

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA SAU PHẪU THUẬT, DI CĂN PHỔI BẰNG I-131

Nguyễn Thành Công¹, Võ Khắc Nam², Lê Thanh Thượng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư tuyến giáp thể nhú sau phẫu thuật, di căn phổi bằng I-131 ở nhóm bệnh nhân trẻ dưới 45 tuổi.

Đối tượng và phương pháp: Hồi cứu 20 bệnh nhân dưới 45 tuổi, ung thư tuyến giáp dạng nhú đã phẫu thuật, di căn phổi được điều trị bằng I-131 tại khoa Y Học Hạt Nhân, Bệnh viện Ung bướu TP.HCM, từ năm 2013 đến năm 2022.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 10%. 90% số trường hợp có di căn hạch kèm theo. Sự khác biệt về tổng liều và số lần điều trị I-131 giữa nhóm di căn hạch một bên và hai bên không có ý nghĩa thống kê. Số trường hợp có tổng liều điều trị trên 1000 mCi I-131 chiếm 75%. Sống còn toàn bộ 5 năm và sống còn bệnh không tiến triển 5 năm là 100%. Không ghi nhận tác dụng phụ trên huyết học.

Từ khóa: Ung thư tuyến giáp dạng nhú, sống còn không bệnh, liệu pháp điều trị bằng I-131.

THE EFFECTIVENESS OF I-131 THERAPY IN TREATMENT DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA WITH LUNG METASTASIS AFTER SURGERY

ABSTRACT

Purpose: Assessing the effectiveness of I-131 therapy in treatment of papillary thyroid carcinoma with lung metastasis after surgery.

¹ Bệnh viện Quân y 175; ² Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

Người phản hồi (Corresponding): Nguyễn Thành Công (congthannguyenk21ypb@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 09/5/2022, ngày phản biện: 09/6/2022

Ngày bài báo được đăng: 30/6/2022

Materials and Method: Retrospective study 20 cases (under 45 years old) papillary thyroid carcinoma with lung metastasis were treated by I-131 after surgery in HCM cancer hospital from 2013 to 2022 year.

Results: The rate of complete response is 10%. 90% of cases have metastatic lymph and 75% patients have been treated over total dose of 1000mCi I-131. The differentiation of I-131 total dose between both side of neck metastatic lymph patients and other patients are not statistical signfinication. 5-year disease free survival and overall survival rate are 100%. There are not suppression of the bone marrow.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma, disease free survival, I-131 therapy

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

UTTG dạng biệt hóa chiếm tới 90% trong đó chủ yếu là dạng nhú sau đó là dạng nang [1, 2]. Đây là những dạng mô học có tiên lượng tốt và có khả năng hấp thu I-131 nên có thể điều trị bằng I-131. Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa chủ yếu tiến triển di căn phổi, sau đó là di căn xương. Nhóm bệnh nhân trẻ dưới 45 tuổi thường có tiên lượng tốt hơn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật, di căn phổi bằng I-131 ở nhóm bệnh nhân trẻ dưới 45 tuổi.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng:

Gồm 20 bệnh nhân chẩn đoán ung thư tuyến giáp dạng nhú đã được phẫu thuật cắt giáp toàn phần hoặc gần toàn phần, nạo hạch cổ di căn, cắt rộng mô ung thư xâm lấn tại chỗ, di căn phổi và điều trị I-131 tại khoa YHHN, BV Ung bướu TpHCM 175 từ năm 2013 [4].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu loạt ca.

* Cách tiến hành:

- Sau phẫu thuật tuyến giáp 4 - 6 tuần, bệnh nhân nghỉ ngơi và thực hiện chế độ ăn kiêng Iod [9]. Đánh giá tình trạng lâm sàng: Tình trạng toàn thân, tim mạch, hô hấp...

- Xét nghiệm TSH, FT3, FT4 đánh giá chức năng tuyến giáp sau phẫu thuật và dấu ấn sinh học Thyroglobulin (Tg) và Anti-Thyroglobulin (TgAb).

- Siêu âm vùng cổ, xạ hình với Tc99m để đánh giá mô giáp và tình trạng hạch cổ và các xét nghiệm khác: X quang phổi, Xạ hình xương và CT scan (nếu cần).

- Phẫu thuật nạo vét hạch bổ sung, cắt rộng mô xâm lấn nếu có chỉ định.

- Sau khi đánh giá dựa trên lâm sàng và cận lâm sàng, nếu thỏa mãn các tiêu chuẩn và TSH > 30 μ U/ml, bệnh nhân sẽ được điều trị bằng I-131[8].

- Chụp xạ hình toàn thân sau 7 - 10 ngày điều trị I-131.

- Sau khi ra viện, BN uống L-thyroxin liều trung bình 100 - 200 mg/ngày. Sau 6 tháng, bệnh nhân được điều trị đợt tiếp theo nếu có chỉ định.

*** Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị (theo ATA 2016):**

- Đáp ứng hoàn toàn: Xạ hình toàn thân âm tính với I-131 (không phát hiện nhu mô giáp và tổn thương di căn) và Tg < 1 ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg < 0,2 ng/ml (ở trạng thái đè nén).

- Đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa: Xạ hình toàn thân âm tính với I-131 và Tg ≥ 1 ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg ≥ 1 ng/ml (ở trạng thái đè nén) hoặc tăng mức TgAb huyết thanh.

- Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc: Có bằng chứng tổn thương trên hình ảnh xạ hình toàn thân với I-131 và/hoặc CT, MRI, siêu âm... (với bất kỳ mức Tg

huyết thanh).

- Đáp ứng trung gian: Không tìm thấy tổn thương trên hình ảnh, hình ảnh xạ hình toàn thân còn ổ tập trung yếu tại giường tuyến giáp, Tg < 10 ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg < 1 ng/ml (ở trạng thái đè nén).

*** Tác dụng phụ**

- Huyết học: Giảm bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu, tăng men gan, tăng creatinine.

- Ngoài huyết học: Nôn ói, đau đầu, đau ngực, viêm tuyến nước bọt...

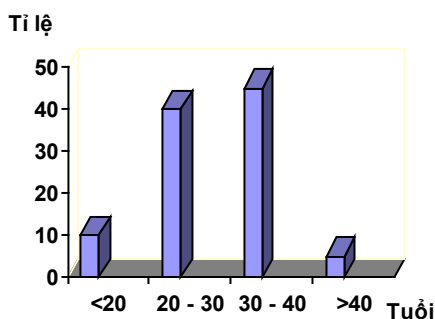
*** Xử lý số liệu:**

Các số liệu được xử lý bằng thuật toán thống kê, sử dụng phần mềm SPSS 20.0, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Sử dụng phép kiểm phi tham số cho các phân phối không chuẩn, phép kiểm chi bình phương và t test cho phân phối chuẩn.

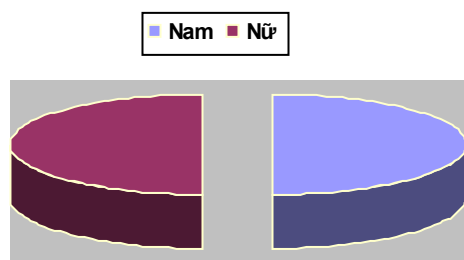
3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới:



Biểu đồ 1: Phân bố bệnh nhân theo tuổi



Biểu đồ 2: Phân bố bệnh nhân theo giới

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là $29,6 \pm 6.93$ (18 - 43 tuổi). Nhóm tuổi thường gặp nhất là 30 - 40 tuổi chiếm tỷ lệ 45%. Có sự cân bằng giữa tỷ lệ nam và nữ (50%).

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Tất cả 20 bệnh nhân (100%) trong nhóm đối tượng nghiên cứu có kết quả giải phẫu bệnh là carcinoma tuyến giáp dạng nhú và có di căn phổi.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng		Số BN	Tỷ lệ (%)
Kích thước bướu	< 4 cm	12	60
	≥ 4 cm	8	40
Di căn hạch	Không di căn	2	10
	Di căn hạch 1 bên	10	50
	Di căn hạch 2 bên	8	40
Xâm lấn ngoài tuyến	Không xâm lấn	3	15
	Xâm lấn vỏ bao	6	30
	Xâm lấn cơ quan xung quanh	11	55
Phẫu thuật bổ sung	Có phẫu thuật	4	20
	Không phẫu thuật	16	80

Nhận xét: 90% trường hợp có di căn hạch. Di căn hạch một bên và hai bên chiếm tỷ lệ lần lượt là 50% và 40%. 20% bệnh nhân phải phẫu thuật vét hạch lại. Đa số bướu có kích thước dưới 4 cm (60%) và 85% bướu có xâm lấn vỏ bao và ngoài tuyến.

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng sau phẫu thuật

Đặc điểm		Số ca	Tỷ lệ %
TgAb huyết thanh (ng/ml)	< 115	19	95
	>115	1	5
Tg huyết thanh (ng/ml)	< 10	2	10
	≥ 10	18 (10.67 – 1000)	90

Nhận xét: Đa số các trường hợp có Tg huyết thanh ≥ 10 ng/ml (10.67 – 1000 ng/ml). Chỉ có 5% bệnh nhân có TgAb huyết thanh > 115 ng/ml.

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 3. Đặc điểm chung kết quả điều trị

Đặc điểm		Số ca	Tỷ lệ %
Đáp ứng	Hoàn toàn	2	10
	Không hoàn toàn	18	90
Tổng liều điều trị ≥ 1000 mCi		15	75
Số lượt điều trị > 6 lần		18	90

Nhận xét: 90% trường hợp đáp ứng không hoàn toàn với điều trị I-131. Đa số trường hợp (90%) phải điều trị từ 7 lần trở lên với liều I-131 > 1000 mCi chiếm 75%.

Bảng 4. Đặc điểm kết quả điều trị nhóm di căn hạch

	Di căn hạch 1 bên (n = 10)	Di căn hạch hai bên (n = 8)	p
Tổng liều điều trị (mCi)	1156 \pm 255,04	1208,75 \pm 270,26	0.721
Số đợt điều trị (lần)	8,2 \pm 1,40	8,63 \pm 1,5	0,493

Nhận xét: Số đợt điều trị trung bình và tổng liều điều trị trung bình giữa nhóm di căn hạch một bên và di căn hạch hai bên không khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Đặc điểm kết quả điều trị nhóm xâm lấn

	Không xâm lấn (n = 9)	Xâm lấn ngoài tuyến (n = 11)	p
Tổng liều điều trị (mCi)	1122,2 \pm 273,2	1130 \pm 353,2	0.938
Số đợt điều trị (lần)	8,44 \pm 1,81	8,55 \pm 1,21	0,732

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tổng liều điều trị và số lần điều trị I-131 giữa hai nhóm có xâm lấn cơ quan xung quanh và nhóm không xâm lấn cơ quan xung quanh.

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

Bảng 6: Các tình huống đáp ứng với điều trị

Tình huống	Số ca	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	2	10
Đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa	4	20
Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc	14	70
Đáp ứng trung gian	0	0

Nhận xét: Đa số các trường hợp đáp ứng đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (70%). Chỉ 10% trường hợp đáp ứng hoàn toàn.

Bảng 7. Tác dụng phụ, sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh

Thời gian theo dõi ngắn nhất là 63 tháng, dài nhất là 108 tháng.

Tác dụng phụ trên huyết học	0%
Tác dụng phụ khác: Nôn ói, sung đau tuyến nước bọt	10%
Sống còn toàn bộ sau 5 năm	100%
Sống còn bệnh không tiến triển 5 năm	100%

4. BÀN LUẬN

Bệnh nhân trong đối tượng nghiên cứu có độ tuổi trung bình $29,6 \pm 6,93$ (18 - 43 tuổi). Nhóm tuổi thường gặp nhất là trên 30 - 40 tuổi chiếm tỷ lệ 45%. Ung thư tuyến giáp cũng hay gặp ở nhóm 7 - 20 tuổi, chúng tôi cũng gặp 10% số trường hợp trong độ tuổi này. Theo y văn tỷ lệ nữ giới bị ung thư tuyến giáp gấp 3 lần so với tỷ lệ nam giới [1]. Tuy nhiên nhóm bệnh nhân trẻ tuổi (dưới 45 tuổi), có di căn phổi, trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ nam và nữ cân bằng nhau.

100% trường hợp ung thư tuyến giáp thể nhú có di căn phổi, 90% trường hợp có di căn hạch kèm theo. Di căn hạch cổ một bên và hai bên chiếm tỷ lệ lần lượt là 50% và 40%. Đối với ung thư tuyến giáp

biệt hóa di căn hạch cổ, những hạch cổ di căn lớn hơn 1cm chỉ đáp ứng một phần với I-131. Mặt khác, nếu còn hạch di căn I-131 sẽ hấp thu vào hạch có thể dẫn tới giảm hấp thu I131 vào tổn thương di căn phổi. Do đó, phẫu thuật nạo hạch càng triệt để bao nhiêu sẽ càng tạo điều kiện thuận lợi cho điều trị di căn phổi bằng I-131. Phẫu thuật nạo hạch tốt là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Vì vậy nên chỉ định phẫu thuật lại sớm khi phát hiện bằng chứng di căn hạch với kích thước hạch lớn. 20% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đã được phẫu thuật vét hạch lại. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tổng liều và số lần điều trị I-131 giữa hai nhóm di căn hạch 1 bên và hai bên.

Bướu có kích thước dưới 4 cm chiếm đa số (60%). 75% bệnh nhân có bướu xâm lấn ngoài tuyến (T4). Nghiên cứu của chúng tôi không nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lần và tổng liều điều trị theo đặc điểm xâm lấn của bướu ($p > 0,05$). Ở nhóm bệnh nhân có kèm theo di căn hạch một bên và hai bên, sự khác biệt về tổng liều và số lần điều trị I-131 cũng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. 90% bệnh nhân có mức Tg huyết thanh sau phẫu thuật ≥ 10 ng/ml, trong đó có trường hợp Tg lớn hơn 1000 ng/ml.

Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ có 10% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Theo hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA - American Thyroid Asssocation) năm 2016 [3], những trường hợp này có tiên lượng rất tốt với chỉ dưới 1% tử vong do bệnh lý tiến triển và dưới 4% tái phát. 20% bệnh nhân đáp ứng một phần về mặt sinh hóa với tiên lượng tỷ lệ tử vong dưới 1% do bệnh đặc hiệu và 20% số trường hợp này bệnh có khả năng tiếp tục tiến triển về mặt cấu trúc. Những bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn về mặt sinh hóa cũng có thể trở thành đáp ứng hoàn toàn nếu tiếp tục liệu pháp điều trị. Đa số bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (70%). Đây là nhóm có tiên lượng xấu hơn với tỷ lệ tử vong đặc hiệu bệnh lên tới 11%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các trường hợp trong nhóm này đều còn hấp thu phóng xạ tại phổi và âm tính tại vùng

giường tuyến giáp trên hình ảnh xạ hình toàn thân với I-131.

Tác dụng phụ của I-131 phụ thuộc vào nhiều yếu tố như mô giáp còn sót lại nhiều hay ít, tình trạng di căn, tổng liều điều trị, thời gian bán hủy sinh học... Tuy nhiên, theo khuyến cáo tổng liều điều trị tích lũy I-131 không nên vượt quá 1000 mCi (37GBq) vì có thể gây ức chế tủy xương, ung thư thứ phát (bệnh bạch cầu...) [5]. Kết quả nghiên cứu cho thấy 90% bệnh nhân điều trị lớn hơn sáu lần và 75% trường hợp có tổng liều điều trị I-131 lớn hơn 1000 mCi, không ghi nhận bất cứ trường hợp nào bị ức chế tủy xương và chỉ 10% số bệnh nhân có tác dụng phụ cấp tính như buồn nôn, tức ngực. Do cỡ mẫu còn nhỏ, thời gian theo dõi của dài nhất của nghiên cứu là 108 tháng (9 năm) nên chưa thể khảo sát tác dụng phụ lâu dài của I-131 là ung thư thứ phát.

Sống còn toàn bộ và sống còn bệnh không tiến triển 5 năm là 100%, sống còn không bệnh của các trường hợp đáp ứng hoàn toàn là 100%. Tuy nhiên, ung thư tuyến giáp thể biệt hóa là thể bệnh tiến triển rất chậm và tiên lượng tốt, đặc biệt là nhóm ung thư tuyến giáp thể nhú [4]. Do đó, cần tiếp tục đánh giá lâu dài, đầy đủ tình trạng tái phát, sống còn.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 20 bệnh nhân chẩn đoán ung thư tuyến giáp dạng nhú đi

căn phổi đã được phẫu thuật cắt giáp toàn phần hoặc gần toàn phần, nạo hạch cổ di căn, cắt rộng mô ung thư xâm lấn tại chỗ và điều trị I-131, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

- 10% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với liệu trình điều trị I-131. Số đợt điều trị và tổng liều điều trị của nhóm di căn hạch một bên cổ khác biệt không có ý nghĩa so với nhóm di căn hạch hai bên cổ ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt ($p > 0,05$) về số lần điều trị và tổng liều điều trị giữa nhóm có bướu xâm lấn ngoài tuyến và nhóm không xâm lấn.

- 90% bệnh nhân điều trị lớn hơn sáu lần và 75% trường hợp có tổng liều điều trị I-131 lớn hơn 1000 mCi, không ghi nhận bất cứ trường hợp nào bị ức chế tủy xương.

- Đáp ứng không hoàn toàn về mặt sinh học là 20% và về mặt cấu trúc là 70%. Sống còn toàn bộ và sống còn bệnh không tiến triển 5 năm là 100%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Mạnh Quốc, Vũ Văn Vũ và Nguyễn Chấn Hùng (2004), “Dịch tễ học và ghi nhận ung thư”, trong: Nguyễn Chấn Hùng, Ung Bướu học nội khoa, Nhà xuất bản Y học, tr.15-20.

2. Mai Thế Trạch (1999), “Những kiến thức cơ bản về tuyến giáp”, Trong: Mai Thế Trạch, Nguyễn Thụy Khê, Nội tiết học đại cương, Nhà xuất bản thành phố Hồ Chí Minh, tr. 189-203.

3. ATA (American Thyroid Association) (2016), “American Thyroid Association Management Guideline for Adult Patients with Nodules and Differentiated Thyroid cancer”, *Thyroid*, Volume 26, Number 1, pp. 46-52.

4. Doi Sa, Woodhouse NJ (2000), “Ablation of thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer”, *Clin Endocrinology*, 52(6), pp. 756-73.

5. Fallahi B, Adabin K, Majidi M et al (2011), “Incidence of second primary malignancies during a longterm surveillance of patients with differentiated thyroid carcinoma in relation to radioiodine treatment” *Clinical Nuclear Medicine*, volume 36, issue 4, pp. 277-282.

6. Maxon H R, Smith H.R (1991), Radioiodine -131 in the diagnostic and treatment of metastatic well – differentiated thyroid cancer, *Endocrinol Metab Clin North Am* 19, pp. 685-720.

7. Mazzaferri EL, Jhang SM (1994), “Longterm impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer, *Am J Med* 97, pp. 418 – 428.

8. Robbins R.J, Larson S.M et al (2003), Treatment of thyroid cancer metastases with I-131 following thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH, *Thyroid* 3 Abstract, pp. 702,

9. Sweeney DC, Johnston GS (1995), “Radioiodine therapy for thyroid cancer”, *Endocrinol Metabol Clin North Am* 24, pp. 803 – 839.