

# UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP

BSNT. Lê Thị Vân Anh

Khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu

Bệnh viện Bạch mai.

Ung thư biểu mô (UTBM) tuyến giáp là loại ung thư thường gặp, tăng dần theo tuổi, tỷ lệ nam: nữ là 1: 3. Ở Mỹ, tỷ lệ mắc UTBM tuyến giáp hàng năm tăng dần. Số người được chẩn đoán là 33.000 người/ năm nhờ sử dụng các kỹ thuật chẩn đoán như: siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ hạt nhân, chụp PET. Tỷ lệ tử vong do bệnh hàng năm tại Mỹ là 1500 trường hợp. Hầu hết, các trường hợp UTBM tuyến giáp không đau, nhỏ, một số trường hợp u có kích thước lớn thường biểu hiện ác tính hơn.

UTBM tuyến giáp có nhiều loại, trong bài viết này chúng tôi giới thiệu một số loại UTBM tuyến giáp thường gặp.

## 1. Tổng quan

### Ung thư biểu mô nhú

Là UTBM tuyến giáp phổ biến nhất, có thể gặp dạng nhú đơn thuần hoặc dạng hỗn hợp, trong đó dạng hỗn hợp nhú và nang chiếm 80% các trường hợp UTBM tuyến giáp. UTBM nhú thường biểu hiện nhân đơn độc nhưng có thể phát triển thành nhiều nhân ở nhiều vị trí trong tuyến giáp. 10% các trường hợp UTBM có biểu hiện di căn hạch cổ. UTBM nhú phát triển từ từ trong tuyến giáp hoặc hạch vùng trong nhiều năm. Tuy nhiên, UTBM nhú có thể phát triển nhanh ở những bệnh nhân > 45 tuổi, ở người già, u có thể xâm lấn vào khí quản, cơ vùng cổ hoặc lan đến phổi.

UTBM tuyến giáp thể nhú có thể do đột biến hoặc chuyển vị trí gen nhất định. Biểu hiện của các tác nhân gây ung thư RAS gây adenoma, bướu giáp lành tính hoặc bướu giáp đa nhân, biểu hiện đột biến trong gen BRAF hoặc TRK có thể gây UTBM

nhú. Khoảng 45% UTBM nhú là do biểu hiện của tác nhân gây ung thư RCT gây chuyển vị trí gen tạo ret PTC - 1, ret PTC - 2, ret PTC - 3. Điều trị bằng tia xạ ở đầu và cổ, nhiễm phóng xạ, mất gen ức chế p 53 có thể gây ret PTC - 1, ret PTC - 3 làm tiến triển UTBM nhú.

Nhiễm phóng xạ ở vùng đầu mặt cổ đặc biệt với trẻ em làm tăng nguy cơ UTBM thể nhú, bệnh có thể xuất hiện sau 10 - 40 năm phơi nhiễm, thời điểm cao nhất thường từ 20 - 25 năm sau đó, điển hình là vụ rò rỉ hạt nhân ở Chernobyl Ukraina 1986, nguy cơ UTBM nhú tăng cao nhất ở trẻ em < 5 tuổi có phơi nhiễm với phóng xạ, tiến triển của UTBM nhú xuất hiện sau 6 - 7 năm. UTBM nhú có thể kèm yếu tố gia đình.

Nhìn chung, UTBM nhú ít tiến triển ác tính. Tuy nhiên, khối u có thể phát triển bên trong tuyến giáp hình thành nhiều ổ, 80% có biểu hiện di căn hạch, 10 - 15% di căn vào phổi trong số này có 70% liên quan tới UTBM tế bào nhỏ ở phổi.

### **Ung thư biểu mô nang**

UTBM nang có thể do đột biến gen nhất định hình thành như mất chức năng của gen PPAR $\gamma$  hoặc gen 3p (gen ức chế khối u). UTBM nang và ung thư tế bào Hurthler chiếm khoảng 14% ung thư tuyến giáp, thường tiến triển nhanh hơn UTBM nhú. UTBM nang có thể di căn hạch vùng cổ, xương và phổi. Hầu hết UTBM nang có thể theo dõi và điều trị bằng iốt phóng xạ.

### **Ung thư biểu mô tủy**

UTBM tủy thường do đột biến gen RET trên NST số 10, đột biến gen RET trên nhánh số 10, 11, 13 và 14 gây biểu hiện 95% trường hợp MEN type 2A (Multiple endocrine neoplasia type 2A: đa u nội tiết typ 2A), 90% các biểu hiện này có tính chất gia đình. Đột biến gen RET trên NST thường có thể gây UTBM tủy ở 30% các trường hợp không có yếu tố gia đình.

UTBM tủy gặp khoảng 3% UTBM tuyến giáp, trong đó 1/3 trường hợp có tính chất rải rác, 1/3 có tính chất gia đình, 1/3 liên quan tới hội chứng MEN type 2. Nếu

phát hiện UTBM tùy cần phải phân tích gen bắt buộc khi thấy có liên quan tới các thành viên trong gia đình, nếu phát hiện có gen, cần phải sàng lọc gen, thậm chí nếu không phát hiện được gen, các thành viên trong gia đình phải được theo dõi cẩn thận. UTBM tuy bắt nguồn từ các tế bào cận nang tuyến giáp nên có thể tiết hormon: calcitonin, prostagladins, serotonin, ACTH, corticotropin - releasing hormon (CRH) và các peptid khác, những peptid này có thể sử dụng như là các dấu ấn của khối u. UTBM tuy có thể di căn tại chỗ hoặc xâm lấn vào cơ, khí quản thậm chí có thể di căn xa: xương, phổi, tuyến thượng thận, gan. UTBM tuy không tập trung iôđ.

### **Ung thư biểu mô không biệt hoá**

UTBM không biệt hoá thường do đột biến gen nhất định, liên quan tới bất hoạt gen ức chế khối u p53.

UTBM không biệt hoá chiếm 2% UTBM tuyến giáp, thường phát hiện ở các bệnh nhân lớn tuổi, u phát triển nhanh trên nền bướu giáp đa nhân. Hầu hết các trường hợp có biểu hiện di căn sớm đến hạch vùng, di căn gây chèn ép vào thanh quản làm liệt dây thanh, các khối u này không tập trung iôđ.

### **Một số loại khác ít gặp**

Một số ung thư tuyến giáp ít gặp chiếm khoảng 3% các trường hợp ung thư tuyến giáp. Dạng u lympho thường phổ biến ở người già hay gặp là dạng u tế bào beta (50%), u liên quan tiết nhầy (23%) và một số dạng khác. Các dạng này có thể di căn đến phế quản, vú, vì vậy phẫu thuật các trường hợp này ít đặt ra.

## **2. Lâm sàng**

UTBM tuyến giáp thường chẵn, sờ thấy được, nhiều trường hợp triệu chứng không điển hình. U lớn có thể gây khó chịu vùng cổ, nuốt khó, khàn tiếng (do u chèn ép vào thần kinh vùng hầu họng). 3% trường hợp UTBM tuyến giáp có biểu hiện di căn, thường di căn hạch vùng cổ, xương, phổi. Hạch cổ gặp ở 15% người lớn, 60% là ở người trẻ tuổi. UTBM thể biệt hoá thường dễ chẩn đoán ở thời điểm đến khám với các biểu hiện: nuốt khó, khàn tiếng, khó thở, có thể có di căn phổi.

UTBM tủy có thể gây biểu hiện ỉa chảy và đây cũng là triệu chứng đầu tiên mà người bệnh đến khám. Bệnh nhân UTBM tuyến giáp có di căn thường mệt mỏi kèm theo nhiều triệu chứng khác: biểu hiện của xâm lấn vào phổi, liệt hầu họng. 5% bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng của hội chứng Cushing do u tăng tiết ACTH hoặc CRH.

Ung thư dạng lympho phát triển nhanh, đau thường trên nền bướu giáp đa nhân, 20% trường hợp lại có biểu hiện suy giáp.

### **3. Cận lâm sàng**

- *Xét nghiệm hormon tuyến giáp*: được làm thường quy cho tất cả các bệnh nhân UTBM tuyến giáp, hormon tuyến giáp chỉ thay đổi trong trường hợp có suy giáp.

- *Định lượng thyroglobulin huyết thanh, kháng thể kháng thyroglobulin*: đây là những marker quan trọng để theo dõi di căn hoặc bệnh tái phát.

- *Định lượng calcitonin huyết thanh* có giá trị trong UTBM tủy. Tuy nhiên, calcitonin cũng có thể tăng trong một số trường hợp: viêm tuyến giáp, phụ nữ có thai, cường canxi huyết hoặc một số bệnh lý khác như: u tủy thượng thận, khối u carcinoid, ung thư phổi, ung thư tụy, ung thư vú, ung thư đại tràng. Định lượng calcitonin và CEA được làm trước khi phẫu thuật UTBM tủy và làm sau phẫu thuật 4tháng/ 1lần trong 5 năm, sau đó định kỳ 6tháng/ 1lần trong suốt cuộc đời. Calcitonin có thể tăng ở những bệnh nhân còn tồn tại UTBM sau điều trị hoặc UTBM dạng tiềm ẩn. Nồng độ calcitonin và CEA > 25pg/ml là dấu hiệu tốt theo dõi bệnh tái phát hoặc di căn.

- 2/3 các trường hợp UTBM tủy có tính chất gia đình và hội chứng MEN nên những trẻ em ở gia đình có người bệnh UTBM tủy nên được sàng lọc về gen.

- *Xét nghiệm tế bào học* các trường hợp u tuyến giáp giúp xác định loại UTBM tuyến giáp.

- *Siêu âm vùng cổ*: được làm thường quy cho tất cả các bệnh nhân ung thư tuyến giáp trước và sau điều trị. Siêu âm xác định kích thước khối u, biểu hiện di căn vùng cổ.

- Xạ hình tuyến giáp bằng I - 131 hoặc I -132 và xạ hình toàn thân trước và sau phẫu thuật giúp chẩn đoán và theo dõi bệnh, các nhân lạnh thường là dấu hiệu ác tính.

- CT scanner đặc biệt là CT ngực xác định vị trí di căn, đánh giá di căn vào phổi. Tuy nhiên, CT vùng cổ có độ nhạy ít hơn siêu âm trong việc đánh giá di căn.

- MRI có tác dụng trong đánh giá di căn vào xương.

- PET scanning có giá trị đánh giá di căn toàn thân.

#### **4. Chẩn đoán phân biệt**

UTBM tuyến giáp cần được phân biệt với viêm tuyến giáp nhiều lympho bào, bướu giáp đa nhân, bướu giáp keo dựa vào xét nghiệm tế bào học. Tuy nhiên, chọc hút tế bào có thể không phân biệt được u tuyến lành tính và nang tuyến giáp. Những trường hợp nghi ngờ ác tính: u hỗn hợp, kích thước > 4cm, khoảng 5% bệnh nhân lớn tuổi, bướu giáp nhân có nguy cơ ác tính với tổn thương < 4cm.

#### **5. Biện chứng**

- UTBM tuyến giáp có các biện chứng khác nhau: UTBM dạng biệt hoá với đặc điểm di căn, 1/3 trường hợp UTBM tuỷ có tiết hormon: serotonin, prostaglandin và một số chất có thể gây rối loạn tiêu hoá hoặc phát hiện cùng hội chứng MEN.

- Sau phẫu thuật UTBM tuyến giáp có thể gặp suy giáp, khàn tiếng do liệt dây thanh.

#### **6. Điều trị**

##### **\* Phẫu thuật**

Điều trị phẫu thuật được lựa chọn cho tất cả các trường hợp UTBM tuyến giáp. UTBM nhú chỉ cần cắt bỏ tuyến giáp và hạch vùng cổ là đủ. Phẫu thuật cắt bán phần tuyến giáp trong các trường hợp u < 1cm và bệnh nhân < 45 tuổi.

Phẫu thuật cắt cơ vùng cổ cần được tránh trong trường hợp UTBM dạng biệt hoá, phẫu thuật này được áp dụng trong trường hợp UTBM có di căn rộng.

Những trường hợp UTBM có di căn não, điều trị phẫu thuật vẫn được lựa chọn sau đó kết hợp điều trị tia xạ.

Sau phẫu thuật và điều trị hoá chất, các bệnh nhân được bổ sung hormon tuyến giáp thay thế với liều ban đầu 0,05 – 0,1mg/ngày (ngay sau phẫu thuật) và được theo dõi xét nghiệm hormon tuyến giáp định kỳ. Sau 2 - 4 tháng, bệnh nhân được đánh giá lại và quyết định điều trị bằng iốt phóng xạ tiếp theo.

Các bệnh nhân ung thư tế bào Hurthler và UTBM tùy có di căn hạch được bổ sung bằng liều chiếu xạ vùng đầu cổ.

- Biến chứng sau phẫu thuật: suy giáp, liệt dây thanh, suy cận giáp, ngoài ra, có thể gặp một số biến chứng nguy hiểm khác ngay sau phẫu thuật: chảy máu, tắc nghẽn đường thở, cơn tetani, do vậy bệnh nhân phải theo dõi trong bệnh viện vài ngày.

**\* Điều trị bằng iốt phóng xạ (RAI: Radioactive iodine therapy)**

- Điều trị bằng I - 131 được các nhà lâm sàng khuyến cáo ngay từ giai đoạn sớm. Sau 2 tháng phẫu thuật cắt tuyến giáp, bệnh nhân được quyết định điều trị bằng iốt phóng xạ. Trước điều trị bằng iốt phóng xạ bệnh nhân thực hiện chế độ ăn giảm iốt: tránh muối iốt, các biển, bột mì, đồ uống đóng chai giàu iốt, rau quả khô, súp có hàm lượng iốt cao, cà phê, lòng đỏ trứng, không dùng thủ thuật có tiêm thuốc cản quang.

- Liều iốt phóng xạ thường dùng 30 - 100mCi, có thể dùng liều cao hơn ở các bệnh nhân có khối u lớn. Bệnh nhân có di căn vùng cổ dùng liều 100mCi, bệnh nhân có di căn hạch và di căn xa được dùng liều từ 125 - 200mCi.

- Sau 1 tuần uống iốt phóng xạ, bệnh nhân được làm xạ hình tuyến giáp để phát hiện di căn mà chưa phát hiện được trước phẫu thuật, khoảng 35% UTBM tuyến giáp biệt hoá có đáp ứng kém với I - 131 ở vị trí di căn.

- Một số tác dụng phụ sau uống I -131 với liều 100mCi: viêm dạ dày, giảm tinh trùng tạm thời, ngoài ra có thể gặp sự mất bù tạm thời của hệ thần kinh, để giảm biểu hiện này, dùng thêm cho bệnh nhân Prednisolon 30 - 40mg/ngày trong vài ngày kèm theo bảo vệ niêm mạc dạ dày. Với liều I - 131 > 500mCi, có thể ảnh hưởng khả năng sinh sản, dễ mắc bệnh leukemia.

- Sau điều trị, bệnh nhân được khám, đánh giá xét nghiệm hormon tuyến giáp để bù đầy đủ lượng hormon cần thiết.

### **7. Theo dõi**

Tất cả các bệnh nhân UTBM tuyến giáp đều được, khám, theo dõi định kỳ 4 - 6 tháng/ 1 lần bao gồm:

- Khám lâm sàng
- Xét nghiệm chức năng tuyến giáp để chắc chắn bệnh nhân đạt được bình giáp.
- Xét nghiệm thyroglobulin máu và kháng thể kháng thyroglobulin máu để theo dõi các trường hợp UTBM nhú và UTBM nang.
- Siêu âm vùng cổ đều đặn sau phẫu thuật vì siêu âm phát hiện hạch cổ nhạy hơn CT scanner và MRI. Những hạch viêm nhỏ thường không phải là di căn của bệnh, nếu nghi ngờ có thể làm thêm xét nghiệm tế bào học hạch cổ.
- Xạ hình tuyến giáp theo dõi di căn, xét nghiệm này được kiểm tra sau phẫu thuật và sau điều trị iốt phóng xạ.