

ĐỊNH LƯỢNG THYROGLOBULIN HUYẾT THANH BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HOÁ ĐIỀU TRỊ BẰNG IỐT PHÓNG XẠ (I-131)

MAI TRỌNG KHOA

Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Định lượng nồng độ thyroglobulin (Tg), antithyroglobulin ở (antiTg) người bình thường làm chỉ số để tham chiếu trong lâm sàng. 2. Xác định nồng độ Tg và antiTg ở bệnh nhân UTTG thể biệt hóa điều trị bằng I-131.

Đối tượng nghiên cứu: 1. Nhóm người bình thường trưởng thành, khỏe mạnh tuổi từ 18-45. 2. Nhóm bệnh nhân UTTG thể biệt hoá điều trị I-131 tại TT Y học hạt nhân và Ung bướu BV Bạch Mai.

Kết quả nghiên cứu: 1. Nồng độ Tg huyết thanh (Median) ở người bình thường, trưởng thành: 10,35 (0-12,68 ng/ml), nồng độ antiTg huyết thanh trung bình: $16,85 \pm 3,96$ IU/ml (0- 27,24 IU/ml). 2. Nồng độ Tg (Median) trước điều trị ở nhóm bệnh nhân (BN) có di căn xa: 389,22 ng/ml, nhóm di căn hạch: 85,47 ng/ml, nhóm chưa di căn: 57,32 ng/ml. Sau điều trị 1 lần nồng độ Tg của BN giảm còn 58,35 ng/ml, sau 2 lần còn 36,52 ng/ml. Nồng độ antiTg (Median) ở những BN không di căn: 45,30 IU/ml, di căn hạch: 79,65, di căn xa: 198,53 IU/ml. Tỷ lệ anti Tg dương tính ở các bệnh nhân UTTG thể biệt hoá là 72/219 (32,8%).

Kết luận: Định lượng Tg và antiTg có giá trị cao trong đánh giá kết quả điều trị, theo dõi và tiên lượng ở bệnh nhân UTTG thể biệt hoá điều trị bằng I-131.

SUMMARY

Objectives: 1. Evaluating serum thyroglobulin (Tg) concentrations, antithyroglobulin (anti-Tg) in healthy people for reference documents in clinical practice.

2. Measuring Tg and antiTg concentrations in the serum of patient with differentiated thyroid carcinoma after I-131 therapy.

Patients: 1. The group of healthy adults aging 18-45.

2. The group of differentiated thyroid carcinoma patients treated by radioiodine in the Nuclear Medicine and Oncology Center of Bach Mai hospital.

Results: 1. In the normal adults, median serum Tg concentrations was 10,35 (0-12,68 ng/ml), serum anti-Tg was $16,85 \pm 3,96$ IU/ml (0- 27,24 IU/ml).

2. Before treatment, median serum Tg level of patients with distant metastases, regional lymph node metastases, no metastases was 389,22 ng/ml, 85,47 ng/ml and 57,32 ng/ml, respectively. The serum Tg concentrations of the patients decreased to 58,35 ng/ml and to 36,52 ng/ml after the first and second treatment, respectively. Median anti-Tg concentrations in patients without was metastases 45,30 IU/ml, in patients with regional lymph node metastases was: 79,65 and with distant metastases: 198,53 IU/ml. The rate of positive serum anti-Tg in the differentiated thyroid carcinoma patients was 72/219 (32,8%).

Conclusions: Detecting serum Tg and anti-Tg concentrations plays an important role to assess the therapy outcomes, to do follow-up, and to prognosis for the differentiated thyroid carcinoma patients treated by radioiodine.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTg) chiếm khoảng 1% các loại ung thư. Theo cấu trúc mô bệnh học, UTTg được chia làm 2 loại biệt hoá và không biệt hoá. UTTg thể biệt hoá thường phát triển chậm, có thể tiến triển tự nhiên trong nhiều năm. Điều trị UTTg thể biệt hoá phác đồ phối hợp phẫu thuật, I-131, hormon liệu pháp đem lại kết quả tốt nên được áp dụng khá phổ biến.

Để đánh giá kết quả điều trị, theo dõi và tiên lượng bệnh nhân UTTg thể biệt hoá thường người ta sử dụng 2 tiêu chuẩn chính là sự thay đổi nồng độ Tg (kết hợp với anti-Tg) và xạ hình toàn thân với I-131.

Thyroglobulin (Tg) là một glucoprotein của tuyến giáp, cấu tạo nên chất keo nang. Thyroglobulin (Tg) được coi là một chất chỉ điểm khối u lý tưởng cho UTTg thể biệt hoá. Sự hiện diện cũng như nồng độ Tg huyết thanh phản ánh gián tiếp mức độ nặng nhẹ, tồn tại nhiều hay ít của mô ung thư tuyến giáp và tình trạng di căn của bệnh. Sau điều trị nếu nồng độ Tg của bệnh nhân giảm chứng tỏ điều trị đã có hiệu quả. Nghiên cứu này của chúng tôi được tiến hành nhằm mục tiêu:

1. *Định lượng nồng độ thyroglobulin, antithyroglobulin ở người bình thường làm chỉ số để tham chiếu trong lâm sàng.*

2. *Xác định nồng độ thyroglobulin, antithyroglobulin ở bệnh nhân UTTg thể biệt hoá đã phẫu thuật cắt giáp được điều trị bằng I-131.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. **Đối tượng nghiên cứu:** gồm 2 nhóm

- Nhóm người bình thường tình nguyện, trưởng thành, khoẻ mạnh không mắc các bệnh về nội tiết, tuổi từ 18-45.

- Nhóm bệnh nhân UTTg thể biệt hoá đã phẫu thuật cắt giáp toàn bộ được điều trị I-131 tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu bệnh viện Bạch Mai.

2. **Phương pháp nghiên cứu**

- Kỹ thuật tiến hành: Định lượng nồng độ Tg và antiTg bằng kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (Immunoradiometric assay: IRMA) sử dụng đồng vị phóng xạ làm chất đánh dấu vào kháng thể đơn dòng có độ nhạy và độ chính xác cao

- Đo hoạt tính phóng xạ các mẫu được thực hiện trên máy đo mẫu tự động với chương trình WHO - Immuno D.P. Programme.

- Sử lý số liệu được xử lý theo chương trình EPI-INFO 6.04

KẾT QUẢ

1. **Nồng độ thyroglobulin và antithyroglobulin huyết thanh người bình thường.**

Bảng 1: Nồng độ thyroglobulin (ng/ml) trong máu người bình thường

Giới	n	Mean	Median	Min-Max	p
Nam	22	9,54	10,31	0-12,68	>0,05
Nữ	26	9,29	10,47	0-12,45	

Chung nam và nữ	48	9,43	10,35	0-12,68
-----------------	----	------	-------	---------

Nhận xét: Nồng độ Tg huyết thanh của người bình thường có giá trị từ 0-12,68 ng/ml, cao nhất không vượt quá 13 ng/ml. Nồng độ Tg ở người bình thường giữa nam và nữ chênh lệch không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2: Nồng độ antithyroglobulin trong huyết thanh người bình thường

Giới	n	Antithyroglobulin (IU/ml)	Min - Max	P
Nam	15	17,12 ± 4,25	0 - 26,84	> 0,05
Nữ	17	16,58 ± 3,85	0 - 27,53	
Chung	32	16,85 ± 3,96	0 - 27,24	

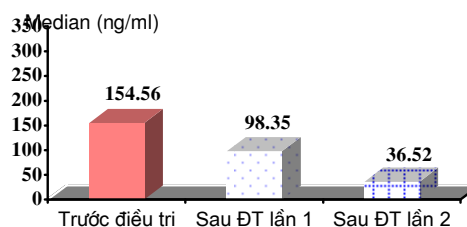
Nhận xét: Nồng độ antiTg huyết thanh trung bình của người bình thường là 16,85 ± 3,96 IU/ml, giá trị cao nhất dưới 30IU/ml. Nồng độ antiTg ở người bình thường giữa nam và nữ chênh lệch không đáng kể.

2. **Nồng độ thyroglobulin và antithyroglobulin huyết thanh ở bệnh nhân UTTg thể biệt hoá**

Bảng 3: Nồng độ Tg (ng/ml) huyết thanh của bệnh nhân UTTg thể biệt hoá chưa di căn và có di căn

Nhóm	n	Mean	Median	Min-Max	p
Chưa di căn	78	48,59	57,32	0 - 132	<0,01
Di căn hạch	54	90,67	85,47	0 - 389	
Di căn xa	27	322,04	389,22	0 - 1015	
Chung các nhóm	159	154,56	137,08	0 - 1015	

Nhận xét: Nồng độ thyroglobulin huyết thanh của bệnh nhân UTTg thể biệt hoá chưa di căn thấp hơn so với nhóm đã có di căn hạch và di căn xa. Nồng độ Tg chung cho các nhóm bệnh nhân trước điều trị là 154,56 ng/ml (Median).



Hình 1: Nồng độ Tg huyết thanh ở bệnh nhân trước và sau điều trị I-131

Nhận xét: Nồng độ Tg huyết thanh của bệnh nhân UTTg thể biệt hoá trước điều trị cao hơn rõ rệt so với nồng độ Tg sau 1 và 2 lần điều trị I-131 (p<0,01).

Bảng 4: Nồng độ antiTg huyết thanh của bệnh nhân UTTg thể biệt hoá chưa di căn và có di căn

Nhóm	n	Mean	Median	Min-Max	p
Không di căn	118	52,24	45,30	0,05 - 380	<0,01
Di căn hạch	62	85,27	79,64	0,02 - 416	
Di căn xa	39	175,42	198,53	0,05-3600	

Nhận xét: Nồng độ antiTg huyết thanh ở những bệnh nhân UTTg thể biệt hoá di căn xa có giá trị cao nhất, thấp nhất ở những bệnh nhân chưa di căn. Tỷ lệ antiTg dương tính ở các bệnh nhân UTTg thể biệt hoá là 72/219 (32,8%).

BÀN LUẬN

1. Kết quả định lượng thyroglobulin trên người bình thường.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy những người được lấy máu định lượng Tg đều là những người bình thường, khỏe mạnh, không mắc các bệnh về tuyến giáp nhưng có sự biến thiên khá lớn về nồng độ Tg từ 0-12,68 ng/ml. Tuy nhiên không có trường hợp nào nồng độ Tg vượt quá 13 ng/ml (bảng 1). Nồng độ antiTg huyết thanh trung bình của người bình thường là $16,85 \pm 3,96$ IU/ml, giá trị cao nhất dưới 30 IU/ml (bảng 2). Nồng độ Tg và antiTg ở người bình thường giữa nam và nữ chênh lệch không có ý nghĩa. Vì vậy ở người bình thường trưởng thành, chúng tôi lấy ngưỡng giá trị bình thường của Tg <13 ng/ml (Tg âm tính), antiTg <30 IU/ml (antiTg âm tính).

Số liệu nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước cho thấy nồng độ Tg ở người bình thường dưới 10 ng/ml hoặc < 15 hoặc dưới 20 ng/ml [3,4,5]). Nghiên cứu của hãng CIS Bio international (Pháp) trên 115 người bình thường khỏe mạnh thấy có tới 81,7% người bình thường có nồng độ Tg < 20 ng/ml, trong đó 61,7% có nồng độ Tg từ 0-15 ng/ml, 24,3% có Tg từ 10-20 ng/ml [6]).

Theo chúng tôi rất khó xác định được giá trị Tg, anti Tg tuyệt đối ở người bình thường. Nồng độ Tg thường dao động phụ thuộc vào nhiều yếu tố và kỹ thuật định lượng của mỗi phòng xét nghiệm. Vì vậy mỗi Labo nên tự xây dựng lấy giá trị ngưỡng bình thường của chính mình để làm giá trị so sánh trên lâm sàng [1].

2. Nồng độ thyroglobulin trong máu bệnh nhân UTTG thể biệt hoá trước và sau điều trị I-131.

Số liệu thu được trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ thyroglobulin (Tg) có sự khác biệt lớn giữa các nhóm bệnh nhân. Trước khi điều trị I-131 nồng độ Tg cao nhất ở bệnh nhân có di căn xa, đặc biệt ở những bệnh nhân di căn phổi và xương, thấp nhất ở nhóm bệnh nhân chưa căn. Nồng độ Tg (Median) chung cho các nhóm bệnh nhân trước điều trị là 154,56 ng/ml (bảng 3). Điều này sẽ giúp chúng ta trong việc đánh giá tiên lượng cũng như cung cấp thông tin để quyết định liều điều trị I-131 cho bệnh nhân. Những nhận xét trên của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định của một số tác giả trong và ngoài nước [3,4,7]).

Tuy nhiên cần lưu ý rằng không chỉ tổ chức tuyến giáp ung thư và di căn ung thư mới sản xuất ra Tg mà cả mô giáp bình thường cũng sản xuất Tg. Sau khi phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp thì phần tuyến giáp còn lại sau phẫu thuật cũng góp phần sản xuất ra Tg, vì vậy nồng độ Tg thường cao khi mô giáp còn lại sau phẫu thuật còn nhiều. Lượng Tg trong huyết thanh của những bệnh nhân này sẽ là tổng của hai nguồn trên [2,3,4].

Sau khi điều trị I-131, nồng độ Tg đã thay đổi một cách rõ rệt. Nồng độ Tg đã giảm rõ rệt sau 1 và 2 lần điều trị (hình 1). Kết quả này cho thấy sau khi phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp, bệnh nhân được điều trị bằng I-131 để huỷ mô giáp và diệt các ổ ung thư hoặc di căn thì nồng độ Tg đã giảm rõ rệt so với trước điều trị. Điều

này nói lên hiệu quả điều trị của I-131 và độ đặc hiệu của Tg đóng vai trò như một chất chỉ điểm khối u.

Tuy nhiên cần lưu ý rằng để theo dõi và đánh giá kết quả điều trị UTTG thể biệt hoá thì ngoài việc định lượng Tg, cần phải tiến hành làm xạ hình toàn thân với I-131 để theo dõi và đánh giá diễn biến của bệnh. Nhiều nghiên cứu cho thấy Tg có giá trị theo dõi và tiên lượng tốt hơn so với xạ hình toàn thân vì trong nhiều trường hợp những ổ ung thư hoặc di căn nhỏ (vi di căn) nằm rải rác trong cơ thể thì các máy xạ hình không thể phát hiện được [7]. Nhưng những tổ chức ung thư hoặc di căn này vẫn sản xuất Tg, chính vì vậy trong những trường hợp này Tg là chất chỉ điểm khối u quan trọng nhất để đánh giá tái phát và di căn.

Mặc dù Tg có một giá trị rất cao trong đánh giá, theo dõi, tiên lượng UTTG thể biệt hoá nhưng nếu chúng ta chỉ đơn thuần định lượng Tg mà không định lượng kháng thể kháng Tg (antiTg) thì có thể sẽ có những nhận định nhầm về tình trạng bệnh. Người ta nhận thấy khi có sự hiện diện của anti Tg trong máu bệnh nhân sẽ làm cho kết quả định lượng Tg thấp một cách giả tạo vì một lượng Tg đã được kết hợp với anti Tg để tạo thành phức hợp Tg-anTg. Phức hợp này trong thực tế chúng ta không định lượng, nên để đánh giá đúng kết quả định lượng Tg thì trong thực hành lâm sàng cần phải tiến hành định lượng đồng thời Tg và anti Tg. Khi nồng độ anti Tg tăng cao sẽ làm giảm nồng độ Tg xuống [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ anti-Tg cao nhất ở những bệnh nhân ung thư giáp di căn xa và thấp nhất ở những bệnh nhân chưa di căn (bảng 4). Điều này có nghĩa là bệnh nhân UTTG thể biệt hoá có anti Tg dương tính sẽ làm giảm một cách giả tạo nồng độ Tg, nên khi đánh giá kết quả cần lưu ý đến vấn đề này. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu của Trịnh Thị Minh Châu và một số tác giả nước ngoài [3, 5].

Như vậy định lượng Tg và antiTg có giá trị cao trong đánh giá kết quả điều trị, theo dõi và tiên lượng ở bệnh nhân UTTG thể biệt hoá điều trị bằng I-131.

KẾT LUẬN

1. Nồng độ Tg và antiTg huyết thanh ở người bình thường trưởng thành

- Nồng độ Tg huyết thanh (Median): 10,35 (0-12,68 ng/ml).

- Nồng độ antiTg huyết thanh trung bình: $16,85 \pm 3,96$ IU/ml (0- 27,24 IU/ml).

2. Nồng độ Tg và antiTg huyết thanh của bệnh nhân UTTG thể biệt hoá

- Nồng độ Tg (Median) trước điều trị ở nhóm có di căn xa: 389,22 ng/ml, nhóm di căn hạch: 85,47 ng/ml, chưa di căn: 57,32 ng/ml. Sau điều trị 1 lần nồng độ Tg giảm còn 58,35 ng/ml, sau 2 lần: 36,52 ng/ml.

- Nồng độ antiTg (Median) ở những bệnh nhân không di căn: 45,30 IU/ml, di căn hạch: 79,65, di căn xa: 198,53 IU/ml. Tỷ lệ anti Tg dương tính ở các bệnh nhân UTTG thể biệt hoá là 72/219 (32,8%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa. Y học hạt nhân (sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học, trg: 345-353 (2012).

2. Mai Trọng Khoa. Nghiên cứu ứng dụng iốt phóng xạ I-131 điều trị bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa. Đề tài cấp bộ, Bộ Y tế, (2010).

3. Trịnh Thị Minh Châu, Nguyễn Xuân Cảnh, Nguyễn Thị Lộc và CS. Thyroglobulin và tình trạng di căn trong bệnh lý ung thư tuyến giáp sau phẫu thuật. Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học, Hội nghị Điện quang và Y học hạt nhân lần thứ 4, (2000).

4. Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G; Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for

differentiated thyroid cancer; J Endocrinol Invest 2002 Feb; 25 (2):110-5.

5. Park Y.J.; Kim T.Y.; Lee S.A.I. et al. Clinical significance of elevated level of serum anti-thyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. Endocrine Journal, vol. 47, (2000).

6. Protocol of thyroglobulin IRMA kit Bio Cis international - France.

7. Hennenmann G., Eric P.K. Sensitivity of ¹²³I whole-body scan and thyroglobulin in the detection of metastases or recurrent differentiated thyroid cancer. Eur. J. Nucl. Med. 29, 768-774, (2002).