

UNG THƯ TUYẾN GIÁP

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tuyến giáp là loại ung thư phổ biến. Theo GLOBOCAN 2018, ung thư tuyến giáp đứng hàng thứ 11 trong tổng số các ca ung thư ở cả hai giới với khoảng 567.000 ca mới mắc hàng năm, đứng thứ 5 trong số các loại ung thư ở nữ giới và đứng thứ 15 trong số các loại ung thư ở nam giới. Tỷ lệ mắc khoảng 3,1/100.000 dân ở cả hai giới và tỷ lệ nam/nữ là 1/3.

Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ: Hiện nay người ta chưa tìm thấy nguyên nhân rõ ràng trong cơ chế sinh bệnh ung thư tuyến giáp. Tuy nhiên người ta thấy có một số yếu tố sau liên quan tới ung thư tuyến giáp bao gồm: Tiền sử xạ trị vùng cổ trước đó; vụ thả bom nguyên tử của Mỹ ở Hiroshima và Nagasaki (Nhật Bản) và sau vụ nổ nhà máy điện nguyên tử Chernobyl; Tiền sử có mắc bệnh u đơn nhân hoặc đa nhân trước đó. Đối với ung thư tuyến giáp thể tủy, có tính chất gia đình và di truyền. Những bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể tủy thường nằm trong bệnh cảnh đa u nội tiết MEN 2. Yếu tố di truyền và nguồn gốc gen: RET, RAS, BRAF.

Ung thư tuyến giáp chia làm hai nhóm khác nhau về lâm sàng và tiên lượng, đó là ung thư tuyến giáp thể biệt hóa và ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa. Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tiến triển chậm, tiên lượng tốt. Ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa tiến triển nhanh, bệnh nhân thường đến viện khi khối u và hạch đã xâm lấn rộng, không cắt bỏ được, di căn xa sớm và tiên lượng xấu.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

Triệu chứng ung thư tuyến giáp thường nghèo nàn, bệnh nhân thường đến viện với triệu chứng đầu tiên là nhìn thấy hoặc sờ thấy khối u vùng cổ hoặc phát hiện tình cờ qua siêu âm tuyến giáp. Cũng có khi bệnh nhân đến viện vì sờ thấy hạch cổ hoặc di căn xa trước khi sờ thấy u tuyến giáp.

2.1.1. Triệu chứng cơ năng

– Trong giai đoạn đầu: Triệu chứng cơ năng thường nghèo nàn, ít có giá trị. Tình huống lâm sàng thường gặp nhất là bệnh nhân tự phát hiện hoặc đi khám sức khỏe định kỳ thấy u.

– Ở giai đoạn muộn hoặc khối u xâm lấn có thể xuất hiện triệu chứng như: chèn ép, xâm lấn dây thần kinh quặt ngược gây nói khàn. Đây là đặc điểm có thể gợi ý khối u giáp là ung thư, bởi khối u giáp lành tính hiếm khi gây khàn tiếng. Chèn ép thực quản gây khó nuốt. Khó thở do u xâm lấn vào khí quản. Một số bệnh nhân đến viện vì triệu chứng của di căn xa, qua thăm khám mới phát hiện được u tuyến giáp.

2.1.2. Triệu chứng thực thể

– U giáp: Thông thường các khối ung thư tuyến giáp thường biểu hiện một khối đơn độc ở một thùy hoặc eo giáp hơn là ung thư đa ổ hoặc ung thư cả hai thùy.

– Hạch cổ: Đa số là hạch nhóm VI, cảnh cùng bên, ít gặp các nhóm hạch vùng khác. Hạch thường rắn, không đau, di động được khi hạch chưa xâm lấn, di động hạn chế khi hạch to hoặc xâm lấn.

Đánh giá lâm sàng cần quan tâm tới một số yếu tố nguy cơ có khả năng ung thư:

- U giáp lớn nhanh
- Mật độ cứng khi khám
- Dính vào các cấu trúc lân cận
- Tiền sử gia đình có ung thư tuyến giáp
- Khàn tiếng
- Khó nuốt, nuốt vướng do u chèn ép
- Da vùng cổ có thể bị thâm nhiễm hoặc sùi loét chảy máu
- Có u giáp kèm theo hạch cổ

2.2. Cận lâm sàng

2.2.1. Chẩn đoán tế bào học (chọc hút kim nhỏ - FNA)

Là xét nghiệm cho kết quả nhanh, an toàn, giá trị cao trong chẩn đoán, độ chính xác vào khoảng 90-95%. Có thể làm tế bào học tại u hoặc tại hạch. Kết quả được đánh giá theo phân loại của Bethesda năm 2017.

2.2.2. Siêu âm vùng cổ

– Là phương pháp cần thiết giúp phân biệt u đặc và u nang.

– Ngoài ra, siêu âm còn cho phép xác định vị trí, số lượng, kích thước, tính chất, sự xâm lấn của u tuyến giáp và hạch cổ. Trên hình ảnh siêu âm khối ung thư tuyến giáp thường có hình ảnh nhân đặc giảm âm, ranh giới không rõ, có thể có vi vôi hóa trong khối, chiều cao lớn hơn chiều rộng, hạch cổ to và tính chất hạch bất thường.

– Siêu âm hướng dẫn việc chọc hút tế bào chính xác hơn, đặc biệt là u nhỏ.

– Hiện nay việc sử dụng TIRADS (Thyroid Imaging Reporting ADN Data System) đánh giá các khối u tuyến giáp khá phổ biến. Hệ thống này được chia làm 6 loại từ TIRADS I - TIRADS VI theo ACR 2017.

2.2.3. Chụp CT scan và chụp MRI vùng cổ

Chụp CT scan và chụp MRI vùng cổ giúp đánh giá kỹ hơn mức độ xâm lấn u giáp và hạch với cơ quan xung quanh như khí quản, thực quản, phần mềm vùng cổ.

2.2.4. Xạ hình tuyến giáp

Xạ hình tuyến giáp thường dùng ^{131}I . Trong chẩn đoán, tế bào ung thư tuyến giáp không hoặc ít bắt Iod và biểu hiện bởi các nhân lạnh trên xạ hình. Ngoài ra, xạ hình tuyến giáp có giá trị cao xác định tuyến giáp lạc chỗ cũng như là đánh giá khối

lượng mô giáp còn lại sau phẫu thuật. Xạ hình toàn thân với ^{131}I rất có ích trong việc phát hiện di căn xa.

2.2.5. Sinh thiết tức thì trong mổ

Đây là phương pháp có độ chính xác cao giúp phẫu thuật viên quyết định phương pháp phẫu thuật ngay trong mổ.

2.2.6. Chỉ điểm sinh học, các xét nghiệm hormon tuyến giáp

– Chỉ điểm u:

+Với ung thư tuyến giáp thể biệt hoá: Tg có vai trò trong việc tiên lượng và theo dõi sau điều trị.

+Với ung thư thể tủy: Calcitonin và CEA có vai trò trong tiên lượng và theo dõi sau điều trị.

– Nồng độ hormon tuyến giáp: Trong ung thư tuyến giáp nồng độ các hormon tuyến giáp (FT4, TSH) trong giới hạn bình thường.

3. CHẨN ĐOÁN GIẢI PHẪU BỆNH

Trong thực hành lâm sàng thường chia thành 4 loại sau: ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang, ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy và ung thư biểu mô tuyến giáp thể không biệt hóa.

– Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa: chiếm khoảng 90% gồm thể nhú, thể nang và loại kết hợp cả thể nhú và nang.

– Ung thư tuyến giáp thể tủy: chiếm khoảng từ 1-5%.

– Ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa: chiếm khoảng 5%.

Chẩn đoán giai đoạn

Phân loại theo giai đoạn TNM theo AJCC 2017

– T (tumor): Khối u nguyên phát.

T_x U nguyên phát không xác định được

T₀ Không có bằng chứng của khối u nguyên phát

T₁ U có đường kính $\leq 2\text{cm}$, giới hạn trong tuyến giáp

• T_{1a} U có đường kính $\leq 1\text{cm}$

• T_{1b} U có đường kính 1-2cm

T₂ U có đường kính 2-4cm, giới hạn trong tuyến giáp

• T_{2a} U có đường kính $> 4\text{cm}$, giới hạn trong tuyến giáp

• T_{2b} U kích thước bất kỳ có vi xâm lấn ra ngoài tuyến giáp (như xâm lấn cơ ức giáp hoặc tổ chức xung quanh tuyến giáp).

T₄: Tiến triển tại chỗ

- T_{4a}: Khối u kích thước bất kỳ phá vỡ vỏ bao tuyến giáp xâm lấn tổ chức mô mềm dưới da, thanh quản, khí quản, thực quản hoặc thân kinh thanh quản ngược.
 - T_{4b}: U kích thước bất kỳ xâm lấn cân trước sống, bao cảnh hoặc các mạch máu trung thất.
- N (node): Hạch lympho trong vùng cổ và trung thất trên.
- N_x: Hạch vùng không xác định được
- N₀: Không di căn hạch
- N₁: Di căn đến hạch lympho vùng
- N_{1a}: Di căn hạch nhóm VI: Hạch trước khí quản, quanh khí quản, trước thanh quản (hạch Delphian), hoặc hạch trung thất trên (nhóm VII).
 - N_{1b}: Di căn hạch cổ cùng bên, hai bên hoặc đối bên (nhóm I, II, III, IV, V) hoặc hạch sau hầu.
- M (metastase): Di căn xa.
- M₀: Không có di căn xa.
- M₁: Có di căn xa.

Xếp giai đoạn TNM

Thể nhú và nang

– Bệnh nhân dưới 55 tuổi

+ Giai đoạn I:	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M ₀
+ Giai đoạn II:	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M ₁

– Bệnh nhân ≥ 55 tuổi

+ Giai đoạn I:	T _{1,2}	N ₀	M ₀
+ Giai đoạn II:	T _{3a,b}	Bất kỳ N	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
+ Giai đoạn III:	T _{4a}	Bất kỳ N	M ₀
+ Giai đoạn IV _a :	T _{4b}	Bất kỳ N	M ₀
+ Giai đoạn IV _b :	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M ₁

Thể tủy (mọi lứa tuổi)

– Giai đoạn I:	T ₁	N ₀
– Giai đoạn II:	T _{2,3}	N ₀
– Giai đoạn III:	T ₁₋₃	N _{1a}

– Giai đoạn IV _a :	T _{4a}	Bất kỳ N
	T ₁₋₃	N _{1b}
– Giai đoạn IV _b :	T _{4b}	Bất kỳ N
– Giai đoạn IV _c :	Bất kỳ T	Bất kỳ N

Thể không biệt hóa (tất cả ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa đều phân loại ở giai đoạn IV)

– Giai đoạn IV _a :	T _{1-3a}	Bất kỳ N	M ₀
– Giai đoạn IV _b :	T _{1-3a}	N ₁	M ₀
	T _{3b}	Bất kỳ N	M ₀
	T ₄	Bất kỳ N	M ₀
– Giai đoạn IV _c :	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M ₁

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc điều trị

Phẫu thuật có vai trò chủ đạo trong điều trị ung thư tuyến giáp. I-131 có vai trò hỗ trợ với nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hoá. Liệu pháp nội tiết giúp kiểm soát bệnh tốt hơn. Xạ trị chiếu ngoài được chỉ định cho loại ung thư không biệt hóa hoặc loại biệt hóa nhưng ở giai đoạn muộn không thể phẫu thuật được. Điều trị bằng hóa chất và điều trị đích thường áp dụng ở giai đoạn muộn và ít hiệu quả.

4.1.1. Phẫu thuật

Ung thư tuyến giáp thể biệt hoá

– Với u giáp:

+Chỉ định cắt giáp toàn bộ trong những trường hợp:

- Tiền sử xạ trị vùng cổ
- U giai đoạn T_{3,4}
- Có tổn thương thùy đối bên
- Có di căn hạch cổ
- Có di căn xa
- Ung thư tuyến giáp tái phát

– Ngoài những trường hợp chỉ định cắt giáp toàn bộ bệnh nhân được chỉ định cắt thùy và eo giáp.

– Với hạch cổ:

+Nhóm cN0: Vết hạch cổ nhóm VI dự phòng với u T₃,T₄.

+Nhóm cN1: Vết hạch cổ nhóm hạch có bằng chứng di căn.

Ung thư tuyến giáp thể túy

- Với u giáp: Chỉ định cắt giáp toàn bộ cho tất cả các trường hợp.
- Với hạch cổ:

+Nhóm cN0: Vết hạch cổ nhóm VI dự phòng. Vết hạch cảnh dự phòng còn đang tranh cãi.

+Nhóm cN1: Vết hạch cổ nhóm hạch có bằng chứng di căn.

Ung thư giáp trạng không biệt hóa: chỉ định cắt giáp toàn bộ + vét hạch cổ triệt căn còn khả năng phẫu thuật. Tuy nhiên thể mô bệnh học này thường đến viện ở giai đoạn muộn và không còn khả năng phẫu thuật, nên thường chỉ phẫu thuật triệu chứng như mở khí quản hay mở thông dạ dày, sau đó hoá xạ trị.

4.1.2. Điều trị ¹³¹I (Radioactive iodine - RAI)

- Mục tiêu: giúp giảm tỷ lệ tái phát ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao.
- Chỉ định: dành cho các loại ung thư thể biệt hóa (nhú, nang) nguy cơ cao như đa ổ, u T₃, T₄, di căn hạch, di căn xa và có nồng độ Tg cao sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ. Trước khi điều trị I-131, bệnh nhân phải được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp.

4.1.3. Điều trị nội tiết

- Điều trị nội tiết bằng levothyroxin sau phẫu thuật để giảm nồng độ TSH, qua đó hạn chế sự phát triển của tế bào tuyến giáp.

- Với những trường hợp có nguy cơ tái phát cáo nên duy trì nồng độ TSH dưới 0,1mU/L. Còn đối với trường hợp nguy cơ thấp thì nên duy trì nồng độ TSH từ 0,1- giới hạn dưới của giá trị tham chiếu.

4.1.4. Xạ trị chiếu ngoài

- Trong ung thư tuyến giáp biệt hóa chỉ định xạ trị là rất hạn chế bởi tế bào ung thư của thể này ít nhạy cảm với xạ trị. Xạ trị được chỉ định cho những bệnh nhân không có khả năng phẫu thuật, tại những vị trí tổn thương không cắt bỏ được bằng phẫu thuật.

- Trong ung thư tuyến giáp thể túy: Xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật chưa được chứng minh có vai trò rõ ràng trong điều trị. Tuy nhiên, xạ trị được chỉ định cho những bệnh nhân không có khả năng phẫu thuật, tại những vị trí tổn thương không cắt bỏ được bằng phẫu thuật.

- Trong ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa: Xạ trị sau phẫu thuật là chỉ định gần như bắt buộc với mục đích kiểm soát tái phát tại chỗ và hệ thống hạch.

4.1.5. Điều trị nội khoa

Hóa chất

Hóa trị được chỉ định trong trường hợp ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa. Các phác đồ được sử dụng thường có chứa doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, cisplatin, carboplatin. Tùy vào tình trạng bệnh chúng ta có thể lựa chọn phác đồ kết hợp hoặc đơn trị.

Điều trị đích

Điều trị đích trong ung thư tuyến giáp có thể cải thiện thời gian sống bệnh, giảm nhẹ triệu chứng và thường áp dụng đối với bệnh nhân thất bại sau điều trị I-131, hoặc chống chỉ định.

– Thuốc điều trị đích được sử dụng trong ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa: Các thuốc kháng BRAF như dabrafenib* và trametinib*, thuốc kháng NTRK là larotrectinib*.

– Thuốc điều trị đích được sử dụng trong ung thư giáp thể biệt hóa, thể tùy là các thuốc kháng TKI như sorafenib, pazopanib, cabozatinib*, sunitinib, axitinib*, lenvatinib*...

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

- Khám lâm sàng: phát hiện tái phát u, hạch, các dấu hiệu của di căn xa
- Cận lâm sàng:

+Xét nghiệm FT4, TSH, Tg huyết thanh

+Đối với thể tủy, xét nghiệm calcitonin và CEA

+Chụp Xquang phổi phát hiện di căn

+Siêu âm phần mềm vùng cổ và xạ hình tuyến giáp với ¹³¹I

+Trong trường hợp với bệnh nhân Tg ở mức cao >10ng/ml. Xạ hình tuyến giáp, khám lâm sàng, siêu âm và CT scan không phát hiện tổn thương tái phát, di căn có thể được chỉ định chụp PET-CT với ¹⁸F-FDG.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân (sách dùng sau Đại học). Giáo trình Trường Đại học Y Hà Nội. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2013). Điều trị bệnh Basedow và ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bằng ¹³¹I. Nhà xuất bản Y học.
5. Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương (2017). Điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bằng ¹³¹I. Nhà xuất bản Y học.
6. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

8. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Brose MS, Nutting CL, Jarzab B et al (2014). Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, doubleblind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 jul 26;384(9940):319-28.
10. Christiaan Schiepers. (2006). *Diagnostic Nuclear Medicine*. Springer - Verlag - Verlag Berlin Heidelberg.
11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Thyroid carcinoma, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
12. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer 2015.
13. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al (2015). Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*;372(7): 621-30.
14. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014). *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.
15. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al (2018). Efficacy of larotrectinib in TRK fusion positive cancers in adult and children. *N Engl J Med*; 378(8):731-739.