hiện bệnh trung bình $43,85 \pm 14,27$ (cao nhất là 77, thấp nhất là 18 tuổi). Tuổi trung bình của nhóm BN trong nghiên cứu này không cao hơn so với các nghiên cứu trên BN UTTG biệt hóa không kháng ^{131}I . Theo Phạm Thị Minh Bảo (2006), tuổi trung bình của các BN là $42,5 \pm 12,8$ tuổi, trẻ nhất là 9 tuổi, lớn tuổi nhất là 73 tuổi [6]. Nghiên cứu của Ngô Thị Minh Hạnh (2020) trên 104 BN UTTG biệt hóa tái phát, di căn có tuổi trung bình khi phát hiện bệnh là $44,2 \pm 15,6$ [7].

Tỷ lệ nữ/ nam trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,1/1. Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ này khoảng 3,5/1 đến 4,5/1 [8], [7]. Tỷ lệ nữ và nam mắc bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước, tỷ lệ nữ mắc bệnh gấp 2 - 4 lần so với nam giới. Như vậy,

mẫu nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước về đặc điểm tuổi giới, đảm bảo mẫu có phân bố ngẫu nhiên.

Phân loại TMN: Có 50,4% BN trong nghiên cứu có khối u đánh giá trong phẫu thuật là T1-2, u có kích thước < 4cm, trong giới hạn tuyến giáp. Trong khi có 14,6% số BN được đánh giá khối u ở giai đoạn T4a, 2 BN có khối u xếp loại T4b. Có 35,8% BN chưa có di căn hạch tại thời điểm phẫu thuật và 61% đã có di căn hạch trong đó phần lớn các trường hợp có N1b, di căn hạch bên (55,3%). Tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Ngô Thị Minh Hạnh năm 2020. Trong 104 BN UTTG biệt hóa tái phát, di căn thấy tỷ lệ di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán UTTG là 54,8% [7] nhưng thấp hơn nghiên cứu của Bùi Quang Biểu [9], tác giả thấy di căn hạch trên 73,4% số BN. Do các BN của chúng tôi được phẫu thuật từ nhiều bệnh viện khác nhau trước khi chuyển đến để điều trị ^{131}I , có bệnh viện chuyên phẫu thuật ung thư, cũng có bệnh viện không chuyên khoa nên có tới 16,3% số BN không đánh giá được khối u và 3,3% không đánh giá được hạch vùng. Có 2,4% số BN đã có di căn xa tại thời

điểm được chẩn đoán trong đó 1 BN di căn nhiều vị trí: Phổi, xương và hạch trung thất.

Đánh giá giai đoạn: Trong nghiên cứu này chúng tôi phân chia giai đoạn bệnh theo AJCC 7 (2010). Có 54,5% BN ở giai đoạn I, 8,9% ở giai đoạn II, giai đoạn III có 2,4% và có 26,8% BN ở giai đoạn IV. Theo Nguyễn Thị Lan Hương (2013), có 25 BN có di căn xa nhưng chỉ có 6 BN ở giai đoạn IV, chiếm 1,9% [8]. Theo Trịnh Thị Minh Bảo, trong 510 BN, chỉ có 7,2% ở giai đoạn I và có tới 20,2% ở giai đoạn IV [6].

Đánh giá nguy cơ tái phát: Tại thời điểm được chẩn đoán, phần lớn số BN được xếp loại nguy cơ tái phát trung bình và cao (95,9%) theo phân loại của ATA. Đặc biệt, nguy cơ tái phát cao thấy được ở 82,9% số BN với các đặc điểm u xâm lấn ra ngoài tuyến giáp, phẫu thuật không lấy hết được khối u, đã có di căn xa hoặc định lượng Tg sau phẫu thuật cho giá trị cao ($> 30\text{ng/ml}$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Ngô Thị Minh Hạnh, trên các BN UTG biệt hóa tái phát di căn thì tại thời điểm sau phẫu thuật ban đầu, nguy cơ cao chiếm 75%, nguy cơ trung bình chiếm 15,4%, chỉ có 5,8% nguy cơ tái phát thấp [7].

Thời gian theo dõi, số lần điều trị và tổng liều điều trị ^{131}I đến khi phát hiện kháng ^{131}I : Trung vị thời gian từ khi được chẩn đoán đến khi được xác định kháng ^{131}I là 25,4 tháng (ngắn nhất 7,7 tháng, dài nhất 171 tháng). Số lần điều trị ^{131}I trung bình của các BN trước khi được chẩn đoán kháng I-131 là $2,76 \pm 1,3$ lần (ít nhất 1 lần, nhiều nhất 8 lần). BN trong nghiên cứu có tổng liều điều trị ^{131}I trước khi phát hiện kháng ^{131}I là 358,6mCi (trung vị 275mCi, thấp nhất 50mCi, cao nhất 1475mCi). Có 71,6% BN nhận liều điều trị $< 400\text{mCi}$ trước khi phát hiện kháng ^{131}I ; chỉ có 8,9% BN nhận liều tích lũy trên 600mCi. Kết quả này cho thấy việc áp dụng các tiêu chuẩn ATA về kháng ^{131}I trên BN UTG biệt hóa cho phép phát hiện tình trạng kháng ^{131}I sớm, tránh cho BN việc điều trị liều cao ^{131}I một cách không cần thiết. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Bùi Quang Biểu [9], trên nhóm bệnh nhân UTG biệt hóa có Tg cao, xạ hình âm tính tác giả nhận xét BN có số lần điều trị ^{131}I trung bình là $3,13 \pm 1,49$ lần với liều tích lũy trung bình $418,8 \pm 253,3\text{mCi}$, 11,9% BN nhận liều tích lũy $> 600\text{mCi}$.

Phân loại mô bệnh học: Xét nghiệm mô bệnh học sau mổ của 123 bệnh nhân cho thấy 95,9% là thể nhú và 4,1% là thể nang. Tỷ lệ BN có xét nghiệm MBH là thể nhú trong nghiên cứu của chúng tôi cao so với các nghiên cứu cách đây khoảng 10 năm: Nghiên cứu của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cho thấy trên 510 BN UTG biệt hóa điều trị trong giai đoạn 1999 - 2005 có 85% kết quả mô bệnh học là thể nhú, thể nang chiếm 15% [8], nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương năm 2013 thấy tỷ lệ UTG thể nhú là 90,4%, thể nang là 9,6% [8]. Đặc điểm MBH trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Bùi Quang Biểu năm 2019 trên 109 BN UTG biệt hóa có Tg huyết thanh cao và xạ hình âm tính thấy có 100% kết quả MHB là thể nhú (93,6% thể nhú, 6,4% thể nhú biến thể nang) [9] và nghiên cứu của Ngô Thị Minh Hạnh năm 2019 trên nhóm UTG tái phát di căn thấy thể nhú chiếm tới 96,1% [7]. Đặc điểm này được giải thích bởi các nghiên cứu dịch tễ cho thấy trong khoảng 15 năm trở lại đây, tỷ lệ UTG biệt hóa tăng và chủ yếu là tăng trên số lượng BN UTG thể nhú [10].

Đánh giá sự biến đổi Tg và Anti-Tg huyết thanh:

Giá trị trung bình của Tg tại thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I là $223,8\text{ng/ml}$ không có sự khác biệt so với Tg sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ, vết hạch cổ là $255,3\text{ng/ml}$ với $p=0,116$. Giá trị trung bình Tg tương đương ở 2 thời điểm sau cắt toàn bộ tuyến giáp và thời điểm kháng ^{131}I .

Giá trị trung bình của A-Tg ở thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I là $82,3\text{IU/ml}$ thấp hơn xét nghiệm A-Tg đánh giá tại thời điểm sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ, vết hạch cổ là $131,9\text{IU/ml}$ có ý nghĩa thống kê với $p=0,047$. A-Tg có xu hướng giảm sau điều trị ^{131}I nhưng xét nghiệm này ít có giá trị, thường là xét nghiệm đi cùng để tăng độ tin cậy của Tg. Tg huyết thanh là dấu ấn ung thư rất có giá trị trong theo dõi bệnh UTG biệt hóa. So với ngưỡng Tg 10ng/ml để đánh giá đáp ứng sau điều trị là tốt hoặc trung gian thì giá trị Tg trung bình của BN trong nghiên cứu của chúng tôi rất cao, phù hợp với đặc điểm BN là nhóm có các tổn thương tái phát/di căn không bắt phóng xạ hoặc không đáp ứng với điều trị bằng ^{131}I . Như vậy, những BN có xét nghiệm Tg cao và không giảm khi điều trị bằng dược chất phóng xạ thì có thể nghĩ đến tình trạng kháng ^{131}I và

cần làm các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh để tìm ra các tổn thương về cấu trúc. Các BN trong nghiên cứu của tác giả Bùi Quang Biểu [9] cũng có xét nghiệm Tg huyết thanh trước khi chụp PET/CT cao (trung bình $297,9 \pm 250$; trung vị 217ng/ml). Nhóm BN trong nghiên cứu này có đặc điểm Tg cao, xạ hình âm tính, được chụp PET/CT tìm tổn thương tái phát, di căn. Khi BN tìm thấy tổn thương tái phát di căn thì chính là chẩn đoán kháng ^{131}I . Theo ATA 2015, các BN này sẽ được xếp vào nhóm I và II trong các phân nhóm kháng ^{131}I [2].

Phân nhóm BN kháng ^{131}I theo tiêu chuẩn ATA: 39,8% số bệnh nhân kháng ^{131}I được phân loại thuộc vào nhóm I, nhóm II chiếm 48%, tỷ lệ nhóm III và nhóm IV là 3,3% và 8,1%. Theo Schlumberger, nhóm kháng ^{131}I loại 1 là nhóm không có hiệu quả khi điều trị bằng i-ốt phóng xạ [1]. Hơn nữa, những BN có tổn thương tái phát, di căn không bắt i-ốt trên XHTT chẩn đoán thì cũng được xem như là kháng ^{131}I vì kết quả điều trị những lần tiếp theo cũng rất hạn chế [2]. Trong phân nhóm thứ 2, khối u mất khả năng bắt i-ốt sau một thời gian điều trị i-ốt. Những BN này thường có khối di căn lớn, i-ốt phóng xạ đã loại trừ những tế bào u biệt hóa còn bắt ^{131}I , còn lại những vùng tế bào kém biệt hóa thì không bị ^{131}I tiêu diệt và do đó bệnh sẽ tiến triển. Ở nhóm kháng i-ốt loại 3, ^{131}I vẫn tập trung ở một số tổn thương tái phát, di căn. Trường hợp này thường gặp ở những BN có nhiều tổn thương di căn kích thước lớn. Về mặt điều trị, tuy được xếp vào nhóm kháng ^{131}I nhưng những BN này vẫn tiếp tục được điều trị ^{131}I cho những tổn thương còn bắt i-ốt và kết hợp với liệu pháp điều trị tại chỗ (xạ trị ngoài, tiêm ethanol, đốt sóng cao tần...) cho những tổn thương không bắt i-ốt. Kháng i-ốt nhóm 4 là nhóm BN bệnh vẫn tiến triển di căn cho dù tổn thương vẫn bắt i-ốt. Một điều rõ ràng bệnh tiến triển vẫn xảy ra sau một quá trình điều trị đủ liều ^{131}I , điều trị tiếp i-ốt phóng xạ sẽ không còn hiệu quả mà còn có nguy cơ biến chứng và ung thư thứ phát do hậu quả của i-ốt phóng xạ [11].

Số lượng và vị trí tổn thương kháng ^{131}I : Kết quả nghiên cứu cho thấy 79,7% BN có 1 vị trí tổn thương kháng ^{131}I . Tổn thương hay gặp nhất là tại hạch vùng cổ, chiếm 74,1%, 22/123 BN có tổn thương tại giường tuyến giáp trong đó 17/22 BN có tổn thương

tại giường tuyến giáp kết hợp với các vị trí khác như hạch cổ, phổi. Các BN có tổn thương phối hợp của giường tuyến giáp và/hoặc hạch cổ với các vị trí khác như phổi, hạch trung thất, xương khiến cho phẫu thuật không còn là biện pháp điều trị triệt căn mà việc điều trị thường phải kết hợp đa mô thức như phẫu thuật, ^{131}I , tia xạ và có thể là cả điều trị đích.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 123 BN UTG biệt hóa kháng ^{131}I chúng tôi nhận thấy:

Đặc điểm lâm sàng: BN UTG biệt hóa kháng ^{131}I thường gặp ở tuổi trung niên, nữ giới chiếm đa số. 39,8% số BN kháng ^{131}I được phân loại thuộc vào nhóm I, 48% thuộc nhóm II, trung vị thời gian từ khi được chẩn đoán đến khi xác định kháng ^{131}I là 25,4 tháng. Tổn thương tái phát kháng ^{131}I xuất hiện tại giường tuyến giáp, di căn hạch hoặc kết hợp với di căn xa ở nhiều vị trí.

Đặc điểm cận lâm sàng: UTG biệt hóa kháng ^{131}I thường gặp ở thể nhú, xét nghiệm Tg huyết thanh cao và không giảm so với trước điều trị ^{131}I .

Tài liệu tham khảo

- Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Lebouilleux S, Luster M, Pitoia F, Pacini F (2014) *Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer*. Lancet Diabetes Endocrinol 2(5): 247-254.
- Brian RH, Erik K, Keith CB (2016) *2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid 26: 1-133.
- Worden F (2014) *Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer*. Ther Adv Med Oncol 6161: 267-279.
- Vaisman F, Carvalho DP, Vaisman M (2014) *A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer*. European Journal of Endocrinology 22: 301-310.
- David SC, Gerard MD, Bryan RH et al (2009) *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid*

- nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid* 19(11): 1167-1214.
6. Phạm Thị Minh Bảo, Lê Ngọc Hà (2007) *Nghiên cứu một số một số đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa sau phẫu thuật bằng I-131 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*. Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.
 7. Ngô Thị Minh Hạnh (2020) *Mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, đột biến gen BRAF-V600E trong ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa tái phát, di căn*. Đại học Y Hà Nội.
 8. Nguyễn Thị Lan Hương (2013) *Đánh giá kết quả điều trị ung thư giáp trạng thể biệt hoá sau phẫu thuật bằng I-131 tại Viện Y học phóng xạ và U bướu quân đội*. Tạp chí Y học lâm sàng 108, 8, tr. 162-167.
 9. Bùi Quang Biểu (2019) *Nghiên cứu hình ảnh 18F-FDG PET/CT ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa sau phẫu thuật có thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình âm tính*. Viện Nghiên cứu Khoa học Y dược lâm sàng 108.
 10. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH et al (2016) *Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers with no impact on other subtypes or thyroid cancer mortality*. *Thyroid* 26: 1535-1540.
 11. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schvartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M (2003) *Second primary malignancies in thyroid cancer patients*. *Br J Cancer* 89(9): 1638-1644.