

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ LAN HƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG, ĐỘT BIẾN GEN *BRAF*
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
UNG THƯ TUYẾN GIÁP BIỆT HÓA KHÁNG ¹³¹I**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ LAN HƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG, ĐỘT BIẾN GEN *BRAF*
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
UNG THƯ TUYẾN GIÁP BIỆT HÓA KHÁNG ¹³¹I**

Ngành: Ung thư

Mã số: 9720108

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

PGS. TS. Lê Ngọc Hà

HÀ NỘI - 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Lan Hương, nghiên cứu sinh khóa 35, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS. TS. Lê Ngọc Hà
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 22 tháng 06 năm 2023

Người viết cam đoan ký và ghi rõ họ tên

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ADN	Axit deoxyribonucleic
AJCC	(American Joint Committee on Cancer) Liên Ủy ban về Ung thư Mỹ
Anti-Tg	Kháng thể kháng thyroglobulin
ATA	(American Thyroid Association) Hiệp hội tuyến giáp Mỹ
BN	Bệnh nhân
<i>BRAF V600E</i>	(B-type Raf kinase) Gen <i>BRAF V600E</i>
CT	(Computed Tomography) Chụp cắt lớp vi tính
ETA	(European Thyroid Association) Hiệp hội tuyến giáp Châu Âu
ESMO	(European Society for Medical Oncology) Hiệp hội Bác sĩ Ung thư Châu Âu
ETE	(Extrathyroidal extension) xâm lấn ngoài tuyến giáp
GPB	Giải phẫu bệnh
FDA	(U.S. Food and Drug Administration) cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc Hoa Kỳ
¹⁸ FDG:	¹⁸ F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose
FNA	(Fine Needle Aspiration) Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ
GPB	Giải phẫu bệnh
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MRI	(Magnetic Resonance Imaging) Chụp cộng hưởng từ
N	(Node) Hạch
NIS	(Sodium/Iodide symporter) Protein vận chuyển ion iđua qua màng tế bào

NCCN	(The National Comprehensive Cancer Network) Mạng lưới Ung thư Quốc gia Mỹ
NTRK	Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
PCR	(Polymerase Chain Reaction) Phản ứng chuỗi Polymerase
PET	(Positron Emission Tomography) Chụp cắt lớp positron
RET	Rearranged during Transfection
SPECT	(Single Photon Emission Computed Tomography) Chụp xạ hình cắt lớp vi tính đơn photon
SD	(Standard deviation) Độ lệch chuẩn
SUV	(Standardized uptake value) Giá trị hấp thu chuẩn hóa
T	(Tumor) Khối u
T4	Tetra-iodo thyroxin
T3	Tri-iodo thyronin
Tg	Thyroglobulin
Tg ức chế	Xét nghiệm Thyroglobulin huyết thanh khi bị ức chế bởi hormone tuyến giáp (BN đang uống hormon)
Tg kích thích	Xét nghiệm Thyroglobulin huyết thanh khi bị kích thích bởi TSH (BN ngừng uống hormone, TSH \geq 30mIU/l)
TMB	(Tumor Mutational Burden) gánh nặng đột biến khối u
TPO	Thyroid Peroxidase
TSH	Thyroid stimulating hormon
TSHR	(Thyroid stimulating hormon receptor) Thụ thể gắn TSH trên màng tế bào
UTTG	Ung thư tuyến giáp

WHO (World Health Organization) Tổ chức Y tế Thế giới

XHTT Xạ hình toàn thân

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Khái niệm về ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng i-ốt phóng xạ:	3
1.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng i-ốt phóng xạ.....	4
1.2.1. Triệu chứng lâm sàng	4
1.2.2. Các phương pháp chẩn đoán ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng i-ốt phóng xạ.....	5
1.2.3. Chẩn đoán ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng i-ốt phóng xạ	18
1.3. Các dấu ấn sinh học phân tử và cơ chế bệnh sinh của ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ¹³¹ I.....	19
1.4. Điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ¹³¹ I.....	22
1.4.1. Điều trị hormone tuyến giáp	24
1.4.2. Điều trị phẫu thuật	26
1.4.3. Điều trị i-ốt phóng xạ.....	28
1.4.4. Các phương pháp điều trị tại chỗ.....	30
1.4.5. Xạ trị	31
1.4.6. Điều trị hoá chất.....	32
1.4.7. Điều trị đích	32
1.4.8. Điều trị miễn dịch:	34
1.5. Các nghiên cứu trong và ngoài nước về ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng i-ốt phóng xạ	34
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	37
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân	37
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	37

2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	37
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	37
2.2.2. Thời gian nghiên cứu.....	38
2.2.3. Địa điểm nghiên cứu.....	38
2.2.4. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu	38
2.2.5. Phương tiện nghiên cứu:	38
2.2.6. Một số biến số và chỉ số trong nghiên cứu	39
2.2.7. Các bước tiến hành	40
2.2.8. Đánh giá kết quả điều trị.....	45
2.2.9. Các tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu.....	46
2.2.10. Xử lý số liệu.....	49
2.2.11. Đạo đức nghiên cứu	50
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	52
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đột biến <i>BRAF V600E</i> ở bệnh nhân nghiên cứu.....	52
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	52
3.1.2. Đặc điểm kháng ¹³¹ I của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	55
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu.....	58
3.1.4. Đặc điểm mô bệnh học và đột biến gen <i>BRAF V600E</i>	63
3.2. Kết quả điều trị.....	69
3.2.1. Kết quả phẫu thuật	69
3.2.2. Lựa chọn phương pháp điều trị sau phẫu thuật	73
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	89
4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đột biến <i>BRAF V600E</i> của BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹ I:.....	89
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng:.....	89

4.1.2. Đặc điểm kháng ^{131}I của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	96
4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng trên BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I	99
4.1.4. Đặc điểm mô bệnh học và đột biến <i>BRAF V600E</i>	104
4.2. Kết quả điều trị.....	114
4.2.1. Kết quả phẫu thuật.....	114
4.2.2. Phương pháp điều trị sau phẫu thuật và đánh giá thời gian sống thêm ...	119
KẾT LUẬN.....	131
KIẾN NGHỊ.....	133

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi và giới ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa kháng ¹³¹ I.....	52
Bảng 3.2. Đánh giá TNM, giai đoạn bệnh theo AJCC và nguy cơ tái phát tại thời điểm phẫu thuật ban đầu	53
Bảng 3.3. Phân nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo số lần điều trị và tổng liều điều trị ¹³¹ I.....	54
Bảng 3.4. Thời gian phát hiện kháng ¹³¹ I.....	55
Bảng 3.5. Phân nhóm bệnh nhân kháng ¹³¹ I theo ATA 2015	55
Bảng 3.6. Vị trí tái phát, di căn ở UTTG biệt hoá kháng ¹³¹ I	57
Bảng 3.7. So sánh Tg kích thích, anti-Tg kích thích sau phẫu thuật và tại thời điểm kháng ¹³¹ I.....	58
Bảng 3.8. Kết quả phát hiện tổn thương vùng cổ của siêu âm, CT và PET/CT	60
Bảng 3.9. So sánh số lượng tổn thương vùng cổ phát hiện trên SA và CT	61
Bảng 3.10. So sánh số lượng tổn thương vùng cổ phát hiện trên siêu âm và PET/CT	61
Bảng 3.11. Kết quả phát hiện tổn thương di căn xa của CT và PET/CT	62
Bảng 3.12. Các thể MBH của ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ¹³¹ I.....	63
Bảng 3.13. Tỷ lệ đột biến <i>BRAF V600E</i> trong các biến thể mô bệnh học	64
Bảng 3.14. Mối liên quan giữa <i>BRAF V600E</i> với đặc điểm lâm sàng sau phẫu thuật ban đầu trong UTTG thể nhũ kháng ¹³¹ I.....	66
Bảng 3.15. Mối liên quan giữa <i>BRAF V600E</i> với tình trạng di căn xa, giai đoạn bệnh và biến thể MBH tại thời điểm kháng ¹³¹ I trong UTTG thể nhũ.....	68
Bảng 3.16. Cách thức phẫu thuật, đánh giá lại giai đoạn sau phẫu thuật	69
Bảng 3.17. So sánh Tg ức chế, anti-Tg ức chế trước và sau phẫu thuật tái phát	71
Bảng 3.18. So sánh Tg kích thích, anti-Tg kích thích trước và sau phẫu thuật tái phát.....	72
Bảng 3.19. Phương pháp điều trị sau phẫu thuật tái phát	74
Bảng 3.20. Các biến cố tái phát, di căn xa và tử vong	74

Bảng 3.21. Sống thêm toàn bộ (OS) theo thời gian	75
Bảng 3.22. Sống thêm không tiến triển bệnh theo thời gian.....	75
Bảng 3.23. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo nhóm tuổi.....	76
Bảng 3.24. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo giới.....	77
Bảng 3.25. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo đáp ứng sau phẫu thuật	78
Bảng 3.26. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh và Tg ức chế sau phẫu thuật	80
Bảng 3.27. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo Tg kích thích sau phẫu thuật.....	81
Bảng 3.28. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo di căn xa.....	82
Bảng 3.29. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo biến thể mô bệnh học	83
Bảng 3.30. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo đột biến <i>BRAF V600E</i> trên các bệnh nhân UTTG thể nhú	84
Bảng 3.31. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo các nhóm điều trị sau phẫu thuật tái phát	85
Bảng 3.32. Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng cho kết quả sống thêm không tiến triển bệnh	87
Bảng 3.33. Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng cho kết quả sống thêm không tiến triển bệnh	88
Bảng 4.1. So sánh tuổi, giới tính của BN nghiên cứu với các tác giả khác	89
Bảng 4.2. So sánh đánh giá TNM, phân chia giai đoạn theo AJCC 7 và AJCC 8....	93
Bảng 4.3: So sánh số lần điều trị và tổng liều ¹³¹ I tích lũy giữa các NC	96
Bảng 4.4. So sánh tỷ lệ đột biến <i>BRAF V600E</i> giữa các nghiên cứu.....	107
Bảng 4.5. So sánh đáp ứng sau phẫu thuật giữa các nghiên cứu:	116

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Số vị trí tổn thương kháng ^{131}I	56
Biểu đồ 3.2. Đánh giá xu hướng biến đổi Tg kích thích.....	59
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ đột biến BRAF V600E ở BN UTTG biệt hoá kháng ^{131}I	64
Biểu đồ 3.4. Đánh giá hiệu quả 1-3 tháng sau phẫu thuật tái phát.....	70
Biểu đồ 3.5. Đánh giá xu hướng biến đổi Tg 1-3 tháng sau phẫu thuật tái phát	70
Biểu đồ 3.6. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh và sống thêm toàn bộ ..	76
Biểu đồ 3.7. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo nhóm tuổi	77
Biểu đồ 3.8. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo giới	78
Biểu đồ 3.9. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo đáp ứng sau phẫu thuật.....	79
Biểu đồ 3.10. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo thay đổi Tg ức chế sau phẫu thuật.....	80
Biểu đồ 3.11. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo thay đổi Tg kích thích sau phẫu thuật.....	81
Biểu đồ 3.12. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo di căn xa	82
Biểu đồ 3.13. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo biến thể mô bệnh học	83
Biểu đồ 3.14. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo đột biến <i>BRAF V600E</i> trên BN UTTG thể nhú.....	84
Biểu đồ 3.15. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo các nhóm điều trị sau phẫu thuật tái phát.....	86

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Hình ảnh xạ hình toàn thân chẩn đoán với ^{131}I	11
Hình 1.2. Mô hình tiến triển bệnh sinh ung thư tuyến giáp điều khiển bởi con đường truyền tín hiệu MAPK và PI3K-AKT	21
Hình 1.3. Sơ đồ xử trí bệnh nhân UTTG thể biệt hoá kháng i-ốt	23

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp chiếm 3% trong các bệnh lí ác tính và chiếm dưới 0,4% các trường hợp tử vong do ung thư trên toàn cầu. Theo GLOBOCAN, số liệu mới mắc ung thư tuyến giáp năm 2020 ước tính 568.202 ca, tỉ lệ mắc bệnh hàng năm tăng khoảng 2%. Cho đến năm 2020, ung thư tuyến giáp đứng thứ 5 trong các loại ung thư phổ biến của nữ giới¹. Ở Mỹ, bệnh gặp ở mọi lứa tuổi nhưng 91% số người mắc bệnh trong độ tuổi 7-20 tuổi và trung vị tuổi mắc bệnh là 50 tuổi. Ở Việt Nam, theo số liệu thống kê mới nhất của Chương trình mục tiêu quốc gia phòng chống ung thư năm 2010 - 2014, tỷ lệ mới mắc ung thư tuyến giáp ở nữ năm 2010 là 821/100.000; năm 2014 số ca mắc mới tăng 3.211/100.000 ca².

Đối với ung thư tuyến giáp biệt hóa, các phương pháp điều trị chính gồm: phẫu thuật, điều trị bằng ¹³¹I, điều trị ức chế TSH³. Với phần lớn bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa, các phương pháp điều trị nói trên cho hiệu quả cao và tỉ lệ sống thêm 5 năm khoảng 83-98%.

Khái niệm ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ¹³¹I mới được đưa ra trong những năm gần đây dành cho các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa tái phát, di căn không đáp ứng với điều trị ¹³¹I⁴. Các tiêu chuẩn để xác định ung thư tuyến giáp kháng ¹³¹I (RAI refractory) đã được trình bày trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư tuyến giáp biệt hóa năm 2015 của Hiệp hội tuyến giáp Mỹ⁵. Theo các nghiên cứu, có khoảng 5-15% số bệnh nhân kháng với ¹³¹I và tiên lượng của các bệnh nhân này xấu. Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa có di căn xa nhưng không bắt ¹³¹I là 66% và tỉ lệ sống thêm 10 năm khoảng 10%⁶. Các nghiên cứu cho thấy thời gian sống thêm của các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ¹³¹I và có di căn xa trung bình khoảng 2,5-3,5 năm⁶.

Trong 10 năm gần đây, các dấu ấn phân tử đã được nghiên cứu và sử dụng trong chẩn đoán, tiên lượng và chỉ định điều trị đích ung thư tuyến giáp biệt hóa, di căn, thất bại với điều trị ¹³¹I⁷. Một số đột biến gen giữ vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh ung thư tuyến giáp đã được phát hiện, trong đó đáng quan tâm nhất là đột biến gen *BRAF V600E*⁸. Các nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan giữa đột biến

BRAF V600E với mô bệnh học ung thư tuyến giáp thể nhú mang các đặc điểm xâm lấn, tăng nguy cơ tái phát, mất khả năng bắt giữ i-ốt phóng xạ và thất bại trong điều trị⁹.

Việc chẩn đoán, điều trị bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa di căn, tái phát, thất bại trong điều trị với ¹³¹I hiện tại vẫn là thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng. Trong trường hợp này, các phương pháp điều trị tại chỗ như: phẫu thuật, xạ trị ngoài và điều trị toàn thân bằng các thuốc kháng tyrosine kinase thường được chỉ định⁵.

Tại Việt Nam, cho đến nay chỉ có một vài nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ¹³¹I với số lượng bệnh nhân ít và thời gian theo dõi ngắn.

Chúng tôi nghiên cứu đề tài “*Nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đột biến gen BRAF và kết quả điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ¹³¹I*” với 2 mục tiêu:

- 1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đột biến *BRAF V600E* trên các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ¹³¹I được phẫu thuật.**
- 2. Đánh giá kết quả điều trị nhóm bệnh nhân nghiên cứu.**

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Khái niệm về ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng i-ốt phóng xạ:

Ung thư tuyến giáp (UTTG) là bệnh ung thư chiếm tỷ lệ 3% trong các bệnh ung thư nói chung nhưng là bệnh ác tính phổ biến nhất của tuyến nội tiết chiếm 90%. Năm 2017 tại Mỹ ước tính có khoảng 56.870 trường hợp UTTG mới được chẩn đoán và 2.010 ca tử vong do UTTG. Bệnh nhân UTTG có nhiều thể mô bệnh học, tuy nhiên UTTG biệt hóa chiếm khoảng 80-85% số bệnh nhân UTTG bao gồm 3 thể mô bệnh học: thể nhú, thể nang và thể tế bào Hurthle.

Hiện nay người ta chưa tìm thấy nguyên nhân rõ ràng nào sinh bệnh ung thư tuyến giáp. Hầu hết các nghiên cứu đều chỉ đưa ra các yếu tố nguy cơ cao dễ mắc bệnh. Hiệp hội các nhà ung thư Hoa Kỳ đã đưa ra 1 số yếu tố nguy cơ hay gặp như sau⁵: (i) Tiền sử xạ trị vùng cổ hoặc tiền sử tiếp xúc, chiếu tia X hay các tia liên quan tới máy chụp cắt lớp vi tính; (ii) Chế độ ăn thiếu i-ốt làm tăng nguy cơ mắc các bướu giáp đơn thuần cũng như ung thư tuyến giáp thể nang; (iii) Tiền sử mắc các bệnh tuyến giáp mạn tính như viêm tuyến giáp mạn tính Hashimoto hoặc viêm tuyến giáp bán cấp De Quervain...có nguy cơ cao mắc ung thư tuyến giáp; (iiii) Yếu tố di truyền và nguồn gốc gen³.

Trong hơn 50 năm qua, i-ốt phóng xạ được sử dụng để điều trị ung thư tuyến giáp (UTTG) biệt hóa sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và vét hạch cổ. Theo nghiên cứu hồi cứu và phân tích đa biến, hấp thụ ¹³¹I có thể giảm nguy cơ bệnh tái phát lên đến 50% và nguy cơ di căn thấp hơn 3%, giảm tỷ lệ tử vong¹⁰. Theo số liệu công bố tại Mỹ, trong số 2.936 bệnh nhân (BN) UTTG thể biệt hóa có 2.204 BN, chiếm 75% khỏi bệnh sau khi cắt toàn bộ hoặc gần toàn bộ tuyến giáp, điều trị i-ốt phóng xạ và dùng hormone tuyến giáp bổ sung. Trong những BN được xem như khỏi bệnh sau điều trị ban đầu thì 10% bệnh tái phát trung bình sau 1,5 năm, 71% tái phát tại chỗ, di căn hạch vùng và 18% có di căn xa¹¹. Tác dụng điều trị của ¹³¹I rất hiệu quả, kể cả trên các bệnh nhân UTTG biệt hóa có di căn xa, đặc biệt là di căn phổi, thường thấy ở các tổn thương bắt i-ốt phóng xạ mức độ cao. Các trường hợp

hiệu quả điều trị tốt thường thấy ở các bệnh nhân trẻ, UTTG thể nhú, biệt hóa cao. Trên các bệnh nhân này, i-ốt phóng xạ tạo ra được sự đáp ứng tốt tại các tổn thương dẫn tới bệnh ổn định và thời gian sống thêm rất dài¹². Tuy nhiên, điều trị bằng i-ốt phóng xạ thường ít hiệu quả hơn trên các bệnh nhân lớn tuổi, những bệnh nhân có thể tích khối u còn lại lớn và độ biệt hóa của tế bào khối u kém. Các trường hợp này thường bắt i-ốt phóng xạ kém và hiệu quả điều trị ¹³¹I không cao. Hơn nữa, điều trị bằng ¹³¹I nhiều lần sẽ dẫn tới giảm hiệu quả điều trị vì các tổn thương của khối u sẽ mất dần khả năng bắt i-ốt phóng xạ¹³.

Với phần lớn bệnh nhân UTTG biệt hóa thì các phương pháp điều trị nói trên cho hiệu quả cao và tỉ lệ sống thêm 5 năm khoảng 83-98% ở các bệnh nhân dưới 80 tuổi. Tuyến giáp hấp thu i-ốt phóng xạ và tia beta của ¹³¹I sẽ tiêu diệt các tế bào ung thư còn sót lại tại vị trí khối u sau phẫu thuật, vì vậy, điều trị bằng i-ốt phóng xạ là phương pháp điều trị chủ yếu sau phẫu thuật. Tuy nhiên, có khoảng 5-15% số bệnh nhân không đáp ứng với ¹³¹I và có tiên lượng khá xấu. Trong khoảng 10 năm gần đây, các nhà nghiên cứu đưa ra khái niệm UTTG biệt hóa kháng i-ốt phóng xạ (Radioactive iodine Refractory - RAI refractory). Có nhiều định nghĩa và tiêu chuẩn khác nhau, tuy nhiên, định nghĩa về kháng ¹³¹I được chấp nhận rộng rãi trên lâm sàng là tổn thương ác tính không bắt phóng xạ trên xạ hình sau khi được điều trị liều ¹³¹I lớn hơn 30 mCi hoặc tổn thương không bắt ¹³¹I qua nhiều lần làm XHTT chẩn đoán⁵.

Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm ở các bệnh nhân UTTG biệt hóa không bắt ¹³¹I là 66% và tỉ lệ sống thêm 10 năm là khoảng 10%. Thời gian sống thêm của các bệnh nhân UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I và có di căn xa trung bình khoảng 2,5-3,5 năm⁶.

1.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng i-ốt phóng xạ

1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Triệu chứng cơ năng:

+ Với các bệnh nhân giai đoạn đầu, triệu chứng thường nghèo nàn, ít có giá

trị, BN có thể sờ thấy khối u tái phát hay các hạch di căn.

+ Ở giai đoạn muộn, BN có thể các triệu chứng thấy khàn tiếng, khó thở, đau lưng hay đau tại các vị trí di căn xương ...

+ Tuy nhiên, phần lớn BN được phát hiện tái phát, di căn khi theo dõi định kỳ.

- Triệu chứng thực thể:

+ Hạch cổ: đa số cùng bên (có thể có hạch cổ đối bên hoặc hai bên), hạch cảnh, thượng đòn, dưới hàm, hạch gai với đặc điểm hạch rắn, di động không đau. Các trường hợp giai đoạn muộn, khối u, hạch có thể lớn, chiếm hết vùng cổ, chèn ép khí quản gây khó thở, có tiếng rít thanh- khí quản, gây đau.

+ Một số BN theo dõi phát hiện di căn xa, vị trí di căn xa thường gặp là phổi, xương, trung thất, não...¹⁴

1.2.2. Các phương pháp chẩn đoán ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng i-ốt phóng xạ

1.2.2.1. Xét nghiệm Thyroglobulin huyết thanh

Thyroglobulin (Tg), một glycopeptide có khối lượng phân tử khoảng 670 kDa, là một protein được sản xuất chủ yếu ở các tế bào nang tuyến giáp, sự tổng hợp của nó được tăng cường bởi TSH. Sau khi được tổng hợp, Tg bị biến đổi do sự gắn của i-ốt vào các tyrosine tồn dư (mỗi phân tử Tg có khoảng 120 tyrosine tồn dư), sau đó các tyrosine này được tái tổ hợp lại để tạo nên các iodothyronine, đặc biệt là thyroxine (T4) và một phần thyronine (T3). Tg cũng có thể bị biến đổi bởi sự glycat hóa hoặc sulfat hóa.

Bình thường, chỉ một lượng nhỏ Tg nguyên vẹn tương ứng với khối lượng mô giáp vào được tuần hoàn. Người ta ước tính rằng 1 gam mô giáp làm tăng nồng độ Tg huyết thanh 1 ng/ml dưới sự kích thích bình thường của TSH và 0,5 ng/ml khi TSH bị ức chế. Nồng độ Tg tham khảo ở những người có hấp thu i-ốt bình thường từ 3-40 ng/ml. Tăng nồng độ Tg huyết thanh có thể do phản ứng với tình trạng viêm như trong viêm tuyến giáp. Các yếu tố khác làm tăng nồng độ Tg huyết thanh bao gồm chế độ ăn nghèo i-ốt, chấn thương tuyến giáp (ví dụ chọc hút bằng

kim nhỏ) và hút thuốc lá. Sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị xóa mô giáp còn lại bằng i-ốt phóng xạ, nồng độ Tg huyết thanh phải ở dưới ngưỡng phát hiện của phương pháp xét nghiệm. Đây là cơ sở cho việc sử dụng Tg như một dấu ấn để phát hiện UTTG biệt hóa tái phát và di căn sau điều trị³.

Giá trị của Tg khi bị ức chế bởi TSH (định lượng khi bệnh nhân đang uống hormone tuyến giáp - Tg ức chế): Sau khi phẫu thuật cắt giáp toàn bộ, nồng độ Tg giảm với thời gian bán hủy 65 giờ và xuống đến mức không phát hiện được sau khoảng 1 tháng. Khi TSH bị ức chế dưới ngưỡng bình thường do BN đang sử dụng hormone tuyến giáp, sự sản xuất Tg chứng tỏ vẫn còn UTTG tồn dư sau phẫu thuật hoặc UTTG đã di căn với độ đặc hiệu cao¹⁵. Một vài nghiên cứu đã cho thấy hầu hết những BN phát hiện được Tg khi TSH đang bị ức chế đều có tổn thương ung thư còn sót lại và sẽ dự báo BN nào có khả năng bệnh tái phát. Xét nghiệm Tg ít có giá trị trong trường hợp BN không được phẫu thuật cắt giáp toàn bộ¹⁶. Nồng độ Tg huyết thanh < 1ng/ml được coi là thấp, không cần điều trị ¹³¹I ở BN UTTG biệt hóa nguy cơ tái phát thấp đã phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, đang uống hormone tuyến giáp. Thời điểm xét nghiệm Tg là 6-12 tuần sau phẫu thuật¹⁷.

Giá trị của Tg khi được TSH kích thích (định lượng khi bệnh nhân có chỉ số TSH $\geq 30\mu\text{IU/ml}$ -Tg kích thích): phương pháp nhạy nhất để phát hiện UTTG còn sót lại là định lượng Tg khi được TSH kích thích. Điều này đặc biệt quan trọng ở các BN UTTG biệt hóa có nguy cơ thấp, những BN này cần một xét nghiệm có độ nhạy cao để phân loại, phát hiện một số ít các BN cần được tiếp tục điều trị^{18,19}. Một số nghiên cứu đã cho thấy khoảng 20-25% BN có Tg không phát hiện được khi TSH bị ức chế sẽ có nồng độ Tg tăng lên đến mức 2 ng/ml hoặc cao hơn khi được TSH kích thích. Kích thích bằng TSH có thể tạo ra bởi việc dùng hormone tuyến giáp để gây ra tình trạng nhược giáp hoặc sử dụng TSH tái tổ hợp (recombinant human TSH). Nồng độ Tg huyết thanh khi được TSH kích thích có giá trị lớn trong đánh giá nguy cơ tái phát của UTTG biệt hóa. Tg cao trước thời điểm điều trị ¹³¹I lần đầu (6-12 tuần sau phẫu thuật) là yếu tố đánh giá bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao, ngưỡng giá trị Tg khoảng 30ng/ml^{18,19}.

Tóm lại, Tg là một dấu ấn rất có giá trị trong theo dõi phát hiện tái phát và di căn ở BN UTTG biệt hóa sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ và điều trị xóa mô giáp bằng ^{131}I . Hướng dẫn của Hội tuyến giáp Mỹ năm 2015 khuyến cáo nên xét nghiệm nồng độ Tg huyết thanh mỗi 6-12 tháng bằng phương pháp định lượng miễn dịch. Lý tưởng nhất khi nồng độ Tg huyết thanh được đánh giá trong cùng một phòng thí nghiệm và sử dụng cùng một phương pháp trong quá trình theo dõi BN UTTG biệt hóa sau khi được phẫu thuật cắt giáp toàn bộ có hoặc không điều trị xóa mô giáp. Nên định lượng kháng thể của Tg cùng với định lượng Tg (khuyến cáo mức A)⁵.

Giá trị Tg có thể thay đổi phụ thuộc vào phương pháp định lượng và giới hạn tham chiếu của từng phòng xét nghiệm. Tg cần được xét nghiệm cùng với TSH trước khi điều trị UTTG để xác định xem liệu UTTG có đang sản xuất Tg hay không. Nếu có, cần xét nghiệm Tg định kỳ theo thời gian sau khi điều trị để theo dõi tái phát, di căn.

Xét nghiệm Tg thường được định lượng trước và định kỳ theo thời gian sau phẫu thuật tuyến giáp và điều bằng ^{131}I để đánh giá hiệu quả điều trị. Nếu đã loại bỏ hết mô ung thư Tg sớm giảm về gần mức 0 và duy trì ở mức độ bình thường hay vẫn còn sót mô ung thư (lượng Tg ở mức vừa phải)¹⁸. Trong quá trình theo dõi, cứ 6-12 tháng BN được xét nghiệm Tg huyết thanh. Việc định lượng Tg có thể thường xuyên hơn ở những BN có yếu tố nguy cơ cao hoặc khi có bất cứ sự nghi ngờ biểu hiện tái phát, di căn. Ở những BN có yếu tố nguy cơ thấp và nguy cơ trung gian có đáp ứng điều trị tốt không cần phải liên tiếp định lượng Tg. Thời gian giữa các lần định lượng tối thiểu từ 12 - 24 tháng⁵.

Nếu không có kháng thể anti-Tg, Tg huyết thanh có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong việc phát hiện UTTG tái phát, di căn nhất là những trường hợp phẫu thuật toàn bộ tuyến giáp và điều trị xóa mô giáp. Ở những BN có nguy cơ tái phát bệnh thấp, định lượng Tg huyết thanh tại thời điểm xóa mô tuyến giáp hay điều trị bổ trợ ^{131}I có thể hữu ích cho việc tiên lượng tình trạng khỏi bệnh²⁰.

Định lượng Tg huyết thanh khi bị ức chế bằng TSH: Tg ức chế (BN đang uống hormone tuyến giáp) hay kích thích bằng TSH: Tg kích thích (BN ngừng

hormone tuyến giáp, hoặc tiêm Thyrogen, xét nghiệm TSH $\geq 30\mu\text{IU/ml}$) đều có thể âm tính trong những trường hợp u tồn dư kích thước nhỏ²⁰. Những trường hợp có u tồn dư này thường ở vị trí vùng cổ và siêu âm có thể phát hiện bệnh ngay cả khi định lượng Tg không cao. Ngược lại, ngay cả khi có kích thích bằng TSH, định lượng Tg có thể âm tính trong khi BN có khối u rõ bởi vì xuất hiện anti-Tg²¹. Tuy nhiên, khi có TSH kích thích, lượng Tg huyết thanh $< 0,5 - 1 \text{ ng/mL}$, anti-Tg âm tính có thể tiên lượng đến 99% BN hoàn toàn không có u tái phát²².

Ở các nước Châu Âu, Mỹ ...việc định lượng Tg còn phụ thuộc và liên quan đến dùng TSH tái tổ hợp (Thyrogen) nhưng ở Việt Nam chưa sử dụng phương pháp này trong theo dõi BN UTTG biệt hoá.

1.2.2.2. Xét nghiệm kháng thể kháng Thyroglobulin

Định lượng Tg huyết thanh nên được định lượng cùng với anti-Tg. Lý tưởng nhất là Tg và anti-Tg được xét nghiệm định kỳ cùng một labo, cùng sử dụng phương pháp xét nghiệm.

Sự xuất hiện kháng thể kháng Tg có thể xảy ra khoảng 25% ở những BN UTTG biệt hóa và 10% ở quần thể²³. Anti-Tg tăng cao sẽ làm sai lệch giá trị thật của Tg^{24,25}. Anti-Tg có thể tăng tạm thời sau phẫu thuật khi phản ứng miễn dịch xuất hiện đối với việc cắt bỏ tuyến giáp và có thể tăng sau liệu pháp điều trị i-ốt phóng xạ. Nên định lượng anti-Tg sau phẫu thuật, trước khi điều trị bằng ¹³¹I vì giá trị anti-Tg cao ở những bệnh nhân không có bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto đi kèm sẽ cho thấy khả năng tái phát cao⁵. Một vài nghiên cứu cho thấy tăng nguy cơ tái phát/bệnh tồn tại dai dẳng liên quan đến anti-Tg mới xuất hiện hoặc tăng lên²³.

Trên quan điểm lâm sàng, lượng anti-Tg giảm theo thời gian được xem như là dấu hiệu tiên lượng tốt, còn khi lượng kháng thể anti-Tg tăng khi không có tổn thương tuyến giáp cấp tính (giải phóng tự kháng thể do phẫu thuật hoặc điều trị i-ốt phóng xạ) làm tăng nguy cơ bệnh tái phát hoặc tồn tại dai dẳng⁵.

1.2.2.3. Siêu âm vùng cổ

Siêu âm vùng cổ sử dụng đầu dò có tần số cao ($\geq 10 \text{ MHz}$) có độ nhạy cao để phát hiện hạch cổ di căn ở BN UTTG biệt hoá. Những nghiên cứu này chủ yếu đánh

giá ở những BN UTTG thể nhú. Việc sử dụng siêu âm vùng cổ trong quản lý BN ung thư thể nang nguy cơ thấp không được khuyến khích.

Siêu âm vùng cổ nên được khảo sát tất cả các nhóm hạch và giường tuyến giáp. Siêu âm không phân biệt được tổn thương tái phát ở giường tuyến giáp với tổn thương lành tính²⁰. Tuy nhiên, có một số đặc điểm gợi ý tổn thương tái phát tại vùng giường tuyến giáp trên siêu âm bao gồm: tổn thương giảm âm, tăng sinh mạch và kích thước > 6mm. Khi có các đặc điểm nghi ngờ này cần tiến hành chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm để chẩn đoán và định hướng cho phẫu thuật^{26,27}.

Đối chiếu hình ảnh siêu âm và kết quả giải phẫu bệnh cho thấy các đặc điểm hình ảnh của hạch trên siêu âm có khả năng nghi ngờ hạch di căn bao gồm: trục ngắn của hạch > 5 mm, nang hóa, có các nốt tăng âm. Đối với đặc điểm phân bố mạch (mạch tập trung ở vùng trung tâm: không nghi ngờ ác tính, mạch phân bố ở vùng ngoại vi: nghi ngờ ác tính) có độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Với các đặc điểm: hạch hình tròn, xuất hiện vùng giảm âm hoặc mất tính tăng âm ở vùng rốn hạch nếu chỉ xuất hiện 1 đặc điểm thì không được cho là ác tính do các đặc điểm này có độ đặc hiệu thấp²⁸.

Trên thực tế, nguy cơ di căn liên quan mật thiết với tình trạng hạch ban đầu: hầu hết các nhóm hạch đều có thể di căn, nguy cơ tái phát tăng lên từ 4% khi có < 5 hạch di căn tới 19% nếu có nhiều hơn 5 hạch di căn và 24% khi có xâm nhập vỏ hạch. Nghiên cứu cũng cho thấy các trường hợp có di căn hạch lớn, đánh giá được bằng đại thể thì nguy cơ tái phát sẽ cao hơn các trường hợp chỉ có di căn hạch ở mức vi thể²⁹. Các nghiên cứu cũng cho thấy hạch di căn của UTTG thể nhú có kích thước trung bình $14,5 \pm 9$ mm lớn hơn có ý nghĩa thống kê ($p = 0,042$) so với hạch lành tính ($11,4 \pm 5,8$ mm). Hầu hết các đặc điểm của hạch di căn UTTG thể nhú trên siêu âm (mất cấu trúc mỡ rốn hạch, nang hóa, vi calci hóa, tăng âm và hình tròn) đều có độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính cao nhưng độ nhạy và giá trị dự báo âm tính thấp³⁰.

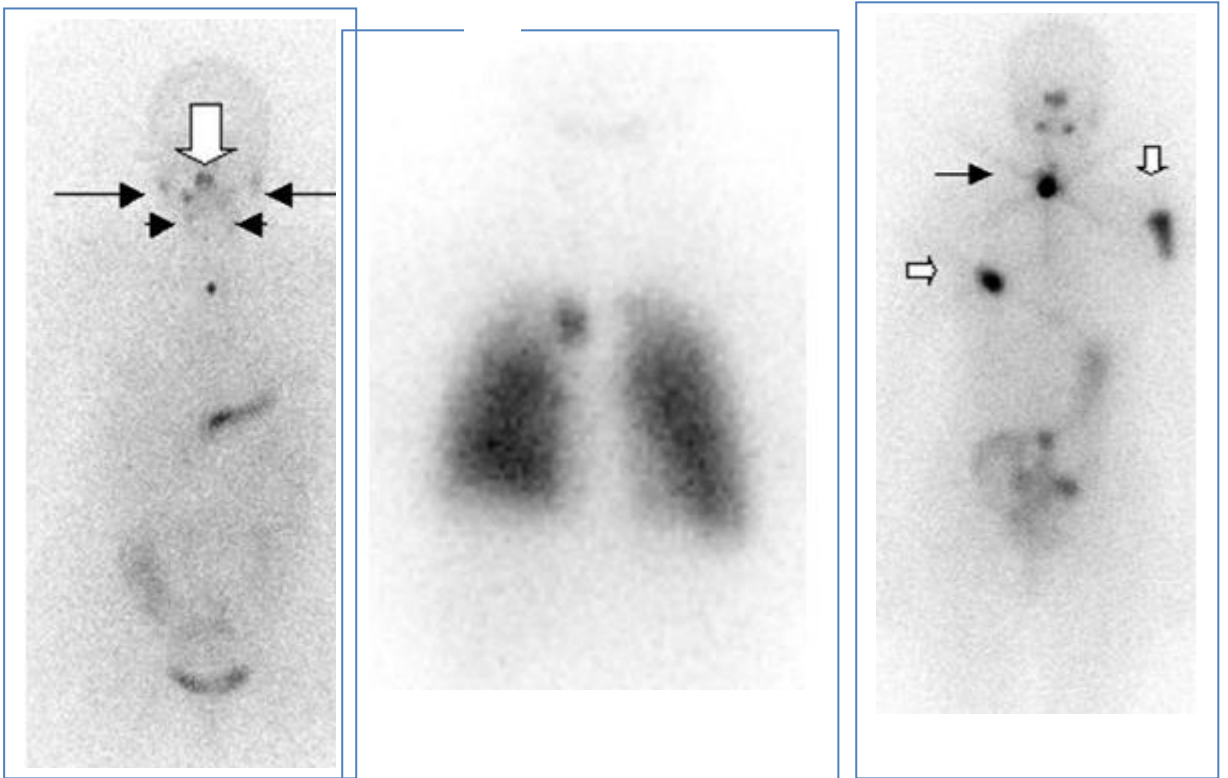
Siêu âm vùng cổ có thể phát hiện hạch di căn đường kính 2 - 3 mm trong nhóm BN Tg huyết thanh thấp hoặc âm tính nhưng lợi ích của việc phát hiện hạch

sớm (< 8 - 10 mm) không được chứng minh. Có tới một nửa số trường hợp xét nghiệm tế bào khi siêu âm nghi ngờ hạch di căn có kết quả âm tính, vì vậy cần thiết phải lựa chọn BN xét nghiệm tế bào bằng kim nhỏ³⁰. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ và định lượng Tg dịch hút đối với hạch nghi ngờ di căn khi trực tràng $\geq 8 - 10$ mm. Chọc hút tế bào dưới hướng dẫn siêu âm cho kết quả tốt hơn, đặc biệt là những hạch nhỏ và những hạch nằm ở vị trí sâu. Tuy nhiên, xét nghiệm tế bào có thể cho kết quả âm tính lên tới 20% trường hợp. Kết hợp với xét nghiệm Tg kích thích và siêu âm tăng độ nhạy lên 96 - 100% trong chẩn đoán bệnh tái phát⁵.

1.2.2.4. Chụp xạ hình toàn thân với i-ốt phóng xạ

Xạ hình toàn thân (XHTT) với ^{131}I là một phương pháp chẩn đoán quan trọng được thực hiện thường quy để phát hiện tái phát và di căn của UTTG thể biệt hóa sau phẫu thuật. Do UTTG có thể di căn đến nhiều vị trí khác nhau nên việc chụp XHTT là cần thiết. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng thường chụp xạ hình từ đầu đến dưới đầu gối của bệnh nhân vì UTTG hiếm khi di căn xa đến vùng dưới đầu gối. Ở Mỹ và các nước phát triển trước kia thường sử dụng ^{131}I để chụp XHTT nhưng gần đây người ta tăng cường sử dụng ^{123}I và trong tương lai không xa sẽ sử dụng ^{124}I (phát bức xạ positron). Tại Việt Nam hiện nay, ^{131}I vẫn là đồng vị phóng xạ chủ yếu được sử dụng để chụp XHTT cho bệnh nhân UTTG. Các gamma camera được dùng để chụp XHTT với ^{131}I hoặc ^{123}I (phát tia gamma), còn để chụp XHTT với ^{124}I cần sử dụng máy PET¹³.

Có hai vấn đề chính ảnh hưởng đến việc sử dụng XHTT chẩn đoán trong theo dõi BN UTTG biệt hóa là khả năng gây choáng váng (stunning) cho tế bào UTTG và sự chính xác của kết quả xạ hình. XHTT chẩn đoán có giá trị nhất trong theo dõi BN UTTG khi chỉ có rất ít hoặc không còn mô giáp bình thường còn lại sau phẫu thuật. Các tổn thương không phát hiện được trên XHTT chẩn đoán đôi khi chỉ có thể được phát hiện trên XHTT sau điều trị với một liều ^{131}I cao hơn rất nhiều³. Khi XHTT sau điều trị không phát hiện sự bắt giữ i-ốt phóng xạ bên ngoài giường tuyến giáp thì XHTT chẩn đoán sau đó thường có độ nhạy thấp và không nên thực hiện ở các BN UTTG có nguy cơ thấp⁵.



Hình 1. 1. Hình ảnh xạ hình toàn thân chẩn đoán với ^{131}I âm tính (A), di căn hai phổi lan tỏa (B), mô giáp còn lại sau phẫu thuật và di căn xương cánh tay trái, xương sườn phải (C), nguồn Mac Dougal 2006³¹.

Chụp xạ hình toàn thân chẩn đoán có thể được chỉ định chủ yếu trong 3 tình huống trên lâm sàng: (i): BN có bắt i-ốt bất thường ngoài giường tuyến giáp trên XHTT sau điều trị, (ii) khi mô giáp còn nhiều sau phẫu thuật sẽ bắt giữ nhiều i-ốt (> 2%) và gây khó khăn cho việc phát hiện hạch cổ di căn, (iii) BN có kháng thể anti-Tg nguy cơ gây Tg âm tính giả, ngay cả khi siêu âm vùng cổ không thấy bất kỳ dấu hiệu nào nghi ngờ⁵.

Chụp XHTT bằng ^{131}I hoặc ^{123}I gồm hình ảnh planar hoặc cắt lớp bằng gamma camera trên máy SPECT hay SPECT/CT. Kỹ thuật được thực hiện sau uống liều chẩn đoán (thường 2 - 5 mCi) hoặc liều điều trị (30 - 150 mCi) i-ốt phóng xạ. Do sự hạn chế xác định các mốc giải phẫu trên hình ảnh thường, nên rất khó phân biệt bắt i-ốt ở mô giáp còn lại hay di căn hạch (đặc biệt khi mô giáp còn lại lớn), di căn phổi hay bắt xạ ở xương sườn hoặc tập trung phóng xạ ở ruột non hoặc bàng quang với tổn thương di căn xương chậu. SPECT/CT cho phép ghi hình chuyển hoá

chức năng và hình ảnh giải phẫu. Liều phóng xạ sử dụng cho BN là liều thấp 2 - 5 mCi, thấp hơn nhiều với liều điều trị ^{131}I cho phép (30 - 200 mCi). Chụp SPECT/CT toàn thân sau khi chụp XHTT chẩn đoán và sau liều điều trị (30 mCi hoặc nhiều hơn) làm: tăng số lượng BN được khẳng định di căn hạch và tăng tần suất phát hiện và chẩn đoán di căn xa, từ đó thay đổi kế hoạch điều trị ở 24,4% số BN³².

Chụp XHTT sau điều trị i-ốt phóng xạ hỗ trợ hoặc xóa mô giáp không thấy bắt xạ ngoài giường tuyến giáp, XHTT chẩn đoán tiếp theo có độ nhạy thấp và không cần thiết chỉ định đối với những BN nguy cơ thấp (không có biểu hiện khối u tồn dư trên lâm sàng, Tg âm tính khi đang dùng liệu pháp hormon và siêu âm vùng cổ âm tính)²⁰. Đối với những BN nguy cơ cao và trung gian (có đặc điểm nguy cơ cao) sau điều trị hỗ trợ 6 - 12 tháng được chụp XHTT chẩn đoán để theo dõi bệnh tồn tại dai dẳng và nên sử dụng ^{123}I hoặc ^{131}I liều thấp.

BN ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I thường gặp tình huống xét nghiệm Tg huyết thanh cao nhưng XHTT chẩn đoán với i-ốt phóng xạ âm tính (các XN này làm trong điều kiện BN ngừng hormone tuyến giáp, TSH ≥ 30 $\mu\text{IU/ml}$). Lúc này BN có thể được điều trị ^{131}I liều kinh nghiệm và tiếp tục làm các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh khác như CT, MRI, PET/CT để tìm ra các tổn thương tái phát/di căn^{33,34}.

Trên thực tế, xạ hình chẩn đoán với ^{131}I thường được sử dụng để dự đoán xem các tổn thương di căn có đáp ứng với ^{131}I hay không. Gần đây, Sabra và cộng sự chứng minh rằng trong trường hợp các tổn thương phát hiện được trên lâm sàng hay các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh mà xạ hình chẩn đoán âm tính thì hiệu quả điều trị của ^{131}I cũng không cao mặc dù xạ hình sau điều trị cho thấy tổn thương bắt phóng xạ với các mức độ khác nhau³³.

1.2.2.5. Chụp PET/CT với ^{18}F FDG

Kể từ khi ra đời cho đến nay, các ứng dụng của phương pháp chụp cắt lớp positron (Positron Emission Tomography - PET) đã trải qua lịch sử phát triển trên 30 năm. Từ giữa những năm 1970, PET bắt đầu được sử dụng nghiên cứu trong các bệnh thần kinh và tim mạch. Hơn một thập kỷ sau, các nhà nghiên cứu nhận thấy

PET còn là một công cụ chẩn đoán rất có giá trị trong ung thư vì PET ghi lại hình ảnh định tính và định lượng quá trình sinh - bệnh lý và chuyển hóa của các bệnh lý thông qua dược chất phóng xạ được đánh dấu.

Chất phóng xạ dùng để đánh dấu thông dụng nhất trong chẩn đoán các bệnh lý ác tính là F-18 fluorodeoxyglucose (^{18}FDG). Trong những trường hợp BN UTTG biệt hoá có Tg cao ($> 10 \text{ ng/mL}$) và xạ hình âm tính nên được chụp ^{18}FDG -PET⁵.

^{18}FDG -PET có thể được chỉ định trong những trường hợp sau: (i) đánh giá giai đoạn chẩn đoán ban đầu UTTG kém biệt hoá và ung thư tế bào Hurthle xâm nhập, đặc biệt những BN có những tổn thương nghi ngờ trên chẩn đoán hình ảnh hoặc mức Tg tăng cao; (ii) xác định vị trí những trường hợp nghi di căn và nguy cơ bệnh tiến triển nhanh và nguy cơ tử vong; (iii) đánh giá đáp ứng sau điều trị toàn thân, điều trị di căn xâm lấn tại chỗ⁵.

^{18}FDG -PET có độ nhạy cao hơn ở những BN có các biến thể tiến triển như UTTG thể kém biệt hoá, biến thể tế bào cao và tế bào Hurthle. Bắt ^{18}FDG trên PET trong UTTG biệt hoá di căn là yếu tố dự báo không đáp ứng điều trị i-ốt phóng xạ và là yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm³⁵.

Trong những BN có Tg kích thích $\leq 10 \text{ ng/mL}$ (BN ngừng hormone tuyến giáp, TSH $\geq 30 \text{ } \mu\text{IU/mL}$), độ nhạy của ^{18}FDG thấp từ 10 - 30%. Do vậy, nên cân nhắc chỉ chụp ^{18}FDG PET ở BN UTTG thể biệt hoá khi Tg kích thích $\geq 10 \text{ ng/mL}$ ³⁵. Chỉ định chụp PET/CT có thể được thực hiện trong một số trường hợp biến thể tiến triển giảm sản xuất Tg hoặc những trường hợp có kháng thể anti-Tg tồn tại dai dẳng khiến lượng Tg âm tính giả³⁶.

Siêu âm vùng cổ có độ nhạy cao hơn trong việc phát hiện những hạch nhỏ có di căn còn PET có độ nhạy cao hơn hẳn trong việc phát hiện vị trí tổn thương hạch cổ sâu và phân biệt mô giáp tồn dư và xơ hoá sau phẫu thuật.

^{18}FDG PET/CT cũng được dùng như một dấu hiệu đánh giá hiệu quả điều trị của i-ốt phóng xạ. Các nghiên cứu cho thấy mặc dù với liều ^{131}I cao ($430 \pm 243\text{mCi}$) nhưng không làm giảm thể tích tổn thương cũng như SUVmax của tổn thương hay thyroglobulin huyết thanh trên một nhóm 25 bệnh nhân UTTG biệt hoá với các tổn

thương di căn bắt ^{18}F FDG với SUVmax trung bình $9,3 \pm 1$ (2,3 đến 30)³⁷. Thêm nữa, tình trạng bắt ^{18}F FDG của tổn thương liên quan đến sự tiến triển nhanh của tổn thương dẫn tới tử vong³⁸. Vì vậy, những bệnh nhân có các tổn thương di căn bắt FDG một cách đáng kể (SUV > 5-10) có khả năng kháng ^{131}I và có khả năng tiến triển nhanh, các bệnh nhân này nên được chuyển sang điều trị bằng các phương pháp khác, không nên tiếp tục điều trị bằng i-ốt phóng xạ¹³.

1.2.2.6. Chụp CT và MRI

Ở những BN có mức Tg và anti-Tg tăng dần (Tg > 10 ng/mL), siêu âm hạch cổ và kết quả chụp xạ hình âm tính nên chỉ định chụp CT. Tuy nhiên, chụp CT có tiêm thuốc cản quang sẽ làm chậm lại quá trình điều trị ^{131}I trên các BN có chỉ định điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật do cơ thể cần thời gian ít nhất từ 4 - 8 tuần để đào thải hết lượng i-ốt vốn là thành phần của thuốc cản quang. CT chẩn đoán phối hợp với hình ảnh siêu âm vùng cổ để phát hiện những tổn thương di căn vùng khoang trung tâm, trung thất và sau khí quản³⁹. Đây là phương pháp có độ nhạy cao nhất trong việc phát hiện di căn ở phổi⁴⁰.

MRI cũng hỗ trợ trong việc chẩn đoán di căn vùng cổ và trung thất. Chụp MRI có thể tiêm hoặc không tiêm gadolinium chelate như là chất đối quang từ mà không cần tiêm thuốc cản quang có thành phần chứa i-ốt. So với CT, MRI cho khả năng chẩn đoán tốt hơn với những tổn thương liên quan đến đường thở và đường tiêu hoá⁴¹. MRI được chỉ định tiếp theo khi có nghi ngờ tổn thương ở phần mềm trên CT. Nội soi khí quản và hoặc thực quản thông thường hoặc nội soi siêu âm có thể hữu ích trong việc phát hiện những tổn thương nghi ngờ xâm nhập đường thở và đường tiêu hoá. MRI có độ nhạy thấp hơn CT để phát hiện những nốt tổn thương nhỏ ở phổi.

Việc lựa chọn CT, MRI hay ^{18}F FDG PET/CT là kỹ thuật đầu tay trong chẩn đoán vẫn còn là vấn đề tranh cãi. Trước đây, CT có tiêm thuốc cản quang có độ nhạy cao trong phát hiện hạch di căn nhưng hiện nay PET/CT hiện đại có giá trị phát hiện tổn thương thậm chí không tiêm thuốc cản quang⁵.

Hình ảnh di căn hạch hoặc tái phát tại chỗ và mạch máu hoặc đường thở,

đường tiêu hoá thường không rõ trên ^{18}F FDG PET/CT khi không tiêm thuốc cản quang, và nếu cần thiết có thể sử dụng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác (CT, MRI với chất cản quang) để theo dõi BN sau phẫu thuật và điều trị hỗ trợ. Như vậy, hầu hết BN có bệnh tiến triển nên được cân nhắc chụp ^{18}F FDG PET/CT hoặc CT có tiêm cản quang, và một số BN sẽ được cân nhắc chụp MRI. Những trường hợp chụp CT có tiêm thuốc cản quang và MRI khi Tg huyết thanh tăng ($> 5 - 10$ ng/mL) mà không phát hiện ra tổn thương ở cổ và ngực thì được chỉ định chụp ^{18}F FDG PET/CT⁵.

Trước đây, điều trị i-ốt liều kinh nghiệm được chỉ định cho những BN có Tg cao mà không thấy tổn thương trên hình ảnh CT, MRI vùng cổ ngực nhưng những nghiên cứu gần cho thấy ^{18}F FDG PET/CT có độ nhạy cao hơn và được lựa chọn là phương pháp đầu tay và chỉ điều trị liều kinh nghiệm những trường hợp tổn thương không bắt ^{18}F FDG⁴².

Chỉ định chụp CT và MRI theo khuyến cáo của Hiệp hội tuyến giáp Mỹ như sau⁵:

(A) Chụp CT và MRI vùng cổ-ngực với thuốc cản quang được chỉ định trong những trường hợp (i) có di căn nhiều hạch và kích thước lớn mà siêu âm không khảo sát được, (ii) trong trường hợp bệnh tái phát có nghi ngờ xâm nhập đường thở và đường tiêu hoá, (iii) khi có nghi ngờ di căn hạch cổ với Tg cao mà siêu âm không phát hiện được tổn thương.

(B) Chụp CT ngực không có thuốc cản quang (chụp phổi) hoặc có thuốc cản quang (bao gồm trung thất) nên được chỉ định ở những bệnh nhân UTTG thể biệt hoá có mức Tg cao (> 10 ng/mL) hoặc anti-Tg cao có hoặc không có xạ hình âm tính.

(C) Chụp CT, MRI những trường hợp có nghi ngờ di căn ở những vị trí tương ứng khi Tg > 10 ng/mL.

1.2.2.7. Xét nghiệm chọc hút tế bào bằng kim nhỏ

Phương pháp xét nghiệm chọc hút tế bào bằng kim nhỏ đã được thực hiện từ thế kỷ XIX và tại Việt Nam. Giáo Sư Nguyễn Vượng (1972) là người đầu tiên đưa

phương pháp này chẩn đoán một số bệnh thường gặp, trong đó có UTTG. Phương pháp này được chứng minh có lợi ích trong chẩn đoán các khối u vùng đầu cổ. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ giảm bớt nguy cơ phẫu thuật ở những một số BN có chẩn đoán hình ảnh nghi ngờ di căn. Chọc hút tế bào dưới hướng dẫn siêu âm là một phương pháp được lựa chọn để khẳng định hạch tái phát, di căn sau phẫu thuật UTTG biệt hóa. Các nghiên cứu đã báo cáo tỷ lệ dương tính về tế bào học đối với UTTG đạt 85 - 90%. Hạch di căn UTTG thoái hoá dạng nang xuất hiện 10 - 25% các trường hợp. Kết quả chọc hút tế bào hạch nghi ngờ trên siêu âm cho tỷ lệ phát hiện cao nhất 95,8%, trong đó có hình ảnh đại thực bào nang tuyến giáp là 87,5%, nghèo tế bào là 71,4% và thậm chí không có tế bào ung thư. Chọc hút tế bào kết hợp với xét nghiệm Tg dịch rửa khi chọc hút cho phép tăng độ nhạy^{29,30}.

1.2.2.8. Chẩn đoán mô bệnh học

Chẩn đoán mô bệnh học vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng trong khẳng định ung thư. Kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật khối ung thư tuyến giáp tái phát, di căn ngoài việc khẳng định chẩn đoán và còn cho biết thông tin về biến thể mô bệnh học, tình trạng xâm lấn mạch máu, mạch bạch huyết và mô kế cận để giúp các nhà lâm sàng lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp cũng như tiên lượng bệnh.

UTTG biệt hoá gồm thể nhú và thể nang. Trong mỗi thể lại có nhiều biến thể. Ung thư thể nhú có 15 biến thể trong đó có những biến thể tế bào cao, tế bào trụ và tế bào Hobnail (đỉnh mũ) được đưa vào là một trong những tiêu chí đánh giá mức độ ác tính/ tiến triển và phân tầng nguy cơ tái phát.

Phân loại UTTG theo Tổ chức Y tế thế giới 2017¹⁴

❖	UTTG thể nhú	
•	Ung thư thể nhú	8260/3
•	Ung thư thể nhú biến thể nang	8340/3
•	Ung thư thể nhú biến thể có vò	8343/3
•	Ung thư biểu mô vi nhú	8341/3
•	Ung thư thể nhú biến thể tế bào trụ	8344/3
•	Ung thư thể nhú biến thể tế bào ưa axit	8342/3

❖	UTTG thể nang	
•	Ung thư thể nang xâm nhập tối thiểu	8330/3
•	Ung thư thể nang có vỏ xâm nhập mạch máu	8339/3
•	Ung thư thể nang xâm nhập rộng	8330/3
❖	Ung thư biểu mô tế bào ưa axit	8290/3
❖	UTTG kém biệt hoá	8337/3
❖	UTTG giảm biệt hoá	8020/3
❖	Ung thư biểu mô tế bào vảy	8070/3
❖	UTTG thể tuỷ	8345/3
❖	UTTG hỗn hợp thể tuỷ và thể nang	8346/3
❖	Ung thư biểu bì nhày	8430/3
❖	Ung thư biểu bì nhày xơ hoá với bạch cầu ưa axit	8430/3
❖	Ung thư biểu mô nhày	8480/3
❖	U biểu mô hình thoi có biệt hoá giống tuyến ức	8588/3
❖	Ung thư biểu mô tuyến ức trong tuyến giáp	8589/3

UTTG thể nhú được chia thành 15 biến thể và dựa vào tính chất tiên triển mà chia độ ác tính như sau:

- ❖ Độ ác tính thấp:
 - Vi ung thư thể nhú
 - Ung thư thể nhú biến thể có vỏ
 - Ung thư thể nhú biến thể dạng sàng - phôi dâu
- ❖ Độ ác tính trung gian:
 - Ung thư thể nhú thể thông thường
 - Ung thư thể nhú biến thể nang
 - Ung thư thể nhú có thành phần mô đệm dạng viêm xơ/viêm cân cục
 - Ung thư thể nhú biến thể tế bào sáng
 - Ung thư thể nhú biến thể giống Warthin
- ❖ Độ ác tính cao:
 - Ung thư thể nhú biến thể tế bào cao

Ung thư thể nhú biến thể tế bào trụ
 Ung thư thể nhú biến thể “đinh mũ”
 Ung thư thể nhú biến thể đặc/bè
 Ung thư thể nhú biến thể tế bào hình thoi
 Ung thư thể nhú biến thể xơ hoá
 Ung thư thể nhú biến thể tế bào ưa axit

1.2.3. Chẩn đoán ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng i-ốt phóng xạ

Định nghĩa về kháng ^{131}I được chấp nhận rộng rãi trên lâm sàng là tổn thương ác tính không bắt phóng xạ trên xạ hình sau khi được điều trị liều ^{131}I lớn hơn 30 mCi hoặc tổn thương không bắt ^{131}I qua nhiều lần làm XHTT chẩn đoán.

Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ (ATA) năm 2015 đưa ra tiêu chuẩn kháng i-ốt phóng xạ gồm có 4 tiêu chí sau ⁵:

- BN có di căn nhưng không bắt i-ốt phóng xạ tại thời điểm điều trị ban đầu.
- BN mất khả năng bắt i-ốt sau một thời gian điều trị i-ốt phóng xạ.
- BN có tổn thương bắt giữ i-ốt phóng xạ ở một số vùng nhưng những vùng khác thì không.

- Bệnh nhân có di căn tiến triển mặc dù vẫn bắt i-ốt phóng xạ.

Sau đó, năm 2019, Hiệp hội Bác sĩ Ung thư Châu Âu (European Society of Medical Oncology- ESMO)⁴³ đưa ra 4 tiêu chuẩn BN UTTG kháng ^{131}I tương tự như Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ. Hiệp hội tuyến giáp Châu Âu (European Thyroid Association- ETA)⁴⁴ đưa ra 4 tiêu chuẩn UTTG biệt hóa kháng ^{131}I gồm có:

- BN có di căn nhưng không bắt i-ốt phóng xạ tại thời điểm điều trị ban đầu.
- BN có tổn thương bắt giữ i-ốt phóng xạ ở một số vùng nhưng những vùng khác thì không.

- Bệnh nhân có di căn tiến triển mặc dù vẫn bắt i-ốt phóng xạ.

- Tổng liều tích lũy i-ốt phóng xạ trên 600mCi.

Trong đó tiêu chuẩn bệnh tiến triển theo RECIST⁴⁵ trong thời gian 12-14 tháng theo nghiên cứu DECISION⁴⁶, hoặc 6 -12 tháng với các nghiên cứu khác⁴.

1.3. Các dấu ấn sinh học phân tử và cơ chế bệnh sinh của ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ¹³¹I

Gần đây, các nghiên cứu về mô bệnh học, hoá mô miễn dịch trên thế giới đã bước đầu nhận diện ra một số biến đổi về hình thái cấu trúc tế bào, mô bệnh học và các dấu ấn hoá mô miễn dịch trên các đối tượng BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I. Các đặc điểm đó có ý nghĩa trong phân tầng nguy cơ tái phát, tiên lượng và định hướng điều trị bệnh nhân. Một số nghiên cứu về mô bệnh học đã chỉ ra rằng các biến thể tế bào cao, tế bào trụ, thể tế bào ưa toan, thể xơ hoá lan toả có tiên lượng kém, bệnh tiến triển và di căn⁵. Đặc biệt, trong khoảng 10 năm gần đây, các dấu ấn phân tử đã được nghiên cứu và sử dụng trong chẩn đoán và chỉ định điều trị đích UTTG biệt hóa, di căn, thất bại với điều trị ¹³¹I. Trong UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I, các cơ chế tạo kháng góp phần làm cho các tế bào tuyến giáp kháng lại tác động của ¹³¹I. Một số yếu tố có thể đóng vai trò trong quá trình tạo kháng bao gồm: sự tăng biểu hiện của kháng nguyên tuyến giáp, sự suy giảm cảm ứng của tuyến giáp đối với ¹³¹I và sự thay đổi cấu trúc của tuyến giáp. Các nghiên cứu cho thấy khả năng hấp thụ i-ốt của các tế bào UTTG là vấn đề cốt lõi của việc điều trị và theo dõi BN UTTG biệt hóa. Việc hấp thu i-ốt kém của tế bào UTTG so với tế bào tuyến giáp lành tính là do protein NIS (sodium/iodide symporter) bị bất hoạt, không còn chức năng tại màng tế bào⁴⁷. Sự tồn tại của NIS tại màng tế bào là vô cùng cần thiết để vận chuyển i-ốt vào trong tế bào tuyến giáp bao gồm cả đồng vị phóng xạ ¹³¹I. Tuy nhiên, hấp thụ i-ốt phóng xạ chỉ xảy ra ở khoảng 67% BN còn tồn tại bệnh dai dẳng hoặc bệnh tái phát, hay khoảng 15 - 30% khối di căn mất khả năng này và thực sự không hấp thụ i-ốt trên xạ hình sau điều trị⁴⁸.

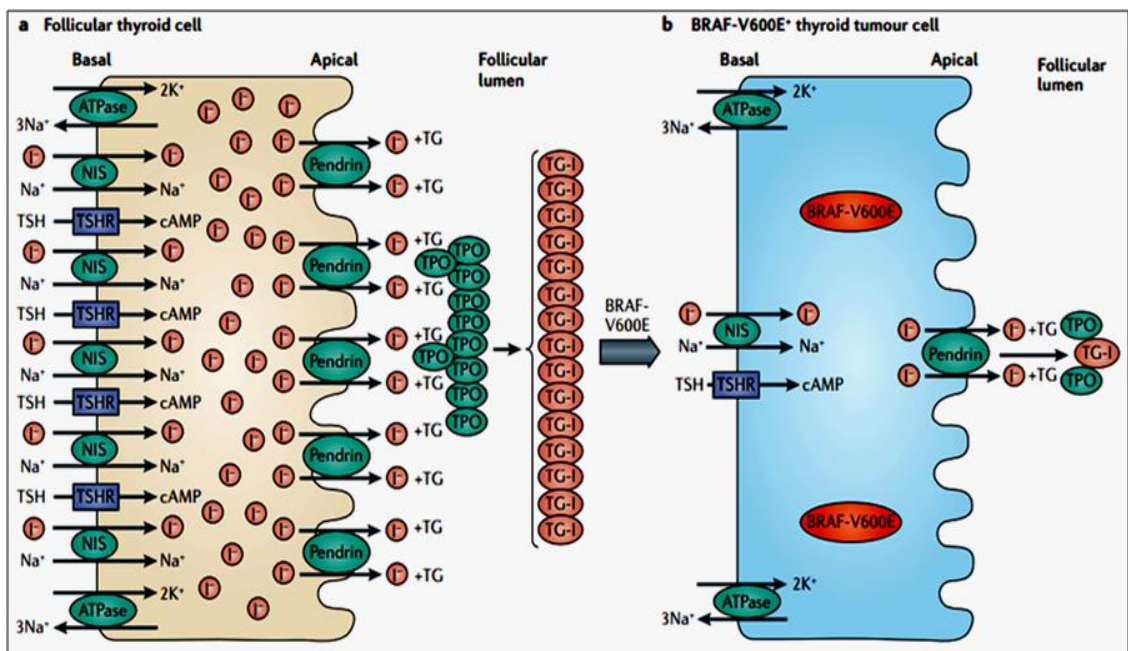
Một số các đột biến gen giữ vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh UTTG đã được các nhà khoa học phát hiện. Các đột biến này bao gồm: đột biến gen BRAF, đột biến gen RAS hay chuyển vị gen của RET/PTC^{49,50}. Đáng quan tâm trong số các đột biến được nhận diện thì đột biến gen BRAF (nằm trên nhiễm sắc thể số 7 với vùng mang mã chứa 18 exon) vị trí T1799A. Đột biến này làm thay đổi mức độ biểu hiện của protein *BRAF V600E* là nguyên nhân hoạt hóa protein serine/

threoninekinase này gây rối loạn con đường truyền tín hiệu tế bào MAPK, làm thay đổi tín hiệu điều hòa phát triển của tế bào, biệt hóa, chết theo chương trình và các hoạt tính trao đổi chất bên trong tế bào. Những rối loạn trên là nguyên nhân cơ chế bệnh sinh ung thư nói chung và trong UTTG nói riêng. Bằng chứng về vai trò của *BRAF V600E* trong sự phát triển của khối ung thư, lần đầu tiên được nghiên cứu bởi Xing M. năm 2005 trên mô hình chuột nude ghép khối ung thư người⁸. Số liệu công bố từ nhiều công trình nghiên cứu về tần suất của đột biến *BRAF V600E* trong UTTG cho thấy đột biến này chiếm tỉ lệ 44% trong UTTG thể nhú, 24% trong UTTG thể không biệt hóa và 0% trong các thể UTTG khác⁸. Nghiên cứu của Kimura E T. và cộng sự trên 104 bệnh nhân UTTG thể nhú cho thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa đột biến T1799A với mức độ xâm lấn của khối u và giai đoạn tiến triển u trên hai nhóm bệnh nhân: mang đột biến và không mang đột biến *BRAF V600E*⁵⁰. Nghiên cứu phân tích đa trung tâm năm 2014 trên 5.655 bệnh nhân UTTG thể nhú cho thấy tần suất phát hiện đột biến gen *BRAF V600E* là 49,4%. Cũng trong kết quả nghiên cứu đa trung tâm này khi so sánh với nhóm bệnh nhân UTTG thể nhú không có đột biến gen BRAF thì nhóm bệnh nhân mang đột biến có nguy cơ xâm lấn ngoài tuyến giáp (extrathyroidal invasion) cao hơn 2,14 lần, nguy cơ di căn hạch cao hơn 1,54 lần, nguy cơ tiến triển bệnh nặng cao hơn 2 lần và nguy cơ tái phát cao hơn 2,14 lần so với nhóm bệnh nhân không mang đột biến⁵¹. Số liệu phân tích được tổng hợp từ 26 công trình nghiên cứu trên thế giới từ năm 2003 đến năm 2010 về đột biến gen *BRAF V600E* với số lượng bệnh nhân UTTG thể nhú được phân tích quy mô lớn nhất từ trước đến nay về đột biến này đã đi đến việc tái khẳng định giá trị của đột biến gen *BRAF V600E* không những trong chẩn đoán UTTG thể nhú mà đột biến này còn được coi là yếu tố tiên lượng trên bệnh nhân UTTG thể nhú có phát hiện dương tính với đột biến *BRAF V600E*⁵².

Nghiên cứu của Henderson Y.C. và cộng sự (2009)⁵³ và Susi Barollo và cộng sự (2010)⁵⁴ cho thấy đột biến *BRAF V600E* xuất hiện với tần suất 78 - 95% trong các trường hợp UTTG tái phát, thất bại trong điều trị với ¹³¹I.

Tóm lại, đột biến gen *BRAF V600E* đã được xác định là một trong những dấu ấn phân tử quan trọng trong UTTG biệt hóa kháng ^{131}I , đột biến biến này thường đi kèm với các biểu hiện lâm sàng và dự đoán tốt hơn về kết quả điều trị.

Đột biến gen *BRAF V600E* được chứng minh có liên quan chặt chẽ đến mức độ giảm biểu hiện hoặc mất chức năng biểu hiện của các gen chịu trách nhiệm dung nạp i-ốt vào bên trong tế bào như NIS, TSHR, TPO, TG. Việc giảm hoặc làm mất chức năng biểu hiện của các gen vận chuyển i-ốt chỉ có ở tế bào UTTG là một trong những lý do chính mà tổ chức ung thư kháng với liệu pháp điều trị ^{131}I ⁵⁵.



Hình 1. 2. Mô hình tiến triển bệnh sinh ung thư tuyến giáp điều khiển bởi con đường truyền tín hiệu MAPK và PI3K-AKT. Nature Reviews Clinical Oncology (2013)⁵⁶

Gần đây, có thêm các dấu ấn phân tử được khuyến cáo để chỉ định các thuốc điều trị đích hay điều trị miễn dịch:

- ALK (Anaplastic lymphoma kinase)^{57,58}
- NTRK (Neurotrophic tropomyosin receptor kinase): chuyển đoạn gen tìm thấy ở 14,5% BN UTTG có liên quan đến chiều xạ và 26% BN UTTG thể nhũ⁵⁹.
- RET/PTC (Rearranged during Transfection): có 10 kiểu chuyển vị gen RET-PTC mà phổ biến là RET-PTC1 và RET-PTC3⁶⁰.

- dMMR (deficient of mismatch repara protein - Protein sửa chữa ghép cặp sai) gồm MLH1, PMS1, MMSH2, MSH6 và MSI- H (Microsatellite instability high - mất ổn định vi vệ tinh)^{61,62}.

- TMB (Tumor mutation Burden)⁶³gánh nặng đột biến khối u.

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

Trong thực tế lâm sàng, quyết định có/không can thiệp điều trị; điều trị bằng biện pháp nào cho các BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I là một vấn đề cần cân nhắc kỹ càng. Đứng trước một BN có tổn thương tái phát/di căn không bắt i- ốt phóng xạ chúng ta cần cân nhắc các yếu tố^{5,64}:

- Vị trí tổn thương: tái phát tại vùng giường tuyến giáp, hạch cổ hay tổn thương di căn: phổi, xương, não....

- Kích thước tổn thương: các tổn thương dưới 1cm, đặc biệt là với các hạch vùng cổ có thể theo dõi sát mà chưa cần can thiệp.

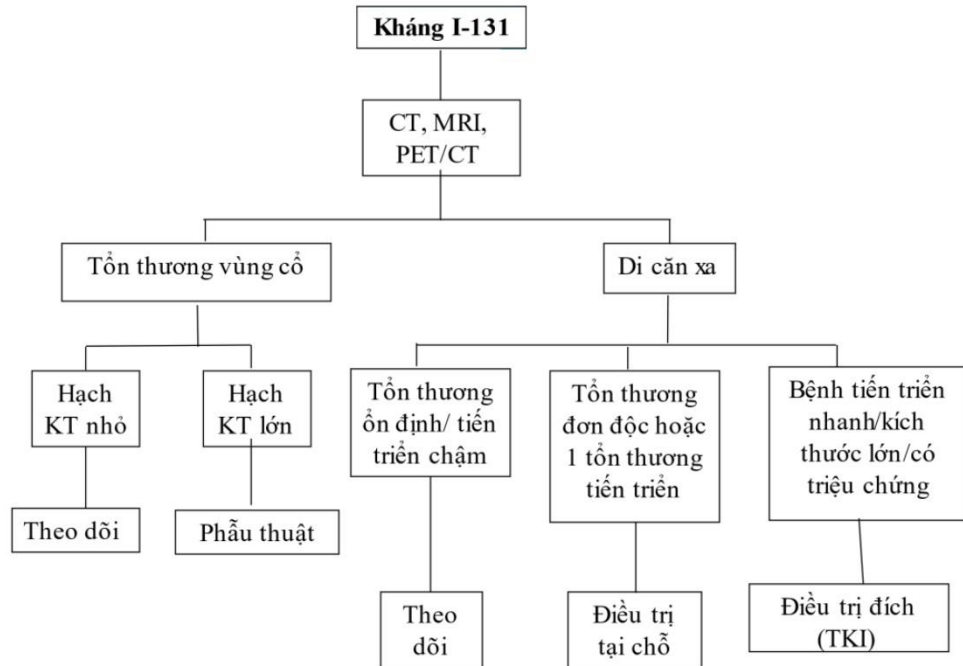
- Mức độ tiến triển của tổn thương: các tổn thương có tiến triển (đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST)⁴⁵ trong vòng 6-14 tháng sau liệu ¹³¹I điều trị gần nhất được xem xét các biện pháp can thiệp.

- Khả năng xâm lấn, gây ra các triệu chứng ảnh hưởng tới tính mạng của BN: tổn thương tái phát tại vùng giường tuyến giáp nếu không được điều trị sớm có thể dẫn tới xâm lấn, chèn ép khí quản, đe dọa tính mạng bệnh nhân. Các tổn thương lớn tại não, phổi, hạch trung thất và tổn thương di căn tại cột sống cũng là các vị trí có khả năng gây chèn ép, cần phải can thiệp sớm⁵.

Các biện pháp điều trị có thể áp dụng đối với các bệnh nhân UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I bao gồm: theo dõi sát bệnh nhân, điều trị liệu pháp ức chế TSH, phẫu thuật lấy bỏ các tổn thương tái phát/di căn, tiếp tục điều trị i-ốt phóng xạ, xạ trị bằng các thiết bị chiếu xạ ngoài, điều trị bằng các biện pháp điều trị tại chỗ (tiêm ethanol qua da, đốt sóng cao tần, nút mạch...), điều trị hóa chất hay điều trị đích bằng các thuốc kháng tyrosine kinase (TKI)^{5,64}.

Khi nào cần can thiệp, lựa chọn sử dụng các biện pháp điều trị nào cần được quyết định bởi tiểu ban ung thư bao gồm: phẫu thuật viên, bác sĩ YHHN, bác sĩ nội

khoa ung thư, bác sĩ xạ trị và bác sĩ giải phẫu bệnh. Tác giả Vaisman F. đã phân tích các trường hợp được đánh giá là kháng i-ốt và đề xuất phương hướng xử lý các BN kháng i-ốt như sau:



Hình 1. 3. Sơ đồ xử trí bệnh nhân UTTG thể biệt hoá kháng i-ốt¹²

Điều trị các trường hợp UTTG biệt hóa tái phát, di căn kháng i-ốt phóng xạ trước hết tuân theo nguyên tắc chung điều trị các trường hợp UTTG biệt hóa di căn.

Di căn có thể được phát hiện ngay tại thời điểm ban đầu của bệnh hoặc có thể được phát hiện trong quá trình theo dõi. Nếu phát hiện di căn sau điều trị ban đầu, bệnh nhân tiếp tục được điều trị để tăng thời gian sống thêm hoặc giảm nhẹ bệnh tật. Điều trị di căn xa của ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hoá được dựa trên quy tắc sau đây:

1. Bệnh tiến triển và tỷ lệ tử vong tăng lên ở những bệnh nhân có di căn xa nhưng tiên lượng bệnh nhân phụ thuộc vào nhiều yếu tố như khối u nguyên phát, số lượng và vị trí di căn (ví dụ: não, xương, phổi...), kích thước khối u, độ tuổi ở giai đoạn chẩn đoán di căn, hấp thụ i-ốt phóng xạ và bắt ¹⁸FDG.

2. Tỷ lệ sống thêm được cải thiện liên quan đáp ứng với các liệu pháp điều trị trực tiếp (phẫu thuật, EBRT....) và hoặc điều trị i-ốt phóng xạ.

3. Trong trường hợp tiên lượng xấu, việc can thiệp nhất định có thể được thực hiện làm giảm nhẹ hoặc giảm tình trạng bệnh.

4. Điều trị một vị trí di căn phải xem xét tình trạng toàn thân của bệnh nhân và vị trí di căn khác, ví dụ, 5-20% bệnh nhân có di căn xa tử vong do di căn vùng cổ tiến triển.

5. Đánh giá lại tình trạng bệnh theo thời gian và tiếp tục đánh giá yếu tố tiên lượng tốt hay nguy cơ phải can thiệp.

6. Trong trường hợp bệnh nhân có hình ảnh di căn nhưng không bắt i-ốt phóng xạ tiên lượng xấu, khuyến khích điều trị đa mô thức và thử nghiệm lâm sàng ở các trung tâm có các chuyên gia về lĩnh vực này.

7. Bước đầu xác định đột biến gen khối u di căn vẫn chưa chứng minh được giá trị dự báo tiên lượng bệnh nhân đáp ứng với điều trị ức chế kháng Tyrosine kinase. Do vậy, hiện nay không khuyến cáo xác định đột biến gen thường quy⁵.

1.4.1. Điều trị hormone tuyến giáp

Cho dù phẫu thuật toàn bộ hay một phần tuyến giáp, có phối hợp với điều trị i-ốt phóng xạ hay không, sử dụng bổ sung hormon tuyến giáp phải được chỉ định (liệu pháp thyroxin) nhằm hai mục đích:

- Bù đắp sự thiếu hụt hormon tuyến giáp sau khi cắt bỏ tuyến giáp.
- Ức chế sự tiết TSH để đề phòng các tế bào ung thư còn lại bị kích thích.

Liều L.Thyroxin trung bình 100 - 200 µg/ngày nhằm đạt được nồng độ TSH ở giới hạn dưới của mức bình thường (0,5 µU/mL)⁶⁵

Điều trị hormon tuyến giáp theo khuyến cáo của Hiệp hội tuyến giáp Mỹ để duy trì mức TSH như sau: Ở những bệnh nhân có đáp ứng điều trị không hoàn toàn về mặt cấu trúc, TSH huyết thanh nên được duy trì ở mức thấp < 0,1 mU/L cho đến khi có chỉ định cụ thể⁵.

Liệu pháp ức chế TSH đơn độc được dùng cho các BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I có tình trạng tiến triển chậm mà chiến lược điều trị nên chọn là theo dõi sát (watch and wait)^{43,44}. Lựa chọn này dựa trên thực tế lâm sàng là các BN có di căn nhiều nơi, kháng i-ốt phóng xạ có 1 thời gian dài bệnh ổn định hoặc tiến triển rất

chậm. Các BN này có thể chỉ dùng liệu pháp ức chế TSH với chất lượng cuộc sống tốt trước khi cần sử dụng các liệu pháp điều trị toàn thân. Vì các biện pháp điều trị toàn thân có nhiều tác dụng không mong muốn, có tác dụng phụ có thể gây tử vong, việc trì hoãn các biện pháp này tới khi bệnh chuyển qua giai đoạn tiến triển nhanh là một lựa chọn khôn ngoan. Các TKI là các thuốc kìm chế sự tăng trưởng của tế bào và được dùng như một liệu pháp điều trị kéo dài, khi ngừng các thuốc này có thể dẫn tới tình trạng bệnh tiến triển nhanh và các chế phẩm này chưa được chứng minh có tác dụng kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ⁶⁴.

Các tổn thương di căn tại phổi và hạch trung thất tiến triển chậm, không có biểu hiện trên lâm sàng và không gây ra các triệu chứng chèn ép có thể được theo dõi bằng định kì chụp CT, MRI hoặc PET/CT. Trong khi đó các tổn thương di căn, kháng ¹³¹I tại não, gan, xương có thể tiến triển nhanh và cần các liệu pháp điều trị tại chỗ hoặc theo dõi rất sát sao sự tiến triển của bệnh và quyết định thời điểm can thiệp bằng các liệu pháp điều trị tại chỗ và điều trị toàn thân. Bệnh nhân thường được kiểm tra toàn diện để đánh giá lại giai đoạn, đánh giá mức độ lan tràn của các tổn thương di căn và mức độ tiến triển của bệnh. Các trường hợp có xét nghiệm thyroglobulin (Tg) huyết thanh cao và kháng thể kháng thyroglobulin (anti-Tg) tăng và xạ hình với ¹³¹I âm tính thường tìm ra các tổn thương tồn dư hoặc tái phát kháng i-ốt phóng xạ. Các tổn thương không bắt i-ốt phóng xạ sẽ được xác định nhờ sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh như: siêu âm, CT lồng ngực, một số trường hợp cần chụp MRI cột sống, não hoặc khung chậu, xạ hình xương, hoặc ¹⁸FDG-PET/CT¹².

¹⁸FDG-PET/CT ngày càng chứng minh được vai trò quan trọng trong việc phát hiện các tổn thương tái phát/di căn, kháng i-ốt phóng xạ trên các BN UTTG biệt hóa có Tg cao, xạ hình âm tính vì nó cung cấp các thông tin về chuyển hóa và cấu trúc của tổn thương cũng như có ý nghĩa tiên lượng bệnh⁶⁶. BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I đã được chứng minh có mức chuyển hóa glucose cao hơn và có khả năng bắt ¹⁸FDG mạnh hơn khi chụp PET/CT. Các nghiên cứu đã chứng minh BN UTTG biệt hóa có các tổn thương bắt ¹⁸FDG kích thước lớn, với khả năng bắt ¹⁸FDG cao

dựa trên chỉ số SUV_{max} có tỉ lệ tử vong sau 3 năm cao hơn so với nhóm BN có tổn thương không bắt ¹⁸FDG⁶⁷.

1.4.2. Điều trị phẫu thuật

1.4.2.1. Điều trị phẫu thuật hạch cổ di căn

Hạch tái phát, di căn hoặc tồn tại dai dẳng là vấn đề quan tâm của cả bệnh nhân và bác sĩ. Tuy nhiên, một số nghiên cứu quan sát cho thấy hạch nghi ngờ di căn kích thước nhỏ có thể không gây ảnh hưởng và được theo dõi sát cho dù không phải tất cả các tổn thương này được khẳng định ác tính³⁹. Hạch tái phát có tính chất xâm nhập hoặc thành khối lớn được điều trị phẫu thuật là tốt nhất.

Đưa ra quyết định phẫu thuật hạch tái phát/di căn ở vùng cổ cần cân nhắc giữa lợi ích điều trị và tai biến có thể xảy ra: (i) nguy cơ tai biến do phẫu thuật lại (cao hơn đáng kể so với phẫu thuật ban đầu do sẹo xơ dính lần trước); (ii) phẫu thuật lại phải là phương pháp tối ưu hơn những phương pháp điều trị khác. Yếu tố quan trọng trong quá trình cắt bỏ hạch di căn phụ thuộc vào trình độ của bác sĩ phẫu thuật. Trong những trường hợp có di căn xa, phẫu thuật hạch có thể được chỉ định để điều trị giảm nhẹ hoặc phòng bệnh tiến triển ảnh hưởng đến chức năng sống như xâm lấn đường thở và đường tiêu hoá. Chỉ định phẫu thuật được đưa ra khi có sự hội chẩn của các nhà phẫu thuật, bác sĩ điều trị nội tiết và quan trọng hơn có sự hợp tác của bệnh nhân và gia đình bệnh nhân. Như vậy, cho dù xét nghiệm tế bào dương tính, phẫu thuật hạch tái phát, di căn có thể trì hoãn nếu việc làm này không mang lại kết quả tốt hơn. Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ nhận định có thể không cần thiết xét nghiệm tế bào khẳng định những tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh có nghi ngờ di căn cao và trong một số trường hợp khó tiếp cận để xét nghiệm⁵.

Chỉ định phẫu thuật được xem xét trong các trường hợp có tổn thương hạch di căn kích thước lớn chẩn đoán trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như siêu âm, CT, chứ không đơn thuần dựa vào kết quả xét nghiệm Tg huyết thanh. Trong thực tế lâm sàng chúng ta hay gặp tình huống xét nghiệm Tg huyết thanh cao và có xu hướng tăng dần nhưng xạ hình toàn thân chẩn đoán (liều 2 - 5 mCi) và xạ hình toàn thân sau điều trị với ¹³¹I âm tính. Trong trường hợp này BN cần được chụp CT

có tiêm thuốc cản quang vùng cổ, ngực; xạ hình xương; PET/CT với ^{18}F FDG để tìm các tổn thương tái phát/di căn. Khi phẫu thuật vét hạch cổ tái phát, đặc biệt là các vị trí đã phẫu thuật vét hạch tại thời điểm phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, vét hạch cổ ban đầu thì xác định rõ vị trí và tính chất hạch (kích thước, ranh giới rõ hay không rõ, có hay không xâm lấn tổ chức cơ, phần mềm, mạch máu lân cận) là việc làm bắt buộc⁵.

Phẫu thuật hạch được chỉ định với các hạch đã được chẩn đoán là hạch di căn khi trực ngắn hạch $\geq 8\text{mm}$ đối với hạch khoang trung tâm và $\geq 10\text{mm}$ với hạch cổ bên và những hạch này không ảnh hưởng đến cấu trúc sống còn của bệnh nhân. Hạch có kích thước nhỏ hơn có thể được theo dõi bằng cách định kì làm siêu âm vùng cổ, chụp CT chẩn đoán, chọc hút kim nhỏ làm xét nghiệm tế bào và có chỉ định can thiệp phẫu thuật khi bệnh tiến triển. Tuy nhiên, ngoài độ lớn của hạch chúng ta sẽ cần xem xét các yếu tố khác khi chỉ định phẫu thuật vét hạch cổ tái phát/di căn: khả năng xâm lấn hạch vào các cấu trúc quan trọng vùng cổ (khí quản, bó mạch cảnh), tình trạng chức năng của thần kinh quặt ngực, tình trạng khối u ban đầu (độ ác tính cao, thời gian tăng gấp đôi của Tg, khả năng bắt ^{131}I , mức độ bắt ^{18}F FDG khi chụp PET và các yếu tố về sinh học phân tử liên quan tới khả năng tái phát, di căn)^{6,55}.

Phạm vi phẫu thuật hạch

Nguyên cơ tái phát hạch tăng lên khi vét hạch chọn lọc nên chỉ định phẫu thuật vét hạch toàn bộ các khoang gồm khoang trung tâm và khoang bên. Nạo vét hạch toàn bộ các khoang theo kế hoạch được cân nhắc hợp lý và hạn chế hơn tùy thuộc vào kinh nghiệm, trình độ phẫu thuật viên, khả năng thực hiện triệt để, các khó khăn liên quan xơ sẹo/biến dạng giải phẫu (do quá trình điều trị bằng phẫu thuật và tia xạ trước đó) và đề phòng những biến chứng có thể xảy ra. Nạo vét hạch cổ hai bên tái phát thường liên quan đến hạch nhóm II, III, IV. Trong khi nạo vét hạch cổ trung tâm liên quan ít nhất một vùng quanh khí quản bao gồm vùng trước thanh quản và khoang dưới trước khí quản. Chỉ định nạo vét vùng cổ trung tâm hai bên khi khối u tiến triển vì nguy cơ tổn thương thần kinh quặt ngực thanh quản hai bên và suy

tuyến cận giáp vĩnh viễn⁵.

Xét nghiệm Tg thường giảm 60 - 90% sau phẫu thuật vét hạch cổ chức năng trên các BN tái phát hạch cổ nhưng chỉ có 30 - 50% BN có Tg giảm về mức không định lượng được⁶⁸. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy các BN sẽ không còn tổn thương cấu trúc sau khi đã được vét hạch cổ⁶⁹.

1.4.2.2. Phẫu thuật các tổn thương xâm lấn đường hô hấp và đường tiêu hoá.

Phẫu thuật tổn thương tái phát, di căn liên quan đến đường thở và đường tiêu hoá phải đảm bảo lấy tối đa tổn thương trên đại thể kết hợp với việc bảo tồn chức năng. Phẫu thuật này bao gồm cắt bỏ tổn thương nông ở khí quản hoặc thực quản đến những phẫu thuật xâm lấn hơn như cắt và tạo hình khí quản hoặc phẫu thuật hầu họng - thực quản đối với khối u xâm nhập sâu vào lòng khí quản, thực quản⁷⁰. Việc quyết định phẫu thuật có thể khó khăn và phải cân nhắc với chức năng đường tiêu hoá và đường hô hấp trên. Trong một số trường hợp phẫu thuật khối u xâm lấn đường thở hoặc đường tiêu hoá chỉ có thể thực hiện việc mục đích giảm nhẹ ở những bệnh nhân có di căn xa trong tình trạng khó thở hoặc ho máu. Sau phẫu thuật các BN này cần được phối hợp với tia xạ để tránh tái phát⁵.

1.4.3. Điều trị i-ốt phóng xạ

Điều trị bằng i-ốt phóng xạ vẫn là một lựa chọn có thể xem xét trên BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I do có những trường hợp vẫn được hưởng lợi ích khi điều trị bằng phương pháp này. Sau đây chúng tôi điểm lại việc điều trị, liều lượng, đáp ứng khi BN có di căn vào một số cơ quan khác nhau⁵.

Điều trị di căn phổi

Đối với những trường hợp di căn phổi nốt lớn còn bắt i-ốt có thể được điều trị nhắc lại 6 -12 tháng miễn là lâm sàng được cải thiện (giảm kích thước tổn thương, giảm Tg), nhưng bệnh không thuyên giảm hoàn toàn và thời gian sống thêm còn hạn chế. Lựa chọn điều trị i-ốt phóng xạ theo liều kinh nghiệm (100 - 200 mCi). Trong việc quản lý bệnh nhân có di căn phổi, tiêu chuẩn quan trọng để quyết định phương pháp điều trị bao gồm (i) kích thước tổn thương di căn (nốt lớn phát hiện điển hình trên phim X.Quang ngực, nốt nhỏ được phát hiện trên CT; (ii) khả

năng bắt i-ốt phóng xạ và đáp ứng với liệu pháp i-ốt phóng xạ trước đó; và (iii) tính ổn định của tổn thương di căn. Viêm phổi và xơ hoá là biến chứng hiếm gặp khi điều trị i-ốt phóng xạ liều cao. Nếu có nghi ngờ xơ hoá phổi, đo chức năng phổi định kỳ và hội chẩn. Nếu có xơ hoá phổi thì hạn chế việc điều trị i-ốt phóng xạ.

Di căn phổi nốt lớn có thể điều trị i-ốt phóng xạ nếu khối u còn bắt i-ốt. Chỉ định liều i-ốt phóng xạ như thế nào phải dựa trên từng cá thể bệnh có đáp ứng với điều trị, tuổi của BN và có hay không tổn thương di căn khác⁷¹.

Sự xuất hiện những tác dụng phụ như ức chế tuỷ xương và tổn thương tuyến nước bọt có thể hạn chế điều trị thêm i-ốt phóng xạ⁷². Bệnh nhân UTTG biệt hoá di căn phổi đơn độc có thể xem xét phẫu thuật cắt bỏ, mặc dù lợi ích tiềm năng cân nhắc với nguy cơ phẫu thuật không rõ ràng.

Điều trị di căn xương

Những BN có di căn xương ngoài điều trị i-ốt phóng xạ có thể được điều trị bằng các phương pháp trực tiếp khác khi khối u được xác định rõ trên chẩn đoán hình ảnh. Các phương pháp này bao gồm phẫu thuật, liệu pháp xạ trị ngoài và các phương pháp điều trị tại chỗ khác. Những BN này cũng nên xem xét việc điều trị toàn thân với các tác nhân ức chế hủy cốt bào như các biphosphonate. Điều trị di căn xương theo liều kinh nghiệm (100 - 200 mCi) hoặc dựa vào việc tính toán liều hấp thụ tại ổ di căn. Điều trị i-ốt phóng xạ với những trường hợp di căn xương hiếm khi chữa khỏi nhưng một số BN có lợi ích từ liệu pháp này⁷³.

Điều trị i-ốt phóng xạ kinh nghiệm ở những bệnh nhân Tg cao, xạ hình chẩn đoán âm tính.

Điều trị i-ốt kinh nghiệm được chỉ định khi lượng Tg tăng theo thời gian hoặc phát hiện khối u tái phát. Liều điều trị i-ốt phóng xạ theo kinh nghiệm (100 - 200mCi) có thể được chỉ định ở những BN có Tg huyết thanh tăng lên có ý nghĩa. Nếu điều trị i-ốt phóng xạ theo kinh nghiệm và kết quả chụp xạ hình sau điều trị âm tính thì có thể coi tình trạng kháng ¹³¹I và không nên điều trị thêm i-ốt phóng xạ.

Các yếu tố để cân nhắc khi lựa chọn BN điều trị i-ốt liều kinh nghiệm bao gồm đánh giá Tg huyết thanh và kết quả chụp PET/CT. Nhìn chung khối u bắt

¹⁸FDG-PET/CT thì không bắt i-ốt^{37,66}.

Những biến chứng khi điều trị i-ốt phóng xạ

Điều trị i-ốt phóng xạ an toàn nhưng có nguy cơ tích lũy làm tổn thương tuyến nước bọt, sâu răng, tắc tuyến lệ, và ung thư thứ phát⁷². Do đó, cần cân nhắc đảm bảo lợi ích của việc điều trị i-ốt phóng xạ, đặc biệt điều trị nhiều lần với nguy cơ biến chứng tiềm tàng. Không có liều i-ốt phóng xạ an toàn tuyệt đối cũng như không có liều tích lũy tối đa để không điều trị trong những trường hợp có chỉ định. Tuy nhiên, liều tích lũy cao > 600mCi có nguy cơ biến chứng như đã đề cập trên.

Tác dụng phụ tạm thời như mất cảm giác ngon miệng, viêm tuyến nước bọt được khuyến cáo dùng các tác nhân cholinergic, hydrat hoá, amifostine để phòng ngừa tổn thương tuyến nước bọt.

1.4.4. Các phương pháp điều trị tại chỗ

- **Tiêm Ethanol:** Tiêm ethanol qua da điều trị hạch di căn được chỉ định cho những bệnh nhân UTTG biệt hoá tái phát, di căn kháng i-ốt phóng xạ không can thiệp phẫu thuật được. Hầu hết các nghiên cứu hạn chế tiêm cồn qua da đối với BN đã vét hạch cổ và điều trị ¹³¹I, những BN có kết quả FNA hạch di căn và chưa có di căn xa.

Một trong những nghiên cứu đầu tiên của tác giả Lewis và cộng sự đánh giá hiệu quả của tiêm cồn qua da được thực hiện trên 29 hạch ở 14 bệnh nhân có hạch di căn⁷⁴. Kết quả, 12 trong 14 BN được kiểm soát hạch vùng tại chỗ tốt trong thời gian theo dõi ngắn (trung bình 18 tháng). Nghiên cứu lớn nhất điều trị cho 63 BN với 109 hạch di căn trong 20 năm từ 1994 - 2009; 84% BN được điều trị thành công với thời gian theo dõi trung bình 38 tháng và số lần tiêm từ một đến ba lần. Các biến chứng nhỏ liên quan tại vị trí tiêm cồn và không có biến chứng lớn. Nhìn chung, có sự đồng thuận từ các nghiên cứu chỉ ra tiêm cồn nên được thực hiện ở những bệnh nhân ít có khả năng phẫu thuật. Nhiều BN cần điều trị nhiều lần và điều trị với hạch > 2 cm có thể gặp khó khăn⁷⁵.

- **Điều trị bằng laser và sóng cao tần (radiofrequency):** Điều trị UTTG tái phát bằng sóng cao tần với việc gây tê tại chỗ có kết quả làm giảm thể tích khối tái

phát trung bình từ 55 - 95% và biến mất hoàn toàn ổ di căn 40 - 60% các trường hợp⁷⁶. Cũng như phương pháp điều trị còn qua da, phương pháp này cần thực hiện vài lần điều trị. Tương tự như với kỹ thuật tiêm còn qua da, điều trị sóng cao tần có thể hữu ích cho BN có yếu tố nguy cơ cao khi phẫu thuật hoặc BN đã phẫu thuật nhiều lần, không muốn phẫu thuật tiếp hơn là phương pháp điều trị thay thế phẫu thuật khối di căn⁵.

1.4.5. Xạ trị

Xạ trị trong ung thư tuyến giáp được chỉ định cho những trường hợp phẫu thuật không lấy được hết tổ chức ung thư, có nguy cơ tái phát phối hợp với điều trị ¹³¹I để tăng khả năng kiểm soát với các u lớn, khó đạt đáp ứng một cách đơn thuần với ¹³¹I hoặc không phẫu thuật được. Xạ trị ngoài sử dụng kỹ thuật hiện đại như xạ trị điều biến liều và xạ trị lập thể được cân nhắc trong trường hợp tái phát tại chỗ mà không có khả năng phẫu thuật hoặc tổn thương lan rộng ngoài hạch hoặc xâm lấn mô mềm, đặc biệt ở những bệnh nhân không có bằng chứng di căn xa hoặc khối u ít tập trung i-ốt phóng xạ. Phương pháp này chỉ được báo cáo trong một số nghiên cứu hồi cứu với số lượng bệnh nhân hạn chế.

Xạ trị lập thể định vị thân (Stereotatic radiotherapy) cho phép điều trị liều cao được phân chia thành các phân liều có độ chính xác cao vào khối u, hạn chế tổn thương những mô lành xung quanh. Phương pháp này hiệu quả đối với những ổ di căn đơn lẻ nhưng không có vai trò ở những bệnh nhân di căn hạch có khả năng phẫu thuật. Xạ trị lập thể định vị được sử dụng trong một số thử nghiệm di căn não, gan và xương. Đối với bệnh nhân có vài tổn thương (một đến ba) di căn não, xạ trị điều biến liều có hiệu quả như phẫu thuật và có thể nhắc lại trong trường hợp có ổ tổn thương mới⁷⁷. Đối với tổn thương xương, xạ trị đóng vai trò quan trọng bởi vì có thể hỗ trợ cho phẫu thuật trong những trường hợp không phẫu thuật hết được tổn thương hoặc được sử dụng trong giảm đau hoặc điều trị giảm nhẹ. Trong nhiều trường hợp, có thể được chỉ định điều trị xạ 3D theo hình dạng khối u (3D - CRT). Tuy nhiên, điều trị xạ thông thường thì liều chiếu xạ ở tuỷ sống cao, có thể có các tác dụng phụ. Xạ trị lập thể định vị thân có hiệu quả cao hơn trong việc kiểm

soát khối u và hạn chế tổn thương tuỷ sống, đặc biệt trong những bệnh nhân cần được chiếu xạ trực tiếp vào các tổn thương ở cột sống⁵.

1.4.6. Điều trị hoá chất

Điều trị hoá chất ít được áp dụng trong điều trị UTTG vì hiệu quả kém, nhất là những trường hợp UTTG biệt hoá. Tuy nhiên, với những bệnh nhân UTTG biệt hoá có triệu chứng ở giai đoạn tiến triển, không thể phẫu thuật triệt để, không đáp ứng với i-ốt phóng xạ, có thể điều trị toàn thân bằng hóa chất. Các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ đáp ứng với bleomycin, methotrexate, mephanlan, mitroxitron và etoposide điều trị đơn chất đều thấp dưới 25%. Một số nghiên cứu điều trị bằng taxan đơn chất hoặc taxan kết hợp với gemcitabine cũng cho thấy tỉ lệ đáp ứng thấp. Cho đến nay, doxorubicin là thuốc duy nhất được Cơ quan quản lý dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp nhận dùng trong UTTG và tỉ lệ đáp ứng không cao. Doxorubicin có thể dùng đơn chất hoặc phối hợp với cisplatin, carboplatin và epirubicin^{5,17}.

1.4.7. Điều trị đích

Đột biến gen *BRAF V600E* được phát hiện trong UTTG thể nhú với tần suất phát hiện từ 36 - 69%. Đột biến gen *BRAF V600E* trong mẫu UTTG nguyên phát liên quan đến mất hoặc giảm biểu hiện của gen *NIS* (là gen/protein chịu trách nhiệm vận chuyển và dung nạp i-ốt trên bề mặt tế bào tuyến giáp). Các bằng chứng về cơ chế di truyền phân tử bệnh sinh UTTG và đặc biệt bản chất của hai con đường truyền tín hiệu trong tế bào của UTTG là MAPK và PI3K-AKT được khám phá đã mở ra kỷ nguyên mới trong việc nghiên cứu sử dụng các thuốc phân tử nhỏ kháng tyrosin kinase (Tyrosine Kinase Inhibitor -TKI) trong điều trị các BN UTTG biệt hoá kháng ¹³¹I. Liệu pháp ức chế kinase nên được cân nhắc cho BN UTTG biệt hoá kháng i-ốt có di căn, bệnh tiến triển nhanh, có triệu chứng sắp đe dọa tính mạng không còn khả năng điều trị phương pháp khác. Cơ quan quản lý dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã thông qua việc cho phép sử dụng sorafenib (Nexavar), một loại thuốc uống ức chế kinase, để điều trị bệnh UTTG biệt hoá di căn từ năm 2013. Sorafenib được chỉ định cho các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hoá tái phát, di căn không còn đáp ứng với điều trị bằng i-ốt phóng xạ⁴⁶. Sorafenib được phê duyệt dựa trên

kết quả nghiên cứu DECISION là một nghiên cứu lâm sàng pha 3 với cỡ mẫu 417 bệnh nhân. Sorafenib làm tăng thời gian sống còn bệnh không tiến triển (PFS) của bệnh nhân lên 41% so với giả dược. Nhóm bệnh nhân sử dụng sorafenib có trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển kéo dài tới 10,8 tháng so với 5,8 tháng của nhóm bệnh nhân dùng giả dược⁴⁶.

Lenvatinib là thuốc ức chế đa kinase (multikinase inhibitors - MKIs), tác động vào các đột biến VEGFR 1,2,3, RET cũng đã được thử nghiệm pha III và công bố vào năm 2015. Nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi (thử nghiệm SELECT)⁷⁸ được tiến hành trên 261 bệnh nhân UTTG tiến triển, kháng điều trị ¹³¹I với liều lenvatinib 24 mg/ngày so sánh với nhóm placebo. Kết quả cho thấy thời gian trung bình sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) là 18,3 tháng cao hơn rõ rệt so với 3,6 tháng ở nhóm placebo, 64,8% BN có đáp ứng với điều trị.

Một số thuốc ức chế mức độ biểu hiện của *BRAF V600E* trong các thử nghiệm có thể làm tái hoạt hóa mức độ biểu hiện của các gen vận chuyển i-ốt và phục hồi khả năng bắt giữ i-ốt của tế bào⁷⁹.

Ngoài ra một số thuốc phân tử nhỏ đặc hiệu với các đột biến gen được FDA phê duyệt và NCCN khuyến cáo từ năm 2020 bao gồm:

- + Larotrectinib và entrectinib với các trường hợp bệnh nhân có đột biến NTRK
- + Selpercatinib và pralseltinib với bệnh nhân có đột biến RET
- + Dabrafenib và trametinib có thể được cân nhắc dùng với bệnh nhân có đột biến *BRAF*, tiến triển với các liệu pháp điều trị trước đó, không còn liệu pháp nào khác thay thế¹⁷.

Theo khuyến cáo của Hiệp hội tuyến giáp Mỹ năm 2015, các yếu tố nên cân nhắc chỉ định điều trị thuốc ức chế kinase trên BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I gồm ⁵:

- Bệnh đe dọa xâm lấn các cấu trúc sống còn, đe dọa tử vong trong vòng 6 tháng: tổn thương di căn phổi, di căn hạch tiến triển nhanh xâm lấn đường thở, gây khó thở, tắc nghẽn phế quản
- Bệnh gây ra các triệu chứng: khó thở khi gắng sức, đau do chèn ép mà không thể điều trị bằng các biện pháp điều trị tại chỗ.

- Bệnh tổn thương lan tỏa, tiến triển nhanh: tổn thương phổi lan tỏa.

1.4.8. Điều trị miễn dịch:

Gần đây, FDA phê chuẩn Pembrolizumab sử dụng cho các khối u rắn, di căn, không phẫu thuật được với TMB > 10 đột biến/Megabase trong đó có ung thư tuyến giáp kháng ^{131}I ^{17,80}. Pembrolizumab là một kháng thể đơn dòng nhắm vào thụ thể protein chết theo chương trình (Programmed cell death 1- PD-1) của tế bào lympho, từ đó tác động vào con đường PD-1/PDL-1. Tuy nhiên, việc phê duyệt thuốc này còn có những ý kiến trái chiều, cần cân nhắc kỹ về chi phí và lợi ích trước khi sử dụng cho bệnh nhân⁸¹.

1.5. Các nghiên cứu trong và ngoài nước về ung thư tuyến giáp biệt hoá kháng i-ốt phóng xạ .

- UTTG biệt hóa kháng i-ốt phóng xạ được xác định như là tổn thương ác tính không bắt i-ốt ngay từ lúc đầu điều trị hoặc mất khả năng bắt i-ốt sau một thời gian điều trị. Các trường hợp này được phát hiện dựa trên chẩn đoán hình ảnh và XHTT có ít nhất một tổn thương không bắt i-ốt phóng xạ hoặc có bằng chứng lâm sàng không có lợi ích thêm đối với BN khi tổng liều điều trị $^{131}\text{I} > 600 \text{ mCi}$ ⁸². Có khá nhiều các nghiên cứu tổng quan (review) về tiên lượng, cơ chế bệnh sinh, chiến lược điều trị và các thuốc điều trị mới được nghiên cứu trong UTTG biệt hóa kháng ^{131}I ^{64,83,84}.

- Các nghiên cứu về lâm sàng, cận lâm sàng của UTTG biệt hóa kháng i-ốt: chỉ có vài nghiên cứu đề cập đến các triệu chứng lâm sàng, các yếu tố nguy cơ của tình trạng kháng ^{131}I . Nghiên cứu hồi cứu của Shobab L. và cộng sự về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của các BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I công bố năm 2019 cho thấy trên 54 BN UTTG biệt hóa di căn kháng ^{131}I so với 22 BN UTTG biệt hóa di căn không kháng ^{131}I không có sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học. Nguy cơ kháng ^{131}I tăng ở các BN ≥ 46 tuổi⁸⁵. Nghiên cứu của Luo Y. và cộng sự phân tích hồi cứu dữ liệu của 13 nghiên cứu trên 1.431 bệnh nhân UTTG biệt hóa trong đó có 603 BN kháng ^{131}I thấy có 4 yếu tố làm tăng nguy cơ kháng ^{131}I trên các BN UTTG biệt hóa gồm: xâm lấn ngoài tuyến giáp (OR: 2,28; 95% CI:

1,43-3,64); đột biến *BRAF V600E* (OR: 3,6; 95% CI: 1,743-7,46); đột biến TERT (OR: 9,84; 95% CI: 3,6-26,89) và các biến thể MBH có độ ác tính cao bao gồm: biến thể tế bào cao, biến thể xơ hóa lan tỏa, biến thể đỉnh mũ, UTTG thể nang và thể kém biệt hóa (OR: 1,94; 95% CI: 1,15-3,27)⁸⁶.

- Trên thế giới, có nhiều công trình nghiên cứu về mối liên quan giữa đột biến gen *BRAF V600E* với kết quả chẩn đoán lâm sàng, các đặc điểm mô bệnh học xâm lấn, tăng nguy cơ tái phát, mất khả năng bắt giữ i-ốt phóng xạ và thất bại trong điều trị UTTG thể nhú đã được công bố^{50,87}. Số liệu phân tích được tổng hợp từ 26 công trình nghiên cứu trên thế giới từ năm 2003 đến năm 2010 về đột biến gen *BRAF V600E* đã khẳng định giá trị của đột biến gen *BRAF V600E* không những trong chẩn đoán UTTG thể nhú mà đột biến này còn được coi là yếu tố tiên lượng BN UTTG thể nhú⁵². UTTG thể nhú có đột biến *BRAF V600E* liên quan đến việc giảm biểu hiện tổng hợp hormon tuyến giáp (thyroid peroxidase và thyroglobulin) và giảm biểu hiện NIS. Đột biến *BRAF V600E* có thể gây mất biệt hoá tế bào khiến khối u trở nên kháng với ¹³¹I và điều này được thể hiện qua tỷ lệ đột biến *BRAF V600E* cao ở những trường hợp UTTG kháng i-ốt phóng xạ⁸⁸. Hiện nay, một số nghiên cứu đã chỉ ra sự khôi phục khả năng bắt i-ốt của các tế bào UTTG đã kháng với điều trị i-ốt phóng xạ với các mức độ khác nhau khi điều trị bằng các thuốc nhắm trúng đích⁷⁹.

- Các nghiên cứu về kết quả điều trị UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I chủ yếu tập trung vào các thuốc điều trị đích trong đó có sorafenib được phê duyệt điều trị bước 1 năm 2013 thông qua thử nghiệm DECISION, lenvatinib được phê duyệt điều trị bước 1 năm 2015 thông qua nghiên cứu SELECT và carbozantinib điều trị bước 2 cho các BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I tiến triển sau điều trị với sorafenib và lenvatinib^{46,78,89}.

- Có rất ít nghiên cứu về hiệu quả phẫu thuật trên BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I. Trong nghiên cứu của Chiapponi C. và cộng sự năm 2021, trên 30 BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I có PET/CT dương tính được phẫu thuật thì có: 26,6% BN được phẫu thuật vét hạch cổ, 16,7% BN được phẫu thuật vét hạch cổ đồng thời với phẫu

thuật lấy bỏ tổn thương di căn phổi và số BN còn lại được phẫu thuật vét hạch cổ và lấy bỏ các tổn thương di căn tại phần mềm vùng cổ, 53% BN được xạ trị ngoài sau phẫu thuật. Kết quả cho thấy sau thời gian theo dõi $79,2 \pm 61,6$ tháng, có 40% đạt đáp ứng về sinh hóa. Tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở bệnh nhân trẻ tuổi, di căn hạch so với bệnh nhân lớn tuổi và tổn thương tái phát tại phần mềm vùng cổ⁹⁰.

Tại Việt Nam, nhiều công trình nghiên cứu về UTTG đề cập đến các khía cạnh lâm sàng, dịch tễ, phân loại mô bệnh học, điều trị phẫu thuật và điều trị ¹³¹I, giá trị của PET/CT trong UTTG biệt hóa^{66,91-94}. Gần đây, có một số tác giả công bố các nghiên cứu về đột biến gen *BRAF V600E* trên BN UTTG biệt hóa, mối liên quan giữa đột biến gen này với các biến thể MBH trên BN UTTG biệt hóa tái phát, di căn⁹⁵. Tuy nhiên, chỉ có một vài nghiên cứu về UTTG kháng ¹³¹I. Tác giả Lê Ngọc Hà nghiên cứu trên 60 BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I có tuổi trung bình $51,89 \pm 14,2$; 90% là thể nhú, 6,7% là biến thể nang của UTTG thể nhú và 3,3% là thể nang. Kết quả nghiên cứu cho thấy vị trí tổn thương kháng ¹³¹I hay gặp nhất là hạch cổ chiếm 96,7%, tổn thương tái phát tại giường tuyến giáp thấy ở 21,7% BN, thường kết hợp với tổn thương di căn hạch cổ và di căn xa⁹⁶. Nghiên cứu của Mai Hồng Sơn và cộng sự (2018) ở 7 BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I được chụp 18F-FDG PET/CT đánh giá đáp ứng sau điều trị sorafenib 1,5 tháng cho thấy ¹⁸FDG PET/CT có khả năng đánh giá sớm đáp ứng điều trị so với các phương pháp khác⁹⁷.

Tóm lại, trên thế giới và Việt Nam chưa có nhiều các nghiên cứu về đột biến *BRAF-V600E* và kết quả phẫu thuật trên BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I nên cần tiến hành thêm các nghiên cứu trên nhóm đối tượng bệnh nhân này.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

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

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Các bệnh nhân UTTG biệt hóa sau phẫu thuật và điều trị ^{131}I
- Kháng ^{131}I theo tiêu chuẩn Hội Tuyến Giáp Mỹ năm 2015⁵
- Được phẫu thuật loại bỏ các tổn thương tái phát, di căn và theo dõi, điều trị theo hướng dẫn
- Có đầy đủ các thông tin về lần phẫu thuật tái phát
- Bệnh nhân không mắc các bệnh ung thư khác kết hợp hoặc có các bệnh mãn tính nặng phối hợp
- Trên 18 tuổi
- Bệnh nhân chấp nhận tham gia nghiên cứu

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân UTTG phân loại mô bệnh học không phải là ung thư biểu mô thể nhú, thể nang
- Bệnh nhân UTTG biệt hóa không đáp ứng các tiêu chuẩn kháng ^{131}I theo ATA 2015
- Bệnh nhân dưới 18 tuổi
- Bệnh nhân không có hồ sơ lưu trữ ghi chi tiết các thông tin cần thiết
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu kết hợp với hồi cứu

2.2.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 01/01/2015 đến 31/12/2020

2.2.3. Địa điểm nghiên cứu

- Viện Y học phóng xạ và U bướu quân đội
- Bệnh viện Đại học Y Hà Nội
- Bệnh viện Trung ương quân đội 108

2.2.4. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

- Cách chọn mẫu: Cỡ mẫu nghiên cứu áp dụng công thức tính cỡ mẫu mô tả định tính, ước lượng một tỷ lệ:

$$N = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Tỷ lệ đáp ứng về sinh hóa và cấu trúc (không tiến triển bệnh) trên BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I sau phẫu thuật vét hạch cổ trong nghiên cứu của Chiapponi C. (2021) là 66,6%, trong nghiên cứu này chọn $p = 0,666$

Trong đó:

n: cỡ mẫu

α : mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$ (ứng với độ tin cậy 95%).

Z: giá trị thu được từ bảng Z với $\alpha = 0,05$, tương ứng với $Z = 1,96$.

d: mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể, lấy $d = 0,10$.

Áp dụng công thức: $n = 86$.

Số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu này là 123.

- Tất cả các BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I được phẫu thuật lấy bỏ tổn thương tái phát, di căn từ tháng 01/2015 đến tháng 12/2020 có đủ tiêu chuẩn (phần 2.1.2) được chọn vào mẫu nghiên cứu.

2.2.5. Phương tiện nghiên cứu:

- Máy xét nghiệm miễn dịch Cobass E411 của hãng Roche
- Máy chụp cắt lớp vi tính 128 dãy Scenaria của hãng Hitachi

- Máy SPECT Discovery NM630 và máy PET/CT Discovery LightSpeed của hãng GE

- Máy siêu âm Acuson S2000 của hãng Siemen

- Máy xét nghiệm PCR ABI Prism® 7500 của hãng Applied Biosystems - Mỹ

2.2.6. Một số biến số và chỉ số trong nghiên cứu

2.2.6.1. Mục tiêu 1:

- Tuổi: chia 2 nhóm < 45 và ≥ 45 (theo AJCC 7 năm 2010)

- Giới: nam, nữ

- Thể mô bệnh học tại thời điểm phẫu thuật ban đầu: thể nhú, thể nang

- Đánh giá tình trạng khối u, hạch, di căn (T,N,M), giai đoạn bệnh theo AJCC 7 (bảng 1; 2- Phụ lục 1)

- Đánh giá nguy cơ tái phát theo Hiệp hội tuyến giáp Mỹ năm 2009 (bảng 3- Phụ lục 1)

- Số lần điều trị và tổng liều điều trị ^{131}I đã sử dụng trước khi kháng ^{131}I

- Đánh giá kháng ^{131}I theo tiêu chuẩn Hiệp hội tuyến giáp Mỹ năm 2015

- Thời gian xuất hiện kháng ^{131}I tính bằng tháng từ khi được phẫu thuật cắt giáp đến khi phát hiện tổn thương không đáp ứng với điều trị i-ốt phóng xạ

- Nồng độ Tg, anti-Tg kích thích trước điều trị ^{131}I lần đầu, trước và sau phẫu thuật lấy bỏ tổn thương kháng ^{131}I

- Vị trí, số lượng tổn thương trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh: siêu âm, chụp CT, chụp PET/CT

- Kết quả xét nghiệm mô bệnh học của các tổn thương lấy được trong phẫu thuật các biến thể được đánh giá theo phân loại WHO năm 2017¹⁴

- Mức độ ác tính: xếp loại theo 3 mức độ ác tính thấp, trung gian và cao dựa vào các biến thể mô bệnh học¹⁴

- Tỷ lệ đột biến *BRAF V600E*, mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học

2.2.6.2. Mục tiêu 2:

- Đánh giá kết quả từ 1 đến 3 tháng sau phẫu thuật: xếp 4 loại đáp ứng theo Hiệp hội tuyến giáp Mỹ năm 2015
- Đánh giá đáp ứng theo Tg kích thích và ức chế được tham khảo theo hướng dẫn của Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ⁵ và tác giả Marotta Vincenzo⁹⁸
- Đánh giá tỷ lệ và thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival - OS) và sống thêm không tiến triển bệnh (Progression Free Survival- PFS)
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) và không tiến triển bệnh (PFS) tại các thời điểm 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng, 48 tháng, 60 tháng
- Tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh theo một số yếu tố: tuổi, giới, đáp ứng sau phẫu thuật, biến đổi kích thích, Tg ức chế sau phẫu thuật, đột biến *BRAF V600E*, biến thể mô bệnh học, tổng liều ¹³¹I tích lũy, có/không di căn xa tại thời điểm kháng ¹³¹I
- Phân tích giá trị tiên lượng của các yếu tố tiên lượng và phân tích đa biến: phân tích đa biến bao gồm các yếu tố: tuổi, giới, đáp ứng lâm sàng, đáp ứng Tg sau phẫu thuật, đột biến *BRAF V600E*, biến thể mô bệnh học, tình trạng di căn xa

2.2.7. Các bước tiến hành

2.2.7.1. Đánh giá bệnh nhân trước điều trị

- BN được khai thác bệnh sử và khám lâm sàng, thu thập các thông tin về:
 - + Tuổi, giới tính
 - + Thời điểm phẫu thuật UTTG, phương pháp phẫu thuật, tình trạng khối u, tình trạng hạch vùng ghi nhận trong phẫu thuật ban đầu
 - + Thời gian từ khi được chẩn đoán UTTG đến thời điểm kháng ¹³¹I
 - + Số lần điều trị ¹³¹I, tổng liều điều trị ¹³¹I
 - + Xét nghiệm định lượng nồng độ Tg và anti-Tg huyết thanh kích thích trước điều trị ¹³¹I và thời điểm chẩn đoán kháng ¹³¹I
 - + Kết quả XHTT chẩn đoán và xạ hình sau điều trị với ¹³¹I
 - + 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)

2.2.7.2. Tiến hành phẫu thuật tổn thương tái phát và di căn

- Lựa chọn bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật với các tổn thương tái phát tại GTG > 10mm, và các tổn thương hạch tại nhóm hạch trung tâm >8mm, hạch nhóm cổ bên >10mm, tiến triển, các tổn thương di căn xa kích thước nhỏ và không có triệu chứng, tổn thương tại chỗ có thể mổ được, bệnh nhân đồng ý phẫu thuật.

- Bệnh nhân sẽ được phẫu thuật lấy bỏ tổn thương tái phát, vét hạch cổ, hạch trung thất trên hoặc lấy bỏ tổn thương di căn tại các vị trí có thể can thiệp phẫu thuật.

- Thông tin về vị trí, phương pháp phẫu thuật, thông tin về tổn thương ghi nhận trong phẫu thuật.

- Bệnh phẩm sau phẫu thuật sẽ được làm xét nghiệm mô bệnh học, phân loại các biến thể mô bệnh học và phân chia độ ác tính theo tiêu chuẩn của WHO 2017 tại Khoa Giải phẫu bệnh.

- Các mẫu bệnh phẩm có tái phát, di căn được làm xét nghiệm đột biến gen bằng kỹ thuật Real-time PCR tại khoa Sinh học phân tử, Bệnh viện Trung ương quân đội 108.

2.2.7.3. Xét nghiệm đột biến gen *BRAF V600E* bằng kỹ thuật *Realtime-PCR*

2.2.7.3.1. Tách chiết ADN

- Tách chiết ADN trên lam kính được cắt từ chính khối nền paraffin đã được cắt nhuộm HE trước đó. Mỗi trường hợp cắt 4 - 5 lát, mỗi lát dày 10 μ m, ghi chú % lượng tế bào u trên tổng số tế bào có trên lam kính.

- Tách chiết ADN sử dụng bộ sinh phẩm CE-IVD, Invisorb[®] SpinTissue Mini Kit (Invisorb) của hãng Stratec, Đức. Xét nghiệm này cần 25-50 ng ADN cho mỗi mẫu/ lần.

2.2.7.3.2. Xét nghiệm đột biến gen *BRAF V600E*

- Nguyên lý

Bộ xét nghiệm đột biến gen *BRAF V600E* sử dụng bộ sinh phẩm CE-IVD của hãng Entrogen, THDNA-RT64, Thyroid Cancer Mutation Analysis Kiet, Hoa Kỳ dựa trên nguyên lý sử dụng probe thủy phân kép để phát hiện các sản phẩm khuếch đại. Sự hiện diện của các đột biến được phát hiện với một số probe có gắn FAM-BHQ, trong khi đó khuếch đại chứng nội được phát hiện với Cal Fluor Orange 560 (VIC/HEX).

- Đánh giá hiệu suất chẩn đoán của bộ sản phẩm THDNA-RT64

+ Giới hạn phát hiện (LOD) của bộ sinh phẩm THDNA-RT64 đối với đột biến *BRAF V600E* là 0,25% theo khuyến cáo của nhà sản xuất.

+ Độ chính xác của xét nghiệm phát hiện đột biến *BRAF V600E* trong bộ sinh phẩm THDNA-RT64 được xác định đối với các xét nghiệm độc lập với đột biến *BRAF V600E* với giá trị phát hiện Ct trung bình là 36.41 với Ct SD = 0,294 (theo số liệu công bố của nhà sản xuất).

- Các bước thực hiện

+ Chuẩn bị thuốc thử (cho tất cả các thiết bị)

Bước 1: Rã đông hỗn hợp môi/probe, chứng dương và 2X reaction master mix.

Bước 2: Quay tất cả các ống trong 10 giây ở 10.000 rpm ở nhiệt độ phòng.

Bước 3: Thiết lập phản ứng PCR với tổng số thể tích 30 μ l/mẫu. (Nếu nồng độ ADN mẫu < 10 ng/ μ l sử dụng thể tích mẫu lớn hơn).

Bước 4: Chuẩn bị mastermix cho các mẫu:

1 mẫu chuẩn dương mang đột biến

1 chuẩn âm không mang đột biến

1 ống mix PCR bổ sung nước để kiểm tra mastermix

Và các mẫu AND từ mẫu bệnh phẩm thu thập

Bước 5: Vortex và ly tâm 10 giây ở 8500 rpm ở nhiệt độ phòng.

Bước 6: Hút 24 μ l master mix vào mỗi giếng.

Bước 7: Thêm 6 μ l mỗi hỗn hợp môi/probe vào giếng tương ứng.

Trộn đều bằng pipet.

Dán các giếng bằng film lọc.

Ly tâm nhanh để kéo các giọt còn dính trên thành.

- Cài đặt thiết bị:

Thiết bị ABI Prism® 7500 (Phiên bản phần mềm 2.0)

Cài đặt một xét nghiệm mới: **File**→**New Experiment** →**Advanced Setup**.

Đặt điểm xét nghiệm:

1. Nhập tên xét nghiệm và lựa chọn thiết bị (**7500** hoặc **7500 Fast**).
2. Chọn **Quantitation - Comparative CT ($\Delta\Delta CT$)** đối với loại xét nghiệm.
3. Chọn **TaqMan® Reagents** và **Standard** tương ứng với loại thuốc thử và ramp speed.
4. Nhấn vào **Plate Setup** trong bảng bên trái.

Xác định Target và mẫu

5. Nhấn vào **Add New Target** và cài đặt như hình dưới:

Tên	Huỳnh quang	Quencher
IC	VIC	None Fluorescent (NFQ)
Đột biến	FAM	None Fluorescent (NFQ)

6. Thêm PC đối với hỗn hợp chứng dương, NTC cho chứng âm (nước) và unknown sample tên/số.
7. Thêm mẫu và detectors vào các giếng hiển thị ở trang trước.
8. Cài Passive Reference Dye (chỉ cho một số thiết bị) là “NONE”.
9. Tạo chương trình chạy mới

Nhiệt độ	Thời gian	Chu kỳ	Thu dữ liệu
95°C	10 phút	1	
95°C	15 giây	40	
60°C	60 giây		FAM, VIC

10. Vào **Sample Editor** và chọn **Rel Quant** làm **Workflow**, sau đó gán mẫu cho đĩa.

11. Nhấn chọn **Experiment** và chọn **Start Run** để lưu file và bắt đầu chạy.

- Đánh giá kết quả phát hiện đột biến gen BRAF-V600E

Applied Biosystems 7500, SDS phiên bản 2.0.

Phân tích dữ liệu trên phần mềm thiết bị real time PCR sử dụng các tiêu chuẩn sau:

- Threshold theo hướng dẫn (xem bảng bên dưới)
- Baseline tự động

Thiết bị	Threshold FAM	Threshold
StepOne/StepOne Plus	10000	5000
7500/7500 Fast (v. 2.0 và lớn hơn)	100000 (91000)	50000

1. Kiểm tra khuếch đại Internal control (IC/Yellow/VIC) cho mỗi mẫu bằng cách lựa chọn 5 giếng phản ứng. Ct nên tương tự nhau trong 5 phản ứng của một mẫu; tuy nhiên giá trị này phụ thuộc rất nhiều vào lượng ADN khuếch đại có trong phản ứng và có thể khác giữa các mẫu khác nhau do sự đứt gãy ADN. Khoảng giá trị Ct IC thường từ 25 - 31 cho các mẫu.

2. Lựa chọn các giếng chứng dương và kiểm tra tín hiệu kênh FAM.

3. Sử dụng bảng dưới đây để xác định tình trạng đột biến của mỗi mẫu:

Ct FAM®/green	Ct VIC/yellow	Đột biến
≤ 38	≥ 25	Dương tính
≤ 38	≤ 25	Qua nhiều mẫu. Lặp lại phản ứng với lượng ADN ít hơn để đưa Ct VIC vào khoảng (25 - 31)
≥ 38.01 hoặc không có	≤ 31	Âm tính
≥ 38.01 hoặc không có	≥ 31	Lượng ADN thấp. Lặp lại phản ứng với lượng ADN nhiều hơn để đưa Ct VIC vào khoảng (25 - 31)

2.2.8. Đánh giá kết quả điều trị

2.2.8.1. Đánh giá kết quả phẫu thuật

- Thời điểm đánh giá: 1-3 tháng sau phẫu thuật
- Sử dụng các tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị theo Hướng dẫn của Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ năm 2015⁵

2.2.8.2. Quyết định phương pháp điều trị sau phẫu thuật:

Sau khi đánh giá kết quả phẫu thuật, phương pháp điều trị tiếp theo của bệnh nhân sẽ được Tiểu ban ung thư tuyến giáp quyết định dựa trên quá trình phẫu thuật, đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật và tiến triển của bệnh nhân. Quyết định điều trị dựa vào hướng dẫn điều trị Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ⁵ và khuyến cáo của một số tác giả^{4,12,64}:

- Điều trị hormon với bệnh nhân có đáp ứng tốt, đáp ứng trung gian, đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa. Mức TSH duy trì : 0,5-2 μ IU/ml với BN đáp ứng tốt, 0,1-0,5 μ IU/ml với các BN đáp ứng trung gian và không hoàn toàn về sinh hóa, <0,1 μ IU/ml với BN đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (bệnh nhân có tổn thương di căn xa, không bắt ¹³¹I).

- Xạ trị ngoài với bệnh nhân có đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc, trong quá trình phẫu thuật các phẫu thuật viên mô tả tổn thương xâm lấn các tổ chức xung quanh và không có khả năng lấy bỏ hết tổn thương.

- Điều trị ¹³¹I với các bệnh nhân còn các tổn thương bắt phóng xạ (cân nhắc kỹ với các bệnh nhân có tổng liều quá 600mCi) hoặc liều kinh nghiệm với BN có xạ hình chẩn đoán âm tính, Tg cao.

2.2.8.3. Theo dõi bệnh nhân

- BN được theo dõi, đánh giá mỗi 3 tháng/ lần trong 2 năm đầu và 6 tháng/ lần trong các năm tiếp theo trên các chỉ tiêu sau:

- + Các triệu chứng lâm sàng
- + Định lượng TSH, FT4, Tg; anti-Tg huyết thanh
- + Xạ hình toàn thân chẩn đoán với ¹³¹I (mỗi 6 tháng trên bệnh nhân còn tổn thương bắt phóng xạ)

+ Siêu âm vùng cổ, ổ bụng, chụp CT hoặc PET/CT (khi có chỉ định)

2.2.9. Các tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu

2.2.9.1. Đánh giá giai đoạn bệnh và nguy cơ tái phát bệnh

- Đánh giá giai đoạn bệnh:

Chẩn đoán giai đoạn TNM và giai đoạn bệnh của ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa theo Liên ủy ban về Ung thư Mỹ (AJCC) năm 2010⁹⁹.

- Đánh giá nguy cơ tái phát bệnh :

Nguy cơ tái phát bệnh được đánh giá tại thời điểm sau phẫu thuật và được bổ sung dữ liệu sau điều trị ¹³¹I lần đầu (các dữ liệu về xạ hình sau điều trị với i-ốt phóng xạ) và được áp dụng theo Hướng dẫn của Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ năm 2009¹⁰⁰.

2.2.9.2. Tiêu chuẩn UTTG biệt hóa kháng i-ốt phóng xạ

Đánh giá bệnh nhân kháng ¹³¹I theo tiêu chuẩn của Hiệp hội tuyến giáp Mỹ năm 2015

- (1). Mô ung thư hoặc tổ chức di căn không bắt ¹³¹I
- (2). Tổ chức u mất khả năng bắt ¹³¹I sau một số lần điều trị
- (3). ¹³¹I chỉ bắt vào một số tổn thương, có một số tổn thương không bắt phóng xạ
- (4). Các tổn thương tiên triển mặc dù có bắt phóng xạ

2.2.9.3. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật

Sử dụng các tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị theo Hướng dẫn của Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ năm 2015 (ATA guideline)⁵. Theo hướng dẫn này thì việc đánh giá đáp ứng được thực hiện sau khi điều trị ban đầu (phẫu thuật và điều trị ¹³¹I) đã hoàn tất và được áp dụng để đánh giá tình trạng bệnh nhân ở bất kì thời điểm nào trong quá trình theo dõi. Bệnh nhân được chia thành 4 nhóm đáp ứng:

- Đáp ứng hoàn toàn (Excellent response): không thấy các dấu hiệu bệnh trên lâm sàng, sinh hóa (Tg < 0,2 ng/ml khi đang uống hormon tuyến giáp hoặc ≤ 1 ng/ml khi ngừng hormon, anti-Tg ≤ 100 IU/ml) và các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh (CDHA) không phát hiện tổn thương.

- Đáp ứng không hoàn toàn về hóa sinh (Biochemical incomplete response): Tg cao ($> 1\text{ ng/ml}$ khi đang uống hormon, $> 10\text{ ng/ml}$ khi ngừng hormon) và hoặc anti-Tg $> 100\text{ IU/ml}$, mà không thấy tổn thương trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.

- Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (Structural incomplete response): tổn thương tái phát tại chỗ, tại vùng hoặc tổn thương di căn tồn tại dai dẳng hoặc mới xuất hiện không xét đến XN Tg, anti-Tg.

- Đáp ứng trung gian (Indeterminate response): Tg từ $0,2 - 1\text{ ng/ml}$ khi đang uống hormon, Tg từ $1 - 10\text{ ng/ml}$ khi ngừng hormon hoặc anti-Tg $> 100\text{ IU/ml}$, ổn định hoặc giảm, tổn thương trên CDHA không đặc hiệu.

2.2.9.4. Tiêu chuẩn đánh giá bệnh tiến triển, tái phát

- Xuất hiện các tổn thương tái phát tại chỗ giương tuyến giáp, tổn thương hạch cổ hoặc tổn thương di căn xa mới.

- Các tổn thương tái phát tại chỗ hoặc di căn tăng về kích thước trên các xét nghiệm siêu âm, chụp CT, chụp PET/CT (RECIST 1.1⁴⁵).

- Xét nghiệm Tg và/hoặc anti-Tg tăng

2.2.9.5. Tiêu chuẩn đánh giá sống thêm:

- Đánh giá tỷ lệ và thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (Progression Free Survive- PFS)

+ Định nghĩa: Sự kiện cho sống thêm không tiến triển bệnh là tái phát hoặc tiến triển tại chỗ, tại vùng, di căn xa hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào.

+ Thời điểm bắt đầu nghiên cứu là ngày bệnh nhân được phẫu thuật lấy khối tái phát/ di căn. Thời gian tới sự kiện (time-to-event) được tính từ ngày bệnh nhân được phẫu thuật lấy khối tái phát/ di căn tới ngày sự kiện xảy ra hoặc ngày kết thúc nghiên cứu mà không xảy ra sự kiện nào.

- Sống thêm toàn bộ (overall survive - OS): từ ngày BN được phẫu thuật lấy khối tái phát/di căn đến khi BN tử vong hoặc mất liên lạc.

2.2.9.6. Các tiêu chuẩn đánh giá khác:

- Đánh giá tổn thương trên siêu âm:

+ Hạch cổ: kích thước trục ngắn ≥ 5 mm; tỷ lệ trục ngắn/ trục dài $> 0,5$; giảm âm, mất rốn hạch, vôi hóa, hoại tử trong hạch, tăng sinh mạch¹⁰¹. Tổn thương nghi ngờ khi có 1 trong các một trong các đặc điểm trên. Vị trí tổn thương theo nhóm hạch cổ: nhóm II đến nhóm V là tổn thương hạch cổ bên, nhóm VI, VII là hạch cổ trung tâm.

+ Tổn thương tái phát tại vùng giường tuyến giáp: tổn thương giảm âm, tăng sinh mạch, kích thước $> 6\text{mm}$ ²⁶

- Đánh giá tổn thương trên CT:

+ Hạch cổ và trung thất: đường kính lớn nhất trên 1cm, hình dạng tròn, bờ viền không rõ, phá vỡ vỏ, hoại tử trung tâm, nằm thành chuỗi theo nhóm hạch^{102,103}. Tổn thương nghi ngờ ác tính khi có một trong các đặc điểm trên.

+ Tổn thương tái phát tại vùng giường tuyến giáp: tổn thương giảm đậm độ, ngấm thuốc cản quang mạnh, kích thước $> 6\text{mm}$

+ Tổn thương ở các vị trí khác: nốt mờ ở phổi, tổn thương đặc xương, hủy xương

- Đánh giá tổn thương trên PET/CT:

+ Các tổn thương bắt giữ ¹⁸F-FDG bất thường tương ứng với các tổn thương bất thường trên CT (u hoặc hạch) với SUV max > 3 được coi là dấu hiệu dương tính của tái phát và di căn.

+ Các tổn thương trên CT không tương ứng với vị trí bắt giữ ¹⁸F-FDG bất thường vẫn được coi là dương tính nếu có các đặc điểm ngấm thuốc cản quang mạnh, mất rốn hạch, hạch có hoại tử, tổn thương nốt mờ ở phổi¹⁰⁴.

- Đánh giá đáp ứng theo Tg được tham khảo theo hướng dẫn của Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ⁵ và tác giả Marotta Vincenzo⁹⁸:

+ Bệnh đáp ứng một phần hay Tg giảm khi xét nghiệm Tg giảm $> 25\%$

+ Bệnh ổn định hay Tg không thay đổi nếu Tg tăng hoặc giảm $\leq 25\%$

+ Bệnh tiến triển nếu Tg tăng $> 25\%$

2.2.10. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được của nghiên cứu được mã hóa và xử lý theo các thuật toán thống kê y học trên máy vi tính bằng chương trình phần mềm SPSS 22.0 để tính toán các thông số thực nghiệm: trung bình, độ lệch chuẩn, tần xuất, tỷ lệ %.

Thuật toán thống kê kiểm định so sánh: biến định tính sử dụng test kiểm định χ^2 . Biến định lượng sử dụng test kiểm định so sánh hai giá trị trung bình: t-test, Paired Samples Test. So sánh trung vị của 1 nhóm tại 2 thời điểm khác nhau, biến không có phân phối chuẩn bằng kiểm định phi tham số Wilcoxon.

* *Phân tích thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS):*

Sử dụng phương pháp Kaplan - Meier để ước tính thời gian sống thêm không tiến triển bệnh. Đây là phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát (theo dõi) chưa hoàn tất. Xác suất sống thêm tích lũy được tính toán dựa trên tính xác suất các sự kiện thành phần mỗi khi xuất hiện sự kiện nghiên cứu.

Công thức tính xác suất sống thêm theo phương pháp Kaplan - Meier như sau: Xác suất sống thêm tại thời điểm xảy ra sự kiện nghiên cứu (tái phát, di căn):

$$P_i = (N_i - D_i) / N_i$$

Trong đó:

P_i : xác suất sống (không tiến triển bệnh - PFS) tại thời điểm i

N_i : số bệnh nhân còn sống (không tiến triển bệnh - PFS) tại thời điểm i

D_i : số bệnh nhân tái phát, di căn tại thời điểm i

Xác suất sống thêm tích lũy (không tiến triển bệnh) theo Kaplan - Meier:

$$St_i = P_1 \times P_2 \times \dots \times P_{i-1} \times P_i$$

* *Tiêu chuẩn đánh giá nguy cơ:*

HR = 1: không kết hợp với yếu tố nguy cơ

HR > 1: bệnh tăng ở nhóm có nguy cơ

HR < 1: bệnh giảm ở nhóm có nguy cơ

Giá trị $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê

2.2.11. Đạo đức nghiên cứu

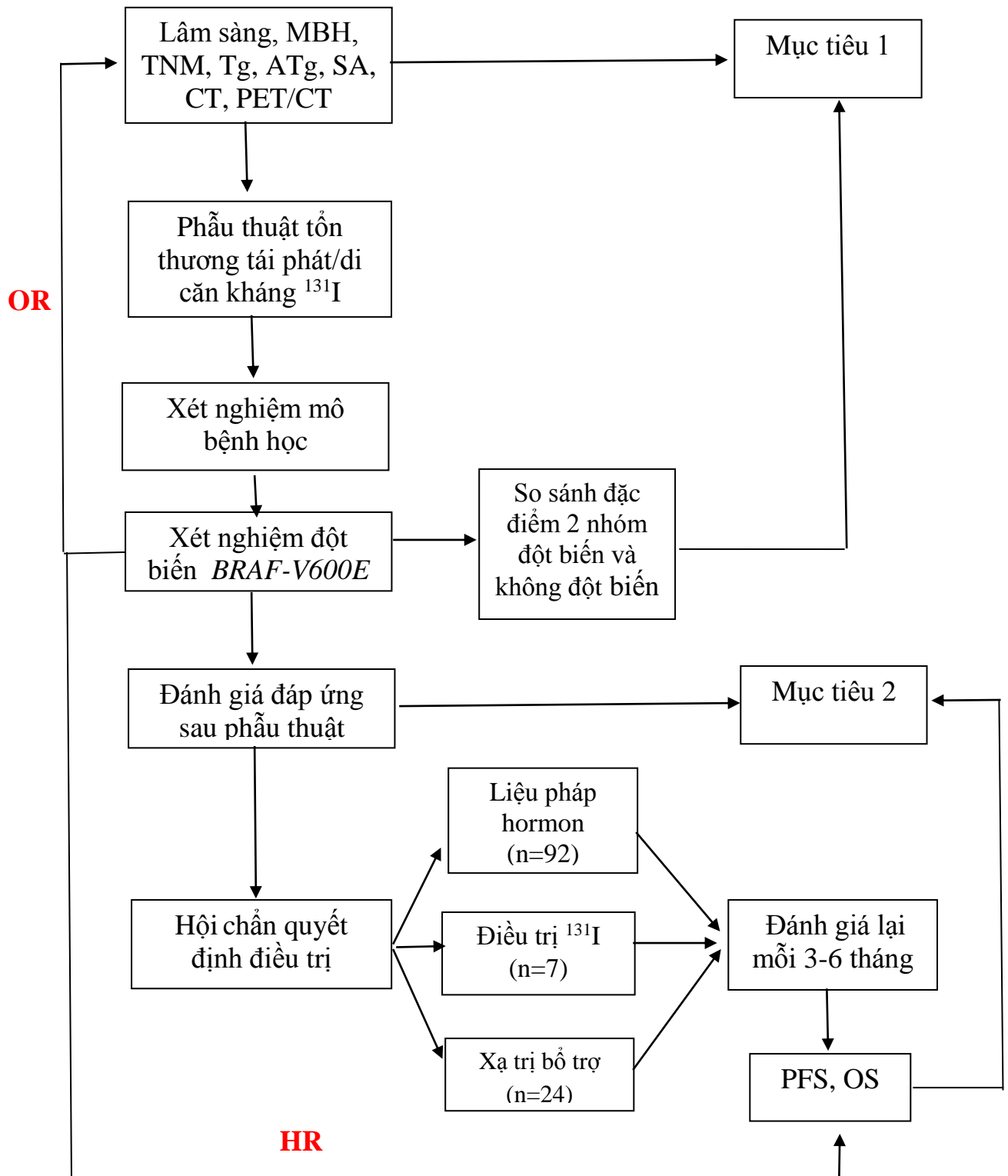
- Tất cả các thông tin khai thác từ BN và hồ sơ bệnh án đều được giữ bí mật, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không được sử dụng trong bất kỳ hình thức nào khác.

- Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán, điều trị, đánh giá tiên lượng bệnh, phục vụ công tác chăm sóc sức khỏe và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

- Chi phí xét nghiệm đột biến gen *BRAF V600E* được lấy từ kinh phí nghiên cứu khoa học.

- Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học - Trường Đại học Y Hà Nội (Quyết định số 217/HĐĐĐDHYN).

Bệnh nhân UTTG biệt hóa kháng ^{131}I



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đột biến *BRAF V600E* ở bệnh nhân nghiên cứu

Chúng tôi đã thu thập được 123 bệnh nhân UTTG biệt hóa kháng ^{131}I đủ điều kiện đưa vào nghiên cứu.

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi và giới ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I (n=123)

Tuổi		Phẫu thuật UTTG		Kháng ^{131}I	
		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Trung bình \pm SD (min-max)		43,9 \pm 14,3 (18-77)		47,2 \pm 14,6 (22-81)	
< 45		62	50,4	60	48,8
\geq 45		61	49,6	63	51,2
Giới (n= 123)	Nam Số BN (%)	25 (20,3%)			
	Nữ Số BN (%)	98 (79,7%)			

Nhận xét:

- BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I có tuổi nhỏ nhất 22, tuổi lớn nhất là 81 tuổi trung bình là $47,2 \pm 14,6$ tuổi.

- Tuổi trung bình khi phẫu thuật UTTG lần đầu là $43,9 \pm 14,3$ tuổi.

- Tỷ lệ BN < 45 tuổi và \geq 45 là tương đương nhau ở cả 2 thời điểm phẫu thuật UTTG lần đầu và kháng ^{131}I

- Tỷ lệ nữ/ nam là 3,9/1.

Bảng 3.2. Đánh giá TNM, giai đoạn bệnh theo AJCC và nguy cơ tái phát tại thời điểm phẫu thuật ban đầu (n=123)

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Khối u (T)	1	29	23,6
	2	33	26,8
	3	21	17,1
	4a	18	14,6
	4b	1	0,8
	x	21	17,1
Xâm nhập vỏ	Có	35	28,4
	Không	67	54,5
	Không có dữ liệu	21	17,1
Xâm lấn ngoài tuyến giáp	Có	27	21,9
	Không	75	61,0
	Không có dữ liệu	21	17,1
Hạch (N)	0	45	36,5
	1a	7	5,7
	1b	67	54,5
	x	4	3,3
Di căn xa (M)	0	120	97,6
	1	3	2,4
Giai đoạn bệnh	I	68	55,3
	II	10	8,1
	III	4	3,3
	IVA	33	26,8
	Không đánh giá	8	6,5
Nguy cơ tái phát	Thấp	6	4,9
	Trung bình	15	12,2
	Cao	102	82,9

Nhận xét:

- 32,5% BN có khối u đánh giá trong phẫu thuật là T3, T4

- 28,4% BN khối u có xâm nhập vớ
- 21,9% BN có khối u xâm lấn ngoài tuyến giáp
- Có 36,6% BN chưa phát hiện di căn hạch tại thời điểm phẫu thuật và 60,2% đã có di căn hạch trong đó 54,5% là N1b
- 2,4% số BN đã có di căn xa tại thời điểm được chẩn đoán, các BN này đều < 45 tuổi.
- 55,3% BN ở giai đoạn I; 26,8% BN ở giai đoạn IVA.
- 95,1% BN được xếp loại nguy cơ tái phát trung bình và cao, nguy cơ tái phát cao thấy được ở 82,9% số BN.

Bảng 3.3. Phân nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo số lần điều trị và tổng liều điều trị ^{131}I (n=123)

Chỉ tiêu		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Số lần điều trị ^{131}I	1 lần	4	3,3
	2 lần	67	54,5
	3 lần	30	24,4
	4 lần	10	8,1
	5 lần	7	5,7
	6 lần	2	1,6
	≥ 7 lần	3	2,4
Tổng liều (mCi)	<100	2	1,7
	100 – 199	4	3,3
	200 – 399	81	65,8
	400 – 599	25	20,3
	≥ 600	11	8,9
	Trung bình ± SD (min-max)	358,6 ± 221,6 (50-1425)	
	Trung vị	275	

Nhận xét:

- 78,9% số BN điều trị từ 2 đến 3 lần; 2,4% BN điều trị ^{131}I trên 7 lần.

- Tổng liều điều trị ^{131}I trước khi phát hiện kháng ^{131}I là 358,6 mCi
- Phần lớn BN (70,8%) nhận liều tích lũy < 400mCi trước khi phát hiện kháng ^{131}I .

3.1.2. Đặc điểm kháng ^{131}I của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.4. Thời gian phát hiện kháng ^{131}I (n=123)

Thời gian (tháng)		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
<12 tháng		6	4,9
12-24		52	42,3
24-36		26	21,1
36-48		9	7,3
≥ 48		30	24,4
Thời gian phát hiện kháng ^{131}I	Trung bình \pm SD (min-max) (tháng)	39,7 \pm 36,7 (7,7-171,4)	
	Trung vị (tháng)	24,9	

Nhận xét:

- 63,4% BN phát hiện kháng ^{131}I trong thời gian 1-3 năm; 24,4% BN phát hiện kháng ^{131}I sau 4 năm điều trị.

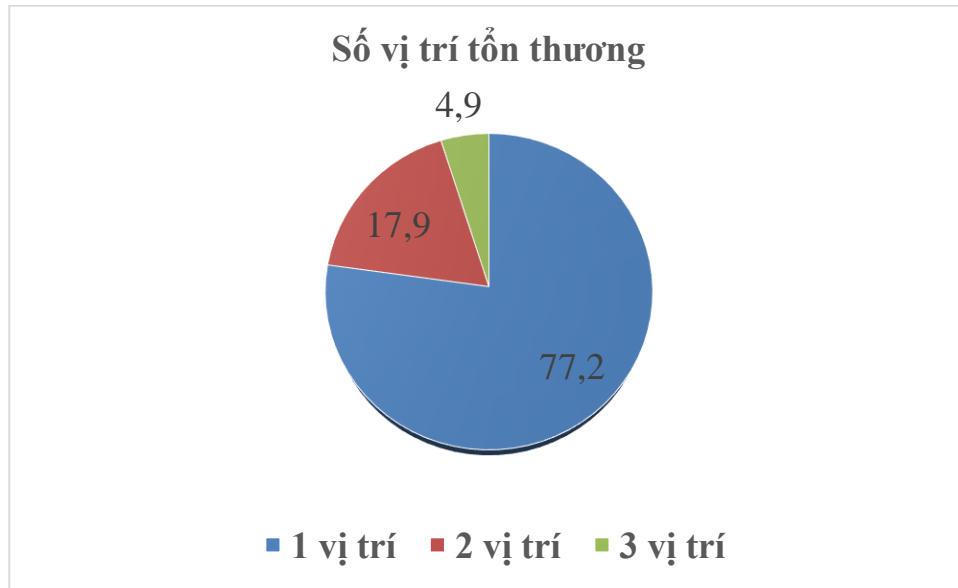
- Trung vị thời gian từ khi được chẩn đoán đến khi được xác định kháng ^{131}I là 24,9 tháng (ngắn nhất 7,7 tháng, dài nhất 171,4 tháng).

Bảng 3.5. Phân nhóm bệnh nhân kháng ^{131}I theo ATA 2015 (n=123)

Phân loại kháng ^{131}I	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm I	49	39,8
Nhóm II	59	48,0
Nhóm III	4	3,3
Nhóm IV	11	8,9
Tổng	123	100

Nhận xét:

- 39,8% số bệnh nhân được phân loại thuộc vào nhóm I theo tiêu chuẩn kháng ^{131}I của ATA 2015, nhóm II chiếm 48,0%; tỉ lệ nhóm III và nhóm IV lần lượt là 3,3 và 8,9%.



Biểu đồ 3.1. Số vị trí tổn thương kháng ¹³¹I

Nhận xét:

77,2% số BN có 1 vị trí tổn thương kháng ¹³¹I. Tỷ lệ BN có 2 và 3 vị trí tổn thương kháng ¹³¹I lần lượt là 17,9 và 4,9%.

Bảng 3.6. Vị trí tái phát, di căn ở UTTG biệt hoá kháng ^{131}I (n=123)

Vị trí tái phát/ di căn		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	
Tại chỗ	Tổng	22	17,9	
	Tái phát tại chỗ đơn thuần		5	4,1
	Tái phát tại chỗ + hạch vùng cổ		12	9,8
	Tái phát tại chỗ + di căn xa		3	2,4
	Tái phát tại chỗ + hạch cổ+ di căn xa		2	1,6
	Vị trí tái phát	GTG	20	16,3
Phần mềm vùng cổ		2	1,6	
Hạch vùng cổ	Tổng	115	93,5	
	Tồn thương hạch cổ đơn thuần		88	71,5
	Hạch vùng cổ + tái phát tại chỗ		12	9,8
	Hạch vùng cổ + di căn xa		13	10,6
	Hạch vùng cổ + tại chỗ + di căn xa		2	1,6
	Vị trí hạch	Hạch cổ trung tâm	13	10,6
		Hạch cổ bên	63	51,2
Hạch trung tâm và cổ bên		39	31,7	
Di căn xa	Tổng	18	14,6	
	Tại chỗ + di căn xa		3	2,4
	Tại chỗ + hạch vùng cổ + di căn xa		2	1,6
	Hạch vùng cổ + di căn xa		13	10,6
	Vị trí di căn xa	Phổi	4	3,2
		Phổi và xương	3	2,4
		Trung thất	5	4,1
Phổi và trung thất		5	4,1	
Tuyến ức		1	0,8	

Nhận xét:

- Vị trí tổn thương hay gặp nhất là tại hạch vùng cổ, chiếm 93,5%, có 22,0% có tổn thương hạch cổ kết hợp với các vị trí khác như tổn thương tại chỗ hay di căn xa. Trong số BN có tổn thương di căn hạch thì 51,2% là các nhóm hạch cổ bên và 31,7% tổn thương nhóm hạch cổ trung tâm và hạch cổ bên.

- 17,9% BN có tổn thương kháng ^{131}I tại chỗ trong đó 13,8% tổn thương tại chỗ kết hợp với hạch cổ và di căn xa. Phần lớn BN tái phát tại GTG, 1,6% tái phát tại phần mềm vùng cổ trước.

- Tại thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I , có 14,6% BN có di căn xa.

- Trong số BN có di căn xa, di căn phổi chiếm 3,2%, tỷ lệ di căn hạch trung thất và di căn phổi kết hợp với hạch trung thất đều là 4,1%.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.7. So sánh Tg kích thích, anti-Tg kích thích sau phẫu thuật và tại thời điểm kháng ^{131}I (n=123)

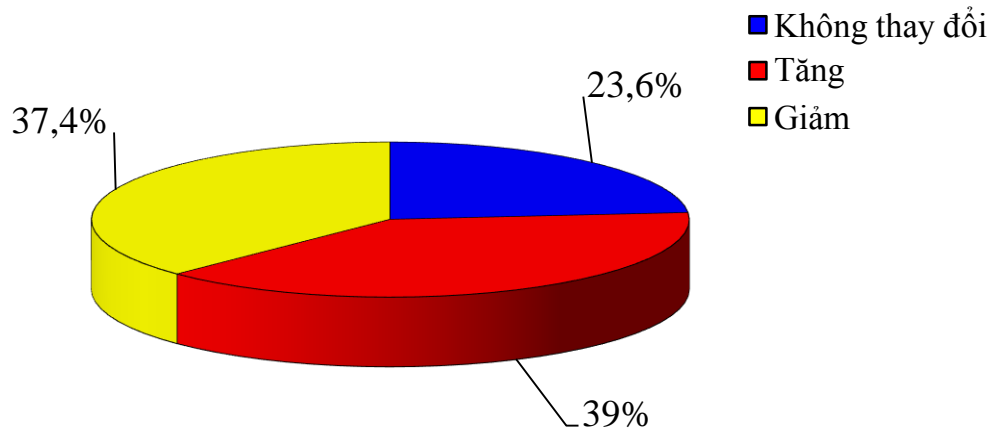
Xét nghiệm (đơn vị)		Sau PT UTTG	Thời điểm kháng ^{131}I	P
Tg (ng/ml)	Trung bình \pm SD (min-max)	255,3 \pm 501,7 (0,1 - 4894)	223,8 \pm 453,1 (0,1 - 4816)	p(1),(2)= 0,116
	Trung vị	118 ⁽¹⁾	116,7 ⁽²⁾	
anti-Tg (IU/ml)	Trung bình \pm SD (min-max)	131,9 \pm 503,2 (10 - 4000)	83,2 \pm 309,1 (10 - 2478)	p(3),(4)= 0,047
	Trung vị	30 ⁽³⁾	26 ⁽⁴⁾	

Nhận xét:

- Giá trị trung bình của Tg kích thích tại thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I là 223,8 ng/ml (trung vị 116,7 ng/ml; thấp nhất 0,1 ng/ml; cao nhất 4816 mg/ml) không có sự khác biệt so với Tg kích thích sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ, vét hạch cổ là 255,3 ng/ml (trung vị 118 ng/ml; thấp nhất 0,1 ng/ml; cao nhất 4.894 ng/ml) với p = 0,116.

- Giá trị trung bình của anti-Tg kích thích ở thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I là 82,3 IU/ml (trung vị 26 IU/ml; thấp nhất 10 IU/ml; cao nhất 2748 IU/ml) thấp hơn

xét nghiệm anti-Tg kích thích đánh giá tại thời điểm sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ, vét hạch cổ là 131,9 IU/ml (trung vị 30 IU/ml; thấp nhất 10 IU/ml; cao nhất 4000 IU/ml) một cách có ý nghĩa thống kê với $p = 0,047$.



Biểu đồ 3.2. Đánh giá xu hướng biến đổi Tg kích thích

Nhận xét:

23,6% số BN có XN Tg kích thích không thay đổi khi so sánh tại thời điểm trước điều trị ^{131}I lần 1 và thời điểm chẩn đoán kháng ^{131}I , tỉ lệ BN có Tg tăng và giảm lần lượt là 39% và 37,4%.

Bảng 3.8. Kết quả phát hiện tổn thương vùng cổ của siêu âm, CT và PET/CT (n=123)

Đặc điểm		Số tổn thương (n)	Tỷ lệ (%)
Kết quả siêu âm vùng cổ (n=123)	Dương tính	104	84,6
	Âm tính	19	15,4
Vị trí tổn thương trên siêu âm vùng cổ (n=123)	Hạch trung tâm	27	22,0
	Hạch cổ bên	89	72,4
	Giường tuyến giáp	9	7,3
Kết quả CT (n= 73)	Dương tính	71	97,3
	Âm tính	2	2,7
Vị trí tổn thương trên CT (n= 73)	Hạch trung tâm	21	28,8
	Hạch cổ bên	58	79,5
	Giường tuyến giáp	13	17,8
Kết quả PET/CT (n= 54)	Dương tính	52	96,3
	Âm tính	2	3,7
Vị trí tổn thương trên PET/CT (n=54)	Hạch trung tâm	27	50,0
	Hạch cổ bên	41	75,9
	Giường tuyến giáp	14	25,9

Nhận xét:

- Tỷ lệ phát hiện các tổn thương vùng cổ trên siêu âm, CT và PET/CT đều rất cao (84,6 đến 97,3%). Trong đó tỷ lệ phát hiện hạch cổ bên trên 70%; hạch cổ trung tâm được phát hiện với tỷ lệ 50% trên PET/CT và tổn thương GTG phát hiện cao nhất trên PET/CT với tỷ lệ 25,9%.

Bảng 3.9. So sánh số lượng tổn thương vùng cổ phát hiện trên SA và CT (n=73)

Số lượng tổn thương Vị trí tổn thương	Siêu âm	CT	CT phát hiện nhiều hơn siêu âm	
			n	%
Hạch trung tâm	35	33	(2)	(5,7)
Hạch cổ bên	120	135	15	12,5
Giờng tuyến giáp	8	13	5	62,5

Nhận xét:

- Khả năng phát hiện các tổn thương hạch vùng cổ trên siêu âm và CT là tương đương.

- CT có khả năng phát hiện tái phát tại vùng giờng tuyến giáp cao hơn siêu âm 62,5%.

Bảng 3.10. So sánh số lượng tổn thương vùng cổ phát hiện trên siêu âm và PET/CT (n=54)

Số lượng tổn thương Vị trí tổn thương	Siêu âm	PET/CT	PET/CT phát hiện nhiều hơn siêu âm	
			n	%
Hạch trung tâm	19	37	18	94,7
Hạch cổ bên	54	85	31	57,4
Giờng tuyến giáp	3	14	11	367%

Nhận xét:

Khả năng phát hiện các tổn thương vùng cổ của PET/CT cao hơn hẳn siêu âm, đặc biệt với các hạch trung tâm và tổn thương tái phát tại giờng tuyến giáp.

Bảng 3.11. Kết quả phát hiện tổn thương di căn xa của CT và PET/CT (n=123)

Đặc điểm		Số tổn thương (n)	Tỷ lệ (%)
Kết quả CT (n= 73)	Dương tính	11	15,1
	Âm tính	62	84,9
Vị trí tổn thương trên CT (n= 73)	Phổi	8	11,0
	Hạch trung thất	8	11,0
	Xương	2	2,7
Kết quả PET/CT (n= 54)	Dương tính	7	13,0
	Âm tính	47	87,0
Vị trí tổn thương trên PET/CT (n=54)	Phổi	4	7,4
	Hạch trung thất	3	5,5
	Xương	1	1,9

Nhận xét:

- Tỷ lệ phát hiện di căn xa trên CT là 15,1% trong đó di căn phổi và hạch trung thất đều là 11% và có 2,7% di căn xương.

- Tỷ lệ phát hiện di căn xa trên CT là 13,0% trong đó di căn phổi và hạch trung thất đều là 7,4% và có 1,9% di căn xương.

3.1.4. Đặc điểm mô bệnh học và đột biến gen BRAF V600E

Bảng 3.12. Các thể MBH của ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ¹³¹I (n=123)

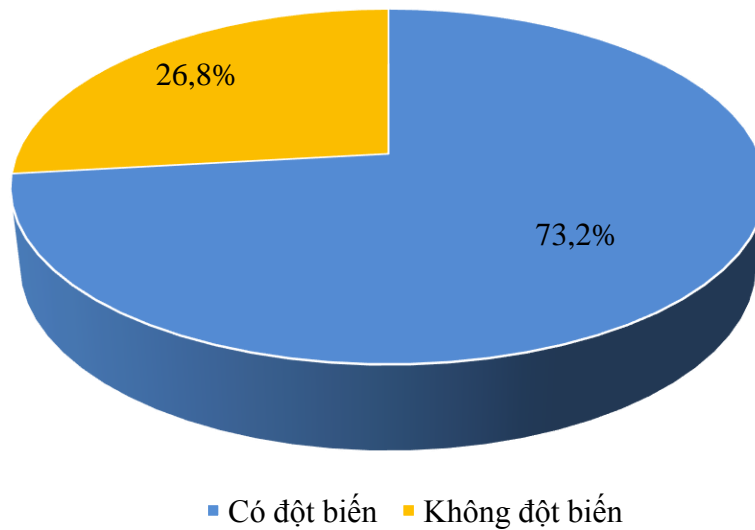
Thể mô bệnh học	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
UTTG nhú	118	95,9
<i>Các biến thể nhú trung gian</i>	87	73,7
Thể nhú thông thường	85	72,0
Thể nhú biến thể tế bào sáng	2	1,7
<i>Các biến thể nhú tiến triển</i>	31	26,3
Thể nhú biến thể tế bào cao	19	16,1
Thể nhú biến thể tế bào trụ	3	2,5
Thể nhú biến thể tế bào ưa axit	5	4,2
Thể nhú biến thể tế bào “đỉnh mũ”	3	2,5
Thể nhú biến thể tế bào đặc	1	0,8
UTTG nang	5	4,1

Nhận xét:

- 95,9% là UTTG nhú, thể nhú thông thường chiếm tỉ lệ cao nhất (72%), tiếp đến là biến thể tế bào cao (16,1%), biến thể tế bào ưa acid chiếm 4,2%.

- Trong UTTG nhú, các biến thể nhú tiến triển chiếm 26,3%, biến thể nhú trung gian chiếm 73,7%.

- Tỷ lệ UTTG nang chỉ chiếm 4,1%.



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ đột biến BRAF V600E ở BN UTTG biệt hoá kháng ¹³¹I

Nhận xét:

- Tỷ lệ BN có đột biến BRAF V600E là 73,2%

Bảng 3.13. Tỷ lệ đột biến BRAF V600E trong các biến thể mô bệnh học (n=123)

Thể mô bệnh học	Đột biến BRAF V600E	
	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
UTTG nhú (n = 118)	90	76,3
Các biến thể nhú trung gian (n = 87)	63	72,4
Thể nhú thông thường (n = 85)	62	72,9
Thể nhú biến thể tế bào sáng (n = 2)	1	50,0
Các biến thể nhú tiến triển (n = 31)	27	87,1
Thể nhú biến thể tế bào cao (n = 19)	16	84,2
Thể nhú biến thể tế bào trụ (n = 3)	3	100
Thể nhú biến thể tế bào ưa axit (n = 5)	5	100
Thể nhú biến thể Hobnail (n = 3)	3	100
Thể nhú biến thể tế bào đặc (n = 1)	0	0
UTTG nang (n = 5)	0	0

Nhận xét:

- 76,3% trường hợp UTTG thể nhú mang đột biến *BRAF V600E*, không có trường hợp thể nang nào phát hiện đột biến *BRAF V600E*.

- Đột biến *BRAF V600E* xảy ra ở hầu hết các biến thể nhú với các tỉ lệ khác nhau; trong đó biến thể tế trụ, tế bào ưa acid và biến thể tế bào Hobnail đều có tỷ lệ đột biến 100%, tuy nhiên, tần suất xuất hiện các biến thể đó rất thấp. Biến thể nhú thông thường gặp nhiều nhất và tỉ lệ đột biến *BRAF V600E* là 72,4%.

- Tỉ lệ đột biến *BRAF V600E* ở các biến thể tiến triển là 87,1%

Bảng 3.14. Mối liên quan giữa BRAF V600E với đặc điểm lâm sàng sau phẫu thuật ban đầu trong UTTG thể nhũ kháng ¹³¹I (n = 118)

Đặc điểm		Đột biến BRAF V600E		OR (95%CI)	p
		Dương tính n (%)	Âm tính n (%)		
Tuổi PT ban đầu (n = 118)	≥ 45	44 (78,6%)	12 (21,4%)	1,275 (0,54 – 2,99)	0,577
	< 45	46 (74,2%)	16 (25,8%)		
Giới (n = 118)	Nam	21 (87,5%)	3 (12,5%)	2,536 (0,69 – 9,24)	0,147
	Nữ	69 (73,4%)	25 (26,6%)		
Kích thước u (n = 99 ^a)	T3-4	29 (74,4%)	10 (25,6%)	0,883 (0,35 – 2,25)	0,793
	T1-2	46 (76,7%)	14 (23,3%)		
Xâm nhập vỏ (n = 99 ^a)	Có	25 (73,5%)	9 (26,5%)	0,833 (0,32 – 2,17)	0,708
	Không	50 (76,9%)	15 (23,1%)		
Xâm lấn ngoài tuyến giáp (n = 99 ^a)	Có	18 (69,2%)	8 (30,8%)	0,632 (0,23 – 1,72)	0,366
	Không	57 (78,1%)	16 (21,9%)		
Di căn hạch (n = 118)	Có di căn	56 (75,7%)	18 (24,3%)	0,915 (0,38 – 2,21)	0,844
	Không di căn	34 (77,3%)	10 (22,7%)		
Di căn xa (n = 118)	Có	1 (33%)	2 (67%)	0,146 (0,013-1,68)	0,077
	Không	89 (74,2%)	26 (25,8%)		
Nguy cơ tái phát (n = 118)	Cao	74 (74,7%)	25 (25,3%)	0,555 (0,15 – 2,07)	0,557
	Thấp-trung gian	16 (84,2%)	3 (15,8%)		

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ đột biến BRAF V600E ở nhóm BN ≥ 45 tuổi và dưới 45 tuổi tại thời điểm phẫu thuật UTTG ban đầu.

- Không có sự khác biệt về tình trạng đột biến *BRAF V600E* ở nam và nữ trong UTTG biệt hóa kháng ^{131}I .

(a) Trong 118 trường hợp UTTG thể nhú kháng ^{131}I có 9 trường hợp không xác định được tính chất khối u nguyên phát nên không đánh giá được giai đoạn khối u và tính chất xâm lấn của khối u.

- Đột biến *BRAF V600E* không liên quan đến kích thước u, tỉ lệ đột biến *BRAF V600E* ở nhóm u có kích thước nhỏ, chưa xâm lấn ra ngoài tuyến giáp (T1-2) so với những trường hợp u có kích thước lớn, xâm nhập ngoài tuyến giáp (T3-4) không khác biệt.

- Không tìm thấy mối liên quan giữa đột biến *BRAF V600E* với tình trạng di căn hạch, di căn xa tại thời điểm phẫu thuật UTTG lần đầu.

- Đột biến gen *BRAF V600E* không có sự khác biệt giữa các nhóm nguy cơ tái phát cao và nguy cơ thấp/trung bình.

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa BRAF V600E với tình trạng di căn xa, giai đoạn bệnh và biến thể MBH tại thời điểm kháng ¹³¹I trong UTTG thể nhú (n=118)

Đặc điểm		Đột biến BRAF V600E		OR (95%CI)	P
		Dương tính n (%)	Âm tính n (%)		
Tuổi kháng ¹³¹ I (n = 118)	≥ 45	46 (79,3%)	12 (20,7%)	1,394 (0,59 - 3,28)	0,445
	< 45	44 (73,3%)	16 (26,7%)		
Di căn xa (n = 118)	Di căn xa	11 (61,1%)	3 (38,9%)	1,16 (0,30-4,49)	0,825
	Không di căn xa	79 (75,2%)	25 (24,8%)		
Giai đoạn bệnh (n=118)	I-II	44 (75,9%)	14 (24,1%)	1,04 (0,45-2,44)	0,918
	III-IV	46 (76,7%)	14 (23,3%)		
Biến thể mô bệnh học (n=118)	Nhú trung gian	63 (72,4%)	24 (27,6%)	0,389 (0,12-1,23)	0,099
	Nhú tiến triển	27 (87,1%)	4 (12,9%)		
Biến thể mô bệnh học (n=118)	Nhú thông thường	62 (72,9%)	23 (27,1%)	0,481 (0,17-1,39)	0,172
	Biến thể khác	28 (84,8%)	5 (15,2%)		

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ đột biến BRAF V600E ở nhóm BN ≥ 45 tuổi và dưới 45 tuổi tại thời điểm kháng ¹³¹I.

- Di căn xa tại thời điểm kháng ¹³¹I, giai đoạn bệnh tại thời điểm tái phát di căn không thấy có liên quan đến tình trạng đột biến gen BRAF V600E.

- Tỷ lệ đột biến gen *BRAF V600E* ở nhóm UTTG thể nhú biến thể có độ ác tính cao là 87,1%, cao hơn ở nhóm UTTG thể nhú biến thể có độ ác tính trung gian (72,4%), tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,099$.

3.2. Kết quả điều trị

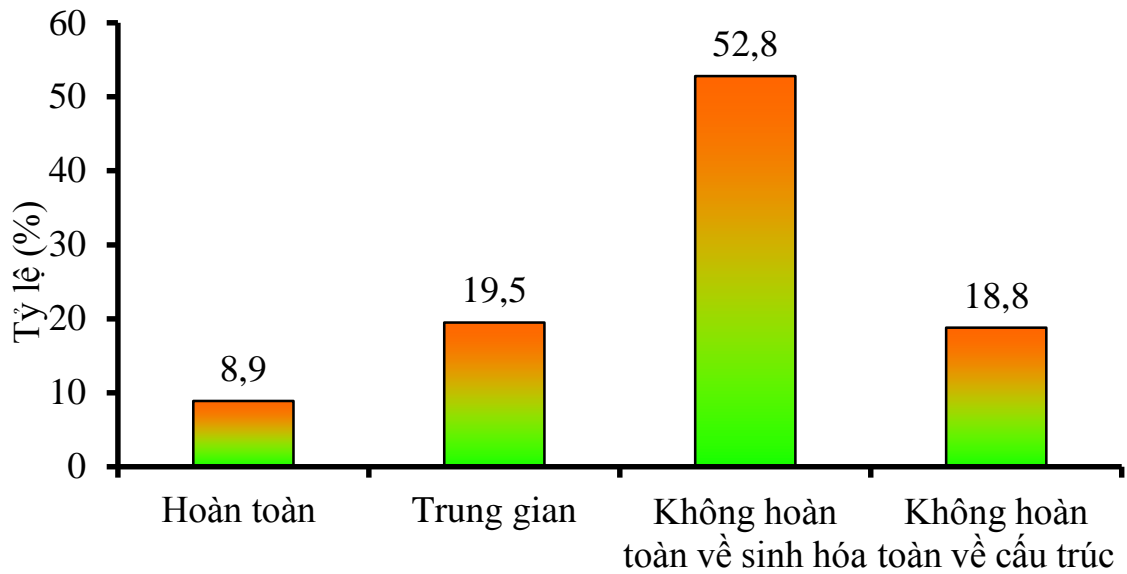
3.2.1. Kết quả phẫu thuật

Bảng 3.16. Cách thức phẫu thuật, đánh giá lại giai đoạn sau phẫu thuật (n=123)

Chỉ tiêu		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Cách thức phẫu thuật	Vết hạch cổ	100	81,3
	PT khối tái phát GTG	2	1,6
	PT tổn thương phần mềm	2	1,6
	Vết hạch cổ + PT khối tái phát GTG	13	10,7
	Vết hạch cổ + cắt đoạn TM cảnh	1	0,8
	Lấy khối GTG + cắt đoạn khí quản	3	2,4
	Vết hạch cổ + PT tổn thương phần mềm	1	0,8
	PT khối GTG + PT tuyến ức	1	0,8

Nhận xét:

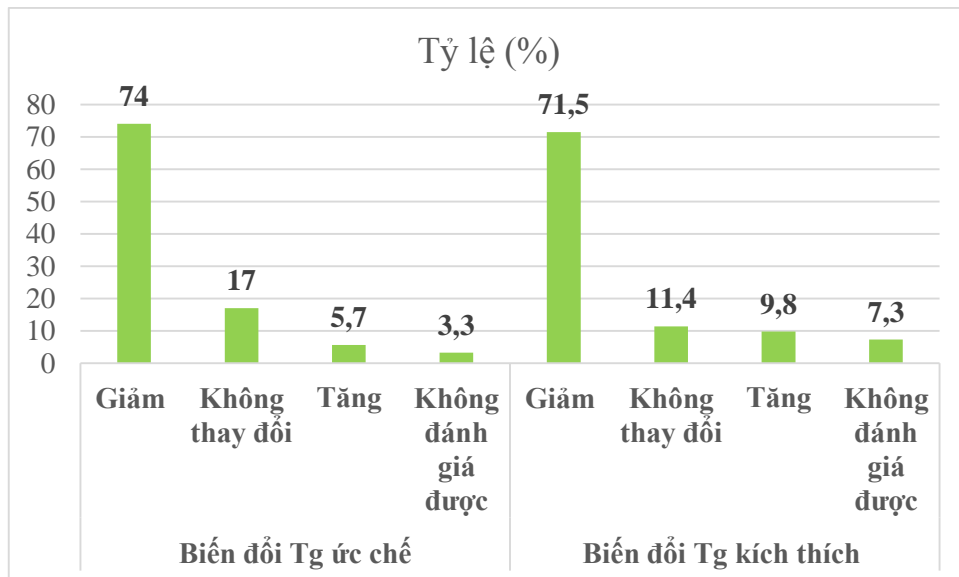
- Phần lớn BN (81,3%) được phẫu vết hạch vùng cổ, 10,7% được PT lấy khối tái phát tại vùng giờng tuyến giáp kết hợp với vết hạch vùng cổ và 2,4% được PT lấy khối tái phát tại vùng giờng tuyến giáp kết hợp với cắt đoạn khí quản, nội tạng -tận.



Biểu đồ 3.4. Đánh giá hiệu quả 1-3 tháng sau phẫu thuật tái phát

Nhận xét:

Có 52,8% BN đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa; 18,8% đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc; tỉ lệ đáp ứng tốt và đáp ứng trung gian lần lượt là 8,9% và 19,5%.



Biểu đồ 3.5. Đánh giá xu hướng biến đổi Tg 1-3 tháng sau phẫu thuật tái phát

Nhận xét:

- Với chỉ số Tg ức chế có 74% giảm Tg, tỉ lệ Tg ức chế không thay đổi là 17%, tăng là 5,7%; 3,3% BN không đủ số liệu để đánh giá.

- Với chỉ số Tg kích thích: có 71,5% giảm Tg sau PT, tỉ lệ Tg không thay đổi là 11,4%, tăng là 9,8%; 7,3% BN không đủ số liệu để đánh giá.

Bảng 3.17. So sánh Tg ức chế, anti-Tg ức chế trước và sau phẫu thuật tái phát (n=119)

Xét nghiệm (đơn vị)		Trước phẫu thuật	Sau phẫu thuật	P
Tg (ng/ml)	Trung bình ± SD (min-max)	42,11 ± 102,11 (0,04 - 500)	22,78 ± 81,86 (0,03 - 500)	p (1); (2) <0,001
	Trung vị	10,24 ⁽¹⁾	1,93 ⁽²⁾	
anti-Tg (IU/ml)	Trung bình ± SD (min-max)	103,25 ± 417,32 (8,05 - 4000)	79,13 ± 380,51 (5,92 - 4000)	p (3); (4) >0,05
	Trung vị	25,14 ⁽³⁾	21,38 ⁽⁴⁾	

Nhận xét:

- Giá trị trung bình của Tg ức chế ở thời điểm được chẩn đoán kháng ¹³¹I là 42,11ng/ml (trung vị 10,24 ng/ml; thấp nhất 0,04ng/ml; cao nhất 500ng/ml), cao hơn xét nghiệm Tg ức chế tại thời điểm sau phẫu thuật tổn thương tái phát/di căn là 22,78ng/ml (trung vị 1,93ng/ml; thấp nhất 0,03ng/ml; cao nhất 500ng/ml) với p < 0,001.

- Giá trị trung bình của anti-Tg ức chế ở thời điểm được chẩn đoán kháng ¹³¹I là 103,25 IU/ml (trung vị 25IU/ml; thấp nhất 8,05 IU/ml; cao nhất 4000IU/ml), cao hơn xét nghiệm anti-Tg ức chế đánh giá tại thời điểm 3-6 tháng sau phẫu thuật tổn thương tái phát/di căn là 79,13 IU/ml (trung vị 21,38 IU/ml; thấp nhất 5,92 IU/ml; cao nhất 4000 IU/ml). Tuy nhiên, sự biến đổi này không có ý nghĩa thống kê (p> 0,05).

Bảng 3.18. So sánh Tg kích thích, anti-Tg kích thích trước và sau phẫu thuật tái phát (n=114)

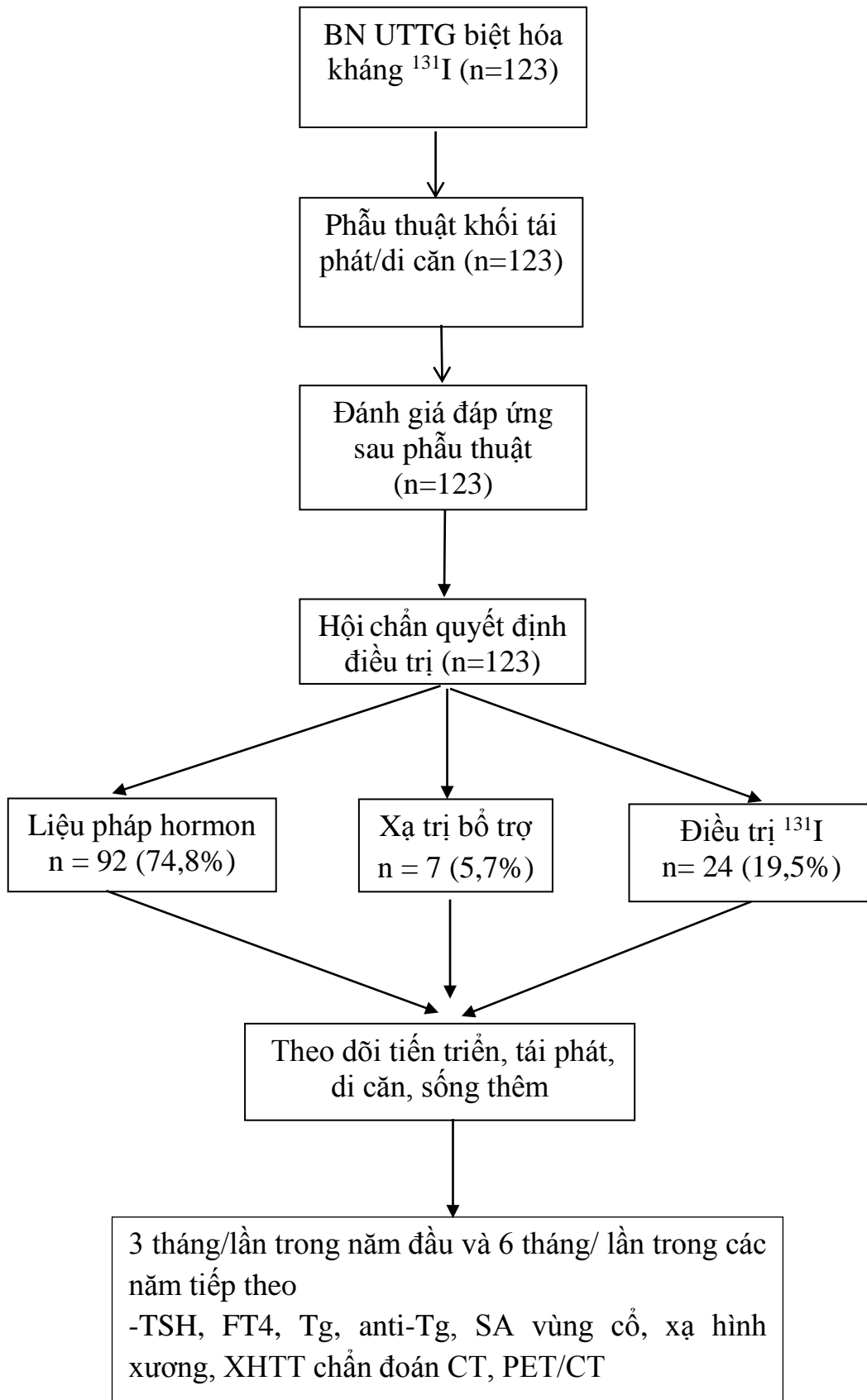
Xét nghiệm (đơn vị)		Trước phẫu thuật	Sau phẫu thuật	P
Tg (ng/ml)	Trung bình ± SD (min-max)	230,63 ± 457,44 (0,1 - 4816)	110,44 ± 216,71 (0,04 - 1698)	p (1); (2) <0,001
	Trung vị	119,0 ⁽¹⁾	40,32 ⁽²⁾	
anti-Tg (IU/ml)	Trung bình ± SD (min-max)	81,20 ± 281,35 (10 - 2748)	33,67 ± 80,47 (10 - 652,3)	p (3); (4) 0,003
	Trung vị	26,2 ⁽³⁾	18,0 ⁽⁴⁾	

Nhận xét:

- Giá trị trung bình của Tg kích thích ở thời điểm được chẩn đoán kháng ¹³¹I là 230,63 ng/ml (trung vị 119,0 ng/ml; thấp nhất 0,1 ng/ml; cao nhất 4.816 ng/ml), cao hơn xét nghiệm Tg kích thích tại thời điểm sau phẫu thuật tổn thương tái phát/di căn là 110,44 ng/ml (trung vị 40,32 ng/ml; thấp nhất 0,04 ng/ml; cao nhất 1698 ng/ml) với p < 0,001.

- Giá trị trung bình của anti-Tg kích thích ở thời điểm được chẩn đoán kháng ¹³¹I là 81,20 IU/ml (trung vị 26,2 IU/ml; thấp nhất 10 IU/ml; cao nhất 2.748,0 IU/ml), cao hơn xét nghiệm anti-Tg kích thích đánh giá tại thời điểm 3-6 tháng sau phẫu thuật tổn thương tái phát/di căn là 33,67 IU/ml (trung vị 18,0 IU/ml; thấp nhất 10 IU/ml; cao nhất 652,3 IU/ml) với p = 0,03.

3.2.2. Lựa chọn phương pháp điều trị sau phẫu thuật



Bảng 3.19. Phương pháp điều trị sau phẫu thuật tái phát (n=123)

Phương pháp điều trị		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Hormon		92	74,8
¹³¹ I (mCi)	154,2 ± 33,5 (100-300)	24	19,5
Trung bình ± SD (min-max)			
Xạ trị ngoài Liều 66-70Gy		7	5,7
Tổng		123	100

Nhận xét:

- 74,8% BN được điều trị bằng liệu pháp hormone đơn thuần; 19,5% được tiếp tục điều trị bằng ¹³¹I và 5,7% được xạ trị bổ trợ.

- Liều ¹³¹I trung bình 154,2 ± 33,5 mCi (thấp nhất 100, cao nhất 300mCi).

3.2.3. Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển bệnh sau phẫu thuật**Bảng 3.20. Các biến cố tái phát, di căn xa và tử vong (n=123)**

Biến cố		Số BN	Tỷ lệ (%)
Tái phát tại chỗ, tại vùng	Có	43	35,0
	Không	80	65,0
Di căn xa	Có	20	16,3
	Không	103	83,7
Tử vong	Có	4	3,3
	Không	119	96,7
Tình trạng tử vong (n=4)	Tái phát	4	100,0
	Di căn xa	4	100,0
Thời gian theo dõi (tháng)		40,96 ± 13,90 (trung vị: 41,50; min: 13,07; max: 72,10)	
Thời gian tái phát tại chỗ/ tại vùng (tháng)		21,78 ± 12,24 (trung vị: 19,40; min: 2,57; max: 53,83)	
Thời gian tiến triển di căn xa (tháng)		23,03 ± 15,27 (trung vị: 20,28; min: 3,95; max: 54,90)	

Nhận xét:

- 35% bệnh nhân có tái phát tại chỗ, tại vùng

- 16,3% bệnh nhân có di căn xa.
- 3,3% bệnh nhân tử vong, BN tử vong đều có tiến triển tại chỗ, tại vùng và di căn xa.
- Thời gian tái phát trung bình: $21,78 \pm 12,24$ tháng (trung vị 19,40 tháng sớm nhất 2,57 tháng; muộn nhất 53,83 tháng)
- Thời gian tiến triển di căn xa trung bình: $23,03 \pm 15,27$ tháng (trung vị 20,28 tháng, sớm nhất 3,95 tháng; muộn nhất 54,90 tháng)

Bảng 3.21. Sống thêm toàn bộ (OS) theo thời gian (n=123)

Sống thêm theo Kaplan- Meier	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
Số chết tích lũy	3	4	4	4	4
Tỷ lệ sống thêm tích lũy (%)	97,6	96,7	96,7	96,7	96,7
Thời gian sống trung bình (tháng)	$65,02 \pm 0,99$				

Nhận xét:

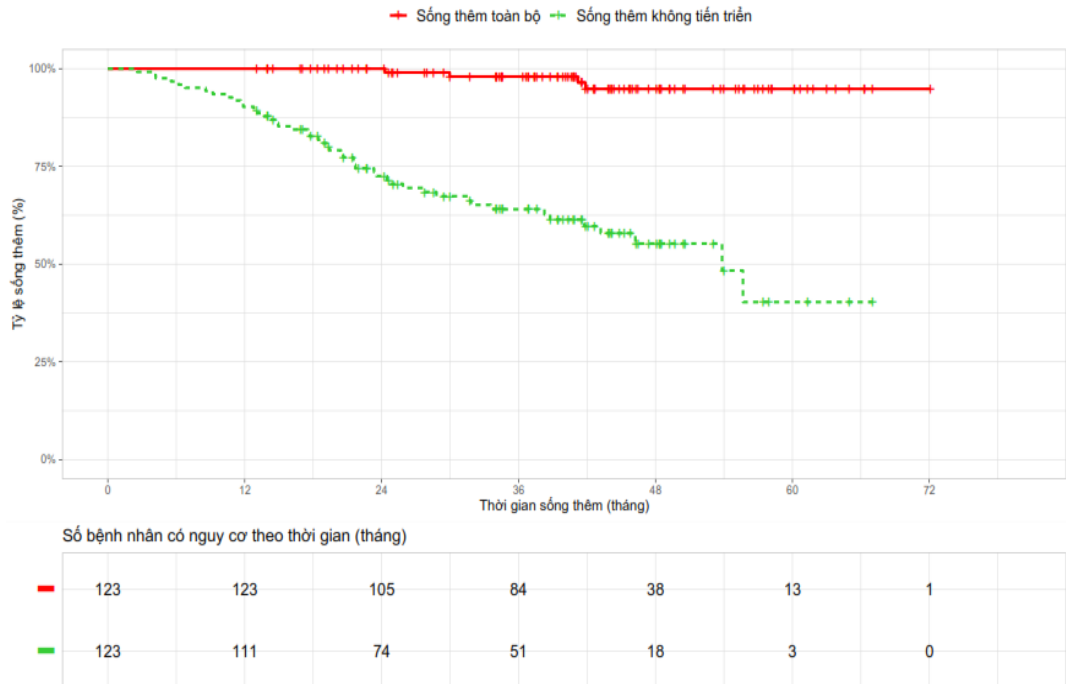
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) năm thứ 1 là 97,6%; năm thứ 2 và các năm tiếp theo là 96,7%.
- Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình của 123 BN trong nghiên cứu là $65,02 \pm 0,99$ tháng.

Bảng 3.22. Sống thêm không tiến triển bệnh theo thời gian (n=123)

Sống thêm theo Kaplan- Meier	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
Số sự kiện tích lũy	12	32	40	45	47
Tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) tích lũy (%)	90,0	73,0	64,0	55,0	46,0
Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (tháng)	$45,37 \pm 2,42$ (trung vị 53,83)				

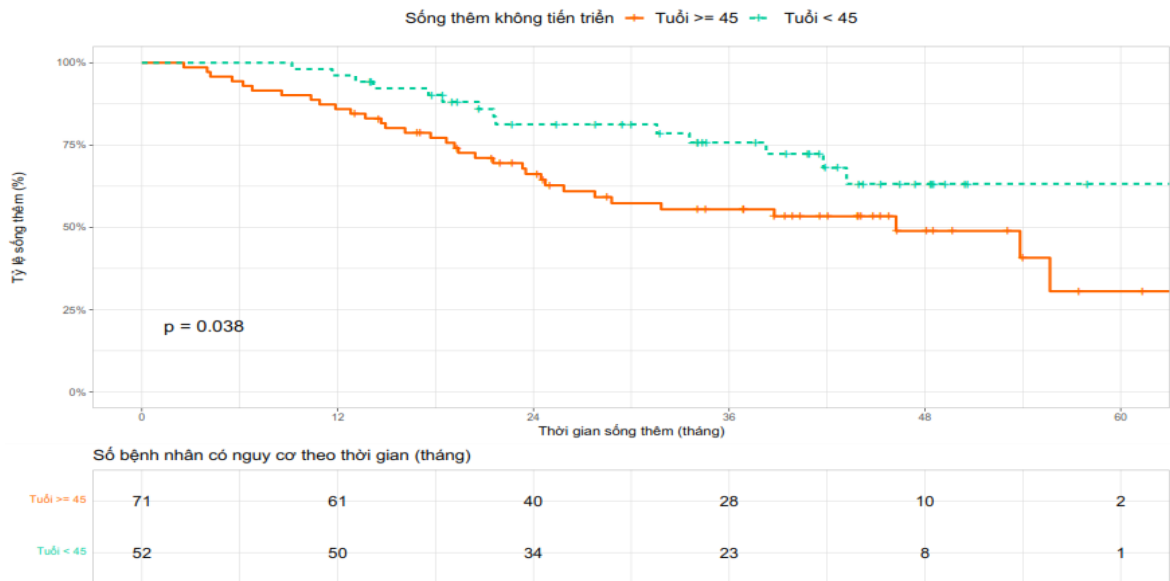
Nhận xét:

- Tỷ lệ sống không tiến triển bệnh năm thứ 1 là 90,0%; 2 năm là 73,0%; 3 năm là 64,0%; 4 năm là 55,0%; 5 năm là 46,0%. Đường cong sống thêm đi xuống nhanh vào năm thứ 2.
- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của 123 BN trong nghiên cứu là $45,37 \pm 2,42$ tháng (trung vị 53,83 tháng).



Biểu đồ 3.6. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh và sống thêm toàn bộ
Bảng 3.23. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo nhóm tuổi (n=122)

Nhóm tuổi	≥ 45	< 45	Tổng
Số bệnh nhân nghiên cứu	71	52	123
Số bệnh nhân xuất hiện sự kiện	33	14	47
Tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh (%)	30,6	63,2	
Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình (tháng)	40,96 ± 3,14	51,19 ± 3,06	
Kiểm định LogRank: $\chi^2 = 4,318$; p = 0,038			



Biểu đồ 3.7. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo nhóm tuổi

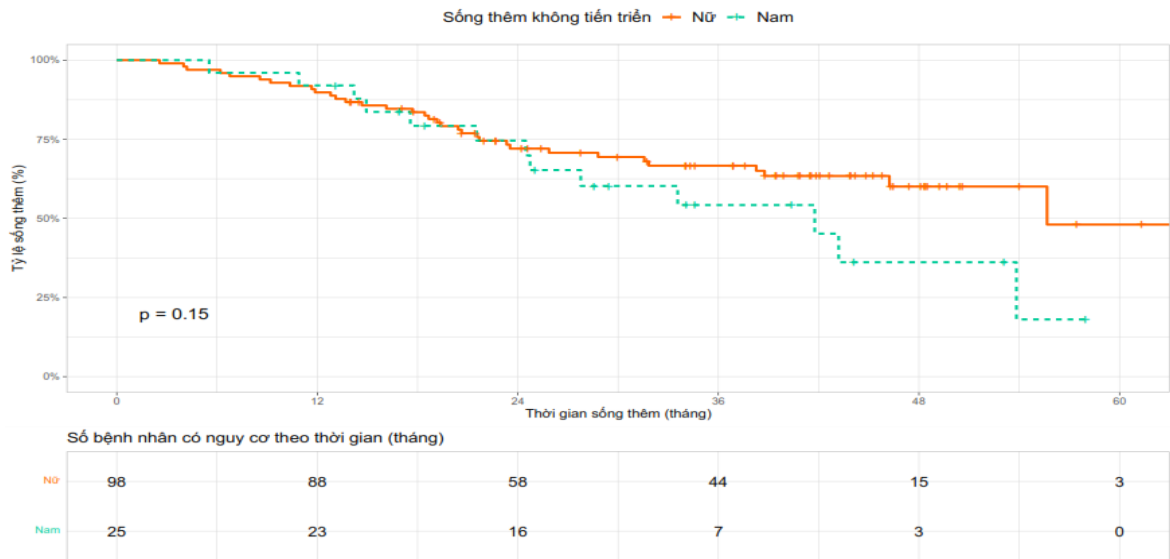
Nhận xét:

- Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân ≥ 45 tuổi là 30,6%, thấp hơn so với bệnh nhân < 45 tuổi (63,2%).

- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân ≥ 45 tuổi là $40,96 \pm 3,14$ tháng ngắn hơn so với các bệnh nhân < 45 tuổi là $51,19 \pm 3,06$ tháng với $p = 0,038$.

Bảng 3.24. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo giới (n=123)

Giới	Nữ	Nam	Tổng
Số bệnh nhân nghiên cứu	98	25	123
Số bệnh nhân xuất hiện sự kiện	34	13	47
Tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh (%)	48,0	18,1	
Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (tháng)	$47,36 \pm 2,74$ (trung vị: 55,67)	$37,23 \pm 3,77$ (trung vị: 41,77)	
Kiểm định LogRank $\chi^2 = 2,08$; $p = 0,15$			



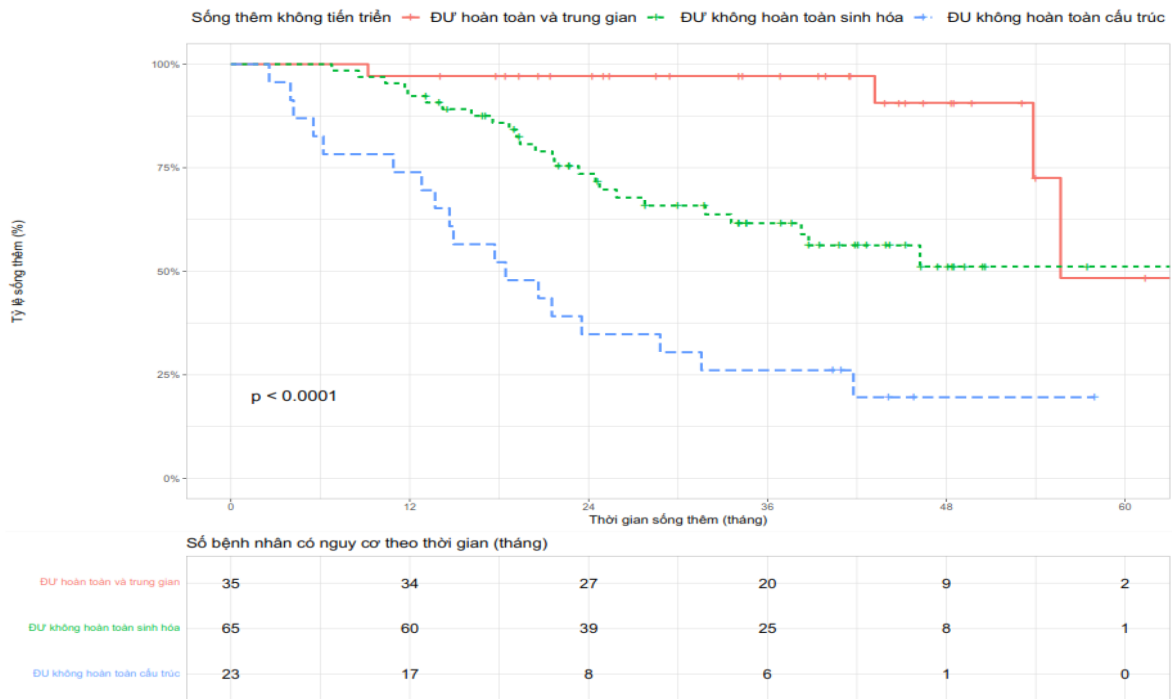
Biểu đồ 3.8. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo giới
Nhận xét:

- Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân nữ là 48,0%, cao hơn so với bệnh nhân nam (18,1%).

- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân nữ là $47,36 \pm 2,74$ tháng (trung vị 55,67 tháng) dài hơn so với các bệnh nhân nam là $37,23 \pm 3,77$ tháng (trung vị 41,77 tháng). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,15$).

Bảng 3.25. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo đáp ứng sau phẫu thuật (n=123)

Đáp ứng sau phẫu thuật	Hoàn toàn và trung gian	Không hoàn toàn về sinh hóa	Không hoàn toàn về cấu trúc	Tổng
Số bệnh nhân nghiên cứu	35	65	23	123
Số bệnh nhân xuất hiện sự kiện	4	25	18	47
Tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh (%)	63,0	51,0	20,0	
Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình (tháng)	$57,70 \pm 2,86$	$46,36 \pm 3,14$	$25,0 \pm 3,99$	
Kiểm định LogRank: $\chi^2 = 31,829$; $p < 0,001$				



Biểu đồ 3.9. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo đáp ứng sau phẫu thuật

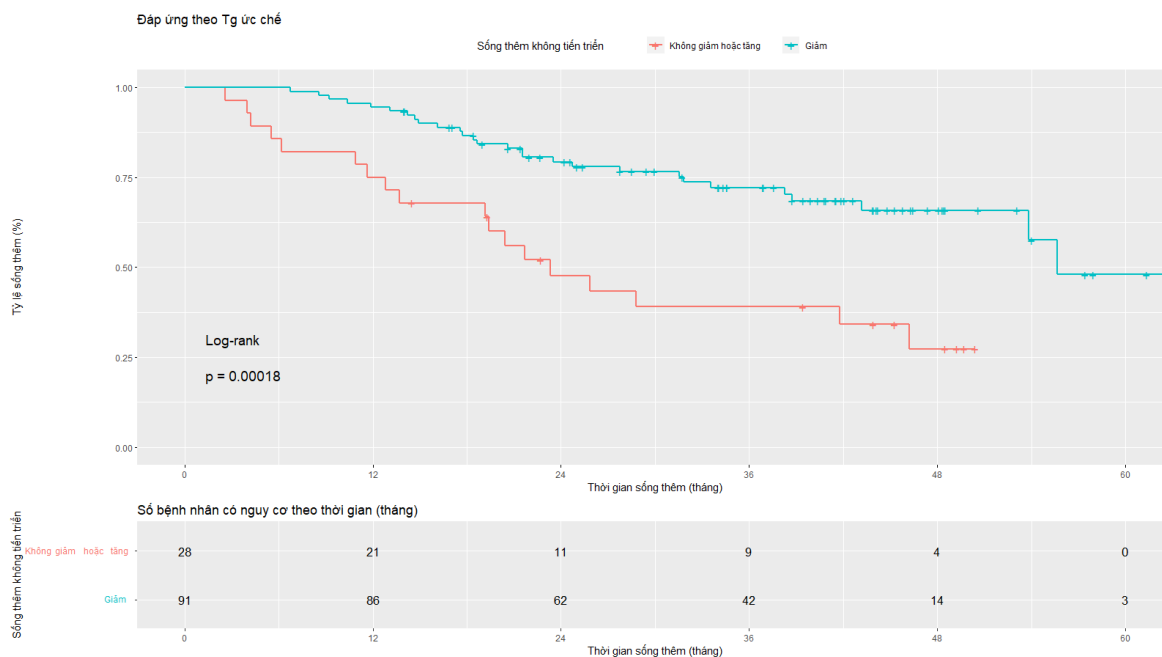
Nhận xét:

- Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh của các bệnh nhân có đáp ứng sau phẫu thuật theo các nhóm: đáp ứng hoàn toàn và trung gian là 63%, cao hơn nhóm đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa là 51%, cao hơn nhóm đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc là 20%.

- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân có đáp ứng sau phẫu thuật theo các nhóm: đáp ứng hoàn toàn và trung gian là $57,70 \pm 2,86$ tháng dài hơn so với đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa là $46,36 \pm 3,14$ tháng và đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc là $25,0 \pm 3,99$ tháng với $p < 0,001$.

Bảng 3.26. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh và Tg ức chế sau phẫu thuật (n=119)

Tg ức chế sau phẫu thuật	Không giảm/tăng	Giảm	Tổng
Số bệnh nhân nghiên cứu	28	91	119
Số bệnh nhân xuất hiện sự kiện	18	28	46
Tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh (%)	27,3	48,0	
Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (tháng)	28,11 ± 3,45 (trung vị: 23,33)	49,90 ± 2,62 (trung vị: 55,05)	
Kiểm định LogRank: $\chi^2= 14,07$; $p < 0,0001$			



Biểu đồ 3.10. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo thay đổi Tg ức chế sau phẫu thuật

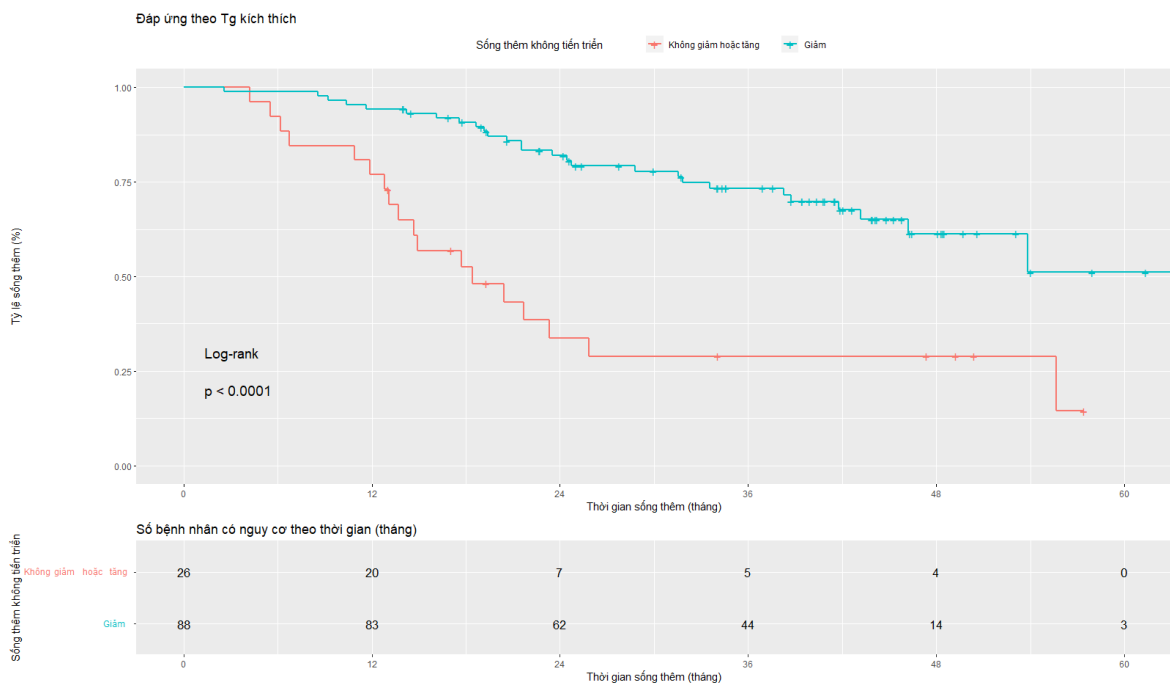
Nhận xét:

- Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân có Tg ức chế sau phẫu thuật không giảm (không thay đổi hoặc tăng) là 27,3%, thấp hơn so với các bệnh nhân có Tg ức chế sau phẫu thuật giảm (48,0%).
- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân có Tg ức chế sau phẫu thuật không giảm (không thay đổi hoặc tăng) là 28,11 ±

3,45 tháng (trung vị 23,3 tháng) ngắn hơn so với các bệnh nhân có Tg ức chế sau phẫu thuật giảm là $49,90 \pm 2,62$ tháng (trung vị 55,05 tháng) với $p < 0,001$.

Bảng 3.27. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo Tg kích thích sau phẫu thuật (n=114)

Tg kích thích sau phẫu thuật	Không giảm/tăng	Giảm	Tổng
Số bệnh nhân nghiên cứu	26	88	114
Số bệnh nhân xuất hiện sự kiện	18	27	45
Tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh (%)	14,4	51,1	
Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình (tháng)	$26,82 \pm 4,07$	$50,26 \pm 2,66$	
Kiểm định LogRank: $\chi^2 = 19,70$; $p < 0,001$			



Biểu đồ 3.11. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo thay đổi Tg kích thích sau phẫu thuật

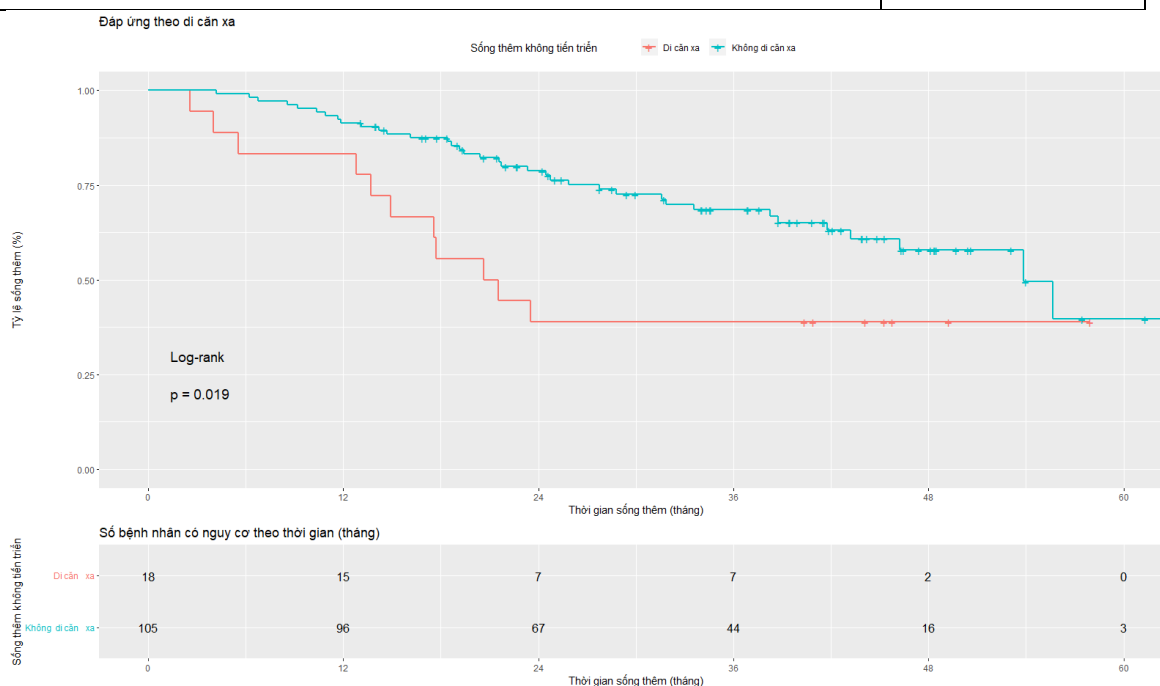
Nhận xét:

- Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân có Tg kích thích sau phẫu thuật không giảm (không thay đổi hoặc tăng) là 14,4%, thấp hơn so với các bệnh nhân có Tg kích thích sau phẫu thuật giảm (51,1%).

- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân có Tg kích thích sau phẫu thuật không giảm (không thay đổi hoặc tăng) là $26,821 \pm 4,07$ tháng ngắn hơn so với các bệnh nhân có Tg kích thích sau phẫu thuật giảm là $50,26 \pm 2,66$ tháng với $p < 0,001$.

Bảng 3.28. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo di căn xa (n=123)

Di căn xa	Có	Không	Tổng
Số bệnh nhân nghiên cứu	18	105	123
Số bệnh nhân xuất hiện sự kiện	11	36	47
Tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh (%)	38,9	39,6	
Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình (tháng)	$31,11 \pm 5,20$	$47,11 \pm 2,57$	
Kiểm định LogRank: $\chi^2 = 5,52$; $p = 0,019$			



Biểu đồ 3.12. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo di căn xa

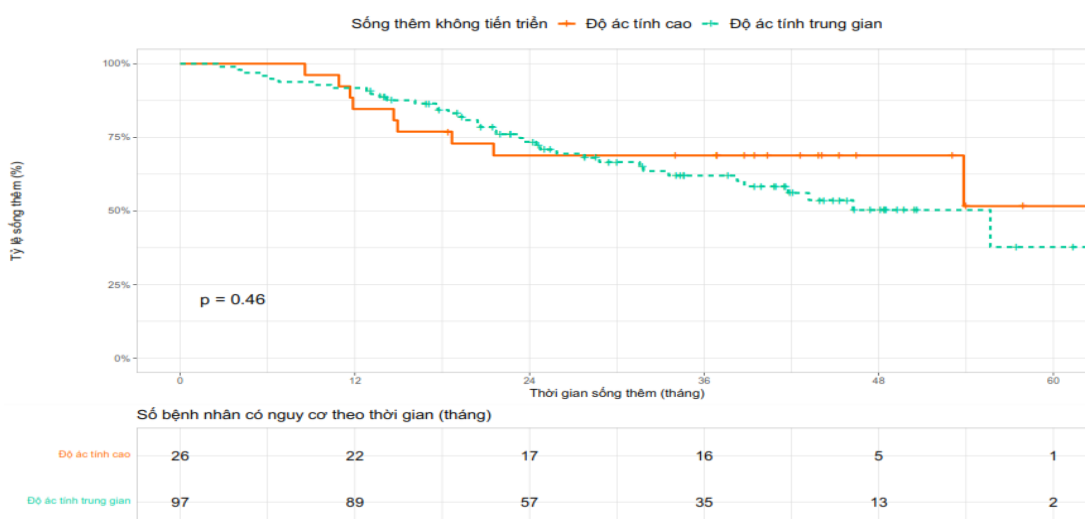
Nhận xét:

- Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân di căn xa tại thời điểm chẩn đoán kháng ^{131}I là 38,9% thấp hơn so với nhóm bệnh nhân không di căn xa (39,6%).

- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán kháng ^{131}I là $31,11 \pm 5,20$ tháng; nhóm bệnh nhân không di căn xa là $47,11 \pm 2,57$ tháng với $p = 0,019$.

Bảng 3.29. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo biến thể mô bệnh học (n=123)

Biến thể mô bệnh học	Độ ác tính cao	Độ ác tính trung gian	Tổng
Số bệnh nhân nghiên cứu	26	97	123
Số bệnh nhân xuất hiện sự kiện	9	38	47
Tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh (%)	51,6	50,3	
Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (tháng)	$47,22 \pm 4,71$	$44,44 \pm 2,76$	
Kiểm định LogRank: $\chi^2 = 0,548$; $p = 0,46$			



Biểu đồ 3.13. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo biến thể mô bệnh học

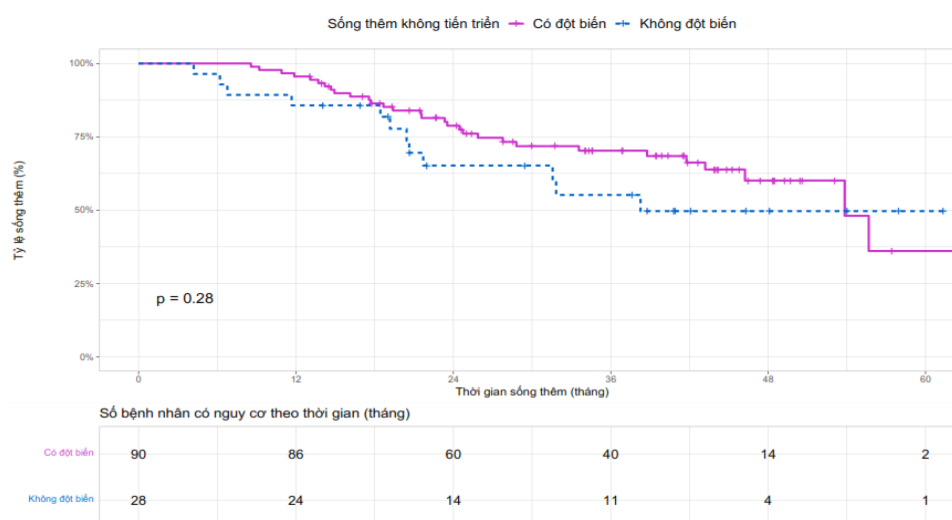
Nhận xét:

- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân xét nghiệm MBH có độ ác tính cao là $47,22 \pm 4,71$ tháng; nhóm bệnh nhân xét nghiệm MBH có độ ác tính trung gian là $44,44 \pm 2,76$ tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,46$.

- Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân xét nghiệm MBH có độ ác tính cao là 51,6%, tương đương với nhóm bệnh nhân xét nghiệm MBH có độ ác tính trung gian (50,3%).

Bảng 3.30. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo đột biến BRAF V600E trên các bệnh nhân UTTG thể nhú (n=118)

Đột biến BRAF V600E	Có đột biến	Không đột biến	Tổng
Số bệnh nhân nghiên cứu	90	28	118
Số bệnh nhân xuất hiện sự kiện	30	12	42
Tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh (%)	36,1	49,7	
Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (tháng)	$47,56 \pm 2,77$ (trung vị: 53,83)	$40,90 \pm 4,38$ (trung vị: 38,26)	
Kiểm định LogRank: $\chi^2 = 1,149$; $p = 0,28$			



Biểu đồ 3.14. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo đột biến BRAF V600E trên BN UTTG thể nhú

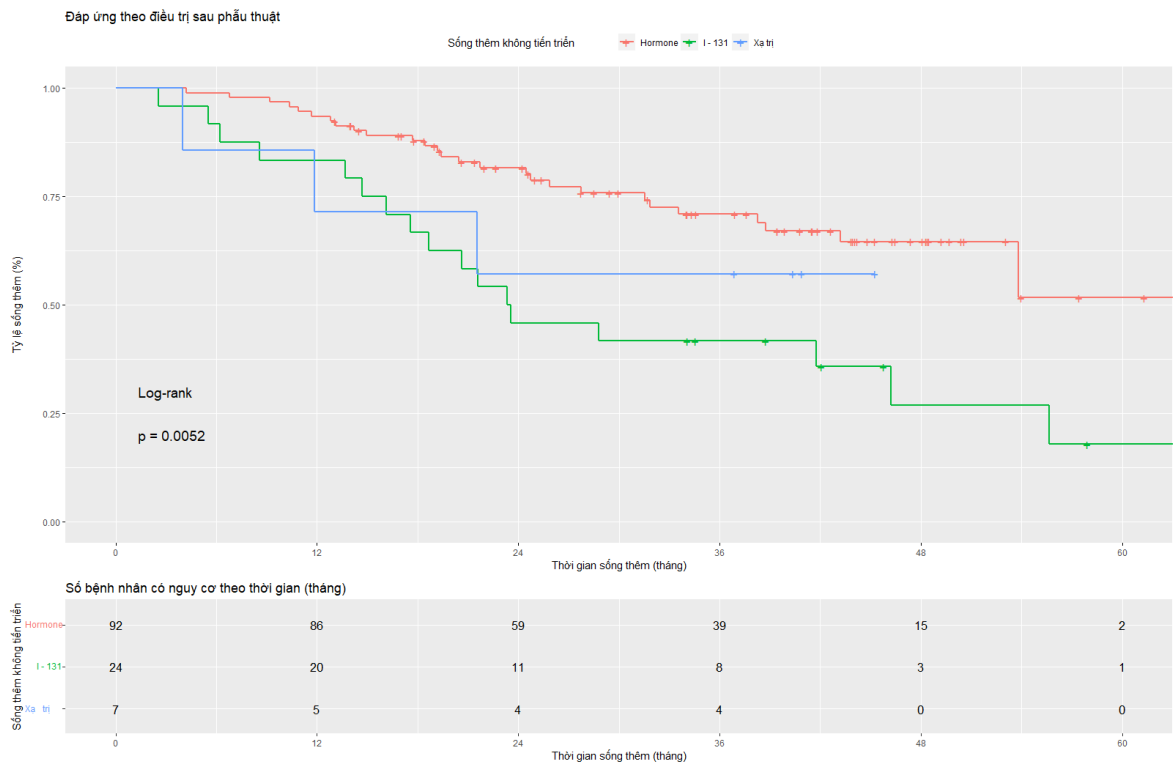
Nhận xét:

- Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân UTTG thể nhú có đột biến *BRAF V600E* là 36,1%, thấp hơn so với nhóm bệnh nhân UTTG thể nhú không có đột biến *BRAF V600E* (49,7%).

- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân UTTG thể nhú có đột biến *BRAF V600E* là $47,56 \pm 2,77$ tháng (trung vị 53,83 tháng); nhóm bệnh nhân UTTG thể nhú không có đột biến *BRAF V600E* là $40,90 \pm 4,38$ tháng (trung vị 38,26 tháng). Tuy nhiên, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,28$.

Bảng 3.31. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo các nhóm điều trị sau phẫu thuật tái phát (n=123)

Điều trị sau phẫu thuật	Hormon	¹³¹I	Xạ trị	Tổng
Số bệnh nhân nghiên cứu	92	24	8	123
Số bệnh nhân xuất hiện sự kiện	27	17	3	47
Tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh (%)	51,7	17,9	57,1	
Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình (tháng)	$48,78 \pm 2,62$	$32,78 \pm 4,63$	$31,21 \pm 6,39$	
Kiểm định LogRank: $\chi^2 = 10,524$; $p = 0,005$				



Biểu đồ 3.15. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh theo các nhóm điều trị sau phẫu thuật tái phát

Nhận xét:

- Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh của các bệnh nhân điều trị sau phẫu thuật tái phát theo các nhóm: điều trị hormon là 51,7%, cao hơn điều trị hormon và ^{131}I là 17,9% và tương đương với nhóm điều trị hormon và xạ trị ngoài là 57,1%.

- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân điều trị sau phẫu thuật tái phát theo các nhóm: điều trị hormon là $48,78 \pm 2,62$ tháng dài hơn điều trị hormon và ^{131}I là $32,78 \pm 4,63$ tháng và điều trị hormon và xạ trị ngoài là $31,21 \pm 6,39$ tháng với $p = 0,005$.

Bảng 3.32. Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng cho kết quả sống thêm không tiến triển bệnh

Các yếu tố		HR	95 % CI	p
Giới	Nam	0,63	0,33 - 1,19	0,153
	Nữ			
Nhóm tuổi	≥ 45	0,52	0,28 - 0,97	0,041
	< 45			
Đáp ứng sau phẫu thuật	Không hoàn toàn về sinh hóa và cấu trúc	0,17	0,06 - 0,48	0,001
	Hoàn toàn và trung gian			
Thay đổi Tg ức chế sau phẫu thuật	Không giảm	0,33	0,18 - 0,61	< 0,001
	Giảm			
Thay đổi Tg kích thích sau phẫu thuật	Không giảm	0,28	0,15 - 0,50	< 0,001
	Giảm			
Di căn xa	Có di căn	0,45	0,23 - 0,89	0,022
	Không di căn			
Biến thể MBH	Độ ác tính cao	1,32	0,63 - 2,74	0,46
	Độ ác tính trung gian			
Đột biến <i>BRAF V600E</i>	Có đột biến	1,44	0,74 - 2,82	0,286
	Không đột biến			
Tổng liều điều trị ¹³¹ I	≥ 600 mCi	1,18	0,42 - 3,28	0,758
	< 600 mCi			

Nhận xét:

Khi phân tích đơn biến

- Các yếu tố: tuổi ≥ 45; xét nghiệm Tg không giảm so với trước phẫu thuật (Tg ức chế và Tg kích thích), bệnh nhân có di căn xa, đáp ứng không hoàn toàn (về sinh hóa và cấu trúc) sau phẫu thuật tái phát; có ảnh hưởng đến tiên lượng sống thêm không tiến triển bệnh.

- Các yếu tố: giới tính, XN MBH độ ác tính cao, đột biến *BRAF V600E*; tổng liều điều trị ¹³¹I ≥ 600 mCi không có ảnh hưởng tới thời gian sống thêm không tiến triển bệnh.

Bảng 3.33. Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng cho kết quả sống thêm không tiến triển bệnh

Các yếu tố	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Nhóm tuổi ($\geq 45 / < 45$)	0,406	0,212	0,772	0,006
Đáp ứng sau phẫu thuật (không hoàn toàn về sinh hóa, cấu trúc/hoàn toàn và trung gian)	0,204	0,069	0,598	0,003
Thay đổi Tg ức chế sau phẫu thuật (không giảm/giảm)	0,372	0,194	0,711	0,003
Di căn xa (có/không)	0,729	0,348	1,526	0,402

Nhận xét:

- Các yếu tố: tuổi ≥ 45 , xét nghiệm Tg ức chế không giảm so với trước phẫu thuật, bệnh nhân có di căn xa, đáp ứng không hoàn toàn (về sinh hóa và cấu trúc) sau phẫu thuật tái phát; là yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống thêm không tiến triển bệnh.
- Di căn xa tại thời điểm phát hiện kháng ^{131}I không phải là yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống thêm không tiến triển bệnh.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đột biến *BRAF V600E* của BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I :

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng:

- Đặc điểm tuổi, giới:

Trên 123 BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I , chúng tôi thấy độ tuổi trung bình là $47,2 \pm 14,6$ (cao nhất là 81, thấp nhất là 22 tuổi). Tỷ lệ BN gặp ở nhóm tuổi ≥ 45 là 51,2% và nhóm tuổi < 45 là 48,8%, không có sự khác biệt (bảng 3.1). BN trong nghiên cứu của chúng tôi có lứa tuổi thấp hơn so với nghiên cứu của Shobab L.⁸⁵ và một số nghiên cứu trên các BN UTTG biệt hóa có di căn xa (Bảng 4.1). Các nghiên cứu trên nhóm BN này cho thấy các BN kháng ^{131}I tiến triển nhanh thường gặp ở lứa tuổi cao. Shobab L.⁸⁵ nhận xét thấy trên 57 BN UTTG biệt hóa có di căn xa, kháng ^{131}I có tuổi trung bình 57 ± 13 . Tuy nhiên, lứa tuổi của BN trong nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Chiapponi C.⁹⁰ trên các BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I được phẫu thuật hạch di căn và nghiên cứu của Bùi Quang Biểu⁶⁶ trên các BN có xạ hình âm tính được chụp PET/CT, bản chất nhóm BN này là kháng I ốt phóng xạ nếu tìm thấy các tổn thương trên PET/CT.

Bảng 4.1. So sánh tuổi, giới tính của BN nghiên cứu với các tác giả khác

Tác giả	Số lượng BN	Tuổi trung bình	Nữ/Nam
Shobab L. (2019) ⁸⁵	54	57 ± 13	24/30 = 4/5
Chiapponi C. (2021) ⁹⁰	30	$44,6 \pm 17$	23/7 = 3,3/1
Wassermann J. (2016) ¹⁰⁵	91		56/35 = 1,6/1
Brose M. (2014) ⁴⁶	417	63 (trung vị)	218/199 = 1,1/1
Schlumberger M. (2015) ⁷⁸	392	64 (trung vị)	192/200 = 1/1
Bùi Quang Biểu (2019) ⁶⁶	109	$45,7 \pm 14,9$	81/28 = 2,9/1
Chúng tôi (2022)	123	$47,2 \pm 14,6$	89/25 = 3,9/1

Tuổi phát hiện ung thư ban đầu của các BN là $43,9 \pm 14,3$ (bảng 3.1) tương đương với các nghiên cứu về UTTG biệt hóa điều trị ^{131}I . Theo Phạm Thị Minh Bảo, Lê Ngọc Hà (2007), tuổi trung bình của các BN là $42,5 \pm 12,8$, trẻ nhất là 9 tuổi, lớn tuổi nhất là 73 tuổi⁹¹. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2013) trên 303 BN UTTG biệt hóa có tuổi trung bình là $41,6 \pm 13,6$ ¹⁰⁶. 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 $44,2 \pm 15,6$; tuổi trung bình khi tái phát/di căn là $48,1 \pm 16,2$ ¹⁰⁷.

Bệnh nhân UTTG biệt hóa kháng ^{131}I có tỷ lệ nữ/nam là 3,9/1 (bảng 3.1). Tỷ lệ nữ/nam trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn trong các nghiên cứu của mà đối tượng BN kháng ^{131}I có di căn xa của Shobab L.⁸⁵, Brose M.⁴⁶ và Schlumberger M.⁷⁸. Tuy nhiên, kết quả này lại phù hợp với nghiên cứu của Bùi Quang Biểu trên 109 BN UTTG có Tg cao, xạ hình âm tính, tỷ lệ bệnh nhân nữ là 74,3%, tỉ lệ nữ/nam là 3/1⁶⁶ và nghiên cứu của Chiapponi C.⁹⁰. Như vậy, tỷ lệ nữ và nam mắc bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm UTTG biệt hóa kháng ^{131}I chưa có di căn xa thì có tỷ lệ nữ giới cao hơn nam giới.

- Đặc điểm TNM, giai đoạn theo AJCC 7 và đánh giá nguy cơ tái phát tại thời điểm PT UTTG ban đầu

+ Giai đoạn của khối u

Trong nghiên cứu này, chúng có 50,4% BN trong nghiên cứu có khối u đánh giá trong phẫu thuật là T1-2, u có kích thước < 4 cm, trong giới hạn tuyến giáp. Có 17,1% u ở giai đoạn T3, trong khi có 14,6% số BN được đánh giá khối u ở giai đoạn T4a, khối 1 BN (0,8%) có khối u xếp loại T4b. Tỷ lệ khối u có xâm lấn vỏ bao tuyến giáp (capsular invasion) là 28,4%; tỷ lệ xâm lấn các tổ chức bên ngoài tuyến giáp (extrathyroidal extension - ETE) là 21,9%. Trong số BN nghiên cứu, 17,1% số BN không được đánh giá kích thước u (bảng 3.2). Điều đó chứng tỏ việc chẩn đoán giai đoạn BN UTTG biệt hóa chưa được quan tâm trước phẫu thuật cũng như đánh giá khả năng xâm lấn lúc phẫu thuật. Do đó, ảnh hưởng đến đánh giá giai đoạn, tiên lượng và điều trị BN. Cụ thể, BN có khối u T1 và T2 được phát hiện

ở giai đoạn sớm, khả năng cắt bỏ được toàn bộ khối u, đáp ứng tốt với điều trị ^{131}I và đạt được mức đáp ứng tốt hoặc trung gian, có tiên lượng tốt và tỉ lệ tái phát di căn dưới 5%. Ngược lại, BN có khối u T3-4 tức là khối u kích thước lớn $> 4\text{cm}$, tiến triển phá vỡ vỏ bao tuyến giáp xâm lấn ra các tổ chức xung quanh gây khó khăn cho phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ khối u. Những BN có khối u xâm lấn tại vùng có tỷ lệ tái phát sau điều trị cao gấp 1,5 lần so với BN có khối u chưa xâm lấn và tỷ lệ tử vong tăng cao trong vòng 10 năm đối với BN có khối u T4¹⁰⁸. Do đó, mặc dù điều trị ^{131}I nhiều lần nhưng khó tiêu diệt được hết tổn thương tại chỗ và bệnh có tiên lượng xấu. Theo quan điểm của Schlumberger M., những BN không có khả năng phẫu thuật toàn bộ tuyến giáp, điều trị ^{131}I không hiệu quả thì được quản lý như những trường hợp kháng i-ốt⁴. Nghiên cứu phân tích gộp về các yếu tố nguy cơ gây tình trạng kháng ^{131}I cho thấy số liệu các nghiên cứu không đồng nhất và không chứng minh được kích thước khối u ảnh hưởng đến khả năng phát triển tình trạng kháng ^{131}I trên bệnh nhân UTTG biệt hóa. Tuy nhiên, yếu tố xâm lấn ngoài tuyến giáp (ETE) được chứng minh có liên quan đến tình trạng kháng ^{131}I với OR: 2,28, 95% CI: 1,43-3,64, $p < 0,01$. Các tác giả cho rằng liên quan đến xâm lấn ngoài tuyến giáp còn bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác như biến thể MBH, vị trí khối u (khối u vùng eo tuyến giáp dễ xâm lấn hơn các khối u ở 2 thùy)⁸⁶.

+ Di căn hạch

Tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, UTTG biệt hóa có tỷ lệ di căn hạch là 60,2%; trong đó, di căn một hoặc nhiều nhóm hạch cổ bên, (N1b) chiếm cao nhất (54,5%) (bảng 3.2). Trong nghiên cứu của Zaydfudim trên 33.088 BN UTTG biệt hóa phát hiện trong 15 năm từ 1998 đến 2003, tỷ lệ di căn hạch là 22% trong UTTG thể nhú và 2% trong UTTG thể nang¹⁰⁹. Nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Dũng trên 1.315 BN UTTG có 95,06% là UTTG thể biệt hóa, tỷ lệ di căn hạch là 23,4% tại thời điểm chẩn đoán¹¹⁰. Nghiên cứu của Bùi Quang Biểu trên nhóm bệnh nhân UTTG biệt hóa có Tg cao, xạ hình âm tính thì tỉ lệ di căn hạch cổ tại thời điểm chẩn đoán cũng rất cao, lên tới 73,4%⁶⁶. Như vậy, những BN được chẩn đoán UTTG biệt hóa kháng ^{131}I có tình trạng di căn hạch tại thời điểm

phẫu thuật u nguyên phát khá cao. Di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán ung thư tuyến giáp có liên quan đến tiên lượng bệnh, tái phát và thời gian sống thêm. 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 3,3% không đánh giá được hạch vùng trong quá trình phẫu thuật.

+ *Di căn xa:*

Có 3/123 bệnh nhân (2,4%) đã có di căn xa tại thời điểm được chẩn đoán trong đó 1 bệnh nhân di căn hạch trung thất, 1 BN có di căn phổi và hạch trung thất, 1 BN di căn phổi, hạch trung thất và nhiều vị trí trên xương (bảng 3.2). Đối với UTTG biệt hóa di căn hạch, di căn xa được ghi nhận đầy đủ chỉ sau khi chụp xạ hình với thời gian 1-3 tháng sau phẫu thuật (AJCC 8 chấp nhận dữ liệu trong vòng 4 tháng sau phẫu thuật)¹¹¹, sau điều trị ^{131}I lần một vì có tổn thương di căn chỉ thấy trên xạ hình sau điều trị bắt phóng xạ mà trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác không thấy (thường gặp trong di căn phổi). Vị trí di căn xa của UTTG biệt hóa thường gặp phổi (80-85%), xương (5-10%), não (1%) với thể nhú¹¹¹ còn với UTTG thể nang là xương, phổi, não và gan¹¹².

+ *Đánh giá giai đoạn:*

Trong nghiên cứu này chúng tôi phân chia giai đoạn bệnh theo AJCC 7. Có 55,3% BN ở giai đoạn I; 8,1% ở giai đoạn II, giai đoạn III có 3,3% và có tới 26,8% BN ở giai đoạn IVA (Bảng 3.2). Tỷ lệ bệnh giai đoạn IV tăng hơn so với các nghiên cứu trước đây là do trong AJCC 7 các trường hợp khối u xâm lấn tại chỗ (T4a, T4b) và di căn nhiều nhóm hạch ở nhóm bệnh nhân trên 45 tuổi cũng được xếp vào giai đoạn IVA hoặc IVB. Nghiên cứu của Samaan (1992)¹¹³ trên 1.599 bệnh nhân từ 1984 đến 1989 có 35% bệnh nhân có di căn hạch và 17% bệnh nhân có di căn vào mô mềm vùng cổ, chỉ có 6% có di căn xa tại thời điểm các bệnh nhân được chẩn đoán. 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%¹⁰⁶. Theo Phạm Thị Minh Bảo, trong 510 BN, chỉ có 7,2 % ở giai đoạn I và có tới 20,2% ở giai đoạn IV. Đánh giá giai đoạn theo AJCC

trong UTTG thể biệt hóa khác biệt theo lứa tuổi⁹¹. AJCC 7 năm 2010 lấy ngưỡng tuổi để đánh giá giai đoạn UTTG biệt hóa là 45. Tất cả các BN dưới 45 tuổi có di căn xa thì xếp giai đoạn II, không có di căn xa xếp giai đoạn I. Các BN từ 45 tuổi trở lên chia 4 giai đoạn (bảng 2, phụ lục 1).

Bảng 4.2. So sánh đánh giá TNM, phân chia giai đoạn theo AJCC 7 và AJCC 8 (n = 123)

Đặc điểm		AJCC 7		AJCC 8	
		Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Khối u (T)	1a	12	9,8	12	9,8
	1b	17	13,8	17	13,8
	2	33	26,8	33	26,8
	3a	21	17,1	3	2,4
	3b			18	14,7
	4a	18	14,6	18	14,6
	4b	1	0,8	1	0,8
	x	21	17,1	21	17,1
Hạch (N)	0	45	36,5	45	36,5
	1a	7	5,7	7	5,7
	1b	67	54,5	67	54,5
	x	4	3,3	4	3,3
Di căn xa (M)	0	120	97,6	120	97,6
	1	3	2,4	3	2,4
Giai đoạn bệnh	I	68	55,2	100	81,3
	II	10	8,1	14	11,3
	III	4	3,3	5	4,1
	IVA	33	26,8	0	0
	Không đánh giá	8	6,6	4	3,3

Khi so sánh việc đánh giá TNM theo AJCC 7⁹⁹ và AJCC 8¹¹¹ chúng tôi thấy về cơ bản thì sự khác nhau là không đáng kể. Giai đoạn khối u T3 trong AJCC 7 được chia thành T3a và T3b trong AJCC 8. Trong AJCC 8, hạch nhóm VII được

xếp vào N1a thay bằng N1b trong AJCC 7. Điều này không làm thay đổi phân loại giai đoạn hạch. Sự thay đổi lớn nhất là sự phân chia giai đoạn. Thứ nhất, ngưỡng tuổi phân chia giai đoạn tăng từ 45 tuổi theo AJCC 7 lên 55 tuổi với AJCC 8. Thứ 2, trong AJCC 7 chú trọng đánh giá tình trạng di căn hạch (tất cả các BN có di căn hạch cổ bên, trên 45 tuổi đều xếp giai đoạn IVA), trong khi đó AJCC 8 chú trọng đánh giá về khối u, các BN khối u T2-3N0-1 đều xếp giai đoạn II, khối u T4a xếp giai đoạn III và T4b xếp giai đoạn IVA. Những sự thay đổi này làm cho bảng phân chia giai đoạn khác biệt rõ rệt, tăng tỷ lệ bệnh nhân xếp giai đoạn I, không có bệnh nhân xếp giai đoạn IV (bảng 4.2) vì 1 bệnh nhân T4b và 3 bệnh nhân có di căn xa đều <55 tuổi.

+ *Đánh giá nguy cơ tái phát:*

Cách phân chia giai đoạn theo AJCC không phải là yếu tố quyết định cho việc điều trị UTTG biệt hóa. Mặc dù cách phân loại của AJCC có khả năng tiên lượng tình trạng tử vong nhưng không được thiết lập để dự đoán khả năng tái phát, một vấn đề thường gặp trong UTTG biệt hóa. Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ năm 2009 đã đưa ra bảng đánh giá nguy cơ tái phát ở BN UTTG biệt hóa căn cứ vào đặc điểm u nguyên phát (có hoặc không xâm lấn ra ngoài vỏ bao tuyến giáp), khả năng cắt bỏ hoàn toàn u nguyên phát, đặc điểm MBH, di căn hạch hoặc di căn xa, đặc điểm XHTT sau điều trị ^{131}I và nồng độ Tg huyết thanh (bảng 3, phụ lục 1). Từ đó, phân chia BN thành các nhóm có nguy cơ cao với tỷ lệ tử vong, tái phát cao hay nhóm có nguy cơ thấp với tỷ lệ tử vong và tái phát thấp và căn cứ vào đó để lựa chọn chiến thuật điều trị thích hợp, đề xuất các phương pháp theo dõi. Tại thời điểm được chẩn đoán, phần lớn trong số 123 BN trong nghiên cứu của chúng tôi được xếp loại nguy cơ tái phát trung bình và cao (95,1%) theo phân loại của ATA 2009 (bảng 3.2). 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. Các nghiên cứu cho thấy với giá trị Tg kích thích khoảng 30ng/mL tại thời điểm 3-6 tháng sau phẫu thuật thì tăng nguy cơ tái phát, di căn^{19,114}. Trong nghiên cứu này, các BN có xét

nghiệm Tg kích thích trước khi điều trị ^{131}I từ 30 ng/mL trở lên được xếp vào nhóm có nguy cơ tái phát cao.

- Số lần điều trị và tổng liều điều trị ^{131}I đến khi phát hiện kháng ^{131}I :

+ Số lần điều trị ^{131}I :

Số lần điều trị I-131 trung bình của các BN trước khi được chẩn đoán kháng ^{131}I là $2,76 \pm 1,3$ lần (ít nhất 1 lần, nhiều nhất 8 lần) trong đó có 78,9% số BN được điều trị từ 2 đến 3 lần; 2,4% số BN được điều trị ^{131}I trên 7 lần (bảng 3.3).

+ Tổng liều điều trị ^{131}I :

Các bệnh nhân trong nghiên cứu có tổng liều điều trị ^{131}I trung bình trước khi phát hiện kháng ^{131}I là $358,6 \pm 221,6$ mCi (trung vị 375 mCi, thấp nhất 50 mCi, cao nhất 1.425 mCi). Có 70,8% các bệnh nhân trong nghiên cứu nhận liều điều trị ≤ 400 mCi trước khi phát hiện kháng ^{131}I , tỷ lệ BN nhận liều ^{131}I trên 600 mCi là 8,9% (bảng 3.3). Liều ^{131}I tích lũy trung bình của nghiên cứu này thấp hơn khi so sánh với các nghiên cứu khác trên đối tượng BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I . Liều tích lũy của các bệnh nhân thường cao do bệnh nhân mất hoặc giảm khả năng bắt giữ i-ốt phóng xạ nên mặc dù điều trị nhiều lần nhưng không đạt được hiệu quả lui bệnh. Kết quả này cho thấy việc áp dụng các tiêu chuẩn của Hiệp hội tuyến giáp Mỹ về kháng ^{131}I trên bệnh nhân UTTG biệt hóa cho phép phát hiện tình trạng kháng ^{131}I sớm và tránh cho bệnh nhân việc điều trị liều cao ^{131}I một cách không cần thiết. Các nghiên cứu cho thấy điều trị i-ốt phóng xạ an toàn nhưng có nguy cơ tích lũy làm tổn thương tuyến nước bọt, sâu răng, tắc tuyến lệ, và ung thư thứ phát¹¹⁵. Do đó, cần cân nhắc đảm bảo lợi ích của việc điều trị i-ốt phóng xạ, đặc biệt điều trị nhiều lần với nguy cơ biến chứng tiềm tàng. Không có liều i-ốt phóng xạ an toàn tuyệt đối cũng như không có liều tích lũy tối đa để không điều trị trong những trường hợp có chỉ định. Tuy nhiên, cần cân nhắc nguy cơ và lợi ích lâu dài chưa được xác định của việc tiếp tục điều trị i-ốt phóng xạ^{116,117}.

Bảng 4.3: So sánh số lần điều trị và tổng liều ^{131}I tích lũy giữa các NC

Tác giả	Số lượng BN	Tổng liều ^{131}I tích lũy (mCi)	Số lần điều trị trung bình
Shobab L. (2019) ⁸⁵	54	518	2,19
Chiapponi C. (2021) ⁹⁰	30	-	2,1
Brose M. (2014) ⁴⁶	417	350	-
Schlumberger M. (2015) ⁷⁸	392	400	-
Bùi Quang Biểu (2019) ⁶⁶	109	418,8	3,13
Chúng tôi (2022)	123	358,6	2,76

Theo nghiên cứu của Marti JL. năm 2015 BN UTTG biệt hóa < 25 tuổi được điều trị ^{131}I có nguy cơ bị ung thư thứ phát cao hơn 1,42 lần so với BN không điều trị ^{131}I . Trong vòng 10 năm sau điều trị ^{131}I , 1 trong 227 BN UTTG điều trị ^{131}I bị ung thư thứ phát và 1 trong 588 BN này bị ung thư tuyến nước bọt. Nguy cơ bị bệnh bạch cầu ở BN UTTG biệt hóa sau điều trị ^{131}I cũng tăng lên 2,5 lần so với người bình thường. Nguy cơ cao hơn ở BN trẻ (< 45 tuổi) và phụ thuộc vào tổng liều điều trị (> 600mCi)¹¹⁵. Một số nghiên cứu cho thấy mặc dù điều trị với liều > 600mCi nhưng khả năng lui bệnh trên các BN UTTG không tăng, tỷ lệ tử vong cao và tăng tỷ lệ ung thư thứ 2^{116,117}. Vì vậy, chúng tôi cho rằng việc điều trị ^{131}I cần được cân nhắc, đánh giá kỹ trước khi chỉ định cho BN, đặc biệt những bệnh nhân đã có tổng liều trị tới 500-600mCi. Trong nghiên cứu này có 3 BN có tổng liều điều trị >600mCi, vẫn được điều trị ^{131}I sau phẫu thuật do BN có các tổn thương di căn lan tỏa ở phổi, bắt phóng xạ và có đáp ứng giảm Tg sau mỗi đợt điều trị.

4.1.2. Đặc điểm kháng ^{131}I của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

-Thời gian 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). 63,4% BN phát hiện kháng ^{131}I trong thời gian 2-3 năm; 24,4% BN phát hiện kháng ^{131}I sau 4 năm điều trị (bảng 3.4). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Wasserman J. và cộng sự năm 2016, trên 91 BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I thì có

47% BN có thời gian từ khi được chẩn đoán UTTG đến thời điểm phát hiện kháng ^{131}I dưới 3 năm, 53% BN có thời gian này trên 3 năm¹⁰⁵. Theo như các tiêu chuẩn chẩn đoán kháng ^{131}I của ATA đang được áp dụng thì các BN có thời gian phát hiện kháng i-ốt phóng xạ muộn sẽ thuộc nhóm 2 (các tổn thương mất dần khả năng bắt phóng xạ) và nhóm 4 (tổn thương tiến triển mặc dù vẫn bắt phóng xạ).

- Đặc điểm kháng ^{131}I :

Trong 123 bệnh nhân UTTG biệt hóa kháng ^{131}I , 39,8% BN được phân loại thuộc vào nhóm I theo Hiệp hội tuyến giáp Mỹ: mô ung thư hoặc tổ chức di căn không bắt ^{131}I (không có vị trí bắt xạ ngoài giường tuyến giáp trên xạ hình sau điều trị lần đầu). Trong khi đó nhóm II (tổ chức u mất khả năng bắt ^{131}I sau một số lần điều trị) chiếm 48,0%, nhóm III (^{131}I chỉ bắt vào một số tổn thương, có một số tổn thương không bắt phóng xạ) và nhóm IV (các tổn thương tiến triển mặc dù có bắt phóng xạ) có tỉ lệ lần lượt là 3,3 và 8,9% (bảng 3.5). Năm 2015, Hiệp hội tuyến giáp Mỹ lần đầu tiên đưa ra các tiêu chuẩn để đánh giá kháng ^{131}I trên BN UTTG thể biệt hóa. Các tiêu chuẩn này dựa trên nghiên cứu của tác giả Schlumberger M. công bố năm 2014⁴, sau khi loại trừ các trường hợp xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính do i-ốt (không thực hiện chế độ kiêng i-ốt hoặc chụp CT tiêm thuốc cản quang trong vòng 4 tuần trước khi chụp xạ hình) hoặc TSH chưa đủ cao ($< 30 \mu\text{IU}$) thì có các tình huống sau: (1) Bệnh nhân có di căn nhưng không bắt i-ốt phóng xạ tại thời điểm điều trị ban đầu; (2) Bệnh nhân mất khả năng bắt i-ốt sau một thời gian điều trị i-ốt phóng xạ; (3) Bệnh nhân có tổn thương bắt giữ i-ốt ở một số vùng nhưng những vùng khác thì không; (4) Bệnh nhân có di căn tiến triển mặc dù vẫn bắt i-ốt; (5) Không đạt được đáp ứng toàn bộ khi liều tích lũy $^{131}\text{I} \geq 600 \text{ mCi}$; (6) Tổn thương bắt ^{18}FDG mạnh trên hình ảnh PET/CT; (7) Bệnh nhân ở giai đoạn muộn không thể thực hiện phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp. Việc đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán này là một bước mới để thống nhất các nghiên cứu về UTTG biệt hóa kháng ^{131}I , tuy nhiên Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ cũng khuyến cáo là các tiêu chuẩn này còn nhiều tranh cãi và cần được nghiên cứu thêm. Đến năm 2019 Hiệp Hội Tuyến giáp Châu Âu (European Thyroid Assotiation - ETA)⁴⁴ và Hiệp Hội Bác sĩ

Ung thư Châu Âu (European Society for Medical Oncology - ESMO⁴³ cũng đưa ra các tiêu chuẩn kháng ¹³¹I tương tự như Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ năm 2015. Nghiên cứu của Wassermann J. và cộng sự năm 2016 trên 91 BN UTTG thể biệt hóa kháng ¹³¹I có di căn xa cho thấy 60% BN có ít nhất 1 tổn thương không bắt ¹³¹I (nhóm III theo ATA); 19% có tổn thương tiến triển mặc dù vẫn bắt ¹³¹I và 19% vẫn còn tổn thương khi tổng liều ¹³¹I \geq 600 mCi¹⁰⁵. Tiêu chí tổng liều ¹³¹I \geq 600 mCi còn nhiều nhiều ý kiến chưa thống nhất. ATA và ESMO không đưa tiêu chí này vào tiêu chuẩn kháng ¹³¹I, NCCN¹⁷ thì đưa ra mức liều tối đa là 1000 mCi trong khi ETA thì đưa ngưỡng liều \geq 600 mCi là một trong bốn tiêu chuẩn chẩn đoán kháng ¹³¹I. Các nghiên cứu lâm sàng trên nhóm bệnh nhân UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I thì có tác giả dùng các tiêu chuẩn của ATA 2015 như Shobab L.⁸⁵, Li G.¹¹⁸, Yang X.¹¹⁹ nhưng cũng có nghiên cứu áp dụng tiêu chí bệnh không đạt đáp ứng hoàn toàn với tổng liều tích lũy trên 600 mCi^{120,121}. Chúng tôi cho rằng cần thêm nhiều nghiên cứu để thống nhất các tiêu chuẩn chẩn đoán UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I.

- Số lượng, vị trí tổn thương tái phát/di căn:

Kết quả của nghiên cứu cho thấy 78,0% số BN có 1 vị trí tổn thương tái phát/di căn kháng ¹³¹I. Tỷ lệ BN có 2 và 3 vị trí tổn thương kháng ¹³¹I lần lượt là 17,1% và 4,9% (biểu đồ 3.1).

Trong các tổn thương này, 93,5% BN có tổn thương hạch vùng cổ; trong đó 71,5% BN chỉ có tổn thương tại hạch vùng cổ; 19,4% BN có tổn thương hạch cổ phối hợp với các vị trí khác như giường tuyến giáp hoặc di căn xa. 17,9% bệnh nhân có tổn thương tại giường tuyến giáp (bảng 3.6). Trong số BN có tổn thương di căn hạch thì 10,6% có tổn thương hạch cổ trung tâm, 51,2% là có các tổn thương nhóm hạch cổ bên và 31,7% tổn thương cả nhóm hạch cổ trung tâm và hạch cổ bên. Như vậy, tỷ lệ tái phát, di căn kháng ¹³¹I ở nhóm hạch cổ trung tâm là 42,3% và hạch cổ bên là 82,9%.

Với các bệnh nhân có tái phát tại vùng giường tuyến giáp, chỉ có 4,1% BN có tổn thương tái phát đơn độc tại giường tuyến giáp, phần lớn BN còn lại (13,8%) đều có tổn thương tại giường tuyến giáp kết hợp với các vị trí khác như hạch cổ,

phổi, xương, phần mềm vùng cổ. Các bệnh nhân có tổn thương phổi hợp của giương 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 trên các bệnh nhân này mà việc điều trị thường phải kết hợp đa mô thức như phẫu thuật, ^{131}I , tia xạ và có thể là điều trị đích. Các nghiên cứu trên thế giới phần lớn trên bệnh nhân UTTG biệt hóa kháng ^{131}I có các tổn thương di căn xa, đặc biệt là các nghiên cứu lâm sàng về hiệu quả các thuốc kháng tyrosin kinase. Nghiên cứu của Brose M. và cộng sự⁴⁶ trên 417 BN thì có 3,7% là bệnh tiến triển tại vùng cổ, 96,3% BN có di căn xa. Tương tự như vậy, nghiên cứu của Wassermann J. 100% BN có di căn xa, trong đó có 44% có tái phát tại vùng cổ¹⁰⁵.

4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng trên BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I

- Xét nghiệm Tg kích thích:

Giá trị trung bình của Tg kích thích tại thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I là 223,8 ng/ml (trung vị 116,7 ng/ml; thấp nhất 0,1 ng/ml; cao nhất 4816 mg/ml) không có sự khác biệt so với Tg kích thích sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ, vét hạch cổ là 255,3 ng/ml (trung vị 118 ng/ml; thấp nhất 0,1ng/ml; cao nhất 4.894ng/ml) với $p = 0,116$ (bảng 3.7). Khi so sánh với một số nghiên cứu khác chúng tôi thấy: Levent định lượng nồng độ Tg trên một nhóm bệnh nhân UTTG biệt hóa sau phẫu thuật cho kết quả từ 20-3000ng/ml, trung bình là 419,3 ng/ml. Sau điều trị 6 tháng, Tg giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Thậm chí một số trường hợp Tg còn tăng cao hơn sau điều trị ^{131}I lần đầu. Trịnh Thị Minh Châu khảo sát nồng độ Tg huyết thanh trên 268 bệnh nhân thấy nhóm chưa có di căn trung vị là 12ng/ml, với nhóm đã có di căn nồng độ Tg cao hơn nhiều, trung vị là 520 ng/ml¹²². Chúng tôi không so sánh được Tg trên các BN có và không có di căn do trong nghiên cứu này chỉ có 3 BN đã có di căn xa tại thời điểm sau phẫu thuật ban đầu. Tại thời điểm các BN được chẩn đoán kháng ^{131}I , xét nghiệm Tg kích thích có giá trị trung bình là 223,8 ng/ml (trung vị 116,7 ng/ml; thấp nhất 0,1 ng/ml; cao nhất 4.816 mg/ml), so sánh với thời điểm sau phẫu thuật thì $p = 0,116$ (bảng 3.7). Điều này có nghĩa là nồng độ Tg kích thích sau quá trình điều trị ^{131}I có giảm nhưng thực

sự chưa có ý nghĩa thống kê. Đây chính là lí do BN được chẩn đoán kháng ^{131}I . Một tỉ lệ lớn các BN nằm trong bệnh cảnh XHTT sau điều trị liều ^{131}I cao (100-150 mCi) âm tính nhưng xét nghiệm Tg cao và được làm CT hoặc PET/CT phát hiện các tổn thương tái phát/di căn.

- Thyroglobulin (Tg) là một xét nghiệm rất có giá trị trong tiên lượng, theo dõi điều trị và chẩn đoán tái phát di căn trên BN UTTG biệt hóa^{19,114,123,124} và UTTG biệt hóa kháng ^{131}I ^{125,126}. Tuy nhiên, làm cách nào để đánh giá mức độ tăng, giảm, Tg, tăng giảm đến mức nào thì có ý nghĩa lâm sàng cũng còn là vấn đề được nhiều nghiên cứu đề cập. Các tác giả đề cập đến việc đánh giá thời gian tăng gấp đôi của Tg (Tg doubling time- TgDT)¹²⁵ hay là tỷ số giữa Tg trước điều trị ^{131}I lần 1 và lần 2¹²⁶ như yếu tố tiên đoán cho khả năng các tổn thương tiến triển đến tình trạng kháng ^{131}I . Tuy nhiên, để đánh giá biến động Tg theo các mô hình này cần các thiết kế nghiên cứu tỉ mỉ ngay từ ban đầu và thời gian theo dõi dài. Tác giả Marotta Vincenzo⁹⁸ đề cập đến việc lấy ngưỡng 25% để đánh giá mức độ tăng/giảm của xét nghiệm Tg: Tg tăng > 25% được đánh giá là XN Tg tăng, giảm > 25% so với XN tại thời điểm ban đầu được coi là XN Tg giảm. Nếu mức tăng/giảm dưới 25% thì xếp vào nhóm Tg không thay đổi. Đây là cách khá đơn giản và khá hiệu quả trong đánh giá đáp ứng về sinh hóa trên các BN UTTG kháng ^{131}I . Trong số 123 BN trong nghiên cứu này, 23,6% số BN có XN Tg không thay đổi khi so sánh Tg tại thời điểm trước điều trị ^{131}I lần 1 và thời điểm chẩn đoán kháng ^{131}I , tỉ lệ BN có Tg tăng là 39%, chỉ có 37,4% BN có Tg giảm (biểu đồ 3.2). Như vậy, khi theo dõi bệnh nhân trong quá trình điều trị ^{131}I , Tg không giảm hoặc tăng là dấu hiệu bệnh nhân có thể kháng với điều trị bằng i-ốt phóng xạ. Các bác sĩ cần phải làm thêm các xét nghiệm CDHA như CT, MRI hay PET/CT để tìm ra các tổn thương cấu trúc không đáp ứng với điều trị ^{131}I .

- Xét nghiệm anti-Tg huyết thanh:

Anti-Tg là một tự kháng thể thuộc loại IgG. Anti-Tg có thể phát hiện thấy ở 10% người lớn khoẻ mạnh, 30% bệnh nhân UTTG. Trên các bệnh nhân UTTG, nồng độ anti-Tg huyết thanh giảm dần đến khi không định lượng được khi bệnh

thoái lui, anti-Tg càng cao thì nguy cơ tái phát càng cao. Xét nghiệm Tg bị ảnh hưởng bởi anti-Tg, định lượng Tg và anti-Tg đồng thời là rất cần thiết để tránh những trường hợp âm tính giả của Tg. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của anti-Tg ở thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I là 82,3 IU/ml (trung vị 26 IU/ml; thấp nhất 10 IU/ml; cao nhất 2.748 IU/ml) thấp hơn xét nghiệm A-Tg đánh giá tại thời điểm sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ, vét hạch cổ là 131,9 IU/ml (trung vị 30 IU/ml; thấp nhất 10 IU/ml; cao nhất 4.000 IU/ml) một cách có ý nghĩa thống kê với $p = 0,047$.

- Vai trò của các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh trong phát hiện tổn thương tái phát/di căn trên các bệnh nhân UTTG biệt hóa kháng ^{131}I :

Toàn bộ 123 BN trong nghiên cứu đều được phẫu thuật vùng cổ, kiểm tra vùng giường tuyến giáp, hạch cổ trung tâm, hạch cổ bên, phẫu thuật lấy bỏ các tổn thương tái phát, di căn và làm xét nghiệm mô bệnh học sau mổ. Vì vậy, trong phần này, chúng tôi tập trung chủ yếu vào đánh giá vai trò của các xét nghiệm siêu âm vùng cổ, CT, PET/CT trong việc phát hiện các tổn thương tái phát/di căn tại vùng cổ.

+ Vai trò của siêu âm vùng cổ:

Cùng với xét nghiệm Tg, siêu âm vùng cổ là một xét nghiệm đơn giản, hiệu quả và có giá trị cao trong theo dõi UTTG biệt hóa, đặc biệt là phát hiện các hạch cổ di căn và tái phát tại vùng giường tuyến giáp. Siêu âm vùng cổ còn giúp định hướng chính xác cho thực hiện FNA tại các hạch cổ và tổn thương nghi ngờ ác tính. Các đặc điểm nghi ngờ tái phát tại giường tuyến giáp trên siêu âm bao gồm: tổn thương giảm âm, tăng sinh mạch và kích thước $> 6\text{mm}$ ¹²⁷. Hạch cổ nghi ngờ di căn khi có các đặc điểm: hình dạng tròn, mất rốn hạch, vi vôi hóa, tăng âm và biến đổi nang¹²⁸. Trên thực tế, các tổn thương hạch cổ kháng ^{131}I là các hạch cổ tồn dư hoặc tái phát tại các các nhóm hạch đã di căn trước đó. Tuy nhiên, sau phẫu thuật lần đầu và quá trình điều trị nhiều lần sẽ có các thay đổi về cấu trúc giải phẫu dẫn đến khó khăn trong việc đánh giá các đặc điểm tổn thương trên siêu âm. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 104 BN (84,6%) có các tổn thương nghi ngờ trên siêu âm vùng cổ. Tỷ

lệ phát hiện các nhóm hạch cổ bên (II, III, IV, V) là 72,4%, hạch cổ trung tâm (nhóm VI, VII) là 27% và vùng giường tuyến giáp là 7,3% (bảng 3.8). Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu trước đó. Tác giả Bùi Quang Biểu nghiên cứu trên 109 BN Tg cao, xạ hình âm tính thấy có 62,5% BN được phát hiện tổn thương vùng cổ trên siêu âm⁶⁶. Trong số BN có phát hiện tổn thương thì hạch cổ bên (nhóm II, III, IV, V) được phát hiện ở 85,8% BN, hạch nhóm VI được phát hiện trên 10,9% BN và tổn thương GTG phát hiện trên 3,3,% BN. Đối tượng của nhóm BN trên nghiên cứu này là Tg cao, xạ hình âm tính, được chụp PET/CT, khi phát hiện các tổn thương tái phát/di căn chính là các tổn thương kháng ¹³¹I vì không còn bắt i-ốt phóng xạ. Tuy nhiên, tỷ lệ phát hiện di căn hạch trên siêu âm trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn (84,6%) có thể do chúng tôi lựa chọn các BN đã được phẫu thuật các tổn thương vùng cổ.

+ Vai trò của CT vùng cổ, so sánh khả năng phát hiện các tổn thương vùng cổ của siêu âm và CT

Trong nghiên cứu này, có 73 BN được chụp CT cổ- ngực có tiêm thuốc cản quang. Kết quả cho thấy, 71 BN (97,3%) có phát hiện được các tổn thương vùng cổ trên CT trong đó tổn thương phát hiện tại các nhóm hạch cổ bên (II, III, IV, V) là 97,3%, hạch cổ trung tâm (nhóm VI) là 28,8% và vùng giường tuyến giáp là 17,8% (bảng 3.8). Khi so sánh về số lượng tổn thương phát hiện trên siêu âm và CT chúng tôi thấy đối với các hạch vùng cổ bên, siêu âm phát hiện được 120 tổn thương, CT phát hiện được 135 tổn thương, khả năng phát hiện của CT cao hơn siêu âm là 12,5%. Đối với các hạch cổ trung tâm, siêu âm phát hiện được 35 tổn thương trong khi CT chỉ phát hiện được 33 tổn thương. Khả năng phát hiện của CT thấp hơn siêu âm là 2,5%. Siêu âm phát hiện được 8 tổn thương tại vùng GTG, CT phát hiện được 13 tổn thương, nhiều hơn 5 tổn thương (62,5%) (bảng 3.9). Kết quả này của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Ji Eun Ahn và cộng sự năm 2008³⁹ trên 37 BN UTTG cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác của SA với hạch cổ trung tâm là 55%; 69% và 60%, với hạch cổ bên là 65%; 82% và 71%. Trong khi các giá trị này của CT với hạch cổ trung tâm là: 74%; 44% và và 64% với nhóm hạch cổ

bên đều là 78%. Tác giả này cho thấy khả năng phát hiện tổn thương của siêu âm với hạch cổ trung tâm của siêu âm cao hơn CT. Có thể lý giải nguyên nhân là do vùng cổ đã được phẫu thuật, các mốc giải phẫu có sự thay đổi nên khả năng phát hiện các tổn thương trên CT cũng khó khăn, cần đến các bác sĩ chuyên sâu về CT vùng đầu cổ.

+ *Vai trò của PET/CT vùng cổ, so sánh khả năng phát hiện các tổn thương vùng cổ của siêu âm và PET/CT*

Trong 123 BN trong nghiên cứu, có 54 BN được chụp PET/CT với ^{18}F -FDG. Kết quả cho thấy, 52 BN (96,3%) có phát hiện được các tổn thương vùng cổ trên PET/CT trong đó tổn thương phát hiện tại các nhóm hạch cổ bên (II, III, IV, V) là 75,9%, hạch cổ trung tâm (nhóm VI) là 50% và vùng giường tuyến giáp là 25,9% (bảng 3.8). Khi so sánh về số lượng tổn thương phát hiện trên siêu âm và PET/CT chúng tôi thấy đối với các hạch vùng cổ bên, siêu âm phát hiện được 54 tổn thương, PET/CT phát hiện được 85 tổn thương, khả năng phát hiện của PET/CT cao hơn siêu âm là 57,4%. Đối với các hạch cổ trung tâm, siêu âm phát hiện được 19 tổn thương, PET/CT phát hiện được 37 tổn thương. Khả năng phát hiện của PET/CT gần gấp 2 lần siêu âm (cao hơn 94,7%). Siêu âm phát hiện được 3 tổn thương tại vùng GTG, PET/CT phát hiện được 14 tổn thương, nhiều hơn 11 tổn thương (367%) (bảng 3.10). Như vậy, khả năng phát hiện các tổn thương vùng cổ của PET/CT cao hơn hẳn siêu âm, đặc biệt là các tổn thương hạch cổ trung tâm và tổn thương tại vùng GTG. Khoang trung tâm ở các bệnh nhân đã phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp thường bị thay đổi cấu trúc giải phẫu, và vị trí các hạch cổ nhóm VI rất gần với vùng giường tuyến giáp nên khả năng phát hiện các tổn thương tại vùng này là không dễ dàng và việc phân biệt giữa hạch cổ trung tâm và tổn thương tái phát tại vùng GTG cũng gặp khó khăn. PET/CT có ưu thế là kết hợp giữa hình ảnh giải phẫu của CT và hình ảnh chuyên hóa chức năng của PET nên có giá trị vượt trội hơn siêu âm trong phát hiện các tổn thương tồn dư, tái phát, di căn trên các BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I .

Trong nghiên cứu này, sau khi có kết quả siêu âm BN sẽ được chụp CT cản quang vùng cổ- ngực hoặc PET/CT để tiếp tục đánh giá vị trí tổn thương ác tính kháng ^{131}I , sau đó chỉ định phẫu thuật. Chỉ có 7 BN (6%) được làm đồng thời CT và PET/CT nên chúng tôi không so sánh kết quả CT và PET/CT. Quy trình theo dõi, điều trị chỉ cần BN phát hiện tổn thương trên CT hoặc PET/CT và làm xét nghiệm tế bào học tìm thấy tế bào ác tính là khẳng định tổn thương ác tính, không cần phải làm đồng thời CT và PET/CT.

Kết quả này cho thấy tổn thương hạch tái phát/ di căn thường thấy ở nhiều nhóm hạch, vì vậy bệnh nhân cần được đánh giá, xét nghiệm cẩn thận, lên kế hoạch điều trị cụ thể trước khi phẫu thuật. Theo Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ, nguy cơ tái phát hạch tăng lên khi vét hạch chọn lọc nên chỉ định phẫu thuật vét hạch toàn bộ các khoang. Nạo vét hạch toàn bộ các khoang theo kế hoạch được cân nhắc hợp lý và hạn chế hơn tùy thuộc vào kinh nghiệm, trình độ phẫu thuật viên, khả năng thực hiện triệt để, các khó khăn liên quan xơ sẹo/biến dạng giải phẫu (do quá trình điều trị bằng phẫu thuật và tia xạ trước đó). Nạo vét hạch cổ hai bên tái phát thường liên quan đến hạch nhóm II, III, IV, trong khi nạo vét hạch cổ trung tâm liên quan ít nhất một vùng quanh khí quản bao gồm vùng trước thanh quản và khoang dưới trước khí quản

Trong 18 BN có tổn thương di căn xa tại thời điểm kháng ^{131}I thì có 11 BN phát hiện các tổn thương trên kết quả CT chiếm 15,1% số BN được chụp CT, 7 BN phát hiện trên PET/CT chiếm 13% số BN được chụp PET/CT. Tỷ lệ di căn phổi và hạch trung thất phát hiện trên CT khá cao đều là 8/11 BN và có 2/11 BN phát hiện di căn xương (bảng 3.11). Với 2 BN này đều được bổ sung chẩn đoán bằng xét nghiệm xạ hình xương. Trên PET/CT, 4/7 BN phát hiện các tổn thương di căn phổi, 3/7 BN phát hiện di căn hạch trung thất và 1 BN phát hiện các tổn thương di căn xương

4.1.4. Đặc điểm mô bệnh học và đột biến BRAF V600E

4.1.4.1. Các biến thể mô bệnh học

UTTG biệt hóa bắt nguồn từ tế bào biểu mô nang tuyến giáp gồm hai thể chính là UTTG nhú và UTTG nang. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên 123 BN

UTTG biệt hóa kháng ^{131}I , tỉ lệ UTTG thể nhú chiếm cao nhất 95,9%, UTTG thể nang chỉ chiếm 4,1% (bảng 3.12). Tỷ lệ này cũng tương tự trong nghiên cứu của Trần Ngọc Dũng khoảng 90% UTTG thể nhú, tỷ lệ UTTG thể nang thấp hơn rất nhiều¹¹⁰. UTTG nhú thường di căn hạch và UTTG nang thường di căn theo đường máu, thậm chí ngay tại thời điểm phát hiện khối u nguyên phát đã có di căn phổi, xương, não...và thông thường những vị trí đó hầu như không thể phẫu thuật triệt căn. Do đó, mẫu nghiên cứu của chúng tôi tập trung chủ yếu vào nhóm bệnh nhân UTTG kháng ^{131}I với tổn thương tái phát, di căn có thể phẫu thuật được. Chính vì vậy, số liệu chúng tôi thu nhận được ở thể nang thấp hơn nhiều so với thể nhú.

Phân loại mới nhất của WHO 2017 chia UTTG thể nhú làm 15 biến thể. Dựa vào các yếu tố tiên lượng về mặt hình thái, sinh học phân tử và tiến triển lâm sàng mà những biến thể này được xếp thành 3 nhóm biến thể có độ ác tính thấp, độ ác tính trung gian và độ ác tính cao¹⁴. Các biến thể có độ ác tính thấp là biến thể vi nhú, biến thể nang không xâm nhập vỏ. Biến thể nhú thông thường, thể nhú biến thể nang được xếp vào nhóm nguy cơ trung gian và trong nghiên cứu này còn gọi là biến thể trung gian. Ngoài ra, trong nhóm biến thể trung gian còn có biến thể tế bào sáng, biến thể giống Warthin và biến thể nhú có thành phần mô đệm giống viêm xơ (papillary thyroid carcinoma with fibromatosis facillitis like stroma). Các thể còn lại được xếp vào nhóm biến thể tiến triển. Số liệu thu được trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong UTTG thể nhú thì: biến thể nhú thông thường vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất (72%), tiếp đến là biến thể tế bào cao (16,1%), tế bào ưa axit (4,2%), biến thể nhú tế bào “đỉnh mũ” và tế bào trụ đều chiếm 2,5% (bảng 3.11). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu về biến thể MBH của một số nghiên cứu trên các đối tượng BN UTTG biệt hóa giai đoạn tái phát/ di căn. Nghiên cứu của Lango M. cho thấy về phân loại MBH trên các BN UTTG biệt hóa có tái phát hạch thì thể nhú thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất (72,4%), tiếp đến là biến thể tế bào cao (20,7%), còn lại biến thể nang¹²⁹. Theo nghiên cứu của Ngô Thị Minh Hạnh¹⁰⁷, trong UTTG thể nhú thì biến thể nhú thông thường chiếm 56%; các biến

thể nhú tiến triển chiếm 40% trong đó hay gặp nhất là biến thể tế bào cao 21% và biến thể “đỉnh mũ” chiếm 10%. Tỷ lệ các biến thể tiến triển UTTG thể nhú trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với tác giả Ngô Thị Minh Hạnh (26,3% so với 40%) tuy nhiên đối tượng BN của 2 nghiên cứu là khác nhau, chúng tôi nghiên cứu trên BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I. Trước đây, các bác sĩ GPBL thường ít chú trọng phân tích các biến thể nhưng những nghiên cứu gần đây cho thấy những biến thể này ảnh hưởng nhiều đến kết quả điều trị và tiên lượng bệnh. UTTG thể nhú biến thể tế bào cao gây tái phát với tỷ lệ là 22,2% trong khi biến thể nhú thông thường có tỷ lệ tái phát chỉ là 6,5%¹³⁰. Trong nghiên cứu của Ito Y. và cộng sự, phân tích đa biến cho thấy yếu tố biến thể MBH có độ ác tính cao là yếu tố tiên lượng độc lập không chỉ quan trọng trong đánh giá tổn thương nguyên phát mà còn có giá trị tiên lượng hạch tái phát đối với các trường hợp tái phát hạch cổ trung tâm¹³¹. Nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis) của Luo Y. năm 2021 cho biến thể MBH là một yếu tố tiên lượng trên BN UTTG thể nhú. Một số nghiên cứu trên BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I cho thấy UTTG thể nang, thể tế bào Hurthle, thể kém biệt hóa có nguy cơ cao kháng với i-ốt phóng xạ. Phân tích dữ liệu cho thấy biến thể MBH có độ ác tính cao (tế bào cao, tế bào trụ, thể đỉnh mũ, thể kém biệt hóa) có nguy cơ kháng ¹³¹I gấp 1,94 lần so với biến thể có độ ác tính trung gian (biến thể nhú thông thường, biến thể nang của UTTG thể nhú) với OR: 1,94, 95%CI: 1,15-3,27, p=0,01⁸⁶. Các biến thể của UTTG biệt hóa có liên quan đến tỷ lệ tử vong với những trường hợp di căn xa. Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ đã đưa các đặc điểm biến thể tiến triển (biến thể tế bào cao, biến thể tế bào trụ, biến thể tế bào “đỉnh mũ”) là một trong những tiêu chí phân tầng nguy cơ tái phát để có kế hoạch điều trị, quản lý tốt BN UTTG biệt hóa.⁵ Những BN có thể MBH tiến triển nên được điều trị phẫu thuật rộng rãi, điều trị i-ốt phóng xạ và cân nhắc liệu pháp điều trị đích đặc biệt trong những trường hợp tái phát, di căn kháng ¹³¹I.

4.1.4.2. Tình trạng đột biến gen BRAF V600E trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ¹³¹I

- Tỷ lệ đột biến gen ***BRAF V600E***

Đột biến *BRAF V600E* trên BN UTTG đã được công bố trong nhiều nghiên cứu, chiếm tỷ lệ từ 29 - 83%^{8,132}. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phát hiện đột biến *BRAF V600E* trong UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I là 73,2% (biểu đồ 3.3). Đột biến gen ở UTTG thể nhú kháng ¹³¹I là 76,3% và không gặp trường hợp thể nang nào phát hiện đột biến *BRAF V600E* (bảng 3.12). Kết quả này phù hợp với kết quả của các nghiên cứu trước đây. Phân tích gộp của Xing M. trên 29 nghiên cứu khác nhau công bố năm 2003 đến 2005 với tổng số 2.180 BN UTTG trong đó có 165 BN UTTG thể nang thì không gặp BN UTTG thể nang nào có đột biến *BRAF V600E*⁸. Nghiên cứu của Ngô Thị Minh Hạnh năm 2020 trên 104 BN UTTG biệt hóa tái phát, di căn cho kết quả tỷ lệ đột biến gen *BRAF V600E* ở nhóm BN kháng ¹³¹I là 81,6% và ở nhóm không kháng ¹³¹I là 39,3%¹⁰⁷.

Bảng 4.4. So sánh tỷ lệ đột biến *BRAF V600E* giữa các nghiên cứu

Tác giả	Số lượng BN	Tỷ lệ đột biến nhóm không bắt ¹³¹ I	Tỷ lệ đột biến nhóm bắt ¹³¹ I
Henderson YC. (2009) ⁵³	54	77,8	-
Barollo S. (2010) ⁵⁴	50	79	18
Choi SE (2016) ¹²⁰	171	80,8	81,7
Lin Y. (2022) ¹³³	43	58,1	-
Ngô Thị Minh Hạnh (2020) ¹⁰⁷	104	81,6	39,3
Chúng tôi (2022)	123	76,3	-

Nghiên cứu của Barollo S., tỷ lệ đột biến gen trên những BN có tổn thương không bắt ¹³¹I là 79%, trong khi trên nhóm BN tổn thương bắt phóng xạ là 18%⁵⁴. Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đột biến gen trong UTTG biệt hóa tái phát, di căn cao hơn tỷ lệ đột biến gen các trường hợp UTTG nguyên phát, có thể lên tới hơn 85%^{53,134,135}. Nghiên cứu của Xing M. và cộng sự năm 2015 tổng hợp từ nhiều nghiên cứu cho thấy BN UTTG thể nhú có đột biến *BRAF V600E* thì tỷ lệ tái phát cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có đột biến. Cụ thể, tỷ lệ tái phát UTTG thể nhú là 20,9% ở nhóm có đột biến *BRAF V600E* so với tỷ lệ tái phát 11,6% ở nhóm không đột biến¹³⁶. Phần lớn các báo cáo nói

đến tình trạng đột biến gen *BRAF V600E* ở các khối u nguyên phát, ít nghiên cứu xác định tình trạng đột biến *BRAF V600E* trong mẫu tái phát. Nghiên cứu của chúng tôi xét nghiệm đột biến *BRAF V600E* trên mẫu bệnh phẩm tái phát. Trong nghiên cứu của Barollo S.⁵⁴, tác giả so sánh tình trạng đột biến *BRAF V600E* ở mẫu nguyên phát và tái phát của UTTG biệt hóa cũng cho kết quả khá tương đồng, kể cả khi xác định đột biến ở những lần tái phát khác nhau.

Đối với UTTG thể nhú, các biến thể cũng là yếu tố quan trọng trong đánh giá nguy cơ tái phát cũng như bệnh tiến triển. Trong số các biến thể của UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I, chúng tôi nghiên cứu thấy tỷ lệ đột biến *BRAF V600E* xảy ra ở hầu hết tất cả các biến thể của UTTG thể nhú. Trong đó, tỷ lệ đột biến *BRAF V600E* xuất hiện cao nhất ở các biến thể trụ, tế bào ưa acid và tế bào hobnail (100%), biến thể tế bào cao (84,2%), thể nhú thông thường tỷ lệ đột biến chiếm 72,9 % (bảng 3.13). Trong một số nghiên cứu khác, các tác giả cũng chỉ ra đột biến *BRAF V600E* xảy ra ở hầu hết các biến thể nhú tiến triển nhưng gặp nhiều ở biến thể tế bào cao, tiếp đến là biến thể nhú thông thường, ít phổ biến ở biến thể nang với tỷ lệ trung bình là 77%, 60% và 12%⁸. Tỷ lệ đột biến thấp hoặc không thấy trong thể nhú biến thể nang, biến thể “đinh mũ” hay tế bào hình thoi^{137,138}. Hạn chế trong nghiên cứu này là số lượng các biến thể của UTTG thể nhú rất thấp, chủ yếu là thể nhú thông thường nên việc ước lượng tần suất đột biến trong từng biến thể, nhất là những biến thể hiếm gặp tăng lên. Do đó, tỷ lệ đột biến ở những biến thể ít gặp chưa được phản ánh thật sự chính xác.

4.1.4.3. Mối liên quan đột biến gen *BRAF V600E* với một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học

UTTG biệt hóa có tiên lượng tốt nhưng BN di căn thì việc tiên lượng bệnh trở nên khó khăn hơn. Có những BN di căn nhưng bệnh ổn định hoặc phát triển chậm và chất lượng cuộc sống duy trì tốt mà không cần điều trị. Mặt khác, có những BN bệnh tiến triển, không thể tiếp tục điều trị theo những phương pháp điều trị truyền thống như phẫu thuật và/hoặc điều trị ¹³¹I. Mặc dù rất khó để tiên lượng những BN có bệnh đang tiến triển, các nghiên cứu tập trung tìm ra những yếu tố tiên lượng cụ

thể để tiên lượng nguy cơ bệnh tiến triển cho từng cá thể. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện khảo sát một số yếu tố lâm sàng và đặc điểm MBH để tìm hiểu mối liên quan của chúng với tình trạng đột biến gen *BRAF V600E*.

- Liên quan đến tuổi, giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy đột biến *BRAF V600E* trong UTTG biệt hóa kháng ^{131}I xảy ra ở độ tuổi < 45 (77,2%) có xu hướng thấp hơn so với nhóm tuổi ≥ 45 (78,6%), tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.14). Nghiên cứu của Koperek O. và cộng sự khẳng định đột biến *BRAF V600E* trong UTTG thể nhú hay xảy ra ở những ở người cao tuổi ($p < 0,007$)¹³⁹. Tương tự như vậy, trong nghiên cứu của tác giả Xing M. cho thấy tỷ lệ đột biến *BRAF V600E* cao hơn ở nhóm > 45 tuổi ($p < 0,01$)¹³⁶. Tuổi trung bình của BN UTTG thể nhú có đột biến *BRAF V600E* cao hơn tuổi trung bình của nhóm BN không đột biến. Trong nghiên cứu của Nakayama H. và cộng sự, tuổi trung bình của nhóm đột biến *BRAF V600E* ($57,4 \pm 16,2$ tuổi) cao hơn có ý nghĩa thống kê với tuổi trung bình không đột biến *BRAF V600E* ($43,1 \pm 16,6$ tuổi)¹³⁵. Nghiên cứu của Trovisco V. cho thấy tuổi trung bình mang đột biến *BRAF V600E* là 46,7 tuổi, nhóm không đột biến là 29,5 tuổi¹³⁸. Mặt khác, tỷ lệ đột biến *BRAF V600E* (chiếm 80%) cao hơn ở nhóm BN > 45 tuổi khi có thêm đột biến chuyên đoạn gen RET trong cùng mẫu mô⁵³.

Khi tìm hiểu mối liên quan giữa đột biến gen với giới tính, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đột biến *BRAF V600E* xảy ra ở nam và nữ không thực sự khác biệt, mặc dù, ưu thế đột biến có thiên về nam giới (bảng 3.14). Trong nghiên cứu của Nikiforava NM.¹⁴⁰ và nghiên cứu của Nakayama H.¹³⁵ đều tìm thấy đột biến *BRAF V600E* liên quan có ý nghĩa thống kê với BN lớn tuổi nhưng không liên quan đến giới. Phần lớn các nghiên cứu không thấy mối liên quan rõ ràng giữa đột biến *BRAF V600E* với giới tính trừ một số ít nghiên cứu thể hiện mối liên quan này. Sự khác biệt này có thể do dữ liệu thu thập ở các chủng tộc khác nhau, phụ thuộc vào số lượng mẫu nghiên cứu cũng như thời gian theo dõi tái phát, di căn.

- Liên quan với TNM và giai đoạn bệnh

* Mọi liên quan giữa giai đoạn khối u trong UTTG biệt hóa với tình trạng đột biến gen *BRAF V600E* được phân tích trong nhiều nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi thấy đột biến gen *BRAF V600E* không có liên quan đến tình trạng kích thước và mức độ xâm lấn của khối u. Những BN có kích thước u ở giai đoạn T1 - 2 phát hiện tỷ lệ đột biến *BRAF V600E* là 76,7% so với khối u ở giai đoạn T3-4 là 74,4%, không có sự khác biệt. Tỷ lệ đột biến ở những khối u có xâm lấn vỏ bao tuyến giáp là 73,5% so với 76,9% trên những bệnh nhân khối u không xâm lấn vỏ bao tuyến giáp, tỷ lệ này không có sự khác biệt. Đối với đặc điểm xâm lấn các tổ chức bên ngoài tuyến giáp của khối u được mô tả trong quá trình phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, chúng tôi cũng không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ đột biến gen *BRAF V600E*. Số liệu cụ thể được trình bày trong bảng 3.14, tỷ lệ này là 69,2% ở nhóm có xâm lấn ngoài tuyến giáp và 78,1% ở nhóm không có xâm lấn với $p = 0,336$. Theo nghiên cứu của Ngô Thị Minh Hạnh¹⁰⁷, tỷ lệ đột biến gen ở nhóm T1-2 cao hơn 28% so với nhóm BN có kích thước u ở giai đoạn T3 - 4 với 95% CI: 0,10 -0,77. Trong nghiên cứu của Xing M., những BN mang đột biến *BRAF V600E* có kích thước u trung bình 2 cm (1,4 - 3,0 cm) trong khi nhóm không mang đột biến *BRAF V600E* thì kích thước u trung bình 2,4 cm (1,5 - 3,5 cm), lớn hơn có ý nghĩa thống kê với $p = 0,009$ ¹³⁴. Một số nghiên cứu cho thấy đột biến *BRAF V600E* không có liên quan đến kích thước u^{132,135,138}. Về các đặc điểm xâm lấn vỏ bao tuyến giáp (capsular invasion) và xâm lấn các tổ chức bên ngoài tuyến giáp (Extrathyroidal Extension - ETE) các nghiên cứu của các tác giả khác nhau cũng đưa ra kết luận khác nhau. Theo nghiên cứu phân tích gộp trên 28 nghiên cứu khác nhau của Xing M. năm 2007¹⁴¹, với 2.435 BN UTTG thể nhú thì có 8/28 nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có xâm lấn ngoài tuyến giáp ở nhóm có đột biến *BRAF V600E* cao hơn tỷ lệ này ở nhóm không có đột biến có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó thì 21 nghiên cứu còn lại không thấy có sự khác biệt. Có thể lý giải là do khi đột biến *BRAF V600E* xảy ra, hoạt hóa con đường MAPK, khởi xướng quá trình phát sinh ung thư. Trên thực tế, tiến triển của khối u liên quan đến các biến thể mô bệnh học có độ ác tính cao như: biến thể tế bào trụ, biến thể tế bào

cao, biến thể tế bào “đỉnh mũ”, biến thể đặc, biến thể xơ hóa lan toả... Ở các biến thể này, kích thước u lớn nhưng tỷ lệ đột biến *BRAF* lại thấp hơn rất nhiều^{130,133} so với biến thể nhú thông thường (classical papillary carcinoma). Không một nghiên cứu nào cho thấy đột biến *BRAF V600E* liên quan đến kích thước u lớn, điều này một lần nữa khẳng định đột biến *BRAF* làm tăng thêm tình trạng bệnh tiến triển như là xâm nhập, di căn và tái phát nhưng không gây tăng kích thước khối u¹²⁰.

Hệ thống mạch bạch huyết là cơ quan đầu tiên các tế bào u di chuyển đến và là vị trí mang nhiều khả năng tái phát, nhất sau phẫu thuật, điển hình là di căn hạch trong UTTG thể nhú¹³¹. Khi tìm hiểu về mối liên quan giữa tình trạng đột biến *BRAF V600E* với di căn hạch tại thời điểm phẫu thuật ban đầu, chúng tôi thấy tỷ lệ đột biến ở nhóm BN có di căn hạch là 75,7% và tỷ lệ này ở nhóm không có di căn hạch là 77,3%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,884$ (bảng 3.14). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Namba H. và Trovisco V. không tìm thấy mối liên quan đột biến *BRAF V600E* với tình trạng di căn hạch^{132,138}. Nhưng bên cạnh đó, có những nghiên cứu nói đến tỷ lệ đột biến *BRAF* liên quan đến di căn hạch. Một số nghiên cứu quan sát thấy tỷ lệ BN có di căn hạch ở nhóm mang đột biến *BRAF V600E* cao hơn so với tỷ lệ di căn hạch cổ ở BN không mang đột biến^{8,142,143}. Trong các nghiên cứu, đôi khi đột biến *BRAF V600E* được phát hiện trên hạch di căn của UTTG thể nhú nhưng trên mô khối u thì không phát hiện thấy đột biến này¹⁴⁴. Trên thực tế thì 123 BN trong nghiên cứu này chúng tôi thực hiện xét nghiệm đột biến *BRAF V600E* trên mẫu bệnh phẩm tái phát và phần lớn là bệnh phẩm của hạch di căn. Các nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ đột biến *BRAF V600E* trên mẫu bệnh phẩm nguyên phát và bệnh phẩm hạch tái phát trên bệnh nhân UTTG biệt hóa kháng 131I^{145,146}.

- Liên quan đến di căn xa

Di căn xa không phải là hiện tượng phổ biến trong UTTG biệt hóa. I-ốt phóng xạ vẫn được coi là phương pháp điều trị chủ yếu trong UTTG biệt hóa di căn xa nhưng những trường hợp kháng i-ốt thì lựa chọn phương pháp này không phải

là giải pháp tốt. Trong nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy tình trạng đột biến gen *BRAF V600E* liên quan đến di căn xa của UTTG biệt hóa (bảng 3.14; 3.15). Kết quả thu được như vậy chúng tôi có thể lý giải như sau: thực tế di căn xa của UTTG biệt hóa phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tuổi, giai đoạn bệnh, kích thước khối u, thể MBH và tình trạng di căn hạch... đã được chứng minh qua các nghiên cứu chứ không chỉ liên quan đến tình trạng đột biến gen. Hơn nữa, những trường hợp di căn xa xảy ra theo đường máu hay gặp trong UTTG thể nang. Trong khi đó đột biến *BRAF V600E* không xảy ra ở UTTG thể nang và trong số liệu chúng tôi thu được tất cả 5 trường hợp UTTG thể nang đều có di căn xa và đều không phát hiện có đột biến *BRAF V600E*. Mặt khác, thời gian theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi còn chưa dài để đánh giá di căn xa đối với UTTG thể biệt hóa. Một số nghiên cứu cũng cho thấy ở những BN lớn tuổi có tỷ lệ đột biến *BRAF V600E* liên quan đến tình trạng di căn xa trong UTTG thể nhú¹³². Nghiên cứu của Sabra cho thấy những BN UTTG thể nang di căn xa thường biểu hiện quá mức với đột biến gen *RAS* nhưng đối với những trường hợp UTTG thể nhú di căn xa kháng i-ốt thì chủ yếu là liên quan đến đột biến *BRAF*¹⁴⁷. Hơn nữa, tình trạng đột biến *BRAF V600E* trong UTTG biệt hóa kháng i-ốt là nguyên nhân gây giảm bộc lộ hoặc mất chức năng biểu hiện của các gene tuyến giáp chịu trách nhiệm dung nạp i-ốt vào bên trong tế bào như NIS, TSHR, TPO và TG. Việc giảm hoặc làm mất chức năng biểu hiện của các gene vận chuyển i-ốt chỉ có ở tế bào UTTG là một trong những lý do chính mà tổ chức ung thư kháng với liệu pháp điều trị ¹³¹I. Đột biến này còn liên quan đến tăng bộc lộ gen *GLUT-1*, liên quan nhiều đến tăng khả năng bắt FDG của khối u và giảm mức độ biệt hóa khối u, dẫn tới tiên lượng xấu, giảm thời gian sống thêm của bệnh nhân⁵⁵.

- Liên quan đến giai đoạn bệnh:

Tỷ lệ đột biến gen *BRAF V600E* ở nhóm BN có giai đoạn bệnh là giai đoạn I-II là 75,9%, không có sự khác biệt với tỷ lệ này trên nhóm BN có giai đoạn bệnh III-IV (76,7%) (bảng 3.15). Việc không có sự khác biệt ở các nhóm bệnh nhân có

giai đoạn I-II và III-IV theo AJCC 7 cũng dễ hiểu vì theo AJCC thì ngoài yếu tố về TNM, tuổi của BN là yếu tố quan trọng để đánh giá giai đoạn bệnh.

- Liên quan đến yếu tố nguy cơ

Hệ thống phân tầng yếu tố nguy cơ tái phát bệnh UTTG biệt hóa được ATA đưa ra là một công cụ khá hữu ích trong việc quyết định điều trị sau phẫu thuật, theo dõi tái phát, di căn. Lần cập nhật mới nhất vào năm 2015 có sửa đổi cho phù hợp với tình trạng bệnh tật liên quan đến đột biến gen, cụ thể hóa về số lượng, kích thước hạch di căn, đặc điểm MBH của UTTG thể nang¹⁴⁸. Nghiên cứu của chúng tôi vẫn áp dụng phân tầng nguy cơ của ATA năm 2009 vì các dữ liệu lâm sàng tại thời điểm phẫu thuật lần đầu cắt toàn bộ tuyến giáp, vét hạch cổ được hồi cứu không có thông tin chi tiết kích thước hạch, kích thước ổ di căn di căn và các biến thể MBH của UTTG nang cũng như thông tin về đột biến *BRAF V600E* tại thời điểm phẫu thuật ban đầu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đột biến gen *BRAF V600E* ở nhóm BN có nguy cơ tái phát cao là 74,7%, tỷ lệ này ở nhóm nguy cơ tái phát thấp và trung bình là 84,2%, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,557$) (bảng 3.14). Theo hướng dẫn của ATA năm 2015 thì tình trạng đột biến gen *BRAF V600E* không làm thay đổi đánh giá nguy cơ tái phát của bệnh nhân⁵.

- Liên quan đến các biến thể mô bệnh học:

Tỉ lệ đột biến gen *BRAF V600E* ở nhóm UTTG thể nhú biến thể có độ ác tính cao là 87,1%, cao hơn ở nhóm UTTG thể nhú biến thể có độ ác tính trung gian (72,4%), tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,099$. Cũng tương tự như vậy, tỉ lệ đột biến gen *BRAF V600E* ở nhóm UTTG thể nhú thông thường (classical papillary) là 72,9%, thấp hơn ở nhóm UTTG thể nhú ở các dạng biến thể khác (84,8%), tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,172$. Về bản chất thì 2 phép so sánh này không khác biệt nhiều vì trong số 87 BN nhóm biến thể có độ ác tính trung gian thì 85 BN là biến thể nhú thông thường, chỉ có 2 bệnh nhân dạng biến thể tế bào sáng (bảng 3.12).

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Kết quả phẫu thuật

- Cách thức phẫu thuật khối tái phát/di căn:

Tại thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I , kế hoạch điều trị tổn thương tái phát/di căn của BN sẽ được thông qua tiểu ban UTTG. Tiểu ban này bao gồm phẫu thuật viên, bác sĩ y học hạt nhân, bác sĩ nội khoa ung thư và bác sĩ giải phẫu bệnh lí. Các BN có tổn thương tại vị trí có thể phẫu thuật được, tình trạng lâm sàng cho phép và BN đồng ý làm phẫu thuật sẽ được tiến hành mổ lấy bỏ khối tổn thương tái phát/di căn. Trên 123 BN trong nghiên cứu này, 81,3 % số BN được phẫu thuật vét hạch di căn, trong đó đa số là hạch vùng cổ và trung thất trên (nhóm VII); là vị trí thường gặp của hạch di căn trong UTTG. Có 1,6% số BN được phẫu thuật lấy bỏ khối tái phát tại vùng giường tuyến giáp; 1,6% số BN được phẫu thuật lấy khối tái phát tại phần mềm vùng cổ; 16,3% số BN được phẫu thuật loại bỏ tổn thương tái phát/ di căn ở nhiều vị trí như: hạch cổ và giường tuyến giáp, giường tuyến giáp và tổn thương di căn vào tuyến ức, hạch cổ và tổn thương phần mềm, hạch cổ và tĩnh mạch cảnh. Có 3 BN vì khối tái phát tại giường tuyến giáp xâm lấn khí quản, làm hẹp lòng khí quản đến 40% nên được phẫu thuật cắt đoạn khí quản, nối tận-tận (bảng 3.16). Tất cả các tổn thương tái phát/ di căn được phẫu thuật lấy bỏ đều là các tổn thương tại vùng cổ và trung thất trước trên, không có BN nào được phẫu thuật các tổn thương di căn xa được đưa vào nghiên cứu này. Trong nghiên cứu của Chiapponi và cộng sự năm 2021⁹⁰, trên 30 BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I có PET/CT dương tính được phẫu thuật thì có: 26,6% BN được phẫu thuật vét hạch cổ, 16,7% BN được phẫu thuật vét hạch cổ đồng thời với phẫu thuật lấy bỏ tổn thương di căn phổi và số BN còn lại được phẫu thuật vét hạch cổ và lấy bỏ các tổn thương di căn tại phần mềm vùng cổ.

Tại thời điểm phẫu thuật lại loại bỏ các tổn thương tái phát/di căn, 14,6% số BN có di căn xa trong đó di căn phổi là thường gặp nhất (6/18 BN), tiếp đến là di căn hạch trung thất (5/18 BN), di căn phổi kết hợp với di căn hạch trung thất gặp ở 3 BN và có 3 BN gặp tổn thương di căn nhiều vị trí, không có bệnh nhân nào di căn

não. Các nghiên cứu trong và ngoài nước đều cho vị trí di căn xa thường gặp nhất trong UTTG biệt hóa là phổi, có thể gặp ở xương, não. Trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 1 BN di căn xương. Tuy nhiên, ngoài tổn thương tại xương còn có các tổn thương tại phổi và hạch trung thất kết hợp. Nghiên cứu trên BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I của các tác giả Shobab L. năm 2019⁸⁵ trên 54 BN cũng cho thấy di căn phổi chiếm đa số (85,2%) sau đó là di căn xương chiếm 55,6%. Nghiên cứu của chúng tôi chọn đối tượng là BN có chỉ định phẫu thuật nên tỷ lệ di căn xa khá thấp.

- Đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật và các phương pháp điều trị bổ sung sau phẫu thuật:

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được đánh giá hiệu quả phẫu thuật sau 1-3 tháng. Bệnh nhân sẽ được làm xét nghiệm TSH, FT4, Tg, anti-Tg, siêu âm hạch vùng cổ, CT cổ ngực và làm xạ hình toàn thân chẩn đoán với ^{131}I đối với các BN vẫn còn tổn thương bắt phóng xạ trước mổ. Năm 2015, trong hướng dẫn của Hội Tuyến giáp Mỹ (American Thyroid Association -ATA) có đưa ra tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị trên BN UTTG biệt hóa, tiêu chuẩn này lúc đầu được áp dụng để đánh giá đáp ứng cho các BN sau phẫu thuật và điều trị ^{131}I , sau đó được khuyến cáo áp dụng cho BN ở tất cả các thời điểm trong quá trình điều trị và theo dõi sau điều trị. Đáp ứng của BN được chia thành 4 nhóm: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc và đáp ứng trung gian. Áp dụng tiêu chuẩn này, trong 123 BN của chúng tôi có: 8,9% số BN có đáp ứng hoàn toàn sau phẫu thuật cắt bỏ khối tái phát/di căn; đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa đạt được ở 52,8%; tỉ lệ đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc và đáp ứng trung gian lần lượt là 18,8% và 19,5% (biểu đồ 3.4). Nghiên cứu của Chiapponi C. năm 2021 về kết quả phẫu thuật hạch cổ trên 30 BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I có ^{18}F -FDG-PET dương tính, trong đó 16% BN phải phẫu thuật từ 2 lần trở lên và 53% BN được xạ trị ngoài sau phẫu thuật. 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 trúc⁹⁰.

Bảng 4.5. So sánh đáp ứng sau phẫu thuật giữa các nghiên cứu:

Tác giả	Số lượng BN	Đáp ứng hoàn toàn (tỷ lệ %)	Đáp ứng trung gian (tỷ lệ %)	Đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa (tỷ lệ %)	Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (tỷ lệ %)
Lavia L. (2017) ¹⁴⁹	156	63	17	10	10
Onuma A.E.(2019) ¹⁵⁰	60	31,7	10	6	51,7
Chúng tôi (2022)	123	8,9	19,5	52,8	18,8

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân có tổn thương tái phát/di căn kháng ¹³¹I là các tổn thương tại vùng cổ và trung thất trước trên, có thể can thiệp phẫu thuật được nên chúng tôi sẽ so sánh kết quả phẫu thuật với các nghiên cứu trên BN được phẫu thuật hạch tái phát. Nghiên cứu của Lamartina L. năm 2017 trên trên 156 BN UTTG biệt hóa cho kết quả, sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát, 63% đạt đáp ứng hoàn toàn, 10% đạt đáp ứng hoàn toàn về sinh hóa, 10% đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc và 17% đáp ứng trung gian¹⁴⁹. Nghiên cứu của Onuma A.E. năm 2019 trên 60 BN 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%)¹⁵⁰. So sánh với 2 nghiên cứu trên thì tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn của chúng tôi thấp hơn, nhưng tỷ lệ đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa cao hơn khá nhiều. Có thể lí giải sự khác biệt là do nhóm BN lựa chọn khác nhau. Bệnh nhân của chúng tôi là nhóm kháng ¹³¹I, các tổn thương có thể nhiều vị trí như giường tuyến giáp (có hoặc không xâm lấn khí quản), phần mềm vùng cổ, tuyến ức và hạch cổ trung tâm và hạch cổ bên. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc trong nhóm BN của chúng tôi là 18,8% trong đó 14,6% BN đã có di căn xa tại thời điểm kháng tổn thương tái phát/di căn trên các BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I, các BN này được đánh giá là đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc bởi vì phẫu thuật chỉ lấy bỏ các tổn thương vùng cổ. Tỷ lệ đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc trong nhóm BN của chúng tôi khá thấp so với nghiên

cứ của Onuma A.E. Như vậy, có thể thấy hiệu quả phẫu thuật với các tổn thương tại vùng cổ và trung thất trên là khá tốt trên BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I.

- Đáp ứng về Thyroglobulin sau phẫu thuật

Thyroglobulin (Tg) là một dấu ấn ung thư (tumor marker) đặc hiệu với bệnh lý UTTG biệt hóa. Các nghiên cứu đã cho thấy vai trò của Tg trong đánh giá nguy cơ tái phát, đánh giá đáp ứng sau điều trị và phát hiện tái phát di căn trong UTTG biệt hóa. Trên BN UTTG biệt hóa, xét nghiệm Tg có thể được làm khi BN ở trong 2 trạng thái: (1) Bệnh nhân đang uống hormone tuyến giáp (thường là liều ức chế TSH để duy trì xét nghiệm TSH thấp dưới ngưỡng bình thường hoặc giới hạn thấp của chỉ số bình thường) hay còn gọi là trạng thái Tg bị ức chế bởi TSH (suppressed Tg) hoặc Tg on T4 mà trong nghiên cứu này chúng tôi gọi tắt là Tg ức chế. (2) Bệnh nhân ngừng uống hormone tuyến giáp 3-4 tuần (xét nghiệm TSH ≥ 30 IU/ml, là điều kiện để chụp xạ hình toàn thân chẩn đoán hoặc điều trị ¹³¹I) hay còn gọi là trạng thái Tg bị kích thích bởi TSH (stimulated Tg) hoặc Tg off T4 mà trong nghiên cứu này chúng tôi gọi tắt là Tg kích thích. Các nghiên cứu trên BN UTTG biệt hóa cho thấy cả 2 chỉ số Tg ức chế và Tg kích thích đều có giá trị trong theo dõi, đánh giá tái phát, di căn. Tuy nhiên, với các bệnh nhân đã điều trị ¹³¹I thì chỉ số Tg ức chế hay được sử dụng hơn do dễ dàng đánh giá, tránh cho bệnh nhân phải ngừng hormone, tránh được các rối loạn không cần thiết khi bệnh nhân ở trong trạng thái nhược giáp. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích biến đổi của Tg trên nhóm BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I.

+ Với chỉ số Tg kích thích (Tg khi BN ngừng uống hormone tuyến giáp, TSH >30 μ IU/ml): có 71,5% giảm Tg sau phẫu thuật, tỉ lệ Tg không thay đổi là 11,4%, tăng là 9,8%; 7,3% BN không đủ số liệu để đánh giá. Giá trị trung bình của Tg kích thích ở thời điểm được chẩn đoán kháng ¹³¹I là 230,63 ng/ml (trung vị 119,0 ng/ml; thấp nhất 0,1 ng/ml; cao nhất 4816 ng/ml), cao hơn xét nghiệm Tg tại thời điểm sau phẫu thuật tổn thương tái phát/di căn là 110,44 ng/ml (trung vị 40,32 ng/ml; thấp nhất 0,04 ng/ml; cao nhất 1698 ng/ml) với $p < 0,001$. Giá trị trung bình của A-Tg kích thích ở thời điểm được chẩn đoán kháng ¹³¹I là 81,20 IU/ml (trung vị

26,2 IU/ml; thấp nhất 10 IU/ml; cao nhất 2748,0 IU/ml), cao hơn xét nghiệm anti-Tg đánh giá tại thời điểm 3-6 tháng sau phẫu thuật tổn thương tái phát/di căn là 33,67 IU/ml (trung vị 18,0 IU/ml; thấp nhất 10 IU/ml; cao nhất 652,3 IU/ml) với $p = 0,03$ (bảng 3.18, biểu đồ 3.5). Sau phẫu thuật lấy bỏ khối tái phát/di căn kháng ^{131}I , xét nghiệm Tg kích thích giảm và anti-Tg cũng giảm rõ rệt so với trước phẫu thuật. Nghiên cứu của Ji Hye Kim và cộng sự năm 2011¹⁵¹ trên 83 BN UTTG thể nhú có hạch cổ tái phát hoặc tồn dư sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, vét hạch cổ và điều trị ^{131}I , sau phẫu vét hạch cổ tái phát/ tồn dư, 51% BN đạt đáp ứng về sinh hóa với chỉ số Tg kích thích $< 1\text{ng/ml}$, 16% (13/83 BN) còn tổn thương trên lâm sàng với 77% (10/13 BN) có Tg kích thích sau phẫu thuật $> 5\text{ng/ml}$ và nghiên cứu này đưa ra kết luận Tg kích thích sau phẫu thuật có giá trị dự báo đối với khả năng tái phát tại chỗ, tại vùng.

+ Với chỉ số Tg ức chế (Tg khi BN đang uống hormone tuyến giáp): có 74,0% BN có giảm Tg sau phẫu thuật, tỉ lệ Tg không thay đổi là 17,0%, tăng là 5,7%; 3,3% BN không đủ số liệu để đánh giá. Giá trị trung bình của Tg ức chế ở thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I là 42,11 ng/ml (trung vị 10,24 ng/ml; thấp nhất 0,04 ng/ml; cao nhất 500 ng/ml), cao hơn xét nghiệm Tg tại thời điểm sau phẫu thuật tổn thương tái phát/di căn là 22,78 ng/ml (trung vị 1,93 ng/ml; thấp nhất 0,03 ng/ml; cao nhất 500 ng/ml) với $p < 0,001$. Giá trị trung bình của anti-Tg ở thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I là 103,25 IU/ml (trung vị 25 IU/ml; thấp nhất 8,05 IU/ml; cao nhất 4000 IU/ml), cao hơn xét nghiệm anti-Tg đánh giá tại thời điểm 3-6 tháng sau phẫu thuật tổn thương tái phát/di căn là 79,13 IU/ml (trung vị 21,38 IU/ml; thấp nhất 5,92 IU/ml; cao nhất 4000 IU/ml). Tuy nhiên, sự biến đổi này không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.17, biểu đồ 3.5). Như vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy sau phẫu thuật lấy bỏ tổn thương tái phát/ di căn kháng ^{131}I chỉ số Tg ức chế giảm rõ rệt so với trước phẫu thuật. Trong khi anti-Tg biến đổi không có ý nghĩa thống kê.

Như vậy, Tg là một chỉ số XN có giá trị trong đánh giá kết quả sau phẫu thuật nguyên phát, đánh giá nguy cơ tái phát và quyết định điều trị bổ trợ và đánh

giá hiệu quả phẫu thuật tái phát, đánh giá nguy cơ tái phát lần hai, lần ba. Đối với UTTG biệt hóa kháng ^{131}I , có một số nghiên cứu về Tg, tuy nhiên các tác giả đi sâu vào nghiên cứu về tốc độ tăng Tg như thời gian tăng gấp đôi của Tg (Tg Doubling Time -TgDT)^{105,125}, tỷ số Tg trước điều trị lần 1 và lần 2¹²⁶ thực tế là sự tăng giảm của Tg. Các nghiên cứu cho thấy thời gian tăng gấp đôi của Tg có vai trò trong tiên đoán sự tiến triển các tổn thương di căn kháng ^{131}I , với BN có TgDT < 1 năm thì tiên lượng xấu và cần xem xét điều trị đích để hạn chế tiến triển của tổn thương.¹⁰⁵ Vai trò của anti- Tg trong theo dõi và tiên lượng BN UTTG thể biệt hóa kháng ^{131}I hầu như không được nhắc tới, tuy nhiên, anti-Tg luôn được khuyến cáo được xét nghiệm cùng lúc với định lượng Tg để bảo đảm mức độ tin cậy của Tg. Trong nghiên cứu này, đối tượng là BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I có các tổn thương có chỉ định phẫu thuật nên phần lớn BN có các tổn thương tại vùng cổ, chưa có di căn xa nên đặc điểm có nhiều nét tương đồng với các nghiên cứu trên BN tái phát, di căn hạch vùng cổ. Trên thực tế thì việc thiết kế nghiên cứu đánh giá TgDT khá phức tạp nên chúng tôi chưa thực hiện được trong nghiên cứu này.

4.2.2. Phương pháp điều trị sau phẫu thuật và đánh giá thời gian sống thêm

4.2.2.1. Phương pháp điều trị sau phẫu thuật:

- Đối với nhóm BN có đáp ứng sau phẫu thuật là đáp ứng hoàn toàn, các nghiên cứu đã chứng minh là có tỷ lệ tái phát di căn rất thấp, lần lượt là 1- 4% (trung vị 1,8%), nguy cơ tử vong do UTTG < 1%⁵. Các BN thuộc nhóm này sẽ được chuyển theo dõi định kỳ, khám lại và làm xét nghiệm TSH, FT4, Tg, anti-Tg mỗi 3 tháng trong năm đầu và mỗi 6 tháng trong các năm tiếp theo. Bệnh nhân được uống hormone tuyến giáp với liều ức chế TSH. Mức TSH mục tiêu là 0,1 - 0,5 mUI/l trong 2 năm và 0,5 - 2 mUI/l trong những năm tiếp theo^{5,17}. Đối với BN tuổi cao, có bệnh lí tim mạch, có tình trạng loãng xương thì TSH mục tiêu là 0,5 - 2 mUI/l ngay từ thời điểm đánh giá đáp ứng để tránh các tác dụng không mong muốn của liệu pháp ức chế TSH¹⁷.

- Đối với nhóm BN có đáp ứng trung gian, các dữ liệu nghiên cứu đã chứng minh tỷ lệ tiến triển về cấu trúc và sinh hóa khoảng 15 - 20% trong 10 năm, số còn

lại bệnh ổn định hoặc là chuyển thành đáp ứng tốt⁵. Bệnh nhân trong nhóm này được khám định kì mỗi 3 tháng trong năm đầu và mỗi 6 tháng trong các năm tiếp theo, xét nghiệm TSH, FT4, Tg, anti-Tg, siêu âm hạch cổ, CT scan cổ - ngực với BN có các tổn thương về hình thái không đặc hiệu hoặc BN có tăng Tg, anti-Tg. Bệnh nhân được uống hormone với liều ức chế TSH, mức TSH mục tiêu là 0,1 - 0,5 mUI/l.

- Đối với nhóm BN đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, 30% sẽ chuyển về tình trạng không có bằng chứng về bệnh (No Evidence of Disease - NED) không cần các biện pháp điều trị bổ sung, 20% đạt tình trạng không có bằng chứng về bệnh sau khi được điều trị bổ sung (¹³¹I liều kinh nghiệm), 20% tiến triển về cấu trúc và nguy cơ tử vong do UTTG < 1%^{5,152}. Bệnh nhân sẽ được cân nhắc điều trị liều kinh nghiệm nếu XN Tg không giảm sau phẫu thuật hoặc xạ hình sau điều trị ¹³¹I lần trước còn tổn thương bắt phóng xạ. Bệnh nhân trong nhóm này được khám định kì mỗi 3 tháng trong năm đầu và mỗi 6 tháng trong các năm tiếp theo, xét nghiệm TSH, FT4, Tg, anti-Tg, siêu âm hạch cổ, CT cổ - ngực hoặc PET/CT với BN có các tổn thương về hình thái không đặc hiệu hoặc BN có tăng Tg, anti-Tg. Bệnh nhân được uống hormone với liều ức chế TSH, mức TSH mục tiêu là 0,1 - 0,5 mUI/l.

- Đối với nhóm BN có đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc, là nhóm còn các tổn thương tái phát/ di căn. Nhóm này có tỷ lệ tử vong do bệnh UTTG là 11% với tổn thương tại chỗ, tại vùng và 50% với các tổn thương di căn xa^{5,153,154}. Đối với nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, các BN có ghi nhận tổn thương không lấy bỏ hết được trong quá trình phẫu thuật do tình trạng xâm lấn, chèn ép của tổn thương hoặc tình trạng bệnh nhân được đánh giá R2 sau phẫu thuật cũng được đưa vào nhóm đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc. Phác đồ điều trị tiếp theo cho nhóm BN này cũng chưa thực sự được thống nhất. Tuy nhiên, các hướng dẫn của các Hiệp hội uy tín trên thế giới như ATA, ESMO, ETA đều khá đồng thuận đưa ra những phương án điều trị như sau tùy vào tình hình bệnh nhân:

+ Theo dõi sát (watch and wait): thực chất là bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp ức chế TSH với TSH mục tiêu là $< 0,1$ mUI/l, đánh giá lại mỗi 3 - 6 tháng.

+ Điều trị tại chỗ: trong nhóm BN này chúng tôi sử dụng biện pháp xạ trị chiếu ngoài, kỹ thuật điều biến liều với liều chiếu tại tổn thương 66-70 Gy tại khoa Xạ trị- xạ phẫu, Bệnh viện Trung ương quân đội 108. Chỉ định xạ trị là các BN có ghi nhận tổn thương không lấy bỏ hết được trong quá trình phẫu thuật do tình trạng xâm lấn, chèn ép của tổn thương hoặc do tình trạng bệnh nhân được đánh giá R2 sau phẫu thuật mà tổn thương xâm lấn thực quản, mạch máu, BN có tổn thương tại chỗ, tại vùng có triệu chứng chèn ép.

+ Tiếp tục điều trị ^{131}I với bệnh nhân trước đó còn tổn thương bất phóng xạ, thường là BN thuộc nhóm III và nhóm IV trong phân loại kháng ^{131}I theo ATA hoặc là BN có Tg cao, xạ hình chẩn đoán âm tính, được điều trị liều kinh nghiệm (empirical dose). Riêng chỉ định này thì ESMO⁴³ khuyến cáo với những bệnh nhân đã có tổng liều ^{131}I tích lũy ≥ 600 mCi thì cần cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ. Tuy nhiên, theo NCCN thì liều giới hạn là 1.000 mCi¹⁷.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau phẫu thuật cắt bỏ tổn thương tái phát/di căn kháng ^{131}I , 74,8% BN được theo dõi định kì, 19,5% được tiếp tục điều trị bằng ^{131}I và 5,7% (7 BN) được xạ trị bổ trợ. Tất cả chỉ định điều trị ^{131}I , xạ trị cho bệnh nhân đều được thông qua Tiểu ban Ung thư tuyến giáp. Các BN điều trị ^{131}I liều trung bình $154,2 \pm 33,5$ mCi, thấp nhất 100mCi, cao nhất là 300mCi (2 lần điều trị, mỗi lần 150 mCi). Trong 24 BN được điều trị ^{131}I sau phẫu thuật lấy bỏ tổn thương tái phát/ di căn kháng i-ốt phóng xạ thì có 15 BN là còn tổn thương bất ^{131}I thuộc 2 nhóm: trong số các tổn thương kháng ^{131}I có 1 số bất i-ốt phóng xạ và 1 số không bất phóng xạ (nhóm III) và nhóm BN tổn thương tiến triển mặc dù vẫn bất i-ốt phóng xạ, trong đó có 3 BN đã nhận liều >600 mCi nhưng do còn tổn thương di căn xa mới phổi bất ^{131}I nên vẫn được điều trị tiếp 1-2 lần. 9 BN còn lại là các BN được dùng liều kinh nghiệm. Các trường hợp này bao gồm BN có các tổn thương di căn xa mới phát hiện hoặc các tổn thương vùng cổ còn tồn dư ít sau phẫu thuật, không có chỉ

định điều trị xạ ngoài hoặc có xét nghiệm Tg không giảm hoặc có xu hướng tăng sau phẫu thuật, được chỉ định điều trị ^{131}I như một liệu pháp điều trị bổ trợ. Trên thế giới có một số nghiên cứu về việc điều trị ^{131}I bổ trợ sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát tuy nhiên số lượng nghiên cứu ít và số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu cũng không nhiều^{155,156}. Trong 123 BN, có 7 BN được điều trị tia xạ tại các tổn thương tồn dư sau phẫu thuật vùng cổ với kỹ thuật 3D-CRT liều 66-70 Gy (bảng 3.19).

4.2.2.2. Đánh giá thời gian sống thêm

- Các biến cố tái phát tại chỗ, tại vùng, di căn xa và tử vong

Với thời gian theo dõi sau mổ trung bình $40,96 \pm 13,90$ tháng (ngắn nhất 13,7, dài nhất 72,1 tháng), trên 123 BN kháng UTTG biệt hóa kháng ^{131}I chúng tôi thấy có 35% bệnh nhân có tái phát tại chỗ, tại vùng; 16,3% bệnh nhân có di căn xa và tiến triển các tổn thương di căn xa; 3,3% (4/123) bệnh nhân tử vong (bảng 3.20). Các BN tử vong đều có tiến triển tại chỗ, tại vùng và di căn xa. Tỷ lệ tử vong trong nhóm có di căn xa là 4/20 tương đương 20%. Trong 4 BN tử vong thì có 2 BN do suy kiệt sau tràn dịch màng phổi do tổn thương phổi, màng phổi, 2 BN này đều có tổn thương tiến triển tại chỗ, tại hạch vùng cổ tuy nhiên tổn thương nhỏ, không gây chèn ép, không phải là nguyên nhân gây tử vong. 2 BN còn lại có di căn xa nhiều vị trí (1 BN di căn phổi, xương đa ổ, 1 BN di căn phổi và hạch trung thất trên) nhưng nguyên nhân tử vong là tiến triển tại chỗ và tại vùng cổ gây chèn ép đường thở. Thời gian tử vong thì 3 BN tử vong trong năm đầu sau phẫu thuật, 1 BN tử vong trong năm thứ 2 sau phẫu thuật (bảng 3.21). Nghiên cứu của Wassermann J. và cộng sự năm 2016¹⁰⁵ trên 91 BN UTTG thể biệt hóa kháng ^{131}I có di căn xa với thời gian theo dõi trung bình 7,2 năm (0,6 - 22,1 năm) từ khi phát hiện kháng ^{131}I , trung vị thời gian tử vong từ khi phát hiện kháng ^{131}I là 8,9 năm. Thời gian tái phát tại chỗ, tại vùng trung bình: $21,80 \pm 12,24$ tháng (sớm nhất 2,7 tháng; muộn nhất 53,83 tháng). Thời gian tiến triển di căn xa trung bình: $23,54 \pm 15,88$ tháng (sớm nhất 4 tháng; muộn nhất 55,67 tháng). Trong nghiên cứu này tỷ lệ tử vong của BN thấp, chỉ có 3,3% và tỷ lệ di căn xa là 16,3% (20/123 BN). Tuy nhiên, tại thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I đã có 18 BN có di căn xa. Trong thời gian theo dõi sau phẫu

thuật tái phát, di căn chỉ có 2 thêm 2 BN có các tổn thương di căn xa mới xuất hiện, còn lại là tiến triển trên tổn thương đã xuất hiện trước đó. Chính vì những lý do này mà chúng tôi không phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ (OS) cũng như không tách riêng đánh giá thời gian sống thêm không di căn xa mà gộp chung sự kiện tái phát tại chỗ/ tại vùng với sự kiện xuất hiện thêm tổn thương di căn xa và tiến triển di căn xa thành sự kiện bệnh tiến triển và đánh giá thời gian sống không tiến triển bệnh (Progression Free Survive - PFS).

- Đánh giá thời gian thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS):

Tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh sau 1 năm là 90%, sau 2 năm là 73%; 3 năm là 64,0%; 4 năm là 55,0%; 5 năm là 46,0%. Đường cong sống thêm đi xuống nhanh vào năm thứ 2 và tỷ lệ tiến triển tái phát/di căn tập trung chủ yếu vào 3 năm thứ 2, 3, 4, sau phẫu thuật với tổng số 33/47 sự kiện (biểu đồ 3.6). Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của 123 BN trong nghiên cứu là $45,37 \pm 2,42$ tháng, trung vị 53,83 tháng (bảng 3.22). Như vậy, hiệu quả phẫu thuật trên BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I khá tốt, BN có thể duy trì trạng thái bệnh ổn định trong thời gian gần 4 năm. Trên thế giới và ở Việt Nam không có các nghiên cứu về phẫu thuật trên BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I để so sánh kết quả. Chúng tôi so sánh với các nghiên cứu về kết quả phẫu thuật hạch tồn dư và tái phát trên BN UTTG biệt hóa. Tác giả Lamartina L. thấy với trung vị thời gian theo dõi 5 năm sau phẫu thuật tái phát 24% BN có đáp ứng hoàn toàn sau phẫu thuật có tái phát lần 2¹⁴⁹. Nghiên cứu của Yim JH và cộng sự¹⁵¹ trong 83 BN UTTG thể nhú được phẫu thuật hạch tồn dư/tái phát thì tỉ lệ tái phát lần 2 là $13/83 = 15,7\%$. Tỷ lệ bệnh tiến triển chung trên 123 BN trong nghiên cứu của chúng tôi là 38,2% bao gồm cả tỷ lệ tái phát tại chỗ/tại vùng và tiến triển di căn xa trong đó tỷ lệ tái phát tại chỗ là 35%.

- Ảnh hưởng của tuổi, giới đối với thời gian sống thêm không tiến triển bệnh:

+ Ảnh hưởng của yếu tố tuổi: Tỷ lệ ước tính tại thời điểm 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân ≥ 45 tuổi là 30,6%, thấp hơn

so với bệnh nhân < 45 tuổi (63,2%). Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân ≥ 45 tuổi là $40,96 \pm 3,14$ tháng ngắn hơn so với các bệnh nhân < 45 tuổi ($51,19 \pm 3,06$ tháng) với $p = 0,038$ (bảng 3.23 và biểu đồ 3.7). Như vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy tuổi cao ≥ 45 là yếu tố tiên lượng xấu với tình trạng tiến triển tái phát, di căn trên BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I . Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trên BN UTTG thể biệt hóa kháng ^{131}I trên thế giới. Nghiên cứu của Saie C. năm 2021 về ảnh hưởng của tuổi đến thời gian sống thêm trên BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I cho thấy không phải ngưỡng 55 hay 65 tuổi mà ngưỡng 45 tuổi cho thấy sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ (OS) với $p = 0,0043$. Tuy nhiên các ngưỡng tuổi 45, 55, 65 hay 75 tuổi có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS). Đối tượng của nghiên cứu này là 155 BN UTTG biệt hóa có di căn xa và được điều trị bằng nhiều biện pháp khác nhau như phẫu thuật, xạ trị, đốt sóng cao tần, điều trị hóa chất và điều trị đích¹⁵⁷. Nghiên cứu của Shobab L. năm 2019⁸⁵ cho thấy tuổi > 46 làm tăng nguy cơ kháng ^{131}I lên 4,5 lần trên BN UTTG biệt hóa.

+ Ảnh hưởng của giới tính: Tỷ lệ ước tính tại thời điểm 60 tháng sau phẫu thuật cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân nữ là 48%, cao hơn so với bệnh nhân nam (18,1%). Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân nữ là $47,36 \pm 2,74$ tháng dài hơn thời gian PFS ở các bệnh nhân nam là $37,23 \pm 3,77$ tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,149$) (bảng 3.24, biểu đồ 3.8). Giới nam là một trong những yếu tố tiên lượng xấu đối với UTTG biệt hóa. Nghiên cứu của Mazzaferri L. cho thấy, mặc dù tỷ lệ tái phát tương tự nhau ở 2 giới nhưng tỷ lệ tử vong sau 30 năm theo dõi ở nam cao hơn nữ với $p = 0,01$ ¹⁰⁸.

- Ảnh hưởng của đáp ứng sau phẫu thuật đối với thời gian sống thêm không tiến triển bệnh:

Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh của các bệnh nhân có đáp ứng sau phẫu thuật theo các nhóm: đáp ứng hoàn toàn và trung gian là 63%, cao hơn nhóm đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa là 51%, cao hơn nhóm

đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc là 20%. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân có đáp ứng sau phẫu thuật theo các nhóm: đáp ứng hoàn toàn và trung gian là $57,70 \pm 2,86$ tháng; đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa là $46,36 \pm 3,14$ tháng, đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc là $25,0 \pm 3,99$ tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (bảng 3.25 và biểu đồ 3.9). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tiến triển/ tái phát trên các nhóm BN có đáp ứng khác nhau sau phẫu thuật lấy khối tái phát, di căn kháng ^{131}I rất khác nhau. Tỷ lệ này ở nhóm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng trung gian là $4/35 = 11,4\%$; nhóm đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa là $35/65 = 53,8\%$, nhóm đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc là 78,3%. Tỷ lệ tiến triển/ tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao so với tỷ lệ tiến triển/ tái phát trên nhóm bệnh nhân không kháng ^{131}I . Theo Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ thì tỉ lệ này ở nhóm đáp ứng hoàn toàn là 1- 4%; đáp ứng trung gian là 10 - 20%, đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa và cấu trúc lần lượt là 20% và 50%⁵. Có sự khác biệt này là do đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là BN UTTG biệt hóa đã kháng với ^{131}I . Rõ ràng là việc đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật theo các tiêu chí mà Hướng dẫn điều trị ung thư tuyến giáp của Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ năm 2015 đưa ra có thể cho phép tiên lượng được khả năng tiến triển/ tái phát của BN từ đó có chiến lược theo dõi, quản lý phù hợp với từng cá thể BN, giúp tập trung nguồn lực vào các đối tượng nguy cơ cao tiến triển/ tái phát, theo dõi sát, phát hiện sớm và có chiến lược điều trị kịp thời.

- Ảnh hưởng của biến đổi Tg sau phẫu thuật đối với thời gian sống thêm không tiến triển bệnh:

+ Biến đổi Tg ức chế: Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân có Tg ức chế sau phẫu thuật không giảm (không thay đổi hoặc tăng) là 27,3%, thấp hơn so với các bệnh nhân có Tg ức chế sau phẫu thuật giảm (48%). Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân có Tg ức chế sau phẫu thuật không giảm (không thay đổi hoặc tăng) là $28,11 \pm 3,45$ tháng ngắn hơn các bệnh nhân có Tg ức chế sau phẫu thuật giảm là $49,90 \pm 2,62$ tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (bảng 3.26, biểu

đồ 3.10). Từ khi có kỹ thuật siêu nhạy định lượng Tg thì cũng có các nghiên cứu về giá trị Tg ức chế trong việc đánh giá đáp ứng điều trị và tiên lượng khả năng tái phát/di căn trên BN UTTG biệt hóa¹⁵⁸, có thể là nồng độ Tg hay tốc độ tăng Tg qua thời gian tăng gấp đôi Tg (Tg Doubling Time - TgDT)¹⁵⁹. Các nghiên cứu đều cho thấy xét nghiệm Tg ức chế cũng có giá trị dự báo, tiên lượng rất tốt. Đây là một tiến bộ lớn vì định lượng Tg ức chế sẽ tránh cho các BN UTTG việc ngừng hormone tuyến giáp với khá nhiều bất tiện và khó chịu từ các triệu chứng của hội chứng nhược giáp, đặc biệt trên BN lớn tuổi, có các bệnh lý tim mạch. Việc này càng có ý nghĩa trên các BN UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I vì các BN này không còn đáp ứng với điều trị bằng i-ốt phóng xạ nên việc ngừng hormone, thực hiện chế độ ăn kiêng i-ốt để chụp xạ hình toàn thân chẩn đoán là không cần thiết.

+ Biến đổi Tg kích thích: Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân có Tg kích thích sau phẫu thuật không giảm (không thay đổi hoặc tăng) là 14,4%, thấp hơn so với các bệnh nhân có Tg kích thích sau phẫu thuật giảm (51,1%). Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân có Tg kích thích sau phẫu thuật không giảm (không thay đổi hoặc tăng) là $26,82 \pm 4,07$ tháng ngắn hơn các bệnh nhân có Tg kích thích sau phẫu thuật giảm là $50,26 \pm 2,66$ tháng, khác biệt với $p < 0,001$ (bảng 3.27, biểu đồ 3.11). Các nghiên cứu từ nhiều năm trước cho thấy giá trị của Tg kích thích sau phẫu thuật, trước điều trị ¹³¹I lần 1 và sau điều trị 6 -12 tháng có giá trị trong việc tiên lượng tái phát và thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trên các BN UTTG biệt hóa^{114,123}.

- Ảnh hưởng của tình trạng di căn xa đối với thời gian sống thêm không tiến triển bệnh:

Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân di căn xa tại thời điểm chẩn đoán kháng ¹³¹I là 42%, không khác biệt so với nhóm bệnh nhân không di căn xa (50%). Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán kháng ¹³¹I là $31,11 \pm 5,20$ tháng, ngắn hơn nhóm bệnh nhân không di căn xa là $47,11 \pm 2,57$

tháng với $p = 0,019$ (bảng 3.28, biểu đồ 3.12). Các nghiên cứu trên UTTG biệt hóa cho thấy di căn xa là yếu tố tiên lượng xấu cho thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển. Đối với các nghiên cứu trên BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I , phần lớn là trên nhóm BN có di căn xa^{46,78,85,105,119} vì vậy, không có dữ liệu so sánh sống thêm trên nhóm có di căn xa và không có di căn xa. Tuy nhiên, trên BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I có di căn xa trong nghiên cứu này, mặc dù BN có chỉ định phẫu thuật lấy bỏ các tổn thương vùng cổ nhưng các tổn thương di căn xa nên không phẫu thuật được và đều thuộc nhóm đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc, trong thời gian theo dõi tiếp theo thì đều có tình trạng tiến triển. Như vậy, giống như BN UTTG thể biệt hóa, trên các bệnh nhân kháng ^{131}I , di căn xa cũng là yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng tới sống thêm không tiến triển bệnh.

- Ảnh hưởng của biến thể mô bệnh học đối với thời gian sống thêm không tiến triển bệnh:

Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân xét nghiệm mô bệnh học có độ ác tính cao là 51,6%, so với nhóm bệnh nhân xét nghiệm mô bệnh học có độ ác tính trung gian (50,3%). Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân xét nghiệm mô bệnh học có độ ác tính cao là $47,22 \pm 4,71$ tháng; nhóm bệnh nhân xét nghiệm mô bệnh học có độ ác tính trung gian là $44,44 \pm 2,76$ tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,459$ (bảng 3.29, biểu đồ 3.13). Các nghiên cứu cho thấy các biến thể mô bệnh học có độ ác tính cao như tế bào cao, tế bào trụ, tế bào “đỉnh mũ” là yếu tố tiên đoán cho khả năng tái phát và sống thêm^{130,160} trên BN UTTG biệt hóa. Đối UTTG biệt hóa kháng ^{131}I , có tăng tỷ lệ các biến thể “đỉnh mũ”, tế bào cao so với nhóm không kháng ^{131}I ¹²⁰, hoặc là thể nang là 1 trong các yếu tố tiên lượng có khả năng kháng với i-ốt phóng xạ¹¹⁸. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không thấy sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân có biến thể mô bệnh học có độ ác tính cao với nhóm có độ ác tính trung gian. Có thể lí giải là do số lượng BN mang biến thể có độ ác tính cao ít nên chưa thấy được sự khác biệt. Trong nghiên cứu này chỉ có 5 BN thể

nang nên chúng tôi cũng không phân tích sự khác biệt về PFS giữa BN UTTG thể nhú và thể nang.

- Ảnh hưởng của tình trạng đột biến gen *BRAF V600E* đối với thời gian sống thêm không tiến triển bệnh:

Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh ở nhóm bệnh nhân UTTG thể nhú có đột biến *BRAF V600E* là 36,1%, thấp hơn so với nhóm bệnh nhân UTTG thể nhú không có đột biến *BRAF-V600E* (49,7%). Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân UTTG thể nhú có đột biến *BRAF V600E* là $47,56 \pm 2,77$ tháng; nhóm bệnh nhân UTTG thể nhú không có đột biến *BRAF V600E* là $40,90 \pm 4,38$ tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,28$ (bảng 3.30, biểu đồ 3.14). Đột biến *BRAF-V600E* trong UTTG biệt hóa có liên quan đến các yếu tố tiên lượng xấu, tái phát, di căn, giảm thời gian sống thêm. Trên đối tượng BN UTTG biệt hóa kháng ^{131}I , đột biến *BRAF V600E* giải thích được cơ chế khiến cho tế bào ung thư giảm khả năng bắt i-ốt phóng xạ, tuy nhiên, liên quan đến tiên lượng về đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm không tiến triển bệnh và sống thêm toàn bộ của bệnh nhân thì không thấy có sự khác biệt giữa hai nhóm có đột biến và không có đột biến^{46,78,161}. Khả năng sống thêm và cơ chế bệnh sinh đang được nghiên cứu để tìm ra các yếu tố ảnh hưởng khác như đột biến *TERT*^{162,163} hay ảnh hưởng các thụ cảm thể của tyrosin kinase trên màng tế bào liên quan đến khả năng xâm lấn và kháng lại hóa trị của nhiều loại ung thư trong đó có UTTG¹⁶⁴.

- Ảnh hưởng của phương pháp điều trị sau phẫu thuật tái phát đối với thời gian sống thêm không tiến triển bệnh:

- Tỷ lệ ước tính 60 tháng cho sống thêm không tiến triển bệnh của các bệnh nhân điều trị sau phẫu thuật tái phát theo các nhóm: điều trị hormone là 51,7%, cao hơn điều trị hormone và ^{131}I là 17,9% và tương đương với nhóm điều trị hormone và xạ trị ngoài là 57,1%. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình của các bệnh nhân điều trị sau phẫu thuật tái phát theo các nhóm: điều trị hormone là $48,78 \pm 2,62$ tháng dài hơn điều trị hormone và ^{131}I là $32,78 \pm 4,63$ tháng và điều trị

hormon và xạ trị ngoài là $31,21 \pm 6,39$ tháng với $p = 0,005$ (bảng 3.31, biểu đồ 3.15). Trên thế giới có một số nghiên cứu về việc điều trị ^{131}I bổ trợ sau phẫu thuật vét hạch cổ tái phát. Tuy nhiên, kết quả không đồng nhất. Nghiên cứu của Piccardo A. và cộng sự¹⁵⁵ năm 2016 trên 113 BN UTTG biệt hóa được phẫu thuật vét hạch cổ tái phát, 64 BN được điều trị bổ trợ bằng ^{131}I , thời gian theo dõi 5,7 năm, kết quả cho thấy BN được điều trị bổ trợ có nguy cơ tử vong thấp hơn nhóm không được điều trị (HR: 0,34; 95% CI: 0,1-1,15; $p=0,08$). Nghiên cứu của Bouvet C. và cộng sự năm 2019¹⁵⁶ trên 85 BN UTTG biệt hóa với tình trạng bệnh tái phát/ tồn dư tại hạch cổ, được phẫu thuật vét hạch cổ, 49 BN được điều trị ^{131}I bổ trợ sau phẫu thuật tái phát, 36 BN được theo dõi. Tuy nhiên, kết quả cho thấy điều trị bổ trợ bằng i-ốt phóng xạ không làm cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển bệnh.

- Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng cho kết quả sống thêm không tiến triển bệnh:

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy các yếu tố sau có ảnh hưởng đến tiên lượng sống thêm không tiến triển bệnh: tuổi ≥ 45 ; xét nghiệm Tg không giảm so với trước phẫu thuật (Tg kích thích và Tg ức chế), bệnh nhân có di căn xa, đáp ứng không hoàn toàn (về sinh hóa và cấu trúc) sau phẫu thuật tái phát (bảng 3.32). Các yếu tố này được đưa vào phân tích đa biến.

Phân tích đa biến được điều chỉnh dựa trên các yếu tố có ảnh hưởng đến tiên lượng là: tuổi (≥ 45 tuổi, <45 tuổi), đáp ứng sau phẫu thuật (không hoàn toàn về sinh hóa và cấu trúc, hoàn toàn và trung gian), thay đổi Tg kích thích sau phẫu thuật (không giảm hoặc tăng, giảm), di căn xa (có, không), kết quả được liệt kê trong bảng 3.33. Kết quả phân tích đã tìm ra được 3 yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm không tiến triển bệnh: tuổi (≥ 45 tuổi, <45 tuổi) (HR: 0,406; 95% CI: 0,21-0,77; $p = 0,006$), đáp ứng sau phẫu thuật (HR: 0,204; 95% CI: 0,069-0,598; $p = 0,003$) và thay đổi Tg ức chế sau phẫu thuật (HR: 0,372; 95% CI: 0,194-0,711; $p = 0,03$). Qua phân tích đa biến chúng tôi thấy tuổi < 45 làm giảm được 59,4% nguy cơ tiến triển bệnh so với nhóm tuổi ≥ 45 . Đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng trung gian sau phẫu thuật tồn thương tái phát/di căn kháng ^{131}I làm giảm được 79,6% nguy cơ

tiến triển bệnh so với nhóm có đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa hoặc không hoàn toàn về cấu trúc. Các BN có Tg ức chế giảm trên 25% sau phẫu thuật sẽ giảm được 68,2% nguy cơ tiến triển bệnh so với nhóm có Tg giảm dưới 25%, không giảm hoặc tăng sau phẫu thuật.

*** Một số điểm tồn tại của nghiên cứu**

- Trong nghiên cứu này, một số biến số tại thời điểm phẫu thuật UTTG ban đầu như: đặc điểm TNM, xét nghiệm Tg, anti-Tg sau phẫu thuật, trước điều trị ¹³¹I lần đầu là hồi cứu. Bệnh nhân có thời gian phẫu thuật từ khá lâu (trung bình trên 3 năm, dài nhất là trên 10 năm) nên có 1 số bệnh nhân không đủ dữ liệu để đánh giá giai đoạn và nguy cơ tái phát. Phần lớn bệnh nhân tại thời điểm đó thiếu thông tin về phân loại biến thể mô bệnh học, chưa có xét nghiệm đột biến gen *BRAF V600E* nên không đủ dữ liệu đánh giá nguy cơ tái phát theo ATA 2015, chính vì vậy, các bệnh nhân trong nghiên cứu này được phân tầng nguy cơ theo ATA năm 2009.

- Nghiên cứu lấy số liệu tại 3 cơ sở Bệnh viện Trung ương quân đội 108, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Viện Y học phóng xạ và U bướu quân đội nên phần nào có ảnh hưởng đến tính đồng nhất của số liệu.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 123 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I được phẫu thuật lấy bỏ các tổn thương tái phát/di căn tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 01/2015 đến tháng 12/2020, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đột biến gen *BRAF V600E*

1.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng:

- UTTG thể biệt hóa kháng ^{131}I xảy ra ở lứa tuổi trung niên, tỷ lệ nữ/nam là 3,9/1

- 32,5% BN có khối u giai đoạn T3-4, tỷ lệ xâm lấn vỏ bao giáp là 28,4%, xâm lấn ngoài tuyến giáp là 21,9%, tỷ lệ di căn hạch 60,2%, di căn xa là 2,4%. Có 82,9% BN xếp nguy cơ tái phát cao theo ATA 2009 tại thời điểm được chẩn đoán UTTG.

- Phân nhóm kháng ^{131}I theo ATA: 39,8% BN thuộc nhóm I, 48,0% nhóm II, nhóm III và IV lần lượt là 3,3% và 8,9%.

- Số vị trí tổn thương kháng ^{131}I : 78% có 1 vị trí, 17,1 % 2 vị trí và 4,9% có 3 vị trí.

- Tổn thương tái phát/ di căn chủ yếu ở hạch vùng cổ 93,5%; 17,9% có tổn thương tại giường tuyến giáp, tổn thương giường tuyến giáp thường kết hợp với các vị trí tại chỗ hoặc di căn xa.

- Tại thời điểm được chẩn đoán kháng ^{131}I , giá trị Tg kích thích không giảm so với trước điều trị ^{131}I , các xét nghiệm siêu âm, CT, PET/CT có giá trị để chẩn đoán các tổn thương tái phát/di căn.

1.2. Đặc điểm MBH và đột biến gen *BRAF V600E*

- Biến thể nhú thông thường chiếm 72%, các biến thể có độ ác tính cao chiếm 26,3%

- Tỷ lệ đột biến gen *BRAF V600E* trong UTTG biệt hóa kháng ^{131}I là 73,2%, trong UTTG thể nhú là 76,3%, trong các biến thể nhú trung gian là 72,4%, trong các biến thể nhú tiến triển là 87,1%.

- Không thấy mối liên quan của tỷ lệ đột biến gen *BRAF V600E* với các yếu tố tuổi, giới, kích thước khối u, xâm nhập vỏ, xâm lấn ngoài tuyến giáp di căn hạch, di căn xa, nguy cơ tái phát và độ ác tính MBH.

2. Kết quả điều trị:

2.1. Kết quả phẫu thuật:

- Kết quả đánh giá 1-3 tháng sau phẫu thuật: 8,9% đáp ứng hoàn toàn, 19,5% đáp ứng trung gian, 52,8% đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, 18,8% đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc.

2.2. Các phương pháp điều trị sau phẫu thuật tái phát:

Sau phẫu thuật tái phát 74,8% BN được theo dõi định kì, 19,5% điều trị ¹³¹I và 5,7% được xạ trị hỗ trợ.

2.3. Kết quả sống thêm:

- Kết quả sống thêm không tiến triển bệnh: tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh sau 1 năm là 90%, 2 năm là 73%, 3 năm là 64%, 4 năm là 55%; 5 năm là 46%. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình là $45,37 \pm 2,42$ tháng, trung vị 53,8 tháng.

- Các yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm không tiến triển bệnh: tuổi ≥ 45 (HR: 0,406; p = 0,006), đáp ứng sau phẫu thuật (HR: 0,204; p = 0,002), giảm Tg ức chế sau phẫu thuật (HR: 0,372; p = 0,03).

KIẾN NGHỊ

Đột biến *BRAF-V600E* là đột biến gen giải thích được cơ chế gây mất khả năng bắt i-ốt phóng xạ của tế bào UTTG biệt hóa, giải thích được cơ chế bệnh sinh và từ đó làm cơ sở cho việc áp dụng điều trị TKI cho UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I. Đột biến này nên được chỉ định cho bệnh nhân ngay sau phẫu thuật lần đầu để phân tầng nguy cơ, tiên lượng nguy cơ kháng ¹³¹I. Để đánh giá sâu hơn, tiên lượng bệnh nhân tốt hơn và có nhiều lựa chọn điều trị hơn cần nghiên cứu thêm một số yếu tố như gánh nặng khối u hoặc vai trò của các đột biến gen khác ngoài *BRAF-V600E*.

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

1. **Nguyễn Thị Lan Hương, Lê ngọc Hà.** Một số đặc điểm lâm sàng, đột biến *BRAF V600E* và kết quả phẫu thuật ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I , 2021, Tạp chí Nghiên cứu y học, tập 137, số 1; tr.101-110.

2. **Nguyễn Thị Lan Hương, Lê Ngọc Hà, Nguyễn Hữu Nghĩa, Nguyễn Thanh Hương.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I , 2021, Tạp chí y dược lâm sàng 108, tập 18, số 8/2021; tr.57-65.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2021;71(3):209-249.
2. Bùi Diệu. Báo cáo tình hình hoạt động phòng chống ung thư giai đoạn 2011 – 2014 thuộc chương trình mục tiêu quốc gia về Y tế. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam* 2014;2:21-28.
3. Biersack H.J., F. G. Thyroid cancer. In. 2th ed. Germany: Springer; 2005:83-91; 95-126; 163-170.
4. Schlumberger Martin, Brose M, R E. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet*. 2014;2(5):247-254.
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
6. Nixon IJ, Witcher MM, Palmer FL, RM T, AR S, JP S. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*. 2012;22:884-889.
7. Mian C, Barollo S, Pennelli G, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no ¹³¹I uptake. *Clinical endocrinology*. 2008;68(1):108-116.
8. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:245-262.
9. Riesco-Eizaguirre Garcilaso, Gutierrez-Martinez P., García-Cabezas Miguel Angel, Nistal Manuel, Pilar S. The oncogene BRAFV600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane. *Endocrine-related cancer*. 2006;13(1):257-269.

10. Mazzaferri Ernest L, Jhiang Sissy M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American journal of medicine*. 1994;97(5):418-428.
11. Vassilopoulou- Sellin R, Schultz PN, Haynie TP. Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1996;78(3):493-501.
12. Vaisman F, P. D, Vaisman M. A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology*. 2014;22:301-310.
13. Tuttle RM, Sabra MM. Defining RAI refractory thyroid cancer: when is RAI therapy unlikely to achieve a therapeutic response. In: *Thyroidmanager.org*; 2018.
14. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. In. 4th ed. *International Agency for Research of Cancer* 2017.
15. Amdur RJ, Mazzaferri EL. *Essential of thyroid cancer management*.: Springer; 2005.
16. Giovanella L, Suriano S, Ceriani L, Verburg FA. Undetectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma and residual radioiodine uptake on a postablation whole-body scan. *Clinical Nuclear Medicine*. 2011;36(2):109-112.
17. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20(8):925-951.
18. Lee JI, Chung YJ, Bo Youn Cho, SeMin Chong, Ju Won Seok, Park SJ. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of ¹³¹I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2013;153:828-835.

19. Yang X, Liang J, Li T, Zhao T, Lin Y, Metabolism. Preablative stimulated thyroglobulin correlates to new therapy response system in differentiated thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2016;101(3):1307-1313.
20. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *European journal of endocrinology*. 2004;150(2):105-112.
21. Luca Giovanella, Sergio Suriano, Luca Ceriani, Frederik Anton Verburg. Undetectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma and residual radioiodine uptake on a postablation whole-body scan. *Clin Nucl Med*. 2011;36:109-112.
22. Han JM, Kim WB, Yim JH, et al. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22(8):784-790.
23. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(4):1121-1127.
24. Spencer C, Bergoglio L, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti J, Metabolism. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2005;90(10):5566-5575.
25. RGo¨rres, M Maniecki, W Jentzen, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2005;153: 49-55.

26. Kamaya A, Gross M, Akatsu H, Jeffrey RB. Recurrence in the thyroidectomy bed: sonographic findings. *American Journal of Roentgenology*. 2011;196(1):66-70.
27. Frates MC, Parziale MP, Alexander EK, Barletta JA, Benson CB. Role of sonographic characteristics of thyroid bed lesions identified following thyroidectomy in the diagnosis or exclusion of recurrent cancer. *Radiology*. 2021;299(2):374-380.
28. Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(9):3590-3594.
29. Randolph GW, Duh Q-Y, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. 2012;22(11):1144-1152.
30. Yu-Mee Sohn, Jin Young Kwak, Eun-Kyung Kim, Hee Jung Moon, Soo Jin Kim, Kim MJ. Diagnostic approach for evaluation of lymph node metastasis from thyroid cancer using ultrasound and fine-needle aspiration biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(1):38-43.
31. MacDougall IR. *Management of thyroid cancer and related nodular disease*. Springer; 2006.
32. S. Kohlfuers, I. Igerc, M. Lobnig, et al. Posttherapeutic ¹³¹I SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(6).
33. Mona M. Sabra, Ravinder K. Grewal, Hernan Tala, Steve M. Larson, Tuttle RM. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid

carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy ^{131}I whole-body scans. *Thyroid* 2012;22:877-883.

34. Sophie Leboulleux, Pamela R Schroeder, Martin Schlumberger, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):112-121.
35. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2006;91(2):498-505.
36. Hsieh C-J, Wang P-W. Sequential changes of serum antithyroglobulin antibody levels are a good predictor of disease activity in thyroglobulin-negative patients with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2014;24(3):488-493.
37. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, et al. Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid.* 2001;11(12):1169-1175.
38. Robbins RJ WQ, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):498-505.
39. Ji Eun Ahn, So Ra Hyun Lee, Jong Sook Yi , et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg.* 2008;32(7):1552-1558.
40. Phạm Văn Thiều. Nghiên cứu hình ảnh chụp cắt lớp điện toán của di căn phổi từ ung thư tuyến giáp dạng biệt hoá. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh.* 2013;1(17):522.

41. Ji-chen Wang, Shodayu Takashima, Fumi-yoshi Takayama, et al. Tracheal invasion by thyroid carcinoma: prediction using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177:929-936.
42. Rosario PW, Mourao GF, dos Santos JB, Calsolari MR. Is empirical radioactive iodine therapy still a valid approach to patients with thyroid cancer and elevated thyroglobulin? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2014;24(3):533-536.
43. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019;30(12):1856-1883.
44. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, et al. 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *European thyroid journal.* 2019;8(5):227-245.
45. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *Journal of Cancer.* 2010;1:80.
46. Marcia S Brose, Christopher M Nutting, Barbara Jarzab, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, doubleblind, phase 3 trial. *The Lancet.* 2014;384:319-328.
47. Elaine C. Morari, Marjory A. Marcello, Ana Carolina T. Guilhen, et al. Use of sodium iodide symporter expression in differentiated thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol.* 2011;75:247-254.
48. C. Durante, N. Haddy, E. Baudin, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2892-2899.
49. Julio C. Ricarte-Filho, Mabel Ryder, Marc Ladanyi, R. Michael Tuttle, Manickam Janakiraman, Ronald A. Ghossein. Mutational profile of

- advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res.* 2009;69:4885-4893.
50. Edna T. Kimura, Marina N. Nikiforova, Zhaowen Zhu, Jeffrey A. Knauf, Yuri E. Nikiforov, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: Genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2005;63:1454-1457.
 51. A Ram Hong, Jung Ah Lim, Tae Hyuk Kim, Jae Kyung Won, Kyu Eun Lee, Choi HS. The frequency and clinical implications of the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid cancer patients in Korea over the past two decades. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29:505-513.
 52. Tae Hyuk Kim, Young Joo Park, Jung Ah Lim, et al. The association of the BRAF V600E mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer*. 2012;118:1764-1773.
 53. Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, et al. High rate of BRAF and RET/PTC dual mutations associated with recurrent papillary thyroid carcinoma. *J Clinical Cancer Research*. 2009;15(2):485-491.
 54. Susi Barollo, Gianmaria Pennelli, Federica Vianello, et al. BRAF in primary and recurrent papillary thyroid cancers: the relationship with I-131 and 2-[18-F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake ability. *Eur J Endocrinol*. 2010;163.
 55. Caterina Mian, Susi Barollo, Gianmaria Pennelli, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no ¹³¹I uptake. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:108-116.
 56. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(3):184-199.
 57. Kelly LM, Barila G, Liu P, et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of

- thyroid cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(11):4233-4238.
58. Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova MN, et al. Characterization of thyroid cancer driven by known and novel ALK fusions. *Endocrine-related cancer*. 2019;26(11):803.
 59. Manea CA, Badiu DC, Ploscaru IC, et al. A review of NTRK fusions in cancer. *Annals of Medicine*. 2022:103893.
 60. Romei C, Elisei R. RET/PTC translocations and clinico-pathological features in human papillary thyroid carcinoma. *Frontiers in endocrinology*. 2012;3:54.
 61. Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Zhu X. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer cell international*. 2020;20:1-13.
 62. Baretta M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacology therapeutics*. 2018;189:45-62.
 63. Xie Z, Li X, Lun Y, et al. Papillary thyroid carcinoma with a high tumor mutation burden has a poor prognosis. *International Immunopharmacology*. 2020;89:107090.
 64. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine- refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6161:267-279.
 65. DS. Cooper, B. Specker, M.Ho, M. Sperling, PW. Ladenson, Ross D. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid*. 1998;8(9):737-744.
 66. Bùi Quang Biểu. Nghiên cứu hình ảnh ^{18}F -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; 2019.
 67. Wang W, Larson SM, Fazzari M, et al. Prognostic value of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with

- thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(3):1107-1113.
68. Phelan E, Kamani D, Shin J, Randolph GW. Neural monitored revision thyroid cancer surgery: surgical safety and thyroglobulin response. *Head Otolaryngology-Head Neck Surgery*. 2013;149(1):47-52.
 69. Urken ML, Milas M, Randolph GW, et al. Management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well- differentiated thyroid cancer: A multifactorial decision- making guide for the thyroid cancer care collaborative. *Head and Neck*. 2015;37(4):605-614.
 70. Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheumann GF, Klempnauer J. Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. *Surgery*. 1999;126(6):1078-1087; discussion 1087-1078.
 71. Ronga G, Filesi M, Montesano T, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine*. 2004;48(1):12-19.
 72. Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:1277-1286.
 73. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(4):1568-1573.
 74. Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *AJR American journal of roentgenology*. 2002;178(3):699-704.

75. C.M. Pacella, Papini E. Image-guided percutaneous ablation therapies for local recurrences of thyroid tumors. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(1):61-70.
76. Park KW, Shin JH, Han BK, Ko EY, Chung JH. Inoperable symptomatic recurrent thyroid cancers: preliminary result of radiofrequency ablation. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(9):2564-2568.
77. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(2):134-141.
78. Martin Schlumberger, Makoto Tahara, Lori J. Wirth, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:621-630.
79. Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, et al. Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2019;104(5):1417-1428.
80. Ott PA, Bang Y-J, Piha-Paul SA, et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(4):318-327.
81. Prasad V, Addeo A. The FDA approval of pembrolizumab for patients with TMB> 10 mut/Mb: was it a wise decision? No. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1112-1114.
82. Pacini F IY, Luster M et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2012;7:5:541-554.
83. David G. Pfister, James A. Fagin. Refractory thyroid cancer: a paradigm shift in treatment is not far off. *J Clin Oncol*. 2008;26:4701-4704.

84. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. *Cancers*. 2019;11(9):1382.
85. Shobab L, Gomes-Lima C, Zeymo A, et al. Clinical, pathological, and molecular profiling of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2019;29(9):1262-1268.
86. Luo Y, Jiang H, Xu W, et al. Clinical, pathological, and molecular characteristics correlating to the occurrence of radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology*. 2020;10:549882.
87. Mian C, Barollo S, Pennelli G, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no ¹³¹I uptake. *Clinical endocrinology*. 2008;68(1):108-116.
88. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer research*. 2009;69(11):4885-4893.
89. Babu G, Kainickal CT. Update on the systemic management of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Molecular Clinical Oncology*. 2021;14(2):1-1.
90. Chiapponi C, Alakus H, Faust M, Schultheis AM, Rosenbrock J, Schmidt M. Salvage surgery for cervical radioiodine refractory ¹⁸F-FDG-PET positive recurrence of papillary thyroid cancer. *Endocrine Connections*. 2021;10(9):1180-1188.
91. Phạm Thị Minh Bảo, Lê Ngọc Hà, Đào Tiến Mạnh, Nguyễn Thanh Hương, Lê Văn Nguyên. Một số kinh nghiệm điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa sau phẫu thuật bằng ¹³¹I- tại bệnh viện Trung ương quân đội 108 từ 1999 đến 2005. *Tạp chí Y học Lâm sàng* 2006:30-34.

92. Mai Trọng Khoa. Đánh giá hiệu quả huỷ mô tuyến giáp bằng I-131 trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hoá sau phẫu thuật. *Y học Việt Nam*. 2012;1:13-17.
93. Trịnh Thị Minh Châu, Lê Hữu Tâm, Trương Quang Xuân, Nguyễn Xuân Cảnh. 10 năm điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa bằng ^{131}I tại bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí Y học Lâm sàng*. 2006:38-41.
94. Hà LN, Hà LM, Hưng LD. Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh 18F-FDG PET/CT ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa có nồng độ thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân ^{131}I âm tính. *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*. 2010;108(6): 46-53.
95. Ngô Thị Minh Hạnh, Trịnh Tuấn Dũng, Hoàng Quốc Trường. Đột biến gen BRAF V600E trong các biến thể của ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hoá tái phát, di căn. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*. 2019;23(94-106).
96. Lê Ngọc Hà, Nguyễn Thị Lan Hương, Nhung NT. Đặc điểm lâm sàng và điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I . *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2018;3.
97. Mai Hồng Sơn, Nguyễn Thị Nhung, Nguyễn Thanh Hương, Hà LN. Bước đầu nghiên cứu giá trị của ^{18}F -FDG PET/CT trong đánh giá đáp ứng sớm điều trị sorafenib ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I . *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*,. 2018;13(7):51-60.
98. Vincenzo Marotta, Valeria Ramundo, Luigi Camera, et al. Sorafenib in advanced iodine- refractory differentiated thyroid cancer: Efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG- PET. *Clinical endocrinology*. 2013;78(5):760-767.
99. al SBe. *AJCC cancer staging manual 7th edition*. 2010.
100. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2009;19(11):1167-1214.
101. Ahuja AT, Ying M, Ho S, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*. 2008;8(1):48.
 102. Chong V. Cervical lymphadenopathy: what radiologists need to know. *Cancer Imaging*. 2004;4(2):116.
 103. Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *American journal of roentgenology*. 1992;158(5):961-969.
 104. Shamma A, Degirmenci B, Mountz JM, et al. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(2):221-226.
 105. Wassermann J, Bernier M-O, Spano J-P, et al. Outcomes and prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas. *The oncologist*. 2016;21(1):50-58.
 106. Nguyễn Thị Lan Hương. Đánh giá kết quả điều trị ung thư giáp trạng thể biệt hoá sau phẫu thuật bằng ^{131}I tại Viện Y học phóng xạ và U bướu quân đội. *Y học lâm sàng 108*. 2013;8:162-167.
 107. Ngô Thị Minh Hạnh. *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; 2020.
 108. Mazzaferri EL. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97:418-428.
 109. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*. 2008;144(6):1070-1078.
 110. Trần Ngọc Dũng. *Nghiên cứu phân loại mô bệnh học và giá trị của hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến giáp*, Đại học Y Hà Nội.; 2013.

111. Amin MB. AJCC Cancer Staging Manual eighth Edition. In. 8th ed: Springer; 2017.
112. Zhao Z, Shen G-h, Liu B, Kuang A-r. Unusual adrenal and brain metastases from follicular thyroid carcinoma revealed by ¹³¹I SPECT/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41(1):e53.
113. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1992;75(3):714-720.
114. Toubreau M, Touzery C, Arveux P, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after ¹³¹I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2004;45(6):988-994.
115. Marti JL, Jain KS, Morris LG. Increased risk of second primary malignancy in pediatric and young adult patients treated with radioactive iodine for differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(6):681-687.
116. Nasreen F, Nahar N, Sultana S, Alam F. Outcome of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma Patients Receiving a Cumulative Doses of? 600 mCi (22GBq) of I-131. *Bangladesh Journal of Nuclear Medicine*. 2014;17(2):114-119.
117. Lin J-D, Kuo S-F, Huang B-Y, Lin S-F, Chen S-T. The efficacy of radioactive iodine for the treatment of well-differentiated thyroid cancer with distant metastasis. *Nuclear Medicine Communications*. 2018;39(12):1091.
118. Li G, Lei J, Song L, et al. Radioiodine refractoriness score: A multivariable prediction model for postoperative radioiodine- refractory differentiated thyroid carcinomas. *Cancer Medicine*. 2018;7(11):5448-5456.
119. Yang X, Li J, Li X, et al. TERT promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer. *Journal of nuclear medicine*. 2017;58(2):258-265.

120. 표주연. *Molecular and histopathologic characteristics of radioiodine-refractory papillary thyroid cancer*, Graduate School, Yonsei University; 2016.
121. Gao L, Lin Y, Jiang Y, et al. Ultrasound characteristics of cervical lesions in patients with radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: a strobe-compliant article. *Medicine*. 2019;98(45).
122. Trịnh Thị Minh Châu, Lê Hữu Tâm, Xuân TQ. Kinh nghiệm 10 năm điều trị ung thư tuyến giáp bằng đồng vị phóng xạ I-131 tại bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*. 2004;8(2):154-163.
123. Valadão MM, Rosário PW, Borges MA, et al. Positive predictive value of detectable stimulated tg during the first year after therapy of thyroid cancer and the value of comparison with Tg-ablation and Tg measured after 24 months. *Thyroid*. 2006;16(11):1145-1149.
124. Chindris A, Diehl N, Crook J, Fatourech V, Smallridge R, Metabolism. Undetectable sensitive serum thyroglobulin (< 0.1 ng/ml) in 163 patients with follicular cell-derived thyroid cancer: results of rhTSH stimulation and neck ultrasonography and long-term biochemical and clinical follow-up. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2012;97(8):2714-2723.
125. Albano D, Tulchinsky M, Dondi F, et al. Thyroglobulin doubling time offers a better threshold than thyroglobulin level for selecting optimal candidates to undergo localizing [18F] FDG PET/CT in non-iodine avid differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2021;48(2):461-468.
126. Wang C, Zhang X, Li H, Li X, Lin Y. Quantitative thyroglobulin response to radioactive iodine treatment in predicting radioactive iodine-refractory thyroid cancer with pulmonary metastasis. *Journal of nuclear medicine*. 2017;12(7):e0179664.
127. Ko M-S, Lee JH, Shong YK, Gong GY, Baek JH. Normal and abnormal sonographic findings at the thyroidectomy sites in postoperative patients

- with thyroid malignancy. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194(6):1596-1609.
128. Kim DW, Choo HJ, Lee YJ, Jung SJ, Eom JW, Ha TK. Sonographic features of cervical lymph nodes after thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013;32(7):1173-1180.
 129. Lango M, Flieder D, Arrangoiz R, et al. Extranodal extension of metastatic papillary thyroid carcinoma: correlation with biochemical endpoints, nodal persistence, and systemic disease progression. *Thyroid*. 2013;23(9):1099-1105.
 130. Wang X, Cheng W, Liu C, Li J. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: current evidence on clinicopathologic features and molecular biology. *Oncotarget*. 2016;7(26):40792.
 131. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma showing postoperative recurrence to the central neck. *World journal of surgery*. 2011;35(4):767-772.
 132. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(9):4393-4397.
 133. Lin Y, Zhang X, He H, et al. 1657P Clinical and molecular profiles of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1300.
 134. Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(12):6373-6379.
 135. Nakayama H, Yoshida A, Nakamura Y, et al. Clinical significance of BRAF (V600E) mutation and Ki-67 labeling index in papillary thyroid carcinomas. *Anticancer research*. 2007;27(5B):3645-3649.

136. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(1):42.
137. Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain*. 2004;202(2):247-251.
138. Trovisco V, Soares P, Preto A, et al. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness. *Virchows Archiv*. 2005;446(6):589-595.
139. Koperek O, Kornauth C, Capper D, et al. Immunohistochemical detection of the BRAF V600E-mutated protein in papillary thyroid carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(6):844-850.
140. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(11):5399-5404.
141. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev*. 2007;28(7):742-762.
142. Kim J, Giuliano AE, Turner RR, et al. Lymphatic mapping establishes the role of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinoma. *Annals of surgery*. 2006;244(5):799.
143. Kebebew E, Weng J, Bauer J, et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Annals of surgery*. 2007;246(3):466.
144. Vasko V, Hu S, Wu G, et al. High prevalence and possible de novo formation of BRAF mutation in metastasized papillary thyroid cancer in lymph nodes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(9):5265-5269.

145. Xu X, Quiros RM, Gattuso P, Ain KB, Prinz RA. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. 2003;*Cancer research*63(15):4561-4567.
146. Colombo C, Minna E, Gargiuli C, et al. The molecular and gene/miRNA expression profiles of radioiodine resistant papillary thyroid cancer. *Clinical Cancer Research*. 2020;39(1):1-14.
147. Sabra M, Dominguez J, Grewal R, et al. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(5):E829-E836.
148. Riesco-Eizaguirre Garcilaso, Gutierrez-Martinez P., García-Cabezas Miguel Angel, Nistal Manuel, Pilar S. The oncogen BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I targeting to the membrane. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13:257-269.
149. Lamartina L, Borget I, Mirghani H, et al. Surgery for neck recurrence of differentiated thyroid cancer: outcomes and risk factors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(3):1020-1031.
150. Onuma AE, Beal EW, Nabhan F, et al. Long-term efficacy of lymph node reoperation for persistent papillary thyroid cancer: 13-year follow-up. *Annals of surgical oncology*. 2019;26(6):1737-1743.
151. Yim JH, Kim WB, Kim EY, et al. The outcomes of first reoperation for locoregionally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma in patients who initially underwent total thyroidectomy and remnant ablation. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2011;96(7):2049-2056.
152. Alzahrani A, Mohamed G, Al Shammari A, Aldasouqi S, Abdal Salam S, Shoukri M. Long-term course and predictive factors of elevated serum thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan in

- differentiated thyroid cancer. *Journal of endocrinological investigation*. 2005;28(8):540-546.
153. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-1349.
 154. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clinical endocrinology*. 2012;77(1):132-138.
 155. Piccardo A, Puntoni M, Bottoni G, et al. Differentiated thyroid cancer lymph-node relapse. Role of adjuvant radioactive iodine therapy after lymphadenectomy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44:926-934.
 156. Bouvet C, Barres B, Kwiatkowski F, et al. Re-treatment with adjuvant radioactive iodine does not improve recurrence-free survival of patients with differentiated thyroid cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:671.
 157. Saïe C, Wassermann J, Mathy E, et al. Impact of age on survival in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer patients. *European Journal of Endocrinology*. 2021;184(5):667-676.
 158. Giovanella L, Maffioli M, Ceriani L, De Palma D, Spriano G. Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. *Clinical chemistry laboratory medicine*. 2009;47(8):1001-1004.
 159. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid*. 2011;21(7):707-716.

160. Shi X, Liu R, Basolo F, et al. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2016;101(1):264-274.
161. Capdevila J, Matos I, Mancuso FM, et al. Identification of Expression Profiles Defining Distinct Prognostic Subsets of Radioactive-Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer from the DECISION Trial RNA Expression Profiles in Differentiated Thyroid Cancer. *Molecular cancer therapeutics*. 2020;19(1):312-317.
162. Liu J, Liu R, Shen X, Zhu G, Li B, Xing M. The genetic duet of BRAF V600E and TERT promoter mutations robustly predicts loss of radioiodine avidity in recurrent papillary thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(2):177-182.
163. Meng Z, Matsuse M, Saenko V, et al. TERT promoter mutation in primary papillary thyroid carcinoma lesions predicts absent or lower ¹³¹I uptake in metastases. *IUBMB life*. 2019;71(7):1030-1040.
164. Collina F, La Sala L, Liotti F, et al. AXL is a novel predictive factor and therapeutic target for radioactive iodine refractory thyroid cancer. *Cancers*. 2019;11(6):785.

PHỤ LỤC 1: MỘT SỐ TIÊU CHUẨN TRONG NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Chuẩn đoán giai đoạn TNM của ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa theo Liên ủy ban về Ung thư Mỹ (AJCC) năm 2010

T – U nguyên phát	
Tx	Không đánh giá được u nguyên phát.
T0	Không phát hiện được u nguyên phát.
T1	U có kích thước lớn nhất ≤ 2 cm, giới hạn trong tuyến giáp.
T1a	Kích thước u ≤ 1 cm, giới hạn trong tuyến giáp.
T1b	Kích thước u > 1 cm nhưng ≤ 2 cm, giới hạn trong tuyến giáp.
T2	U có kích thước lớn nhất > 2 cm nhưng ≤ 4 cm, giới hạn trong tuyến giáp
T3	U có kích thước lớn nhất > 4 cm còn giới hạn trong tuyến giáp hoặc bất kỳ khối u nào có xâm lấn tối thiểu ra ngoài tuyến giáp (xâm lấn vào cơ ức-giáp hoặc phần mềm quanh tuyến giáp).
T4a	U kích thước bất kỳ vượt qua vỏ bao tuyến giáp xâm lấn vào phần mềm dưới da, thanh quản, khí quản, thực quản hoặc dây thần kinh quặt ngược.
T4b	U xâm lấn cận trước cột sống hoặc động mạch cảnh hoặc các mạch máu trung
N – Di căn hạch vùng	
Nx	Không đánh giá được hạch vùng
N0	Không di căn hạch vùng
N1	Có di căn hạch vùng
N1a	Di căn hạch nhóm VI (hạch trước khí quản, cạnh khí quản, trước thanh quản)
N1b	Di căn hạch cổ cùng bên, đối bên hoặc cả 2 bên (nhóm I, II, III, IV, V) hoặc hạch sau hầu hoặc hạch trung thất trên (nhóm VII)
M - Di căn xa	
M0	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa

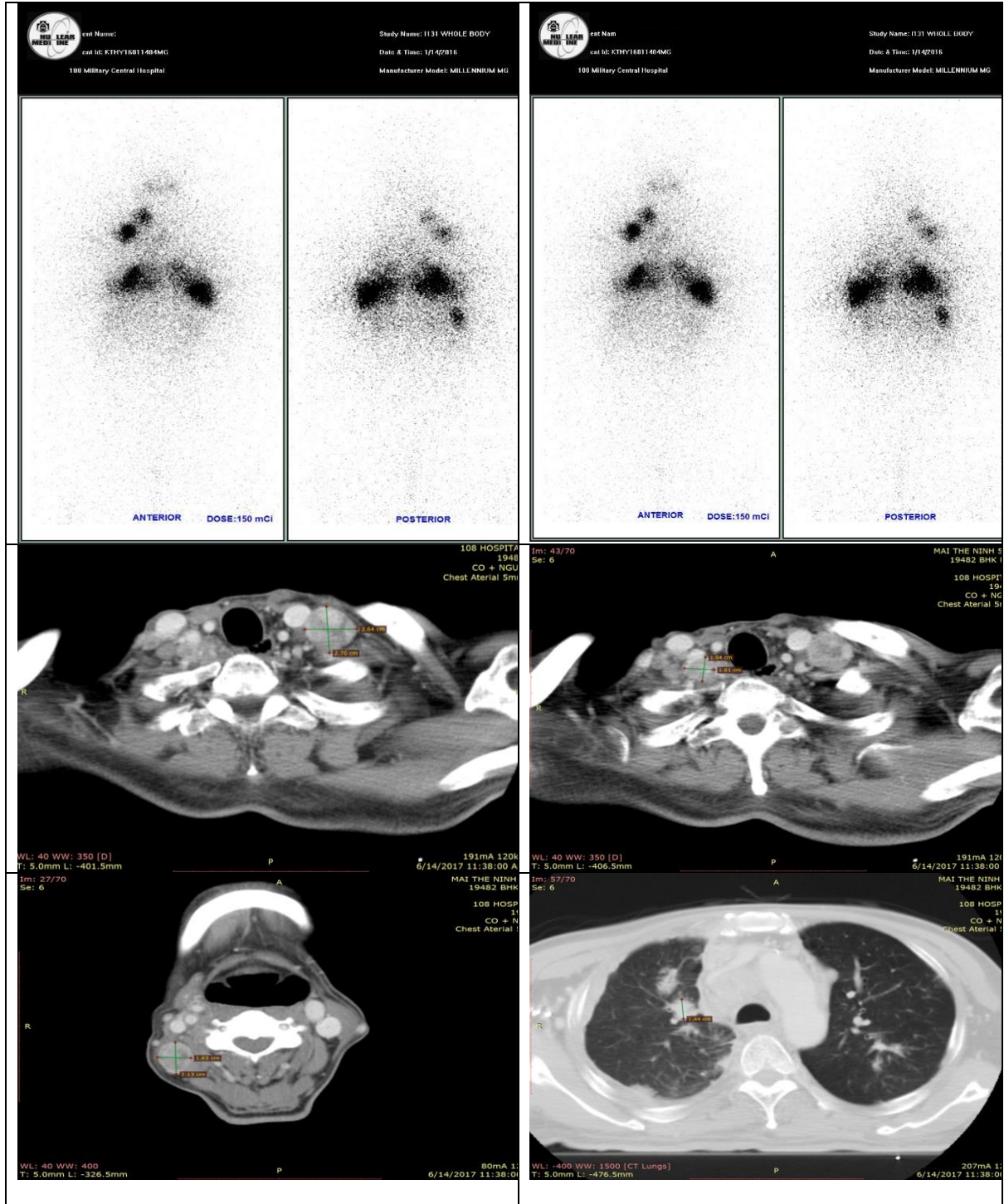
Bảng 2: Phân chia giai đoạn theo AJCC 7 (2010)

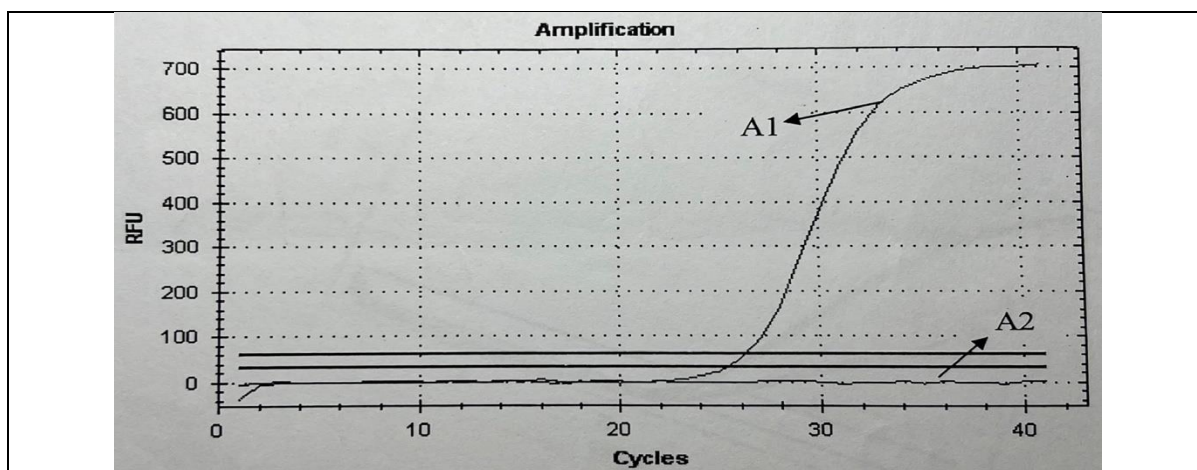
Ung thư biểu mô thể nhú hoặc thể nang		
	< 45 tuổi	≥ 45 tuổi
Giai đoạn I	T bất kỳ, N bất kỳ, M0	T1a - T1b, N0, M0
Giai đoạn II	T bất kỳ, N bất kỳ, M1	T2, N0, M0
Giai đoạn III		T3, N0, M0
Giai đoạn IVA		T1-T3, N1a, M0
Giai đoạn IVB		T4a, N0-N1a, M0
Giai đoạn IVC		T1-T4a, N1b, M0
		T4b, N bất kì, M0
		T bất kì, N bất kì, M1

Bảng 3: Đánh giá nguy cơ tái phát của UTTGBH (ATA 2009)

Nguy cơ thấp	<p>Có tất cả các đặc điểm sau:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Không có di căn tại vùng hoặc di căn xa.2. Tất cả các khối u đại thể đều được phẫu thuật cắt bỏ.3. U không xâm lấn các mô hoặc cấu trúc xung quanh.4. U không có các đặc điểm mô bệnh học tiến triển và xâm lấn như tế bào cao (tall cell), ung thư biểu mô dạng đảo hoặc cột (insular, columnar cell carcinoma) hoặc xâm lấn mạch máu.5. Không có sự bắt giữ ^{131}I bên ngoài giường tuyến giáp trên xạ hình toàn thân sau điều trị lần đầu tiên.
Nguy cơ trung bình	<p>Có bất kỳ một trong các đặc điểm sau:</p> <ol style="list-style-type: none">1. U xâm lấn vi thể phần mềm xung quanh tuyến giáp ở lần phẫu thuật đầu tiên.2. Di căn hạch cổ hoặc có sự bắt giữ ^{131}I bên ngoài giường tuyến giáp trên xạ hình toàn thân sau điều trị xóa mô giáp còn lại.3. U có các đặc điểm mô bệnh học tiến triển và xâm lấn như tế bào cao hoặc xâm lấn mạch máu.
Nguy cơ cao	<p>Có bất kỳ một trong các đặc điểm sau:</p> <ol style="list-style-type: none">1. U xâm lấn đại thể.2. Không thể phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn u.3. Di căn xa.4. Nồng độ Tg huyết thanh không tương xứng với hình ảnh trên XHTT sau điều trị.

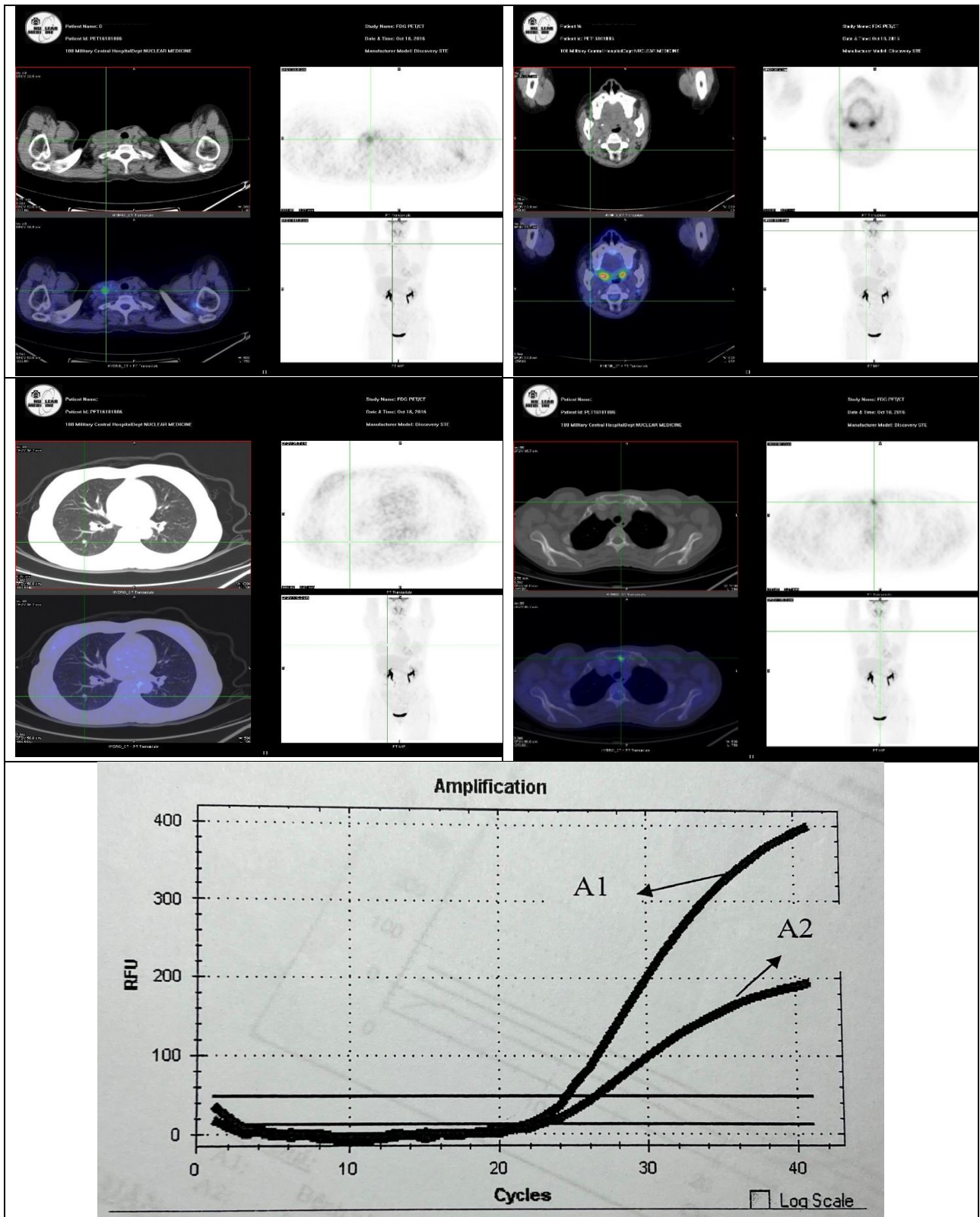
PHỤ LỤC 2: MỘT SỐ CA LÂM SÀNG MINH HỌA CA LÂM SÀNG 1





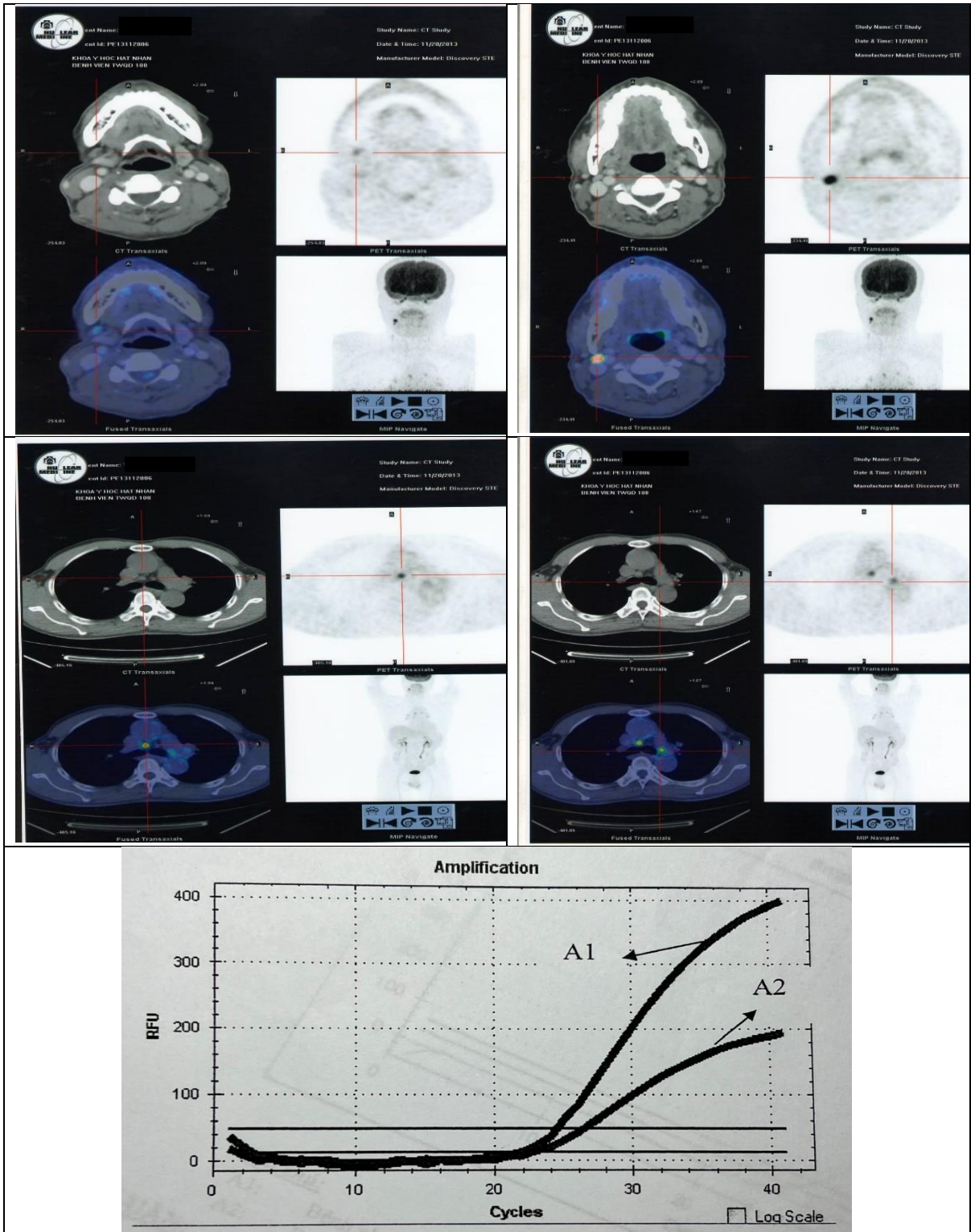
Bệnh nhân Mai Thế N. 60 tuổi, MHS: 15029192, chẩn đoán: UTTG thể nang TxN1bM1(phổi) đã PT, điều trị ^{131}I 6 lần tổng liều 900mCi. Trên xạ hình toàn thân sau điều trị thấy nhiều tổn thương bắt phóng xạ tại hạch cổ và 2 phổi, các tổn thương này tiến triển nhanh. Xét nghiệm Tg ức chế 57,12 ng/ml. Trên phim CT thấy nhiều tổn thương hạch cổ 2 bên, kích thước lớn nhất 26 x35 mm và các tổn thương dạng nốt 2 bên phổi kích thước lớn nhất 1,4cm. Bệnh nhân được xác định kháng i-ốt phóng xạ theo tiêu chuẩn 4 theo ATA 2015 (bệnh tiến triển mặc dù tổn thương bắt phóng xạ). Bệnh nhân được phẫu thuật vét hạch cổ ngày 03/02/2015 lấy được 5 hạch kích thước lớn nhất 4cm. GLBP: di căn UTTG thể nang vào hạch và tổ chức liên kết mỡ kế cận. Xét nghiệm đột biến gen *BRAF V600E* âm tính. Bệnh nhân được đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật là đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (tổn thương phổi), Tg ức chế sau phẫu thuật là 79,11 ng/ml. Sau đó được điều trị I-131 lần 7 tháng 5/2015 liều 175mCi. Tháng 7/2015, siêu âm phát hiện hạch nhóm IV cổ phải, kích thước 15x8mm, FNA: hạch di căn UTTG thể nang, CT: hạch thượng đòn phải <1,2cm, 2 ổ mờ nhỏ dạng phổi-màng phổi phần ngoài thùy giữa phải (KT 11,7x 13,4 x 21,7mm) và thùy dưới trái, hạch di căn trước khí quản và cực trên rốn phổi trái. Bệnh nhân được xác định bệnh tiến triển, điều trị liệu pháp ức chế TSH. Tháng 9/2016 xuất hiện tràn dịch màng phổi phải, sau đó được điều trị triệu chứng, chọc hút dịch màng phổi nhiều lần, tử vong do suy hô hấp 18/6/2018.

CA LÂM SÀNG 2



Bệnh nhân Đinh Thị C. 51 tuổi, MHS: 16590147, chẩn đoán: UTTG thể nhú T4aN1bM0 đã PT, điều trị ^{131}I 2 lần tổng liều 275mCi. Tg kích thích và Tg ức chế >500ng/ml. Xạ hình sau điều trị liều 150mCi âm tính. Trên hình ảnh PET/CT thấy tổn thương hạch cổ phải: thượng đòn, nhóm IIb, nhóm VI, kích thước 26 x35 mm và tổn thương nốt mờ phổi phải, kích thước 9mm, hình ảnh tổn thương cán xương ức. Bệnh nhân được xác định kháng i-ốt phóng xạ theo tiêu chuẩn 1 theo ATA 2015 (tổn thương không bắt phóng xạ ngay từ đầu). Bệnh nhân được phẫu thuật vét hạch cổ ngày 09/11/2016 lấy được 4 hạch cổ hạch lớn nhất 3,5cm. GLBP: di căn UTTG thể nhú vào hạch. Xét nghiệm đột biến gen *BRAF V600E* dương tính. Bệnh nhân được đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật là đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (tổn thương phổi, xương), Tg ức chế sau phẫu thuật là 46,17 ng/ml. Sau đó được điều trị I-131 lần 3 tháng 6/2017 liều 150mCi. Tháng 10/2018 siêu âm phát hiện hạch nhóm III cổ phải, kích thước 10x7mm, FNA: hạch di căn UTTG thể nhú, CT: hạch nhóm III cổ phải, nốt mờ 2 phổi phải (KT 11mm). Bệnh nhân được xác định bệnh tiến triển, điều trị liệu pháp ức chế TSH. Tháng 10/2020 chụp PET/CT phát hiện di căn hạch cổ phải, di căn phổi và tổn thương cột sống cổ C2 đến C5, bệnh nhân được xạ trị cột sống cổ 30Gy.

CA LÂM SÀNG 3



Bệnh nhân Trần Văn T. 63 tuổi, MHS: 17323096, chẩn đoán: UTTG thể nhú TxN0M0 đã PT, điều trị ¹³¹I 6 lần tổng liều 800mCi. Tg kích thích 179 ng/ml, Tg ức chế là 30,59 ng/ml. Xạ hình sau điều trị ¹³¹I liều 150mCi không có tổn thương bắt xạ vùng cổ, có tổn thương bắt xạ vùng trung thất. Trên hình ảnh PET/CT thấy tổn thương hạch cổ phải: nhóm II, kích thước 26 x35 mm và tổn thương hạch trung thất. Bệnh nhân được xác định kháng i-ốt phóng xạ theo tiêu chuẩn 1 theo ATA 2015 (tổn thương không bắt phóng xạ ngay từ đầu). Bệnh nhân được phẫu thuật vét hạch cổ ngày 22/5/2017 lấy được 1 hạch cổ phải kích thước 1,5cm. GLBP: di căn UTTG thể nhú vào hạch. Xét nghiệm đột biến gen *BRAF V600E* dương tính. Bệnh nhân được đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật là đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (tổn thương hạch trung thất), Tg ức chế sau phẫu thuật là 1,6 ng/ml. Sau đó được điều trị liệu pháp ức chế TSH, bệnh ổn định, không phát hiện tổn thương di căn mới, kích thước hạch trung thất không tăng.