

UNG THƯ TUYẾN GIÁP PHỐI HỢP ĐỒNG THỜI VỚI CƯỜNG GIÁP

Hoàng Trung Vinh

Học viện Quân y

DOI: 10.47122/vjde.2022.51.7

SUMMARY

Thyroid cancer with concurrent hyperthyroidism

It has been reported that thyroid cancer occurs in 0.76% to 8.7% of the glands removed for treatment of thyrotoxicosis. Although recent reports have found higher rates of thyroid cancer associated with hyperthyroidism, earlier reports emphasize the rarity of these 2 conditions occurring simultaneously. Controversy surrounds the disease course of thyroid cancer with concurrent hyperthyroidism. Belfiore et al and Ozaki et al have reported that thyroid cancer associated with Graves disease had an aggressive course. In contrast, other investigators did not highlight the aggressive characteristics. The discrepancies of the results are probably due to geographic, racial, or other unknown factors. To better understand the association of thyroid cancer with hyperthyroidism, we retrospectively reviewed the data of patients who had thyroid cancer with concurrent hyperthyroidism. In the present study, clinical manifestations, treatment, outcome, and factors predicting metastases are presented.

Keywords: *Thyroid Cancer, Hyperthyroidism, Graves disease, Thyroid nodular goiter.*

TÓM TẮT

Một số thông báo cho thấy ung thư tuyến giáp (K_{TG}) gặp với tỷ lệ từ 0,76% đến 8,7% trong các loại bướu tuyến giáp (TG) khác nhau đã được điều trị cường giáp (CG). Mặc dù đã có những thông báo về sự phối hợp ở tỷ lệ cao K_{TG} với CG song cũng có những nghiên cứu trước đây lại nhấn mạnh về sự ít tương thích của hai bệnh này. Có nhiều tranh luận, bàn cãi xung quanh diễn biến K_{TG} phối hợp đồng thời với CG. Belfiore và Ozaki đã nêu: Khi K_{TG} phối hợp với bệnh Grave sẽ có diễn biến theo kiểu

tương hỗ, tấn công nhau. Một số tác giả khác lại có quan điểm trái ngược cho rằng sự phối hợp 2 bệnh trên không có đặc tính tương hỗ, tấn công nhau. Sự phối hợp của 2 bệnh có thể liên quan đến yếu tố địa lý, chủng tộc và một số yếu tố khác chưa xác định rõ. Để có khái niệm rõ hơn về sự phối hợp của K_{TG} với CG, chúng tôi xin cung cấp những dữ liệu của bệnh nhân (BN) phối hợp đồng thời K_{TG} và CG trên các khía cạnh như biểu hiện lâm sàng, điều trị, kết cục và yếu tố tiên lượng di căn của bệnh.

Từ khóa: *Ung thư tuyến giáp, cường giáp, bệnh Grave, nhân tuyến giáp.*

Tác giả liên hệ: Hoàng Trung Vinh

Email: hoangvinh.hvqy@gmail.com

Ngày nhận bài: 8/12/2021

Ngày phản biện khoa học: 10/01/2022

Ngày duyệt bài: 10/01/2022

ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 1937, Means đưa ra giả thuyết cho rằng cường giáp có thể có tác dụng bảo vệ chống lại K_{TG}. Giả thuyết này cứ thế tồn tại trong một vài thập kỷ. Tuy vậy vào khoảng năm 1950 xuất hiện thông báo về một số trường hợp K_{TG} ở BN Grave, dao động trong khoảng 0,15-0,5%, thậm chí lên đến 2,5%. Những số liệu trên có được dựa trên việc điều trị BN khi cắt bỏ gần hoàn toàn TG. Shapiro và cs nhận thấy BN Grave hoàn toàn không nghi ngờ có thể phối hợp với K_{TG} lên đến 8,7%. Tỷ lệ cao hơn này có được là dựa vào quan sát khi cắt bỏ toàn bộ TG trong điều trị đồng thời dựa vào phương pháp xét nghiệm mô bệnh học thường xuyên hơn từ các mô TG bị cắt bỏ càng làm gia tăng tỷ lệ K_{TG} được chẩn đoán. Mặc dù đa số tác giả cho rằng K_{TG} kết hợp với CG có tiên triển tương đối lành tính song đã có một số thông báo lại cho rằng K_{TG} có tiên triển ác tính thường xâm lấn và di căn đến hạch lympho lân cận kể cả khi khối u ban đầu có kích thước nhỏ, thậm chí có thể dẫn đến tử vong.

1. SỰ THƯỜNG GẶP PHỐI HỢP UNG THƯ TUYẾN GIÁP VỚI CƯỜNG GIÁP.

Phát hiện K_{TG} chủ yếu trong khi điều trị phẫu thuật CG do các nguyên nhân khác nhau

sau đó được làm giải phẫu bệnh phần nhu mô tuyến giáp bị cắt bỏ hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn. Tỷ lệ gặp có sự khác nhau theo quan sát của các tác giả.

Table 1 Incidence of thyroid carcinoma in hyperthyroid patients (Graves', autonomous adenoma, toxic multinodular goiter).

Author	Hyperthyroid patients (n)	Thyroid cancer n	Thyroid cancer %
Taneri [15]	120	10	8.3
Cappelli C [8]	691	32	4.7
Terzioglou [19]	138	8	5.8
Gabriele [22]	425	7	1.6
Cakir [18]	375	26	6.9
Vaiana [21]	512	24	4.7
Linos [20]	400	27	7.0
Pacini [14]	179	11	6.1
Lin [24]	45	6	13.3
Lian [94]	394	12	3.0
Senyurek Giles [17]	817	53	6.5
Calò [26]	71	15	21.1
Sahin [16]	333	13	3.9
Zanella [25]	202	12	5.9

Đa số khối u của ung thư có kích thước nhỏ do vậy chủ yếu là microcarcinomas.

Table 2 Percentage incidence of microcarcinomas in patients with both thyroid cancer and hyperthyroidism.

Author	Thyroid Cancer patients (n)	Type of hyperthyroidism	Tumor size n	≤10 mm %
Farbota [34]	6	Graves' disease	3	50.0
Belfiore [31]	22	Graves' disease, hot nodule	11	50.0
Ahuja [72]	20	All types	7	35.0
Vini [102]	23	All types	12	51.2
Ozaki [10]	19	Graves' disease	9	47.4
Cakir [18]	26	All types	9	34.6
Cerci [92]	11	Multinodular goiter	8	72.7
Taneri [15]	10	All types	7	70.0
Chao [49]	61	Graves' disease	49	80.3
Pazaitou-Panayiotou [11]	60	All types	39	65.0
Pellegriti [32]	36	Graves' disease	15	41.7
Lian [94]	12	All types	7	58.3
Omur [96]	76	All types	50	65.7
Geranova [37]	8	Graves'	7	88.0
Erbil [38]	18	Graves'	15	83.3
Hales [13]	16	Graves'	14	87.0

Tỷ lệ K_{TG} phối hợp với bệnh Grave dao động trong khoảng từ 0,5% đến 15%.

2. SỰ PHỐI HỢP UNG THƯ TUYẾN GIÁP VỚI BỆNH GRAVE

2.1. Đặc điểm khối ung thư kết hợp cường giáp trong bệnh Grave

Đa số khối ung thư phối hợp với bệnh Grave có kích thước nhỏ và được xác định nhờ giải phẫu bệnh tuyến giáp sau phẫu thuật điều trị cường giáp. Khối u có kích thước ≤ 10 mm chiếm tới 88% trường hợp. Mặc dù tại sao khối ung thư có kích thước nhỏ thì đến nay vẫn chưa rõ. Bệnh nhân với khối ung thư kích thước nhỏ gặp ở bệnh Grave có tiên lượng tốt, thời gian sống kéo dài so với BN bình giáp mắc ung thư với kích thước khối u ngang nhau. Bệnh nhân mắc bệnh Grave với bướu nhân TG có nguy cơ cao xuất hiện ác tính hóa. Bệnh nhân bệnh Grave có khoảng 3-10% với bướu nhân, còn lại chủ yếu là bướu TG lan tỏa mặc dù cũng quan sát thấy K_{TG} xuất hiện ở cả BN Grave có bướu lan tỏa.

Tỷ lệ bệnh Grave với bướu nhân gặp K_{TG} lên đến 22,2% so với 2,9% ở BN với bướu lan tỏa. Do đó nếu bệnh Grave có nhân TG với bất kỳ kích thước nào đều phải được sàng lọc bệnh ác tính. Belfiore cho biết nếu bệnh Grave với bướu nhân thì tỷ lệ mắc K_{TG} có thể lên đến 45,8% cao hơn rất nhiều so với khi có bướu lan tỏa (9,8%).

Do đó chụp xạ hình TG ở BN Grave là phương pháp chẩn đoán rất có giá trị, cần thiết để xác định nhân TG nếu có nhất là khi nhân lạnh đồng thời đây cũng là phương pháp tầm soát K_{TG} . Khuyến cáo đã nêu để chẩn đoán và điều trị BN Grave có nhân TG cũng phải thực hiện tương tự như các trường hợp khác của nhân TG bao gồm: theo dõi tiến triển, cân nhắc chọc hút kim nhỏ khi đã bình giáp để làm giảm những trường hợp với kết quả âm tính giả. Đa số K_{TG} ở BN Grave được chẩn đoán sau điều trị phẫu thuật nhiều hơn là sau điều trị bằng iod phóng xạ với tỷ lệ 2,5% so với 0,17%.

2.2. Cơ chế bệnh sinh của sự kết hợp ung thư tuyến giáp với bệnh Grave

Hiện nay các nghiên cứu chưa giải thích được một cách rõ ràng lý do vì sao có sự gia tăng tỷ lệ mắc và tiến triển của K_{TG} trên lâm sàng ở BN Grave. Hormon TSH sau khi gắn

vào các thụ thể tiếp nhận có thể phối hợp với nhiều yếu tố khác gây ảnh hưởng đến sự tiến triển của K_{TG} . Các tế bào ác tính của K_{TG} thể biệt hóa tương tự như tế bào TG bình thường chuyển thành thụ thể chức năng đối với TSH.

Như đã biết thì bệnh Grave đặc trưng bởi giảm đáng kể nồng độ TSH. Kháng thể TSAb tạo ra hoạt tính chủ vận mạnh đối với thụ thể TSH, hậu quả làm kích thích kháng thể trung gian của thụ thể nói trên. Kích thích thụ thể TSH bởi các kháng thể sẽ dẫn đến tăng tiết hormon TG và gây cường giáp độc lập so với cường giáp do trực tuyến giáp - tuyến yên - dưới đồi gây ra. Mặt khác, thụ thể TSH có thể đóng vai trò kích thích đối với sự tăng trưởng của K_{TG} , sự xâm nhập và tăng tân tạo mạch máu do tác động của yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu, yếu tố trưởng thành nhau thai và chính bản thân các thụ thể này.

Thụ thể TSH sử dụng con đường truyền tin cũng tương tự như TSH sử dụng cho sự hoạt hóa và phát triển tế bào. Tình trạng kích thích TSH kéo dài ảnh hưởng lên tiên lượng của K_{TG} và có thể mặc định rằng chính tác động “bất chức” của thụ thể TSH có thể giải thích sự tiến triển ác tính hóa của K_{TG} ở BN Grave. Bên cạnh đó thì yếu tố tăng trưởng biệt hóa có thể gây ra kích thích quá mức bởi thụ thể TSH và tăng tình trạng tân tạo mạch máu TG cũng sẽ ảnh hưởng đối với sự tăng trưởng và di căn của K_{TG} ở BN Grave.

2.3. Phạm vi phẫu thuật

Sự mở rộng phẫu thuật K_{TG} phối hợp với bệnh Grave là không bàn cãi bởi vì khi K_{TG} phối hợp với bệnh Grave dường như có tiến triển ác tính hơn, có xu hướng di căn đến các hạch lympho, cắt bỏ hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn cùng với loại bỏ nhu mô tại vùng trung tâm cần được thực hiện. Điều trị K_{TG} bằng phẫu thuật vừa là mục tiêu vừa đồng thời có lợi hơn khi điều trị CG bằng phẫu thuật.

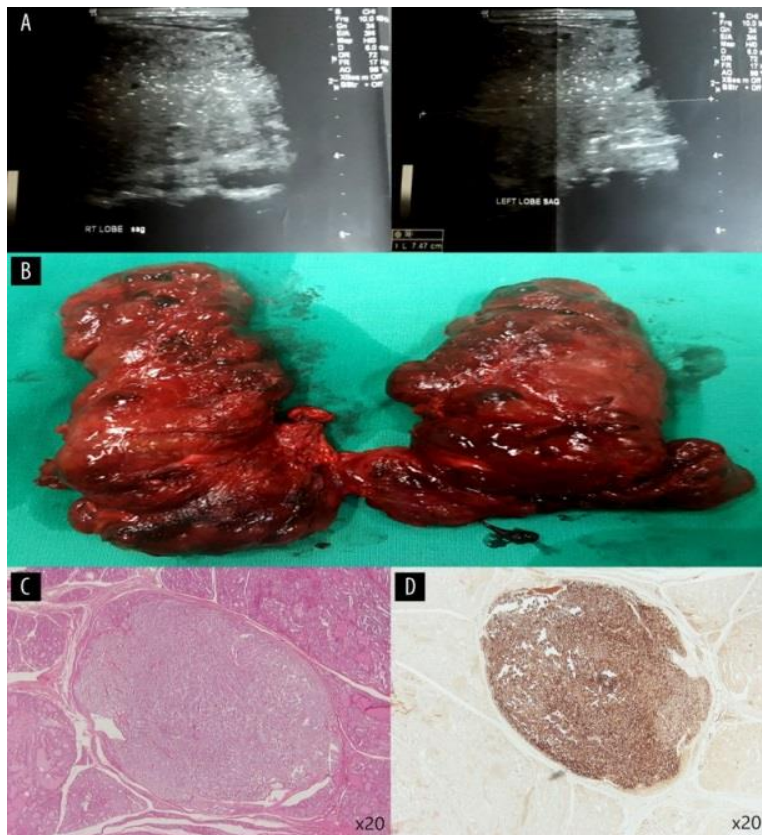
Nếu kích thước khối ung thư < 10 mm kết hợp với bệnh Grave có thể thực hiện cắt gần hoàn toàn TG sẽ cho kết cục rất tốt. Đã có 2 khuyến cáo của Hội tuyến giáp Châu Âu và Hoa Kỳ nêu hướng dẫn về điều trị K_{TG} . Cả hai khuyến cáo đều thống nhất nếu microcarcinoma tuyến giáp thể nhú (PTM)

được chẩn đoán trước mổ thì cần cắt hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn TG là phương pháp điều trị được lựa chọn và sẽ ít nguy cơ tái phát. Nếu PTM được xác định sau cắt bỏ hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn TG mà lại phát hiện bướu đa nhân thì cần cắt bỏ hoàn toàn hoặc không hoàn toàn vẫn có chỉ định khi các nhân chỉ ở các cực của tuyến, biệt hóa rõ, không có di căn đến các hạch lympho hoặc xâm lấn ra xung quanh TG. Khuyến cáo của Hội tuyến giáp Hoa Kỳ cũng nêu có thể chỉ cắt thùy TG đơn độc cũng là chỉ

định được áp dụng khi kích thước khối u nhỏ (<1 cm); nguy cơ thấp, khu trú tại cực TG, khối u chỉ trong TG hay nói cách khác là chưa có di căn tới các hạch lympho ở đầu, cổ và tử cung. Nếu những tình huống trên song xuất hiện ở BN CG do bệnh Grave thì cắt bỏ thùy TG lại không được chỉ định do bệnh Grave có nguy cơ tái phát. Có bằng chứng cho thấy cắt bỏ toàn bộ TG là phương pháp phẫu thuật được ưu tiên lựa chọn do cùng là biện pháp điều trị cơ bản cả với bệnh Grave.

Bảng 1. Tỷ lệ phương pháp phẫu thuật ở BN K_{TG} với CG

Surgery	Small Tumors	Large Tumors	Total
Subtotal thyroidectomy	18	3	21
Near-total thyroidectomy	3	3	6
Total thyroidectomy	3*	4	7
Completion thyroidectomy	1	2	3



Hình 1. Hình ảnh khối u trên siêu âm, đại thể và vi thể

3. UNG THƯ TUYẾN GIÁP Ở BN CUỒNG GIÁP DO ADENOMA TỰ TRỊ

Đa số nhân TG tự trị chức năng (autonomously functioning thyroid nodules - AFTN) là bướu lành tính song cũng có một số trường hợp biểu hiện bướu nhân nhiễm độc có thể ẩn náu K_{TG} trong nhân tự chủ chức năng.

Đã có những số liệu được công bố về sự phối hợp K_{TG} với bướu nhân nóng song số lượng bệnh nhân còn chưa nhiều.

Nhân nóng có thể phối hợp với ung thư (K_{TG} nằm ở bên ngoài nhân nóng) dao động từ 1% đến 10,3%, cá biệt có những thông báo tỷ lệ lên đến 44%.

Table 4 Incidence of thyroid carcinoma in patients with autonomous adenoma (inside or outside the hot nodule).

Author	Toxic adenoma n	Thyroid cancer n	Thyroid cancer %
Senyurek Giles [17]	176	21	12.0
Vaiana [21]	153	8	5.2
Cappelli [8]	207	10	4.8
Gabriele [22]	120	3	2.5
Cakir [18]	63	4	6.3
Foppiani [36]	16	2	2.5
Harach [76]	73	6	8.2
Smith [77]	30	2	6.6
Hamburger [74]	29	3	10.3
Sahin [6]	77	6	7.8

Tuy vậy, nhân nóng ở trẻ em cần được quan niệm là nguy cơ cao của sự ác tính hóa bởi vì sự xuất hiện K_{TG} lên đến 29%. Sự ác tính hóa của các nhân nóng có thể liên quan đến đột biến gen của các thụ thể TSH.

4. UNG THƯ TUYẾN GIÁP Ở BỆNH NHÂN VỚI BƯỚU ĐA NHÂN NHIỄM ĐỘC.

Ung thư tuyến giáp có thể xuất hiện ở bướu nhân không có nhiễm độc vào khoảng 4-17%, còn tỷ lệ đó ở BN bướu đa nhân cường chức năng vào khoảng 1,8 -8,8%.

Table 6 Incidence of thyroid carcinoma in patients with toxic multinodular goiter n = number of patients.

Author	Toxic multinodular goiter n	Thyroid cancer n	Thyroid cancer %
Cerci [99]	124	11	8.8
Senyurek Giles [17]	299	19	6.4
Vaiana [21]	251	10	3.9
Cappelli [8]	339	13	3.9
Gabriele [22]	241	4	1.6
Cakir [18]	245	18	7.3
Sahin [16]	112	2	1.8

Tuy vậy đã có những thông báo cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ K_{TG} giữa bướu đa nhân có hay không có nhiễm độc. Sự kết hợp K_{TG} với bướu đa nhân có tỷ lệ di căn đến các hạch lympho là 23%. Một phần ba trường hợp K_{TG} ở BN bướu đa nhân nhiễm độc là thể biệt hóa.

KẾT LUẬN

Cường giáp là bệnh lành tính. Một số BN Grave được điều trị bằng thuốc KGTH trong thời gian trung bình 18-24 tháng. Điều này có thể dẫn đến việc đánh giá chưa đúng mức nguy cơ của K_{TG} và sẽ trì hoãn phẫu thuật tuyến giáp trong khi đó đây lại là sự lựa chọn có thể sử dụng điều trị bệnh Grave và nghi ngờ bướu nhân. Quá trình tiến triển của yếu tố ác tính tại nhân ở BN Grave là chủ yếu. Sự phối hợp của K_{TG} với CG có thể liên quan đến sự biến đổi phân tử của gen.

Bệnh nhân với bướu độc đơn nhân hoặc đa nhân thường phát hiện ngay sau cắt bỏ nhu mô giáp, sau chẩn đoán cường giáp, bởi vậy rất ít khi được sử dụng thuốc KGTH kéo dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tzu - Chich Chao, Jen Der Lin, Long - Bin, et al (1999).** “*Thyroid Cancer With Concurrent Hyperthyroidism*”. Arch Surg, 134(2), pp.130-134.
2. **Konstantinos Sapolidis, Anastasios Papanastasiou, Nikolaos Michalopoulos, et al (2019).** “*A Rare Coexistence of Medullary Thyroid Cancer with Graves Disease: A Case Report and Systematic Review of the Literature*”. Am J Case Rep, 20, pp.1398–1401.
3. **Shoukat Hussain Khan, Tanveer Ahmed Rather, Rumana Makhdoomi, et al (2015).** “*Nodular Graves’ disease with medullary thyroid cancer*”. Indian J Nucl Med, 30(4), pp. 341–344.
4. **K Pazaitou-Panayiotou, K Michalakis, R Paschke (2012).** “*Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism*”. Horm Metab Res, 44(4), pp.255-62.
5. **Staniforth U.L., Senarath, Erdirimanne Guy D.E (2016).** “*Thyroid carcinoma in Graves’ disease: A meta-analysis*”. International Journal of Surgery, 27, pp.118-125.
6. **A Belfiore 1, M R Garofalo, D Giuffrida, et al (1990).** “*Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves’ disease*”. J Clin Endocrinol Metab; 70(4), pp.830-5.