

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**NGÔ VIẾT THỊNH**

**CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ  
CARCINÔM TUYẾN GIÁP DẠNG  
NHÚ KÍCH THƯỚC NHỎ**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

**GS.TS. NGUYỄN CÔNG MINH**

Thành Phố Hồ Chí Minh – Năm 2016

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu và kết quả trình bày trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tác giả

Ngô Viết Thịnh

# MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Mục lục	
Danh mục chữ viết tắt	
Bảng đối chiếu thuật ngữ Việt - Anh	
Danh mục các bảng, biểu đồ, sơ đồ và hình	
<b>MỞ ĐẦU</b> .....	1
<b>Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	3
1.1. Định nghĩa .....	3
1.2. Đặc điểm dịch tễ – bệnh học .....	3
1.3. Chẩn đoán.....	12
1.4. Điều trị.....	22
<b>Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	41
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....	64
3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu .....	64
3.2. Chẩn đoán.....	66
3.3. Đặc điểm bệnh học .....	68
3.4. Điều trị.....	71
3.5. Tái phát – sống còn .....	75
<b>Chương 4 BÀN LUẬN</b> .....	88
4.1. Đặc điểm dịch tễ học.....	88

4.2. Chẩn đoán.....	90
4.3. Đặc điểm lâm sàng – bệnh học .....	94
4.4. Điều trị.....	102
4.5. Tái phát.....	111
<b>KẾT LUẬN</b> .....	129
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	132

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU**

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

## **PHỤ LỤC**

- Phụ lục 1: Một số hình ảnh bệnh lý PTMC
- Phụ lục 2: Thư thăm hỏi bệnh nhân
- Phụ lục 3: Phiếu đồng thuận
- Phụ lục 4: Phiếu thu thập dữ liệu bệnh nhân PTMC
- Phụ lục 5: Danh sách bệnh nhân
- Phụ lục 6: Giấy chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

<b>Chữ viết tắt</b>	<b>Diễn giải</b>	<b>Ý nghĩa</b>
AACE	American Association of Clinical Endocrinologist	Hiệp hội nội tiết học lâm sàng Hoa Kỳ
ATA	American Thyroid Association	Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ
CT-scan	Computerized Tomography scanner	Chụp cắt lớp điện toán
ERK	Extracellular Receptor Kinase	
ETA	European Thyroid Association	Hiệp hội tuyến giáp Châu Âu
FDG	Fluoro Deoxy Glucose	
FNA	Fine Needle Aspiration	Chọc hút bằng kim nhỏ
JTA	Japanese Thyroid Association	Hiệp hội tuyến giáp Nhật Bản
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase	
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	Mạng lưới quản lý ung thư quốc gia Hoa kỳ
PET	Positron Emission Tomography	
PET/CT	Positron Emission Tomography / Computed Tomography	

<b>Chữ viết tắt</b>	<b>Diễn giải</b>	<b>Ý nghĩa</b>
PTMC	Papillary Thyroid MicroCarcinoma	Carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results	Dịch tễ học sống còn và kết quả sau cùng
SUV	Standardized Uptake Value	Giá trị bắt phóng xạ chuẩn
TSH	Thyroid Stimulating Hormon	Hormôn kích thích tuyến giáp
WBS	Whole body Scan	Xạ hình toàn thân
TKHTQ	Thần kinh hồi thanh quản	
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế thế giới
BV UB TP HCM	Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh	
CT	Cắt trọn thùy tuyến giáp	
CGGT	Cắt giáp gần trọn	
CGGTP	Cắt giáp gần toàn phần	
CGTP	Cắt giáp toàn phần	

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Trang

Bảng 1.1: Bảng so sánh về các vấn đề không thống nhất trong các hướng dẫn điều trị giữa các quốc gia trên thế giới.....	32
Bảng 1.2: So sánh hướng dẫn phẫu thuật carcinôm tuyến giáp biệt hóa tốt... 35	
Bảng 1.3: Hướng dẫn mức TSH trong điều trị kích tố đè nén.....	38
Bảng 2.1: Phân loại biến số.....	59
Bảng 3.1. Đặc điểm nơi cư trú– nghề nghiệp – tiền căn.....	65
Bảng 3.2. Các tính chất gợi ý ác tính của hạt giáp trên siêu âm.....	66
Bảng 3.3: Kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ .....	67
Bảng 3.4. Tình huống chẩn đoán bệnh.....	68
Bảng 3.5. Các loại phẫu thuật tuyến giáp .....	73
Bảng 3.6: Phân bố hạch cổ được phẫu thuật và kết quả sau mổ.....	73
Bảng 3.7: Các biến chứng phẫu thuật .....	74
Bảng 3.8. Liên quan giữa tái phát và giới tính.....	77
Bảng 3.9. Liên quan giữa tái phát và tuổi .....	78
Bảng 3.10. Liên quan giữa tái phát và di căn hạch .....	79
Bảng 3.11. Liên quan giữa tái phát và kích thước bướu.....	80
Bảng 3.12. Liên quan giữa tái phát và giải phẫu bệnh.....	81
Bảng 3.13. Liên quan giữa tái phát và tính đa ổ .....	82
Bảng 3.14. Liên quan giữa tái phát và bướu vỡ vỏ bao .....	83
Bảng 3.15. Liên quan giữa tái phát và hạch vỡ vỏ bao.....	84
Bảng 3.16. Liên quan giữa tái phát và mức độ phẫu thuật .....	85
Bảng 3.17. Liên quan giữa tái phát và nhóm có chỉ định điều trị bổ túc I <sup>131</sup> .	85

Bảng 3.18: Giá trị P trong phân tích đa biến liên quan giữa tái phát và các thuộc tính bứu .....	86
Bảng 3.19. Phân tích đơn biến yếu tố tái phát với các biến số .....	87
Bảng 4.1: Tính đa ổ và di căn hạch trong PTMC .....	96
Bảng 4.2. Tỷ lệ tái phát qua các nghiên cứu .....	126
Bảng 4.3. Kết quả điều trị PTMC trên thế giới.....	127



## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

	Trang
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ .....	64
Biểu đồ 3.2. Phân bố nhóm tuổi.....	64
Biểu đồ 3.3. Phân bố giới tính.....	65
Biểu đồ 3.4. Phân bố theo kích thước hạt giáp .....	68
Biểu đồ 3.5. Phân bố theo tính đa ổ của PTMC.....	69
Biểu đồ 3.6. Tính đa ổ phân bố theo thùy tuyến giáp .....	69
Biểu đồ 3.7. Tính đơn ổ phân bố theo vị trí thùy giáp .....	70
Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ phình giáp kèm theo PTMC .....	70
Biểu đồ 3.9. Các dạng giải phẫu bệnh.....	71
Biểu đồ 3.10. Những vị trí tái phát sau điều trị.....	76
Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ tái phát sau 3 năm và 5 năm.....	76
Biểu đồ 3.12. Liên quan giữa tái phát và giới tính.....	77
Biểu đồ 3.13. Liên quan giữa tái phát và tuổi .....	78
Biểu đồ 3.14. Liên quan giữa tái phát và di căn hạch .....	79
Biểu đồ 3.15. Liên quan giữa tái phát và kích thước bướu.....	80
Biểu đồ 3.16. Liên quan giữa tái phát và giải phẫu bệnh.....	81
Biểu đồ 3.17. Liên quan giữa tái phát và tính đa ổ .....	82
Biểu đồ 3.18. Liên quan giữa tái phát và bướu vỡ vỏ bao .....	83
Biểu đồ 3.19. Liên quan giữa tái phát và hạch bị vỡ vỏ bao.....	84
Sơ đồ 2.1: Sơ đồ hướng dẫn điều trị phẫu thuật đối với PTMC .....	43

## DANH MỤC CÁC HÌNH

	Trang
Hình 1.1. Hình ảnh mô học của carcinôm tuyến giáp dạng nhú.....	7
Hình 1.2. Hình ảnh tế bào học carcinôm tuyến giáp dạng nhú.....	7
Hình 1.3. Siêu âm chẩn đoán bệnh lý tuyến giáp.....	13
Hình 1.5. Tính chất phản âm kém, vi vôi hóa của hạt giáp .....	15
Hình 1.6. Hình ảnh thể cát trên khảo sát mô học carcinôm tuyến giáp dạng nhú và vi vôi hóa trên siêu âm. ....	16
Hình 1.7. Tính chất bờ không đều trong carcinôm tuyến giáp dạng nhú .....	16
Hình 1.8. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm .....	20
Hình 2.1: Tuyến giáp và liên quan .....	44
Hình 2.2: Lỗi củ Zuckerkandal tuyến giáp và liên quan.....	45
Hình 2.3: Động mạch và thần kinh liên quan tuyến giáp.....	45
Hình 2.4: Tư thế bệnh nhân.....	46
Hình 2.5: Móc sụn nhẫn .....	47
Hình 2.6: Phẫu tích vật da .....	48
Hình 2.7: Mở đường giữa, bộc lộ thùy.....	48
Hình 2.8: Vị trí tĩnh mạch giáp giữa vào tuyến giáp.....	49
Hình 2.9: Bộc lộ thùy .....	50
Hình 2.10: Liên quan động mạch giáp trên và nhánh ngoài thần kinh thanh quản trên.....	51
Hình 2.11: Cắt cực trên tuyến giáp .....	51
Hình 2.12: Cắt cực trên tuyến giáp .....	52
Hình 2.13: Vị trí tuyến phó giáp .....	52
Hình 2.14: Tuyến phó giáp trên và dưới .....	53

Hình 2.15: Liên quan thần kinh hồi thanh quản và mạch máu .....	54
Hình 2.16: Phân nhánh thần kinh hồi thanh quản.....	54
Hình 2.17: Cách tiếp cận thần kinh hồi thanh quản.....	54
Hình 2.18: Xử lý mạch máu cực dưới bằng dao siêu âm.....	55
Hình 2.19: Cắt dây chằng Berry.....	56
Hình 2.20: Cắt trộn thùy phải và eo giáp. ....	56

## MỞ ĐẦU

Ung thư tuyến giáp chiếm khoảng 1% các loại ung thư và là bệnh lý ác tính thường gặp nhất của hệ nội tiết [30], với dạng mô học chiếm đa phần là carcinôm dạng nhú (85%). Ung thư tuyến giáp dạng nhú là loại ung thư thường hay gặp và thường di căn đến hạch vùng, hình thành đa ổ trong tuyến giáp. Tuy nhiên ung thư tuyến giáp dạng nhú lại có diễn tiến chậm và tiên lượng tốt nhất trong các dạng mô học.

Ghi nhận dịch tễ học tại Hoa Kỳ năm 2010 có 44670 trường hợp ung thư tuyến giáp mới mắc và 1690 trường hợp tử vong. Trong số đó carcinôm tuyến giáp dạng nhú chiếm tỷ lệ 85% ở Hoa Kỳ và các quốc gia có sử dụng đầy đủ Iode trong khẩu phần hằng ngày [23].

Trong những năm gần đây, nhờ những phương tiện chẩn đoán hình ảnh học tiến bộ dùng cho vùng đầu cổ, sự tiến bộ của siêu âm đã góp phần làm tăng khả năng phát hiện, chẩn đoán những hạt giáp có kích thước nhỏ mà trước đây thường không thể phát hiện được khi khám lâm sàng. Từ đó, đã ra đời thuật ngữ carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ (PTMC: Papillary Thyroid Microcarcinoma), theo định nghĩa của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 1988, để chỉ những hạt giáp ác tính có đường kính  $\leq 1\text{cm}$  [15].

Trên thực tế lâm sàng, PTMC thường được phát hiện trong các tình huống: tình cờ qua siêu âm và xác định chẩn đoán bằng FNA dưới hướng dẫn của siêu âm trước lúc mổ, được phát hiện tình cờ trong lúc mổ hoặc sau khi mổ cắt giáp vì những bệnh lý tuyến giáp lành tính [18]. Hiện nay vấn đề xử trí thể bệnh này vẫn còn nhiều bàn cãi giữa 2 xu hướng đó là chỉ theo dõi - chưa can thiệp phẫu thuật hoặc phẫu thuật ngay khi phát hiện được bệnh.

Theo GLOBOCAN 2012, tại Việt Nam xuất độ ung thư tuyến giáp là 2,5/100.000 (trong đó, nam giới là 1 nữ giới là 3,9) và tử xuất là 1,3/100.000 (trong đó, nam giới là 0,6 nữ giới là 1,9). Trên thế giới đã có rất nhiều báo cáo về PTMC của những tác giả Âu-Mỹ, Nhật bản, Hàn quốc. Tại bệnh viện Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh bệnh lý carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ đã được quan tâm đến, trong khoảng thời gian từ 2002-2005 cũng đã có 86 trường hợp carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ được chẩn đoán và điều trị. Ở Việt Nam ngoài ghi nhận bước đầu tại bệnh viện Ung Bướu, vẫn chưa có công trình nghiên cứu và báo cáo bệnh lý PTMC trên phạm vi cả nước.

Câu hỏi đặt ra là tình hình bệnh lý carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ ở Việt Nam như thế nào?. Việc chẩn đoán và kết quả điều trị loại bệnh lý này ra sao?. Các yếu tố tiên lượng liên quan đến tái phát trên những bệnh nhân PTMC là gì?.

Thực hiện đề tài này nhằm đúc kết tình hình chẩn đoán và điều trị PTMC tại bệnh viện Ung Bướu từ 2006-2010, góp thêm kinh nghiệm thực hành đối với một thể bệnh mà ngày càng được phát hiện sớm và quan tâm nhiều trên lâm sàng.

Để trả lời cho các câu hỏi trên, luận án gồm các mục tiêu sau:

## **MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU**

1. Khảo sát các yếu tố dịch tễ, đặc điểm lâm sàng - bệnh học trên những bệnh nhân PTMC được chẩn đoán và điều trị ở Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ năm 2006 - 2010.
2. Khảo sát các tình huống phát hiện và phương tiện chẩn đoán. Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật, biến chứng, tỷ lệ tái phát, di căn và các yếu tố tiên lượng liên quan đến tái phát.

# Chương 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. ĐỊNH NGHĨA

Việc mô tả thực thể bệnh lý ung thư tuyến giáp với bướu không sờ thấy trên lâm sàng thay đổi theo thời gian và được gán cho rất nhiều tên gọi đôi với thương tổn ác tính của những hạt giáp có kích thước  $\leq 15\text{mm}$  mà không phát hiện được trước đó trên lâm sàng.

Với sự tiến bộ của những kỹ thuật chẩn đoán cận lâm sàng trước mổ, đặc biệt là siêu âm với đầu dò có độ phân giải cao kết hợp chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm, đã làm tăng khả năng chẩn đoán chính xác những hạt giáp kích thước  $\leq 1\text{cm}$ . Những thuật ngữ trước đây đã không còn sử dụng nữa mà được thay thế bằng thuật ngữ: “carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ”. Trước đây nhiều tác giả chọn ngưỡng kích thước 15mm để mô tả những trường hợp carcinôm tuyến giáp tiềm ẩn (hay PTMC). Năm 1988, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã định nghĩa PTMC là bệnh cảnh của ung thư tuyến giáp dạng nhú có kích thước  $\leq 10\text{mm}$ . Hiện nay, định nghĩa này được chấp nhận rộng rãi và là tiêu chuẩn được sử dụng trong nghiên cứu và báo cáo về bệnh lý PTMC trên toàn thế giới.

### 1.2. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ – BỆNH HỌC

#### 1.2.1. Xuất độ

Theo y văn ung thư tuyến giáp chiếm khoảng 1% trong tất cả các loại ung thư. Xuất độ bệnh trong dân số thay đổi từ 0,5 - 10/100.000 dân. Ghi nhận ung thư tại Mỹ năm 2010 có khoảng 44670 trường hợp ung thư tuyến giáp mới được phát hiện (tỷ số nữ/nam = 2,9/1). Trong đó, carcinôm dạng nhú là dạng mô học thường gặp nhất, chiếm 85% tất cả trường hợp. Bệnh có tiên lượng tốt và tỷ lệ tử vong thường dưới 10%.

Trong vài thập niên qua, xuất độ ung thư tuyến giáp đã có sự gia tăng rõ rệt. Nguyên nhân chủ yếu của sự gia tăng này là do việc sử dụng máy siêu âm với đầu dò có độ phân giải cao, các phương tiện chẩn đoán hình ảnh học khác như CT-Scan, MRI, PET-CT và thủ thuật chọc hút tế bào bằng kim nhỏ trên lâm sàng ngày càng nhiều. Những hạt giáp có kích thước rất nhỏ, trước đây thường không thể phát hiện khi khám trên lâm sàng thì nay đã phát hiện được bằng siêu âm cũng như xác định được tính chất mô học qua việc chọc hút bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm đối với những hạt giáp này.

Đã có nhiều công trình trên thế giới báo cáo về carcinôm tuyến giáp tiềm tàng là dạng carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ hoàn toàn không có biểu hiện gì trên lâm sàng, chỉ được phát hiện qua tử thiết với tỷ lệ mắc bệnh toàn bộ khoảng 6%-35,6% [5],[7],[13],[15],[19]. Theo báo cáo của Harach khi khảo sát tử thiết đã phát hiện có 52 ổ bệnh trong 36 trường hợp carcinôm tuyến giáp dạng nhú có kích thước thay đổi từ 0,15mm đến 14mm và trong số này 67% có kích thước  $\leq 1$ cm [22],[23].

Takebe ghi nhận trên siêu âm trong một nhóm dân số gồm những phụ nữ Nhật Bản khỏe mạnh có 3,5% trường hợp bị carcinôm tuyến giáp dạng nhú, trong đó 84% có kích thước  $\leq 15$ mm. Dựa trên nghiên cứu này, có thể ước tính tỷ lệ mắc bệnh toàn bộ của carcinôm tuyến giáp dạng nhú phát hiện qua siêu âm là 3.500/100.000 dân [85], [86].

Mặt khác, tỷ lệ mắc bệnh toàn bộ của carcinôm tuyến giáp dạng nhú trên lâm sàng là 1,9-11,7/100.000 ở nữ và 1-4,8/100.000 ở nam. Tỷ lệ này thấp hơn tỷ lệ bệnh được phát hiện qua siêu âm 1.000 lần (3.500/100.000). Sự khác nhau về tỷ lệ mắc bệnh này giữa lâm sàng phát hiện qua siêu âm và nghiên cứu tử thiết cho chúng ta nhiều suy nghĩ về loại bệnh lý này cũng như việc chọn lựa phương pháp điều trị cho bệnh nhân.

### 1.2.2. Kích thước và tính đa ổ

Theo Ito, mặc dù có kích thước  $\leq 1\text{cm}$  nhưng PTMC vẫn biểu hiện tính chất đa ổ và di căn hạch tương tự ung thư tuyến giáp dạng nhú có kích thước  $>1\text{cm}$  [28], [29], [32], [33][34],[35].

Tính đa ổ và di căn hạch cũng được nhận thấy qua nghiên cứu tử thi. Theo Lang và cộng sự, trong 63 trường hợp PTMC tiềm tàng có kích thước từ 0,5-10,5 mm thì 46% trường hợp là đa ổ và 14% có di căn hạch [48]. Một nghiên cứu tử thi với 408 trường hợp tại Nhật Bản cho thấy 64 trường hợp là PTMC, trong đó 38% có tính đa ổ [62],[63], [85],[86],[87]. Đặc biệt hơn, qua nghiên cứu tử thi trên những nạn nhân của 2 vụ nổ bom nguyên tử ở Hiroshima và Nagasaki trong chiến tranh thế giới thứ hai có 141 trường hợp PTMC: 2,8% trường hợp di căn hạch vùng. Tóm lại, qua nhiều nghiên cứu người ta thấy rằng: tỷ lệ di căn hạch của PTMC là 13,5-64,1%, tính đa ổ là 15,2-43,8%.

### 1.2.3. Tuổi

Tuổi trung bình ở thời điểm chẩn đoán của carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ qua những nghiên cứu khác nhau 41,9-55 tuổi [3],[13], [14],[17] dao động trong khoảng 4 -85 tuổi [5], [35], [38], [43], [45]. Có hai nghiên cứu ghi nhận 25,9% và 52,8% trường hợp carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ xảy ra trên bệnh nhân  $> 45$  tuổi, một nghiên cứu tử thi phản ánh rằng bệnh lý này xảy ra cùng một tỷ lệ trên mỗi thập niên ở người trưởng thành [55], [56], [73], duy nhất một nghiên cứu ghi nhận di căn xảy ra nhiều trên những bệnh nhân lớn tuổi hơn  $54 \pm 16,9$  [69].

### 1.2.4. Giới tính

Gộp kết quả của nhiều nghiên cứu khác nhau trong 6653 bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ có 5516 ca nữ và 1137 ca nam, tỷ số nữ/nam: 4,85/1, có nổi bật về giới tính bệnh ưu thế ở nữ giới [5], [13], [14],



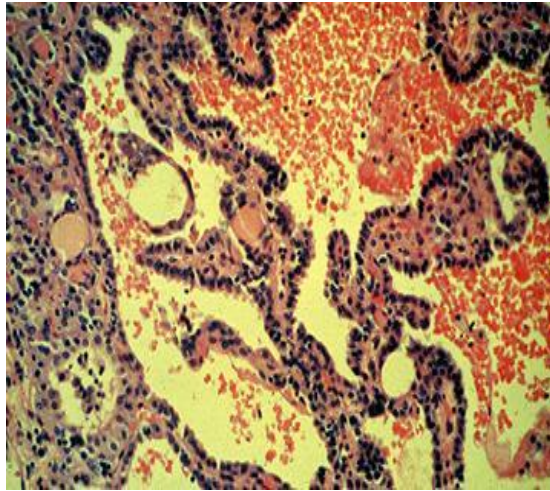
[22], [24], [27], [32]. Sự nổi bật về giới tính lại không thấy trong kết quả của các nghiên cứu tử thi trong 198 ca: 109 (55%) nam, 89 (45%) nữ. Người ta thấy dường như ở người nữ đang sống tần suất ung thư tuyến giáp dạng nhú có cao hơn do bởi tần suất cao về bệnh lý tuyến giáp và cùng với sự gia tăng các phương tiện chẩn đoán trên lâm sàng nên kéo theo sự gia tăng phát hiện được ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ.

### 1.2.5. Mô học

Hình ảnh vi thể của carcinôm tuyến giáp dạng nhú bao gồm nhiều nhú có trục liên kết-mạch máu phủ thượng mô khối đơn, với những tế bào nhân nhỏ, hiếm nhân chia. Nhân tế bào có thể có thể vùi (do bào tương lấn vào nhân), có thể có rãnh ở giữa, có thể bắt màu sáng và tụ lại thành đám. Trục liên kết có thể hóa sợi, hoặc thoái hóa trong, kèm những hình cầu canxi (40% trường hợp) là hình ảnh đặc hiệu có ý nghĩa chẩn đoán[2], [36],[43]. Với sự tiến bộ của ngành giải phẫu bệnh, hóa mô miễn dịch, ngày nay người ta đã có những hiểu biết sâu hơn về bệnh học của carcinôm tuyến giáp dạng nhú. Giải phẫu bệnh carcinôm tuyến giáp dạng nhú được chia làm nhiều biến thể

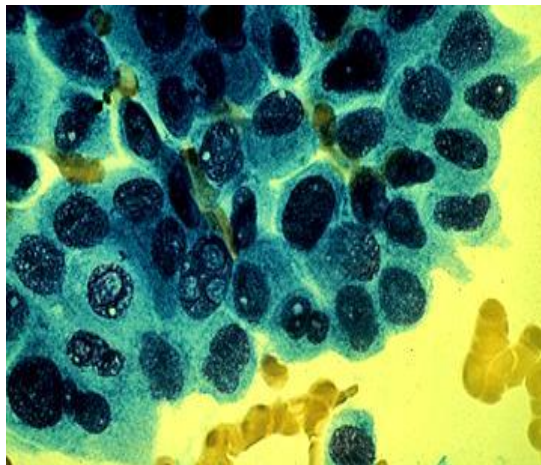
Các biến thể của carcinôm tuyến giáp dạng nhú thường gặp trong PTMC:

Carcinôm tuyến giáp dạng nhú trong vỏ bao, một trong những đặc điểm nổi bật của carcinôm tuyến giáp dạng nhú là xâm nhập vào mô tuyến chung quanh, do đó trong hầu hết trường hợp ranh giới giữa mô bướu và mô bình thường thì không đều và không có vỏ bao. Tuy nhiên vẫn tồn tại một loại carcinôm tuyến giáp dạng nhú có một vỏ sợi bao xung quanh, bao này có thể nguyên vẹn hoặc đã bị xâm lấn. Đây là một biến thể trong vỏ bao của carcinôm tuyến giáp dạng nhú chiếm 10% tất cả các trường hợp carcinôm tuyến giáp dạng nhú, cho di căn hạch trên 25% trường hợp.



**Hình 1.1.** Hình ảnh mô học của carcinôm tuyến giáp dạng nhú  
(vật kính thường x10)

“*Nguồn: Overview of papillary thyroid carcinoma, 2008*” [48]



**Hình 1.2.** Hình ảnh tế bào học carcinôm tuyến giáp dạng nhú  
(vật kính dầu x100)

“*Nguồn: Overview of papillary thyroid carcinoma, 2008*” [48]

Carcinôm tuyến giáp dạng nhú biến thể nang, các biến thể đã biết từ những năm thập niên 50 của thế kỷ 20, những bướu có thành phần nang chiếm ưu thế vẫn thường bị xếp vào carcinôm tuyến giáp dạng nang. Mặc dù bướu có thể có kiểu nang toàn bộ nhưng các đặc điểm sinh học như: nhân sáng, cầu canxi và kiểu tăng trưởng xâm nhập vẫn gợi ý một trường hợp

carcinôm tuyến giáp dạng nhú. Carcinôm tuyến giáp dạng nhú biến thể nang có biểu hiện lâm sàng và bệnh học giống carcinôm tuyến giáp dạng nhú thông thường, đặc biệt là tính chất đa ổ và tần suất di căn hạch cổ cao, nhưng ác tính hơn nếu lan rộng ngoài hạch, lan quá vỏ bao tuyến giáp hay trên một bệnh nhân lớn tuổi.

Carcinôm tuyến giáp biến thể tế bào trụ cao, là carcinôm tuyến giáp dạng nhú với các tế bào biểu mô cao chiếm 10% trường hợp, thường gặp ở người già có bệnh học ác tính hơn loại bình thường, thường xâm lấn mô mềm ngoài tuyến giáp và xâm lấn mạch máu.

Carcinôm tuyến giáp dạng nhú biến thể xơ hóa lan tỏa, thường thấy ở người trẻ và trẻ em, đặc trưng bởi sự xơ hóa dày đặc của bướu ở một hoặc hai thùy với vô số thể cầu canxi nằm rải rác hoặc kèm theo các đám nhú, cũng có thể thấy chuyển sản gai. Bệnh học loại này lành tính hơn các loại carcinôm tuyến giáp dạng nhú loại thông thường.

#### **1.2.6. Yếu tố gia đình**

Ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ đã được ghi nhận trong các thành viên trong cùng một gia đình. Lupoli và cộng sự đã ghi nhận 7 trường hợp có tính gia đình trong 119 ca bệnh, Pellegriti và cộng sự cũng ghi 18 ca có tính gia đình trong 299 trường hợp carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ. Roti và cộng sự đã báo cáo 13 trường hợp mang yếu tố gia đình trong 243 ca PTMC. Nói chung yếu tố gia đình chiếm 5-10% trong ung thư tuyến giáp [70],[77],[78] và 4,5% trong PTMC.

#### **1.2.7. Yếu tố sinh học phân tử**

Carcinôm tuyến giáp dạng nhú mang một gene đột biến, gene này hoạt hóa điều khiển hoạt động gián phân của tế bào MAPK. Người ta thấy sự tái sắp xếp lại của RET/PTC xảy ra trên 52% trường hợp trên những bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước lớn [10], [19], [38], [45], [50], [64]

Khi có sự hiện diện của RET/PTC3 trong PTMC thì bệnh phát triển rất mạnh mẽ. Sự đột biến BRAF cũng thấy trên bệnh nhân PTMC làm gia tăng sự sinh sản và chuyển dạng của các tế bào mang gene đột biến, biểu hiện di căn hạch trên lâm sàng, sự hình thành những ổ di căn mới, là giải thích cho hoạt tính quá phát trên một số ca ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ.

### **1.2.8. Tần suất**

#### **Tần suất trên tử thi:**

Thay đổi trong một khoảng rất lớn từ 0,01% ở Mỹ đến 35,6% ở Phần Lan [22], [23], sự khác nhau vượt bậc này có thể là do di truyền hay do yếu tố môi trường cũng như việc áp dụng các xét nghiệm mô học đối với bệnh phẩm tuyến giáp. Sự tăng tần suất bệnh được quan sát thấy ở dân số Nhật Bản 13,7%-28,4% được giải thích là do sự phơi nhiễm phóng xạ với hai cuộc nổ bom ở thành phố Hiroshima và Nagasaki trong đệ nhị thế chiến [28], [31], nhưng cũng có thể do yếu tố nhân chủng học bởi vì những cư dân Nhật Bản sống ở Hawaii thì không phơi nhiễm với bom phóng xạ mà lại có cùng tần suất bệnh tương tự [31], [32], [36]. Khi mở rộng khám xét bệnh phẩm tuyến giáp đặc biệt với các lát cắt mỏng người ta nhận thấy tần suất PTMC dạng xoắn tăng lên [38]. Sự sử dụng muối Iode đã được xem như là một yếu tố có lợi ảnh hưởng lên tần suất của ung thư tuyến giáp nhưng trên khảo sát một nhóm bệnh nhân PTMC thì không thấy sự ảnh hưởng này [38], [45].

#### **Tần suất trên lâm sàng:**

Tần suất của hạt giáp thì thay đổi trong những dân tộc khác nhau và cũng thay đổi ngay cả trong cùng một dân cư. Ở Hoa Kỳ tần suất của một hạt giáp được phát hiện qua tầm soát siêu âm thay đổi trong khoảng 13%- 67% [17]. Siêu âm có thể chẩn đoán được những hạt giáp 0,5-1cm trong 10% dân số ở Đức [18]. Tan và cộng sự đã báo cáo 48% bệnh nhân có một hạt giáp sờ

được trên lâm sàng thì sẽ có hơn một hạt giáp được phát hiện bởi siêu âm và 72% trường hợp có kích thước  $\leq 1$ cm, điều này cũng được nhiều tác giả khác ghi nhận [45]. Sự tăng chính xác trong việc đánh giá ở phòng xét nghiệm cũng như lâm sàng từ khi việc sử dụng FNA dưới hướng dẫn của siêu âm đối với những bệnh nhân có hạt giáp nghi ngờ đã dẫn tới một sự tăng kịch tính trong tỷ lệ mắc bệnh của ung thư tuyến giáp. Gần đây có một báo cáo tần suất của PTMC 1,24% trong 8203 bệnh nhân được thực hiện FNA [4], [22]. Trong hai thập niên qua ở Pháp tần suất của PTMC trong tổng số ung thư tuyến giáp đã tăng lên từ 18,4% (1983-1987) đến 43,1% (1998-2011) [27]. Theo ghi nhận của cơ quan đăng ký ung thư Geneva, PTMC đã tăng lên trong tổng số trường hợp ung thư tuyến giáp từ 17% (1970-1971) lên tới 24% (1985- 1988). Ở Hoa Kỳ tỷ lệ mắc bệnh của PTMC đã tăng qua các năm: 1968 tỷ lệ mắc bệnh của PTMC là 1,5 /100000 đến năm 2002 là 3,5 /100000, ước tính PTMC chiếm 49% của tất cả các trường hợp ung thư tuyến giáp.

### **Tần suất ngẫu nhiên:**

Ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ thường được chẩn đoán trong quá trình phẫu thuật tuyến giáp vì một bệnh cảnh lành tính hay bệnh lý của tuyến phó giáp. Trên kết quả của nhiều nghiên cứu khác nhau với 5035 bệnh nhân có 3574 bệnh nhân (71%) được phát hiện một cách ngẫu nhiên khi thực hiện điều trị phẫu thuật tuyến giáp vì bệnh lý không phải là ung thư [8], [9], [22], [23], [29], tần suất phát hiện ngẫu nhiên này thay đổi trong khoảng từ 4,6%-100% [27], [35], [36] và thay đổi cả trong những giai đoạn khác nhau. Những nghiên cứu gần đây báo cáo tần suất từ 3,1%- 21% trên những bệnh nhân được phẫu thuật vì bệnh lý lành tính của tuyến giáp và từ 2%-15,2% trên những bệnh nhân phình giáp đa hạt được phẫu thuật. Những kết quả đạt được này được cho là do sự thành thạo và sự ứng dụng của siêu âm cũng như chọc hút tế bào dưới hướng dẫn siêu âm tầm soát trước mổ.

### **1.2.9. Các yếu tố nguy cơ cho sự di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán**

Trong một vài nghiên cứu người ta nhận thấy rằng các yếu tố nguy cơ cho sự hiện diện hạch di căn tại thời điểm chẩn đoán đối với dạng ung thư tuyến giáp phát hiện ngẫu nhiên thì có tỷ lệ cao, mặt khác di căn hạch lại thường thấy trên những bệnh nhân có kích thước bướu >6mm. Loại mô học dạng nhú biến đổi nang và xâm lấn vỏ bao thì lại có tần suất cao của di căn hạch [33]. Sự hiện diện của viêm giáp Hashimoto dường như là một yếu tố bảo vệ đối với sự di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán. Gần đây người ta cũng ghi nhận rằng sự vắng mặt các thụ thể yếu tố phát triển biểu bì thì có liên quan chắc chắn với sự di căn hạch. Một vài nghiên cứu khác cũng báo cáo sự biểu lộ của Cylin D1 và Galectin-3 trong ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ sẽ là một dấu chỉ cho sự di căn hạch, sự quá biểu hiện của Cylin D1 có trong trường hợp bệnh di căn hạch, tuy nhiên cũng thấy có trong những trường hợp bệnh không có di căn hạch. Tương tự như thế sự biểu lộ của Galectin thì cũng không có liên quan có ý nghĩa đối với sự di căn hạch.

### **1.2.10. Các yếu tố nguy cơ cho sự di căn xa tại thời điểm chẩn đoán**

Bệnh cảnh di căn xa tại thời điểm chẩn đoán thì hiếm gặp. Chỉ có một vài nghiên cứu phân tích các yếu tố nguy cơ có ý nghĩa. Di căn xa tại thời điểm chẩn đoán thì có liên quan với: kích thước của bướu ( $p \leq 0,05$ ), tuổi thuận lợi ( $p \leq 0,01$ ), có hạch lúc chẩn đoán ( $p \leq 0,01$ ) và mô học loại nhú biến đổi nang ( $p \leq 0,008$ ) [39]. Cũng trong một nghiên cứu khác người ta ghi nhận tất cả các bệnh có di căn xa thì đều có di căn hạch đồng thời [43],[46],[52].

### **1.3. CHẨN ĐOÁN**

#### **1.3.1. Tình huống phát hiện**

Nhìn chung, PTMC được phát hiện trong 3 tình huống sau [18], [19]:

Phát hiện tình cờ, ngẫu nhiên (incidentaloma): qua các xét nghiệm hình ảnh học (phần lớn là nhờ vào siêu âm) khi bệnh nhân đi khám sức khỏe định kỳ hay đến khám vì một bệnh lý khác ở vùng đầu cổ hoặc cũng có khi PTMC vô tình được phát hiện qua khảo sát bệnh phẩm sau mổ những bệnh lý tuyến giáp lành tính.

Dạng tiềm tàng (latent carcinoma): bệnh nhân không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng gì lúc còn sống và bệnh chỉ được phát hiện qua tử thi.

Dạng che khuất, che lấp (occult carcinoma): biểu hiện đầu tiên của bệnh là hạch cổ di căn hay những triệu chứng của bệnh di căn xa: di căn phổi-một bệnh nhân đến khám bệnh vì một triệu chứng của bệnh lý hô hấp như khó thở, ho kéo dài và khi được chụp X-quang phổi thì thấy hình ảnh của khối u di căn phổi, hay một tình trạng gãy xương bệnh lý do u di căn vào xương (xương cánh tay, xương đùi hay xương cột sống). Từ đó, việc truy tìm nguyên phát của bệnh là từ ung thư tuyến giáp dạng nhú.

#### **1.3.2. Siêu âm chẩn đoán**

PTMC hiếm khi có thể sờ thấy khi thăm khám nên việc phát hiện bệnh lý này chủ yếu dựa vào các phương tiện chẩn đoán hình ảnh học, đặc biệt là vai trò của siêu âm. Thời gian qua, việc tầm soát ung thư tuyến giáp bằng siêu âm đã trở nên phổ biến trên thế giới. Hiện nay, siêu âm có khả năng phát hiện được những hạt giáp có kích thước  $\geq 2\text{mm}$ , thậm chí một số báo cáo cho rằng những tổn thương có kích thước  $1\text{mm}$  cũng có thể phát hiện được nhờ vào đầu dò có độ phân giải cao. Bên cạnh đó, siêu âm vùng cổ còn là phương pháp khảo sát có độ xâm lấn ít, độ nhạy rất cao và chi phí chấp nhận được.

Xét nghiệm chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) dưới hướng dẫn của siêu âm, với bác sĩ có kinh nghiệm thực hiện có thể giúp chẩn đoán xác định cho nhóm bệnh không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng này.

Bên cạnh đó, việc phát hiện những tổn thương tuyến giáp kích thước nhỏ bằng siêu âm ngày càng nhiều, đã đặt ra vấn đề bức thiết: cần phải có một chiến lược xử trí thích hợp dành cho bệnh lý này. Theo y văn, carcinôm tuyến giáp dạng nhú được phát hiện trên các mẫu tử thiết gọi là carcinôm tuyến giáp tiềm tàng (latent carcinoma) với xuất độ thay đổi từ 5,6%-35,6% [23].

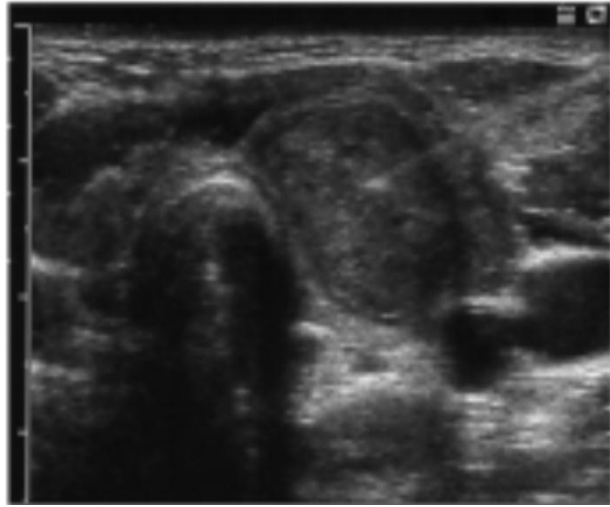
Một điều thú vị là PTMC phát hiện tình cờ qua siêu âm cũng có xuất độ như nhóm tiềm tàng. Takebe và cộng sự báo cáo tỷ lệ bệnh toàn bộ của carcinôm tuyến giáp trong số các phụ nữ khỏe mạnh là 3,5% (3.500/100.000 phụ nữ), tỷ lệ này cao gấp 1.000 lần so với tỷ lệ của carcinôm tuyến giáp dạng nhú sờ thấy được trên lâm sàng (1,9-11,7/100.000 phụ nữ) [3], [12], [19]. Điều này cho thấy rằng PTMC được phát hiện tình cờ qua siêu âm không phải lúc nào cũng sẽ biểu hiện lâm sàng về sau này. Hơn nữa, tỷ lệ phát hiện được hạt giáp trong dân số bình thường là 5%. Vậy những tính chất nào trên siêu âm giúp gợi ý hạt giáp này là ác tính?



**Hình 1.3.** Siêu âm chẩn đoán bệnh lý tuyến giáp

“Nguồn: *Adequate surgery for papillary thyroid cancer, 2009*” [16]





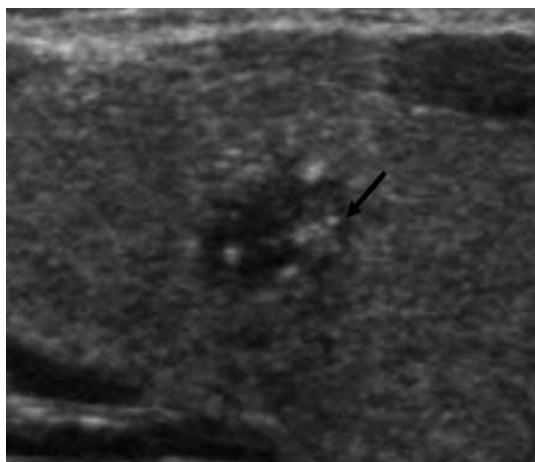
**Hình 1.4.** Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm  
 “Nguồn: *Occult papillary microcarcinoma of the thyroid-a potential pitfall of fine needle aspiration cytology*” [44]

Trên phương diện siêu âm, hình ảnh của PTMC là hạt giáp có kích thước  $\leq 1\text{cm}$ . Chỉ khoảng 7% những hạt giáp là ác tính [17], còn lại phần lớn là sang thương lành tính hay tăng sản lành tính. Trong các xét nghiệm hình ảnh học khảo sát tuyến giáp, siêu âm thường là xét nghiệm được lựa chọn đầu tay vì là phương tiện ít xâm lấn và chi phí chấp nhận được. Tuy nhiên, chỉ một tính chất riêng lẻ trên siêu âm không thể giúp phân biệt hạt giáp là lành tính hay ác tính mà cần phải kết hợp nhiều tính chất, và sau cùng cần phải đánh giá bằng FNA.

**Nhân đặc, độ phản âm kém:** những hạt giáp ác tính thường có tính chất là một nhân đặc và độ phản âm kém so với nhu mô tuyến giáp bình thường. Sự kết hợp 2 tính chất này trên siêu âm có độ nhạy 87% để phát hiện ung thư tuyến giáp, nhưng có độ đặc hiệu thấp (15,6-27%). Tính chất này cũng gặp trong 55% hạt giáp lành tính. Nếu hạt giáp có độ phản âm kém đáng kể, màu sậm hơn so với cơ dưới móng thì độ chuyên để chẩn đoán ác tính tăng lên đến 94% nhưng độ nhạy giảm còn 12% [26]. Dấu hiệu độ phản âm kém đáng kể là tính chất gợi ý khả năng ác tính cao của hạt giáp.

**Vôi hóa:** hình ảnh vôi hóa có thể gặp cả trong sang thương lành tính và ác tính, được phân thành 3 nhóm: vi vôi hóa, vôi hóa rõ, vôi hóa ngoại biên. Vi vôi hóa là những thể cát (psammoma bodies), dạng lắng đọng tinh thể canxi có hình tròn, kích thước khoảng 10-100  $\mu\text{m}$ . Đây là hình ảnh đặc trưng của ung thư tuyến giáp, có độ chuyên 85,8-95%, giá trị tiên đoán dương 41,8-94,2%. Hình ảnh này gặp trong 29-59% tất cả trường hợp ung thư tuyến giáp nguyên phát. Trên siêu âm, tính chất này biểu hiện bằng những ổ tăng âm nhưng không có bóng lưng [85], [86].

Vôi hóa rõ là những lắng đọng canxi dạng hạt, dạng gai hay dạng đĩa bên trong những vách sợi của tuyến giáp, thường gặp trong bệnh phình giáp đa hạt. Tuy nhiên, khi gặp trong bệnh cảnh hạt giáp đơn độc, mức độ ác tính có thể gần 75% [18]. Hình ảnh này cũng có thể đi kèm với vi vôi hóa, thường gặp trong carcinôm tuyến giáp dạng tủy. Trên siêu âm, tính chất này gây ra hình ảnh bóng lưng ở phía sau. Hình ảnh vôi hóa ngoại biên ít gặp trong ung thư tuyến giáp [18],[85],[86].

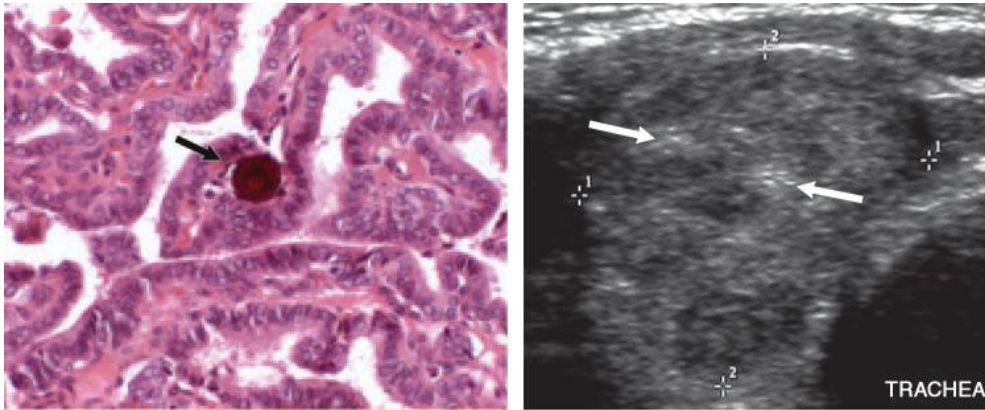


**Hình 1.5.** Tính chất phản âm kém, vi vôi hóa của hạt giáp

“Nguồn: *US Features of Thyroid Malignancy, 2007*” [26]

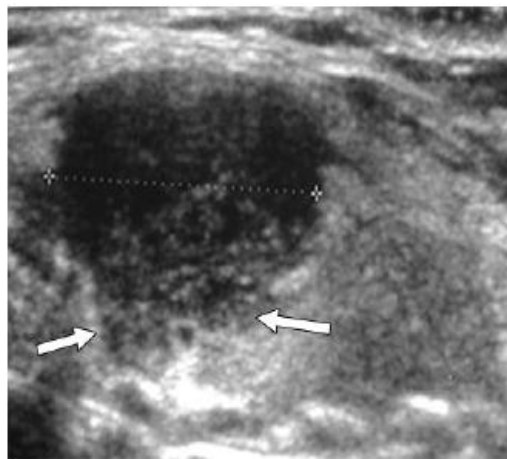
**Bờ, đường viền, hình dạng:** dấu hiệu halo (dấu mắt bò), có hình ảnh bờ giảm âm xung quanh nhân giáp, được tạo nên bởi vỏ bao giả của mô liên kết sợi, nhu mô tuyến giáp bị đè ép và thâm nhiễm tế bào viêm mãn tính [86].

Dấu hiệu halo đồng nhất hoàn toàn xung quanh nhân giáp gợi ý mức độ lành tính cao, với độ chuyên 95% [31]. Tuy nhiên, hơn phân nửa hạt giáp lành tính không có dấu halo. Bên cạnh đó, khoảng 10-24% carcinôm tuyến giáp dạng nhú có dấu halo hoàn toàn hay một phần. Một hạt giáp được xem là có giới hạn không rõ khi > 50% bờ xung quanh không được xác định rõ.



**Hình 1.6.** Hình ảnh thể cắt trên khảo sát mô học carcinôm tuyến giáp dạng nhú và vi vôi hóa trên siêu âm.

“Nguồn: *US Features of Thyroid Malignancy, 2007*” [26]



**Hình 1.7.** Tính chất bờ không đều trong carcinôm tuyến giáp dạng nhú

“Nguồn: *US Features of Thyroid Malignancy, 2007*” [26]

Ngoài ra, hạt giáp còn được phân loại theo tính chất của đường viền quanh nó có đều đặn, tròn đều hay không, hay có hình dạng không đều với bờ

đa cung. Khi hạt giáp có giới hạn không rõ và bờ không đều gợi ý có sự thâm nhiễm ác tính vào mô lân cận. Độ nhạy của hai tiêu chuẩn này là 53-89% và 7-97% [9], [17], [18]. Độ chuyên của tính chất giới hạn không rõ là 15-59%. Do đó, ngoại trừ trường hợp có xâm lấn ngoài vỏ bao rõ thì chỉ với tính chất bờ của hạt giáp không giúp xác định là lành tính hay ác tính.

Hình dạng của hạt giáp cũng là một tính chất hữu ích gợi ý ác tính được nghiên cứu rộng rãi trong y văn. Kim và cộng sự nhận thấy nếu hạt giáp có dạng đặc, có đường kính trước sau lớn hơn đường kính ngang thì 93% là ác tính theo độ chuyên [31]. Tính chất này được quy kết là do khuynh hướng phát triển ở trung tâm của hạt giáp hơn là phát triển đồng đều về mọi hướng.

**Phân bố mạch máu:** phân bố mạch máu trong hạt giáp có thể phát hiện được qua siêu âm Doppler. Kiểu phân bố mạch máu thường gặp nhất của ung thư tuyến giáp là tăng tạo mạch máu ở bên trong với một dòng chảy ở vùng trung tâm bước hơn là ở xung quanh nhu mô tuyến giáp. Tính chất này gặp trong 69-74% ung thư tuyến giáp [9], [54]. Tuy nhiên, đây không phải là dấu hiệu chuyên biệt của ung thư tuyến giáp. Frates và cộng sự cho thấy có hơn 50% những tổn thương tuyến giáp dạng đặc có tăng sinh mạch máu là lành tính [17],[18]. Dòng chảy xung quanh hạt giáp được xác định là có sự tồn tại của phân bố mạch máu xung quanh ít nhất 25% chu vi hạt giáp [18]. Kiểu dòng chảy này là đặc trưng của sang thương lành tính nhưng cũng có thể gặp trong 22% trường hợp ung thư tuyến giáp [9], [10]. Ngược lại, không có dấu hiệu phân bố mạch máu là dấu hiệu có ích. Theo nghiên cứu Chan và cộng sự, tất cả carcinôm tuyến giáp dạng nhú đều có dấu hiệu tăng sinh mạch máu bên trong và khi một hạt giáp không có phân bố mạch máu ít khả năng ác tính [9].

**Tính chất xâm lấn và di căn hạch:** sự xâm lấn của bướu vào mô mềm kế cận và di căn đến hạch là những dấu hiệu ác tính có độ chuyên biệt cao [37]. Sự xâm lấn ngoài vỏ bao trong ung thư tuyến giáp chiếm 36% trường

hợp [54]. Trên siêu âm, sự xâm lấn này có thể có hình ảnh lan tràn bên ngoài đường viền của tuyến giáp, hay có hình ảnh xâm lấn rõ ràng.

Di căn hạch vùng chiếm 19,4% trong ung thư tuyến giáp. Trong ung thư tuyến giáp dạng nhú tỷ lệ này lên đến 40% ở người lớn và 90% ở trẻ em. Trên siêu âm, hình ảnh nghi ngờ hạch di căn có thể có hình dạng phình ra hơi tròn, tăng kích thước, mất rốn hạch, bờ không đều, độ phản âm hỗn hợp, kèm theo có chỗ hóa nang, vôi hóa và trên siêu âm Doppler sẽ có hình ảnh tăng sinh mạch máu. Hình ảnh di căn hạch trên siêu âm có thể là yếu tố tiên lượng tái phát của ung thư tuyến giáp. Theo Ito và cộng sự cho thấy có sự gia tăng tỷ lệ tái phát khi có di căn hạch cổ bên so với hạch cổ trung tâm, được phát hiện bằng siêu âm trước mổ ở PTMC (6% so với 1,1%) [31], [39]. Hạch cổ bên bao gồm hạch nhóm II, III, IV và V (nhóm cảnh, gai và trên đòn). Hạch cổ trung tâm gồm hạch Delphian (trước khí quản), hạch cạnh khí quản và hạch vùng quanh hõm ức.

**Những tính chất không chuyên biệt:** kích thước hạt giáp không giúp gợi ý hay loại trừ ác tính. Vì thế trên thực hành lâm sàng, các bác sĩ thường mắc sai lầm là chọn hạt giáp nào có kích thước lớn nhất trong phình giáp đa hạt để làm FNA. Hiệp hội siêu âm-X-quang Hoa Kỳ đã đưa ra khuyến cáo rằng để lựa chọn hạt giáp làm chọc hút tế bào thì nên dựa vào tính chất của hạt giáp trên siêu âm hơn là dựa vào kích thước [12], [14].

Theo Papini, phân tích kinh nghiệm trong việc chọc hút tế bào bằng kim nhỏ cho 402 hạt giáp, với đường kính tối đa khoảng 8-15mm [58]. Kết quả cho thấy rằng nếu chỉ dựa vào kích thước hạt giáp  $\geq 1$ cm, sẽ chọn được 325 hạt giáp để làm FNA, phát hiện được 61% ung thư tuyến giáp. Nếu dựa vào một hay nhiều tính chất của siêu âm bao gồm độ phản âm kém, bờ không đều, hoặc có tăng sinh mạch máu bên trong thì chỉ chọn được 125 hạt giáp để làm FNA, nhưng có đến 87% ung thư được phát hiện. Mặc dù hạt giáp có

kích thước > 4cm có khả năng ác tính cao hơn những hạt giáp kích thước nhỏ, nhưng trên thực tế lâm sàng các hạt giáp lành tính cũng có thể đạt được kích thước như vậy.

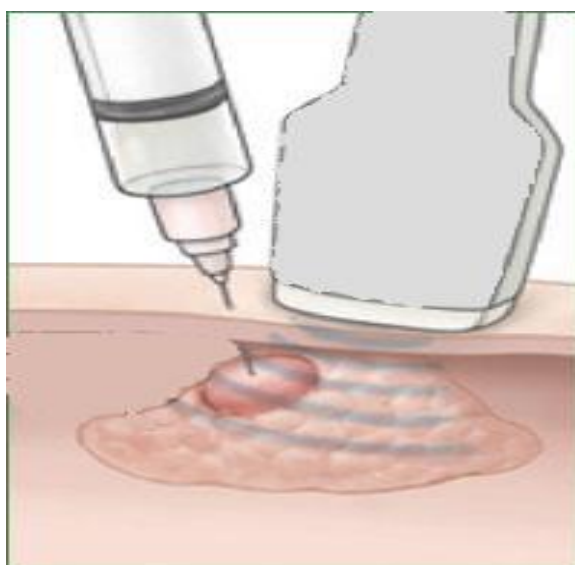
Tóm lại, những hạt giáp kích thước nhỏ có yếu tố tiên lượng tốt hơn các hạt giáp kích thước lớn. Theo Pellegriti báo cáo rằng không có trường hợp nào tử vong trong số 299 bệnh nhân carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước  $\leq 15\text{mm}$  được điều trị phẫu thuật với thời gian theo dõi 3,8 năm [70]. Mặc dù những trường hợp tăng sản nhân có biểu hiện nhiều hạt giáp và bệnh nhân ung thư tuyến giáp có nhân đơn độc, sự tồn tại nhiều hạt giáp không đồng nghĩa với khả năng lành tính cao. Theo y văn, nguy cơ ác tính trong bướu giáp đa hạt tương đương với bướu giáp đơn hạt. Trong một nghiên cứu 68 trường hợp sinh thiết chẩn đoán là carcinôm tuyến giáp dạng nhú, có đến 48% trường hợp ung thư gặp ở bướu giáp đa hạt [22]. Một nghiên cứu khác, tỷ lệ ác tính trong 195 trường hợp bướu giáp đơn hạt là 9,2% và là 6,3% trong bướu giáp đa hạt. Carcinôm tuyến giáp dạng nhú 20% trường hợp đa ổ. Ở bệnh nhân bướu giáp đa hạt, nên khảo sát tế bào học một hay nhiều hạt giáp. Hạt giáp được lựa chọn làm FNA dựa trên đánh giá lâm sàng, các yếu tố nguy cơ và tính chất gợi ý khả năng ác tính trên siêu âm. Những trường hợp tuyến giáp lớn đều toàn bộ, với nhiều hạt giáp có kích thước tương đương nhau và tính chất trên siêu âm lành tính, không có hình ảnh xâm lấn nhu mô bình thường thì không cần thiết thực hiện FNA [4], [12].

### **1.3.3. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA)**

FNA hiện vẫn là phương tiện hữu hiệu trong chẩn đoán bản chất hạt giáp, cung cấp những thông tin chuyên biệt về thành phần tế bào của nhân giáp, giúp các nhà lâm sàng có được quyết định xử trí hạt giáp thích hợp. FNA có thể thực hiện đơn lẻ hoặc dưới hướng dẫn của siêu âm. Trong một nghiên cứu ở Hoa Kỳ cho thấy, nếu hoàn toàn thực hiện FNA dưới hướng dẫn

siêu âm so với FNA đơn thuần sẽ làm giảm độ âm tính giả do đặt kim không đúng hay làm giảm số phết tế bào không chẩn đoán được từ 15% còn 3%.

Một xét nghiệm FNA được xem là có giá trị chẩn đoán khi có độ âm tính giả thấp. Độ âm tính giả trong y văn là 1-11%, giá trị có thể chấp nhận được là  $\leq 5\%$ . Chúng ta đã biết rằng FNA tuyến giáp là một phương tiện chẩn đoán an toàn, đơn giản, ít xâm lấn và chi phí chấp nhận được. Hơn nữa, khi thực hiện dưới hướng dẫn của siêu âm sẽ giúp cho việc đặt chọc kim được chính xác hơn, nhất là đối với những hạt giáp nhỏ, nằm sâu và gần những cấu trúc quan trọng như thực quản, động mạch cảnh... Tuy nhiên, độ chính xác của xét nghiệm này không chỉ phụ thuộc vào người thực hiện và bác sĩ giải phẫu bệnh mà còn tùy thuộc vào bệnh nhân, nghĩa là tùy thuộc vào kích thước hạt giáp, tính đồng nhất, sự phân bố mạch máu, vị trí của hạt giáp, sai lệch do lấy mẫu và thể trạng của bệnh nhân (bệnh nhân mập, cổ ngắn, dày mỡ).



**Hình 1.8.** Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm

“*Nguồn: Occult papillary microcarcinoma of the thyroid--a potential pitfall of fine needle aspiration cytology, 1991*” [22]

Những hạt giáp > 1cm thường được chọc hút tế bào trực tiếp. Để cải thiện độ chính xác trong một số trường hợp có thể kết hợp với sự hướng dẫn

của siêu âm, đồng nghĩa với giá thành của xét nghiệm sẽ tăng lên. Đối với FNA dưới hướng dẫn của siêu âm cho hạt giáp không sờ thấy được thì khả năng chẩn đoán chính xác bị hạn chế hơn, sẽ tùy thuộc hoàn toàn vào kích thước của hạt giáp. Theo Papini, nếu chẩn đoán dựa trên những mẫu chọc hút tình cờ thì hạt giáp  $\geq 10\text{mm}$  cho kết quả cao nhất.

Một nghiên cứu khác cho thấy nếu hạt giáp 7mm thì có 67% mẫu thử có đầy đủ tế bào để chẩn đoán, nhưng nếu hạt giáp này có kích thước là 11mm thì tỷ lệ có tế bào lên đến 86,7%. Vì thế đối với nhân giáp  $\leq 10\text{mm}$  thì độ nhạy là 35,8% và độ âm tính giả lên đến 49,3%.

Trên một nghiên cứu về phình giáp tại Ý cho thấy có 52% những nhân giáp ác tính được tìm thấy là nhờ FNA dưới hướng dẫn của siêu âm. Vì thế, các tác giả kết luận rằng nên làm FNA dưới hướng dẫn của siêu âm cho những trường hợp phình giáp đa hạt ở những vùng dịch tể khi siêu âm có những tính chất sau: độ phản âm kém, dấu halo, vi vôi hóa, tín hiệu Doppler màu trong hạt giáp. Cũng trong một nghiên cứu khác của Papini đánh giá FNA dưới hướng dẫn của siêu âm cho những hạt giáp từ 8-15mm (không sờ thấy được) cho thấy 92 bệnh nhân (19%) không có đủ tế bào bị loại khỏi nghiên cứu. Ung thư được phát hiện trong 18/195 trường hợp hạt giáp đơn độc (9,2%) và 13/107 trường hợp phình giáp đa hạt (6,3%). Tỷ lệ bệnh ung thư toàn bộ tương tự ở 2 nhóm có kích thước  $> 1\text{cm}$  hay  $\leq 1\text{cm}$  (9,1% so với 7%). Tác giả khuyên rằng nên làm FNA dưới hướng dẫn siêu âm cho nhân giáp từ 8-15mm khi có tính chất độ phản âm kém, bờ không đều, tăng sinh mạch máu hay vi vôi hóa.

#### **1.3.4. Xếp giai đoạn TNM theo IUCC-1997 cho loại biệt hóa tốt**

Khối bướu nguyên phát: Tx không đánh giá được bướu nguyên phát, To không có bướu nguyên phát, T1: bướu  $< 1\text{cm}$  còn giới hạn trong tuyến giáp, T2:  $1\text{ cm} < \text{bướu} < 4\text{cm}$  và còn giới hạn trong tuyến giáp, T3:



bướu > 4cm và còn giới hạn trong tuyến giáp, T4 bướu bất kỳ kích thước nhưng xâm lấn vỏ bao tuyến giáp.

Từ T1 → T4 còn phân chia ra: a: bướu đơn độc, b: bướu đa ổ và lấy bướu có kích thước lớn nhất để đánh giá T.

Hạch vùng N: bao gồm hạch cổ bên và hạch cổ nhóm VI. Nx không xác định được hạch vùng, No không có di căn hạch, N1 di căn hạch vùng, N1a di căn hạch cổ cùng bên, N1b di căn hạch cổ 2 bên hoặc hạch cổ ở đường giữa hoặc hạch trung thất trên hoặc hạch cổ đối bên.

Di căn xa: Mx không đánh giá chính xác được di căn xa, Mo không có di căn xa, M1 có di căn xa.

### 1.3.5. Xếp giai đoạn bệnh theo ATA 1997 cho loại biệt hóa tốt

Giai đoạn I	T1 No Mo
Giai đoạn II	T2,3 No Mo
Giai đoạn III	T4 No Mo bất kỳ N Mo
Giai đoạn IV	bất kỳ T bất kỳ N và M1

Ở bệnh lý carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ do bướu có kích thước nhỏ hơn 1cm và tính chất bướu xâm lấn hay không xâm lấn vỏ bao được đặc biệt quan tâm vì thể giai đoạn bệnh của loại bệnh lý này sẽ chỉ rơi vào giai đoạn I: T1 No Mo và giai đoạn III và IV bướu xâm lấn vỏ bao tuyến giáp, bất kỳ N và Mo, M1

### 1.4. ĐIỀU TRỊ

PTMC là carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ, đây là thể bệnh của loại biệt hóa tốt phẫu thuật đóng vai trò quyết định trong điều trị. Các phương pháp điều trị được đề nghị cho PTMC thì thay đổi từ chỉ theo dõi cho đến các điều trị triệt để hơn như cắt giáp toàn phần, nạo hạch cổ, điều trị I<sup>131</sup> hỗ trợ. Các đặc điểm lâm sàng cũng như bệnh học phong phú của PTMC

đã được nghiên cứu rộng rãi, và các kết quả cũng còn rất tranh cãi. Theo một nghiên cứu, nhóm tác giả người Nhật cho rằng chỉ theo dõi là đủ an toàn trên bệnh nhân PTMC kích thước nhỏ, chưa lan tràn ngoài tuyến giáp, trong khi các chuyên gia người Mỹ thì đề nghị cắt thùy giáp một bên không kèm điều trị  $I^{131}$ . Các nghiên cứu khác thì cho rằng PTMC cần cắt giáp toàn phần và điều trị  $I^{131}$  là phù hợp [58].

Tiên lượng của hầu hết PTMC là khá tốt, chỉ có một phần nhỏ bệnh nhân tử vong vì bệnh lý này. Tuy nhiên, một số chứng cứ chỉ ra rằng một vài PTMC có tái phát, hoặc cho di căn xa. Ngay cả trên những bệnh nhân này, tử vong vì bệnh cũng rất hiếm. Tuy nhiên, không thể xác định được PTMC có thể diễn tiến xâm lấn hơn hay không nếu không được điều trị. Do đó, không có đồng thuận nào về tiên tri sinh học của PTMC, cũng như không có đồng thuận nào về điều trị phù hợp cho PTMC. Ảnh hưởng của nhiều yếu tố lâm sàng, bệnh học lên tiên tri của PTMC đã được nghiên cứu rất nhiều trong các nghiên cứu, tuy nhiên kết quả vẫn còn chưa thống nhất [58].

Tuy còn chưa đạt được đồng thuận, hầu hết các nhà lâm sàng đồng ý một vài điểm trong điều trị PTMC. Thứ nhất, PTMC ở bất kỳ độ tuổi nào cũng thường có tiên lượng tốt. Thứ hai, di căn xa hoặc tử vong do PTMC là cực hiếm. Thứ ba, mặc dù bệnh lý này có thể thỉnh thoảng bẩm sinh, nhưng không có điều gì để dự đoán trước sinh tại thời điểm chẩn đoán. Thứ tư, chỉ một mình kích thước bướu không phải là yếu tố dự đoán tiên lượng đáng tin cậy. Thứ năm, có hạch cổ tại thời điểm chẩn đoán thường liên quan với khả năng tái phát tại chỗ tại vùng. Thứ sáu, bướu đa ổ hoặc hai bên có thể có liên quan với tái phát tại chỗ tại vùng, tuy nhiên ý nghĩa của các yếu tố này đối với tiên lượng lâu dài là chưa rõ. Thứ bảy, sử dụng siêu âm và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) làm tăng xuất độ của PTMC, làm cho câu hỏi về điều trị thích hợp cho PTMC trở nên nổi trội. Thứ tám, tiền sử phơi nhiễm với tia xạ

là yếu tố liên quan có ý nghĩa gây phát triển PTMC, và có thể liên quan với diễn biến xâm lấn hơn của bướu. Thứ chín, một vài nghiên cứu tử thiết và một vài nghiên cứu quan sát đã chỉ ra rằng phần lớn PTMC là vô hại. Thứ mười, PTMC phát hiện tình cờ sau phẫu thuật thường cần ít can thiệp hoặc không cần can thiệp gì thêm nữa, trong khi PTMC phát hiện không tình cờ thì cần điều trị triệt để hơn nữa [35], [50].

Phẫu thuật được khuyến cáo như là một điều trị ban đầu cho PTMC nguyên phát bởi hướng dẫn điều trị của cả ATA và ETA. Một vài nghiên cứu cho kết quả rằng theo dõi sát cũng đem lại kết quả dự hậu tốt cho bệnh nhân [29], [32], [34]. Trong một nghiên cứu theo dõi 162 bệnh nhân PTMC chỉ lựa chọn theo dõi, 70% bướu ổn định trong thời gian theo dõi trung bình là 3,8 năm. Tuy nhiên, vậy phẫu thuật có cần thiết hay không? Câu trả lời là có. Trong cùng nghiên cứu trên, 570 bệnh nhân khác lựa chọn phẫu thuật thay vì theo dõi, và 56 bệnh nhân khác ban đầu chọn theo dõi sau đó đã đổi sang nhóm phẫu thuật. Hầu hết bệnh nhân lựa chọn điều trị hơn là chỉ theo dõi một khi đã xác định chẩn đoán ung thư [34]. Một vài thuốc điều trị, như thuốc ức chế Histone deacetylase có thể ức chế sự phát triển của ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt [88], có thể hứa hẹn về điều trị hỗ trợ cho ung thư tuyến giáp giai đoạn tiến triển hơn, nhưng hiện không có bằng chứng nào cho thấy các phương pháp điều trị khác có thể thay thế phẫu thuật như là điều trị ban đầu cho PTMC [90].

#### **1.4.1. Điều trị PTMC phát hiện tình cờ**

PTMC phát hiện tình cờ thường trong tình huống bệnh nhân mổ tuyến giáp để điều trị các bệnh lý tuyến giáp lành tính. Nếu không có tổn thương nào lan tràn ngoài tuyến giáp, hoặc xâm lấn mạch máu, nếu độ mô học không cao, và/hoặc nếu không có bằng chứng nào về di căn hạch, người bệnh nên được thông báo về bệnh lý và đánh giá lại. Cắt giáp toàn phần trong trường

hợp này không cần thực hiện. Chế độ theo dõi thường xuyên, bao gồm khám lâm sàng và xét nghiệm hình ảnh học bằng siêu âm và chụp cắt lớp điện toán (CT-scan) vùng cổ nếu cần thiết. Nếu có khối ở tuyến giáp nghi ngờ hoặc có hạch cổ, siêu âm độ phân giải cao và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) nên được thực hiện. Nếu có di căn hạch cổ, cắt giáp hoàn tất cùng với nạo hạch cổ nên được thực hiện [35], [50].

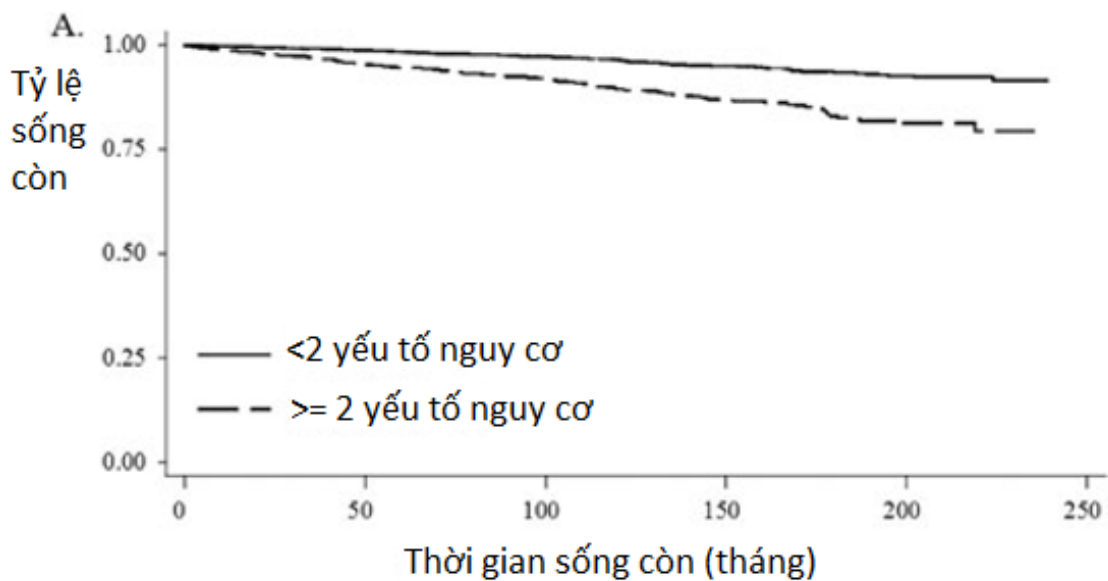
Theo các tài liệu cũ, nếu giải phẫu bệnh sau mổ cho kết quả với xâm lấn ngoài tuyến giáp, xâm lấn mạch máu, có độ mô học cao, có di căn hạch cổ, thì cắt giáp hoàn tất cùng với điều trị  $I^{131}$  nên được thực hiện. Tuy nhiên, gần đây, các nhà lâm sàng thay đổi quan điểm rằng cắt giáp toàn phần không nên thực hiện trên những bệnh nhân này. Các chứng cứ gợi ý rằng chế độ theo dõi sát là đủ. Cần nhớ rằng các nghiên cứu tử thiết đã phát hiện PTMC với các triệu chứng nêu trên, những bướu này không được chẩn đoán, và cũng không gây biến chứng gì trong cuộc sống. Do đó, trong bối cảnh thiếu phương tiện thực tiễn để dự đoán diễn tiến của bướu, có thể xem rằng không làm gì thêm và theo dõi sát cũng cho kết quả tương tự như có can thiệp triệt để [34]. Lin và cộng sự cũng cho kết luận tương tự trong nghiên cứu hồi cứu của mình. Tác giả này cho rằng phẫu thuật cắt thùy giáp hoặc cắt giáp gần trọn là đủ để điều trị PTMC phát hiện tình cờ, trong khi phẫu thuật cắt giáp toàn phần cùng với điều trị  $I^{131}$  hiệu quả trong điều trị PTMC không phát hiện tình cờ. Nghiên cứu được thực hiện hồi cứu trên 1.676 bệnh nhân phẫu thuật từ năm 1997-2006. PTMC được chẩn đoán trong 335 bệnh nhân, chia thành 2 nhóm: nhóm phát hiện tình cờ (nhóm I) và không phát hiện tình cờ (nhóm II). Nhóm phát hiện tình cờ chỉ điều trị với cắt giáp gần trọn hoặc cắt thùy tuyến giáp, không trường hợp nào tử vong vì bệnh lý này. Tỷ lệ tái phát ở nhóm I là 1,6% so với 9,6% ở nhóm II [54],[57].

## 1.4.2. Phẫu thuật cho PTMC

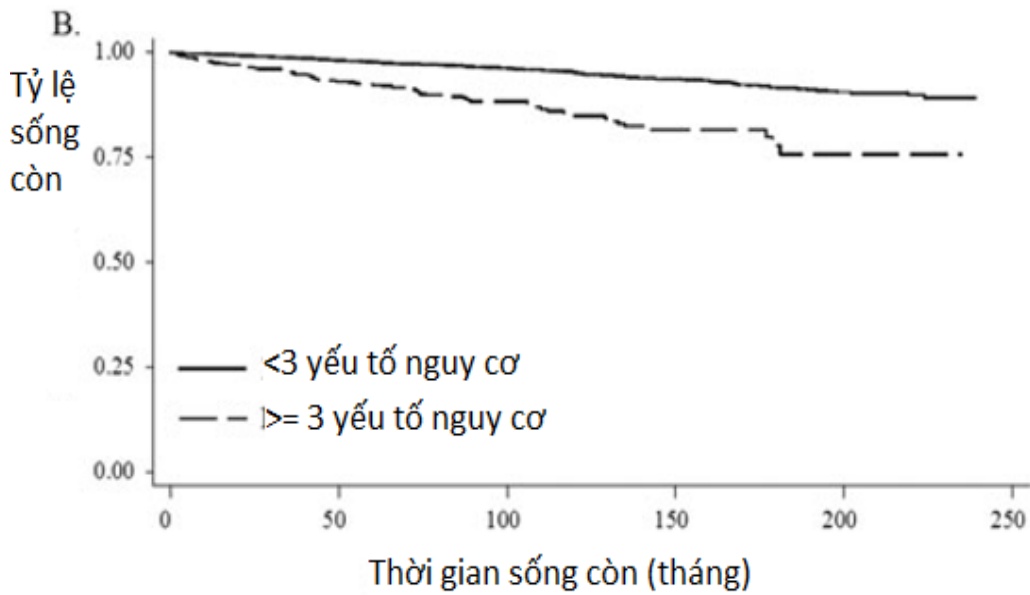
### 1.4.2.1. Phẫu thuật cắt giáp toàn phần / gần toàn phần

Loại phẫu thuật nên được sử dụng để điều trị PTMC vẫn còn là một câu hỏi lớn. Mọi quyết định thực hiện phẫu thuật cắt giáp triệt để trong điều trị PTMC đều bị ảnh hưởng bởi các biến chứng đã biết của phẫu thuật, bởi sinh học của bướu, và bởi diễn tiến tự nhiên của bướu. Đối với phẫu thuật viên có kinh nghiệm, cắt giáp toàn phần liên quan với tỷ lệ thương tật vĩnh viễn là <2%, bao gồm tổn thương thần kinh hồi thanh quản và suy tuyến phó giáp [19], [24], [58]. Phẫu thuật cắt giáp toàn phần hay gần toàn phần (chừa lại <3g mô giáp) thì thường được sử dụng hơn phẫu thuật cắt thùy giáp trong điều trị PTMC. Theo các nghiên cứu về đặc điểm mô bệnh học, PTMC có đặc điểm có tỷ lệ đa ổ khá cao. Hơn nữa, một số nghiên cứu cho thấy 15-20% trường hợp có bướu ở thùy giáp đối bên trên bệnh nhân ban đầu chỉ được chẩn đoán có 1 ổ trước khi phẫu thuật cắt giáp toàn phần [78],[79],[80]. Tỷ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu có bướu hai bên hoặc đa ổ cao một cách đáng ngạc nhiên này cho thấy rằng có thể vẫn còn bướu sau khi phẫu thuật cắt thùy giáp được thực hiện. Tỷ lệ tái phát chung cho bệnh nhân bướu đa ổ được phẫu thuật cắt giáp toàn phần là 2,3-5%, trong khi bệnh nhân chỉ cắt thùy giáp và/hoặc cắt thùy thấp có tỷ lệ tái phát vào khoảng 8,2 – 25%. Ngược lại, chỉ 3-4% bệnh nhân PTMC đơn ổ có tái phát nếu điều trị cắt thùy giáp hoặc cắt thùy thấp tuyến giáp [12]. Các kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu khác. Dựa trên các chứng cứ này, cắt giáp toàn phần hoặc gần toàn phần thường được lựa chọn hơn cho phần lớn bệnh nhân có PTMC như là phẫu thuật ban đầu, đặc biệt với bướu dạng đa ổ, để tránh nguy cơ tái phát bướu. Cắt thùy giáp chỉ nên được thực hiện trên những bệnh nhân đã biết chắc chắn bướu chỉ có 1 ổ và còn trong tuyến giáp, không có bằng chứng của di căn hạch [91].

Nghiên cứu hồi cứu trên 18.445 trường hợp dựa trên các dữ liệu về ung thư của SEER đã đưa ra tỷ lệ tử vong của PTMC dựa trên số các yếu tố nguy cơ mà bệnh nhân có. Theo kết quả nghiên cứu, có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên có liên quan đến tỷ lệ tử vong do PTMC. Các yếu tố nguy cơ được quan sát trong nghiên cứu là chủng tộc (người Mỹ gốc Phi), giới nam, tuổi (từ 45 tuổi trở lên), có lan tràn ngoài tuyến giáp, có di căn hạch, có di căn xa. Những bệnh nhân có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên có tỷ lệ sống còn toàn bộ 15 năm kém hơn những bệnh nhân có dưới 2 yếu tố nguy cơ, với  $p < 0,0001$ . Kết quả cũng tương tự khi so sánh nhóm bệnh nhân có từ 3 yếu tố nguy cơ trở lên với dưới 3 yếu tố nguy cơ ( $p < 0,0001$ ) [29], [91].



Kết quả của nghiên cứu trên cho thấy rằng cắt giáp toàn phần là có lợi về sống còn cho PTMC với nhiều yếu tố nguy cơ. Nhóm PTMC có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên được cắt giáp toàn phần có tiên lượng tốt hơn so với nhóm chỉ cắt thùy hoặc cắt giáp gần toàn phần (HR=0,7; 95% CI, 0,51-0,96,  $p=0,026$ ).



Từ đó, nhóm tác giả nghiên cứu đã đề nghị rằng cần cắt giáp toàn phần đối với PTMC có 2 yếu tố nguy cơ, kèm theo một chế độ theo dõi chặt chẽ về sau. Đề nghị này cũng dựa trên độ an toàn của phẫu thuật cắt giáp toàn phần, cũng như tỷ lệ tái phát cao đã được báo cáo trên những bệnh nhân chỉ cắt thù giáp. Đối với bệnh nhân có từ 3 yếu tố nguy cơ trở lên, chỉ cắt giáp toàn phần là không đủ theo quan điểm của nhóm tác giả nghiên cứu. Theo kết quả nghiên cứu, tỷ lệ tử vong là khoảng 2% ở nhóm có từ 3 yếu tố nguy cơ trở lên, không cao như các ung thư khác, tuy nhiên đối với một bệnh lý điều trị được như PTMC thì cần phải điều trị thích hợp hơn để có tiên lượng tốt hơn. Không nên nạo hạch cổ nếu bệnh nhân không có biểu hiện di căn hạch. Chỉ định điều trị với  $I^{131}$  cũng khác nhau tùy theo nghiên cứu. Điều trị  $I^{131}$  có cải thiện sống còn với PTMC nhóm nguy cơ cao hay không là điều vẫn còn tranh cãi. Tuy nhiên, nếu xem xét đối với kiểu ung thư xâm lấn hơn thì điều trị phóng xạ có thể là một lựa chọn dù chưa bàn đến lợi ích ngăn ngừa tái phát do điều trị này mang lại [91].

Một kết luận tương tự cũng được đặt ra từ nghiên cứu của Page và cộng sự. Tác giả này cho rằng PTMC có thể cũng xâm lấn như ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước lớn, và cũng cần điều trị tương tự như vậy. Nghiên cứu thực hiện trên 65 bệnh nhân PTMC, trong đó 41 trường hợp được xem là bướu xâm lấn với các yếu tố nguy cơ như bướu >5mm, PTMC đa ổ, xâm lấn vỏ bao, xâm lấn mạch máu, bướu lan rộng ngoài tuyến giáp, có di căn hạch. Tất cả những bệnh nhân này có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ sẽ được điều trị với cắt giáp toàn phần và I<sup>131</sup>. Trong thời gian theo dõi thay đổi từ 6 tháng đến 8 năm, không ghi nhận trường hợp nào có tái phát hoặc di căn. Tác giả kết luận rằng cắt giáp toàn phần là phẫu thuật được lựa chọn để điều trị PTMC [50],[72],[90].

Dựa trên các chứng cứ được đưa ra từ nhiều nghiên cứu, có thể đưa ra kết luận rằng cắt giáp toàn phần là điều trị thích hợp hơn cắt thùy giáp trong điều trị PTMC. Một số tác giả còn làm rõ thêm rằng, đặc biệt đối với PTMC không được phát hiện tình cờ, thì có thể có diễn tiến xâm lấn hơn. Như vậy, điều trị PTMC cũng khá giống với điều trị cho ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước lớn hơn [30],[50].

#### **1.4.2.2. Cắt thùy giáp/cắt giáp gần trọn**

Cắt thùy giáp và cắt giáp gần trọn là phẫu thuật xâm lấn tối thiểu trong điều trị PTMC. Các lý do để lựa chọn điều trị này là do tỷ lệ tử vong sau điều trị này rất thấp đối với các trường hợp sinh học bướu tương đối lành tính. Phần lớn các phẫu thuật tuyến giáp được thực hiện bởi các phẫu thuật viên ít kinh nghiệm, do đó tỷ lệ biến chứng sẽ cao hơn nếu họ tiến hành cắt giáp toàn phần. Một vài nghiên cứu cho thấy rằng không có lợi ích gì về sống còn sau phẫu thuật cắt giáp toàn phần trên bệnh nhân PTMC nguy cơ thấp. Hơn nữa, hầu hết bệnh nhân không có lợi ích gì sau điều trị I<sup>131</sup>, do đó cũng không cần phải cắt giáp toàn phần. Người ta nhận thấy rằng cắt thùy giáp bảo tồn chức



năng tuyến giáp, giảm thời gian phải sử dụng liệu pháp nội tiết thay thế. Nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn đã cho thấy lợi ích sau cắt thù giáp trên bệnh nhân PTMC nguy cơ thấp [37], [50].

Baudin và cộng sự nghiên cứu 281 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt (bướu từ 1cm đường kính trở xuống), trong đó có 247 trường hợp là PTMC, với mục tiêu lập hướng dẫn điều trị cho PTMC. Cắt giáp toàn phần đối với 69,4% bệnh nhân, nạo hạch cổ trên 69,4%, theo dõi  $7,3 \pm 6,2$  năm. Tất cả bệnh nhân đều được dùng liệu pháp ức chế tuyến giáp sau mổ, 63,5% bệnh nhân cắt giáp toàn phần được điều trị với  $I^{131}$ . Tác giả kết luận rằng tỷ lệ tái phát của PTMC trong thời gian theo dõi lâu dài là rất thấp (3,9%), và cắt thù giáp là phẫu thuật nên được lựa chọn. Cắt giáp toàn phần chỉ thích hợp nếu bệnh nhân có bướu đa ổ [3],[5]. Các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn gợi ý rằng cắt thù giáp hơn là cắt giáp toàn phần để tránh điều trị quá mức cho bệnh nhân PTMC nguy cơ thấp. Hiện tại, các đồng thuận đạt được về cắt thù giáp trên bệnh nhân PTMC nguy cơ thấp [3], [50].

#### **1.4.2.3. Nạo hạch cổ**

Di căn hạch cổ có liên quan khá chặt chẽ với tăng nguy cơ tái phát bướu đối với ung thư tuyến giáp dạng nhú nói chung. Tỷ lệ tái phát trung bình trên bệnh nhân có di căn hạch khoảng 25%, trong khi tỷ lệ này chỉ là 10% trên bệnh nhân không có di căn hạch [45]. Hơn nữa, nguy cơ di căn xa cũng tăng thêm nếu có di căn hạch cổ. Nạo hạch cổ tận gốc biến đổi trên bệnh nhân PTMC có hạch cổ bất thường phát hiện trên siêu âm đã chứng minh cải thiện tỷ lệ sống còn không tái phát [37],[38],[50]. Do đó, những bệnh nhân có hạch cổ bất thường đánh giá trước mổ, đặc biệt với hạch cổ sờ thấy được, nên được phẫu thuật cắt giáp toàn phần cùng với nạo hạch cổ điều trị. Tuy nhiên, có vai trò của nạo hạch cổ phòng ngừa trong điều trị PTMC hay không? Wada và cộng sự đã báo cáo rằng 64% các trường hợp PTMC có di căn hạch cổ nhóm

trung tâm sau quá trình điều trị 259 bệnh nhân, và tất cả bệnh nhân này đều được nạo hạch cổ cùng lúc với cắt giáp. Tác giả đã kết luận nạo hạch cổ thường quy cùng thời điểm với cắt giáp là cần thiết trên bệnh nhân PTMC có hạch cổ sờ thấy được lúc chẩn đoán, và nạo hạch cổ phòng ngừa là không cần thiết trên bệnh nhân không có hạch cổ sờ thấy được [87]. Ngược lại, trong các nghiên cứu gần đây, nạo hạch cổ phòng ngừa được chứng minh là điều trị thành công cho di căn hạch dưới lâm sàng trên bệnh nhân PTMC, với tỷ lệ tái phát là 0% sau 3 năm theo dõi [74], [77],[87].

Khuyến cáo số 27 trong hướng dẫn điều trị của ATA đề nghị rằng nạo hạch cổ nhóm trung tâm phòng ngừa có thể được thực hiện trên bệnh nhân có biểu hiện di căn hạch trên lâm sàng, đặc biệt với bướu giai đoạn tiến triển (T3 hoặc T4). Do đó, nạo hạch cổ phòng ngừa có thể được xem xét trên bệnh nhân PTMC có lan tràn ngoài tuyến giáp trên đại thể, nhưng không phải cho đa số bệnh nhân [60], [90], [91],[92].

#### **1.4.3. Không phẫu thuật cho PTMC chỉ theo dõi**

Tác giả Ito và cộng sự giữ quan điểm rằng có nhất thiết PTMC <1cm luôn phải phẫu thuật, quan điểm này dựa trên tỷ lệ ung thư tuyến giáp dạng nhú tiềm ẩn được phát hiện khá cao qua các nghiên cứu tử thi (khoảng 35-50%) [58],[89]. Các tác giả này đã theo dõi không phẫu thuật cho 162 bệnh nhân, và 570 bệnh nhân phẫu thuật cắt giáp. Trong quá trình theo dõi đối với nhóm không mổ, 70% bướu không thay đổi kích thước so với ban đầu, hoặc thậm chí giảm kích thước. Tuy nhiên, đường kính của 30% còn lại có to lên một cách có ý nghĩa, trên 2mm. PTMC có to lên trên 10mm chiếm khoảng 11,1%, và có di căn hạch trên 1,2% số bệnh nhân. Không có sự khác biệt về kích thước bướu nếu bệnh nhân có dùng Thyroxine (do liệu pháp ức chế TSH) hay không [32],[34],[35]. Một nghiên cứu khác của Ito và Miyauchi theo dõi trong 5 năm thì chỉ 6,7% PTMC có tăng kích thước thêm 3mm hoặc

hơn, và di căn hạch cũng chỉ 1,7% các trường hợp theo dõi không điều trị. Kết cuộc của những bệnh nhân trong nghiên cứu này rất tốt, dù không phẫu thuật. Do đó, tác giả đề nghị rằng theo dõi không phẫu thuật có thể là điều trị thay thế phù hợp đối với PTMC nguy cơ thấp, phẫu thuật có thể tạm hoãn đến khi có dấu hiệu ung thư tiến triển hơn [32],[34],[90].

Vì các nghiên cứu theo dõi này chỉ thực hiện trong thời gian ngắn nên có lẽ khá thiếu chín chắn khi kết luận rằng chỉ theo dõi là điều trị phù hợp. Hơn nữa, có một tỷ lệ số bệnh nhân theo dõi có gia tăng kích thước, và có di căn hạch. Những bệnh nhân này đã được ngay lập tức chuyển sang nhóm phẫu thuật. Do đó, cần có một chế độ theo dõi sát, cùng với một liệu trình điều trị chặt chẽ nên được đặt ra nếu có nghiên cứu về kết cuộc lâu dài để đạt được chứng cứ có giá trị hơn nữa [20],[30],[32],[34],[58].

Tóm lại, điều trị cho PTMC còn khá nhiều điểm chưa thống nhất. Điều này được thể hiện khá rõ ràng theo các hướng dẫn điều trị của các hiệp hội về tuyến giáp ở các nước khác nhau (bảng 1.1).

**Bảng 1.1:** Bảng so sánh về các vấn đề không thống nhất trong các hướng dẫn điều trị giữa các quốc gia trên thế giới.

Hướng dẫn điều trị	Độ rộng của phẫu thuật	Nạo hạch cổ nhóm trung tâm phòng ngừa	Điều trị I <sup>131</sup>
<b>Hoa Kỳ (ATA, 2009)</b>	Cắt giáp toàn phần với bướu nguy cơ cao, PTMC đa ổ, hoặc bướu > 1cm	Có thể thực hiện đối với bướu tiến triển tại chỗ (T3/T4)	Không khuyến cáo với PTMC (nếu không có yếu tố nguy cơ cao) Không khuyến cáo với PTMC đa ổ (tất cả các ổ đều <1cm đường kính lớn nhất) (nếu không có yếu tố nguy cơ cao).

<b>Hướng dẫn điều trị</b>	<b>Độ rộng của phẫu thuật</b>	<b>Nạo hạch cổ nhóm trung tâm phòng ngừa</b>	<b>Điều trị I<sup>131</sup></b>
<b>Hoa Kỳ (NCCN, 2012)</b>	Cắt giáp toàn phần hoặc cắt thùy kèm cắt thùy thấp nếu: 15 – 45 tuổi, không tiền sử xạ trị, bướu T1/T2, không di căn hạch, không lan tràn ngoài tuyến giáp, không đa ổ đại thể, không di căn xa.	Nếu không có hạch cổ sờ thấy, không có hạch dương tính, xem xét nếu <15 hay >45 tuổi, có tiền sử xạ trị, bướu T3/T4, xâm lấn, bướu 2 bên, lan tràn ngoài tuyến giáp, di căn xa.	Không khuyến cáo với PTMC đơn ổ hay đa ổ trong tuyến giáp.
<b>Nam Mỹ (LATS, 2009)</b>	Khuyến cáo cắt giáp toàn phần	Thường quy đối với bướu T3/T4	Có thể thực hiện trên BN nguy cơ thấp, bao gồm cả PTMC. Không thực hiện nếu PTMC đơn ổ, không di căn hạch hoặc di căn xa, không lan tràn ngoài tuyến giáp
<b>Châu Âu (ETA, 2006)</b>	Cắt giáp toàn phần, trừ khi PTMC đơn ổ không di căn hạch hoặc di căn xa, không tiền sử xạ trị	Không khuyến cáo (có thể thay đổi giai đoạn và tiếp cận điều trị)	Không khuyến cáo với PTMC nếu đã phẫu thuật hoàn toàn, mô học thuận lợi, không di căn hạch, không di căn xa, hoặc không lan tràn ngoài tuyến giáp

Hướng dẫn điều trị	Độ rộng của phẫu thuật	Nạo hạch cổ nhóm trung tâm phòng ngừa	Điều trị I <sup>131</sup>
<b>Vương Quốc Anh (BTA/RC P, 2007)</b>	Cắt thùy với PTMC đơn ổ không di căn hạch, không di căn xa, không tiền sử xạ trị  Cắt giáp toàn phần với các trường hợp còn lại	Khuyến cáo nếu giới nam, >45 tuổi, bướu >4cm đường kính, hoặc có lan tràn ngoài tuyến giáp	Như khuyến cáo của ETA
<b>Nhật Bản (JSTS/JAES, 2011)</b>	Cắt thùy nếu bướu đơn ổ <2cm không di căn hạch, không di căn xa.  Theo dõi không phẫu thuật với PTMC không di căn hạch.	Khuyến cáo thực hiện thường quy	Khuyến cáo đối với bệnh nhân có lan tràn ngoài tuyến giáp, xâm lấn mạch máu, di căn nhiều hạch, còn nồng độ Tg cao sau cắt giáp toàn phần.

**Theo ATA 2009:**

Cắt thùy khi: Bướu < 1cm, Nguy cơ thấp, Đơn ổ, Không có xạ trị vùng cổ, Không có tổn thương đối bên, Không di căn hạch, Diện cắt (-).

Cắt giáp toàn phần: Bướu ≥ 1cm, nguy cơ cao, đa ổ, tiền căn xạ trị vùng cổ, Tiền căn gia đình có K giáp, bướu < 1cm + bệnh nhân > 45 tuổi.

**Bảng 1.2:** So sánh hướng dẫn phẫu thuật carcinôm tuyến giáp biệt hóa tốt

	<b>NCCN 2013</b>	<b>ATA 2009</b>	<b>LATS 2009</b>	<b>BTA 2007</b>	<b>ETA 2006</b>
<b>Độ rộng phẫu thuật</b>	<b>Cắt giáp toàn phần:</b> T $\geq$ 4cm, nguy cơ cao	<b>Cắt giáp toàn phần:</b> T $\geq$ 1 cm, nguy cơ cao	<b>Cắt giáp toàn phần</b> với mọi T	<b>Cắt giáp toàn phần:</b> hầu hết	<b>Cắt giáp gần toàn phần:</b> T > 1 cm
	<b>Cắt thùy:</b> T < 4 cm, nguy cơ thấp	<b>Cắt thùy:</b> T < 1 cm, nguy cơ thấp	<b>Cắt thùy:</b> T < 1 cm, bệnh nhân từ chối cắt trọn tuyến giáp	<b>Cắt thùy:</b> T < 1 cm, T > 1 cm và nguy cơ thấp	<b>Cắt thùy:</b> T < 1 cm, nguy cơ thấp, N (-)

#### 1.4.4. Các liệu pháp điều trị hỗ trợ

##### 1.4.4.1. I<sup>131</sup>

Dựa vào hiểu biết ung thư tuyến giáp dạng nhú là loại mô học với các tế bào tuyến giáp ung thư có độ biệt hóa cao, có khả năng bắt các nguyên tử Iode để sinh tổng hợp hormon tuyến giáp, người ta đưa vào cơ thể các nguyên tử I<sup>131</sup> và hậu quả là các tia xạ sẽ tiêu diệt các tế bào ung thư khi chúng hấp thu I<sup>131</sup> để sinh tổng hợp hormon tuyến giáp. Tuy nhiên có nhiều ý kiến khác nhau về hiệu quả của điều trị I<sup>131</sup> sau mổ. Theo Pacini, điều trị I<sup>131</sup> sau mổ có lợi cho những bệnh nhân nghi ngờ còn sót bướu hay đã biết còn sót tế bào bướu ở vùng cổ hay ở vị trí di căn [66], [67]. Điều trị I<sup>131</sup> không có chỉ định trong trường hợp PTMC đơn ổ mà không có những tính chất phát triển mạnh, như không có di căn hạch hay nồng độ Thyroglobulin sau mổ bình thường.

Theo Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ I<sup>131</sup> được khuyến cáo điều trị trên những bệnh nhân PTMC (bất kỳ N, M1) tuổi trẻ hơn 45 tuổi, nếu bệnh nhân già hơn 45 tuổi N1a, M0 (giai đoạn III) và N1b, M0 (giai đoạn IVa) và N, M1 (giai đoạn IVc theo xếp hạng TNM tái bản lần thứ sáu đối với carcinom tuyến

giáp loại biệt hóa tốt). Cũng theo Hiệp hội tuyến giáp Châu Âu khuyến cáo đối với những bệnh nhân chỉ có bướu nhỏ một bên ( $\leq 1\text{cm}$ ) không phá vỡ vỏ bao và không xâm lấn hạch thì điều trị  $I^{131}$  bổ túc sẽ không có lợi. Người ta nhận thấy rằng điều trị bổ trợ  $I^{131}$  sẽ làm giảm tỷ lệ tái phát và có thể kéo dài sống còn trên những bệnh nhân có sự tồn tại của bệnh hay nguy cơ cao còn bệnh hay bệnh tái phát sau phẫu thuật, theo hiệp hội tuyến giáp Anh thì khuyến cáo sử dụng  $I^{131}$  cho tất cả bệnh nhân khi bướu  $\geq 1\text{cm}$ .

Đứng trên mặt lý thuyết điều trị  $I^{131}$  sau phẫu thuật được sử dụng nhằm mục đích tiêu diệt các tế bào giáp còn sót lại sau phẫu thuật cắt giáp toàn phần/gần toàn phần. Mặc dù điều trị  $I^{131}$  có thể cải thiện độ nhạy của xét nghiệm Thyroglobulin (Tg) và xạ hình toàn thân (WBS) trong quá trình theo dõi sau điều trị PTMC, tuy nhiên điều trị  $I^{131}$  với bệnh nhân PTMC không được khuyến cáo rộng rãi, vì điều trị này chưa được chứng minh là giảm tỷ lệ tử vong và tái phát, đặc biệt với trường hợp nguy cơ thấp. Bướu đa ổ và có di căn hạch thì có liên quan với tăng tỷ lệ tái phát, tuy nhiên điều trị  $I^{131}$  có làm giảm nguy cơ tái phát trên những trường hợp này hay không vẫn chưa được chứng minh. Các nghiên cứu không thấy có lợi ích gì khi điều trị  $I^{131}$  trên bệnh nhân PTMC đa ổ. Điều trị  $I^{131}$  được khuyến cáo trên bệnh nhân có các yếu tố tiên lượng xấu, đặc biệt với bệnh nhân có lan tràn ngoài tuyến giáp trên đại thể, và có di căn xa [12].

### **TÓM LẠI:**

**Diệt giáp (Ablation):** Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật nhằm:

- Tiêu diệt tế bào tuyến giáp bình thường hay bướu còn sót lại
- Thuận lợi cho việc theo dõi bệnh bằng Thyroglobulin (Tg) và xạ hình toàn thân (WBS)
- Giảm tái phát và tử vong
- Xếp giai đoạn sau mổ chính xác hơn

**Điều trị (Curative/Palliative Treatment):** dùng cho các trường hợp ung thư không thể phẫu thuật, phẫu thuật không trọn vẹn, và di căn xa.

**Hiệp hội tuyến giáp Hoa kỳ (ATA) đề xuất:**

**Nguy cơ trung bình:**

Xâm lấn vi thể của bướu vào mô xung quanh, Di căn hạch cổ, Bất I<sup>131</sup> ngoài giường tuyến giáp, Mô học không thuận lợi (tall cell, insular, columnar cell carcinoma hay xâm lấn mạch máu/ vi thể, Tuổi >45.

**Nguy cơ cao:**

Xâm lấn đại thể của bướu vào mô xung quanh, PT không hoàn toàn.

Di căn xa, Tg và Scan không phù hợp sau điều trị.

**Không có chỉ định khi**

Bướu <1 cm không có yếu tố nguy cơ nào khác, Bướu 1-4cm thuộc nhóm nguy cơ thấp, Không di căn hạch, di căn xa.

**1.4.4.2. Liệu pháp kích tố thay thế và kích tố đè nén**

Dựa vào nguyên lý khi phẫu thuật tuyến giáp toàn phần hay gần trọn hàm lượng hormon tuyến giáp trong cơ thể sẽ sụt giảm do chức năng tổng hợp của tế bào tuyến giáp không còn nữa hay không còn đủ vì thế để duy trì hoạt động bình thường cho cơ thể cần phải cung cấp hàm lượng hormon tuyến giáp theo nhu cầu sinh lý bình thường 75-150mg LT<sub>4</sub>/ngày. Cũng theo cơ chế kích thích ngược khi nồng độ hormon giáp giảm tuyến Yên sẽ tiết ra TSH kích thích các tế bào tuyến giáp gia tăng sản xuất hormon vì thế cũng sẽ kích thích luôn các tế bào ung thư hoạt động. Vì thế sau phẫu thuật tuyến giáp người ta sẽ sử dụng lượng cao hormon tuyến giáp để đảm bảo tế bào tuyến giáp nghỉ ngơi hoàn toàn, sự còn lại vi thể của các tế bào ung thư sẽ bị cơ chế miễn dịch của cơ thể tiêu diệt. Theo Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ điều trị kích tố đè nén khuyến cáo trên những bệnh nhân nguy cơ thấp với L-Thyroxin sao cho nồng độ TSH máu 0,1mU/L trong giai đoạn theo dõi đầu (3 năm đầu sau phẫu



thuật) và duy trì sao cho nồng độ TSH 0,1-0,5mU/L trên những bệnh nhân sống còn không bệnh hay được chẩn đoán nguy cơ thấp và 0,3-2,0mU/L với các trường hợp khác. Những khuyến cáo này được nhiều chấp nhận trên một số lớn các bệnh nhân. Gần đây trên nghiên cứu cá nhân Mazzaferri lại khuyến cáo cắt giáp toàn phần hay gần trọn trên cả những bệnh nhân được chẩn đoán PTMC nguy cơ thấp [51], [52]. Jonklaas và cộng sự cũng nhận thấy không có tác dụng tích cực của cắt giáp gần trọn hay toàn phần, Iode phóng xạ, hay kích tố đè nén trên những bệnh nhân carcinôm tuyến giáp biệt hóa tốt giai đoạn I, mà giá trị lợi ích chỉ thấy ở những bệnh nhân giai đoạn III theo phân loại TNM lần thứ 6.

**Bảng 1.3:** Hướng dẫn mức TSH trong điều trị kích tố đè nén

		<b>NCCN 2013</b>	<b>ATA 2009</b>	<b>ETA 2006</b>
Đè nén TSH lâu dài: còn bướu/ di căn		< 0.1 mU/l	< 0.1 mU/l	≤ 0.1 mU/l
Không bệnh	Nguy cơ thấp	Gần giới hạn dưới	0.3–2 mU/l	0.1– 0.5mU/l
	Nguy cơ TB		< 0.1 mU/l	
	Nguy cơ cao	< 0.1 mU/l	< 0.1 mU/l 5-10 năm	≤ 0.1 mU/l 3-5 năm

#### 1.4.4.3. Theo dõi sau phẫu thuật

##### Tái phát

Tái phát hạch và tái phát tại chỗ được nhận thấy với một tần suất thay đổi từ 0,3%-37% [12], [19], [24], [30], [36], [45], [46]. Kết hợp nhiều nghiên cứu thì tần suất tái phát khoảng 2,4% [10], [13], [19], [30], [69], [88]. Trong nhiều loạt nghiên cứu di căn xa thì ít thấy trong ung thư tuyến giáp dạng nhú, kích thước nhỏ chỉ khoảng 0,27% [14], [15], [21], [24], [27], [32], [36], [43]. Các tác giả khuyên rằng nên dùng siêu âm để theo dõi sau phẫu thuật vì bệnh

thường hay cho tái phát ở vị trí hạch cổ [88], đặc biệt khi tái phát hạch còn nhỏ tay người khó khám sờ chạm được nhưng siêu âm đã dễ dàng phát hiện được.

### **Tỷ lệ tử vong**

Tỷ lệ tử vong hay chết liên quan với ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ thì rất hiếm thấy trong các nghiên cứu 0,34%, điều này cho thấy tiên lượng của PTMC là rất tốt [36], [45], [50], [58], [71], [73], [91], [92].

### **Các yếu tố nguy cơ cho tái phát và tử vong**

Trên nghiên cứu hậu kiểm, người ta thấy rằng giới tính không có liên quan có ý nghĩa thống kê đối với tái phát. Trong các đặc trưng bệnh học của ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ; kích thước bướu không liên quan với tái phát nhưng đa ổ, di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán lại liên quan cao với tái phát và có ý nghĩa thống kê, sự xâm lấn vỏ bao của bướu thì không liên quan tới mức độ tiến triển của bệnh nhưng sự di căn xa tại thời điểm chẩn đoán lại liên quan cao với tái phát của bệnh. Tuy nhiên trong những trường hợp này ở một vài bệnh nhân lại chỉ thấy bệnh kéo dài hơn là xuất hiện một di căn mới. Trong các chọn lựa phương pháp điều trị cho ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ, người ta nhận thấy rằng đối với những bệnh nhân được thực hiện cắt giáp toàn phần hay gần trọn, cũng như những bệnh nhân được nạo hạch cổ thì có tỷ lệ tái phát thấp.

Di căn xa sau điều trị phẫu thuật bệnh rất hiếm gặp. Theo Pellegriti và cộng sự cho thấy tỷ lệ di căn xa là 10/299 bệnh nhân ở carcinôm tuyến giáp dạng nhú < 1,5cm, nhưng có đến 8/10 trường hợp di căn được phát hiện ngay vào thời điểm ban đầu [70]. Nghiên cứu của Roti cho thấy có 4 trường hợp di căn xa trong 243 bệnh nhân PTMC và tất cả đều được phát hiện trước lúc mổ. Vị trí di căn xa thường gặp là phổi và xương [77],[78].

## Chương 2

# ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

#### 2.1.1. Dân số nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ, được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

#### 2.1.2. Dân số chọn mẫu

Bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ, được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/01/2006 đến 31/12/2010.

#### 2.1.3. Tiêu chí chọn mẫu

##### Tiêu chí đưa vào:

Tất cả các bệnh nhân có chẩn đoán bệnh là ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ, điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/01/2006 đến 31/12/2010, với bằng chứng kết quả mô học (cắt thường sau mổ, sinh thiết hạch trước, trong, sau mổ) là carcinoma tuyến giáp dạng nhú và kích thước bướu  $\leq 10\text{mm}$  trên siêu âm.

Bệnh nhân này mới chẩn đoán từ đầu và chưa được điều trị bất kỳ loại gì trước đây.

##### Tiêu chuẩn loại ra:

Trường hợp bướu đa ổ ác tính, trong đó dù có nhiều ổ  $\leq 10\text{mm}$  nhưng nếu chỉ có một ổ kích thước lớn hơn 1cm có kết quả giải phẫu bệnh ác tính thì ca bệnh này vẫn bị loại ra khỏi lô nghiên cứu. Nói tóm lại nếu kích thước bướu vượt qua 1cm thì ca bệnh đó sẽ bị loại ra không nhận vào lô nghiên cứu.

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Hồi cứu mô tả từ những hồ sơ bệnh án được lưu trữ Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/01/2006 đến 31/12/2010. Bệnh nhân sẽ được theo dõi và kết thúc nghiên cứu vào ngày 31/12/2012.

### 2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

Z: trị số từ phân phối chuẩn

$$\alpha = 0,05 \rightarrow Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$$

p: tỷ lệ tái phát của PTMC là 0,05. Dựa vào nghiên cứu của Hay và cộng sự trên 535 trường hợp PTMC trong thời gian trung bình 17,5 năm có 27 trường hợp tái phát, ứng với tỷ lệ tái phát là 5%. Với nghiên cứu của tác giả này chúng tôi nhận thấy đây là một nghiên cứu có cỡ mẫu lớn, thời gian theo dõi kha dài và kết quả tái phát thì khá phù hợp với những kết quả tái phát của các công trình đã công bố của những tác giả khác. Vì vậy chọn tỷ lệ  $p = 0,05$  cho nghiên cứu này chúng tôi cũng mong muốn một kết quả tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi..

d: sai số cho phép. Với  $p = 0,05$ , giá trị d tương ứng có thể được chọn là  $d = p/2 = 0,05/2 = 0,025$ . Thay thế các giá trị vào công thức cỡ mẫu. Cỡ mẫu sẽ là 292 bệnh nhân.

Khi ghi nhận các thông tin về theo dõi sau điều trị, những bệnh nhân bỏ điều trị, tái khám ở bệnh viện khác (như bệnh viện Chợ Rẫy), không có thông tin cuối, chúng tôi xem như trường hợp mất mẫu.

Với dự đoán mất mẫu 10%, cỡ mẫu thu thập là 322 bệnh nhân.

### **2.2.3. Cách thu nhận đối tượng**

Hồ sơ bệnh án trong thời gian từ 01/01/2006 đến 31/12/2010 được mượn từ kho lưu trữ của Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh. Sau đó các thông tin liên quan đến nghiên cứu được thu thập dựa vào bảng thu thập số liệu in sẵn.

Việc thu thập số liệu từ hồ sơ bệnh án được thực hiện bởi hai nhân viên thu thập khác nhau. Số liệu được đối chiếu và kịp thời chỉnh sửa những sai sót nếu có trong quá trình thu thập số liệu.

### **2.2.4. Quy trình chẩn đoán - xử trí - theo dõi PTMC tại bệnh viện Ung Bướu TPHCM**

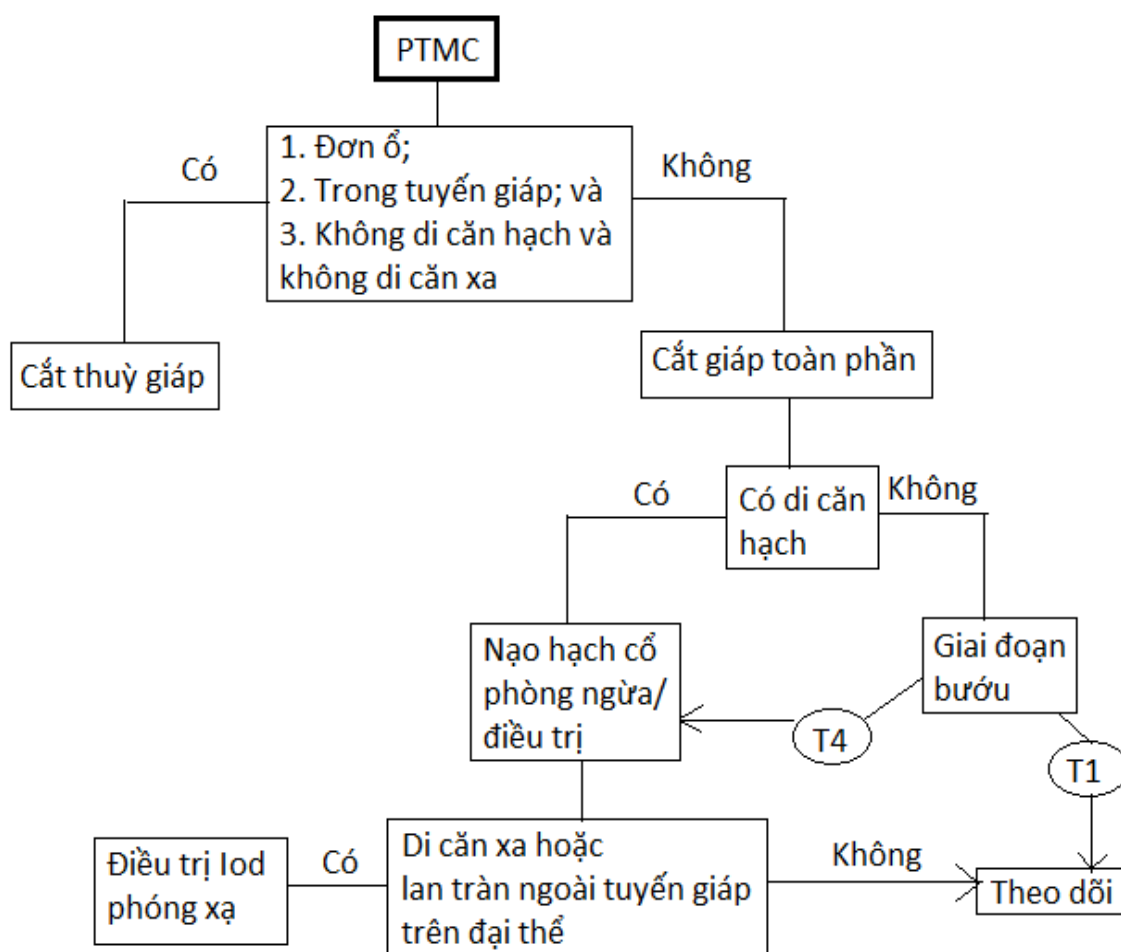
Tất cả những trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán là carcinôm tuyến giáp dạng nhú có kích thước  $\leq 10\text{mm}$ , điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2005 đến 12/2010, được xác định qua các tình huống:

- Chẩn đoán PTMC trước mổ nhờ FNA- Siêu âm: một bệnh nhân tình cờ phát hiện một nhân giáp ác tính  $<1\text{cm}$  qua xét nghiệm siêu âm, bệnh nhân được chỉ định FNA nhân giáp này (có hay không có hướng dẫn siêu âm) và kết quả là carcinôm tuyến giáp dạng nhú.

- Phát hiện PTMC tình cờ trong lúc mổ hoặc cắt lọc bệnh phẩm.

- Phát hiện tình cờ ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ qua chẩn đoán vi thể của bệnh phẩm mổ tuyến giáp lành tính.

- Lưu đồ xử trí PTMC



**Sơ đồ 2.1:** Sơ đồ hướng dẫn điều trị phẫu thuật đối với PTMC

- Tất cả bệnh nhân đều được siêu âm đánh giá tính chất hạt giáp và hạch cổ. Những hạt giáp nào có dấu hiệu nghi ngờ trên siêu âm sẽ được thực hiện FNA dưới hướng dẫn của siêu âm. Nếu kết quả là ác tính sẽ tiến hành phẫu thuật điều trị theo hướng dẫn điều trị PTMC. Nếu kết quả FNA là nghi ngờ ác tính, tổn thương dạng nang hoặc không xác định được, bệnh nhân sẽ được phẫu thuật cắt thùy hay cắt lạnh hạch cổ. Trong trường hợp kết quả cắt lạnh là ung thư, kết hợp với quan sát đại thể bước có xâm lấn vỡ vỏ bao bệnh nhân sẽ được thực hiện phẫu thuật cắt giáp (toàn phần hay gần trọn). Trường hợp kết quả là lành tính như phình giáp hay nghi ngờ, phẫu thuật chỉ dừng mức độ cắt thùy toàn phần và chờ kết quả giải phẫu bệnh sau mổ. Trường hợp

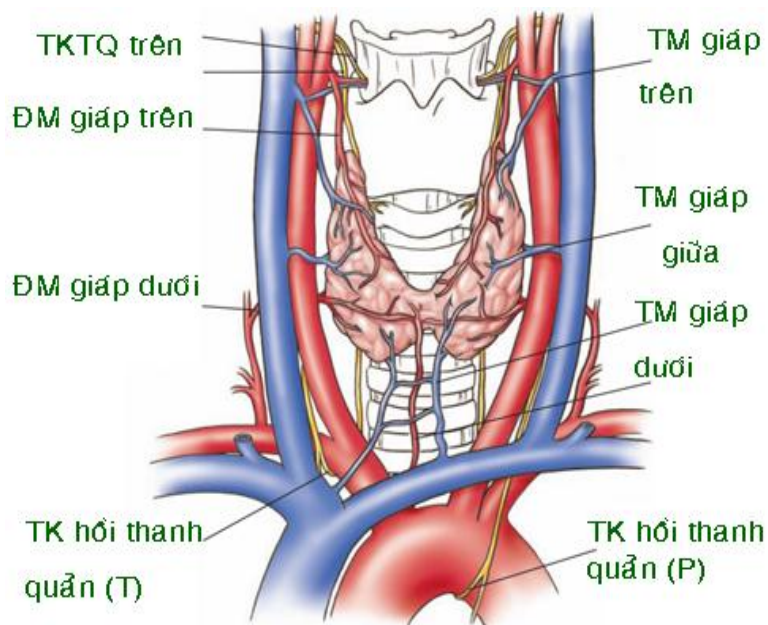
kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là ác tính thì điều trị như vậy là đủ, nếu kết quả là lành tính, điều trị cắt trọn thùy cũng là đủ đồng thời ca bệnh này sẽ được loại ra không được chọn vào lô nghiên cứu.

- Các phẫu thuật được lựa chọn bao gồm: cắt thùy toàn phần, cắt giáp gần toàn phần (mô giáp chừa lại <1g) và cắt giáp toàn phần.

Đánh giá hạch di căn trước mổ dựa vào lâm sàng sờ khám được, siêu âm và thám sát trong lúc mổ. Những trường hợp nghi ngờ có di căn hạch cổ sẽ thực hiện việc xác định hạch có thực sự di căn bởi FNA hạch hoặc cắt lạnh hạch trong quá trình mổ để tiến hành nạo hạch cổ điều trị. Các nhóm hạch cổ bao gồm: hạch cổ bên (nhóm II, III, IV, V) và hạch cổ nhóm VI.

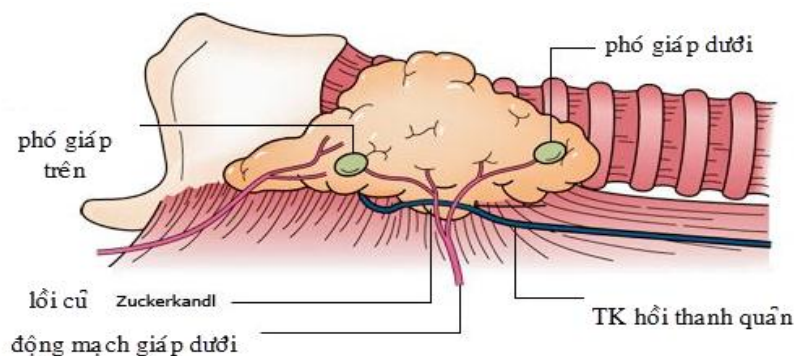
Trong 465 ca PTMC được điều trị tại bệnh viện Ung Bướu từ 1/2006 đến 12/2010 có 331 ca được điều trị với phẫu thuật cắt trọn thùy tuyến giáp với kỹ thuật thống nhất như sau:

**Kỹ thuật cắt thùy tuyến giáp toàn phần sơ lược giải phẫu học tuyến giáp:**

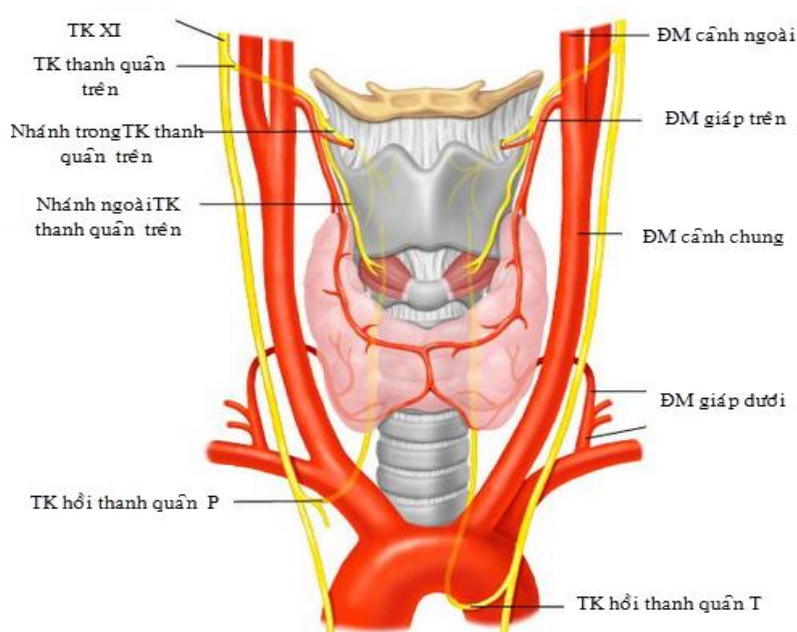


**Hình 2.1:** Tuyến giáp và liên quan

“Nguồn: Atlas giải phẫu người – Netter”



**Hình 2.2:** Lỗ củ Zuckerkandal tuyến giáp và liên quan  
 “Nguồn: Lippincott Williams &Wilkins, 2006”



**Hình 2.3:** Động mạch và thần kinh liên quan tuyến giáp  
 “Nguồn: Atlas giải phẫu người – Netter”

### Chuẩn bị tiền phẫu:

Ngoài những xét nghiệm tiền phẫu thường qui nên có thêm *soi thanh quản* trực tiếp hay gián tiếp kiểm tra hai dây thanh, nhất là bệnh nhân có khàn tiếng hay đã có mổ cổ lần trước. Kiểm tra *chức năng tuyến giáp*, phải chắc chắn bệnh nhân bình giáp trước mổ, để tránh các cơn bão giáp do cường giáp chưa ổn định.

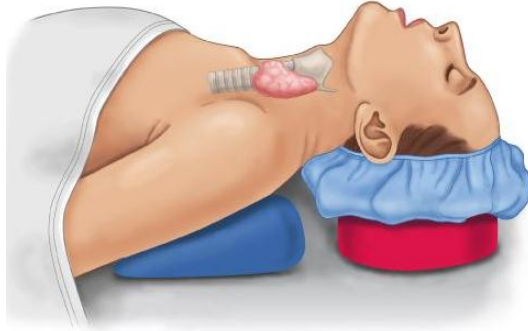
*Điều chỉnh các bệnh nội khoa* đi kèm nếu có.



### **Kỹ thuật cắt thùy tuyến giáp toàn phần:**

**Vô cảm:** gây mê nội khí quản

**Tư thế bệnh nhân:**



**Hình 2.4:** Tư thế bệnh nhân

*“Nguồn: Atlas of surgical oncology”*

Bệnh nhân được đặt nằm ngửa ở tư thế nửa đứng, thường khoảng 30°. Kê gối dưới vai để đầu ngửa hướng ra sau và cổ ưỡn lên giúp tuyến giáp lộ rõ hơn lên trên và ra trước. Kê đầu bằng gối vòng để cho đầu không ngửa thêm, tránh đau cổ hậu phẫu do ngửa quá mức. Bệnh nhân được đặt cho đầu thẳng với thân mình.

**Chuẩn bị trường mổ:** Tóc bệnh nhân được phủ hoàn toàn bởi khăn vải để tránh tóc vướng vào trường mổ. Da từ cằm đến phần ngực trên được rửa bằng xà phòng hay dung dịch sát khuẩn, sau đó được sát trùng lại bằng cồn, không nên sử dụng các thuốc sát trùng có Iốt nếu dự định sử dụng Iốt sau mổ như trong xạ hình, chụp cận quang, điều trị Iốt. Trải khăn mổ phủ hết bệnh nhân chừa lại phẫu trường là một hình tứ giác với cạnh trên là đường ngang khuyết giáp, cạnh dưới dưới khuyết ức một chút, hai cạnh bên là bờ sau cơ ức đòn chũm.

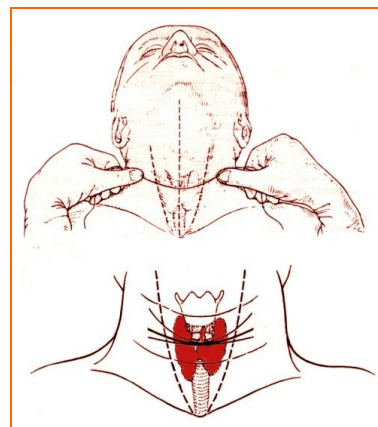
**Các thì mổ:** Các điểm kỹ thuật chung cần có trong mổ tuyến giáp là phẫu tích cẩn thận, cầm máu tỉ mỉ, thao tác nhẹ nhàng. Phẫu thuật viên đứng bên phải bệnh nhân hoặc đứng cùng bên với thùy được cắt. Cắt thùy tuyến giáp toàn

phần có 4 thì: thì rạch da, thì bộc lộ tuyến giáp, thì cắt thùy, và thì đóng trường mô.

### ***Thì rạch da:***

Đường rạch da phải đủ rộng, cần xác định vị trí, hình dạng và chiều dài.

Đường rạch da cách khuyết ức 2 khoát ngón tay (2-3 cm) hoặc dưới sụn nhẫn 1-2 cm (vào ngay eo giáp), nếu bướu giáp quá to đường rạch da nên cao hơn một ít để sẹo mổ sau đó không nằm trên khớp ức đòn.



**Hình 2.5:** Móc sụn nhẫn

“Nguồn: Atlas of surgical oncology”

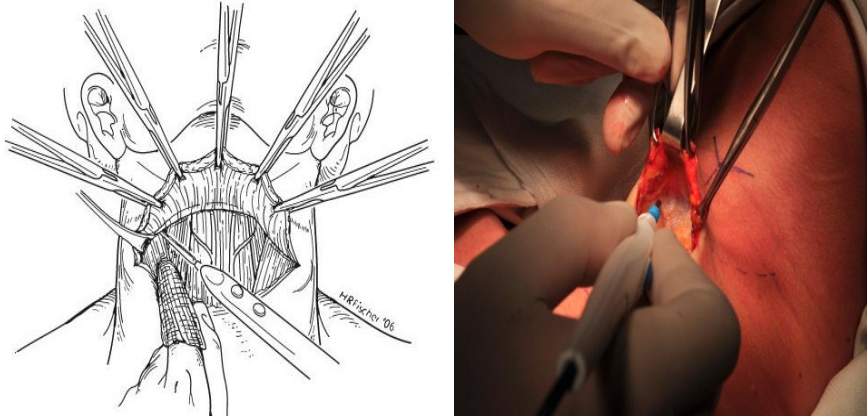
Mỗi đầu đường rạch da kéo dài qua bờ trước cơ ức đòn chũm mỗi bên. Tuy nhiên, chiều dài đường rạch da có thể ngắn hơn thay đổi tùy thuộc vào lượng mô giáp-kích thước bướu được cắt bỏ, cổ dài hay ngắn và vị trí tuyến giáp.

Bệnh nhân cổ dài gầy, hạt giáp nhỏ di động rõ, đường rạch ngắn. Trái lại, bệnh nhân có hạt giáp lớn, cổ ngắn, cổ mỡ nhiều hoặc di động hạn chế đường rạch dài. Phẫu thuật viên dùng gạc ép dọc theo một bên của đường rạch da (theo cách này máu chảy ở mô dưới da được kiểm soát) hoặc dùng nhíp có mấu giữ mép da, phụ mổ làm tương tự ở bờ đối diện và các bờ của vết mổ được cắt ra hoàn toàn. Đường rạch sâu qua mô mỡ lỏng lẻo dưới da và qua cơ bám da cổ đến khoảng trước cân nông mạc cổ, nơi đây là khoảng vô mạch.

### ***Thì bóc tách vật da:***

Phẫu tích bằng dụng cụ (dao, dao điện), có thể phẫu tích bằng gạc hay bằng đầu ngón tay vào khoảng vô mạch (trước các tĩnh mạch hầu trước và sau

cơ bám da cổ) để giải phóng vạt da phía trên lên đến khuyết giáp, vạt da phía dưới đến khuyết ức, hai bên đến cơ ức đòn chũm.

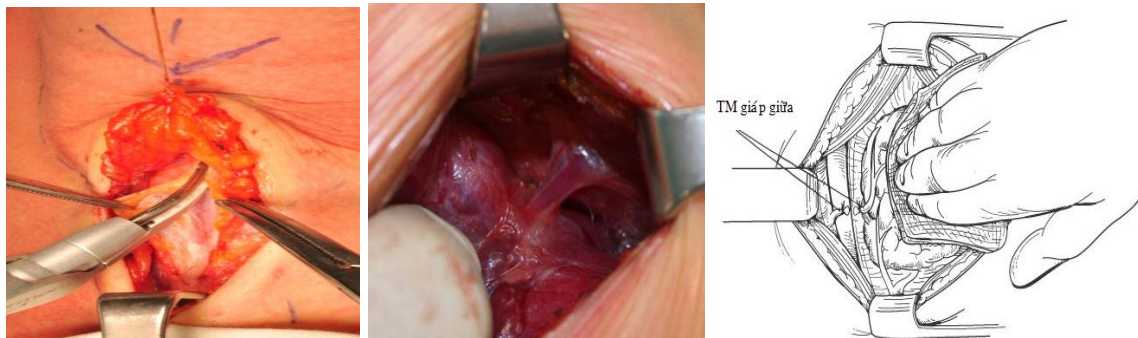


**Hình 2.6:** Phẫu tích vạt da

“*Nguồn: Atlas of surgical oncology*”

**Thì bộc lộ tuyến giáp:**

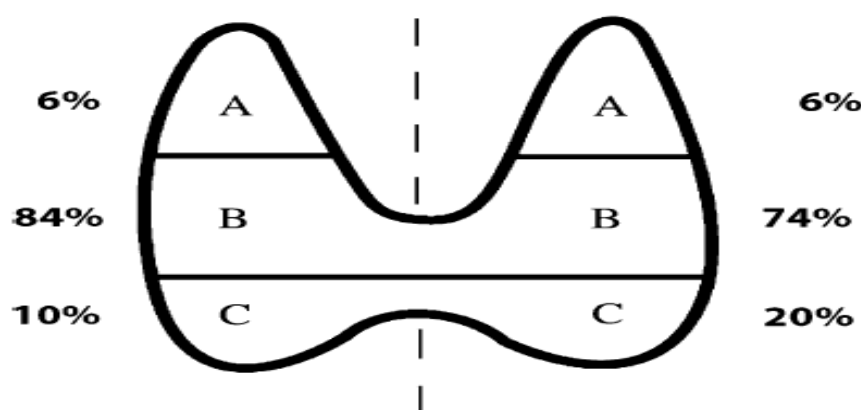
Vào tuyến giáp bằng cách mở qua đường giữa lá nông của cân cổ sâu ở giữa các cơ ức giáp, ức móng hai bên. Đường giữa được xác định rõ nhất là ngay trên khuyết ức do các dải cơ (cơ ức móng ở nông và cơ ức giáp ở sâu hơn) cách xa ra ở vị trí này. Thường có vài mạch máu nhỏ bắt ngang qua đường giữa các tĩnh mạch hầu trước, nhưng có thể có một tĩnh mạch nổi lớn bắt ngang qua đường giữa ngay dưới sụn giáp. Vào tuyến giáp qua đường này giúp tránh được chảy máu, đường vào này đi từ khuyết giáp đến khuyết ức, nên cẩn thận tránh làm rách các tĩnh mạch trên bề mặt tuyến giáp.



**Hình 2.7:** Mở đường giữa, bộc lộ thùy

“*Nguồn: Atlas of surgical oncology*”

Khi đến cân lỏng lẻo phủ lên tuyến giáp, ta nên giữ cơ ức móng và cơ ức giáp bằng kẹp, sau đó phẫu tích theo mặt phẳng lồi của tuyến giáp để giải phóng mặt trước ngoài tuyến giáp, rồi dùng banh kéo cơ ức móng và ức giáp ra ngoài, đồng thời kéo tuyến giáp vào trong để tìm *một* hoặc *nhiều tĩnh mạch giáp giữa*, động tác này có thể làm lệch vị trí tĩnh mạch giáp giữa và đôi khi bị căng thành một dải nhỏ. Nếu tìm thấy tĩnh mạch giáp giữa nên xử trí. Trong những trường hợp bướu lớn, bộc lộ tuyến giáp khó khăn, các cơ ức giáp, ức móng có thể được cắt, khi đó nên cắt ở vị trí cao để bảo tồn nhánh của quai thần kinh hạ thiệt. Nếu ung thư xâm nhiễm cơ, ta nên cắt thành một khối phần cơ bị xâm nhiễm cùng với tuyến giáp.

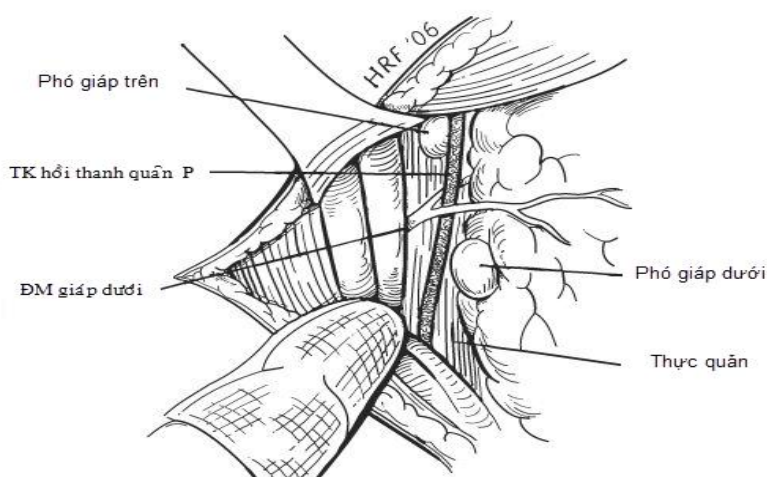


**Hình 2.8:** Vị trí tĩnh mạch giáp giữa vào tuyến giáp

“Nguồn: *Atlas of surgical oncology*”

### Thì cắt thùy:

Đây là thì quan trọng nhất. Có nhiều cách khởi đầu tùy thuộc vào thói quen, kích thước bướu, vị trí bướu mà phẫu thuật viên sẽ bắt đầu từ cực trên hoặc cực dưới hoặc từ eo giáp. Vị trí khởi đầu có thể không theo trình tự nhất định mà tùy tình huống cụ thể trong lúc mổ (xơ dính, chảy máu, vị trí bướu, kích thước bướu.v.v...).



**Hình 2.9:** Bộc lộ thùy

“*Nguồn: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006*”

### ***Xử lý mạch máu cực trên***

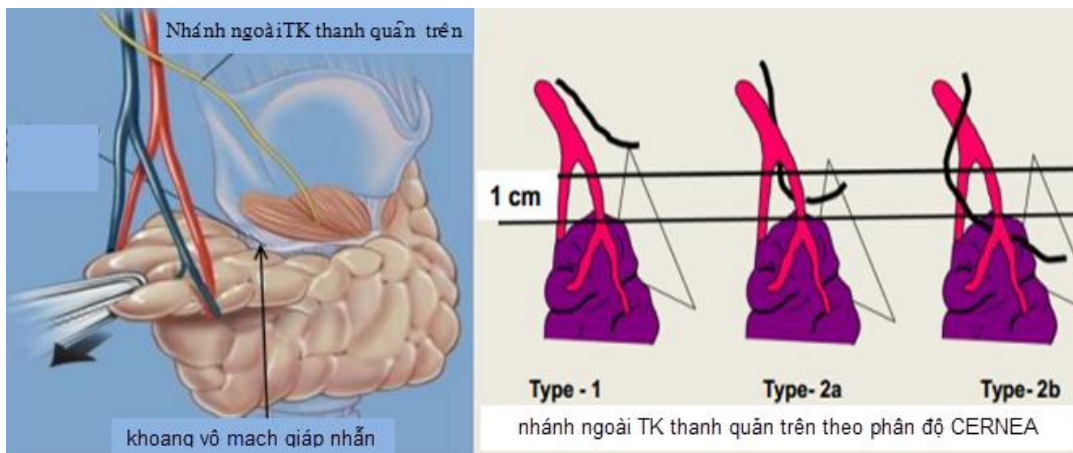
Dùng dụng cụ (Farabeuf nhỏ) vén cơ vùng cực trên tuyến giáp lên trên và ra ngoài.

Phẫu tích mặt ngoài tuyến giáp, cực trên tuyến giáp được kéo xuống dưới và ra ngoài giúp định rõ mặt cần bóc tách bên trong, các mạch máu cực trên. Các dây chằng được cắt từ trên cắt thùy tháp đến eo tuyến giáp, bộc lộ khoảng vô mạch nhãn giáp. Nên cố gắng xác định và bảo tồn nhánh ngoài thần kinh thanh quản trên.

Nhánh ngoài thần kinh thanh quản trên liên quan mật thiết với các mạch máu giáp trên, đa số trường hợp (85%) nhánh ngoài thần kinh thanh quản trên đi song song phía trong động mạch giáp trên, tách rời hẳn bó mạch giáp trên, trên mặt ngoài cơ khít hầu dưới và đến cơ nhãn giáp nằm trên bề mặt cơ (80%) hoặc trong cơ (20%) và phía ngoài bao giáp. Đôi khi (15%) thần kinh đi xuống cùng với các mạch máu cực trên và đi trong bao giáp. Hiếm khi thần kinh chạy xuyên qua các nhánh của động mạch giáp trên. Thần kinh này cuối cùng đi vào màng giáp nhãn. Do đó, khi cắt mạch máu giáp trên có thể làm tổn thương dây thần kinh này.

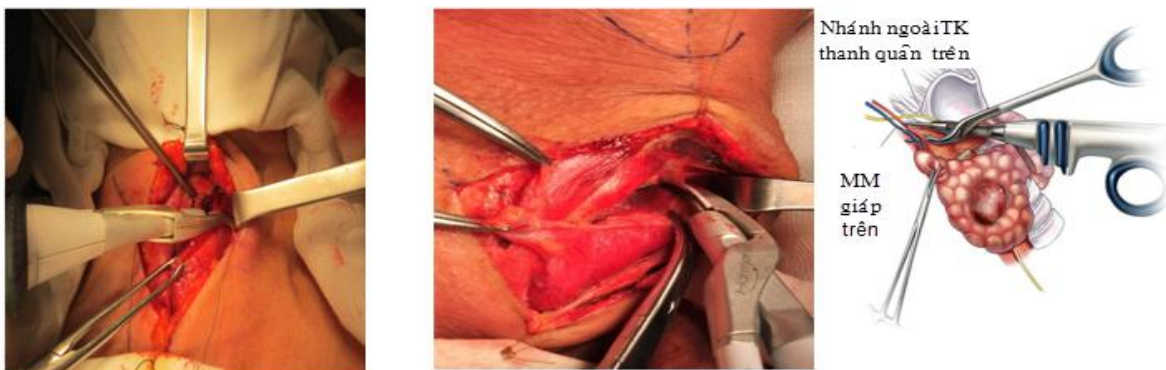
Để tránh tổn thương thần kinh nên bóc tách phía ngoài cơ nhãn giáp và sát tuyến giáp, phẫu tích mạch máu từ trong ra ngoài. Phẫu tích vào khoảng vô mạch nhãn giáp. Khoảng 60% nhánh ngoài thần kinh thanh quản trên thuộc type 2 như hình vẽ.

Sau khi các mạch máu cực trên được xác định, phẫu tích lần lượt từng nhánh và kẹp cột.



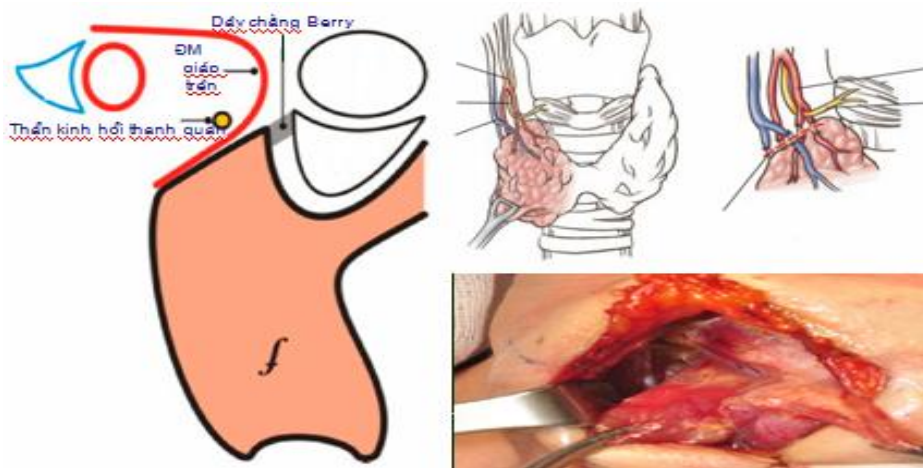
**Hình 2.10:** Liên quan động mạch giáp trên và nhánh ngoài thần kinh thanh quản trên

“Nguồn: *Atlas of surgical oncology*”



**Hình 2.11:** Cắt cực trên tuyến giáp

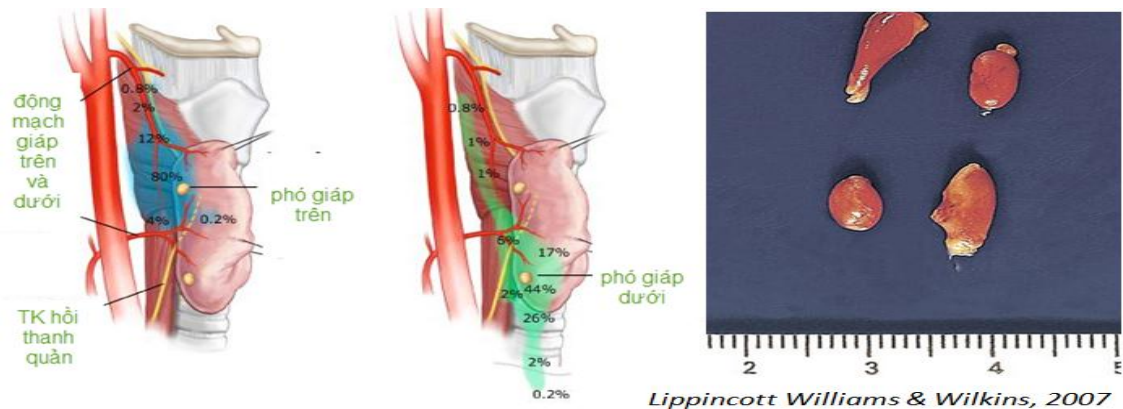
“Nguồn: *Atlas of surgical oncology*”



**Hình 2.12:** Cắt cực trên tuyến giáp

***Tìm và bảo tồn tuyến phó giáp:***

*Tuyến phó giáp trên* có vị trí hằng định thường nằm ở phía sau cực trên tuyến giáp, ngang mức sụn nhẫn, gần nơi thần kinh hồi thanh quản đi vào cơ nhẫn giáp.

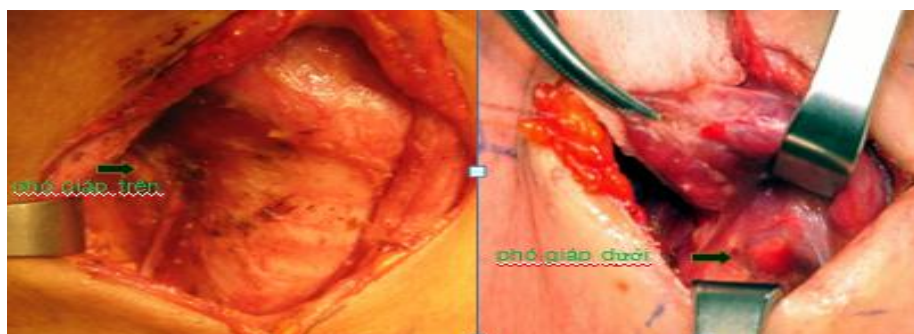


**Hình 2.13:** Vị trí tuyến phó giáp

*Tuyến phó giáp dưới* thường định vị trước thần kinh hồi thanh quản trên bề mặt dưới ngoài tuyến giáp nơi động mạch giáp dưới bắt chéo thần kinh hồi thanh quản. Khoảng 80% tuyến phó giáp dưới nằm phía trong động mạch 1 cm. Tuyến phó giáp dưới thường nằm phía trước thần kinh hồi thanh quản. Khi không thấy thì tuyến phó giáp thường ở trong tuyến ức hoặc mô mỡ quanh tuyến ức. Khi tuyến phó giáp được xác định thì phẫu tích tỉ mỉ ra khỏi tuyến giáp. Để tránh tổn thương nên phẫu tích ra khỏi tuyến giáp trên một

cuồng rộng nếu được và động mạch giáp dưới nên cắt ở nhánh tận bên trên tuyến giáp hơn là ở thân chính.

Tuyến phó giáp bị thiếu máu hoặc nằm phía trước tuyến giáp hoặc bị cắt bỏ cùng với thùy giáp nên được ghép lại sau khi cắt bỏ. Nên sinh thiết một mẫu và xác định mô học qua cắt lạnh



**Hình 2.14:** Tuyến phó giáp trên và dưới




#### ***Tìm thần kinh hồi thanh quản và xử lý mạch máu cực dưới***

Sau khi tìm và bảo tồn phó giáp, di chuyển xuống phía cực dưới, nơi mạch máu cực dưới đi vào. Trước khi xử lý mạch máu cần xác định thần kinh hồi thanh quản.

Kéo thùy giáp ra trước và vào trong, kết hợp thêm kéo bao cảnh ra ngoài, bóc tách xác định thần kinh hồi thanh quản. Thần kinh này khác với động mạch do có màu trắng và có mạch máu rất nhỏ nằm trên thần kinh. *Thần kinh hồi thanh quản phải* thường đi chéo hơn từ ngoài vào do vòng qua động mạch dưới đòn; trong khi đó *thần kinh hồi thanh quản trái* ở phía trong, sau khi vòng qua cung động mạch chủ đi hướng lên trên trong rãnh khí quản-thực quản. So với động mạch giáp dưới, nó chạy giữa (hoặc trước hoặc sau) hai nhánh của động mạch giáp dưới khi mạch máu này đi vào tuyến giáp. Đặc biệt khi tuyến giáp to lệch ra ngoài, thần kinh hồi thanh quản có thể nằm cao hơn nhiều so với vị trí thông thường. Trong những trường hợp xác định thần kinh hồi thanh quản khó khăn lúc mổ lại do xơ dính, nên xác định ở vị trí thấp



hơn vị trí bóc tách trong lần mổ trước hoặc ở vị trí nơi thần kinh đi vào vùng cơ nhĩ giáp.

Liên quan TK hồi thanh quản VÀ ĐM giáp dưới	P (%)	T (%)
<p>Trước ĐM giáp dưới</p> 	24.1	19.7
<p>Sau ĐM giáp dưới</p> 	64.1	71.5
<p>Giữa ĐM giáp dưới</p> 	7.6	5.4

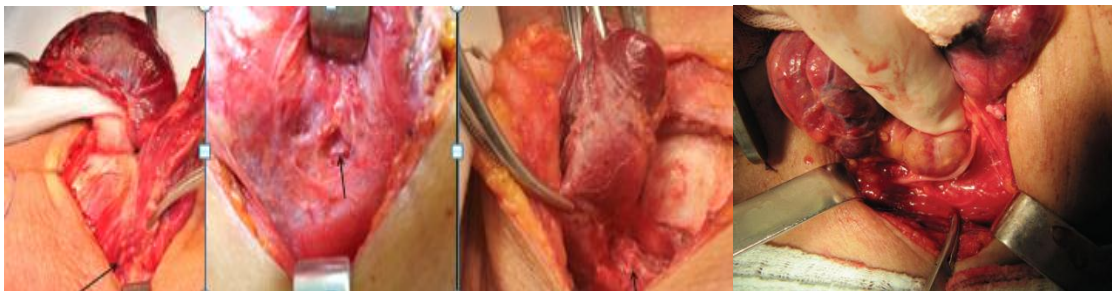
**Hình 2.15:** Liên quan thần kinh hồi thanh quản và mạch máu

“Nguồn: *Langenbecks Arch Surg*, 2008”

Thần kinh hồi thanh quản có thể xuất hiện theo thứ tự giảm dần xuất độ dưới các dạng 1 thân duy nhất, 2 nhánh hình chữ V, cho 1 nhánh nối với thân giao cảm hoặc nhánh thực quản, hoặc 3 nhánh.



**Hình 2.16:** Phân nhánh thần kinh hồi thanh quản



Trên

Bên

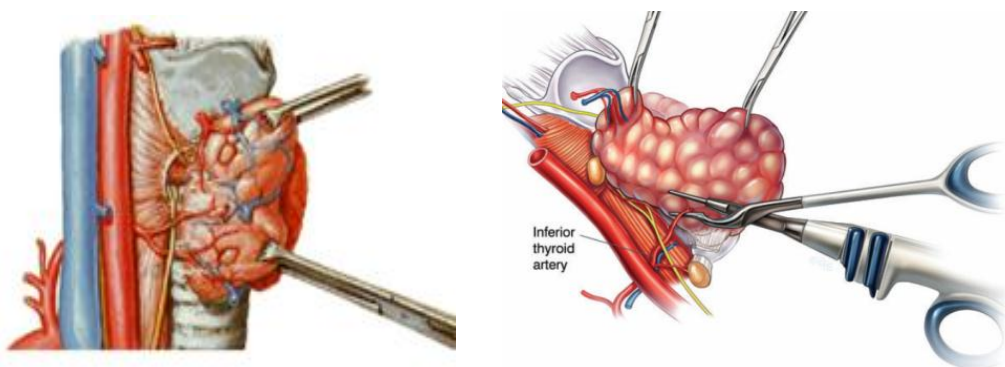
Dưới

Lò mổ Zuckerkandl

**Hình 2.17:** Cách tiếp cận thần kinh hồi thanh quản

Các mốc tìm thần kinh hồi thanh quản: lồi củ Zuckerkandl, bất chéo động mạch giáp dưới, rãnh khí thực quản. Có thể tiếp cận thần kinh từ trên, dưới, hoặc từ bên tuyến giáp, mỗi cách có ưu khuyết điểm riêng. Khi tìm kỹ mà không thấy TKHTQ nên lưu ý trường hợp thần kinh thanh quản không hồi qui, thần kinh thanh quản đi thẳng từ thần kinh X vào cơ nhẫn giáp (0,03-0,06%). Thần kinh thanh quản không hồi qui hầu như luôn luôn xảy ra ở bên phải trừ khi có đảo ngược phủ tạng hay cung động mạch chủ quay sang phải.

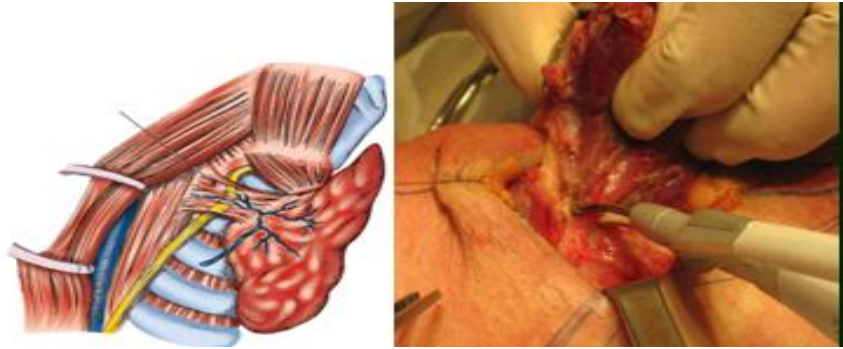
Bộc lộ *động mạch giáp dưới* bằng cách kéo thùy giáp ra trước và vào trong để bộc lộ động mạch này ở mặt dưới ngoài của tuyến giáp. Một banh nhỏ được đặt ngay phía ngoài và bóc tách bằng gạc mặt ngoài tuyến giáp để nhìn thấy động mạch giáp dưới rõ ràng hơn. Sau khi kiểm soát thần kinh hồi thanh quản, động mạch giáp dưới được kẹp cắt cột phía trong thần kinh hồi thanh quản với khoảng cách an toàn rời xa vùng thần kinh hồi thanh quản. Các mạch máu lớn nên dùng hai kẹp và cột hai lần, Các *tĩnh mạch cực dưới* được phẫu tích cẩn thận tách rời khỏi các cấu trúc lân cận sát tuyến giáp để tránh tổn thương mạch máu tuyến phó giáp



**Hình 2.18:** Xử lý mạch máu cực dưới bằng dao siêu âm

“Nguồn: Atlas giải phẫu người – Netter”

Sau khi xử lý xong các mạch máu chính và dây chằng Berry, mô giáp còn lại gắn lỏng lẻo với khí quản được kẹp cắt hoặc cắt đốt bằng dao điện và lán sang đôi bên để kẹp cắt eo giáp hoàn toàn.



**Hình 2.19:** Cắt dây chằng Berry



**Hình 2.20:** Cắt trọn thùy phải và eo giáp.

### ***Thì đóng trường mổ:***

Cầm máu kỹ, rửa lại trường mổ bằng dung dịch nước muối sinh lý ấm, kiểm tra lại trường mổ lần nữa, nếu bệnh phẩm nếu có tuyến phó giáp sẽ được ghép lại vào cơ ức đòn chũm hay cơ cánh tay quay.

Dẫn lưu không cần thiết nếu trường mổ khô, chỉ sử dụng khi khoảng chết lớn. Nếu có dẫn lưu thì nên tạo áp lực âm.

Đóng đường giữa, may lại cơ ức giáp, ức móng nếu có cắt bằng chỉ tan, may khếp đường giữa, may cơ bám da cổ, may da, cố định dẫn lưu (nếu có).

Các kiểu may da: may mũi rời, may liên tục, may trong da

### **Tai biến - biến chứng - cách hạn chế - xử trí:**

#### **Tổn thương thần kinh hồi thanh quản:**

Tổn thương TKHTQ vĩnh viễn khoảng 1%, tỉ lệ cao hơn ở những bệnh nhân có bướu to, xâm nhiễm hay ung thư tái phát. Tổn thương có thể tạm thời do căng kéo hoặc vĩnh viễn do cột hay cắt đứt thần kinh. Khi tổn thương tạm

thời, chức năng dây thanh âm thường hồi phục trong vòng 6 tháng, phẫu thuật nhẹ nhàng, cẩn thận và tỉ mỉ là cách hạn chế tốt nhất tai biến này.

### **Tổn thương nhánh ngoài thần kinh thanh quản trên:**

Tổn thương thần kinh này gây khó khăn khi hét lớn hay hát giọng cao. Nguy cơ tổn thương giảm đi rất nhiều bằng cách kéo vạt cơ ra ngoài để bộc lộ rõ cực trên tuyến giáp. Các mạch máu cực trên được cột riêng biệt và cắt thấp sát trên bề mặt tuyến giáp hơn là cột cắt thành một khối lớn sẽ giúp tránh tổn thương thần kinh thanh quản ngoài. Nếu các giai đoạn trên được tuân thủ, tổn thương thần kinh hiếm xảy ra (2%).

### **Chảy máu sau mổ:**

Tỉ lệ 0,3-1%, thường trong phẫu thuật trên bệnh nhân cường giáp hơn là trên bệnh nhân bình giáp. Chảy máu thường từ các nhánh của động mạch giáp trên, giáp dưới. Tốc độ chảy nhanh và dẫn lưu không kịp thoát lưu máu tụ trong một khoang nhỏ vùng cổ nhanh chóng gây chèn ép khí quản. Bệnh nhân thường có biểu hiện khó thở, vết mổ phù nề, dẫn lưu ra nhiều máu tươi. Hiếm khi bệnh nhân sốc do mất máu gây giảm thể tích tuần hoàn. Đây là một điều trị cấp cứu, cần phải mở vết thương, cắt chỉ vết mổ tại bệnh phòng thoát lưu máu tụ. Trong phòng mổ bệnh nhân được cầm các mạch máu đang chảy (đốt, cột).

### **Săn sóc sau mổ:**

Dịch truyền, giảm đau, an thần. Hậu phẫu cần theo dõi sinh hiệu chủ yếu là nhịp thở. Suy hô hấp nếu có do chảy máu (máu tụ chèn ép khí quản), xẹp khí quản do tuyến giáp to lâu ngày chèn ép. Phải luôn chuẩn bị một bộ dụng cụ mở khí quản ở bên cạnh, nếu thấy vết mổ nề và bệnh nhân có dấu hiệu khó thở cần cắt chỉ vết mổ giải chèn ép hay thậm chí phải khai khí đạo cấp cứu tại giường sau đó cầm máu lại trong phòng mổ.

Dinh dưỡng, thường bệnh nhân ăn lại được ngày hậu phẫu thứ nhất.

Dẫn lưu thường được rút sau 24 giờ, hoặc khi không còn mục đích dẫn lưu.

- Sau mổ, những trường hợp bướu đa ổ xâm lấn vỏ bao tuyến giáp, hạch cổ di căn nhiều nhóm hoặc xâm lấn vỏ bao hạch sẽ có chỉ định điều trị  $I^{131}$  tại bệnh viện Chợ Rẫy. Nếu không có chỉ định điều trị  $I^{131}$ , bệnh nhân sẽ được điều trị Thyroxine liều ức chế và theo dõi định kỳ tại Bệnh viện Ung Bướu.

- Bệnh nhân được tái khám theo lịch hẹn của bệnh viện Ung Bướu. Sau phẫu thuật tuyến giáp bệnh nhân sẽ chờ kết quả giải phẫu bệnh cắt thường sau 7 ngày (trong thời gian chờ đợi này bệnh nhân sẽ được ngoại trú), sau khi có kết quả là carcinôm tuyến giáp dạng nhú nếu chỉ tại bướu và chưa lan ra ngoài tuyến giáp bệnh nhân sẽ được xử dụng LT4 theo liệu pháp đè nén và được tái khám mỗi 3 tháng/lần trong 3 năm đầu sau đó sẽ 6 tháng/lần cho những năm sau đó. Nếu kết quả là carcinôm tuyến giáp di căn hạch bệnh nhân sẽ được điều trị bổ túc bằng  $I^{131}$ . Khi tái khám bệnh nhân được kiểm tra bằng khám lâm sàng, siêu âm, đo chức năng tuyến giáp, đo nồng độ Thyroglobulin.v.v...

- Những trường hợp nghi ngờ tái phát, bệnh nhân được chỉ định FNA vào vị trí tái phát bướu ở mô tuyến giáp (mô tuyến giáp còn lại) hoặc hạch cổ và khi có bằng chứng xác định là carcinôm tuyến giáp dạng nhú của bướu hay di căn tới hạch trên kết quả cắt thường sau phẫu thuật điều trị lại, thì ca này mới được tính là một trường hợp di căn và được ghi nhận vào kết quả của lô nghiên cứu (bệnh nhân sẽ được điều trị thích hợp: cắt giáp hoàn tất hay nạo hạch cổ.)

Trong hoàn cảnh thực tế Bệnh viện Ung bướu chưa có khoa Y học Hạt Nhân chúng tôi gửi các bệnh nhân có chỉ định điều trị  $I^{131}$  tới khoa Y Học Hạt Nhân Bệnh viện Chợ Rẫy, họ thường không tái khám ở Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh và hầu hết được theo dõi ở Bệnh viện Chợ Rẫy.

Chúng tôi chỉ khám được những bệnh nhân khi họ bị tái phát và đánh giá được tái phát sau điều trị I<sup>131</sup> đồng thời xử trí luôn các trường hợp này khi họ quay lại tái khám. Thời gian tái phát được tính từ ngày phẫu thuật đến ngày khám phát hiện bệnh tái phát.

- Thời gian sống còn được tính từ ngày phẫu thuật đến thời điểm có thông tin cuối nếu bệnh nhân còn sống hoặc thời điểm tử vong nếu bệnh nhân đã chết. Trong thực tế cách tính này vẫn chưa chính xác vì trên thực tế có những bệnh nhân mất dấu do không tái khám hay tái khám ở bệnh viện khác (Chợ Rẫy).

- Khi ghi nhận các thông tin về theo dõi sau điều trị, những bệnh nhân bỏ tái khám sau điều trị phẫu thuật, tái khám ở bệnh viện khác (bệnh viện Chợ Rẫy), không có thông tin cuối, chúng tôi xem như trường hợp mất mẫu.

### 2.2.5. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: Từ 01/01/2011 đến 31/12/2012.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Đầu - Cổ Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

### 2.2.6. Liệt kê và định nghĩa biến số

**Bảng 2.1:** Phân loại biến số

Tên biến số	Phân loại	Giá trị	Cách thu thập
<i>Biến số liên quan đến đặc tính mẫu</i>			
Tuổi	Biến danh định	< 20 tuổi	Tính bằng hiệu số giữa năm nhập viện và năm sinh dương lịch
		21 – 40 tuổi	
		41 – 60 tuổi	
		> 60 tuổi	
	Biến liên tục	Tuổi	
Giới	Biến danh định	Nam	Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án
		Nữ	

<b>Tên biến số</b>	<b>Phân loại</b>	<b>Giá trị</b>	<b>Cách thu thập</b>
Nơi cư trú	Biến nhị giá	TPHCM Tỉnh	Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án
Nghề nghiệp	Biến danh định	Nông dân Nội trợ Công nhân viên Buôn bán Hưu trí Khác	Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án
Tiền căn xạ trị cổ	Biến nhị giá	Có Không	Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án
Tiền căn gia đình carcinoma tuyến giáp	Biến nhị giá	Có Không	Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án
<b><i>Biến số liên quan đến chẩn đoán</i></b>			
Tình huống phát hiện	Biến danh định	Khám định kỳ Bướu trước cổ Hạch cổ Khác	Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án phần lý do nhập viện
Tính chất ác trên siêu âm	Biến danh định	Phản âm kém Vi vôi hóa Giới hạn không rõ Bờ không đều	Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án phần kết quả siêu âm
FNA	Biến danh định	Carcinom dạng nhú Nghĩ ngờ Carcinom dạng nhú Phình giáp Tổn thương dạng nang	Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án phần kết quả FNA

<b>Tên biến số</b>	<b>Phân loại</b>	<b>Giá trị</b>	<b>Cách thu thập</b>
Tình huống chẩn đoán	Biến danh định	Trước mổ: FNA (hạch, hạt giáp), sinh thiết hạch (?) Trong mổ: cắt lạnh (?) Sau mổ: cắt thường (?)	Căn cứ vào thời điểm có được bằng chứng mô học/ tế bào học (?) của PTC so với thời điểm phẫu thuật
<b><i>Biến số liên quan đến đặc điểm bệnh học</i></b>			
Kích thước hạt giáp	Biến liên tục Biến nhị giá	Milimet $\leq 6$ mm 7 – 10 mm	Dựa vào siêu âm. Đối với bướu đa ổ, chọn kích thước bướu lớn nhất để phân loại
Tính chất đa ổ	Biến nhị giá	Đơn ổ Đa ổ	Dựa vào kết quả siêu âm tuyến giáp
Phân bố đa ổ	Biến nhị giá	1 thùy 2 thùy	Dựa vào kết quả siêu âm tuyến giáp
Vị trí đơn ổ	Biến danh định	Thùy phải Thùy trái Eo giáp	Dựa vào kết quả siêu âm tuyến giáp
Phình giáp hạt	Biến nhị giá	Có Không	Dựa vào kết quả siêu âm tuyến giáp
Giải phẫu bệnh	Biến danh định	Dạng cổ điển Biến thể nang Tế bào trụ cao Grad cao, kém biệt hóa	Dựa vào bằng chứng mô học của sinh thiết hạch cổ, hạt giáp (?)



<b>Tên biến số</b>	<b>Phân loại</b>	<b>Giá trị</b>	<b>Cách thu thập</b>
Di căn xa	Biến nhị giá	Có Không	Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án
<b><i>Biến số liên quan đến điều trị</i></b>			
Phẫu thuật	Biến danh định	Cắt thùy	Ghi nhận từ hồ sơ
		Cắt giáp gần toàn phần	bệnh án phần tương
		Cắt giáp toàn phần	trình phẫu thuật
Nạo hạch cổ	Biến danh định	Hạch cổ nhóm VI	Ghi nhận từ hồ sơ
		Hạch cổ bên	bệnh án phần tương
		Cả hai	trình phẫu thuật
Biến chứng sau phẫu thuật	Biến danh định	Tổn thương thần kinh hồi thanh quản tạm thời	Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án
		Tổn thương thần kinh hồi thanh quản vĩnh viễn	
		Chảy máu sau mổ	
		Hạ Canxi máu	
		Khác	
Điều trị I <sup>131</sup>	Biến nhị giá	Có Không	Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án
<b><i>Biến số liên quan đến tái phát</i></b>			
Thời gian theo dõi	Biến liên tục	Tháng	Tính từ thời điểm xuất viện đến thời điểm tái khám cuối ghi nhận trong hồ sơ bệnh án trước ngày 31/12/2010.

Tên biến số	Phân loại	Giá trị	Cách thu thập
Vị trí tái phát	Biến danh định	Tuyến giáp	Ghi nhận từ hồ sơ bệnh
		Hạch cổ nhóm VI	án phần chẩn đoán xác
		Hạch cổ bên	định tái phát của bác sĩ
		Hạch cổ trung tâm	lâm sàng

### 2.2.7. Xử lý số liệu

Thông tin về chẩn đoán, xử trí và theo dõi bệnh nhân được ghi nhận vào phiếu thu thập dữ liệu dựa trên hồ sơ bệnh án của bệnh nhân.

Số liệu được xử lý bằng phần mềm phân tích thống kê SPSS 16.0.

Khảo sát tái phát, sống còn theo phương pháp Kaplan-Meier. Dùng phép kiểm Log-rank để xác định mối liên quan giữa tái phát, sống còn với các biến số khác và  $p = 0,05$  được chọn là có ý nghĩa, với độ tin cậy 95%.

Test Chi bình phương so sánh hai biến định tính.

### 2.2.8. Y đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu chỉ được tiến hành sau khi đã thông qua Hội đồng khoa học công nghệ của Bộ môn Ung thư trường Đại học Y Dược TP.HCM, cùng Hội đồng khoa học công nghệ của Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Những thông tin có được từ nghiên cứu sẽ được bảo mật và chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu khoa học.

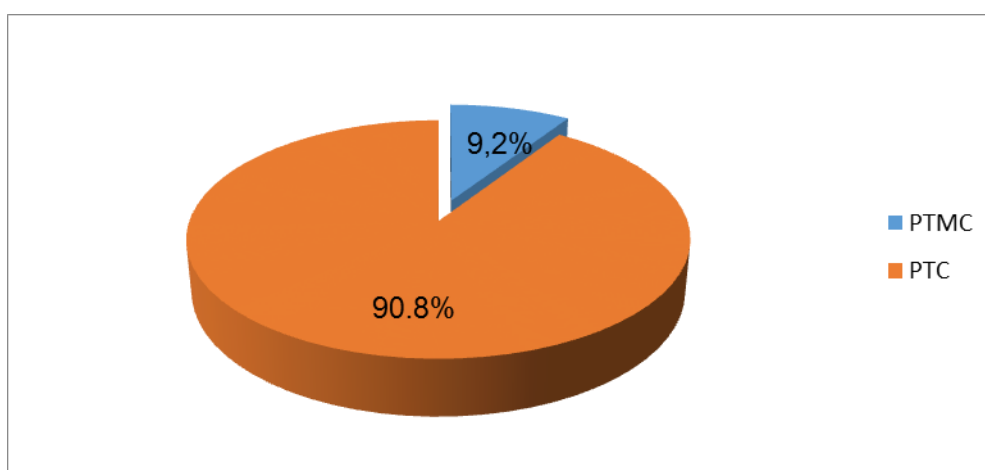
Số liệu được báo cáo dưới dạng tổng hợp, các thông tin của bệnh nhân được bảo mật.

Nghiên cứu dựa vào hồi cứu hồ sơ bệnh án, chỉ là nghiên cứu quan sát, hoàn toàn không can thiệp gì vào quá trình điều trị.

## Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

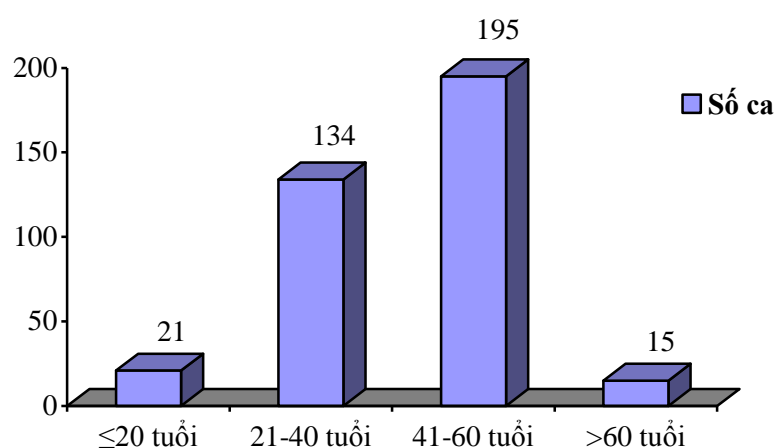
### 3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU

Trong 5 năm, từ 2006-2010, có 465 bệnh nhân PTMC trong tổng số 5061 trường hợp carcinôm tuyến giáp dạng nhú điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, chiếm tỷ lệ 9,2% (465/5061).



**Biểu đồ 3.1.** Tỷ lệ carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ

#### 3.1.1. Tuổi

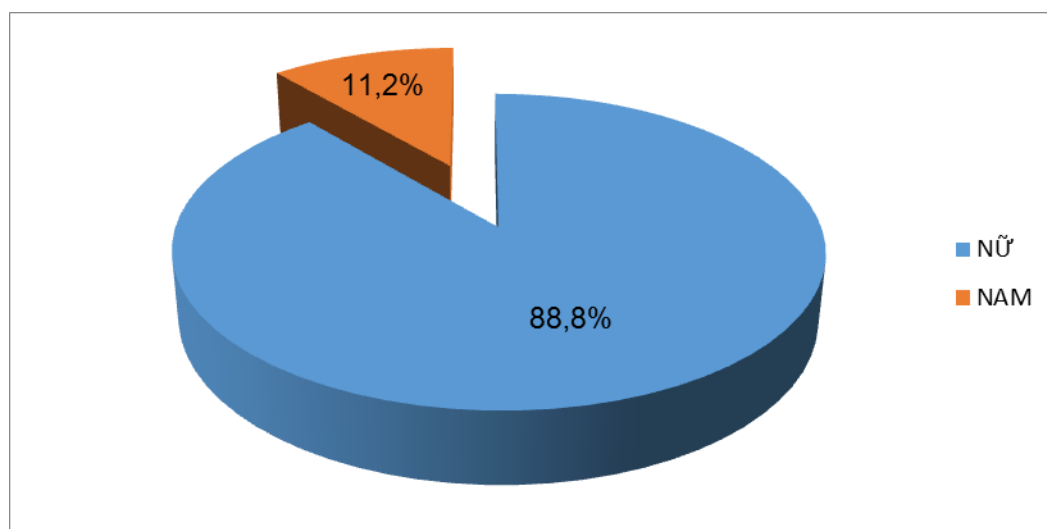


**Biểu đồ 3.2.** Phân bố nhóm tuổi

Khảo sát về đặc điểm tuổi của nhóm nghiên cứu cho thấy: độ tuổi trung bình là  $39,61 \pm 11,29$  thay đổi từ 8-74 tuổi, và nhóm tuổi thường gặp là 21-60 (chiếm 70,75,1%).

### 3.1.2. Giới tính

Trong nghiên cứu này bệnh nhân nữ chiếm đa số với 413 trường hợp (88,8%). Tỷ số nữ/nam là 7,94 (413/52).



**Biểu đồ 3.3.** Phân bố giới tính

### 3.1.3. Nơi cư trú – Nghề nghiệp – Tiền căn

**Bảng 3.1.** Đặc điểm nơi cư trú– nghề nghiệp – tiền căn

ĐẶC ĐIỂM		Số ca (n)	Tỷ lệ (%)
Nơi cư trú	Tp.HCM	123	26,6
	Tỉnh	339	73,4
Nghề nghiệp	Nông dân	73	15,7
	Nội trợ	124	26,7
	Công nhân viên	96	20,6
	Buôn bán	76	16,5
	Hưu trí	56	12
	Nghề nghiệp khác	40	8,9
Tiền căn xạ trị vào vùng cổ	Có	0	0
	Không	465	100
Tiền căn gia đình/ carcinôm tuyến giáp	Có	3	0,6
	Không	462	99,4

## 3.2. CHẨN ĐOÁN

### 3.2.1. Tình huống lâm sàng phát hiện

Có 326 ca - 70,1% trường hợp bệnh hoàn toàn không có triệu chứng lâm sàng và chỉ được phát hiện tình cờ qua siêu âm, 95 ca - 20,4% bệnh nhân phát hiện thấy có bướu vùng trước cổ (dù kích thước hạt giáp <1cm), 12 ca - 2,6% trường hợp đến khám bệnh vì có hạch cổ và 32 ca - 6,9% đến khám vì các triệu chứng khác.

### 3.2.2. Siêu âm

Siêu âm được thực hiện cho tất cả 465 trường hợp. Trong đó các tính chất gợi ý ác tính trên một hạt giáp thì thường gặp và chiếm hơn 50% các trường hợp, tính chất echo kém chiếm tỷ lệ cao nhất 83,4% kết quả này của chúng tôi cũng giống như kết quả của các tác giả nước ngoài. Ngày nay với sự phát triển của siêu âm màu, người ta có thể khảo sát tính chất tăng sinh dòng chảy mạch máu ở trung tâm của các hạt giáp ác tính. Do hoàn cảnh kinh tế của bệnh nhân ở Bệnh viện Ung bướu trong thời điểm nghiên cứu, siêu âm màu chưa được ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng, đa số bệnh nhân đều không được thực hiện siêu âm màu vì thế đặc điểm khảo sát tính chất dòng chảy mạch máu ở trung tâm của hạt giáp đã không được khảo sát.

**Bảng 3.2.** Các tính chất gợi ý ác tính của hạt giáp trên siêu âm

TÍNH CHẤT	Số ca (n)	Tỷ lệ (%)
Độ phản âm kém	388	83,4
Vi vôi hóa	205	44,1
Giới hạn không rõ	259	55,7
Bờ không đều	236	50,8

### 3.2.3. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA)

Trong 465 bệnh nhân đều được thực hiện FNA với kết quả sau.

**Bảng 3.3:** Kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ

KẾT QUẢ FNA	Số ca (n)	Tỷ lệ (%)
PTC	406	87,3
Nghi ngờ PTC	38	8,2
Tổn thương dạng nang	13	2,8
Phình giáp + VG Hashimoto	8	1,7
Tổng số	465	100

Như vậy, tỷ lệ chẩn đoán đúng ngay từ ban đầu của FNA là 87,3%.

Trong nghiên cứu này, tình huống chẩn đoán bệnh trước khi mổ dựa vào siêu âm và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ là thường gặp nhất (87,3%). Tình huống phát hiện bệnh tình cờ trong khi mổ hay khi cắt lọc bệnh phẩm là 6,9%. Tỷ lệ phát hiện bệnh tình cờ qua chẩn đoán vi thể các bệnh phẩm tuyến giáp lành tính là 5,8%. Do tính chất đặc thù của nghiên cứu: tiêu chuẩn nhận bệnh của lô nghiên cứu là các bệnh nhân PTMC, tức là trên các bệnh nhân được khu trú trong chẩn đoán là carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ hơn 1cm nên trong lô nghiên cứu không có nhóm đối chứng vì thế các giá trị như độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương của FNA trên nhân giáp không được đề cập và khảo sát ra. Trong thực tế thực hành lâm sàng điều trị, không hiếm những trường hợp FNA một nhân giáp cho kết quả là phình giáp, kết quả siêu âm cũng cho là phình giáp. Chúng tôi thực hiện phẫu thuật điều trị cắt trọn thùy tuyến giáp (nếu bướu > 2cm hay chỉ theo dõi khi bướu nhỏ hơn kích thước này) nhưng sau đó kết quả cắt thường là ác tính (carcinôm tuyến giáp dạng nhú) và chúng tôi phải thực hiện lại phẫu thuật cắt giáp hoàn tất (cắt trọn thùy giáp còn lại). Đây có thể được xem là những trường hợp âm tính giả của FNA và bệnh nhân đã bị bỏ qua trong quá trình tầm soát.

**Bảng 3.4.** Tình huống chẩn đoán bệnh

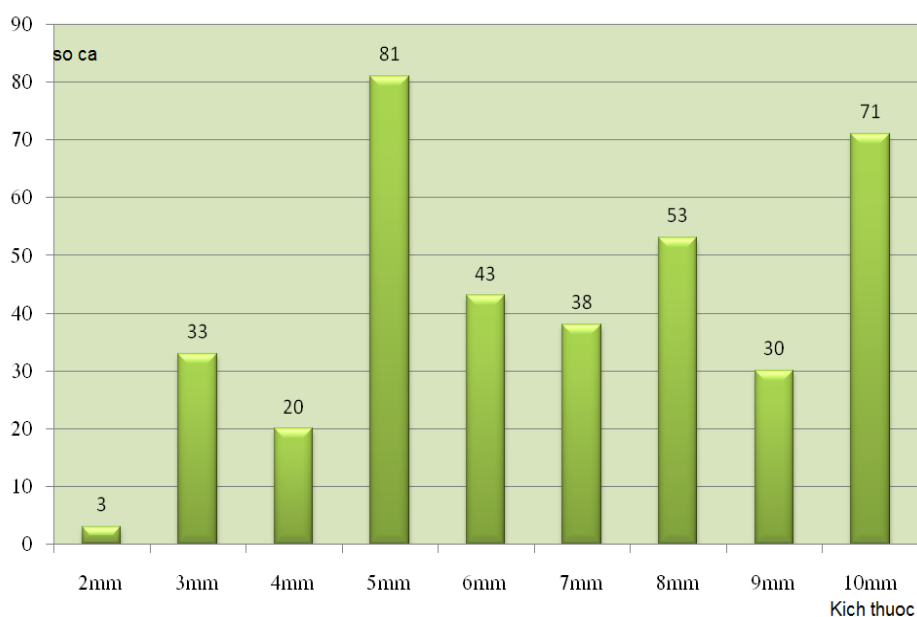
<b>TÌNH HUỐNG CHẨN ĐOÁN</b>	<b>Số ca (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Trước mổ	406	87,3
Trong mổ	32	6,9
Sau mổ	27	5,8
<b>Tổng số</b>	<b>465</b>	<b>100</b>

### 3.3. ĐẶC ĐIỂM BỆNH HỌC

#### 3.3.1. Kích thước hạt giáp

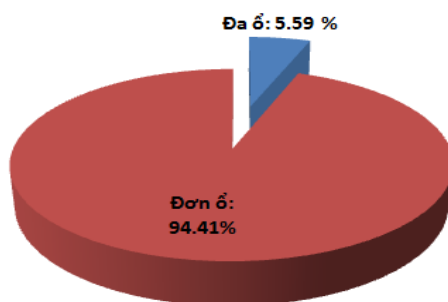
Trong nghiên cứu này 465 ca, kích thước hạt giáp trung bình là 6,54 mm, thay đổi trong khoảng dao động từ 2mm đến 10mm.

Kích thước hạt giáp thường gặp là 6 mm và 10 mm.

**Biểu đồ 3.4.** Phân bố theo kích thước hạt giáp

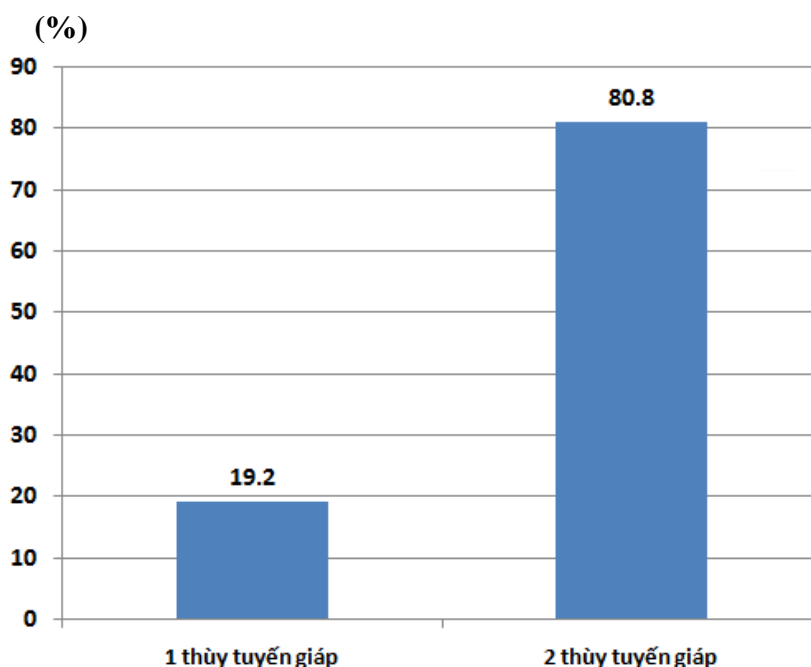
### 3.3.2. Tính chất đa ổ

Trong 465 bệnh nhân PTMC, có 26 trường hợp bệnh đa ổ, chiếm 5,59% (26/465). Tỷ lệ bệnh bươu đa ổ: 2 ổ, 3 ổ, 4 ổ lần lượt là 4,7% (22/465), 0,64% (3/465) và 0,3% (1/465).



**Biểu đồ 3.5.** Phân bố theo tính đa ổ của PTMC

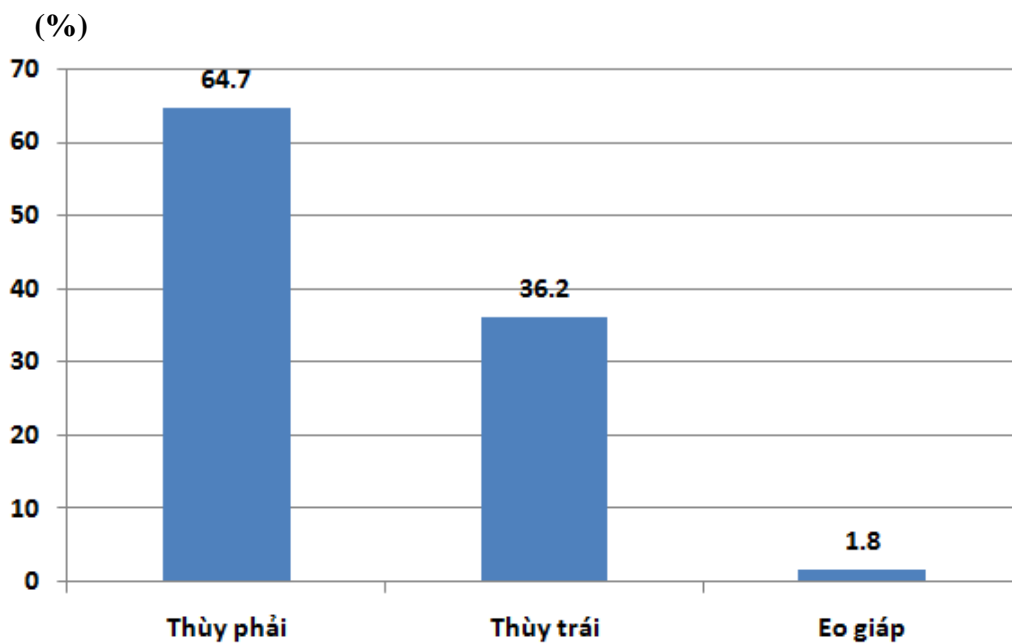
Trong 26 trường hợp đa ổ thì tỷ lệ hạt giáp phân bố ở cùng 1 thùy tuyến giáp là 19,2% (5/26) và phân bố ở cả 2 thùy tuyến giáp là 80,8% (21/26).



**Biểu đồ 3.6.** Tính đa ổ phân bố theo thùy tuyến giáp



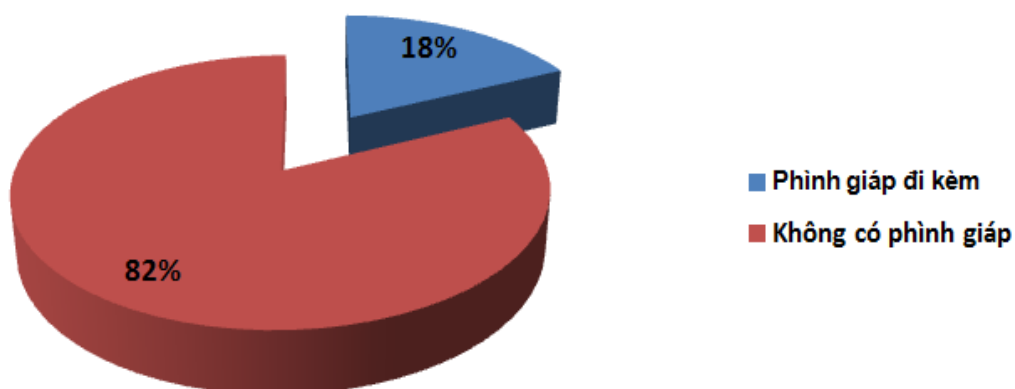
Trong 439 trường hợp đơn ổ thì phân bố theo vị trí là: thùy (P) 284 ca (64,7%), thùy (T) 159 ca (36,2%) và eo giáp 8 ca (1,8%).



**Biểu đồ 3.7.** Tính đơn ổ phân bố theo vị trí thùy giáp

### 3.3.3. Phình giáp hạt đi kèm

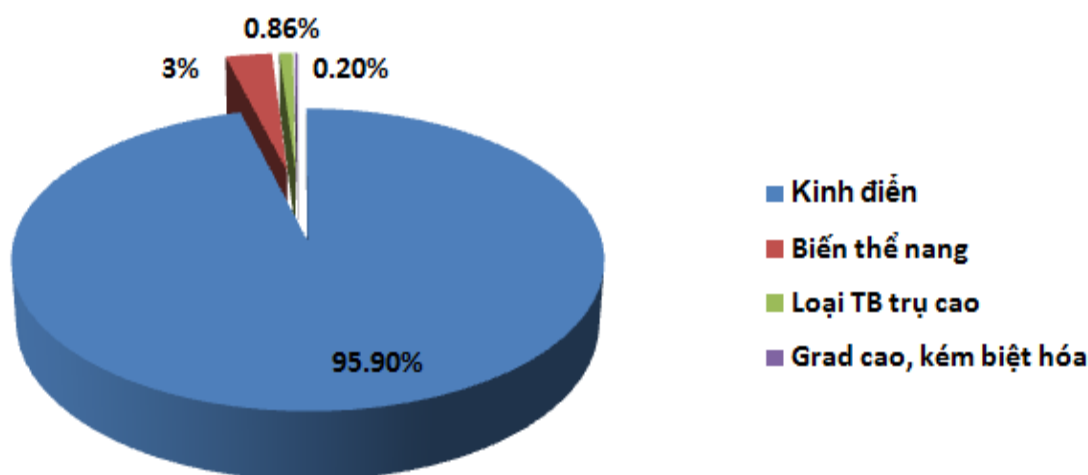
Trong nghiên cứu 465 bệnh nhân PTMC có 86 trường hợp có phình giáp hạt đi kèm, chiếm tỷ lệ 18%.



**Biểu đồ 3.8.** Tỷ lệ phình giáp kèm theo PTMC

### 3.3.4 Đặc điểm giải phẫu bệnh

Trong 465 trường hợp, có 446 ca (95,9%) là carcinôm tuyến giáp dạng nhú dạng cổ điển, 14 ca (3%) carcinôm tuyến giáp dạng nhú dạng biến thể nang, 4 ca (0,86%) carcinôm tuyến giáp dạng nhú loại tế bào trụ cao và 1 ca (0,2%) là carcinôm dạng nhú grad cao, kém biệt hóa.



**Biểu đồ 3.9.** Các dạng giải phẫu bệnh

### 3.3.5. Di căn xa

Trong nghiên cứu này trên 465 ca carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ, chúng tôi không thấy có trường hợp nào biểu hiện di căn xa.

## 3.4. ĐIỀU TRỊ

Trong nghiên cứu này, tất cả 465 trường hợp đều được phẫu thuật do nguyện vọng của tất cả các bệnh nhân đều muốn điều trị phẫu thuật, không có bệnh nhân nào chọn lựa phương pháp theo dõi bệnh và không phẫu thuật.

### 3.4.1. Phương pháp phẫu thuật

**Điều trị PTMC: không phẫu thuật chỉ theo dõi,** ở bệnh viện chúng tôi tại thời điểm nghiên cứu do bệnh lý PTMC vẫn còn tương đối mới mẻ, chúng tôi chưa có công trình nghiên cứu nào trước đó về bệnh lý này để tham khảo về kinh nghiệm điều trị theo khuynh hướng theo dõi và chỉ điều trị phẫu

thuật khi có chỉ định cụ thể (bướu xâm lấn vỏ bao, xâm lấn thần kinh hồi thanh quản, khí quản, thực quản, di căn hạch hay FNA có độ ác tính cao...). Tất các bệnh nhân trong lô nghiên cứu của chúng tôi đều có nguyện vọng được điều trị phẫu thuật sau khi được tư vấn về bệnh lý và các phương pháp điều trị. Trong lô nghiên cứu chúng tôi đã thực hiện phẫu thuật trên 465 ca bệnh nhân PTMC từ năm 2005 đến năm 2010. Các bệnh nhân trong lô nghiên cứu được phẫu thuật và thuộc trong một trong các tình huống sau:

### **Điều trị PTMC: phẫu thuật**

#### **1. PTMC phát hiện sau phẫu thuật tuyến giáp lành tính**

- CGTP không cần thực hiện.
- Theo dõi thường xuyên: LS, XN, SÂ, CT Scan

- Nếu N (+): cắt giáp hoàn tất + nạo hạch cổ

#### **2. PTMC phát hiện tình cờ (nguy cơ thấp)**

##### ***CẮT THÙY GIÁP/CẮT GIÁP GẦN TRỌN***

- Một số nghiên cứu: không lợi ích sống còn CGTP/nguy cơ thấp.
- Cắt thùy sẽ bảo tồn chức năng, giảm điều trị nội tiết
- Nghiên cứu mẫu lớn: cắt thùy tốt hơn CGTP để tránh điều trị quá

mức/ nguy cơ thấp

#### **3. PTMC phát hiện không tình cờ (nguy cơ cao)**

##### ***CẮT GIÁP TOÀN PHẦN/GẦN TOÀN PHẦN***

CGTP, CGGTP là lựa chọn / PTMC nguy cơ cao đặc biệt đa ổ.

Phẫu thuật cắt thùy toàn phần được ghi nhận ở 331 ca (71,2%), 98 ca cắt giáp gần toàn phần (21%) và 36 ca cắt giáp toàn phần (7,8%). Trong lô nghiên cứu đa số trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán sớm, bướu còn trong tuyến giáp nên phẫu thuật cắt thùy được thực hiện nhiều nhất.

**Bảng 3.5.** Các loại phẫu thuật tuyến giáp

LOẠI PHẪU THUẬT	Số ca (n)	Tỷ lệ (%)
Cắt thùy toàn phần	331	71,2
Cắt giáp gần toàn phần	98	21
Cắt giáp toàn phần	36	7,8
Tổng số	465	100

**3.4.2. Nạo hạch cổ****Bảng 3.6:** Phân bố hạch cổ được phẫu thuật và kết quả sau mổ

Phẫu thuật nạo hạch cổ	Số ca (n)	Tỷ lệ (%)
Hạch cổ nhóm VI	18	43,9
Hạch cổ bên	21	51,2
Hạch cổ bên+ nhóm VI	2	4,9
Tổng số	41	100

Có 41/465 trường hợp được nạo hạch cổ, chiếm tỷ lệ 8,82% bao gồm: 34 ca phát hiện hạch cổ qua khám lâm sàng và siêu âm (7,3%), 7 ca phát hiện thấy khi thám sát trong lúc mổ (1,5%).

Trong 41 trường hợp này, có 18 ca (43,9%) được nạo hạch cổ nhóm VI, 21 ca (51,2%) nạo hạch cổ bên và 2 ca (4,9%) vừa nạo hạch cổ bên và hạch cổ nhóm VI khi bệnh nhân có biểu hiện đồng thời cả hai vị trí này.

Đặc điểm nhóm bệnh nhân có hạch cổ di căn:

- Hạch sờ thấy trên lâm sàng và siêu âm: 34/41 ca; Hạch phát hiện trong lúc mổ: 7/41 ca, Bướu nguyên phát đa ổ: 12 ca, Kích thước bướu <5mm: 9 ca, Kích thước từ 5-10mm: 32 ca, Bướu nguyên phát xâm lấn vỏ bao: 11/41 ca.

### 3.4.3. Biến chứng sau phẫu thuật

Mặc dù PTMC có kích thước bướu <1 cm về nguyên tắc chỉ phẫu thuật cắt trọn thùy tuyến giáp là đủ, nhưng thực tế trên lâm sàng khi bướu có xâm lấn vỏ bao, có di căn hạch hay bướu ở eo giáp thì bệnh nhân sẽ được phẫu thuật cắt giáp toàn phần, cắt giáp gần trọn hay cắt giáp gần toàn phần cũng như phải thực hiện thêm phẫu thuật nạo hạch cổ bên hay hạch cổ trung tâm. Vì thế có thể thấy tất cả những loại phẫu thuật trên tuyến giáp (cắt trọn thùy, cắt giáp gần trọn, cắt giáp gần toàn phần hay cắt giáp toàn phần) hay trên hạch cổ (nạo hạch cổ bên hay nạo hạch cổ trung tâm) đều có thể được thực hiện trên những bệnh nhân PTMC. Sau phẫu thuật trên 465 ca PTMC trong lô nghiên cứu, có 52/465 trường hợp có biến chứng, chiếm tỷ lệ 11,2%, những biến chứng bao gồm:

- Chảy máu sau mổ: 8/465 trường hợp (1,7%). Có 3 ca điều trị nội khoa và 5 ca phải phẫu thuật cầm máu. 2 trường hợp này là cắt thùy toàn phần và 6 trường hợp còn lại là cắt giáp gần toàn phần hay cắt giáp gần trọn.

- Tổn thương thần kinh hồi thanh quản thoáng qua: 30/465 ca (6,5%) và tất cả đều phục hồi giọng nói trong vòng 3 tháng. 9 ca là cắt thùy toàn phần, 21 ca còn lại là cắt giáp gần toàn phần.

Hạ canxi/máu: 14/465 trường hợp (3,1%): 10 ca là cắt giáp gần toàn phần và 4 ca còn lại là cắt giáp toàn phần.

**Bảng 3.7:** Các biến chứng phẫu thuật

<b>Biến chứng phẫu thuật</b>	<b>Cắt thùy toàn phần (n)</b>	<b>Cắt giáp toàn phần + gần toàn phần (n)</b>	<b>Tổng số ca</b>
Tổn thương TK HTQ tạm thời	9	21	30
Hạ Canxi máu	0	14	14
Chảy máu sau mổ	2	6	8

#### 3.4.4. Điều trị I<sup>131</sup> bổ túc sau mổ

Có 64/465 trường hợp được chỉ định điều trị I<sup>131</sup> sau mổ, chiếm tỷ lệ 13,8%, bao gồm một trong các yếu tố nguy cơ hay kết hợp: bướu xâm lấn vỏ bao, hạch vỡ vỏ bao, bướu đa ổ, hạch cổ bị di căn. Tuy nhiên ở những bệnh nhân này thường được theo dõi ở Bệnh viện Chợ Rẫy, một số bệnh nhân vì những lý do riêng không theo chỉ định này thì vẫn tái khám ở Bệnh viện Ung Bướu. Có 1 trường hợp giải phẫu bệnh carcinôm dạng nhú grad cao kém biệt hóa bệnh nhân được phẫu thuật cắt giáp toàn phần và xạ trị ngoài vùng cổ 60Gy sau mổ.

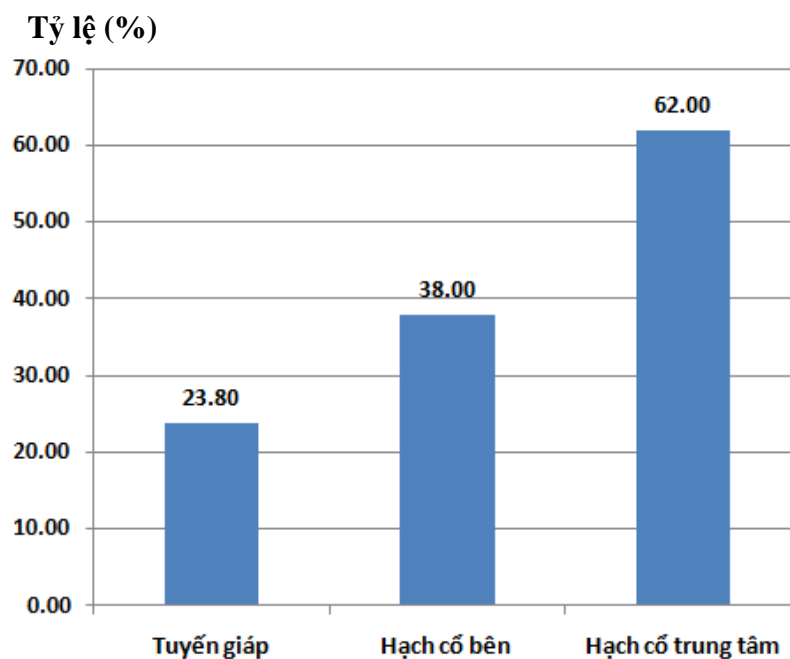
#### 3.5. TÁI PHÁT – SỐNG CÒN

Tại thời điểm kết thúc ghi nhận thông tin (30/12/2012), có 135 trường hợp mất dấu roi đa số vào những bệnh nhân được chỉ định điều trị bổ túc I<sup>131</sup> và những bệnh nhân PTMC được phẫu thuật cắt thùy chỉ theo lịch tái khám được một vài lần sau đó bệnh nhân bỏ tái khám nên chúng tôi không theo dõi được nữa, với thời gian theo dõi trung bình là 42 tháng (từ 3 - 66 tháng), có 21/465 trường hợp tái phát tỷ lệ 4,5% và không có trường hợp tử vong.

Những bệnh nhân được xác định là tái phát khi lâm sàng sờ khám được một khối ở giường tuyến giáp (vùng cổ trung tâm) hay ở máng cảnh dọc cơ ức đòn chũm (vùng cổ bên), được chúng tôi xác định lại bằng siêu âm và xác định mô học bằng FNA hay kết quả cắt thường sau mổ xử trí lại.

Tất cả trường hợp tái phát là tại chỗ, tại vùng hay phối hợp cả hai. Trong đó, vị trí tái phát lần lượt là: tại tuyến giáp 5/21 ca (23,8%), hạch cổ nhóm VI 13/21 ca (61,9%) và hạch cổ bên 8/21 ca (38%).

Tất cả những trường hợp tái phát đều được xác định giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến giáp dạng nhú bằng FNA dưới hướng dẫn của siêu âm trên hạt giáp hay hạch cổ nghi ngờ tái phát qua cắt lạnh và được xử trí điều trị bằng phẫu thuật thích hợp.

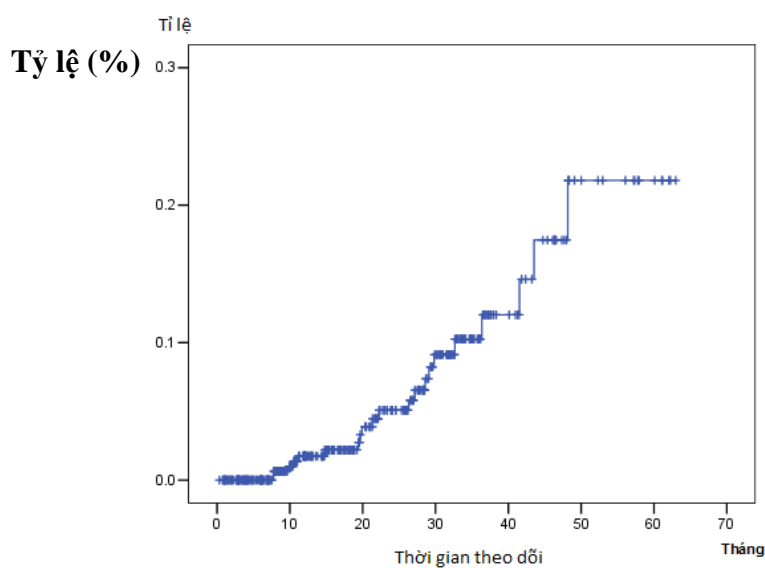


**Biểu đồ 3.10.** Những vị trí tái phát sau điều trị

### 3.5.1. Tỷ lệ tái phát

Trong 465 ca PTMC được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 2005 – 2010 có 21 ca tái phát, tỷ lệ tái phát 21/ 465 (4,5%).

Tỷ lệ ước đoán tái phát 3 năm và 5 năm tính theo phương pháp Kaplan-Meier trên 465 ca PTMC được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ năm 2005 – 2010 lần lượt là 10,3% và 21,8%.



**Biểu đồ 3.11.** Tỷ lệ tái phát sau 3 năm và 5 năm

### 3.5.2. Liên quan giữa tái phát và các biến số

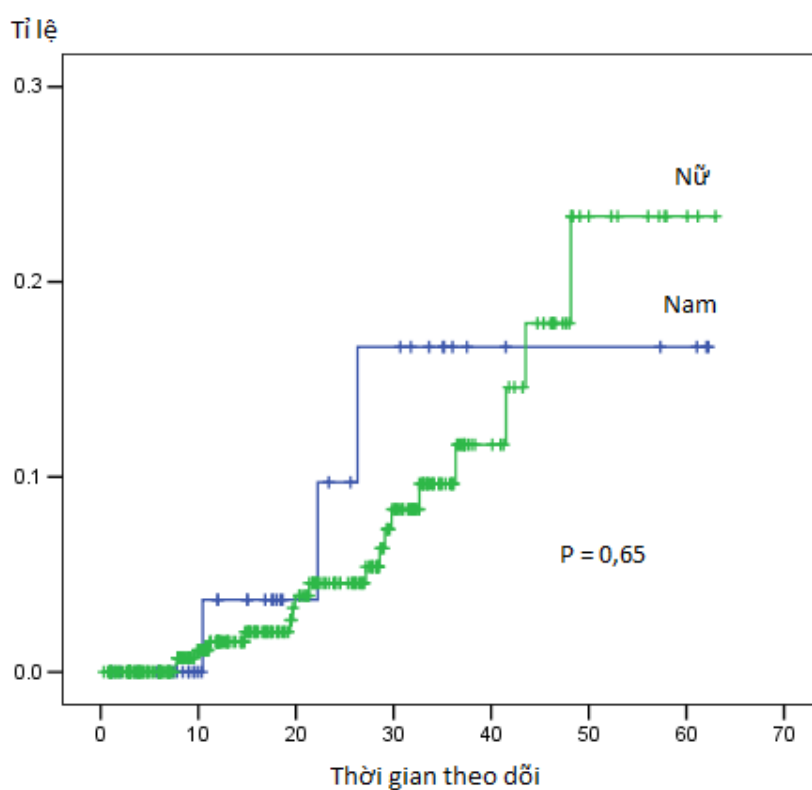
#### 3.5.2.1. Giới tính – Tái phát

**Bảng 3.8.** Liên quan giữa tái phát và giới tính

Giới tính	Tái phát	Tổng số	Tái phát 3 năm (%)	Tái phát 5 năm (%)
Nam	2	52	16,7 ± 9,1	16,7 ± 9,1
Nữ	19	413	9,6 ± 2,7	23,4 ± 7,2

Tái phát / Nam 2/52– 3,8%

Tái phát / Nữ 19/413– 4,6%



**Biểu đồ 3.12.** Liên quan giữa tái phát và giới tính

*Test log-rank  $p= 0,65$*

Khi thực hiện phép kiểm test Log-rank giữa biến số giới tính và tái không thấy có sự liên quan.



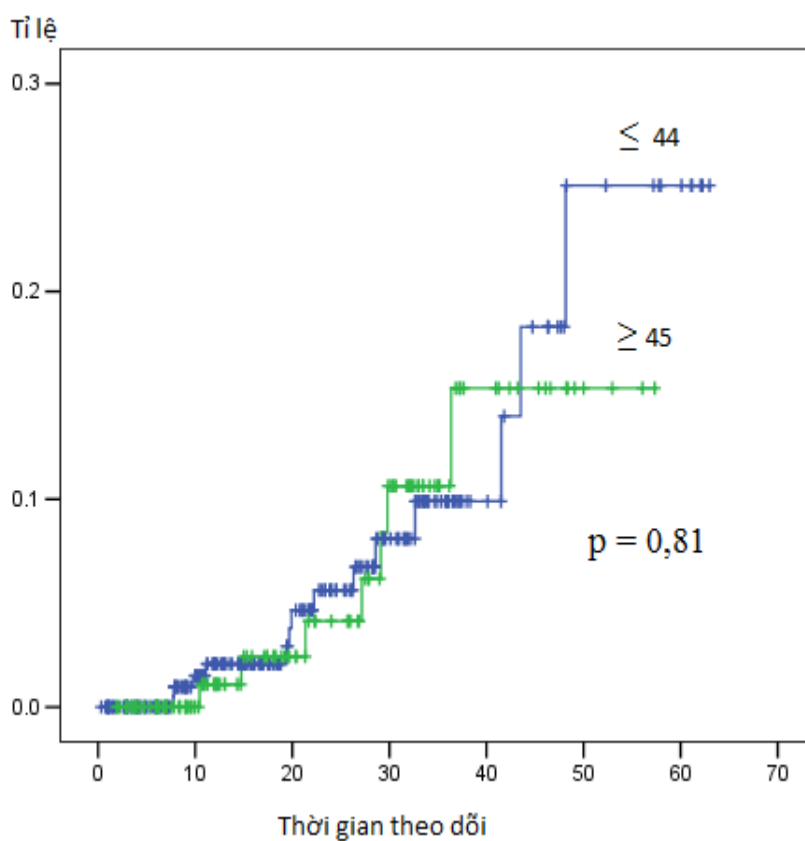
## 3.5.2.2. Tuổi – Tái phát

**Bảng 3.9.** Liên quan giữa tái phát và tuổi

Tuổi	Tái phát	Tổng số	Tái phát 3 năm (%)	Tái phát 5 năm (%)
≤ 44	14	303	9,9 ± 3,1	25,1 ± 8,7
≥ 45	7	162	10,6 ± 4,3	15,3 ± 6,1

Tái phát / Tuổi ≤ 44: 14/303– 4,6%

Tái phát / tuổi ≥ 45: 7/162– 4,3%

**Biểu đồ 3.13.** Liên quan giữa tái phát và tuổi

*Test log-rank p= 0,81*

Khi thực hiện phép kiểm test Log-rank giữa biến số tuổi và tái không thấy có sự liên quan.

## 3.5.2.3. Di căn hạch - Tái phát

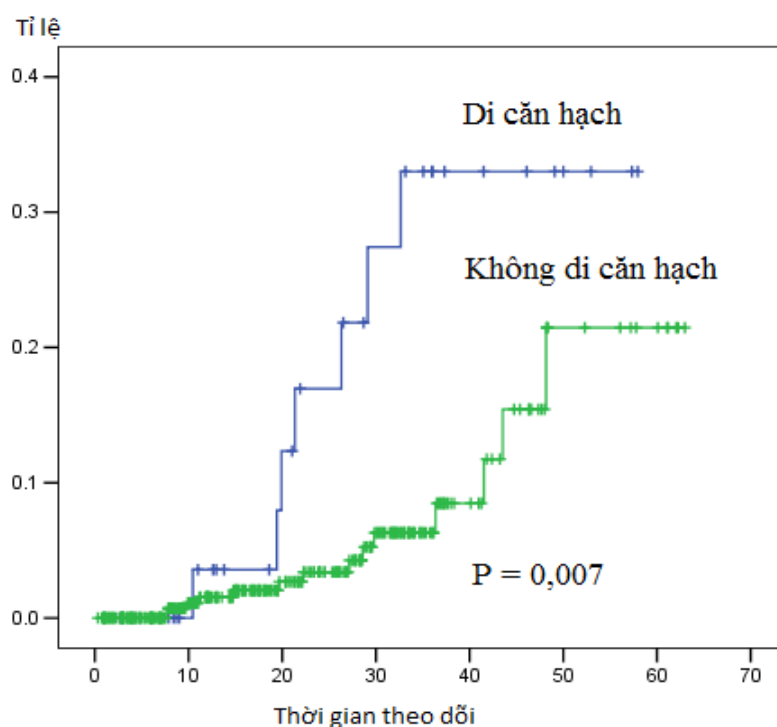
**Bảng 3.10.** Liên quan giữa tái phát và di căn hạch

Di căn hạch ngay từ đầu	Tái phát	Tổng số	Tái phát 3 năm (%)	Tái phát 5 năm (%)
Có	7	41	33 ± 10	33 ± 10
Không	14	394	6,3 ± 2,1	21,5 ± 7,7

Tái phát / có di căn hạch từ đầu): 7/41-17%

Tái phát / không có di căn hạch từ đầu): 14/394 - 3,6%

Trong tổng số 465 ca có 436 ca có ghi nhận tính chất di căn hạch ngay lúc chẩn đoán và yếu tố tái phát, 29 ca trong phiếu ghi nhận không ghi nhận tính chất này.

**Biểu đồ 3.14.** Liên quan giữa tái phát và di căn hạch

*Test log-rank p = 0,007*

Khi thực hiện phép kiểm test Log-rank giữa biến số có di căn hạch từ ngay lúc đầu chẩn đoán và tái phát, thấy có sự liên quan.

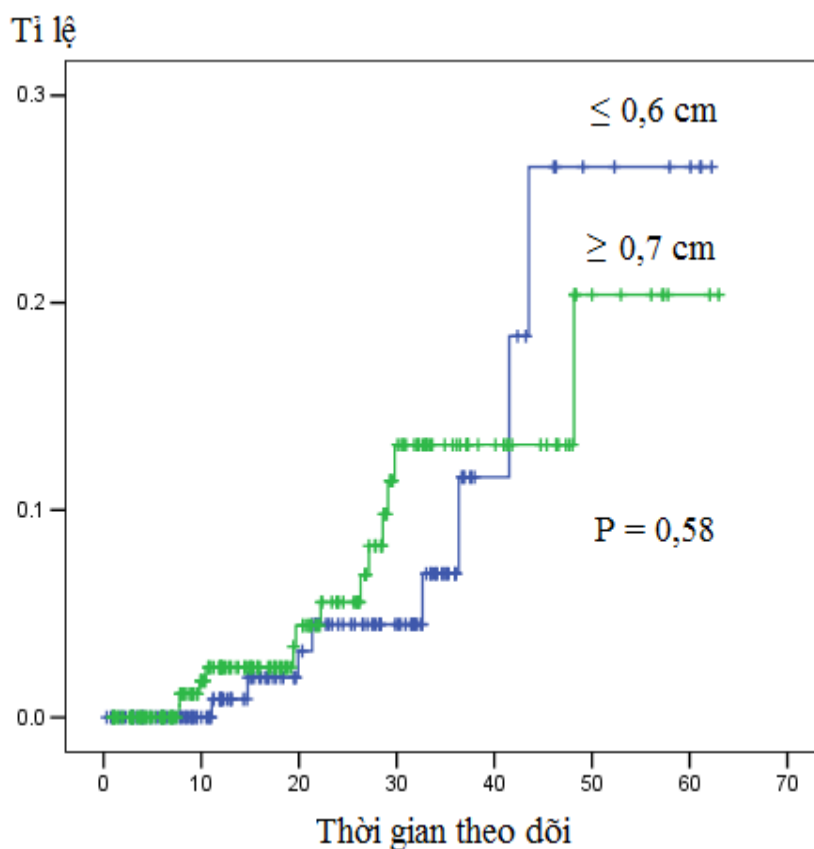
### 3.5.2.4. Kích thước bướu - Tái phát

**Bảng 3.11.** Liên quan giữa tái phát và kích thước bướu

Kích thước bướu	Tái phát	Tổng số	Tái phát 3 năm (%)	Tái phát 5 năm (%)
1-6 mm	8	193	6,9 ± 3,2	26,5 ± 10,7
7-10 mm	13	272	13,1 ± 3,8	20,4 ± 7,8

Tái phát /KT bướu 1- 6 mm: 8/193– 4,1%

Tái phát /KT bướu 7- 10 mm: 13/272– 4,8%



**Biểu đồ 3.15.** Liên quan giữa tái phát và kích thước bướu

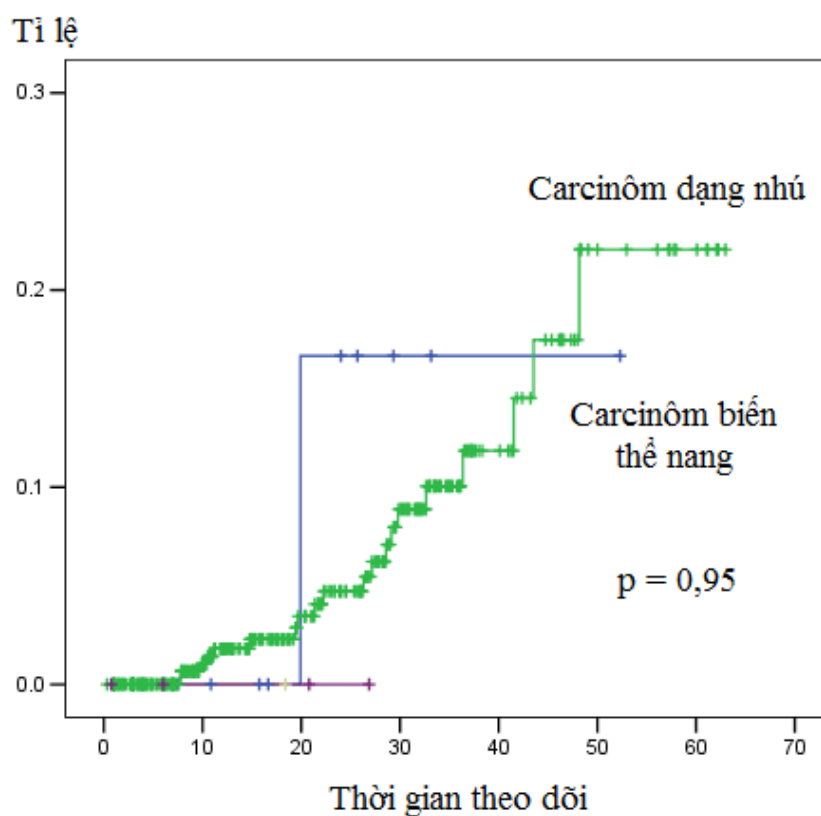
*Test log-rank  $p = 0,58$*

Khi thực hiện phép kiểm test Log-rank giữa biến số kích thước và tái không thấy có sự liên quan.

## 3.5.2.5. Loại giải phẫu bệnh - Tái phát

**Bảng 3.12.** Liên quan giữa tái phát và giải phẫu bệnh

Giải phẫu bệnh	Tái phát	Tổng số	Tái phát 3 năm (%)	Tái phát 5 năm (%)
Cổ điển	20	445	10 ± 2,6	22 ± 6,4
Biến thể nang	1	15	16,7 ± 10	0
TB trụ cao	0	4	0	0
Grad cao, kém biệt hóa	0	0	0	0

**Biểu đồ 3.16.** Liên quan giữa tái phát và giải phẫu bệnh

*Test log-rank p = 0,95*

Khi thực hiện phép kiểm test Log-rank giữa biến số giải phẫu bệnh và tái không thấy có sự liên quan.

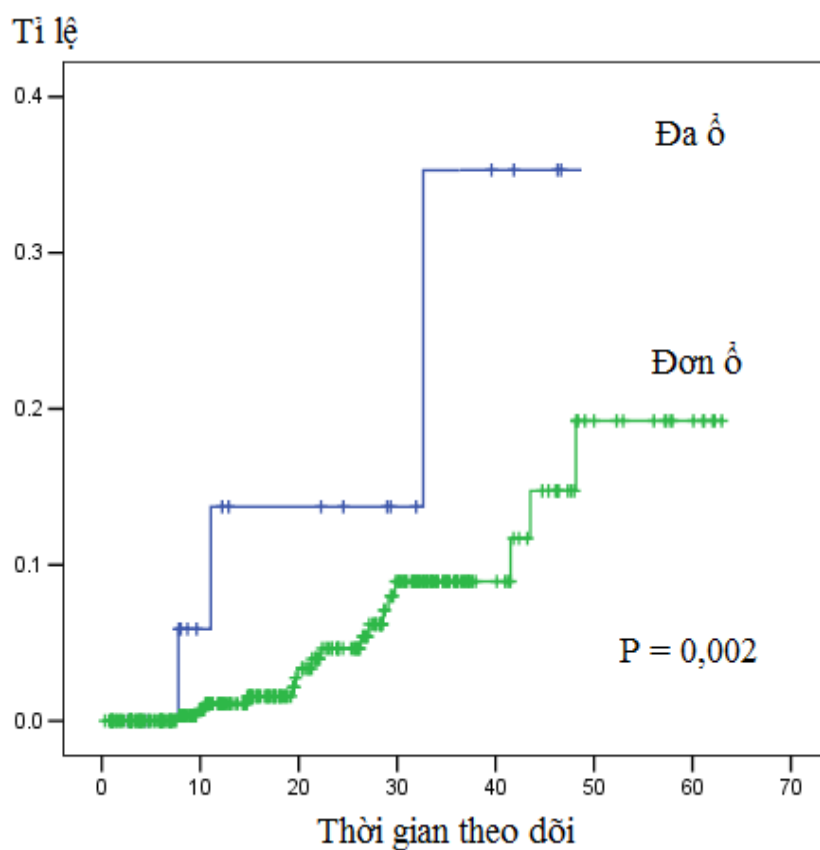
### 3.5.2.6. Tính đa ổ - Tái phát

**Bảng 3.13.** Liên quan giữa tái phát và tính đa ổ

Tính đa ổ	Tái phát	Tổng số	Tái phát 3 năm (%)	Tái phát 5 năm (%)
Đa ổ	4	26	35,5 ± 10	.....
Đơn ổ	17	439	8,9 ± 2,4	19,2 ± 6,1

Tái phát/bướu đa ổ: 4/26– 15,4%

Tái phát/ bướu đơn ổ: 17/439–3,9%



**Biểu đồ 3.17.** Liên quan giữa tái phát và tính đa ổ

*Test log-rank  $p = 0,002$*

Khi thực hiện phép kiểm test Log-rank giữa biến số lượng bướu và tái phát, thấy có sự liên quan.

### 3.5.2.7. Bướu vỡ vỏ bao - Tái phát

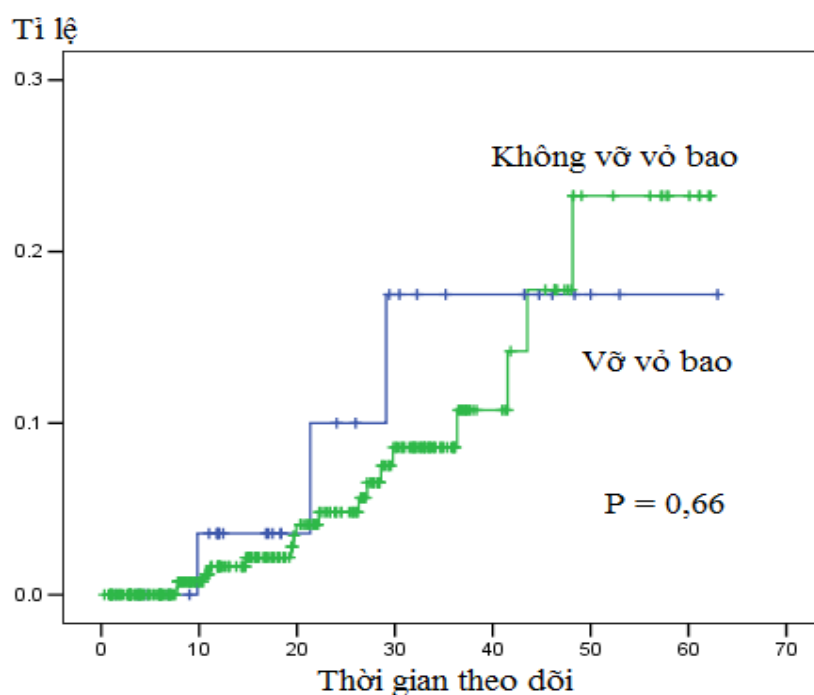
**Bảng 3.14.** Liên quan giữa tái phát và bướu vỡ vỏ bao

Bướu vỡ vỏ bao	Tái phát		Tái phát 3 năm (%)	Tái phát 5 năm (%)
	Tái phát	Không		
Có	3	41	17,5 ± 9,6	17,5 ± 9,6
Không	18	403	8,6 ± 2,4	23,3 ± 7,4

Tái phát / Bướu vỡ vỏ bao: 3/41–7,3%

Tái phát / Bướu không vỡ vỏ bao: 18/403– 4,5%

Trong 465 ca PTMC có 21 ca phiếu ghi nhận không ghi nhận tính chất tái phát và bướu vỡ vỏ bao



**Biểu đồ 3.18.** Liên quan giữa tái phát và bướu vỡ vỏ bao

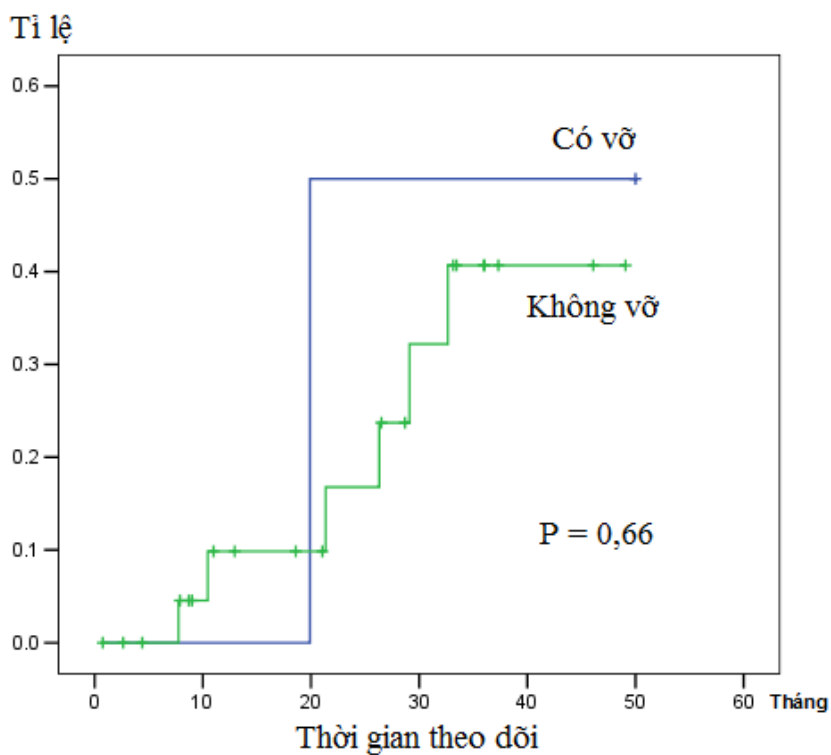
*Test log-rank p= 0,66*

Khi thực hiện phép kiểm test Log-rank giữa biến số bướu vỡ vỏ bao và tái phát không có sự liên quan.

### 3.5.2.8. Hạch vỡ vỏ bao - Tái phát

**Bảng 3.15.** Liên quan giữa tái phát và hạch vỡ vỏ bao

Hạch bị vỡ vỏ bao	Tái phát (ca)	Tổng số (ca)
Có	1	3
Không	9	38



**Biểu đồ 3.19.** Liên quan giữa tái phát và hạch bị vỡ vỏ bao

*Test log-rank  $p = 0,66$*

Khi thực hiện phép kiểm test Log-rank giữa biến số hạch vỡ vỏ bao và tái phát không có sự liên quan.

### 3.5.2.9. Mức độ phẫu thuật - Tái phát

**Bảng 3.16.** Liên quan giữa tái phát và mức độ phẫu thuật

<b>PHẪU THUẬT</b>	<b>Tái phát</b>	<b>Tổng số</b>	<b>Tái phát 3 năm (%)</b>	<b>Tái phát 5 năm (%)</b>
Cắt thùy toàn phần	11	331	5 ± 2,3	19,9 ± 8,2
Cắt giáp toàn phần + gần toàn phần	10	134	19,6 ± 6,2	23,6 ± 7,2

Tái phát / cắt thùy toàn phần: 11/331 – 3,3%

Tái phát / cắt giáp toàn phần.....: 10/134 – 7,5%

### 3.5.2.10. Nhóm có chỉ định điều trị bổ túc ( $I^{131}$ ) và tái phát

**Bảng 3.17.** Liên quan giữa tái phát và nhóm có chỉ định điều trị bổ túc  $I^{131}$

<b>Chỉ định điều trị <math>I^{131}</math></b>	<b>Tái phát (n)</b>	<b>Tổng số (n)</b>	<b>Tái phát 3 năm (%)</b>	<b>Tái phát 5 năm (%)</b>
Có	6	64	36 ± 12	36 ± 12
Không	15	401	6,8 ± 2,2	22 ± 7,8

Tái phát / Có chỉ định  $I^{131}$ : 6/64– 9,4%

Tái phát / Không có chỉ định  $I^{131}$ : 15/401– 3,7%



### 3.5.3. Phân tích đa biến sự liên quan các thuộc tính bướu và tái phát

Sau khi phân tích đơn biến các thuộc tính giữa các thuộc tính bướu và tái phát, chúng tôi nhận thấy các thuộc tính như đa ổ, di căn hạch, kiểu phẫu thuật, nhóm bệnh nhân có chỉ định điều trị bổ túc I<sup>131</sup> thì có liên quan tới tái phát. Để tìm ra những yếu tố có liên quan thật sự đến sự tái phát chúng tôi thực hiện sự phân tích đa biến giữa các thuộc tính của bướu đã nêu và sự liên quan tái phát, độ tự do  $df=1$  và được kết quả như sau:

**Bảng 3.18:** Giá trị P trong phân tích đa biến liên quan giữa tái phát và các thuộc tính bướu

CÁC THUỘC TÍNH CỦA BƯỚU	P
Đa ổ	0,05
Kích thước bướu	0,59
Bướu vỡ vỏ bao	0,56
Hạch di căn	0,02
Độ rộng phẫu thuật	0,38
Nhóm có chỉ định Đt bổ túc I <sup>131</sup>	0,28

**Bảng 3.19.** Phân tích đơn biến yếu tố tái phát với các biến số

<b>Yếu tố</b>	<b>Phân nhóm</b>	<b>Không tái phát</b>	<b>Tái phát</b>	<b>P</b>
<b>Giới tính</b>	Nữ	394	19	0,65
	Nam	50	2	
<b>Tuổi</b>	≤ 44	289	14	0,81
	≥ 45	155	7	
<b>Di căn hạch</b>	Có	34	7	<b>0,007</b>
	Không	410	14	
<b>Kích thước bướu (mm)</b>	≤ 6mm	185	8	0,586
	≥ 7mm	259	13	
<b>Loại GPB</b>	Cổ điển	345	17	0,669
	Biến thể nang	6	1	
	Tế bào trụ cao	2	0	
	Grad cao	1	0	
<b>Số ổ bướu</b>	Đa ổ	22	4	0,002
	Đơn ổ	422	17	
<b>Bướu vỡ vỏ bao</b>	Có	38	3	0,66
	Không	335	18	
<b>Hạch vỡ vỏ bao</b>	Có	2	1	0,66
	Không	19	6	
<b>Mức độ PT</b>	Cắt giáp toàn phần/ gần toàn phần	124	11	0,02
	Cắt trọn thùy	320	10	
<b>Nhóm có CD điều trị I<sup>131</sup></b>	Có	58	6	0,009
	Không	386	15	

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC**

##### **4.1.1. Xuất độ**

Với sự phát triển của khoa học kỹ thuật các phương tiện chẩn đoán kỹ thuật cao ngày càng được sử dụng phổ biến trên lâm sàng như: CTscan, MRI, Pet CT, Siêu âm.v.v... Đặc biệt việc áp dụng kỹ thuật FNA dưới hướng dẫn của siêu âm ngày càng thành thực và rộng rãi trên lâm sàng trong chẩn đoán bệnh lý tuyến giáp đã làm tăng xuất độ PTMC trong thời gian vừa qua và xuất độ này sẽ chắc chắn còn tiếp tục tăng trong thời gian sắp tới.

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, PTMC chiếm tỷ lệ 9,2% trong tất cả những trường hợp ung thư tuyến giáp dạng nhú tính từ năm 2006 → 2010 có 465 ca PTMC trên tổng số 5061 ca ung thư tuyến giáp dạng nhú được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh. Kết quả ghi nhận tỷ lệ PTMC này cũng phù hợp với các công bố trên thế giới. Tỷ lệ PTMC qua các công trình nghiên cứu của các tác giả ngoài nước thay đổi từ 5,6% đến 28,4% [40], [21], [92]. Thậm chí theo Noguchi tỷ lệ PTMC tại ngay viện nghiên cứu của mình đã thấy bệnh chiếm hơn phân nửa trong những trường hợp carcinôm tuyến giáp dạng nhú [40]. Sự gia tăng xuất độ PTMC cũng ảnh hưởng trên sự gia tăng xuất độ của ung thư tuyến giáp nói chung và ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa tốt nói riêng. Do PTMC là một bệnh cảnh khá mới mẻ và mới được quan tâm nghiên cứu đầu tiên ở bệnh viện Ung bướu trong phạm vi cả nước, chưa có công trình nào khác về đề tài này được công bố, vì thế khó khăn cho chúng tôi không có các số liệu về bệnh lý này trên bệnh nhân Việt Nam để so sánh và đối chứng.

#### 4.1.2. Tuổi

Trong 465 trường hợp ung thư tuyến giáp dạng nhú có kích thước  $\leq 1$ cm cho thấy: độ tuổi trung bình là  $39,61 \pm 11,3$  dao động từ 8 - 74 tuổi. Với kết quả ghi nhận được tuổi trung bình của bệnh nhân có thấp hơn và khoảng dao động có rộng hơn so với các tác giả khác.

Giống như bệnh lý ung thư của các cơ quan khác, ung thư tuyến giáp cũng được xếp loại TNM trong chẩn đoán và điều trị. Tuy nhiên đối với ung thư tuyến giáp ngoài 3 yếu tố T, N, M và cách xếp giai đoạn, trong thực hành lâm sàng người ta nhận thấy rằng tuổi tác là một yếu tố tiên lượng quan trọng và yếu tố này đã được đưa vào trong các hệ thống xếp loại khác như: hệ thống AGES, AMES, MACIS... người ta nhận thấy rằng những bệnh nhân ung thư tuyến giáp trên 45 tuổi có tiên lượng xấu hơn.

Trong một nghiên cứu trên 1182 bệnh nhân ung thư tuyến giáp kích thước  $\leq 1,5$  cm, Woolner ghi nhận không có bệnh nhân nào tử vong, 3% bệnh nhân tử vong khi kích thước  $\geq 1,5$  cm, 16% bệnh nhân tử vong khi bướu xâm lấn ngoài tuyến giáp. Theo dõi một thời gian dài ông thấy bệnh nhân vẫn sống một cuộc sống bình thường nếu bướu vẫn còn khu trú trong tuyến giáp và chỉ khi bướu xâm lấn ra ngoài tuyến giáp thì mới có tổn hại rõ ràng trên cuộc sống của bệnh nhân. Tóm lại theo Woolner ung thư tuyến giáp là bệnh lý có tiên lượng tốt khi bướu còn khu trú trong tuyến giáp chưa xâm lấn ra ngoài, đây là yếu tố quan trọng hơn cả kích thước của bướu.

Theo nghiên cứu của Chow so sánh giữa những bệnh nhân trẻ tuổi với những bệnh nhân trưởng thành, tác giả ghi nhận thấy trong nhóm bệnh nhân trẻ thì tỷ số nữ/nam, tỷ lệ di căn hạch cổ cũng như có di căn phổi vào thời điểm chẩn đoán và tỷ lệ tái phát cao hơn nhóm bệnh nhân trưởng thành. Mặc dù với những yếu tố bất lợi trên nhưng tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân tuổi trẻ vẫn rất thấp, đặc biệt ở những trường hợp bướu có kích thước nhỏ.

Ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình 39,1 có thấp hơn một ít so với các tác giả khác và khoảng giao động 11 – 76 cũng tương đương với các tác giả khác.

### **4.1.3. Giới tính**

Tỷ số nữ/nam nhìn chung qua các nghiên cứu có kết quả gần tương đồng nhau, với đặc điểm bệnh thường xảy ra ở nữ hơn nam. Theo y văn, bệnh lý tuyến giáp thường xảy ra nhiều trên giới nữ cũng tương tự như vậy ung thư tuyến giáp thường gặp ở bệnh nhân nữ nhưng khi xảy ra ở bệnh nhân nam thì thường có tiên lượng xấu hơn. Ghi nhận trong loạt nghiên cứu chúng tôi tỷ số nữ/nam: 7,94 kết quả này cũng phù hợp với các tác giả khác.

## **4.2. CHẨN ĐOÁN**

### **4.2.1. Lý do nhập viện – Tình huống phát hiện**

Nhiều định nghĩa, thuật ngữ đã được sử dụng để mô tả và dùng trong nghiên cứu ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ. Năm 1988 Tổ chức y tế thế giới (WHO) thống nhất và định nghĩa PTMC là những trường hợp ung thư tuyến giáp dạng nhú có kích thước  $\leq 10\text{mm}$ . Với kích thước nhỏ như vậy sẽ rất khó phát hiện qua khám lâm sàng nên trước đây bệnh thường được chẩn đoán qua các tình huống: phát hiện qua các mẫu tử thiết hoặc phát hiện tình cờ sau mổ những bệnh lý lành tính của tuyến giáp hoặc bệnh biểu hiện gián tiếp trong bệnh cảnh một bệnh nhân đến khám vì một khối hạch cổ di căn và sau đó qua tầm soát ngược thì đây là một trường hợp ung thư tuyến giáp với bướu rất nhỏ ở tuyến giáp nhưng đã cho hạch cổ di căn (ngày nay thuật ngữ ung thư tuyến giáp thể xơ ẩn được dùng để mô tả những trường hợp này).

Theo đà tiến bộ của khoa học kỹ thuật, cùng với sự ra đời và đưa vào sử dụng các máy siêu âm đầu dò có độ phân giải cao kết hợp kỹ thuật FNA dưới hướng dẫn của siêu âm đối với những hạt giáp nhỏ nhưng có nghi ngờ ác tính, đã giúp cho việc chẩn đoán những tổn thương này trở nên thuận tiện và

chính xác hơn. Trong nghiên cứu này tỷ lệ bệnh nhân phát hiện nhân giáp tình cờ qua siêu âm chiếm đa số (87,3%), đa số các trường hợp bệnh nhân đi khám sức khỏe định kỳ hoặc đi khám vì những bệnh lý khác của vùng cổ như: bướu mỡ, hạch viêm, 20,4% trường hợp bệnh nhân có bướu vùng trước cổ mặc dù kích thước bướu  $\leq 10\text{mm}$ . Để phát hiện những trường hợp hạt giáp có kích thước nhỏ hơn 1 cm thì cần phải có các điều kiện như bệnh nhân có sự quan tâm lớn tới sức khỏe của mình và đồng thời người thầy thuốc cũng phải có nghĩ tới để tầm soát.

Theo Sakorafas, khả năng sờ thấy những hạt giáp kích thước nhỏ sẽ tùy thuộc đặc điểm cấu tạo vùng cổ của bệnh nhân cùng với kinh nghiệm của người bác sĩ lâm sàng. Những hạt giáp kích thước  $< 10\text{ mm}$  có thể được sờ thấy ở những bệnh nhân có cổ dài và ốm, nhưng đôi khi một hạt giáp kích thước 20mm cũng có thể bị bỏ sót không khám phát hiện được nếu không để ý và khám kỹ lưỡng trên những bệnh nhân có cổ ngắn và dày mỡ [49]. Tỷ lệ những trường hợp bệnh nhân tự phát hiện thấy bướu vùng trước cổ trong nghiên cứu này cũng khá cao, có thể là do thể chất của người Việt Nam có vùng cổ gầy, ít mỡ nên dễ dàng phát hiện hạt giáp hơn.

Nói chung các tình huống phát hiện PTMC trên 465 ca nghiên cứu của chúng tôi cũng biểu hiện đầy đủ hình ảnh lâm sàng các tình huống phát hiện PTMC mà y văn đã mô tả (phát hiện tình cờ nhờ siêu âm khám sức khỏe kiểm tra, bệnh nhân đến vì một hạch cổ di căn, một bướu nhỏ của tuyến giáp sờ thấy ở cổ trên bệnh nhân có cổ ốm.v.v...). Nói chung siêu âm có vai trò rất lớn trong việc phát hiện một hạt giáp kích thước nhỏ mà cụ thể ở đây là sự phát hiện ra những trường hợp PTMC.

#### **4.2.2. Siêu âm - FNA**

Nhờ sử dụng rộng rãi siêu âm trên lâm sàng nên việc phát hiện tình cờ những nhân giáp có kích thước  $\leq 1\text{cm}$  qua siêu âm kiểm tra ngày càng nhiều.

Từ đó đã tạo nên một sự tăng kịch tính các hạt giáp kích thước nhỏ, đây là mối bận khoăn lớn trong việc xử trí những tổn thương này cho bác sĩ điều trị và cho cả người bệnh. Theo y văn, nhân giáp có thể sờ thấy trên lâm sàng chỉ chiếm khoảng 5% trong dân số. Tuy nhiên, tỷ lệ này có thể cao đến 50-70% nhờ phát hiện dưới siêu âm. Mặc dù vậy thì nguy cơ ác tính chung cho tất cả nhân giáp này chỉ khoảng 5%. Vấn đề đặt ra là phải xác định tính chất của hạt giáp chính xác để có xử trí thích hợp. Không giống các loại bướu phần mềm khác trên cơ thể, ở bướu giáp người ta không đặt ra vấn đề sinh thiết (một phần hay toàn thể) để xác định tính chất mô học vì các nguy cơ có thể xảy ra (gieo rắc tế bào ác tính, chảy máu từ mô tuyến giáp hay tổn thương thần kinh hồi thanh quản.v.v...), mà sẽ thực hiện luôn việc cắt trọn thùy và chờ kết quả của giải phẫu bệnh sinh thiết tức thì (cắt lạnh) hay kết quả cắt thường. Ngày nay việc sử dụng (FNA) chọc hút tế bào bằng kim nhỏ là một phương pháp tương đối ít xâm lấn và có giá trị để chẩn đoán một nhân giáp ác tính [22].

Khả năng phát hiện những nhân giáp có kích thước  $\leq 1\text{cm}$  đòi hỏi bác sĩ siêu âm có nhiều năm kinh nghiệm trong thực hành bệnh lý tuyến giáp và đồng thời phải được trang bị máy siêu âm hiện đại với đầu dò siêu âm có độ phân giải cao. Kết quả tỷ lệ PTMC phát hiện tình cờ qua siêu âm kiểm tra trong nghiên cứu này cao (70,1%) do Bệnh viện Ung Bướu là đơn vị tiên phong trong việc sử dụng siêu âm trên cận lâm sàng, các bác sĩ siêu âm tại bệnh viện Ung Bướu có thời gian lâu năm thực hành lâm sàng trên bệnh lý này. Siêu âm là một trong những thế mạnh về cận lâm sàng của bệnh viện Ung Bướu. Tùy thuộc vào các dấu hiệu nghi ngờ trên siêu âm, các bác sĩ sẽ lựa chọn những nhân giáp nào nên được làm FNA. Theo y văn những tính chất trên siêu âm gợi ý sự ác tính của 1 nhân giáp là độ phản âm kém, giới hạn không rõ, vi vôi hóa, tăng sinh mạch máu trong mô bướu và xâm lấn (mạch máu, vỏ bao) [43].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy các tính chất độ phản âm kém, giới hạn không rõ và bờ không đều chiếm tỷ lệ khá cao trong chẩn đoán nhân giáp ác tính kích thước nhỏ, lần lượt là 83,4% -55,7% và 50,8%. Đặc biệt tính chất phản âm kém là tính chất luôn được ghi nhận trong mọi phiếu kết quả siêu âm, trong khi đó các tính chất còn lại có khi có, có khi không được ghi nhận. Kết quả này cũng phù hợp với tác giả Berker và Cappelli, tính chất độ phản âm kém có tỷ lệ 72,7% và 81% [4],[6]. Trong khi đó, tỷ lệ của tính chất vi vôi hóa là 43,7%. Theo Berker tính chất vi vôi hóa tuy chiếm tỷ lệ thấp trong PTMC (18,2%) nhưng độ đặc hiệu lại khá cao (96,2%) [4].

Tuy nhiên theo nghiên cứu của Cappelli và Kim, tính chất vi vôi hóa cũng có độ nhạy khá cao, trên 70% [6],[27]. Cũng theo tác giả Berker, bên cạnh 2 tính chất kinh điển là độ phản âm kém và vi vôi hóa thì tỷ số trục dài / trục ngắn < 1,5 của một hạt giáp là dấu hiệu gợi ý ác tính trên siêu âm [4]. Các kết quả siêu âm trong hồ sơ ghi nhận của chúng tôi hoàn toàn không mô tả tính chất này nên không thể tham khảo để đối chiếu với những nghiên cứu khác. Thực tế trong ghi nhận kết quả mô tả siêu âm của hạt giáp của các tác giả khác nhau trên thế giới ta cũng thấy chưa có sự thống nhất và chuẩn hóa cho một phiếu kết quả. Phiếu ghi nhận có khi 4 tính chất được ghi nhận nhưng cũng có khi thiếu một hay vài tính chất nào đó, đây cũng là một điều lưu ý của các bác sĩ cận lâm sàng cần quan tâm ghi nhận để góp phần hỗ trợ việc chẩn đoán lâm sàng. Các ghi nhận này sẽ là các dữ liệu quý cho các nghiên cứu sau này. Với những hạt giáp sờ được trên lâm sàng và nghi ngờ ác tính thì sẽ được chọc hút trực tiếp bằng kim nhỏ. Những trường hợp hạt giáp nghi ngờ ác tính trên siêu âm được chỉ định chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới siêu âm đây cũng là động tác sàng lọc và hướng dẫn xử trí đầu tiên trên lâm sàng.

Trong nghiên cứu này, cả 465 trường hợp đều được làm FNA, chiếm tỷ lệ 100%. Trong số này, kết quả chẩn đoán ác tính là 406 trường hợp. Tỷ lệ



chẩn đoán đúng ngay từ đầu của phương pháp FNA là 87,3% đây là một kết quả khá cao và được đề nghị như là một xét nghiệm đầu tay có giá trị và mức độ xâm lấn tối thiểu để xác định bản chất hạt giáp trên lâm sàng. Một tính chất quan trọng của hạt giáp ác tính là có sự tăng sinh mạch máu trong lòng, tính chất này được ghi nhận bằng kỹ thuật Doppler (siêu âm màu). Trong thời điểm này (2005-2010) ở bệnh viện Ung Bướu máy siêu âm màu chưa được trang bị nhiều cũng như chưa áp dụng rộng rãi trên lâm sàng vì chi phí cao trong đầu tư và hiệu quả kinh tế trong sử dụng đối với bệnh nhân nên tính chất này cũng không được ghi nhận.

Do tính chất đặc thù đây là một nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca các bệnh được chọn đưa vào lô nghiên cứu là những bệnh PTMC tức là những bệnh nhân phải được xác định có kích thước nhỏ hơn 1cm và có mô học là carcinôm tuyến giáp dạng nhú vì thế các giá trị thống kê của xét nghiệm FNA trên một nhân giáp như dương thật, âm thật, dương giả, âm giả hay giá trị chẩn đoán tiên lương dương... sẽ không được tính toán vì chúng tôi không có lô đối chứng (hạt giáp kích thước lành <1cm). Trong 465 trường hợp PTMC trong lô nghiên cứu có 406 ca 87,6% trường hợp FNA chẩn đoán đúng là carcinôm tuyến giáp dạng nhú phù hợp với kết quả cắt thường sau mổ đây là một kết quả rất cao phản ánh giá của xét nghiệm FNA trên một nhân giáp ác tính kích thước nhỏ.

### **4.3. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG - BỆNH HỌC**

#### **4.3.1. Kích thước bướu**

Trong loạt nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận bướu có kích thước trung bình là 6,54mm, với kích thước bướu nhỏ nhất phát hiện được là 2mm. Theo y văn, hiện nay khả năng của siêu âm với đầu dò có độ phân giải cao có thể phát hiện được những hạt giáp có kích thước rất nhỏ, thậm chí là 1mm [9],[17],[18].

Trong ung thư tuyến giáp nói chung, kích thước bướu là một yếu tố tiên lượng quan trọng. Theo một số tác giả, ngay cả trong trường hợp PTMC người ta cũng có thể phân nhóm dựa vào kích thước bướu: 5-10mm và dưới 5mm, do giữa 2 nhóm này có sự khác biệt về tỷ lệ di căn hạch (59% so với 13%) và xâm lấn ngoài tuyến giáp (10% và 3%) [49]. Ở nghiên cứu của chúng tôi do kết quả ghi nhận kích thước bướu phân bố nhiều quanh giá trị kích thước 6mm nên các phân tích sau này chúng tôi tập trung trên phân nhóm < 6mm và > 6mm.

#### **4.3.2. Tính đa ổ - Di căn hạch cổ**

Theo y văn, hai tính chất nổi bật của ung thư tuyến giáp dạng nhú là tính đa ổ và tính ưu thế di căn hạch. Mặc dù có kích thước nhỏ, diễn tiến bệnh khá chậm nhưng PTMC vẫn có tính đa ổ và cho di căn hạch như ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước lớn. Để giải thích cho hai tính chất này người ta cho rằng chính tế bào bướu sản sinh ra yếu tố gây tăng sinh bướu và tăng sinh sự phát triển của hệ bạch huyết [17]. Những tính chất trên cũng được thể hiện trong nghiên cứu này, với tỷ lệ đa ổ là 5,59% và di căn hạch cổ là 8,82%.

So với những báo cáo ngoài nước, tỷ lệ di căn hạch cổ trong nghiên cứu này có thấp hơn, đặc biệt so với tác giả Wada với tỷ lệ di căn hạch cổ là 64,1%. Trong loạt nghiên cứu của mình nhằm xác định chiến lược xử trí hạch cổ tối ưu, Wada đã tiến hành nạo hạch cổ phòng ngừa cho tất cả những trường hợp không sờ thấy hạch cổ trên lâm sàng. Những bệnh nhân có di căn hạch cổ sẽ có nguy cơ cao bị tái phát tại chính vị trí này, mặc dù điều này không làm tăng tỷ lệ tử vong của bệnh [55]. Điều này cũng có thể hiểu được là do di căn hạch cổ âm thầm trong ung thư tuyến giáp dạng nhú cũng khá cao khoảng 40% (theo Proye và các công trình ghi nhận của bệnh viện Ung Bướu). Ở giai đoạn này đôi khi hạch rất nhỏ, không có đặc tính gì nổi bật rất khó sờ thấy trên lâm sàng mà phải nạo hạch cổ và phẫu tích tỷ mỉ bệnh phẩm và chờ kết

quả giải phẫu bệnh cắt thường thì mới xác định chính xác bản chất của hạch có bị di căn hay không.

Trong thực tế người ta vẫn thấy trên kết quả cắt lạnh hạch là không có di căn nhưng cũng chính trên mẫu bệnh phẩm hạch này khi thực hiện cắt thường: mẫu bệnh phẩm hạch được cắt lại nhiều lát cắt và đọc lại thì thấy có sự di căn hạch những trường hợp này cũng vẫn xảy ra trên thực tế lâm sàng tại bệnh viện chúng tôi, để hạn chế tối đa những sai sót này chúng tôi đã thực hiện việc cắt lạnh nhiều hạch tối thiểu là 3 hạch trên một nhóm hạch cổ (9 hạch / 3 nhóm hạch cổ II, III, IV) và phải phối hợp với kết quả cắt thường.

**Bảng 4.1:** Tính đa ổ và di căn hạch trong PTMC

Nghiên cứu	Số ca	Tính đa ổ (%)	Di căn hạch (%)
Hay	535	20	32
Sugitani	178	34,2	36
Wada	259	—	64,1
Chow	203	31	24,6
Ito	600	43,8	48
T.V.Thiệp	86	14	17,4
NC này	465	5,59	8,82

#### 4.3.3. Phình giáp đa hạt đi kèm

Ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ thường được chẩn đoán trong quá trình phẫu thuật tuyến giáp vì một bệnh cảnh lành tính hay bệnh lý của tuyến phó giáp. Trên kết quả của nhiều nghiên cứu khác nhau với 5035 bệnh nhân có 3574 bệnh nhân (71%) được phát hiện một cách ngẫu nhiên khi thực hiện điều trị phẫu thuật tuyến giáp vì bệnh lý không phải là ung thư [8], [9],[22],[23],[29], tần suất phát hiện ngẫu nhiên này thay đổi trong khoảng từ 4,6%-100% [27], [35], [36] và thay đổi cả trong những giai đoạn khác nhau.

Những nghiên cứu gần đây báo cáo tần suất từ 3,1%-21% trên những bệnh nhân được phẫu thuật vì bệnh lý lành tính của tuyến giáp và từ 2%-15,2% trên những bệnh nhân phình giáp đa hạt được phẫu thuật. Những kết quả đạt được này được cho là do sự thành thạo và sự ứng dụng của siêu âm cũng như chọc hút tế bào dưới hướng dẫn siêu âm tầm soát trước mổ.

Trong loạt nghiên cứu của chúng tôi 86 ca có phình giáp đa hạt đi kèm (18%). Đó là những ca khi phẫu tích bệnh phẩm để gửi giải phẫu bệnh, bác sĩ phẫu thuật ghi nhận có những nhân nghi ngờ và thực hiện việc cắt riêng đồng thời gửi giải phẫu bệnh lý những nhân này và kết quả là ác tính. Cũng có những trường hợp sau khi phẫu tích những nhân phình giáp để gửi giải phẫu bệnh lý, chúng tôi gửi luôn phần bệnh phẩm còn lại cuối cùng trên mẫu bệnh phẩm này đến khoa giải phẫu bệnh, tại đây các bác sĩ giải phẫu bệnh lại phát hiện có những nhân ác tính với kích thước chỉ vài mm khi phẫu tích bệnh phẩm. Đây là tình huống PTMC được phát hiện một cách ngẫu nhiên sau khi đọc lam bệnh phẩm mà y văn cũng đã từng mô tả. Việc phát hiện những ca PTMC đi kèm với phình giáp đa hạt đã cho bác sĩ lâm sàng một cách nhìn mới về bệnh học cũng như cách theo dõi kỹ hơn trên những ca bệnh lý này, bệnh nhân sẽ được theo dõi kỹ hơn và được theo dõi như là một ca PTMC được phát hiện tình cờ thuộc nhóm nguy cơ thấp.

#### **4.3.4. Giải phẫu bệnh lý**

##### **Các dạng biến thể PTC:**

Với sự tiến bộ của ngành giải phẫu bệnh, hóa mô miễn dịch ngày nay người ta đã có những hiểu biết sâu hơn về bệnh học của carcinôm tuyến giáp dạng nhú. Giải phẫu bệnh carcinôm tuyến giáp dạng nhú được chia làm nhiều biến thể [25],[46],[49]:

*Thể điển hình:* Đây là dạng mô học thường gặp nhất trong PTC. Tỷ lệ bệnh thường gặp trên 2 giới nữ / nam: 2-4/1. Với đặc điểm mô bệnh học dạng

nhú hoặc nang hoặc toàn bộ là nang, thường có kèm xơ hoá và vôi hoá. Điều trị chủ yếu là phẫu thuật và có thể bổ túc RAI. Dạng thể điển hình này có tiên lượng tốt 95% trường hợp sống sau 25 năm.

*Biến thể dạng nang:* Đây là dạng mô học thường gặp thứ 3 trong PTC. Đại thể là khối u dạng nang có dịch keo sẫm. Ua axit hơn mô lân cận, có sự hiện diện nhiều tế bào đa nhân khổng lồ, cần phân biệt ung thư biểu mô tuyến dạng nang và u tuyến nang. Chẩn đoán dựa vào GPBL, HMMD & Marker phân tử. Dạng mô học biến thể nang có tiên lượng tốt (trừ nang lan toả, đa nang hay đã xâm lấn mô lân cận).

*Biến thể nhú kích thước nhỏ:* Dạng mô học nhú kích thước nhỏ chiếm 5,6 – 28,4% PTCs (9,19% BVUB), đây là dạng bệnh lý thường được phát hiện tình cờ do siêu âm và FNA hoặc các phẫu thuật tuyến giáp khác. Trên đại thể với khối u có kích thước <1cm, mặc dù kích thước nhỏ nhưng bệnh vẫn có thể di căn hạch vùng: 3-15% (8.82– 64.1%). Điều trị chủ yếu là phẫu thuật, bệnh có tiên lượng tốt, tỉ lệ tử vong 1%, tái phát hạch 5%, di căn xa 2,5%.

*Biến thể tế bào hình trụ:* Dạng mô học này thì hiếm gặp 0,15 – 0,2% PTCs. Trên lâm sàng người ta thấy thể u trong bao giáp ở bệnh nhân nữ hoặc trẻ, u xâm lấn vỏ bao thường gặp ở bệnh nhân già hoặc nam. Thể bệnh lý này dễ bị nhầm lẫn với các ung thư tuyến di căn từ phổi, đại tràng hoặc từ nội mạc tử cung. Dạng này thường cho TTF-1 (+) và thyroglobulin (+). Người ta cũng ghi nhận rằng biến thể tế bào hình trụ khi còn khu trú ở trong bao thì ít có khả năng cho di căn. Tiên lượng bệnh xấu, khả năng tử vong cao.

*Biến thể tế bào trụ cao:* Dạng mô học này chiếm 3,8 -10,4% PTCs. Trên vi thể tế bào có chiều cao 2 – 3 lần chiều rộng và chiếm 30-50% khối u. Các tế bào ung thư có xu hướng lớn hơn so với các PTC thông thường, do hoại tử, hoạt động phân bào. Bệnh cảnh gặp trên bệnh nhân lớn tuổi và có 1 khối u lớn (>6cm), u thường xâm lấn tại chỗ hơn so với các PTC thông

thường. Tiên lượng bệnh xấu (liên quan tới giai đoạn, độ biệt hoá, tuổi > 50). Tỷ lệ sống còn 10 năm là 75%.

*Phồng bào:* Dạng mô học này chiếm tỷ lệ 1-11% trong PTCs. Đặc điểm những khối u này có màu nâu nổi bật khi kiểm tra tương tự như đối với carcinôm tế bào Hurthle. Mô học và tế bào học chưa rõ ràng. Trên vi thể có nhiều mô đệm thâm nhiễm lympho bào và thường đi kèm với viêm giáp Hashimoto. Tiên lượng bệnh xâm lấn hơn PTC kinh điển.

*Xơ hoá lan toả:* Dạng mô học này thường gặp ở những bệnh nhân trẻ tuổi từ 15 – 30 tuổi, bệnh chỉ chiếm 1,8-3% các trường hợp PTC. Đặc trưng bởi sự xơ hóa của tuyến giáp và có liên quan đến cả 2 thùy. Có sự hiện diện của các cấu trúc như giãn rộng trong mạch bạch huyết. Nền của mô tuyến giáp thường cho thấy sự viêm mãn tính. Trên lâm sàng nhân giáp xâm lấn mạnh đa ổ hoặc cả 2 bên kèm hạch cổ 1 bên, đối bên hay cả 2 bên, thường di căn hạch và tái phát tại chỗ. Chẩn đoán dựa vào mô học và HMMD nền TG giống VG Hashimoto. Điều trị phẫu thuật cắt giáp toàn phần kết hợp RAI và Xạ trị ngoài. Tiên lượng bệnh xấu và đòi hỏi điều trị tích cực sớm.

*Biến thể tế bào dạng rắn:* Dạng mô học này hiếm gặp với > 50% thể tích U, bệnh thường gặp ở trẻ em có tiền sử tiếp xúc với tia xạ (>30% nạn nhân Chernobyl). Trên những nghiên cứu tại Nhật, bệnh được xem là dạng kém biệt hóa. Về tiên lượng, bệnh có khả năng di căn xa cao hơn và tiên lượng xấu hơn PTC điển hình.

*Tế bào sáng:* Dạng mô học này hiếm gặp, chủ yếu ở nữ 60-70 tuổi. Gồm chủ yếu là các tế bào có cấu trúc nhú và những đặc tính tế bào học của PTC điển hình. Một vài khối u có thể có đặc tính tế bào sáng và phồng bào. Chẩn đoán dựa vào HMMD: TTF-1, thyroglobulin, HMBE, Galectin-1.

*Tế bào Cribiform Morular:* Dạng mô học này hiếm gặp, thường thấy trên bệnh nhân nữ trẻ tuổi và kết hợp với đa polyp tuyến gia đình và hội

chứng Gardner. Vi thể các khối u dạng này có cấu trúc dạng rỗ với các tế bào cấu trúc rắn và thẳng trục. Thường có sự hiện diện cấu trúc nhú ở đầu, u thường có trên cả 2 thùy của tuyến giáp. Chẩn đoán HMMD: thyroglobulin (+) và beta catein (+). Tiên lượng bệnh tốt.

*Biến thể tế bào nang kích thước nhỏ:* Dạng mô học này cực kỳ hiếm gặp. Vi thể gồm phần lớn là các nang nhỏ và có thể dễ dàng nhầm lẫn với tăng sản và phình giáp. U thường di căn hạch lympho.

*Biến thể Pernement Hobnail:* Vi thể tế bào trụ và xơ hóa lan tỏa. Dù được điều trị tích cực nhưng tiên lượng xấu.

*Biến thể Fasciilis – like stroma:* Đây là dạng mô học hiếm gặp của PTC liên quan đến mô đệm. Không nên nhầm lẫn giữa ung thư biểu mô không biệt hóa thứ phát với tình trạng biệt hoá ngược lại của PTC điển hình.

*Biến thể kết hợp PTC và MTC:* Khối u hỗn hợp bao gồm khu vực riêng biệt hoặc tế bào với PTC hoặc MTC. Trên lam nhuộm hóa mô miễn dịch với thyroglobulin và calcitonin có thể giúp phân biệt 2 thành phần này.

*Biến thể PTC biệt hoá ngược thành ung thư biểu mô không biệt hoá:* Người ta thấy rằng PTC có thể biến đổi lại biệt hoá ngược hoặc chuyển dạng tới ung thư biểu mô không biệt hóa. Trong 1 nghiên cứu với 109 trường hợp ung thư biểu mô không biệt hóa, Albores Saavedra và cộng sự đã tìm thấy 46,8% PTC tồn tại chung với ung thư biểu mô không biệt hóa. Điều này chứng tỏ khái niệm biệt hoá ngược của PTC.

Do điều kiện thực tế về kinh tế và khoa học kỹ thuật của bệnh viện, trong 465 trường hợp PTMC, chúng tôi xác định được: có 446 ca (95,9%) là carcinôm tuyến giáp dạng nhú dạng cổ điển, 14 ca (3%) carcinôm tuyến giáp dạng nhú dạng biến thể nang, 4 ca (0,86%) carcinôm tuyến giáp dạng nhú loại tế bào trụ cao và 1 ca (0,2%) là carcinôm dạng nhú grad cao, kém biệt hóa.

Trước đây khi chưa quan tâm sâu về giải phẫu bệnh lý của các dạng biến thể trong carcinôm tuyến giáp dạng nhú cụ thể là loại giải phẫu bệnh trong ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ, kết quả giải phẫu bệnh chỉ dừng lại ở carcinôm tuyến giáp dạng nhú (kinh điển). Khi bệnh lý này được chú ý đến trên lâm sàng đã có nhiều thay đổi như phẫu thuật viên đã chọn lựa cắt giáp toàn phần hơn là cắt giáp gần trọn trên những bệnh nhân nguy cơ, khi phẫu tích có lưu ý đến tính đa ổ, tính đi kèm phình giáp đa hạt và đặc biệt trên mặt bệnh học bác sĩ giải phẫu bệnh lý đã lưu tâm và đọc ra nhiều lam bệnh học dạng biến thể của carcinôm tuyến giáp dạng nhú như loại biến thể nang, biến thể trụ cao.v.v... Đây là một bước tiến bộ trong nhận thức ảnh hưởng trực tiếp tới kết quả điều trị cụ thể. Ví dụ như đối với những ca kết quả sau cùng là loại mô học không thuận lợi (trụ cao, xâm lấn mạch máu...) chúng tôi sẽ thực hiện phẫu thuật lại để cắt giáp hoàn tất nếu trước đó bệnh nhân chỉ được cắt thùy đồng thời bệnh nhân sẽ được tư vấn điều trị bổ túc thêm bằng Iode phóng xạ, đồng thời có một chương trình theo dõi chặt chẽ hơn.

#### **4.3.5. Di căn xa**

Di căn xa thường rất hiếm gặp trong bệnh PTMC. Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ di căn xa thường dưới 1% và bệnh thường cho di căn đến phổi và xương. Một số vị trí di căn ít gặp hơn đã được báo cáo qua nhiều công trình như: di căn thận [35], di căn não.

Theo loạt nghiên cứu của Lin trên 227 trường hợp PTMC, tỷ lệ di căn xa phát hiện vào lúc chẩn đoán bệnh là 1,8% [34]. Di căn thường thấy ngay lúc chẩn đoán và ít thấy xảy ra sau khi bệnh nhân đã được điều trị ban đầu.

Trong nghiên cứu này với 465 ca PTMC được chẩn đoán và điều trị phẫu thuật, ngoài những ca mất dấu (do bệnh nhân không tuân thủ lịch tái khám hay bệnh nhân tái khám tại bệnh viện Chợ Rẫy khi được điều trị I<sup>131</sup> và không quay lại khám tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh). Trên



những bệnh nhân theo dõi ở bệnh viện Ung Bướu chúng tôi không ghi nhận có trường hợp di căn xa nào trên những 465 bệnh nhân PTMC ngay từ đầu lúc chẩn đoán cũng như sau điều trị.

#### **4.4. ĐIỀU TRỊ**

##### **4.4.1. Điều trị theo dõi – không phẫu thuật**

Với đặc tính bệnh diễn tiến chậm, tiên lượng bệnh tốt, lại thêm trên các kết quả tử thi nhiều bệnh nhân có mang bệnh mà vẫn sống bình thường và không bị bệnh gây tổn hại, bệnh nhân hoàn toàn không một biểu hiện, triệu chứng gì của bệnh lý. Vì thế có nên đặt vấn đề điều trị ra hay không, nhiều bàn cãi, tranh luận xảy ra đó là nên điều trị phẫu thuật ngay từ đầu hay chỉ theo dõi mà chưa can thiệp gì cả. Theo Ito, ngoài điều trị kinh điển là phẫu thuật cắt giáp thì một số trường hợp PTMC có thể lựa chọn phương pháp chỉ theo dõi – chưa phẫu thuật, dựa trên các cơ sở sau đây:

- Có một tần suất bệnh trong quần thể và không có biểu hiện lâm sàng. Takebe và cộng sự bằng phương tiện siêu âm phát hiện được 3,5% phụ nữ trên 30 tuổi, hoàn toàn không có triệu chứng trên lâm sàng lại có mang hạt giáp ác tính kích thước >3mm và 84% trường hợp ung thư giáp dạng nhú này có kích thước <15mm.

- PTMC có thể ngủ yên mà không gây tổn hại cho cơ thể. Tỷ lệ PTMC phát hiện qua các mẫu tử thi thay đổi từ 2,3% đến 5,2% [18],[20], có khi lên đến 36% [49], cho thấy nhiều trường hợp bệnh diễn tiến rất chậm và âm thầm, hoàn toàn không biểu hiện triệu chứng gì cho đến khi bệnh nhân qua đời vì một lý do khác.

Những bệnh nhân phù hợp với hướng xử trí này cần phải thỏa mãn những đặc điểm như: bướu không nằm cạnh khí quản nên trong một thời gian lâu dài ít có khả năng xâm lấn làm thủng khí quản, bướu không xâm lấn thân kinh hồi thanh quản nên không gây ảnh hưởng đến chức năng phát âm (khàn

giọng), bướu không có biểu hiện di căn hạch cổ và kết quả tế bào học phải là grad thấp hoặc grad trung bình. Những trường hợp này được theo dõi định kỳ từ 1 đến 2 lần mỗi năm bằng khám lâm sàng kết hợp siêu âm vùng cổ để đánh giá sự thay đổi kích thước của hạt giáp và tình trạng hạch cổ. Hạt giáp nào có kích thước tăng thêm  $\geq 2\text{mm}$  hay có hạch cổ di căn mới xuất hiện đều được chuyển sang điều trị phẫu thuật.

Qua loạt nghiên cứu với 162 bệnh nhân PTMC với thời gian theo dõi trung bình 5 năm mà không can thiệp ngoại khoa, Ito cho thấy: 27,5% trường hợp có kích thước hạt giáp gia tăng, 12,1% bướu giảm kích thước, 60,4% trường hợp kích thước bướu không đổi, và 5,5% có hạch cổ. Ito khuyến cáo thay vì điều trị phẫu thuật ngay khi có chẩn đoán thì phương pháp chỉ theo dõi - chưa phẫu thuật có thể được xem như một chọn lựa đầu tiên trong xử trí PTMC.

Tại Bệnh viện Ung Bướu Tp HCM, chúng tôi chưa có kinh nghiệm về cách xử trí chỉ theo dõi - chưa phẫu thuật. Do điều kiện thực tế ở nước ta với những khó khăn khách quan và chủ quan, điều kiện để những bệnh nhân có thể tuân thủ tốt chế độ theo dõi như trên thì khó mà thực hiện được. Ngoài ra sau khi được chẩn đoán tất cả bệnh nhân rất lo lắng và có mong muốn được phẫu thuật điều trị nên tất cả những bệnh nhân PTMC của chúng tôi đều được điều trị bằng phương pháp phẫu thuật.

#### **4.4.2. Phẫu thuật**

##### **4.4.2.1. Phẫu thuật cắt giáp**

Theo y văn đa số trường hợp PTMC có diễn tiến chậm và tương đối lành tính nhưng cũng có một số trường hợp PTMC biểu hiện những tính chất ác tính. Qua nhiều nghiên cứu ghi nhận PTMC có tỷ lệ tử vong 1%, tỷ lệ tái phát hạch 5% và tỷ lệ di căn xa 2,5% [9]. Vì vậy mà một số tác giả đưa ra quan điểm điều trị PTMC cũng cần được điều trị như ung thư tuyến giáp dạng

nhú nói chung. Đứng trên mặt lý thuyết nhằm đạt được kết quả điều trị tối ưu nhất, tất cả trường hợp đều nên cắt giáp toàn phần và điều trị  $I^{131}$  sau đó, kết quả đạt được cũng rất tốt: di căn tại chỗ, tại vùng thấp, thời gian sống còn không bệnh dài [9], [30], [45], [44], [38]. Tuy nhiên do những điều kiện kỹ thuật, trình độ tay nghề cũng như các tai biến, biến chứng của các phương pháp điều trị (ngoại khoa, xạ trị) nên nhiều tác giả không ủng hộ quan điểm này và cho rằng chỉ cần áp dụng những phương pháp điều trị giới hạn hơn [22].

Hay và cộng sự thực hiện phân tích đa biến 535 trường hợp PTMC với thời gian theo dõi trung bình 17,5 năm, có 27 trường hợp tái phát và kết luận 2 yếu tố liên quan đến việc tái phát tại chỗ – tại vùng là sự di căn hạch cổ và độ rộng của phẫu thuật cắt giáp [14]. Những tác giả này cho rằng phẫu thuật cắt bỏ cả 2 thùy tuyến giáp nên được thực hiện cho nhóm bệnh nhân này.

Baudin nghiên cứu 281 bệnh nhân PTMC, thực hiện phân tích đa biến đã xác định 2 yếu tố liên quan đến tái phát là tính đa ổ và độ rộng phẫu thuật cắt giáp. Tỷ lệ tái phát ở những trường hợp đơn ổ thấp, thậm chí khi phẫu thuật cắt thùy toàn phần trong 60 trường hợp cũng chỉ có 2 trường hợp tái phát (chiếm tỷ lệ 3,3%). Vì thế một số tác giả xem phẫu thuật cắt thùy, cắt giáp gần trọn là phẫu thuật tối thiểu. Cũng trên một vài nghiên cứu người ta thấy rằng không có lợi ích sống còn ở những bệnh nhân nguy cơ thấp được thực hiện phẫu thuật cắt giáp toàn phần. Mặt khác khi thực hiện cắt thùy, phần thùy giáp còn lại đủ bảo tồn chức năng tuyến giáp và chính khi chỉ thực hiện phẫu thuật cắt thùy sẽ làm giảm thời gian sử dụng liệu pháp điều trị nội tiết thay thế trên bệnh nhân. Khi nghiên cứu các cỡ mẫu lớn hơn người ta nhận thấy rằng nên cắt thùy giáp hơn là cắt giáp toàn phần để tránh một điều trị quá mức trên những bệnh nhân nguy cơ thấp. Hơn nữa, đối với những trường hợp bướu đa ổ ở cả 2 thùy tuyến giáp thì tỷ lệ tái phát khi thực hiện phẫu thuật cắt

thùy toàn phần là 20% so với 5% khi cắt giáp toàn phần. Vì vậy, Baudin khuyến cáo rằng phẫu thuật cắt thùy toàn phần nên được lựa chọn cho những trường hợp bướu đơn ổ và cắt trọn tuyến giáp khi bướu đa ổ [3].

Tóm lại, với những quan điểm về điều trị cũng như những khuyến cáo trên phương diện ngoại khoa đối với ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ vẫn chưa thống nhất nhau trên thế giới. Qua nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, để tiện lợi và dễ dàng trong chọn lựa với phương pháp phẫu thuật người ta đề nghị các hướng dẫn sau để xử trí với các tình huống phát hiện PTMC trên lâm sàng:

♦ PTMC phát hiện sau phẫu thuật tuyến giáp lành tính

- CGTP không cần thực hiện: những trường hợp PTMC bướu tuyến cận giáp vv..bệnh nhân đã được cắt trọn thùy giáp hay cắt giáp gần trọn sau cuộc mổ kết quả giải phẫu bệnh phát hiện thêm những nhân giáp ác tính <1cm, vấn đề đặt ra là bệnh nhân có cần được mổ lại để cắt hoàn tất tuyến giáp hay không ? trên nhiều nghiên cứu của các tác giả người ta đã đúc kết lại là không cần thiết mổ lại vì không có lợi và thậm chí còn có thể gây tổn hại không cần thiết trên một bệnh nhân đã chịu một cuộc mổ trước đó (tổn thương thần kinh hồi thanh quản, tổn thương tuyến phó giáp) vì khi mổ lại phẫu trường sẽ xơ dính rất khó phẫu tích, dễ chảy máu, khó nhận diện các cấu trúc giải phẫu như tuyến phó giáp, thần kinh hồi thanh quản trên một phẫu trường ngập máu vì thế các biến chứng dễ xảy ra như tổn thương phó giáp, thần kinh hồi thanh quản.v.v... sẽ làm giảm chức năng và chất lượng cuộc sống sau này của bệnh nhân.

- Người ta nhận thấy rằng chỉ cần theo dõi thường xuyên:

Khám lâm sàng định kỳ, thực hiện các xét nghiệm chức năng tuyến giáp, siêu âm vùng cổ kiểm tra mỗi 3 đến 6 tháng, khi có nghi ngờ thì chỉ định CT Scan vùng cổ kiểm tra.

- Nếu có di căn hạch hay tái phát tại tuyến giáp sau khi xác định chính xác bằng giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến giáp dạng nhú qua chọc hút bằng kim nhỏ tại hạch hay tại tuyến giáp, bệnh nhân sẽ được thực hiện cắt giáp hoàn tất + nạo hạch cổ.

♦ PTMC phát hiện tình cờ qua khám sức khỏe định kỳ, một bệnh lý đầu cổ, khi được chỉ định siêu âm và phát hiện ra những nhân giáp nhỏ ác tính,... đây là trường hợp PTMC được xếp vào nhóm nguy cơ thấp. Các tác giả đề nghị chỉ nên cắt thùy giáp hay cắt giáp gần trọn là đủ vì trên một số nghiên cứu người ta nhận thấy không lợi ích sống còn CGTP/nguy cơ thấp. Đối với những trường hợp bướu nhỏ đơn ổ được chỉ định cắt thùy sẽ bảo tồn được chức năng nội tiết của tuyến giáp nhờ hoạt động bù trừ của thùy còn lại và sẽ giảm thời điều trị nội tiết.

Trên những nghiên cứu mẫu lớn người ta khuyên nên cắt thùy hơn là cắt giáp toàn phần để tránh điều trị quá mức đối với những trường hợp nguy cơ thấp.

♦ PTMC thuộc nhóm phát hiện không tình cờ, bệnh nhân đến khám vì một hạch cổ ác tính chưa rõ nguyên phát hay những triệu chứng di căn xa như gãy xương bệnh lý hay di căn phổi gây ra triệu chứng cơ năng (ho khó thở) và triệu chứng thực thể một khối u phổi /phim X-quang...đây là những bệnh nhân được xếp vào nhóm nguy cơ cao. Chỉ định cắt giáp toàn phần hay gần toàn phần được đặt ra trên nhóm PTMC này đặc biệt bướu đa ổ vì sau đó sẽ rất thuận lợi trong chỉ định điều trị diệt giáp bằng Iode phóng xạ bệnh nhân chỉ được dùng một liều Iode phóng xạ thấp, cách ly và nằm lưu lại bệnh viện chỉ một thời gian ngắn. Bệnh nhân sẽ được theo dõi sự tái phát dễ dàng qua xét nghiệm định lượng thyroglobulin theo lịch khám sau này.

Tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh chúng tôi lựa chọn một phát đồ điều trị thống nhất như sau:

+ Chỉ thực hiện phẫu thuật cắt trọn thùy tuyến giáp khi lâm sàng chẩn đoán là trường hợp ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ (bướu vẫn còn khu trú trong tuyến giáp chưa ăn lan ra ngoài tuyến giáp).

+ Chúng tôi sẽ phẫu thuật với phương pháp cắt giáp gần trọn, cắt giáp gần toàn phần hay cắt giáp toàn phần khi: bướu ác tính nằm ở vị trí eo giáp, bướu ác tính đa ổ, bướu ác tính xâm lấn vỏ bao tuyến giáp hay xâm lấn vào các tổ chức lân cận như khí quản, thần kinh hồi thanh quản, mạch máu, giải phẫu bệnh lý không thuận lợi (dạng biến thể tế bào cao, trụ vv...), hạch dương tính và tùy thuộc vào tay nghề của phẫu thuật viên (sẽ thực hiện cắt giáp toàn phần, gần toàn phần hay gần trọn).

Với những căn cứ trên, trong nghiên cứu này qua 465 ca PTMC được chẩn đoán và điều trị phẫu thuật, chúng tôi đã thực hiện cắt giáp toàn phần và cắt giáp gần toàn phần trong 28,8% trường hợp và 71,2% là cắt thùy toàn phần, trong đó có 6,9% trường hợp trong bệnh cảnh phẫu thuật điều trị phình giáp hạt phát hiện nhân giáp nhỏ ác tính carcinôm tuyến giáp dạng nhú qua giải phẫu bệnh cắt thường (những trường hợp này chúng tôi không phẫu thuật lại thêm mà chỉ theo dõi).

#### **4.4.2.2. Phẫu thuật nạo hạch cổ**

Theo y văn di căn hạch cổ trong PTMC chiếm một tỷ lệ cao: Hay nghiên cứu trên 535 trường hợp trong 50 năm ghi nhận 22% trường hợp di căn hạch tại thời điểm khám lâm sàng [27]. Theo Sakorafas và cộng sự hơn 50% trường hợp có di căn hạch cổ và 5% trường hợp hạch cổ là biểu hiện đầu tiên khi bệnh nhân đến khám. Trong điều trị PTMC, xử trí hạch cổ là một vấn đề có nhiều bàn cãi nhất [79].

Nạo hạch cổ trong ung thư tuyến giáp bao gồm: hạch cổ bên (hạch nằm trong máng cảnh) và hạch cổ trung tâm (hạch trước thanh quản, dọc 2 bên khí quản từ dưới xương móng đến trên hõm ức). Ito thực hiện nạo hạch cổ phòng ngừa cho tất cả những trường hợp không phát hiện thấy hạch cổ trên lâm sàng và siêu âm. Kết quả tỷ lệ di căn hạch cổ trung tâm và hạch cổ bên lần lượt là 43% và 44% [20]. Hơn nữa, trong loạt nghiên cứu của mình, Wada cũng đưa ra kết quả tương tự với tỷ lệ di căn hạch cổ trung tâm và hạch cổ bên là 64% và 44,5% [55]. Do nhận thấy tỷ lệ di căn hạch cổ thực sự trong PTMC cao như vậy nên các nhà nghiên cứu đã đặt ra một câu hỏi: “Phải chăng nên nạo hạch cổ phòng ngừa cho tất cả những trường hợp PTMC?”.

Qua nghiên cứu, Wada đã rút ra được những kết quả hết sức thú vị: tái phát hạch cổ thường xảy ra ở nhóm bệnh nhân được nạo hạch điều trị hơn nhóm nạo hạch phòng ngừa (16,7% so với 0,43%) và điều đặc biệt là không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ tái phát hạch giữa nhóm được nạo hạch phòng ngừa và nhóm không nạo hạch phòng ngừa (0,4% và 0,65%) [55]. Dựa trên cơ sở này, các tác giả kết luận rằng nạo hạch cổ phòng ngừa trong PTMC không mang lại lợi ích đáng kể và nạo hạch cổ chỉ nên chỉ định cho những trường hợp có hạch phát hiện qua khám lâm sàng hoặc qua siêu âm và FNA trước mổ [18], [55].

Khi có chỉ định nạo hạch cổ, một số tác giả ủng hộ cho quan điểm nên nạo hạch cổ trung tâm một cách thường quy [20], [51], dựa trên những lập luận sau đây:

- Nguy cơ di căn hạch nhóm này khá cao (43% và 64% qua nghiên cứu của Ito và Wada) [18], [55].

- Thực hiện nạo hạch nhóm này vẫn đi cùng một đường mổ với phẫu thuật cắt giáp [33].

- Kết quả giải phẫu bệnh hạch nhóm này giúp cung cấp thêm thông tin về độ lan rộng của bệnh [1].

- Khi bị tái phát tại vị trí này và được xử trí bằng phẫu thuật cắt trọn hạch sau đó sẽ làm gia tăng nguy cơ tổn thương thần kinh hồi thanh quản và tuyến phó giáp [33].

Ngược lại với quan điểm trên một số tác giả lại không đồng thuận vì họ cho rằng tỷ lệ di căn hạch cổ trung tâm tuy cao nhưng không ảnh hưởng đến thời gian sống còn, đồng thời việc nạo hạch phòng ngừa còn làm tăng các biến chứng phẫu thuật như gây suy phó giáp và tổn thương thần kinh hồi thanh quản [55]. Thay vào đó, các tác giả này chỉ tiến hành nạo hạch cổ trung tâm trong những trường hợp bướu đa ổ hoặc khi có hạch xác định trên lâm sàng hay siêu âm và hạch được xác định là di căn (qua FNA hay cắt lạnh) [5], [45], [48].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ định nạo hạch cổ cho các trường hợp có hạch cổ trên lâm sàng và trên siêu âm, hay phát hiện trong lúc mổ hạch được xác định có di căn nhờ FNA hay cắt lạnh và kết quả này cũng tương thích với giải phẫu bệnh sau mổ là carcinôm tuyến giáp dạng nhú di căn hạch. Tỷ lệ di căn hạch là 8,82% (41/465 trường hợp).

Đặc điểm nhóm bệnh nhân có hạch cổ di căn:

- Hạch sờ thấy trên lâm sàng và siêu âm: 34/41- 7,3% trường hợp.
- Hạch phát hiện trong lúc mổ: 7/41- 6,7% trường hợp.
- Bướu nguyên phát đa ổ: 12/41 trường hợp.
- Kích thước bướu <5mm có 9/41 trường hợp và 32/41 trường hợp bướu có kích thước từ 5-10mm.
- Bướu nguyên phát xâm lấn vỏ bao: 11/41 trường hợp.

Tóm lại trong 41 ca PTMC có di căn hạch ngay từ lúc chẩn đoán (di căn hạch cổ trước khi bệnh nhân được điều trị) trong tổng số 465 ca PTMC



của lô nghiên cứu chúng tôi nhận thấy giữa tính chất di căn hạch và các thuộc tính khác của bướu như: tính đa ổ, kích thước bướu, tính xâm lấn vỏ bao... hoàn toàn không có mối liên quan, điều này cũng được thấy trong các công trình của các tác giả khác và trong y văn.

#### **4.4.3. Biến chứng phẫu thuật**

Khi can thiệp phẫu thuật trên một bệnh nhân có bệnh lý về tuyến giáp ngoài các tai biến ngoại khoa thông thường, các tai biến sau thường rất quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị cũng như chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Sau phẫu thuật có 52/465 trường hợp có biến chứng, chiếm tỷ lệ 11,2%, bao gồm:

- Chảy máu khi mổ: Người ta thấy rằng tỷ lệ chảy máu sau mổ thường chiếm 0,3 – 1%. Trong lúc mổ chảy máu làm tẩm nhuận các tổ chức chung quanh làm khó nhận diện các tổ chức từ đó dễ làm sai lạc nhận định và có thể làm tổn hại các tổ chức khi phẫu tích (thần kinh hồi thanh quản, tuyến phó giáp). Chảy máu sau mổ là một biến chứng cấp tính cần phải can thiệp kịp thời. Trên 200 ca nghiên cứu Schoretsanitis, Debry tiền cứu 100 ca, cả hai đều nhận thấy rằng tỷ lệ chảy máu không khác nhau trên những bệnh nhân có hay không dẫn lưu vết mổ, cũng như không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về tính chất đau, số ngày nằm viện trên hai nhóm bệnh nhân này. Trong 465 ca PTMC được điều trị ở bệnh viện chúng tôi có 8/465 trường hợp (1,7%) biến chứng chảy máu sau mổ. Trong đó có 3 ca điều trị nội khoa và 5 ca phải phẫu thuật cầm máu. Trong tám ca xảy ra biến chứng này có 2 trường hợp là cắt thùy toàn phần và 6 trường hợp còn lại là cắt giáp gần toàn phần hay cắt giáp gần trọn.

- Liệt thần kinh hồi thanh quản thoáng qua: Theo Widstrom khi thực hiện phẫu thuật cắt giáp có tìm thần kinh hồi thanh quản liệt tạm thời thần kinh hồi thanh quản 8%, liệt vĩnh viễn 1,3%. Theo Gisselson khi thực hiện

phẫu thuật cắt giáp không tìm thần kinh hồi thanh quản tỷ lệ liệt thần kinh hồi thanh tạm thời 5,4%, liệt vĩnh viễn 2,2%. Liệt vĩnh viễn là do thần kinh bị đứt do phẫu thuật, liệt tạm thời là do thiếu máu nuôi do phẫu tích, thần kinh bị chèn ép.v.v... Trong 465 ca PTMC được điều trị ở bệnh viện chúng tôi có 30/465 ca (6,5%) liệt tạm thời và tất cả đều phục hồi giọng nói trong vòng 3 tháng. Trong đó 9 ca là cắt thùy toàn phần, 21 ca còn lại là cắt giáp gần toàn phần.

- Hạ canxi sau phẫu thuật do suy tuyến phó giáp tạm thời khi tuyến phó giáp bị thiếu máu nuôi hay tuyến phó giáp bị hạ nhiệt độ do cuộc phẫu thuật được thực hiện quá lâu, ngoài ra một nguyên nhân cũng thấy trên lâm sàng đó là hội chứng đói canxi sau phẫu thuật. Người ta thấy suy tuyến phó giáp sau mổ phụ thuộc vào kinh nghiệm của phẫu thuật viên và cả về mức độ rộng của phẫu thuật: tỷ lệ suy tuyến phó giáp khi cắt trọn thùy 0%, cắt giáp gần toàn phần 1 đến 16%. Để tránh biến chứng này người ta áp dụng kỹ thuật tìm và bảo tồn tuyến phó giáp tại chỗ, phẫu tích tỷ mỹ, ghép tuyến phó giáp tự thân vào cơ ức đòn chũm hay cơ cánh tay quay. Trong 465 ca PTMC được điều trị ở bệnh viện chúng tôi có 14/465 trường hợp (3,1%) với 10 ca là cắt giáp gần toàn phần và 4 ca còn lại là cắt giáp toàn phần.

#### **4.5. TÁI PHÁT**

Theo y văn tỷ lệ tái phát của PTMC sau điều trị khoảng 2 - 6%. Trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu về những yếu tố tiên lượng trong PTMC nhằm tìm ra phương thức điều trị thích hợp.

Besic nghiên cứu 228 trường hợp PTMC điều trị và theo dõi với thời gian trung bình 84 tháng, tỷ lệ tái phát là 3,1%. Besic thực hiện phân tích đa biến và nhận ra kích thước bướu và di căn hạch cổ là những yếu tố tiên lượng độc lập với tái phát (thời gian sống còn không bệnh) [5].

Hay và cộng sự thực hiện phân tích đa biến trên 535 trường hợp PTMC với thời gian theo dõi trung bình 17,5 năm ghi nhận có 27 trường hợp tái phát và kết luận có 2 yếu tố liên quan đến tái phát tại chỗ, tại vùng là sự di căn hạch cổ trước đó (trước khi chẩn đoán và điều trị) và độ rộng của phẫu thuật đã thực hiện [14].

Baudin nghiên cứu trên 281 trường hợp PTMC, thực hiện phân tích đa biến lại kết luận 2 yếu tố liên quan đến tái phát tại chỗ, tại vùng là tính đa ổ và độ rộng của phẫu thuật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tái phát 4,5% cũng phù hợp với những kết quả nghiên cứu đã công bố tuy nhiên thời gian theo dõi có ngắn hơn so với những nghiên cứu khác trên thế giới. Cũng trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận được rằng: di căn hạch cổ, mức độ phẫu thuật, tính đa ổ, bấu xâm lấn vỏ bao và hạch di căn là những yếu tố tiên lượng quan trọng trong PTMC.

Tại thời điểm kết thúc ghi nhận thông tin (30/06/2011), có 35 trường hợp mất dấu xảy ra đa số trên những bệnh nhân được chỉ định điều trị bổ túc I<sup>131</sup> tại Bệnh viện Chợ Rẫy, với thời gian theo dõi trung bình là 42 tháng (từ 3 – 66 tháng), có 21/465 trường hợp tái phát, chiếm tỷ lệ 4,5% và không có trường hợp tử vong. Những bệnh nhân được xác định là tái phát khi lâm sàng sờ khám được một khối ở giường tuyến giáp hay ở rãnh dọc cơ ức đòn chũm, được chúng tôi xác định lại bằng siêu âm và xác định mô học bằng FNA hay kết quả cắt thường sau mổ xử trí lại.

Tất cả trường hợp tái phát là tại chỗ, tại vùng hay phối hợp cả hai. Trong đó, vị trí tái phát lần lượt là: tại tuyến giáp 5/21 ca (23,8%), hạch cổ nhóm VI 13/21 ca (61,9%) và hạch cổ bên 8/21 ca (38%).

#### **4.5.1. Tỷ lệ tái phát**

Tất cả những trường hợp tái phát trong lô nghiên cứu của chúng tôi đều được xác định bằng FNA dưới hướng dẫn của siêu âm hạt giáp hay hạch cổ nghi ngờ tái phát, nếu kết quả vẫn chưa rõ ràng chúng tôi thực hiện cắt lạnh trong lúc mổ để chẩn đoán xác định và điều trị bằng phẫu thuật thích hợp, cuối cùng kết quả cắt thường của bệnh phẩm hạch hay bướu giáp phải là carcinôm tuyến giáp dạng nhú hay carcinôm tuyến giáp dạng nhú di căn hạch thì ca đó mới được xem là một trường hợp tái phát.

Có 21 ca tái trong tổng số 465 ca PTMC được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu từ 2005 đến 2010 với thời gian theo dõi trung bình 42 tháng chiếm tỷ lệ 21/465 – 4,5%, tỷ lệ này của chúng tôi cũng nằm trong khoảng mô tả của y văn.

Tỷ lệ tái phát 3 năm và 5 năm tính theo phương pháp Kaplan-Meier trên 465 ca PTMC trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 10,3% và 21,8%.

#### **4.5.2. Liên quan giữa tái phát và các biến số khác**

##### **4.5.2.1. Giới tính – Tái phát**

Trong nhiều nghiên cứu người ta thấy rằng ung thư tuyến giáp dạng nhú xảy ra với một tỷ lệ cao ở người nữ. Điều này có thể giải thích là do bệnh lý tuyến giáp thường có ưu thế trên nữ giới. Trong thực hành lâm sàng chẩn đoán và xử trí một bệnh lý tuyến giáp trên bệnh nhân nữ thường dễ dàng hơn ở người nam đó là do cấu trúc giải phẫu vùng cổ của người nữ thường nhỏ bé mềm mại, độ căng chắc thường thấp hơn so với người nam, vì thế khi phẫu tích trên một bệnh nhân nữ thường thuận lợi và dễ dàng hơn so với nam giới. Do yếu tố tâm lý nên đa số bệnh nhân nữ thường đến khám bệnh sớm hơn nam giới, bệnh thường còn tại chỗ, tại vùng. Để xem xét yếu tố giới tính và sự

tái phát bệnh có liên quan không?. Trong tổng số 465 ca PTMC được điều trị tại bệnh viện Ung Bướu trên những ca tái phát chúng tôi thực hiện phép phân tích đơn biến với phép kiểm test Log rank  $p= 0,65$  và nhận thấy rằng không có sự liên quan. Điều này đúng về mặt logic ta cũng có thể lý giải được đó là mặc dù PTMC có xảy ra nhiều trên nữ giới, phẫu thuật trên một bệnh nhân nữ thì dễ dàng thuận lợi hơn, bệnh nhân nữ thì lo lắng về bệnh lý nhiều hơn nên đến sớm hơn... Nhưng thực tế do PTMC có thể xem là ca phát hiện bệnh rất sớm đa số các trường hợp là nhờ siêu âm đặc biệt là siêu âm với những đầu dò có độ phân giải cao kết hợp với FNA dưới hướng dẫn của siêu âm, đây là những tiến bộ của khoa học kỹ thuật ứng dụng vào y học tạo ra một cuộc cách mạng trong chẩn đoán. Nếu bệnh nhân được chẩn đoán sớm và phẫu thuật đúng theo khuyến cáo các nghiên cứu của các tác giả có số lượng lớn bệnh nhân PTMC đã công bố trên thế giới, thì dù bệnh có xảy ra trên giới tính nào tái phát cũng sẽ thấp và hoàn toàn không có ưu thế trên giới tính nào cả là do kết quả điều trị quá tốt.

#### **4.5.2.2. Tuổi - Tái phát**

Tuổi của bệnh nhân lúc phẫu thuật là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng ảnh hưởng đến sống còn không tái phát của PTMC. Điều này được kết luận dựa theo nghiên cứu tại Nhật trên 2070 bệnh nhân PTMC. Bệnh nhân với nhóm tuổi trẻ (<55 tuổi) cho tỷ lệ sống còn không tái phát cao hơn so với nhóm tuổi trên 56 tuổi. Tuy nhiên tuổi lại không phải là yếu tố nguy cơ cho tái phát [63]. Điều này được giải thích do trong nghiên cứu này, những người trên 56 tuổi hoặc hơn nữa, phần lớn tử vong vì những nguyên nhân khác chứ không phải PTMC, và chính điều này làm giảm tỷ lệ sống còn không tái phát xuống.

Trong một nghiên cứu khác báo cáo năm 2014 về sự liên hệ giữa tuổi và sự tiến triển của bướu, họ chia ra các nhóm tuổi <40, 40-59 và từ 60 tuổi

trở lên và có một kết quả thú vị. Các PTMC ở nhóm người lớn tuổi (>60 tuổi) lại có xu hướng nhỏ và ổn định, điều này khá khác biệt với các hiểu biết về PTC người lớn tuổi là yếu tố tiên lượng xấu cho nguy cơ tử vong vì ung thư. Họ cho rằng nhóm người lớn tuổi với PTMC nguy cơ thấp là đối tượng thích hợp nhất để theo dõi. Ngược lại, PTMC ở người trẻ có độ ác tính cao hơn so với nhóm trung niên và cao tuổi. Điều này cũng phù hợp với tỷ lệ tái phát cao hơn ở nhóm trẻ tuổi [28]. Người ta nhận thấy ở bệnh nhân nữ mốc 50 tuổi thì tiên lượng bệnh sẽ khác nhau trên bệnh lý ung thư tuyến giáp và ở nam giới thì mốc tuổi là 45 tuổi. Để đơn giản, thuận tiện trong việc nghiên cứu và theo dõi đa số các tác giả chọn mốc tuổi 45 tuổi chung cho cả hai giới trong nhân nhóm nghiên cứu bệnh lý PTMC về kết quả điều trị và tiên lượng bệnh.

Do tính chất đặc thù riêng trong 465 bệnh nhân PTMC được điều trị tại bệnh viện chúng tôi, để thực hiện việc khảo sát sự liên quan giữa tuổi và tái phát chúng tôi thực hiện việc phân tích đơn biến giữa hai yếu tố trên với phân nhóm tuổi  $\leq 44$  và  $> 44$  với phép kiểm test Log rank  $p= 0,81$  và nhận thấy yếu tố tuổi không liên quan tới tái phát.

#### **4.5.2.3. Di căn hạch - Tái phát**

Tùy theo nghiên cứu tỷ lệ di căn hạch trong carcinôm tuyến giáp dạng nhú từ 13,5% - 61,1%. Di căn hạch cổ trong PTMC cũng giống như trong carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước lớn. Tùy theo đường dẫn lưu bạch huyết di căn có thể đến nhóm hạch cổ bên (II, III, IV) hay nhóm hạch cổ trung tâm (VIA, VIB, VIC, VID). Nói chung là vị trí di căn rất rộng. Bước có di căn đến hạch là một trong những yếu tố tiên lượng xấu cho PTMC. Nếu có di căn hạch được phát hiện tại thời điểm hiện tại, thì nguy cơ di căn hạch trong tương lai tăng lên đáng kể, khoảng 11 – 22% so với 0,8 – 6% ở những bệnh nhân hạch âm tính. Hơn nữa, nhiều nghiên cứu cho thấy tăng nguy cơ di căn xa đáng kể (lên tới 11 lần) khi có di căn hạch. Điều này cũng được ghi nhận là

làm tăng nguy cơ tái phát. Các dữ liệu từ ít nhất một nghiên cứu đã cho thấy di căn hạch đại thể và/hoặc có phá vỡ vỏ bao hạch sẽ có nguy cơ cao bị tái phát hơn là những trường hợp có di căn hạch vi thể, không phát hiện trên lâm sàng. Một nghiên cứu khác cho thấy những bệnh nhân có hạch cổ di căn sờ thấy được thì có tỷ lệ tái phát khoảng 16% sau khi đã điều trị hạch, so sánh với 0,43% ở nhóm chỉ nạo hạch phòng ngừa (trong đó 66% là có di căn hạch trên mô học). Một nghiên cứu khác đã chứng minh, việc nạo hạch cổ tận gốc biến đổi khi siêu âm hạch bất thường đã cho kết quả cải thiện tỷ lệ sống còn không tái phát khá rõ ràng. Do đó, những bệnh nhân có di căn hạch cổ, đặc biệt có thể sờ thấy được, cần được điều trị nạo hạch [91], [92].

Trong một phân tích gộp trên số lượng lớn bệnh nhân, tỷ lệ sống còn 10 năm của nhóm có di căn hạch thấp hơn so với nhóm không có di căn hạch, tuy chênh lệch là không nhiều (93% so với 94,9%), nhưng có ý nghĩa thống kê ( $p=0,0042$ ) [91], [92].

Trong 465 bệnh nhân PTMC được điều trị tại bệnh viện chúng tôi, để thực hiện việc khảo sát sự liên quan giữa di căn hạch và tái phát chúng tôi thực hiện phép kiểm test log-rank với  $p = 0,007$ , thấy yếu tố di căn hạch có liên quan tới tái phát. Điều này cũng phù hợp với nhiều kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới [62],[69],[77],[78],[81].

#### **4.5.2.4. Kích thước bướu - Tái phát**

Kích thước bướu là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất của ung thư tuyến giáp dạng nhú nhưng hiện còn nhiều bàn cãi về việc xác định ngưỡng giá trị của kích thước. Một số tác giả cho rằng kích thước bướu >5mm vẫn là yếu tố nguy cơ làm giảm sống còn của bệnh [40] và tăng tỷ lệ tái phát [36], trong khi những tác giả khác lại lấy ngưỡng giá trị  $\geq 8$ mm.

So sánh tiên lượng của PTMC và các PTC có kích thước từ 11 đến 20mm. Nghiên cứu đoàn hệ của Rossi và cộng sự được thực hiện tại bệnh

viện thuộc Đại học Ferrara tại Ý, trên 243 bệnh nhân PTMC và 183 bệnh nhân PTC 11-20mm. Kết quả cho thấy tỷ lệ xâm lấn vỏ bao, tỷ lệ di căn hạch và di căn xa tại thời điểm chẩn đoán của nhóm PTMC đều thấp hơn so với PTC có ý nghĩa. Bằng phân tích đa biến cho thấy di căn hạch có liên quan đến kích thước bướu, những bệnh nhân có bướu 11-20mm có khả năng di căn hạch cao gấp 2,1 lần so với PTMC tại thời điểm chẩn đoán. Đồng thời xâm lấn vỏ bao cũng dự đoán khả năng di căn hạch, với khoảng 1,9 lần cao hơn ở những người có bướu xâm lấn vỏ bao. Giới nữ có khả năng di căn hạch thấp hơn 3 lần so với nam giới. Tác giả nghiên cứu đưa ra kết luận PTC 11-20mm có xu hướng xâm lấn hơn với di căn hạch và di căn xa cao hơn so với PTMC [42],[76],[77],[79].

Những bệnh nhân với PTMC cũng có tiên lượng khác nhau dựa trên kích thước bướu. Điều này được chứng minh qua nghiên cứu của Noguchi và cộng sự. Tác giả kết luận rằng nhóm bệnh nhân có bướu 1-5mm có tỷ lệ sống còn không tái phát sau 35 năm theo dõi sau phẫu thuật cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có bướu 6-10mm [63].

Năm 2004, TNM đã thay đổi hệ thống phân loại, với T1 là bướu từ 2cm đường kính trở xuống. Điều này gây mâu thuẫn với các kết luận này, nếu tỷ lệ sống còn không tái phát vẫn được coi là một kết cuộc để đo lường và đánh giá tiên lượng [63].

Gần đây có xu hướng xác định điểm cut-off của kích thước bướu để xác định khả năng tái phát tại chỗ hay tái phát xa của PTMC. Điều này vẫn còn tranh cãi. Kasai và Sakamoto dùng ngưỡng 5mm, và gợi ý rằng bướu trên 5mm có thể có biểu hiện lâm sàng ác tính hơn, với khả năng di căn hạch cao hơn [47]. Roti và cộng sự lại cho rằng bướu trên 8mm mới có khả năng cho di căn hạch và di căn xa nhiều hơn [77], [78]. Nhiều nghiên cứu khác như của Chow và Wada cũng cho rằng 5mm là ngưỡng phù hợp, vì bướu cho di căn



hạch nhiều hơn, mặc dù điều này không ảnh hưởng có ý nghĩa đến dự hậu của bệnh nhân [13]. Tuy nhiên, một nghiên cứu của Beatriz Mantinan thực hiện tại Tây Ban Nha lại không ghi nhận sự khác biệt về tiên lượng với kích thước bướu khác nhau [59].

Do kết quả ghi nhận trên siêu âm của 465 bệnh nhân PTMC của chúng tôi tập trung nhiều ở kích thước 6mm nên chúng tôi thực hiện phép phân tích đơn biến giữa kích thước bướu lớn hơn và nhỏ hơn 6mm với thuộc tính tái phát để xem thuộc tính kích thước bướu và tái phát có liên quan không?. Chúng tôi thực hiện phép kiểm test log-rank với  $p = 0,58$  thấy không có sự liên quan.

#### **4.5.2.5. Loại giải phẫu bệnh - Tái phát**

Mô học của bướu cũng là một yếu tố có tính chất tiên lượng cho PTMC. Bướu xơ hóa là một trong số đó, có sự liên quan có ý nghĩa giữa bướu dạng xơ hóa trong PTMC với di căn hạch hoặc di căn xa. Tuy nhiên, sự phát triển mô sợi trong bướu cũng được biết là có liên quan với bướu tăng sinh xâm lấn. Điều này cho thấy tính xâm lấn của PTMC có thể có liên hệ với độ dày đặc của chất nền và tăng sinh mạch máu.

Tế bào có dạng trụ cao cũng đã được báo cáo là một loại giải phẫu bệnh có độ ác tính cao trong các loại biến thể bệnh lý carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ. Carcinôm tuyến giáp biến thể tế bào trụ cao, là carcinôm tuyến giáp dạng nhú với các tế bào biểu mô trụ cao, dạng bệnh lý này chiếm 10% trường hợp PTMC, thường gặp ở người già có bệnh học ác tính hơn loại bình thường, nguyên nhân carcinôm tuyến giáp dạng nhú biến thể trụ cao được cho là dạng ác tính hơn các loại bình thường khác là do bướu thường xâm lấn mô mềm ngoài tuyến giáp và xâm lấn mạch máu. Tuy nhiên điều này vẫn còn đang được tìm hiểu thêm trong các nghiên cứu lớn hơn [64]. Trong loạt nghiên cứu này 465 ca PTMC của chúng tôi có 4 ca được phát hiện

những ca này tùy thuộc vào mức độ xâm lấn hay không điều trị ban đầu là cắt giáp toàn phần hay cắt trọn thùy nhưng sau khi có giải phẫu bệnh cắt thường là carcinôm tuyến giáp dạng nhú biến thể trụ cao thì đều được chúng tôi thực hiện phẫu thuật lại để cắt giáp hoàn tất. Để kiểm định có mối liên quan nào giữa sự tái phát và yếu tố giải phẫu bệnh, chúng tôi thực hiện phép kiểm đơn biến test Log-rank với  $p=0,95$  thì thấy không có sự liên quan giữa yếu tố mô học và tái phát. Kết quả này của chúng tôi cũng thấy phù hợp với kết quả của nhiều tác giả khác trên thế giới.

#### 4.5.2.6. Tính đa ổ - Tái phát

Tính chất đa ổ của PTMC cũng đóng vai trò là một yếu tố tiên lượng. Trong nghiên cứu của tác giả Mantinan đã đưa ra các yếu tố có thể ảnh hưởng đến tái phát như tính đa ổ, kích thước bướu, và giai đoạn theo TNM,... Dựa theo phân tích đơn biến kết quả cho thấy có sự liên quan có ý nghĩa giữa tính đa ổ của bướu với tỷ lệ tái phát. Nhóm có bướu đa ổ có tỷ lệ tái phát cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có bướu đơn ổ. Nghiên cứu này khẳng định tính đa ổ cũng là một yếu tố tiên lượng độc lập cho tái phát [60]. Các nghiên cứu cho thấy tính đa ổ của bướu chiếm từ 17-37% các trường hợp. Cắt lát hàng loạt bệnh phẩm carcinôm tuyến giáp dạng nhú cho thấy rõ tính đa ổ này lên đến 87,5%. Dù ngay cả có xuất độ cao tính đa ổ của bướu, xuất độ tái phát ở thùy giáp còn chừa lại chỉ 4,6 đến 8%. Qua kết quả nhiều công trình nghiên cứu các tác giả Cummingham, Cady và nhiều tác giả khác đều đồng ý rằng tính đa ổ của bướu không ảnh hưởng đến tỷ lệ sống còn.

Mazzaferri và Jhiang nhận thấy tính đa ổ thường gặp trong carcinôm tuyến giáp dạng nhú [56],[60]. Trước đây người ta cho rằng tính đa ổ trong carcinôm tuyến giáp dạng nhú là sự di căn trong chính tuyến giáp và không phải là các bướu riêng rẽ xuất phát tại chỗ. Các bằng chứng hiện nay cho thấy ngược lại. Một nghiên cứu cho thấy chỉ 2/17 bệnh nhân có bướu đa ổ có tái

sắp xếp gene RET/PTC giống nhau trong các bướu đa ổ vi thể trong cùng tuyến giáp. Điều này cho thấy các bướu phát xuất được lập trên nền tảng nhạy cảm của gene và môi trường. Điều này giải thích tại sao sự tái phát thùy đối bên được tìm thấy nhiều năm sau đó.

Nhiều nghiên cứu khác cũng khẳng định lại quan điểm này [7], [20]. Chỉ 1,2% những bệnh nhân PTMC đơn ổ có tái phát, trong khi đó tỷ lệ này là 8,6% ở những PTMC đa ổ. Những bệnh nhân có từ 2 ổ trở lên trong một thùy thì sẽ có tăng nguy cơ có một ổ khác nữa ở thùy đối diện. Khi phân tích các bướu PTMC đa ổ trong cùng một tuyến giáp cho thấy một vài ổ bướu có chung một nguồn gốc, các ổ bướu khác lại có nguồn gốc riêng biệt. Do đó, một vài ổ bướu sẽ có lan tràn bên trong tuyến giáp, các ổ khác sẽ phát triển độc lập [7], [64]. Tuy nhiên, một nghiên cứu thực hiện tại Pháp năm 2012 với mục đích xác định sự liên quan của tính đa ổ với tỷ lệ tái phát, di căn hạch và di căn xa thì kết luận của họ là không tìm được sự liên quan nào [76]. Điều này cho thấy tính đa ổ của bướu PTMC cần phải được nghiên cứu trong các nghiên cứu lớn hơn, với thời gian theo dõi dài, để có thể đánh giá vai trò của tính đa ổ và sự tái phát.

Trong loạt nghiên cứu 465 ca PTMC xét trên những ca tái phát và những ca bệnh với bướu có tính chất đa ổ. Thực hiện phép kiểm Test log-rank  $p=0,002$  chúng tôi thấy có sự liên quan giữa các ca tái phát và bướu có tính chất đa ổ. Đúng về mặt logic điều này cũng có thể giải thích một cách hợp lý là do trong bệnh lý carcinôm tuyến giáp dạng nhú tính chất đa ổ là một trong hai tính chất nổi trội của loại bệnh lý này. Mặc khác để phát hiện tính đa ổ thì nhờ đánh giá của siêu âm, những khối bướu có kích thước  $> 2\text{mm}$  thì mới có thể phát hiện trong thực tế lâm sàng hiện nay. Khi kích thước bướu  $< 2\text{mm}$  thì vô phương phát hiện. Vì thế đối với một trường hợp PTMC nếu chỉ được cắt thùy thì khi một trường hợp được gọi là tái phát thì thật khó xác định đây là

một trường hợp tái phát hay là một trường hợp bướu đa ổ ở bên thùy còn lại lớn lên sau khi bệnh nhân được điều trị phẫu thuật cắt thùy trước đây. Cũng tương tự như thế đối với trường hợp PTMC được phẫu thuật cắt giáp gần trọn hay cắt giáp gần toàn phần thì bướu tái phát trên phần mô giáp còn chừa lại thì cũng có thể rơi vào tình huống như trên một trường hợp bệnh nhân đã được cắt thùy điều trị. Nói tóm lại do tính chất đa ổ của bệnh lý carcinôm tuyến giáp dạng nhú nên khi can thiệp không triệt để trên mô giáp (cắt thùy hay cắt gần trọn, cắt gần toàn phần) sẽ còn chừa lại một phần mô giáp vì thế sẽ có khả năng bướu nhỏ còn sót lại hay bướu tái phát trên phần mô giáp này.

#### **4.5.2.7. Bướu vỡ vỏ bao - Tái phát**

Bướu nguyên phát xâm lấn qua vỏ bao tuyến giáp là một trong những yếu tố tiên lượng của ung thư tuyến giáp dạng nhú ở mọi kích thước. Khi bướu xâm lấn vỏ bao thì sự xếp giai đoạn bệnh bị ảnh hưởng rất lớn bất chấp kích thước bướu, bất chấp có hay không di căn hạch khi ấy xếp loại bướu T4 và bệnh đã ở giai đoạn III. Nếu bướu dính hay xâm lấn tới thần kinh hồi thanh quản, hoặc lớp cơ thực quản thì tỷ lệ sống còn không tái phát giảm đáng kể [59],[63],[65]. Trong thực tế lâm sàng đối với những trường hợp này khi không thể thực hiện những phẫu thuật triệt để như cắt rộng hơn, một phần bướu dính trên một lame mỏng mô của tổ chức bị xâm lấn được để lại và bệnh nhân được điều trị bổ túc bằng Iode phóng xạ, theo dõi những ca tái phát thuộc những trường hợp này người ta nhận thấy bướu diễn tiến xâm lấn sâu hơn và đây chính là nguyên nhân gây tử vong cho bệnh nhân sau này.

Theo hệ thống phân loại TNM lần thứ 7, thì T1a được phân loại là bướu 1cm hoặc nhỏ hơn, giới hạn trong tuyến giáp. Tuy nhiên nếu PTMC có lan tràn tối thiểu ngoài tuyến giáp (ví dụ bướu xâm lấn cơ ức giáp, hoặc mô mềm cạnh tuyến giáp) thì được phân loại là T3, tương ứng với ít nhất là giai đoạn III, bất kể tình trạng hạch (nếu bệnh nhân trên 45 tuổi). Mặc dù lan tràn

ngoài tuyến giáp đã được biết khá rõ là yếu tố tiên lượng trong ung thư tuyến giáp, nhưng lan tràn tối thiểu ngoài tuyến giáp thì chưa được chứng minh là liên quan tới tái phát trong nhiều nghiên cứu. Một nghiên cứu thực hiện tại Hàn Quốc cho kết quả lan tràn tối thiểu ngoài tuyến giáp có liên quan một cách có ý nghĩa với kích thước bướu, di căn hạch trung tâm, và khó xác định giới hạn bướu trên siêu âm. Các PTMC có xâm lấn tối thiểu ngoài tuyến giáp có kích thước thường lớn hơn các PTMC không có xâm lấn. Tuy nhiên tỷ lệ tái phát ở nhóm có xâm lấn tối thiểu cũng tương tự như nhóm không có. Như vậy, tác giả cho rằng PTMC lan tràn tối thiểu ngoài tuyến giáp không phải là một yếu tố tiên lượng quan trọng, và nên xem xét lại việc xếp giai đoạn T3 cho những bướu này [61].

Trong loạt nghiên cứu 465 ca PTMC do thời gian theo dõi còn khá hạn chế, chưa đủ lâu dài như các công trình của các tác giả nước ngoài, đây cũng chính là nhược điểm của các nghiên cứu ở nước ta. Vì thế chúng tôi chỉ xét trên những ca tái phát mà bướu có tinh chất vỡ vỏ bao (xâm lấn). Thực hiện phép kiểm Test log-rank  $p=0,66$  chúng tôi thấy không có sự liên quan giữa các ca tái phát và bướu có tính chất vỡ vỏ bao (xâm lấn).

#### **4.5.2.8. Hạch vỡ vỏ bao - Tái phát**

Các dữ liệu từ ít nhất một nghiên cứu đã cho thấy di căn hạch đại thể và/hoặc có phá vỡ vỏ bao hạch sẽ có nguy cơ cao bị tái phát hơn là những trường hợp có di căn hạch vi thể, không phát hiện trên lâm sàng. Đúng về mặt logic khi hạch di căn bị vỡ thì trên đại thể cũng như vi thể tế bào ung thư đã lan tràn ra ngoài hạch và trên đường đi xa tới các cơ quan khác. Người ta cũng nhận thấy rằng sẽ có tăng nguy cơ di căn xa đáng kể (lên tới 11 lần) khi có di căn hạch [3],[5],[13],[20],[27]. Mặc dù đã có nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới chứng minh được rằng di căn hạch trong carcinôm tuyến giáp dạng nhú không ảnh hưởng đến tiên lượng sống còn của bệnh nhân,

nhưng ngày nay người ta nhận thấy khi hạch > 4cm + vỡ vỏ bao xảy ra trên những bệnh nhân > 45 tuổi thì có ảnh hưởng đến tiên lượng sống còn.

Trong loạt nghiên cứu 465 ca PTMC không có ca nào di căn xa sau điều trị trong quá trình theo dõi, xét trên những ca tái phát và hạch có tính chất vỡ vỏ bao (xâm lấn). Thực hiện phép kiểm Test log-rank  $p= 0,66$  chúng tôi thấy không có sự liên quan giữa các ca tái phát và hạch có tính chất vỡ vỏ bao (xâm lấn).

#### **4.5.2.9. Mức độ phẫu thuật - Tái phát**

Độ rộng của phẫu thuật cũng có ảnh hưởng đến tiên lượng sống còn cũng như tái phát của bệnh lý carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ. Tỷ lệ tái phát của PTMC đa ổ được cắt giáp toàn phần là 2,3 – 5%, trong khi đó cắt thùy cho tỷ lệ tái phát lên tới 8,2 – 25%, trong khi đó PTMC đơn ổ được cắt thùy thì tỷ lệ tái phát chỉ 3 – 4%. Điều này cũng tương tự với PTMC đa ổ được cắt giáp gần toàn phần [7]. Điều này được lý giải có thể là do tính đa ổ của PTMC cũng tương tự như PTC, khi cắt trọn thùy hay cắt giáp gần trọn thì thùy giáp còn lại hay phần mô giáp còn chừa lại ở cực trên tuyến giáp có khả năng có bướu còn nhỏ và sau này sẽ phát triển lên. Trong loạt nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có 3 ca tái phát ở thùy còn lại (hay bướu đa ổ) và 2 ca bướu phát triển ở phần mô giáp còn chừa lại ở cực trên tuyến giáp (cũng có thể bướu đa ổ và lớn lên!). Đây cũng là một lý do một số tác giả ủng hộ mạnh mẽ quan điểm cắt giáp toàn phần trên bệnh nhân PTMC.

Thoạt nhìn vào kết quả ta thấy dường như đối với những ca PTMC càng được phẫu thuật triệt để thì lại có tỷ lệ tái phát cao hơn so với những ca PTMC chỉ cắt thùy, nhưng thật ra không phải như thế, điều này được giải thích là do trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu về PTMC đã được công bố, người ta đã thống nhất trên phát đồ điều trị đối với những bệnh nhân PTMC thuộc nhóm nguy cơ thấp: bướu < 1cm + đơn ổ + chưa xâm lấn vỏ bao

thì chỉ thực hiện phẫu thuật cắt trọn thùỵ tuyến giáp là đủ (ít gây biến chứng, giảm thời gian điều trị nội tiết). Đối với những bệnh nhân PTMC thuộc nhóm nguy cơ cao: bướu đa ổ, xâm lấn vỏ bao, di căn hạch...thì phải thực hiện phẫu thuật rộng hơn đó là cắt giáp toàn phần hay gần toàn phần, gần trọn và trên những bệnh nhân này tỷ lệ tái phát cũng xảy ra cao hơn nhóm nguy cơ thấp. Tái phát chủ yếu xảy ra ở giương tuyến giáp (trên mô giáp còn lại) hay tái phát xảy ra ở lô hạch cổ bên hay hạch cổ trung tâm. Trong loạt nghiên cứu của chúng tôi 465 ca PTMC được phẫu thuật chúng tôi thực hiện theo hướng dẫn trên và thu được kết quả như trên, kết quả thu được này cũng phản ánh đúng giá trị của các phương pháp điều trị phẫu và phù hợp với kết quả các công trình đã công bố trên thế giới.

#### **4.5.2.10. Nhóm có chỉ định điều trị bổ túc ( $I^{131}$ ) và tái phát**

Tất cả những bệnh nhân PTMC trong loạt nghiên cứu của chúng tôi sau khi được phẫu thuật nếu bướu vỡ vỏ bao, hạch cổ dương tính, bướu đa ổ, xâm lấn thần kinh hồi thanh quản, khí quản.v.v... đều được chỉ định điều trị bổ túc Iode phóng xạ. Nhưng do điều kiện thực ở thời điểm này (2006→2010) bệnh viện chúng tôi chưa được Cục An Toàn Phóng Xạ Quốc Gia cho phép quản lý và sử dụng Iode phóng xạ. Vì thế các bệnh nhân có chỉ định điều trị phóng xạ đều được chuyển qua bệnh viện Chợ Rẫy và những bệnh nhân này thường điều trị và theo dõi tại bệnh viện này. Chính vì thế vấn đề theo dõi trên những bệnh này khá khó khăn, chúng tôi chỉ theo dõi được trên những bệnh nhân chịu quay lại tái khám ở bệnh viện Ung Bướu hay những bệnh nhân từ chối điều trị  $I^{131}$  ngay từ đầu. Chúng tôi thực hiện phép kiểm test Log-rank trên nhóm bệnh nhân có chỉ định  $I^{131}$  và tái phát với  $p=0,02$  thấy có sự liên quan. Điều này cũng dễ lý giải vì nhóm bệnh nhân này là nhóm gộp của các bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ mà người ta đã ghi nhận trên bệnh lý PTMC (đa ổ, di căn hạch, bướu xâm lấn, độ rộng phẫu

thuật). Vì thế ở mỗi nhóm riêng rẽ trong tổng nhóm bệnh lý này thì đều có chỉ định cần phải nên điều trị bổ túc bằng  $I^{131}$  nhằm đạt được hiệu quả điều trị tối đa. Đúng trên mặt logic đây là nhóm mà khả năng tái phát có xác suất xảy ra cao nhất. Thật vậy điều này đã thật sự xảy ra. Trong loạt nghiên cứu 465 ca PTMC xét trên những ca tái phát và nhóm có chỉ định điều trị hỗ trợ  $I^{131}$ . Trên các công trình nghiên cứu đã công bố của các tác giả nước ngoài, người ta đã ghi nhận rằng tái phát thường xảy ra trên những bệnh nhân PTMC có những yếu tố như: bướu xâm lấn vỡ vỏ bao, hạch cổ di căn, giải phẫu bệnh không thuận lợi, phẫu thuật không lấy hết bướu... vì thế điều trị hỗ trợ iode phóng xạ là chỉ định được khuyến cáo cho những trường hợp này.

#### **4.5.3. Phân tích đa biến liên quan các thuộc tính bướu và tái phát**

Chúng tôi thực hiện phân tích đơn biến các yếu tố như: tuổi, giới, kích thước bướu, di căn hạch, loại giải phẫu bệnh, tính đa ổ của bướu, sự vỡ vỏ bao của bướu và hạch, mức độ phẫu thuật nhằm tìm ra mối liên quan đến sự tái phát. Kết quả chỉ ghi nhận được tính đa ổ, di căn hạch cổ và mức độ phẫu thuật là các yếu tố liên quan đến tái phát bệnh. Điều này cũng khá là hợp lý khi xét trên các đặc tính đặc thù của bệnh lý PTMC đó là tính đa ổ và di căn hạch cũng như PTC, đặc biệt với tính chất bướu di căn trong mô tuyến giáp và tính sinh bạch mạch, dù với kích thước nhỏ nhưng nếu bệnh chỉ được cắt thùy thì nhiều khả năng những bướu nhỏ ở thùy còn lại sẽ phát triển tiếp và lớn lên hay thậm chí đối với hạch cũng thế, hạch sẽ lớn lên cho đến lúc lâm sàng phát hiện được. Điều này cũng rất khó nói đó là tái phát hay là diễn tiến phát triển lâm sàng của bướu và hạch lớn lên theo thời gian của bệnh. Trong điều kiện thực tế tại bệnh viện Ung Bướu tại thời điểm 2006 -2010 với các máy siêu âm được trang bị kích thước tối thiểu của một hạt giáp có thể phát hiện là 2mm. Với những đầu dò có độ phân giải cao trên những máy siêu âm hiện đại thì một hạt giáp có kích thước 1mm cũng có thể phát hiện được, tuy nhiên ở bệnh



viện chúng tôi không được trang bị những phương tiện này nên một bướu <2mm sẽ cũng không thể phát hiện được. Ngoài ra trên thực tế thực hành lâm sàng hằng ngày, để phát hiện một bướu giáp nhỏ khoảng 2-3 mm không phải bác sĩ siêu âm nào cũng làm được mà nó phụ thuộc nhiều vào kỹ năng tay nghề của từng bác sĩ siêu âm. Đây cũng là một biến số của sai số vừa ngẫu nhiên (tùy thuộc tay nghề bác sĩ siêu âm) vừa là sai số hệ thống (các đầu dò không thể phát hiện khi bướu có kích thước < 2 mm) trong việc chẩn đoán và điều trị carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ của bệnh viện chúng tôi tại thời điểm 2006 – 2010.

**Bảng 4.2.** Tỷ lệ tái phát qua các nghiên cứu

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Số ca (n)</b>	<b>Tái phát (%)</b>	<b>Thời gian theo dõi trung bình (tháng)</b>
Baudin	207	3,9	52
Chow	203	5	101
Cheema	174	8	134
Besic	228	3,1	84
Trần V. Thiệp	86	0	—
NC này	465	4,5%	42

Tóm lại sau khi phân tích đơn biến các thuộc tính giữa bướu và tái phát, chúng tôi nhận thấy: các thuộc tính như đa ổ, di căn hạch, kiểu phẫu thuật (độ rộng phẫu thuật), nhóm bệnh nhân có chỉ định điều trị bổ túc I<sup>131</sup> thì có liên quan tới tái phát. Để tìm ra những yếu tố có liên quan thật sự và tác động hỗ tương với nhau ảnh hưởng đến sự tái phát của PTMC sau quá trình điều trị.

Chúng tôi thực hiện sự phân tích đa biến giữa các thuộc tính của bướu: Tuổi tác, giới tính, sự di căn hạch ngay từ lúc bệnh được chẩn đoán, kích thước bướu, tính chất đa bướu, tính chất xâm lấn bướu, tính chất hạch vỡ vỡ

bao, loại phẫu thuật điều trị (mức độ phẫu thuật), điều trị bổ túc  $I^{131}$ ... và sự tái phát, độ tự do  $df = 1$  và kết quả thu được như sau: tính đa ổ, di căn hạch ngay từ đầu liên quan tới tái phát có ý nghĩa thống kê.

Tóm lại khi phân tích đa thì chỉ có hai tính chất liên quan đến tái phát sau điều trị đó là bướu đa ổ và di căn hạch ngay từ khi bệnh được chẩn đoán. Kết quả này thu được qua nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với những công trình đã công bố của các tác giả nước ngoài.

**Bảng 4.3.** Kết quả điều trị PTMC trên thế giới

Tác giả	Theo dõi (năm)	Số ca	Tỷ lệ tái phát	Tỷ lệ tử vong	Tiền lượng
YU- cs	15	18445	-	-	Tuổi > 45, N (+), Bướu xâm lấn
NOGUCHI	15	2070	3,5	0,6	Bướu > 6mm, N (+)
LEE	12	2014	6,3	0	N (+)
HAY-cs	12,7	900	6	0,3	Đa ổ, N (+)
ITO-cs	10	626	5	0	N (+)
PELIZZO	8,5	403	6	0,2	Bướu > 5mm PT giới hạn
BAUDIN	7,3	281	3,9	-	Đa ổ, PT giới hạn
CHOW-cs	10	203	7,3	1	Đa ổ, PT giới hạn
NC nàynày	3,5	465	4,5	0	Đa ổ, N (+)

Trong nghiên cứu này có một số trường hợp bị tái phát hạch chỉ một thời gian không lâu sau phẫu thuật (sau 3 tháng và 6 tháng). Những bệnh nhân này đều được siêu âm đánh giá trước và sau khi mổ. Vì thế các bệnh nhân này được xử lý nạo hạch cổ lại (hạch cổ bên, hạch nhóm VI). Đa số các tác giả đều đồng ý rằng siêu âm là phương tiện hữu ích nhất để phát hiện di căn hạch

cổ, với giá trị tiên đoán dương > 80%. Tuy nhiên, độ nhạy và giá trị tiên đoán âm của siêu âm trong xác định hạch cổ di căn chỉ 38% và 66% nên chúng tôi nạo hạch cổ trong PTMC chỉ khi hạch được xác định là di căn nhờ vào FNA hạch nghi ngờ dưới hướng dẫn của siêu âm hay thực hiện việc cắt lạnh hạch trong cuộc mổ. Mặc khác không thể đòi hỏi được sự đồng nhất tuyệt đối trong kết quả siêu âm trên các bệnh nhân trong lô nghiên cứu vì thế chắc chắn sẽ có sự bỏ sót trong việc phát hiện những ổ bướu nhỏ thùy đối bên. Do vậy, khoảng thời gian tái phát tương đối ngắn sau phẫu thuật có thể do sự hạn chế của phương tiện đánh giá trước mổ (bướu hay hạch có kích thước <2mm và phát triển lớn lên theo thời gian).

Chẩn đoán chính xác di căn hạch cổ trước mổ giúp định hướng nạo hạch cổ điều trị và có thể giúp giảm thiểu nguy cơ tái phát. Tác giả Kwak nghiên cứu 671 trường hợp PTMC nhận thấy rằng những yếu tố tiên đoán độc lập di căn hạch cổ bên là những đặc tính trên siêu âm: bướu nằm ở cực trên, có vôi hóa và nằm sát vỏ bao tuyến giáp. Theo Kwak, khi những dấu hiệu này được phát hiện cần phải thực hiện thêm những xét nghiệm khác để giúp làm tăng độ chính xác trong chẩn đoán di căn hạch cổ [15].

## **KẾT LUẬN**

Qua hồi cứu 465 trường hợp ung thư tuyến giáp dạng nhú có kích thước  $\leq 1\text{cm}$ , điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 1/2006 đến tháng 12/2010, chúng tôi có những kết luận sau:

### **1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ - LÂM SÀNG - BỆNH HỌC**

- Tỷ lệ PTMC trong ung thư tuyến giáp dạng nhú là 9,2%.
- Tuổi mắc bệnh trung bình là 39,6 và bệnh thường gặp ở lứa tuổi 41-60.
- Bệnh thường gặp ở nữ giới với tỷ lệ nữ/nam là 7,94.
- Kích thước hạt giáp trung bình là 6,54 mm, thay đổi từ 2mm đến 10mm. Kích thước thường gặp là 6 mm và 10 mm.
- Tỷ lệ bệnh đa ổ chiếm 5,59% trường hợp, tỷ lệ bệnh đa ổ phân bố ở cả 2 thùy tuyến giáp là 80,8%.
- Tỷ lệ PTMC có phình giáp hạt kèm theo là 18%.
- Dạng giải phẫu bệnh: carcinôm tuyến giáp dạng nhú dạng cổ điển chiếm đa số (96%). Phần còn lại bao gồm dạng biến thể nang, loại tế bào trụ cao và dạng grad cao, kém biệt hóa.
- Trong loạt nghiên cứu không phát hiện trường hợp nào di căn xa.

### **2. TÌNH HUỐNG PHÁT HIỆN - CHẨN ĐOÁN - ĐIỀU TRỊ - TÁI PHÁT - CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG LIÊN QUAN TÁI PHÁT**

- Có 87,3% trường hợp bệnh phát hiện qua siêu âm và FNA, 6,9% phát hiện bệnh trong khi mổ hay cắt lọc bệnh phẩm, 5,8% bệnh tình cờ phát hiện khi cắt lọc bệnh phẩm tuyến giáp lành tính.

- Trong PTMC, tính chất phản âm kém, giới hạn không rõ, bờ không đều và vi vôi hóa trên siêu âm chiếm tỷ lệ lần lượt là 83,4% - 55,7% - 50,8% và 43,7%.

- FNA thực hiện 100% trường hợp, với tỷ lệ chẩn đoán chính xác là 87,3%.

- Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính (100%): cắt thùy toàn phần (71,2%), cắt giáp gần toàn phần (21%), cắt giáp toàn phần (7,8%).

- 41 trường hợp được nạo hạch cổ di căn (hạch di căn được xác định qua FNA hạch hay cắt lạnh hạch trong quá trình phẫu thuật (8,82%), bao gồm: di căn hạch cổ nhóm VI, hạch cổ bên và cả hạch nhóm VI và hạch cổ bên lần lượt là 43,9% - 51,28% và 4,9%.

- Nhóm bệnh được chỉ định điều trị  $I^{131}$  bổ túc sau mổ: 13,8% trường hợp.

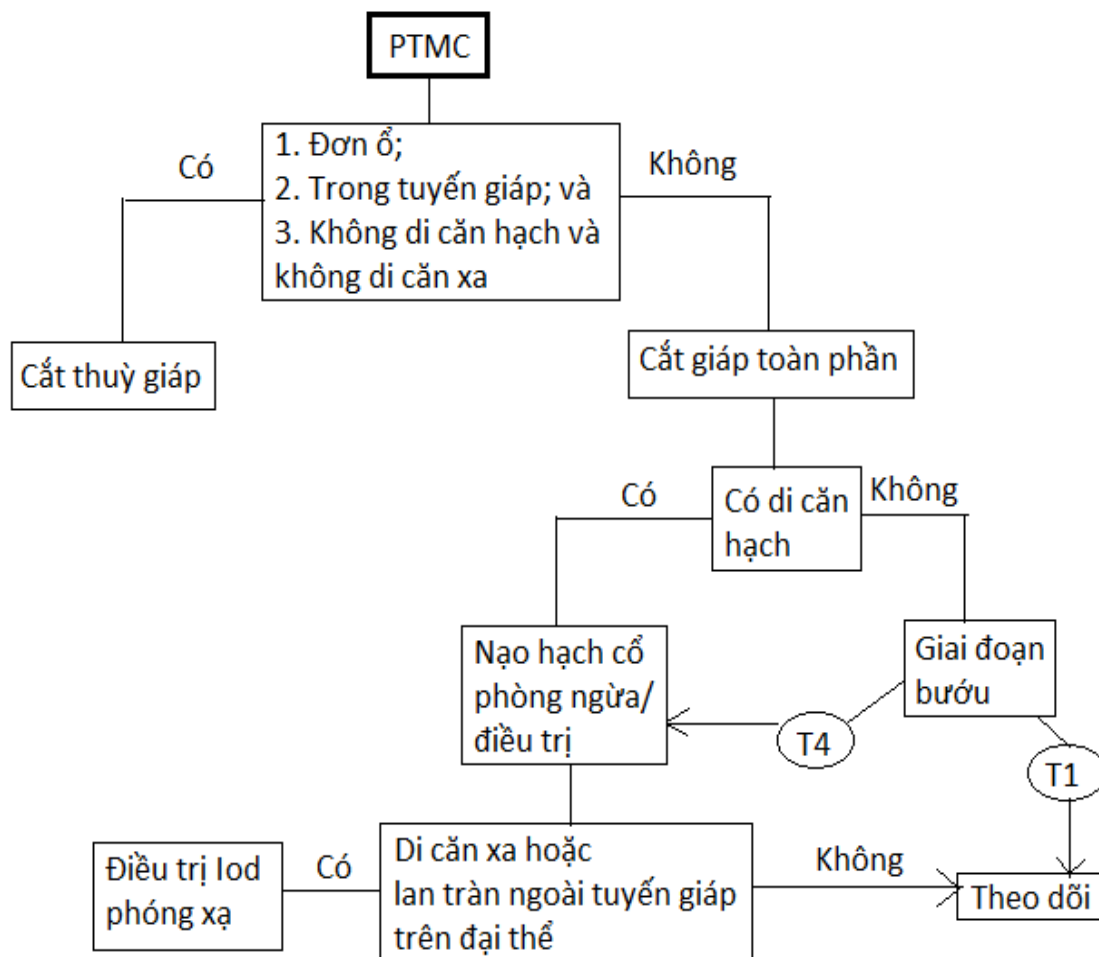
- Tỷ lệ tái phát là 4,5% và không có trường hợp nào tử vong với thời gian theo dõi trung bình là 42 tháng.

- Tái phát: tại tuyến giáp 23,8%, hạch cổ trung tâm 61,9% và hạch cổ bên 38%.

- Tỷ lệ ước đoán tái phát 3 và 5 năm lần lượt  $10,3\% \pm 2,5\%$  và  $21,8\% \pm 6,1\%$ .

- Phân tích đơn biến ghi nhận: tính đa ổ, mức độ phẫu thuật và di căn hạch cổ lúc chẩn đoán là những yếu tố liên quan đến tái phát bệnh, nhưng khi phân tích đa biến ghi nhận: đa ổ, di căn hạch là các yếu tố liên quan đến tái phát.

**Phác đồ đề nghị xử trí PTMC:**



## KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu 465 trường hợp PTMC tại bệnh viện BV Ung Bướu TP HCM từ những kết quả thu được chúng tôi xin đưa ra những kiến nghị sau:

- PTMC có tính chất đa ổ, di căn hạch, và có tỷ lệ tái phát tương tự như PTC, nên bệnh lý này cũng cần được quan tâm và điều trị đúng mức thích hợp như PTC.

- Cần theo dõi sát các trường hợp bướu đa ổ hoặc bướu có di căn hạch cổ tại thời điểm chẩn đoán vì đây là những trường hợp có liên quan với tình trạng tái phát sau điều trị ban đầu.

- Qua phân tích đa biến, chúng tôi nhận thấy các yếu tố đa ổ, di căn hạch của bướu có liên quan ý nghĩa đến tái phát. Do đó cần có chương trình theo dõi chặt chẽ những người bệnh nhân có bướu đa ổ hay có di căn hạch ngay từ đầu lúc bệnh được chẩn đoán, đây là nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao tái phát sau điều trị cần phải được phát hiện sớm tái phát tại chỗ, tại vùng và có biện pháp xử trí thích hợp.

# DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN VỚI ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU

1. Trần Văn Thiệp, Trần Thanh Phương, Phạm Duy Hoàng, Trần Thị Anh Tường, Lê Văn Cường, Ngô Viết Thịnh (2005), “Xử trí carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ”, *Tạp chí Y học TP.HCM*, Phụ bản số 4, tr.154-158.
2. Ngô Viết Thịnh, Trần Văn Thiệp, Phan Triệu Cung, Trần Chí Tiến, Trần Thanh Phương, Trương Đức Trí (2014), “Chẩn đoán và Xử trí carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ”, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam, Hội thảo phòng chống Ung thư TP.HCM lần thứ XII, Số 3, Hội Ung thư Việt Nam*, tr.78-86.



# TÀI LIỆU THAM KHẢO

## TIẾNG VIỆT:

1. Trần Văn Thiệp, Trần Thanh Phương, Phạm Duy Hoàng, Trần Thị Anh Tường, Lê Văn Cường, Ngô Việt Thịnh (2005), "Xử trí Carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ", *Y Học TP.Hồ Chí Minh*, tập 9 (4), tr.154-158.
2. Nguyễn Sào Trung (1998), *Bệnh học các tạng và hệ thống: Bệnh học tuyến giáp*, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, tr.147-155.

## TIẾNG ANH:

3. Baudin E., Travagli J.P., Ropers J., et al (1998), "Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience", *Cancer*, 86, pp.553-559.
4. Berker D., Aydin Y., Ustun I., Gul K., Tutuncu Y., Isik S., Delibasi T., Guler S (2008), "The Value of Fine-Needle Aspiration Biopsy in Subcentimeter Thyroid Nodules", *Thyroid*, 18 (6), pp.603 -608.
5. Besic N., Pilko G., Petric R., Hocevar M., Zgajnar J. (2008), "Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and treatment", *J Surg Oncol*, pp.221-225.
6. Baloch ZW., LiVolsi VA. (2006), "Microcarcinoma of the thyroid", *AdvAnat Pathol*, 13: pp.69-75.
7. Bernet V. (2010), "Approach to the Patient with Incidental Papillary Microcarcinoma", *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (8): pp.3586–3592.
8. Cappelli C., Castellano M., Pirola I., Gandossi E., Martino E.D., Cumetti D., Agosti B., Rosei E.A. (2006), "Thyroid nodule shape suggests malignancy", *European Journal of Endocrinology* 155, pp.27-31.

9. Chan B.K., Desser T.S., McDougall I.R., Weigel R.J., Jeffrey R.B. (2003), "Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma", *J Ultrasound Med*, 22 (10), pp.1083-1090.
10. Cheema Y., Olson S., Elson D., Chen H. (2006), "What's the biology and optimal treatment for papillary microcarcinoma of the thyroid?", *J Surg Res*, 134 (2), pp.160-162.
11. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, et al. (2001), "Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by flourodeoxyglucose-positron emission tomography", *Surgery*, 130: 941 – 6.
12. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. (2009), "Revised American thyroid Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer", *Thyroid*, 19(11): 1167 – 214.
13. Chow S.M., Law S.C., Chan J.K., Au S.K., Yau S., Lau W.H. (2003), "Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality", *Cancer*, 98 (1), pp.31-40.
14. Drucker WD, Robbins RJ (2006), "Papillary microcarcinoma of the thyroid", In: Mazzaferri EL, Marner C, Mallick UK, Kendall-Taylor P, *Practical management of thyroid cancer*, 1<sup>st</sup> edition, Springer.
15. Durante C, Attard M, Torlantino M, et al. (2010), « Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas", *J Clin Endocrinol Metab*, 95: 4882 – 8.
16. Elaraj DM, Sturgeon C (2009), "Adequate surgery for papillary thyorid cancer", *Surgeon*, 5: pp.286 – 289.

17. Frates M.C., Benson C.B., Charboneau J.W. (2005), "Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement", *Radiology*, 237 (3), pp.794-800.
18. Frates M.C., Benson C.B., Doubilet P.M., Cibas E.S., Marqusee E. (2003), "Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules", *J Ultrasound Med*, 22 (2), pp.127-131.
19. Greco A, Miranda C, Borrello MG, Pierotti MA (2014), "Chapter 16: Thyroid Cancer", In: *Dellaire G, Cancer Genomics, Elsevier*.
20. Giordano D, Gradoni P, Oretti G, Molina E, Ferri T (2010), "Treatment and prognostic factors of papillary thyroid microcarcinoma", *Clin. Otolaryngol*, 35: pp.118–124.
21. Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM (2011), "The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years", *Thyroid*, 21: 231 - 6.
22. Harach H.R., Saravia Day E., Zusman S.B. (1991), "Occult papillary microcarcinoma of the thyroid--a potential pitfall of fine needle aspiration cytology?", *J Clin Pathol*, 44 (3), pp.205-207.
23. Harach H.R., Franssila K.O., Wasenius V. (1985), "Occult papillary of the thyroid; a 'normal' finding in Finland. A systemic autopsy study", *Cancer*, 56 (531), 8.
24. Hay I.D., Grant C.S., van Heerden J.A., Goellner J.R., Ebersold J.R., Bergstralh E.J. (1992), "Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period", *Surgery*, 112 (6), pp.1139-1146; discussion pp.1146-1137.

25. Hedinger C.W., Soben L.H. (Eds.). (1988), "Histologic typing of Thyroid tumor", In: *International histological classification of tumors*, 2nd ed, (Vol. 11), Springer: Berlin.
26. Hoang J.K., Lee W.K., Lee M., Johnson D., Farrell S. (2007), "US Features of Thyroid Malignancy: Pearls and Pitfalls", *Radio Graphics*, 27, pp. 847-865.
27. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T. (2008), "Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period", *Surgery*, 144 (6): 980 – 8.
28. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A (2014), "Patient Age Is Significantly Related to the Progression of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid Under Observation", *Thyroid*, 24 (1): pp.27 – 34.
29. Ito Y., Miyauchi A. (2005), "Therapeutic strategies for Papillary Microcarcinoma of the Thyroid", *Current Cancer Therapy Reviews*, 1, pp.19-25.
30. Ito Y., Miyauchi A. (2007), "A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid", *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, pp.240-248.
31. Ito Y., Tomoda C., Uruno T., Takamura Y., Miya A., Kobayashi K., Matsuzuka F., Kuma K., Miyauchi A. (2004), "Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid", *World J Surg*, 28 (5), pp.498-501.
32. Ito Y., Tomoda C., Uruno T., Takamura Y., Miya A., Kobayashi K., Matsuzuka F., Kuma K., Miyauchi A. (2004), "Papillary

microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated?", *World J Surg*, 28 (11), pp.1115-1121.

33. Ito Y., Tomoda C., Uruno T., Takamura Y., Miya A., Kobayashi K., Matsuzuka F., Kuma K., Miyauchi A. (2006), "Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid", *World J Surg*, 30 (1), pp.91-99.
34. Ito Y., Uruno T., Nakano K., Takamura Y., Miya A., Kobayashi K., Yokozawa T., Matsuzuka F., Kuma S., Kuma K., Miyauchi A. (2003), "An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid", *Thyroid*, 13 (4), pp.381-387.
35. Ito Y, Miyauchi A (2007), "A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid", *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 3: 240 – 8.
36. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. (2004), "Cancer statistics", *CA Cancer J Clin*, 54, pp.8-29.
37. Jun P., Chow L.C., Jeffrey R.B. (2005), "The sonographic features of papillary thyroid carcinomas: pictorial essay", *Ultrasound Q*, 21(1), pp.39-45.
38. Jacquot-Laperriere S, Timoshenko AP, Dumollard JM, et al. (2007), "Papillary thyroid microcarcinoma: incidence and prognostic factors", *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264: pp.935 – 939.
39. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, et al. (2004), "Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications", *Endocr Relat Cancer*, 11 (3): 571 – 9.

40. Khoo M.L., Freeman J.L., Witterick I.J. (2002), "Underexpression of p27/Kip in Thyroid papillary microcarcinomas with gross metastatic disease", *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128 (3), pp.253-257.
41. Kim E.K., Park C.S, Chung W.Y (2002), "New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid", *AJR Am J Roentgenol*, 178 (3), 687-691.
42. Kim J.Y., Lee C.H., Kim S.Y., Jeon W.K., Kang J.H., An S.K., Jun W.S. (2008), "Radiologic and Pathologic Findings of Nonpalpable Thyroid Carcinomas Detected by Ultrasonography in a Medical Screening Center", *J Ultrasound Med*, 27, pp.215 - 223.
43. Kim T.Y., Hong S.J., Kim J.M., Gu Kim W., Gong G., Ryu J.S., Kim W.B., Yun S.C., Shong Y.K. (2008), "Prognostic parameters for recurrence of papillary thyroid microcarcinoma", *BMC Cancer*, 8, 296.
44. Koike E., Noguchi S., Yamashita H. (2001), "Ultrasonographic characteristics of Thyroid nodules: prediction of malignancy", *Arch Surg*, 136 (3), pp.334-337.
45. Kucuk N.O., Tari P., Tokmak E., Aras G. (2007), "Treatment for microcarcinoma of the thyroid--clinical experience", *Clin Nucl Med*, 32 (4), pp.279-281.
46. Kwak J.Y., Kim E.K., Kim M.J., Son E.J., Chung W.Y., Park C.S., Nam K.H. (2009), "Papillary microcarcinoma of the thyroid: predicting factors of lateral neck node metastasis", *Ann Surg Oncol*, 16 (5), pp.1348-1355.
47. Kasai N, Sakamoto A (1987), "New subgrouping of small thyroid carcinomas", *Cancer*, 60 (8): pp.1767-1770.

48. Lin JD, Kuo SF, Chao TC, Hsueh C (2008), "Incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma", *Ann Surg Oncol*, 15: 2287-92.
49. Lang W. (1988), "Occult carcinomas of the thyroid", *Am J Clin Pathol*, 90.
50. Lim D.J., Baek K.H., Lee Y.S., Park W.C., Kim M.K., Kang M.I., Jeon H.M., Lee J.M., Yun-Cha B., Lee K.W., Son H.Y., Kang S.K. (2007), "Clinical, histopathological, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma", *Thyroid*, 17 (9), pp.883-888.
51. Lin J.D., Chen S.T., Chao T.C., Hsueh C., Weng H.F. (2005), "Diagnosis and Therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma", *Arch Surg*, 140 (10), pp.940-945.
52. Liou M.J., Lin J.D., Chung M.H., Liao C.T., Hsueh C. (2005), "Renal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma", *Acta Otolaryngol*, 125 (4), pp.438-442.
53. Lo C.Y., Chan W.F., Lang B.H., Lam K.Y., Wan K.Y. (2006), "Papillary microcarcinoma: is there any difference between clinically overt and occult tumors?", *World J Surg*, 30 (5), pp.759-766.
54. Lu C., Chang T.C., Hsiao Y.L., Kuo M.S. (1994), "Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma and their relation to pathologic changes", *J Formos Med Assoc*, 93 (11-12), pp.933-938.
55. Lee J, Chung WY (2013), "Chapter 3: Extent of thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) – recommended guidelines", In: Eduard K, Cancer Etiology, Diagnosis and Treatments: Thyroid cancer: Diagnosis, Treatment and Prognosis, *Nova Science Publishers*.

56. Lin JD, Kuo SF, Chao TC, et al. (2008), "Incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma", *Ann Surg Oncol*, 15: pp.2287 – 2292.
57. Mazzaferri E.L. (2006), "Managing small thyroid cancers", *JAMA*, 295.
58. McConahey W.M., Hay I.D., Woolner L.B. (1986), "Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestation, pathologic findings, therapy and outcome", *Mayo Clin Proc*, 61 (978), 96.
59. McLeod DSA, Sawka AM, Cooper DS (2013), "Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer", *Lancet*, 381: 1046 – 57.
60. Mantinan B, Rego-Iraeta A, Larrañaga A, et al. (2012), "Clinical Study: Factors Influencing the Outcome of Patients with Incidental Papillary Thyroid Microcarcinoma", *Journal of Thyroid Research*, Volume 2012.
61. Mazzaferri EL (2012), "Managing Thyroid Microcarcinomas", *Yonsei Med J*, (1): pp.1-14
62. Moon HJ, Kim EK, Chung WR, et al. (2011), "Minimal Extrathyroidal Extension in Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma: Is It a Real Prognostic Factor?", *Ann Surg Oncol*, 18: pp.1916-1923.
63. Noguchi S., Yamashita H., Uchino Watanabe S. (2008), "Papillary microcarcinoma", *World J Surg*, 32 (5), 747-753.
64. Niemeier LA, Akatsu HK, Song C, et al. (2012), "A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma", *Cancer*, 2069 – 77.
65. Omur O, Baran Y (2014), "An update on molecular biology of thyroid cancers", *Crit Rev Oncol/Hematol*, 1 – 20.



66. Pacini F. (2005), "Post-surgical use of radioiodine (<sup>131</sup>I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report", *Eur J Endocrinol*, 153, pp.651-659.
67. Pacini F. (2006), "European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium", *Eur J Endocrinol*, 154, pp.787-803.
68. Papini E., Guglielmi R., Bianchini A. (2002), *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features*.
69. Pelizzo M.R., Boschini I.M., Toniato A., Pagetta C., Piotto A., Bernante P., Casara D., Pennelli G., Rubello D. (2004), "Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience", *Nucl Med Commun*, 25 (6), pp.547-552.
70. Pelizzo M.R., Boschini I.M., Toniato A., Piotto A., Bernante P., Pagetta C., Rampin L., Rubello D. (2006), "Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients", *Eur J Surg Oncol*, 32 (10), pp.1144-1148.
71. Pellegriti G., Scollo C., Lumera G., Regalbuto C., Vigneri R., Belfiore A. (2004), "Clinical Behavior and Outcome of Papillary Thyroid Cancer Smaller than 1.5 cm in Diameter: Study of 299 cases", *The Journal of Clinical Endocrinology - Metabolism*, 89 (8), pp.3713-3720.
72. Propper R.A., Skolnick M.L., Weinstein B.J., Dekker A. (1980), "The nonspecificity of the thyroid halo sign", *J Clin Ultrasound*, 8(2), pp.129-132.

73. Page C, Biet A, Boute P, et al. (2009), "Aggressive papillary thyroid microcarcinoma", *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 266: 1959 – 63.
74. Park YJ, Kim YA, Lee YJ, Kim SH, Park SY, Kim KW, et al (2010), "Papillary micro-Carcinoma comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF (V600E) mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings", *Head Neck*, 32: pp.38-45.
75. Pazaitou-Panayiotou K, Capezzone M, Pacini F (2007), "Clinical features and therapeutic implication of papillary thyroid microcarcinoma", *Thyroid*, 17: 1085-92.
76. Riss JC, Peyrottes I, Chamorey E, et al. (2012), "Prognostic impact of tumour Multifocality in thyroid papillary microcarcinoma based on a series of 160 cases", *European Annals of Otolaryngology, Head and neck diseases*, 129: pp.175 – 178.
77. Rossi R, Roti E, Trasforini G, Pansini G, Cavazzini L, Zatelli MC, et al (2008), "Differentiated thyroid cancers 11-20 mm in diameter have clinical and histopathologic characteristics suggesting higher aggressiveness than those < or =10 mm", *Thyroid*, 18: 309-15.
78. Roti E., Rossi R., Trasforini G., Bertelli F., Ambrosio M.R., Busutti L., Pearce E.N., Braverman L.E., Degli Uberti E.C. (2006), "Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients", *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (6), pp.2171-2178.
79. Roti E, Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE (2008), "Review: Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study", *European Journal of Endocrinology*, 159: pp.659 – 673.

80. Sakorafas G.H., Giotakis J., Stafyla V. (2005), "Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective", *Cancer Treat Rev*, 31 (6), 423-438.
81. Schlumberger M.J. (1998), "Papillary and follicular thyroid cancer", *N Engl J Med*, 5, pp.297-306.
82. Sugitani I., Fujimoto Y. (1999), "Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors", *Endocr J*, 46 (1), pp.209-216.
83. So YK, Son YI, Hong SD, et al. (2010), "Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections", *Surgery*, 148 (3): 526 – 31.
84. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, et al. (2004), "A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period", *Surgery*, 135 (2): 139 – 48.
85. Takashima S., Fukuda H., Nomura N., Kishimoto H., Kim T., Kobayashi T. (1995), "Thyroid nodules: reevaluation with ultrasound", *J Clin Ultrasound*, pp.179-184.
86. Takebe K. (1996), "The detection of minimal thyroid cancer in mass screening with ultrasonography", *Geka*, 58, pp. 651-654.
87. Takebe K., Date M., Yamamoto Y., Ogino T., Takeuchi Y. (1994), "Mass screening for thyroid cancer with ultrasonography", *Karkinos*, 7, pp.309-317.
88. Wada N., Duh Q.Y., Sugino K., Iwasaki H., Kameyama K., Mimura T., Ito K., Takami H., Takanashi Y. (2003), "Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of

occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection", *Ann Surg*, 237 (3), pp.399-407.

89. Xiao X, Ning L, Chen H (2009), "Notch 1 mediates growth suppression of papillary and follicular thyroid cancer cells by histone deacetylase inhibitors", *Mol Cancer Ther*, 8 (2): 350 – 6.
90. Yamamoto Y. (1990), "Occult papillary carcinoma of the thyroid", *Cancer*, 65, pp.1173-1179.
91. Yu XM, Lloyd R, Chen H (2012), *Current treatment of Papillary Thyroid Microcarcinoma Advances in Surgery*, 46: 191 – 20.
92. Yu XM, Wan Y, Sippel RS. (2011), "Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An Analysis of 18.445 cases", *Annals of Surgery*, 254 (4): 1-8.

## **PHỤ LỤC**

### **MỘT SỐ HÌNH ẢNH BỆNH LÝ**



**BN: NGUYỄN THỊ L., SHS: 5698/07**

**Chẩn đoán: PTMC thùy (T)**



Bệnh phẩm cắt giáp toàn phần



Bướu ở mặt sau sát khí quản, xâm lấn mặt ngoài khí quản



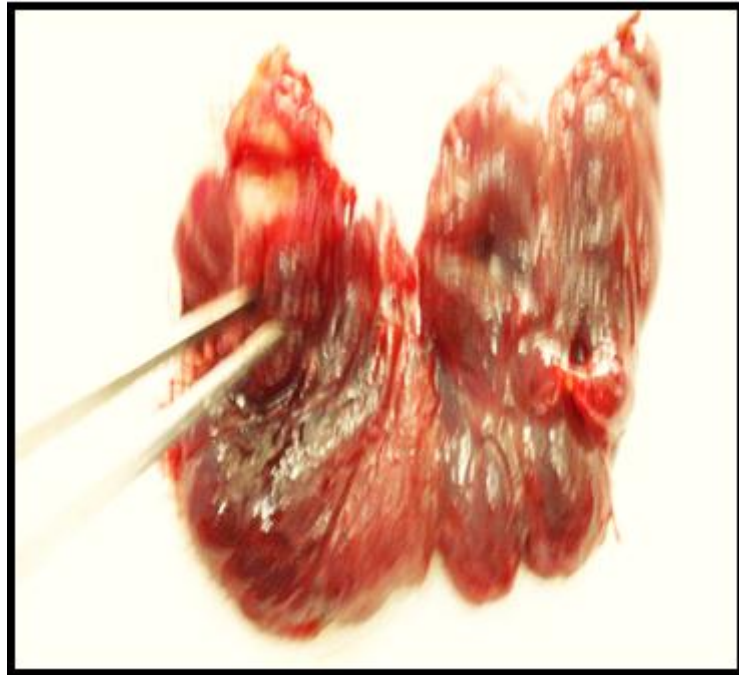
BN NGUYỄN THỊ NGỌC H., SHS: 5820/07

Bệnh phẩm cắt giáp toàn phần: phình giáp ở thùy phải + nhân PTMC ở cực trên thùy trái



BN: SƠN THỊ Đ., SHS: 8470/07

Bệnh phẩm cắt giáp toàn phần bướu ở thùy phải xâm lấn vỡ vỏ bao tuyến giáp



BN: PHAN THỊ THÙY T., SHS: 5198/06

Bệnh phẩm cắt giáp toàn phần với bướu ở cực trên thùy phải xâm lấn vỏ bao



BN: TRỊNH THỊ XUÂN H., SHS: 17839/09

Bệnh phẩm cắt giáp toàn phần + nạo hạch cổ nhóm II-III-IV





BN: VŨ THỊ MINH T., SHS: 15592/08

Bệnh phẩm cắt trọn thùy phải nhân PTMC nằm trong nhu mô tuyến



BN LƯU THỊ H., SHS: 29661/09

Bệnh phẩm cắt giáp toàn phần + nạo hạch cổ II-III-IV + VI



Hình ảnh đường mổ cổ sau phẫu thuật



BN: VÕ THỊ THANH P., SHS: 24433/10

Bệnh phẩm cắt giáp toàn phần với bướu kích thước <1cm

Sở Y tế TP HCM

Bệnh viện UB TP HCM

## THƯ NGỎ

Kính gửi Ông (Bà): ..... Tuổi: .....

Địa chỉ: ..... Số điện thoại.....

Số hồ sơ: ..... Ngày nhập viện .....

Chẩn đoán: ..... Điều trị .....

Tôi tên là Ngô Việt Thịnh là bác sĩ điều trị khoa ngoại 3 bệnh viện Ung bướu TP Hồ Chí Minh. Hiện nay tôi đang thực hiện đề tài “Chẩn đoán và xử trí carcinom tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ”.

Để góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị bệnh lý Ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ tại bệnh viện Ung bướu TP HCM. Chúng tôi gửi thư xin được hỏi thăm sức khỏe của quý Ông (Bà) sau quá trình được điều trị ở bệnh viện. Kính mong Ông (Bà) và gia đình dành chút thời gian đọc thư và hồi âm cho chúng tôi. Sự cộng tác của quý Ông (Bà) là đóng góp quý báu để chúng tôi thực hiện tốt công trình nghiên cứu này nhằm nâng cao chất lượng điều trị cho các bệnh nhân sau này. Chúng tôi gửi kèm mẫu thư có dán sẵn tem trên phong thư. Rất mong sự cộng tác và giúp đỡ của quý Ông (Bà) cùng gia đình.

Xin Ông (Bà) hoặc gia đình vui lòng trả lời các câu hỏi sau đây:

1. Sau đây được điều trị Ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ tại Bệnh viện Ung bướu TP HCM Ông (Bà) có theo lịch tái khám không ?

Có: ..... Không: ..... Nếu không thì tại sao: .....

2. Lần khám gần đây nhất là ngày: .....

3. Hiện tại Ông (Bà) có sờ thấy u ở vùng cổ không?

Có: .....Không: .....

4. Hiện tại Ông (Bà) có cảm thấy những bất thường sau không:

Khàn giọng: .....

Khó thở: .....

Đau tức vùng: Mạn sườn phải: .....Các chi: .....

Vùng cột sống, thắt lưng, cánh chậu.....

5. Hiện nay Ông (Bà) có cảm thấy khó chịu gì khác không?

6. Hiện nay Ông (Bà) có bị mắc bệnh gì khác không?

7. Ông (Bà) có thắc mắc và cần tư vấn thêm về bệnh lý của mình không ? (Nếu trong đợt tái khám kế tiếp chúng tôi sẽ sẵn sàng giúp đỡ):

8. Nếu Ông (Bà) có sự thay đổi về địa chỉ liên lạc hay số điện thoại xin vui lòng cung cấp cho chúng tôi để tiện việc theo dõi tình trạng bệnh lý của Ông (Bà).

9. Trong trường hợp bệnh nhân đã qua đời. Chúng tôi vô cùng thương tiếc và chia buồn cùng gia đình. Kính xin gia đình cung cấp cho chúng tôi một số thông tin (bệnh nhân mất vì bệnh lý gì?, thời điểm qua đời?)

Xin cảm ơn Ông (Bà) và gia đình đã dành chút thời gian quý báu đọc thư và hồi âm cho chúng tôi. Một lần nữa xin chân thành cảm ơn, xin kính chúc Ông (Bà) và gia quyến dồi dào sức khỏe và hạnh phúc.

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn!

TP HCM, ngày.....tháng.....năm.....

Kính thư

Ngô Viết Thịnh

# **BẢN THÔNG TIN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

Tên nghiên cứu: **“Chẩn đoán và xử trí carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ”**.

Nhà tài trợ: không có

Nghiên cứu viên chính: Ngô Viết Thịnh

Đơn vị chủ trì: Bệnh Viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh

## **I. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU:**

### **Mục đích và tiến hành nghiên cứu:**

- Vì sao nghiên cứu được tiến hành:

Carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ ngày càng được phát hiện sớm và trở nên thường gặp trên lâm sàng. Việc chẩn đoán bệnh lý này dựa vào siêu âm và FNA, vấn đề điều trị còn chưa thống nhất và chưa được xác lập hoàn chỉnh. Tại nước ta, hiện tại chưa có nghiên cứu nào đánh giá về mặt lâm sàng chẩn đoán - điều trị carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ. Tiên lượng bệnh là tốt nhất trong các loại ung thư tuyến giáp.

Nghiên cứu này nhằm đánh giá việc chẩn đoán và xử trí bệnh lý ngày càng hay gặp này trong tình hình hiện tại của Việt Nam. Từ đó giúp các bác sĩ lâm sàng, đặc biệt là các bác sĩ tuyến tỉnh, tuyến huyện có thêm kiến thức và kinh nghiệm trong thực hành lâm sàng.

- Nghiên cứu được tiến hành bằng cách thu thập dữ liệu từ hồ sơ bệnh án

Thời gian tiến hành: thu thập dữ liệu trong 5 năm từ 1/1/2006-31/12/2010.

- Tiêu chuẩn thu nhận:

Tất cả các bệnh nhân carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh từ 01/01/2006 – 31/12/2010. Các

bệnh nhân này có kết quả giải phẫu bệnh là Carcinôm tuyến giáp dạng nhú với kích thước bướu <1cm, và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân không thuộc tiêu chuẩn thu nhận, không đồng ý điều trị tại Bv Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh.

Số người sẽ tham gia vào nghiên cứu: 465 bệnh nhân.

Mức độ tham gia: nghiên cứu viên sẽ sử dụng các số liệu từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân và theo dõi các thông tin về sống còn sau khi chấm dứt điều trị cho mục đích nghiên cứu. Các thông tin của bệnh nhân sẽ được bảo mật.

### **Các nguy cơ và bất lợi:**

- Liệu có những nguy cơ nào?

Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu này được hội chẩn khoa cẩn thận, được giải thích rõ ràng và được điều trị theo phác đồ chuẩn.

Nghiên cứu viên chỉ đóng vai trò ghi nhận lại và đánh giá hiệu quả của phác đồ điều trị Carcinôm tuyến giáp dạng nhú. Tai biến phẫu thuật, tái phát ,sống còn, liên quan giữa tái phát và các yếu tố tiên lượng được phân tích và ghi nhận trên hồ sơ bệnh án.

- Có những tác động khác mà người tham gia cần biết khi quyết định tham gia nghiên cứu? không có sự tác động nào. Người tham gia tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu

+ Những lợi ích có thể có đối với người tham gia:

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu sẽ được theo dõi sát về hiệu quả của việc điều trị và đánh giá sự sống còn. Ngoài ra người tham gia không mong đợi lợi ích gì khác ngoài các lợi ích này.

+ Chi phí/chi trả cho đối tượng: không có, nghiên cứu viên chỉ đóng vai trò quan sát và thu thập dữ liệu từ hồ sơ bệnh án.

+ Những khoản sẽ được chi trả trong nghiên cứu: không có.

+ Chi phí đi lại có được bồi hoàn không? Không

+ Chi phí cho việc mất thu nhập, chi phí ăn uống: không

+ Hình thức và phương thức chi trả: không

### **Bồi thường/ điều trị khi có tổn thương liên quan đến nghiên cứu**

Đây là nghiên cứu quan sát, nghiên cứu viên chỉ đóng vai trò quan sát và thu thập dữ liệu từ hồ sơ bệnh án. Các dữ liệu của bệnh nhân chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu nên không gây chấn thương hoặc tổn thương cho người tham gia nghiên cứu cũng như không gây tổn hại sức khỏe do việc không tuân thủ nghiên cứu gây ra. Vì vậy sẽ không có bồi thường.

### **Người liên hệ:**

- Họ tên người cần liên hệ: BS Ngô Việt Thịnh

- Điện thoại: 0913754462

### **Sự tự nguyện tham gia:**

+ Người tham gia được quyền tự quyết định, không hề bị ép buộc tham gia

+ Người tham gia có thể rút lui ở bất kỳ thời điểm nào mà không bị ảnh hưởng gì đến việc điều trị/ chăm sóc mà họ đáng được hưởng.

Trong trường hợp là người vị thành niên, suy giảm trí tuệ hoặc mất khả năng, việc lấy bản chấp thuận tham gia từ người đại diện hợp pháp.

### **Tính bảo mật:**

Số liệu được báo cáo dưới dạng tổng hợp, các thông tin định danh sẽ được giữ kín và sẽ không sử dụng nguồn tin này cho mục đích nào khác.

## **II. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU:**

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung nghiên cứu này.

Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thoả đáng tất cả các câu hỏi.

Tôi nhận một bản sao của Bản thông tin cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu này.

Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

**Chữ ký của người tham gia:**

Họ tên.....Chữ ký.....

Ngày tháng năm.....

**Chữ ký của người làm chứng hoặc đại diện hợp pháp (nếu áp dụng):**

Họ tên.....Chữ ký.....

Ngày tháng năm.....

**Chữ ký của Nghiên cứu viên :**

Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng bệnh nhân/người tình nguyện tham gia nghiên cứu ký bản chấp thuận đã đọc toàn bộ bản thông tin trên đây, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho Ông/Bà và Ông/Bà đã hiểu rõ bản chất, các nguy cơ và lợi ích của việc Ông/Bà tham gia vào nghiên cứu này

Họ tên.....Chữ ký.....

Ngày tháng năm.....



# PHIẾU GHI NHẬN BỆNH NHÂN PTMC

## I. HÀNH CHÁNH:

Họ và tên: \_\_\_\_\_ Số hồ sơ: \_\_\_\_\_  
Năm sinh: \_\_\_\_\_ Ngày nhập viện: \_\_\_\_\_  
Giới tính: Nam  Nữ   
Địa chỉ: TPHCM  Tỉnh  Số ĐT nhà: \_\_\_\_\_  
Nghề nghiệp: \_\_\_\_\_ Số ĐTDĐ: \_\_\_\_\_  
Dân tộc: Kinh  Campuchia  Thiều số  Hoa

## II. LÝ DO NHẬP VIỆN:

- Khám sức khỏe định kỳ:
  - Bướu vùng trước cổ:
  - Khám vì những bệnh lý khác của vùng cổ:
- (Ghi rõ: ..... )Hạch cổ (P):  Hạch cổ (T):
- Triệu chứng khác: .....

## III. THỜI GIAN PHÁT HIỆN – TIỀN CĂN:

- Thời gian khởi phát: \_\_\_\_\_
- Tiền căn xạ trị vào vùng cổ: Có  Không
- Tiền căn gia đình bị ung thư tuyến giáp: Có  Không
- Tiền căn điều trị trước đây: Có  Không

## IV. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG:

### 1. Đặc điểm chung:

KPS: 100

Khán tiếng: Có  Không

Hội chứng cường giáp: : Có  Không

2. Tuyến giáp: Có  Không phát hiện

Số hạt giáp	1	2	3	4
Vị trí				
+ Thùy (P)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Thùy (T)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Eo giáp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kích thước				
+ ≤ 1cm	_____	_____	_____	_____
+ ≥ 1cm	-----	-----	-----	-----
Mật độ				
+ Mềm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Chắc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Cứng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Giới hạn				
+ Rõ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Không rõ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Xâm lấn xung quanh				
+ Có	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Không	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Độ di động				
+ Có	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Ít	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Không	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**3. Hạch cổ:** Có  Không phát hiện

Nhóm hạch cổ	II	III	IV	V
Vị trí + Phải + Trái	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Kích thước	-----	-----	-----	-----
Mật độ + Mềm + Chắc + Cứng	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Giới hạn + Rõ + Không rõ	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Xâm lấn x/quanh + Có + Không	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Độ di động + Có + Ít + Không	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**V. SIÊU ÂM – CHỌC HÚT TẾ BÀO BẰNG KIM NHỎ**

**1. Tuyến giáp:** Có  Không phát hiện

Số hạt giáp	1	2	3	4
Vị trí + Thùy (P) + Thùy (T) + Eo giáp	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Kích thước + ≤ 1cm + ≥ 1cm	≤ 1mm -----	----- -----	----- -----	----- -----
Echo + Kém + Trống + Dày + Hỗn hợp	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Dạng + Nang + Đặc + Hỗn hợp	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Giới hạn + Rõ + Không rõ	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bờ không đều + Có + Không	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vi vôi hóa + Có + Không	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Tăng sinh m/máu + Có + Không	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Xâm lấn ngoài TG + Có + Không	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Kết quả FNA/SÂ + Carcinom dạng nhú + Nghi ngờ Carcinom dạng nhú + Phình giáp + T/thương dạng nang	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**2. Hạch cổ:** Có  Không phát hiện

Nhóm hạch cổ	II	III	IV	V	VI
Vị trí + Phải + Trái	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Kích thước	-----	-----	-----	-----	-----
Echo + Kém + Trống + Dày + Hỗn hợp	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Giới hạn + Rõ + Không rõ	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vỡ vỏ bao + Có + Không	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Mất rốn hạch + Có + Không	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Kết quả FNA/SÂ + Hạch di căn + Hạch viêm	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**VI. CÁC XÉT NGHIỆM KHÁC:**

X-quang ngực thẳng: Có  Không   
 Bình thường  Bất thường  (ghi rõ: -----)  
 Siêu âm bụng: Có  Không   
 Bình thường  Bất thường  (ghi rõ: -----)  
 Chức năng tuyến giáp: Có  Không   
 Bình thường  Bất thường  (ghi rõ: -----)  
 Soi tai –mũi –họng: Trực tiếp  Gián tiếp   
 Bình thường   
 Bất thường  (ghi rõ: -----)

Xét nghiệm khác: -----

**VII. ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT:**

Ngày phẫu thuật: 4/7/2010

Loại phẫu thuật: Cắt thùy + eo tuyến giáp  Bên (P)   
 Cắt giáp quá bán  Bên (T)   
 Cắt giáp gần toàn phần   
 Cắt giáp toàn phần  Cắt lạnh

**Kết quả cắt lạnh:**

**Hạt giáp**

**Hạch cổ**

Nạo hạch cổ: Có  Không   
 Nhóm II  Bên (P)   
 Nhóm III  Bên (T)   
 Nhóm IV   
 Nhóm V   
 Nhóm VI

Điều trị khác: -----



**IX. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ KHÁC:**

Điều trị I-131 sau mổ      Có       Không

*Liều điều trị: -----*

Điều trị Levothyroxin      Có       Không

*Liều điều trị: -----*

**X. TÁI KHÁM – THEO DÕI:**

Ngày xuất viện:

Tái khám định kỳ:      Có       Không

Phương tiện theo dõi:

*Khám lâm sàng:      Bình thường*

*Bất bình thường  (ghi rõ: -----)*

*Siêu âm tuyến giáp:      Bình thường*

*Bất bình thường  (ghi rõ: -----)*

*Chức năng tuyến giáp:      Bình thường*

*Bất bình thường  (ghi rõ: -----không làm lại-)*

Tái phát      Có       Không

*Thời điểm phát hiện tái phát: -----*

*Vị trí tái phát: Thùy (P) tuyến giáp  Thùy (T) tuyến giáp*

*Hạch cổ (P)       Hạch cổ (T)*

*Chuẩn đoán FNA tuyến giáp: -----*

*Chuẩn đoán FNA hạch cổ: -----*

*Xử trí tái phát: -----*

*Giải phẫu bệnh sau điều trị tái phát: -----*

Phát hiện di căn xa: Có       Không

(Ghi rõ: -----)

Ngày tái khám cuối:

**Ghi chú:**

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN**  
**UNG THƯ TUYẾN GIÁP DẠNG NHÚ KÍCH THUỐC NHỎ**

STT	Họ và tên	Số hồ sơ	STT	Họ và tên	Số hồ sơ
1	NGUYỄN MỸ D.	12008/06	48	HUỖNH THU L.	5154/06
2	PHÍ THỊ B.	13025/06	49	PHAN THỊ THÙY TR.	5198/06
3	NGUYỄN THỊ NA.	10276/06	50	NGUYỄN THỊ T.	9141/06
4	MAI THỊ TH.	7634/06	51	LÊ THỊ M.	8931/06
5	NGUYỄN THỊ H.	8549/06	52	LÊ THỊ BÍCH NG.	8018/06
6	NGUYỄN THỊ KIM L.	8736/06	53	NGUYỄN THÚY V.	7484/06
7	HUỖNH THỊ T.	5776/06	54	NGUYỄN THANH NH.	11367/06
8	PHẠM THỊ H.	3439/06	55	LÊ THỤY KIM PH.	1147/06
9	NGÔ YẾN C.	4300/06	56	NGUYỄN THỊ BÍCH NG.	10871/06
10	TRƯỜNG LÊ T.	3394/06	57	LÊ THỊ MỘNG Đ.	9932/06
11	YÊN E.	1579/06	58	TRƯỜNG VĂN PH.	9846/06
12	TÔ THỊ K.	0763/06	59	ĐÌNH THỊ HÀ N.	12954/06
13	ĐOÀN THỊ T.	14214/06	60	LÊ THỊ LÝ TH.	12417/06
14	DANH THỊ PH.	12609/06	61	TRẦN THỊ ÁNH L.	12237/06
15	HÀ THỊ KIM PH.	17276/06	62	NGUYỄN THỊ Q.	12068/06
16	NGUYỄN THỊ T.	26262/06	63	NGUYỄN THỊ Đ.	12026/06
17	LUU7 KIM C.	25757/06	64	NGUYỄN THỊ THANH B.	13221/06
18	TRẦN THỊ THU H.	25691/06	65	PHẠM THỊ HỒNG H.	15046/06
19	NGUYỄN HAI N.	25293/06	66	DIỆP ÁI T.	14406/06
20	VÕ THỊ D.	22756/06	67	NGUYỄN THỊ C.	14209/06
21	NGUYỄN THU PH.	23485/06	68	NGUYỄN THỊ D.	14411/06
22	BÙI THỊ C.	22486/06	69	NGUYỄN VĂN T.	14657/06
23	BÙI THỊ THANH D.	22611/06	70	CHÂU HỒNG C.	14831/06
24	TRẦN THỊ KHÁNH H.	19895/06	71	KRAHAM P.	14166/06
25	DƯƠNG THỊ T.	1965/06	72	NGUYỄN THỊ NH.	16980/06
26	LƯƠNG THỊ MỸ H.	17613/06	73	NGUYỄN HỒNG TH.	16631/06
27	PHAN THANH TH.	5810/06	74	NGUYỄN THỊ V.	16443/06
28	NGUYỄN THỊ BÍCH PH.	6796/06	75	VÕ THỊ L.	18612/06
29	DƯƠNG THÚY K.	6431/06	76	LÊ THỊ TH.	18021/06
30	PHẠM THANH T.	12373/06	77	NGUYỄN KIM O.	19640/06
31	NGUYỄN THỊ X.	9686/06	78	HUỖNH THỊ T.	19454/06
32	HUỖNH KIM D.	7198/06	79	HOÀNG THỊ H.	23422/07
33	PHAN THỊ NHẬT T.	14038/06	80	CAO THỊ KIM PH.	20517/07
34	VŨ THỊ L.	48/06	81	PHẠM THỊ U.	17378/07
35	PHẠM THỊ THU V.	1734/06	82	TRƯỜNG THỊ H.	6086/07
36	NGUYỄN THỊ T.	74/06	83	TRẦN THỊ TH.	6294/07
37	PHẠM THỊ H.	2325/06	84	NGUYỄN THỊ MINH H.	6304/07
38	NGUYỄN THỊ LÊ PH.	3021/06	85	LÂM THỊ Đ.	7249/07
39	TRẦN THỊ DIỆU L.	3369/06	86	NGUYỄN THỊ THANH H.	7620/07
40	TẠ HẢI V.	4597/06	87	VÕ THỊ M.	11137/07
41	ĐẶNG NGỌC T.	4380/06	88	PHẠM THỊ L.	14785/07
42	NGUYỄN THỊ V.	4285/06	89	LÊ THỊ H.	15138/07
43	VŨ THỊ T.	4248/06	90	CHÂU NGỌC L.	15364/07
44	LÊ THỊ XUÂN PH.	3989/06	91	THỐI THỊ THU D.	15716/07
45	NGUYỄN THỊ T.	94/06	92	NGÔ KIM TH.	15708/07
46	NGUYỄN THỊ THU L.	4634/06	93	NGÔ THỊ MINH T.	15975/07
47	NGÔ THỊ T.	4891/06	94	PHẠM THỊ TH.	17039/07

STT	Họ và tên	Số hồ sơ
95	NGUYỄN THỊ D.	16871/07
96	NGUYỄN THỊ THÚY H.	15355/07
97	NGUYỄN VĂN H.	14546/07
98	TRỊNH NGUYỄN T.	11735/07
99	ĐẶNG THỊ G.	11614/07
100	NGUYỄN THỊ TH.	11814/07
101	HỨA VĂN Đ.	12337/07
102	VÕ THỊ L.	12161/07
103	PHAN THỊ THANH TH.	13717/07
104	HỒ THỊ T.	15354/07
105	ĐÌNH THỊ H.	12506/07
106	TRẦN THỊ Y.	12719/07
107	ĐỖ THỊ L.	13180/07
108	PHẠM THỊ TH.	13451/07
109	NGUYỄN THỊ TH.	8147/07
110	TRẦN NGUYỄN HỮU L.	3511/07
111	NGUYỄN THỊ H.	9733/07
112	PHẠM THỊ THU H.	9360/07
113	NGUYỄN THỊ H.	9153/07
114	ĐẶNG THỊ THU H.	9363/07
115	NGUYỄN THỊ M.	8893/07
116	NGUYỄN ĐÌNH T.	24443/07
117	LÊ THỊ THANH TH.	13873/07
118	SƠN THỊ Đ.	8470/07
119	HOANG TIẾN D.	8326/07
120	NGUYỄN THỊ H.	23424/07
121	LÊ THỊ PHƯƠNG D.	4065/07
122	LÊ THỊ NGỌC Đ.	19977/07
123	NGUYỄN THỊ TH.	19507/07
124	LÊ THỊ Y.	22645/07
125	NGUYỄN MINH H.	19934/07
126	NGUYỄN NHƯ TH.	196/07
127	TÔN KIM KH.	3808/07
128	NGUYỄN THỊ NGỌC H.	5820/07
129	NGÔ THỊ KIM TH.	20191/07
130	PHẠM THỊ THÚY H.	23247/07
131	VÕ THỊ T.	3723/07
132	LA THỊ MỸ H.	1686/07
133	LÊ THỊ THÚY NG.	2193/07
134	TRẦN VĂN T.	7101/07
135	TRƯƠNG THỊ CH.	248/07
136	NGUYỄN THỊ B.	4541/07
137	LÊ THỊ M.	4555/07
138	HUỶNH HỮU TR.	4847/07
139	TẠ THỊ THU H.	4887/06
140	TRẦN THỊ THU TH.	5547/07
141	NGUYỄN HỒ TH.	5570/07
142	TRẦN VĂN TH.	5584/07
143	NGUYỄN THỊ L.	5698/07
144	LÊ THỊ HOÀNG Y.	5706/07
145	NGÔ THỊ LAN A.	5781/07
146	NGUYỄN THỊ L.	32/07

STT	Họ và tên	Số hồ sơ
147	NGUYỄN THỊ Đ.	21529/07
148	LÊ THỊ THANH TH.	13873/07
149	VŨ THỊ H.	15416/07
150	NGUYỄN THỊ D.	14782/07
151	NGUYỄN THỊ NH.	24747/07
152	NGUYỄN ĐÌNH T.	24443/07
153	NGUYỄN THỊ O.	14425/07
154	DƯƠNG THỊ TR.	1687/07
155	TRẦN THỊ H.	16675/07
156	NGUYỄN THỊ Đ.	13957/07
157	NGUYỄN THỊ H.	3422/07
158	NGUYỄN THỊ KIM V.	21545/07
159	HỒ THỊ TH.	21978/07
160	TRẦN THỊ BÉ T.	21867/07
161	TRẦN THỊ THANH PH.	21313/07
162	BÙI THỊ KIM A.	20032/07
163	LIÊU MỸ L.	19270/07
164	TRẦN THỊ MỸ H.	18778/07
165	VŨ THỊ H.	24270/07
166	VÕ THỊ L.	6912/08
167	LÃNG THỊ HUYỀN D.	12078/08
168	LÊ THỊ M.	19600/08
169	NGUYỄN THỊ THANH D.	22376/08
170	TRẦN THỊ Đ.	20664/08
171	NGUYỄN THỊ THU H.	20175/08
172	NGUYỄN THỊ PH. TH.	21949/08
173	PHẠM THỊ TUYẾT NH.	21751/08
174	NGUYỄN THỊ NH.	21507/08
175	PHẠM THỊ B.	20548/08
176	ĐỖ THỊ L.	23887/08
177	NGUYỄN THỊ U.	24774/08
178	VÕ THỊ KIM TH.	25174/08
179	HỨA THỊ NG.	25333/08
180	TRỊNH THỊ H.	26456/08
181	NGUYỄN THỊ TH.	23872/08
182	HOÀNG NỮ THÙY V.	24829/08
183	LÊ THỊ H.	27640/08
184	LÊ THỊ MỸ H.	23674/08
185	PHẠM THỊ NGỌC H.	21622/08
186	NGUYỄN THỊ HOÀNG TR.	23004/08
187	TRẦN THỊ Y.	22207/08
188	DƯƠNG VIỆT H.	23039/08
189	LÂM THANH NG.	23040/08
190	HỒ THỊ KIM NG.	21704/08
191	ĐÌNH TRỌNG C.	18132/08
192	LÊ VIỆT H.	21844/08
193	VÕ THỊ T.	21439/08
194	HỒ LÊ H.	19996/08
195	TRẦN THỊ THU G.	19494/08
196	NGUYỄN THỊ M.	18685/08
197	TRẦN THU PH.	19490/08
198	ĐOÀN THỊ NH.	18082/08

STT	Họ và tên	Số hồ sơ
199	NGUYỄN THỊ TH.	16062/08
200	NGUYỄN THỊ H.	15334/08
201	TRẦN THỊ TH.	15329/08
202	NGUYỄN THỊ V.	15335/08
203	HOÀNG ANH T.	15780/08
204	LÊ THỊ TUYẾT NG.	15934/08
205	NGUYỄN THỊ THU M.	16179/08
206	LÊ THỊ X.	16406/08
207	HOÀNG THỊ TH. TH.	16243/08
208	PHAN THỊ Q.	16493/08
209	NGUYỄN THỊ NH.	16482/08
210	NGUYỄN THỊ NG. B.	16777/08
211	NGUYỄN VĂN H.	16539/08
212	TRẦN THỊ LÊ H.	16854/08
213	NGUYỄN THỊ NGỌC M.	20128/08
214	NGUYỄN HỒNG H.	23104/08
215	PHẠM THẾ PH.	19236/08
216	VÕ THỊ Y.	18410/08
217	HUỖNH THỊ NH.	19266/08
218	LƯU THỊ D.	15519/08
219	LÊ AN H.	23560/08
220	LÊ THỊ MINH NG.	23504/08
221	PHAN THỊ H.	15905/08
222	NGUYỄN THỊ THÚY M.	15008/08
223	TRẦN VĂN M.	18831/08
224	NGUYỄN LÂM THOẠI A.	15303/08
225	ĐẶNG THỊ TH.	1068/08
226	TRƯƠNG THỊ CH.	1645/08
227	LIÊU THỊ THU H.	887/08
228	VŨ THỊ L.	20071/08
229	NGUYỄN THỊ LAN A.	19703/08
230	POL VA.	18853/08
231	LÊ THỊ Q.	637/08
232	ĐÀO THỊ THU TR.	1099/08
233	VŨ THỊ KIM A.	1072/08
234	PHẠM THỊ X.	919/08
235	TRẦN VĂN H.	7743/08
236	LŨU VĂN TR.	1290/08
237	TRƯƠNG THỊ TH.	14650/08
238	PHAN THỊ G.	3982/08
239	NGUYỄN THỊ HỒNG NH.	13985/08
240	ĐỖ THỊ PH.	6384/08
241	TRƯƠNG THỊ BÍCH V.	2767/08
242	NGUYỄN THỊ NGỌC TH.	2156/08
243	NGUYỄN THỊ M.	5050/08
244	LÊ THỊ TH.	9058/08
245	NGUYỄN THỊ H.	7409/08
246	NGUYỄN THỊ QUỲNH TR.	1311/08
247	HỒ THỊ PHƯƠNG TH.	052/08
248	NINH THỊ HỒNG V.	157/08
249	NGUYỄN THỊ THANH TH.	1093/08
250	TỔNG THU L.	11813/08

STT	Họ và tên	Số hồ sơ
251	TRẦN THỊ L.	139/08
252	ĐẶNG THỊ BẠCH Y.	11507/08
253	NGUYỄN THỊ Y.	1323/08
254	TRẦN VIỆT TH.	8379/08
255	ĐỖ THỊ THU TH.	8038/08
256	VÕ THỊ MINH T.	13493/08
257	NGUYỄN THỊ THÚY V.	14247/08
258	NGÔ THỊ PH.	12963/08
259	LÊ QUANG S.	9401/09
260	NGUYỄN THỊ H.	10100/09
261	VŨ THỊ H.	24234/09
262	TRƯƠNG THỊ NGỌC L.	27173/09
263	NGUYỄN THỊ L.	16774/09
264	NGUYỄN THỊ Đ.	18608/09
265	LÝ HỒNG TH.	17242/09
266	LƯƠNG THỊ KH.	22249/09
267	ĐỖ THỊ L.	16349/09
268	TRẦN THỊ L.	13635/09
269	LÊ THỊ Á,	16474/09
270	NGUYỄN THỊ R.	16985/09
271	NGUYỄN THANH TH.	16613/09
272	HUỖNH THỊ HÒA L.	21205/09
273	TRẦN CẨM H.	20104/09
274	MAI THỊ L.	17313/09
275	VŨ THỊ T.	19373/09
276	LŨU VĂN CH.	19548/09
277	NGUYỄN THÚY H.	4693/09
278	LÊ THỊ THANH KH.	4340/09
279	PHAN THỊ NH.	4222/09
280	NGUYỄN THỊ QUỲNH D.	4706/09
281	HUỖNH LÊ H.	4444/09
282	NGUYỄN THỊ NH.	5627/09
283	NGUYỄN THỊ S.	13451/09
284	LÊ THỊ B.	9301/09
285	PHAN KIỀU H.	8937/09
286	HỒ THỊ H.	7851/09
287	HOÀNG THỊ V.	8932/09
288	ĐINH THỊ H.	8336/09
289	NGUYỄN THỊ THANH TR.	13606/09
290	NGUYỄN THỊ H.	15393/09
291	PHẠM MAI L.	14982/09
292	NGUYỄN THỊ T.	15556/09
293	VŨ THỊ L.	15613/09
294	PHAN THỊ NG.	13123/09
295	NGUYỄN THỊ H.	14548/09
296	VŨ THỊ TH.	14472/09
297	ĐỖ TRANG PH.	14105/09
298	NGUYỄN THỊ M.	14745/09
299	NGUYỄN THỊ NG.	1161/09
300	LÊ THỊ HỒNG H.	465/09
301	NGUYỄN THỊ TÔ H.	972/09
302	NGUYỄN THỊ MỸ D.	60/09



STT	Họ và tên	Số hồ sơ
303	NGUYỄN THỊ NGOC NH.	9398/09
304	NGUYỄN THỊ NH.	10927/09
305	HOÀNG THỊ MINH TH.	12344/09
306	TRỊNH THỊ H.	11277/09
307	NGUYỄN THỊ HỒNG C.	11233/09
308	TRẦN THỊ L.	12286/09
309	VÕ THỊ N.	11369/09
310	NGUYỄN THỊ MINH H.	12844/09
311	NGUYỄN THỊ CẨM H.	13010/09
312	HOÀNG THỊ V.	480/09
313	ĐÌNH THỊ S.	20832/09
314	ĐOÀN THỊ H.	20959/09
315	TRẦN CÔNG D.	21202/09
316	LÊ HỒNG T.	15124/09
317	NGUYỄN THỊ THU H.	2733/09
318	TRẦN THỊ NH.	3917/09
319	NGUYỄN CÔNG HÒA V.	3505/09
320	LƯƠNG THỊ TH.	1702/09
321	NGUYỄN THỊ L.	3188/09
322	NGUYỄN THỊ H.	3814/09
323	TRẦN TRỌNG NG.	6556/09
324	TRƯƠNG THỊ PH.	6615/09
325	NGUYỄN THỊ THU H.	5839/09
326	LẠI THỊ H.	3792/09
327	NGUYỄN THỊ HOÀNG D.	7041/09
328	NGUYỄN THỊ MINH NG.	126/09
329	LÊ TẤN T.	6668/09
330	TRẦN THỊ KIM T.	7080/09
331	ĐÌNH THỊ KIM L.	7201/09
332	CAO THỊ BÍCH N.	28149/09
333	PHẠM T.	26544/09
334	PHẠM THỊ CH.	26067/09
335	GIÁP HOÀNG L.	25459/09
336	TRẦN PHƯƠNG D.	26231/09
337	PHÙNG MỸ H.	26214/09
338	NGUYỄN THỊ L.	26333/09
339	TRẦN NGỌC H.	28115/09
340	HỒ THỊ S.	27774/09
341	HUỶNH THỊ L.	29211/09
342	NGUYỄN THỊ THÚY L.	29356/09
343	HUỶNH THỊ KIM PH.	25047/09
344	NGUYỄN THỊ NH.	24296/09
345	NGÔ THỊ NGỌC L.	24279/09
346	TRẦN THỊ H.	23419/09
347	NGUYỄN THỊ PH.	23265/09
348	NGUYỄN ÁNH H.	26969/09
349	NGUYỄN XUÂN Q.	25394/09
350	NGUYỄN THỊ M.	22007/09
351	VÕ XUÂN H.	12710/09
352	HỒ THỊ H.	162/09
353	HUỶNH THỊ MỸ L.	10644/09
354	PHAN THỊ TH.	12831/09

STT	Họ và tên	Số hồ sơ
355	NGUYỄN THỊ KIM D.	28329/09
356	NGUYỄN THỊ CẨM H.	6796/09
357	LÊ THỊ LI N.	19307/09
358	MÃ VĂN L.	20371/09
359	NGUYỄN THỊ TH.	9864/09
360	PHẠM THỊ KIM TR.	4645/09
361	TIÊU THỊ B.	14413/10
362	PHẠM THU H.	27629/10
363	VÕ TRUNG X.	14349/10
364	DƯƠNG THỊ TH.	17786/10
365	TRẦN THỊ L.	17928/10
366	TRẦN THỊ KIM TH.	15294/10
367	DƯƠNG THỊ L.	14970/10
368	NGUYỄN KIM PH.	28679/10
369	BÙI NGỌC MINH PH.	27768/10
370	ĐẶNG THỊ L.	29107/10
371	TRẦN THỊ PHAN NH.	28817/10
372	CAO THỊ T.	3889/10
373	TRỊNH THỊ PH.	17159/10
374	LÊ THỊ TH.	14412/10
375	NGUYỄN THỊ BÍCH NG.	1326/10
376	NGUYỄN THỊ NG.	17708/09
377	NGUYỄN THỊ MỸ H.	3147/10
378	BÙI THỊ T.	3055/10
379	LÊ THỊ KH.	15718/10
380	TẠ THỊ TH.	3144/10
381	NGUYỄN THỊ CH.	28613/10
382	THÁI NGỌC T.	24733/10
383	TRẦN KIM T.	23565/10
384	TRẦN THỊ H.	11880/10
385	TRƯƠNG THỊ HUYỀN NG.	28443/10
386	LÂM THỊ O.	382/10
387	HUỶNH THỊ MỸ H.	123/10
388	NGÔ THANH H.	764/10
389	NGUYỄN TRƯỞNG KIM T.	811/10
390	VÕ THỊ H.	29108/10
391	ĐÌNH THỊ THÚY L.	176/10
392	PHẠM THỊ NGỌC D.	408/10
393	BÙI THỊ NGỌC CH.	29208/10
394	NGUYỄN THỊ S.	28190/10
395	BÙI THỊ HUYỀN Đ.	29220/10
396	NGUYỄN THỊ HỒNG Đ.	11935/10
397	NGUYỄN THỊ PHƯƠNG H.	12170/10
398	ĐÌNH THỊ TUYẾT TR.	658/10
399	HÀ THỊ T.	25590/10
400	BÙI THỊ KIM NG.	25016/10
401	VƯƠNG KHỬ L.	25762/10
402	PHAN THỊ X.	26702/10
403	NGUYỄN THỊ NH.	24846/10
404	NGUYỄN THỊ KH.	26094/10
405	NGUYỄN THỊ H.	25655/10
406	TRẦN QUANG H.	24735/10

STT	Họ và tên	Số hồ sơ
407	DƯƠNG THỊ THANH NH.	24519/10
408	CHÂU THỊ MỸ CH.	24083/10
409	VÕ THỊ TRÚC Q.	28736/10
410	NGUYỄN THỊ BÍCH NG.	27230/10
411	VÕ THỊ HÙNG V.	16208/10
412	PHẠM THỊ KIM L.	16233/10
413	ĐOÀN THỊ NH.	16085/10
414	NGUYỄN THỊ L.	14060/10
415	NGUYỄN THỊ H.	17039/10
416	VŨ THỊ L.	17495/10
417	VŨ THỊ NH.	17793/10
418	ĐỖ THÚY H.	13139/10
419	PHẠM THỊ LINH TH.	13050/10
420	TRƯƠNG THỊ H.	13115/10
421	THÁI THỊ NG.	13406/10
422	NGUYỄN NỮ VIỆT NG.	13483/10
423	NGUYỄN THỊ HOÀI G.	18451/10
424	BÙI NGỌC KH.	14696/10
425	VÕ THỊ CẨM NH.	26648/10
426	NGUYỄN THỊ NGỌC B.	22582/10
427	LÂM THỊ BÍCH NG.	22342/10
428	VÕ THỊ YẾN H.	26568/10
429	NGUYỄN THỊ L.	26544/10
430	NGUYỄN NGỌC D.	21734/10
431	TRẦN QUANG NG.	19726/10
432	ĐẶNG THỊ L.	21392/10
433	VŨ THỊ H.	22380/10
434	NGUYỄN THỊ L.	12687/10
435	ĐỖ THỊ NHƯ H.	9445/10
436	ĐÀO THỊ TUYẾT NH.	12716/10

STT	Họ và tên	Số hồ sơ
437	VŨ THỊ G.	12751/10
438	VÕ THỊ B.	10650/10
439	PHẠM THỊ H.	12207/10
440	NGUYỄN THỊ Y.	17046/10
441	NGUYỄN THỊ G.	10629/10
442	TRẦN THỊ M.	11572/10
443	DƯƠNG NGỌC H.	10400/10
444	NGUYỄN THỊ H.	12305/10
445	ĐẶNG THỊ THU TH.	12566/10
446	PHAN BÍCH L.	11135/10
447	ĐOÀN THỊ TIẾN L.	25824/10
448	HUỶNH THỊ T.	10286/10
449	HUỶNH THỊ KIM L.	8611/10
450	HÀU THỊ DIỆU TH.	7207/10
451	TÔ THỊ S.	7269/10
452	NGUYỄN THỊ CH.	8195/10
453	HỨA THỊ D.	7078/10
454	MAI NHÂN L.	6697/10
455	LÊ THỊ BẠCH H.	6987/10
456	ĐOÀN THỊ TUYẾT H.	5520/10
457	NGUYỄN THỊ CH.	5360/10
458	NGUYỄN KHOA DIỆU T.	4933/10
459	LÊ THỊ H.	4422/10
460	LÊ THỊ S.	4308/10
461	NGUYỄN THỊ VÂN A.	4666/10
462	BÙI THỊ KIM T.	10056/10
463	TRẦN M.	12804/10
464	TRẦN THỊ M.	12874/10
465	NGUYỄN THỊ KIM CH.	14931/10

## XÁC NHẬN CỦA BỆNH VIỆN