

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



VŨ TRUNG LƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐÁNH GIÁ
KẾT QUẢ PHẪU THUẬT U TUYẾN
CẬN GIÁP LÀNH TÍNH**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

VŨ TRUNG LƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐÁNH GIÁ
KẾT QUẢ PHẪU THUẬT U TUYẾN
CẬN GIÁP LÀNH TÍNH**

Chuyên ngành : Tai Mũi Họng

Mã số : 62720155

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Lê Công Định

HÀ NỘI - 2021

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành bản Luận án này, tôi tin rằng nỗ lực của bản thân là chưa đủ. Tôi biết ơn tất cả những người đã giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu này. Tôi đặc biệt cảm ơn sự giúp đỡ và tạo điều kiện về mọi mặt của:

– Đảng uỷ, Ban giám hiệu, Phòng đào tạo Sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội.

– Đảng uỷ, Ban giám đốc Bệnh viện Bạch Mai.

– Ban chủ nhiệm Bộ môn Tai Mũi Họng Trường Đại học Y Hà Nội.

– Khoa Tai Mũi Họng Bệnh viện Bạch Mai.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn vô cùng sâu sắc đến Thầy hướng dẫn, PGS.TS. Lê Công Định đã luôn theo sát và tận tình hướng dẫn, sửa chữa các thiếu sót cho tôi trong suốt quá trình nghiên cứu và thực hiện Luận án.

Tôi trân trọng cảm ơn toàn thể Thầy Cô của Bộ môn Tai Mũi Họng Trường Đại học Y Hà Nội, các cán bộ nhân viên Khoa Tai Mũi Họng Bệnh viện Bạch Mai, đã giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến đóng góp và truyền những kinh nghiệm quý báu trong suốt quá trình học tập và thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin dành lời cảm ơn chân thành đến những người bệnh đã tin tưởng và tham gia vào nghiên cứu.

Tôi dành tất cả sự yêu thương và lời cảm ơn đến bố mẹ, vợ tôi, hai con cùng tất cả những người thân trong gia đình luôn là nguồn động viên mạnh mẽ giúp tôi thực hiện Luận án.

Xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội ngày 10 tháng 01 năm 2021

Tác giả luận án

Vũ Trung Lương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Vũ Trung Lương, nghiên cứu sinh khóa XXXIII, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Tai Mũi Họng, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Lê Công Định.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 10 tháng 01 năm 2021

Người viết cam đoan

Vũ Trung Lương

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ALP	: Phosphatase kiềm (Alkaline Phosphatase)
BN	: Bệnh nhân
CHT	: Cộng hưởng từ
CLVT	: Cắt lớp vi tính
ĐM	: Động mạch
PT	: Phẫu thuật
PTH	: Hormone tuyến cận giáp (ParaThyroid Hormone)
TCG	: Tuyến cận giáp
TG	: Tuyến giáp
TKQN	: Thần kinh quặt ngược

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. LỊCH SỬ U TUYẾN CẬN GIÁP.....	3
1.1.1. Lịch sử phát hiện bệnh u tuyến cận giáp	3
1.1.2. Lịch sử phẫu thuật tuyến cận giáp	3
1.1.3. Tại Việt Nam	4
1.2. PHÔI THAI HỌC VÀ MÔ HỌC TUYẾN CẬN GIÁP	4
1.2.1. Phôi thai học	4
1.2.2. Mô học	6
1.3. GIẢI PHẪU TUYẾN CẬN GIÁP	7
1.4. SINH LÝ TUYẾN CẬN GIÁP	12
1.5. BỆNH HỌC U TUYẾN CẬN GIÁP	13
1.5.1. Phân loại mô bệnh học u tuyến cận giáp	13
1.5.2. Giải phẫu bệnh u tuyến cận giáp	14
1.5.3. Sinh bệnh học	18
1.5.4. Nguyên nhân	19
1.5.5. Dịch tễ học	19
1.5.6. Các giai đoạn	19
1.5.7. Chẩn đoán	20
1.5.8. Điều trị	25
1.6. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU U TUYẾN CẬN GIÁP	32
1.6.1. Trên thế giới.....	32
1.6.2. Tại Việt Nam	34
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	36
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	36

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	36
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	37
2.2.2. Phương pháp chọn mẫu	37
2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	37
2.2.4. Phương tiện nghiên cứu	37
2.2.5. Các bước nghiên cứu	38
2.2.6. Phương pháp thu thập và xử lý kết quả	54
2.2.7. Thời gian nghiên cứu.....	55
2.2.8. Đạo đức nghiên cứu.....	55
2.2.9. Những sai sót xảy ra trong nghiên cứu và cách khắc phục	56
2.2.10. Sơ đồ nghiên cứu	57
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	58
3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HÓA MÁU, CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH, MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH.....	58
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	58
3.1.2. Sinh hóa máu	63
3.1.3. Chẩn đoán hình ảnh	64
3.1.4. Đối chiếu nồng độ canxi máu với triệu chứng/bệnh lý thường gặp...	68
3.1.5. Đối chiếu nồng độ PTH với các triệu chứng/bệnh lý thường gặp ..	69
3.1.6. Đối chiếu kết quả xạ hình với nồng độ canxi, PTH và kích thước u trên siêu âm	70
3.1.7. Vị trí khối u.....	70
3.1.8. Kết quả giải phẫu bệnh	71
3.1.9. Tương quan tuyến tính giữa kích thước u sau phẫu thuật và nồng độ canxi, PTH máu trước phẫu thuật.....	74
3.1.10. Giai đoạn bệnh.....	75

3.1.11. Bệnh lý tuyến giáp kèm theo	75
3.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT	75
3.2.1. Phương pháp phẫu thuật	75
3.2.2. Các biến chứng sau phẫu thuật	75
3.2.3. Kết quả điều trị với các triệu chứng cơ năng thường gặp	76
3.2.4. Kết quả điều trị với PTH máu.....	77
3.2.5. Kết quả với canxi máu	78
3.2.6. Kết quả phospho máu sau phẫu thuật	80
3.2.7. Kết quả ALP máu sau phẫu thuật	80
3.2.8. Kết quả mật độ xương sau phẫu thuật	81
3.2.9. Kết quả sỏi thận, suy thận sau phẫu thuật	81
3.2.10. Đánh giá kết quả chung	82
Chương 4: BÀN LUẬN.....	83
4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH, SINH HÓA MÁU, MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH CỦA U TUYẾN CẬN GIÁP LÀNH TÍNH.....	83
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	83
4.1.2. Triệu chứng sinh hóa máu	91
4.1.3. Chẩn đoán hình ảnh	93
4.1.4. Đối chiếu nồng độ canxi máu với triệu chứng/bệnh lý thường gặp	98
4.1.5. Đối chiếu nồng độ PTH máu với triệu chứng/bệnh lý thường gặp.....	98
4.1.6. Đối chiếu kết quả xạ hình với nồng độ canxi, PTH máu	99
4.1.7. Vị trí khối u.....	100
4.1.8. Kết quả giải phẫu bệnh	100
4.1.9. Tương quan tuyến tính nồng độ canxi, PTH máu và kích thước u....	104
4.1.10. Chẩn đoán và giai đoạn bệnh.....	105
4.1.11. Bệnh lý tuyến giáp kèm theo	107

4.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT U TUYẾN CẬN GIÁP LÀNH TÍNH...	108
4.2.1. Phương pháp phẫu thuật	108
4.2.2. Các biến chứng sau phẫu thuật	109
4.2.3. Kết quả điều trị với các triệu chứng cơ năng.....	109
4.2.4. Kết quả điều trị với PTH	111
4.2.4. Kết quả điều trị với canxi máu	112
4.2.6. Kết quả điều trị với phospho, ALP máu.....	113
4.2.7. Kết quả điều trị với mật độ xương.....	114
4.2.8. Kết quả điều trị với sỏi thận, suy thận sau phẫu thuật.....	114
4.2.9. Đánh giá nguyên nhân thất bại	115
4.2.10. Đánh giá kết quả chung	116
KẾT LUẬN	117
KIẾN NGHỊ	121
NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN	122
CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Phân loại các giai đoạn bệnh thận mạn tính	39
Bảng 3.1.	Tuổi	58
Bảng 3.2.	Tiền sử bản thân.....	58
Bảng 3.3.	Lý do đến khám bệnh.....	59
Bảng 3.4.	Các triệu chứng cơ năng	60
Bảng 3.5.	Thời gian bị bệnh	61
Bảng 3.6.	Thời gian xuất hiện một số triệu chứng/bệnh lý thường gặp.....	61
Bảng 3.7.	Đặc điểm lâm sàng của u	62
Bảng 3.8.	Đặc điểm mật độ, độ di động và vị trí u	62
Bảng 3.9.	Kết quả canxi máu toàn phần.....	63
Bảng 3.10.	Kết quả xét nghiệm phospho và ALP	63
Bảng 3.11.	Đặc điểm khối u trên siêu âm	64
Bảng 3.12.	Kết quả xạ hình tuyến cận giáp.....	65
Bảng 3.13.	Đặc điểm hình ảnh khối u trên chụp CHT	66
Bảng 3.14.	Đặc điểm khối u trên chụp CLVT cổ.....	67
Bảng 3.15.	Kết quả siêu âm ổ bụng.....	68
Bảng 3.16.	Đối chiếu canxi máu với triệu chứng/bệnh lý thường gặp	68
Bảng 3.17.	Đối chiếu nồng độ PTH với các triệu chứng/bệnh lý thường gặp	69
Bảng 3.18.	Đối chiếu kết quả xạ hình với canxi, PTH, kích thước u trên siêu âm....	70
Bảng 3.19.	Kích thước u.....	71
Bảng 3.20.	Đặc điểm về đại thể khối u	72
Bảng 3.21.	Đặc điểm vi thể khối u	73
Bảng 3.22.	Đặc điểm hóa mô miễn dịch	74
Bảng 3.23.	Mối tương quan kích thước u và nồng độ canxi, PTH máu.	74
Bảng 3.24.	Biến chứng sau phẫu thuật.....	75

Bảng 3.25. Kết quả điều trị với các triệu chứng cơ năng thường gặp	76
Bảng 3.26. Kết quả nồng độ PTH máu sau phẫu thuật	77
Bảng 3.27. Kết quả nồng độ canxi máu trong 7 ngày sau phẫu thuật	79
Bảng 3.28. Kết quả nồng độ canxi máu tại các thời điểm khám lại	79
Bảng 3.29. Kết quả sỏi thận, suy thận sau phẫu thuật.....	81
Bảng 3.30. Kết quả chung	82

DANH MỤC SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ

Sơ đồ 2.1.	Sơ đồ các bước nghiên cứu.....	57
Sơ đồ 3.1.	Vị trí khối u.....	70
Biểu đồ 3.1.	Trung bình PTH máu trước và sau phẫu thuật.....	77
Biểu đồ 3.2.	Trung bình nồng độ canxi máu sau phẫu thuật.....	78
Biểu đồ 3.3.	Nồng độ phospho máu trước và sau phẫu thuật	80
Biểu đồ 3.4.	Kết quả hoạt độ ALP máu trước và sau phẫu thuật.....	80
Biểu đồ 3.5.	Kết quả mật độ xương trước và sau phẫu thuật.....	81

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Nguồn gốc phôi thai và di chuyển tuyến cận giáp.....	5
Hình 1.2.	Sơ đồ cấu tạo mô học của tuyến cận giáp.....	7
Hình 1.3.	Đoạn đường di chuyển và vùng lạc chỗ của TCG trên.....	8
Hình 1.4.	Đoạn đường di chuyển và vùng lạc chỗ của TCG dưới	9
Hình 1.5.	Phân loại vị trí tuyến cận giáp và khối u	10
Hình 1.6.	Liên quan tuyến cận giáp với tuyến giáp, dây thần kinh quặt ngược	11
Hình 3.1.	Hình ảnh u trên siêu âm	64
Hình 3.2.	Hình ảnh xạ hình u tuyến cận giáp	65
Hình 3.3.	Hình ảnh u trên phim CHT	66
Hình 3.4.	Ảnh u trên phim chụp CLVT	67
Hình 3.5.	Hình ảnh u trong phẫu thuật	71
Hình 3.6.	Hình ảnh vi thể u.....	73

ĐẶT VẤN ĐỀ

U tuyến cận giáp là khối u xuất phát từ một hoặc nhiều tuyến cận giáp (TCG), phần lớn là u lành tính [1],[2]. U tăng chế tiết hormone tuyến cận giáp PTH (ParaThyroid Hormone) gây cường cận giáp nguyên phát, từ đó làm tăng canxi và giảm phospho máu. Hậu quả là nhiều cơ quan bị ảnh hưởng trong đó chủ yếu là hệ cơ xương khớp, thận tiết niệu, tâm thần kinh... ảnh hưởng rất lớn đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của người bệnh [1],[3],[4],[5].

Theo thống kê tại Hoa Kỳ, tỷ lệ cường cận giáp nguyên phát gặp 0,1 - 0,4% dân số [2],[6],[7],[8], và là bệnh xếp hàng thứ ba trong số các bệnh nội tiết, sau đái tháo đường và bệnh lý tuyến giáp (TG) [2],[7]. Trong đó, u TCG lành tính chiếm 85 - 90% trong cường cận giáp nguyên phát [1].

Trên lâm sàng, bệnh thường diễn biến âm thầm không biểu hiện triệu chứng cho tới khi gây các biến chứng như sỏi thận, gãy xương...mới được phát hiện ra [5],[9]. Trước đây, u TCG được coi là hiếm gặp do chưa có nhiều phương pháp chẩn đoán. Ngày nay, các xét nghiệm thường quy như định lượng canxi máu, cùng với chẩn đoán hình ảnh như siêu âm, xạ hình, cộng hưởng từ (CHT), cắt lớp vi tính (CLVT)...được áp dụng đã phát hiện nhiều ca bệnh chưa có triệu chứng, tăng tỷ lệ chẩn đoán đúng [10],[11].

Ở Việt Nam, u TCG ít gặp, thường được phát hiện ở giai đoạn muộn tại các chuyên khoa Thận tiết niệu, Tiêu hóa, Cơ xương khớp... Phần lớn các trường hợp đã có các biến chứng rất nặng làm ảnh hưởng đến chức năng, gây ra tàn tật, thậm chí có thể tử vong, bên cạnh gánh nặng về chi phí điều trị. Chỉ một số rất ít các trường hợp phát hiện tình cờ do xét nghiệm máu kiểm tra định kỳ. Điều này đặt ra vấn đề cần được phát hiện bệnh sớm để có thể điều trị kịp thời, hạn chế các biến chứng và di chứng.

Phương pháp điều trị bệnh chủ yếu là phẫu thuật (PT) lấy u để giải quyết tình trạng cường cận giáp, cân bằng lại nồng độ PTH và canxi máu. Trên lâm sàng, việc tìm và lấy u gặp rất nhiều khó khăn do khối u thường nhỏ, nằm

sâu trong vùng cổ, có thể một hoặc nhiều u, đôi khi u bị lạc chỗ, dễ nhầm với hạch cổ hoặc nhân tuyến giáp [1],[4]. Điều này đòi hỏi phẫu thuật viên cần phải có nhiều kỹ năng và kinh nghiệm. Mặt khác, trong một số trường hợp, chẩn đoán mô bệnh học thông thường cũng rất khó phân biệt giữa một ung thư với u lành tính, u không điển hình và quá sản lành tính. Ngày nay các chuyên ngành Chẩn đoán hình ảnh, Y học hạt nhân, Sinh hóa, đặc biệt Giải phẫu bệnh với phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch đã hỗ trợ tích cực cho việc xác định đúng bản chất, vị trí và số lượng u [4],[7]. Một số trang thiết bị hiện đại như nội soi, robot cũng được ứng dụng trong phẫu thuật để nâng cao hiệu quả điều trị [12],[13].

Tại Việt Nam, phẫu thuật u TCG là lĩnh vực còn khá mới mẻ. Trong bản hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết - chuyển hóa của Bộ Y tế chưa có các chỉ dẫn cụ thể về phẫu thuật điều trị bệnh TCG nói chung và u TCG nói riêng [14]. Hiện có rất ít các công trình nghiên cứu về vấn đề này [15].

Sự cần thiết nghiên cứu một cách toàn diện về u tuyến cận giáp, để từ đó đưa ra các khuyến cáo, hướng dẫn về chẩn đoán, điều trị nhằm mục đích phát hiện bệnh sớm, nâng cao hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Xuất phát từ tính cấp thiết của các vấn đề trên, đề tài **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả phẫu thuật u tuyến cận giáp lành tính”** được thực hiện với 2 mục tiêu sau:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, sinh hóa máu, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của u tuyến cận giáp lành tính.*
2. *Đánh giá kết quả phẫu thuật và đề xuất quy trình điều trị u tuyến cận giáp lành tính.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. LỊCH SỬ U TUYẾN CẬN GIÁP

1.1.1. Lịch sử phát hiện bệnh u tuyến cận giáp

- Richard Owen (1850) phát hiện tuyến cận giáp trên hà mã [16].
- Ivar Sandstrom (1887) tìm thấy ở người, đề xuất tên tuyến cận giáp [16].
- Gley (1890) tìm ra chức năng TCG [16].
- Frederick von Reclinghausen (1891), mô tả bệnh xơ nang xương. Sau này, Freidrich Schlagenhauser xác định u TCG gây ra bệnh lý xương [16].
- Jakob Erdheim (1906) tìm thấy có sự liên hệ TCG và bệnh lý xương trong mô tả của Frederick von Reclinghausen [16].
- Henry Dixon lần đầu mô tả cường cận giáp gồm bệnh lý xương, yếu cơ, tăng canxi niệu, sỏi thận, và canxi máu tăng cao [16].
- Louis Berman (1925) tìm ra cấu trúc, chiết xuất PTH [16].
- John Gilmour (1938) thấy số lượng tuyến từ 3 đến 8 tuyến.
- Solomon Berson (1963) định lượng PTH bằng phương pháp miễn dịch [16].
- Năm 1974, tại Rochester (Hoa Kỳ), định lượng canxi máu rộng rãi giúp phát hiện nhiều trường hợp không có triệu chứng [16].
- Chiu-an Wang (1981) sử dụng siêu âm để xác định vị trí u [16].
- Nussbaum (1988) áp dụng định lượng PTH nhanh trong PT.
- Năm 1989, sử dụng Tc-99m sestamibi trong xạ hình để xác định u.

1.1.2. Lịch sử phẫu thuật tuyến cận giáp

Phẫu thuật u TCG đã trải qua gần 100 năm và có nhiều tiến bộ.

- Felix Mandl (1925) lần đầu tiên hành cắt u TCG [16].
- James Walton (1931) đưa ra phương pháp thăm dò cả bốn tuyến được áp dụng tới tận ngày nay [16].

- Roth (1975) đề xuất PT thăm dò một bên cùng bên với bên u.
- Năm 1990, PT cắt TCG can thiệp tối thiểu được áp dụng.
- Martinez (1995) áp dụng PT dưới hướng dẫn đầu dò phóng xạ.
- Gagner (1996) cắt u TCG bằng nội soi. Từ đó, có cải tiến PT nội soi như qua đường cổ trước, cổ, đường nách, đường miệng [13].
- Từ 2007, PT robot bắt đầu được áp dụng. Sau đó được cải tiến như qua đường sau tai, đường nách [13].

1.1.3. Tại Việt Nam

Cho tới nay, có ít báo cáo về bệnh u TCG. Có một số báo cáo đề cập chủ yếu về triệu chứng của bệnh.

- Lê Nữ Thị Hòa Hiệp (2003) báo cáo về 7 trường hợp u TCG được PT tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định [17].
- Lê Chí Dũng (2003) báo cáo về hình ảnh và hình thái mô bệnh học u TCG được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Chấn thương và Chính hình Thành phố Hồ Chí Minh [18].
- Phạm Thị Mỹ Thuận (2017) nghiên cứu triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng cường cận giáp nguyên phát trên 33 bệnh nhân (BN). Triệu chứng biểu hiện đa dạng: mệt mỏi, sỏi thận, đau xương...[19].
- Trần Ngọc Lương (2019) báo cáo 27 BN tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương, có mô tả một số triệu chứng của bệnh: đau xương, loãng xương, sỏi thận...[15].

1.2. PHÔI THAI HỌC VÀ MÔ HỌC TUYẾN CẬN GIÁP

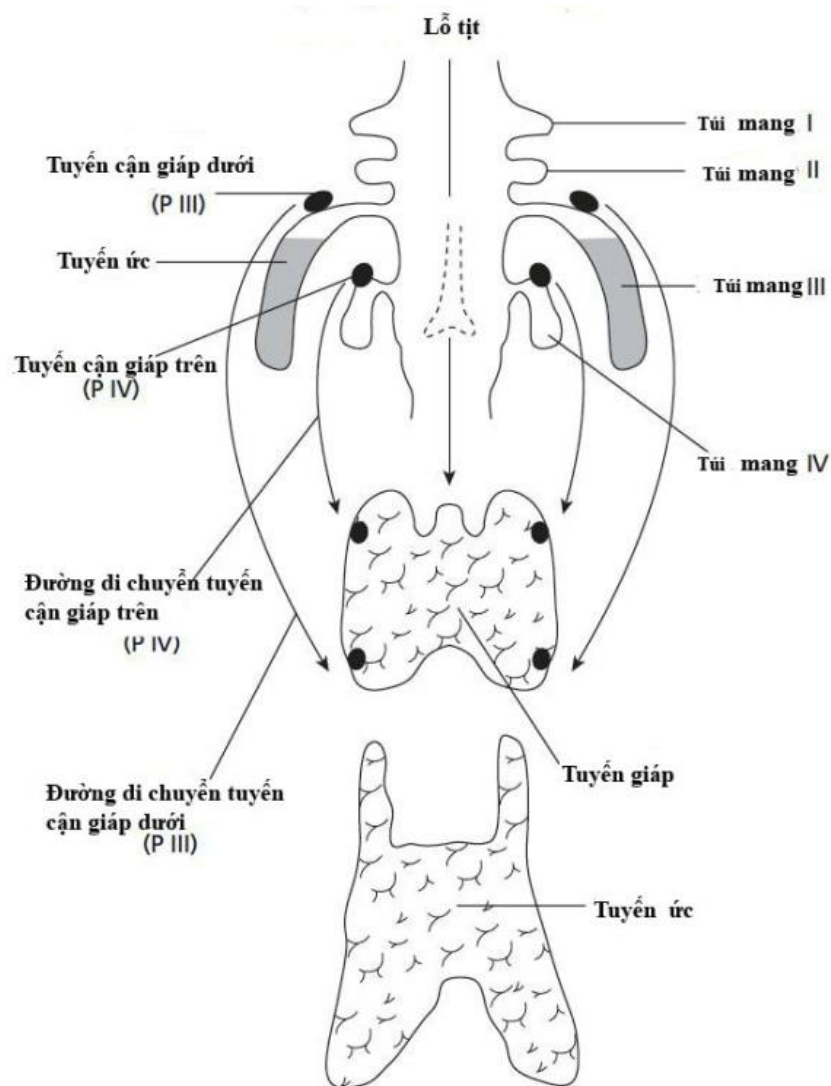
1.2.1. Phôi thai học

- Sự phát sinh mô

Lớp biểu mô của phần lưng túi mang thứ ba và thứ tư tăng sinh tạo ra một nhân nhỏ, tăng sinh mạch máu tạo thành một mạng lưới mao mạch vào tuần thứ 5. Các tế bào chính biệt hóa và hoạt động điều chỉnh canxi máu ngay từ giai đoạn bào thai [20].

- Quá trình phát triển và di chuyển

Các TCG hình thành, di chuyển và phát triển từ tuần thứ 5 đến tuần 12 của thai kỳ [21]. TCG dưới và tuyến ức có cùng nguồn gốc từ túi mang thứ 3 (TCG III). TCG trên bắt nguồn từ phần lưng của túi mang thứ tư (TCG IV), cùng với mầm phôi phần bên tuyến giáp tạo thành thể mang cuối. TCG từ vị trí ban đầu di chuyển xuống dưới cùng tuyến ức và phần bên TG, sau đó tách ra và nằm tại vị trí mặt sau thùy bên TG. Quá trình hình thành được Norris chia thành 5 giai đoạn: tiền sơ khai, sơ khai, phức hợp mang, tách rời và giai đoạn trưởng thành [22].



Hình 1.1. Nguồn gốc phôi thai và di chuyển tuyến cận giáp [23]

+ **Giai đoạn tiền sơ khai:** từ khi hình thành ống hống tới khi có mầm phôi thai TCG. Phôi có độ dài 4 - 8mm, tương ứng tuần thứ 4, có sự phát triển phần lưng túi mang thứ ba và bốn.

+ **Giai đoạn sơ khai:** Phôi có chiều dài 9mm, tương ứng tuần thứ 5 - 6. Quá trình tăng sinh và biệt hóa thành tế bào sáng màu, kích thước lớn. TCG được định hình và có thể nhận ra được.

+ **Giai đoạn phức hợp mang:** Vào tuần thứ 7 - 8, các mầm phôi tách ra khỏi túi mang và di chuyển. TCG trên dính mầm tuyến giáp cùng di chuyển tới phía sau cực trên thùy bên TG. Tuyến di chuyển ít cho nên ít khi bị lạc chỗ. TCG dưới dính tuyến ức tạo thành phức hợp ức - cận giáp đi tới cực dưới TG. Sau đó, TCG di chuyển chậm lại, nằm cực trên tuyến ức.

+ **Giai đoạn tách rời:** Đặc trưng bởi sự tách rời TCG khỏi TG và tuyến ức. TCG nằm tại vị trí bình thường. Quá trình kết thúc vào tuần thứ 9.

+ **Giai đoạn trưởng thành:** Tuyến tách rời khỏi tuyến giáp, tuyến ức và phát triển tới khi có hình dáng bình thường (tuần 12).

- **Bất thường phôi thai học:** Trong thời kỳ phôi thai, TCG có thể:

+ Dừng lại trên đường di chuyển: nằm vùng cổ trên (góc hàm...).

+ Không tách rời, di chuyển cùng tuyến ức: nằm nền cổ, trung thất.

+ Chia tách thành hai, thậm chí ba tuyến tạo TCG phụ.

1.2.2. Mô học

Cấu trúc mô học TCG gồm: phần vỏ và phần nhu mô.

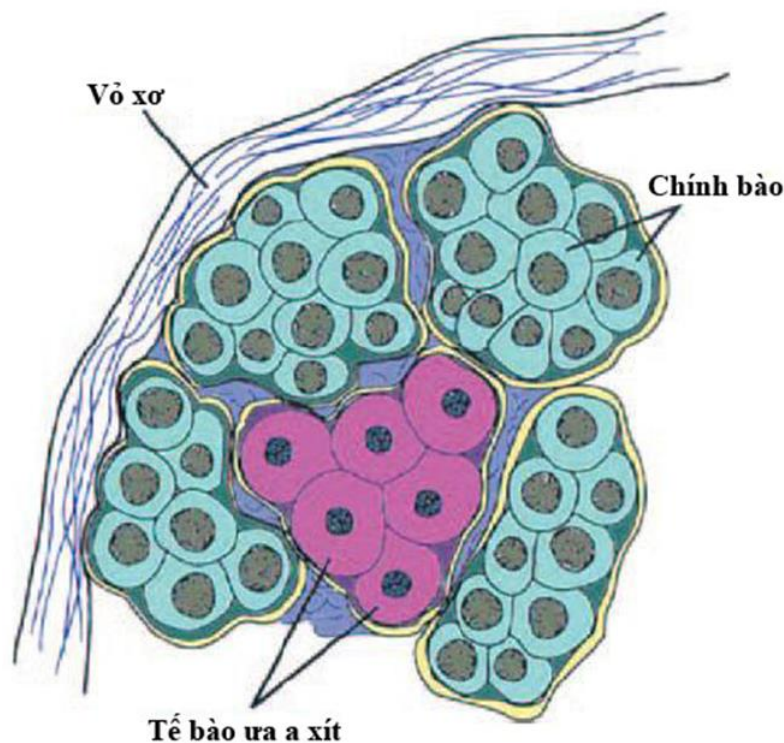
- Vỏ tuyến

Mỗi TCG có một lớp vỏ được cấu tạo bởi lớp tổ chức liên kết dày. Vỏ tách ra vách (dải) tổ chức liên kết chia tuyến thành các ô chứa tế bào tuyến.

- Nhu mô tuyến

Nhu mô TCG được cấu tạo bởi hai loại: tế bào chính và tế bào ưa a xít. Ngoài ra còn có tế bào mỡ với tỷ lệ khác nhau.

+ **Tế bào chính:** là loại tế bào chủ yếu (chiếm 95%) tạo nên nhu mô tuyến, là nơi sinh tổng hợp và chế tiết PTH. Tế bào nhỏ, hình đa diện, đường kính 7 - 10 μ m, ít bào tương, có các hạt chế tiết [24].



Hình 1.2. Sơ đồ cấu tạo mô học của tuyến cận giáp [25]

+ **Tế bào ưa a xít:** Tế bào có kích thước lớn, nhân ưa a xít, tạo ra từ tế bào chính thoái hóa. Tế bào này gặp ở người lớn, tăng theo tuổi (2 - 5%). Vai trò của tế bào này chưa rõ [24].

+ **Tế bào sáng nước:** rất ít. Tế bào có viền rõ, bào tương sáng màu.

+ **Tế bào mỡ:** nằm trong lớp đệm, đứng riêng rẽ hoặc thành đám có thể chiếm tới 20%. Số lượng tế bào mỡ thay đổi thay đổi theo tuổi, tình trạng hoạt động tuyến [23].

1.3. GIẢI PHẪU TUYẾN CẬN GIÁP

❖ Số lượng

Bình thường, có 4 tuyến (2 TCG trên, 2 TCG dưới) song có thể nhiều hơn 4 tuyến gọi là TCG phụ. TCG phụ thường nằm trong tuyến ức, chiếm khoảng 5% [26].

❖ **Hình dáng và kích thước**

+ **Kích thước:** dài 4 - 6mm, rộng 2 - 4mm, dày 1 - 2mm.

+ **Trọng lượng:** bình thường từ 25 - 40 mg.

+ **Màu sắc:** nâu hoặc đỏ tùy vào tuổi, lượng mỡ, số lượng tế bào ura a xít, mức độ tưới máu.

+ **Hình dáng:** rất thay đổi, có hình bầu dục, hạt đậu, giọt nước, hình dài hoặc thùy múi, phụ thuộc vào vị trí giải phẫu, tổ chức xung quanh đè ép.

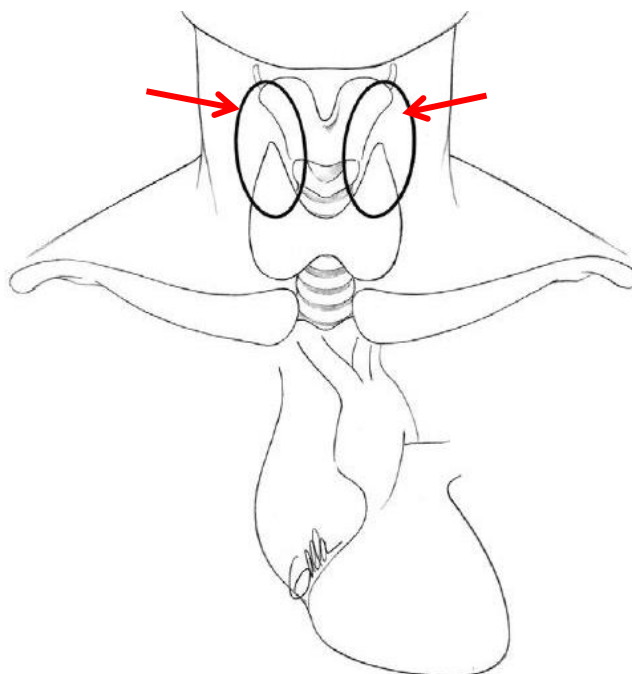
+ **Tỷ trọng:** từ 0,96 - 1,06 g/ml, lớn hơn mỡ, mô tuyến ức, hạch.

❖ **Vị trí**

+ **Tuyến cận giáp trên:**

• **Bình thường:** nằm sau cực trên thùy bên TG, sau bình diện dây thần kinh quặt ngược (TKQN). TCG trên hai bên thường nằm đối xứng nhau trong 80% trường hợp [23].

• **Lạc chỗ:** Trong 5% trường hợp, tuyến có thể nằm góc hàm, hoặc sát với sừng trên sụn giáp, cơ nhẫn họng [23].



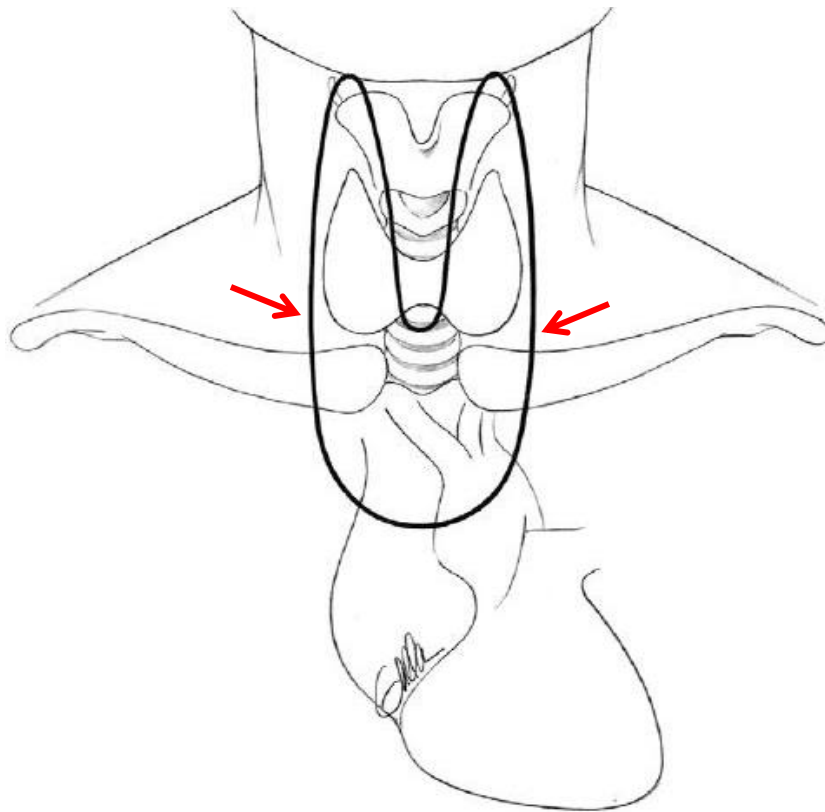
Hình 1.3. Đoạn đường di chuyển và vùng lạc chỗ của TCG trên [27]

Giới hạn vùng di chuyển TCG trên (mũi tên).

+ **Tuyến cận giáp dưới:** Vùng phân bố TCG dưới từ góc hàm tới trung thất. Vị trí tuyến hai bên đối xứng nhau trong 70% trường hợp [23].

- **Bình thường:** nằm sau cực dưới thùy bên TG trong 61% trường hợp, ngang mức đốt sụn khí quản thứ 4 và thứ 5 [27].

- **Lạc chỗ:** rất thay đổi. Tuyến có thể nằm giữa các nhánh của động mạch (ĐM) giáp dưới, chỗ chia đôi ĐM cảnh, trong tuyến ức, trung thất, thậm chí trong lòng TG.



Hình 1.4. Đoạn đường di chuyển và vùng lạc chỗ của TCG dưới [27]

Giới hạn vùng di chuyển TCG dưới (mũi tên).

❖ **Phân loại vị trí tuyến cận giáp**

Sử dụng chữ in hoa từ A đến G để mô tả vị trí TCG [28].

A: TCG trên nằm sát mặt sau cực trên thùy bên tuyến giáp.

B: TCG trên nằm sau TG, trong rãnh khí - thực quản, gần miệng thực quản. Tuyến nằm gần góc hàm, chỗ chia đôi động mạch cảnh cũng được xếp vị trí này.

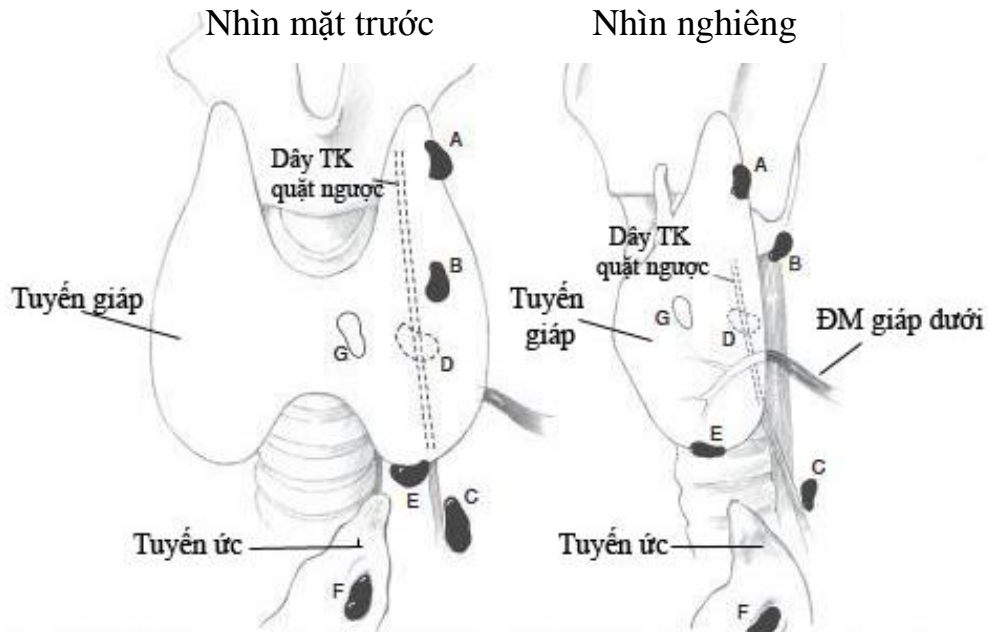
C: TCG trên nằm trong rãnh khí thực quản, dưới mức cực dưới TG.

D: TCG trên hoặc dưới, nằm giữa mặt sau thùy bên TG.

E: TCG dưới nằm sau cực dưới thùy bên TG, trước dây TKQN.

F: TCG dưới nằm trong tuyến ức, hoặc trong trung thất.

G: TCG dưới nằm trong nhu mô TG.



Hình 1.5. Phân loại vị trí tuyến cận giáp và khối u [28]

A: TCG nằm sau cực trên TG. B: nằm sau TG cạnh thực quản.

C: nằm cạnh thực quản, dưới cực dưới TG. D: nằm sau giữa thùy bên TG.

E: nằm sau cực dưới TG. F: nằm trong tuyến ức. G: nằm trong TG.

❖ Liên quan

- Tuyến giáp:

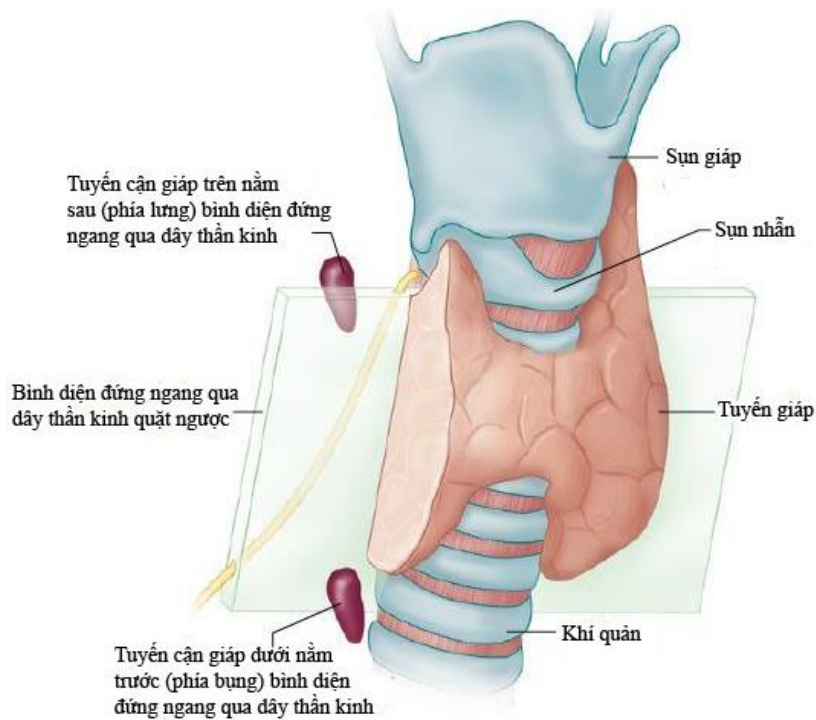
TCG trên bình thường nằm mặt sau trong thùy bên tuyến giáp, gần rãnh giữa khí quản và thực quản, được bao bọc xung quanh bởi tổ chức mỡ.

TCG dưới thường áp sát mặt sau ngoài cực dưới thùy bên tuyến giáp, dưới động mạch giáp dưới. Tuyến có thể nằm dưới, hoặc phía ngoài cực dưới TG, trong tuyến ức, thậm chí trong tuyến giáp [29],[30].

TCG có thể trong hoặc ngoài bao giáp, thường có tổ chức liên kết treo vào TG.

- Dây thần kinh quặt ngược:

Tuyến cận giáp liên quan chặt chẽ với dây thần kinh quặt ngược. TCG trên nằm sau bình diện đứng ngang qua dây thần kinh quặt ngược. TCG dưới nằm phía trước bình diện này, cách dây thần kinh khoảng 1cm. Dây thần kinh là một mốc để tìm TCG và ngược lại.



Hình 1.6. Liên quan tuyến cận giáp với tuyến giáp, dây thần kinh quặt ngược [30]

- **Tuyến ức:** TCG dưới có liên quan chặt chẽ với tuyến ức về nguồn gốc phôi thai. TCG lạc chỗ trong trung thất có thể nằm trong hoặc ngoài tuyến ức.

❖ Mạch máu, thần kinh tuyến cận giáp

- **Động mạch:** TCG trên và dưới được cấp máu chủ yếu từ ĐM giáp dưới, đôi khi từ ĐM giáp trên hoặc nhánh nối.

- **Tĩnh mạch:** Tĩnh mạch TCG tạo thành mạng lưới tĩnh mạch trên bề mặt tuyến và tập hợp tạo thành thân đi theo cùng động mạch cấp máu.

- **Thần kinh:** Có sợi giao cảm và phó giao cảm đi vào và ra khỏi tuyến.

Nơi mạch máu và thần kinh đi vào và đi ra khỏi tuyến tập trung thành bó mạch thần kinh. Tại đây, tuyến bị lõm lại tạo rốn tuyến.

❖ **Bất thường giải phẫu tuyến cận giáp**

- **Bất thường về số lượng**

Bình thường, có bốn tuyến: 2 TCG trên và 2 TCG dưới. Tuy nhiên có nhiều trường hợp có trên 4 tuyến. Khoảng 5% trường hợp có tuyến cận giáp phụ, thường nằm trong tuyến ức [26].

- **Bất thường về vị trí u**

Có hai loại bất thường vị trí u: bẩm sinh và mắc phải.

+ **Bẩm sinh:** U xuất phát từ TCG bị lạc chỗ, thường gặp ở TCG dưới. Nguyên nhân do bất thường quá trình di chuyển, tách rời trong thời kỳ phôi thai.

+ **Mắc phải:** Do u di chuyển thứ phát, thường gặp u TCG trên. Nguyên nhân u di chuyển do trọng lực khối u, lực đẩy cơ vùng cổ, lực hút của trung thất.

1.4. SINH LÝ TUYẾN CẬN GIÁP

Các tế bào chính tiết ra PTH, một hormone đóng vai trò quan trọng trong quá trình tạo xương và cân bằng canxi, phospho máu [31].

❖ **Tổng hợp và vận chuyển PTH**

PTH được tổng hợp ban đầu dưới dạng tiền chất, sau đó bị phân thành PTH, protein có 84 axit amin. PTH được nhanh chóng chuyển hóa ở gan và thận thành các đoạn peptid. Thời gian bán hủy là 5 phút [31],[32].

❖ **Điều tiết quá trình bài xuất PTH**

Quá trình bài tiết PTH được kiểm soát chặt chẽ theo cơ chế điều hòa ngược. Các yếu tố điều hòa bài tiết PTH bao gồm: canxi máu, phospho máu, vitamin D.

❖ **Tác dụng của PTH trên các cơ quan**

Cơ quan đích của PTH là thận và xương. Tác dụng chính của PTH là làm tăng canxi máu thông qua tăng tái hấp thu canxi ở thận, tiêu hủy xương, tăng hấp thu canxi ở ruột (gián tiếp thông qua vitamin D).

- **Tại xương**

PTH kích thích giải phóng canxi, phospho vào máu thông qua kích thích quá trình tiêu xương [31]. PTH hoạt hóa hủy cốt bào gây tăng cường hoạt

động tiêu xương. Quá trình này giải phóng nhiều canxi, phospho vào máu. Quá trình tạo xương cũng tăng theo và giải phóng các enzyme như phosphatase kiềm (Alkaline phosphatase - ALP).

- **Tại thận**

PTH tác dụng thông qua việc gắn vào thụ cảm thể ở cơ quan đích ở thận:

- Kích thích tái hấp thu canxi tại ngành lên ống thận, ống lượn xa [33].
- Giảm hấp thu phospho ở thận và ruột.
- Kích thích hoạt động 1α -hydroxylase, tạo ra dạng hoạt động của vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) có tác dụng tăng hấp thu canxi ở ruột [33].

❖ **Chức năng canxi**

Canxi có nhiều chức năng khác nhau tùy vào mô. Tại các mô:

- Xương: giúp xương cứng, chắc.
- Thần kinh cơ: điều hòa hoạt động ion natri, tạo điện thế nghỉ tế bào.
- Tại cơ: tham gia co cơ.
- Tế bào chế tiết: tham gia kích thích tiết dịch, giải phóng chất truyền tin.
- Tại máu: tham gia quá trình đông máu.
- Tế bào: Canxi đóng vai trò là co-enzyme, chất truyền tin thứ hai.

1.5. BỆNH HỌC U TUYẾN CẬN GIÁP

1.5.1. Phân loại mô bệnh học u tuyến cận giáp

Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2017 [34], các u tuyến cận giáp được chia thành 3 nhóm:

- U tuyến tuyến cận giáp lành tính.
- Ung thư biểu mô tuyến cận giáp.
- U thứ phát, u mô đệm và các u khác.

- U tuyến cận giáp lành tính:

Định nghĩa: U tuyến tuyến cận giáp là một u lành tính của tế bào chính, tế bào ưa a xít hoặc các tế bào ưa a xít chuyển dạng hay một hỗn hợp của các tế bào trên.

Phân loại mô học: Theo phân loại các u nội tiết của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2017, các u tuyến cận giáp lành tính được phân loại như sau [34]:

+ U tế bào chính (chính bào) lành tính.

+ Các biến thể u tuyến cận giáp:

U tế bào ưa a xít

U tế bào sáng nước

U tuyến mỡ

U biến thể nhú

U biến thể nang

U tế bào không điển hình

Vi u tuyến

Hai u tuyến đồng thời

1.5.2. Giải phẫu bệnh u tuyến cận giáp

❖ Đại thể

- **Kích thước:** rất khác nhau, dao động từ vài mm đến 10cm. Thường gặp u từ 1-3cm. Thuật ngữ “vi u tuyến” (microadenoma) đã được sử dụng để mô tả các khối u có kích thước nhỏ hơn 0,6 cm và cân nặng dưới 100 mg [34],[35]. Các khối u lớn thường gặp ở bệnh nhân mắc bệnh xương khớp hơn so với những người không mắc bệnh và nồng độ canxi và PTH huyết thanh cao hơn.

- **Hình dáng:** U hình tròn hoặc bầu dục, được bao quanh bởi một lớp vỏ xơ mỏng. U thường một khối nhưng cũng có thể nhiều thùy.

- **Màu sắc:** màu đỏ, nâu hoặc vàng nhạt.

- **Vỏ u:** U có giới hạn rõ, có vỏ bọc.

- **Diện cắt:** Diện cắt qua mô u tuyến cận giáp thường có màu nâu hoặc đỏ, mật độ mềm. Đối u nhỏ, viền gian giới mô tuyến cận giáp bình thường và mô u có thể dễ dàng nhận thấy do chúng có màu nâu nhạt hoặc vàng ở vùng quanh u. Cấu trúc dạng nang có thể hiện diện, đặc biệt trong các u có

kích thước lớn. Các nang thường chứa đầy chất lỏng màu vàng hoặc nâu. Các biến đổi nang hóa có thể đi kèm với xơ hóa và các ổ canxi hóa. Các vách nang có thể dày lên rõ rệt, dính với mô giáp lân cận hoặc mô mềm làm tăng sự nghi ngờ tổn thương ác tính khi phẫu thuật. Các ổ chảy máu đôi khi có thể gặp tự phát hoặc sau chọc hút tế bào.

❖ Vi thể

- **Vỏ u:** U TCG được bọc trong vỏ, cấu tạo bởi các tế bào liên kết, và mạng lưới mạch máu nhỏ phong phú. Mô mỡ đệm có rất ít hoặc hầu như không thấy. Khi u nhỏ, có thể quan sát thấy có viền ngăn cách với tuyến cận giáp bình thường trong 50 - 60% trường hợp u. Đôi u to, đường viền này thường không thấy [34],[36].

- **Tế bào u:** U tế bào chính là hay gặp nhất, có cấu trúc khá đa dạng. Các nhân tế bào tròn, thường tăng sắc và thường lớn hơn so với những nhân của tế bào mô tuyến cận giáp bình thường [37]. Tế bào ưa toan có thể xuất hiện với tỷ lệ nhỏ, xen lẫn với các tế bào chính. Các trường hợp nhân lớn, đa nhân, đa hình gặp khoảng 10% các trường hợp. Các tế bào u có thể sắp xếp theo cấu trúc đặc, bè, nang, vi nang, nhú hoặc dạng rìa ở vùng ngoại vi [34],[37]. Các tế bào u tuyến cận giáp cho thấy sự thay đổi mức độ bộc lộ dấu ấn miễn dịch. Về mặt siêu cấu trúc, các tế bào u tuyến cho thấy các đặc điểm biệt hóa tế bào chính, bao gồm cả màng hạt chế tiết.

Hình ảnh phân bào có thể xuất hiện nhưng thường ít (dưới 4%) hoặc không có. Hoạt động tăng sinh của tế bào được thể hiện rõ bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn Ki67 [38]. U TCG lành tính có thể có tỷ lệ phân bào cao, đặc biệt trong các trường hợp u tuyến không điển hình. Một số trường hợp u có cấu trúc dạng nang. Trong các cấu trúc nang có thể không có gì hoặc chứa chất giống chất keo hay dạng bột (amyloid). Biến đổi nang hóa trong u có thể là tự phát hoặc xảy ra sau chảy máu trong khối u sau chọc hút tế bào.

Mô đệm của u thường là tế bào xơ mảnh, có thể có phù, thoái hóa dạng nhầy hoặc xơ hóa và sự hiện diện của mô mỡ. Hiện tượng thoái hóa có thể thấy trong u tuyến cận giáp bao gồm hoại tử, vôi hóa, u hạt cholesterol và tế bào viêm [34]. Xơ hóa nghiêm trọng có thể xảy ra sau khi thực hiện chọc hút tế bào hoặc hủy mô tuyến cận giáp bằng cách tiêm cồn qua da, dễ nhầm với ung thư trong khi phẫu thuật [39]. Vùng mô bị tổn thương có thâm nhiễm lympho bào giống như viêm tuyến cận giáp mạn tính.

Tế bào chính từ mô tuyến cận giáp bình thường bị ức chế hoạt động, có kích thước nhỏ hơn với nhân đông đặc, nhuộm PAS dương tính.

- **Tế bào mỡ:** Tế bào mỡ có rất ít, nằm rải rác trong mô u.

❖ Các biến thể u tuyến cận giáp

- **U tế bào ưa a xít:** hiếm gặp, chiếm tỷ lệ 5%. U chủ yếu được tạo bởi tế bào ưa a xít (trên 90%), nhiều ty thể trong bào tương [34].

- **U tuyến mỡ:** U có vỏ bọc rõ, mềm màu vàng nhạt có tạo thùy, múi. Trên hình ảnh vi thể, u được cấu tạo chủ yếu bởi mô mỡ có vùng chế nhày, tổ chức xơ kèm theo các tế bào chính và tế bào u xếp thành dây. Tế bào mỡ chiếm 20 - 90% khối u [36].

- **U tế bào sáng nước:** ít gặp. Tế bào u hình đa diện, bào tương sáng có nhiều hóc không bào, màng tế bào rõ.

- **Vi u tuyến:** U nhỏ có kích thước dưới 0,6cm. U thường dễ bị bỏ qua trong khi phẫu thuật.

- **Hai u tuyến đồng thời:** ít gặp, chiếm 2%. Bệnh nhân có hai u từ hai tuyến riêng biệt [34].

- **U tế bào không điển hình:** U có một số đặc điểm ung thư tuyến cận giáp nhưng không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán. Trên đại thể, u có dính vào tuyến giáp và mô xung quanh và có những vùng hoại tử. Trên vi thể, các tế bào u có nhiều nhân chia, nhân không điển hình, hạt nhân to rõ. Mô đệm tăng sinh, xơ

hóa. Không có biểu hiện u xâm nhập mạch máu và vỡ xơ. Sinh học phân tử cho thấy u loại này có biểu hiện trung gian u lành tính và ung thư [34].

❖ **Hóa mô miễn dịch**

Quá sản lành tính và ung thư TCG có thể bộc lộ các đặc điểm về hình thái chồng chéo nhau, điều này gây ra các khó khăn cho việc chẩn đoán xác định một số trường hợp. Do vậy, để chẩn đoán chính xác type mô bệnh học và các biến thể của u tuyến cận giáp, ngoài chẩn đoán mô bệnh học thông thường thì hóa mô miễn dịch là phương pháp mới được sử dụng. Kỹ thuật này kết hợp giữa miễn dịch học và mô học nhờ các kháng thể đơn dòng, có thể biết chính xác nguồn gốc tế bào u và mức độ bất thường của chúng [40]. Những dấu ấn thường được sử dụng trong chẩn đoán xác định và phân biệt các u tuyến cận giáp bao gồm:

- **Hormone cận giáp (PTH)** được tiết ra bởi các tế bào chính của tuyến cận giáp. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng đây là một dấu ấn đặc hiệu cho các tế bào của TCG bất kể là bình thường, quá sản, u lành hay ác tính [40].

- **Parafibromin:** Parafibromin là một protein có 531 axit amin được mã hóa bởi gen CDC73 (HRPT2), đóng vai trò như một chất ức chế sinh u. Parafibromin được xác định có liên quan với ung thư tuyến cận giáp. Nhuộm hóa mô với dấu ấn này thường có kết quả dương tính trong 80% u lành tính, âm tính trong 70% ung thư [36],[41]. Nghiên cứu cho thấy sự bộc lộ mạnh Parafibromin trong u lành và thường là âm tính hoặc giảm mạnh trong ung thư TCG.

- **Ki67:** Ki67 là một kháng nguyên hạt nhân được thể hiện trong tất cả các giai đoạn của chu kỳ tế bào trừ G0. Do đó, cấp độ Ki67 phản ánh hoạt động phân chia tế bào. Kháng nguyên Ki67 là một phân tử phức hợp hai protein 345 kDa và 395 kDa. Độ bộc lộ Ki67 được sử dụng như là một dấu hiệu của sự tăng sinh hoạt động và phân chia. Dấu ấn này đã được chứng minh là hữu ích để đánh giá hoạt động tăng sinh của các u tuyến cận giáp cả

lành tính và ung thư [42],[43]. Các nghiên cứu cho thấy nhuộm hóa mô với dấu ấn này có tỷ lệ tế bào dương tính 2% trong u lành, 25% dương tính trong ung thư TCG [43],[44].

1.5.3. Sinh bệnh học

U tuyến cận giáp thường là u nhỏ, có đặc tính chế tiết. Các tế bào u chế tiết không ngừng hormone tuyến cận giáp (PTH) gây rối loạn cân bằng canxi, phospho máu. Các triệu chứng gồm hai nhóm rối loạn chính:

- * Rối loạn do tăng tiết PTH.
- * Rối loạn do tăng canxi máu.

- Rối loạn do tăng tiết PTH

Sự tăng tiết quá nhiều PTH sẽ dẫn tới:

+ Kích thích hoạt động hủy cốt bào, tăng hoạt động hủy xương, gây đau xương, mất khoáng chất, giảm mật độ xương (MĐX). Xương sẽ bị mềm, chịu lực kém, dễ gãy (gãy xương bệnh lý). Quá trình hủy xương giải phóng ra nhiều canxi, phospho vào máu.

+ Tăng tái hấp thu canxi tại ống thận.

+ Kích thích thận tiết 1α -hydroxylase có tác dụng chuyển hóa 25-hydroxyvitamin D thành dạng 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol), gây tăng hấp thu canxi ở ruột.

+ Ức chế tái hấp thu phospho tại ống thận, gây ra giảm phospho máu.

Tăng lượng canxi và phospho niệu bài tiết qua nước tiểu. Điều này làm dễ hình thành sỏi thận loại canxi phosphate và canxi oxalate.

- Rối loạn do nồng độ canxi máu cao

Canxi máu cao kết hợp với thụ cảm canxi (Calcium Sensing Receptor – CaSR), một protein có 1078 axit amin, có trong tế bào TCG, thận, xương... giúp cho các cơ quan này cảm nhận được những thay đổi rất nhỏ của canxi máu. Canxi máu cao làm thay đổi hoạt động các cơ quan.

+ Tại thận: gây đái nhạt tại thận. Tăng lắng đọng canxi gây vôi hóa thận, suy thận. Tăng canxi niệu gây sỏi thận.

+ Tại cơ: gây tăng ngưỡng khử cực, gây mỏi, yếu cơ, teo cơ.

+ Tại hệ thần kinh: gây tăng ngưỡng khử cực các noron, gây mệt mỏi, giảm trí nhớ, mất ngủ [4].

1.5.4. Nguyên nhân

U TCG lành tính không có nguyên nhân rõ ràng, có một số yếu tố nguy cơ [45]:

- Tiền sử chiếu xạ: ít gặp, thường sau tia xạ vùng cổ 20 - 30 năm.

- Yếu tố di truyền: U nằm trong bệnh cảnh hội chứng đa u tuyến nội tiết (MEN - Multiple Endocrine Neoplasm) type 1 (MEN1), type 2 (MEN 2) hoặc hội chứng cường cận giáp - u xương hàm.

- U TCG thường xuất hiện đơn độc, chiếm tới 90%. U hình thành từ tế bào bị đột biến gen sinh u, không có yếu tố di truyền [46].

1.5.5. Dịch tễ học

Tỷ lệ bệnh 1/1000 nam và 2 - 3/1000 nữ, trung bình 0,1 - 0,4% [2],[6],[8].

Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, hay gặp nhất 50 - 60 tuổi. Nữ gặp nhiều hơn nam, tỷ lệ nữ/nam là 3/1 [2],[47].

1.5.6. Các giai đoạn

Bệnh được chia thành giai đoạn sớm (không triệu chứng) và giai đoạn muộn (có triệu chứng hay còn gọi giai đoạn biến chứng) [9],[48].

*** Giai đoạn sớm**

Trong giai đoạn này, người bệnh không có biểu hiện lâm sàng. Việc phát hiện bệnh dựa vào định lượng canxi máu và PTH thấy tăng [1],[9].

*** Giai đoạn muộn**

Giai đoạn này có các triệu chứng của cường cận giáp kéo dài, biểu hiện đa dạng ở nhiều cơ quan khác nhau và được chia ra các nhóm: triệu chứng không đặc hiệu, thận tiết niệu, cơ xương khớp, tâm thần kinh, tiêu hóa [1],[48],[49].

1.5.7. Chẩn đoán

1.5.7.1. Tiền sử bệnh

Bệnh nhân thường có các tiền sử bệnh trước đó.

- Sỏi thận: hay gặp nhất, chiếm tới 20% [45]. Sỏi có thể ở đài bể thận, hoặc di chuyển xuống niệu quản, bàng quang. Sỏi thận dạng canxi phosphate hoặc oxalate. Sỏi thường xuất hiện từ lâu, tái phát nhiều lần sau phẫu thuật hoặc sau tán sỏi. Bệnh nhân có thể có cơn đau quặn thận, tiểu ra máu, tiểu ra mủ, tiểu buốt, tiểu rắt [50].

- Suy thận: Suy thận mạn tính do viêm đài bể thận kéo dài, do vôi hóa thận trong nhiều năm mà không được điều trị kịp thời.

- Gãy xương: ít gặp, thường giai đoạn muộn. Gãy xương thường gặp ở xương cột sống, xương đùi, xương cánh tay, xuất hiện sau tác động lực nhẹ. Gãy xương thường do tổn thương xương kéo dài (u nang xương).

- Viêm tụy cấp hoặc mạn. Viêm tụy thường chỉ gặp trong trường hợp tăng canxi máu nặng, có thể tái phát nhiều lần [49],[51].

- Tăng huyết áp: hay gặp. Đây thường là bệnh kèm theo [52].

1.5.7.2. Triệu chứng cơ năng

- **Các triệu chứng không đặc hiệu:** rất thường gặp, không đặc hiệu cho cơ quan nào.

- Mệt mỏi: thường gặp, mức độ tăng lên ở người nhiều tuổi.

- Chán ăn.

- Khát nhiều: thường xuyên có cảm giác khát, háo nước, uống trung bình 2 - 3 lít/24h. Khát nhiều là hậu quả của đái nhạt tại thận gây tiểu nhiều. Tiểu nhiều cùng với chán ăn gây tình trạng mất nước.

- Gầy sút cân: do chán ăn, do mất nước do tiểu nhiều.

- **Triệu chứng về thận tiết niệu:**

- Tiểu nhiều thường đi kèm khát nhiều, tăng về đêm, còn được gọi đái nhạt tại thận do thận mất khả năng cô đặc nước tiểu [50]. Bệnh nhân thường xuyên khát nước, uống nhiều bù lại lượng nước đã mất.

- Tiểu máu: do sỏi di chuyển trong hệ tiết niệu.

- Tiểu buốt: do nhiễm khuẩn tiết niệu.

- Triệu chứng về cơ xương khớp:

- Đau khớp mạn tính. Đau khớp do canxi lắng đọng ở sụn khớp lâu ngày gây ra. Một số trường hợp biểu hiện giả bệnh gút.

- Đau xương: đau các vùng xương dài nhiều hơn (xương đùi, cẳng chân, cánh tay, cẳng tay, xương sườn), đau âm ỉ, liên tục.

- Mỏi cơ, teo cơ: hay gặp. Mỏi cơ, teo cơ vùng gốc chi, cơ lực giảm làm bệnh nhân vận động khó khăn.

- Đi lại khó khăn do mỏi, yếu cơ, do đau xương, khớp.

- Các triệu chứng về tâm thần kinh:

- Mất ngủ.

- Giảm trí nhớ: thường ít được chú ý tới.

- Run tay [52].

1.5.7.3. Triệu chứng thực thể

Thăm khám vùng cổ thường không sờ thấy u. U chỉ sờ thấy được khi đã to. U có đặc điểm nằm vùng quanh tuyến giáp, mật độ chắc, di động khi nuốt.

1.5.7.4. Triệu chứng cận lâm sàng

❖ **Sinh hóa máu**

- **Canxi máu:** tăng, đôi khi là triệu chứng duy nhất.

- **PTH máu:** luôn tăng.

- **Phospho máu:** bình thường hoặc thấp.

- **Phosphatase kiềm:** tăng tùy mức độ tổn thương xương.

- **Xét nghiệm đánh giá chức năng thận:** Urê, creatinin máu tăng tùy tình trạng suy thận.

- ❖ **Nước tiểu:** tăng canxi, phospho niệu.

❖ **Chẩn đoán hình ảnh**

- **Chụp xạ hình tuyến cận giáp**

Xạ hình bằng Tc-99m sestamibi được sử dụng nhiều nhất để tìm u. Khối u biểu hiện bằng ổ bắt phóng xạ trên chụp xạ hình. Độ nhạy là 73% [53].

- Siêu âm

Trên siêu âm, u có hình ảnh giảm âm, u đặc hoặc hỗn hợp. U có hình dáng bầu dục, tròn hoặc hình dài, hai thùy hoặc nhiều múi. Vị trí trên siêu âm thường nằm mặt sau thùy bên tuyến giáp (sau cực trên hoặc cực dưới), đôi khi u nằm ở nền cổ ngay trên khớp ức đòn [54]. Siêu âm có độ nhạy 50 - 95%, độ chính xác từ 90 - 95% [53],[55].

- Chụp cộng hưởng từ

Hình ảnh u trên CHT biểu hiện điển hình là khối đồng tín hiệu trên T1W, tăng tín hiệu trên T2W. Một số trường hợp biểu hiện không điển hình. Khối u ngấm thuốc đối quang từ mạnh. CHT có thể phát hiện khối u trong trung thất, nền cổ hoặc u nằm sâu trong cổ [56]. Tuy nhiên kết quả dễ nhầm với nhân tuyến giáp, hạch bạch huyết. Độ nhạy CHT là từ 50 - 88%. CHT rất nhạy khi tìm u trong trung thất, có thể phát hiện tới 100% trường hợp [53].

- Chụp cắt lớp vi tính

Trên phim CLVT, hình ảnh u nằm sau thùy bên tuyến giáp, nền cổ hoặc trong tuyến ức. U thường giảm tỷ trọng nhẹ với tuyến giáp, đồng tỷ trọng với mô cơ, giới hạn rõ, ngấm thuốc cản quang. Trên CLVT cần phân biệt u TCG với nhân TG, hạch cổ, u tuyến ức... Độ nhạy dao động 46 - 87%, độ đặc hiệu là 90% [53],[55],[57].

- Siêu âm thận

+ **Sỏi thận:** thường gặp sỏi đài, bể thận ở cả hai bên. Sỏi di chuyển xuống dưới gây sỏi niệu quản, bàng quang.

+ **Vôi hóa thận:** Vôi hóa thận thường gặp, lan tỏa cả hai bên và toàn bộ nhu mô, tập trung nhiều tại các đài thận.

❖ Một số phương pháp khác

- Đo mật độ xương

Đo mật độ xương (MĐX) thấy giảm ở tất cả các vị trí: cột sống, xương đùi. Kết quả đo có thể chỉ thiếu sản xương hoặc loãng xương.

- **Chọc hút tế bào:** Thường không được sử dụng do gây đau, khó phân biệt với tế bào tuyến giáp. Ngoài ra, còn gây chảy máu, xơ hóa, khó khăn cho phẫu thuật [39]. Có thể định lượng PTH trong dịch chọc hút để khẳng định mô u TCG nhưng ít được sử dụng.

1.5.7.5. Chẩn đoán xác định

Dựa vào:

- **Tiền sử:** Thường có biểu hiện sỏi thận, suy thận, loãng xương, gãy xương, viêm tụy.

- **Cơ năng:** BN có thể có hoặc không có các triệu chứng cơ năng:

- + Triệu chứng không đặc hiệu: mệt mỏi, sút cân, khát nhiều, chán ăn.
- + Triệu chứng thận tiết niệu: tiểu nhiều, tiểu buốt, tiểu máu.
- + Triệu chứng cơ xương khớp: đau xương khớp, mỏi cơ, đi lại khó khăn.
- + Triệu chứng tâm thần kinh: mất ngủ, run tay, giảm trí nhớ.

- **Thực thể:** Thăm khám thường không phát hiện gì đặc biệt. Có thể sờ thấy u vùng cổ, u chắc, di động khi nuốt.

- **Cận lâm sàng:**

- + Canxi, PTH máu tăng: rất có giá trị.
- + Xạ hình, siêu âm, chụp CHT, CLVT cổ ngực: xác định số lượng, vị trí.

- **Chẩn đoán trong khi PT:** Tìm thấy u trong khi các tuyến khác bình thường.

- **Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch:** Có giá trị chẩn đoán xác định và định type mô bệnh học.

1.5.7.6. Chẩn đoán phân biệt

- **Quá sản tuyến cận giáp:** Cả bốn tuyến đều to ra và tăng tiết PTH. Bệnh có tính gia đình, thường được phát hiện qua xét nghiệm canxi máu. Triệu chứng thường có biểu hiện mệt mỏi, tiểu nhiều, khát nhiều, sỏi thận, ít có triệu chứng xương khớp. Khẳng định chẩn đoán bằng giải phẫu bệnh sau phẫu thuật. Trên đại thể thấy cả bốn tuyến to ra, mật độ mềm. Hình ảnh vi thể cho thấy nhu mô tuyến tăng số lượng cả tế bào chính và tế bào ưa a xít, giảm tế bào mỡ [7],[34].

- **Ung thư tuyến cận giáp:** Rất hiếm gặp, chiếm 0,5 - 2% nguyên nhân cường cận giáp nguyên phát [4],[34]. Bệnh gặp cả nam và nữ với tỷ lệ ngang nhau. Biểu hiện triệu chứng lâm sàng chủ yếu ở trên cả thận (sỏi thận...) và xương. Khối u thường được sờ thấy có mật độ cứng, dính mô xung quanh. Khi u xâm lấn dây thần kinh quặt ngược sẽ gây khàn tiếng, liệt dây thanh cùng bên. Xét nghiệm canxi máu, PTH tăng thường rất cao. Mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch sau phẫu thuật xác định chẩn đoán.

- **Cường cận giáp thứ phát:** Thường do suy thận giai đoạn cuối nhiều năm, thiếu vitamin, rối loạn hấp thu đường tiêu hóa kéo dài.

- **Các nguyên nhân khác gây tăng canxi máu:**

- + Bất động kéo dài.
- + Bệnh Paget gây biến dạng, gãy các xương đầu chi, xương sọ, khớp.
- + Bệnh Sarcoidose.
- + Bệnh nội tiết khác: suy thượng thận cấp, suy giáp.
- + Nhiễm độc vitamin D, thuốc chứa lithium, thuốc lợi tiểu.

Các bệnh này có thể gây tăng canxi máu nhưng không tăng PTH máu.

- **Bướu nhân tuyến giáp:** có đặc điểm giống u tuyến cận giáp khi thăm khám lâm sàng: khối vùng cổ trước, mật độ chắc, di động theo nhịp nuốt. Tuy nhiên, có một số đặc điểm khác với u tuyến cận giáp. Trên siêu âm, nhân tuyến giáp thường nằm trong nhu mô tuyến giáp. Xét nghiệm canxi, PTH máu bình thường. Mô bệnh học giúp chẩn đoán phân biệt trong trường hợp khó [7],[58].

- **Hạch cổ:** Hạch vùng cổ, nhất là vùng cổ trước (nhóm VI) hay gây nhầm lẫn với u tuyến cận giáp. Có một số đặc điểm giúp phân biệt là hạch cổ không di động theo nuốt, xét nghiệm canxi, PTH máu trong giới hạn bình thường. Những trường hợp khó, cần dựa vào kết quả mô bệnh học để xác định chẩn đoán [7],[58].

1.5.7.7. Chẩn đoán thể lâm sàng

- Thể tăng canxi máu cấp: Còn gọi cơn bão cận giáp, thể này xuất hiện tăng canxi máu đột ngột, cao trên 4mmol/l, PTH máu rất cao. Bệnh nhân có biểu hiện nôn, mất nước, suy thận chức năng, vô niệu, ý thức thu hẹp có thể hôn mê, nguy cơ tử vong [59].

- Cường cận giáp ở phụ nữ mang thai: Phụ nữ mang thai bị u TCG gây cường cận giáp sẽ có nguy cơ cho thai nhi và trẻ sơ sinh bao gồm sảy thai, đẻ non, trẻ cân nặng thấp, hẹp van động mạch chủ. Những bệnh nhân bị cường cận giáp nhẹ có thể tiếp tục quá trình thai nghén nhưng cần được theo dõi cẩn thận [51].

- U TCG ở người trẻ: Gây ra tình trạng chậm phát triển, biến dạng các chi và cột sống, sỏi thận [60],[61].

❖ Diễn biến lâm sàng

Nếu được phẫu thuật sớm, bệnh nhân khỏi hoàn toàn. Đối bệnh nhân không được phẫu thuật, nồng độ canxi, PTH máu cao ổn định trong thời gian dài, có đợt tăng thêm, tác động đến cơ quan đích. Tổn thương thận lâu ngày dẫn tới viêm thận, bể thận mạn, suy thận. Xương bị tiêu dần gây gãy xương bệnh lý, mất vận động. Nồng độ canxi máu cao dẫn tới rối loạn ý thức thậm chí hôn mê, rối loạn dẫn truyền tim có thể gây ngừng tim [62].

1.5.7.8. Chẩn đoán vị trí

Dựa vào:

- Chẩn đoán hình ảnh: xạ hình, siêu âm, chụp CLVT, CHT vùng cổ ngực.
- Xác định vị trí u trong khi phẫu thuật.

Hệ thống phân loại vị trí u được sử dụng chung cho các chuyên khoa khác nhau. Mô tả, đánh dấu vị trí bằng chữ cái từ A đến G [28].

1.5.8. Điều trị

Có ba biện pháp cơ bản:

- Theo dõi định kỳ.
- Điều trị nội khoa.
- Phẫu thuật.

1.5.8.1. Theo dõi định kỳ

* **Chỉ định:** U TCG không triệu chứng, không đủ tiêu chuẩn phẫu thuật.

* **Cách theo dõi:** Định kỳ 12 tháng/1 lần, bệnh nhân cần được thăm khám lâm sàng, xét nghiệm canxi, creatinin máu, đo mật độ xương, siêu âm thận [63].

* **Chế độ sinh hoạt:**

- ✓ Tránh nằm bất động, không được dùng thuốc lợi tiểu nhóm thiazid.
- ✓ Uống nhiều nước, tránh chế độ ăn nhiều canxi, vitamin D.

1.5.8.2. Điều trị nội khoa

Mục đích làm hạ canxi máu tạm thời [1],[63], gồm có:

- **Truyền dịch pha loãng máu:** Truyền dịch nước muối đẳng trương, trung bình khoảng 3 - 4l/ngày hoặc hơn tùy theo mức độ tăng canxi máu.

- **Sử dụng Phosphate:** Truyền phosphate theo đường tĩnh mạch làm giảm nồng độ calcitriol qua đó làm giảm canxi máu. Phương pháp này có một số tác dụng phụ: giảm canxi máu, tăng creatinine máu, lắng đọng canxi tại mô mềm. Ngày nay hầu như không sử dụng phương pháp này.

- **Các thuốc nhóm Bisphosphonates:** Theo đường uống hoặc truyền tĩnh mạch. Thuốc được sử dụng khi các biện pháp điều trị khác thất bại. Thuốc có tác dụng hạ canxi chậm sau 4 ngày và có nhiều tác dụng phụ [64].

- **Calcitonin:** rất hay được sử dụng. Thuốc dùng theo đường truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp với liều 4 - 6UI/kg cho mỗi 6 - 12h kết hợp với truyền dịch, bài niệu cưỡng bức. Tác dụng hạ canxi nhanh, sau 2h và kéo dài 1 - 2 ngày [4].

- **Hủy mô tuyến cận giáp:** bằng cách nút mạch nuôi u hoặc tiêm cồn trực tiếp vào khối u. Kết quả còn nhiều hạn chế, hay tái phát [65].

1.5.8.3. Phẫu thuật

❖ **Các đặc điểm phẫu thuật**

Là biện pháp điều trị cơ bản, triệt để nhất [1],[63],[66].

- Nguyên lý: Xác định tuyến có u và cắt bỏ.

- Khó khăn khi phẫu thuật:

- + U nhỏ, không sờ thấy.
- + Dễ nhầm với nhân tuyến giáp, hạch cổ.
- + U hay bị lạc chỗ do tuyến lạc chỗ hoặc u di chuyển.
- + Có thể hai hoặc nhiều u trên cùng một bệnh nhân.

❖ **Chỉ định**

Theo hướng dẫn của Hội Phẫu thuật Nội tiết Hoa Kỳ, chỉ định phẫu thuật khi [67]:

- Bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng lâm sàng.
- Bệnh nhân không có biểu hiện triệu chứng, nhưng có ít nhất một trong

các tiêu chí sau:

1. Canxi máu cao trên 0,25mmol/l trên giới hạn bình thường.
2. Độ thanh thải creatinin < 60ml/phút.
3. Giảm tỷ trọng xương trên 2,5 lần độ lệch chuẩn (T score < - 2,5).
4. Tuổi < 50 tuổi.
5. Bệnh nhân không thể theo dõi định kỳ hoặc mong muốn phẫu thuật.

Có các phương pháp phẫu thuật chính sau [4],[13],[66],[68]:

* Phẫu thuật can thiệp tối thiểu tìm và cắt u: Dựa vào định vị khối u trước phẫu thuật bằng xạ hình, siêu âm, chụp CLVT, CHT, tiến hành phẫu thuật vào trực tiếp khối u. Trong PT có thể kết hợp cắt lạnh, định lượng PTH nhanh sau 10 phút kháng định đã lấy đúng và hết u [69].

* Phẫu thuật thăm dò một bên cổ tìm và cắt u: Thăm dò, bộc lộ tuyến cận giáp trên và dưới cùng bên một bên cổ. Xác định tuyến có u và cắt bỏ [70].

* Phẫu thuật thăm dò hai bên cổ tìm và cắt u: Tiến hành thăm dò hai bên cổ, bộc lộ tất cả 4 TCG. Xác định tuyến có u và cắt bỏ [70].

* Phương pháp khác: phẫu thuật nội soi, phẫu thuật robot, phẫu thuật dưới hướng dẫn đầu dò phóng xạ [13].

❖ Các phương pháp phẫu thuật

- Phương pháp can thiệp tối thiểu tim và cắt u

+ Chỉ định:

- U tuyến đơn độc.
- Xác định được vị trí u trước phẫu thuật bằng xạ hình, siêu âm.

+ Chống chỉ định:

- Đa u TCG.
- Kết quả xác định vị trí bằng các phương pháp không thống nhất.
- Bệnh lý đĩa đệm cột sống cổ.
- Tổn thương dây thần kinh quặt ngược bên đối diện.

+ Các bước phẫu thuật [68]:

- Vô cảm: gây mê toàn thân hoặc tê tại chỗ.
- Tư thế: Bệnh nhân nằm ngửa cổ tối đa, kê gối dưới vai.
- Rạch da và bóc tách vạt da.
- Mở hố giáp bộc lộ khối u.
- Tìm và cắt u.
- Cắt lạnh khối u khẳng định đúng mô u TCG.
- Định lượng PTH sau cắt u 10 phút thấy giảm nhanh trên 50%.
- Đóng vết mổ và dẫn lưu.

+ Ưu điểm:

- Thời gian phẫu thuật ngắn.
- Thời gian nằm viện ngắn, đau ít sau PT.
- Sẹo thẩm mỹ tốt hơn vùng cổ.
- Giảm chi phí.

+ Nhược điểm:

- Dễ bỏ sót u thứ hai.
- Phẫu trường nhỏ, hạn chế quan sát.

- Phẫu thuật thăm dò một bên tim và cắt u

Phương pháp giống như PT kinh điển nhưng chỉ tiến hành một bên cổ đã được xác định trước [70],[71].

+ Chỉ định:

- Không xác định được vị trí u.
- Các kết quả thăm khám hình ảnh không thống nhất.
- Phương pháp can thiệp tối thiểu thất bại.

+ Chống chỉ định:

- Bệnh lý đa u tuyến.
- Không xác định được bên nghi ngờ.

+ Các bước phẫu thuật:

- Mở hố giáp, bộc lộ thùy bên tuyến giáp.
- Tiến hành bộc lộ TCG trên và dưới cùng bên.
- Xác định u và tiến hành cắt bỏ.

+ Ưu điểm:

- Giảm nguy cơ bị hạ canxi máu.
- Giảm tỷ lệ liệt dây thần kinh quặt ngược.
- Giảm đau sau PT, thời gian nằm viện ngắn hơn, chi phí ít hơn.

+ Nhược điểm:

- Dễ bỏ sót u thứ hai bên đối diện.
- Phẫu trường rộng, nguy cơ chảy máu cao hơn.

- Phương pháp thăm dò hai bên cổ tìm và cắt u**+ Chỉ định:**

- Không xác định được vị trí u trước phẫu thuật.
- Các phương pháp PT khác thất bại.

+ Chống chỉ định: Không có chống chỉ định liên quan đến bệnh. Chỉ có chống chỉ định liên quan toàn thân: rối loạn đông máu, bệnh lý nội khoa nặng...

+ Phương pháp phẫu thuật:

- Vô cảm: gây mê toàn thân.
- Tư thế bệnh nhân: Bệnh nhân nằm ngửa cổ tối đa, kê gối dưới vai.

- Rạch da và bóc tách vạt da trên và dưới.
- Mở hố giáp: Bộc lộ khu vực gồm phía trong là thùy bên TG và khí thực quản, ngoài là bó mạch cảnh, phía trên là ĐM giáp trên, dưới là hõm ức.
- Tìm tuyến cận giáp: Bộc lộ tất cả TCG, xác định tuyến có u.
- Cắt u.

+ Ưu điểm:

- Có thể thực hiện ở tất cả các bệnh nhân
- Giảm tỷ lệ bỏ sót u.
- Dễ đào tạo, dễ học.

+ Nhược điểm:

- Đường rạch da rộng. Sẹo PT dài ảnh hưởng thẩm mỹ, nhất là với nữ giới.
- Phẫu trường rộng, nguy cơ chảy máu cao hơn.

❖ Phương pháp phẫu thuật khác:

- + *Phẫu thuật nội soi cắt u*: qua đường rạch nhỏ ở cổ hoặc ngoài cổ.

Tuy nhiên chi phí cao, cần có phẫu thuật viên kinh nghiệm [13].

- + *Phẫu thuật bằng robot*: Trang thiết bị đắt tiền, chi phí lớn [13].

+ *Phẫu thuật dưới hướng dẫn đầu dò phóng xạ*: Nguy cơ gây phơi nhiễm phóng xạ cho phẫu thuật viên, nhân viên y tế và bệnh nhân.

❖ Kỹ thuật phụ trợ cắt u tuyến cận giáp

- *Định lượng PTH trong phẫu thuật*: Sau cắt u 10 phút, tiến hành lấy máu định lượng PTH và so sánh với trước phẫu thuật. Nồng độ PTH giảm nhanh trên 50% giúp khẳng định toàn bộ u đã cắt bỏ [66],[68].

- *Cắt lạnh trong khi phẫu thuật*: Phương pháp này giúp phân biệt u với mô khác (hạch, nhân tuyến giáp...).

- *Test tỷ trọng xác định tuyến bình thường và bệnh lý*: Tổ chức nghi u TCG được đặt trong dung dịch manitol 25% (tỷ trọng từ 1,049 đến 1,069). U tuyến sẽ chìm còn TCG bình thường sẽ nổi.

- **Nhuộm màu tuyến cận giáp trong khi phẫu thuật:** Nhuộm màu với xanh methylene là một biện pháp đơn giản giúp xác định mô TCG. Ngày nay, phương pháp này đã bị thay thế bởi cắt lạnh cho kết quả chính xác hơn.

- **Sử dụng gamma camera trong phẫu thuật:** Tc-99m sestamibi được tiêm vào cơ thể ngay trước phẫu thuật sẽ tập trung tại u TCG. Một đầu dò chất phóng xạ được sử dụng trong phẫu thuật để định vị trí phát xạ (u). Nhược điểm phương pháp là gây phơi nhiễm phóng xạ cho phẫu thuật viên, nhân viên y tế [68].

❖ **Biến chứng phẫu thuật**

- **Chảy máu, tụ máu:** ít gặp, tỷ lệ 0,5% [70],[71]. Nguy cơ tụ máu hóc mô cao hơn ở những bệnh nhân suy thận, tăng huyết áp, phẫu tích rộng vùng cổ. Bệnh nhân tụ máu nhiều gây chèn ép khí quản gây khó thở. Cần mở lại hóc mô cầm máu.

- **Liệt dây thần kinh quặt ngược:** Biến chứng này ít gặp, tỷ lệ dưới 1% [70],[71]. Nguyên nhân do tổn thương dây thần kinh quặt ngược. Soi thanh quản gián tiếp thấy dây thanh bên liệt giảm vận động.

- **Biến chứng khác:** nhiễm trùng vết mổ, sẹo lồi...ít gặp.

❖ **Hạ canxi máu sau phẫu thuật**

- **Hạ canxi máu sau phẫu thuật:** Rất thường gặp, do rối loạn chuyển hóa canxi, hậu quả của thay đổi đột ngột nồng độ PTH máu. Biểu hiện lâm sàng có thể không triệu chứng hoặc dị cảm, tê bì đầu chi hoặc cơn tetany. Bổ xung canxi theo đường uống hoặc tiêm kết hợp bổ xung vitamin D [72].

- **Hội chứng xương đói canxi:**

Là tình trạng canxi máu $\leq 2,1\text{mmol/l}$ và kéo dài ≥ 4 ngày, nồng độ PTH bình thường hoặc cao. Tỷ lệ mắc hội chứng này khoảng 12% sau phẫu thuật [73]. Nguyên nhân do tăng nhanh quá trình tạo xương sau phẫu thuật dẫn tới nhu cầu canxi tăng cao.

1.6. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU U TUYẾN CẬN GIÁP

1.6.1. Trên thế giới

So với lịch sử y học, tuyến cận giáp được phát hiện muộn hơn nhiều so với tuyến nội tiết khác. Nguyên nhân do tuyến nhỏ, liên quan chuyển hóa canxi. Bệnh lý TCG biểu hiện đa dạng trên nhiều hệ cơ quan nên dễ bị bỏ qua. Sự tiến bộ trong chẩn đoán bệnh, điều trị gắn liền với sự phát triển của khoa học y học khác: sinh hóa, chẩn đoán hình ảnh, y học hạt nhân.

Một số công trình nghiên cứu ngoài nước gần đây:

* **Ebru Demiralay** (2011) nghiên cứu nhuộm hóa mô miễn dịch khối u tuyến cận giáp với Ki67 thấy độ bộc lộ Ki67 là 4,26%. Phương pháp này giúp phân biệt giữa ung thư và u tuyến lành tính. Mô u lành tính có độ bộc lộ Ki67 cao hơn ở mô bình thường. Hình ảnh vi thể chủ yếu là u tế bào chính [44].

* **Poramaporn Prasarttong - Osoth** (2012) nghiên cứu trên 45 BN tại Thái Lan trong giai đoạn 1997 - 2007 thấy chỉ có 2,2% được phát hiện giai đoạn sớm. Biểu hiện lâm sàng rầm rộ trên cơ xương khớp (66,7%), thận (46,7%), tâm thần kinh (11,1%). Triệu chứng đa dạng gồm loãng xương (33,3%), gãy xương (20%), sỏi thận (28,9%), suy thận (15,6%), tiểu nhiều (11,1%), yếu cơ (17,8%), đau cơ (24,4%), giảm trí nhớ (8,9%), rối loạn tâm lý (2,2%), gầy sút (11,1%), viêm tụy (2,2%), mệt mỏi (2,2%). Tỷ lệ sờ thấy u thấp (2,2%). PT thăm dò hai bên cổ được áp dụng cho tất cả các BN. PT can thiệp tối thiểu chưa được áp dụng. Tỷ lệ thành công 100%, không có biến chứng. Sau PT, hội chứng xương đói canxi xuất hiện với tỷ lệ 22%, chủ yếu ở BN có tổn thương xương nặng. Các triệu chứng lâm sàng cải thiện rõ rệt [74].

* **Arash Mohebati** (2012) nghiên cứu về giá trị chụp CHT và CLVT tìm u. Kết quả cho thấy u TCG có tín hiệu ngang bằng với các cơ trên T1WI, tăng tín hiệu trên T2WI, bắt thuốc đối quang từ mạnh. Độ nhạy chụp CHT là 69 - 88%, CLVT là 66%. Chụp CLVT khó phát hiện u nằm tại hõm ức, trong trung thất do dễ nhầm với hạch cổ [11].

* **Michael W. Yeh** (2013) tiến hành nghiên cứu dịch tễ trên 3,5 triệu dân vùng Nam California (Hoa Kỳ) từ năm 1995 - 2010 thấy có 15234 BN. Tỷ lệ mắc chung là 43,5/100.000 dân, nữ là 66/100.000, nam 25/100.000, tăng theo tuổi, nữ nhiều hơn nam. Chứng tộc có tỷ lệ mắc cao nhất là da đen, sau đó da trắng, da vàng [6].

* **William S. Duke** (2016) nghiên cứu về hiện tượng tăng nồng độ PTH máu sau PT. Kết quả cho thấy phần lớn nồng độ PTH về bình thường. Tuy nhiên, 25% BN có nồng độ PTH cao hơn bình thường. Tiêu chí để khẳng định hết bệnh là nồng độ canxi máu bình thường, hoặc thấp. Tăng PTH không phải là chỉ định phẫu thuật thăm dò thêm [75].

* **Ramesh Pappu** (2016) nghiên cứu biểu hiện bệnh, đặc biệt tại cơ xương khớp trên 74 BN. Triệu chứng biểu hiện chủ yếu là cơ xương khớp (54,7%), thận tiết niệu (21,4%), tâm thần kinh (15,2%), không triệu chứng (13,6%). Các triệu chứng hay gặp là đau xương (15,2%), đau khớp (15,2%), yếu cơ (8,3%) [76].

* **Xiao Ai Yao** (2018) nghiên cứu về những thay đổi triệu chứng lâm sàng trên 140 BN tại Bắc Kinh (Trung Quốc) trong thời gian từ 2010 - 2016. Trong giai đoạn đầu (2010 - 2013), bệnh được phát hiện bằng siêu âm cổ. Trong giai đoạn sau (2013 - 2016), tiến hành kiểm tra canxi máu rộng rãi, số BN tăng 3,38 lần. Theo nghiên cứu này, biểu hiện bệnh chủ yếu ở giai đoạn muộn, triệu chứng đa dạng, rầm rộ ở nhiều nơi như đau khớp (46,02%), sỏi thận (41,59%), táo bón (25,66%), mệt mỏi (18,58%), khát nhiều, tiểu nhiều (15,93%), gãy xương (15,04%) [77].

* **B. Sun** (2018) nghiên cứu về triệu chứng lâm sàng, kết quả điều trị tại Thượng Hải (Trung Quốc) trên 260 BN trong thời gian 2005 - 2016. Kết quả cho thấy nhờ kiểm tra canxi máu thường quy, số BN tăng gấp 1,5 lần, phát hiện nhiều ca chưa có triệu chứng. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu ở giai đoạn muộn (73,1%). Triệu chứng hay gặp là đau xương (61,57%), gãy xương (15,78%), sỏi thận (12,63%), mệt mỏi (5,26%), khát nhiều, tiểu nhiều (1,57%). Nhóm có triệu chứng

có thời gian bị bệnh dài hơn so với nhóm không triệu chứng (8,77%). Nồng độ PTH, canxi máu ở nhóm có triệu chứng cao hơn nhóm không triệu chứng. PT can thiệp tối thiểu và thăm dò hai bên cổ kết quả tốt, có 1/260 BN tái phát u [78].

* **Wafaa Abd Elhameed Elsayed** (2019) nghiên cứu trên 45 BN, đánh giá vai trò siêu âm, xạ hình và phối hợp hai phương pháp này trong xác định vị trí u. Kết quả cho thấy siêu âm có độ nhạy là 94,4%, độ đặc hiệu 44,4%. Xạ hình có độ nhạy 97,4% và độ đặc hiệu 71,4%. Kết hợp hai phương pháp cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao, 97,4% và 83,3% [10].

1.6.2. Tại Việt Nam

❖ Các nghiên cứu

Ở Việt Nam cho tới nay không có nhiều báo cáo về bệnh lý u tuyến cận giáp. Gần đây có một số công trình nghiên cứu với số lượng bệnh nhân không nhiều:

* **Phạm Thị Mỹ Thuận, Nguyễn Khoa Diệu Vân** (2017) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của cường cận giáp tiên phát trên 33 bệnh nhân, thấy bệnh gặp ở nữ nhiều hơn theo tỷ lệ 2/1. Lý do đến viện khám chủ yếu mệt mỏi. Bệnh chủ yếu giai đoạn muộn với biểu hiện hay gặp là các triệu chứng không đặc hiệu như mệt mỏi (19 BN), khát nước (8 BN). Triệu chứng về thận tiết niệu: sỏi thận (23 BN), tiểu nhiều (10 BN). Các triệu chứng cơ xương khớp như: đau xương (9 BN), loãng xương (11 BN). Tất cả đều tăng canxi và PTH máu, đồng biến thuận. Siêu âm phát hiện ra u 93,9% [19].

* **Trần Ngọc Lương và cộng sự** (2019) nghiên cứu trên 27 BN tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương cho thấy bệnh gặp ở nữ nhiều hơn, theo tỷ lệ 8/1, tuổi trung bình 47,04. Triệu chứng biểu hiện là đau xương (7 BN), loãng xương (4 BN), sỏi thận (6 BN), mệt mỏi (3 BN), gầy sút (2 BN). Có 11 BN không biểu hiện triệu chứng. Độ nhạy của siêu âm phát hiện u 77,8%, xạ hình 51,3%. Khối u có kích thước hay gặp nhất là 1 - 2cm, chủ yếu TCG dưới (66,7%), đa số bên phải (59,2%) [15].

❖ Các vấn đề còn tồn tại

* Về chẩn đoán:

Bệnh lý u TCG ở nước ta ít được các thầy thuốc chú ý đến. Các biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, không đặc hiệu, dễ bị bỏ qua, được phát hiện giai đoạn muộn. Các ca bệnh được phát hiện ở nhiều chuyên khoa khác nhau như Nội tiết, Thận tiết niệu, Cơ xương khớp... Do chưa có định lượng canxi máu thường quy cho tất cả các bệnh nhân nên việc phát hiện sớm các ca bệnh giai đoạn không có triệu chứng gặp khó khăn. Hiện nay có ít công trình nghiên cứu đầy đủ về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u TCG lành tính ở Việt Nam.

* Về điều trị:

Phẫu thuật lấy u TCG được thực hiện rất ít, chỉ ở một số bệnh viện lớn như Bệnh viện Bạch mai, Bệnh viện Nội tiết Trung ương, Bệnh viện K.... Các phẫu thuật được thực hiện chưa được thống nhất, chưa có phác đồ hướng dẫn cụ thể. Trong quá trình phẫu thuật, xét nghiệm cắt lạnh khối u, định lượng PTH mặc dù hữu ích song chưa được đánh giá, áp dụng rộng rãi.

Với những lý do đã nêu trên, việc tiến hành nghiên cứu về triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, đặc điểm giải phẫu bệnh làm cơ sở dữ liệu phục vụ cho nghiên cứu, chẩn đoán điều trị bệnh trở nên rất cần thiết. Việc áp dụng triển khai các phương pháp điều trị phẫu thuật khác nhau cần được tổng kết đánh giá. Trên cơ sở kết quả nghiên cứu thu thập được, các biện pháp chẩn đoán sớm, điều trị hiệu quả cần được phổ biến, góp phần nâng cao sức khỏe nhân dân.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Là những bệnh nhân được chẩn đoán là u tuyến cận giáp lành tính và được phẫu thuật tại Khoa Tai Mũi Họng Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 03/2010 đến tháng 12/2017.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán u tuyến cận giáp qua:
 - + Khám lâm sàng
 - + Xét nghiệm máu: PTH và canxi tăng.
 - + Chẩn đoán hình ảnh
 - ✓ Siêu âm vùng cổ.
 - ✓ Xạ hình với Tc-99m sestamibi.
 - ✓ Chụp CLVT và/hoặc CHT vùng cổ khi không xác định được u.
- Có chỉ định phẫu thuật cắt u.
- Được phẫu thuật cắt u qua đường mổ mở tại cổ.
- Kết quả mô bệnh học là u TCG lành tính.
- Được theo dõi sau phẫu thuật ≥ 6 tháng.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Không phân biệt về tuổi, giới, nghề nghiệp, nơi cư trú và trình độ văn hoá.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân được chẩn đoán u TCG nhưng:

- Kết quả mô bệnh học là u ác tính hoặc quá sản TCG.
- U TCG nhưng không được phẫu thuật.
- Thời gian theo dõi sau phẫu thuật < 6 tháng.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu tiền cứu, mô tả loạt ca bệnh và theo dõi dọc.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

- Chọn cỡ mẫu thuận tiện.

2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 03/2010 đến 12/2017.
- Địa điểm nghiên cứu:
 - + Khoa Nội tiết Bệnh viện Bạch mai.
 - + Khoa Tai Mũi Họng Bệnh viện Bạch Mai.
 - + Trung tâm Giải Phẫu Bệnh Bệnh viện Bạch Mai.
 - + Trung tâm Điện quang Bệnh viện Bạch Mai.
 - + Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai.
 - + Khoa Y học hạt nhân Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.
 - + Bộ môn Giải Phẫu Bệnh Trường Đại học Y Hà Nội.

2.2.4. Phương tiện nghiên cứu

- Máy xét nghiệm sinh hóa máu.
- Máy đo mật độ xương: máy DXA Hologic Explorer, sản xuất tại Mỹ.
- Máy siêu âm doppler màu Philips H500 (Hà Lan), Aloka (Nhật), GE S8-9 tại Trung tâm Điện quang Bệnh viện Bạch Mai.
- Máy chụp cộng hưởng từ 1,5 Tesla (Avanto, Essenza của hãng Siemens, Ingenia của hãng Philips).
- Máy chụp cắt lớp vi tính 64 dãy của hãng Siemens.
- Máy xạ hình SPECT.
- Bộ dụng cụ phẫu thuật đầu cổ.
- Kính hiển vi quang học.
- Các dấu ấn nhuộm bệnh phẩm: PTH, Ki67, Parafibromin.

2.2.5. Các bước nghiên cứu

- **Bước 1:** Thông qua đề cương nghiên cứu, xây dựng bệnh án mẫu thống nhất.
- **Bước 2:** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của u.
- **Bước 3:** Tiến hành phẫu thuật lấy u.
- **Bước 4:** Đánh giá kết quả của phẫu thuật tại các thời điểm ngay sau PT, sau 1 tháng, 6 tháng và ≥ 12 tháng. Trên cơ sở kết quả thu được, xây dựng sơ đồ quy trình phẫu thuật đối với u tuyến cận giáp lành tính.
- **Bước 5:** Xử lý số liệu và viết luận án.

Trong quá trình thực hiện, từ khi tiếp nhận bệnh nhân, thăm khám lâm sàng, chỉ định xét nghiệm, tiến hành phẫu thuật, theo dõi sau phẫu thuật và các lần thăm khám lại bệnh nhân đều do nghiên cứu sinh trực tiếp thực hiện theo quy trình tại khoa Tai Mũi Họng Bệnh viện Bạch mai.

2.2.5.1. Các thông số nghiên cứu và cách đánh giá phục vụ mục tiêu 1:

- ❖ **Đặc điểm chung:** tuổi, giới.
- ❖ **Lý do đến viện.**
- ❖ **Thời gian bị bệnh:** Được tính từ khi có biểu hiện triệu chứng đầu tiên hoặc biến chứng của bệnh đến khi được phẫu thuật.

❖ **Tiền sử:**

+ Sỏi thận tiết niệu: là sỏi trong đường niệu: đài bể thận, niệu quản...[50],[79]. Xác định có tiền sử sỏi thận tiết niệu dựa vào: hỏi bệnh, tiểu ra sỏi, siêu âm có sỏi hoặc các kết quả khám chuyên khoa thận tiết niệu đã có.

+ Suy thận: Xác định suy thận dựa theo tiêu chuẩn của Hội Thận thế giới 2012. Suy thận mạn là tình trạng suy giảm mức lọc cầu thận kéo dài trên 3 tháng. Xét nghiệm có ure, creatinin máu tăng, mức lọc cầu thận giảm dưới 60ml/phút. Mức lọc cầu thận được tính theo công thức Cockcroft-Gault [79],[80]:

$$\text{Mức lọc cầu thận (ml/phút)} = (140 - \text{tuổi}) \times P \times k / (0,814 \times \text{crea})$$

Trong đó:

P: cân nặng của bệnh nhân tính theo kilogram.

k: hằng số cố định với $k = 1$ ở nam; $k = 0,85$ ở nữ.

crea: nồng độ creatinin máu của bệnh nhân ($\mu\text{mol/L}$).

Mức lọc cầu thận được tính theo đơn vị ml/phút.

Bảng 2.1. Phân loại các giai đoạn bệnh thận mạn tính [80]

Giai đoạn bệnh thận mạn tính	Phân độ giảm mức lọc cầu thận	Mức lọc cầu thận (ml/phút)
1	Bình thường hoặc tăng	90
2	Giảm nhẹ	60 - 90
3	Giảm trung bình	30 - 59
4	Giảm nặng	15 - 29
5	Giảm rất nặng	<15

Dựa vào hỏi bệnh, các kết quả khám chuyên khoa thận tiết niệu, để xác định có/không có suy thận, mức độ, thời gian.

+ Loãng xương: là tình trạng xương tăng phần xốp, giảm khoáng chất trong xương. Xác định loãng xương khi chỉ số T score $\leq - 2,5$ [79]. Xác định loãng xương dựa vào hỏi bệnh, kết quả đo mật độ xương.

+ Gãy xương: là xương bị tổn thương gãy, mất liên tục xuất hiện sau một lực tác động. Gãy xương bệnh lý là gãy xương xuất hiện tự nhiên hoặc sau một lực tác động rất nhẹ mà bình thường không thể gây gãy (vận động đi lại, sinh hoạt hàng ngày...) nguyên nhân xương bị tổn thương do các bệnh lý có sẵn từ trước [79]. Dựa vào hỏi bệnh, kết quả khám chuyên khoa cơ xương khớp xác định có/không, thời gian.

+ Tăng huyết áp: Xác định tăng huyết áp theo tiêu chuẩn Hội Tim mạch Việt nam 2007 là tình trạng huyết áp tối đa từ 140mmHg và/hoặc huyết áp tối thiểu từ 90mmHg trở lên. Dựa hỏi bệnh, kết quả đo huyết áp, kết quả khám chuyên khoa tim mạch xác định có/không, thời gian.

+ Viêm tụy: là tình trạng viêm cấp hoặc mạn tính của tuyến tụy [48]. Dựa vào hỏi bệnh, các kết quả khám chuyên khoa tiêu hóa để xác định có/không viêm tụy, thời gian.

❖ Các triệu chứng cơ năng:

▪ Nhóm triệu chứng không đặc hiệu:

- **Mệt mỏi:** là triệu chứng không đặc hiệu, do nhiều nguyên nhân gây ra. Mệt mỏi là cảm giác mất sức lực, năng lượng, khó tạo ra và duy trì hoạt động thể lực, tinh thần [81]. Dựa vào hỏi bệnh, xác định có/không, thời gian. Mệt mỏi được đánh giá các mức độ: nhẹ, vừa, nặng dựa theo thang điểm bệnh nhân tự đánh giá từ 0 (bình thường) đến 10 (rất mệt). Phương pháp này được sử dụng phổ biến trong đánh giá các triệu chứng cơ năng [82], và phân ra các mức độ:

+ Nhẹ: 0 - 3 điểm.

+ Vừa: 4 - 7 điểm.

+ Nặng: 8 - 10 điểm.

- **Khát nhiều:** là cảm giác háo nước, thường xuyên cảm giác khát, muốn uống nước [83],[84]. Dựa vào hỏi bệnh, xác định có/không, thời gian.

- **Chán ăn:** là giảm hoặc mất cảm giác ngon miệng [48]. Xác định có/không, thời gian chán ăn dựa vào hỏi bệnh.

- **Gầy sút cân:** là giảm cân nặng trong một khoảng thời gian xác định. Xác định có/không, số cân giảm, thời gian dựa vào hỏi bệnh.

▪ Nhóm triệu chứng thận tiết niệu:

- **Tiểu nhiều:** là lượng nước tiểu $\geq 2,5l/24h$ khi không dùng các thuốc lợi tiểu. Ngưỡng xác định tiểu nhiều là $2,5l/24h$ được các tác giả trong và ngoài nước thống nhất [79],[83],[84]. Xác định có/không, thời gian dựa vào hỏi bệnh, kết hợp với đo lượng nước tiểu 24h.

- Các rối loạn tiểu tiện khác:

+ **Tiểu ra sỏi:** sỏi trong nước tiểu khi đi tiểu.

+ **Tiểu máu:** là tình trạng có hồng cầu trong nước tiểu. Tiểu máu đại thể gây nước tiểu đỏ, để có lắng cặn hồng cầu phía dưới [79].

+ Tiêu buốt: cảm giác đau buốt khi đi tiêu.

Hỏi bệnh xác định có/không các rối loạn này dựa vào, thời gian bị.

▪ *Nhóm triệu chứng cơ xương khớp:*

- Đau xương: Đau xương là cảm giác đau trong các xương, có thể từ mức độ nhẹ, tăng lên khi đi lại cho đến mức độ nặng, đau liên tục [79],[81]. Dựa vào hỏi bệnh, xác định có/không, vị trí, thời gian bị đau.

- Đau khớp: là cảm giác đau trong các khớp, tăng khi vận động khớp. Đau có thể kèm sưng, nóng khớp [79]. Dựa vào hỏi bệnh, xác định có/không, vị trí, thời gian.

- Mỏi cơ, yếu cơ: là tình trạng các cơ nhanh chóng bị mỏi với các mức độ khác nhau, xuất hiện sau khi cơ cơ trong quá trình vận động, lao động, sinh hoạt [79],[81]. Dựa hỏi bệnh, xác định có/không, thời gian.

- Đi lại khó khăn: là tình trạng đi lại cần có trợ giúp (nạng, gậy chống, vịn tường hoặc cọc) hoặc không tự đi lại được (ngồi xe đẩy, cáng) [79]. Dựa vào hỏi bệnh, xác định có/không, thời gian bị.

▪ *Nhóm triệu chứng tâm thần kinh:*

- Mất ngủ: Đánh giá có mất ngủ khi khó đi vào giấc ngủ, ngủ không yên giấc, hoặc tỉnh dậy nhiều lần và khó ngủ lại [48],[85]. Dựa vào hỏi bệnh, xác định có/không, thời gian.

- Run tay: là tình trạng rối loạn vận động, xảy ra do cơ cơ, xảy ra ngoài ý muốn, thường ở đầu ngón tay, bàn tay [48],[81]. Dựa vào hỏi bệnh, xác định có/không, thời gian.

- Giảm trí nhớ: Đánh giá có giảm trí nhớ khi bệnh nhân khai có biểu hiện hay quên những sự việc mới xảy ra, hay đãng trí [48],[81],[85]. Dựa vào hỏi bệnh, xác định có/không, thời gian.

So sánh thời gian trung vị biểu hiện các triệu chứng/bệnh lý thường gặp để xác định các biểu hiện sớm của bệnh thường bị bỏ qua. Các triệu chứng/bệnh lý thường gặp là những triệu chứng/bệnh lý hay gặp hoặc là biểu hiện đặc trưng của bệnh trên một hệ cơ quan, gồm có: mệt mỏi, gầy sút, chán

ăn, khát nhiều, tiểu nhiều, đau xương, đau khớp, tiền sử sỏi thận, suy thận, vôi hóa, viêm tụy, run tay, mất ngủ.

❖ **Triệu chứng thực thể:**

Cách thăm khám khối u:

- ✓ Quan sát: tìm dấu hiệu sưng phồng vùng cổ trước.
- ✓ Sờ nắn: Người khám đứng sau hoặc ngồi trước bệnh nhân, dùng ngón tay trỏ và ngón giữa sờ nắn vùng cổ trước, rãnh khí thực quản, dọc bờ trước cơ ức đòn chũm [48].

Đánh giá: Vị trí u so với tuyến giáp (cực trên, cực dưới thùy bên tuyến giáp), kích thước, mật độ (cứng, chắc, mềm), độ di động u khi nuốt.

❖ **Xét nghiệm sinh hóa máu**

+ **Canxi máu toàn phần.**

Canxi được định lượng theo phương pháp so màu O-Cresolphthalein Complexone.

Canxi máu trong nghiên cứu được tính là canxi toàn phần, được hiệu chỉnh nếu Albumin máu của bệnh nhân dưới 40g/l. Canxi máu được hiệu chỉnh theo công thức sau (được gọi là phương trình Payne) [86],[87]:

Canxi hiệu chỉnh (mmol/l) = $0,02 \times [40 - \text{Albumin máu bệnh nhân (g/l)}] + \text{canxi máu bệnh nhân (mmol/l)}$.

Bình thường nồng độ là 2,15 - 2,55mmol/l, tăng khi > 2,55mmol/l, thấp khi < 2,15mmol/l theo tiêu chuẩn của Bộ Y Tế [88]. Kết quả tăng được chia làm ba mức theo như các nghiên cứu trước đó [4],[89],[90]:

- ✓ Tăng nhẹ: 2,55 - < 2,7mmol/l.
- ✓ Tăng vừa: 2,7 - < 3,5mmol/l.
- ✓ Tăng cao: $\geq 3,5$ mmol/l.

+ **Canxi ion hóa:** Nồng độ được xác định thông qua tính toán gián tiếp qua canxi máu toàn phần và protein máu toàn phần. Nồng độ canxi ion hóa bình thường là 1,17 – 1,29mmol/l, tăng khi > 1,29mmol/l [88].

+ **Albumin**: định lượng Albumin phục vụ cho hiệu chỉnh canxi máu.

+ **PTH máu**: PTH được định lượng bằng phương pháp miễn dịch sandwich sử dụng công nghệ hóa phát quang hay điện hóa phát quang. Bình thường là 1,06- 6,9 pmol/L. Kết quả > 6,9pmol/l là cao, < 1,06pmol/l là thấp theo tiêu chuẩn của Bộ Y Tế [88].

+ **Phospho máu**: Định lượng theo phương pháp đo điểm cuối với ống trắng thuốc thử. Bình thường là 0,87 - 1,45mmol/l. Kết quả được đánh giá 3 mức: bình thường, cao khi > 1,45mmol/l, thấp khi < 0,87mmol/l [88].

+ **Hoạt độ phosphatase kiềm (ALP)**: Được xác định theo phương pháp động học enzyme. Bình thường là 35 - 104UI/l. Kết quả được đánh giá 3 mức: bình thường, cao khi > 104UI/l, thấp < 35UI/l [88].

❖ **Chẩn đoán hình ảnh xác định u**

* **Siêu âm vùng cổ**

- Địa điểm: Khoa Nội tiết và Trung tâm Điện quang Bệnh viện Bạch mai.

- Kỹ thuật siêu âm:

+ Tư thế: BN nằm ngửa, ưỡn cổ. Kê gối dưới vai.

+ Phương tiện:

Siêu âm doppler màu vùng cổ, đầu dò phẳng tần số 7,5MHz [54].

+ Tìm u: Thăm khám tìm u ở phía sau tuyến giáp, giới hạn từ góc hàm ở phía trên tới khớp ức đòn ở dưới, phía ngoài là bó mạch cảnh.

✓ Sau thùy bên tuyến giáp.

✓ Vùng dưới thùy bên TG tới khớp ức đòn.

✓ Vùng trên thùy TG tới tận góc hàm, phía ngoài ra tới bó mạch cảnh.

✓ Đánh giá nhân tuyến giáp kèm theo [11],[53].

- Các thông số đánh giá:

+ Vị trí u: Đánh giá vị trí so với mặt sau thùy bên tuyến giáp: sau cực dưới, cực trên, giữa mặt sau.

- + Cấu trúc âm: so sánh với tuyến giáp, đánh giá tăng, giảm, hỗn hợp âm.
- + Giới hạn u: xếp loại rõ và không rõ dựa vào viền u với mô xung quanh.
- + Đo kích thước khối u trên 3 chiều: dài rộng, cao. Lấy kích thước lớn nhất là kích thước u.

+ Tăng sinh mạch: tăng sinh hoặc không tăng sinh dựa trên doppler màu và năng lượng thấy các điểm mạch bên trong khối.

- + Đánh giá nhân tuyến giáp kèm theo.

*** Xạ hình tuyến cận giáp**

- Địa điểm: Khoa Y học hạt nhân Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Bạch mai.

- Dược chất phóng xạ:

+ Tc-99m pertechnetate: dùng để xạ hình TG, liều 2 - 10mCi.

+ Tc-99m sestamibi: dùng để xạ hình TG và TCG, liều 20 - 30mCi.

- Máy ghi đo: máy SPECT hoặc SPECT/CT. Chế độ máy: ghi hình tĩnh.

- Thời gian ghi đo:

+ Pha 1: xạ hình tuyến giáp với Tc-99m pertechnetate.

+ Pha 2: xạ hình TG và TCG với Tc-99m sestamibi. Ghi hình sau tiêm 10 phút và 2h.

- Xử lý ảnh: phần mềm lấy ảnh pha 2 trừ đi ảnh pha 1 được ảnh xạ hình.

Kết hợp ghi hình muộn sau 2h xác định khu vực bắt hoạt tính phóng xạ.

- Đánh giá: có (dương tính) hoặc không có ổ bắt phóng xạ (âm tính) [53],[91].

*** Chụp cộng hưởng từ vùng cổ**

- Địa điểm: Trung tâm Điện quang Bệnh viện Bạch mai.

- Chỉ định chụp CHT

+ Không thấy u hoặc hình ảnh không rõ trên siêu âm.

+ Kết quả siêu âm và các phương pháp khác (xạ hình, CLVT) không đồng nhất.

+ Cần lập bản đồ cho đường phẫu thuật.

+ Đánh giá mối liên quan các cấu trúc lân cận như tuyến giáp, thực quản, bó mạch cảnh.

+ Ưu tiên chụp CHT cho khối u nền cổ, u sát thực quản do dễ phân biệt với các cấu trúc xung quanh hơn [53].

+ Khi không chụp CLVT được do dị ứng thuốc cản quang, do suy thận.

- *Kỹ thuật chụp*

+ Tư thế và chuẩn bị: BN nằm ngửa, tháo bỏ các đồ đạc chứa kim loại.

Bệnh nhân được chụp CHT trên máy 1.5 Tesla gồm các xung cơ bản sau:

+ Trước tiêm: Xung T1W (TR = 450 - 600ms, TE= 12 - 25ms) cắt ngang. Xung T2W hướng ngang (TR = 3500 - 4500ms, TE = 100 - 120ms). Xung STIR hướng ngang và đứng ngang. Chiều dày lát cắt 3mm.

+ Sau tiêm thuốc đối quang từ (nếu không có chống chỉ định): Xung T1 xoá mỡ với lát cắt dày 3mm, chụp ngay sau tiêm thuốc liều 0,1mmol/kg cân nặng [92].

- *Các thông số đánh giá trên phim CHT*

+ Vị trí khối u.

+ Kích thước khối u: tính theo đường kính lớn nhất (mm).

+ Đặc điểm tín hiệu u: tăng, giảm tín hiệu so với TG trên các chuỗi xung.

+ Ngấm thuốc đối quang từ: tăng ngấm thuốc hoặc không ngấm.

* ***Chụp cắt lớp vi tính cổ***

- *Địa điểm:* Trung tâm Điện quang Bệnh viện Bạch mai.

- *Chỉ định chụp CLVT*

+ Không thấy hoặc hình ảnh không rõ trên siêu âm.

+ Kết quả siêu âm và các phương pháp khác không đồng nhất.

+ Đánh giá mối liên quan các cấu trúc lân cận: u đè đẩy tuyến giáp, liên quan thực quản, mạch máu vùng cổ.

+ Cần lập bản đồ cho đường phẫu thuật.

+ Khi không chụp được CHT: mang kim loại, nhiều hình, hội chứng sợ không gian hẹp [11],[53].

- Kỹ thuật chụp

Chụp CLVT cổ ngực trước và sau tiêm thuốc cản quang (nếu không có chống chỉ định) cắt ngang từ góc hàm ở phía trên tới bờ trên tim. Các lớp cắt dày 3mm, sau đó được tái tạo trên các mặt phẳng tìm u [11],[53].

- Các thông số đánh giá CLVT

- ✓ Vị trí khối u.
- ✓ Kích thước khối u: tính theo đường kính lớn nhất (mm).
- ✓ Giới hạn khối u rõ hoặc không rõ.
- ✓ Đặc điểm khối u: đồng, giảm hoặc hỗn hợp tỷ trọng so với tuyến giáp.
- ✓ Ngấm thuốc cản quang: có hoặc không ngấm thuốc.

* Các phim và kết quả siêu âm, CLVT, CHT nếu được thực hiện tại các cơ sở khác sẽ được hội chẩn với các bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh tại Trung tâm Điện quang. Nếu thấy đúng tiêu chuẩn hoặc xác định được u thì được chấp nhận, không cần thiết chụp lại. Nếu không, sẽ tiến hành thực hiện lại.

❖ Các xét nghiệm khác

*** Đo mật độ xương**

- Địa điểm: Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Bạch mai.

Đo mật độ xương tại cột sống thắt lưng (từ L1 đến L4) và cổ xương đùi theo phương pháp hấp thụ năng lượng kép (Dual Energy X - ray Absorptiometry - DXA) bằng máy DXA Hologic Explorer (Mỹ).

- Kỹ thuật đo:

Máy đo DXA – Hologic tự động dịch chuyển đến vị trí cần đo và tự động lựa chọn các thông số đo như liều lượng tia, thời gian quét, tốc độ quét. Kỹ thuật viên điều khiển máy thực hiện phép đo.

- Các thông số đánh giá

+ Mật độ xương được đo ở vùng cột sống thắt lưng và cổ xương đùi. Kết quả được tính bằng trung bình cộng của các chỉ số ở các vùng được đo, được tính bằng lượng chất khoáng trên một đơn vị diện tích được quét (g/cm^2).

+ Xác định loãng xương: dựa chỉ số T score, được tính bằng so sánh mật độ xương hiện tại với mật độ xương tối đa của quần thể ở độ tuổi 20 – 30.

$T \text{ score} = (\text{mật độ xương tại điểm đo} - \text{mật độ xương tối đa của quần thể}) / \text{độ lệch chuẩn}$.

$T \text{ score} \leq - 2,5$ được coi là có loãng xương theo như nghiên cứu trước đó [93].

* ***Siêu âm bụng***

Địa điểm: Trung tâm Điện quang Bệnh viện Bạch mai.

+ Sỏi thận, tiết niệu: Hình ảnh tăng âm kèm bóng cản trong đường niệu (đài bể thận, niệu quản, bàng quang) [50],[79]. Đánh giá có/không có, vị trí sỏi.

+ Vôi hóa thận: Hình ảnh các tháp và nhu mô thận tăng âm [79]. Đánh giá có/không có vôi hóa, một/hai bên.

❖ **Phân loại giai đoạn bệnh:**

Phân loại giai đoạn bệnh thành hai giai đoạn dựa theo Hướng dẫn Hội Phẫu thuật Nội tiết Hoa Kỳ [67],[94]:

- ***Giai đoạn sớm:*** khi có các tiêu chuẩn sau:

+ Xét nghiệm có tăng canxi, PTH máu.

+ Không có biểu hiện triệu chứng không đặc hiệu, thận tiết niệu, cơ xương khớp, tâm thần kinh.

- ***Giai đoạn muộn:*** khi có các tiêu chuẩn sau:

+ Xét nghiệm canxi, PTH máu tăng.

+ Có một hoặc nhiều triệu chứng tại hệ cơ quan.

❖ **Đối chiếu canxi, PTH máu trước phẫu thuật với các triệu chứng/bệnh lý thường gặp**

So sánh trung bình nồng độ canxi, PTH máu ở nhóm có/không có biểu hiện các triệu chứng/bệnh lý thường gặp. Các triệu chứng/bệnh lý thường gặp là những triệu chứng/bệnh lý hay gặp hoặc là biểu hiện đặc trưng của bệnh trên một hệ cơ quan, gồm có: mệt mỏi, gầy sút, chán ăn, khát nhiều, tiểu

nhiều, đau xương, đau khớp, tiền sử sỏi thận, suy thận, vôi hóa, viêm tụy, run tay, mất ngủ. Tìm hiểu mối liên quan nồng độ PTH, canxi máu với xuất hiện các triệu chứng/bệnh lý.

❖ Đối chiếu kết quả xạ hình và kích thước u trên siêu âm, nồng độ PTH, canxi máu trước phẫu thuật

So sánh trung bình canxi, PTH máu ở nhóm có kết quả xạ hình dương tính với nhóm có kết quả âm tính. Tìm hiểu ảnh hưởng kích thước u, nồng độ PTH, canxi máu lên kết quả xạ hình.

❖ Phẫu thuật:

* **Loại phẫu thuật:** PT được phân loại và sử dụng trong nghiên cứu như sau:

- Phẫu thuật can thiệp tối thiểu tìm và cắt u:

Định nghĩa: là phẫu thuật vào trực tiếp khối u, cắt bỏ u, không tiến hành thăm dò các tuyến cận giáp khác [13],[15].

Phẫu thuật này được chỉ định khi xác định được vị trí u trước PT. PT bộc lộ u qua đường rạch ở cổ, gần khối u nhất. Tiến hành cắt bỏ u. Khối u được gửi cắt lạnh. Đồng thời tiến hành lấy máu định lượng nồng độ PTH ngay trong mổ, sau cắt bỏ u 10 phút. Kết quả được so sánh với trước phẫu thuật, xác định tỷ lệ % giảm. Nếu kết quả cắt lạnh là u TCG lành tính và PTH máu giảm $\geq 50\%$, không cần thăm dò tuyến còn lại. Ngược lại, sẽ chuyển PT thăm dò một bên cổ theo như các khuyến cáo trước đó [32],[68].

- Phẫu thuật thăm dò một bên cổ tìm và cắt u:

Định nghĩa: là phẫu thuật thăm dò các tuyến cận giáp trên và dưới ở cùng một bên cổ. Xác định tuyến có u và tiến hành cắt bỏ [13],[71].

Phẫu thuật được chỉ định khi chỉ xác định được bên có u mà không định vị được chính xác hoặc PT can thiệp tối thiểu không tìm thấy u hoặc nồng độ PTH máu không giảm $\geq 50\%$. PT thăm dò các TCG ở một bên cổ, xác định u và cắt bỏ. Tiến hành cắt lạnh, định lượng PTH sau 10 phút cắt u [68],[95].

- Phẫu thuật thăm dò hai bên cổ (PT kinh điển) tìm và cắt u:

Định nghĩa: là phẫu thuật thăm dò cả bốn tuyến cận giáp ở cả hai bên cổ. Xác định tuyến có u và tiến hành cắt bỏ u [13],[68],[70],[96].

Chỉ định PT này khi không xác định được vị trí u hoặc PT thăm dò một bên cổ thất bại. Tiến hành thăm dò các TCG ở cả hai bên cổ, xác định u và cắt bỏ [95]. Cắt lạnh và định lượng PTH máu sau 10 phút cắt u, kiểm tra mức độ giảm.

❖ **Xác định vị trí u trong phẫu thuật:** Phân loại theo Pierre, sử dụng các chữ cái từ A đến G để đánh dấu vị trí u [28].

- + **A:** Nằm sau ngoài dây TKQN và sau cực trên thùy tuyến giáp.
- + **B:** Sau TKQN và mặt sau 2/3 dưới thùy bên TG.
- + **C:** Sau TKQN, dưới cực dưới thùy TG, trong rãnh khí thực quản.
- + **D:** Sau 1/3 giữa thùy bên TG.
- + **E:** Sau cực dưới thùy bên TG.
- + **F:** Trong tuyến ức, nằm dưới thùy bên TG.
- + **G:** Nằm trong nhu mô tuyến giáp.

❖ **Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật.**

▪ **Đại thể:**

- + Kích thước u: tính theo chiều dài nhất u, đo theo mm.
- + Màu sắc, giới hạn u, vỏ u, tính chất u (u đặc, hỗn hợp, nang...).

▪ **Cắt lạnh trong phẫu thuật:** Khối u được làm lạnh ở - 23 độ C để đông cứng mô. Sau đó tiến hành cắt tiêu bản lát mỏng 4 μ m, nhuộm HE. Tiêu bản được đọc dưới kính hiển vi quang học.

▪ **Vi thể:** Bệnh phẩm sau phẫu thuật được cố định trong formol trung tính 10%, chuyên đúc, cắt mảnh, nhuộm HE và nhuộm thêm PAS khi cần thiết. Định type u tuyến cận giáp theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2017 [34]. Các type vi thể phổ biến là: u tế bào chính, u tế bào ưa a xít, u tế bào sáng nước, u tế bào không điển hình.

➤ ***U tế bào chính:*** mô u được cấu tạo chủ yếu bởi các tế bào chính. Tế bào u có hình đa diện, bào tương ưa a xít nhẹ, nhân tròn, chất nhiễm sắc mịn, có hạt nhân rải rác. Tế bào chiếm toàn bộ khối u hoặc đứng thành đám.

➤ ***U tế bào ưa a xít:*** U được cấu tạo chủ yếu bởi tế bào ưa a xít.

➤ ***U tế bào sáng nước:*** Bào tương tế bào u sáng màu, nhiều không bào.

➤ ***U tế bào không điển hình:*** U có nhiều nhân chia, hạt nhân rõ. Mô đệm tăng sinh nhưng không xâm lấn vỏ, mạch máu.

▪ ***Nhuộm hóa mô miễn dịch:*** Bệnh phẩm vùi nên được cắt mảnh và nhuộm hóa mô miễn dịch với các dấu ấn PTH, Ki67 và Parafibromin. Các kháng thể sử dụng của hãng Dako, nồng độ pha loãng theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các dấu ấn được nhuộm theo phương pháp ABC trên máy nhuộm hóa mô miễn dịch tự động BenchMark XT của Ventana. Các dấu ấn khi nhuộm đều có chứng dương và chứng âm. Đánh giá kết quả nhuộm bởi hai nhà Giải phẫu bệnh độc lập.

Tiêu chuẩn đánh giá kết quả nhuộm PTH:

Kết quả nhuộm PTH dương tính khi bào tương tế bào bắt màu nâu. Đánh giá mức độ bằng cách đếm số lượng bộc lộ dấu ấn này ở khu vực cao nhất và biểu thị tỷ lệ dương tính ở bào tương tế bào trên một nghìn tế bào khối u.

+ Âm tính: khi bào tương tế bào không bắt màu nâu.

+ Dương tính: khi bào tương tế bào bắt màu nâu. Đánh giá các mức độ:

Dương tính nhẹ (+): < 10% bắt màu nâu.

Dương tính vừa (++) : 10 - 30% bắt màu nâu.

Dương tính mạnh (+++) : > 30% bắt màu nâu.

Tiêu chuẩn đánh giá kết quả nhuộm Parafibromin

Kết quả nhuộm Parafibromin dương tính khi nhân và bào tương tế bào bắt màu nâu. Đánh giá mức độ dương tính bằng cách đếm số lượng bộc lộ dấu ấn này ở khu vực cao nhất và biểu thị mức độ dương tính ở nhân và bào tương tế bào trên một nghìn tế bào khối u.

Âm tính: Khi nhân và bào tương tế bào không bắt màu nâu.

Dương tính: Khi nhân và bào tương tế bào bắt màu nâu.

Dương tính nhẹ (+): < 10% bắt màu nâu.

Dương tính vừa (++) : 10 - 30% bắt màu nâu.

Dương tính mạnh (+++) : > 30% bắt màu nâu.

Tiêu chuẩn đánh giá kết quả nhuộm Ki67:

Kết quả nhuộm Ki67 dương tính khi nhân tế bào bắt màu nâu. Tính chỉ số Ki67 bằng cách đếm số lượng bộc lộ dấu ấn này ở khu vực cao nhất và biểu thị chỉ số Ki67 dương tính ở nhân tế bào trên một nghìn tế bào khối u. Đối với phân tích thống kê, điểm ngưỡng (cut –off) tỷ lệ bộc lộ dấu ấn Ki67 là 6%, theo các nghiên cứu trước đó trên thế giới [38].

Âm tính: khi nhân tế bào không bắt màu nâu.

Dương tính: khi nhân tế bào bắt màu nâu.

Dương tính nhẹ (+): < 2% nhân bắt màu.

Dương tính vừa (++) : 2 - < 6% nhân bắt màu.

Dương tính mạnh (+++) : \geq 6% nhân bắt màu.

❖ Đối chiếu kích thước u và PTH, canxi máu trước phẫu thuật

Xác định mối tương quan tuyến tính qua lại giữa ba thông số: kích thước u sau PT, nồng độ canxi, PTH máu trước PT. Xác định hệ số tương quan r.

❖ Đánh giá bệnh lý tuyến giáp kèm theo:

- Các bệnh nhân được đánh giá bệnh lý tuyến giáp kèm theo dựa vào:

+ Hỏi tiền sử bệnh, các kết quả khám chuyên khoa nội tiết.

+ Thăm khám lâm sàng hiện tại.

+ Các xét nghiệm sinh hóa máu: FT4, TSH, Anti-TPO.

+ Kết quả siêu âm, chọc hút tế bào.

+ Kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật.

- Phân ra các nhóm bệnh lý tuyến giáp: Viêm tuyến giáp mạn tính, bướu nhân tuyến giáp lành tính và ung thư tuyến giáp.

2.2.5.2. Các thông số nghiên cứu và cách đánh giá phục vụ mục tiêu 2

❖ **Loại phẫu thuật sử dụng:** theo ba loại đã được mô tả.

Đối với bệnh nhân có phẫu thuật tuyến giáp kèm theo: ghi nhận loại phẫu thuật. Nếu bệnh nhân được cắt tuyến cận giáp trước, cắt lạnh, định lượng PTH như quy trình, sau đó mới tiến hành cắt tuyến giáp sau thì vẫn được tính như phẫu thuật tối thiểu, thăm dò một bên, hai bên cổ như bình thường.

❖ **Sau phẫu thuật**

* **Đánh giá kết quả ngay sau phẫu thuật**

- **Các biến chứng:**

+ *Chảy máu, tụ máu:* xác định có chảy máu, tụ máu dựa vào:

- ✓ Băng vết mổ thấm máu tươi.
- ✓ Vết mổ sưng phồng, tụ máu.
- ✓ Dẫn lưu có nhiều dịch máu đông, dịch dẫn lưu tăng nhanh.
- ✓ Mở hốc mổ kiểm tra thấy có nhiều máu cục, có điểm chảy máu.

+ *Liệt dây thần kinh quặt ngược:* là tình trạng mất hoàn toàn hoặc một phần chức năng vận động dây thanh [30]. Xác định liệt dựa vào:

- ✓ Khàn tiếng, nói mệt.
- ✓ Bị sặc khi ăn hoặc uống nước.
- ✓ Soi thanh quản gián tiếp: phát hiện dây thanh giảm vận động mới xuất hiện sau PT. Trước PT, di động dây thanh bình thường [30].

+ *Nhiễm khuẩn vết mổ:* là tình trạng viêm hốc mổ do nguyên nhân nhiễm trùng. Xác định có nhiễm khuẩn vết mổ khi:

- ✓ Hội chứng nhiễm trùng: Sốt, mệt mỏi, môi khô, lưỡi bẩn, hơi thở hôi.
- ✓ Vết mổ: đỏ, chảy dịch, có thể có mủ chảy ra.
- ✓ Xét nghiệm: bạch cầu tăng, chủ yếu đa nhân trung tính.

- **Theo dõi sự thay đổi các triệu chứng cơ năng thường gặp:** khát nhiều, tiểu nhiều, mệt mỏi, chán ăn, đau xương, khớp, mất ngủ, run tay, đi lại khó khăn so với trước PT.

- Thay đổi nồng độ canxi, PTH, phospho máu:

+ Định lượng canxi máu hàng ngày trong 7 ngày đầu. Đánh giá kết quả cao, thấp, bình thường.

Xác định có hạ canxi máu và hội chứng xương đói canxi dựa tiêu chuẩn:

- Hạ canxi máu sau PT: Kết quả $< 2,15\text{mmol/l}$ là thấp. Xác định các triệu chứng hạ canxi máu: tê bì chi, co rút cơ (cơn tetany).

- Hội chứng xương đói canxi: Tiêu chuẩn: canxi máu giảm dưới $2,1\text{mmol/l}$ kéo dài liên tục quá 4 ngày [73].

+ Định lượng PTH máu ngày 1 và ngày 7 sau PT. Đánh giá các mức cao, bình thường, thấp. Xác định PTH cao có/không kèm tăng canxi máu.

+ Định lượng phospho, ALP máu sau PT 7 ngày. Đánh giá các mức cao, bình thường, thấp.

*** Đánh giá sau phẫu thuật tại các thời điểm 1, 6, \geq 12 tháng.**

+ Hỏi bệnh: đánh giá các triệu chứng cơ năng thường gặp. Các triệu chứng cơ năng thường gặp được xác định là các triệu chứng thường gặp hoặc đặc trưng cho hệ cơ quan, gồm có: mệt mỏi, khát nhiều, tiểu nhiều, chán ăn, đau xương, đau khớp, mất ngủ, run tay, đi lại khó khăn, so sánh với trước PT.

+ Khám lâm sàng: Khám vùng cổ, đánh giá vết mổ. Soi thanh quản gián tiếp bằng ống nội soi cứng 70 độ.

+ Xét nghiệm máu: canxi, PTH, phospho, ALP. Xác định các chỉ số này ở các mức cao, bình thường, thấp. Nếu PTH cao sau PT, xác định có hoặc không tăng canxi máu kèm theo.

+ Đánh giá chức năng thận: dựa xét nghiệm ure, kết hợp kết quả khám chuyên khoa Thận tiết niệu đánh giá sự thay đổi suy thận [97]. Xác định có, không ở các thời điểm khám lại sau PT, so sánh với trước PT.

+ Đo mật độ xương: xác định mật độ xương tại cột sống lưng, cổ xương đùi. So sánh mật độ xương sau PT với trước PT.

+ Siêu âm vùng cổ: tìm khối u TCG tái phát.

+ Siêu âm bụng: tìm sỏi thận tiết niệu, vôi hóa thận. Tỷ lệ sỏi được đánh giá ở lần khám cuối cùng, so sánh với trước PT, đánh giá giảm sau PT.

* **Đánh giá chung:** Chia 2 mức độ: thành công và thất bại. Theo các nghiên cứu trước đó, đánh giá thành công phẫu thuật dựa chủ yếu vào xét nghiệm canxi và PTH máu. Cải thiện các triệu chứng chỉ có giá trị tham khảo thêm do bệnh nhân có thể không có biểu hiện triệu chứng [94],[98].

- **Kết quả thành công:** tiêu chuẩn:

- + Canxi máu sau phẫu thuật không tăng (bình thường hoặc giảm).
- + Cải thiện các triệu chứng cơ năng.

- **Kết quả thất bại:** tiêu chuẩn:

- + Xét nghiệm canxi, PTH máu cùng cao.
- + Các triệu chứng cơ năng không đổi hoặc tăng.

❖ **Đề xuất quy trình điều trị u tuyến cận giáp lành tính:**

- Điều trị u bằng phẫu thuật là biện pháp triệt để nhất. Các phương pháp điều trị nội khoa, theo dõi chỉ giúp làm giảm tạm thời canxi máu.

- Trên cơ sở kết quả nghiên cứu thu thập được về giá trị của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh, các phương pháp phẫu thuật được lựa chọn, các biện pháp phụ trợ sử dụng trong quá trình phẫu thuật, các kết quả điều trị thu được, sơ đồ quy trình phẫu thuật được xây dựng phản ánh nền tảng định hướng tư duy về phẫu thuật trong quá trình thực hiện đề tài này. Xây dựng sơ đồ theo từng bước, theo trình tự, logic.

2.2.6. Phương pháp thu thập và xử lý kết quả

- Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) để tạo tập tin, nhập và mã hóa số liệu. Phân tích số liệu, thống kê mô tả và phân tích mối liên quan giữa các biến số bằng thuật toán y học.

- **Đôi biến định lượng:**

- + Trung bình và độ lệch chuẩn nếu biến liên tục có phân bố chuẩn.
- + Trung vị và khoảng (giá trị tối thiểu - tối đa) nếu biến liên tục có phân bố không chuẩn.

- Đối biến định tính: tính tần số, tỷ lệ phần trăm.
- So sánh tỷ lệ:
 - + Tỷ lệ hai nhóm bằng kiểm định χ^2 .
 - + Tỷ lệ hai nhóm ghép cặp bằng kiểm định McNemar.
- So sánh trung bình:
 - + So sánh trung bình của 2 nhóm độc lập: kiểm định T không ghép cặp.
 - + So sánh giá trị trung bình của ba nhóm trở lên: kiểm định ANOVA.
 - + So sánh trước và sau điều trị bằng kiểm định T-test ghép cặp.
- So sánh trung vị
 - + Hai trung vị bằng kiểm định Mann - Whitney U.
 - + Nhiều trung vị bằng kiểm định Kruskal - Wallis.
- Tìm mối tương quan giữa 2 biến định lượng bằng tương quan PEARSON ($-1 \leq r \leq 1$). Đánh giá qua hệ số tương quan r:
 - + $|r| \geq 0,7$ tương quan chặt chẽ.
 - + $0,5 \leq |r| < 0,7$ tương quan khá chặt chẽ.
 - + $0,3 \leq |r| < 0,5$ tương quan vừa (trung bình).
 - + $|r| < 0,3$ ít tương quan (tương quan mức yếu).
- Bảng biểu, đồ thị được vẽ tự động trên máy vi tính.
- Giá trị $p < 0,05$ được coi là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2.2.7. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 03 năm 2010 đến tháng 12 năm 2017.

2.2.8. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu này đã được chấp nhận và thông qua Hội đồng nghiên cứu của Trường Đại Học Y Hà Nội.

- Tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được giải thích đầy đủ, rõ ràng về những lợi ích cũng như biến chứng của phương pháp phẫu thuật cắt u tuyến cận giáp. Bệnh nhân đồng ý và ký giấy cam kết điều trị phẫu thuật.

- Kết quả sau PT và mỗi lần kiểm tra phải thông báo kết quả cho bệnh nhân.
- Tất cả thông tin liên quan đến bệnh nhân đều được quản lý và giữ bí mật.
- Mục đích nghiên cứu nhằm chữa khỏi bệnh cho người bệnh mà không nhằm bất kì mục tiêu nào khác.

2.2.9. Những sai số xảy ra trong nghiên cứu và cách khắc phục

2.2.9.1. Sai số do chọn lựa

- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nhưng từ chối nghiên cứu. Vì vậy, kết quả không đại diện cho quần thể.
- Khắc phục bằng cách tư vấn cho bệnh nhân tham gia đầy đủ.

2.2.9.2. Sai số do đo lường

- Sai số do chụp CLVT, CHT ở các nơi khác nhau. Khắc phục bằng cách chụp và đọc kết quả được thực hiện bởi nhóm Bác sĩ Trung tâm Điện quang Bệnh viện Bạch Mai.
- Sai số trong đánh giá các triệu chứng. Khắc phục bằng cách tất cả bệnh nhân đều được nghiên cứu sinh trực tiếp thăm khám, làm bệnh án, thực hiện phẫu thuật và theo dõi sau PT.

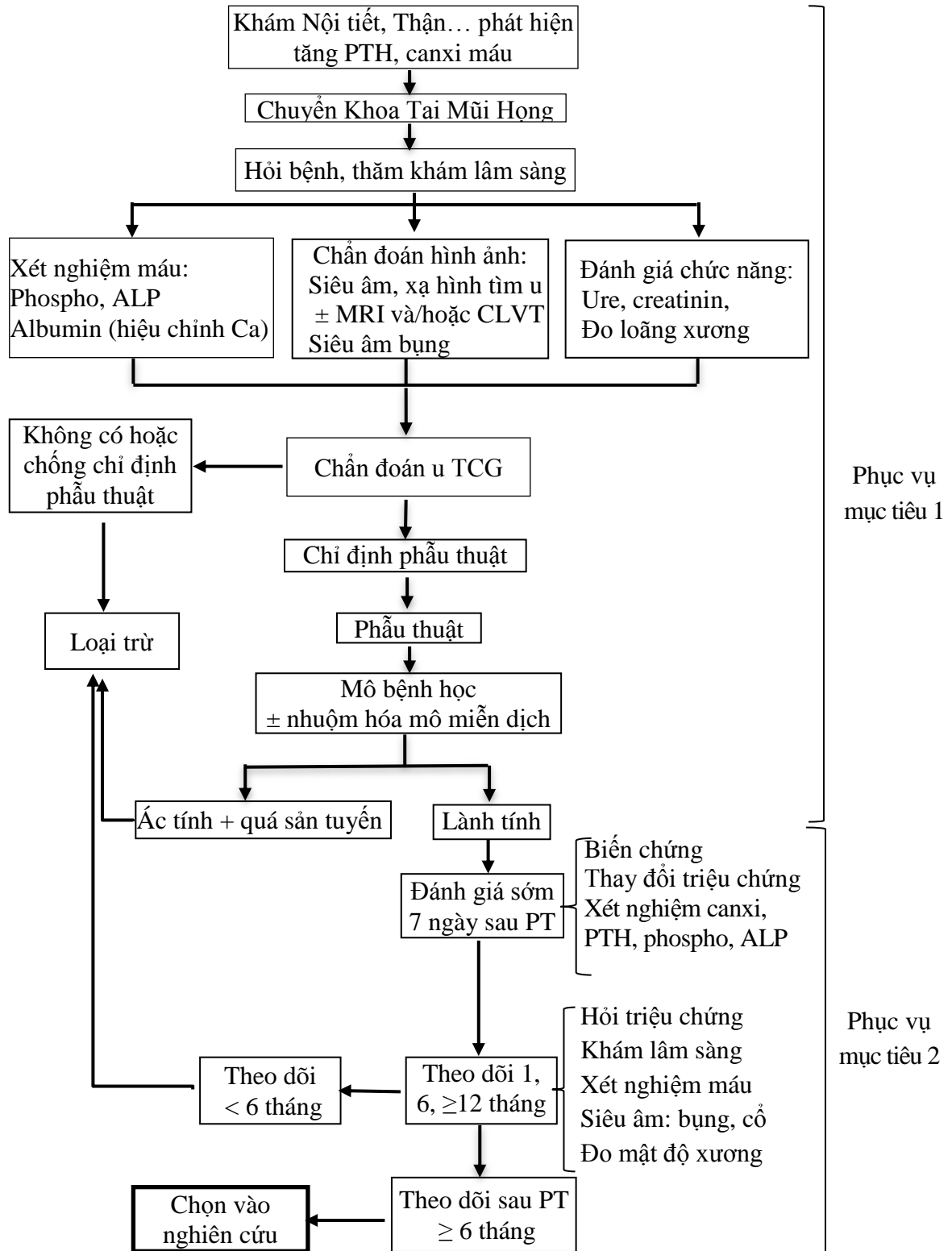
2.2.9.3. Sai số do nhớ lại

- BN không nhớ chính xác khoảng thời gian bị bệnh.
- Khắc phục bằng cách dựa vào thời gian có triệu chứng đầu tiên hoặc biến chứng. Các mốc được xác định dựa thời gian các thời điểm quan trọng trong năm.

2.2.9.4. Sai số do bỏ cuộc

- Nghiên cứu được thực hiện trong thời gian dài nên sai số rất dễ xảy ra.
- Khắc phục bằng cách lập phiếu theo dõi khám định kỳ, ghi ngày khám, lần khám dự kiến tiếp theo để hẹn bệnh nhân. Các bệnh nhân được ghi lại đầy đủ họ tên, địa chỉ, số điện thoại để dễ liên lạc, nhắc nhở đến khám theo hẹn. Tuy nhiên một số bệnh nhân vẫn không thể đến đầy đủ ở tất cả các lần hẹn do nhiều nguyên nhân khác nhau: do điều kiện kinh tế, do đã cảm thấy khỏe mạnh không có biểu hiện gì, do không có người đưa đi...

2.2.10. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ các bước nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành trên 77 BN, từ tháng 03/2010 đến 12/2017.

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HÓA MÁU, CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH, MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

3.1.1.1. Giới

- Đa số gặp nữ, 60/77 BN (77,92%), nam 17/77 BN (22,08%).
- Tỷ lệ nữ/nam: 3,5/1. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.1.1.2. Tuổi

Bảng 3.1. Tuổi (N=77)

Nhóm tuổi (năm)	n	%
≤ 15	1	1,30
$> 15 - \leq 30$	4	5,19
$> 30 - \leq 45$	24	31,17
$> 45 - \leq 60$	32	41,56
> 60	16	20,78
N	77	100

Nhận xét:

- BN nhỏ tuổi nhất là 15, lớn nhất 79, trung bình là $49,32 \pm 13,49$ tuổi.
- Nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 45 đến 60 tuổi 32/77 BN (41,56%) ($p < 0,05$).

3.1.1.3. Tiền sử bản thân

Bảng 3.2. Tiền sử bản thân (N=77)

Tiền sử	n	%
Sỏi thận tiết niệu	51	66,23
Loãng xương	45	58,44
Tăng huyết áp	25	32,47
Suy thận	21	27,27
Viêm tụy cấp	3	3,90
Gãy xương	2	2,60

Nhận xét:

- Đa số BN có tiền sử bệnh chiếm 51/77 BN (66,23%).
- Hay gặp nhất là sỏi thận 51/77 BN (66,23%). Đa số hai bên (80,39%).
- Thứ hai là loãng xương gặp 45/77 BN (58,44%).
- Suy thận 21/77 BN (27,27%). Trong đó mức lọc cầu thận giảm nhẹ có 4 BN (5,19%), trung bình 12 BN (15,58%), nặng 4 BN (5,19%), rất nặng có 1 BN (1,30%).

3.1.1.4. Lý do đến khám bệnh**Bảng 3.3. Lý do đến khám bệnh (N=77)**

Lý do	n	%
Mệt mỏi	31	40,26
Đau xương, khớp	16	20,78
Xét nghiệm canxi máu cao	12	15,58
Đau bụng	7	9,09
Kiểm tra sỏi thận	4	5,19
Vướng cổ	3	3,90
Tiểu máu	2	2,60
Đau đầu	2	2,60
Gầy sút	2	2,60
Ho	1	1,30
Sưng vùng cổ	1	1,30
Tiểu buốt	1	1,30

Nhận xét:

- Các lý do vào viện rất đa dạng, thuộc nhiều hệ cơ quan khác nhau.
- Lý do hay gặp nhất là mệt mỏi 31/77 BN (40,26%).
- Sau đó là đau xương, khớp 16/77 BN (20,78%).
- Xét nghiệm kiểm tra phát hiện canxi máu cao 12/77 BN (15,58%).
- Các lý do ít gặp khác là vướng cổ, sưng vùng cổ.

3.1.1.5. Các triệu chứng cơ năng

Bảng 3.4. Các triệu chứng cơ năng (N=77)

Triệu chứng		n	%
<i>Không đặc hiệu</i>	Mệt mỏi	50	64,94
	Khát nhiều	33	42,86
	Chán ăn	30	38,96
	Gầy sút	26	33,77
<i>Thận tiết niệu</i>	Tiểu nhiều	33	42,86
	Tiểu ra sỏi	17	22,08
	Tiểu ra máu	6	7,79
	Tiểu buốt	5	6,49
<i>Cơ xương khớp</i>	Đau xương	35	45,45
	Đau khớp	26	33,77
	Mỏi cơ	23	29,87
	Đi lại khó khăn	14	18,18
<i>Tâm thần kinh</i>	Mất ngủ	19	24,68
	Run tay	9	11,69
	Giảm trí nhớ	5	6,49

Nhận xét:

* Đặc điểm chung: triệu chứng đa dạng, là triệu chứng mượn trên nhiều hệ cơ quan. Không có triệu chứng đặc hiệu cho bệnh.

* Triệu chứng không đặc hiệu:

- Phần lớn là mệt mỏi 50/77 BN (64,94%), hay gặp mệt nặng (44,0%).

* Triệu chứng thận tiết niệu:

- Hay gặp nhất là tiểu nhiều 33/77 BN (42,86%).

* Triệu chứng cơ xương khớp:

- Hay gặp nhất là đau xương 35/77 BN (45,45%). Sau đó đau khớp (33,77%).

- Bệnh gây khó khăn đi lại cho 14 BN (18,18%).

* Triệu chứng tâm thần kinh:

- Hay gặp nhất là mất ngủ 19/77 BN (24,68%).

3.1.1.6. Thời gian bị bệnh

Bảng 3.5. Thời gian bị bệnh

Thời gian bị bệnh (tháng)	n	%
≤ 12	28	36,36
> 12 - ≤ 24	12	15,58
> 24 - ≤ 36	9	11,69
> 36 - ≤ 48	11	14,29
> 48 - ≤ 60	5	6,49
> 60	21	27,27
N	77	100

Nhận xét:

- Thời gian bị bệnh là từ 0,25 đến 244 tháng, trung bình 57,59 tháng.
- Có 21/77 BN (27,27%) thời gian mắc bệnh trên 60 tháng.

3.1.1.7. Thời gian xuất hiện của một số triệu chứng/bệnh lý thường gặp

Bảng 3.6. Thời gian xuất hiện (tháng) một số triệu chứng/bệnh lý thường gặp (N=77)

Triệu chứng	n	Trung vị (khoảng)
Sỏi thận	51	48 (0,25 - 244)
Đau xương	35	24 (2 - 156)
Đau khớp	26	24 (1 - 120)
Khát nhiều	33	12 (0,5 - 120)
Tiểu nhiều	33	12 (0,5 - 120)
Mất ngủ	19	12 (1 - 120)
Chán ăn	30	7 (0,5 - 248)
Mệt mỏi	50	6 (0,2 - 156)
Gầy sút	26	6 (0,5 - 120)
Đi lại khó khăn	14	6 (0,5 - 156)
Run tay	9	6 (0,25 - 12)
Suy thận	21	5 (0,5 - 240)
Viêm tụy	3	1 (0,5 - 36)

Nhận xét:

- Sỏi thận có thời gian xuất hiện dài nhất, trung vị 48 tháng.
- Đau xương, khớp có thời gian dài thứ hai, trung vị 24 tháng.

3.1.1.8. Đặc điểm lâm sàng của u**Bảng 3.7. Đặc điểm lâm sàng của u**

Đặc điểm	n	%
Không sờ thấy	60	77,92
Sờ thấy	17	22,08
N	77	100

Nhận xét:

- Tỷ lệ sờ thấy u thấp, 17/77 BN (22,08%).

3.1.1.9. Đặc điểm về mật độ, độ di động và vị trí khối u**Bảng 3.8. Đặc điểm mật độ, độ di động và vị trí u (N= 17)**

Đặc điểm		n	%
<i>Vị trí u so với tuyến giáp</i>	Cực dưới thùy phải	8	47,06
	Cực trên thùy trái	4	23,53
	Cực trên thùy phải	3	17,65
	Cực dưới thùy trái	2	11,76
<i>Mật độ</i>	Chắc	13	76,47
	Mềm	4	23,53
<i>Độ di động khi nuốt</i>	Di động	17	100
	Không di động	0	0

Nhận xét:

- Tất cả u sờ thấy đều nằm vùng cổ trước. Vị trí hay sờ thấy nhất là tương ứng với cực dưới thùy phải 8/17 BN (47,06%).
- Mật độ u chắc là hay gặp nhất 13/17 BN (76,47%).
- Độ di động: Tất cả u di động khi nuốt.

3.1.2. Sinh hóa máu

3.1.2.1. Kết quả xét nghiệm nồng độ canxi máu

Bảng 3.9. Kết quả canxi máu toàn phần (N=77)

Mức độ tăng	n	%
Nhẹ (2,5 - < 2,7mmol/l)	13	16,88
Vừa (2,7 - < 3,5mmol/l)	54	70,13
Nặng (\geq 3,5mmol/l)	10	12,99
N	77	100

Nhận xét:

- Tất cả BN đều tăng canxi máu toàn phần, thấp nhất 2,55mmol/l, cao nhất 4,15mmol/l, trung bình $3,06 \pm 0,34$ mmol/l.
- Phần lớn tăng mức độ vừa, có 54/77 BN (70,13%). Ít gặp mức độ nặng.
- Tất cả BN đều tăng canxi ion hóa, từ 1,31 - 2,04mmol/l, trung bình là $1,52 \pm 0,17$ mmol/l.

3.1.2.2. Kết quả xét nghiệm nồng độ PTH

- Tất cả các bệnh nhân đều tăng PTH.
- Nồng độ từ 7,52 - 364,20pmol/l, trung bình $63,12 \pm 67,34$ pmol/l.

3.1.2.3. Kết quả xét nghiệm nồng độ phospho và ALP máu

Bảng 3.10. Kết quả xét nghiệm phospho và ALP (N=77)

Xét nghiệm	Kết quả	n	%
Phospho máu	Cao	2	2,60
	Bình thường	12	15,58
	Thấp	63	81,82
ALP	Cao	53	68,83
	Bình thường	24	31,17

Nhận xét:

- Nồng độ phospho máu từ 0,38 - 1,8mmol/l, trung bình là $0,72 \pm 0,27$ mmol/l.
- Phần lớn có nồng độ phospho máu thấp 63/77 BN (81,82%). Có 2 BN phospho máu tăng do suy thận (2,6%).
- Hoạt độ ALP máu từ 56 - 1849UI/l, trung bình $229,06 \pm 304,59$ UI/l.
- Đa số có hoạt độ ALP cao 53/77 BN (68,83%).

3.1.3. Chẩn đoán hình ảnh

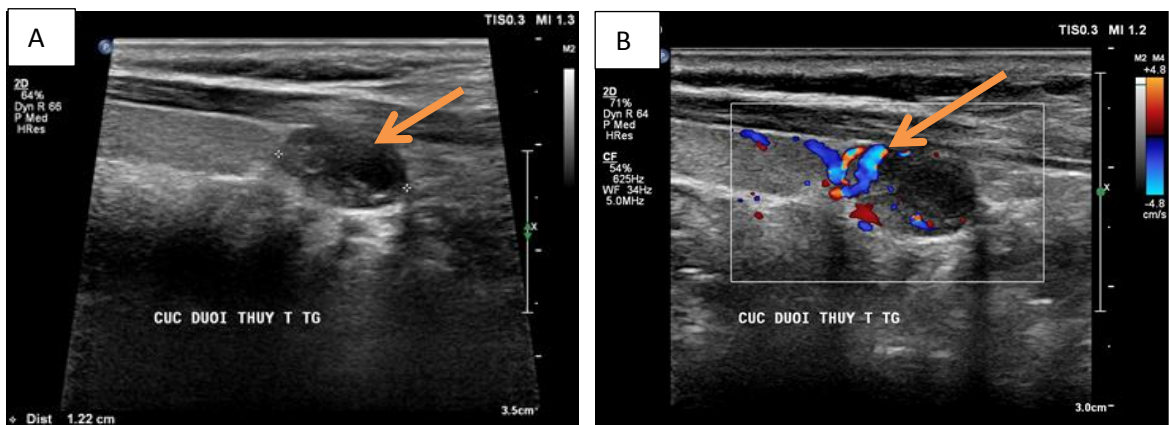
3.1.3.1. Đặc điểm khối u trên siêu âm

Bảng 3.11. Đặc điểm khối u trên siêu âm (N= 72)

Đặc điểm u		n	%
Âm vang	Giảm âm	57	79,17
	Hỗn hợp âm	15	20,83
Giới hạn	Giới hạn rõ	72	100
	Không rõ	0	0
Tăng sinh mạch	Có	70	97,22
	Không tăng sinh	2	2,78

Nhận xét:

- Siêu âm phát hiện ra u có 72/77 BN (93,51%).
- Phần lớn u có đặc điểm giảm âm, có 57/72 BN (79,17%).
- Tất cả u có giới hạn rõ (100%).
- Hầu hết u có biểu hiện tăng sinh mạch 70/72 BN (97,22%).



Hình 3.1. Hình ảnh u trên siêu âm (BN Lê Thị O. mã hồ sơ E21/13)

- A: Trên siêu âm trắng đen, u giảm âm, giới hạn rõ (mũi tên).
 B: Trên siêu âm màu, u tăng sinh mạch.

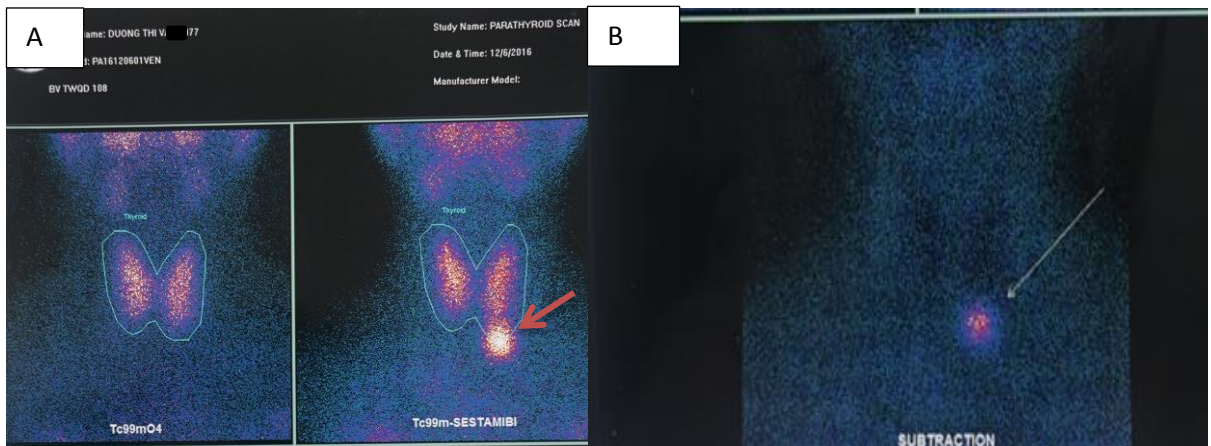
3.1.3.2. Kết quả xạ hình tuyến cận giáp

Bảng 3.12. Kết quả xạ hình tuyến cận giáp (N=77)

Kết quả xạ hình		n	%
Dương tính	Dương tính thật	53	68,83
	Dương tính giả	2	2,60
Âm tính		22	28,57
N		77	100

Nhận xét:

- Đa số xạ hình phát hiện đúng u 53/77 BN (68,83%).
- Có 2/77 BN dương tính nhưng kiểm tra trong phẫu thuật không có u, chỉ là nhân tuyến giáp (dương tính giả), chiếm 2,60%.



Hình 3.2. Hình ảnh xạ hình u tuyến cận giáp (BN Dương Thị V. mã BA: E20/1)

A: Vùng bắt hoạt tính phóng xạ cực dưới thùy trái tuyến giáp.

B: Hình ảnh xạ hình u sau xóa nền.

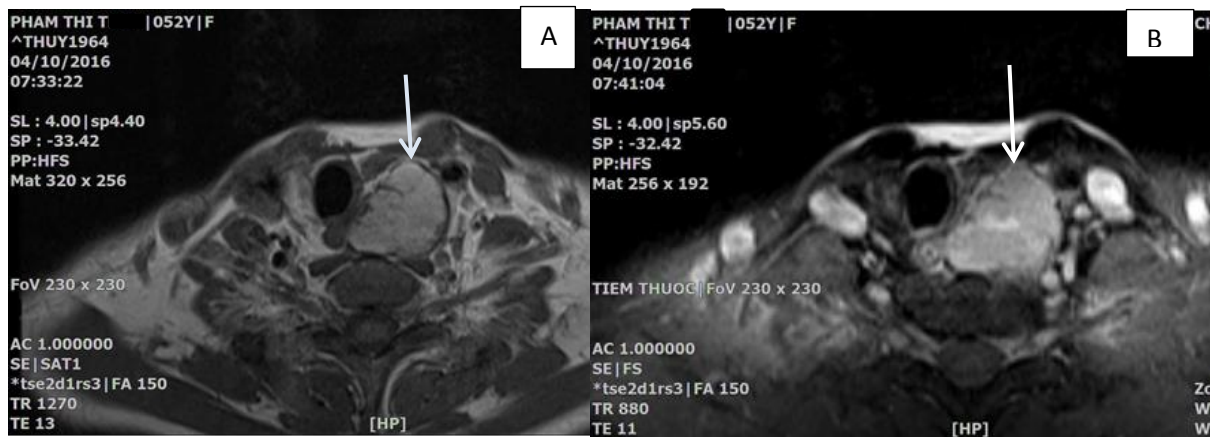
3.1.3.3. Đặc điểm hình ảnh khối u trên phim chụp cộng hưởng từ

Bảng 3.13. Đặc điểm hình ảnh khối u trên chụp CHT (N=51)

Đặc điểm u		n	%
Ảnh T1WI	Đồng tín hiệu	30	58,82
	Tăng tín hiệu	8	15,69
	Giảm tín hiệu	13	25,49
Ảnh T2WI	Tăng tín hiệu	41	80,39
	Đồng tín hiệu	2	3,92
	Giảm tín hiệu	8	15,69
Giới hạn	Rõ	51	100
	Không rõ	0	0
Ngấm thuốc sau tiêm	Có	44	95,65
	Không ngấm	2	4,35

Nhận xét:

- Có 67 BN được chụp CHT cổ. Phát hiện đa số u 51/67 BN (76,12%).
- Ảnh T1WI, đa số u đồng tín hiệu 30/51 BN (58,82%).
- Ảnh T2WI, hầu hết u tăng tín hiệu 41/51 BN (80,39%).
- Có 46 BN được tiêm thuốc. Hầu hết u ngấm thuốc sau tiêm 44/46 BN (95,65%). Có 5 BN không được tiêm thuốc do suy thận nặng.



Hình 3.3. Hình ảnh u trên phim CHT (BN Phạm Thị T. mã hồ sơ E21/2)

A: Ảnh T1WI trước tiêm, u đồng tín hiệu với tuyến giáp, giới hạn rõ.

B: Sau tiêm thuốc, u tăng tín hiệu.

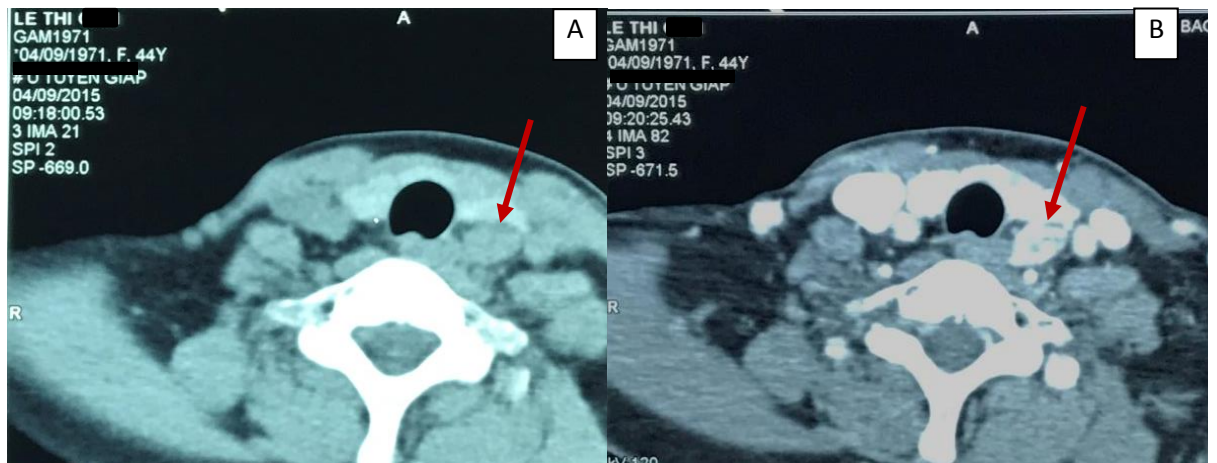
3.1.3.4. Đặc điểm khối u trên phim chụp CLVT cổ

Bảng 3.14. Đặc điểm khối u trên chụp CLVT cổ (N= 40)

Đặc điểm u		n	%
Tỷ trọng	Đồng tỷ trọng	3	7,50
	Giảm tỷ trọng	30	75,0
	Hỗn hợp	7	17,50
Giới hạn	Rõ	40	100
	Không rõ	0	0
Ngấm thuốc sau tiêm	Có	34	91,89
	Không ngấm	3	8,11

Nhận xét:

- Có 55 BN được chụp CLVT. Phát hiện u có 40/55 BN (72,73%).
- Đa số u giảm tỷ trọng so với tuyến giáp, có 30/40 BN (75,0%).
- Tất cả có giới hạn u rõ (100%).
- Có 37 BN có u được tiêm thuốc. Hầu hết u có đặc điểm ngấm thuốc cản quang, 34/37 BN (91,89%). 3 BN không được tiêm thuốc do suy thận nặng.



Hình 3.4. Ảnh u trên phim chụp CLVT (BN Lê Thị G. mã hồ sơ: E21/7)

A: Trước tiêm thuốc cản quang, u giảm tỷ trọng, giới hạn rõ.

B: Sau tiêm, u ngấm thuốc cản quang.

3.1.3.5. Kết quả đo mật độ xương

- Loãng xương gặp 46/77 BN chiếm 59,74%.
- 31/77 BN không có loãng xương chiếm 40,26%.

3.1.3.6. Kết quả siêu âm ổ bụng

Bảng 3.15. Kết quả siêu âm ổ bụng (N=77)

Kết quả siêu âm	n	%
Sỏi thận	51	66,23
Vôi hóa thận	8	10,39

Nhận xét:

- Sỏi thận: gặp ở đa số BN, có 51/77 BN (66,23%).
- Vôi hóa thận: ít gặp, có 8/77 BN (10,39%). Tất cả đều có ở hai bên thận.

3.1.4. Đối chiếu nồng độ canxi máu với triệu chứng/bệnh lý thường gặp

Bảng 3.16. Đối chiếu canxi máu với triệu chứng/bệnh lý thường gặp

Triệu chứng/bệnh lý	Nồng độ canxi máu (mmol/l)		p
	Có triệu chứng	Không triệu chứng	
Mệt mỏi	3,06 ± 0,35	3,05 ± 0,35	0,898
Gầy sút	3,12 ± 0,41	3,02 ± 0,31	0,269
Chán ăn	3,10 ± 0,40	3,03 ± 0,30	0,428
Tiểu nhiều	3,16 ± 0,37	2,97 ± 0,31	0,016
Khát nhiều	3,16 ± 0,37	2,97 ± 0,31	0,016
Sỏi thận	3,13 ± 0,33	2,91 ± 0,33	0,008
Suy thận	3,18 ± 0,42	3,01 ± 0,30	0,424
Vôi hóa thận	3,14 ± 0,42	3,04 ± 0,34	0,966
Đau xương	3,06 ± 0,35	3,05 ± 0,35	0,901
Đau khớp	2,98 ± 0,32	3,10 ± 0,35	0,155
Đi lại khó khăn	3,31 ± 0,47	3,0 ± 0,29	0,030
Viêm tụy	3,89 ± 0,31	3,02 ± 0,30	0,000
Run tay	3,34 ± 0,34	3,02 ± 0,33	0,007
Mất ngủ	2,96 ± 0,32	3,09 ± 0,35	0,184

Nhận xét:

- Nồng độ canxi máu ở BN có triệu chứng/bệnh lý khát nhiều, tiểu nhiều, đi lại khó khăn, sỏi thận, viêm tụy, run tay cao hơn có ý nghĩa thống kê so nhóm không có các biểu hiện này (T-test, $p < 0,05$).

- Nồng độ canxi máu như nhau ở các nhóm có và không có triệu chứng/bệnh lý còn lại.

3.1.5. Đối chiếu nồng độ PTH với các triệu chứng/bệnh lý thường gặp

Bảng 3.17. Đối chiếu nồng độ PTH với các triệu chứng/bệnh lý thường gặp

Triệu chứng/bệnh lý	Nồng độ PTH máu (pmol/l)		p
	Có triệu chứng	Không triệu chứng	
Mệt mỏi	71,74 ± 75,21	45,12 ± 42,98	0,053
Gầy sút	83,43 ± 90,19	52,77 ± 50,02	0,117
Chán ăn	77,04 ± 80,44	54,24 ± 56,63	0,149
Tiểu nhiều	63,74 ± 61,17	62,66 ± 72,33	0,945
Khát nhiều	63,74 ± 61,17	62,66 ± 72,33	0,945
Sỏi thận	81,08 ± 75,61	27,88 ± 20,10	0,000
Suy thận	107,82 ± 88,19	46,36 ± 48,88	0,006
Vôi hóa thận	81,44 ± 117,52	61,00 ± 60,03	0,420
Đau xương	87,26 ± 85,64	43,00 ± 37,59	0,007
Đau khớp	68,29 ± 78,17	60,48 ± 61,78	0,634
Đi lại khó khăn	136,17 ± 96,45	46,89 ± 46,21	0,004
Viêm tụy	77,21 ± 42,56	62,55 ± 68,29	0,714
Run tay	129,63 ± 111,12	54,32 ± 54,75	0,078
Mất ngủ	66,26 ± 76,70	62,09 ± 64,69	0,816

Nhận xét:

- Nồng độ PTH cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm có biểu hiện triệu chứng/bệnh lý sỏi thận, suy thận, đau xương, đi lại khó khăn so với nhóm không có các biểu hiện này (T-test, $p < 0,05$).

- Nồng độ PTH như nhau ở các nhóm có và không có triệu chứng/bệnh lý còn lại.

3.1.6. Đối chiếu kết quả xạ hình với nồng độ canxi, PTH và kích thước u trên siêu âm

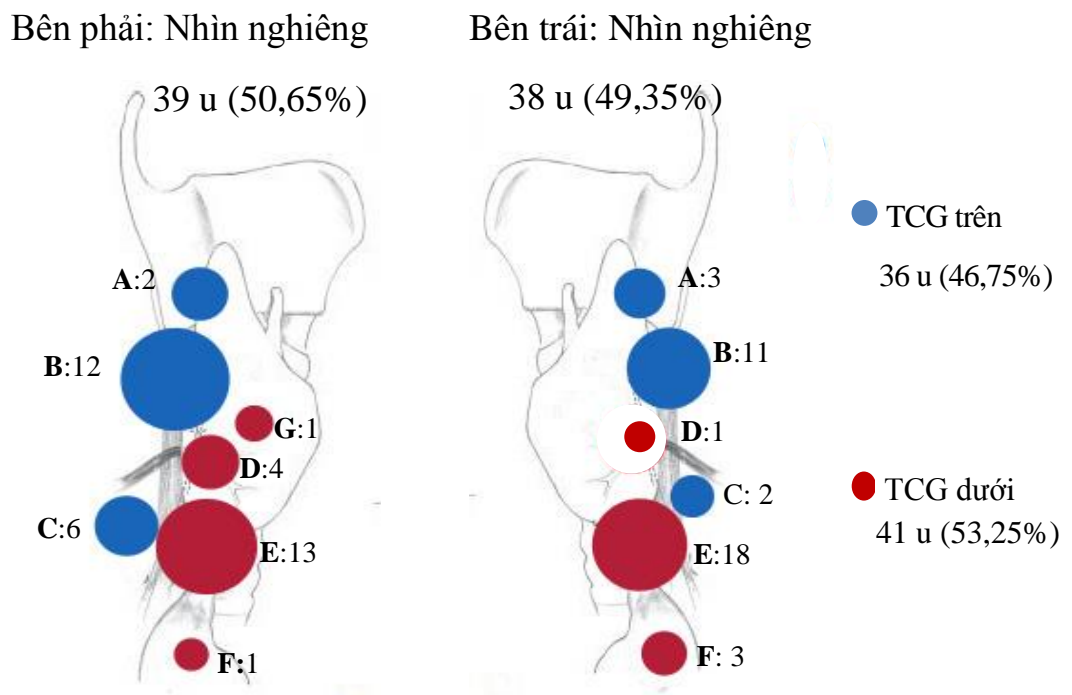
Bảng 3.18. Đối chiếu kết quả xạ hình với canxi, PTH, kích thước u trên siêu âm

Chỉ số	Xạ hình		p (T-test)
	Dương tính	Âm tính	
Canxi máu (mmol/l)	3,07 ± 0,38	3,01 ± 0,24	0,376
PTH máu (pmol/l)	72,83 ± 74,77	38,85 ± 34,26	0,008
Kích thước u (mm)	23,19 ± 11,12	21,79 ± 8,58	0,630

Nhận xét:

- Nồng độ PTH ở nhóm xạ hình dương tính cao hơn nhóm xạ hình âm tính ($p < 0,05$).
- Nồng độ canxi máu, kích thước u trên siêu âm không khác biệt ($p > 0,05$).

3.1.7. Vị trí khối u



Tổng số hai bên: Vị trí A: 5 (6,49%). B: 23(29,87%). C: 8(10,39%).

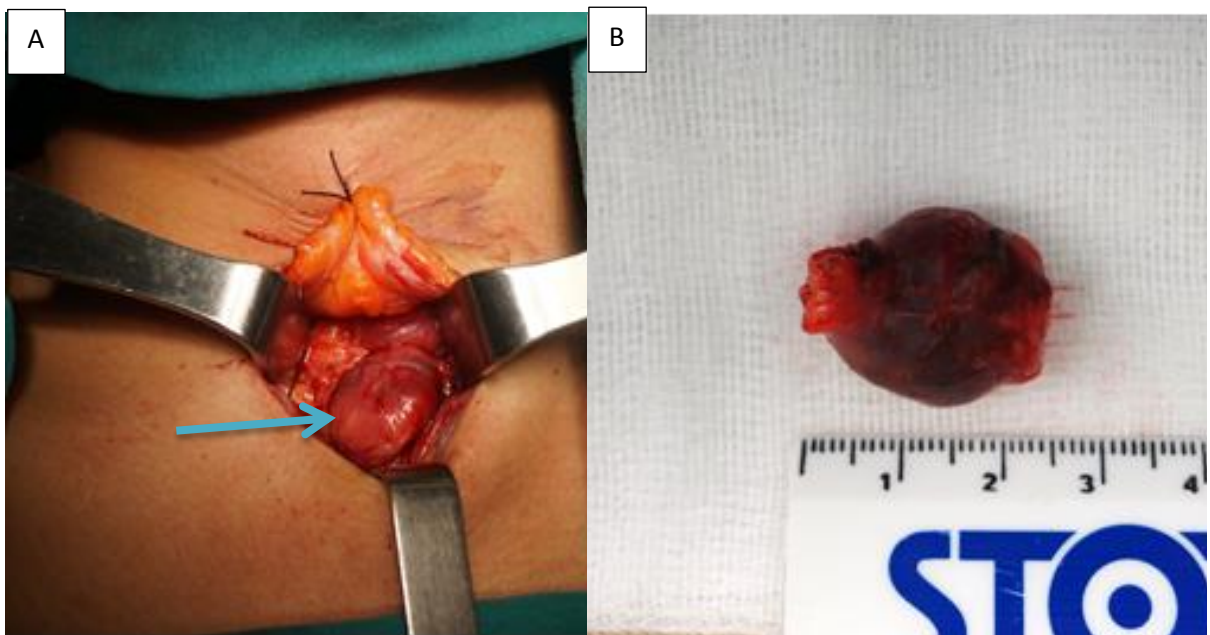
D: 5(6,49%). E: 31 (40,26%). F: 4(5,19%). G: 1(1,30%)

TCG trên: 36(46,75%). TCG dưới: 41(53,25%).

Sơ đồ 3.1. Vị trí khối u

Nhận xét:

- U gặp bên phải 39/77 BN (50,65%) và bên trái 38/77 BN (49,35%) với tỷ lệ ngang nhau ($p > 0,05$).
- U gặp ở TCG trên 36/77 BN (46,75%) và dưới 41/77 BN (53,25%) với tỷ lệ ngang nhau ($p > 0,05$).
- Hay gặp nhất là vị trí E 31/77 BN (40,26%).
- Thứ hai là vị trí B gặp 23/77 BN (29,87%).
- Ít gặp nhất là vị trí G (1,30%).



Hình 3.5. Hình ảnh u trong phẫu thuật (BN Dương Thị V. mã hồ sơ E20/1)

A: U màu đỏ nằm sát cực dưới thùy trái tuyến giáp.

B: U hình tròn, màu đỏ, kích thước 25mm, vỏ rõ.

3.1.8. Kết quả giải phẫu bệnh

3.1.8.1. Kích thước u

Bảng 3.19. Kích thước u (N=77)

Kích thước (mm)	≤ 10	> 10 - ≤ 20	> 20 - ≤ 30	> 30
n	5	34	26	12
%	6,49	44,16	33,77	15,58

Nhận xét:

- Kích thước u từ 8 - 60mm, trung bình là $23,77 \pm 10,50$ mm.
- Kích thước u hay gặp nhất là 10 - 20mm, 34/77 BN (44,16%). Thứ hai là u có KT 20 - 30mm, 26/77 BN (33,77%).
- Ít gặp u dưới 10mm (6,49%).

3.1.8.2. Đặc điểm đại thể của khối u**Bảng 3.20. Đặc điểm về đại thể khối u (n=77)**

Đặc điểm u		n	%
Hình dáng	Bầu dục	44	57,14
	Tròn	31	40,26
	Dài	2	2,6
Mật độ	Mềm	62	80,52
	Chắc	15	19,48
Màu sắc	Nâu	37	48,05
	Đỏ	32	41,56
	Trắng	8	10,39
Dạng u	U đặc	55	71,43
	U hỗn hợp	22	28,57

Nhận xét:

- U có hình bầu dục là hay gặp nhất 44/77 BN (57,14%). Hay gặp thứ hai là hình tròn 31/77 BN (40,26%).
- Hầu hết u có mật độ mềm, 62/77 BN (80,52%).
- Hay gặp nhất là u có màu nâu 37/77 BN (48,05%). Sau đó là màu đỏ 32/77 BN (41,56%).
- Phần lớn u có dạng đặc 55/77 BN (71,43%).

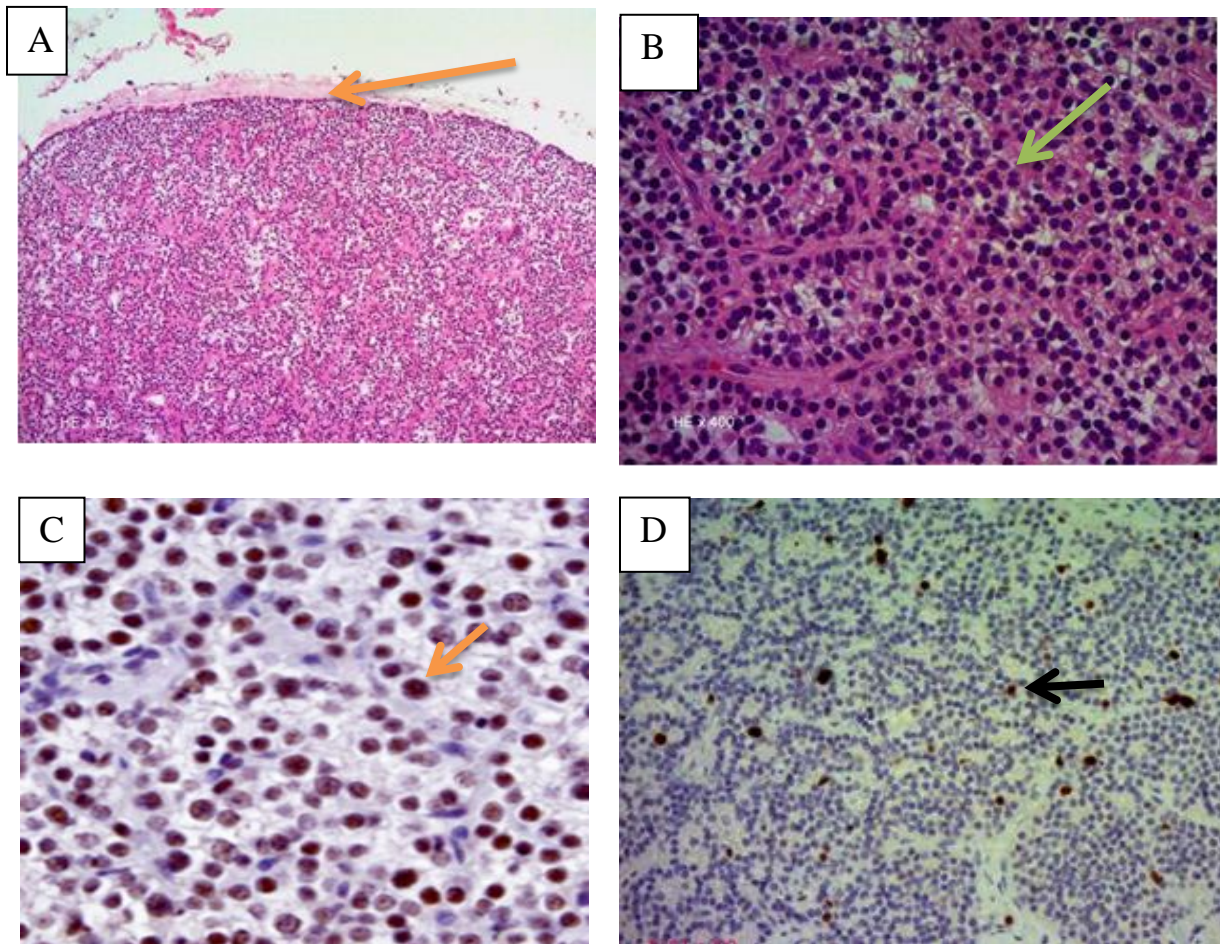
3.1.8.3. Đặc điểm vi thể của u

Bảng 3.21. Đặc điểm vi thể khối u (N=77)

Đặc điểm	n	%
Tế bào chính	71	92,21
Tế bào ưa a xít	5	6,49
Tế bào sáng	1	1,30
U tế bào khác	0	0

Nhận xét:

- Hầu hết kết quả mô bệnh học là u tế bào chính 71/77 BN (92,21%).
- Ít gặp loại u tế bào ưa a xít, u tế bào sáng.



Hình 3.6. Hình ảnh vi thể u (BN Nguyễn Thị Thanh H. mã hồ sơ E21/9)
 (A) Nhuộm HE x 50: Mô u có vỏ rõ. (B) Nhuộm HE x 400: tế bào u nhân nhỏ đều, chất nhuộm sắc mịn hoặc dạng muối tiêu, bào tương rộng, xếp quanh mạch. (C) Nhuộm hóa mô miễn dịch với Parafibromin x400: dương tính mạnh. (D) Nhuộm hóa mô miễn dịch với Ki67 x 200: Tỷ lệ phân bào thấp (< 2%).

3.1.8.4. Đặc điểm hóa mô miễn dịch của u

Bảng 3.22. Đặc điểm hóa mô miễn dịch (N= 58)

Dấu ấn	Âm tính		Dương tính +		Dương tính ++		Dương tính+++	
	n	%	n	%	n	%	n	%
PTH	0	0	0	0	12	20,69	46	79,31
Parafibromin	0	0	8	13,79	42	72,41	8	13,79
Ki67	1	1,72	52	89,66	5	8,62	0	0

Nhận xét:

- Tất cả khối u đều dương tính với dấu ấn PTH. Đa số ở mức độ mạnh 46/58 BN (79,31%).

- Tất cả khối u đều dương tính với dấu ấn Parafibromine. Chủ yếu mức độ vừa 42/58 BN (72,41%).

- Phần lớn u dương tính mức độ nhẹ với dấu ấn Ki67 52/58 BN (89,66%).

3.1.9. Tương quan tuyến tính giữa kích thước u sau phẫu thuật và nồng độ canxi, PTH máu trước phẫu thuật

Bảng 3.23. Mối tương quan kích thước u và nồng độ canxi, PTH máu.

Mối tương quan	Pearson's r	Độ dốc	Hệ số chặn
PTH máu (pmol/l) - Kích thước u (mm)	0,638	4,095	- 34,209
Canxi máu (mmol/l) - Kích thước u (mm)	0,408	0,013	2,738
Canxi (mmol/l) - PTH máu (pmol/l)	0,4	0,002	2,926

Nhận xét:

- Kích thước khối u và nồng độ PTH có mối tương quan tuyến tính thuận, mức độ khá chặt chẽ, $r = 0,638$. Mối tương quan được viết theo phương trình: $\text{PTH máu (pmol/l)} = 4,095 * \text{kích thước u (mm)} - 34,209$.

- Giữa kích thước u và nồng độ canxi máu, nồng độ canxi và PTH máu có mối tương quan tuyến tính thuận, mức độ trung bình.

3.1.10. Giai đoạn bệnh

- Có 71/77 BN (92,21%) tăng PTH, canxi máu kèm theo có triệu chứng (giai đoạn muộn).

- Có 6/77 BN (7,79%) chỉ có tăng PTH và canxi máu (giai đoạn sớm).

- Nhóm triệu chứng không đặc hiệu hay gặp nhất, gặp 65/77 BN (84,42%).

- Sau đó là thận tiết niệu 56/77 BN (72,73%), cơ xương khớp 52/77 BN (67,53%), tâm thần kinh 27/77 BN (35,06%).

3.1.11. Bệnh lý tuyến giáp kèm theo

19/77 BN có bệnh tuyến giáp kèm theo chiếm 24,68%. Trong đó:

- Viêm tuyến giáp mạn tính 4/77 BN chiếm 5,19%.

- Bướu giáp lành tính tuyến giáp 13/77 BN chiếm 16,89%.

- K giáp thể nhú gặp 2/77 BN chiếm 2,60%.

3.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT

Thời gian theo dõi sau phẫu thuật từ 6 - 60 tháng. Trung bình: 18,3 tháng.

Theo dõi:

- Sau phẫu thuật 1 tháng: 77 BN

- Sau phẫu thuật 6 tháng: 57 BN

- Sau phẫu thuật ≥ 12 tháng trở lên: 57 BN

3.2.1. Phương pháp phẫu thuật

- PT can thiệp tối thiểu là phương pháp chủ yếu 68/77 BN (88,31%).

- PT thăm dò cả hai bên cổ trong 8/77 BN (10,39%). Trong đó 6 BN do PTH máu sau cắt u 10 phút giảm ít, 2 BN không xác định được u trước PT.

- PT thăm dò một bên cổ 1/77 BN (1,30%).

- Phẫu thuật tuyến giáp kèm theo: cắt toàn bộ tuyến: 4 BN, cắt thùy: 8 BN, lấy nhân: 7 BN.

3.2.2. Các biến chứng sau phẫu thuật

Bảng 3.24. Biến chứng sau phẫu thuật (N=77)

Biến chứng	n	%
Chảy máu, tụ máu	1	1,30
Biến chứng khác	0	0

Nhận xét:

- Hầu hết không có biến chứng 76/77 BN (98,70%).
- Có 1/77 BN (1,30%) bị tụ máu sau phẫu thuật.

3.2.3. Kết quả điều trị với các triệu chứng cơ năng thường gặp**Bảng 3.25. Kết quả điều trị với các triệu chứng cơ năng thường gặp**

Thời điểm Triệu chứng	Trước PT (N=77)		Sau 7 ngày (N=77)		1 Tháng (N=77)		6 Tháng (N=57)		≥ 12 tháng (N=57)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mệt mỏi	50	64,94	10	12,99	10	12,99	3	5,26	5	8,77
Chán ăn	30	38,96	1	1,30	4	5,19	1	1,75	1	1,75
Khát nhiều	33	42,86	9	11,69	5	6,49	4	7,02	3	5,26
Tiểu nhiều	33	42,86	9	11,69	5	6,49	4	7,02	3	5,26
Đau xương	35	45,45	17	22,08	17	22,07	13	22,81	11	19,29
Đau khớp	26	33,77	9	12,69	12	15,58	7	12,28	8	14,04
Đi lại khó khăn	14	18,18	14	18,18	2	2,60	0	0	0	0
Run tay	9	11,69	5	6,49	1	1,3	0	0	0	0
Mất ngủ	19	24,68	15	19,48	10	12,99	9	15,79	8	14,04

Nhận xét:

- Tất cả các triệu chứng cơ năng thường gặp đều cải thiện rõ rệt có ý nghĩa thống kê (kiểm định McNemar, $p < 0,05$). Đa số giảm ngay trong tuần đầu.

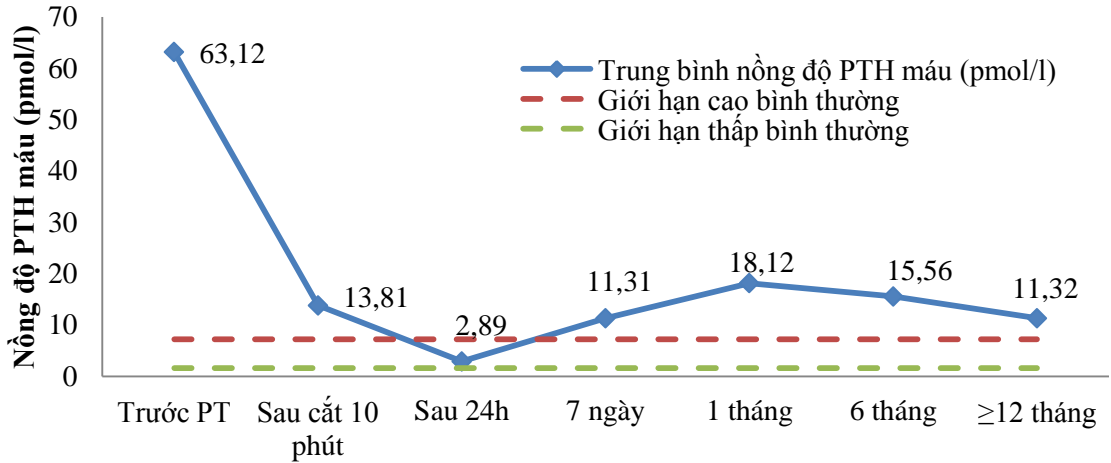
- Giảm sớm nhất, nhiều nhất là mệt mỏi, từ 50/77 BN (64,94%) trước PT xuống còn 10/77 BN (12,99%) sau 1 tuần.

- Các triệu chứng giảm sớm khác là chán ăn, khát nhiều, tiểu nhiều, đau xương, đau khớp.

- Các triệu chứng giảm chậm là mất ngủ, đi lại khó khăn. Sau 6 tháng, tất cả BN đi lại bình thường.

3.2.4. Kết quả điều trị với PTH máu

3.2.4.1. Trung bình PTH máu sau phẫu thuật



Biểu đồ 3.1. Trung bình PTH máu trước trong và sau phẫu thuật

Nhận xét:

- Ngay sau cắt u 10 phút, có 71/77 BN (92,21%) có mức giảm $\geq 50\%$.
- Trung bình PTH máu ở tất cả các thời điểm đều giảm so trước PT (T-test ghép cặp, $p < 0,05$), còn 11,32pmol/l tại thời điểm sau PT ≥ 12 tháng.
- Trung bình PTH máu giảm nhanh sau cắt u, xuống thấp nhất sau PT 24h. Sau đó tăng dần và đạt tối đa sau 1 tháng, rồi giảm dần ở các lần theo dõi kế tiếp.

3.2.4.2. Kết quả nồng độ PTH sau phẫu thuật

Bảng 3.26. Kết quả nồng độ PTH máu sau phẫu thuật

Thời điểm	1 ngày		7 ngày		1 tháng		6 tháng		≥ 12 tháng		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Thấp	31	40,26	1	1,30	0	0	0	0	0	0	
Bình thường	42	54,55	39	50,65	20	25,97	15	26,32	29	50,88	
Cao	Kèm canxi máu cao	1	1,30	1	1,30	1	1,30	1	1,75	1	1,75
	Canxi không cao	3	3,90	36	46,75	56	72,73	41	71,93	27	47,37
N	77	100	77	100	77	100	57	100	57	100	

Nhận xét:

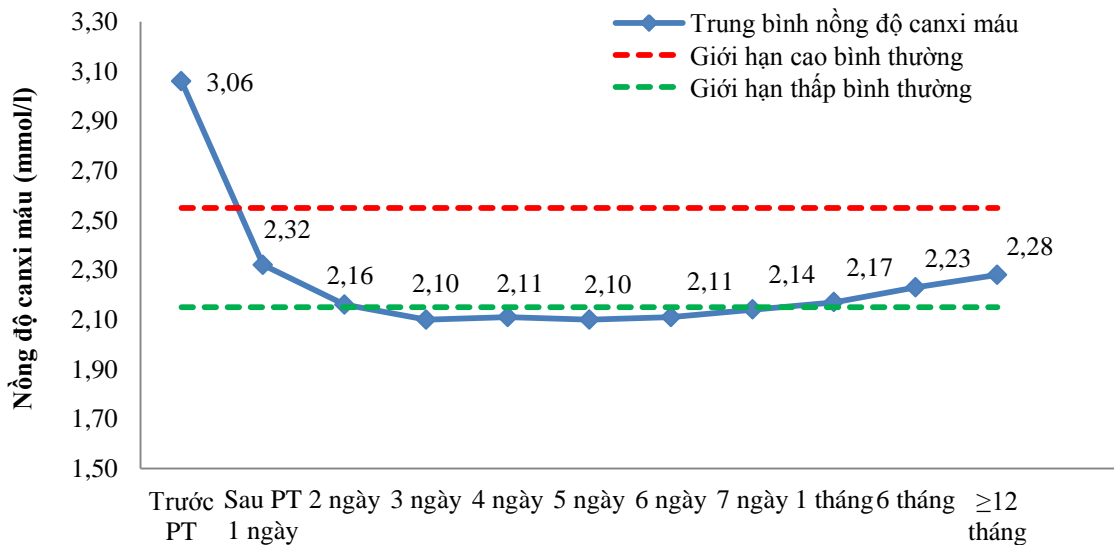
- Sau PT 1 ngày, hầu hết PTH ở mức bình thường hoặc thấp. Tổng hai mức là 73/77 BN (94,81%).

- Tại các thời điểm còn lại, PTH ở mức bình thường hoặc cao.

- Tỷ lệ PTH máu ở mức cao phổ biến sau PT, trong đó:

+ Hầu hết PTH máu cao nhưng không kèm theo canxi máu cao, nhiều nhất là 56/77 BN (72,73%) tại thời điểm 1 tháng.

+ Chỉ có 1/77 BN (1,30%) kèm canxi máu cao (thất bại) tại các thời điểm sau PT.

3.2.5. Kết quả với canxi máu**3.2.5.1. Trung bình nồng độ canxi máu sau phẫu thuật**

Biểu đồ 3.2. Trung bình nồng độ canxi máu sau phẫu thuật

Nhận xét:

- Tại tất cả các thời điểm sau PT, nồng độ canxi máu đều giảm so với trước PT (T-test ghép cặp, $p < 0,05$).

- Trung bình canxi máu giảm xuống thấp nhất dưới mức bình thường ngày thứ 3 đến ngày thứ 5 sau PT. Sau đó tăng dần và duy trì trong giới hạn bình thường.

3.2.5.2. Nồng độ canxi máu trong 7 ngày sau phẫu thuật

Bảng 3.27. Kết quả nồng độ canxi máu trong 7 ngày sau phẫu thuật (N=77)

Thời điểm Kết quả	1 ngày		2 ngày		3 ngày		4 ngày		5 ngày		6 ngày		7 ngày	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cao	12	15,58	4	5,19	3	3,90	1	1,30	1	1,30	1	1,30	1	1,30
Bình thường	43	54,84	42	54,55	30	38,96	40	51,95	36	46,75	42	54,55	46	59,74
Thấp	22	28,57	31	40,26	44	57,14	36	46,75	40	51,95	34	44,16	30	38,96

Nhận xét:

- Kết quả canxi máu gặp ở tất cả các mức. Hầu hết là bình thường hoặc thấp. Tổng hai mức này là 76/77 BN (98,70%) sau PT 7 ngày.

- Tỷ lệ ở mức bình thường tăng dần, gặp nhiều nhất sau PT 7 ngày.

- Tỷ lệ ở mức thấp gặp nhiều nhất là 44/77 BN (57,14%), vào ngày thứ 3.

- Có 19/77 BN (18,18%) có canxi máu thấp dưới 2,10mmol/l kéo dài liên tục trên 4 ngày (hội chứng xương đói canxi).

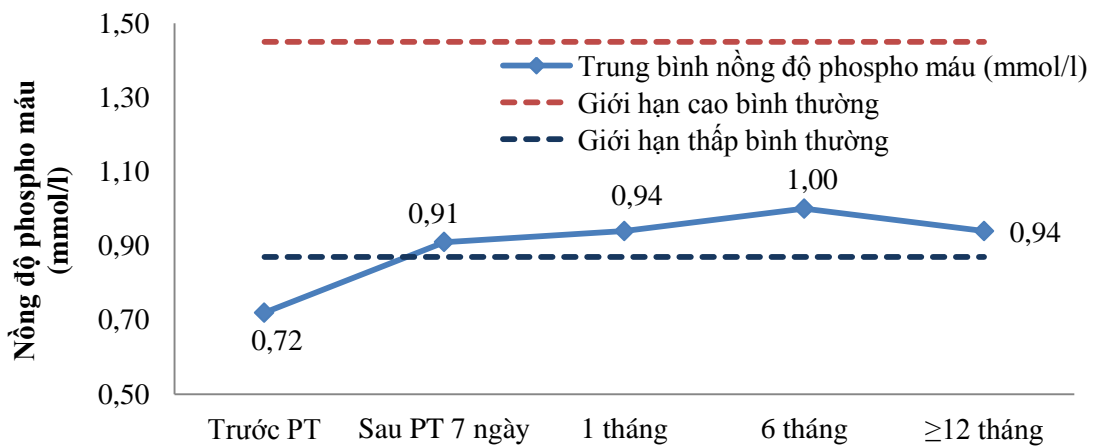
3.2.5.3. Nồng độ canxi máu tại các thời điểm khám lại

Bảng 3.28. Kết quả nồng độ canxi máu tại các thời điểm khám lại

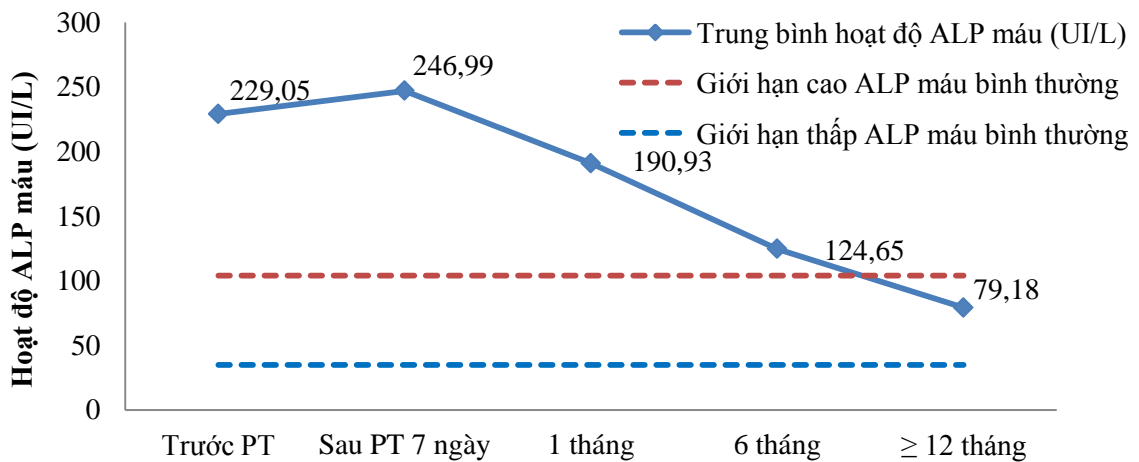
Thời điểm Kết quả	1 tháng		6 tháng		≥ 12 tháng	
	n	%	n	%	n	%
Cao	1	1,30	1	1,75	1	1,75
Bình thường	46	59,74	41	71,93	45	78,95
Thấp	30	38,96	15	26,32	11	19,30
N	77	100	57	100	57	100

Nhận xét:

- Có 1/77 BN (1,30%) có canxi máu cao trong thời gian theo dõi (thất bại).
- Hầu hết canxi máu ở 2 mức bình thường hoặc thấp 76/77 BN (98,70%).
- Tỷ lệ canxi máu ở mức bình thường tăng dần, nhiều nhất tại thời điểm sau PT ≥ 12 tháng.
- Tỷ lệ ở mức thấp giảm dần, ít nhất tại thời điểm sau PT ≥ 12 tháng.

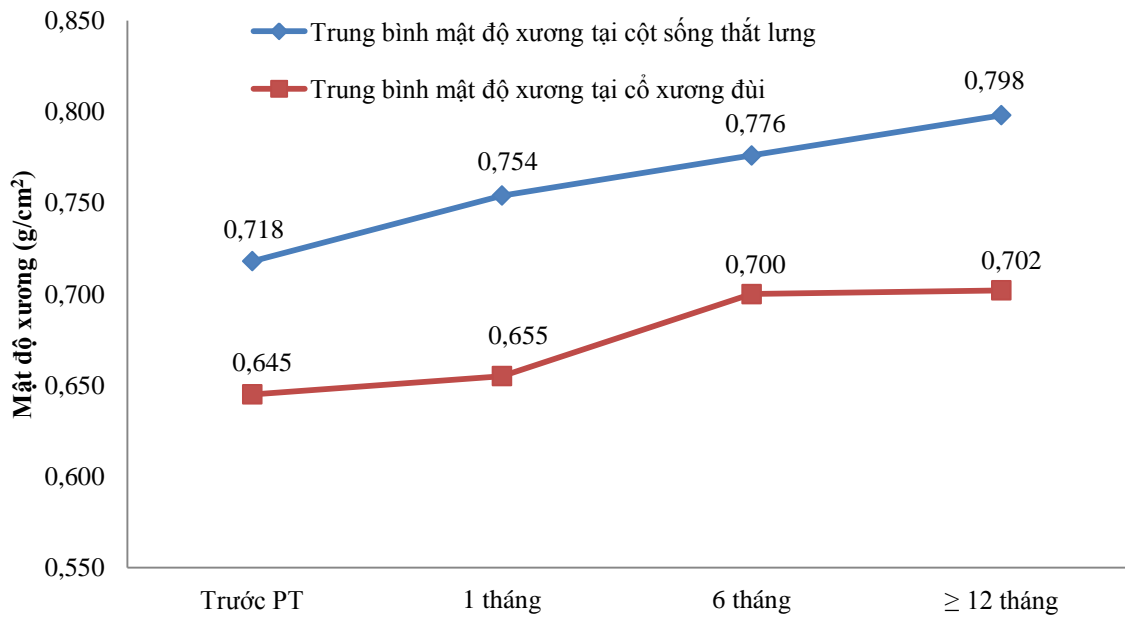
3.2.6. Kết quả phospho máu sau phẫu thuật**Biểu đồ 3.3. Nồng độ phospho máu trước và sau phẫu thuật****Nhận xét:**

- Nồng độ phospho máu sau PT tại tất cả các thời điểm đều tăng ($p < 0,05$).
- Trung bình nồng độ phospho máu sau PT ≥ 12 tháng là 0,94mmol/l.

3.2.7. Kết quả ALP máu sau phẫu thuật**Biểu đồ 3.4. Kết quả hoạt độ ALP máu trước và sau phẫu thuật**

Nhận xét:

- Hoạt độ ALP sau PT 1, 6, ≥ 12 tháng giảm rõ rệt so với trước PT ($p < 0,05$).
- Sau PT, trung bình ALP máu giảm dần còn 79,18UI/l sau ≥ 12 tháng.

3.2.8. Kết quả mật độ xương sau phẫu thuật**Biểu đồ 3.5. Kết quả mật độ xương trước và sau phẫu thuật****Nhận xét:**

- Sau PT, mật độ xương tại cổ xương đùi, cột sống tăng liên tục, rõ rệt từ tháng thứ 6 (T-test ghép cặp, $p < 0,05$).

- Trung bình mật độ xương tại cổ xương đùi, cột sống sau PT ≥ 12 tháng là 0,702 và 0,798 tăng so với trước PT là 0,645 và 0,718 g/cm² tương ứng.

3.2.9. Kết quả sỏi thận, suy thận sau phẫu thuật**Bảng 3.29. Kết quả sỏi thận, suy thận sau phẫu thuật**

Triệu chứng	Trước PT		Sau PT	
	n	%	n	%
Sỏi thận	51	66,23	32	41,56
Suy thận	21	27,17	19	24,68

Nhận xét:

- Sau PT, tại lần khám cuối có 32/77 BN (41,56%) còn sỏi thận, giảm so trước PT (McNemar Test, $p < 0,05$).

- Suy thận còn 19/77 BN (24,68%), không đổi so trước PT (McNemar test, $p < 0,05$).

3.2.10. Đánh giá kết quả chung**Bảng 3.30. Kết quả chung**

Kết quả	n	%
Thành công	76	98,70
Thất bại	1	1,30
N	77	100

Nhận xét:

- Tỷ lệ thành công cao 76/77 BN (98,70%).

- Có 1 BN (1,30%) thất bại. Nguyên nhân do còn sỏi u từ TCG khác.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH, SINH HÓA MÁU, MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH CỦA U TUYẾN CẬN GIÁP LÀNH TÍNH

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

4.1.1.1. Về giới

Kết quả nghiên cứu cho thấy u TCG gặp ở nữ nhiều hơn chiếm 77,92%, nam chiếm 22,08%. Tỷ lệ nữ/nam là 3,5/1. Các nghiên cứu cho thấy cường cận giáp nguyên phát nói chung và u TCG lành tính nói riêng gặp ở nữ nhiều hơn, tỷ lệ dao động từ 2 - 3,8/1, thay đổi theo từng nước, khu vực [6],[99],[100]. Tuy nhiên, tỷ lệ nữ/nam có thay đổi theo nhóm tuổi: như nhau ở nhóm dưới 45, tăng lên 2/1 ở nhóm trên 45. Tuổi càng cao, sự khác biệt về giới càng nhiều [101]. Bệnh xuất hiện nhiều ở nữ, trong độ tuổi mãn kinh được cho là có liên quan đến suy giảm nồng độ estrogen [89].

Bệnh xuất hiện ở tất cả các chủng tộc người, song gặp nhiều nhất ở người da đen, sau đó là da trắng, da vàng. Sự khác biệt về chủng tộc biểu hiện rõ nét hơn ở nhóm nhiều tuổi. Một số nghiên cứu thấy tỷ lệ bệnh ở phụ nữ da đen độ tuổi 70 - 79 có thể tới 921,5/100.000 dân, cao gấp 10 lần so với thông thường [6].

4.1.1.2. Về tuổi

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.1 cho thấy bệnh gặp chủ yếu ở người lớn trên 30 tuổi, trung bình 49,32 tuổi. Nhóm tuổi hay gặp nhất là 45 - 60 tuổi, chiếm 41,56%, tương ứng độ tuổi mãn kinh ở nữ. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu này tương tự với các nghiên cứu tại các nước đang phát triển (châu Á, châu Phi, Mỹ La Tinh...) từ 36 - 50 [89],[93],[102],[103], thấp hơn

độ tuổi của các nghiên cứu tại các nước phát triển (Hoa Kỳ, Tây Âu...) từ 59 - 65 tuổi [99]. Một số tác giả cho rằng nguyên nhân sự khác biệt về độ tuổi ở các nước có thể liên quan đến tình trạng thiếu vitamin D, chế độ ăn ít canxi [89],[93].

Bệnh rất ít gặp ở trẻ em. Trong nghiên cứu này chỉ gặp 1 bệnh nhân trong nhóm 1 - 15 tuổi (trẻ em), chiếm 1,30%. Nghiên cứu của Zivaljevic cho thấy chỉ có 1% bệnh nhân dưới 20 tuổi [60]. Biểu hiện lâm sàng thường nặng hơn, nhiều triệu chứng hơn người lớn [60],[61],[101].

4.1.1.3. Tiền sử bệnh

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy đa số BN có tiền sử bệnh lý trên nhiều hệ cơ quan khác nhau. Các bệnh này là hậu quả của tăng PTH và canxi máu kéo dài tác động trên cơ quan đích trong nhiều năm nhưng đã bị bỏ qua. Tiền sử bệnh đa dạng, tập trung chủ yếu là bệnh lý thận tiết niệu (sỏi thận, suy thận), cơ xương khớp (loãng xương, gãy xương) [104].

- Sỏi thận: Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy sỏi thận hay gặp, chiếm tới 66,23%. Sỏi thận là kết quả lắng đọng canxi trong thời gian dài. Sỏi thường hai bên, tái diễn sau tán sỏi hoặc PT lấy sỏi. Tỷ lệ sỏi thận rất thay đổi trong các nghiên cứu, từ thấp 5 - 10% [105],[106], đa số trung bình 20 - 30% [107],[108],[109],[110], một số ít có tỷ lệ rất cao 40 - 60% [103],[111],[112]. Sự khác nhau này do khác biệt về vùng, miền, phương pháp phát hiện sỏi [113]. Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy sỏi thận có thời gian dài nhất, trung vị là 48 tháng. Như vậy, sỏi thận xuất hiện sớm nhất, trước các triệu chứng khác. Nghiên cứu của Mallette cũng cho thấy sỏi thận xuất hiện trước các triệu chứng xương khớp, tâm thần kinh [114]. Do đó để tránh bỏ sót u tuyến cận giáp, cần kiểm tra canxi máu cho tất cả các bệnh nhân sỏi thận.

- Tăng huyết áp: Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy tăng huyết áp hay gặp, chiếm 32,47%. Tỷ lệ này tương tự với kết quả nghiên cứu của Rapado (26,6%) [115],

Sancho (21,8%) [116]. Một số nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp cao hơn, như của Mallette (52,6%) [114], Bhansali (42%) [111].

Mối liên quan tăng huyết áp và u TCG còn nhiều ý kiến chưa đồng thuận. Một số tác giả chỉ coi đây là bệnh kèm theo, không liên quan u TCG [3],[117]. Bệnh lý này khá phổ biến, nhất là ở người nhiều tuổi. Đa số tác giả thấy tỷ lệ tăng huyết áp ở BN u TCG cao hơn so với quần thể dân cư (khoảng 15,5%) [110],[115],[118]. Một số luận điểm được đưa ra để giải thích mối liên quan tăng canxi máu và tăng huyết áp [116]:

+ Canxi là chất trung gian cơ cơ trơn (có trong lớp giữa của mạch máu).

+ Các thuốc chẹn kênh canxi (Adalat...) có tác dụng hạ huyết áp.

- Suy thận: Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy suy thận gặp khá phổ biến, chiếm 27,27%, với các mức độ suy khác nhau. Tỷ lệ suy thận trong nghiên cứu này cao hơn so với các nghiên cứu của Walker (20%) [119], Prasartong-Osoth (15,6%) [74], thấp hơn nghiên cứu của Nair (30,4%) [120]. Đa số các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ này dao động 15 - 17% [113],[119],[121]. Nguyên nhân tỷ lệ suy thận trong nghiên cứu này cao có thể do bệnh nhân đến muộn. Suy thận là hậu quả của viêm thận, bể thận mạn tính do sỏi. Ngoài ra vôi hóa thận gây tổn thương ống thận và ảnh hưởng đến chức năng lọc của cầu thận. U TCG được coi là một nguyên nhân thầm lặng gây tổn thương thận và suy thận. Một số yếu tố làm gia tăng nguy cơ suy thận: tuổi cao, mất nước, sỏi thận, béo phì, tăng huyết áp.

- Viêm tụy cấp hoặc mạn tính có thể do tình trạng canxi máu cao gây ra. Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy tiền sử viêm tụy ít gặp, chiếm 3,90%, tất cả đều là viêm tụy cấp. Kết quả này không khác biệt nhiều so với nghiên cứu của Jodkowska (3%) [122], Misgar (4,41%) [103]. Một số nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ viêm tụy rất cao tới 13 - 16% [59],[123],[124],[125].

Kết quả ở bảng 3.17 cho thấy bệnh nhân có viêm tụy có trung bình nồng độ canxi máu cao hơn so nhóm không có viêm tụy. Các nghiên cứu cũng cho thấy canxi máu ở những bệnh nhân viêm tụy tăng rất cao, thường trên 3,5mmol/l [59],[123],[126]. Arya khuyến nghị cần định lượng canxi, PTH máu cho tất cả các bệnh nhân viêm tụy [124]. Nguyên nhân có thể do lắng đọng canxi trong ống tụy, tăng chuyển trypsinogen thành trypsin, tăng thấm trypsin qua ống tụy [123].

Ngày nay, viêm tụy cấp do u TCG gặp chủ yếu tại các nước nghèo, kém phát triển. Còn tại các nước phát triển, u TCG được phát hiện, điều trị từ rất sớm, khi nồng độ canxi máu thấp nên hầu như không gặp viêm tụy cấp.

- Gãy xương bệnh lý do bệnh lý xương có sẵn, làm xương bị yếu, dễ gãy, xuất hiện tự nhiên hoặc sau một lực tác động nhẹ mà thông thường không thể gây ra, như đi lại, sinh hoạt hàng ngày. Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy có 2 bệnh nhân (2,60%) có gãy xương, đều xuất hiện sau một lực tác động rất nhẹ. Kết quả này thấp hơn một số nghiên cứu như của Misgar là 10,25% [103], Mallette là 7,0% [114]. Trong bệnh u tuyến cận giáp, gãy xương dễ xuất hiện do hậu quả của tiêu xương, loãng xương, mất khoáng chất trong xương trong thời gian dài.

4.1.1.4. Lý do đến khám bệnh

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy lý do đến khám rất khác nhau, đa dạng, thuộc nhiều cơ quan. Lý do hay gặp nhất là mệt mỏi (40,26%), sau đó là đau xương, khớp (20,78%), xét nghiệm kiểm tra sức khỏe (15,58%). Các lý do khác ít gặp như đau bụng, đau đầu, gầy sút, sưng vùng cổ. Sự đa dạng, không đặc hiệu lý do đến khám làm các thầy thuốc dễ bỏ qua, không nghĩ đến bệnh. Trong nghiên cứu này, chỉ có một bệnh nhân đến vì lý do phát hiện sưng vùng cổ, biểu hiện như nhân tuyến giáp.

Hoàn cảnh phát hiện bệnh trong nghiên cứu này có khác biệt so với các nước phát triển. Tại các nước này, bệnh được phát hiện khi đi làm xét nghiệm

máu kiểm tra thường quy phát hiện canxi cao hoặc khi tìm nguyên nhân giảm mật độ xương ở phụ nữ tiền mãn kinh, khi chưa có biểu hiện triệu chứng [47],[127]. Ở nước ta, xét nghiệm kiểm tra canxi máu không được tiến hành rộng rãi, thường quy. Điều này dẫn tới bệnh không được phát hiện ở giai đoạn sớm (mới chỉ tăng PTH và canxi máu), chưa biểu hiện triệu chứng. Ngoài ra, thói quen của bệnh nhân tại Việt Nam chỉ đi khám bệnh khi có biểu hiện triệu chứng. Hoàn cảnh phát hiện bệnh trong nghiên cứu này tương tự kết quả nghiên cứu tại các nước đang phát triển, có trình độ phát triển kinh tế, xã hội gần với nước ta: Thái Lan, Iran, Ấn Độ [89],[100],[102].

Chuyên khoa đầu tiên tiếp nhận bệnh nhân cũng khác nhau, thường là chuyên khoa thận tiết niệu, cơ xương khớp, khám kiểm tra sức khỏe. Nghiên cứu của Flint cho thấy bệnh nhân đến khám đầu tiên là bác sĩ đa khoa 55%, nội tiết 33%, lão khoa 6% [99].

4.1.1.5. Triệu chứng cơ năng

*** Triệu chứng cơ năng không đặc hiệu**

- Mệt mỏi: Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy triệu chứng mệt mỏi là hay gặp nhất chiếm 64,94%, đa số là mệt nhiều. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Chan (64%) [117], Bhadada (58,7%) [125]. Arrangoiz thấy triệu chứng phổ biến nhất là mệt mỏi [128]. Tỷ lệ này thay đổi tùy theo bệnh được phát hiện sớm hay muộn. Mệt mỏi là triệu chứng không đặc hiệu cho một bệnh cụ thể nào. Nguyên nhân mệt mỏi do canxi máu cao làm thay đổi điện thế màng tế bào, tăng ngưỡng khử cực các tế bào trong cơ thể, trong đó có tế bào thần kinh. Các neuron khó bị kích thích, trì trệ. Dẫn truyền xung động thần kinh bị chậm lại gây cảm giác mệt. Ngoài ra chán ăn, thiếu năng lượng, suy thận, mất nước do tiểu nhiều... cũng là những nguyên nhân gây cảm giác mệt mỏi.

- Khát nhiều là hậu quả của mất nước do tiểu nhiều gây tăng áp lực thẩm thấu máu. Bên cạnh đó, canxi máu cao kết hợp thụ cảm thể canxi có mặt tại

trung tâm khát vùng hạ đồi gây cảm giác khát. Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy khát nhiều là phổ biến, chiếm 42,86%. Tỷ lệ này cao hơn kết quả của Prasartong-Osoth (19,3%) [74]. Nghiên cứu này có tỷ lệ khát nhiều cao do bệnh nhân đến muộn.

- Chán ăn: Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy triệu chứng chán ăn hay gặp, chiếm 38,96%. Tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của Bhansali (23%) [111]. Nguyên nhân có thể do bệnh nhân trong nghiên cứu này đến muộn, các biểu hiện râm rộ hơn. Chán ăn là một triệu chứng không đặc hiệu, gặp trong nhiều bệnh lý khác nhau.

- Gây sút: Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy gây sút là một triệu chứng phổ biến, gặp 33,77%. Tỷ lệ này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Bhansali (27%) [111], Mallette (33,3%) [114]. Nguyên nhân gây sút là do mất nước, hậu quả của tiểu nhiều. Ngoài ra, gây sút còn do chán ăn, rối loạn tiêu hóa, rối loạn chuyển hóa.

*** Triệu chứng cơ năng về thận tiết niệu**

- Tiểu nhiều: Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy tiểu nhiều rất hay gặp, chiếm 42,86%. Tỷ lệ này tương đương kết quả nghiên cứu của Bhansali (37%) [111]. Các nghiên cứu khác có tỷ lệ thấp hơn, như của Prasartong-Osoth (11,5%) [74], Mallette (19,3%) [114]. Tỷ lệ tiểu nhiều trong nghiên cứu này cao do các bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn muộn. Trong u TCG, tiểu nhiều do thận giảm tái hấp thu nước, giảm khả năng cô đặc nước tiểu gây đái nhạt tại thận. Tiểu nhiều thường đi kèm theo khát nhiều. Khát nhiều xuất hiện thứ phát, là hậu quả của tiểu nhiều. Kết quả ở bảng 3.16 và 3.17 cho thấy tiểu nhiều có liên quan đến nồng độ canxi máu, ít liên quan nồng độ PTH máu. Theo Fraser, tiểu nhiều mức độ nặng có thể gây mất nước, thường ở bệnh nhân có canxi máu cao hơn 3,0mmol/l [108].

- Tiểu ra sỏi: Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy triệu chứng này hay gặp, chiếm 22,08%. Nguyên nhân do sỏi di chuyển trong đường niệu, và ra ngoài.

Trong quá trình di chuyển, sỏi gây thương tổn niêm mạc đường niệu gây tiểu máu, tiểu buốt, nhiễm khuẩn tiết niệu. Nghiên cứu của Chan thấy tỷ lệ tiểu máu chiếm tới 30% [117].

*** Triệu chứng cơ năng về cơ xương khớp**

- Đau xương: Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy tỷ lệ bị đau xương là 45,45%. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Misgar (44,10%) [103], Yao (46,02%) [77], thấp hơn tỷ lệ của Sun (61,57%) [78], Bhadada (56%) [125], cao hơn của Mahmoud (30,5%) [100].

Nguyên nhân đau xương trong bệnh u tuyến cận giáp do tăng PTH máu dẫn tới tăng hủy xương, giảm khoáng chất trong xương. Loãng xương làm giảm khả năng chống đỡ trọng lượng cơ thể gây cảm giác đau trong xương. Bên cạnh đó, một số vùng của xương có thể bị chảy máu gây đau. Vị trí đau thường ở những vùng chịu đựng trọng lượng của cơ thể: cột sống, xương dài (xương đùi, cẳng chân, cánh tay...).

- Đau khớp: Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy tỷ lệ đau khớp là 33,77%. Kết quả này không khác biệt so một số tác giả khác [100]. Canxi lắng đọng canxi ở mô sụn trong các khớp dẫn tới đau khớp, giảm vận động [52],[76]. Một số tác giả cho rằng đau khớp là bệnh kèm theo, không do cường cận giáp gây ra. Đau khớp cũng là triệu chứng thường gặp ở người già do thoái hóa khớp.

- Mỏi cơ: Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy tỷ lệ mỏi cơ là 29,87%. Nghiên cứu của Mallette thấy teo cơ gốc chi làm bệnh nhân khó vận động trên 24 BN, chiếm 42,1% [114]. Nghiên cứu của Gopal cho thấy tỷ lệ teo cơ cao, chiếm tới 45,5% [123]. Canxi máu cao kết hợp với thụ thể canxi gây tăng ngưỡng kích thích cơ, làm tế bào cơ khó bị khử cực hơn. Bệnh nhân có biểu hiện mỏi cơ, teo cơ, giảm trương lực cơ. Các vị trí mỏi cơ thường thấy là ở gốc chi (đùi, cánh tay...) hơn so với ngọn chi.

- Đi lại khó khăn: Teo cơ nhiều, yếu cơ kèm theo đau xương khớp làm bệnh nhân giảm vận động. Đây là biểu hiện bệnh ở giai đoạn muộn, gây tàn

phế. Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy triệu chứng này gặp 18,18%. Nghiên cứu của Pappu cho thấy tỷ lệ yếu cơ, vận động khó khăn là 8,3% [76].

4.1.1.6. Thời gian bị bệnh

Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy thời gian bị bệnh trong nghiên cứu này dài, phân tán, từ 0,25 đến 244 tháng, trung bình là 57,59 tháng. Thời gian bị bệnh trong nghiên cứu này dài hơn so với kết quả ở các nước phát triển. Tại các nước này, u tuyến cận giáp được phát hiện bằng xét nghiệm canxi máu rộng rãi và được theo dõi từ rất sớm, khi chưa có biểu hiện triệu chứng, biến chứng [127]. Flint thấy tại New Zealand thời gian bị bệnh trung bình 7 tháng [99].

Kết quả nghiên cứu tại các nước đang phát triển, nơi có điều kiện chăm sóc sức khỏe gần giống nước ta, cũng có thời gian bị bệnh dài. Thời gian bị bệnh trong nghiên cứu của Sun tại Trung Quốc là 23,37 tháng [78], Pradeep tại Ấn Độ là 84 tháng [129]. Jodkowska nghiên cứu tại Ba Lan thấy thời gian bị bệnh trên 1 năm chiếm 81% [122].

Thời gian bị bệnh là thời gian chậm trễ trong chẩn đoán, điều trị. Bệnh tiếp tục diễn biến âm thầm gây triệu chứng, di chứng. Một số nghiên cứu cho thấy các triệu chứng lâm sàng liên quan mật thiết đến thời gian bị bệnh hơn là mức độ tăng PTH, canxi máu [78],[104],[130]. Thời gian bị bệnh càng lâu, biểu hiện triệu chứng càng rõ rệt, rầm rộ.

4.1.1.7. Triệu chứng thực thể

- **Triệu chứng toàn thân:** Bệnh nhân hầu như không có biểu hiện gì đặc biệt. Kết quả các nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy thăm khám toàn thân hoàn toàn bình thường [70],[103],[123].

- Triệu chứng thực thể thăm khám khối u:

Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy sờ thấy khối u trong 22,08% trường hợp. Đa số thăm khám lâm sàng không sờ thấy u. Tỷ lệ sờ thấy u này gần giống kết quả của Gopal (31%) [123], Bhansali (19%) [111]. Pradeep tổng kết các nghiên

cứu tại Ấn Độ thấy tỷ lệ sờ thấy u là 5 - 33% [129],[131]. Các nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ sờ thấy u rất thấp, như Prasarttong-Osoth (2,2%) [74], Dubost (2%) [70]. Các tác giả này khuyến cáo cần nghĩ tới ung thư tuyến cận giáp nếu sờ thấy u trên lâm sàng. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ sờ thấy u cao do bệnh nhân đến muộn, kích thước u to.

Đa số u TCG không sờ thấy được trên lâm sàng. Nguyên nhân là do u nhỏ, nằm vị trí sâu, nắp sau thùy bên tuyến giáp hoặc thậm chí nền cổ, trong tuyến ức. U nằm cạnh các cấu trúc cứng bao quanh (khí quản, xương ức, khớp ức đòn), có khi trong rãnh khí - thực quản nên việc sờ nắn khó xác định.

Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy hầu hết u sờ thấy có mật độ chắc, chiếm 76,47%. U có đặc điểm di động khi nuốt nên cần phân biệt với nhân tuyến giáp. Nguyên nhân u di động khi nuốt do u nằm sát hoặc được bọc trong bao cân và di chuyển cùng tuyến giáp. Do đó, khi thăm khám nhân tuyến giáp cần định lượng canxi máu để loại trừ u TCG.

4.1.2. Triệu chứng sinh hóa máu

4.1.2.1. Canxi máu

Kết quả ở bảng 3.9 cho thấy tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu này đều tăng canxi máu toàn phần và ion hóa. Nồng độ trung bình canxi máu toàn phần sau hiệu chỉnh là 3,06mmol/l. Mức độ tăng vừa là hay gặp nhất chiếm 70,13%, ít gặp tăng nhẹ (16,88%) và nặng (12,99%). Mức độ tăng canxi máu này gần giống kết quả nghiên cứu của Malabu, Bhansali [93],[111], thấp hơn của Mishra, Priya [102],[132]. Các nghiên cứu tại các nước phát triển cho thấy canxi máu thường tăng nhẹ hoặc trung bình, rất ít khi gặp cao quá 3,0mmol/l [4],[133]. Nghiên cứu của Hamidi thấy canxi máu cao chủ yếu mức độ nhẹ (77%) và trung bình (17%), ít gặp nặng (5%) [89].

Nồng độ canxi máu toàn phần bị tác động bởi nồng độ albumin máu. Giảm nồng độ albumin máu gây ra giảm nồng độ canxi. Trong bệnh lý cường cận giáp,

nồng độ canxi máu toàn phần có giá trị sàng lọc và chẩn đoán [19],[87]. Nồng độ canxi ion hóa được xác định liên quan trực tiếp đến các triệu chứng. Định lượng canxi ion chính xác nhất là theo phương pháp điện di, chỉ được thực hiện tại các trung tâm lớn. Còn ở nước ta, xác định nồng độ canxi ion chủ yếu theo phương pháp gián tiếp, dựa vào tính toán từ canxi toàn phần [88].

Trong u TCG lành tính, canxi máu thường tăng không cao như trong ung thư. Nghiên cứu của Levin cho thấy nồng độ canxi máu cao trên 3,5mmol/l là một triệu chứng gợi ý ung thư TCG [133]. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, u lành nếu phát hiện muộn cũng có thể gây canxi máu cao tương tự như ung thư TCG.

Tăng canxi máu là hậu quả tăng PTH máu. Ngoài ra có yếu tố khác ảnh hưởng nồng độ canxi máu như: chức năng thận, thiếu vitamin D, chế độ ăn, nồng độ phospho máu. Tăng canxi máu là biểu hiện sớm của bệnh, đôi khi cùng với tăng PTH máu là triệu chứng duy nhất. Để phát hiện bệnh sớm, tránh bỏ sót u cần làm xét nghiệm canxi máu rộng rãi, nhất là trường hợp có nguy cơ cao như sỏi thận, loãng xương.

4.1.2.2. PTH máu

Trong nghiên cứu này, tất cả bệnh nhân đều tăng PTH máu, trung bình 63,12pmol/l (gấp 10 lần bình thường). Nồng độ PTH trong nghiên cứu này thấp hơn Mishra, Priya [102],[132], gần giống nghiên cứu của Bhansali [111]. Tại các nước phát triển, nồng độ PTH máu trong u tuyến cận giáp thường chỉ tăng nhẹ, dưới 2 lần mức bình thường trong khi ung thư tuyến cận giáp tăng rất cao, trung bình 3 - 10 lần mức bình thường [133]. Nguyên nhân nồng độ PTH máu trong nghiên cứu này cao do bệnh nhân đến muộn, u to, chế tiết nhiều.

4.1.2.3. Các xét nghiệm sinh hóa khác

❖ Phospho máu

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.10 cho thấy hầu hết bệnh nhân có phospho

máu thấp, chiếm 81,82%, trung bình là 0,72mmol/l. Mức độ giảm phospho máu này tương tự kết quả của Mishra [132]. Một số các nghiên cứu khác có tỷ lệ giảm phospho máu ít hơn như của Hamidi (62,3%) [89], Misgar (69,23%) [103], Jodkowska (54%) [122]. Tỷ lệ giảm phospho máu trong nghiên cứu này cao có thể do bệnh nhân đến muộn. Trong bệnh u tuyến cận giáp, tăng tiết PTH làm tăng thải phospho trong nước tiểu, dẫn tới làm phospho máu thấp.

❖ **Phosphatase kiềm máu**

Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy phần lớn bệnh nhân có hoạt độ ALP máu cao, chiếm 68,83%, trung bình 229,06UI/l. Nghiên cứu của Prasartong-Osoth cho thấy có 80% BN tăng ALP, trung bình là 420UI/l [74]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy tăng ALP máu rất hay gặp như Bhansali (67,3%) [111], Misgar (51,28%) [103].

Định lượng ALP giúp thăm dò chuyển hóa trong xương, cụ thể là quá trình tạo xương. ALP tăng cao là yếu tố tiên lượng hạ canxi nặng sau PT.

4.1.3. Chẩn đoán hình ảnh

4.1.3.1. Kết quả siêu âm

Trong nghiên cứu này, siêu âm tìm thấy u trong 93,51%. Kết quả này không khác nhiều so với nghiên cứu của Elsayed (94,4%) [10], Amin (89%) [134]. Độ nhạy siêu âm phụ thuộc nhiều nhiều yếu tố: kinh nghiệm của bác sĩ siêu âm, vị trí khối u, bệnh tuyến giáp kèm theo.

Vị trí khối u có ảnh hưởng lớn đến độ nhạy siêu âm. Những khối u nằm sâu, cạnh tạng rỗng (khí quản, thực quản), bị xương che lấp (xương ức, xương đòn) làm cản trở phản xạ sóng âm dẫn tới kết quả âm tính [135]. Khi có nhân tuyến giáp kèm theo, việc đánh giá khó khăn hơn [11]. Kích thước, số lượng u cũng ảnh hưởng đến kết quả. Siêu âm thường khó phát hiện những u nhỏ dưới 1cm. Siêu âm không đặc hiệu cho mô cận giáp, dễ nhầm với mô khác: nhân tuyến giáp, hạch cổ, thực quản, cơ dài cổ, mạch máu. Kinh nghiệm của bác sĩ siêu âm đóng vai trò quan trọng. Siêu âm tìm u

cần thực hiện chi tiết, tập trung tìm các vị trí bình thường và lạc chỗ. Kiến thức về phôi thai học, đặc điểm di chuyển thứ phát giúp định hướng tìm vị trí u lạc chỗ [10],[136].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.11 cho thấy hầu hết u có đặc điểm giảm âm (79,17%), giới hạn rõ (100%), tăng sinh mạch máu (97,22%). Kết quả này không khác biệt so với các nghiên cứu khác. Mingkwansook thấy 79,3% u có biểu hiện giảm âm, 17,2% hỗn hợp âm, 100% có bờ đều rõ. Âm vang u thay đổi từ trống âm (dạng nang) đến đồng âm (ngang mức tuyến giáp) [137]. Nghiên cứu của Chandramohan cho thấy hình ảnh siêu âm không điển hình chiếm 9,85%. Trong số đó, hỗn hợp âm chiếm 83%, nang chiếm 65%, đồng âm với TG chiếm 23%, tăng âm chiếm 4% [138]. Các nghiên cứu cho thấy hình ảnh siêu âm điển hình là giảm âm đồng nhất [65],[138]. Đặc điểm này liên quan cấu trúc mô học của u: cấu tạo bởi tế bào chính, xếp thành dải. Những u hỗn hợp âm thường gặp loại u lớn. Nguyên nhân hỗn hợp âm có thể do chảy máu trong lòng u, xơ hóa, hoặc chứa nhiều tế bào mỡ.

Siêu âm có giá trị trong xác định vị trí u. Bên cạnh đó, các ưu điểm khác là sẵn có, rẻ tiền, dễ thực hiện, không gây xâm lấn. Siêu âm cần được áp dụng rộng rãi trước tiên, thậm chí trong khi phẫu thuật để tìm u. Kowar cho rằng có thể thực hiện siêu âm là phương tiện đầu tiên và duy nhất để xác định u [139].

4.1.3.2. Kết quả xạ hình.

Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy xạ hình phát hiện ra phần lớn u, chiếm 68,83% (độ nhạy). Có hai trường hợp xạ hình dương tính nhưng kiểm tra trong phẫu thuật tại vị trí có bất hoạt tính phóng xạ không thấy u, chỉ thấy nhân tuyến giáp lành tính (dương tính giả). Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng có độ nhạy tương tự, như Swanson (56%) [140], Bergenfelz (74%) [95]. Xạ hình TCG đặc hiệu với mô u nhưng có nhiều yếu tố ảnh hưởng kết quả:

- + Đặc điểm khối u: số lượng, kích thước khối u, mật độ tế bào.
- + Bệnh lý tuyến giáp kèm theo: nhân giáp, viêm tuyến giáp, bướu cổ.

Nhân giáp tăng hấp thu và lưu giữ chất phóng xạ gây nhầm u.

Trong một số trường hợp, tốc độ đào thải và chuyển hóa u tuyến cận giáp và mô tuyến giáp không khác biệt. Điều này làm xạ hình sai lệch, dẫn tới kết quả xạ hình âm tính. Ngoài ra, âm tính giả còn có thể do u nhỏ, nằm sâu, đa u tuyến [91],[140].

Xạ hình có ưu điểm là đặc hiệu cho mô cận giáp, nhược điểm là phơi nhiễm phóng xạ. Các nghiên cứu cho thấy xạ hình kết hợp siêu âm cho độ chính xác cao [11],[136],[141].

4.1.3.3. Kết quả chụp cộng hưởng từ

Trong nghiên cứu này, chụp CHT phát hiện u trong 76,12% trường hợp. Các kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ u được phát hiện bằng chụp CHT từ 50 - 90% [11],[141]. Hình ảnh trên CHT không đặc hiệu với mô u TCG, dễ nhầm hạch cổ, nhân tuyến giáp [11].

Kết quả ở bảng 3.13 cho thấy trên ảnh T1WI, u đồng tín hiệu tuyến giáp chiếm 58,82%, ít gặp tăng hoặc giảm tín hiệu. Trên ảnh T2WI, u tăng tín hiệu là chủ yếu (80,39%), ít gặp giảm hoặc đồng tín hiệu. U có giới hạn rõ (100%), ngấm thuốc đối quang từ (95,65%). Kết quả này không khác biệt với nghiên cứu của Mohebaty [11].

Hình ảnh điển hình u trên phim CHT là khối nằm cạnh vị trí tuyến giáp, giảm tín hiệu ảnh T1WI, tăng tín hiệu trên ảnh T2WI, bắt thuốc đối quang từ. Tuy nhiên có tới 30% bệnh nhân có hình ảnh tín hiệu CHT không điển hình [92]. Các hình ảnh không điển hình gồm tăng tín hiệu trên T1WI và giảm tín hiệu trên T2WI hoặc giảm, tăng tín hiệu trên cả ảnh T1WI và T2WI. Giảm tín hiệu trên T1WI và T2WI phản ánh có tình trạng thoái hóa tế bào, chảy máu trong khối u trước đó với sự có mặt đại thực bào ăn sắc tố, hoặc do xơ hóa. Tăng tín hiệu trên T1WI và T2WI thường do chảy máu mới trong khối u mà chưa có thoái hóa, xơ hóa [92]. Một số yếu tố ảnh hưởng kết quả chụp CHT u

nhỏ, u lạc chỗ, sẹo PT cũ, hạch cổ, nhân tuyến giáp. Chụp CHT có ưu điểm tránh phơi nhiễm tia xạ, phân biệt mô mềm tốt hơn. Nhược điểm là thời gian thăm khám lâu, chi phí cao, có thể bị nhiễu do cử động, nhịp thở, hoặc do bệnh nhân mang kim loại trong cơ thể (răng giả, vật liệu cấy ghép...).

4.1.3.4. Kết quả chụp cắt lớp vi tính

Trong nghiên cứu này, chụp CLVT phát hiện u trong 72,73% trường hợp. Kết quả này không khác biệt nhiều so với nghiên cứu của Mohebbati (66%) [11]. Độ nhạy cũng phụ thuộc vào vị trí, kích thước u, kinh nghiệm người đọc [141]. U nằm ở vị trí hố ức, trong trung thất thường khó phát hiện. Năm 2006, Rodger đề xuất chụp lớp mỏng 1mm có tiêm thuốc ở nhiều thời điểm khác nhau, đánh giá chi tiết quá trình tưới máu, giúp phân biệt với hạch và các u khác [55].

Kết quả ở bảng 3.14 cho thấy hình ảnh u trên phim CLVT hay gặp nhất là giảm tỷ trọng với tuyến giáp (75,0%), ít gặp tỷ trọng hỗn hợp (17,50%). U ngấm thuốc sau tiêm thuốc cản quang (91,89%). Có 3 BN không ngấm thuốc do u nhỏ hoặc có phần lớn là nang. Giới hạn u rõ với mô xung quanh. Nghiên cứu của Marmin cho thấy tỷ trọng u thấp hơn tuyến giáp. Hạch có tỷ trọng giống u TCG nhưng ngấm thuốc chậm và ít hơn [142].

Chụp CLVT có một số ưu điểm như có thể phát hiện được u trong trung thất, giúp lập bản đồ phẫu thuật, mối liên quan u với các cấu trúc lân cận. Một số nhược điểm như phơi nhiễm tia xạ, dị ứng thuốc cản quang, giá thành cao hơn siêu âm. Với điều kiện hoàn cảnh kinh tế của nước ta, chụp cắt lớp nên được áp dụng khi các phương pháp khác (siêu âm, xạ hình) không tìm thấy u.

4.1.3.5. Kết quả siêu âm bụng

- Sỏi thận:

Kết quả bảng 3.15 cho thấy phần lớn bệnh nhân có sỏi thận, chiếm 66,23%. Tỷ lệ sỏi thận trong các nghiên cứu hiện nay tại các nước phát triển chỉ

chiếm 10 - 20% [106],[113],[119],[143]. Cũng tại các nước này cách đây 30 năm, tỷ lệ sỏi rất cao từ 40 - 60% [114],[144], giống như kết quả nghiên cứu này. Nguyên nhân giảm sỏi thận do bệnh nhân được phát hiện, điều trị sớm, khi chưa có triệu chứng. Các nghiên cứu tại châu Á hiện nay, tỷ lệ sỏi thận dao động 60 - 70% [103],[111], gần giống với kết quả nghiên cứu này. Sỏi thận di chuyển gây tiểu máu, tiểu mủ, gây viêm bể thận cấp và mạn tính dẫn tới suy thận mạn tính không hồi phục. Sỏi thận có đặc điểm là ở cả hai bên, tái diễn sau phẫu thuật hoặc sau tán sỏi. Sỏi thận là một triệu chứng rất gợi ý u TCG, cần xét nghiệm canxi máu kiểm tra để phát hiện sớm, ngăn chặn tiến triển thành suy thận.

Cơ chế bệnh sinh hình thành sỏi thận đa dạng, nhiều cách khác nhau, chủ yếu do tăng canxi, phospho niệu [143]. Trong số nguyên nhân gây sỏi, u TCG chỉ chiếm 2 - 8% [121]. Trong bệnh sỏi do u TCG, người ta thấy có mặt cả các mảng apatite (mảng Randall) và lắng đọng tinh thể. Sỏi thận chủ yếu dạng sỏi oxalate. Canxi niệu cao là yếu tố chính hình thành sỏi thận trong u TCG [143].

- Vôôi hóa thận:

Kết quả ở bảng 3.15 cho thấy vôôi hóa thận ít gặp, chiếm 10,39%. Các nghiên cứu tại Ấn Độ có tỷ lệ vôôi hóa thận gần giống kết quả này như của Gopal (13%) [123], Bhansali (18%) [111]. Ngày nay, vôôi hóa thận ít gặp ở các nước phát triển, với tỷ lệ dưới 5%, thường kèm theo sỏi thận [7].

Vôi hóa thận là kết quả của quá trình lắng đọng canxi kéo dài tại nhu mô thận. Các nghiên cứu cho thấy sỏi thận và vôôi hóa thận đều có cùng quá trình lắng đọng tinh thể canxi, song là hai bệnh lý khác biệt. Vôôi hóa thận là lắng đọng vi thể các tinh thể canxi trong ống lọc thận hoặc trong tổ chức kẽ, gây tắc các ống lọc thận, gây suy giảm chức năng thận tùy mức độ lan tỏa tổn thương. Bên cạnh đó, các tinh thể này còn gây xơ hóa và teo các ống thận. Tỷ lệ suy thận ở bệnh nhân vôôi hóa thận rất cao, chiếm tới 33% [120].

4.1.3.6. Kết quả đo mật độ xương

Tỷ lệ loãng xương trong nghiên cứu này là 59,74%. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Jodkowska (66%) [122], cao hơn so với Prasartong-Osoth (33,3%) [74], thấp hơn so với Malabu (83%) [93]. Nguyên nhân tỷ lệ loãng xương trong nghiên cứu này cao là do bệnh nhân đến giai đoạn muộn. Tăng PTH máu dẫn tới tăng hoạt động hủy cốt bào trong thời gian dài gây tiêu xương. Xương bị mất khoáng chất (canxi, phospho) làm xương bị mềm, yếu đi. Mật độ xương giảm ở tất cả các vị trí đo.

4.1.4. Đối chiếu nồng độ canxi máu với triệu chứng/bệnh lý thường gặp

Kết quả ở bảng 3.16 cho thấy trung bình canxi máu ở nhóm có sỏi thận, viêm tụy, khát nhiều, tiểu nhiều, đi lại khó khăn, run tay cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có các triệu chứng/bệnh lý này. Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ canxi máu càng cao, triệu chứng càng rầm rộ, đa dạng [78],[106]. Kết quả nghiên cứu của Chan cho thấy bệnh nhân u TCG có biểu hiện mệt mỏi, yếu cơ, khát nhiều, tiểu nhiều, chán ăn, buồn nôn, trầm cảm do canxi máu cao nhưng chỉ có mệt mỏi và khát nhiều có nồng độ canxi cao hơn có ý nghĩa thống kê [117]. Một số nghiên cứu cho thấy nhóm có sỏi thận có canxi máu cao hơn [105],[113],[145],[146]. Tuy nhiên, mối liên quan canxi máu và sỏi thận không phải luôn song hành [130]. Một số nghiên cứu thấy không có liên quan giữa sỏi thận và canxi, PTH, phospho máu [109].

Kết quả ở bảng 3.16 cho thấy bệnh nhân bị viêm tụy có trung bình nồng độ canxi máu rất cao 3,89mmol/l, cao hơn hẳn nhóm không có viêm tụy. Các nghiên cứu cho thấy nồng độ canxi máu ở nhóm có viêm tụy cấp thường tăng cao trên 3,5mmol. Canxi máu càng cao, nguy cơ viêm tụy cấp càng lớn [123],[146]. Gopal chỉ ra viêm tụy cấp có liên quan trực tiếp đến nồng độ canxi máu, ít liên quan đến nồng độ PTH. Viêm tụy cấp có thể là biểu hiện đầu tiên của bệnh [123].

4.1.5. Đối chiếu nồng độ PTH máu với triệu chứng/bệnh lý thường gặp:

Kết quả ở bảng 3.17 cho thấy trung bình nồng độ PTH máu ở nhóm có

sỏi thận, suy thận, đau xương, đi lại khó khăn cao hơn so với nhóm không có các biểu hiện này. Các kết quả nghiên cứu cho thấy mối liên hệ giữa nồng độ PTH máu và sự xuất hiện các triệu chứng là khác nhau. Mallette cho rằng yếu tố quyết định biểu hiện triệu chứng lâm sàng là nồng độ PTH máu [114]. Nghiên cứu của Chan cho thấy nồng độ PTH máu liên quan đến mệt mỏi, suy thận, khát nhiều, tiểu nhiều [117]. Cannon lại cho thấy tỷ lệ mệt mỏi, sỏi thận, rối loạn tâm thần kinh cao hơn ở nhóm có mức độ tăng PTH cao [146].

Nghiên cứu này cho thấy trung bình nồng độ PTH máu ở nhóm có sỏi thận cao hơn rõ rệt nhóm không có sỏi (bảng 3.17). Kết quả này tương tự nghiên cứu của một số tác giả [105],[145],[146]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu thấy PTH máu như nhau ở nhóm có và không có sỏi thận [62],[109].

Suy thận là hậu quả của viêm thận mạn tính, nguồn gốc từ sỏi thận, vôi hóa thận do u TCG. Ngược lại, suy thận gián tiếp làm tăng nồng độ PTH máu theo hai con đường. Thứ nhất, suy thận làm giảm chuyển hóa vitamin D thành dạng hoạt động, dẫn tới kích thích các tế bào chính tăng tiết PTH. Thứ hai, suy thận gây tăng phospho máu, một yếu tố gây tăng PTH.

Đau xương và PTH máu có mối quan hệ nhân quả. Nồng độ PTH máu càng cao, mức độ hủy xương dẫn tới đau càng nhiều [78].

4.1.6. Đối chiếu kết quả xạ hình với nồng độ canxi, PTH máu

*** Kết quả xạ hình và PTH, canxi máu:**

Kết quả ở bảng 3.18 cho thấy bệnh nhân có kết quả xạ hình dương tính có nồng độ PTH máu cao hơn nhóm xạ hình âm tính. Nồng độ canxi máu là ngang nhau. Các nghiên cứu cho thấy nhóm có xạ hình dương tính có nồng độ PTH máu cao hơn nhóm âm tính [10],[91]. Nguyên nhân do trong khối u có sản xuất PTH nhiều đòi hỏi phải có tăng hoạt động chuyển hóa. Điều này đồng nghĩa với tăng thu giữ chất phóng xạ cho kết quả xạ hình dương tính. Canxi máu là hậu quả tăng PTH nhưng mức độ tăng còn tùy thuộc sự bài tiết của thận, nồng

độ vitamin D... Do vậy mức độ tăng canxi máu ít liên quan trực tiếp đến mức độ chuyển hóa trong u TCG. Hoạt động chuyển hóa này là yếu tố quyết định việc thu giữ được chất phóng xạ khi xạ hình.

*** Kết quả xạ hình và kích thước u:**

Kết quả nghiên cứu này cho thấy không có mối liên quan giữa kích thước u và kết quả xạ hình (bảng 3.18). Nghiên cứu của Swanson thấy kết quả xạ hình liên quan đến kích thước khối u [140]. Sự khác biệt này có thể do tác động của các yếu tố khác lên kết quả xạ hình: thiếu vitamin D, bệnh lý tuyến giáp kèm theo.

4.1.7. Vị trí khối u

Kết quả ở sơ đồ 3.1 cho thấy u gặp cả bên phải (50,65%) và trái (49,35%), cả TCG trên (46,75%) và dưới (53,25%). Tỷ lệ vị trí u bên phải và trái, TCG trên và dưới là ngang nhau. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ hai bên, TCG trên và dưới như nhau [134],[138],[147]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu thấy tỷ lệ u TCG dưới nhiều hơn, thậm chí chiếm tới 80% [15],[89],[108],[148],[149]. Một số nghiên cứu khác lại cho thấy tỷ lệ u TCG trên nhiều hơn (chiếm 61,8%) TCG dưới (chiếm 38,2%) [150].

Kết quả tại sơ đồ 3.1 cho thấy vị trí u xuất phát từ TCG dưới hay gặp nhất là vị trí E, chiếm 40,26%. U từ TCG trên hay gặp nhất là vị trí B, chiếm 29,87%. Rất ít gặp vị trí G, C, F. Kết quả nghiên cứu của Mazeh cũng thấy u hay gặp vị trí A, B, E, ít gặp u trong tuyến ức [147]. Nghiên cứu của Dordea cho thấy u hay gặp nhất ở vị trí A (26%) và E (47%). Vị trí G rất hiếm gặp, chỉ chiếm 0,8% [135]. Nghiên cứu của Amin gặp u lạc chỗ trong tuyến ức chiếm 5%, rãnh khí thực quản chiếm 4%, không gặp u trong tuyến giáp [134].

4.1.8. Kết quả giải phẫu bệnh

*** Đại thể u**

Kết quả ở bảng 3.19 cho thấy u nhỏ, kích thước hay gặp nhất là 10 - 20mm (44,16%), rất ít gặp u dưới 10mm. Các nghiên cứu cho thấy u lành

thường nhỏ, dưới 3cm, kích thước trung bình 1,5cm [15],[89]. Các tác giả khuyến cáo nếu thấy u trên 3cm cần loại trừ ung thư TCG [150].

Kết quả ở bảng 3.20 cho thấy u thường có hình bầu dục (57,14%) hoặc tròn (40,26%), mật độ mềm (80,52%). U đa số có màu nâu (48,05%) hoặc đỏ (41,56%). U thường đặc (71,43%) nhưng có thể dạng hỗn hợp có vùng bị chảy máu hoặc chứa dịch. Kết quả này không có khác biệt so với các nghiên cứu của Gilmette thấy vỏ u rõ, màu nâu đỏ, có chỗ tạo nang, chảy máu [150].

*** Vi thể**

Kết quả bảng 3.21 cho thấy u loại tế bào chính là hay gặp nhất, chiếm 92,21%, ít gặp loại khác. Kết quả này không khác biệt so nghiên cứu của Hamidi gặp chủ yếu là tế bào chính chiếm 87%, ít gặp tế bào ưa a xít (1,9%) [89]. Tỷ lệ u tế bào sáng nước trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1,3%. Kết quả này là hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu đã công bố trên y văn thế giới và trong phân loại mô bệnh của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2017 [34]. Các tài liệu trong y văn cho rằng đây là khối u hiếm gặp. Về mô học cho thấy các ổ và các cấu trúc tuyến có phản ứng miễn dịch dương tính với PTH của các vi hốc trong những tế bào có bào tương rộng, sáng. Siêu cấu trúc tế bào có đặc trưng là các hốc rộng của màng bào tương. Các nghiên cứu khác cho biết một vành mô tuyến cận giáp bình thường có quá sản của tế bào sáng nước đã được mô tả và điều đó gây khó khăn cho việc phân biệt trên hình ảnh mô học giữa u tuyến và tế bào bình thường. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chỉ có một trường hợp được khẳng định nên không đủ dữ liệu để đánh giá sâu hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài type tế bào chính, tế bào sáng nước chúng tôi cũng chỉ gặp 5 trường hợp (6,5%) u tế bào lớn ưa a xít, các nhóm u khác chúng tôi không gặp. Theo y văn, type u tế bào ưa a xít gặp ít hơn 8% các u tuyến cận giáp với các biểu hiện lâm sàng đôi khi giống một ung thư. Về mặt mô

học, u bao gồm ít nhất 90% tế bào với bào tương rộng ưa toan với nhân ở trung tâm, thường có hạt nhân nổi bật. Đôi khi có thể thấy nhân đa hình. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy tỷ lệ u tế bào ưa a xít dao động từ 3 - 6% [44],[150]. Tế bào ưa a xít được cho là giai đoạn chuyển đổi trung gian của tế bào chính, vẫn còn hoạt động chế tiết.

Phân biệt u lành và ác tính cần dựa hình ảnh đại thể, vi thể, thậm chí cả hóa mô miễn dịch. Hình ảnh đại thể gợi ý ung thư là xâm lấn mạch máu, mô xung quanh, hạch bạch huyết. Trên hình ảnh vi thể, u lành và ác tính đều có biểu hiện tăng sinh dài xơ, tăng sinh dạng bè, hình ảnh nhân chia, nhân không điển hình. Tuy nhiên, ung thư có một số đặc điểm vi thể khác là xâm nhập vỏ, mạch máu và mô xung quanh [150]. Nghiên cứu của Levin cho thấy loại u lành tính tế bào không điển hình có hình ảnh khối u, đặc điểm vi thể tương tự như ung thư, cần dựa hóa mô miễn dịch để phân biệt [133].

*** Hóa mô miễn dịch**

Kết quả ở bảng 3.22 cho thấy tất cả khối u đều dương tính với dấu ấn PTH. Đa số u có biểu hiện dương tính mạnh với PTH ở mức +++, chiếm 79,31%. Kết quả này phản ánh nguồn gốc tuyến cận giáp của khối u và có hoạt động chế tiết PTH mạnh. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng đây là một dấu ấn đặc hiệu cho các tế bào của tuyến cận giáp (bình thường, tế bào quá sản, u lành tính, ác tính) [40]. Bào tương của tế bào cận giáp dương tính mạnh và rất dễ nhận biết khi nhuộm với dấu ấn PTH. Nghiên cứu của Oka cho thấy các tế bào TCG dương tính mạnh với PTH hơn nhiều so với các tế bào TG [40].

Kết quả ở bảng 3.22 cho thấy đa số u có dương tính nhẹ với dấu ấn Ki67, chiếm 89,66%. Rất ít u có kết quả âm tính. Dấu ấn Ki67 phản ánh tình trạng phân chia tế bào trong khối u. Đây là dấu ấn quan trọng trong đánh giá mức độ ác tính của nhiều loại ung thư. Tất cả các nghiên cứu về chỉ số này đều thừa nhận mức độ tăng sinh Ki67 luôn tỷ lệ thuận với tình trạng ác tính hoặc

độ ác tính cao. Trong các nghiên cứu về u tuyến cận giáp, dấu ấn này được xem như một yếu tố quan trọng phân biệt giữa các tổn thương quá sản, u tuyến và ung thư. Kết quả nghiên cứu của Tuvia thấy Ki67 dương tính trong 56% các trường hợp u tuyến và không gặp ở vùng mô lành [151]. Demiralay thấy tỷ lệ bộc lộ Ki67 trong u TCG lành tính là 4,26% [44]. Một số tác giả thấy rằng một phần khối u tăng sinh cao hơn được phát hiện bởi sự bộc lộ dấu ấn Ki67 và mức độ bộc lộ có liên quan tỷ lệ thuận với tính ác tính của u. Người ta cũng thấy tỷ lệ tăng sinh tế bào luôn cao hơn ở tuyến cận giáp quá sản so với mô tuyến cận giáp bình thường [151]. Nghiên cứu của Ou phát hiện ra rằng tất cả các u tuyến cận giáp đều bộc lộ dấu ấn miễn dịch Ki67, trong khi chỉ có 2/15 (13,3%) bộc lộ dương tính với Ki67 ở vùng mô bình thường [43]. Abbona đã chứng minh rằng ung thư tuyến cận giáp có tỷ lệ tăng sinh khối u cao hơn so với u lành và quá sản [42]. Stojadinovic phát hiện ra rằng chỉ số tăng sinh là 25% đối với ung thư, 2% trong u lành tính và chỉ 1,36% trong quá sản lành tính tuyến cận giáp [152]. Trong nghiên cứu của Karaarslan, tác giả thấy rằng chỉ số tăng sinh Ki67 cao có thể giúp chẩn đoán phân biệt khối u ác tính và lành tính. Độ nhạy và độ đặc hiệu của chỉ số tăng sinh Ki67 trong khối u tuyến cận giáp đã được báo cáo lần lượt là 60% và 93,3 - 100%. Giá trị giới hạn Ki67 được chấp nhận là 5% cho các tổn thương u tuyến lành tính. Tuy nhiên, các tác giả cũng khuyến cáo rằng cũng thực sự chưa có giới hạn rõ ràng (điểm ngưỡng) về trị số Ki67 để đảm bảo sự khác biệt lành và ác tính. Tỷ lệ bộc lộ Ki67 mức <1% các trường hợp quá sản lành tính là rất đáng chú ý [153]. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, chỉ số tăng sinh Ki67 được sử dụng để chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt nhiều khối u, trong đó có u tuyến cận giáp. Tuy nhiên, không có giá trị giới hạn nào mang lại khẳng định chắc chắn lành tính hay ác tính. Hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới chỉ ra rằng nguy cơ ác tính tăng lên trong các trường hợp có chỉ số tăng sinh Ki67 trên 5% và những trường hợp này cần được theo dõi chặt chẽ [34].

Kết quả ở bảng 3.22 cho thấy tất cả khối u (100%) đều có phản ứng dương tính với dấu ấn Parafibromin. Parafibromin là một protein được mã hóa bởi gen CDC73 / HRPT2 và bao gồm 531 axit amin. Protein này phục vụ trong việc điều hòa sự tăng sinh tế bào, phiên mã và sửa đổi histone. CDC73 / HRPT2 không hoạt hóa gen ức chế khối u có liên quan đến hội chứng cường tuyến cận giáp di truyền (HPT-JT) và ung thư tuyến cận giáp lẻ tẻ. Trong nghiên cứu này, đa số dương tính ở mức vừa (++) (72,41%), còn lại một số ít ở mức nhẹ (+) và mạnh (+++) (bảng 3.22). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới [41],[153]. Đột biến gen HRPT2 gặp 67 - 100% ung thư tuyến cận giáp, 0 - 4% trong u lành tính [41],[43],[153].

Dấu ấn Parafibromin còn hiện diện trong u tuyến lành tính nhưng bị mất trong ung thư tuyến cận giáp. Nhuộm hóa mô miễn dịch với Parafibromin giúp phân biệt u lành và ác tính [41]. Tuy nhiên, nhuộm Parafibromin đơn thuần không đủ để khẳng định ung thư.

4.1.9. Tương quan tuyến tính nồng độ canxi, PTH máu và kích thước u

- Kích thước u và PTH máu:

Kết quả ở bảng 3.23 cho thấy giữa kích thước khối u và nồng độ PTH máu có mối tương quan tuyến tính, mức độ chặt chẽ, $r = 0,638$. Kết quả này cũng không có sự khác biệt so với các tác giả khác [154],[155]. Cannon thấy PTH máu trước PT càng cao, u càng lớn [146]. Phẫu thuật viên căn cứ nồng độ PTH có thể ước lượng kích thước, kết hợp thông tin từ kết quả chẩn đoán hình ảnh, hình ảnh đại thể u trong phẫu thuật giúp xác định chính xác u [154].

- Kích thước u và canxi máu:

Kết quả ở bảng 3.23 cho thấy giữa nồng độ canxi máu và kích thước u có mối liên hệ tương quan tuyến tính, mức độ trung bình. Khối u và canxi máu có mối liên hệ nhân quả nhưng không trực tiếp mà thông qua PTH. U gây tăng tiết PTH trước, sau đó gây canxi máu cao. Ngoài ra, nồng độ canxi còn phụ thuộc nhiều yếu tố khác: vitamin D, chế độ ăn... Các nghiên

cứu cho thấy kích thước, trọng lượng u tỷ lệ thuận với canxi máu nhưng ít chặt chẽ như với PTH máu [154],[155].

- Môi liên quan canxi và PTH máu:

Kết quả bảng 3.23 cho thấy nồng độ PTH và canxi máu có mối tương quan tuyến tính đồng biến thuận mức độ vừa. PTH càng cao gây tăng canxi càng nhiều. Ngược lại, canxi máu cao lại tác động ngược lại gây ức chế quá trình bài tiết PTH tại tuyến cận giáp. Nồng độ canxi máu còn bị chi phối bởi quá trình thải canxi tại thận, chế độ ăn, cân bằng toan kiềm. Các nghiên cứu cũng cho thấy giữa PTH và canxi máu có liên quan đồng biến thuận [19],[154].

4.1.10. Chẩn đoán và giai đoạn bệnh

❖ Chẩn đoán

Kết quả nghiên cứu này cho thấy các triệu chứng đa dạng trên nhiều hệ cơ quan, dễ bị bỏ qua, là hậu quả của tăng PTH, canxi máu kéo dài gây tổn thương cơ quan đích. Các triệu chứng lâm sàng thường không đầy đủ, thậm chí không có, chỉ có giá trị gợi ý. Xét nghiệm PTH và canxi máu cùng tăng rất có giá trị chẩn đoán cường cận giáp nguyên phát, trong đó đa số là u TCG lành tính. Ngoài ra, giảm phospho, tăng ALP máu giúp khẳng định thêm chẩn đoán. Tăng PTH và canxi máu có thể là biểu hiện duy nhất (giai đoạn sớm) [9],[77]. Để phát hiện sớm, cần định lượng canxi máu thường quy, nhất là những trường hợp có triệu chứng gợi ý: sỏi thận, đau xương khớp, loãng xương...

Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh ít giá trị trong chẩn đoán xác định hay loại trừ cường cận giáp nguyên phát, nhưng rất giá trị xác định vị trí, số lượng u. Siêu âm vùng cổ được lựa chọn hàng đầu, rất có giá trị, độ nhạy cao, chi phí thấp, nhất là được thực hiện bởi bác sĩ giàu kinh nghiệm. Xạ hình đặc hiệu cho mô cận giáp, nhưng có chi phí cao và nguy cơ phơi nhiễm phóng xạ. Chụp CLVT và CHT là những biện pháp có giá trị, khách quan hơn, giúp xác định vị trí trong trường hợp khó, lập bản đồ phẫu thuật. Dựa vào các thông tin chẩn đoán hình ảnh, phẫu thuật viên xác định vị trí, số lượng u, lựa chọn loại

PT [67]. Phẫu thuật vừa để chẩn đoán xác định vừa để điều trị. Mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch khẳng định u lành và type vi thể.

Chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân gây cường cận giáp nguyên phát khác (quá sản tuyến, ung thư) dựa vào lâm sàng, xét nghiệm, giải phẫu bệnh. Cường cận giáp thứ phát (suy thận nặng, thiếu vitamin D, do thuốc lợi tiểu thiazide, lithium) gây tăng PTH nhưng canxi máu bình thường. Một số bệnh khác gây tăng canxi máu: u ác tính di căn xương, u tiết ra protein giống PTH (u lympho, K buồng trứng...). Bệnh lý này có đặc điểm canxi máu cao trong khi PTH máu thấp.

❖ **Giai đoạn bệnh**

Trong nghiên cứu này, đa số BN (92,21%) ở giai đoạn muộn, ít gặp giai đoạn sớm. Có sự khác nhau về bệnh cảnh ở các nước đang phát triển và các nước phát triển. Các nghiên cứu tại các nước đang phát triển cho thấy hầu hết bệnh ở giai đoạn muộn với triệu chứng đa dạng, tương tự như nghiên cứu này [15],[77],[78],[122],[148]. Còn tại các nước phát triển, hiện nay phần lớn bệnh ở giai đoạn sớm, không triệu chứng, chiếm tới 80% [60],[94]. Bệnh cảnh này khác nhiều so với các kết quả nghiên cứu cũng tại các nước này nhưng tiến hành trước năm 1990. Các nghiên cứu trước năm 1990 cho thấy phần lớn bệnh ở giai đoạn muộn, giống như kết quả trong nghiên cứu này [47],[114],[156]. Nguyên nhân sự thay đổi bệnh cảnh là do khác nhau về phương pháp phát hiện bệnh. Định lượng canxi máu thường quy tại các nước phát triển đã giúp phát hiện, điều trị ngay từ rất sớm, chưa biến chứng. Các nước đang phát triển phát hiện bệnh dựa vào xuất hiện các triệu chứng rồi mới xét nghiệm canxi máu [47],[77],[101],[157]. Ở nước ta, định lượng canxi máu thường quy khi khám sức khỏe hoặc xét nghiệm sinh hóa cần được thực hiện để phát hiện và điều trị bệnh sớm.

❖ **Các nhóm cơ quan biểu hiện**

Trong nghiên cứu này, các triệu chứng đa dạng trên nhiều hệ cơ quan, hay gặp nhất là nhóm triệu chứng không đặc hiệu chiếm 84,42%, sau đó là

thận tiết niệu 72,73%, cơ xương khớp 67,53%. Kết quả nghiên cứu tại các nước đang phát triển và trong khu vực Đông Nam Á có kết quả tương tự với nghiên cứu này [77],[106],[157]. Đây là bệnh cảnh lâm sàng kinh điển, đa dạng được Fuller Albright mô tả lần đầu tiên [156]. Các biểu hiện này là hậu quả của tác động PTH, canxi máu cao gây ra tại cơ quan đích. Hiện nay tại các nước phát triển, thể bệnh có triệu chứng đầy đủ thường gặp trong ung thư, ít gặp trong u lành tính [9],[46],[133].

❖ Nguyên nhân

Trong nghiên cứu này, các nguyên nhân và yếu tố nguy cơ sinh u TCG không được tìm thấy. Một số báo cáo trong y văn cho thấy nguyên nhân sinh u có thể do tia xạ vùng cổ, do đột biến gen di truyền trong hội chứng đa u tuyến nội tiết, do dùng thuốc như estrogen, lợi tiểu thiazide, thuốc lithium điều trị bệnh tâm thần [4]. Bệnh u TCG có thể nằm trong bệnh cảnh hội chứng đa u tuyến nội tiết hoặc hội chứng u xương hàm. U TCG lành tính kèm theo u lành tuyến nội tiết khác (tuyến yên, tuyến thượng thận...) (MEN1) hoặc ung thư tuyến giáp thể tủy (MEN2a). Đột biến gen di truyền trội trong hội chứng này gồm các gen MENIN, RET, Parafibromin.

4.1.11. Bệnh lý tuyến giáp kèm theo

Trong nghiên cứu này, bệnh lý tuyến giáp kèm theo rất hay gặp, chiếm 24,68%. Trong đó, đa số là bướu nhân tuyến giáp lành tính (chiếm 16,89%). Có 2 bệnh nhân (chiếm 2,60%) bị ung thư tuyến giáp thể nhú kèm theo. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy tỷ lệ nhân giáp kèm theo từ 12 - 29% (chủ yếu lành tính), ít gặp ung thư tuyến giáp (từ 1 - 4,9%) [158],[159]. Các tác giả cho rằng đây là sự kết hợp bệnh kèm theo [158]. Bệnh lý tuyến giáp rất hay gặp trong quần thể dân cư, nhất là ở nữ, trên 50 tuổi, cũng có thể gặp trên BN u TCG. Một số giả thuyết cho rằng tăng canxi, PTH máu là yếu tố nguy cơ mắc ung thư TG thể nhú [158],[160].

Sự có mặt nhân tuyến giáp tác động tới chẩn đoán và điều trị [159]. Về

chẩn đoán, nhân tuyến giáp gây nhầm với u TCG trên lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, xạ hình, chụp CLVT, CHT). Về điều trị, nhân tuyến giáp gây nhầm với u trong khi phẫu thuật. Phân biệt dựa vào vị trí, hình ảnh đại thể u, cắt lạnh. Nếu có chỉ định, phẫu thuật cắt tuyến giáp nên được tiến hành đồng thời với cắt u TCG do thực hiện trên cùng phẫu trường, giảm biến chứng.

4.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT U TUYẾN CẬN GIÁP LẠNH TÍNH

4.2.1. Phương pháp phẫu thuật

Trong nghiên cứu này, PT can thiệp tối thiểu được áp dụng trên hầu hết bệnh nhân, chiếm 88,31%. PT thăm dò một bên và hai bên cổ áp dụng khi không xác định được khối u hoặc PT can thiệp tối thiểu thất bại. Các PT được sử dụng trong nghiên cứu này không khác so với các nghiên cứu hiện nay [96],[148]. Loại PT cũng thay đổi ở mỗi nước, theo kinh nghiệm phẫu thuật viên. PT thăm dò một bên và hai bên cổ còn được sử dụng rộng rãi ở nhiều nước [74],[95],[148].

Phẫu thuật can thiệp tối thiểu tìm và cắt u ngày càng được áp dụng rộng rãi ở nhiều nơi [67]. Để thực hiện được PT này cần xác định chính xác vị trí u bằng siêu âm, xạ hình, kết hợp thêm CHT và/hoặc CHT trước PT. Phương pháp này có nhiều ưu điểm: ít tổn thương mô, thời gian phẫu thuật ngắn, giảm thời gian nằm viện và chi phí. Tuy nhiên, có nhược điểm là nguy cơ bỏ sót u thứ hai. Để khắc phục những nhược điểm này, cần dựa vào định lượng PTH nhanh trong phẫu thuật [67],[68],[161],[162].

Phẫu thuật thăm dò một bên cổ được lựa chọn khi PT can thiệp tối thiểu thất bại hoặc không xác định được chính xác vị trí u trước PT. Phương pháp này ít xâm lấn hơn so với PT thăm dò hai bên cổ [61],[95],[100],[163].

Phẫu thuật thăm dò hai bên cổ tìm và cắt u ra đời sớm nhất. PT này được áp dụng khi các biện pháp khác thất bại hoặc không xác định được u trước PT [164]. Phương pháp này có ưu điểm ít bỏ sót u. Nhược điểm là thời gian PT lâu, phẫu thuật xâm lấn nhiều hơn, tỷ lệ biến chứng cao hơn [67],[96].

4.2.2. Các biến chứng sau phẫu thuật

Kết quả ở bảng 3.24 cho thấy tỷ lệ biến chứng rất ít, chỉ có 1 BN bị tụ máu chiếm 1,30%. Đây là loại phẫu thuật an toàn, hầu như không có biến chứng [128]. Loại biến chứng hay gặp nhất là chảy máu, tụ máu, liệt dây TKQN, có liên quan đến mức độ can thiệp PT. Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ liệt dây TKQN từ 0 - 3%, chảy máu 0 - 2% [95],[134],[149],[165]. Arrangoiz thấy tỷ lệ liệt TKQN chiếm dưới 1% nhưng tăng tới 9% trong trường hợp phẫu thuật lại [128].

Kinh nghiệm tránh biến chứng:

- Để tránh biến chứng chảy máu trong khi PT cần phẫu tích cẩn thận tỉ mỉ, cầm máu kĩ. Khi phát hiện tụ máu cần theo dõi sát, xử trí sớm tránh nguy cơ bị chèn ép đường thở.

- Tránh biến chứng liệt dây thần kinh quặt ngược: Dây TKQN nằm áp sát tuyến cận giáp, có thể nằm trước hoặc sau tuyến. Trong một số trường hợp, dây thần kinh có thể bị u đẩy ra các hướng khác nhau, lệch so với vị trí giải phẫu ban đầu nên rất dễ bị tổn thương. Nắm vững giải phẫu vùng, cầm máu kĩ trong PT, phẫu tích cẩn thận giúp giảm biến chứng liệt dây TKQN.

4.2.3. Kết quả điều trị với các triệu chứng cơ năng.

4.2.3.1. Kết quả điều trị với các triệu chứng không đặc hiệu

* **Mệt mỏi:** Kết quả ở bảng 3.25 cho thấy các triệu chứng cải thiện rõ rệt. Mệt mỏi giảm sớm và nhanh nhất, từ 64,94% trước PT xuống còn 12,99% sau 1 tuần, 8,77% sau ≥ 12 tháng. Nghiên cứu của Murray cũng cho thấy triệu chứng mệt mỏi giảm nhanh, ngay sau PT [166]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy triệu chứng này giảm rõ rệt, sớm ngay sau PT 7 ngày. Bệnh nhân thường có cảm giác khỏe mạnh, trái ngược với tình trạng mệt mỏi trước PT [129],[149],[167].

* **Chán ăn:** Kết quả ở bảng 3.25 cho thấy triệu chứng này giảm nhanh từ 38,96% trước PT xuống 1,30% sau 1 tuần, 1,75% sau ≥ 12 tháng. Bệnh nhân có cảm giác ăn ngon ngay sau PT. Các nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự [166]. Hết chán ăn sau PT kết hợp với việc cân bằng lại lượng dịch ngoại bào bù lại lượng đã mất là nguyên nhân BN thường tăng cân nhanh sau PT.

4.2.3.2. Kết quả điều trị với triệu chứng cơ năng thận tiết niệu

* Tiểu nhiều: Kết quả bảng 3.25 cho thấy triệu chứng này giảm sớm và nhanh, từ 42,86% trước phẫu thuật xuống còn 11,69% sau phẫu thuật 1 tuần, 5,26% sau ≥ 12 tháng. Các nghiên cứu cho thấy tiểu nhiều giảm rõ rệt ngay sau phẫu thuật vài giờ [149],[156]. Nguyên nhân sự thay đổi nhanh chóng này là do giảm nồng độ canxi máu. Canxi máu không còn cao, không gây đá nhạt tại thận. Lượng nước tiểu giảm làm cơ thể không bị mất nước nên cảm giác khát giảm.

4.2.3.3. Kết quả điều trị với các triệu chứng cơ năng cơ xương khớp

* Đau xương: Giảm sớm sau PT, từ 45,45% trước PT xuống còn 22,08% sau 1 tuần, 19,29% sau ≥ 12 tháng (bảng 3.25). Đau xương giảm nhanh do PTH máu về bình thường. Xương không còn bị hủy nhiều như trước PT, thay vào đó là quá trình tạo xương mới [166]. Đau xương giảm nhanh sau PT ở đa số các bệnh nhân. Sinh thiết xương sau PT 8 ngày thấy không còn hủy cốt bào [129],[149],[156].

* Đau khớp: Kết quả ở bảng 3.25 cho thấy đau khớp giảm từ 33,77% trước PT xuống còn 12,69% sau 1 tuần, 14,04% sau ≥ 12 tháng. Nghiên cứu của Muray cho thấy có sự cải thiện trên tất cả các triệu chứng ngay sau PT. Triệu chứng cải thiện sớm nhất là mệt mỏi, đau xương khớp, còn lại phần lớn cải thiện chậm [129],[166]. Nghiên cứu của Rivero cũng cho thấy cải thiện rõ rệt đau xương, khớp sau PT [149].

* Tình trạng vận động sau phẫu thuật: Kết quả ở bảng 3.25 cho thấy tình trạng vận động cải thiện nhưng chậm. Sau 1 tháng chỉ còn 2 BN đi lại cần trợ giúp. Theo dõi sau PT từ tháng thứ 6 trở đi, tất cả các bệnh nhân có thể đi lại được bình thường, không cần có sự trợ giúp. Nguyên nhân sự cải thiện vận động do giảm đau xương khớp, hết yếu cơ. Các nghiên cứu cho thấy mỗi cơ, yếu cơ cải thiện hầu hết BN [52],[76],[131].

4.2.3.4. Kết quả điều trị với các triệu chứng cơ năng tâm thần kinh

Kết quả ở bảng 3.25 cho thấy mất ngủ có cải thiện nhưng chậm. Tỷ lệ mất ngủ giảm từ 24,68% trước PT xuống còn 19,48% sau 1 tuần, 14,04% sau PT \geq

12 tháng. Một số nghiên cứu chỉ ra các triệu chứng này cải thiện sau PT [167],[168], song có một số nghiên cứu không thấy thay đổi [149],[169],[170].

4.2.4. Kết quả điều trị với PTH

- Kết quả nồng độ PTH máu:

Kết quả ở biểu đồ 3.1 cho thấy trung bình nồng độ PTH máu giảm rõ rệt sau PT nhưng không về bình thường ngay. PTH máu giảm rất nhanh sau cắt u 10 phút, xuống mức thấp nhất sau 1 ngày rồi tăng dần, đạt tối đa sau 1 tháng rồi giảm dần. Kết quả ở bảng 3.26 cho thấy hầu hết PTH máu về mức bình thường hoặc thấp sau PT 24h (94,81%). Hầu hết nồng độ PTH ở mức thấp chỉ xuất hiện tại thời điểm sau PT một ngày, sau đó hết tại các thời điểm theo dõi. Nguyên nhân do các tuyến cận giáp khác giảm hoạt động từ trước PT, bị ức chế do nồng độ canxi máu cao. Sau PT, các tuyến này chưa kịp phục hồi ngay gây ra giảm PTH máu tạm thời.

- Giảm nồng độ PTH máu sau 10 phút cắt u:

Kết quả ở biểu đồ 3.1 cho thấy trung bình nồng độ PTH giảm nhanh chóng từ 63,12pmol/l (trước PT) xuống 13,81pmol/l ngay sau 10 phút. Tỷ lệ BN có mức giảm từ 50% trở lên chiếm tới 92,21%. Kết quả này không có khác biệt so với Percivale (94,5%) [7].

Nồng độ PTH máu sau cắt u không giảm hoặc giảm ít là một dấu hiệu gợi ý u chưa được cắt bỏ (nhằm hạch hoặc nhân giáp...) hoặc còn sót u thứ hai [32],[161]. Nguyên nhân PTH máu giảm nhanh do toàn bộ u đã bị cắt bỏ, mất nguồn gây tăng PTH. Đồng thời do thời gian bán hủy ngắn, PTH nhanh chóng bị giáng hóa và đào thải. Định lượng PTH nhanh trong PT giúp khẳng định đã cắt đúng, trúng và toàn bộ u [32],[161].

- Tăng nồng độ PTH sau phẫu thuật:

Kết quả ở biểu đồ 3.1 cho thấy có hiện tượng tăng trung bình nồng độ PTH sau PT. Hầu hết BN tăng PTH nhưng không kèm tăng canxi máu. Kết

quả ở bảng 3.26 cho thấy tỷ lệ BN có tăng PTH nhưng không kèm tăng canxi máu thay đổi theo từng thời điểm, nhiều nhất là sau PT 1 tháng, chiếm 72,73%, giảm xuống còn 47,37% tại thời điểm ≥ 12 tháng. Tỷ lệ tăng PTH sau PT trong nghiên cứu này cao hơn so với các tác giả khác. Kết quả các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân có tăng PTH, canxi máu bình thường hoặc giảm có tỷ lệ dao động 12 - 43% [74],[75],[171]. Tỷ lệ và mức độ tăng PTH giảm dần theo thời gian sau PT.

Vậy tại sao sau cắt u, nồng độ PTH máu giảm rồi lại tăng? Nguyên nhân là do cơ chế sinh lý điều hòa cân bằng canxi, phospho máu. Sau PT, PTH máu giảm dẫn tới giảm hủy xương, tăng tạo xương. Canxi máu bị giảm do di chuyển vào xương để phục vụ tạo xương. Canxi máu giảm kích thích TCG bình thường còn lại tăng tiết PTH, dẫn tới tăng PTH máu. Một thời gian sau, xương hồi phục dần, không còn cần nhiều canxi như trước. Nồng độ canxi máu không còn giảm nhiều và trở về bình thường, tác động đến TCG giảm sản xuất dẫn tới nồng độ PTH máu dần trở về bình thường. Bên cạnh canxi máu, PTH máu còn phụ thuộc nồng độ phospho, vitamin D máu, suy thận. Nghiên cứu của Duke cho thấy 25% BN sau PT có nồng độ PTH cao [75]. Tăng PTH nhưng không kèm tăng canxi máu không được coi là tái phát, không có chỉ định phẫu thuật.

4.2.4. Kết quả điều trị với canxi máu

- **Thay đổi canxi máu sau phẫu thuật:** Kết quả ở biểu đồ 3.2 cho thấy đường biểu diễn trung bình nồng độ canxi máu giảm rõ rệt sau PT, không trở về bình thường ngay. Từ mức cao, canxi máu giảm nhanh, trở về giới hạn bình thường trong ngày thứ nhất và thứ hai. Đường biểu diễn canxi máu không dừng lại mà tiếp tục giảm dưới mức bình thường từ ngày 3 đến ngày 6, thấp nhất ngày 3, rồi tăng dần và trở về giới hạn bình thường ngày thứ 7 và duy trì trong giới hạn bình thường ở tất cả thời điểm theo dõi sau đó. Kết quả ở bảng 3.27 cho thấy sau ngày thứ ba, hầu hết canxi máu nằm trong giới hạn bình thường hoặc thấp, trừ 1 BN thất bại còn canxi cao. Nghiên cứu của

Caldwell cho thấy tỷ lệ canxi máu còn cao sau PT là 3% [171]. Nghiên cứu của Hecht cho thấy nồng độ canxi máu giảm dần dưới mức bình thường, tối đa sau PT 72 giờ, sau đó tăng dần trở về bình thường [144].

Kết quả ở bảng 3.27 và 3.28 cho thấy hạ canxi máu sau PT rất hay gặp. Tỷ lệ BN có canxi máu thấp gặp nhiều nhất ngày thứ 3 sau PT, chiếm tới 57,14% (bảng 3.27). Sau đó tỷ lệ này giảm dần, ít nhất là tại thời điểm sau PT ≥ 12 tháng, còn 19,30% (bảng 3.28). Nghiên cứu của Bhansali cho thấy tỷ lệ hạ canxi máu ngày thứ hai sau PT là 59% [111]. Nguyên nhân giảm canxi máu sau PT do lượng lớn canxi di chuyển từ dịch ngoại bào (dịch máu, dịch gian bào...) vào xương phục vụ quá trình tạo xương. Lượng canxi được hấp thu từ thức ăn không đủ cho nhu cầu tạo xương dẫn tới giảm nồng độ trong máu. Nghiên cứu này gặp nhiều BN có canxi máu thấp sau PT do phát hiện bệnh muộn, tổn thương xương trước PT nhiều.

- Hội chứng xương đói canxi:

* Hội chứng xương đói canxi: Trong nghiên cứu này, 14/77 bệnh nhân có hội chứng này, chiếm 18,18%. Kết quả này tương tự kết quả của Prasartong-Osoth tại Thái Lan (22%) [74]. Nghiên cứu của Bhansali cho thấy tỷ lệ hội chứng xương đói canxi rất hay gặp, chiếm tới 48%. Hội chứng này thường xuất hiện ở những bệnh nhân có u lớn hoặc có triệu chứng đau xương, loãng xương nặng, nồng độ PTH, canxi máu tăng ở mức rất cao [172].

* Nguyên nhân: Do lượng lớn canxi từ dịch máu vào trong xương phục vụ cho tạo xương. Hậu quả làm canxi máu giảm nặng và kéo dài [172].

* Điều trị: Bổ xung canxi máu bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch, uống canxi kết hợp bổ xung vitamin D [72]. Phòng tránh hội chứng này bằng cách cho dùng các thuốc nhóm Biphosphonate, vitamin D trước PT [172].

4.2.6. Kết quả điều trị với phospho, ALP máu

* Phospho máu: Kết quả ở biểu đồ 3.3 cho thấy nồng độ phospho tăng và trở về bình thường sau PT 1 tuần. Nghiên cứu của Hecht cho thấy phospho

máu trở về bình thường sau 48h [144]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy phospho máu tăng nhanh sau PT [173]. Phospho máu tăng lên do quá trình tăng thải phospho qua nước tiểu bị dừng lại ngay lập tức sau phẫu thuật, kết quả của giảm PTH, canxi máu.

* ALP máu: Kết quả ở biểu đồ 3.4 cho thấy hoạt độ ALP máu giảm dần chậm, trở về bình thường sau 1 năm. Hoạt độ ALP tăng trước PT là hậu quả của tăng PTH. Sau PT, chuyển hóa tại xương dần trở về bình thường, dẫn tới ALP máu về bình thường. Hoạt độ ALP phản ánh quá trình tạo xương sau PT. Quá trình này tiếp tục duy trì cho tới khi xương phục hồi hoàn toàn. Chính vì vậy, ALP máu trở về bình thường nhiều tháng sau PT. Nghiên cứu của Pradeep cho thấy ALP máu trở về bình thường sau 4 tháng [131].

4.2.7. Kết quả điều trị với mật độ xương

Kết quả ở biểu đồ 3.5 cho thấy mật độ xương đo tại vị trí cột sống, cổ xương đùi tăng dần, liên tục sau PT. Nghiên cứu của Cusano cho thấy sau PT mật độ xương tăng rõ rệt, ngay cả với bệnh nhân không có loãng xương trước PT [173]. Bandeira thấy mật độ xương tăng chậm, từ 10 - 60% tùy mức độ tổn thương xương trước PT và ổn định sau 15 năm [58]. Nguyên nhân tăng mật độ xương sau PT do thay đổi nồng độ PTH. Sau PT, nồng độ PTH giảm, xương không bị tiêu như trước. Trái lại, tăng quá trình tạo xương bù lại phần bị mất trước đó, tăng lượng canxi vào xương. Quá trình này dẫn tới tăng lượng canxi, chất xương làm tăng mật độ xương. Điều này giúp xương cứng, chắc hơn so trước PT [173].

4.2.8. Kết quả điều trị với sỏi thận, suy thận sau phẫu thuật

*** Sỏi thận:**

Kết quả ở bảng 3.29 cho thấy tỷ lệ sỏi thận giảm từ 66,23% trước PT xuống còn 41,56% tại lần khám cuối cùng. Nghiên cứu của Nair cho thấy tỷ lệ sỏi giảm từ 43% trước PT xuống còn 37% tại lần khám cuối [120]. Các nghiên cứu khác cho thấy có giảm tỷ lệ sỏi sau PT [121],[174]. Sau PT, nồng

độ canxi trong nước tiểu giảm, trở về bình thường, mất đi yếu tố chính tạo thành sỏi [107]. Sỏi thận đã có sẽ bị bào mòn dần và ra ngoài theo đường tự nhiên. Đối với vôi hóa thận, các nghiên cứu đều cho thấy không thay đổi sau PT [7],[120].

*** Suy thận:**

Kết quả ở bảng 3.29 cho thấy tỷ lệ suy thận có giảm nhẹ từ 27,17% trước PT xuống còn 24,68% tại lần khám cuối cùng nhưng không có ý nghĩa thống kê. Wilhelm nhận thấy sau PT, tình trạng suy thận, vôi hóa thận không thay đổi nhưng giúp ngăn chặn suy giảm mức lọc cầu thận thêm [67]. Một số nghiên cứu khác thấy có tỷ lệ nhỏ suy thận giảm so trước PT nhưng không có ý nghĩa thống kê [97],[120]. Suy thận là do viêm thận bể thận mạn tính, hậu quả sỏi thận lâu ngày. Quá trình này diễn ra mạn tính, không hồi phục.

4.2.9. Đánh giá nguyên nhân thất bại

Kết quả ở bảng 3.30 cho thấy có 1 BN điều trị thất bại, chiếm 1,30%. Nguyên nhân thất bại là do bệnh nhân có hai u. Trong quá trình PT chỉ có một khối u được xác định và cắt bỏ. Sau PT, xét nghiệm canxi, PTH máu vẫn còn cao sau 1 năm. BN được xạ hình và phát hiện u bất phóng xạ tại vùng cổ. BN được phẫu thuật lại và tìm thấy u của TCG trên lạch chỗ nằm cạnh thực quản.

Các nghiên cứu cho thấy các phương pháp phẫu thuật có tỷ lệ thành công cao, ít tái phát. Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ thất bại của ba loại PT gần như nhau, không có sự khác biệt nhiều, dao động từ 3 - 6% [95],[128],[165]. Nguyên nhân tái phát thường do còn sót u thứ hai.

Kinh nghiệm để tránh tái phát:

Để tránh tái phát, phẫu thuật viên cần phải giải quyết hai vấn đề: tìm thấy u và không bỏ sót u thứ hai. Để tìm được u, bệnh nhân cần được xác định vị trí, số lượng u bằng khám lâm sàng, xạ hình, siêu âm, có thể kết hợp chụp thêm CLVT và/hoặc CHT. Các kết quả xét nghiệm cần đối chiếu, kiểm tra sự đồng

nhất về vị trí [66]. Nếu không đồng nhất, cần xem xét kỹ nguyên nhân, đặc biệt cần xác định bệnh lý TG kèm theo. Về phía phẫu thuật viên, cần tìm hiểu và nắm vững nguồn gốc phôi thai học, giải phẫu vùng cổ, đặc điểm di chuyển thứ phát khối u. Nếu không tìm thấy u trong quá trình PT, phẫu thuật viên cần tìm u dựa vào đường đi trong thời kỳ phôi thai, các vị trí lạc chỗ hay gặp. Khi thấy u cần nhận định các đặc điểm đại thể để loại trừ với hạch cổ, nhân TG. Nếu nghi ngờ, tiến hành cắt lạnh kiểm tra, định lượng PTH nhanh ngay trong PT. Để không bỏ sót u thứ hai, cần đánh giá kỹ số lượng u bằng xạ hình, siêu âm, chụp CLVT, CHT. Trong khi PT, cần so sánh kích thước u tìm thấy với nồng độ PTH máu. Giữa kích thước u và nồng độ PTH máu có tương quan đồng biến thuận. Định lượng nhanh PTH trong phẫu thuật rất hữu ích giúp khẳng định không còn u thứ hai nếu PTH máu giảm nhiều [32],[161]. Kinh nghiệm phẫu thuật viên cũng đóng vai trò quan trọng trong thành công phẫu thuật.

4.2.10. Đánh giá kết quả chung

Kết quả ở bảng 3.30 cho thấy điều trị bằng phẫu thuật có tỷ lệ thành công cao 98,70%. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho kết quả tương tự. Tỷ lệ khỏi bệnh là 95 - 97%, không có sự khác biệt nhiều về thành công và biến chứng của các loại PT [93],[98]. Phẫu thuật thành công giúp cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài tuổi thọ [5],[167].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 77 BN u TCG lành tính, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, sinh hóa máu, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.

1.1. Đặc điểm lâm sàng:

Đặc điểm chung: Gặp ở nữ nhiều hơn nam (3,5/1). Nhóm tuổi hay gặp nhất là 45 - 60 tuổi. Bệnh chủ yếu được phát hiện giai đoạn muộn (92,21%). Lý do đến khám hay gặp là mệt mỏi. Bệnh nhân thường có tiền sử sỏi thận, loãng xương.

Triệu chứng cơ năng: đa dạng, biểu hiện ở nhiều cơ quan. Các triệu chứng hay gặp là mệt mỏi, khát nhiều, tiểu nhiều, chán ăn, đau xương và đau khớp.

Triệu chứng thực thể: Tỷ lệ sờ thấy u thấp (22,08%). U có đặc điểm mật độ chắc, di động khi nuốt.

1.2. Sinh hóa:

Nồng độ canxi máu toàn phần cao, đa số mức vừa, trung bình là 3,06mmol/l.

Nồng độ PTH cao, trung bình là 63,12pmol/l, tỷ lệ thuận với kích thước u và nồng độ canxi máu.

Nồng độ phospho máu phần lớn là thấp (81,82%), **ALP** máu cao (68,83%).

1.3. Chẩn đoán hình ảnh:

Siêu âm: có độ nhạy cao nhất (93,51%). U có đặc điểm chủ yếu là giảm âm, giới hạn rõ, tăng sinh mạch.

Xạ hình: tìm thấy u 68,83%.

Chụp CHT: phát hiện u 76,12%. Phần lớn u có đặc điểm đồng tín hiệu trên ảnh T1WI, tăng tín hiệu trên ảnh T2WI, ngấm thuốc đối quang từ.

Chụp CLVT: phát hiện u 72,73%. Phần lớn u có đặc điểm giảm tỷ trọng so với tuyến giáp, giới hạn rõ, ngấm thuốc cản quang.

1.4. Vị trí u:

Gặp ở tất cả các tuyến với tỷ lệ ngang nhau. Hay gặp nhất là vị trí E và B.

1.5. Giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch:

Đại thể: U thường nhỏ, hay gặp nhất kích thước 10 - 20mm (44,16%). Mật độ mềm, hình bầu dục hoặc tròn, màu nâu hoặc đỏ.

Vi thể: Hầu hết là u tế bào chính (92,21%).

Hóa mô miễn dịch: U dương tính mạnh với PTH (100%), mức độ vừa với Parafibromin (72,41%), mức độ nhẹ với Ki67 (89,66%).

2. Kết quả phẫu thuật

2.1. Phương pháp PT: Hầu hết là PT can thiệp tối thiểu (88,31%).

2.2. Các triệu chứng cơ năng: giảm rõ rệt. Mệt mỏi, khát nhiều, tiểu nhiều, chán ăn, đau xương là những triệu chứng giảm sớm và nhanh.

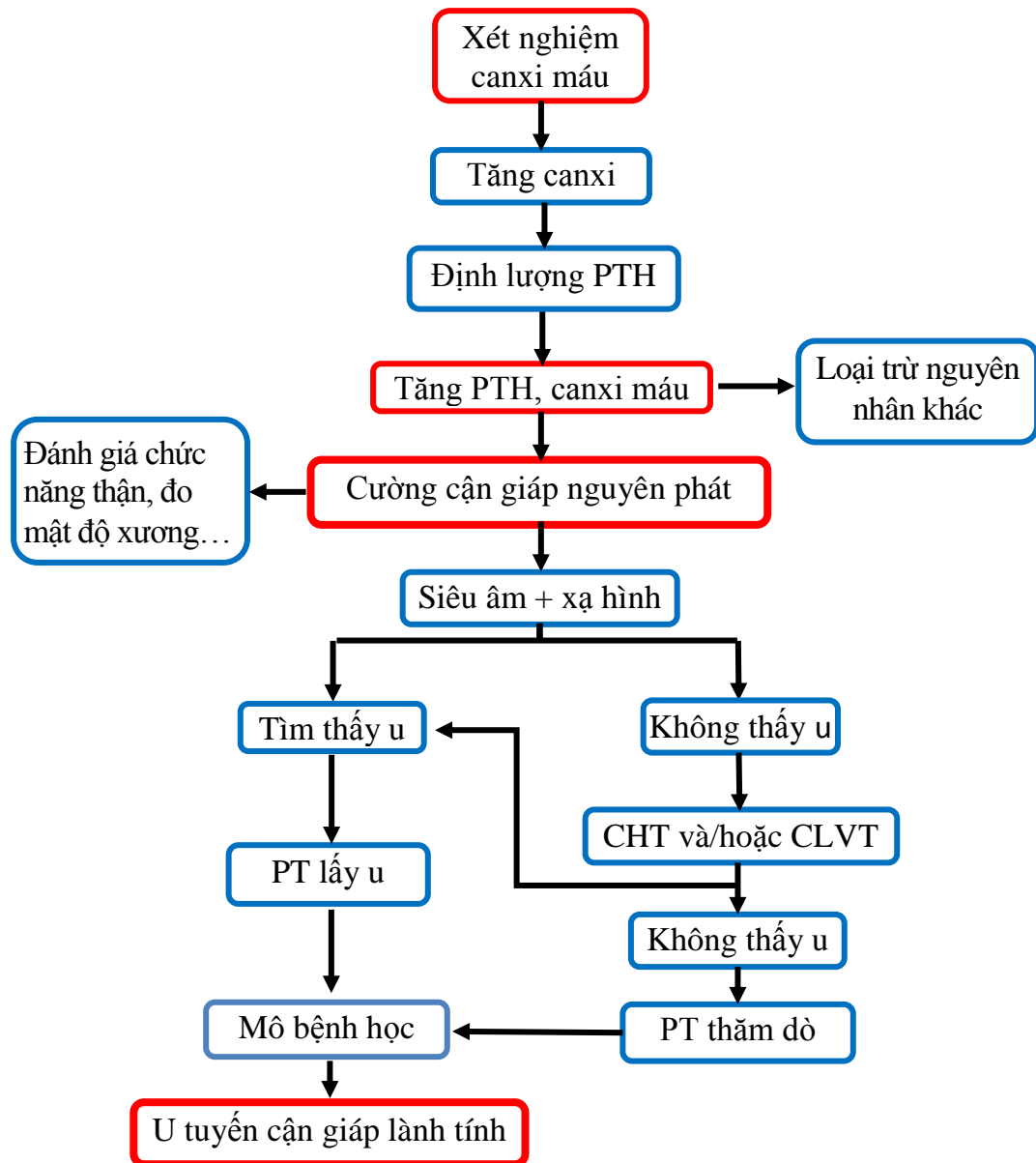
2.3. Canxi máu: Hầu hết nồng độ canxi máu về mức bình thường hoặc thấp (98,70%). Hội chứng xương đối canxi gặp 18,18%.

2.4. PTH máu: Giảm nhanh. Hầu hết về mức bình thường hoặc thấp sau 24h (94,81%). Tại các thời điểm theo dõi, hay gặp PTH máu cao nhưng không kèm canxi máu cao, đặc biệt là sau phẫu thuật 1 tháng (72,73%).

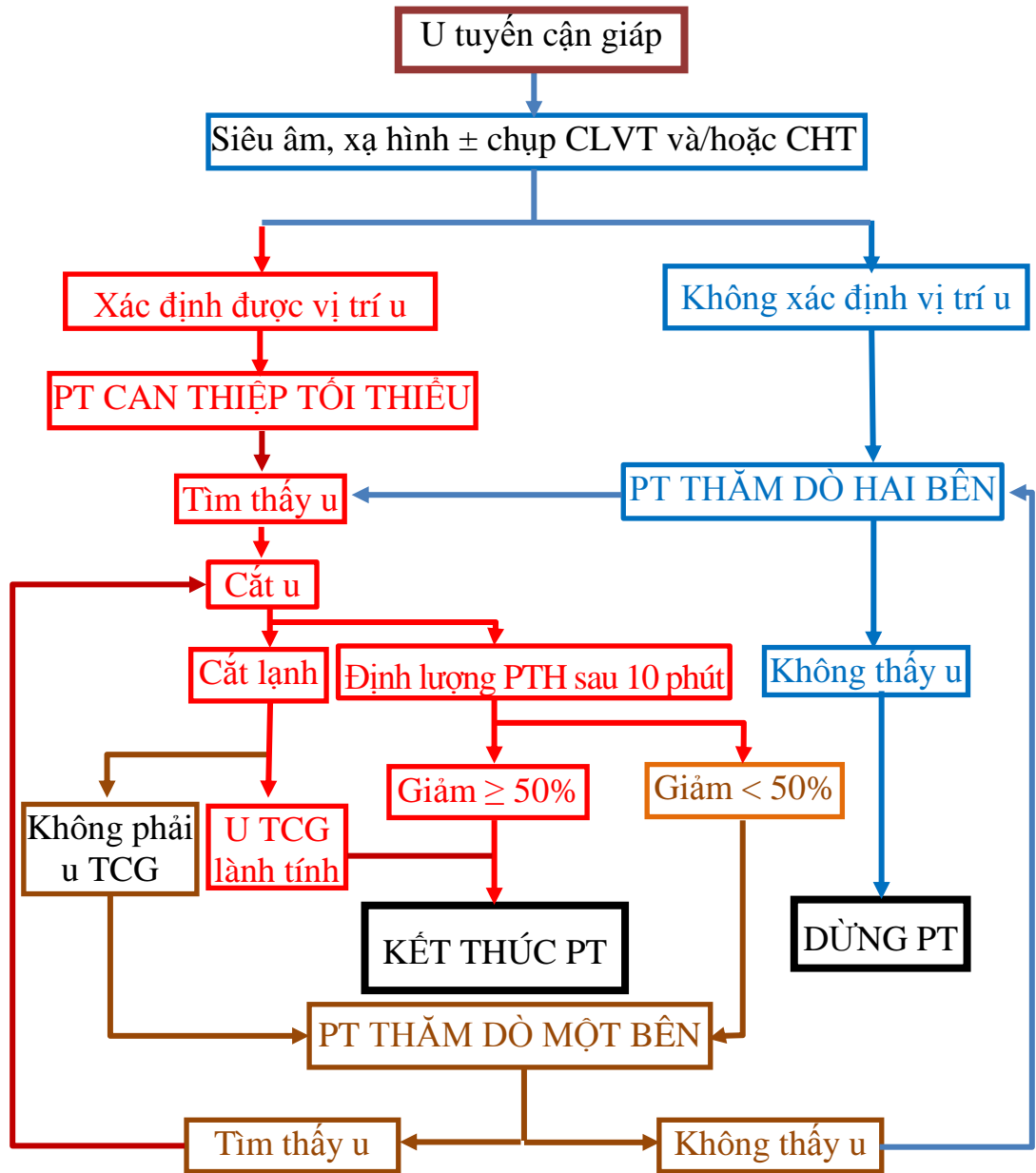
2.5. Kết quả chung: Tỷ lệ thành công cao (98,70%).

Phẫu thuật can thiệp tối thiểu là phương pháp an toàn và hiệu quả.

ĐỀ XUẤT QUY TRÌNH CHẨN ĐOÁN U TUYẾN CẬN GIÁP LÀNH TÍNH



ĐỀ XUẤT QUY TRÌNH PHẪU THUẬT U TUYẾN CẬN GIÁP



KIẾN NGHỊ

1. Định lượng canxi, PTH máu cần được tiến hành rộng rãi trong thực hành lâm sàng nhằm sàng lọc và chẩn đoán sớm u tuyến cận giáp.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Đã mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của u tuyến cận giáp lành tính.
2. Đã ứng dụng có hiệu quả phẫu thuật cắt u TCG can thiệp tối thiểu.
3. Đề xuất quy trình chẩn đoán và điều trị u tuyến cận giáp lành tính.

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Vũ Trung Lương, Lê Công Định (2016). Kinh nghiệm chẩn đoán và điều trị u tuyến cận giáp lành tính tại khoa Tai mũi họng Bệnh viện Bạch Mai. *Y học lâm sàng*, tập 2, số 92, 58-64.
2. Vũ Trung Lương, Lê Công Định (2017). Đánh giá kết quả điều trị u tuyến cận giáp lành tính tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 450, tháng 1 số 2, 103-108.
3. Vũ Trung Lương, Lê Công Định (2020). Kết quả phẫu thuật cắt u tuyến cận giáp lành tính trên 77 bệnh nhân tại Bệnh viện Bạch mai. *Tạp chí Y học Việt nam*, Tập 490, tháng 5 số 2, 78 – 83.
4. Vũ Trung Lương, Lê Công Định (2020). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên 77 bệnh nhân u tuyến cận giáp lành tính tại Bệnh viện Bạch mai. *Tạp chí Y học thực hành*, số 5 (1033), 105 - 108.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Silva B.C, Cusano N.E, Bilezikian J.P (2018). Primary hyperparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(5), 593-607.
2. Rao S.D (2018). Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32 (6), 773-780.
3. Kontogeorgos G, Welin L, Fu M et al (2019). Hyperparathyroidism in men - morbidity and mortality during 21 years' follow-up. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 13, 1-8.
4. Masi L (2019). Primary hyperparathyroidism. *Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs*, Karger, Basel, 1-12.
5. Dombrowsky A, Borg B, Xie R et al (2018). Why is hyperparathyroidism underdiagnosed and undertreated in older adults?. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 11, 1-8.
6. Yeh M.W, Ituarte P.H.G, Zhou H.C et al (2013). Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(3), 1122-1129.
7. Percivale A, Gnerre P, Damonte G et al (2015). Primary hyperparathyroidism: epidemiology, clinical features, diagnostic tools and current management. *Italian Journal of Medicine*, 9(4), 330-345.
8. Pellitteri P.K (2010). Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. *Otolaryngologic clinics of North America*, 43, 389-397.

9. Zhu C.Y, Sturgeon C, Yeh M.W (2020). Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *JAMA*, 323(12),1186-1187.
10. Elsayed W.A.E, Ali R.A (2019). Efficacy of scintigraphy, ultrasound and both scintigraphy and ultrasonography in preoperative detection and localization of primary hyperparathyroidism. *Cureus*, 11(6), e4960.
11. Mohebati A, Shaha A.R (2012). Imaging techniques in parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *American Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 33(2012), 457-468.
12. Brunaud L, Li Z, Heede K.V.D et al (2016). Endoscopic and robotic parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Gland Surgery*, 5(3), 352-360.
13. Terris D.J and Singer M.C (2014). *Minimally invasive and robotic thyroid and parathyroid surgery*, Springer, New York.
14. Bộ Y Tế (2015). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết - chuyển hóa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
15. Trần Ngọc Lương, Trần Đoàn Kết, Phạm Quyết Thắng và cộng sự (2019). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật cường cận giáp tiên phát tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương. *Tạp chí Nội tiết và Đái tháo đường*, 35, 362 - 367.
16. Nordenstrom J (2013). *The hunt for the parathyroids*, Wiley-Blackwell, West Sussex, 160.
17. Lê Thị Nữ Hòa Hiệp, Văn Tần, Nguyễn Thế Hiệp (2003). Kết quả điều trị ngoại khoa bướu cường cận giáp và gãy xương bệnh lý tại Bệnh viện Bình Dân và Nhân dân Gia Định. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 7(2), 113-115.
18. Lê Chí Dũng (2003). U tuyến cận giáp: Nghiên cứu giải phẫu bệnh 6 trường hợp. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 7(1), 49-55.

19. Phạm Thị Mỹ Thuận, Nguyễn Khoa Diệu Vân (2017). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đặc điểm u cận giáp ở bệnh nhân cường cận giáp nguyên phát. *Tạp chí Nội tiết và Đái tháo đường*, 26, 265-270.
20. Moore K et al (2016). The pharyngeal apparatus, face and neck. *The developing human clinically oriented embryology*, Elsevier, Philadelphia, 155-194.
21. Mallik S, Aggarwal P, Singh Y. I et al (2017). A study on development and morphogenesis of parathyroid gland in the developing human embryo. *Journal of Medical Society*, 31(3), 195-200.
22. Norris E.H (1937). The parathyroid glands and the lateral thyroid in man: their morphogenesis, histogenesis, topographic anatomy and prenatal growth. *Contributions to Embryology*, 479, 159-249.
23. Wheeler M.H (2010). Clinical anatomy, developmental aberrations and endocrinology. *A practical manual of thyroid and parathyroid disease*, Wiley-Blackwell, West Sussex, 182-187.
24. Lưu Đình Mùi (2018). Hệ nội tiết. *Mô - phối phần mô học*, tái bản lần thứ hai, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 204-215.
25. Goodman M.H (2009). Hormonal regulation of calcium balance. *Basic medical endocrinology*, Elsevier, Massachusetts, 197-218.
26. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R (1985). Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*, 95, 14-21.
27. Agarwal A et al (2012). Applied embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*, second edition, Elsevier, Philadelphia, 15-25.

28. Perrier N.D, Edeiken B, Nunez R et al (2009). A novel nomenclature to classify parathyroid adenomas. *World Journal of Surgery*, 33, 412-416.
29. Thompson N.W, Eckhauser F.E, Harness J.K (1982). The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 92, 814-821.
30. Randolph G.W (2009). Surgical anatomy, intraoperative neural monitoring, and operative management of the RLN and SLN. *Atlas of Endocrine surgical techniques: A volume in the surgical techniques atlas series*, Elsevier, Philadelphia, 86-110.
31. Phạm Thị Minh Đức (2019). Sinh lý nội tiết. *Sinh lý học*, tái bản lần thứ ba, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 284-332.
32. Dobrinja C, Santandrea G, Giacca M et al (2017). Effectiveness of Intraoperative Parathyroid Monitoring (ioPTH) in predicting a multiglandular or malignant parathyroid disease. *International Journal of Surgery*, 41, S26-S33.
33. Trịnh Hùng Cường (2019). Sinh lý bài tiết nước tiểu. *Sinh lý học*, tái bản lần thứ ba, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 263-283.
34. DeLellis R.A et al (2017). Tumour of the parathyroid glands. *The WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*, fourth edition, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 145-159.
35. Rosai J, DeLellis R.A, Carcangiu M.L et al (2015). Tumors of the thyroid and parathyroid gland. *AFIP atlas of tumor pathology series 4*, American Registry of pathology Press, Washington, 513-542.
36. Chan J.K.C (2013). Tumors of the thyroid and parathyroid glands. *Diagnostics histopathology of tumors*, Elsevier, Philadelphia, 1273-1293.
37. Lloyd H.M, Jacobi J.M, Cooke R.A (1979). Nuclear diameter in parathyroid adenomas. *Journal of Clinical Pathology*, 32, 1278–1281.

38. Saggiorato E, Bergero N, Volante M et al (2006). Galectin-3 and Ki-67 expression in multiglandular parathyroid lesions. *American Journal of Clinical Pathology*, 126, 59–66.
39. Norman J, Politz D, Browarsky I (2007). Diagnostic aspiration of parathyroid adenomas causes severe fibrosis complicating surgery and final histologic diagnosis. *Thyroid*, 17, 1251–1255.
40. Oka T, Onoe K, Matsumiya K et al (1994). Light microscopical immunohistochemical study on parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism. *Urologia Internationalis*, 52(3), 121-125.
41. Juhlin C.C, Nilsson I.L, Lagerstedt-Robinson K et al (2019). Parafibromin immunostainings of parathyroid tumors in clinical routine: a near-decade experience from a tertiary center. *Modern Pathology*, 32(8), 1082-1094.
42. Abbona G.C, Papotti M, Gasparri G et al (1995). Proliferative activity in parathyroid tumors as detected by Ki-67 immunostaining. *Human Pathology*, 26, 135-138.
43. Ou W, Chun-yan W, Jie S et al (2012). Expression of Ki-67, Galectin-3, Fragile Histidine Triad, and Parafibromin in malignant and benign parathyroid tumors. *Chinese Medical Journal*, 125(16), 2895-1901.
44. Demiralay E, Altaca G, Demirhan B (2011). Morphological evaluation of parathyroid adenomas and immunohistochemical analysis of PCNA and Ki67 proliferation markers. *Turkish Journal of Pathology*, 27(3), 215-220.
45. Machado N.N, Wilhelm S.M (2019). Diagnosis and evaluation of primary hyperparathyroidism. *Surgical Clinics of North America*, 99, 649-666.

46. Mizamtsidi M, Nastos C, Mastorakos G et al (2018). Diagnosis, management, histology and genetics of sporadic primary hyperparathyroidism: old knowledge with new tricks. *Endocrine Connections*, 7, R56-R68.
47. Griebeler M.L, Kearns A.E, Ryu E et al (2015). Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965–2010). *Bone*, 73, 1-7.
48. Ngô Quý Châu và cộng sự (2018). *Triệu chứng học nội khoa tập 2*, tái bản lần thứ chín, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
49. Minisola S, Gianotti L, Bhadada S et al (2018). Classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(6), 891-803.
50. Đỗ Gia Tuyền (2017). Sỏi thận - tiết niệu. *Bệnh học nội khoa*, tái bản lần thứ nhất, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1, 356-368.
51. Bansala S, Kaushika R.M, Kaushika R et al (2019). Primary hyperparathyroidism presenting as severe hypercalcemia with acute pancreatitis in pregnancy. *Gynecological Endocrinology*, 1-4.
52. Chiodini C.E, Palmieri S, Pepe J, Walker M.D (2018). Non classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(6), 805-820.
53. Mitmaker E.J et al (2013). Guide to preoperative parathyroid localization testing. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*, Elsevier, Philadelphia, 539-545.
54. Kiernan C.M and Solórzano C.C (2017). Ultrasound as a localization technique in hyperparathyroidism. *Advanced Thyroid and Parathyroid Ultrasound*, Springer, Basel, 269-287.

55. Rodgers S.E, Hunter G.J, Hamberg L.M (2006). Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery*, 140(6), 932-940.
56. Bartel T.B et al (2017). Advanced imaging of the parathyroids. *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases An Evidence-Based Approach*, Springer, Basel, 161-168.
57. Fitzgerald R.T (2017). CT imaging for parathyroid disease. *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases An Evidence-Based Approach*, Springer, Basel, 151-159.
58. Bandeira F, Griz L, Chaves N et al (2013). Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism – A scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 57(6), 406-424.
59. Singh D.N, Gupta S.K, Kumari N et al (2015). Primary hyperparathyroidism presenting as hypercalcemic crisis: twenty year experience. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(1), 100-104.
60. Zivaljevic V, Jovanovic M, Diklic A et al (2019). Differences in primary hyperparathyroidism characteristics between children and adolescents. *Journal of Pediatric Surgery*, 1-3.
61. Menon P, Dayal D, Rao S.G et al (2016). Childhood parathyroid adenoma: a rare but important cause of nephrolithiasis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(7), 853-856.
62. Reid L.J, Muthukrishnan B, Patel D et al (2019). Predictors of nephrolithiasis, osteoporosis, and mortality in primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104, 3692-3700.

63. Nilsson I.L (2019). Primary hyperparathyroidism – should surgery be performed on all patients? current evidence and residual uncertainties. *Journal of Internal Medicine*, 285(2), 149-164.
64. Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairolì E et al (2018). Protective effect of denosumab on bone in older women with primary hyperparathyroidism. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66, 518–524.
65. Sung J.Y (2015). Parathyroid ultrasonography: the evolving role of the radiologist. *Ultrasonography*, 34, 268-274.
66. Mourad M, Buemi A, Darius T et al (2015). Options chirurgicales pour hyperparathyroïdie primaire. *Annales d'Endocrinologie*, 76(5), 638-642.
67. Wilhelm S.M, Wang T.S, Ruan D.T et al (2016). The american association of endocrine surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surgery*, 151(10), 959-968.
68. Guevara N et al (2006). Chirurgie des glandes parathyroïdes. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale Techniques chirurgicales - Tête et cou*, Elsevier, Paris, 1-18.
69. Noureldine S.I, Gooi Z, Tufano R.P (2015). Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surgery*, 4(5), 410-419.
70. Dubost C (1991). Parathyroïdes. *Endocrinologie chirurgicale*, McGraw-Hill, Paris, 55-93.
71. Duke W.S (2017). Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases An Evidence-Based Approach*, Springer, Basel, 213-221.
72. Đỗ Trung Quân (2008). Điều trị suy cận giáp. *Điều trị học nội khoa*, tái bản lần thứ ba, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2, 236-239.

73. Witteveen J.E, Thiel S.V, Romijn J.A et al (2013). Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *European Journal of Endocrinology*, 168, R45-R53.
74. Prasarttong-Osoth P, Wathanaoran P, Imruetaicharoenchoke W et al (2012). Primary hyperparathyroidism: 11-year experience in a single institute in Thailand. *International Journal of Endocrinology*, 1-4.
75. Duke W.S, Kim A.S, Waller J.L et al (2016). Persistently elevated parathyroid hormone after successful parathyroid surgery. *Laryngoscope*, 127(7), 1720-1723.
76. Pappu R, Jabbour S.A, Regianto A.M et al (2016). Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Clinical Rheumatology* 35(12), 3081-3087.
77. Yao X.A, Wei B.J, Jiang T et al (2018). The characteristics of clinical changes in primary hyperparathyroidism in Chinese patients. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 37(2), 336-341.
78. Sun B, Guo B, Wu B et al (2018). Characteristics, management, and outcome of primary hyperparathyroidism at a single clinical center from 2005 to 2016. *Osteoporosis International*, 29(3), 635-642.
79. Ngô Quý Châu và cộng sự (2018). *Triệu chứng học Nội khoa tập 1*, Tái bản lần thứ chín, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
80. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. (2012). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*, 2013(3), 1-150.

81. Kasper D. L et al (2015). *Harrison's principles of internal medicine*, 19th edition, Mc Graw Hill, New York.
82. Gift A.G (1989). Visual Analogue Scales: Measurement of Subjective Phenomena, *Nursing Research*, 38(5), 286-288.
83. Nigro N, Grossmann M, Chiang C et al (2018). The polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Internal Medicine Journal*, 48(3), 244-253.
84. Vũ Bích Nga (2018). Đái tháo nhạt. *Bệnh học nội khoa*, tái bản lần thứ ba, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2, 287-293.
85. Walker M.D and Silverberg S.J (2015). Non-traditional Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *The Parathyroids*, third edition, Elsevier, Philadelphia, 469-480.
86. Payne R.B, Little A.J, Williams R.B et al (1973). Interpretation of Serum Calcium in Patients with Abnormal Serum Proteins. *British Medical Journal*, 4, 643-646.
87. Lian A.I, Asberg A (2017). Should total calcium be adjusted for albumin? A retrospective observational study of laboratory data from central Norway. *BMJ Open*, 8, 1-7.
88. Bộ Y Tế (2012). *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành hóa sinh*, Nhà xuất bản Y học, Hà nội.
89. Hamidi S, Soltani A, Hedayat A et al (2006). Primary hyperparathyroidism: A review of 177 cases. *Medical Science Monitor*, 12(2), CR86-89.
90. Levine M.A (2005). Primary hyperparathyroidism: 7000 years of progress, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 72(12), 1084-1098.

91. Alenezi S.A, Asa S.M, Elgazzar A.H (2015). Scintigraphic parathyroid imaging: concepts and new developments, *Research and Reports in Nuclear Medicine*, 5, 9-18.
92. Auffermann W, Guis M, Tavares N.J et al (1989). MRI signal intensity of parathyroid adenomas: correlation with histopathology. *American Journal of Roentgenology*, 153(4), 873-876.
93. Malabu U.H, Founda M.A (2007). Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases. *Medical Journal of Malaysia*, 62, 394-397.
94. Silverberg S.J, Clarke B.L, Peacock M et al (2014). Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(10), 3580–3594.
95. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S et al (2002). Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism a prospective randomized controlled trial. *Annals of Surgery*, 236(5), 543-551.
96. Khokar A.M, Kuchta K.M, Moo-Young T.A et al (2019). Increasing trend of bilateral neck exploration in primary hyperparathyroidism. *The American Journal of Surgery*, 219(3), 466-470.
97. García-Martín F, Guadalix S, García-Boyano F et al (2019). Does renal function improve after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism?. *Nefrologia*, 39(2), 160-167.
98. Yu Q.A, Liu K.P, Ma D.K et al (2019). Do symptoms and serum calcium levels affect the results of surgical treatment of primary hyperparathyroidism?. *BioMed Research International*, 1-8.

99. Flint R.S, Harman C.R, Carter J et al (2002). Primary hyperparathyroidism: referral patterns and outcomes of surgery. *ANZ Journal of Surgery*, 72, 200-203.
100. Mahmoud M.H.G (2017). Clinical presentation and outcome of surgical management of primary hyperparathyroidism: A single center-based case series in Egypt. *Journal of Head & Neck Physicians and Surgeons*, 5, 17-22.
101. Jovanovica M, Paunovica I, Zdravkovicb V et al (2020). Case-control study of primary hyperparathyroidism in juvenile vs. adult patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 131, 1-4.
102. Priya G, Jyotsna V.P, Gupta N (2008). Clinical and laboratory profile of primary hyperparathyroidism in India. *Postgraduate Medical Journal*, 84(987), 34-39.
103. Misgar R.A, Dar P.M, Masoodi S.R et al (2016). Clinical and laboratory profile of primary hyperparathyroidism in Kashmir Valley: A single - center experience. *The Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(5), 696-701.
104. Assadipour Y, Zhou H, Kuo E.J et al (2019). End-organ effects of primary hyperparathyroidism: A population-based study. *Surgery*, 165(1), 99-104.
105. Cassibba S, Pellegrino M, Gianotti L et al (2014). Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features. *Endocrine Practice*, 19, 1137-1142.
106. Walker M.D, Silverberg S.J (2017). Primary hyperparathyroidism. *Endocrinology*, 55(1), 3-5.

107. Berger A.D, Wu W, Eisner B.H et al (2009). Patients with primary hyperparathyroidism-why do some form stones?. *The Journal of Urology*, 181, 2141-2145.
108. Fraser W.D (2009). Hyperparathyroidism, *Lancet*, 374, 145-158.
109. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L et al (2012). Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *European Journal of Endocrinology*, 166, 1093-1100.
110. Pappachan J.M, Elnaggar M.N, Sodi R et al (2018). Primary hyperparathyroidism: findings from the retrospective evaluation of cases over a 6-year period from a regional UK centre. *Endocrine*, 62(1), 174-181.
111. Bhansali A, Masoodi S.R, Reddy S et al (2005). Primary hyperparathyroidism in north India: a description of 52 cases. *Annals of Saudi Medicine*, 25(1), 1-7.
112. Cipriani C, Biamonte F, Costa A.G et al (2015). Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(4), 1309-1315.
113. Ejlsmark-Svensson H, Bislev L.S, Rolighed L et al (2018). Predictors of renal function and calcifications in primary hyperparathyroidism: a nested case-control study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103, 3574-3583.
114. Mallette L. E, Bilezikian J.P, Heath D. A et al (1974). Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. *Medicine*, 53, 127-146.

115. Rapado A (1986). Arterial hypertension and primary hyperparathyroidism incidence and follow-up after parathyroidectomy. *American Journal of Nephrology*, 6, 49-50.
116. Sancho J.J, Rouco J, Riera-Vidal R et al (1992). Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension. *World Journal of Surgery*, 16, 732-736.
117. Chan A.K, Duh Q.Y, Katz M.H et al (1995). Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Annals of Surgery*, 222(3), 402-414.
118. Chen G, Xue Y, Zhang Q et al (2015). Is normocalcemic primary hyperparathyroidism harmful or harmless ?. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(6), 2420-2424.
119. Walker M.D, Dempster D.W, McMahon D.J et al (2012). Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(5), 1501–1507.
120. Nair C.G, Babu M, Jacob P et al (2016). Renal dysfunction in primary hyperparathyroidism; effect of Parathyroidectomy: A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery*, 36(2016), 383-387.
121. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L (2011). Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(8), 2377-2385.
122. Jodkowska A, Tupikowski K, Szymczak J et al (2016). interdisciplinary aspects of primary hyperparathyroidism: symptomatology in a series of 100 cases. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 25(2), 285–293.
123. Gopal R.A, Acharya S.V, Bandgar T et al (2010). Clinical profile of primary hyperparathyroidism from western India: A single center experience, *Journal of Postgraduate Medicine*, 56(2), 79-84.

124. Arya A.K, Bhadada S.K, Mukherjee S et al (2018). Frequency & predictors of pancreatitis in symptomatic primary hyperparathyroidism. *Indian Journal of Medical Research*, 148, 721-727.
125. Bhadada S.K, Arya A.K, Mukhopadhyay S et al (2017). Primary hyperparathyroidism: insights from the Indian PHPT registry. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 36(2), 238-245.
126. Thareja B.S, Manrai C.M, Shukla C.R et al (2019). Pancreatitis and hyperparathyroidism: Still a rare association. *Medical Journal Armed Forces India*, 75(4), 444-449.
127. Eastell R, Brandi M.L, Costa A.G et al (2014). Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth international workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99, 3570–3579.
128. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D et al (2019). The appropriate diagnosis of primary hyperparathyroidism. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*, 3(11), 730-741.
129. Pradeep P.V, Jayashree B, Mishra A et al (2011). Systematic review of primary hyperparathyroidism in India: the past, present, and the future trends. *International Journal of Endocrinology*, 1-7.
130. Boone D, Politz D, Lopez J et al (2017). Concentration of serum calcium is not correlated with symptoms or severity of primary hyperparathyroidism: An examination of 20,081 consecutive adults. *Surgery*, 161, 98-106.
131. Pradeep P.V, Mishra A, Agarwal G et al (2008). Long-term outcome after parathyroidectomy in patients with advanced primary hyperparathyroidism and associated vitamin D deficiency. *World Journal of Surgery*, 32(5), 829-835.

132. Mishra S.K, Agarwal G, Kar D.K et al (2001). Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India. *British Journal of Surgery*, 88, 708-714.
133. Levin K.E, Galante M, Clark O.H (1987). Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. *Surgery*, 101(6), 649-660.
134. Amin A.L, Wang T.S, Wade T.J et al (2011). Nonlocalizing imaging studies for hyperparathyroidism: where to explore first?. *Journal of the American College of Surgeons*, 213, 793-799.
135. Dordea M, Moore U, Batty J et al (2018). Correlation of surgeon-performed parathyroid ultrasound with the Perrier classification and gland weight. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 403(7), 897-903.
136. Tawfika A.I, Kamra W.H, Mahmouda W et al (2019). Added value of ultrasonography and Tc-99m MIBI SPECT/CT combined protocol in preoperative evaluation of parathyroid adenoma. *European Journal of Radiology Open*, 6(2019), 336-342.
137. Mingkwansook V, Buranont C, Watcharakorn A (2017). Ultrasonographic appearances of parathyroid gland hyperplasia in tertiary hyperparathyroidism. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 100 (5), S156-S161.
138. Chandramohan A, Sathyakumar K, John R.A et al (2014). Atypical ultrasound features of parathyroid tumours may bear a relationship to their clinical and biochemical presentation. *Insights Imaging*, 5, 103-111.
139. Korwar V, Chang F.Y, Teasdale E et al (2019). Stepwise approach for parathyroid localisation in primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery*, Published online: 11 November 2019, 1-7.

140. Swanson T.W, Chan S.K, Jones S.J et al (2010). Determinants of Tc-99m sestamibi SPECT scan sensitivity in primary hyperparathyroidism. *The American Journal of Surgery*, 199, 614-620.
141. Kelz R.R, Fraker D.L (2015). Hyperparathyroidism what preoperative imaging is necessary?. *Advances in Surgery*, 49, 247-262.
142. Marmin C, Toledano M, Lemaire S et al (2012). Computed tomography of the parathyroids: The value of density measurements to distinguish between parathyroid adenomas of the lymph nodes and the thyroid parenchyma. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 93, 597-603.
143. Saponaro F, Cetani F, Mazoni L et al (2019). Hypercalciuria: its value as a predictive risk factor for nephrolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism?. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1-6.
144. Hecht A, Gershberg H, Paul H.S (1975). Primary hyperparathyroidism laboratory and clinical data in 73 cases. *JAMA*, 233(6), 519-526.
145. Corbetta S, Baccarelli A, Aroldi A et al (2005). Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28(2), 122-128.
146. Cannon J, Lew J.I, Solorzano C.C (2010). Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes. *Surgery*, 148, 807-813.
147. Mazeh H, Stoll S.J, Robbins J.B et al (2012). Validation of the "Perrier" parathyroid adenoma location nomenclature. *World Journal of Surgery*, 36, 612-616.
148. Usta A, Alhan E, Cinel A et al (2015). A 20-year study on 190 patients with primary hyperparathyroidism in a developing country: Turkey experience. *International Surgery*, 100, 648-655.

149. Rivero V.P, Romero G.P, Palomino A.G et al (2008). Pre-operative symptoms and post-operative improvement in patients diagnosed with hyperparathyroidism. analysis of 120 consecutive cases. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 59(10), 485-488.
150. Guilmette J, Sadow P.M (2019). Parathyroid pathology. *Surgical Pathology*, 12, 1007 - 1019.
151. Tuvia H, Jacob S, Eitan Y et al (2005). Expression of p53, Ki-67 and Bcl-2 in Parathyroid Adenoma and Residual Normal Tissue. *Pathology Oncology Research*, 11(1), 45-50.
152. Stojadinovic A, Hoos A, Nissan A et al (2003). Parathyroid neoplasm: clinical, histopathological and tissue microarray-based molecular analysis. *Human Pathology*, 34, 54-64.
153. Karaarslan S, Yurum F.N, Kumbaraci B.S et al (2015). The Role of Parafibromin, Galectin-3, HBME-1, and Ki-67 in the differential diagnosis of parathyroid tumors. *Oman Medical Journal*, 30(6), 421-427.
154. Leong D.C.W, Lo J, Nguyen H et al (2019). The correlation of preoperative biochemical tests with parathyroid adenoma weight. Can we predict expected adenoma weight preoperatively?. *Asian Journal of Surgery*, 1-6.
155. Stern S, Mizrachi A, Strenov Y et al (2016). Parathyroid adenoma: a comprehensive biochemical and histological correlative study. *Clinical Otolaryngology*, 42(2), 381-386.
156. Albright F, Aub J.C, Bauer W (1934). Hyperparathyroidism a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *JAMA*, 102(6), 1276-1287.
157. Yadav S.K, Mishra S.K, Mishra A et al (2018). Changing profile of primary hyperparathyroidism over two and half decades: A study in tertiary referral center of North India. *World Journal of Surgery*, 42(9), 2732-2737.

158. Celik M, Guldiken S, Ayturk S et al (2017). Benign and malignant thyroid gland diseases in the patients with primary hyperparathyroidism. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 7(2), 117-120.
159. Wright M.C, Jensen K, Mohamed H et al (2017). Concomitant thyroid disease and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. *Gland Surgery*, 6(4), 368-374.
160. Vargas-Ortega G, Balcázar-Hernández L, González-Virla B et al (2018). Symptomatic primary hyperparathyroidism as a risk factor for differentiated thyroid cancer. *Journal of Thyroid Research*, 1-6.
161. Khan Z.F, Lew J.I (2019). Intraoperative parathyroid hormone monitoring in the surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocrinology and Metabolism*, 34, 327-339.
162. Yadav S.K, Mishra S.K, Mishra A et al (2019). Surgical management of primary hyperparathyroidism in the era of focused parathyroidectomy: A study in tertiary referral centre of North India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 23, 468-472.
163. Lorenz K, Nguyen-Thanh P, Dralle H (2000). Unilateral open and minimally invasive procedures for primary hyperparathyroidism: a review of selective approaches. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 385, 106-117.
164. Vuong C, Frank E, Simental A.A et al (2018). Outcomes of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism with nonlocalizing preoperative imaging. *Head & Neck*, 41(3), 666-671.
165. Makay O, Ozcinar B, Simsek T et al (2017). Regional clinical and biochemical differences among patients with primary hyperparathyroidism. *Balkan Medical Journal*, 34, 28-34.

166. Murray S.E, Priya R.P, Pontes D.S et al (2013). Timing of symptom improvement after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 154(6), 1463-1469.
167. Pasiaka J.L, Parsons L, Jones J (2009). The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery*, 146, 1006-1013.
168. Walker M.D, McMahan D.J, Inabnet W.B et al (2009). Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(6), 1951–1958.
169. Walker M.D, Silverberg S.J (2007). Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: improves bones but not psychic moans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(5), 1613–1615.
170. Chiang C.Y, Andrewes D.G, Anderson D et al (2005). A controlled, prospective study of neuropsychological outcomes post parathyroidectomy in primary hyperparathyroid patients. *Clinical Endocrinology*, 62, 99-104.
171. Caldwell M, Laux J, Clark M et al (2019). Persistently elevated pth after parathyroidectomy at one year: experience in a tertiary referral center. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104, 4473-4480.
172. David O, Loewenthal N, Haim A et al (2020). Diagnosis, management, and possible prevention of hungry bone syndrome in an adolescent with primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *The Israel Medical Association Journal*, 22, 122-124.

173. Cusano N.E, Rubin M.R, Silva B.C et al (2018). Skeletal microstructure and estimated bone strength improve following parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103, 196-205.
174. Cong X, Shen L, Gu X (2018). Current opinions on nephrolithiasis associated with primary hyperparathyroidism. *Urolithiasis*, 46(5), 453-457.

BỆNH ÁN MÃU NGHIÊN CỨU U TUYẾN CẬN GIÁP

Số hồ sơ:

I. HÀNH CHÍNH

- Họ và tên: Tuổi: Giới: nam / nữ
- Nghề nghiệp:
- Địa chỉ:
- Điện thoại:
- Ngày vào viện: ra viện: Khoa chuyển đến:

II. Lí do vào viện khám bệnh:

III. Tiền sử:

1. Bản thân:

- Viêm tụy: có không thời gian:(tháng)
Loại viêm tụy: cấp tính mạn tính số đợt viêm cấp:
- Bệnh Gout: Tăng HA.... Bệnh khác:
2. TS gia đình: Bị u tuyến nội tiết: cókhông Loại U:

IV. Triệu chứng lâm sàng:

1. Thời gian bị bệnh:tháng (tính từ khi biến chứng hoặc triệu chứng đầu tiên).

2. Dấu hiệu thận tiết niệu:

- Sỏi thận: có không thời gian:(tháng).
+ bên nào: bên phải bên trái hai bên
+ vị trí sỏi: bể thận niệu quản bàng quang
Đã phẫu thuật lấy sỏi thận: mấy lần: bên nào: tái phát:
Số lượng sỏi thận (cả hai bên): viên. Kích thước sỏi to nhất: mm.
- Vôi hóa thận: có không thời gian:(tháng).
+ bên nào: bên phải bên trái hai bên
Vị trí vôi hóa: nhu mô đài thận
- Suy thận: có không độ suy thận: thời gian:(tháng)
- Rối loạn nước tiểu: có không thời gian:(tháng)
+ Tiểu ra sỏi: có không mấy lần:

- + Nhiễm khuẩn tiết niệu: có không mấy lần:..... điều trị:.....
- + Tiểu ra máu: có không
- + Tiểu ra mủ: có không
- Rối loạn tiểu tiện: có không thời gian:(tháng)
- + Tiểu buốt: có không
- + Tiểu rát: có không
- + Tiểu đêm nhiều: có không số lần/đêm:
- Tiểu nhiều: có không thời gian:(tháng) số lượng/24h:

3. Dấu hiệu cơ xương khớp:

* Dấu hiệu xương:

- Gãy xương bệnh lí: có không thời gian:(tháng) mấy lần: vị trí:.....
- Nguyên nhân gãy xương:.....
- Cách điều trị:..... kết quả:.....

- Đau xương: có không thời gian:(tháng)

+ Vị trí đau:

- + Thời gian đau: liên tục không liên tục

+ Điều trị: kết quả:....

- Loãng xương: có không thời gian:(tháng)

Nguy cơ gãy xương: cao trung bình thấp không có nguy cơ

- U xương: có không thời gian:(tháng) vị trí u: nguyên nhân u:

* Dấu hiệu khớp:

- Đau khớp: có không thời gian:(tháng)

+ Vị trí:.....

- + Thời gian đau: liên tục không liên tục

+ nguyên nhân đau khớp (chẩn đoán):.....

- Sung khớp có không thời gian:(tháng)

+ Vị trí:

- + Thời gian sung đau: liên tục không liên tục

* Dấu hiệu cơ:

- Teo cơ: có không thời gian:(tháng)
- + Vị trí: gốc chi (đùi, cánh tay) ngọn chi(bàn tay, chân)
- + Mức độ: teo nhiều teo ít teo vừa
- Giảm trương lực cơ: có không thời gian:(tháng)
- Mỏi cơ: có không thời gian:(tháng)
- Mức độ: nhẹ vừa nặng

• Tình trạng vận động:

- Đi lại bình thường không tự đi lại được đi lại khó khăn thời gian:
- Sinh hoạt: bình thường không tự phục vụ được
- Lao động: Bình thường không lao động được

4. Dấu hiệu tâm thần kinh:

- Run tay chân: có không thời gian:(tháng)
- Trầm cảm, buồn bã: có không thời gian:(tháng)
- Mức độ: nhẹ vừa nặng (u ám)
- Giảm trí nhớ: có không thời gian:(tháng)
- Mất ngủ: có không thời gian:(tháng)

5. Dấu hiệu tim mạch:

- Tăng huyết áp: có không thời gian:(tháng)
- + mức độ tăng: nhẹ vừa nặng
- + đáp ứng với điều trị: tốt trung bình không đáp ứng không rõ
- + vôi hóa mạch máu, van tim: có không

Vị trí lắng đọng canxi:

- Điện tim: bình thường bất thường

Khoảng QT: ms QTc: ms.

Bất thường điện tim: QT ngắn ST chênh sóng Orbone(J) khác

- Dấu hiệu khác:

6. Dấu hiệu không đặc hiệu:

- Mệt mỏi: có không thời gian:(tháng)
- + mức độ mệt: nhẹ vừa nặng

- Khát nhiều: có không thời gian:(tháng) lượng nước uống/24h:
- Chán ăn: có không thời gian:(tháng) mức độ: nhẹ vừa nặng
- Gày sút: có không thời gian:(tháng) Cân nặng hiện tại: kg
+ số cân sút: kg
- + thời gian bị sút cân: tháng
- Ảnh hưởng bệnh tới sinh hoạt, lao động: có không thời gian:(tháng)
mức độ ảnh hưởng: Nhẹ Vừa Nặng (tàn phế)
- Dấu hiệu khác:

7. Thăm khám cùng cổ:

- Thăm khám khối u

- + **Sung phồng cổ:** có không
 - o vị trí: cổ trước cổ bên
 - o biến dạng cổ: có không
- + **Sờ:** Có thấy u Không thấy Không rõ
 - o Mật độ u: chắc mềm cứng không rõ
 - o Di động u: không di động di động khi nuốt hạn chế di động
 - o Vị trí u: thùy phải thùy trái hõm ức khác:
 - o Kích thước u đo trên lâm sàng:

- Dấu hiệu khác:

- + Liệt dây thanh: có không bên liệt: trái phải
- + Bệnh tuyến giáp kèm theo: có không

Chẩn đoán bệnh tuyến giáp:

V. Cận lâm sàng:

1. Xét nghiệm sinh hóa trước phẫu thuật:

1.1. Chỉ số đánh giá cường cận giáp

Chỉ số	Nồng độ	Giá trị		
		Tăng	Bình thường	Giảm
Canxi máu				
Canxi ion hóa				
PTH máu				
Phospho máu				
Phosphatase kiềm(ALP)				

1.2. Chức năng thận:

Chỉ số	Nồng độ	Giá trị			MLCT
		Tăng	Bình thường	Giảm	
Urê máu					
Creatinin máu					

2. Siêu âm.:

- Thấy u: có thấy không thấy
- Khẳng định u UCG: nghi ngờ khẳng định không rõ không thấy gì
- Âm vang: tăng âm giảm âm hỗn hợp âm trống âm
- Vị trí: mặt sau thùy P tuyến giáp mặt sau thùy trái: dưới thùy phải
dưới thùy trái TG hõm ức thượng đòn khác:....
- Giới hạn: rõ không rõ Kích thước lớn nhất trên siêu âm:.....mm.
- Làm siêu âm doppler: có không
- Tăng sinh mạch: có không Vị trí: trong khối u chu vi
Mức độ: ít trung bình nhiều
- Đối chiếu trong PT: Chẩn đoán vị trí trên siêu âm: đúng sai
Siêu âm phát hiện u không phát hiện u:

3. Xạ hình: có không

- Kỹ thuật chụp: KT hai pha KT hiệu ứng trừ Kết hợp hai PP
- Có ổ bắt phóng xạ: có không
- Vị trí: cực trên thùy phải cực trên thùy trái

cực dưới thùy phải

cực dưới thùy trái

hõm ức lệch phải

hõm ức lệch trái

Khác:.....

- Đối chiếu trong PT: Chẩn đoán vị trí trên xạ hình: đúng sai

4. Chụp MRI: có không

- Thấy u: có thấy không thấy

- Khẳng định u UCG: nghi ngờ khẳng định không rõ không thấy gì

- Phát hiện u: có không Kích thước u:.....mm.

- Ảnh T1WI: tăng tín hiệu giảm tín hiệu đồng tín hiệu TG

- Ảnh T2WI: tăng tín hiệu giảm tín hiệu đồng tín hiệu TG

- Ngấm thuốc sau tiêm: có ngấm thuốc không ngấm thuốc

- Mức độ ngấm thuốc: ít vừa nặng

- Vị trí: cực trên thùy phải cực trên thùy trái

cực dưới thùy phải cực dưới thùy trái

hõm ức lệch phải hõm ức lệch trái

Khác:.....

- Đối chiếu PT: Chẩn đoán vị trí trên MRI: đúng sai

5. Chụp CT: có không

- Phát hiện u: có không

- Khẳng định u UCG: nghi ngờ khẳng định không rõ không thấy gì

- Đặc điểm u: tăng tỷ trọng giảm tỷ trọng đồng tỷ trọng TG tỷ trọng hỗn hợp

- Giới hạn u: Rõ không rõ Kích thước u:.....mm.

- Ngấm thuốc sau tiêm: Có ngấm thuốc Không ngấm thuốc

- Mức độ ngấm thuốc: ít Vừa Nặng

- Vị trí: Cực trên thùy phải Cực trên thùy trái

Cực dưới thùy phải Cực dưới thùy trái

Hõm ức lệch phải Hõm ức lệch trái

Khác:.....

- Đối chiếu PT: đúng sai

6. Siêu âm bụng:

- Sỏi thận: có không

- Vôi hóa thận: có không

7. Đo mật độ xương:

Chỉ số	Vị trí đo	
	Cột sống	Cổ xương đùi
Mật độ xương		
T score		

VI. Phẫu thuật: Ngày PT (dd/mm/yy):/...../.....

1. Loại phẫu thuật: cắt TCG tối thiểu TD một bên TD hai bên

- Nguyên nhân thăm dò hai bên:

- Nguyên nhân TD một bên:

2. Số lượng u: một u hai u

3. Bên có u: bên phải bên trái hai bên

4. Vị trí u:

U thứ nhất: bên trái bên phải loại A B C D E F G

U thứ hai: bên trái bên phải loại A B C D E F G

5. Tuyến giáp: bình thường có nhân

- Cắt TG kèm theo: cắt thùy T thùy P toàn bộ cắt gân toàn bộ không cắt

- Lý do cắt TG: nhân TG bướu cổ đơn thuần UCG dính tuyến giáp

❖ **Kỹ thuật phụ trợ trong PT:**

Cắt lạnh: số lần cắt lạnh: kết quả cắt lạnh:

Định lượng PTH: số lần định lượng PTH:

sau lấy u lần 1 10 phút: Tỷ lệ giảm so trước PT:

sau lấy u lần 2 10 phút: Tỷ lệ giảm so trước PT:

sau lấy u lần 3 10 phút: Tỷ lệ giảm so trước PT:

VII. Giải phẫu bệnh:

1. Cắt lạnh: có không

- Chẩn đoán cắt lạnh: mô hạch mô tuyến giáp mô cận giáp

- Bản chất u: u lành u ác quá sản tuyến bình thường

- Đối chiếu: đúng sai

2. Giải phẫu bệnh sau mổ:

2.1 Đại thể: + Hình dáng u: tròn bầu dục dài nhiều múi

+ màu sắc: đỏ trắng nâu

+ Kích thước: mm

+ Mật độ u: chắc cứng mềm

+ Tính chất: U đặc u nang u hỗn hợp

+ Xâm lấn tổ chức xung quanh: có không mô bị u xâm lấn

2.2. Vi thể: chính bào tế bào ưa a xít u mỡ u dạng nhú u dạng nang

vi u tuyến u tế bào sáng u không điển hình Số tiêu bản HE:.....

- Hóa mô miễn dịch sau PT: Nhuộm tiến cứu hồi cứu không nhuộm HMMD

Số tiêu bản HMMD:.....

Dấu ấn	Dương tính	Âm tính	Khác
PTH			
Parafibromin			
Ki67			

- Mô bệnh học TG sau PT:

U tuyến lành tính ung thư bướu cổ đơn thuần VTG mạn tính

TG bình thường Khác:

VIII. Sau mổ

1. Biến chứng sau mổ:

- Chảy máu: có không xử trí:

- Tụ dịch vùng cổ: có không xử trí:

- Liệt quặt ngược sau mổ: có không xử trí:

- Nhiễm trùng vết mổ: có không xử trí:

- Hạ canxi máu sau mổ: có không xử trí:

Biểu hiện LS: không triệu chứng tê bì chi cơn tetani

+ Ngày XN hạ canxi máu sau PT:

+ Ngày xuất hiện tê bì, co rút SM:

+ Cơn tetani: có không xuất hiện sau mổ ngày: Kéo dài:.... ngày

+ Điều trị: tiêm can xi uống canxi không điều trị kết hợp uống và tiêm

Kết quả: đỡ khỏi không đỡ

+ Thời gian bị hạ canxi trên LS (ngày): tê bì:..... co rút:.....

+ Thời gian XN bị hạ canxi:.....ngày

- Hội chứng xương đôi canxi: có không

- **Điều trị biến chứng:**

2. Thay đổi sớm ngay sau PT 1 tuần

Dấu hiệu	Tăng	Không đổi	Giảm	Hết	Ghi chú
Khát nhiều					
Tiểu nhiều					
Mệt mỏi					
Đau xương dài					
Đau khớp					
Mất ngủ					
Chán ăn					
Run tay					

- **Tăng cân:** có không Số cân tăng: kg . Cân nặng lúc ra viện: kg.

3. Xét nghiệm sau phẫu thuật:

Ngày Chỉ số	1	2	3	4	5	6	7
Canxi máu							
Canxi ion							
PTH máu							
Phospho máu							
ALP							

PHIẾU KHÁM LẠI THEO DÕI SAU PHẪU THUẬT U TUYẾN CẬN GIÁP

Họ tên BN: _____ tuổi: . Ngày PT: / / Khám lại lần:

Ngày khám lại: / / . Thời gian tính từ khi PT: _____ tháng.

1. Thay đổi một số dấu hiệu:

1.1. Thay đổi dấu hiệu thận:

- Sỏi thận: hết sỏi giảm không đổi tăng

- Suy thận: hết giảm không đổi tăng

Độ suy thận hiện tại:

Urea máu: creatinin máu: Ceatinin niệu:

- Khát nhiều, tiểu nhiều: hết giảm không đổi tăng

Lượng nước tiểu 24h (L):

1.2. Thay đổi dấu hiệu xương khớp:

- Đau xương: hết giảm không đổi tăng

- Thay đổi chỉ số T score, mật độ xương:

Chỉ số	Cột sống	Cổ xương đùi
Mật độ xương		
T score		

- Teo cơ yếu cơ: hết Giảm không đổi tăng Khác:.....

- Đau khớp: hết Giảm không đổi tăng Khác:.....

1.3. Thay đổi toàn thân:

- Mệt mỏi: hết giảm không đổi tăng

- Chán ăn: hết giảm không đổi tăng

- Tình trạng mất vận động: Đánh giá sự hồi phục vận động theo mức độ:

không đổi , đi lại bình thường , không đi lại được , đi lại cần có trợ giúp .

- Cân nặng: _____ kg. so trước PT: giảm kg không đổi tăng kg.

1.4. Thay đổi tâm thần kinh:

- Mất ngủ: hết giảm không đổi tăng

- Run tay: hết giảm không đổi tăng

2. Xét nghiệm:

2.1 Siêu âm cổ: có u tuyến cận giáp không có u

Có nhân TG Không nhân TG Khác:.....

2.2 siêu âm bụng: có sỏi thận không có sỏi thận

sỏi 1 bên Sỏi hai bên Khác:.....

2.3 Xét nghiệm máu và nước tiểu:

	Kết quả	Đánh giá	Ghi chú
Canxi máu			
Canxi ion			
PTH			
phospho			
ALP			
U rê máu			
Creatinin máu			

2.4 Điện tim:

Bình thường: bất thường: kiểu bất thường:

3. Đánh giá chung:

Cường cận giáp: có không

Vết mổ: sẹo tốt sẹo xấu sẹo không liền

Đánh giá chung: tốt khá thất bại (xấu)

4. Vấn đề khác sau phẫu thuật:

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU
TẠI KHOA TAI MŨI HỌNG BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

Đề tài “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả phẫu thuật u tuyến cận giáp lành tính”.

STT	HỌ TÊN	TUỔI	NGÀY VÀO VIỆN	NGÀY RA VIỆN	MÃ LƯU TRỮ (ICD 10)
1.	Vũ Thị Đ.	61	23.03.10	26.04.10	M10/73
2.	Nguyễn Thị Băng T.	30	15.06.10	23.06.10	D35/1
3.	Đặng Thị O.	64	03.06.11	06.07.11	J18/366
4.	Trần văn H.	30	31.01.12	02.03.12	E21/1
5.	Nguyễn Thị D.	50	12.12.12	03.01.13	E21/2
6.	Nguyễn Thị H.	55	18.06.13	11.07.13	E21/4
7.	Trương Thị T.	60	21.06.13	15.07.13	E21/1
8.	Dương Trọng P.	32	09.08.13	27.08.13	E21/3
9.	Vũ Thị D.	35	08.01.14	27.01.14	E21/5
10.	Nguyễn Thị M.	52	24.04.14	16.05.14	D35/1
11.	Nguyễn Ngọc D.	19	21.05.14	05.06.14	E21/3
12.	Nguyễn Thị D.	47	16.06.14	07.07.14	E21/10
13.	Bùi thị S.	48	08.10.14	15.10.14	E21/9
14.	Phạm Thị D.	58	09.10.14	27.10.14	E21/8
15.	Phạm Thị D.	49	13.10.14	23.10.14	E21/7
16.	Đinh Thị L.	53	05.11.14	25.11.14	E21/4
17.	Bùi Thị L.	52	10.11.14	27.11.14	E21/1
18.	Vũ Thị Kim Y.	55	28.11.14	22.12.14	E21/2
19.	Lê Thị L.	57	19.12.14	03.01.15	E21/6
20.	Nguyễn Thị L.	36	24.03.15	16.04.15	E21/14
21.	Trần Thị M.	54	19.05.15	09.06.15	C73/93
22.	Đặng Thanh G.	38	04.06.15	19.06.15	E21/11
23.	Phạm Đức H.	51	09.06.15	23.06.15	E21/17
24.	Nguyễn Thị S.	55	24.06.15	09.07.15	E21/15
25.	Vũ Thị T.	65	07.07.15	23.07.15	E21/5
26.	Phan Hoài N.	33	13.07.15	13.08.15	E21/9
27.	Lê Nhật H.	17	21.08.15	07.09.15	E21/6
28.	Lê Thị G.	44	25.08.15	15.09.15	E21/7
29.	Nguyễn Thị H.	39	16.09.15	28.09.15	E21/1



Handwritten signature

30.	Lê Minh Q .	37	30.09.15	13.10.15	E21/16
31.	Nguyễn Thị Lan A.	46	13.10.15	29.10.15	E21/10
32.	Nguyễn Văn H.	15	18.10.15	05.11.15	E21/13
33.	Đặng Hữu K.	65	20.10.15	12.11.15	E21/12
34.	Bùi Thị H.	53	20.10.15	09.11.15	E21/2
35.	Nguyễn Thị Kim A.	56	03.12.15	17.12.15	E21/3
36.	Mai Thị V.	78	09.12.15	21.12.15	E21/8
37.	Đinh Thị N.	55	15.12.15	31.12.15	E21/4
38.	Nguyễn Thị V.	46	23.02.16	29.03.16	E21/5
39.	Lưu Thị H.	37	03.03.16	24.03.16	E21/14
40.	Nguyễn Thị L.	63	11.03.16	31.03.16	E21/6
41.	Trần văn L.	38	23.05.16	09.06.16	E21/8
42.	Bùi Quang N.	65	01.06.16	30.06.16	E21/7
43.	Nguyễn Thị L.	39	13.06.16	23.06.16	E21/4
44.	Nguyễn Thị A.	39	16.06.16	30.06.16	E21/8
45.	Nguyễn Thị D.	71	18.07.16	04.08.16	E21/21
46.	Nguyễn Thị ThanhH.	39	16.08.16	01.09.16	E21/9
47.	Nguyễn Thị D.	63	31.08.16	19.09.16	E21/10
48.	Lê Thị O.	52	07.09.16	26.09.16	E21/13
49.	Phạm Thị T.	52	22.09.16	17.10.16	E21/2
50.	Nguyễn Đỗ Thanh T.	55	06.10.16	24.10.16	D35/1
51.	Nguyễn Thị D.	54	04.11.16	25.11.16	E21/12
52.	Hà Thị T.	74	09.11.16	02.12.16	E21/19
53.	Lê Thị H.	53	15.11.16	28.11.16	E21/16
54.	Đỗ Thị T.	49	15.11.16	19.12.16	E21/15
55.	Từ Q.	76	16.11.16	28.11.16	E21/17
56.	Quan Thị Kim L.	70	19.11.16	08.12.16	E21/3
57.	Dương Toàn H.	43	23.11.16	08.12.16	E21/20
58.	Nguyễn Thị H.	46	30.11.16	08.12.16	E21/11
59.	Đỗ Thị D.	79	02.02.17	13.02.17	E21/12
60.	Chu Thị T.	42	07.02.17	22.02.17	E21/13
61.	Dương Thị V.	40	08.02.17	16.02.17	E20/1
62.	Đàm Tuấn D.	51	16.02.17	01.03.17	E21/9
63.	Lê Thị V.	46	18.02.17	14.03.17	E21/5
64.	Trương Văn T.	70	21.02.17	16.03.17	E21/14
65.	La Thị M.	62	22.02.17	16.03.17	E21/16



Handwritten signature

66.	Kim Thị O.	43	09.03.17	27.03.17	E21/15
67.	Vũ Thị H.	59	13.03.17	20.03.17	E21/11
68.	Trần Thị L.	46	13.03.17	05.03.17	E21/3
69.	Nguyễn Thị S.	44	10.04.17	26.04.17	C73/404
70.	Nguyễn Tiến D.	45	19.05.17	08.06.17	E21/1
71.	Lương Thị B.	42	28.05.17	06.06.17	E21/10
72.	Hồ Thị Thụy H.	37	07.06.17	15.06.17	D34/20
73.	Vũ Đăng K.	65	04.07.17	17.07.17	E21/6
74.	Tô Tiến H.	34	11.07.17	24.07.17	E21/4
75.	Trương Thị O.	42	04.10.17	23.10.17	E21/8
76.	Dương Thị T.	33	04.10.17	23.10.17	E21/7
77.	Đỗ Thị O.	50	17.12.17	22.12.17	E21/2

XÁC NHẬN CỦA TỔ LƯU TRỮ HỒ SƠ

Bs. Vũ Trung Lương đã nghiên cứu 77 bệnh án có tên và mã lưu trữ như trên



Nguyễn Thụy Hoàng

Hà Nội ngày 06 tháng 04 năm 2020
PHÒNG KHTH BỆNH VIỆN BẠCH MAI



PHÓ TRƯỞNG PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP
 ThS.BS. Trần Chí Sơn