

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

BỘ QUỐC PHÒNG

ĐẶNG TRUNG DŨNG

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NGOẠI KHOA
UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA
KHÁNG ¹³¹I

Nghành/Chuyên ngành: Ngoại khoa/Ngoại lồng ngực
Mã số: 9720104

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội - 2023

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Lê Ngọc Hà
2. PGS.TS. Trần Trọng Kiểm

Phản biện:

- 1.
- 2.
- 3.

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại:
Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 20.....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia Việt Nam
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN CỦA ĐỀ TÀI

1. Đề tài nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I
2. Đề tài phân tích rõ kỹ thuật ngoại khoa trong phẫu thuật đã phân tích được các yếu tố ảnh hưởng tới tiên lượng bệnh nhân; từ đó có thể ứng dụng trong đánh giá, tiên lượng và chỉ định các phương pháp điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân sau mổ.
3. Đây là công trình đầu tiên tại Việt Nam công bố về phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I (98 bệnh nhân), là cơ sở để tiên lượng và điều trị nhóm bệnh nhân này.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 129 trang, trong đó: đặt vấn đề 2 trang, tổng quan 34 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu 27 trang, kết quả nghiên cứu 27 trang, bàn luận 36 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 37 bảng, 10 biểu đồ, 19 hình và 1 sơ đồ. Tài liệu tham khảo gồm 158 tài liệu: 04 tài liệu tiếng Việt, 154 tài liệu tiếng Anh.

ĐẶT VẤN ĐỀ

UTTG thể biệt hoá là ung thư có nguồn gốc từ tế bào biểu mô của tuyến giáp, bệnh thường tiến triển chậm, chủ yếu tái phát tại chỗ và di căn hạch vùng cổ. Điều trị UTTG thể biệt hóa là điều trị đa mô thức, bao gồm kết hợp phẫu thuật, điều trị phóng xạ ^{131}I , hormone liệu pháp ... Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát từ 10 - 30%. Khoảng 1/3 - 1/2 tổn thương UTTG thể biệt hóa tái phát và di căn sẽ giảm dần hoặc không hấp thụ ^{131}I và là UTTG thể biệt hóa kháng ^{131}I , có tiên lượng xấu hơn.

Hiện nay, các hướng dẫn điều trị UTTG thể biệt hóa kháng ^{131}I của Hội tuyến giáp Hoa Kỳ, Hiệp hội phòng chống ung thư Hoa Kỳ và Hội tuyến giáp Châu Âu... cũng đang dần hoàn thiện về quy trình điều trị đối với nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên, phẫu thuật vẫn là lựa chọn hàng đầu cho những tổn thương UTTG thể biệt hóa kháng ^{131}I khu trú. Tại Việt Nam, đã có một số công trình nghiên cứu về UTTG thể biệt hóa kháng ^{131}I và phẫu thuật. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“Kết quả điều trị ngoại khoa ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I ”** nhằm cải thiện kết quả điều trị nhóm bệnh nhân này, với các mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I có chỉ định phẫu thuật.
2. Đánh giá kết quả phẫu thuật và xác định một số yếu tố liên quan đến kết quả phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I

1.1.1. Khái niệm, cơ chế ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I

1.1.2.1. Khái niệm và phân loại ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I

Theo ATA 2015, UTTG thể biệt hóa kháng ^{131}I bao gồm 4 nhóm sau:

- Nhóm I: mô ung thư không bắt ^{131}I ngay từ đầu.
- Nhóm II: Tổ chức u mất dần khả năng bắt ^{131}I .
- Nhóm III: ^{131}I chỉ bắt vào một số tổn thương nhưng có một số tổn thương khác không bắt ^{131}I .
- Nhóm IV: các tổn thương vẫn tiến triển mặc dù có bắt ^{131}I .

Trong thực hành lâm sàng có một số tiêu chí khác trong đánh giá kháng với ^{131}I như liều điều trị 131I tích lũy > 600 mCi nhưng không đạt đáp ứng hoàn toàn, tăng Tg huyết thanh sau điều trị ^{131}I , tổn thương bắt giữ FDG trên PET/CT.

1.1.2.2. Cơ chế ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I

Giảm và không hấp thu iốt ở các tế bào UTTG có liên quan bất thường chức năng của NIS (sodium iodide symporter), giảm biểu hiện của các thành phần tham gia chuyển hóa iốt khác, bao gồm Tg (thyroglobulin), TPO (thyroperoxidase) và thụ thể hormon kích thích tuyến giáp TSHR (Thyroid Stimulating Hormone Receptor). Hơn nữa, giảm khả năng tập trung iốt của các tế bào UTTG thể biệt hóa do giảm biểu hiện NIS.

Có hai con đường hoạt hóa tín hiệu chính dẫn tới sự thay đổi gen làm giảm sự biệt hóa trong UTTG là con đường MAPK (mitogen-activated protein kinase) và PI3K/AKT (phosphoinositide 3-

kinase). Ngoài ra, một số con đường tín hiệu khác cũng đóng vai trò trong cơ chế giảm và mất hấp thụ iốt.

1.1.3. Triệu chứng lâm sàng ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ¹³¹I

- Triệu chứng cơ năng: các triệu chứng cơ năng của UTTG kháng ¹³¹I thường nghèo nàn.

- Triệu chứng thực thể: hạch tái phát vùng cổ có thể là hạch trung tâm hoặc hạch cổ bên, hạch thượng đòn... Hạch thường ít di động, mật độ chắc, không đau. Một số hạch to hoặc tổn thương phần mềm dưới da có thể gây đau.

1.1.4. Triệu chứng cận lâm sàng ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ¹³¹I

1.1.4.1. Xét nghiệm thyroglobulin, anti-Thyroglobulin huyết thanh

Thyroglobulin (Tg) là một protein được sản xuất bởi các tế bào biểu mô nang tuyến giáp. Sự tồn tại của Tg chứng tỏ còn hoạt động chức năng của mô tuyến giáp. Đối với những bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và xóa mô giáp bằng ¹³¹I, sự xuất hiện Tg được coi là một trong những dấu hiệu của bệnh tái phát hoặc di căn. Anti-thyroglobulin (anti-Tg) là kháng thể kháng Tg.

1.1.4.2. Siêu âm

Siêu âm vùng cổ khoang trung tâm và khoang bên được khuyến cáo trong chẩn đoán hạch cổ di căn.

1.1.4.3. Cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ

Chụp cắt lớp vi tính (computed tomography - CT) hoặc cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging - MRI) khảo sát vùng cổ - ngực có thể bổ sung những hạn chế của siêu âm, mang lại bức tranh toàn cảnh của các tổn thương xâm lấn rộng hoặc di căn đa ổ để định hướng điều trị một cách thích hợp.

1.1.4.4. Xạ hình trong chẩn đoán tổn thương di căn trong UTTG kháng ¹³¹I

Chụp xạ hình xương toàn thân (whole-body bone scan) trên máy gamma camera bằng ^{99m}Tc-MDP là kỹ thuật y học hạt nhân kinh điển cung cấp các thông tin về mức độ và diện tổn thương di căn xương.

1.1.4.5. ¹⁸F-FDG PET/CT trong UTTG thể biệt hóa kháng ¹³¹I

Trong nhiều năm qua, ứng dụng lâm sàng của ¹⁸F-FDG PET trong UTTG là xác định vị trí tái phát và di căn ở những bệnh nhân có xét nghiệm nồng độ Tg cao ($\geq 10\text{ng/ml}$) và kết quả xạ hình ¹³¹I toàn thân (XHTT) âm tính. Các nghiên cứu đã cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của ¹⁸F-FDG PET trong chẩn đoán xác định vị trí tái phát và di căn của UTTG tương ứng từ 82 - 95% và 83 - 95%.

1.1.4.6. Xét nghiệm chọc hút tế bào bằng kim nhỏ

Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA - Fine Needle Aspiration) và FNA dưới hướng dẫn của siêu âm là phương thức tốt để chẩn đoán hạch di căn. Phương pháp này có thể đạt độ nhạy chẩn đoán 75% đến 85% với tỷ lệ âm tính giả từ 6% đến 8%.

1.1.5. Điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ¹³¹I

1.1.5.1. Theo dõi tích cực

Trong hầu hết các trường hợp khối u kích thước nhỏ dưới 1 - 2cm có thể theo dõi tích cực mà không cần một biện pháp điều trị nào khác.

1.1.5.2. Điều trị tại chỗ

Điều trị tại chỗ được chỉ định khi tổn thương tái phát gây ra các triệu chứng và/hoặc gây nguy cơ tổn thương cho các cấu trúc quan trọng. Các phương pháp điều trị tại chỗ gồm phẫu thuật, xạ trị ngoài (EBRT - External Beam Radiation Therapy), sóng cao tần (Radio

frequency - RF), áp lạnh (cryoablation), đốt bằng laser và thuyên tắc mạch (chemo-embolization).

1.1.5.3. Điều trị toàn thân

Sử dụng các thuốc phân tử nhỏ kháng tyrosin kinase (Tyrosine Kinase Inhibitor: TKI) trong điều trị các bệnh nhân UTTG thể biệt hóa kháng ¹³¹I.

Năm 2013, Sorafenib là thuốc đầu tiên được chấp thuận điều, chỉ định cho các bệnh nhân ung thư tuyến giáp loại biệt hóa tái phát, di căn không còn đáp ứng với điều trị bằng iốt phóng xạ.

Năm 2015 FDA cũng phê duyệt Lenvatinib trong điều trị bệnh nhân UTTG thể biệt hóa, di căn, thất bại trong điều trị với ¹³¹I.

1.2. Phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ¹³¹I

1.2.2. Chỉ định phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ¹³¹I

- Tổn thương tại khoang trung tâm ≥ 8 mm; tổn thương hạch cổ bên ≥ 10 mm.
- Tổn thương tại chỗ tiến triển.
- Tổn thương có nguy cơ cao gây chèn ép khí - thực quản hoặc chèn ép thần kinh.
- Tổn thương di căn xa đơn độc.
- Tổn thương tại chỗ gây đau.

1.2.3. Phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ¹³¹I

1.2.3.1. Cắt tổn thương ung thư tuyến giáp tái phát và vét hạch trung tâm

Có 3 cách tiếp cận để bộc lộ thần kinh quặt ngược trong trường hợp này:

- Tiếp cận bằng đường bên:
- Tiếp cận từ dưới:
- Tiếp cận từ trên: Xuyên lách dây thần kinh quặt ngược

- *Xâm lấn khí quản*: Cắt bỏ theo phương pháp tiếp tuyến khỏi thành khí quản. Cắt bỏ một phần nhỏ của thành khí quản. Trong trường hợp xâm lấn khí quản nhiều, cần phải cắt đoạn khí quản và nối lại khí quản.

- *Xâm lấn thực quản*: Cắt bỏ một phần thành thực quản hoặc cắt cả thành thực quản.

1.2.3.2. Vết hạch cổ bên

- Nạo vết hạch cổ triệt căn:
- Nạo vết hạch cổ triệt căn cải biên:
- Nạo vết hạch cổ chọn lọc:
- Nạo vết hạch cổ mở rộng:

1.2.4. Biện chứng phẫu thuật ung thư tuyến giáp tái phát

- Tổn thương tuyến cận giáp.
- Tổn thương dây thần kinh quặt ngược.
- Chảy máu sau phẫu thuật.
- Suy hô hấp cấp.
- Rò dưỡng chấp.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân UTTG thể biệt hoá kháng ^{131}I theo tiêu chuẩn của ATA 2015, có chỉ định và được phẫu thuật tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 12/2018 đến 11/2021.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Các đối tượng được lựa chọn trong nghiên cứu phải có đầy đủ tất cả các tiêu chuẩn sau:

- Các bệnh nhân UTTG thể biệt hóa đã được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.

- Bệnh nhân có tái phát, tiến triển và di căn sau điều trị đa mô thức (phẫu thuật, điều trị ^{131}I , hormon trị liệu...) và có kháng ^{131}I theo tiêu chuẩn của ATA 2015.

- Bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật.

- Bệnh nhân tự nguyện tham gia theo dõi trước và sau phẫu thuật

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không có hồ sơ lưu trữ ghi chi tiết các thông tin cần thiết.

- Bệnh nhân có bệnh mạn tính nặng, ung thư khác kết hợp.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu kết hợp hồi cứu, không có nhóm chứng, **theo dõi dọc**.

Cỡ mẫu nghiên cứu áp dụng công thức tính cỡ mẫu, tối thiểu 76 bệnh nhân.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu và các bước tiến hành nghiên cứu

Lựa chọn bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu theo tiêu chuẩn đã có theo quy trình thống nhất.

2.3. Quy trình chẩn đoán ung thư tuyến giáp biệt hóa tái phát kháng ^{131}I

Quy trình nghiên cứu được thông qua Hội đồng khoa học và áp dụng tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.3.1. Siêu âm vùng cổ

2.3.2. Chụp cắt lớp vi tính

Chụp CT vùng cổ - ngực trên các bình diện ngang, đứng dọc và đứng ngang.

2.3.3. Chụp $^{18}\text{F-FDG PET/CT}$

2.3.4. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ

2.4. Quy trình phẫu thuật ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I

2.4.1. Chỉ định và chống chỉ định phẫu thuật

2.4.1.1. Chỉ định phẫu thuật

- Tồn thương tái phát tại khoang trung tâm có kích thước $\geq 8\text{mm}$.
- Tồn thương tái phát hạch cổ bên có kích thước $\geq 10\text{mm}$.
- Tồn thương tại chỗ tiến triển.
- Tồn thương có nguy cơ cao gây chèn ép khí - thực quản, chèn ép thần kinh hoặc tồn thương gây đau tại chỗ.
- Tồn thương di căn xa đơn độc.

2.4.1.2. Chống chỉ định phẫu thuật

- Khối di căn đã xâm lấn nhiều vào thực quản, khí quản không còn khả năng cắt toàn bộ khối tồn thương.
- Thể trạng bệnh nhân già yếu hoặc mắc bệnh mãn tính (suy tim, suy thận nặng...) không có khả năng chịu được phẫu thuật lớn, kéo dài.

2.4.2. Chuẩn bị bệnh nhân trước mổ

2.4.3. Gây mê và đặt tư thế bệnh nhân

2.4.4. Quy trình phẫu thuật

2.4.4.1. Quy trình phẫu thuật cắt tổn thương tái phát vùng cổ

2.4.4.2. Quy trình phẫu thuật cắt đoạn khí quản có ung thư tuyến giáp xâm lấn

2.4.4.3. Quy trình phẫu thuật cắt tổn thương xâm lấn quặt ngược, thực quản và mạch máu

2.4.4.4. Quy trình phẫu thuật cắt tổn thương di căn cổ - trung thất

2.4.4.5. Quy trình phẫu thuật cắt tổn thương di căn trong trung thất

2.4.4.6. Quy trình phẫu thuật cắt tổn thương di căn phổi khu trú

2.4.5. Quy trình chăm sóc bệnh nhân sau phẫu thuật

2.5. Biện số và chỉ số nghiên cứu

2.5.1. Các biện số về lâm sàng, cận lâm sàng trước mổ

2.5.1.1. Các biện số liên quan tới lâm sàng trước mổ

- Tuổi:
- Giới tính
- Triệu chứng toàn thân của bệnh nhân.
- Phương pháp phẫu thuật ban đầu
- Các biến chứng của các cuộc phẫu thuật lần trước.
- Mô bệnh học trước điều trị ^{131}I
- Chẩn đoán giai đoạn theo TNM
- Phân nhóm nguy cơ theo ATA 2015
- Số lần điều trị ^{131}I , tổng liều điều trị ^{131}I
- Phân nhóm bệnh nhân kháng ^{131}I theo ATA 2015
- Thời gian tái phát
- Triệu chứng cơ năng:
- Triệu chứng thực thể:

2.5.1.2. Các biện số liên quan tới cận lâm sàng trước mổ

- Xét nghiệm thyroglobulin và anti thyroglobulin huyết thanh:

- Siêu âm:
- CT cổ - ngực hoặc PET/CT: đo kích thước tổn thương.
- Vị trí hạch cổ.
- Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ.
- Soi vận động của dây thanh.

2.5.2. Các biến số liên quan trong phẫu thuật và sau phẫu thuật

2.5.2.1. Các biến số liên quan tới phẫu thuật và hậu phẫu trong mổ

- Đường tiếp cận khi phẫu thuật
- Tình trạng vùng phẫu thuật
- Phân chia vùng phẫu thuật
- Mức độ xâm lấn của tổn thương trong phẫu thuật
- Xử lý các cơ quan bị xâm lấn:
- Thời gian mổ:
- Lượng dịch dẫn lưu sau mổ
- Số ngày hậu phẫu
- + Đánh giá kết quả phẫu thuật.
- + Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật.

2.5.2.2. Các biến số liên quan tới giải phẫu bệnh lý

- Số lượng hạch vét được.
- Kích thước hạch.
- Số lượng và kích thước hạch di căn
- Số lượng và kích thước hạch không di căn.
- Tỷ lệ hạch di căn

2.5.2.3. Các biến số liên quan tới đột biến BRAF

Bệnh nhân được giải thích và đồng ý sẽ được làm xét nghiệm đột biến gen *BRAF* bằng kỹ thuật Real Time PCR

2.5.2.4. Các biến số liên quan tới đánh giá tình trạng sau phẫu thuật

- Đánh giá kết quả sau phẫu thuật và biến chứng.

- Đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật theo ATA 2015.

- Tái khám xa: đánh giá tái phát.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.4. Đánh giá giai đoạn theo TNM

Giai đoạn bệnh	< 55 (n=72)	≥ 55 (n=26)	Tổng
I	70 (97,2%)	5 (19,2%)	75 (76,5%)
II	2 (2,8%)	11 (42,3%)	13 (13,3%)
III	0	8 (30,8%)	8 (8,2%)
IV	0	0	0
Không xác định	0	2 (7,7%)	2 (2,0%)
Tổng			98 (100%)

Nhận xét: đa số bệnh nhân ở giai đoạn I (76,5%)

Bảng 3.7. Số lần điều trị và liều tích lũy ¹³¹I

Số lần điều trị và liều tích lũy ¹³¹ I	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	
Số lần điều trị ¹³¹ I	≤ 2	57	58,2
	> 2	41	41,8
	Trung bình	2,7 ± 1,2	
	Trung vị	2 (1 - 9)	
Liều tích lũy ¹³¹ I (mCi)	Trung bình	351,5 ± 181,4	
	Trung vị	300 (100 - 1250)	
	≤ 300	62	63,3
	300 - 600	27	27,5
	≥ 600	9	9,2

Nhận xét: số lần điều trị ^{131}I trung bình $2,7 \pm 1,2$, liều tích lũy trung bình $351,5 \pm 181,4$ mCi.

**Bảng 3.13. Kết quả hình ảnh CT và PET/CT
và các phương pháp chẩn đoán khác**

Đặc điểm tổn thương		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
CT		80	81,6
PET/CT		18	18,4
CT	Không ngấm thuốc cản quang	21	21,4
	Có ngấm thuốc cản quang	59	60,2
CT và PET/CT	Có xâm lấn	26	26,5
	Không xâm lấn	72	73,5
Kích thước (mm)	≤ 10	47	48
	> 10	51	52
	Trung bình	12,9 \pm 7,5	
	Trung vị	11 (6 - 59)	
FNA dương tính		95	96,9
Liệt dây thanh qua soi thanh - khí quản trước mổ		7*	18,5

(* có 3 bệnh nhân liệt dây thanh do phẫu thuật trước đó và 4 bệnh nhân liệt thanh quản do u xâm lấn dây thần kinh quặt ngược và khí quản)

Nhận xét: Kích thước tổn thương trung bình là $12,9 \pm 7,5$ (6 - 59) mm trong đó 52% bệnh nhân có kích thước tổn thương > 10 mm.

Bảng 3.15. Kết quả đột biến BRAF (n = 83)

Mô bệnh học	Đột biến BRAF		Tổng
	Dương tính	Âm tính	
Thế nhú	67	13	80
Thế nang	2	1	3
Tế bào Hurthle	0	0	0
Tổng	69 (83,1%)	14 (16,9%)	83

Nhận xét: đa số bệnh nhân có đột biến BRAF (83,1%).

3.2. Kết quả phẫu thuật

Bảng 3.19. Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Cắt tổn thương giường tuyến giáp + vét hạch cổ	6	6,1
Cắt tổn thương giường tuyến giáp + cắt nối khí quản	3	3,1
Cắt tổn thương giường tuyến giáp + cắt nối khí quản + vét hạch cổ	1	1
Vét hạch cổ + cắt u di căn phổi	1	1
Vét hạch cổ, trung thất	87	88,8
Tổng	98	100

Nhận xét: vét hạch cổ, trung thất chiếm đa số với 88.8%.

Bảng 3.24. Vị trí các nhóm hạch cổ (n = 95)

Vị trí hạch		Phải	Trái
Hạch dưới da		3 (3,1%)	
Nhóm hạch trung tâm	VI	59 (60,2%)	
	VII	7 (7,1%)	
Nhóm hạch cổ bên	II	23 (23,5%)	23 (23,5%)
	III	23 (23,5%)	19 (19,4%)
	IV	23 (23,5%)	27 (27,6%)
	V	10 (10,2%)	5 (5,1%)

Nhận xét: hạch nhóm VI được vét nhiều nhất (60,2%).

Bảng 3.25. Số lượng hạch vét được (n = 95)

Vị trí		Vùng hạch đã được phẫu thuật	Vùng hạch chưa được phẫu thuật	Cả nhóm
Số hạch vét được	Ít nhất	1	1	1
	Nhiều nhất	19	43	47
	Trung bình	5,6 ± 4,6	16,9 ± 8,4	13,2 ± 10,6
Số hạch di căn	Ít nhất	1	0	1
	Nhiều nhất	12	14	15
	Trung bình	2,8 ± 2,4	3,3 ± 2,8	3,9 ± 3,1
Tỷ lệ hạch di căn	Trung bình	0,43 ± 0,3		
	Trung vị	0,37 (0,06 - 1,0)		

Nhận xét: số hạch vét được trung bình là 13,2 ± 10,6, số hạch di căn trung bình là: 3,9 ± 3,1.

Bảng 3.28. Biến chứng phẫu thuật (n = 98)

Biến chứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Chảy máu sau mổ	1	1
Rò dưỡng chấp	3	3,1
Nhiễm khuẩn vết mổ	0	0
Hạ canxi máu	4	4,1
Tổn thương dây thần kinh quặt ngược*	2	2
Tổng	10	10,2

(* không tính 4 bệnh nhân cắt thần kinh quặt ngược chủ động)

Nhận xét: tỷ lệ biến chứng trong phẫu thuật là 10,2%.

Bảng 3.29. Phân loại kết quả phẫu thuật (n = 98)

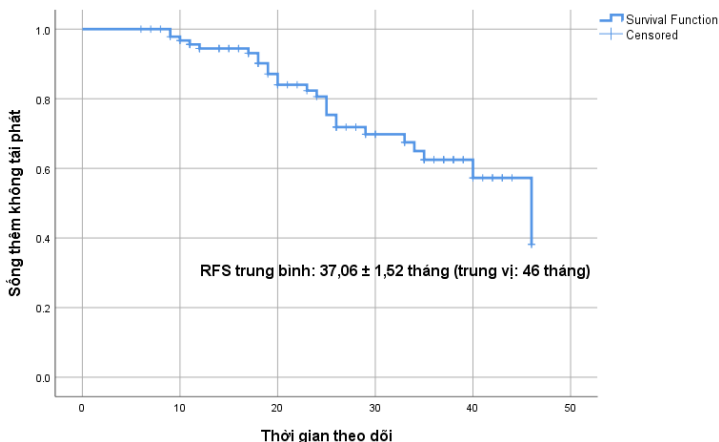
Phân loại kết quả phẫu thuật	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tốt	88	89,8
Đạt yêu cầu	10	10,2
Không đạt yêu cầu	0	0
Tổng	98	100

Nhận xét: 89,8% bệnh nhân có kết quả phẫu thuật tốt. Không có bệnh nhân nào không đạt yêu cầu.

Bảng 3.31. Phân loại đáp ứng và điều trị sau phẫu thuật

Đáp ứng và điều trị sau phẫu thuật		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng sau phẫu thuật	Hoàn toàn	28	28,6
	Trung gian	20	20,4
	Không hoàn toàn sinh hóa	42	42,9
	Không hoàn toàn cấu trúc	8	8,2
Điều trị sau phẫu thuật	Theo dõi	86	87,8
	Điều trị ^{131}I bổ xung	9	9,1
	Xạ trị ngoài	3	3,1

Nhận xét: đáp ứng không hoàn toàn sinh hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (42,9%).

**Biểu đồ 3.2. Đồ thị sống thêm không tái phát**

Thời gian sống thêm không tái phát trung bình: 37,06 ± 1,52 tháng.

Tỷ lệ sống thêm không tái phát ở thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm tương ứng là 94,4%, 80,6% và 62,5%.

**Bảng 3.37. Phân tích đơn biến và đa biến
cho sống thêm không tái phát**

Biến số		Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Giới tính	Nữ	0,31	0,01	0,50	0,179
	Nam	(0,13 - 0,76)		(0,19 - 1,37)	
Tuổi cắt tuyên giáp	≤ 55	1,89	0,12	–	–
	> 55	(0,85 - 4,23)			
Tuổi mổ tái phát	≤ 55	4,12	0,002	2,05	0,132
	> 55	(1,71 - 9,94)		(0,81 - 5,23)	
Nguy cơ tái phát	Thấp - Trung bình	0,96	0,927	–	–
	Cao	(0,38 - 2,43)			
Liều tích lũy ¹³¹I	≤ 300mCi	2,81	0,011	1,11	0,202
	> 300mCi	(1,27 - 6,19)		(0,43 - 2,89)	
Kích thước	≤ 10mm	14,16	<	7,07	0,012
	> 10mm	(3,32 - 60,45)	0,001	(1,53 - 32,72)	
Xâm lấn	Không	11,11	<	3,72	0,043
	Có	(3,80 - 32,43)	0,001	(1,05 - 3,21)	
Tg	< 1ng/mL	5,10	0,003	2,35	0,202
	≥ 1ng/mL	(1,75 - 14,88)		(0,63 - 8,77)	

Nhận xét: xâm lấn tổn thương và kích thước tổn thương >10mm là yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm không tái phát

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

4.1.1.1. Tuổi, giới và mô bệnh học

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $47,4 \pm 14,9$ (thấp nhất 17 tuổi, cao nhất 84 tuổi). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Lê Ngọc Hà năm 2021 tuổi trung bình là 48 (17 - 81). Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi lại có sự khác biệt với một số tác giả khác như Brose (2017), Schlumberger (2015) và Shobab (2019).

Về giới, UTTG thể biệt hóa kháng ^{131}I hay gặp ở nữ, chiếm 87,8%; tỷ lệ nữ/nam trong nghiên cứu là 7,2/1. Trong nghiên cứu của Shokoohi (2020) tại Canada tỷ lệ nữ mắc bệnh chiếm ưu thế, tương ứng là 76,0%.

4.1.1.2. Đánh giá giai đoạn TNM và nguy cơ tái phát

- Kích thước u ban đầu

Theo AJCC 8, 59,2% bệnh nhân có kích thước u T1 - 2, 15,% u ở giai đoạn T3 và 15,3% ở giai đoạn T4. Điều này tương tự như nghiên cứu của Kalaitzidou (2020) khi các khối u chủ yếu ở giai đoạn T1 và T2 [93]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Lamartina (2017) cho thấy kích thước u ở giai đoạn T1 và T2 chỉ 42% và 53% kích thước u T3 và T4 sử dụng phân loại theo AJCC 7.

- Di căn hạch

Tỷ lệ di căn hạch là 69,4%; trong đó, di căn một hoặc nhiều nhóm hạch cổ bên (N1b) chiếm tỷ lệ cao nhất (63,3%). Trong nghiên cứu của So (2018), tỷ lệ di căn hạch chỉ chiếm 20,9% ở nhóm 18.141 bệnh nhân UTTG thể nhú.

- Phân loại giai đoạn bệnh

Theo phân loại của AJCC 8, 76,5% BN trong nghiên cứu ở giai đoạn I, 13,3% ở giai đoạn II, giai đoạn III có 8,2%, có 2 BN không xác định được giai đoạn. Onuma (2019) nghiên cứu trên 70 trường hợp UTTG thể nhú cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân cao nhất ở giai đoạn I (91,4%) [97]. Một nghiên cứu trước cũng tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 phân loại theo AJCC 7 trên thấy giai đoạn I chiếm tỷ lệ cao nhất 37,7%, giai đoạn IV chiếm 24,6%, giai đoạn II và III lần lượt là 14,5% và 4,3% [10].

- Nguy cơ tái phát

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ tái phát thấp - trung bình chiếm 33,7%, tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao là 66,3%.

4.1.1.3. Phẫu thuật lần đầu và điều trị ¹³¹I

- Phương pháp phẫu thuật lần đầu

Trong nghiên cứu này, phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ đơn thuần chiếm 20,4%, số còn lại là các bệnh nhân đều được phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ + vét hạch cổ dự phòng hoặc điều trị chiếm tới 79,6%. Tỷ lệ này cũng tương đương so với thống kê của Lamartina (2017) với tỷ lệ phẫu thuật cắt tuyến giáp đơn thuần là 29%, số còn lại là phẫu thuật cắt tuyến giáp và vét hạch cổ. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Dong (2019) với 466 bệnh nhân UTTG thể nhú được phẫu thuật tại Tokyo từ năm 1981 đến 1991, tỷ lệ cắt tuyến giáp đơn thuần rất ít (chỉ chiếm 1,9%).

- Điều trị ¹³¹I

Số lần điều trị ¹³¹I trung bình trước lần phẫu thuật trong nghiên cứu của chúng tôi là $2,76 \pm 1,3$ lần. Tổng liều điều trị ¹³¹I trung bình là $358,6 \pm 221,6$ mCi (trung vị 37 mCi, thấp nhất 50mCi, cao nhất

1425mCi). Trong khi đó, trong nghiên cứu của Brose (2014), trung vị liều tích lũy ^{131}I trước khi được điều trị Sorafenib là 400; nghiên cứu của Shobab (2019) có số lần điều trị ^{131}I trung bình là $2,19 \pm 1,13\text{mCi}$ và liều tích lũy trung bình là $518 \pm 313,5\text{mCi}$.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán UTTG thể biệt hóa kháng ^{131}I

4.1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng cơ năng ít gặp chiếm tỉ lệ 11,2%. Triệu chứng thực thể: tỷ lệ sờ thấy tổn thương tái phát là 40,1%. Trong nghiên cứu này, chúng tôi khám lâm sàng phát hiện được tổn thương ở 40 bệnh nhân. Tỷ lệ này cũng tương đương Onkendi (2014) nghiên cứu ở Mayo Clinic.

4.1.2.2. Chẩn đoán cận lâm sàng

- Siêu âm

Nghiên cứu của chúng tôi đã thấy siêu âm phát hiện 94,9% các trường hợp UTTG thể biệt hóa kháng ^{131}I . Trong các nghiên cứu của Onkendi (2014), 42% bệnh nhân có các hạch bệnh lý không sờ thấy được xác định ở khoang trung tâm và 67% ở vùng cổ bên.

- Chẩn đoán hình ảnh

Trong nghiên cứu này chúng tôi siêu âm cho 100% các trường hợp và chụp CT cho 81,6% số bệnh nhân và chụp PET/CT cho 18,4% còn lại. Chúng tôi sử dụng kết hợp các phương pháp để chẩn đoán và định vị tổn thương.

- Xét nghiệm Tg, anti-Tg

Nồng độ Tg trước mổ trung bình là $33,61 \pm 72,68 \text{ ng/mL}$, trung vị là $6,84 \text{ ng/mL}$ (0,04 - 500 ng/mL), trong đó 44,9% bệnh nhân có nồng độ Tg trước mổ $\geq 10 \text{ ng/mL}$. So với các nghiên cứu của Sun (2022) có trung vị nồng độ Tg là $11,12 \text{ ng/mL}$ (0,1 - 1000 ng/mL).

4.2. Kết quả điều trị ngoại khoa

4.2.3. Kết quả phẫu thuật

4.2.3.2. Tôn thương tái phát xâm lấn

Chúng tôi thấy có 32 bệnh nhân (32,7%) có xâm lấn. So với Zhou (2021) tỷ lệ hạch xâm lấn vô của tác giả là 34/743 (4,58%). Sun (2022) thì thấy tỷ lệ xâm lấn ngoài hạch là 31,4%.

4.2.3.3. Số hạch vét được trong phẫu thuật

Với 98 bệnh nhân được phẫu thuật, có 95 bệnh nhân có vét hạch. Số hạch trung bình vét được là $13,2 \pm 10,6$. Trong đó số hạch di căn trung bình là $3,9 \pm 3,1$. Tỷ lệ hạch di căn trung bình là $0,43 \pm 0,3$. Lamartina (2015) báo cáo trong số 157 bệnh nhân được phẫu thuật UTTG thể biệt hóa tái phát trung vị hạch số hạch vét được là 29 (1 - 98), với trung vị số hạch di căn hạch là 4 (1 - 41). Trung vị kích thước hạch di căn lớn nhất là 14 mm (4 - 70 mm). Tỷ lệ hạch di căn trung bình là 0,17 (0,02 - 1). Rivera-Robledo (2019) báo cáo kết quả vét hạch trong UTTG thể nhú tái phát. Hạch được xác nhận trong mẫu bệnh phẩm ở 98,8% bệnh nhân, với số lượng trung bình di căn và số hạch vét được là 2,43/4,5 ở khoang trung tâm (0 - 20 số hạch vét được, 0 - 20 số hạch di căn) và 2,41/14,4 ở cổ bên (0 - 46 số hạch vét được, 0 - 12 số hạch di căn). Kalaitzidou (2020) báo cáo kết quả vét hạch đối với UTTG thể nhú tái phát. Trung vị số hạch khi phẫu thuật là 26 (1 - 60) và trung vị số hạch di căn là 4 (1 - 13). Tỷ lệ hạch khi mổ lại là $0,36 \pm 0,33$ (từ 0,04 - 1,00). Như vậy, có thể thấy số hạch vét được và số hạch di căn của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả khác.

4.2.3.5. Biến chứng sau phẫu thuật

Biến chứng sau phẫu thuật trong nghiên cứu của chúng tôi là 10,2% (Bảng 3.28). Về tỉ lệ biến chứng sau phẫu thuật, có nhiều nghiên cứu cho thấy tỉ lệ này dao động từ 1,4 đến 17,1%.

4.2.4. Theo dõi sau phẫu thuật

4.2.4.1. Đáp ứng sau phẫu thuật

Trong 98 bệnh nhân của chúng tôi có: 28,6% số bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn sau phẫu thuật cắt bỏ khối tái phát; đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa đạt được ở 42,9%; tỉ lệ đáp ứng trung gian và không hoàn toàn về cấu trúc lần lượt là 20,4% và 8,2%. Nghiên cứu của Lamartina (2017) trên trên 156 bệnh nhân UTTG thể biệt hóa cho kết quả, sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát, 63% đạt đáp ứng hoàn toàn, 10% đạt đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, 10% đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc và 17% đáp ứng trung gian. Nghiên cứu của Onuma (2019) trên 60 bệnh nhân UTTG thể nhú được phẫu thuật vét hạch cổ tồn dư thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 19/60 (31,7%), đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa là 4/60 (6%), đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc là 31/60 (51,7%) và đáp ứng trung gian là 6/60 (10%). Kalaitzidou (2020) nghiên cứu trên 30 bệnh nhân UTTG thể nhú có 7 bệnh nhân (23.3%) có đáp ứng hoàn toàn, 4 (13.3%) đáp ứng không hoàn toàn sinh hóa, 9 (30.0%) bệnh nhân đáp ứng trung gian và 10 (33.3%) đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc. Với nghiên cứu của Chiapponi (2021) về kết quả phẫu thuật hạch cổ trên 30 bệnh nhân UTTG thể biệt hóa kháng ^{131}I có ^{18}F -FDG-PET dương tính. Kết quả cho thấy 40% đáp ứng về sinh hóa và cấu trúc, 20% đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, 6% đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc.

4.2.4.2. Biến cố tái phát, tiến triển và thời gian sống thêm không tái phát

Trung vị thời gian theo dõi sau mổ là 24 tháng, dải trung bình là 24,7 tháng. Biến cố tái phát hoặc tiến triển gặp ở 25 bệnh nhân (26,3%). Lee (2015) trong thời gian theo dõi trung bình là 57,5 tháng (từ 21 - 196,2 tháng), 41 (27,2 %) bệnh nhân tái phát sau lần phẫu thuật tái phát đầu tiên. Sun (2022) với trung vị thời gian theo dõi là 36 tháng với 124 bệnh nhân được phẫu thuật UTTG thể nhú kháng và không kháng ¹³¹I thì có 32 bệnh nhân có biến cố tái phát. Thời gian sống thêm không tái phát trung bình của 95 bệnh nhân trong nghiên cứu là $37,06 \pm 1,52$ tháng (trung vị là 46 tháng) (Biểu đồ 3.3).

4.2.5. Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm không tái phát

4.2.5.8. Các yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm không tái phát

Yếu tố tiên lượng độc lập đến sống thêm không tái phát là: kích thước tổn thương > 10mm và tổn thương (u và hạch) xâm lấn tổ chức xung quanh. Lee (2015) nghiên cứu trên UTTG thể nhú tái phát thì yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm không tái phát là nồng độ Tg cao sau mổ. Molteni (2019) nghiên cứu trên đối tượng UTTG thể nhú tái phát tại khoang trung tâm thì yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm đặc hiệu theo bệnh là hạch xâm lấn và mô bệnh học ác tính cao. Xu (2021) thì yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm không tái phát cho UTTG thể nhú tái phát là tuổi phẫu thuật tái phát ≥ 55 , u tuyến giáp nguyên phát > 4cm và số lượng hạch di căn tái phát ≥ 10 . Sun (2022) nghiên cứu trên đối tượng UTTG thể nhú cả kháng và không kháng ¹³¹I thì yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm không tái phát là hạch xâm lấn và nồng độ Tg cao sau phẫu thuật.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ¹³¹I

Tuổi trung bình $47,4 \pm 14,9$. Hầu hết là UTTG thể nhú (96%). 66,3% bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao. Số lần điều trị ¹³¹I trung bình là 2,7 lần với liều tích lũy trung bình 351,5mCi. Thời gian tái phát $44,02 \pm 33,44$ tháng. Kích thước trung bình của tổn thương tái phát là $12,9 \pm 7,5$ mm. Nồng độ Tg trung bình trước phẫu thuật là $33,61 \pm 72,68$ ng/mL. 83,1% bệnh nhân UTTG thể biệt hóa kháng ¹³¹I có đột biến *BRAF*.

2. Kết quả phẫu thuật và yếu tố liên quan đến kết quả phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ¹³¹I

Vị trí tái phát hạch nhóm VI nhiều nhất chiếm tỷ lệ 60,2%. Số hạch trung bình vét được: $13,2 \pm 10,6$. Số hạch di căn trung bình: $3,9 \pm 3,1$. Tỷ lệ hạch di căn hạch/hạch vét được: $0,43 \pm 0,3$. Tỷ lệ biến chứng gặp ở 10,2%. Bệnh nhân có đáp ứng không hoàn toàn sinh hóa: 42,9%, đáp ứng hoàn toàn chiếm 28,6% và 8,2% số bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc. 26,3% bệnh nhân có biến cố tái phát, tiến triển trong quá trình theo dõi trung bình 24,7 tháng. Thời gian sống thêm không tái phát là $37,06 \pm 1,52$ tháng. Phân tích đơn biến và đa biến cho thấy kích thước tổn thương tái phát và xâm lấn đại thể ở tổn thương tái phát/di căn là yếu tố tiên lượng độc lập về tỷ lệ sống thêm không tái phát.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Dung Trung Dang, Ha Ngoc Le, Hai Vi Ngo, Kiem Trong Tran, Son Hai Le, Thang Duc Nguyen, Ha Van Xuan Nguyen, Phuong Thi Nguyen, Nhung Thi Nguyen, Nhung Thi Tuyen Le, Son Hong Mai. (2022). Outcomes of reoperation for locoregional recurrence in radioactive-iodine refractory papillary thyroid carcinoma patients: a single-institution experience. *Annals of Cancer Research and Therapy*, 2022, Volume 30, Issue 2, Pages 67-73.
2. Đặng Trung Dũng, Lê Quốc Khánh, Nguyễn Đức Thắng, Lê Hải Sơn, Nguyễn Văn Xuân Hà, Trần Trọng Kiểm, Ngô Vi Hải, Lê Ngọc Hà. (2022). Phẫu thuật cắt nôi khí quản ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng i-ốt phóng xạ, tái phát xâm lấn khí quản: nhân 02 trường hợp lâm sàng. *Tạp chí y dược lâm sàng* 108, tập 17, số 2/2022; tr.127-133.
3. Đặng Trung Dũng, Lê Ngọc Hà, Trần Trọng Kiểm. (2023). Kết quả phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tái phát sau phẫu thuật có kháng ¹³¹I. *Tạp chí y dược lâm sàng* 108, tập 18, số 2/2023; tr.48-55.
4. Đặng Trung Dũng, Lê Ngọc Hà, Trần Trọng Kiểm. (2023). Sống thêm không tái phát và một số yếu tố liên quan sau phẫu thuật lại ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa tái phát có kháng ¹³¹I. *Tạp chí y dược lâm sàng* 108, tập 18, số 2/2023; tr.69-76.