

UNG THƯ TUYẾN GIÁP

Trương Thành Trí

MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

1. Trình bày được dịch tễ học ung thư tuyến giáp, và xu hướng thay đổi của dịch tễ học ung thư tuyến giáp
2. Trình bày được bệnh học ung thư tuyến giáp và các đột biến gen thường gặp có liên quan ung thư tuyến giáp
3. Trình bày được lâm sàng và các cận lâm sàng trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp
4. Nêu các mô thức điều trị đối với ung thư tuyến giáp loại biệt hóa, dạng tuy và không biệt hóa
5. Trình bày được quy trình theo dõi sau điều trị ung thư tuyến giáp

1. MỞ ĐẦU

Ung thư tuyến giáp bao gồm nhiều loại bệnh lý ác tính, có thể đa dạng từ dạng tân sinh diến tiến chậm, đến loại ung thư vô cùng ác tính gây tử vong. Về dịch tễ học, ung thư tuyến giáp loại biệt hóa đang có xu hướng tăng dần trong những năm gần đây, tuy nhiên tỷ lệ tử vong không thay đổi, điều này phần lớn do các tiến bộ về phương tiện chẩn đoán, giúp phát hiện các ung thư với kích thước nhỏ. Riêng ung thư tuyến giáp dạng tuy hay không biệt hóa hầu như không thay đổi về mặt xuất độ.

Ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa (bao gồm dạng nhú, dạng nang, và ung thư loại tế bào Hürthle) thường diễn hình có tỷ lệ sống còn rất tốt. Mục tiêu điều trị cho những bệnh nhân mang bệnh lý này là giảm thiểu bệnh lý và tử vong do ung thư (bao gồm tái phát, di căn và tử vong), cũng như do điều trị gây ra (gồm phẫu thuật, suy giáp, tác dụng phụ điều trị toàn thân), đồng thời vẫn đạt được kết quả tốt về sống còn cho bệnh nhân. Hệ thống phân giai đoạn bệnh có thể dự đoán kết cục khá tốt, tuy nhiên vẫn chưa chính xác. Ngày càng có nhiều đặc điểm mới mà các hệ thống phân giai đoạn truyền thống chưa ghi nhận, có vai trò quan trọng trong việc dự đoán kết cục cho bệnh nhân. Vì thế, sơ đồ điều trị cho bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa đang thay đổi nhanh chóng [10].

Ung thư tuyến giáp dạng tuy và dạng không biệt hóa là những dạng hiếm gặp. Tuy nhiên, khác với ung thư tuyến giáp biệt hóa, hai dạng này thường được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa, đã có di căn hạch và di căn xa. Ung thư tuyến giáp không biệt hóa là thể diến tiến nhanh, tỷ lệ tử vong cao [11].

2. DỊCH TỄ HỌC VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

2.1. Dịch tễ học

Theo thống kê của GLOBOCAN 2018, ung thư tuyến giáp là ung thư thường gặp đứng hàng thứ năm ở nữ giới, và đứng hàng thứ mười một ở nam giới [10]. Trong vòng 3 thập kỷ trở lại đây, ung thư tuyến giáp đang tăng dần về xuất độ trên toàn cầu. Dữ liệu từ Viện Ung thư Quốc gia (Hoa Kỳ) từ chương trình SEER, cho thấy xuất độ ung thư tuyến giáp tăng từ 4,8 /100.000 dân năm 1975 lên 15 /100.000 dân năm 2014 [10]. Một nghiên cứu từ Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa bệnh (CDC) của Hoa Kỳ dự báo rằng đến 2020, số lượng trường hợp bệnh ung thư

tăng nhiều nhất ở nữ giới sẽ là ung thư phổi, vú, tử cung và tuyến giáp. Xuất độ ung thư tuyến giáp tăng dần những năm gần đây phần lớn do tăng cường chẩn đoán ung thư tuyến giáp biệt hóa, và đặc biệt là ung thư tuyến giáp dạng nhú. Các loại ung thư tuyến giáp khác (dạng nang, dạng tuy, dạng không biệt hóa) hầu như giữ ổn định trong vòng 30 năm qua. Nhờ sự phát triển và sử dụng rộng rãi của các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, kết hợp kỹ thuật sinh thiết (như sinh thiết bằng kim nhỏ), cùng với việc cải thiện chăm sóc y tế, đã thúc đẩy việc phát hiện và chẩn đoán các ung thư tuyến giáp dạng nhú “tình cờ” [7].

Về giới tính, các số liệu từ Mạng lưới Đăng ký Ung thư Châu Âu cho thấy xuất độ ở nữ cao gấp 3 lần nam giới. Xuất độ ở nữ giới là 9,3 trên 100.000 người, còn nam giới là 3,1 trên 100.000 người [7]. Bệnh lý này có thể xuất hiện ở bất kỳ độ tuổi nào, tuy nhiên thường gặp nhất là độ tuổi 45-54 tuổi.

Về tử suất, ước tính tử suất liên quan đến ung thư tuyến giáp khá thấp, chỉ khoảng 0,7 trên 100.000 người đối với giới nữ, và 0,5 trên 100.000 người đối với giới nam [7]. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong khác biệt rất lớn giữa các loại ung thư tuyến giáp khác nhau (bảng 1). Các loại ung thư tuyến giáp biệt hóa (dạng nhú, dạng nang, tế bào Hurthle) có tỷ lệ sống còn 10 năm cao, trong khi đó, ung thư tuyến giáp không biệt hóa thì có tỷ lệ sống còn 10 năm chỉ 14%. Khác với xuất độ ung thư tuyến giáp đang tăng nhanh trong 3 thập kỷ qua, **tỷ lệ tử vong hầu như giữ ổn định hoặc giảm nhẹ** [10].

Bảng 1: Xuất độ và tỷ lệ sống còn của các loại ung thư tuyến giáp [10]

Loại ung thư	Tần suất (%)	Tỷ lệ sống còn 10 năm (%)	
		Nữ giới	Nam giới
Dạng nhú	81	99	99
Dạng nang	10	93	90
Tế bào Hurthle	3,6	76	76
Dạng tuy	3,2	87	68
Không biệt hóa	1,7	12	14

2.2. Yếu tố nguy cơ

2.2.1. Di truyền

Ung thư tuyến giáp biệt hóa: Một nhóm nhỏ ung thư tuyến giáp không phải dạng tuy có tính di truyền, và phần lớn là ung thư tuyến giáp dạng nhú. Dạng này được gọi là ung thư tuyến giáp không phải dạng tuy có tính gia đình (FNMTC), được thừa hưởng tính trạng trội trên nhiễm sắc thể có độ thấm của gen không hoàn toàn và biểu hiện đa dạng. Bệnh lý này có vẻ không phải di truyền từ một locus đơn lẻ, mà là kết quả của nhiều allele và tương tác các yếu tố môi trường. Định nghĩa của FNMTC không thống nhất, nên tần suất của bệnh lý này cũng không rõ, chiếm khoảng dưới 5% các trường hợp ung thư tuyến giáp biệt hóa. Khi có hai người họ hàng đời thứ nhất mắc ung thư tuyến giáp, thì ước tính khoảng 40 – 60% là bệnh ngẫu nhiên, tuy nhiên khi có 3 người họ hàng đời thứ nhất thì 96% khả năng là bệnh lý di truyền [10].

Ung thư tuyến giáp dạng tuy:

Ung thư tuyến giáp dạng tuy di truyền và hội chứng liên quan là hội chứng MEN2A và MEN2B do đột biến điểm hoạt hóa gen RET, và được di truyền theo nhiễm sắc thể trội từ cha mẹ bị nhiễm sang con cái. Đột biến gen RET *de novo* có thể xuất hiện ở 5-9% bệnh nhân hội chứng MEN2A và 75% ở bệnh nhân MEN2B. Tiền gen sinh ung RET nằm trên nhiễm sắc thể số 10, mã hóa cho thụ thể xuyên màng có vùng tyrosine kinase. Khi vùng tyrosine kinase được phosphoryl hóa, sẽ có dòng thác tín hiệu nội bào thông qua lộ trình MAPK (mitogen-activated

protein kinase) và PI3K/AKT (phosphoinositide 3-kinases/AKT). Điều này dẫn đến sự tăng sinh tế bào [12].

2.2.2. Yếu tố môi trường

Vì xuất độ ung thư tuyến giáp ngày càng tăng, nên các yếu tố gây bệnh tiềm tàng từ môi trường ngày càng được quan tâm. Phơi nhiễm với phóng xạ i-on hóa trong thời kỳ thơ ấu là nguyên nhân được hiểu rõ nhất đối với ung thư tuyến giáp dạng nhú, và ít gặp hơn là dạng nang. Việc điều trị các bệnh lý lành tính vùng đầu cổ với xạ trị khá thường gặp ở thập niên 40 – 50 của thế kỷ trước (các bệnh như mụn, viêm khẩu cái, viêm mũi xoang). May mắn là các điều trị như vậy đã không còn được sử dụng, vì tác hại sinh ung vẫn còn thấy sau hơn 60 năm sau. Nguồn phơi nhiễm phóng xạ đã được xác định khác bao gồm xạ trị nhâm đich đối với ung thư đầu cổ trẻ em, và phơi nhiễm từ thử nghiệm hạt nhân và các tai nạn hạt nhân. Tuy nhiên, tiên lượng của những bệnh nhân ung thư tuyến giáp do phơi nhiễm tia xạ có vẻ không khác biệt với những bệnh nhân khác.

Mặc dù phơi nhiễm tia xạ là yếu tố nguy cơ đã được xác định, thì điều này cũng không thể giải thích việc tăng xuất độ ung thư tuyến giáp. Đột biến sinh dưỡng có liên quan với phơi nhiễm tia xạ là tái sắp xếp gen RET/PTC, đang có xuất độ giảm dần. Ngược lại, các đột biến điểm gen BRAF và RAS không liên quan đến tia xạ thì ngày càng nhiều hơn, gợi ý rằng đây có thể là nguyên nhân gia tăng xuất độ ung thư tuyến giáp.

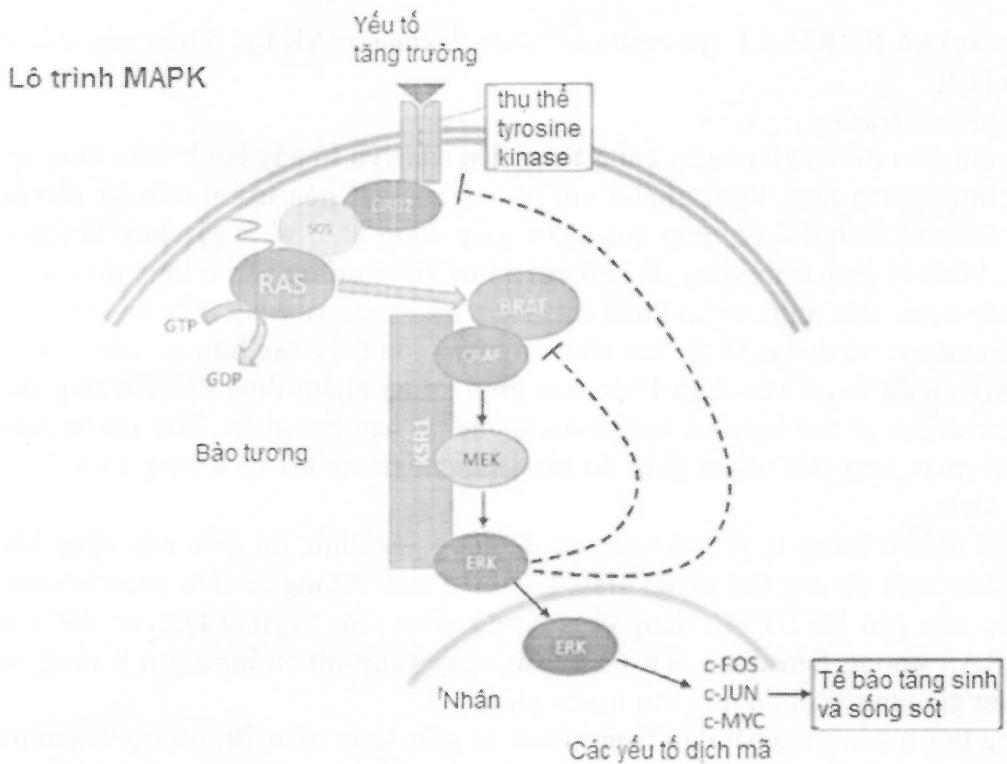
Xuất độ ung thư tuyến giáp bắt đầu tăng nhanh từ giữa thập niên 70, tương tự với thời điểm gia tăng tỷ lệ béo phì tại Hoa Kỳ. Nhiều nghiên cứu cho thấy nguy cơ ung thư tuyến giáp ở người béo phì cao hơn so với người có cân nặng bình thường. Cơ chế cho mối liên hệ này thì hiện chưa rõ, nhưng có vẻ có sự tham gia của nhiều yếu tố.

Hút thuốc lá có mối liên hệ với việc giảm nguy cơ phát triển ung thư tuyến giáp. Tại các nước công nghiệp phát triển, tần suất hút thuốc đã có giảm, và có vài ý kiến cho rằng giảm bớt các “hiệu quả bảo vệ” góp phần tăng xuất độ ung thư tuyến giáp.

Ngoài ra, một số hóa chất gây rối loạn nội tiết, gọi là polybromylated diphenyl ethers (PBDEs), có nhiều trong môi trường như là chất chống cháy cho nhựa, có thời gian bán hủy sinh học dài và có cấu trúc hóa học tương tự với thyroxine, cũng có thể là nguyên nhân gây bệnh. Tuy nhiên, vai trò của chất này trong sinh bệnh hạt giáp hoặc ung thư tuyến giáp chưa được chứng minh [10].

3. SỰ SINH UNG

Lộ trình MAPK (mitogen-activated protein kinase) là dòng thác tín hiệu nội bào bắt đầu từ màng tế bào khi phân tử tín hiệu gắn kết với thụ thể màng tế bào, dẫn đến quá trình phosphoryl hóa các protein dưới dòng, và kết quả là thay đổi các hoạt động nội bào bao gồm phát triển, tăng sinh, và chết tế bào theo lập trình. Các đột biến sinh ung là một trong những yếu tố tín hiệu thay thế các tín hiệu thông thường, dẫn đến việc hoạt hóa tăng trưởng và tăng sinh, ức chế quá trình chết tế bào theo lập trình. Lộ trình MAPK bị kích hoạt trong phần lớn các ung thư tuyến giáp, có thể qua các đột biến gen RAS hay BRAF hoặc đột biến tái sắp xếp gen RET/PTC hoặc NTRK (hình 1) [10].



Hình 1: Lộ trình tín hiệu tế bào MAPK [10]

4. MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ TUYẾN GIÁP

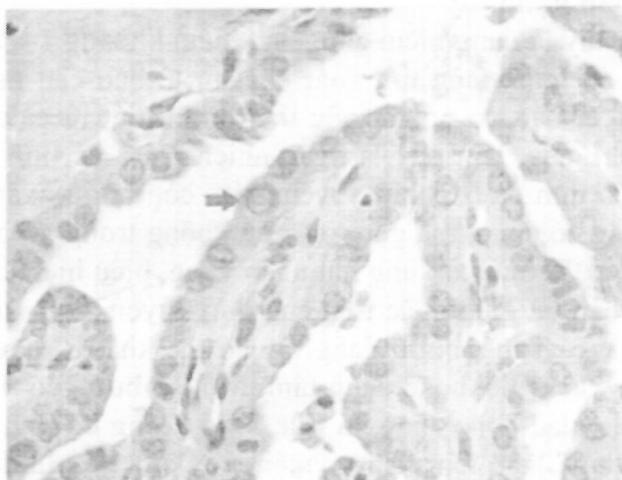
4.1. Ung thư tuyến giáp dạng nhú

4.1.1. Đại thể

Ung thư tuyến giáp dạng nhú là loại thường gặp nhất trong các loại ung thư tuyến giáp, chiếm 80-90% các trường hợp. Ung thư tuyến giáp dạng nhú có tính đa ổ. Trong các mẫu bệnh phẩm cắt tuyến giáp, bướu đa ổ có thể tìm thấy ở khoảng 32-39% các trường hợp. Một phân tích gần đây da trung tâm của cơ sở dữ liệu SEER cho thấy tính đa ổ của bướu không phải yếu tố tiên lượng độc lập cho tiên lượng xấu ở bệnh nhân có ung thư tuyến giáp dạng nhú. Phần lớn các trường hợp bướu đa ổ thì các ổ nhỏ ở dạng vi thể [10].

4.1.2. Vi thể

Ung thư tuyến giáp dạng nhú điển hình là dạng bướu xâm nhập không trong vỏ bao, với ranh giới không rõ ràng. Trong khoảng 10% các trường hợp, vỏ bao tuyến giáp cũng bị bướu xuyên thủng, ra các mô xung quanh, cũng có 10% các trường hợp là bướu nằm hoàn toàn trong vỏ bao của bướu. Các ung thư tuyến giáp dạng nhú có đặc điểm vi thể điển hình là có nhiều nhú phức tạp, chia nhánh, và có lõi sợi mạch được bao phủ bởi một lớp tế bào bướu. Đặc điểm tế bào của ung thư tuyến giáp dạng nhú khác biệt với các loại bướu khác, cho phép chẩn đoán chính xác bằng phương pháp tế bào học như chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA). Tế bào lớn chứa bào tương dạng hạt mịn màu hồng hay bắt màu kép, và hạt nhân nhạt có dạng pseudoinclusions (bào tương xâm nhập trong nhân, bao quanh bởi màng nhân), đôi khi được gọi là hạt nhân “mắt Annie mồ côi”, và hình ảnh nhân có khía giúp xác định đó là ung thư tuyến giáp dạng nhú (hình 2).



Hình 2: Tế bào ung thư tuyến giáp dạng nhú với hình ảnh giả thể vùi (mũi tên đỏ) [10]

4.1.3. Diễn tiến tự nhiên

Ung thư tuyến giáp dạng nhú thường có diễn tiến rất chậm. Sau quá trình phát triển bướu tại chỗ, ung thư tuyến giáp dạng nhú hay cho di căn hạch. Di căn hạch có thể được tìm thấy ở phân nửa các trường hợp ung thư tuyến giáp dạng nhú tại thời điểm chẩn đoán, một số nghiên cứu có thể có tỷ lệ cao hơn, lên đến 85%. Số lượng và kích thước hạch di căn cũng tăng khi bướu lớn dần trên 5mm. Khi bướu nằm ở thùy thấp hoặc nằm ở cả hai thùy bên, thì hạch di căn cũng thường ở hai bên hoặc có thể xuống đến trung thất, với vị trí thường gặp nhất là hạch ở vùng thấp quanh khí quản (hạch nhóm VI). Di căn hạch có ý nghĩa tiên lượng quan trọng trong ung thư tuyến giáp, tùy vào số lượng hạch di căn, kích thước hạch di căn, và tình trạng xâm lấn ngoài hạch. Xâm lấn ngoài hạch là tế bào bướu đã xuyên qua lớp vỏ hạch và xâm nhập mô xung quanh, tình trạng này thường có tỷ lệ tái phát bệnh 15-30%.

Ung thư tuyến giáp dạng nhú ít cho di căn xa. Chỉ dưới 5% các trường hợp có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán, và chỉ khoảng 5% có di căn xa trong vòng 20-30 năm. Di căn phổi là vị trí thường gặp nhất và cũng thường là nguyên nhân tử vong thường gặp nhất trong ung thư tuyến giáp dạng nhú. Khi có di căn xa, tiên lượng bệnh sẽ giảm. Tuy nhiên, nhiều yếu tố sẽ đóng góp và tiên lượng, bao gồm tuổi, loại mô học bướu nguyên phát, vị trí di căn, tình trạng lan rộng của bệnh và tính nhạy với Iod phóng xạ [10].

4.2. Ung thư tuyến giáp dạng nang

Loại mô học thường gặp thứ hai sau loại dạng nhú là ung thư tuyến giáp dạng nang, chiếm khoảng 10-15% các trường hợp ung thư tuyến giáp, là bướu đặc xâm lấn, thường có tính đơn ống và trong vỏ bao về đại thể. Về vi thể, bướu này bao gồm nhiều vi ống, vỏ xơ và các khối đặc các tế bào. Phần lớn carcinom dạng nang có đột biến RAS hoặc tái sắp xếp gen PAX8/PPAR γ .

Ung thư tuyến giáp dạng nang được chia thành 3 nhóm chính: xâm lấn tối thiểu, xâm lấn trung bình và xâm lấn rộng. Những bướu chỉ có xâm lấn vỏ bao được xếp là xâm lấn tối thiểu, và thường có tiên lượng tốt. Những bướu có xâm lấn mạch máu nhiều (≥ 4 ống), hoặc bướu lớn hơn 4cm, thì có tỷ lệ sống còn 10 năm kém hơn, và có xu hướng cho di căn xa. Những trường hợp có xâm lấn mạch máu 1-4 ống, được xem là xâm lấn trung bình. So với carcinom dạng nhú, dạng nang ít di căn hạch vùng hơn, chỉ chiếm khoảng 20% các trường hợp. Bướu lan truyền theo đường máu, di căn đến phổi, xương, hệ thần kinh trung ương, và các cơ quan mô mềm khác với tần suất cao hơn so với carcinom dạng nhú. Di căn xa tại thời điểm chẩn đoán có thể lên tới 20% các trường hợp, và 46% các trường hợp có xâm lấn mạch máu nhiều (> 4 ống) [10].

4.3. Ung thư tuyến giáp dạng tuy

Ung thư tuyến giáp dạng tuy là dạng hiếm gặp, chỉ chiếm khoảng 1-2% các trường hợp ung thư tuyến giáp. Ung thư tuyến giáp dạng tuy xuất phát từ tế bào cận nang tuyến (tế bào C) của tuyến giáp. Tế bào C là tế bào có nguồn gốc thần kinh, tiết ra calcitonin. Khoảng 75% các trường hợp ung thư tuyến giáp dạng tuy là ngẫu nhiên, 25% có tính gia đình. Về đại thể, các búrú di truyền thường có tính đa ổ 2 thùy tuyến giáp, còn búrú ngẫu nhiên thì thường không có tính đa ổ. Búrú thường có dạng khá gọn, mặc dù không trong vỏ bao. Búrú thường có màu hồng ngà nâu điển hình và thường có vùng hạt nhân vàng, biểu hiện của việc vôi hóa. Phần lớn các búrú phát triển từ phần ba giữa hoặc trên của thùy tuyến giáp, tương ứng với vị trí của tế bào C trong tuyến giáp. Về vi thể, búrú dạng tuy có thể khá đa dạng. Diển hình thì búrú có dạng phát triển kiều thùy, kiều bè, hoặc dạng tấm. Một số búrú có tính sợi. Tế bào ác tính có thể có dạng tròn, dạng đa giác hoặc dạng có trực. Bào tương có tính ái toan và dạng hạt mịn. Trong chất nền thường thấy đặc điểm thâm nhuận amyloid, đây là đặc tính duy nhất của ung thư dạng tuy so với các dạng khác. Nhuộm hóa mô miễn dịch với calcitonin và CEA (carcinoembryonic antigen) là đặc điểm hữu ích giúp phân biệt búrú dạng tuy và các búrú khác. Một đặc điểm duy nhất của búrú dạng tuy có tính gia đình là có tăng sản tế bào C. Ung thư tuyến giáp dạng tuy có tiên lượng xấu hơn so với ung thư tuyến giáp biệt hóa (gồm dạng nhú, dạng nang, dạng tế bào Hurthle), và diễn tiến nhanh hơn. Búrú thường cho di căn hạch chiếm đến 50% các trường hợp, di căn xa cũng thường gặp [12].

4.4. Ung thư tuyến giáp không biệt hóa

Ung thư tuyến giáp không biệt hóa chỉ chiếm 1-2% các trường hợp ung thư tuyến giáp. Đây là dạng mô học ác tính nhất trong các loại ung thư tuyến giáp, và có thể là loại ung thư ác tính nhất trong các loại ung thư, với thời gian sống còn trung bình 4-5 tháng [11]. Trong một nghiên cứu dựa trên dân số từ Đại học British Columbia, phần lớn bệnh nhân không điều trị chết trong vòng 1 tháng, với tỷ lệ sống còn 1 năm là 19%. Một nghiên cứu khác năm 1961, Woolner và cộng sự báo cáo rằng 61% bệnh nhân chết trong vòng 6 tháng và 77% trong vòng 1 năm từ khi chẩn đoán. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị, các nghiên cứu dựa trên dân số thật vẫn tiếp tục cho thấy tiên lượng rất xấu, tỷ lệ tử vong cao cho đến ngày nay. Báo cáo của Cơ sở dữ liệu Ung thư Quốc gia (NCDB) (Hoa Kỳ) năm 2017, tỷ lệ sống còn vẫn chỉ ở mức 11%. Nếu không điều trị, bệnh nhân sẽ tử vong do búrú phát triển nhanh xâm lấn tại chỗ, gây ngạt thở. Nếu được điều trị với hóa-xạ trị, thì bệnh nhân sẽ tử vong do di căn xa [13].

Để chẩn đoán chính xác loại ung thư này khá khó khăn. Vì đặc tính không biệt hóa, hoại tử, và thiếu các đặc điểm của tuyến giáp, loại mô học này có thể bị nhầm lẫn, đặc biệt khi xét nghiệm qua FNA. Do đó, đối với loại bệnh này, sinh thiết lõi kim là cần thiết, và cần phải có bác sĩ chuyên khoa giải phẫu bệnh nội tiết nhiều kinh nghiệm để chẩn đoán. Các biến thể mô học có loại tế bào không lò, tế bào có trực và dạng gai. Ngoài ra, cần phải loại trừ các loại mô học khác dễ gây nhầm lẫn như carcinom tế bào gai, lymphom tuyến giáp, ung thư tuyến giáp kém biệt hóa, sarcôm tuyến giáp, ung thư tuyến giáp dạng tuy, và ung thư di căn đến tuyến giáp [11].

5. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG VÀ CÁC PHƯƠNG TIỆN CHẨN ĐOÁN

5.1. Biểu hiện lâm sàng

Hạt giáp thường không triệu chứng, và có thể được phát hiện khi thăm khám cẩn thận vùng cổ, hoặc phát hiện tình cờ qua các phương tiện hình ảnh học. Khi có triệu chứng, thì triệu chứng chèn ép vùng cổ thường là nguyên nhân để bệnh nhân đi khám. Các triệu chứng bao gồm: khói vùng cổ, khàn tiếng, cảm giác chèn ép vùng cổ, đau vùng cổ, ho, khó thở hoặc khó nuốt. Một

bệnh sử với hạt giáp hoặc hạch cổ diến tiến nhanh có thể gợi ý loại ung thư kém biệt hóa hoặc không biệt hóa hoặc lymphôm. Một số trường hợp hiếm gặp có thể phát hiện bệnh qua triệu chứng ở cơ quan di căn (như phổi, xương).

Về thăm khám lâm sàng, cần xác định các đặc điểm của nhân giáp, bao gồm vị trí, mật độ, kích thước, số lượng, giới hạn và tính di động của nhân giáp. Các yếu tố trên thăm khám giúp gợi ý nhân ác tính gồm: cứng, không đàn hồi, dính với mô lân cận, và có hạch cổ đi kèm. Tuy nhiên, cần phải chú ý, bệnh sử và thăm khám lâm sàng chỉ giúp gợi ý chứ không đủ để chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp [10].

5.2. Các phương tiện chẩn đoán

5.2.1. Sinh hóa

Trong xét nghiệm sinh hóa, đầu tiên cần phải đánh giá nồng độ TSH ở tất cả bệnh nhân ung thư tuyến giáp. Nếu nồng độ TSH thấp hơn giới hạn bình thường, cần phải làm thêm xạ hình tuyến giáp để xác định nhân giáp tăng chức năng. Tuy nhiên, khi TSH bình thường cũng không thể loại trừ nhân giáp tăng hoạt động.

Đối với carcinom tuyến giáp dạng tuy, cần phải xác định nồng độ Calcitonin trong máu. Nồng độ Calcitonin có thể giúp xác định sớm carcinom dạng tuy vì sinh thiết bằng kim nhỏ (FNA) không phải lúc nào cũng có thể phân biệt giữa carcinom dạng tuy và tổn thương tuyến giáp dạng nang. Tuy nhiên, trong hướng dẫn thực hành của Hoa Kỳ không bắt buộc đo nồng độ calcitonin thường quy cho tất cả hạt giáp, vì sự gia tăng calcitonin còn thấy trong viêm giáp Hashimoto, người hút thuốc và người có tổn thương thận. Ngoài việc có tỷ lệ dương tính giả, thì xét nghiệm calcitonin dùng trong tầm soát bệnh cũng không có lợi ích về chi phí-hiệu quả.

5.2.2. Chẩn đoán hình ảnh học

5.2.2.1. Siêu âm

Siêu âm là xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh hàng đầu được khuyến cáo để **khẳng định có nhân giáp**, để ghi nhận sự hiện diện của các nhân trên lâm sàng, xác định đặc điểm nghi ngờ của nhân giáp trên siêu âm, và ghi lại các vùng bướu tuyến bất thường. Độ tương hợp giữa lâm sàng (thăm khám bằng tay) và siêu âm khá thấp trong các nghiên cứu tại Hoa Kỳ. Khi phát hiện 1 nhân giáp bằng tay, thì siêu âm cho thấy 48% các trường hợp tuyến giáp có nhiều hơn một nhân; phần lớn (chiếm 72%) là bướu mới phát hiện và kích thước nhỏ (<1cm). Siêu âm còn là phương tiện phân tầng nguy cơ ung thư đối với hạt giáp, vừa có tính cân bằng chi phí-hiệu quả, vừa tránh phơi nhiễm với phóng xạ ion hóa. Tuy nhiên, siêu âm lại là phương tiện phụ thuộc vào người thực hiện và thiết bị, đặc biệt đối với các đặc điểm quan trọng là giới hạn của hạt giáp, thể tích, và có vi vôi hóa hay không. Các đặc điểm ghi nhận trên siêu âm nên được ghi nhận cẩn thận đối với từng hạt giáp phát hiện được, gồm: độ phản âm, tăng sinh mạch máu, đường bờ, có vôi hóa không, và kích thước. Các hạt giáp có các đặc điểm nguy cơ cao ung thư trên siêu âm gồm: tính chất đặc, có vi vôi hóa, phản âm kém, có giới hạn kém đều, có tỷ lệ chiều cao hơn chiều rộng.

Ung thư tuyến giáp dạng nang có các đặc điểm có thể khác với ung thư tuyến giáp dạng nhú. Ung thư tuyến giáp dạng nang thường có tính đồng phản âm hoặc tăng phản âm và thường có dạng tăng sinh mạch máu trong nhân.

Ung thư tuyến giáp dạng tuy thì thường có phản âm kém và thường có vôi hóa trong nhân. Các đặc điểm trên siêu âm cũng trùng lặp với ung thư tuyến giáp dạng nhú.

Đối với siêu âm tuyến giáp, bắt buộc phải có hạch cổ vùng cổ trung tâm và vùng cổ bên. Các hạch bất thường bị di căn thường có đặc điểm có dạng tròn (tỷ lệ trực trước sau : trực dài >0.5),

có vi vôi hóa, dạng nang, và/hoặc có tăng sinh mạch máu xung quanh. Xác định vị trí hạch bằng các mốc giải phẫu giúp dễ định vị khi phẫu thuật, theo dõi bệnh.

Để chuẩn hóa các báo cáo từ các phương tiện chẩn đoán hình ảnh và tạo tiếng nói chung cho các nhà lâm sàng, hiện nay tại nhiều cơ sở trên thế giới đang sử dụng TIRADS. TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data Systems – Hệ thống dữ liệu và báo cáo hình ảnh tuyến giáp) được phát triển lần đầu năm 2009 bởi Horvath và cộng sự, với ý tưởng là đem đến tiêu chuẩn trong báo cáo hình ảnh học hạt giáp, đồng thời cho phép đánh giá được mức độ ác tính của hạt giáp, tiên lượng và xử trí, tương tự với tiêu chuẩn BIRADS của nhũ ảnh trong đánh giá tuyến vú. Từ kết quả TIRADS sẽ có chỉ định FNA và theo dõi định kỳ phù hợp. Hệ thống TIRADS này đã được hiệu chỉnh bởi nhiều tác giả, và bởi Hiệp hội Hình ảnh học Hoa Kỳ (ACR). Hiện nay, TIRADS là tiêu chí bắt buộc cần phải có khi đánh giá nhũ giáp.

Bảng 2: Hệ thống đánh giá tuyến giáp theo ACR-TIRADS [10]

Cấu thành	Độ phản âm	Hình dạng	Giới hạn	Nốt tăng âm
Nang 0	Phản âm trống 0	Rộng > cao 0	Trơn láng 0	Không có 0
Tổ ong 0	Tăng phản âm/đồng âm 1	Cao > rộng 3	Kém rõ 0	Đuôi sao chổi 0
Hỗn hợp 1	Giảm phản âm (echo kém) 2		Dạng thùy/không đều 2	Đại thể 1
Đặc 1	Echo rất kém 3		Xâm lấn ngoài tuyến giáp 3	Ngoại vi / rim sign 2
				Lấm tẩm 3
Điểm	TIRADS	Phân loại	Chỉ định FNA	Theo dõi bằng siêu âm
0	TR1	Lành tính	Không	Không cần thiết
2	TR2	Không nghi ngờ	Không	Không cần thiết
3	TR3	Nghi ngờ ít	$\geq 2,5\text{cm}$	Nếu $\geq 1,5\text{cm}$, theo dõi vào năm thứ 1, thứ 3, thứ 5
4-6	TR4	Nghi ngờ trung bình	$\geq 1,5\text{cm}$	Nếu $\geq 1\text{cm}$, theo dõi mỗi năm
≥ 7	TR5	Rất nghi ngờ	$\geq 1\text{cm}$	Nếu $\geq 0,5\text{cm}$, mỗi năm trong 5 năm

5.2.2.2. Xạ hình tuyến giáp

Với sự phát triển mạnh mẽ của siêu âm và sinh thiết bằng kim nhỏ trong chẩn đoán hạt giáp, thì vai trò của xạ hình tuyến giáp đã giảm rất nhiều. Chỉ định của xạ hình tuyến giáp nhằm xác định chức năng của hạt giáp, để phân biệt giữa bệnh Grave, viêm giáp bán cấp, và để xác định mô giáp lạc chỗ (dưới lưỡi, trung thất, ...). Xạ hình tuyến giáp cũng có thể giúp ích loại trừ các nhũ giáp tự động không cần sinh thiết khi có nhiều nhũ giáp thỏa điều kiện làm tế bào học trên siêu âm. Nguồn phóng xạ được dùng phổ biến nhất là Iod phóng xạ (^{123}I), technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) hiện ít dùng hơn. Cả hai loại đồng vị phóng xạ này đều được chuyển đến tế bào nang tuyến của tuyến giáp thông qua công sodium-iod, nhưng chỉ có Iod được tổ chức hóa và liên

kết cộng hóa trị với thyroglobulin để cùng tham gia vào tổng hợp hormone tuyến giáp. Vì ^{99m}Tc bị bắt giữ nhưng không tổ chức hóa, nên một nhân giáp có thể có hình ảnh tăng chức năng (nhân nóng) trên xạ hình với technetium, mà lại là không chức năng (nhân lạnh) trên xạ hình với ^{123}I . Nhân nóng trên xạ hình với Iod phóng xạ thì thường hiếm khi ác tính, nên chỉ định sinh thiết với các nhân nóng này thường không được khuyến cáo. Tuy nhiên, nếu nhân này có đặc điểm nguy cơ ác tính cao trên siêu âm thì điều này không còn chính xác nữa. Phần lớn các nhân giáp trên xạ hình là nhân lạnh, và chỉ 5-10% các nhân giáp sờ thấy được là nhân nóng, do đó cần chú ý phối hợp xạ hình tuyến giáp và siêu âm tuyến giáp khi đưa ra quyết định. Ung thư tuyến giáp kèm bệnh Grave thì thường có tính chất ác tính hơn, và có nguy cơ cao tái phát đa ổ, xâm lấn tại chỗ, và di căn xa.

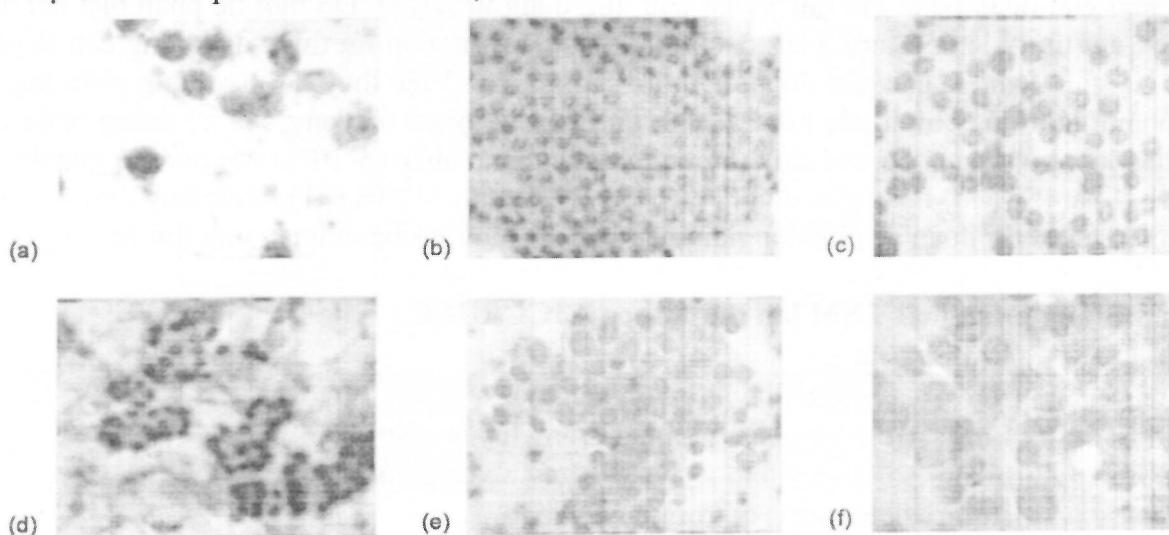
5.2.2.3. Các phương tiện chẩn đoán khác

Chụp cộng hưởng từ (MRI) hay chụp cắt lớp vi tính (CT-scan) thỉnh thoảng được dùng nhằm đánh giá kích thước và độ lan rộng của ung thư tuyến giáp (xâm lấn tại chỗ hoặc di căn xa). Cá 2 kỹ thuật này đều không thể phân biệt nhân giáp lành tính và ác tính, và vì có chi phí khá cao, nên thường được ít dùng hơn so với siêu âm. $^{18}\text{FDG-PET}$ thì không được khuyến cáo trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp.

5.2.3. Tế bào học

Sinh thiết bằng kim nhỏ (FNB): nay đã được xem là xét nghiệm chính xác nhất để đánh giá nhân giáp, và ngày càng trở nên an toàn hơn và có lợi ích chi phí-hiệu quả hơn. Phương pháp sinh thiết này có thể thực hiện qua sờ nắn trực tiếp vào nhân giáp, hoặc theo cách đã thành tiêu chuẩn ngày nay là dưới hướng dẫn của siêu âm. Sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm có thể được dùng cho những bệnh nhân có nhân giáp kích thước nhỏ, không sờ thấy, nhân dạng nang một phần, hoặc kết quả tế bào học trước đó không đầy đủ, và đặc biệt với nhân giáp mặt sau hoặc ở dưới.

Kết quả của FNB được phân loại thành 4 nhóm: lành tính (âm tính), nghi ngờ trên lâm sàng (trung bình), ác tính (dương tính), và không đầy đủ (không đủ tế bào nang tuyến giáp hoặc không chẩn đoán được). Hệ thống phân loại này nhằm tạo tiếng nói chung giữa bác sĩ phẫu thuật, bác sĩ tế bào học, bác sĩ nội tiết, và còn giúp đánh giá nguy cơ ác tính. Một hệ thống phân loại kết quả tế bào học thường được dùng tại Hoa Kỳ, là hệ thống Bethesda. Hiện tại, hệ thống phân loại Bethesda phân thành 6 nhóm, I-IV.



Hình 4: hệ thống phân loại Bethesda. (a): Bethesda I: lạm phiến không chẩn đoán được với tế bào nang tuyến và mô bào. (b) Bethesda II: các nang tuyến lành tính. (c) Bethesda III: tồn thương dạng nang không xác định ý nghĩa (FLUS) / không xác định ý nghĩa không điển hình (AUS). (d) Bethesda IV: tồn thương vi nang nổi trội. (e) Bethesda V: nghi ngờ ác tính. (f) Bethesda VI: ác tính

Trong các hội nghị khoa học, người ta ước tính nguy cơ ác tính liên quan đến các nhóm phân loại trung gian là Bethesda III, IV, V tương ứng là 5-15%, 15-30%, 60-75%. Tuy nhiên, dữ liệu từ các nghiên cứu đã được công bố thì khoảng dao động có thể rộng hơn. Khi hiểu được nguy cơ ác tính của từng nhóm sẽ giúp làm rõ nguy cơ của các nhân giáp thuộc nhóm trung gian, và đồng thời điều này còn giúp hướng dẫn thực hành lâm sàng.

Xét nghiệm FNB không kèm chẩn đoán phân tử có độ nhạy 65-98% (trung bình 83%), đặc hiệu 72-100% (trung bình 92%), và tỷ lệ chẩn đoán chính xác là 85-100% (trung bình 95%). Giá trị tiên đoán khi kết quả tế bào học là dương tính hoặc nghi ngờ là 75% (50-96%). Tỷ lệ âm giả dao động từ 1-11% (trung bình 5%), và tỷ lệ dương giả là 0-7% (trung bình 5%).

5.2.4. Xét nghiệm phân tử

Các xét nghiệm phân tử được đề nghị thực hiện khi có kết quả FNB là Bethesda III và IV. Đối với Bethesda V thì nguy cơ ung thư cao nên không cần thiết thực hiện. Atlas bộ gen ung thư cho biết về các đặc điểm biến đổi gen trong ung thư tuyến giáp dạng nhú. Trong đó, ung thư tuyến giáp dạng nhú được phân thành 2 nhóm chính dựa trên đột biến gen, liên quan đến lô trình tín hiệu phía dưới: “giống BRAF-V600E” hoặc “giống RAS”. Ung thư dạng nang thường liên quan với đột biến tiền gen sinh ung RAS và PAX8-PPAR gamma 1. Đột biến và tái sắp xếp gen dẫn đến hoạt hóa lô trình MAPK có thể thấy ở ung thư tuyến giáp dạng nhú, bao gồm tái sắp xếp NTRK1 và tiền gen sinh ung RET, hoạt hóa đột biến gen BRAF và RAS.

Các xét nghiệm phân tử này đã được thương mại hóa và sử dụng rộng rãi tại các nước tiên tiến. Xét nghiệm phân tử có giá trị tiên đoán âm cao, nên được dùng để loại trừ các trường hợp ung thư, nhằm tránh các cuộc phẫu thuật không cần thiết.

6. ĐÁNH GIÁ GIAI ĐOẠN BỆNH VÀ PHÂN NHÓM NGUY CƠ

6.1. Đánh giá giai đoạn bệnh

Về đánh giá giai đoạn bệnh đối với ung thư tuyến giáp biệt hóa, Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ và Ủy ban Kiểm soát Ung thư Quốc tế (AJCC/UICC) đã có những thay đổi đáng kể trong bảng phân loại giai đoạn bệnh lần thứ 8 (bắt đầu ứng dụng từ 2018). Độ tuổi để phân biệt hai nhóm đã thay đổi từ 45 lên 55 tuổi, yếu tố xâm lấn ngoài tuyến giáp tối thiểu đã không còn là yếu tố đánh giá giai đoạn T, các giai đoạn đã được sắp xếp lại. Việc thay đổi hệ thống phân loại mới này nhằm đánh giá chính xác hơn về tính dự đoán nguy cơ tử vong của hệ thống phân loại,⁴ giới hạn lại nhóm nguy cơ cao chỉ ở một nhóm nhỏ bệnh nhân (5-10%) với bướu ở giai đoạn III (pT4a, N bất kỳ, M0) hoặc giai đoạn IV (pT4b, N bất kỳ, M0 và M1). Việc ứng dụng hệ thống TNM lần thứ 8 dự đoán sẽ giúp hạ giai đoạn bệnh ở 30-40% bệnh nhân ung thư tuyến giáp [5], [6].

Bảng 3: Bảng phân loại TNM lần thứ 8 theo AJCC/UICC

Giai đoạn	Định nghĩa
T1a	Bướu ≤ 1cm giới hạn trong tuyến giáp
T1b	Bướu >1cm và ≤2cm giới hạn trong tuyến giáp
T2	Bướu >2cm và ≤4cm giới hạn trong tuyến giáp
T3a	Bướu >4cm giới hạn trong tuyến giáp
T3b	Xâm lấn ngoài tuyến giáp chỉ đến các cơ strap (cơ úc móng, úc giáp, giáp

	móng, vai móng) từ bướu kích thước bất kỳ
T4a	Xâm lấn đại thể ngoài tuyến giáp đến mô mềm dưới da, thanh quản, khí quản, thực quản, hoặc thằn kinh hồi thanh quản, từ bướu kích thước bất kỳ
T4b	Xâm lấn đại thể ngoài tuyến giáp đến cân mạc trước sống hoặc đến động mạch cảnh hoặc mạch máu trung thất từ bướu kích thước bất kỳ
Hạch	
N0a	≥ 1 hạch được khẳng định trên tế bào học hoặc mô học là lành tính
N0b	Không có hạch vùng di căn trên hình ảnh hoặc trên lâm sàng
N1a	Di căn hạch cổ cùng bên hoặc cả 2 bên đến hạch nhóm VI hoặc nhóm VII (trước khí quản, cạnh khí quản, hoặc trước thanh quản/Delphian, hoặc trung thất trên), có thể 1 bên hoặc 2 bên
N1b	Di căn hạch cổ một bên, hai bên, hoặc hạch cổ đối bên (nhóm I, II, III, IV hoặc V), hoặc hạch sau thanh quản
Di căn xa	
M0	Không di căn xa
M1	Di căn xa

Bảng 4: Giai đoạn bệnh theo TNM (phiên bản lần 8)

< 55 tuổi			
Giai đoạn I	T bất kỳ	N bất kỳ	M0
Giai đoạn II	T bất kỳ	N bất kỳ	M1
≥ 55 tuổi			
Giai đoạn I	T1a/b T2	N0/NX	M0
Giai đoạn II	T1a/b T2 T3a/b	N1a/b N1a/b N bất kỳ	M0
Giai đoạn III	T4a	N bất kỳ	M0
Giai đoạn IVa	T4b	N bất kỳ	M0
Giai đoạn IVb	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

6.2. Đánh giá nguy cơ

Hệ thống phân giai đoạn theo TNM dựa trên các yếu tố giai đoạn bướu, hạch, di căn xa, và tuổi bệnh nhân, tuy nhiên hệ thống này không kể đến các yếu tố quan trọng khác của bướu mà có thể dự báo tái phát trong ung thư tuyến giáp. Ví dụ, loại mô học của bướu (như biến thể trụ cao của carcinom tuyến giáp dạng nhú), đặc điểm phân tử của bướu (như đột biến gen BRAF), hoặc mức độ lan rộng ngoài hạch, đây đều là những đặc điểm quan trọng có ảnh hưởng đến tiên lượng và kết cục. Theo hướng dẫn thực hành của Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA) thì nguy cơ tái phát của ung thư tuyến giáp được phân thành các nhóm: thấp, trung bình và nguy cơ cao. Các bướu được xem có nguy cơ thấp bao gồm: kích thước nhỏ (<4cm), không xâm lấn vỏ bao tuyến giáp, không hoặc di căn hạch rất nhỏ (<0,2cm trong <3-5 hạch). Bướu có nguy cơ cao có các đặc điểm: xâm lấn ngoài tuyến giáp đại thể, không thể phẫu thuật cắt toàn phần, di căn hạch lớn (>3cm, có xâm lấn ngoài hạch), và có các đột biến ác tính (TERT, BRAF). Những bướu nào có các đặc điểm nằm giữa 2 nhóm trên thì được xem là nguy cơ trung bình [10], [2].

Bảng 5: Phân tầng nguy cơ tái phát theo ATA [2]

Nguy cơ	Ung thư tuyến giáp dạng nhú với tất cả các đặc điểm sau:
---------	--

thấp	<ul style="list-style-type: none"> - Không di căn hạch hay di căn xa - Đã cắt bỏ tất cả khối bướu đại thể - Không xâm lấn mô xung quanh - Không có mô học loại ác tính cao (như biến thể trụ cao, tế bào cột,...) - Nếu có điều trị Iod phóng xạ, không còn bằng chứng ổ di căn hấp thu phóng xạ bên ngoài giường tuyến giáp trong lần xạ hình đầu tiên sau điều trị - Không xâm lấn mạch máu - Giai đoạn N0 trên lâm sàng hoặc vi di căn N1 dưới 5 hạch (đường kính lớn nhất <0,2cm) <p>Ung thư tuyến giáp dạng nhú biến thể nang trong vỏ bao, trong tuyến giáp</p> <p>Ung thư tuyến giáp dạng nang biệt hóa rõ trong tuyến giáp có xâm lấn vỏ bao và không xâm lấn mạch máu hoặc xâm lấn tối thiểu (<4 ống)</p> <p>Ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ, đơn ống hoặc đa ống, có thể có đột biến BRAF V600E (nếu biết)</p>
Nguy cơ trung bình	<p>Bướu xâm lấn vi thể vào mô mềm xung quanh tuyến giáp</p> <p>Có ống hấp thu phóng xạ tại vùng cổ trong lần xạ hình toàn thân đầu tiên sau điều trị phóng xạ</p> <p>Loại mô học ác tính cao (như biến thể trụ cao, tế bào cột, ...)</p> <p>Carcinoma tuyến giáp dạng nhú có xâm lấn mạch máu</p> <p>Giai đoạn N1 trên lâm sàng hoặc N1 trên giải phẫu bệnh >5 hạch, và các hạch di căn có đường kính lớn nhất <3cm</p> <p>Ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ đa ống có xâm lấn ngoài tuyến giáp và có đột biến BRAF (nếu biết)</p>
Nguy cơ cao	<p>Xâm lấn đại thể vào mô mềm quanh tuyến giáp</p> <p>Không cắt bướu được hoàn toàn</p> <p>Có di căn xa</p> <p>Thyroglobulin sau mổ gợi ý di căn xa</p> <p>Giai đoạn N1 trên giải phẫu bệnh với hạch di căn bất kỳ có kích thước ≥ 3cm</p> <p>Ung thư tuyến giáp dạng nang có xâm lấn mạch máu nhiều (>4 ống)</p>

7. ĐIỀU TRỊ

7.1. Các phương pháp điều trị

7.1.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật là phương pháp điều trị đầu tiên cho tất cả các loại ung thư tuyến giáp, và thường là phương pháp điều trị khôi lỗi với bệnh nguy cơ tái phát thấp. Mục tiêu phẫu thuật nhằm lấy đi toàn bộ bướu nguyên phát, đồng thời giảm tối đa các di chứng do phẫu thuật, và hỗ trợ điều trị hậu phẫu với Iod phóng xạ (RAI). Mục tiêu của RAI nhằm triệt tiêu mô giáp còn sót lại để cải thiện độ đặc hiệu của xét nghiệm thyroglobulin, xét nghiệm này nhằm phát hiện bệnh tồn lưu dài đằng và/hoặc tái phát khi theo dõi bệnh định kỳ. Để điều trị với RAI, bệnh nhân cần phải được phẫu thuật lấy đi toàn bộ mô tuyến giáp. Ngoài ra, để theo dõi lâu dài chính xác, thì xạ hình toàn thân với Iod phóng xạ và do lồng thyroglobulin huyết thanh đều bị ảnh hưởng bởi mô giáp lành tồn lưu, và trong tình huống như thế cần phải phẫu thuật cắt giáp toàn phần [9].

Phẫu thuật cắt giáp toàn phần: là phẫu thuật lấy đi toàn bộ mô tuyến giáp, cả mô lành tính và mô bệnh. Phẫu thuật này thường áp dụng cho trường hợp có bướu đa nhân lan tỏa 2 thùy, hoặc

bướu có kích thước lớn, bướu có tính chất xâm lấn, hoặc bướu cho di căn hạch, hoặc những trường hợp khác có chỉ định điều trị với Iod phóng xạ sau khi mổ.

Phẫu thuật cắt thùy giáp: là phẫu thuật chỉ lấy đi một thùy của tuyến giáp, bên trái hoặc bên phải, thường kèm theo vùng eo giáp. Phẫu thuật cắt thùy đơn thuần là điều trị có thể đầy đủ đối với bướu giáp dạng nhú không xâm lấn, kích thước nhỏ, nguy cơ thấp, đơn ô, không di căn hạch trên lâm sàng hoặc hình ảnh, và không có tiền sử xạ trị vùng đầu cổ. Phẫu thuật này có tỷ lệ biến chứng thấp hơn, nhưng có thể có tỷ lệ tái phát cao hơn [9].

Trước kia, hầu như tất cả các bướu ung thư tuyến giáp đều phải phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn phần / gần toàn phần (cắt cả 2 thùy tuyến giáp). Điều này là dựa trên các nghiên cứu trước đây cho thấy phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn phần/gần toàn phần giúp giảm tỷ lệ tái phát so với phẫu thuật cắt thùy 1 bên hoặc cắt bán phần tuyến giáp. Tuy nhiên, các bằng chứng về phẫu thuật tuyến giáp ngày càng nhiều hơn, và cho thấy rằng đối với tùy kích thước bướu và các tình trạng đi kèm, mà có thể phẫu thuật cắt thùy tuyến giáp cũng đem lại kết quả tương tự cắt tuyến giáp toàn phần. Một nghiên cứu trên 23.605 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa, cho thấy không có khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ sống còn 10 năm giữa bệnh nhân cắt thùy giáp và cắt giáp toàn phần (90,8% so với 90,4%) [14]. Đối với bướu <1cm, không có xâm lấn ngoài tuyến giáp, không di căn hạch, phẫu thuật cắt thùy có thể là phù hợp. Đối với bướu >1cm và <4cm, không có bằng chứng xâm lấn và di căn hạch, có thể xem xét cắt thùy hoặc cắt giáp toàn phần [10].

Quyết định cắt giáp toàn phần còn dựa trên nhiều yếu tố, bao gồm kế hoạch điều trị với Iod phóng xạ sau mổ, bệnh nhân lớn tuổi, loại mô học nguy cơ cao, có di căn hạch, có tiền sử xạ trị vùng cổ, hoặc có các bệnh lý tuyến giáp khác ở thùy đối bên với thùy có nhân ung thư. Lựa chọn của bệnh nhân cũng nên được xem xét khi quyết định lựa chọn phẫu thuật nào, vì có những bệnh nhân e ngại việc sử dụng nội tiết tố thay thế suốt đời, trong khi có những bệnh nhân lại thấy an tâm khi được cắt bỏ toàn bộ tuyến giáp [10].

Phẫu thuật nạo hạch cổ: là phẫu thuật lấy đi toàn bộ hạch và mô mỡ quanh hạch ở vùng cổ, bao gồm vùng cổ trung tâm (các hạch cổ nhóm VI), và/hoặc vùng cổ bên (nhóm hạch I, II, III, IV, V).

Ung thư tuyến giáp dạng nhú là loại thường cho di căn hạch. Chính vì tỷ lệ di căn hạch cổ cao nên hiện tại vẫn còn nhiều tranh cãi về vai trò của phẫu thuật nạo hạch cổ phòng ngừa. Hiện nay, theo hướng dẫn thực hành của ATA thì phẫu thuật nạo hạch cổ được khuyến cáo khi có bằng chứng hạch di căn trên sinh thiết hoặc hạch rất nghi ngờ trên lâm sàng.

Các biến chứng phẫu thuật:

Biến chứng chính của phẫu thuật cắt tuyến giáp là suy tuyến cận giáp và tổn thương thần kinh hồi thanh quản. Hai phẫu thuật này thường gặp với phẫu thuật cắt giáp toàn phần hơn là cắt thùy tuyến giáp. Tỷ lệ suy cận giáp ngay sau khi mổ được báo cáo trong khoảng 5-52%, tùy thuộc vào độ rộng của phẫu thuật và kinh nghiệm của phẫu thuật viên. Tuy nhiên, tỷ lệ hạ canxi máu thoáng qua (kéo dài dưới 6 tháng), lại thấp hơn, chỉ từ 1-16%. Tổn thương thần kinh hồi thanh quản xảy ra thoáng qua trong khoảng 2-5% bệnh nhân, và tổn thương vĩnh viễn xảy ra ở 0,5-2% bệnh nhân. Một nghiên cứu trên các bệnh nhân cắt tuyến giáp thì thấy rằng kinh nghiệm của phẫu thuật viên có thể dự đoán kết quả cuộc mổ một cách có ý nghĩa. Những phẫu thuật viên với kinh nghiệm ít (dưới 10 ca mỗi năm), thì có tỷ lệ biến chứng sau mổ lên tới 24%, so với phẫu thuật viên nhiều kinh nghiệm (>100 ca mỗi năm) chỉ 14,5% [15].

7.1.2. Điều trị Iod phóng xạ

Điều trị với Iod phóng xạ nhằm các mục tiêu sau:

- Điều trị hỗ trợ: nhằm tiêu diệt các tế bào tồn lưu vi thể nhưng không có bằng chứng trên hình ảnh học.
- Điều trị phóng xạ (Radio Active Iodine - RAI): Điều trị bệnh dai dẳng hoặc tái phát
- Diệt giáp: khi đã phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn phần, nhưng còn mô giáp tại giềng tuyến giáp, bao gồm cả mô lành của ống giáp lưỡi. Việc điều trị này giúp dễ dàng theo dõi tình trạng tái phát hoặc bệnh tồn tại dai dẳng bằng Tg và/hoặc bằng xạ hình tuyến giáp.

Trong quá khứ, hầu như gần hết các bệnh nhân có ung thư tuyến giáp biệt hóa phải điều trị Iod phóng xạ sau phẫu thuật như là điều trị hỗ trợ. Tuy nhiên, các bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đã cho thấy tác động của Iod phóng xạ khá hạn chế lên sống còn không bệnh trên bệnh nhân nhóm nguy cơ thấp. Chính vì thế, các khuyến cáo thực hành của ATA đã không còn khuyến cáo điều trị Iod phóng xạ thường qui trên tất cả bệnh nhân ung thư tuyến giáp. Ngược lại, những trường hợp bệnh tiến triển, như có xâm lấn đại thể ngoài tuyến giáp, di căn xa, thì rõ ràng có lợi ích từ điều trị phóng xạ. Chỉ định cụ thể của điều trị Iod phóng xạ theo hướng dẫn thực hành của ATA được trình bày trong bảng 4.

Bảng 6: quyết định điều trị Iod phóng xạ dựa trên phân nhóm nguy cơ theo ATA [10]

Nhóm nguy cơ theo ATA	Đặc điểm	Có khuyến cáo điều trị Iod phóng xạ?	Liều hoạt chất
Thấp (1-10%)	Carcinôm dạng nhú kích thước nhỏ	Không	
	Bướu 1-4cm nằm trong tuyến giáp	không	
	Bướu >4cm, không xâm lấn ngoài tuyến giáp	Xem xét	Diệt giáp, 30-50 mCi
	Di căn hạch vi thể trung tâm (<0.2cm)	Xem xét	
Trung bình (15-30%)	Mô học loại ác tính cao Xâm lấn ngoài tuyến giáp tối thiểu	Xem xét	Điều trị hỗ trợ, 50-150 mCi
	Di căn hạch cổ trung tâm hoặc cổ bên 0,2-3cm, di căn >5 hạch	Có	
Cao (40-70%)	Di căn >3 hạch Xâm lấn ngoài hạch Carcinôm dạng nang, xâm lấn mạch máu Xâm lấn ngoài tuyến giáp đại thể Di căn xa	Có	100-200 mCi

Để quyết định điều trị Iod phóng xạ, ngoài các yếu tố nguy cơ tái phát thì lựa chọn của bệnh nhân cũng đóng vai trò quan trọng. Đồng thời, chỉ số Tg sau phẫu thuật cũng đưa ra quyết định. Nếu Tg tăng cao kéo dài thì có thể cần điều trị phóng xạ, trong khi Tg không phát hiện được thì lại cũng có quyết định theo dõi không điều trị. Đặc biệt, điều trị Iod phóng xạ có thể được thực hiện bất kỳ lúc nào, không bắt buộc ngay sau khi hậu phẫu.

7.1.3. Điều trị nội tiết tố

Sau khi phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn phần, bệnh nhân cần được bổ sung nội tiết tố levothyroxine với liều 1,6 – 2,0 mcg/kg/ngày, tùy thuộc vào mục tiêu điều trị là bình thường thấp hay ức chế TSH. Các tế bào ung thư tuyến giáp biệt hóa có các thụ thể TSH, kích thích tế bào tăng trưởng và tiết ra các protein đặc hiệu là thyroglobulin (Tg) và kênh sodium-Iod. Việc ức chế TSH bằng levothyroxine là một bước rất quan trọng trong điều trị ung thư tuyến giáp

biệt hóa, vì khả năng ức chế sự phát triển của burous. Tuy nhiên, việc điều trị ức chế TSH (với mức TSH <0,1 mU/L) phải được cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ. Các nghiên cứu quan sát đã báo cáo về tăng tỷ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân trên bệnh nhân lớn tuổi được điều trị ức chế TSH. Các biến chứng tiềm tàng của cường giáp dưới lâm sàng bao gồm tăng nguy cơ rung nhĩ trên bệnh nhân lớn tuổi, tăng nhịp tim, phì đại thất, rối loạn chức năng tâm trương, cùng các biến chứng khác. Một nghiên cứu về điều trị ức chế TSH trên bệnh nhân có nguy cơ thấp-trung bình cho thấy tăng tỷ lệ loãng xương, nhưng không giảm tỷ lệ tái phát bệnh [16]. Chính vì thế, mức TSH mục tiêu nên được quyết định dựa trên từng cá thể, cần xem xét cả nguy cơ tái phát cũng như đáp ứng với điều trị, và các nguy cơ biến chứng cường giáp, đơn cử như rung nhĩ và loãng xương ở người lớn tuổi.

Bảng 7: Mục tiêu TSH theo đáp ứng điều trị và bệnh lý kèm theo [2]

Bệnh lý kèm theo	Đáp ứng tốt	Đáp ứng trung bình	Đáp ứng sinh hóa không hoàn toàn	Đáp ứng không hoàn toàn và cấu trúc
Không có nguy cơ				
Mãn kinh				
Nhịp tim nhanh				
Thiếu xương				
Tuổi >60				
Loãng xương				
Rung nhĩ				

Chú thích:

Không ức chế TSH. Mục tiêu: 0,5 – 2 mU/L
Ức chế nhẹ TSH. Mục tiêu: 0,1 – 0,5 mU/L
Ức chế trung bình hoặc hoàn toàn: Mục tiêu <0,1 mU/L

7.1.4. Hóa trị

Đối với bệnh giai đoạn tiến xa, kháng với điều trị và quá khả năng phẫu thuật, điều trị phóng xạ, xạ trị ngoài hoặc các biện pháp điều trị tại chỗ như nhiệt trị, thì điều trị toàn thân là lựa chọn.

7.1.4.1. Ức chế kinase

Thuốc ức chế kinase là những phân tử nhỏ nhắm đích kinase, có vai trò quan trọng trong sự phát triển của burous, bao gồm những kinase có liên quan với đột biến sinh ung của gen BRAF, RET, và RAS, cũng như tham gia trong dòng thác tín hiệu nội bào của thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR).

Việc sử dụng thuốc ức chế đa kinase (MKI) được dành cho những bệnh nhân bệnh tiến triển toàn thân, hoặc có khả năng tử vong trong vòng 6 tháng tới. Khi bệnh tiến triển lan tràn nhưng với mức độ chưa cao, thì việc tiếp tục ức chế TSH được xem là phù hợp với burous nhỏ <1-2cm và tăng trưởng <20% mỗi năm. Các burous lớn hơn và tiến triển nhanh hơn thì phù hợp với điều trị ức chế kinase. Theo hướng dẫn thực hành của ATA, những bệnh nhân này nên được tham gia thử nghiệm lâm sàng. Nếu không có thử nghiệm lâm sàng nào, thì lenvatinib hay sorafenib

là hai thuốc úc chế tyrosine-kinase đã được FDA chấp thuận. Trong các thử nghiệm lâm sàng, lenvatinib giúp cải thiện sống còn không bệnh tiến triển (PFS) lên đến 14,7 tháng so với giả dược, còn sorafenib kéo dài PFS lên đến 5 tháng. Các thuốc khác còn đang được nghiên cứu bao gồm pazopanib, vandetinib, sunitinib, và thuốc úc chế chọn lọc BRAF V600E kinase venimurafenib [10].

7.1.4.2. Hóa chất

Vai trò của thuốc hóa chất khá hạn chế trong điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa giai đoạn tiến xa. Doxorubicin thỉnh thoảng được dùng trên bệnh nhân bệnh tiến triển, kháng trị, và không đáp ứng với thuốc úc chế tyrosine kinase, hoặc trên bệnh nhân có chống chỉ định các thuốc này. Có vài bằng chứng cho thấy kết hợp doxorubicin và xạ trị ngoài giúp cải thiện tiên lượng, tuy nhiên các bằng chứng này còn nhiều tranh cãi và chưa rõ ràng [10].

7.1.5. Xạ trị ngoài

Xạ trị ngoài cũng có vai trò hạn chế trong ung thư tuyến giáp khu trú sau khi đã phẫu thuật và điều trị Iod phóng xạ. Những ứng cử viên phù hợp với xạ trị ngoài bao gồm có các tổn thương vùng cổ, trung thất trên, hoặc tổn thương xương không triệu chứng nhưng ở vị trí dễ gãy. Đối với các tổn thương vùng cổ, xạ trị phù hợp với bướu đại thể, không mổ được, không hấp thu phóng xạ, hoặc có hấp thu phóng xạ nhưng không đủ để diệt bướu. Việc sử dụng xạ trị ngoài trong điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa tiến triển tại chỗ cũng còn nhiều tranh cãi, tuy có một vài bằng chứng cho thấy có lợi ích, đặc biệt trên bệnh nhân trên 60 tuổi.

Xạ trị ngoài còn được áp dụng trong điều trị giảm đau xương di căn, hoặc xạ phẫu trong di căn não [10].

7.2. Điều trị theo giai đoạn bệnh

7.2.1. Ung thư tuyến giáp biệt hóa giai đoạn khu trú [2]

Mục tiêu điều trị ung thư tuyến giáp theo hướng dẫn của ATA năm 2015 là cải thiện sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh, giảm nguy cơ bệnh tồn tại dai dẳng / tái phát và các biến chứng liên quan, và cho phép đánh giá giai đoạn và phân tầng nguy cơ chính xác, đồng thời giảm tối đa các biến chứng liên quan điều trị và các điều trị không cần thiết.

Mục tiêu cụ thể:

1. Lấy bỏ bướu nguyên phát, và các hạch di căn trên lâm sàng
2. Giảm tối đa nguy cơ tái phát và di căn
3. Tạo điều kiện cho điều trị Iod phóng xạ sau mổ, nếu cần thiết
4. Cho phép đánh giá giai đoạn và phân tầng nguy cơ chính xác
5. Giúp theo dõi lâu dài chính xác nhằm phát hiện bệnh tái phát
6. Giảm tối đa các biến chứng liên quan điều trị.

Đối với ung thư tuyến giáp có kích thước >4cm, hoặc có xâm lấn đại thể ngoài tuyến giáp (giai đoạn T4), hoặc có di căn hạch trên lâm sàng, hoặc có di căn xa, thì phẫu thuật ban đầu nên là phẫu thuật cắt giáp toàn phần và lấy bỏ toàn bộ bướu trên đại thể nếu không có chống chỉ định (khuyến cáo mạnh).

Đối với ung thư tuyến giáp có kích thước >1cm và <4cm đường kính, không có xâm lấn ngoài tuyến giáp, không có bằng chứng di căn hạch trên lâm sàng, thì phẫu thuật ban đầu có thể là cắt giáp toàn phần (gần toàn phần) hoặc cắt thùy. Phẫu thuật cắt thùy ban đầu có thể phù hợp cho loại carcinom dạng nhú hoặc dạng nang nguy cơ thấp; tuy nhiên, phẫu thuật cắt giáp toàn phần cũng có thể được lựa chọn nhằm điều trị Iod phóng xạ sau mổ hoặc giúp theo dõi Tg dễ dàng hơn, và tùy thuộc vào lựa chọn của bệnh nhân.