

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



NGUYỄN THÀNH CÔNG

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
TUYẾN GIÁP KHÁNG TRỊ VỚI I-131**

Ngành: Ngoại lồng ngực

Mã số: 62720124

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH - NĂM 2025

Công trình nghiên cứu hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. GS.TS. TRẦN QUYẾT TIẾN

2. TS. BS TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH

Phản biện 1:.....

Phản biện 2:.....

Luận án được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Trường

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Họp tại

Vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại Thư Viện:

- Thư viện quốc gia Việt Nam
- Thư viện khoa học tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

1. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1.1. Lý do chọn đề tài

Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa (UTTGBH) chiếm khoảng 90% các trường hợp ung thư tuyến giáp. Đây là thể bệnh có tiên lượng tốt vì có khả năng điều trị bằng I-131. Phẫu thuật cắt gần hoàn toàn hoặc hoàn toàn tuyến giáp, I-131 sau phẫu thuật để diệt mô giáp và mô ung thư còn sót lại, kết hợp liệu pháp hocmôn thay thế là điều trị đa mô thức chuẩn hiện nay. Khoảng 5 – 15% bệnh nhân UTTGBH trở nên kháng trị I-131 với tiên lượng xấu: tỷ lệ sống thêm đặc hiệu bệnh 5 năm khoảng 60 – 70%, tỷ lệ sống thêm 10 năm còn 10%, thời gian sống trung bình chỉ 2,5 – 3,5 năm. Tại Việt Nam, phẫu thuật kết hợp I-131 là phương pháp đã được áp dụng rộng rãi, đạt hiệu quả tốt nhưng kháng trị với I-131 vẫn là thách thức và còn nhiều tranh cãi trong thực hành lâm sàng, đặc biệt là kháng trị I-131 nhóm IV (nhóm có tổng liều điều trị I-131 > 600 mCi). Điều trị UTTGBH kháng I-131 gặp nhiều khó khăn do đáp ứng kém với hóa trị và xạ trị. Mặc dù gần đây liệu pháp trúng đích đã cho thấy hiệu quả cải thiện sống còn, nhưng chi phí cao, thời gian điều trị kéo dài và nhiều tác dụng phụ nên chỉ định chủ yếu cho những trường hợp bệnh tiến triển. Mặt khác, chưa có nghiên cứu nào trong nước với cỡ mẫu và thời gian theo dõi đủ lớn để đánh giá cụ thể vấn đề này.

Từ thực trạng này, chúng tôi thực hiện đề tài: “Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư tuyến giáp kháng trị với I-131” nhằm

đánh giá, phân tích đặc điểm các nhóm kháng trị với I-131, các phương pháp và hiệu quả điều trị.

1.2. Mục tiêu nghiên cứu

1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa trước kháng trị theo định nghĩa của hiệp hội tuyến giáp Châu Âu (ETA).

2. Phân tích đặc điểm các nhóm kháng trị và các phương pháp điều trị sau kháng trị.

3. Đánh giá kết quả điều trị: Tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ và thời gian sống thêm toàn bộ.

1.3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- **Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bao gồm thể nhú, thể nang bằng giải phẫu bệnh; Phẫu thuật cắt hoàn toàn và gần hoàn toàn tuyến giáp \pm nạo hạch cổ; có chỉ định và được điều trị bằng I-131 và có đánh giá sau điều trị; Kháng trị với I-131 (theo tiêu chuẩn của ETA 2019).

- Thiết kế đoàn hệ hồi cứu, theo dõi bắt đầu từ 4/2020 đến hết 12/2024 dựa trên hồ sơ bệnh án.

2.4. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Kết quả nghiên cứu cung cấp dữ liệu dịch tễ và tiên lượng rõ ràng cho nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị iốt tại một trung tâm trong nước. Hướng dẫn chiến lược điều trị cá thể hóa, dựa trên phân loại ETA 2019 và các

yếu tố tiên lượng và khẳng định rằng bệnh kháng trị không đồng nghĩa với tiên lượng xấu tuyệt đối.

Tiếp tục điều trị I-131 ở những bệnh nhân kháng trị, đặc biệt là kháng trị nhóm IV (tổng liều > 600 mCi) theo phân loại ETA 2019 vẫn là lựa chọn khả quan, có hiệu quả và tác dụng phụ chấp nhận được nhưng cần dựa trên đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học, xạ hình toàn thân và kết quả sinh hóa.

Phẫu thuật, xạ trị...là các phương pháp điều trị phối hợp có thể xem xét thực hiện để tăng hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ở cả những trường hợp còn chỉ định và không còn chỉ định điều trị I-131.

2.5. Bố cục của luận án

Luận án gồm 134 trang với các phần: Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu: 03 trang; Tổng quan tài liệu: 41 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 18 trang; Kết quả: 33 trang; Bàn luận: 39 trang; Kết luận và Kiến nghị: 03 trang. Luận án có 33 bảng, 9 hình, 20 biểu đồ, 2 lưu đồ và 184 tài liệu tham khảo, trong đó có 06 tài liệu tiếng Việt và 178 tài liệu tiếng Anh.

2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

2.1. Phân loại mô bệnh học

90% ung thư tuyến giáp là thể biệt hóa, đây là thể có khả năng hấp thụ I-131. Trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa dạng nhú là chủ yếu, chiếm tới 80 – 85%, dạng nang chỉ chiếm 10 – 15%, còn lại là dạng biến thể phồng bào.

2.2. Điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa

- **Phẫu thuật:** là chỉ định đầu tiên, giữ vai trò quyết định trong điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, bao gồm phẫu thuật cắt hoàn toàn và gần hoàn toàn tuyến giáp \pm nạo hạch cổ.

- **Liệu pháp hormon thay thế:** Sử dụng hormon tuyến giáp ngoại sinh (thyroxine) sau phẫu thuật và phối hợp với điều trị bằng I-131 là điều trị đa mô thức chuẩn hiện nay.

- **Điều trị bằng I-131:** Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có nguồn gốc từ tế bào biểu mô tuyến giáp và các tổ chức di căn nên hấp thu iốt phóng xạ. Vì vậy, I-131 được sử dụng để điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật giúp giảm tiến triển, giảm tái phát bệnh và làm tăng tỷ lệ sống thêm.

- **Đánh giá đáp ứng với điều trị I-131:** theo ETA 2019

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

+ Đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa: Hình ảnh âm tính, xạ hình toàn thân âm tính với I-131 và Tg \geq 10 ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg \geq 1 ng/ml (ở trạng thái đè nén) hoặc tăng mức TgAb huyết thanh.

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

+ Đáp ứng trung gian: Không tìm thấy tổn thương trên hình ảnh, hình ảnh xạ hình toàn thân còn ổ tập trung yếu tại giường

tuyến giáp, Tg < 10 ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg < 1 ng/ml (ở trạng thái đè nén).

2.3. Ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị với I-131

2.3.1. Phân loại

Năm 2019, Hiệp hội tuyến giáp Châu Âu (ETA) đã điều chỉnh tiêu chuẩn chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng trị với I-131 thành bốn nhóm phân loại như sau:

- Nhóm I: Không ghi nhận hấp thu phóng xạ ở tất cả các tổn thương trên hình ảnh. Tuy nhiên, cần loại trừ các yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu I-131 của bướu như sự chuẩn bị của bệnh nhân trước điều trị.

- Nhóm II: Một số tổn thương hấp thu I-131 nhưng một số tổn thương khác không hấp thu với I-131.

- Nhóm III: Bệnh tiến triển mặc dù vẫn các tổn thương vẫn hấp thu I-131.

- Nhóm IV: Điều trị I-131 đạt đến hoạt độ 600 mCi.

2.3.2 Điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng trị I-131

- **Phẫu thuật:** được chỉ định cho tất cả các trường hợp có khả năng phẫu thuật và nguy cơ do phẫu thuật là chấp nhận được. Phẫu thuật bao gồm nạo vét hạch cổ lại, phẫu thuật bướu tái phát và cắt rộng mô xâm lấn xung quanh, phẫu thuật tổn thương di căn đơn độc...

- **Xạ trị ngoài (EBRT):** Xạ trị ngoài bằng máy gia tốc với kỹ thuật xạ trị phù hợp mô đích giúp xác định chính xác thể đích cần xạ trị nhờ kế hoạch xạ trị dựa trên CT mô phỏng. Phần mềm

tính toán giúp điều chỉnh phân bố liều vào bướu, vào các vùng nguy cơ và giảm liều chiếu lên mô lành xung quanh.

- **Liệu pháp trúng đích:** Bệnh tiến triển không còn chỉ định điều trị I-131, nguy cơ đe dọa tính mạng.

- **Tiếp tục điều trị I-131:** Theo phân loại ETA 2019, kháng trị I-131 được chia thành 4 phân nhóm chủ yếu dựa vào mức độ hấp thu I-131. Phân nhóm II, III có các tổn thương hấp thu I131, và có các tổn thương khác không hấp thu vẫn có chỉ định tiếp tục điều trị I-131. Tương tự, nhóm IV là nhóm có tổng liều điều trị trên 600 mCi vẫn được xem xét điều trị I-131. Nhóm I là nhóm mà các tổn thương hoàn toàn không hấp thu I-131 nên không có chỉ định điều trị.

3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Thiết kế nghiên cứu: đoàn hệ hồi cứu, theo dõi bắt đầu từ 4/2020 đến hết 12/2024 dựa trên hồ sơ bệnh án.

3.2. Địa điểm và thời gian thực hiện nghiên cứu: Nghiên cứu thực hiện tại cơ sở y tế trong thời gian từ 04/2020 - 12/2024.

3.3. Cỡ mẫu nghiên cứu: Công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu dựa trên công thức ước lượng một tỉ lệ nguy hại (HR):

$$n_{\text{biến cố}} = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\log_e HR)^2}$$

$$N_{\text{tổng}} = \frac{n}{Prev}$$

- N = cỡ mẫu

- $Z_{1-\alpha/2}$: giá trị thu được từ bảng Z với giá trị α lựa chọn;

- α : xác suất sai lầm loại 1, $\alpha = 0,05$;

- β : xác suất sai lầm loại 2, $\beta=0,2$

- Tỷ lệ hiện mắc Prev: Tỷ lệ lưu hành của ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị với I-131 từ 5-15%. Nghiên cứu chọn Prev = 5% để ước lượng cỡ mẫu lớn nhất.

- HR: Tỷ số nguy hại dựa trên nghiên cứu của Vincenzo Marotta tình trạng hiệu suất hoạt động (ECOG 0 - 1) với OS ($p = 0,001$; HR = 6,2) trên nhóm bệnh nhân ung thư biệt hóa kháng trị với I-131.

=> Tính ra cỡ mẫu $n = 100$. Thực tế $n=108$ trường hợp;

3.4. Các biến số trong nghiên cứu

- Bệnh tiến triển trong vòng 12 tháng điều trị I-131

+ Theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 tiến triển dựa trên hình ảnh học được xác định bằng sự xuất hiện các tổn thương mới hoặc đường kính dài nhất của tổn thương cũ tăng lên 20%;

+ Tg huyết thanh tăng trong vòng 12 tháng sau liệu pháp I-131;

- Tác dụng phụ

+ Tác dụng phụ trên huyết học: Phân độ độ tính của huyết học theo CTCEA 5.0 (2017)

+ Tác dụng phụ dài hạn: khô miệng, xơ phổi, ung thư thứ phát.

- Sau thời gian theo dõi điều trị chúng tôi đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ bao gồm:

+ Thời gian sống thêm toàn bộ chung: là khoảng thời gian tính từ thời điểm bắt đầu theo dõi (thường là thời điểm phát hiện bệnh, chẩn đoán xác định hoặc thời điểm khởi trị) tới thời điểm kết thúc nghiên cứu hoặc thời điểm tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào (đơn vị: tháng).

+ Thời gian sống thêm sau kháng trị: là khoảng thời gian tính từ thời điểm kháng trị (chẩn đoán xác định theo ETA 2019) tới thời điểm kết thúc nghiên cứu hoặc thời điểm tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào (đơn vị: tháng).

3.5. Xử lý thống kê: so sánh tỷ lệ bằng phép kiểm Chi-square. Phân tích tương quan bằng hệ số Pearson hoặc Spearman tùy theo phân bố, với mức độ tương quan được phân loại từ yếu đến chặt. Phân tích sống thêm theo phương pháp Kaplan–Meier, so sánh bằng Log-rank test. Phân tích đa biến sử dụng hồi quy Cox, với tỷ lệ nguy cơ (HR) phản ánh mức độ ảnh hưởng của các yếu tố đến kết cục. Mức có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

3.6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng y đức nghiên cứu y sinh học tại cơ sở đào tạo.

4. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 04/2020 – 12/2024 chúng tôi ghi nhận 108 trường được chẩn đoán ung thư tuyến giáp kháng trị I-131 thỏa tiêu chí chọn bệnh tại cơ sở y tế được tóm tắt như sau:

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa trước kháng trị I-131

4.1.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Độ tuổi trung vị trong mẫu nghiên cứu là 35 (25 - 56) tuổi. Độ tuổi phát hiện bệnh phần lớn dưới 55 tuổi chiếm 73,1%, người bệnh phát hiện bệnh trên 55 tuổi là 26,9%. Giới tính nữ có tỷ lệ mắc bệnh ở nữ giới 63,9% cao hơn so với nam giới 36,1%. Hầu hết mẫu nghiên cứu là ung thư tuyến giáp biệt hóa

dạng nhú chiếm 84,3%, dạng nang chiếm 15,7%. Người bệnh < 55 tuổi có giai đoạn I (13,9%) và giai đoạn II (59,3%). Người bệnh trên 55 tuổi chủ yếu ở giai đoạn IVb chiếm tỷ lệ 22,2%.

4.1.2 Điều trị phẫu thuật trước kháng trị

Phẫu thuật giáp trước kháng trị chủ yếu người bệnh được cắt giáp hoàn toàn chiếm 87,9% và gần toàn phần là 12,1%. Hầu hết người bệnh được nạo hạch cổ trong phẫu thuật chiếm 66,7%.

4.1.3 Điều trị I-131 trước kháng trị

Bảng 3.9. Đặc điểm điều trị I-131

Đặc điểm	Số lượng (n=108)	Tỷ lệ (%)
Lần điều trị I-131 trước kháng trị		
< 3 lần	43	39,8
≥ 3 lần	65	60,2
Trung vị: 3 (2 - 4) lần		
Tổng liều I-131 trước kháng trị		
< 600 mCi	22	20,4
≥ 600 mCi	86	79,6
Trung bình: 583,1 ± 154,6 (130 - 750) mCi		

Nhận xét: Đặc điểm điều trị I-131, lần điều trị I-131 trước kháng trị trung vị từ 3 (2-4) lần chủ yếu từ 3 lần chiếm 60,2%. Tổng liều trước kháng trị trung bình từ 583,1 ± 154,6 trong đó 79,6% đã sử dụng từ liều ≥ 600 mCi.

4.2. Đặc điểm các nhóm kháng trị và phương pháp điều trị sau kháng trị

4.2.1 Tỷ lệ các nhóm kháng trị

Tỷ lệ kháng trị chủ yếu người bệnh được xác định là kháng trị nhóm IV theo ETA 2019 chiếm 63,9%. Kháng trị nhóm I là 11,1%, kháng trị nhóm II 16,7% và kháng trị nhóm III là 8,3%.

4.2.2 Phân loại giải phẫu bệnh theo nhóm kháng trị

Không khác biệt về dạng giải phẫu bệnh giữa dạng nhú và dạng nang giữa kháng trị nhóm IV và nhóm I-II-III.

4.2.3 Mô thức điều trị sau kháng trị I-131

4.2.3.1 Phẫu thuật: Tỷ lệ phẫu thuật sau kháng trị tỷ lệ 20,4% chủ yếu nạo hạch và cắt khối tái phát tại chỗ.

Bảng 3.13. Tỷ lệ phẫu thuật theo nhóm kháng trị

Phẫu thuật	Nhóm I-II-III		Nhóm IV		p
	n=39	(%)	n=69	(%)	
Không	19	22,1	67	77,9	<0,001
Có	20	90,9	2	9,1	

Nhận xét: Kết quả cho thấy phẫu thuật ở nhóm kháng trị nhóm I-II - III cao hơn có ý nghĩa so với nhóm IV.

Bảng 3.14. Tỷ lệ phẫu thuật theo đặc điểm lâm sàng

Lâm sàng	Phẫu thuật		Không		p
	n=22	%	n=86	%	
Tuổi					
< 55	14	17,7	65	82,3	0,259
≥ 55	8	27,6	21	72,4	
Giới tính					
Nữ	14	20,3	55	79,7	0,978
Nam	8	20,5	31	79,5	
Giải phẫu bệnh					
Dạng nhú	14	17,5	66	82,5	0,211
Dạng nang	8	28,6	20	71,4	
Số lượng bướu					
Một bướu	5	13,9	31	86,1	0,237
Nhiều bướu	17	23,6	55	76,4	
Xâm lấn của bướu					
Không xâm lấn	5	16,7	25	83,3	0,553
Xâm lấn vỏ bao	5	15,6	27	84,4	
Xâm lấn xung quanh	12	26,1	34	73,9	

Lâm sàng	Phẫu thuật		Không		p
	n=22	%	n=86	%	
Vị trí bướu					
Một thùy	17	22,1	60	77,9	0,457
Hai thùy	5	16,1	26	83,9	
Di căn hạch					
Không	2	6,1	31	93,9	0,014
Có	20	26,7	55	73,3	
Điều trị I-131					
Không	17	17,9	78	82,1	0,084
Có	5	38,5	8	61,5	

Nhận xét: Yếu tố duy nhất có liên quan có ý nghĩa thống kê với việc phẫu thuật sau kháng trị I-131 là tình trạng di căn hạch cổ ($p = 0,014$), chủ yếu là nạo hạch cổ.

4.2.3.2 Điều trị I-131 sau kháng trị

Bảng 3.15. Điều trị I-131 sau kháng trị và tổng liều

I-131	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
I-131 sau kháng trị		
Không	13	12,1
Có	95	87,9
Lần I-131 sau kháng trị: 4 (3 - 5)		
Liều I-131 sau kháng trị: 400 (150 - 600)		
Tổng liều I-131		
Tổng lần điều trị I-131: Trung vị 7 (6 - 8) lần		
Tổng liều điều trị: Trung vị 1000 (750 - 1250) mCi		

Nhận xét: Người bệnh tiếp tục được điều trị I-131 sau kháng trị chiếm 87,9%, người bệnh tiếp tục từ 4 (3 - 5) lần với liều trung vị từ 400 (150 - 600) mCi. Tổng lần I-131 trung vị 7 (6 - 8) lần, trung vị 1000 (750 - 1250) mCi.

Bảng 3.16: Đặc điểm bệnh nhân tiếp tục điều trị I-131 sau kháng trị

Lâm sàng	I-131		Không		P
	n=95	Tỷ lệ	n=13	Tỷ lệ	
Tuổi					
< 55	72	91,1	7	8,9	
≥ 55	23	79,3	6	20,7	0,094
Dạng di căn					
Tại chỗ	15	83,3	3	16,7	
Di căn phổi	61	88,4	8	11,6	0,035
Di căn xương	19	95	1	5	
Xương - phổi	0	0	1	100	

Nhận xét: Yếu tố duy nhất có mối liên quan có ý nghĩa thống kê đến việc tiếp tục điều trị I-131 sau kháng trị là dạng di căn ($p = 0,035$) trong đó bệnh nhân có di căn xương hoặc phổi đơn thuần có xu hướng tiếp tục điều trị cao hơn.

4.2.3.3 Mô thức điều trị khác

Bảng 3.17. Đặc điểm mô thức điều trị

Mô thức điều trị	n=108	Tỷ lệ (%)
Liệu pháp hormon thay thế	108	100
Xạ trị ngoài gia tốc	5	4,6
Liệu pháp trúng đích	7	6,5
Thuốc chống hủy xương	10	9,3

Nhận xét: Tất cả người bệnh được sử dụng kết hợp liệu pháp hormon thay thế. Xạ trị giảm nhẹ 4,6% (2 trường hợp xạ trị tại xương di căn và 3 trường hợp xạ trị tại cổ). Liệu pháp trúng đích 6,5%. Sử dụng thuốc chống hủy xương chiếm 9,3%.

4.3. Kết quả điều trị

4.3.1 Tỷ lệ đáp ứng điều trị

Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị có 3 trường hợp đáp ứng hoàn toàn với I-131 chiếm 2,8%. Chủ yếu là đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc 78,7% và không hoàn toàn về sinh hóa 14,8%.

Bảng 3.19. Phân nhóm đáp ứng điều trị theo nhóm giải phẫu bệnh

Đáp ứng điều trị	Dạng nhú		Dạng nang		p
	n=91	(%)	n=17	(%)	
Hoàn toàn	3	100	0	0	0,030
Không hoàn toàn về sinh hóa	16	100	0	0	
Không hoàn toàn về cấu trúc	68	80	17	20	
Đáp ứng trung gian	4	100	0	0	

Nhận xét: Tất cả các trường hợp đáp ứng hoàn toàn, không hoàn toàn về sinh hóa và đáp ứng trung gian đều xảy ra ở nhóm dạng nhú. Dạng nang đều nằm trong nhóm đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (20% trong nhóm này) $p < 0,05$.

4.3.2. Tác dụng phụ

4.3.2.1. Thay đổi chỉ số huyết học liên quan điều trị I-131

Phân tích tương quan Pearson chúng tôi ghi nhận chỉ số tương quan ($r = 0,025$) mức độ tương quan yếu giữa chỉ số WBC và tổng liều xạ trị I-131.

Phân tích tương quan Pearson chúng tôi ghi nhận chỉ số tương quan $r = 0,262$ ($p < 0,01$) mức độ tương quan yếu giữa tình trạng thiếu máu và tổng liều xạ trị I-131. Từ kết quả cho thấy I-131 không làm tăng nguy cơ thiếu máu ở người bệnh.

4.3.2.2 Tác dụng phụ dài hạn do I-131:

Chưa ghi nhận các tác dụng phụ dài hạn như xuất hiện ung thư thứ phát (đặc biệt ung thư trên hệ tạo huyết), xơ phổi, khô miệng nghiêm trọng.

4.3.2.3 Tác dụng phụ khác:

Không ghi nhận trường hợp biến chứng sau xạ trị, liệu pháp trúng đích có biến chứng chủ yếu là hội chứng bàn tay (2 trường hợp), mệt mỏi (2 trường hợp) và 1 biến chứng khác.

4.3.3 Các yếu tố liên quan đến nguy cơ tiến triển của bệnh

Qua phân chúng tôi ghi nhận bệnh nhân ≥ 55 tuổi có liên quan đến nguy cơ bệnh tiến triển so với bệnh nhân <55 tuổi (HR=4,1; KTC95% 1,5 - 11,1). Không tìm thấy mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng khác và nguy cơ bệnh tiến triển.

4.3.4 Thời gian sống thêm toàn bộ chung

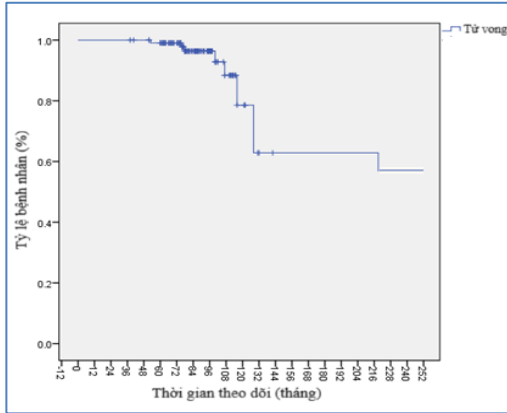
4.3.4.1 Thời gian sống thêm toàn bộ chung

Bệnh nhân còn sống trong thời gian theo dõi là 92,6% (KTC95%: 87,0 - 97,2) và 8 trường hợp tử vong 7,4% (KTC95%: 2,8 - 13,0).

Bảng 3.22. Thời gian sống thêm toàn bộ chung

Thời gian (tháng)	Ca tử vong	Tỉ lệ sống thêm tích lũy (%)	Thời gian sống trung bình
36 tháng	0	100%	87,6 ± 23,7 KTC95%: (83,3 - 91,9) Min: 38 Max: 218 Trung vị: 85 (73 - 97)
60 tháng	1	99,1%	
96 tháng	2	97,3%	
120 tháng	3	94,5%	
220 tháng	2	92,6%	

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm tích lũy sau 60 tháng là 99,1%, sau 120 tháng là 94,5%, một số trường hợp theo dõi trên 120 tỷ lệ sống thêm tích lũy là 92,6%. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ chung 85 tháng (73 - 97).



Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ chung

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình $87,6 \pm 23,7$ tháng (KTC95%: 83,3 - 91,9) thời gian sống ngắn nhất là 54 tháng và lớn nhất 218 tháng.

4.3.4.2 Các yếu tố tiên lượng đến thời gian sống thêm toàn bộ:

- Ung thư tuyến giáp biệt hóa dạng nhú có thời gian sống thêm tốt hơn dạng nang (Phép kiểm Log Rank $p < 0,05$).

- Người bệnh không di căn hoặc di căn phổi có thời gian sống thêm tốt hơn so với bệnh nhân di căn xương (Phép kiểm Log Rank $p < 0,05$).

Bảng 3.28. Phân tích đa biến liên quan đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ

Yếu tố	Tử vong N (%)	HR (KTC95%)	p
Giải phẫu bệnh			
Dạng nhú	4 (4,3)	1	
Dạng nang	4 (23,5)	27,4 (1,6 - 464,9)	0,022
Dạng di căn			
Khác	3 (3,4)	1	
Di căn xương	5 (23,8)	5,3 (1,2 - 24,5)	0,098
Dạng xâm lấn vỏ bao			
Không	5 (6,4)	1	
Có	3 (10)	21,6 (1,1 - 439,5)	0,045
Dạng kháng trị			
Nhóm IV	4 (5,8)	1	
Nhóm I,II,III	4 (10,3)	12,5 (0,5 - 284,1)	0,112
Số lượng bướu			
Một	1 (2,8)	1	
Nhiều	7 (9,7)	53,4 (1,3 - 2138,8)	0,035
Kích thước bướu			
< 4 cm	5 (7,2)	1	
≥ 4 cm	3 (7,7)	12,5 (0,6 - 249,6)	0,098

Nhận xét: Đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư tuyến giáp biệt hóa dạng nang có giá trị tiên lượng tử vong (HR=27,4; KTC95%: 1,6 - 464,9). Dạng xâm lấn vỏ bao có giá trị tiên lượng tử vong trong ung thư tuyến giáp biệt hóa (HR =21,6;

KTC95%: 1,1 - 439,5). Bệnh nhân có nhiều bướu có giá trị tiên lượng tử vong trong ung thư tuyến giáp biệt hóa (HR=53,4; KTC95%: 1,3 - 2138,8).

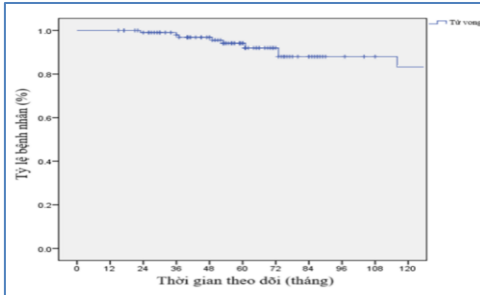
4.3.5 Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị

4.3.5.1 Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị

Bảng 3.29. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị

Thời gian (tháng)	Ca tử vong	Tỉ lệ sống thêm tích lũy (%)	Thời gian sống trung bình
36 tháng	5	95,4%	55,6 ± 22,3
60 tháng	2	93,5%	KTC95%: (51,3 - 60,1)
120 tháng	1	92,6%	Min: 16 Max: 116 Trung vị: 57 (44 - 71)

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm tích lũy sau 36 tháng (3 năm) sau kháng trị là 95,4% còn 92,6% sau 96 tháng.



Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung vị sau kháng trị là 57 tháng (44 - 71), thời gian ngắn nhất sau kháng trị là 15 tháng (trường hợp bệnh tiến triển sau kháng trị tử vong sau 1 tháng) thời gian dài nhất là 116 tháng.

4.3.5.2 Các yếu tố tiên lượng đến thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị:

Thời gian sống thêm từ thời điểm kháng trị ở nhóm ung thư dạng nhú [57 (43 - 86)] tháng cao hơn dạng nang [50 (30 - 61) tháng]. Khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo dạng di căn khác biệt có ý nghĩa thống kê (Phép kiểm Log Rank $p < 0,001$).

5. BÀN LUẬN

5.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa trước kháng trị I-131

Độ tuổi trung vị của bệnh nhân trong nghiên cứu là 35 tuổi, phần lớn dưới 55 tuổi (73,1%). Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu quốc tế, cho thấy UTTG-BH thường gặp ở người trẻ. Tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm ưu thế (63,9%), phù hợp với xu hướng dịch tễ học toàn cầu.

Về giải phẫu bệnh, ung thư dạng nhú chiếm 84,3%, dạng nang 15,7%, phù hợp với phân bố mô học phổ biến của UTTG-BH. Hầu hết người bệnh có một bướu (66,7%) và một thùy tổn thương (71,3%), kích thước trung vị 3 cm, phần lớn < 4 cm. Di căn xa gặp chủ yếu tại phổi (63,9%) và xương (18,5%), nhất là ở bệnh nhân lớn tuổi. Di căn hạch gặp ở 69,5%, thường ở một bên cổ. Dạng xâm lấn vỏ bao và xung quanh chiếm 42,6%. Các yếu tố này phản ánh đặc tính tiến triển và nguy cơ cao của nhóm bệnh kháng trị I-131.

5.2. Đặc điểm các nhóm kháng trị và phương pháp điều trị sau kháng trị

Tỷ lệ kháng trị nhóm IV theo phân loại ETA 2019 chiếm 63,9%, còn lại là các nhóm I–III. Các tổn thương vẫn hấp thu I-131 nên vẫn có thể xem xét quyết định tiếp tục điều trị sau khi đạt liều tích lũy ≥ 600 mCi. Tuy nhiên, cần cân nhắc và theo dõi sát nguy cơ độc tính và ung thư thứ phát.

Sau kháng trị, 20,4% bệnh nhân được phẫu thuật lại (chủ yếu là nạo hạch), phổ biến hơn ở nhóm kháng trị I–III. Điều trị I-131 vẫn được tiếp tục ở 87,9% trường hợp, với số lần trung vị là 7 lần và tổng liều trung vị khoảng 1000 mCi, phù hợp với nghiên cứu quốc tế. Bệnh nhân có di căn phổi hoặc xương đơn thuần có xu hướng tiếp tục điều trị I-131 nhiều hơn ($p = 0,035$).

Liệu pháp hormon thay thế được áp dụng ở tất cả bệnh nhân, với mục tiêu ức chế TSH nhằm ngăn kích thích tế bào ung thư phát triển. Điều trị trúng đích bằng Lenvatinib chỉ áp dụng cho 6,5% trường hợp do chi phí cao và tác dụng phụ nặng, trong đó có một trường hợp tử vong. Xạ trị ngoài chỉ áp dụng ở 4,6% bệnh nhân với mục đích giảm nhẹ triệu chứng trong các trường hợp tiến triển nhanh.

5.3. Kết quả điều trị

Sau điều trị, chỉ 2,8% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn; đa số bệnh nhân có đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (78,7%) hoặc sinh hóa (14,8%). Không có mối liên hệ ý nghĩa thống kê giữa đáp ứng điều trị với I-131 và nhóm kháng trị.

Về tác dụng phụ, I-131 gây ảnh hưởng nhẹ, tạm thời đến huyết học nhưng không gây suy tủy kéo dài. Tác dụng phụ dài hạn như khô miệng nghiêm trọng, ung thư thứ phát, xơ phổi không được ghi nhận. Tác dụng phụ từ liệu pháp trúng đích gặp ở mức độ nhẹ đến trung bình, chủ yếu là mệt mỏi, hội chứng bàn tay, tăng huyết áp.

Trong phân tích hồi quy, yếu tố tiên lượng tiến triển bệnh là tuổi ≥ 55 , với HR = 4,1 (KTC95%: 1,5 – 11,1). Kết quả phù hợp với y văn, cho thấy bệnh nhân lớn tuổi có xu hướng tiến triển nhanh hơn và cần được phân tầng nguy cơ chặt chẽ để lựa chọn mô thức điều trị phù hợp.

Về thời gian sống thêm toàn bộ, tỷ lệ sống sau 60 tháng là 99,1%, sau 120 tháng là 94,5%, sống trung bình 87,6 tháng. Bệnh nhân có di căn phổi sống lâu hơn di căn xương ($p < 0,05$). Dạng nhú có tiên lượng sống tốt hơn dạng nang ($p < 0,05$). Mặc dù nhóm kháng trị IV có tổng liều I-131 ≥ 600 mCi, nhưng không khác biệt sống còn đáng kể so với nhóm I–III. Phân tích hồi quy Cox cho thấy nguy cơ tử vong tăng ở dạng nang (HR = 27,4), xâm lấn vỏ bao (HR = 21,6) và nhiều bướu (HR = 53,4).

Từ thời điểm xác định kháng trị, sống thêm trung bình là 55,6 tháng; sống tích lũy 92,6% sau 96 tháng. Yếu tố tiên lượng quan trọng nhất là vị trí di căn. Kết quả này cho thấy I-131 vẫn có vai trò quan trọng, đặc biệt nếu tổn thương còn hấp thu I-131 dù đã vượt ngưỡng liều kháng trị theo ETA. Việc cá thể hóa điều trị và phân tầng nguy cơ là cần thiết nhằm tối ưu hóa kết

quả và hạn chế biến chứng cho bệnh nhân ung thư tuyến giáp kháng I-131.

5.4. Ý nghĩa

Nghiên cứu này là một trong số ít công trình tại Việt Nam đánh giá toàn diện đặc điểm và kết quả điều trị của UTTG-BH kháng trị I-131 với cỡ mẫu và thời gian theo dõi đủ lớn. Kết quả cho thấy bệnh nhân có đặc điểm tiến triển phức tạp, cần phân tầng nguy cơ và cá thể hóa điều trị. Do đó, việc xây dựng hướng dẫn chẩn đoán - điều trị riêng cho nhóm bệnh này tại Việt Nam là cần thiết nhằm cải thiện tiên lượng và chất lượng sống.

5.5. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Một số hạn chế về thiết kế nghiên cứu hồi cứu, khó thể xác định mối liên hệ nhân quả hoặc hiệu quả tương đối giữa các phương pháp điều trị. Cỡ mẫu giới hạn ở một số phân nhóm nhỏ, làm giảm độ chính xác trong phân tích dưới nhóm và dẫn đến khoảng tin cậy rộng cho một số ước lượng rủi ro (HR). Ngoài ra, thời gian theo dõi dài tiềm ẩn nguy cơ mất mẫu và độ không đồng nhất trong thu thập dữ liệu theo thời gian. Với thời gian theo dõi hiện tại chưa đủ dài để đánh giá đầy đủ hiệu quả lâu dài và biến chứng muộn, nghiên cứu trong tương lai sẽ tiếp tục theo dõi nhóm bệnh nhân hiện tại nhằm làm rõ hơn hiệu quả điều trị bằng I-131 cũng như các biến chứng xa có thể xảy ra.

6. KẾT LUẬN

6.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa trước kháng trị I-131

- **Đặc điểm lâm sàng:** Người bệnh < 55 tuổi giai đoạn II (59,3%). Người bệnh trên 55 tuổi chủ yếu ở giai đoạn IVb 22,2%. Phần lớn là ung thư dạng nhú 84,3% và 15,7% dạng nang. Di căn phổi 63,9% và di căn xương 18,5%. Một trường hợp di căn phổi và xương, 16,7% không di căn.

- **Đặc điểm cận lâm sàng:** Tổn thương trên xạ hình, hầu hết dương tính vị trí kháng trị như dương tính phổi 42,6%, xương là 12,9%. Chỉ số Tg huyết thanh và TgAb giảm so với thời điểm trước kháng trị. CT scan có bướu chiếm 73% trong 37 trường hợp có chỉ định CT scan.

6.2. Đặc điểm các nhóm kháng trị và phương pháp điều trị sau kháng trị

- **Tỷ lệ các nhóm kháng trị:** nhóm I: 11,1%, nhóm II: 16,7%, nhóm III: 8,3%, nhóm IV: 63,9%. Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm lâm sàng (giải phẫu bệnh, đặc điểm bướu, đặc điểm hạch) của nhóm kháng trị liên quan đến hấp thu I-131 (nhóm I, II, III) và nhóm kháng trị liên quan đến tổng liều I-131 (nhóm IV).

- Các phương pháp điều trị sau kháng trị I-131:

+ **Phẫu thuật:** chiếm 20,4%, chủ yếu là nạo hạch cổ hệ thống. Di căn hạch ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê với điều trị bằng phẫu thuật sau kháng trị với $P < 0,05$. Bướu xâm lấn mô xung

quanh yếu tố có xu hướng ảnh hưởng đến quyết định phẫu thuật sau kháng trị nhưng không có ý nghĩa thống kê.

+ **Tiếp tục được điều trị I-131 sau kháng trị:** chiếm 97,9%, trung vị số lần điều trị 4 (3 - 5) lần và liều trung vị từ 400 (150 - 600) mCi. Di căn xa (xương, phổi) là đặc điểm lâm sàng ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$) đến tiếp tục điều trị sau kháng trị. Không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê của các đặc điểm lâm sàng khác tới quyết định điều trị I-131 sau kháng trị.

+ **Mô thức điều trị khác:** Xạ trị giảm nhẹ 4,6% và liệu pháp trúng đích chiếm 6,5%.

6.3. Kết quả điều trị

- **Tỷ lệ đáp ứng:** Chủ yếu là đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc chiếm 78,7% và không hoàn toàn về sinh hóa 14,8%.

- **Tác dụng phụ:** Chưa ghi nhận các tác dụng phụ dài hạn của I-131. Liệu pháp trúng đích biến chứng chủ yếu là hội chứng bàn tay, mệt mỏi.

- **Tiền lượng bệnh tiến triển:** bệnh nhân ≥ 55 tuổi có liên quan đến nguy cơ bệnh tiến triển so với <55 tuổi (HR = 4,1; KTC95% 1,5 - 11,1).

- **Thời gian sống thêm toàn bộ chung:** tích lũy sau 60 tháng là 99,1%, sau 120 tháng là 94,5%, một số trường hợp theo dõi trên 120 tháng tỷ lệ sống thêm tích lũy là 92,6%.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị: tỷ lệ sống thêm tích lũy sau 36 tháng sau kháng trị là 95,4% còn 92,6% sau 96 tháng.

- Yếu tố tiên lượng tử vong có ý nghĩa khi phân tích đa biến:

+ Giải phẫu bệnh dạng nang có nguy cơ tử vong cao hơn dạng nhú 23,5% so với 4,3% (HR = 27,4 ; KTC95%: 1,6 - 464,9).

+ Xâm lấn vỏ bao có nguy cơ tử vong cao hơn không xâm lấn vỏ bao 10% so với 6,5% (HR = 21,6; KTC95%: 1,1 - 439,5).

+ Nhiều bước có nguy cơ tử vong cao hơn so với một bước giáp 9,7% so với 2,8% (HR = 53,4; KTC95%: 1,3 - 2138,8).

KIẾN NGHỊ

Tỷ lệ và thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng trị I-131 vẫn khả quan với các phương pháp điều trị hiện tại. Việc tiếp tục điều trị I-131 vẫn có giá trị nếu còn bằng chứng đáp ứng. Tổng liều > 600 mCi ở nhóm kháng trị loại 4 có thể được xem là ngưỡng tham khảo trong thực hành lâm sàng.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Tác giả/ các tác giả** (2022), “Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng trị với Iod 131 từ lý thuyết đến thực hành lâm sàng” *Tạp chí Y Dược Thực Hành* 175, số 31, tháng 9/2022, tr. 113 - 120.
2. **Tác giả/ các tác giả** (2023), “Điều trị ung thư tuyến giáp thể nhú sau phẫu thuật, di căn phổi bằng I-131 ở người trưởng thành dưới 45 tuổi: Báo cáo 20 trường hợp lâm sàng”, *Tạp chí Y Dược Lâm Sàng* 108 tập 18/ số đặc biệt 10/2023, tr. 78 -85.
3. **Tác giả/ các tác giả** (2024), “Đặc điểm điều trị bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa di căn phổi và di căn xương bằng I-131”, *Tạp chí Y học Việt Nam* tập 536-tháng 3-số 1B, tr. 26 -30