

Sống thêm không tái phát và một số yếu tố liên quan sau phẫu thuật lại ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa tái phát có kháng ^{131}I

Recurrence-free survival and related factors after reoperation of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer patients

Đặng Trung Dũng, Lê Ngọc Hà, Trần Trọng Kiểm

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá sống thêm không tái phát và các yếu tố liên quan sau phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa tái phát kháng ^{131}I . *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu tiến cứu trên 95 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa tái phát kháng ^{131}I từ tháng 12/2018 đến tháng 11/2021 được phẫu thuật tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Những bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ khối tái phát được đưa vào nghiên cứu. Phẫu thuật cắt bỏ khối tái phát là thời điểm ban đầu, trong khi điểm cuối của nghiên cứu là sống không tái phát. *Kết quả:* Trung vị thời gian theo dõi là 24 tháng, 25 bệnh nhân có tái phát tại thời điểm kết thúc nghiên cứu. Theo phân tích Kaplan-Meier, tỷ lệ sống không tái phát sau 1, 2, và 3 năm là 94,4%, 80,6% và 62,5%. Phân tích đơn biến và đa biến qua hồi quy Cox cho thấy các yếu tố như kích thước khối u và khối u tái phát xâm lấn là yếu tố liên quan đến sống thêm không tái phát. *Kết luận:* Kích thước khối u và u tái phát xâm lấn là yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm không tái phát ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I .

Từ khóa: Ung thư tuyến giáp biệt hóa, ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I , sống thêm không tái phát.

Summary

Objective: To assess recurrence-free survival and factors involved after surgery of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer patients. *Subject and method:* We prospectively studied a cohort of 95 patients with radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer from December 2018 to November 2021 at 108 Military Central Hospital. Patients underwent recurrent resection entered the study. Recurrent tumor resection was considered the primary event, while the endpoint of the study was recurrence-free survival. *Result:* The median time follow up was 24 months. Twenty five patients had relapses. The mean recurrence-free survival was 37.06 months. According to the Kaplan-Meier tests, 1, 2, and 3-year recurrence-free survival were 94.4%, 80.6%, and 62.5%, respectively. In univariable and multivariable Cox proportional hazard analysis, factors such as tumor size and invaded recurrent tumor had an important association with recurrence-free years. *Conclusion:* Tumor size and invaded recurrent tumor are independent prognostic factors for recurrent-free survival in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, radioactive iodine refractory, recurrence-free survival.

Ngày nhận bài: 16/01/2023, ngày chấp nhận đăng: 14/02/2023

Người phản hồi: Đặng Trung Dũng, Email: bstrungdung@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Ung thư tuyến giáp (UTTG) biệt hóa là ung thư có tiên lượng tốt do hiệu quả của các phương pháp điều trị đa mô thức bao gồm kết hợp phẫu thuật, điều trị bổ trợ ¹³¹I, hormon liệu pháp..., với tỉ lệ sống thêm 5 năm khoảng 90-98%. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát tại chỗ và di căn xa tương ứng là 30% và 10%. Khoảng 1/3 - 1/2 tổn thương UTTG biệt hóa tái phát và di căn sẽ giảm dần hoặc không hấp thụ ¹³¹I và trở nên ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ¹³¹I (Radioactive Iodine Refractory - RAIR) [1]. Tiên lượng của nhóm bệnh nhân này xấu hơn do tổ chức ung thư tái phát tại chỗ, xâm lấn, di căn. Điều trị bệnh nhân UTTG biệt hóa tái phát kháng ¹³¹I hiện tại vẫn là thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng. Với các tổn thương tái phát di căn khu trú, điều trị ngoại khoa vẫn là lựa chọn hàng đầu. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá thời gian sống thêm không tái phát và xác định các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng liên quan tới thời gian sống thêm không tái phát trên nhóm bệnh nhân UTTG biệt hóa tái phát kháng ¹³¹I được phẫu thuật và theo dõi tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân có UTTG biệt hoá tái phát và xác định kháng với ¹³¹I theo tiêu chuẩn Hội Tuyến giáp Hoa Kỳ 2015, có chỉ định và được phẫu thuật tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 12/2018-11/2021.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu là những bệnh nhân UTTG biệt hóa đã được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị ¹³¹I tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Bệnh nhân sau đó xuất hiện tái phát, xác định có kháng ¹³¹I. Bệnh nhân được hội đồng ung thư tuyến giáp của bệnh viện chỉ định phẫu thuật cắt UTTG tái phát theo quy trình thống nhất. Sau đó được tái khám định kỳ sau phẫu thuật với thời gian từ 6-12 tháng. Thời điểm kết thúc nghiên

cứu là 12/2022. Chúng tôi thu thập thông tin của bệnh nhân và tập trung nghiên cứu các vấn đề sau:

BN còn sống hay đã tử vong sau phẫu thuật lại, ngày tử vong (nếu có).

Ngày xuất hiện bệnh tái phát, tiến triển.

Phân tích thời gian sống thêm trong nhóm UTTG tái phát kháng ¹³¹I: Thời gian sống thêm căn cứ vào 2 mốc: Mốc thứ nhất là thời điểm chẩn đoán tái phát: Lấy ngày vào viện. Mốc thứ hai là thời điểm bệnh tái phát hoặc tiến triển trở lại sau phẫu thuật lại hoặc thời gian bệnh nhân tử vong.

Tiêu chuẩn đánh giá bệnh tiến triển, tái phát:

Bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng tái phát, tiến triển và/hoặc Tg tăng.

Các tổn thương tái phát tại chỗ hoặc di căn xuất hiện mới hoặc về kích thước trên siêu âm, chụp CT hoặc PET/CT.

Thời gian sống thêm không tái phát (Recurrence-Free Survival: RFS) được xác định từ thời điểm bệnh nhân được phẫu thuật tổn thương tái phát tới thời điểm bệnh tái phát lại sau đó, tiến triển khi các tổn thương cũ tăng về kích thước (tiêu chuẩn RECIST 1.1) hoặc khi phát hiện tổn thương tái phát mới được chứng minh bằng xét nghiệm, tế bào học hoặc mô bệnh học. Khoảng thời gian được tính từ lúc bắt đầu phẫu thuật đến ngày phát hiện bất kỳ tái phát, tiến triển nào hoặc tới thời điểm theo dõi cuối cùng [2], [3].

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới RFS: Tuổi, giới tính, giai đoạn ung thư phân theo AJCC 8th, tình trạng đột biến BRAF, nguy cơ tái phát, liều điều trị tích lũy ¹³¹I, số tổn thương di căn, tỷ lệ hạch di căn/tổng số hạch vét được, nồng độ Tg sau mổ.

Số liệu nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 22.0. Giá trị $p < 0,05$ được coi là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Phương pháp đánh giá sống thêm: Phân tích theo phương pháp Kaplan-Meier: Bao gồm sống thêm không tái phát và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm:

Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank khi so sánh đường cong sống thêm giữa các nhóm.

Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ($p=0,05$).

3. Kết quả

Nghiên cứu được tiến hành trên 98 bệnh nhân UTGG thể biệt hóa tái phát, có kháng ^{131}I đã được phẫu thuật lại tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 12/2018-11/2021, trong đó có 3 bệnh nhân chỉ có tái khám sau phẫu thuật. Có 95 bệnh nhân có tái khám và theo dõi xa, chúng tôi đưa vào phân tích kết quả sống thêm không tái phát.

Bảng 1. Thời gian theo dõi sau phẫu thuật (tháng)

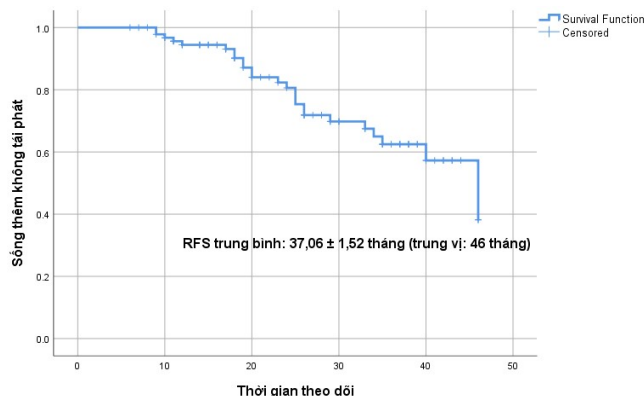
Thời gian theo dõi	Số bệnh nhân (n = 95)	Tỷ lệ %
≤ 12	18	18,9
13-24	31	32,6
25-36	26	27,4
≥ 37	20	21,1
Trung bình	24,7 ± 11,2	
Trung vị	(6-46)	

Nhận xét: Thời gian theo dõi trung bình là 24,7 tháng (trung vị là 24 tháng). Đa số bệnh nhân có thời gian theo dõi từ 13-24 tháng (32,6%). Chỉ có 21,1% bệnh nhân có thời gian theo dõi ≥ 37 tháng.

Bảng 2. Tỷ lệ tái phát tích lũy theo thời gian theo dõi sau phẫu thuật

Thời điểm theo dõi	Số bệnh nhân tái phát	Tỷ lệ tích lũy (%)
Đến 12 tháng	5	5,3
Đến 24 tháng	14	14,7
Đến 36 tháng	23	24,2
≥ 37 tháng	25	26,3

Nhận xét: Có 25 bệnh nhân có tái phát, tiến triển trong quá trình theo dõi với tỷ lệ 26,3%. Các biến cố xảy ra chủ yếu trong thời gian trước 36 tháng sau phẫu thuật (23/25 biến cố).



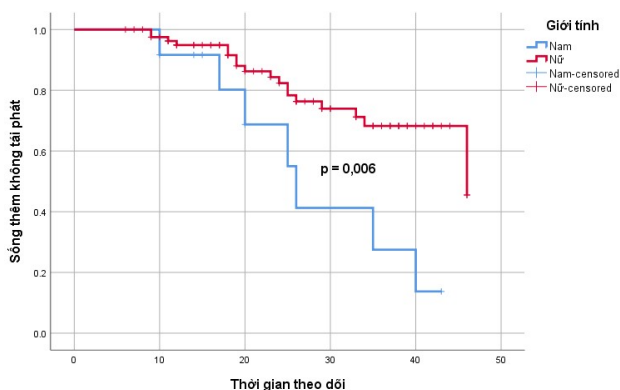
Biểu đồ 1. Đồ thị sống thêm không tái phát

Tỷ lệ sống thêm không tái phát ở thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm tương ứng là: 94,4%, 80,6% và 62,5%.

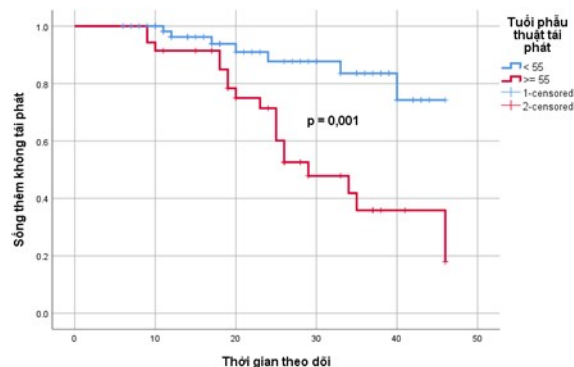
Bảng 3. Sống thêm không tái phát theo tuổi, giới (tháng)

Biến số		Số tái phát	Trung bình	95% CI	p
Giới tính	Nam (n = 12)	7	28,3 ± 3,5	21,5-35,2	0,006
	Nữ (n = 83)	18	38,6 ± 1,6	35,5-41,7	
Tuổi cắt tuyến giáp	< 55 (n = 71)	15	38,7 ± 1,7	35,3-42,1	0,111
	≥ 55 (n = 24)	10	32,9 ± 2,9	27,1-38,7	
Tuổi tái phát	< 55 (n = 60)	7	41,4 ± 1,6	38,4-44,5	0,001
	≥ 55 (n = 35)	18	31,5 ± 2,4	26,7-36,3	

Nhận xét: Sống thêm không tái phát khác nhau theo giới và tuổi phẫu thuật tái phát có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sống thêm không tái phát khác nhau theo tuổi ban đầu không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 2. RFS liên quan với giới tính

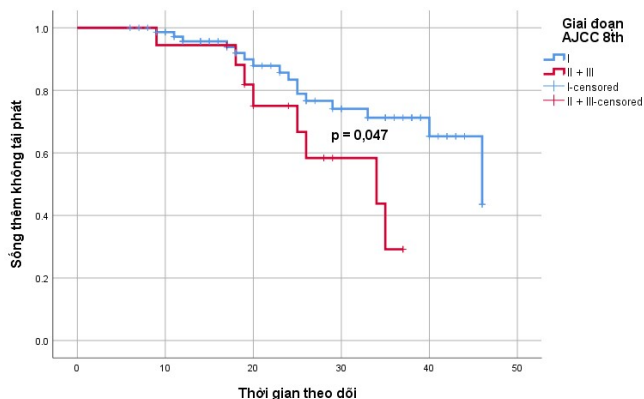


Biểu đồ 3. RFS liên quan với tuổi phẫu thuật tái phát

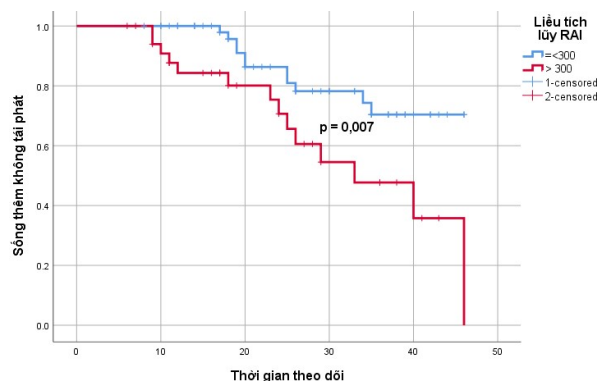
Bảng 4. Số sống thêm không tái phát theo giai đoạn, đột biến gen BRAF, nguy cơ tái phát, liều tích lũy ¹³¹I (tháng)

Biến số		Số BN có tái phát	RFS trung bình	95% CI	p
Giai đoạn (n = 93)	I (n = 75)	16	38,8 ± 1,66	35,5-42,0	0,047
	II + III (n = 18)	8	29,3 ± 2,2	25,0-33,6	
BRAF (n = 80)	BRAF + (n = 66)	13	33,0 ± 4,7	23,8-42,3	0,256
	BRAF - (n = 14)	5	38,5 ± 1,7	35,1-41,9	
Nguy cơ tái phát (n = 95)	Thấp - trung bình (n = 32)	6	35,1 ± 2,7	29,9-40,3	0,93
	Cao (n = 63)	19	37,2 ± 1,8	33,8-40,6	
Tổng liều ¹³¹ I (n = 95)	≤ 300 mCi (n = 60)	11	39,7 ± 1,6	36,5-42,9	0,007
	> 300 mCi (n = 35)	14	32,4 ± 2,8	26,9-37,8	

Nhận xét: Số sống thêm không tái phát khác nhau theo giai đoạn, tổng liều tích lũy ¹³¹I có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Số sống thêm không tái phát theo đột biến gen BRAF và nguy cơ tái phát khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).



Biểu đồ 4. RFS liên quan với giai đoạn

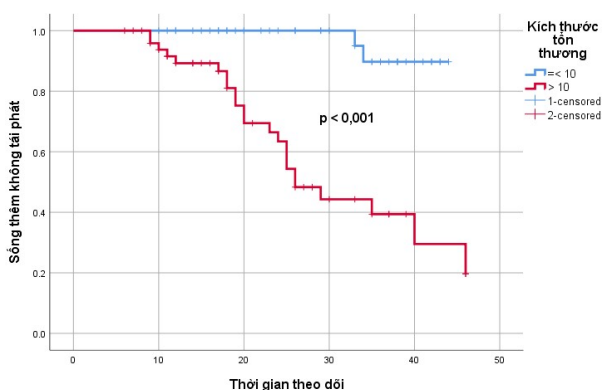


Biểu đồ 5. RFS liên quan với liều tích lũy ¹³¹I

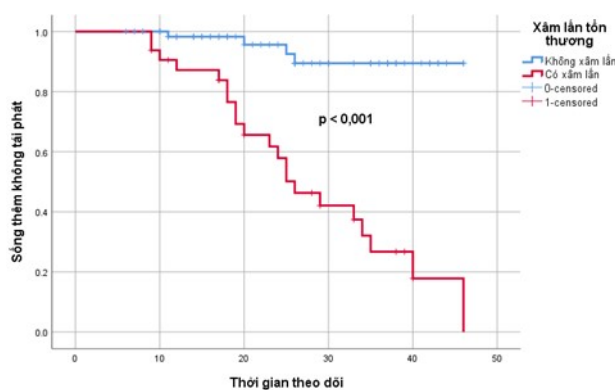
Bảng 5. Sống thêm không tái phát theo kích thước, xâm lấn của tổn thương và nồng độ Tg sau mổ (tháng)

Biến số		Số BN tái phát	Thời gian RFS trung bình	95% CI	p
Kích thước (n = 95)	≤ 10mm (n = 44)	2	42,9 ± 0,7	41,5-44,3	<0,001
	> 10mm (n = 51)	23	30,5 ± 2,2	26,1-34,8	
Xâm lấn (n = 95)	Không (n = 63)	4	43,4 ± 1,2	41,1-45,8	<0,001
	Có (n = 33)	31	28,2 ± 2,3	23,7-32,8	
Tg sau mổ (n = 95)	< 1ng/mL (n = 47)	4	42,6 ± 1,6	39,6-45,7	0,001
	≥ 1ng/mL (n = 48)	21	32,6 ± 2,2	28,3-36,0	

Nhận xét: Sống thêm không tái phát khác nhau theo kích thước, mức độ xâm lấn của tổn thương và nồng độ Tg sau mổ có ý nghĩa thống kê (p<0,05).



Biểu đồ 6. RFS liên quan với kích thước tổn thương



Biểu đồ 7. RFS liên quan với xâm lấn tổn thương

Bảng 6. Phân tích đơn biến và đa biến cho sống thêm không tái phát

Biến số		Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Giới tính	Nữ	0,31 (0,13-0,76)	0,01	0,50 (0,19-1,37)	0,179
	Nam				
Tuổi cắt tuyến giáp	≤ 55	1,89 (0,85-4,23)	0,12	-	-
	> 55				
Tuổi mổ tái phát	≤ 55	4,12 (1,71-9,94)	0,002	2,05 (0,81-5,23)	0,132
	> 55				
Nguy cơ tái phát	Thấp + Trung bình	0,96 (0,38-2,43)	0,927	-	-
	Cao				
Liều tích lũy ¹³¹ I	≤ 300mCi	2,81 (1,27-6,19)	0,011	1,11 (0,43-2,89)	0,202
	> 300mCi				
Kích thước	≤ 10mm	14,16 (3,32-60,45)	<0,001	7,07 (1,53-32,72)	0,012
	> 10mm				
Xâm lấn	Không	11,11 (3,80-32,43)	<0,001	3,72 (1,05-3,21)	0,043
	Có				
Tg	< 1ng/mL	5,10 (1,75-14,88)	0,003	2,35 (0,63-8,77)	0,202
	≥ 1ng/mL				

Nhận xét: Phân tích đơn biến và phân tích đa biến cho kết quả kích thước và xâm lấn của u và hạch là yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống thêm không tái phát.

4. Bàn luận

4.1. Thời gian theo dõi và biến cố tái phát

Trung vị thời gian theo dõi sau mổ là 24 tháng, trung bình là 24,7 tháng (Bảng 1). Biến cố tái phát hoặc tiến triển gặp ở 25 bệnh nhân (26,3%) (Bảng 2). Đây là thời gian theo dõi chưa dài nếu so với những nghiên cứu khác, đòi hỏi phải tiếp tục theo dõi và đánh giá nhóm bệnh nhân này. Lee trong thời gian theo dõi trung bình là 57,5 tháng (từ 21-196,2 tháng), 41 (27,2%) bệnh nhân tái phát sau lần phẫu thuật tái phát đầu tiên. Trong số này, 20 trường hợp xảy ra ở giường tuyến giáp hoặc khoang cổ trung tâm, 14 trường hợp xảy ra ở khoang cổ bên và 12 trường hợp xảy ra di căn xa [2]. Sun và cộng sự với trung vị thời gian theo dõi là 36 tháng với 124 bệnh nhân được phẫu thuật UTTG nhú bao gồm nhóm kháng và không kháng ¹³¹I thì có 32 bệnh nhân có biến cố tái phát [3].

Thời gian sống thêm không tái phát trung bình là 37,06 ± 1,52 tháng (trung vị là 46 tháng) (Biểu đồ 1). Như vậy, hiệu quả phẫu thuật trên bệnh nhân UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I khá tốt, mặc dù đối tượng nghiên cứu là nhóm bệnh nhân kháng ¹³¹I, tái phát tại chỗ còn chỉ định phẫu thuật. Các nghiên cứu nước ngoài về ung thư tuyến giáp thường có thời gian theo dõi và đánh giá kết quả dài hơn. Do đó cần tiếp tục theo dõi bệnh nhân từ đó đánh giá kết quả đầy đủ hơn về thời gian sống thêm.

4.2. Sống thêm không tái phát liên quan với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

Giới: Trong nghiên cứu này, RFS trung bình của nam (28,3 ± 3,5 tháng) thấp hơn của nữ (38,6 ± 1,6 tháng) có ý nghĩa thống kê với p=0,006 (Bảng 3 và Biểu đồ 2). Theo các nghiên cứu trước đây, việc giới tính nam có phải là yếu tố tiên lượng xấu trong UTTG biệt hóa vẫn còn là 1 vấn đề gây tranh cãi. Nghiên cứu của chúng tôi cho ra nhận xét tương tự

như của Liu (2017). Theo Liu (2017) giới tính nam có liên quan đến việc tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong do ung thư, cả đối với UTTG nhú nói chung và đối với UTTG nhú > 1cm. Do đó, dựa trên kết quả của tác giả, điều trị tương đối tích cực hơn nên được xem xét cho các phân nhóm bệnh nhân này [4].

Tuổi: Tuổi là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong UTTG, hệ thống phân loại AJCC phiên bản thứ 8 hiện tại sử dụng tuổi 55 làm điểm cắt để phân tầng nguy cơ trong phân giai đoạn khối u. Trong nghiên cứu này, thời gian sống thêm không tái phát trung bình của các bệnh nhân có tuổi phẫu thuật tái phát ≥ 55 tuổi là 31,5 ± 2,4 tháng; các bệnh nhân < 55 tuổi là 41,4 ± 1,6 tháng, thấp hơn có ý nghĩa thống kê p=0,001. Tuy nhiên so sánh RFS của 2 nhóm tuổi tại thời điểm cắt tuyến giáp không khác nhau (Bảng 3 và Biểu đồ 3). Cũng nghiên cứu về tuổi trong UTTG, theo Kaliszewski (2020) nhóm bệnh nhân ≥ 55 tuổi có tỷ lệ u tiến triển tại chỗ (T3 + T4) và di căn hạch cao hơn. Không có bệnh nhân nào dưới 55 tuổi có biểu hiện di căn xa, nhưng 19 bệnh nhân trên 55 tuổi có biểu hiện di căn xa. Ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi (≥ 55 tuổi), quan sát thấy 11 người tử vong liên quan đến ung thư tuyến giáp [5]. Nghiên cứu của Saie (2021) về ảnh hưởng của tuổi đến thời gian sống thêm trên bệnh nhân UTTG biệt hóa kháng ¹³¹I cho thấy ngưỡng tuổi 45 và 75 là ngưỡng tuổi ảnh hưởng tới thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân này [6].

Giai đoạn: Giống như hầu hết các loại ung thư, kích thước lớn hơn cho tiên lượng xấu hơn trong UTTG biệt hóa, với bất kỳ khối u nào > 4cm được coi là dự đoán tiên lượng xấu nhất [7]. Di căn hạch cũng mang lại tiên lượng xấu hơn, đặc biệt là ở những bệnh nhân lớn tuổi. Trong nghiên cứu này chúng tôi áp dụng phân loại giai đoạn theo AJCC 8, RFS trung bình của nhóm giai đoạn II + III là 29,3 ± 2,2 tháng, thấp hơn giai đoạn I là 38,8 ± 1,66, khác nhau có ý nghĩa thống kê với p=0,047 (Bảng 4 và Biểu đồ 4). Theo Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ trong ung thư tuyến giáp thể nhú: Với u có kích thước nhỏ, di căn hạch vi thể có thể hiện diện lên đến 8% bệnh nhân,

nhưng tỷ lệ tái phát thấp. Đối với bệnh nhân có khối u kích thước < 1cm, tỷ lệ tái phát là 2-6%, bất kể mức độ vét hạch hoặc điều trị ^{131}I bổ trợ. Với khối u > 1cm, tỷ lệ tái phát tương tự, 1-6%, khi không vét hạch trung tâm [8].

Đột biến BRAF: Trong nghiên cứu này chúng tôi không thấy ảnh hưởng của đột biến BRAF lên RFS có ý nghĩa thống kê (Bảng 4). Một nghiên cứu đa trung tâm hồi cứu lớn gần đây trên 2099 các trường hợp UTTG nhú chứng tỏ mối liên hệ chặt chẽ của BRAF đột biến với UTTG nhú tái phát [9]. Liên kết đáng kể giữa đột biến BRAF và tái phát UTTG nhú cũng được tìm thấy ở những bệnh nhân có nguy cơ thấp giai đoạn I và II và UTTG nhú vi ung thư và trong nhiều típ tế bào khác nhau, bao gồm UTTG nhú dạng nang.

Kích thước và xâm lấn của u và hạch: Nhiều nghiên cứu khác nhau đã ghi nhận kích thước và sự xâm lấn của u và hạch là yếu tố tiên lượng xấu. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống thêm không tái phát nhóm xâm lấn là $29,2 \pm 2,6$ tháng, thấp hơn so với nhóm không xâm lấn là $42,6 \pm 1,4$ tháng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 5 và Biểu đồ 6, 7). Những trường hợp hạch xâm lấn đòi hỏi phẫu thuật viên phải cắt bỏ cả tổ chức bị xâm lấn để đảm bảo lấy bỏ hết tổn thương, do đó nguy cơ tái phát, biến chứng cũng như hậu phẫu cho những trường hợp này nặng hơn so với các trường hợp không xâm lấn. Zhou (2021) cho thấy RFS của nhóm hạch xâm lấn thấp hơn nhóm không xâm lấn có ý nghĩa thống kê với $p = 0,049$ và xâm lấn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập của UTTG thể nhú [10]. Với nhóm UTTG tái phát bao gồm cả những bệnh nhân kháng ^{131}I và chưa kháng ^{131}I , Sun (2022) cũng kết luận xâm lấn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập của RFS đối với ung thư tuyến giáp thể nhú [3].

Nồng độ Tg: Là một dấu ấn ung thư quan trọng trong UTTG biệt hóa, nhằm đánh giá hiệu quả điều trị và trong quá trình theo dõi. Sống thêm không tái phát ở nhóm Tg $\geq 1\text{ng/mL}$ là $32,6 \pm 2,2$ tháng thấp hơn nhóm nồng độ Tg < 1ng/mL là $42,6 \pm 1,6$ tháng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo Hội Tuyến giáp Hoa Kỳ đáp ứng sau phẫu thuật chia làm 4 loại, nồng độ Tg và các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh để đánh

giá 4 loại đáp ứng này. Thông thường T $\leq 1\text{ng/mL}$ tương ứng với đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng trung gian. Tg > 1ng/mL thường là đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa hoặc cấu trúc. Với bệnh nhân có Tg $\leq 1\text{ng/mL}$ thì 13-20% bệnh nhân tái phát trong khoảng 10 năm theo dõi. Trong 80-90% bệnh nhân còn lại thì bệnh ổn định và thông thường chỉ cần theo dõi. Với bệnh nhân có Tg > 1ng/mL , kết quả lâm sàng ở những bệnh nhân này thường rất tốt, với 56-68% được phân loại là có bằng chứng không có bệnh vào lần theo dõi cuối cùng, trong khi 19-27% tiếp tục có giá trị Tg bất thường dai dẳng mà không có tương quan cấu trúc, và chỉ 8-17% phát triển bệnh có thể xác định được cấu trúc trong vòng 5-10 năm theo dõi [11].

4.3. Các yếu tố tiên lượng độc lập cho kết quả sống thêm không tái phát

Kết quả phân tích đơn biến và phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng độc lập có ảnh hưởng đến RFS là: kích thước (HR: 7,07, 95% CI: 1,53-32,72, $p = 0,012$), xâm lấn của u và hạch vào tổ chức xung quanh (HR: 3,72, 95% CI: 1,05-3,21, $p = 0,043$) (Bảng 6). Các tác giả khác trên thế giới cũng chỉ ra các yếu tố tiên lượng độc lập khác nhau trên những nhóm đối tượng nghiên cứu khác nhau. Lee (2015) nghiên cứu trên ung thư tuyến giáp thể nhú tái phát thì yếu tố tiên lượng độc lập cho RFS là nồng độ Tg sau mổ [2]. Xu (2021) thì yếu tố tiên lượng độc lập của RFS cho UTTG thể nhú tái phát là tuổi phẫu thuật tái phát ≥ 55 , u tuyến giáp nguyên phát > 4cm và số lượng hạch di căn tái phát ≥ 10 [12]. Sun (2022) nghiên cứu trên đối tượng UTTG thể nhú cả kháng và không kháng ^{131}I thì yếu tố tiên lượng độc lập cho RFS là xâm lấn ngoài hạch và nồng độ Tg cao sau phẫu thuật [3].

5. Kết luận

Tái phát gặp ở 25 bệnh nhân trong 95 bệnh nhân nghiên cứu, thời gian sống thêm không tái phát trung bình là 37,06 tháng. Sống thêm không tái phát tốt hơn ở nhóm bệnh nhân nữ, tuổi < 55, kích thước tổn thương $\leq 1\text{mm}$, tổn thương tái phát chưa xâm lấn tổ chức xung quanh và nồng độ Tg sau mổ < 1ng/mL . Các yếu tố tiên lượng độc lập có ảnh

hưởng đến sống thêm không tái phát là: Kích thước và xâm lấn của u và hạch vào tổ chức xung quanh.

Tài liệu tham khảo

- Schlumberger M, Brose M, Elisei R et al (2014) *Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(5): 356-358.
- Lee HS, Roh JL, Gong G, Cho KJ et al (2015) *Risk factors for re-recurrence after first reoperative surgery for locoregional recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma*. *World J Surg* 39(8): 1943-1950.
- Sun W, Di L, Chen L, Li D et al (2022) *The outcomes and prognostic factors of patients who underwent reoperation for persistent/recurrent papillary thyroid carcinoma*. *BMC Surg* 22(1): 374.
- Liu C, Chen T, Zeng W et al (2017) *Reevaluating the prognostic significance of male gender for papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: a SEER database analysis*. *Sci Rep* 7(1): 11412.
- Kaliszewski K, Diakowska D, Nowak Ł et al (2020) *The age threshold of the 8th edition AJCC classification is useful for indicating patients with aggressive papillary thyroid cancer in clinical practice*. *BMC Cancer* 20(1): 1166.
- Saïe C, Wassermann J, Mathy E et al (2021) *Impact of age on survival in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer patients*. *Eur J Endocrinol* 184(5): 667-676.
- Vianello F, Censi S, Watutantrige-Fernando S, et al (2021) *The role of the size in thyroid cancer risk stratification*. *Sci Rep* 11(1): 7303.
- Randolph GW, Duh QY, Heller KS et al (2012) *The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension*. *Thyroid* 22(11): 1144-1152.
- Xing M, Alzahrani AS, Carson KA et al (2015) *Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer*. *J Clin Oncol* 33(1): 42-50.
- Zhou TH, Lin B, Wu F et al (2021) *Extranodal extension is an independent prognostic factor in papillary thyroid cancer: A propensity score matching analysis*. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 759049.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2016) *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid* 26(1): 1-133.
- Xu S, Li Q, Wang Z, Huang H et al (2021) *Evaluating the risk of re-recurrence in patients with persistent/recurrent thyroid carcinoma after initial reoperation*. *Surgery* 169(4): 837-843.