

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

NGUYỄN XUÂN HẬU

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ SINH THIẾT
HẠCH CỦA TRONG BỆNH UNG THƯ
TUYẾN GIÁP**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Lê Văn Quảng

HÀ NỘI - 2019

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban giám hiệu, Phòng quản lý đào tạo Sau đại học, Bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội, Ban giám đốc Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Phòng kế hoạch tổng hợp cùng các khoa phòng bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Với tất cả lòng kính trọng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS Lê Văn Quảng, Chủ nhiệm bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa UB và CSGN - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Phó giám đốc Bệnh viện K người thầy trực tiếp hướng dẫn luận án, đã tận tình chỉ bảo, giúp đỡ và động viên tôi trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn các Thầy cô trong bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và truyền đạt kiến thức cho tôi trong quá trình học tập.

Tôi xin được gửi lời tri ân đến những bệnh nhân đã tham gia trong nghiên cứu này, cũng như những bệnh nhân tôi đã may mắn được tham gia khám và điều trị trong suốt những năm qua, họ là những người thầy đã cho tôi vô vàn bài học, kinh nghiệm quý báu.

Tôi vô cùng biết ơn gia đình, bố mẹ hai bên, vợ và các con đã luôn ủng hộ, động viên tôi học tập, phấn đấu và trưởng thành trong cuộc sống và sự nghiệp.

Hà Nội, ngày tháng năm 2019

Nguyễn Xuân Hậu

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Xuân Hậu, nghiên cứu sinh khóa 35 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS. TS. Lê Văn Quảng
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 2019

Nguyễn Xuân Hậu

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi là :

Xác nhận rằng

- Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu lâm sàng ***ngiên cứu giá trị sinh thiết hạch cửa trong bệnh ung thư tuyến giáp*** tại khoa Ung bướu- chăm sóc giảm nhẹ ngày/...../....., Trang), và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.
- Tôi đã có thời gian và cơ hội được cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu):

Có

Không

Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu này

Ký tên của người tham gia	Ngày / tháng / năm
Nếu cần,	
* Ghi rõ họ tên và chữ ký của người làm chứng	Ngày / tháng / năm
Ghi rõ họ tên và chữ ký của người hướng dẫn	Ngày / tháng / năm

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ)
CT	: Computed tomography (Chụp cắt lớp vi tính)
FDA	: Food and Drug Administration (Cục quản lý thực phẩm và dược)
FNA	: Fine Needle Aspiration (Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ)
FT3	: Free Triiodothyronin
FT4	: Free Tetraiodothyronin
MBH	: Mô bệnh học
MRI	: Magnetic Resonance Imaging (Chụp cộng hưởng từ)
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network (Hiệp hội phòng chống ung thư Hoa Kỳ)
PTC	: Papillary thyroid cancer (Ung thư tuyến giáp thể nhú)
SLN	: Sentinel lymph node (Hạch cửa)
SLNB	: Sentinel lymph node biopsy (Sinh thiết hạch cửa)
TNM	: Tumor- Node- Metastasis (U - Hạch - Di căn xa)
TRH	: Thyrotropin Releasing Hormone (Hormon kích thích sinh thyrotropin)

TSH : Thyroid Stimulating Hormon
(Hormon kích thích giáp trạng)

UTBMTG : Ung thư biểu mô tuyến giáp

UTTG : Ung thư tuyến giáp

WDTC : Well differency thyroid cancer
(Ung thư tuyến giáp biệt hóa cao)

WHO : World Health Organization
(Tổ chức Y tế thế giới)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Phôi thai học, giải phẫu, mô học và sinh lý tuyến giáp	3
1.1.1. Phôi thai học	3
1.1.2. Giải phẫu tuyến giáp	3
1.1.3. Mô học tuyến giáp	4
1.1.4. Sinh lý học	5
1.2. Dịch tễ học, nguyên nhân và yếu tố nguy cơ ung thư tuyến giáp	6
1.2.1. Dịch tễ học	6
1.3. Đặc điểm bệnh học	8
1.3.1. Đặc điểm lâm sàng	8
1.3.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng	9
1.3.3. Chẩn đoán	16
1.4. Điều trị ung thư giáp trạng	20
1.4.1. Phẫu thuật	20
1.4.2. Điều trị I ¹³¹	22
1.4.3. Điều trị hormon	24
1.4.4. Xạ trị	24
1.4.5. Hóa chất	24
1.4.6. Điều trị đích	24
1.4.7. Theo dõi sau điều trị	25
1.5. Vấn đề hạch cửa trong ung thư tuyến giáp	27
1.5.1. Giới thiệu	27
1.5.2. Sinh thiết hạch cửa	28
1.5.3. Hạch cổ trong ung thư tuyến giáp	29
1.5.4. Sinh thiết hạch cửa trong ung thư tuyến giáp	39

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	46
2.1. Đối tượng nghiên cứu	46
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	46
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	46
2.2. Phương pháp nghiên cứu	46
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả tiến cứu	46
2.2.2. Cỡ mẫu	46
2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu	47
2.3. Quy trình xét nghiệm bệnh phẩm	52
2.3.1. Đối với hạch cửa	52
2.3.2. Đối với hạch cổ	50
2.3.3. Đối với khối u tuyến giáp	50
2.4. Kết quả của phương pháp hiện hình sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen và các yếu tố liên quan.	54
2.4.1. Tính giá trị chẩn đoán qua các chỉ số đánh giá	54
2.4.2. Kết quả của phương pháp hiện hình sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen và một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp .	56
2.4.3. Giá trị của sinh thiết hạch cửa trong chẩn đoán di căn hạch cổ	57
2.5. Xử lý số liệu	60
2.6. Khía cạnh đạo đức của đề tài	61
2.6.1. Nguy cơ và rủi ro	61
2.6.2. Lợi ích	61
2.6.3. Tính tự nguyện	61
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	61
3.1. Kết quả phương pháp hiện hình và sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen trong bệnh ung thư tuyến giáp và các yếu tố ảnh hưởng đến giá trị của phương pháp	61

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân	61
3.1.2. Kết quả phương pháp hiện hình và sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp	70
3.2. Giá trị của sinh thiết hạch cửa trong chẩn đoán di căn hạch cổ	74
3.2.1. Tình trạng di căn hạch cửa qua sinh thiết tức thì	74
3.2.2. Tình trạng di căn hạch cửa qua mô bệnh học thường quy	75
3.2.3. Số lượng hạch cửa di căn qua mô bệnh học thường quy	75
3.2.4. Liên quan giữa hạch cửa trên sinh thiết tức thì và trên mô bệnh học...	75
3.2.5. Kết quả xét nghiệm hạch cổ	76
3.2.6. Đối chiếu kết quả xét nghiệm hạch cửa với kết quả hạch cổ	76
3.2.7. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT và các yếu tố	79
3.2.8. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên MBH với các yếu tố.....	82
3.2.9. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố	85
3.2.10. Tác động của các yếu tố đến tỷ lệ âm tính giả của phương pháp	87
3.2.11. Phân tích đa biến mối tương quan giữa tình trạng âm tính giả của phương pháp và các yếu tố tiên lượng	88
Chương 4: BÀN LUẬN	90
4.1. Kết quả phương pháp hiện hình và sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen trong bệnh ung thư tuyến giáp và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến giá trị của phương pháp.	90
4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân	90
4.1.2. Kết quả phương pháp hiện hình và sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp	98
4.2. Giá trị của sinh thiết hạch cửa trong chẩn đoán di căn hạch cổ	105
4.2.1. Tình trạng hạch cửa qua sinh thiết tức thì	105

4.2.2. Tình trạng hạch cửa qua MBH thường quy	105
4.2.3. Mối liên quan giữa hạch cửa trên STTT và trên MBH	106
4.2.4. Kết quả xét nghiệm hạch cổ	106
4.2.5. Đối chiếu kết quả xét nghiệm hạch cửa với kết quả hạch cổ	106
4.2.6. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT và các yếu tố	113
4.2.7. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên MBH với các yếu tố	115
4.2.8. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố	117
4.2.9. Tác động của các yếu tố đến tỷ lệ âm tính giả của phương pháp	121
KẾT LUẬN	123
DANH MỤC CÁC BÀI BÁO KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1.	Đặc điểm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu	61
Bảng 3.2.	Thời gian phát hiện đến khi vào viện	62
Bảng 3.3.	Lý do khám bệnh và triệu chứng cơ năng	62
Bảng 3.4.	Đặc điểm u trên lâm sàng	63
Bảng 3.5.	Đặc điểm u trên siêu âm tuyến giáp	64
Bảng 3.6.	Số lượng u trên siêu âm	65
Bảng 3.7.	Kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ	69
Bảng 3.8.	Xét nghiệm hormone tuyến giáp trước phẫu thuật.....	70
Bảng 3.9.	Sinh thiết tức thì u tuyến giáp.....	67
Bảng 3.10.	Phương pháp phẫu thuật tuyến giáp	68
Bảng 3.11.	Mô bệnh học ung thư tuyến giáp	71
Bảng 3.12.	Tình trạng viêm tuyến giáp kèm theo	72
Bảng 3.13.	Mức độ xâm lấn u	72
Bảng 3.14.	Tỷ lệ phát hiện hạch cửa bằng Xanh Methylen	70
Bảng 3.15.	Một số yếu tố ảnh hưởng đến phương pháp	70
Bảng 3.16.	Số lượng hạch cửa phát hiện.....	71
Bảng 3.17.	Vị trí hạch cửa trong nhóm trước khí quản	73
Bảng 3.18.	Số lượng hạch cổ vét được	74
Bảng 3.19.	Tình trạng di căn hạch cửa qua sinh thiết tức thì	74
Bảng 3.20.	Tình trạng di căn hạch cửa qua mô bệnh học thường quy	75
Bảng 3.21.	Số lượng hạch cửa di căn qua mô bệnh học	75
Bảng 3.22.	Liên quan giữa hạch cửa trên sinh thiết tức thì và mô bệnh học... ..	75
Bảng 3.23.	Đối chiếu kết quả xét nghiệm hạch cửa trên sinh thiết tức thì với kết quả xét nghiệm hạch cổ	76

Bảng 3.24.	Đôi chiếu kết quả xét nghiệm hạch cửa trên mô bệnh học với kết quả xét nghiệm hạch cổ	80
Bảng 3.25.	Kết quả các chỉ số đánh giá	81
Bảng 3.26.	Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT với các yếu tố	82
Bảng 3.27.	Mối tương quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT và các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến	80
Bảng 3.28.	Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên MBH với các yếu tố	82
Bảng 3.29.	Mối tương quan giữa tình trạng hạch cửa và các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến	83
Bảng 3.30.	Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố	85
Bảng 3.31.	Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ và các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến	86
Bảng 3.32.	Mối liên quan giữa tỷ lệ âm tính giả của phương pháp với các yếu tố	90
Bảng 3.33.	Mối tương quan giữa tình trạng âm tính giả của phương pháp và các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến	91
Bảng 4.1.	Tỷ lệ phát hiện hạch cửa theo các nghiên cứu	100
Bảng 4.2.	Kết quả các chỉ số nghiên cứu theo Dan-Gui Yan	111
Bảng 4.3.	Kết quả các chỉ số theo nghiên cứu của Balasubramanian.....	112

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Đặc điểm giới của bệnh nhân nghiên cứu	61
Biểu đồ 3.2.	Đặc điểm TIRADS trên siêu âm tuyến giáp	65
Biểu đồ 3.3.	Kích thước u trên siêu âm	69
Biểu đồ 3.4.	Vị trí hạch cửa theo nhóm	72
Biểu đồ 3.5.	Kết quả xét nghiệm hạch cổ	76

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Hình ảnh giải phẫu tuyến giáp	4
Hình 1.2.	Hình ảnh xâm lấn của ung thư giáp	13
Hình 1.3.	Dẫn lưu bạch huyết vùng cổ	29
Hình 1.4.	Phân loại các nhóm hạch cổ.....	31
Hình 2.1.	Thuốc Xanh Methylen dùng trong nghiên cứu	49
Hình 2.2.	Tư thế bệnh nhân	49
Hình 2.3.	Đường rạch da	50
Hình 2.4.	Bộc lộ tuyến cận giáp trước khi tiêm Xanh Methylen	50
Hình 2.5.	Tiêm Xanh Methylen quanh khối u	51
Hình 2.6.	Hạch cửa được phát hiện	51
Hình 2.7.	Máy cắt lạnh Microm HM525 UV Cryostat.....	50

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp là bệnh hay gặp nhất trong ung thư các tuyến nội tiết, chiếm 3,6% các bệnh ung thư nói chung [1],[2]. Theo GLOBOCAN 2018, ung thư tuyến giáp đứng hàng thứ 5 trong số các bệnh ung thư ở nữ giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 10,2/100.000 dân, đứng hàng thứ 11 chung cho cả 2 giới với 567.233 ca mới mắc và 41071 ca tử vong hàng năm. Tỷ lệ mắc khoảng 3,31/100.000 dân ở cả hai giới và nữ/nam là 3/1 [1]. Việt Nam nằm trong nhóm các nước có tỷ lệ mắc ung thư tuyến giáp cao, đứng hàng thứ 9 với 5418 ca mới mắc, 528 ca tử vong mỗi năm, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 3,52/100.000 dân, đứng thứ 6 ở nữ giới với tỷ lệ 7,8/100.000 dân [1]. Ung thư tuyến giáp được chia làm hai nhóm mô bệnh học khác nhau về lâm sàng, phương pháp điều trị và tiên lượng là ung thư tuyến giáp thể biệt hóa và ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa [3]. Ung thư tuyến giáp thể nhú là thể hay gặp nhất trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, lan tràn chủ yếu qua hệ thống bạch mạch [4]. Tỷ lệ di căn hạch tiềm ẩn trong ung thư tuyến giáp biệt hóa từ 27-90% [5], được phát hiện sau phẫu thuật và xét nghiệm mô bệnh học [6, 7].

Phẫu thuật là phương pháp điều trị quan trọng nhất trong ung thư tuyến giáp. Mặc dù phẫu thuật cắt tuyến giáp và nạo vét hạch làm tăng tỷ lệ biến chứng sau mổ, chủ yếu là hạ canxi máu và liệt dây thần kinh thanh quản ngược [8-10], nhưng bệnh tái phát chủ yếu tại hạch cổ và phẫu thuật vét hạch là lựa chọn ưu tiên hàng đầu khi bệnh tái phát [11-15]. Mặt khác, nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng phẫu thuật vét hạch cổ trung tâm trong ung thư tuyến giáp tái phát làm tăng nguy cơ biến chứng như liệt dây thần kinh thanh quản ngược và suy tuyến cận giáp [16, 17]. Để hạn chế vét hạch hệ thống, việc tìm ra phương pháp phát hiện di căn hạch tiềm ẩn trong ung thư tuyến giáp là cần thiết, quyết định chiến lược điều trị. Hạch cửa được định nghĩa là hạch

đầu tiên trong vùng dẫn lưu bạch huyết nhận dẫn lưu từ khối u nguyên phát, nó phản ánh tình trạng hạch vùng còn lại có hay không di căn hạch [18]. Kết quả sinh thiết hạch cửa có thể được sử dụng để quyết định việc nạo vét hạch cổ trong cùng thì với phẫu thuật cắt tuyến giáp hay không và đánh giá giai đoạn mô bệnh học [19, 20]. Gần đây, sinh thiết hạch cửa đã trở thành phương pháp được áp dụng rộng rãi trong một vài bệnh ung thư như ung thư hắc tố và ung thư vú [21, 22]. Lợi ích của sinh thiết hạch cửa trong ung thư vú là rất rõ ràng, nó làm giảm tỷ lệ vét hạch nách không cần thiết [23]. Trong ung thư tuyến giáp, lợi ích của sinh thiết hạch cửa là phát hiện di căn hạch vùng có kích thước nhỏ hơn 2-3 mm đường kính, những hạch này không thể phát hiện bởi các kỹ thuật khác như siêu âm độ phân giải cao. Hơn nữa, ngược lại với di căn hạch cổ bên có thể phát hiện bởi siêu âm với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, di căn hạch cổ trung tâm thường bị ẩn lấp bởi thùy tuyến giáp, các khối u tuyến giáp, xương đòn và xương ức, do đó khó được phát hiện trên siêu âm [24]. Trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu về hạch cửa trong ung thư tuyến giáp, tuy nhiên tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về lĩnh vực này. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài: ***“Nghiên cứu giá trị sinh thiết hạch cửa trong bệnh ung thư tuyến giáp”*** với hai mục tiêu sau:

- 1. Nhận xét kết quả phương pháp hiện hình và sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen trong bệnh ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 11/2014 đến 9/2018 và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp.***
- 2. Đánh giá giá trị của phương pháp sinh thiết hạch cửa trong chẩn đoán di căn hạch cổ tiềm ẩn của bệnh ung thư tuyến giáp thể biệt hóa.***

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Phôi thai học, giải phẫu, mô học và sinh lý tuyến giáp

1.1.1. Phôi thai học

Tuyến giáp được bắt nguồn từ lá mầm giữa của ống nguyên nội bì. Ống nguyên nội bì trong quá trình biệt hóa tạo thành một dải gọi là dây lưới giáp, dây lưới giáp sau này biệt hóa tạo thành 1 dải, phần dưới của dải này sẽ tạo thành lá mầm giữa và hai mầm bên ở tháng thứ 2 của thời kì thai nghén, sau này lá mầm giữa sẽ biệt hóa thành hai thùy và eo tuyến giáp. Có nhiều trường hợp bất thường biệt hóa ở thời kì này sẽ tạo thành tuyến giáp lạc chỗ có thể ở đáy lưỡi, trên và dưới xương móng hoặc trong trung thất. Hai mầm bên sau này sẽ biệt hóa thành hai tuyến cận giáp trên. Hai tuyến cận giáp dưới thì xuất phát từ túi mang nội bì thứ 3 [25].

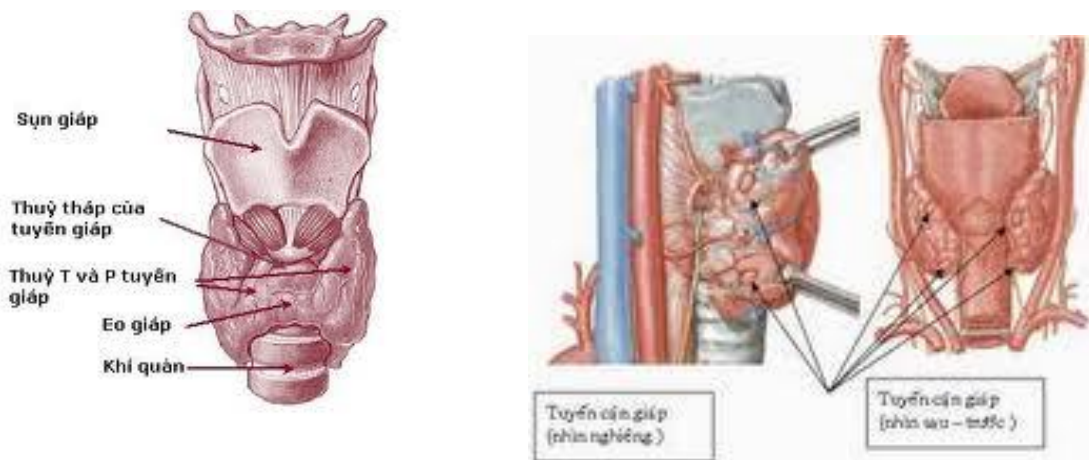
1.1.2. Giải phẫu tuyến giáp

Tuyến giáp là một cơ quan giống hình con bướm ôm quanh phần cao của khí quản đoạn sát với thanh quản, có 2 thùy bên và eo giáp, đôi khi eo giáp có 1 thùy phụ hướng lên trên và thường lệch về bên trái giống hình tháp được gọi là thùy tháp [26].

Mỗi thùy bên của tuyến giáp hình tam giác, gồm có 3 mặt. Mặt trước ngoài liên quan với các cân cơ dưới móng của vùng cổ. Mặt sau có 2 cực trên và dưới là nơi các tuyến cận giáp trên và dưới, liên quan với bao cảnh trong đó chứa động mạch cảnh chung, tĩnh mạch cảnh trong và thần kinh X. Mặt trước trong ôm sát mặt bên của khí quản, liên quan với khí quản ở trước và thực quản ở sau, thần kinh quặt ngược thanh quản ở giữa thùy bên tuyến giáp và khí quản. Khối u tuyến giáp đủ lớn có thể gây nuốt khó, khó thở, và gây khàn tiếng nếu gây chèn ép hoặc xâm lấn vào dây thần kinh quặt ngược thanh

quản. Eo giáp là phần nhu mô tuyến giáp mỏng ôm phía trước vòng sụn khí quản số 2-3 và ở ngay vùng cổ trước [26].

Tuyến giáp nhận cấp máu từ 3 động mạch chính là động mạch giáp trên, giáp dưới và 1 nhánh nhỏ giáp giữa, Động mạch giáp trên tách ra từ động mạch cảnh ngoài chạy vào tới cực trên thùy bên tuyến giáp cấp máu cho phần trên của tuyến giáp và 2 tuyến cận giáp trên. Động mạch giáp dưới xuất phát từ động mạch dưới đòn, chạy vào cực dưới thùy bên tuyến giáp, cấp máu cho phần thấp tuyến giáp và hai tuyến cận giáp dưới. Động mạch giáp giữa, cấp máu ít, chạy từ ngoài vào trong bắt chéo trước thân kinh quặt ngược thanh quản đi vào phần giữa thùy bên tuyến giáp. Tĩnh mạch nhận máu từ tuyến giáp tạo thành mạng lưới tĩnh mạch chạy trên bề mặt tuyến, giữa tổ chức tuyến và lớp vỏ tuyến giáp, sau đó tập trung thành 2 nguồn mạch chính là tĩnh mạch giáp trên và giáp dưới đổ vào tĩnh mạch cảnh trong [26].



Hình 1.1. Hình ảnh giải phẫu tuyến giáp [26]

1.1.3. Mô học tuyến giáp

Cấu trúc vi thể: Nhu mô tuyến giáp được cấu tạo bởi các nang tuyến. Thành nang là phần lớn là các tế bào nang, các tế bào cận nang nằm xem kẽ giữa các tế bào nang tuyến giáp. Các tế bào nang thường là hình trụ, hình khối vuông hay hình dẹt tùy theo tình trạng hoạt động của tuyến giáp. Trong lòng nang chứa chất keo do các tế bào nang tuyến giáp tiết ra. Bản chất của chất

keo là Thyroglobulin. Các tế bào cận nang kích thước lớn, mặc dù nằm trong thành nang tuyến nhưng không bao giờ tiếp xúc trực tiếp với các nang tuyến. Tế bào cận nang tiết ra Calcitonin và là nguồn gốc của ung thư tuyến giáp thể tủy. Tất cả các loại ung thư biểu mô tuyến giáp còn lại bắt nguồn từ từ tế bào nang. Xen kẽ giữa các nang tuyến là tổ chức liên kết của tuyến giáp. Trong tổ chức liên kết chứa hệ thống mạch máu và các tế bào lympho. Các nang tuyến phân cách với mô liên kết này bởi lớp màng đáy [27].

1.1.4. Sinh lý học

Tuyến giáp là tuyến nội tiết, có chức năng tiết ra Triiodothyroxin (T3) và Tetraiodothyroxin (T4). Hai loại hormon này tham gia vào rất nhiều hoạt động của cơ thể. Tham gia vào sự phát triển và hình thành não bộ của thai nhi trong thời kì thai nghén và trong thời kì sơ sinh. T3, T4 tham gia vào quá trình chuyển hóa của cơ thể, hệ thống điều nhiệt và tham gia vào điều hòa hệ thần kinh giao cảm và phó giao cảm, trong đó quan trọng nhất là ảnh hưởng tới nhịp tim. Nếu cường giáp thì chuyển hóa cơ bản của cơ thể sẽ tăng, cường giao cảm, tim nhịp nhanh và hay vã mồ hôi [28].

Điều hòa hormon của tuyến giáp chịu sự chi phối của trực dưới đồi, tuyến yên thông qua 2 loại hormon là TSH của tuyến yên và TRH của vùng dưới đồi. Khi nồng độ T3, T4 trong máu thấp, sẽ kích thích tuyến dưới đồi sinh ra TRH. TRH kích thích tuyến yên sinh ra TSH từ đó kích thích tế bào tuyến giáp hoạt động tạo ra T3, T4. Và ngược lại khi T3, T4 tăng sẽ tạo ra 1 vòng điều hòa ngược làm giảm TRH và TSH, từ đó làm tuyến giáp giảm hoạt động và giảm sản sinh ra T3, T4. Đó là cơ sở của liệu pháp hormon thay thế trong điều trị ung thư tuyến giáp [28].

Tế bào C (tế bào cận nang) của tuyến giáp tiết ra Calcitonin tham gia vào quá trình chuyển hóa canxi của cơ thể thông qua tác động lên các tạo cốt

bào và hủy cốt bào ở tổ chức xương. Do đó ung thư tuyến giáp thể tuyến giáp thể tủy có thể gây rối loạn chuyển hóa canxi của cơ thể, tác động tới mật độ xương và nồng độ canxi máu, thông qua đó ảnh hưởng lên tim mạch và huyết áp [28].

1.2. Dịch tễ học, nguyên nhân và yếu tố nguy cơ ung thư tuyến giáp

1.2.1. Dịch tễ học

Ung thư tuyến giáp chiếm khoảng 3,6% tất cả các loại ung thư trên thế giới. Kết quả thống kê tại Mỹ năm 2011 có khoảng 48000 ca mới mắc trong đó 36500 ca nữ và 11500 ca nam và có khoảng 1000 ca nữ, 750 ca nam tử vong do ung thư tuyến giáp, tỉ lệ nữ/nam khoảng 3,1/1 [29].

Trên thế giới, tỷ lệ mắc ung thư tuyến giáp khác nhau tùy theo khu vực địa lý. Tỷ lệ mắc ung thư tuyến giáp cao nhất ở Sao Paolo, Brazil (149/1000.000 phụ nữ và 39/1000.000 nam giới), Hawaii (223/1000.000 phụ nữ và 63/1000.000 nam giới), New Jersey (246/1000.000 phụ nữ và 82/1000.000 nam giới), Utah (247/1000.000 phụ nữ và 75/1000.000 nam giới). Ba Lan là một trong những nước có tỷ lệ ung thư tuyến giáp thấp nhất, tỷ lệ mắc chuẩn theo giới là 14/1000.000 ở nữ và 4/1000.000 ở nam giới. Ung thư tuyến giáp rất hiếm gặp ở trẻ em dưới 15 tuổi. Hàng năm, tỷ lệ mắc ung thư tuyến giáp độ tuổi từ 10-14 tuổi ở Mỹ là 10/1000.000 trẻ nữ và 3/1000.000 trẻ nam [29].

Việt Nam là một trong những nước tỉ lệ mắc ung thư tuyến giáp cao. Theo tác giả Nguyễn Quốc Bảo năm 2010 tỉ lệ mắc khoảng 1,8/100.000 dân nam giới và khoảng 5,6/100.000 dân nữ giới [30]. Theo thống kê của tác giả Nguyễn Bá Đức năm 2008, tỷ lệ mắc ung thư tuyến giáp ở nữ xếp thứ 12 trong các loại ung thư nói chung với tỉ lệ 2,3/100.000 dân, xếp hàng thứ 13 ở nam giới với tỉ lệ 1,3/100.000 dân [2].

1.2.2. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ

Hiện nay chưa tìm thấy nguyên nhân rõ ràng sinh bệnh ung thư tuyến giáp. Hầu hết các nghiên cứu đều chỉ đưa ra các yếu tố nguy cơ cao dễ mắc bệnh. Hiệp hội các nhà ung thư Hoa Kỳ đã đưa ra 1 số yếu tố nguy cơ hay gặp như sau [31]:

- Tiền sử xạ trị vùng cổ hoặc tiền sử tiếp xúc, chiếu tia X hay các tia liên quan tới máy chụp CT.

- Chế độ ăn thiếu Iodin làm tăng nguy cơ mắc các bướu giáp đơn thuần cũng như ung thư tuyến giáp thể nang.

- Tiền sử mắc các bệnh tuyến giáp mạn tính như viêm tuyến giáp mạn tính Hashimoto hoặc viêm tuyến giáp bán cấp De Quervain...có nguy cơ cao mắc ung thư tuyến giáp.

- Trong ung thư tuyến giáp thể tủy, có liên quan chặt chẽ với tính chất gia đình và di truyền. Thường những bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể tủy thường nằm trong bệnh cảnh đa u nội tiết MEN 2, trong đó có 2 dưới nhóm MEN 2a và MEN 2b.

- + MEN 2a bao gồm : ung thư tuyến giáp thể tủy, u tế bào ưa chrom tiết Adrenalin tại tuyến thượng thận và u tuyến cận giáp.

- + MEN 2b bao gồm: ung thư tuyến giáp thể tủy, u tế bào ưa chrom và u xơ thần kinh hay gặp ở niêm mạc và đường tiêu hóa, đặc biệt là ở lưỡi.

- Yếu tố di truyền và nguồn gốc gen:

- + Hiện nay chúng ta đã biết đến một số đột biến gen sinh ung thư tuyến giáp, tuy nhiên vai trò chắc chắn của chúng chưa được chứng minh. Đột biến gen RET nằm trên NST số 10, gen BRAF và gen PTC có thể sinh ung thư tuyến giáp thể nhú và thể tủy, gen RAS có thể sinh ung thư tuyến giáp thể nang. Phần lớn các đột biến này chủ yếu xảy ra trên các đoạn ADN kiểm soát sự sao chép và nhân đôi tế bào [31].

+ Ngoài ra còn có một số yếu tố nguy cơ cao khác liên quan tới gen sinh ung thư như đột biến gen APC gây bệnh đa polip có tính chất gia đình, đột biến gen PTEN gây bệnh ung thư đường niệu và ung thư vú, đột biến gen PRKAR1A gây rối loạn chức năng các tuyến nội tiết lành tính [31].

Ngoài ra một số tác giả Việt Nam ghi nhận 1 số yếu tố nguy cơ khác như người sống ở vùng biển, nơi có chế độ ăn giàu iod hoặc người có tiền sử Basedow khi có u đặc tuyến giáp thì dễ mắc ung thư tuyến giáp.

1.3. Đặc điểm bệnh học

1.3.1. Đặc điểm lâm sàng

1.3.1.1. Triệu chứng cơ năng

Trong giai đoạn sớm, triệu chứng thường nghèo nàn, ít có giá trị, đa số bệnh nhân đến khám vì xuất hiện khối u vùng cổ trước. Điều quan trọng là ghi nhận hoàn cảnh, thời gian xuất hiện, sự thay đổi mật độ và thể tích khối u. Giai đoạn muộn, khối u xâm lấn có thể xuất hiện triệu chứng như: nói khàn, chèn ép thực quản gây khó nuốt, u xâm lấn vào khí quản gây khó thở.

Khối u tuyến giáp thường ít khi gây đau tuy nhiên khối u lớn, xâm lấn rộng vào thần kinh, khối u dạng giả viêm hoặc chảy máu trong u đặc biệt là sau chọc tế bào có thể gây đau. Triệu chứng ho máu và nôn khạc ra máu do khối u xâm lấn vào khí quản và thực quản rất hiếm gặp.

1.3.1.2. Triệu chứng thực thể

Khối u và hạch cổ lớn có thể nhìn thấy rõ nổi gồ trên da. Rất hiếm gặp khối u và hạch cổ tuyến giáp vỡ vỡ xâm lấn ra ngoài da.

Ung thư tuyến giáp thường biểu hiện 1 khối u đơn độc ở 1 thùy hoặc eo giáp hoặc cả 2 thùy. U tuyến giáp ác tính thường cứng, còn di động được khi u nhỏ, nhưng dính và di động hạn chế khi u to, xâm lấn rộng. U thường di động theo nhịp nuốt của bệnh nhân.

Hạch di căn tuyến giáp hay gặp nhất là chuỗi hạch cảnh, hạch trước khí quản, hạch chuỗi quặt ngược, hạch gai. Hạch cổ 1 bên hoặc hạch cổ 2 bên. Hạch thường cứng, di động được khi hạch nhỏ chưa xâm lấn, dính và di động hạn chế khi hạch xâm lấn tổ chức xung quanh.

Bệnh nhân ung thư tuyến giáp có thể đến viện vì các triệu chứng di căn xa như phổi, não, xương, gan.

1.3.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng

1.3.2.1. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA).

Là xét nghiệm có giá trị cao, cho kết quả nhanh và tương đối an toàn. Có thể làm tế bào học tại u hoặc tại hạch. Thông thường tế bào học tại u có giá trị cao đối với ung thư tuyến giáp thể nhú, và độ nhạy không cao trong ung thư tuyến giáp thể nang. Theo thống kê của tác giả Nguyễn Hoàng Như Nga năm 2002 thống kê trên 284 bệnh nhân tại bệnh viện K cho thấy FNA có độ nhạy 79,54%, độ đặc hiệu 96,71%, độ chính xác 88,3% và giá trị của chẩn đoán dương tính 95,45% [32]. Tác giả Mc Henry nghiên cứu cho thấy độ nhạy của tế bào học 88%, độ đặc hiệu 91% và độ chính xác 89% [33]. Theo tác giả Lin và cộng sự cho thấy nếu kết hợp cả siêu âm và chọc hút tế bào có thể cho giá trị của chẩn đoán dương tính 96,34%, giá trị của chẩn đoán âm tính là 91,7%, độ đặc hiệu lên tới 99% [34].

Theo hệ thống phân loại mức độ nguy cơ ác tính trên hình ảnh tế bào Bethesda 2018[35], hình ảnh tế bào học được phân thành 6 nhóm:

Bethesda I: không đầy đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán, mức độ nguy cơ ung thư từ 1 -4 %.

Bethesda II: Lành tính, mức độ nguy cơ ung thư 0 -3 %.

Bethesda III: tổn thương không điển hình hoặc tổn thương nang tuyến không xác định, mức độ nguy cơ ung thư 5- 15 %.

Bethesda IV: u tuyến thể nang hoặc nghi ngờ u tuyến thể nang, mức độ nguy cơ ung thư 15- 30 %.

Bethesda V: nghi ngờ ung thư, mức độ nguy cơ ung thư 60- 75%.

Bethesda IV: Ung thư, mức độ nguy cơ ung thư 97- 99 %.

1.3.2.2. Siêu âm vùng cổ

Giá trị của siêu âm so với khám lâm sàng là siêu âm giúp chẩn đoán xác định có hay không có nhân giáp, nhất là những nhân không sờ thấy trên lâm sàng. Siêu âm giúp xác định các đặc điểm của nhân, tổn thương thuộc tuyến giáp hay là các khối lân cận tuyến giáp như nang giáp lưỡi, nang bạch huyết, hạch to vùng cổ, những đặc điểm này có thể làm thay đổi kế hoạch điều trị ở trên 60% bệnh nhân được chẩn đoán u tuyến giáp [36, 37].

Jin Joung Kwak và cs (2011) đưa ra bảng phân loại TIRADS dựa vào 6 đặc điểm siêu âm gồm: Cấu trúc dạng đặc hoặc thành phần đặc là chủ yếu, giảm âm hoặc rất giảm âm, bờ không đều hoặc có múi nhỏ, có vi vôi hóa, chiều cao lớn hơn chiều rộng [38]. Tác giả xếp loại TIRADS từ 1 đến 6 như sau:

- TIRADS 1: Mô giáp lành
- TIRADS 2: Tổn thương lành tính (0% ác tính)
- TIRADS 3: Tổn thương nhiều khả năng lành tính (< 5% nguy cơ ác tính)
- TIRADS 4: Tổn thương có nguy cơ ác tính gồm:
 - + TIRADS 4a: Tổn thương có một đặc điểm siêu âm nghi ngờ (5 - 10% nguy cơ ác tính)
 - + TIRADS 4b: Tổn thương có 2 đặc điểm siêu âm nghi ngờ (10 - 50% nguy cơ ác tính).
 - + TIRADS 4c: Tổn thương có 3-4 đặc điểm siêu âm nghi ngờ (50 - 95% nguy cơ ác tính).
- TIRADS 5: Tổn thương có > 4 đặc điểm siêu âm nghi ngờ (> 95% nguy cơ ác tính).

- TIRADS 6: Biết chắc tổn thương ác tính trước đó.

Chọc hút tế bào dưới hướng dẫn của siêu âm

Với u tuyến giáp siêu âm giúp xác định đúng vị trí cần chọc hút nhất là đối với những u có cấu trúc hỗn hợp. Với u đa nhân siêu âm giúp chọn lọc u cần chọc hút dựa trên các đặc điểm siêu âm nghi ngờ. FNA dưới hướng dẫn của siêu âm làm giảm tỷ lệ mẫu không đủ tiêu chuẩn trong khi giữ nguyên hoặc tăng độ nhạy và độ đặc hiệu, giảm tỷ lệ âm tính giả do chọc kim sai vị trí [36, 37].

Siêu âm đánh giá vị trí u trong thùy tuyến giáp

Siêu âm giúp đánh giá chính xác vị trí u trong thùy tuyến giáp. Tuyến giáp được chia thành ba phần dựa trên đường kính dọc của thùy. Trên siêu âm có thể biết chính xác u nằm ở phần ba trên, giữa hay dưới của thùy tuyến giáp [109].

Siêu âm đánh giá di căn hạch vùng cổ

Thông thường, trên siêu âm có thể thấy được các hạch nhỏ ở vùng cổ. Mỗi hạch có hình bầu dục, trên siêu âm có hình thái giống như mô quả thận thu nhỏ, với vùng vỏ hạch giảm âm tương tự vỏ thận, xoang hạch tăng âm tương tự xoang thận. Trên siêu âm Doppler màu, có thể thấy các cấu trúc mạch máu đi vào rốn hạch. Kích thước ngang của hạch bình thường không quá 8mm và tỷ lệ giữa kích thước dọc vào kích thước ngang của hạch thường lớn hơn 2 [39].

Siêu âm trong đánh giá giai đoạn ung thư giáp trước phẫu thuật

Gần đây, siêu âm được chỉ ra là hữu ích trong đánh giá giai đoạn TNM ung thư giáp thể nhú trước mổ. Độ chính xác chung trong đánh giá giai đoạn T và N của siêu âm là 67% và 71,3% [40].

Hạch cổ có thể thấy ở 20-50% bệnh nhân ung thư giáp biệt hóa, chính xác hơn là ở những bệnh nhân ung thư thể nhú [41]. Siêu âm tốt hơn cắt lớp vi tính trong đánh giá di căn hạch nhóm cổ bên [42].

Siêu âm trước mổ có thể xác định các hạch cổ nghi ngờ ở 20 - 31% bệnh nhân ung thư giáp do đó có thể thay đổi chiến lược phẫu thuật ở những bệnh nhân này [37].

Hình ảnh hạch di căn trên siêu âm: Hình cầu hoặc chiều rộng/chiều cao < 2 , mất rốn hạch tăng âm, có vi vôi hóa, có thoái hóa dạng nang, tăng sinh mạch hỗn loạn, đường kính ngắn trên 8mm hoặc nhiều hạch nhỏ hình cầu tập trung thành đám [43].

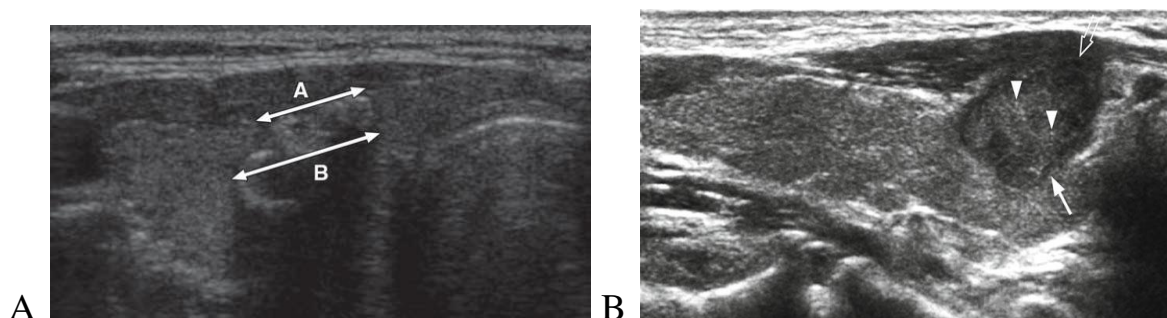
Trong ung thư tuyến giáp hạch ác tính có xu hướng di căn nhóm III, IV, VI hơn là nhóm II [44].

Siêu âm còn đánh giá sự xâm lấn khối u với các tổ chức lân cận: u còn trong tuyến hay đã phá vỡ vỏ tuyến, xâm lấn cơ trước giáp, bó mạch cảnh, khí quản, thực quản [45].

Mức độ tiếp xúc của khối u với bao giáp liên quan đến mức độ xâm lấn tối thiểu, được chia làm 4 độ:

- Độ 0: Khối u không tiếp xúc với bao giáp.
- Độ 1: Khối u tiếp xúc với bao giáp 1- 25% chu vi
- Độ 2: Khối u tiếp xúc với bao giáp 26 - 50% chu vi
- Độ 3: Khối u tiếp xúc với bao giáp 51 - 75% chu vi
- Độ 4: Khối u tiếp xúc với bao giáp 76 - 100% chu vi

Khối u tiếp xúc với bao giáp $> 25\%$ chu vi hoặc $> 50\%$ đường kính ngang và mất đường tăng âm của bao giáp trên siêu âm được coi là tiêu chuẩn đánh giá khối u xâm lấn tối thiểu [46].



Hình 1.2. Hình ảnh xâm lấn của ung thư giáp [42]

- A. Khối u phá vỡ vỏ: mất liên tục đường tăng âm của bao giáp và khối u tiếp xúc với bao giáp > 50% đường kính khối u
- B. Khối u phá vỡ bao giáp xâm lấn cơ trước giáp

1.3.2.3. Chụp MRI vùng cổ

Theo các nghiên cứu, đa số tác giả trước đây đều nhận định cộng hưởng từ ít khi được chỉ định trong chẩn đoán phân biệt u tuyến giáp lành tính và ác tính mà thường được chỉ định với mục đích đánh giá giai đoạn xâm lấn tại chỗ của khối u tuyến giáp và di căn hạch vùng cổ hoặc di căn xa. Nguyên nhân do đặc điểm hình ảnh của ung thư tuyến giáp trên cộng hưởng từ thường không đặc hiệu. Tuy nhiên gần đây có một số tác giả nghiên cứu giá trị chuỗi xung khuếch tán Diffusion và bản đồ khuếch tán ADC trong chẩn đoán phân biệt u lành tính và ác tính của tuyến giáp [47-50].

Về đánh giá di căn hạch vùng (vùng cổ và trung thất trên): hạch được gọi là di căn trên cộng hưởng từ nếu kích thước ngang lớn nhất trên 10mm hoặc/và tăng tín hiệu trên chuỗi xung diffusion hoặc/và tăng tín hiệu tự nhiên trên T1W (do chứa nhiều thyroglobulin). Theo tác giả Gross (2001), giá trị dự báo dương tính và độ chính xác của cộng hưởng từ chẩn đoán di căn hạch vùng trong ung thư tuyến giáp lần lượt là 86% và 85%.

1.3.2.4 Xạ hình tuyến giáp và PET-CT với FDG 18

Trong chẩn đoán, tế bào ung thư tuyến giáp không hoặc ít bắt Iod và biểu hiện bằng nhân lạnh trên xạ hình. Ngoài ra xạ hình còn có giá trị cao trong phát hiện tuyến giáp lạc chỗ cũng như là đánh giá khối lượng mô giáp còn lại sau phẫu thuật. Nếu như xạ hình tuyến giáp bắt xạ ở hệ thống hạch cổ hoặc các cơ quan khác như gan, phổi... thì có thể nghĩ tới đó là tổn thương di căn của tuyến giáp, mặc dù tình huống này gặp không nhiều trong thực hành lâm sàng [51].

Hoạt chất phóng xạ hay được dùng trong PET CT là FDG 18. Trong PET CT với FDG 18 tại mô ung thư tuyến giáp thường biểu hiện với nồng độ hoạt chất phóng xạ (SUV) cao hơn bình thường đặc biệt là với những tổn thương di căn xa. Hai phương pháp này thường được sử dụng trong theo dõi sau điều trị nhằm phát hiện tái phát, di căn. Đặc biệt là khi các tổn thương tái phát nhỏ, thậm chí không phát hiện trên lâm sàng, siêu âm và CT scan [52].

1.3.2.5. Sinh thiết tức thì trong mổ

Đây là phương pháp giúp phẫu thuật viên quyết định cách thức phẫu thuật ngay trong mổ. Theo Mc Henry và cộng sự cho thấy sinh thiết tức thì với các khối u đặc có độ nhạy 93%, độ đặc hiệu 100% và độ chính xác lên tới 97% [53]. Trong khi với tổn thương dạng nang theo nghiên cứu của Mulcahy và cộng sự cho thấy kết hợp chọc hút kim nhỏ và sinh thiết tức thì bỏ sót tới 30% ung thư tuyến giáp thể nang [54].

1.3.2.6. Chỉ điểm sinh học, dấu ấn tế bào

Với ung thư tuyến giáp biệt hóa có thể dùng chất chỉ điểm Tg và anti Tg, với ung thư thể tủy sử dụng Calcitonin. Tg là protein chỉ sinh ra bởi tế bào tuyến giáp dù lành hay ác tính, sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ nó rất có ý nghĩa trong việc đánh giá kết quả phẫu thuật, chẩn đoán di căn xa và theo dõi tái phát. Nghiên cứu của Peltari, Giovanella và cộng sự ở đại học Oxford trên 495 bệnh nhân ung thư tuyến giáp giai đoạn I, II cho thấy, nếu kết hợp cả siêu âm, Tg và antiTg phát hiện được 42 trong số 44 trường hợp tái phát [55],[56]. Các trường hợp có tái phát hoặc di căn mà Tg không cao phần lớn là do khối lượng mô tái phát quá ít và tế bào kém biệt hóa.

Đa số bệnh nhân ung thư tuyến giáp có nồng độ Hormon tuyến giáp bình thường (FT4 từ 10-24 pmol/l, TSH từ 0,3-3,5 mU/l). Tuy nhiên, ung thư tuyến giáp cũng có thể kết hợp với tình trạng Hormon tuyến giáp không bình

thường: FT4 có thể tăng, TSH giảm trong tình trạng cường giáp, FT4 giảm, TSH tăng trong trường hợp viêm tuyến giáp kèm theo [28].

Gần đây một số nghiên cứu bắt đầu quan tâm đến sự khác biệt về các dấu ấn trên bề mặt tế bào ung thư và các tế bào u lành. Điển hình nhất là dấu ấn HIP, một loại dấu ấn protein gắn trên màng tế bào. Ở một số dòng tế bào ung thư, sự biểu lộ của HIP liên quan chặt chẽ với tình trạng biệt hóa và mức độ ác tính của từng dòng tế bào. Đánh giá mức độ biểu lộ HIP ở mô ung thư biểu mô tuyến giáp so với u giáp lành tính, tác giả Phạm Thị Minh Phương, Tạ Thành Văn và các cộng sự sử dụng kỹ thuật Western Blot ở 32 mẫu mô ung thư biểu mô tuyến giáp và 16 mẫu mô u giáp lành tính. Kết quả cho thấy mức độ biểu lộ HIP giữa mô u giáp lành tính thấp hơn hẳn so với mô ung thư, Đồng thời cũng khẳng định sự tăng cường biểu lộ của HIP tương đồng với mức độ sao chép mRNA và gián tiếp đánh giá mức độ ác tính ở các loại mô tương ứng [57].

Có nhiều dấu ấn sinh học phân tử chẩn đoán ung thư tuyến giáp trong những năm gần đây liên quan đến chức năng của gen sinh ung thư, bao gồm các xét nghiệm sinh hóa cơ bản cũng như giá trị của các dấu ấn sinh học trong ung thư tuyến giáp. Những dấu ấn phân tử này bao gồm dấu ấn liên quan tới RNA (hệ thống phân loại biểu lộ gen GEC, hTERT mRNA, TSH mRNA, galactin -3 mRNA và vi RNA), các dấu ấn đột biến gen: BRAF, RAS, RET-PTC và PAX8- PPAR γ , các dấu ấn protein: galectin- 3, CK- 19, HMME-1 và TPO. Phần lớn những dấu ấn này được làm trên những mẫu xét nghiệm tế bào và mô ung thư tuyến giáp, một số dấu ấn có thể xét nghiệm được trong máu ngoại vi (như thụ thể mRNA thyrotropin [TSH] và các dấu ấn methyl hóa gen. Một số dấu ấn sinh học không có giá trị chẩn đoán cao đủ để sử dụng trên lâm sàng. Những dấu ấn sinh học khác có giá trị chẩn đoán cao, rất hữu ích khi sử dụng trên lâm sàng. Trong số những dấu ấn này, ba loại có giá trị

chẩn đoán tốt nhất cho xét nghiệm tế bào bao gồm hệ thống phân loại biểu hiện gen (GEC), dấu ấn gen, và galectin-3. Xét nghiệm dấu ấn sinh học trong máu phát hiện nhân tuyến giáp rất hấp dẫn mặc dù nó chỉ mới được phát triển gần đây. Những phân loại dấu ấn phân tử trong đánh giá chẩn đoán nhân tuyến giáp đang nhận được sự quan tâm lớn[58].

1.3.3. Chẩn đoán

1.3.3.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán dựa vào các triệu chứng cơ năng, thăm khám lâm sàng một cách cẩn thận kết hợp với các phương pháp cận lâm sàng trước mổ để có thái độ xử trí thích hợp trong điều trị ngay từ đầu. Bằng chứng quan trọng nhất giúp chẩn đoán xác định là tổn thương đại thể trong mổ, mô bệnh học tức thì và giải phẫu bệnh sau mổ. Giải phẫu bệnh sau mổ ngoài chẩn đoán chính xác tình trạng bệnh ung thư còn xác định tình trạng viêm tuyến giáp kèm theo.

1.3.3.2. Chẩn đoán giai đoạn

Đánh giá TNM theo AJCC sửa đổi lần thứ 7 năm 2010 [59]

T: khối u nguyên phát (Primary Tumor)

Tx: khối u nguyên phát không đánh giá được

T0: không phát hiện khối u nguyên phát

T1: U có kích thước theo chiều lớn nhất ≤ 2 cm, khu trú trong bao tuyến.

T1a: U có kích thước chiều lớn nhất nhỏ hơn hoặc bằng 1cm.

T1b: U có kích thước chiều lớn nhất > 1 cm và ≤ 2 cm.

T2: U có kích thước chiều lớn nhất lớn hơn 2cm nhưng không quá 4cm và còn khu trú trong bao tuyến giáp.

T3: U có kích thước lớn hơn 4cm hoặc bất kì kích thước nhưng có xâm lấn tối thiểu qua vỏ bao tuyến giáp nhưng chưa xâm lấn các cơ quan lân cận.

T4: U xâm lấn các cơ quan lân cận.

T4a: Khối u xâm lấn vào khí quản, thực quản, thần kinh quặt ngược thanh quản

T4b: Khối u xâm lấn xuống trung thất, động và tĩnh mạch cảnh.

Tất cả các khối u ung thư tuyến giáp không biệt hóa đều được xếp T4

T4a: Khối u còn khu trú trong tuyến giáp

T4b: Khối u vỡ vỏ tuyến xâm lấn các cơ quan lân cận

N: Hạch vùng

Nx: Hạch vùng không đánh giá được

N0: Không có di căn hạch vùng

N1: Có di căn hạch vùng trong đó bao gồm

N1a: Hạch cổ nhóm VI hạch trước và cạnh khí quản, cạnh hạ họng (hạch Delphian) cùng bên

N1b: Hạch cổ nhóm I, II, III, IV, V hạch trung thất trên cùng bên, hạch cổ đối bên hoặc hạch cổ 2 bên

M: Di căn xa (Distant Metastasis)

M0: Không có di căn xa.

M1: Có di căn xa

Phân loại giai đoạn

Ung thư thể nhú và thể nang

	Dưới 45 tuổi	Trên 45 tuổi
Giai đoạn I	Bất kì T và N, M0	T1N0M0
Giai đoạn II	Bất kì T và N, M1	T2N0M0
Giai đoạn III		T3N0M0; T1,2,3N1aM0
Giai đoạn IV		T4 hoặc N1b hoặc M1

Ung thư thể tủy

Giai đoạn I	T1N0M0
Giai đoạn II	T2N0M0, T3N0M0
Giai đoạn III	T1,2,3N1aM0
Giai đoạn IV	T4 hoặc N1b hoặc M1

IV a: T1,2,3N1bM0 hoặc T4aN0,1M0

IV b: T4b N bất kì M0

IV c: T bất kì, N bất kì M1

Ung thư thể không biệt hóa: tất cả đều xếp vào giai đoạn IV

IV a: T4a N bất kì M0

IV b: T4b N bất kì M0

IV c: T bất kì, N bất kì M1

Phân loại mô học các u tuyến giáp theo WHO (2017) [3]

❖ UTBMTG thể nhú

- Ung thư thể nhú 8260/3
- Ung thư thể nhú biến thể nang 8340/3
- Ung thư thể nhú biến thể có vỏ 8343/3
- Ung thư biểu mô vi nhú 8341/3
- Ung thư thể nhú biến thể tế bào trụ 8344/3
- Ung thư thể nhú biến thể tế bào ưa axit 8342/3

❖ UTBMTG thể nang

- Ung thư thể nang xâm nhập tối thiểu 8330/3
- Ung thư thể nang có vỏ xâm nhập mạch máu 8339/3
- Ung thư thể nang xâm nhập rộng 8330/3

❖ Ung thư tế bào ưa axit 8290/3

❖ UTBMTG kém biệt hoá 8337/3

❖ UTBMTG không biệt hoá 8020/3

❖ Ung thư biểu mô tế bào vảy 8070/3

❖ UTBMTG thể tuỷ 8345/3

❖ UTBMTG hỗn hợp thể tuỷ và thể nang 8346/3

❖ Ung thư biểu bì nhày 8430/3

❖ Ung thư biểu bì nhày xơ hoá với bạch cầu ưa axit 8430/3

❖ Ung thư biểu mô nhú	8480/3
❖ U biểu mô hình thoi có biệt hoá giông tuyến ức	8588/3
❖ Ung thư biểu mô tuyến ức trong tuyến giáp	8589/3

Phân loại ung thư tuyến giáp theo độ ác tính

A. Độ ác tính thấp:

- Ung thư biểu mô thể nhú
- Ung thư biểu mô thể nang xâm nhập tối thiểu

B. Độ ác tính trung gian:

- Ung thư biểu mô thể nang xâm nhập rộng
- Ung thư biểu mô thể tủy
- U lympho ác tính tại tuyến giáp

C. Độ ác tính cao:

- Ung thư biểu mô tuyến giáp không biệt hoá
- Sarcoma mạch tuyến giáp (angiosarcoma)

Trong thực hành lâm sàng cũng như nghiên cứu này chúng tôi chỉ đề cập đến những thể mô bệnh học hay gặp nhất đó là ung thư tuyến giáp biệt hóa, bao gồm thể nhú và thể nang. Ung thư tuyến giáp thể tủy ít gặp chiếm từ 1-5% ung thư tuyến giáp. Ung thư xuất phát từ tế bào cận nang và thường hay xuất hiện ở vị trí ranh giới giữa 1/3 trên và 1/3 giữa thùy bên tuyến giáp nơi tập trung nhiều tế bào C. Theo nghiên cứu của tác giả Trịnh Quang Diện tại bệnh viện K cho thấy UTBMTG thể nhú chiếm tỉ lệ cao nhất ở cả 2 giới 83,14%, UTBMTG thể nang trong nghiên cứu này chỉ gặp ở nữ giới với tỉ lệ 14,28%, UTBMTG không biệt hóa có tỉ lệ thấp 2,56% [60]. U lympho biểu hiện tại tuyến giáp, Sarcoma tuyến giáp, di căn từ tổn thương nơi khác đến là những tổn thương rất hiếm gặp.

Trong phân loại giai đoạn theo kích thước u, ngoài phân loại TNM theo AJCC 2010, trong thực hành lâm sàng còn phân loại thành vi ung thư tuyến giáp với u có kích thước nhỏ hơn 1 cm và ung thư tuyến giáp với u có kích

thước trên 1 cm để so sánh tình trạng di căn hạch của hai nhóm này. Rất nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng vi ung thư tuyến giáp thể nhú có tỷ lệ di căn hạch thấp hơn nhiều so với những khối u có kích thước trên 1 cm [109], [113].

1.4. Điều trị ung thư giáp trạng

Trong điều trị ung thư tuyến giáp phẫu thuật đóng vai trò quan trọng nhất. Điều trị I¹³¹ là phương pháp điều trị bổ trợ giúp tiêu diệt những tế bào ung thư còn sót lại hoặc những tổn thương di căn xa. Điều trị hormon thay thế giúp duy trì bệnh ổn định, kéo dài thời gian không bệnh. Xạ trị ngoài và hóa chất ít có giá trị với ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, thường được sử dụng đối với ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa và ung thư tuyến giáp thể tủy.

1.4.1. Phẫu thuật

Lịch sử phẫu thuật tuyến giáp.

Phẫu thuật tuyến giáp đã được biết đến từ những năm trước công nguyên với các phẫu thuật viên như Galen và tác giả Albucais (Ả Rập), có ghi nhận các biến chứng của phẫu thuật như liệt dây thần kinh quặt ngược. Tuy nhiên thời kì này các loại phẫu thuật không mang lại kết quả do biến chứng nhiễm trùng và chảy máu. Năm 1791, Deasault là người đã thực hiện thành công phẫu thuật tuyến giáp với 70 trường hợp, tuy nhiên tỉ lệ tử vong còn quá cao tới 41% do biến chứng chảy máu. Vì lí do này mà năm 1870 hội hàn lâm khoa học Pháp đã cấm không được thực hiện phẫu thuật tuyến giáp. Năm 1877, Billroth ở Vienna đã thực hiện phẫu thuật tuyến giáp với tỉ lệ thành công khá cao và tỉ lệ tử vong chỉ còn 8% nhờ những tiến bộ về gây mê, vô trùng và kĩ thuật cầm máu được áp dụng. Biến chứng liệt dây thần kinh quặt ngược thanh quản cũng được thống kê. Năm 1887, Kocher giáo sư phẫu thuật ở Beme (Thụy Sĩ) là người đầu tiên đưa ra lý thuyết về kĩ thuật phẫu thuật tuyến giáp. Tính đến năm 1917 ông đã thực hiện được khoảng 4000 ca phẫu thuật giáp trạng với tỉ lệ biến chứng rất thấp. Với những đóng góp rất lớn như vậy ông đã được giải thưởng Nobel năm 1909 [61].

Chỉ định phẫu thuật trong ung thư giáp trạng: hiện tại bệnh viện K thống nhất chỉ định điều trị theo phác đồ của NCCN, cho đến hiện tại phiên bản mới nhất được công bố tháng 1 năm 2015, về cơ bản trong 10 năm gần đây chỉ định điều trị thay đổi không nhiều như sau [62],[63].

Với ung thư tuyến giáp biệt hóa, chỉ định cắt giáp toàn bộ khi có 1 trong số các yếu tố sau:

- Khối u được đánh giá là T3 hoặc T4
- Tuổi dưới 16 hoặc trên 45 tuổi.
- Có di căn hạch cổ.
- Có tiền sử tia xạ vùng cổ.
- Có di căn xa.
- Ung thư tuyến giáp tái phát.
- Có tổn thương thùy đối diện.

Những trường hợp đánh giá giai đoạn T1,2N0M0 và đồng thời không có các yếu tố nguy cơ cao như trên bệnh nhân được chỉ định cắt thùy và eo giáp hoặc cắt giáp gần toàn bộ.

Vết hạch cổ được chỉ định trong những trường hợp hạch sờ được thấy trên lâm sàng, trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh và thăm khám kiểm tra đánh giá tổn thương trong mổ. Vết hạch cổ trong ung thư giáp trạng biệt hóa thường áp dụng phương pháp vết hạch cổ chọn lọc.

Với ung thư tuyến giáp thể tủy, do tỉ lệ tổn thương đa ổ, mức độ ác tính và tỉ lệ tái phát tại chỗ cao chính vì vậy chỉ định cắt giáp toàn bộ chỉ định với tất cả những khối u có kích thước $>1\text{cm}$ và kết hợp với xạ trị sau mổ.

Với ung thư giáp trạng không biệt hóa, chỉ định cắt giáp toàn bộ vết hạch cổ triệt căn nếu như còn khả năng phẫu thuật trên cơ sở đánh giá giai đoạn trước mổ kỹ càng. Tuy nhiên thể mô bệnh học này thường đến viện ở giai đoạn muộn nên không còn khả năng phẫu thuật. Thường bệnh nhân được

chỉ định phẫu thuật điều trị triệu chứng như mở khí quản hay mở thông dạ dày sau đó điều trị xạ trị và hóa chất.

Một số biến chứng sau phẫu thuật

Chảy máu: thường xảy ra trong 24-48h đầu. Chảy máu sau phẫu thuật gây chèn ép khí quản và có thể gây suy hô hấp.

Tổn thương thần kinh quặt ngược thanh quản: gây nói khàn, tổn thương có thể tạm thời hoặc vĩnh viễn.

Hạ canxi máu: xảy ra trên những bệnh nhân cắt giáp toàn bộ hay bất kì phẫu thuật nào có thể gây tổn thương trên 2 tuyến cận giáp. Hạ canxi máu có thể tạm thời hoặc vĩnh viễn.

Tỉ lệ gặp biến chứng chung trong phẫu thuật cắt giáp toàn bộ có hoặc không có vét hạch cổ tại bệnh viện K khoảng 3%, tỉ lệ tử vong và các biến chứng mạn tính hiếm gặp (0%) [64].

Nhiễm trùng, tổn thương thực quản hoặc tổn thương khí quản cũng như các biến chứng khác hiếm gặp.

1.4.2. Điều trị I¹³¹

Mục đích điều trị: tiêu hủy mô giáp còn lại sau phẫu thuật, tiêu diệt các tổn thương vi di căn hoặc di căn xa không có khả năng phẫu thuật

Chỉ định:

Chỉ định tuyệt đối trong những trường hợp: Di căn xa, u vỡ vỏ xâm lấn ra ngoài tuyến, hoặc u kích thước > 4cm [62].

Cần nhắc chỉ định trong những trường hợp u kích thước từ 1-4cm, có di căn hạch, có tổn thương thùy đối diện, có xâm lấn mạch máu và mạch bạch huyết trên mô bệnh học, có yếu tố nguy cơ cao, hoặc có nồng độ Tg cao sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ [62].

Không nên chỉ định trong các trường hợp có đầy đủ các yếu tố sau [62]:

- + U kích thước nhỏ hơn 1cm.
- + U giới hạn trong nhu mô tuyến.

- + Tổn thương 1 thùy.
- + Tổn thương chưa xâm lấn mạch máu và mạch bạch huyết.
- + Chưa di căn hạch và chưa di căn xa.
- + Nồng độ Tg không phát hiện được trên xét nghiệm

Liều I^{131} thường dùng là 50-200mCi trong giai đoạn chưa có di căn xa. Có thể nâng liều lên tới 500mCi hoặc hơn khi có di căn xa [62],[65].

Tình trạng kháng I^{131} : Mặc dù ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có tiên lượng tốt, thậm chí đối với những trường hợp di căn vẫn có thể chữa khỏi bằng I^{131} . Tuy nhiên có khoảng 5 – 15% trường hợp kháng với I^{131} [66, 67], tiên lượng cho những trường hợp này thường xấu hơn, với thời gian sống thêm không bệnh 5 năm là 66% [68] và thời gian sống thêm toàn bộ 10 năm chỉ khoảng 10%[69, 70].

Kháng I^{131} trong ung thư tuyến giáp được chia thành 4 loại như sau[71]:

1. Tổn thương ác tính hoặc di căn mà không tập trung I^{131} (không bắt I^{131} ngoại trừ giường u ở lần xạ hình đầu tiên).
2. Tổn thương giảm khả năng bắt I^{131} mặc dù bằng chứng trước đó đã bắt I^{131} .
3. Tập trung I^{131} ở một số tổn thương nhưng một số tổn thương khác không bắt I^{131} .
4. Bệnh tiếp tục tiến triển mặc dù vẫn bắt I^{131} .

Cơ chế kháng I^{131} chủ yếu do các đột biến gen của các con đường yếu tố tăng trưởng gây ra. Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) và thụ thể của nó được xem là có liên quan đến sự tiến triển và di căn của ung thư tuyến giáp. Ngoài ra, các con đường phân tử khác về sự phát triển khối u và ổn định mạch máu cũng đóng góp một phần vào sự phát sinh của ung thư tuyến giáp, bao gồm: BRAF, NRAS... Trong đó đột biến gen BRAF V600E được tìm thấy nhiều nhất trong UTTG tái phát, với tỉ lệ lên đến 70 – 80%[71].

1.4.3. Điều trị hormon

Liệu pháp hormon thay thế bổ sung lượng T3, T4 ngoại sinh, giúp tạo nên nồng độ cao các hormon trong máu, gián tiếp thông qua tuyến dưới đồi và tuyến yên làm giảm hoạt động và phát triển của các tế bào tuyến giáp trong cơ thể, giúp duy trì bệnh ổn định lâu dài.

Theo khuyến cáo của các nhà ung thư học Mỹ, hormon hay dùng là Lovothyroxin hoặc Levothyrox với liều 50-200 $\mu\text{g}/24\text{h}$, uống 1 lần vào 8h sáng, tùy theo từng bệnh nhân sao cho đạt được nồng độ TSH huyết thanh duy trì trong khoảng 0.1-2 mUI/l với giai đoạn I, II và dưới 0.1 mUI/l với giai đoạn III và IV hoặc có di căn xa [62].

1.4.4. Xạ trị

Trong ung thư tuyến giáp biệt hóa chỉ định xạ trị là rất hạn chế bởi tế bào ung thư của thể này ít nhạy cảm với xạ trị. Xạ trị chỉ được chỉ định cho những bệnh nhân tái phát, di căn tại những vị trí tổn thương không cắt bỏ được.

Trong ung thư tuyến giáp thể tủy và thể không biệt hóa xạ trị lại có vai trò rất quan trọng. Sau phẫu thuật, xạ trị bổ trợ được chỉ định gần như bắt buộc với mục đích kiểm soát tái phát tại chỗ, tại vùng.

1.4.5. Hóa chất

Hóa chất ít có vai trò và chỉ được chỉ định trong ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa. Có thể điều trị hóa chất đơn thuần hoặc hóa xạ đồng thời với Paclitaxel và/hoặc Carboplatin.

1.4.6. Điều trị đích

Hiện nay trên thế giới có nhiều nghiên cứu về vai trò của các thuốc điều trị đích trong ung thư tuyến giáp biệt hóa giai đoạn di căn xa và ung thư tuyến giáp thể tủy cũng như thể không biệt hóa. Theo NCCN 2015, một số thuốc điều trị đích đã được FDA phê chuẩn sử dụng trong ung thư giáp trạng như một yếu tố kháng TKI trong giai đoạn tiến triển tại chỗ không có khả năng

phẫu thuật hoặc giai đoạn di căn xa như sorafenib, pazopanib, carbozopanib [62]. Tuy nhiên chỉ định sử dụng còn hạn chế trong khi chi phí lại rất lớn, chính vì vậy mà chúng ít được sử dụng.

1.4.7. Theo dõi sau điều trị và tiên lượng

Các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa được khuyến cáo khám lại hàng 6 tháng 1 lần trong 1 năm đầu, sau đó 6 tháng đến 1 năm trong 2-10 năm tiếp theo tùy theo giai đoạn bệnh và có hay không các yếu tố nguy cơ. Khám lại hàng năm sau 10 năm. Trong quá trình theo dõi thực hiện khám lâm sàng vùng cổ, làm các xét nghiệm FT3, FT4, TSH, Tg huyết thanh, siêu âm phần mềm vùng cổ và xạ hình tuyến giáp với I^{131} . Nếu có Tg $>10\text{ng/ml}$ có hoặc không có Anti-Tg tăng cao, kèm theo trên lâm sàng hoặc các phương tiện chẩn đoán hình ảnh có phát hiện vị trí tổn thương tái phát sẽ được chẩn đoán và xử trí như tổn thương tái phát. Trong trường hợp với bệnh nhân Tg ở mức cao $>10\text{ng/ml}$, mà xạ hình tuyến giáp, khám lâm sàng, siêu âm và CT không phát hiện tổn thương tái phát, có thể được chỉ định chụp PET-CT với FDG18. Phần lớn những trường hợp này sẽ tìm được vị trí tổn thương tái phát trên PET-CT. Với những bệnh nhân không xác định được vị trí tổn thương tái phát nên theo dõi chặt chẽ và có thể điều trị bằng các biện pháp toàn thân, I^{131} hoặc hóa chất tùy theo thể mô bệnh học cũ của bệnh nhân [62].

Theo nghiên cứu của Bùi Quang Diệu, Lê Ngọc Hà và cộng sự trên 49 bệnh nhân tại bệnh viện 108 cho thấy PET-CT với FDG 18 phát hiện 59,2% tổn thương tái phát trong những trường hợp Tg cao và xạ hình tuyến giáp không phát hiện được vị trí tổn thương, nó làm thay đổi chiến lược điều trị ở 51,2% bệnh nhân trong những trường hợp Tg dương tính nhưng xạ hình tuyến giáp và CT âm tính [72].

Theo hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ [29], ung thư tuyến giáp biệt hóa được chia thành 3 nhóm yếu tố tiên lượng sau:

Nhóm nguy cơ thấp (tất cả các yếu tố sau):

- ✓ Không xâm lấn tại chỗ và di căn xa
- ✓ Tất cả các khối u đại thể đã được cắt bỏ
- ✓ Không xâm lấn các cấu trúc quanh tuyến
- ✓ Khối u không có đặc điểm mô học ác tính (biến thể tế bào cao, tế bào cột)
- ✓ Nếu I131 được dùng, không có ổ bắt thuốc ngoài tuyến giáp trong lần xạ hình toàn cơ thể.
- ✓ Không có xâm lấn mạch máu
- ✓ N0 lâm sàng hoặc ≤ 5 vi di căn N1 trên giải phẫu bệnh ($<0,2$ cm ở kích thước lớn nhất).
- ✓ Biến thể nang giới hạn trong vỏ của ung thư thể nhú
- ✓ Ung thư biểu mô thể nhú giới hạn trong tuyến, biệt hóa tốt không xâm lấn vỏ hoặc xâm lấn mạch tối thiểu (< 4 ổ).
- ✓ Ung thư biểu mô nhú vi thể, trong tuyến, 1 hoặc đa ổ, có thể có đột biến BRAF V600E

Nhóm nguy cơ trung bình:

- ✓ Vi xâm lấn vào nhu mô xung quanh tuyến giáp
- ✓ Có ổ bắt thuốc I131 trong lần xạ hình tuyến giáp đầu tiên
- ✓ Hình thái mô bệnh học ác tính (biến thể tế bào cao, biểu mô tế bào cột..)
- ✓ Xâm nhập mạch máu
- ✓ cN1 hoặc >5 hạch pN1 với tất cả các hạch <3 mm ở kích thước lớn nhất.

- ✓ Đa ổ vi thể với xâm lấn phá vỡ vỏ bao tuyến và có đột biến BRAF V600E

Nhóm nguy cơ cao:

- ✓ Khối xâm lấn đại thể vào nhu mô xung quanh
- ✓ Khối u được cắt không triệt để
- ✓ Di căn xa
- ✓ Tg tăng sau phẫu thuật gợi ý di căn xa
- ✓ Hạch pN1 có di căn hạch > 3 mm
- ✓ Ung thư biểu mô nhú xâm lấn mạch (> 4 ổ xâm lấn mạch)

1.5. Vấn đề hạch cửa trong ung thư tuyến giáp

1.5.1. Giới thiệu

Kiểm soát di căn hạch cổ tiềm ẩn trong UTTG biệt hóa tốt vẫn còn đang tranh cãi. Với các nguy cơ hạ Ca, tổn thương thần kinh thanh quản quặt ngược, kéo dài thời gian phẫu thuật khi vét hạch cổ, việc vét hạch cổ dự phòng thường quy không được chấp nhận trong kiểm soát di căn hạch tiềm ẩn [4], [73], [74]. Ngược lại, các bác sĩ phẫu thuật tuyến giáp khác thấy tỷ lệ biến chứng thấp và những lợi ích của vét hạch cổ mang lại cao hơn các nguy cơ do phẫu thuật gây ra [75],[76],[77],[78]. Kết quả là, lợi ích của sinh thiết hạch cửa ngày càng được ủng hộ trong những năm gần đây.

Hạch cửa được định nghĩa là hạch bạch huyết đầu tiên trong khu vực hạch vùng tiếp nhận bạch huyết từ khối u nguyên phát. Từ 19 năm qua, sinh thiết hạch cửa đã được chấp nhận là một kỹ thuật để xác định sự hiện diện di căn hạch vùng của ung thư hắc tố ở da [79] và ung thư vú sớm [80],[81]. Lập bản đồ bạch huyết với các trạm hạch cửa của các khối u ác tính là nỗ lực để tránh vét hạch toàn bộ và biến chứng liên quan của nó. Ý nghĩa đằng sau phẫu thuật hạch cửa đã đưa ra khái niệm về giá trị tiên đoán của hạch cửa về khả năng di căn của khối u nguyên phát. Nếu hạch cửa dương tính thì giải phẫu bệnh các hạch vét bổ sung có thể cũng dương tính. Gần đây, các kỹ thuật sinh

thiết hạch cửa đã được đề xuất với nhiều loại khối u khác, bao gồm cả ung thư phổi, dạ dày và phụ khoa [82], ung thư biểu mô vảy ở đầu cổ [76],[83], ung thư đại trực tràng [84] và ung thư tuyến giáp [75],[85].

1.5.2. Sinh thiết hạch cửa

Trong lĩnh vực ung thư, tình trạng hạch bạch huyết là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất và là một trong những mốc chính để đánh giá giai đoạn của khối u. Đây cũng là một trong những thành phần chủ chốt để đánh giá bệnh nhân ung thư và đưa ra các liệu pháp điều trị thích hợp.

1.5.2.1. Các nguyên tắc sinh thiết hạch cửa

Năm 1960, Gould là người đầu tiên giới thiệu các khái niệm về hạch cửa [86]. Theo ông, dòng chảy bạch huyết là một chiều và các tế bào ung thư di chuyển có thứ tự từ bộ phận nguyên phát đến hạch đầu tiên trong chuỗi trước khi lan tràn đến các hạch vùng khác. Hạch đầu tiên này, trong dòng chảy của bạch mạch khu vực đi từ khối u nguyên phát được định nghĩa là hạch cửa, và độ mô học của nó được cho là đại diện của trạng thái các hạch khác trong chuỗi. Kỹ thuật sinh thiết hạch cửa tìm thấy vị trí của nó, nơi mà việc vét hạch chính thức có ý nghĩa với bệnh, chẳng hạn như bẹn hoặc nách.

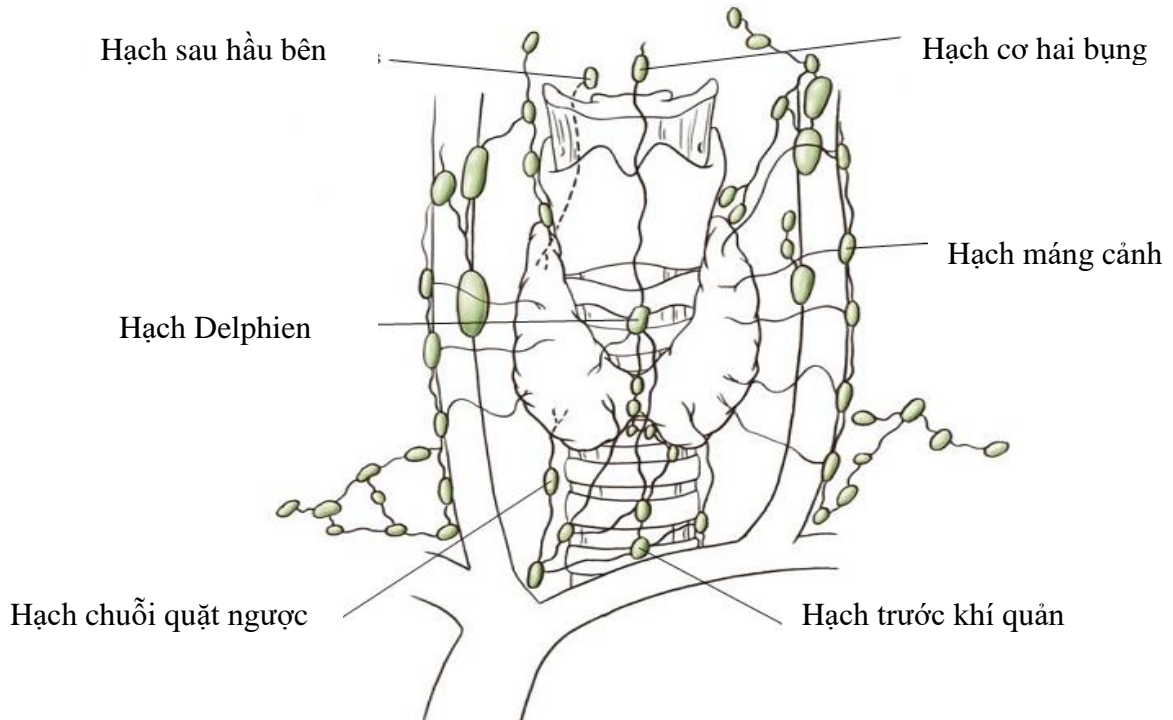
1.5.2.2. Lịch sử

Năm 1992, kỹ thuật cho việc lập bản đồ bạch huyết được mô tả đầu tiên bởi Morton ở những bệnh nhân có khối u ác tính ở da, và đã được công nhận là không chỉ đơn giản và thuận tiện mà còn đáng tin cậy với một báo cáo tỷ lệ âm tính giả ít hơn 1%. Báo cáo này đã giới thiệu đến các chuyên gia phẫu thuật ung thư hiện đại một kỹ thuật phẫu thuật mới với một loạt các ứng dụng [79]. Sau đó, Giuliano [80] đã sử dụng kỹ thuật này cho ung thư vú và chứng minh có hạch cửa với một loại thuốc nhuộm màu xanh. Trong hai thập kỷ sau đó, sinh thiết hạch cửa đã được xác nhận là một phương pháp chính xác để đánh giá tình trạng hạch và đạt được sự đồng thuận như là tiêu chuẩn

để xác định khu vực lây lan bạch huyết trong u hắc tố và ung thư vú. Việc sử dụng kỹ thuật này trong việc quản lý các ung thư dạng đặc khác bao gồm cả tuyến giáp đang được làm rõ.

1.5.3. Hạch cổ trong ung thư tuyến giáp

1.5.3.1. Giải phẫu



Hình 1.3. Dẫn lưu bạch huyết vùng cổ[87]

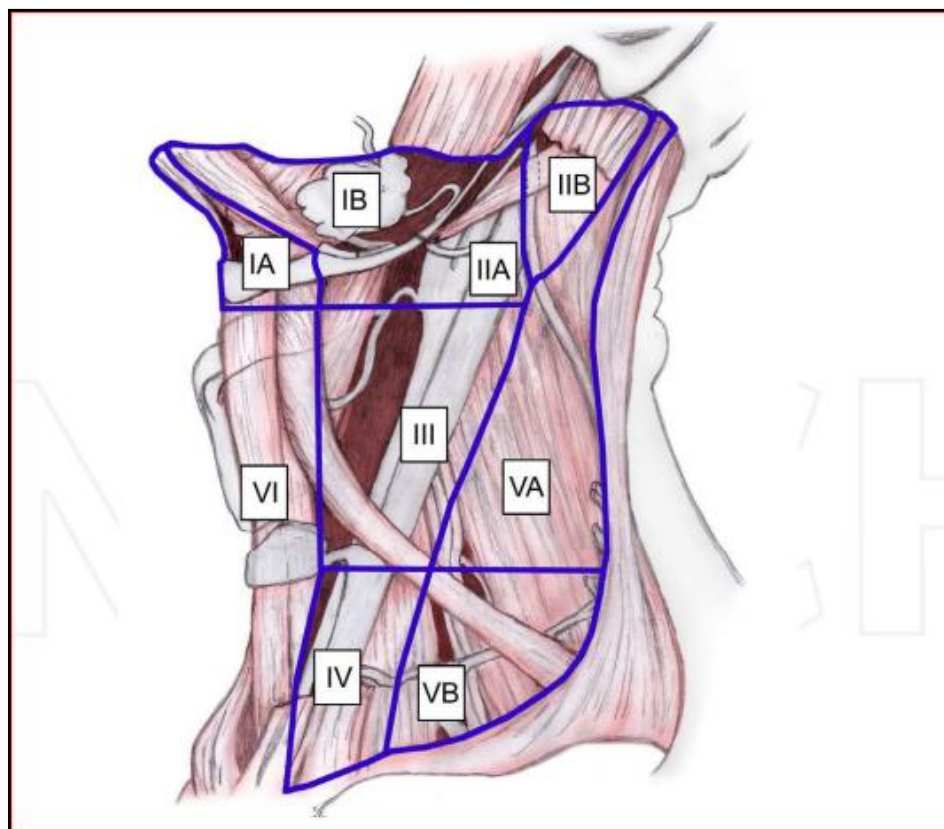
Hiểu biết giải phẫu về dẫn lưu bạch huyết của tuyến giáp là rất quan trọng cho phẫu thuật viên trong phẫu thuật ung thư tuyến giáp. Tuyến giáp là một tuyến giàu các mao mạch bạch huyết, các mao mạch được phân bố bao quanh các nang giáp, kế cận với các tế bào C tiết calcitonin. Mạng lưới mao mạch bạch huyết đổ về vùng dưới vỏ của tuyến giáp, sau đó chúng tập trung lại thành những ống góp nằm trong vỏ. Những ống góp có mối liên quan chặt chẽ với các tĩnh mạch ở vùng vỏ và chạy theo dẫn lưu của hệ tĩnh mạch của tuyến giáp. Hiếm khi những kênh dẫn lưu bạch huyết được nhìn thấy bằng mắt thường trong quá trình phẫu thuật. Số lượng của ống góp phụ thuộc vào hình dạng và sự cấp máu của tuyến giáp. Những vị trí đi ra của chúng gồm

phía trên, phía bên và phía dưới của tuyến, đi theo mạch giáp trên, động mạch giáp dưới, tĩnh mạch giáp giữa và đám rối tĩnh mạch giáp dưới.

Chặng đầu tiên của dẫn lưu bạch huyết gồm hạch Delphian, hạch khí-thực quản và hạch trung thất trên. Hạch cổ bên (hạch dọc tĩnh mạch cảnh, hạch cổ sau) thuộc chặng thứ hai của dẫn lưu bạch huyết tuyến giáp. Xuất phát từ bờ trên của eo giáp và từ bờ trên của thùy bên tuyến giáp, có từ 3 đến 6 mạch bạch huyết, chúng đi lên trên, phía trước thanh quản và đổ vào hạch cơ hai bụng. Một số mạch có thể đi vào một hay nhiều hạch trước thanh quản (hạch Delphian) ngay trên eo giáp. Dẫn lưu bạch huyết chặng thứ hai đi vào vùng hạch cảnh cao hai bên hoặc đến hạch trước khí quản dưới tuyến giáp thông qua mạch bạch huyết đi từ hạch Delphian xuống mặt trước của tuyến giáp. Những mạch bạch huyết dẫn lưu bạch huyết ở phần thấp của eo giáp và vùng trong dưới của thùy bên đi theo tĩnh mạch giáp dưới tận cùng ở hạch trước khí quản và hạch cánh tay đầu. Đối với những mạch bạch huyết xuất phát từ bờ ngoài của mỗi thùy thùy, phía trên, chúng đi lên trên cùng với động mạch và tĩnh mạch giáp trên; phía dưới, chúng đi theo động mạch giáp dưới. Giữa hai nhóm trên, một số mạch bạch huyết đi sang bên, ra trước hoặc phía sau bao cảnh đến đến chuỗi hạch tĩnh mạch cảnh trong. Hiếm khi, dẫn lưu bạch huyết của tuyến giáp đổ trực tiếp vào tĩnh mạch dưới đòn phải, tĩnh mạch cảnh hay ống ngực mà không đi qua một hạch bạch huyết nào. Những mạch bạch huyết phía sau xuất phát từ mặt dưới và mặt giữa của thùy và đổ vào chuỗi hạch dọc theo dây thần kinh thanh quản quặt ngược. Dẫn lưu bạch huyết sau đó có thể đi ngược xuống dưới vùng lân cận của tuyến ức, đi theo đường đi của tĩnh mạch vô danh. Hạch trung thất trước trên thông với đường dẫn lưu bạch huyết dưới của tuyến giáp [88].

Có khoảng 500 hạch bạch huyết trong cơ thể và 200 trong số này là ở vùng đầu cổ [89]. Trong lịch sử, phân vùng bạch huyết vùng cổ đã được mô tả

dưới dạng chuỗi và hình tam giác, nhưng hiện nay, hệ thống phân chia giải phẫu hạch bạch huyết được sử dụng nhiều nhất là dựa vào các cấp độ[90].



Hình 1.4. Phân loại các nhóm hạch cổ [87]

- Nhóm I: được giới hạn bởi xương hàm dưới ở phía trên, cơ trâm móng ở phía sau và bụng trước của cơ hai bụng ở hai bên đối diện nhau. Nhóm này có thể được chia thành nhóm Ia, chứa các hạch trong tam giác dưới cằm (giới hạn bởi các bụng trước của cơ hai bụng và xương móng), và Ib, chứa các hạch trong tam giác dưới hàm.

- Nhóm II: có liên quan đến một phần ba trên của tĩnh mạch cảnh, kéo dài từ nền sọ tới xương móng, phía trước là cơ trâm móng, phía sau là bờ sau cơ ức đòn chũm. Dây thần kinh gai bắt chéo qua đây, được sử dụng như một mốc để chia nhỏ nhóm này thành IIb, phần trên và phía sau của dây thần kinh, và IIa, phần nằm trước dưới và gần với tĩnh mạch cảnh trong.

- Nhóm III: nằm giữa xương móng phía trên và đường kẻ ngang qua bờ dưới sụn nhẫn. Giới hạn trước là cơ ức móng, và giới hạn sau là bờ sau cơ ức đòn chũm.

- Nhóm IV chỉ các hạch bạch huyết liên quan đến một phần ba dưới của tĩnh mạch cảnh. nằm giữa bờ dưới của sụn nhẫn và xương đòn, và cũng như nhóm III, giới hạn phía trước là cơ ức móng, phía sau là bờ sau cơ ức đòn chũm.

- Nhóm V chỉ các hạch bạch huyết nằm trong tam giác sau của vùng cổ. Vùng này bao gồm các hạch nhóm gai, nhóm cổ ngang, và nhóm thượng đòn. Nhóm V được giới hạn phía trước là bờ sau của cơ ức đòn chũm và phía sau là bờ trước của cơ thang. Nhóm V kéo dài từ góc của cơ ức đòn chũm và cơ thang đến xương đòn ở phía dưới như hình dưới đây. Nhóm này được chia bởi một mặt phẳng được xác định bởi bờ dưới sụn nhẫn vào mức Va phía trên và mức Vb phía dưới.

- Nhóm VI chỉ các hạch bạch huyết ở cổ trước, hoặc ở trung tâm khoang cổ. Được giới hạn bởi động mạch cảnh hai bên, xương móng phía trên, và hõm ức ở phía dưới, là vùng có hệ bạch huyết phong phú dẫn lưu từ tuyến giáp, thanh quản, khí quản đoạn cổ, hạ họng và thực quản đoạn cổ. Các hạch bạch huyết trong khoang này là nằm trong rãnh khí thực quản (hạch cạnh khí quản), ở phía trước của khí quản (hạch trước khí quản), xung quanh tuyến giáp (hạch cạnh giáp), và trên màng nhẫn giáp (hạch trước nhẫn hoặc hạch Delphian) [87].

Tuyến giáp có một mạng lưới bạch huyết dày đặc bên trong tuyến liên hệ với nhau qua eo giáp. Dòng chảy bạch huyết có xu hướng đi đến chủ yếu ở hạch nhóm VI cùng bên, bạch mạch từ tuyến giáp thường đi cùng với hệ tĩnh mạch đến khoang trung tâm của vùng cổ [91]. Cực trên cùng với thùy tháp và eo giáp có xu hướng dẫn lưu về các nhóm hạch II / III ở trên trong khi mặt

ngoài của mỗi thùy xu hướng đến nhóm hạch III / IV. Cực thấp của tuyến dẫn lưu lúc đầu vào nhóm VI sau đó đi đến nhóm IV và VII [91],[90].

1.5.3.2. Di căn hạch trong ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt

Ung thư tuyến giáp thể nhú (PTC) là thể ác tính phổ biến nhất của ung thư tuyến giáp. PTC chiếm 75% ung thư tuyến giáp và 90% trong ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt (WDTC). PTC lan tràn chủ yếu qua đường bạch huyết đến các hạch vùng [92]. Người ta cho rằng khoang trung tâm vùng cổ là vị trí đầu tiên dẫn lưu về của bạch huyết từ tất cả các khối u tuyến giáp ác tính, ngoại trừ ở cực trên của tuyến có thể dẫn lưu trực tiếp vào các hạch cổ bên [4]. Để phù hợp với lý thuyết, Noguchi đã nghiên cứu trên 68 bệnh nhân sau vét hạch cổ chọn lọc, tìm thấy 78% các hạch di căn trong khu vực quanh khí quản và 22% trong chuỗi hạch cảnh [93]. Nhiều nhóm hạch cổ có di căn, tuy nhiên, báo cáo rằng nguy cơ di căn lớn nhất ở các nhóm hạch cổ bên (cấp II, III và IV) [94], [95], [96],[97, 98],[99], trong khi những nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ di căn tương tự nhau ở nhóm hạch trung tâm và nhóm hạch bên [100].

Hạch vùng là vùng hay bị di căn nhất trong ung thư tuyến giáp (thể nhú và thể tủy), là những hạch xung quanh tuyến giáp (hạch trung tâm hoặc hạch nhóm VI). Khi phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến giáp, những hạch này cần phải được lấy bỏ, bao gồm hạch trước khí quản, hạch cảnh khí quản, và chuỗi hạch quặt ngược thanh quản. Để kiểm tra di căn hạch cổ cùng bên với tổn thương ung thư nguyên phát, nhóm hạch cảnh giữa phải được bộc lộ và được sinh thiết khi hạch to hoặc có dấu hiệu nghi ngờ di căn. Nếu những hạch quan sát được đã bị di căn, vét hạch cổ cần được tiến hành.

Khuyến cáo dựa trên những bằng chứng và số liệu gần đây cho rằng khi ung thư thể nhú hay thể nang được chẩn đoán, cần tiến hành cắt tuyến giáp toàn bộ. Một số tác giả không đồng tình với quan điểm trên và ưa thích cắt thùy giáp hơn, đặc biệt với những u nhỏ.

Bất kể vị trí nào, di căn hạch bạch thường được tìm thấy trong PTC và có xu hướng xuất hiện tương đối sớm. Tỷ lệ di căn hạch đã được báo cáo cao nhất là 90% và tỷ lệ sờ thấy hạch cổ dao động trong khoảng 30-50% [85], [89]. Bằng chứng mô học của di căn hạch ở bệnh nhân PTC không phát hiện hạch trên lâm sàng là khoảng 50% [92], nhưng tỷ lệ di căn ở bất cứ vị trí nhóm hạch nào từ 25 đến 90% đã được báo cáo trong các nghiên cứu vét hạch chọn lọc được thực hiện trên bệnh nhân không có hạch nghi ngờ [101].

1.5.3.3. Ý nghĩa lâm sàng của di căn hạch

Hầu hết các thử nghiệm lâm sàng xác nhận rằng hạch vùng thường là vị trí tái phát đầu tiên [93]. Trong thực tế, di căn hạch bạch huyết chiếm 75% của tái phát tại chỗ [89]. Người ta ước tính rằng nguy cơ tái phát hạch là 30% đến 50% trong thời gian 10 năm. Tỷ lệ tái phát toàn bộ đã được ghi nhận khoảng 20%, với hầu hết bệnh nhân được phát hiện trong vòng 24 tháng. Trong số này, 70% được phát hiện thông qua xạ hình toàn thân với iod và chỉ có 40% là biểu hiện trên lâm sàng [93].

Trong một loạt bệnh nhân có di căn hạch và có chẩn đoán mô học cuối cùng của ung thư biểu mô thể nhú, thể nang hoặc tế bào Hürthle, tỷ lệ tái phát 19% đã được ghi nhận với 2% trong các bệnh nhân không phát hiện hạch [93]. Trong một nghiên cứu phù hợp về tuổi của bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa, tái phát thường gặp hơn ở những bệnh nhân có phát hiện hạch (32 so với 14%) [89]. Sự hiện diện của di căn hạch trung tâm trong mẫu hạch vét được do đó là một yếu tố dự đoán độc lập của sống thêm không bệnh nhưng ý nghĩa thực tế của nó trên các tiên lượng toàn bộ vẫn còn gây tranh cãi.

Mặc dù di căn hạch trong PTC được một số báo cáo đưa ra là không có ảnh hưởng quan trọng đến kết quả ở những bệnh nhân có nguy cơ thấp, nhưng trong một phân tích đa biến nghiên cứu trên 9904 bệnh nhân PTC đã nhận

định rằng di căn hạch bạch huyết, cùng với các yếu tố khác, cho tiên lượng xấu hơn [102]. Thời gian sống thêm 14 năm là 82% đối với PTC không có di căn hạch và 79% đối với trường hợp có di căn hạch ($p < 0,05$). Một nghiên cứu gần đây cho thấy, di căn hạch bạch huyết là một yếu tố nguy cơ độc lập làm giảm thời gian sống thêm, nhưng chỉ trong bệnh nhân bị ung thư biểu mô thể nang và ung thư biểu mô thể nhú trên 45 tuổi [103]. Nhiều ổ di căn và hạch phá vỡ vỏ là các yếu tố làm tăng nguy cơ tái phát tại vùng [104]. Tuy nhiên, trong một phân tích trên 5123 bệnh nhân trong khoảng thời gian 30 năm, thậm chí đánh giá giai đoạn TNM chính xác cho thấy rằng tỷ lệ tử vong cao hơn đáng kể đối với bệnh nhân có di căn hạch [89].

Mặc dù với những dữ liệu này, PTC có tiên lượng tốt, nhưng không nghi ngờ rằng lan tràn theo đường bạch huyết liên quan đến việc làm tăng nguy cơ tái phát tại chỗ, tại vùng mà có thể đòi hỏi việc phẫu thuật phức tạp hơn nhiều, gây ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, không chỉ tác động đến tâm lý về việc ung thư tái phát, mà còn làm tăng tỷ lệ biến chứng của thăm dò sẹo mổ vùng cổ [93]. Do đó chúng tôi đang nỗ lực thay đổi một trong những mục tiêu điều trị PTC, từ vấn đề thời gian sống thêm đến tình trạng sống thêm không bệnh là những tiêu chuẩn để đánh giá hiệu quả của điều trị.

1.5.3.4. Vết hạch cổ trong ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt

Trong khi chỉ một số ít phản đối việc vét hạch cổ ở những bệnh nhân WDTC di căn hạch rõ trên lâm sàng thì lại có sự không đồng nhất lớn trong cách thức phẫu thuật đối với các trường hợp không phát hiện được hạch trên lâm sàng. Khuyến nghị đối với việc kiểm soát hạch trong PTC rất đa dạng và bao gồm lấy hạch, vét hạch cổ chọn lọc và vét hạch triệt căn biến đổi [78]. Về mặt lý thuyết, để loại trừ xác suất không phẫu thuật được triệt căn, việc cắt

tuyên giáp toàn bộ cộng với vét hạch cổ sẽ là phương pháp lý tưởng. Tuy nhiên, một phương pháp phẫu thuật can thiệp nhiều như vậy sẽ đi đôi với thời gian phẫu thuật dài hơn và tăng các nguy cơ của phẫu thuật [90]. Cân bằng rủi ro từ vét hạch cổ chọc lọc với lợi ích của việc giảm thiểu khả năng tái phát tiềm ẩn vẫn còn là một quyết định khó khăn và gây tranh cãi. Để giúp cho quá trình đưa ra quyết định, các hướng dẫn cho vét hạch cổ chọn lọc dự phòng đã được ban hành bởi các tổ chức khác nhau. Thật đáng tiếc, họ vẫn còn mơ hồ và không rõ ràng là đồng ý hoàn toàn hay phản đối.

a. Ủng hộ vét hạch cổ dự phòng

Do tỷ lệ di căn hạch tiềm ẩn cao, khối u tái phát hay xảy ra và không có khả năng phát hiện đầy đủ các trường hợp này trước mổ, một số chuyên gia ủng hộ việc vét hạch cổ chọn lọc dự phòng thường quy trong WDTC. Hiệp hội British tuyên giáp (BTA) và Hiệp hội tuyên giáp Mỹ (ATA) là những người đề xướng vét hạch cổ chọn lọc dự phòng [105],[106], đặc biệt là ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. Họ thấy rằng khả năng tiên triển bệnh tiềm ẩn là thấp khi được phẫu thuật bởi những phẫu thuật viên có kinh nghiệm và là luận điểm mạnh mẽ cho việc vét hạch cổ trung tâm thường quy đối với tất cả các bệnh nhân WDTC và không phát hiện hạch trước và trong mổ. Cụ thể, ATA khuyến cáo vét hạch cổ trung tâm dự phòng cho những bệnh nhân không phát hiện hạch trên lâm sàng, đặc biệt là cho các khối u tiến triển (T3 và T4), và khẳng định rằng có thể không cần vét hạch cổ trung tâm cho các khối u T1 và T2 ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú và thể nang. Họ cũng đồng ý không cần vét hạch cổ đối với những khối u nhỏ hơn, " có thể làm tăng nguy cơ tái phát tại chỗ tại vùng, nhưng tổng thể lại an toàn hơn khi các phẫu thuật viên ít kinh nghiệm " để tránh các nguy cơ có liên quan. Phương pháp này có thể để lại biến chứng hậu phẫu ít hơn so với vét hạch thường quy nhưng có thể không phát hiện được di căn hạch ở những bệnh nhân có khối u

nhỏ hơn, và có thể đưa ra việc vét hạch không cần thiết đối với những bệnh nhân có khối u to hơn nhưng không có di căn hạch. Ngoài ra, các hướng dẫn cho phép thực hiện bởi các chuyên gia phẫu thuật có sẵn tại mỗi tổ chức, do đó phương pháp can thiệp chỉ được khuyến cáo nếu có các phẫu thuật viên kinh nghiệm sẵn sàng tiến hành, đó là một nhân tố khác góp phần vào sự biến đổi lớn trong quản lý.

Bên cạnh tỷ lệ tái phát thấp hơn, vét hạch cổ chọn lọc dự phòng cũng có ý nghĩa giúp đánh giá giai đoạn đầy đủ, nâng cao hiệu quả của xạ iod bằng việc loại bỏ các hạch có khả năng dương tính trong khi cũng làm giảm nồng độ thyroglobulin sau mổ do đó tạo điều kiện cho theo dõi [89],[90].

Trong các cuộc thảo luận về phạm vi của vét hạch cổ chọn lọc dự phòng trong PTC, lưu ý rằng tác động của tái phát tại vùng cổ trung tâm khác với vùng cổ bên, đồng ý rằng di căn hạch bạch huyết trong vùng cổ trung tâm có ý nghĩa lâm sàng hơn là di căn ở vùng cổ bên [4]. Việc phẫu thuật lại tái phát trong vùng cổ bên có thể thực hiện một cách dễ dàng hơn tái phát trong vùng cổ trung tâm, nơi có các cấu trúc quan trọng (khí quản, mạch máu lớn, vv). Vì vậy, bởi chẳng di căn đến khoang trung tâm là rất phổ biến nên tái phát trong khu vực này đôi khi rất khó để chứng minh, đặc biệt là ở những người có cái cổ ngắn và dày và phẫu thuật trong tái phát ở khoang trung tâm có thể là một thủ tục phức tạp, vét hạch cổ trung tâm dự phòng khi phẫu thuật tuyến giáp lần đầu (thường là qua cùng đường rạch) dường như là một lựa chọn kiểm soát hợp lý [90].

b. Phản đối vét hạch cổ dự phòng

Hiệp hội Nội tiết học Lâm sàng Mỹ, Hiệp hội phẫu thuật Nội tiết Mỹ [107] và NCCN [62] không khuyến cáo vét hạch cổ chọn lọc trung tâm dự phòng thường quy, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ thấp trong PTC. Những lập luận phản đối vét hạch cổ chọn lọc dự phòng tập trung vào các

biến chứng liên quan đến thủ thuật. Các biến chứng của vét hạch cổ trung tâm bao gồm suy tuyến cận giáp, tổn thương dây thần kinh thanh quản trên và thần kinh thanh quản quặt ngược, xuất huyết và tụ dịch [90]. Các nguy cơ của vét hạch cổ trung tâm dự phòng được đánh giá trong một nghiên cứu trên 100 bệnh nhân đã cắt tuyến giáp toàn bộ trong đó có 50 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú và không có bằng chứng của di căn hạch đã được vét hạch cổ trung tâm dự phòng [4]. Trong nhóm không có vét hạch cổ, không có suy tuyến cận giáp vĩnh viễn, nhưng có 4 trường hợp suy tuyến cận giáp thoáng qua (8%). Trong nhóm có phẫu thuật dự phòng, 7 bệnh nhân biểu hiện suy tuyến cận giáp thoáng qua (14%) và 2 bệnh nhân (4%) bị suy tuyến cận giáp vĩnh viễn. Các tác giả cũng đã kết luận rằng sau khi cắt tuyến giáp toàn bộ trong PTC, vét hạch cổ trung tâm dự phòng không làm tăng nguy cơ tổn thương dây thần kinh thanh quản quặt ngược nhưng lại chịu trách nhiệm cho một tỷ lệ cao hơn của suy tuyến cận giáp, đặc biệt là thời gian đầu sau phẫu thuật [4]. Họ cho rằng sự suy tuyến cận giáp liên quan đến trạng thái thiếu máu nuôi dưỡng gây ra bởi việc vét hạch. Tỷ lệ tương tự của suy tuyến cận giáp vĩnh viễn cũng đã được báo cáo bởi Pereira [73] (4,6%) với mức độ giảm calci máu tương ứng với mức độ phẫu thuật. Một nghiên cứu gần đây của Mitra thuyết phục rằng cắt tuyến giáp toàn bộ kết hợp với vét hạch cổ trung tâm dẫn đến tỷ lệ đáng kể hạ Ca thoáng qua cũng như hạ Ca vĩnh viễn [108]. Do đó, các tác giả kết luận rằng hậu quả của việc vét hạch cổ 2 bên rất có ý nghĩa, và cảnh báo phản đối việc thực hiện kỹ thuật này khi không có di căn hạch.

Một yếu tố khác góp phần vào sự phản đối vét hạch thường quy là tính hữu dụng đáng ngờ của thủ thuật trong việc ngăn ngừa tái phát. Dữ liệu gần đây không chứng minh được bất kỳ lợi ích điều trị nào trong việc đạt được một sự giảm đáng kể tái phát tại chỗ bằng cách thêm vét hạch cổ chọn lọc kết hợp cắt tuyến giáp toàn bộ [109]. Mặc dù có tần suất cao của vi di căn hạch,

nhưng tỷ lệ tái phát ở những bệnh nhân có di căn hạch tiềm ẩn chưa tiến hành vét hạch trước đó đã được báo cáo là chỉ có 1,4% đến 15% [110],[74], và tỷ lệ tử vong trong vòng 5 năm từ 0,9% đến 17% [100]. Cho thấy có thể là không có lợi ích thực sự đối với các bệnh nhân không phát hiện được hạch trên lâm sàng nhưng phải trải qua phẫu thuật can thiệp rộng hơn.

1.5.4. Sinh thiết hạch cửa trong ung thư tuyến giáp

1.5.4.1. Đứng giữa các tranh cãi

Việc thiếu sự đồng thuận về các vấn đề của vét hạch cổ chọn lọc dự phòng đòi hỏi một phương thức mà các bác sĩ phẫu thuật có thể dựa vào đó để dự đoán chính xác sự cần thiết của thủ thuật. Theo đó, việc có thể xác định những bệnh nhân có di căn hạch cổ hay không trước khi tiến hành vét hạch cổ sẽ cải thiện kiểm soát PTC [78].

Siêu âm trước mổ không thể phát hiện tất cả các di căn hạch ở vùng cổ [91] trong khi sờ nắn trong mổ và đánh giá kích thước hạch không phải là yếu tố dự báo chính xác về tình trạng di căn hạch bạch huyết [111]. Trong những tình huống này, sinh thiết hạch cửa là một phương pháp hấp dẫn cho PTC vì nó có thể phát hiện được di căn hạch trên vi thể, do đó cho phép vét hạch cổ chọn lọc chính thức được thực hiện ở những bệnh nhân có bằng chứng di căn hạch, do vậy tránh được những biến chứng của vét hạch cổ chọn lọc ở một tỷ lệ đáng kể các bệnh nhân có hạch âm tính. Nói cách khác, sinh thiết hạch cửa có thể hữu ích trong việc lựa chọn bệnh nhân sẽ được hưởng lợi từ vét hạch cổ chọn lọc, do đó làm giảm phẫu thuật không cần thiết [91],[90].

Ưu điểm chính của kỹ thuật sinh thiết hạch cửa là xác định bệnh nhân ung thư tuyến giáp có hạch âm tính để có thể tránh được việc vét hạch dự phòng không cần thiết [91]. Nó cho phép các phẫu thuật viên có thể thay đổi cách thức phẫu thuật không cần vét hạch cổ chọn lọc giúp tránh tỷ lệ biến chứng do vét hạch cổ gây ra. Một ưu điểm khác của sinh thiết hạch cửa là tại

thời điểm phẫu thuật ban đầu, nó có thể giúp xác định bệnh nhân có khả năng tái phát tại vùng cổ trung tâm. Kỹ thuật sinh thiết hạch cửa cũng cho phép phát hiện sớm di căn hạch, từ đó có thể đưa ra liệu điều trị iod phóng xạ được chính xác [78],[91]. Ngoài ra, sinh thiết hạch cửa có thể tránh được sử dụng điều trị I^{131} ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp có nguy cơ thấp trong trường hợp hạch cửa âm tính. Hơn nữa, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang và tế bào Hürthle rất khó để xác định mô bệnh học, và sinh thiết hạch cửa trong trường hợp này có thể giúp chẩn đoán xác định nếu tìm thấy di căn trong các hạch cửa [100].

1.5.4.2. Kỹ thuật

Kể từ sự ra đời của sinh thiết hạch cửa đối với PTC bởi Kelemen [93], một số biến thể của kỹ thuật này đã được mô tả. Các thay đổi chủ yếu ở các loại chất nhuộm hay đồng vị, khối lượng được tiêm, thời điểm tiêm, vị trí tiêm và các đánh giá tiếp theo của các hạch cửa.

Thuốc nhuộm màu xanh là chất tiêm được sử dụng thường xuyên nhất với xanh methylene, xanh isosulphan. Nói chung, xanh methylene được thấy là ít tốn kém và ít gây mẫn cảm hơn những chất khác mà hiệu quả phát hiện hạch cửa lại cao không khác nhiều so với đồng vị phóng xạ. Tuy nhiên, tất cả các chất đã được chứng minh là gây ra phản ứng rất nhỏ trừ xanh isosulfan. Kể từ khi thuốc nhuộm rosaniline được sử dụng trong nhiều sản phẩm thương mại có sẵn, bao gồm mỹ phẩm, giấy, hàng dệt may, bệnh nhân có thể bị nhạy cảm với xanh isosulfan bởi tiếp xúc trước đó với hợp chất đường như không liên quan. Phản ứng dị ứng vừa và nặng, bao gồm cả phản vệ, đã được báo cáo lên đến 2% ở bệnh nhân được tiêm xanh isosulfan [112]. Tất cả thuốc nhuộm màu xanh biến mất trong quá trình làm bệnh phẩm và làm không ảnh hưởng đến phân tích mô học [91].

Về đồng vị phóng xạ, các dạng khác nhau của $99m$ -Technetium dán nhãn chất keo đã được sử dụng. Các hạch cửa trong các trường hợp này được

phát hiện bằng đánh dấu trên da ứng với các hạch bạch huyết hoặc nó có thể được phát hiện bởi tín hiệu phóng xạ bằng cách sử dụng một đầu dò gamma trong cuộc phẫu thuật. Tuy nhiên, để áp dụng đồng vị phóng xạ cần trang bị trang thiết bị hiện đại, máy dò phóng xạ, cơ sở được cấp phép dùng chất phóng xạ nên không được áp dụng rộng rãi tại các cơ sở y tế.

Sau khi tách cân cơ bộc lộ nhân tuyến giáp, bốn góc phần tư quanh khối u được tiêm với tổng số 1ml Xanh methylen bằng ống tiêm phòng lao. Vào lúc này, dùng các thao tác tầm một phút để cho phép thuốc nhuộm khuếch tán. Các đường dẫn lưu bạch huyết bắt vết màu xanh (trùng của thuốc nhuộm màu xanh, sau đó đi tiếp vào khoang trung tâm và các hạch bắt màu xanh được lấy và gửi đi sinh thiết tức thì.

1.5.4.3. Đánh giá kết quả

Năm 1998, Kelemen là người đầu tiên báo cáo việc sử dụng sinh thiết hạch cửa cho ung thư biểu mô tuyến giáp. Thuốc nhuộm xanh Isosulfan được tiêm ở 17 bệnh nhân bị u tuyến giáp và hạch cửa được xác định ở 15 bệnh nhân. Hạch cửa đã không được phát hiện ở 11,8% số bệnh nhân do khu trú sau xương ức và có 8% các trường hợp âm tính giả [93]. Haigh & Giuliano năm 2010 thực hiện sinh thiết hạch cửa ở 17 trường hợp và xác định di căn trong 56% trường hợp [101]. Đáng chú ý, vét hạch cổ có kiểm soát không được thực hiện cho tất cả các bệnh nhân trong cả hai nghiên cứu, và như vậy, giá trị dương tính và âm tính không thể xác định được. Trong một nghiên cứu gần đây, Cunningham et al (2010) đã thực hiện một đánh giá hồi cứu trên 211 bệnh nhân và kết luận sinh thiết hạch cửa là khả thi, an toàn và có thể xác định bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ vét hạch cổ chọn lọc như các nghiên cứu khác trước đây [101]. Tuy nhiên, vét hạch cổ chọn lọc đã không được thực hiện trên tất cả các bệnh nhân và do đó tỷ lệ âm tính giả không thể xác định được.

Với mục đích xác định những bệnh nhân không cần thiết vét hạch cổ, điểm thường bị phê bình nhiều nhất cho sinh thiết hạch cửa là tỷ lệ âm tính giả. Điều này đòi hỏi phải so sánh sinh thiết hạch cửa với một tiêu chuẩn vàng để xác định di căn tiềm ẩn. Các tiêu chuẩn vàng được sử dụng khác nhau giữa các nghiên cứu. Thường sử dụng nhất là vét hạch cổ có kiểm soát được thực hiện ở tất cả các trường hợp với mức độ từ chỉ vét hạch cổ khoang trung tâm đến vét hạch cổ chọn lọc [113]. Một nghiên cứu khác sử dụng xạ I131 như là tiêu chuẩn vàng để giúp xác định các hạch cửa dương tính thật và âm tính thật [85]. Fukui đã tiến hành một nghiên cứu vào năm 2001 trên 22 bệnh nhân PTC được vét hạch cổ bên và trung tâm có kiểm soát. Hạch cửa đã được tìm thấy ở 21 trong số 22 bệnh nhân và dự đoán tình trạng bệnh chính xác ở 19 trong số 21 bệnh nhân (90%). Có 2 trường hợp âm tính giả đã được báo cáo trong nghiên cứu này [111]. Sử dụng việc tiêm thuốc nhuộm màu xanh quanh u, Takami và cộng sự (2002) đã báo cáo 12,5% hạch cửa âm tính giả trong một nghiên cứu tiền cứu trên 68 bệnh nhân [100]. Tương tự như vậy, Roh và cộng sự (2007) đã báo cáo 22% âm tính giả khi tiêm thuốc nhuộm màu xanh quanh u ở 50 bệnh nhân [97]. Trong năm 2009, Anand và cộng sự công bố nghiên cứu lớn nhất về sinh thiết hạch cửa đến nay (N = 98) cho thấy độ tin cậy của sinh thiết hạch cửa trong việc quản lý WDTC. Các nghiên cứu cho thấy với độ nhạy 100% rằng một hạch cửa âm tính sẽ đại diện cho nhóm hạch ở khoang trung tâm âm tính. Mục tiêu chính của nghiên cứu này là để xác định xem hạch cửa trong WDTC có thực sự là một yếu tố dự báo nhạy với tình trạng hạch trong khoang trung tâm hay không và đã tránh các yếu tố có thể gây trùng hợp khi sinh thiết tức thì. Vì lý do này, sinh thiết tức thì đã không được thực hiện [78]. Trong một nghiên cứu gần đây bao gồm hàng loạt kỹ thuật lớn nhất, sinh thiết tức thì được sử dụng để làm rõ vai trò của nó trong thực hành phẫu thuật. Họ đã nghiên cứu tổng số 157 bệnh nhân tiêm

xanh methylene. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính và âm tính của kỹ thuật sinh thiết hạch cửa để loại bỏ tất cả mầm bệnh từ khoang trung tâm là 92,9%, 100%, 100% và 98,8% tương ứng ($p < 0,0001$). Cách thức này sẽ loại bỏ được sự cần thiết của vét hạch cổ chọn lọc trong 92% các trường hợp (144/157 [114]).

Một đánh giá hệ thống và phân tích gộp sinh thiết hạch cửa trong ung thư tuyến giáp đã được công bố gần đây và xem xét tất cả các kết quả có thể sử dụng các kỹ thuật này [92]. 24 nghiên cứu được đưa vào phân tích và không đồng nhất lớn trong kỹ thuật, phương pháp đánh giá và mức độ phẫu thuật hạch đã được ghi nhận. Toàn bộ tỷ lệ phát hiện của hạch cửa là 86,3% (thuốc nhuộm màu xanh 83,7%, đồng vị phóng xạ 98,4%). Việc kết hợp sử dụng thuốc nhuộm màu xanh và đồng vị phóng xạ đạt đến một tỷ lệ phát hiện là 96%. Hạch cửa có bằng chứng di căn là 42,9% các trường hợp bệnh nhân PTC và được xác định bằng sinh thiết hạch cửa. Sau sinh thiết hạch cửa dương tính, 60,5% bệnh nhân có hạch di căn được xác định vét hạch cổ. Các âm tính giả của kỹ thuật nhuộm màu xanh là 7,7% trong khi các kỹ thuật đồng vị phóng xạ đã có âm tính giả là 16%. Các kỹ thuật kết hợp âm tính giả là 0%. Phân tích gộp này cũng đánh giá các phương pháp của sinh thiết hạch cửa. Với việc sử dụng nhuộm hóa mô miễn dịch sau mổ như anticytokeratin và kháng thể antithyroglobulin, các trường hợp bổ sung có thể được xác định đầy đủ qua đó làm giảm tỷ lệ âm tính giả. Phân tích này kết luận rằng sinh thiết hạch cửa trong ung thư tuyến giáp là một kỹ thuật đầy hứa hẹn có khả năng giúp tránh phẫu thuật vét hạch dự phòng lên đến 57% ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp không thấy hạch trên lâm sàng. Tuy nhiên, ở giai đoạn này dữ liệu vẫn còn chưa đồng nhất và đòi hỏi phải khắt khe hơn về mặt kỹ thuật sinh thiết hạch cửa trong ung thư tuyến giáp.

1.5.4.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả hiện hình hạch cửa

Mặc dù các nghiên cứu đều cho rằng tỷ lệ hiện hình hạch cửa bằng Xanh Methylen là rất cao, tuy nhiên vẫn có một tỷ lệ nhỏ không hiện hình hạch cửa khi thực hiện phương pháp [109], [113]. Để giải thích cho việc không hiện hình hạch cửa này, nhiều nghiên cứu cho rằng hệ thống hạch huyết từ khối u đến hạch cửa bị dập nát trong quá trình bóc lột tuyến giáp, đường bạch mạch bị tắc do khối u xâm lấn hoặc những mạch bạch huyết chính không được phát hiện sau khi tiêm chất chỉ thị màu có thể do nó nằm sau thực quản hoặc sau vị trí tuyến giáp [90], [136]. Khi nghiên cứu các yếu tố khác ảnh hưởng đến kết quả hiện hình hạch cửa như tuổi, giới, vị trí u trong thùy, kích thước u, giai đoạn u, số lượng u các nghiên cứu đều chỉ ra rằng không có mối liên quan giữa các yếu tố trên với kết quả hiện hình hạch cửa [90], [136].

1.5.4.5. Các tác dụng phụ liên quan đến sinh thiết hạch cửa

Ngoài các biến chứng liên quan đến vết hạch cổ sau khi sinh thiết hạch cửa dương tính, bản thân sinh thiết hạch cửa cũng có thể gây ra một số tác dụng phụ. Từ kinh nghiệm, chúng tôi đã lưu ý rằng trong quá trình tiêm, đồ thuốc nhuộm có thể gây ra khó khăn trong việc xác định các hạch bạch huyết, dây thần kinh thanh quản ngược và tuyến cận giáp. Tuy nhiên, điều này có thể dễ dàng khắc phục bằng cách tiêm chậm quanh u và thăm ngay lập tức vết tràn ra tại chỗ tiêm. Một nghiên cứu đã báo cáo suy tuyến cận giáp vĩnh viễn thứ cấp do loại bỏ tuyến cận giáp có nhuộm màu xanh [101]. Tất cả mức độ phản ứng da với chất nhuộm màu xanh cũng đã được báo cáo. Ví dụ, xanh methylen, mặc dù được báo cáo là khá an toàn, cũng có thể gây ra ban đỏ, loét bề ngoài, và gây hoại tử [112]. Xanh methylen gây hoại tử da xuất phát từ quá trình oxy hóa xung quanh các mô làm phá vỡ màng tế bào xung quanh và gây viêm, cùng với hiệu ứng co mạch cục bộ do ức chế xanh methylene ảnh hưởng đến hiệu ứng nitric.

Không có sự gia tăng trong tỷ lệ tổn thương thần kinh thanh quản quặt ngược liên quan đến sinh thiết hạch cửa [91].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tuyến giáp và phẫu thuật tại khoa Ung bướu- Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 11/2014 đến tháng 9/2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tuyến giáp dựa vào lâm sàng, siêu âm và chọc hút tế bào. Những trường hợp không rõ ung thư trên tế bào học và/ hoặc siêu âm sẽ được làm sinh thiết tức thì trong mổ.

- Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng T1,2,3,4; N0; M0 theo phân loại AJCC 2010.

- Được tiêm chất chỉ thị màu Xanh Methylen quanh khối u.

- Phẫu thuật vét hạch cổ chọn lọc nhóm VI và nhóm II, III, VI hai bên.

- Kết quả mô bệnh học sau mổ là ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Ung thư tuyến giáp không thuộc tiêu chuẩn lựa chọn trên.

- Có tiền sử dị ứng với chất chỉ thị Xanh Methylen.

- Bệnh nhân đã được phẫu thuật ung thư tuyến giáp tại tuyến trước.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả tiến cứu

2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{\quad}$$

$$\frac{1}{(p\varepsilon)^2}$$

Trong đó:

n : Cỡ mẫu tối thiểu trong nghiên cứu

$Z_{1-\alpha/2}$: hệ số tin cậy với mức xác suất 95% ($\alpha = 0,05$) $\rightarrow Z = 1,96$.

Chọn ε : độ sai lệch của p , giới hạn là 10% ($\varepsilon = 0,1$)

p : tỷ lệ hạch cửa không có di căn ($p=0,7$) theo nghiên cứu của Cabrera (2014) [115].

Từ công thức trên tính được cỡ mẫu tối thiểu là 165 bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn được 170 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.3.1. Thu thập các thông tin về lâm sàng, cận lâm sàng.

Khai thác các thông tin về lâm sàng theo mẫu thu thập thông tin định sẵn. Các thông tin khai thác bao gồm:

- Tuổi: phân chia thành các nhóm tuổi: < 45 tuổi và ≥ 45 tuổi.
- Giới: nam và nữ.
- Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện: < 6 tháng, 7-12 tháng và > 12 tháng.
- Lý do vào viện: u vùng cổ, nuốt vướng, khàn tiếng, kiểm tra sức khỏe định kỳ.
- Đặc điểm u trên lâm sàng:
 - + Sờ thấy u: có, không
 - + Vị trí u: Thùy phải, thùy trái, eo tuyến giáp, hai thùy
 - + Mật độ u: mềm, cứng chắc
 - + Di động u: dễ, hạn chế, cố định
- Siêu âm tuyến giáp:

+ Số lượng u: 1 u, 2 u, 3 u. Những trường hợp 2 u và 3 u được gọi chung là đa u.

+ Vị trí u: Thùy phải, thùy trái, eo tuyến giáp, hai thùy

+ Vị trí u trong thùy: 1/3 trên, 1/3 giữa, 1/3 dưới. Những trường hợp trên siêu âm không mô tả vị trí u trong thùy sẽ dựa vào tổn thương phẫu thuật để phân chia.

+ Âm vang u: giảm âm, đồng âm, tăng âm, hỗn hợp âm

+ Canxi hóa: Vi vôi hóa, vôi hóa lớn, vô hóa viên, không vôi hóa

+ Tăng sinh mạch: có, không

+ Ranh giới u: bờ đều rõ, ranh giới rõ bờ không đều, ranh giới không rõ

+ TIRADS: 3, 4a, 4b, 4c, 5

+ Kích thước u: ≤ 2 cm, 2-4 cm, > 4 cm. Khi đánh giá mối liên quan giữa kích thước u với tình trạng di căn hạch thì kích thước u sẽ được phân loại theo: $u \leq 1$ cm (vi ung thư tuyến giáp) và $u > 1$ cm.

- Kết quả tế bào học: lành tính, ung thư và nghi ngờ.

- Xét nghiệm Hormon tuyến giáp trước phẫu thuật:

Bình thường.

Không bình thường: bao gồm hormon tuyến giáp tăng hay giảm

- Dưới typ mô bệnh học sau mổ: Ung thư thể nhú, ung thư thể nhú biến thể nang, ung thư thể nang.

- Tình trạng viêm tuyến giáp: có và không (dựa vào kết quả mô bệnh học)

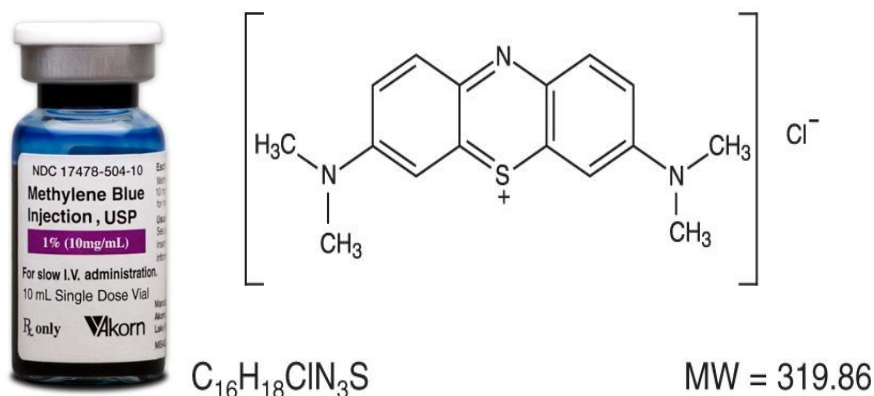
- Mức độ xâm lấn khối u trên tổn thương phẫu thuật và mô bệnh học: T1, T2, T3 và T4.

2.2.3.2. Quy trình kỹ thuật làm hiện hình và sinh thiết hạch cửa

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp hiện hình hạch cửa bằng Xanh Metylen.

Chi tiết cụ thể của quy trình kỹ thuật được mô tả như sau:

- Chất chỉ thị màu sử dụng là Xanh Methylen dạng tiêm (Methylen blue injection, Akorn, Hoa Kỳ). Thuốc được đóng dưới dạng lọ dung dịch 10ml nồng độ 1%. Lượng thuốc sử dụng cho mỗi bệnh nhân là khoảng 1 ml.



Hình 2.1. Thuốc Xanh Methylen dùng trong nghiên cứu

- Bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, hai tay ép sát thân mình, cổ ngửa tối đa, gối đặt dưới vai để tăng khả năng ngửa của cổ.



Hình 2.2. Tư thế bệnh nhân

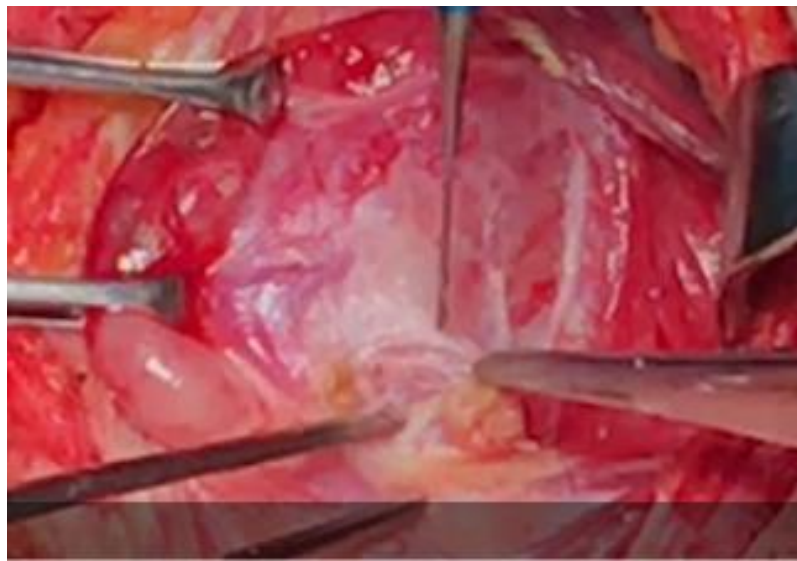
- Gây mê nội khí quản, sát khuẩn vùng cổ xuống qua hõm ức, phía trên qua cằm.

- Rạch da ngang nếp lằn cổ dưới, cách hõm ức khoảng hai khoát ngón tay, cắt cơ bám da cổ, bóc tách hai vạt da lên trên và xuống dưới. Mở dọc qua cân cổ trước khí quản, bộc lộ rõ thùy tuyến giáp chứa khối u.



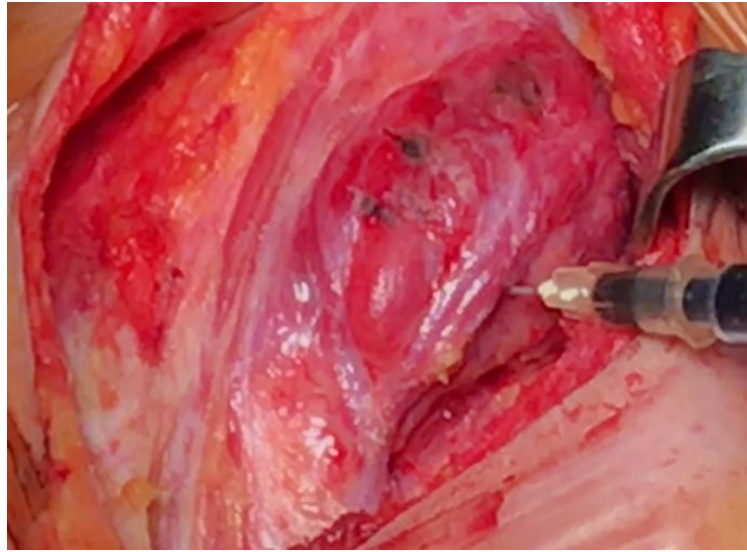
Hình 2.3. Đường rạch da

- Tìm và bộc lộ các tuyến cận giáp và thần kinh thanh quản quặt ngược trước khi tiêm Xanh Methylen, tránh khó khăn cho việc tìm kiếm về sau.



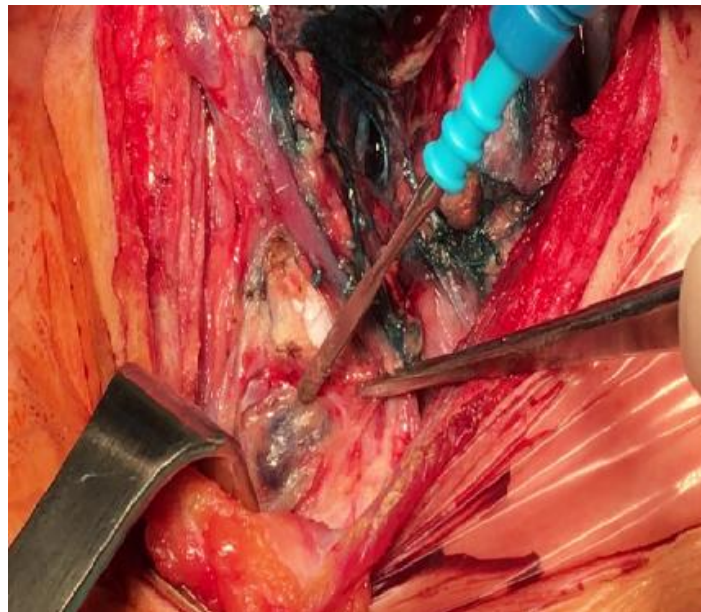
Hình 2.4. Bộc lộ tuyến cận giáp trước khi tiêm Xanh Methylen

- Tiêm 1 ml Xanh Methylen vào 4 vị trí quanh khối u: 3 giờ, 6 giờ, 9 giờ và 12 giờ. Lưu ý không để thuốc dây ra xung quanh trường mổ để tránh nhầm lẫn khi nhận định. Nếu gạc, găng mổ dính chất chỉ thị màu thì phải được thay để tránh thấm vào tổ chức xung quanh.



Hình 2.5. Tiêm Xanh Metylen quanh khối u

- Xoa nhẹ thùy giáp được tiêm trong vòng 1 phút bằng đầu ngón tay.
- Phẫu tích quanh thùy tuyến giáp để phát hiện đường dẫn lưu bạch huyết bắt màu xanh. Quá trình này cần tiến hành nhẹ nhàng, tỉ mỉ, cầm máu kỹ để tạo thuận lợi tối đa cho việc quan sát. Lần theo tất cả các đường bạch huyết phát hiện được để đến các hạch bắt màu xanh (hạch cửa). Lấy gọn tất cả các hạch cửa, ghi nhận hạch cửa theo nhóm.



Hình 2.6. Hạch cửa được phát hiện

- Thời gian tiến hành từ 10- 15 phút tính từ lúc tiêm chất chỉ thị màu. Quá thời gian trên mà không phát hiện được kênh dẫn lưu bạch huyết hay hạch cửa thì thủ thuật được xếp loại là không nhận diện được hạch cửa[115].

- Phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ và vét hạch cổ chọn lọc nhóm cổ bên hai bên và cổ trung tâm hay phẫu thuật cắt thùy và eo tuyến giáp kết hợp vét hạch cổ chọn lọc được tiến hành theo tiêu chuẩn phẫu thuật hiện tại đối với ung thư tuyến giáp [62]:

Chỉ định cắt thùy tuyến giáp và eo khi bệnh nhân có đầy đủ các tiêu chuẩn sau:

- Khối u được đánh giá là T1 hoặc T2
- Tuổi từ 16- 45 tuổi.
- Chưa di căn hạch cổ.
- Không có tiền sử tia xạ vùng cổ.
- Chưa di căn xa.
- Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa
- Có một u duy nhất.

Những trường hợp còn lại được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp.

- Bệnh phẩm lấy ra được để riêng từng thùy và từng nhóm hạch.

2.3. Quy trình xét nghiệm bệnh phẩm

2.3.1. Đối với hạch cửa

- Hạch cửa sau khi được phát hiện sẽ được phẫu thuật viên lấy ra nguyên vẹn, đánh dấu riêng theo nhóm và gửi ngay đến khoa giải phẫu bệnh làm xét nghiệm sinh thiết tức thì.

- Chuẩn bị bệnh phẩm: tại khoa giải phẫu bệnh, nhà giải phẫu bệnh loại bỏ hết tổ chức mỡ xung quanh hạch và cắt đôi hạch theo trục chính. Với các hạch có kích thước < 5mm sẽ giữ nguyên lát cắt đó làm tiêu bản, còn những

hạch có kích thước > 5mm sẽ được cắt tiếp các lát với độ dày 2 mm để làm tiêu bản.

- Sinh thiết tức thì: bệnh phẩm hạch cửa sau khi đã chuẩn bị được đưa vào máy làm lạnh với nhiệt độ -20oC đến -30oC (Microm HM525 UV Cryostat, Rankin Biomedical Corporation, Hoa Kỳ). Khi đã đạt độ lạnh tối ưu để cố định, bệnh phẩm được cắt và nhuộm H&E để đánh giá tình trạng di căn. Lưu ý khi dàn, cố định và cắt sao cho lát cắt đầu tiên phải trình bày được toàn bộ bề mặt đánh giá. Phần bệnh phẩm đối xứng sẽ được chuyển nhuộm H&E thường quy [58].



Hình 2.7. Máy cắt lạnh Microm HM525 UV Cryostat.

- Nhuộm H&E thường quy: bệnh phẩm được cố định bằng formalin trung tính trong 8- 12 giờ, sau đó được chuyển đúc khối nén và nhuộm H&E thường quy theo quy trình chuẩn hiện hành[58], [92].

2.3.2. Đối với hạch cổ

Hạch cổ được phân loại theo từng nhóm và chuyển nhuộm H&E thường quy để đánh giá tình trạng di căn, số lượng hạch di căn. Đây được coi là tiêu chuẩn vàng để đối chiếu và đánh giá giá trị của phương pháp sinh thiết hạch cửa.

2.3.3. Đối với khối u tuyến giáp

- Trường hợp làm sinh thiết tức thì:

+ Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tuyến giáp dựa vào lâm sàng, siêu âm và chọc hút tế bào. Những trường hợp không rõ ung thư trên tế bào học và/ hoặc siêu âm vẫn sẽ được tiêm chất chỉ thị màu để phát hiện hạch cửa. Khối u sẽ được cắt bỏ cùng với thùy giáp sau đó gửi làm giải phẫu bệnh tức thì. Nếu kết quả tức thì khối u tuyến giáp là ung thư thì hạch cửa phát hiện sẽ được gửi làm tức thì sau đó và quá trình được tiến hành như các bước ở trên.

+ Sau khi làm giải phẫu bệnh tức thì, bệnh phẩm khối u tuyến giáp sẽ được mang nhuộm H&E thường quy theo quy trình.

- Trường hợp không làm sinh thiết tức thì khối u: bệnh phẩm tuyến giáp được để riêng biệt và gửi làm mô bệnh học thường quy.

Phân loại mô học các u tuyến giáp theo WHO (2017)[3]

❖ UTBMTG thể nhú

- Ung thư thể nhú 8260/3
- Ung thư thể nhú biến thể nang 8340/3

❖ UTBMTG thể nang

2.4. Kết quả của phương pháp hiện hình sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen và các yếu tố liên quan.

2.4.1. Tính giá trị chẩn đoán qua các chỉ số đánh giá

Trong nghiên cứu này, để xem xét khả năng của sinh thiết hạch cửa trong đánh giá tình trạng di căn hạch cổ, các số liệu được trình bày trong bảng như sau:

		Hạch cổ		Tổng số
		Di căn	Không di căn	
Hạch cửa	Di căn	a	b	a+b
	Không di căn	c	d	c+d
Tổng số		a+c	b+d	a+b+c+d

Các khái niệm được xác định cụ thể như sau:

- Dương tính thật (a): kết quả sinh thiết hạch cửa là di căn trên bệnh nhân có di căn hạch cổ
- Dương tính giả (b): kết quả sinh thiết hạch cửa là di căn trên bệnh nhân không di căn hạch cổ
- Âm tính thật (d): kết quả sinh thiết hạch cửa là không di căn trên bệnh nhân không di căn hạch cổ
- Âm tính giả (c): kết quả sinh thiết hạch cửa là không di căn trên bệnh nhân có di căn hạch cổ

Từ bảng trên, các chỉ số được tính toán như sau:

- Tỷ lệ phát hiện = số BN phát hiện được hạch cửa/ số BN được làm thủ thuật
- Độ nhạy = số BN có kết quả sinh thiết hạch cửa dương tính/ số BN có di căn hạch cổ ($a/(a+c)$)
- Độ đặc hiệu = số BN có kết quả sinh thiết hạch cửa âm tính/ số BN không có di căn hạch cổ ($d/(d+b)$)
- Giá trị dự báo dương tính = số BN di căn hạch cổ có xét nghiệm hạch cửa dương tính/ tổng số BN có xét nghiệm hạch cửa dương tính ($a/(a+b)$)
- Giá trị dự báo âm tính = số BN không có di căn hạch cổ có xét nghiệm hạch cửa âm tính/ tổng số BN có xét nghiệm hạch cửa âm tính ($d/(c+d)$)
- Độ chính xác toàn bộ = (số hạch cửa dương tính thật + âm tính thật)/ số hạch cửa được phát hiện ($(a+d)/(a+b+c+d)$)
- Tỷ lệ âm tính giả = số bệnh nhân có kết quả sinh thiết hạch cửa âm tính trong số các bệnh nhân có di căn hạch cổ/ số bệnh nhân có di căn hạch cổ ($c/(a+c)$).

2.4.2. Kết quả của phương pháp hiện hình sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen và một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp

- Tỷ lệ phát hiện hạch cửa bằng Xanh Methylen: có, không
- Số lượng hạch cửa phát hiện: 1 hạch, ≥ 2 hạch
- Vị trí hạch cửa: nhóm 6, máng cảnh cùng bên, nhóm 6 + máng cảnh cùng bên
- Vị trí hạch cửa trong nhóm trước khí quản
 - Chuỗi quặt ngược cùng bên
 - Trước khí quản
 - Chuỗi quặt ngược đối bên
 - Trước thanh quản
 - Quặt ngược cùng bên+ trước thanh quản
 - Trước khí quản+ trước thanh quản
 - Trước khí quản+ quặt ngược cùng bên
 - Quặt ngược cùng bên + quặt ngược đối bên
- Số lượng hạch cổ vét được
 - Nhóm 6
 - Cảnh cùng bên
 - Cảnh đối bên
 - Hạch cửa
- Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp hiện hình hạch cửa
 - Tuổi
 - Giới
 - Vị trí u trong thùy
 - Kích thước u

- Giai đoạn T
- Số lượng u

2.4.3. Giá trị của sinh thiết hạch cửa trong chẩn đoán di căn hạch cổ

- Tình trạng di căn hạch cửa qua sinh thiết tức thì: di căn, không di căn
- Tình trạng di căn hạch cửa qua mô bệnh học thường quy: di căn, không di căn
- Số lượng hạch cửa di căn qua mô bệnh học thường quy: 1 hạch, ≥ 2 hạch
- Liên quan giữa hạch cửa trên sinh thiết tức thì và trên mô bệnh học
- Kết quả xét nghiệm hạch cổ: di căn, không di căn
- Đối chiếu kết quả xét nghiệm hạch cửa với kết quả hạch cổ:
- Đối chiếu kết quả xét nghiệm hạch cửa trên sinh thiết tức thì với kết quả xét nghiệm hạch cổ
- Đối chiếu kết quả xét nghiệm hạch cửa trên mô bệnh học với kết quả xét nghiệm hạch cổ
- Kết quả các chỉ số đánh giá:
 - Độ nhạy
 - Độ đặc hiệu
 - Giá trị dự báo dương tính
 - Giá trị dự báo âm tính
 - Độ chính xác toàn bộ
 - Tỷ lệ âm tính giả
- Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT và các yếu tố:
 - Tuổi
 - Giới
 - Kích thước u

- Giai đoạn T
- Số lượng u
- Nồng độ TSH
- Dưới typ GPB
- Viêm kèm theo

- Phân tích đa biến mối tương quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên

STTT và các yếu tố:

- Tuổi
- Giới
- Kích thước u
- Giai đoạn T
- Số lượng u
- Nồng độ TSH
- Dưới typ GPB
- Viêm kèm theo

- Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên MBH với các yếu tố:

- Tuổi
- Giới
- Kích thước u
- Giai đoạn T
- Số lượng u
- Nồng độ TSH
- Dưới typ GPB
- Viêm kèm theo

- Phân tích đa biến mối tương quan giữa tình trạng hạch cửa và các yếu tố:

- Tuổi
- Giới
- Kích thước u
- Giai đoạn T
- Số lượng u
- Nồng độ TSH
- Dưới typ GPB
- Viêm kèm theo

- Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố:

- Tuổi
- Giới
- Kích thước u
- Giai đoạn T
- Số lượng u
- Nồng độ TSH
- Dưới typ GPB
- Viêm kèm theo

- Phân tích đa biến mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ và các yếu tố:

- Tuổi
- Giới
- Kích thước u
- Giai đoạn T

- Số lượng u
- Nồng độ TSH
- Dưới typ GPB
- Viêm kèm theo
 - Tác động của các yếu tố đến tỷ lệ âm tính giả của phương pháp:

- Tuổi
- Giới
- Kích thước u
- Giai đoạn T
- Số lượng u
- Vị trí u trong thùy
 - Phân tích đa biến mối tương quan giữa tình trạng âm tính giả của

phương pháp và các yếu tố:

- Tuổi
- Giới
- Kích thước u
- Giai đoạn T
- Số lượng u
- Vị trí u trong thùy

2.5. Xử lý số liệu

- Nhập và xử lý số liệu trên máy vi tính theo chương trình SPSS 16.0.
- Các phép toán được áp dụng trong nghiên cứu:
 - Tính tỷ lệ %.
 - Tính trị số trung bình của mẫu nghiên cứu.
 - Tính độ lệch chuẩn.
 - So sánh hai số trung bình bằng t-test.

- So sánh 2 tỷ lệ, kiểm định tính độc lập hay phụ thuộc bằng test χ^2 , Fisher' Exact test, tính tỷ suất chênh OR, độ tin cậy 95%.

2.6. Khía cạnh đạo đức của đề tài

2.6.1. Nguy cơ và rủi ro

Nguy cơ lớn nhất có thể gặp phải khi tham gia nghiên cứu là phản ứng quá mẫn với chất chỉ thị màu, tuy nhiên tỷ lệ này rất thấp, bên cạnh đó thời gian tính từ khi tiêm thuốc vào tuyến giáp đến lúc vết xong hạch cổ cũng không quá dài, và khi đó toàn bộ tuyến giáp, hạch cổ và lượng chất chỉ thị màu vừa được tiêm đã được loại trừ ra khỏi cơ thể. Tuy nhiên, để tăng thêm tính an toàn, những bệnh nhân có cơ địa dị ứng sẽ không được đưa vào nghiên cứu.

Tất cả các xét nghiệm sinh thiết tức thì khối u tuyến giáp và hạch cửa đều được giải thích rõ ràng cho bệnh nhân trước phẫu thuật và được sự đồng thuận của bệnh nhân cam kết tham gia nghiên cứu.

2.6.2. Lợi ích

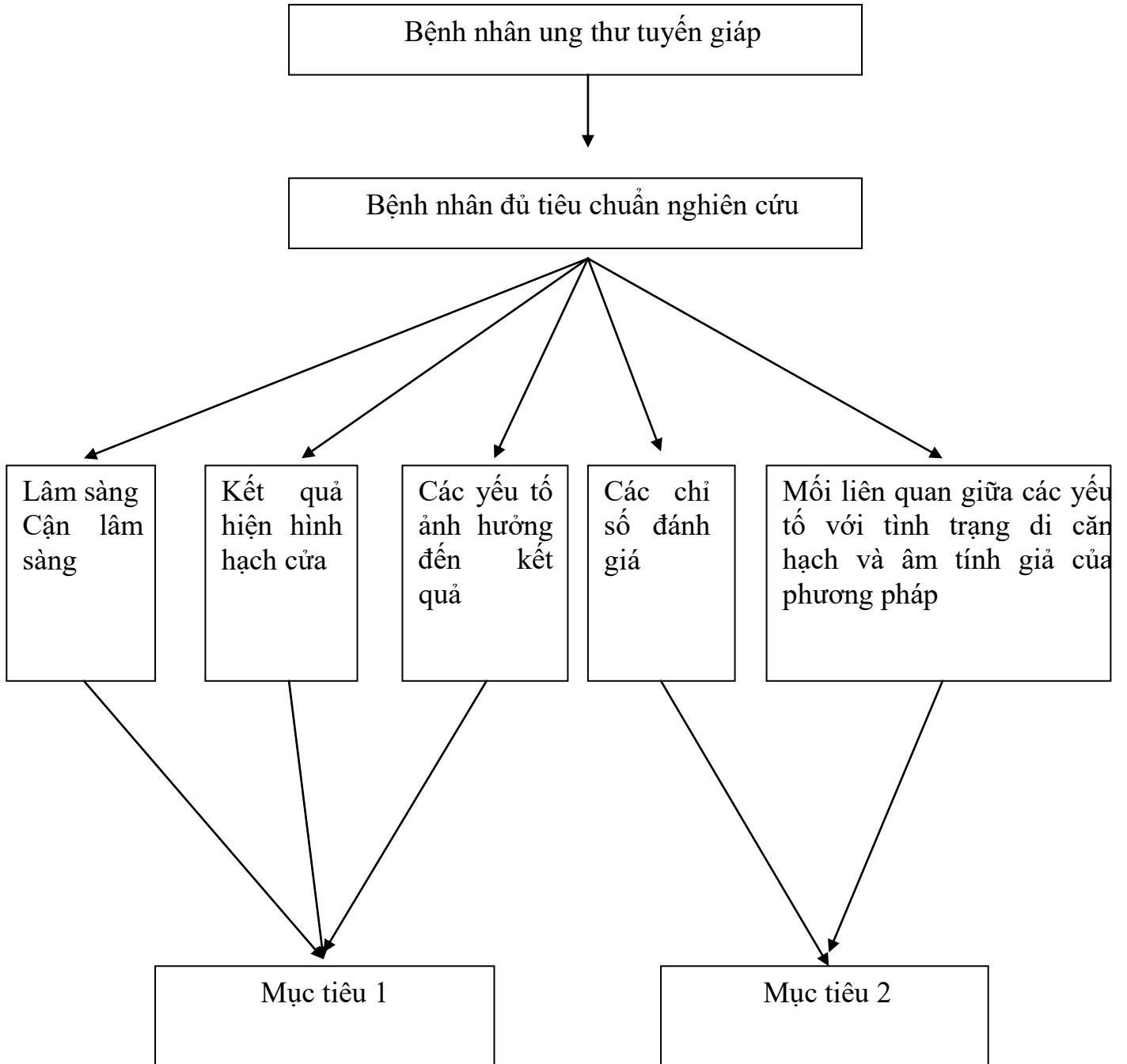
Nếu kết quả sinh thiết hạch cửa phản ánh đúng tình trạng di căn hạch cổ thì sẽ có một số lượng đáng kể bệnh nhân ung thư tuyến giáp- những người có kết quả sinh thiết hạch cửa âm tính tránh được việc vét hạch cổ một cách không cần thiết, từ đó làm giảm được các biến chứng của phẫu thuật như tổn thương thần kinh thanh quản ngược, tổn thương tuyến cận giáp, tổn thương mạch máu, ống ngực. Khi đó, chất lượng điều trị, chất lượng cuộc sống của người bệnh sẽ được nâng cao.

2.6.3. Tính tự nguyện

Nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện và chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị, không nhằm một mục đích nào khác. Những bệnh nhân hội đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích chi tiết về nghiên cứu, những bệnh nhân nhất trí tham gia nghiên cứu sẽ được yêu cầu ký tên

vào phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật của người bệnh được mã hóa vào bảo mật kỹ càng.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 170 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

3.1. Kết quả phương pháp hiện hình và sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen trong bệnh ung thư tuyến giáp và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm về tuổi

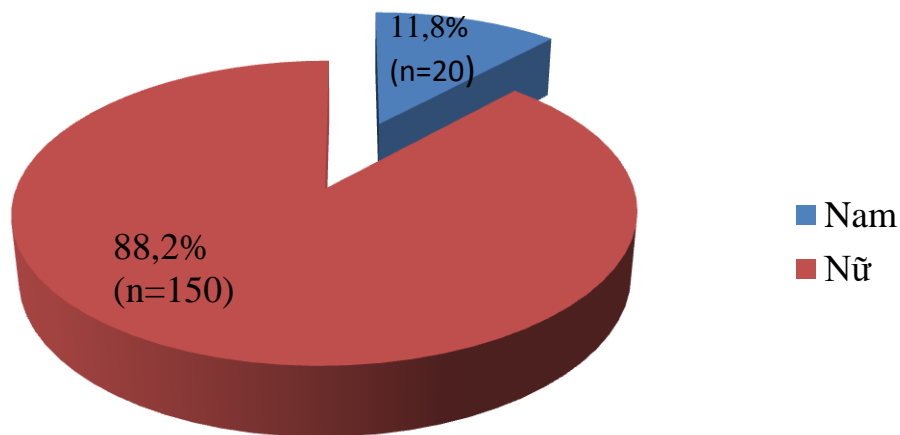
Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
<45	117	68,8
≥45	53	31,2
Tổng	170	100

Nhận xét

Tuổi trung bình: $40,3 \pm 10,64$ tuổi, tuổi nhỏ nhất là 20, lớn nhất là 68. Lứa tuổi hay gặp nhất là < 45 tuổi chiếm gần 70%.

Giới



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm giới của bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Bệnh chủ yếu gặp ở nữ giới, tỷ lệ nữ/nam: 7,5/1

Thời gian phát hiện đến khi vào viện

Bảng 3.2. Thời gian phát hiện đến khi vào viện

Thời gian	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
< 6 tháng	160	94,2
7-12 tháng	5	2,9
>12 tháng	5	2,9
Tổng	170	100

Nhận xét: Đa số BN vào viện từ lúc có triệu chứng đến lúc khám trong thời gian dưới một năm chiếm trên 97%, đặc biệt là trong 6 tháng đầu trên 94%.

Lý do vào viện

Bảng 3.3. Lý do khám bệnh và triệu chứng cơ năng

Triệu chứng	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
U vùng cổ	23	13,5
Nuốt vướng	16	9,4
Khàn tiếng	3	1,8
Khám kiểm tra sức khỏe định kì	128	75,3
Tổng	170	100

Nhận xét: Đa số bệnh nhân đến viện vì khám sức khỏe định kỳ chiếm trên 75%. Có 13,5% bệnh nhân vào viện vì tự sờ thấy khối u vùng cổ, không có bệnh nhân nào vào viện vì sờ thấy hạch vùng cổ.

Đặc điểm u trên lâm sàng**Bảng 3.4. Đặc điểm u trên lâm sàng**

Đặc điểm u	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Sờ thấy u		
Có thấy	105	61,8
Không thấy	65	38,2
Vị trí u (n=105)		
Thùy phải	47	44,8
Thùy trái	47	44,8
Eo giáp	6	5,7
Hai thùy	5	4,8
Mật độ (n=105)		
Mềm	19	18,1
Cứng chắc	86	81,9
Độ di động (n=105)		
Di động dễ	100	95,2
Di động hạn chế	5	4,8
Cố định	0	0

Nhận xét

- Tỷ lệ sờ thấy u qua thăm khám lâm sàng là cao nhất chiếm trên 60%.
- Phần lớn BN có khối u ở một thùy tuyến giáp, chiếm gần 90%
- Các khối u đa số có mật độ cứng chắc, chiếm tỷ lệ 81,9%, di động dễ chiếm trên 95%.

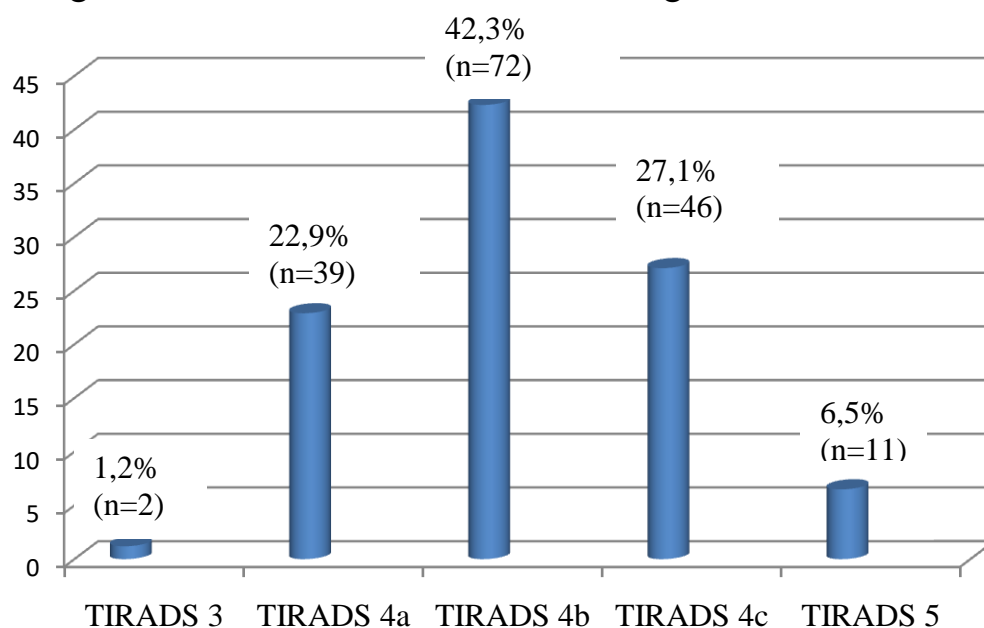
Kết quả siêu âm tuyến giáp**Bảng 3.5. Đặc điểm u trên siêu âm tuyến giáp**

Đặc điểm	Số BN	Tỷ lệ (%)
Vị trí u (n=170)*		
Thùy phải	79	46,5
Thùy trái	72	42,4
Eo giáp	7	4,1
Hai thùy	12	7,1
Vị trí u trong thùy (n=163)		
1/3 trên	24	14,7
1/3 giữa	91	55,8
1/3 dưới	48	29,4
Âm vang u (n=170)		
Giảm âm	139	81,7
Đồng âm	3	1,8
Tăng âm	2	1,2
Hỗn hợp âm	26	15,3
Calci hóa (n=170)		
Vi vôi hóa	92	54,1
Vôi hóa lớn	11	6,5
Vôi hóa viền	2	1,2
Không	65	38,2
Tăng sinh mạch (n=170)		
Có	59	34,7
Không	111	65,3
Ranh giới u (n=170)		
Rõ, bờ đều	79	46,5
Rõ, bờ không đều	47	27,6
Không rõ	44	25,9

*: Trong trường hợp bệnh nhân có nhiều hơn 1, vị trí u nghiên cứu là u nghi ngờ ung thư trên siêu âm và/ hoặc tế bào.

Nhận xét

- Vị trí u ở 1 thùy hay gặp nhất chiếm gần 90%, phân bố đều ở cả 2 thùy phải và trái. Có 4,1% u nằm ở eo tuyến giáp và 7 % u nằm ở cả 2 thùy.
- Trong thùy, u nằm ở 1/3 giữa hay gặp nhất chiếm trên 55%.
- Trên siêu âm, hình giảm âm hay gặp nhất chiếm trên 80%, vi vôi hóa chiếm 54,1%, tăng sinh mạch chiếm 34,7%, ranh giới không rõ chỉ chiếm trên 25%

***Biểu đồ 3.2. Đặc điểm TIRADS trên siêu âm tuyến giáp****Nhận xét*

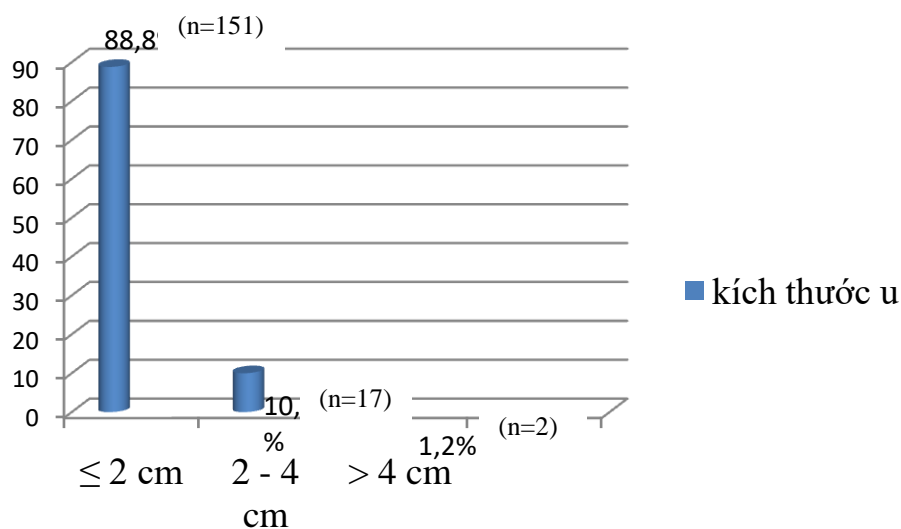
Hầu hết bệnh nhân được phân loại TIRADS 4-5 trên siêu âm, chiếm hơn 98%. Trong đó, TIRADS 4b hay gặp nhất chiếm hơn 40%. Tuy nhiên, có 1,2% ung thư tuyến giáp mặc dù trên siêu âm là hình ảnh TIRADS 3.

Bảng 3.6. Số lượng u trên siêu âm

Số lượng u	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
1 u	132	77,6
2 u	26	15,3
3 u	12	7,1
Tổng	170	100

Nhận xét

Đa số bệnh nhân trên siêu âm chỉ có 1 u chiếm trên 77%, có 22,4% bệnh nhân có nhiều hơn 1 u trên siêu âm, trong đó có khoảng 7% có 3 u.



Biểu đồ 3.3. Kích thước u trên siêu âm

Nhận xét

Phần lớn bệnh nhân có kích thước u < 2 cm chiếm 88,8%, kích thước u > 4 cm chỉ chiếm 1,2%.

Tế bào học

Bảng 3.7. Kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ

Kết quả	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Lành tính	12	7,1
Ung thư	104	61,2
Nghi ngờ	54	31,8
Tổng	170	100

Nhận xét

100% bệnh nhân được chọc hút tế bào bằng kim nhỏ chẩn đoán trước phẫu thuật. Kết quả tế bào chẩn đoán ung thư hoặc nghi ngờ ung thư chiếm đa

số trên 93%. chỉ có khoảng 7% ung thư tuyến giáp nhưng kết quả tế bào lành tính.

Xét nghiệm hormone tuyến giáp trước phẫu thuật

Bảng 3.8. Xét nghiệm hormone tuyến giáp trước phẫu thuật

Hormon tuyến giáp	FT4		TSH	
	n	%	n	%
Bình thường	165	97	158	92,9
Không bình thường	5	3,0	12	7,1
Tổng	170	100	170	100

Nhận xét

Đa số bệnh nhân đều có xét nghiệm Hormon tuyến giáp bình thường, chỉ có khoảng 7% bệnh nhân có nồng độ TSH không bình thường, nhưng tất cả các trường hợp này đều giảm nhẹ, không ảnh hưởng đến phẫu thuật.

Sinh thiết tức thì u tuyến giáp

Bảng 3.9. Sinh thiết tức thì u tuyến giáp

Sinh thiết tức thì khối u	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Có làm	145	85,3
Không làm	25	14,7
Tổng	170	100

Nhận xét: Trên 85% bệnh nhân được làm sinh thiết tức thì khối u trong mổ với kết quả 100% là ung thư tuyến giáp.

Phương pháp phẫu thuật tuyến giáp**Bảng 3.10. Phương pháp phẫu thuật tuyến giáp**

Phương pháp	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Cắt thùy tuyến giáp và eo	18	10,6
Cắt tuyến giáp toàn bộ	152	89,4
Tổng	170	100

Nhận xét:

Bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp chiếm đa số gần 90%.

Kết quả mô bệnh học u tuyến giáp**Bảng 3.11. Mô bệnh học ung thư tuyến giáp**

Mô bệnh học	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Thể nhú đơn thuần	158	92,9
Thể nhú biến thể nang	11	6,4
Thể nang	1	0,7
Tổng	170	100

Nhận xét

Ung thư tuyến giáp thể nhú chiếm đa số trường hợp trên 99%, trong đó có 6,4% ung thư thể nhú biến thể nang. Ung thư tuyến giáp thể nang chỉ duy nhất 1 bệnh nhân chiếm 0,7%.

Bảng 3.12. Tình trạng viêm tuyến giáp kèm theo

Viêm tuyến giáp	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Có	20	11,8
Không	150	88,2
Tổng	170	100

Nhận xét

Trong số bệnh nhân ung thư tuyến giáp nghiên cứu có trên 11% bệnh nhân có viêm tuyến giáp kèm theo ung thư.

*Mức độ xâm lấn khối u***Bảng 3.13. Mức độ xâm lấn u**

Giai đoạn T		Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tổn thương phẫu thuật	T1	152	89,4
	T2	16	9,4
	T3	2	1,2
	T4	0	0
Giải phẫu bệnh	T1	89	52,4
	T2	12	7,1
	T3	64	37,6
	T4	5	2,9

Nhận xét

Trên lâm sàng, đa số bệnh nhân chẩn đoán giai đoạn T1 chiếm khoảng 90%. Tuy nhiên, trên mô bệnh học tỷ lệ bệnh nhân T1 chỉ chiếm trên 52%, và tỷ lệ u giai đoạn T3 tăng lên chiếm 37,6%.

3.1.2. Kết quả phương pháp hiện hình và sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp

Tỷ lệ phát hiện hạch cửa bằng Xanh Methylen

Bảng 3.14. Tỷ lệ phát hiện hạch cửa bằng Xanh Methylen

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Phát hiện	167	98,2
Không phát hiện	3	1,8

Nhận xét: Tỷ lệ phát hiện hạch cửa bằng Xanh Methylen là rất cao, chiếm 98,2%. Chỉ có 3 bệnh nhân chiếm khoảng 2% không phát hiện ra hạch cửa bằng phương pháp này.

Một số yếu tố ảnh hưởng đến phương pháp hiện hình hạch cửa

Bảng 3.15. Một số yếu tố ảnh hưởng đến phương pháp

Yếu tố	HC (+) (n=167)	HC (-) (n=3)	%	OR	95% CI	p
Tuổi						
<45	109	2	98,2	1,06	0,094 – 12	1
≥45	58	1	98,3			
Vị trí u trong thùy(n=163)*						
1/3 trên	23	1	95,8	--	--	0,145
1/3 giữa	91	0	100			
1/3 dưới	46	2	95,8			
Kích thước u						
<1cm	84	1	98,8	0,5	0,04 – 5,6	1
≥1cm	83	2	97,6			
Giới						
Nam	19	1	95,0	3,9	0,33-45	0,32
Nữ	148	2	98,2			
Giai đoạn u						
T1,2	98	3	97	--	--	0,27
T3,4	69	0	100			
Số lượng u						
Một u	131	1	99,2	7,3	0,64 – 82,6	0,13
Đa u	36	2	94,7			

* 7 trường hợp u eo giáp; HC: Hạch cửa

Nhận xét

Những bệnh nhân vị trí u ở 1/3 giữa có tỷ lệ phát hiện hạch cửa cao 100% so với nhóm bệnh nhân có vị trí u ở 1/3 trên 95,8% và 1/3 dưới 95,8%. Tuy nhiên kết quả này không có sự khác biệt với $p = 0,145$.

Những bệnh nhân ở giai đoạn T1, T2 có tỷ lệ phát hiện hạch cửa thấp hơn so với nhóm bệnh nhân ở giai đoạn bệnh T3, T4 (97% so với 100%). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,27$.

Khi phân tích các yếu tố khác ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp như nhóm tuổi (trên và dưới 45 tuổi), kích thước u (u kích thước trên và dưới 1 cm), giới (nam và nữ), số lượng u (đơn ổ và đa ổ) không có sự khác biệt với tỷ lệ phát hiện hạch cửa với $p > 0,05$.

Số lượng hạch cửa phát hiện***Bảng 3.16. Số lượng hạch cửa phát hiện (N=167)***

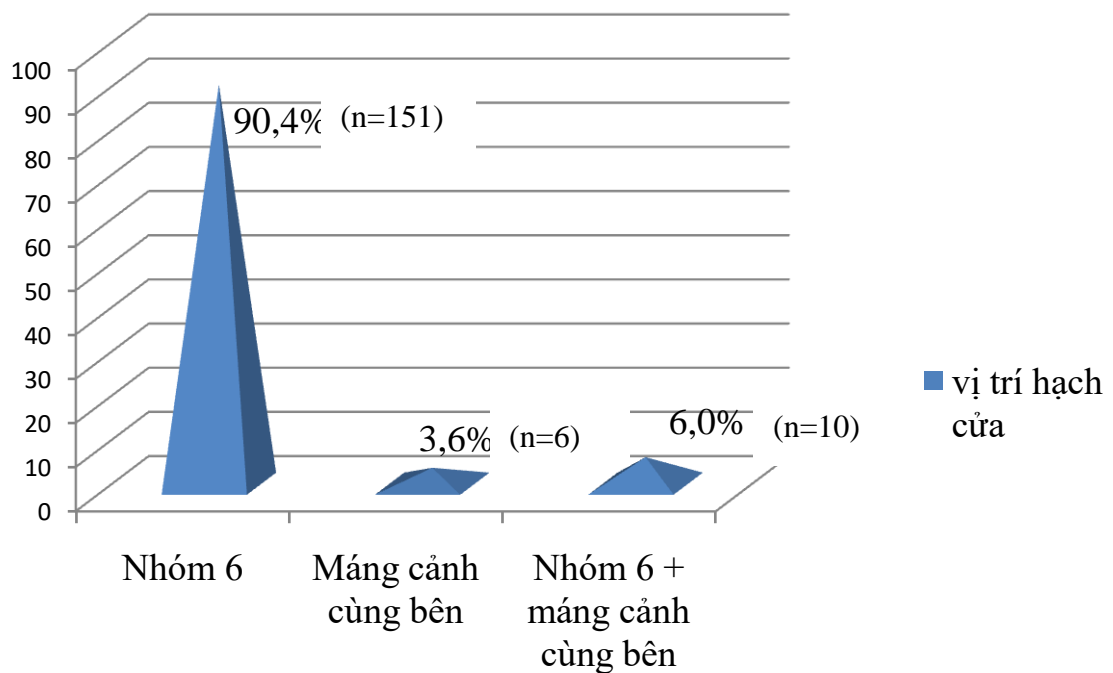
Số lượng hạch cửa(cái)	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
1 hạch	24	14,4
≥ 2 hạch	143	85,6
Tổng	167	100

Số lượng hạch cửa trung bình: $3,4 \pm 1,99$ hạch

Nhận xét

Trong 167 trường hợp phát hiện được hạch cửa thì số hạch cửa trung bình là $3,4 \pm 1,99$; số lượng hạch nhiều nhất là 12 hạch, ít nhất là 1 hạch. Đa số bệnh nhân phát hiện nhiều hơn 1 hạch cửa chiếm hơn 85%.

Vị trí hạch cửa



Biểu đồ 3.4. Vị trí hạch cửa theo nhóm

Nhận xét:

Hạch cửa phát hiện được nằm ở nhóm trước khí quản (nhóm 6) là hay gặp nhất chiếm hơn 90% (150/167).

Có 6,0% (11/167) bệnh nhân có hạch cửa được phát hiện ở cả nhóm trước khí quản và máng cảnh cùng bên, trong khi đó tỷ lệ phát hiện hạch cửa ở nhóm máng cảnh cùng bên chỉ là 3,6% (6/167).

*Vị trí hạch cửa trong nhóm trước khí quản***Bảng 3.17. Vị trí hạch cửa trong nhóm trước khí quản**

Vị trí	BN (n=161)	%
Chuỗi quặt ngược cùng bên	138	85,7
Trước khí quản	9	5,6
Chuỗi quặt ngược đối bên	0	0
Trước thanh quản	2	1,2
Quặt ngược cùng bên+ trước thanh quản	6	3,7
Trước khí quản+ trước thanh quản	1	0,6
Trước khí quản+ quặt ngược cùng bên	4	2,5
Quặt ngược cùng bên + quặt ngược đối bên	1	0,6
Tổng	161	100

Nhận xét

Trong nhóm trước khí quản, tỷ lệ phát hiện hạch cửa nhiều nhất ở nhóm chuỗi quặt ngược cùng bên chiếm trên 85%.

Tỷ lệ phát hiện hạch cửa ở nhóm trước khí quản chỉ chiếm khoảng 5%, trước thanh quản (hạch Denphien) chỉ chiếm khoảng 1%. Có 3,7% hạch cửa phát hiện ở cả 2 nhóm quặt ngược cùng bên và trước thanh quản.

Số lượng hạch cổ vét được**Bảng 3.18. Số lượng hạch cổ vét được (n=167)**

Vị trí	Tổng số hạch	Nhiều nhất	Ít nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Nhóm 6	552	16	0	3,3	2,9
Cảnh cùng bên	1334	32	1	8,0	4,3
Cảnh đối bên	1202	41	0	7,2	5,5
Hạch cửa	568	12	1	3,4	1,99

Nhận xét

Số lượng hạch cổ vét được trung bình là $21,89 \pm 9,09$ hạch, nhiều nhất là 64 hạch, ít nhất là 4 hạch.

3.2. Giá trị của sinh thiết hạch cửa trong chẩn đoán di căn hạch cổ**3.2.1. Tình trạng di căn hạch cửa qua sinh thiết tức thì****Bảng 3.19. Tình trạng di căn hạch cửa qua sinh thiết tức thì**

Hạch cửa	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Di căn	66	39,5
Không di căn	101	60,5
Tổng	167	100

Nhận xét

Trong 167 bệnh nhân phát hiện hạch cửa bằng phương pháp hiện hình Xanh Methylen, tất cả các hạch cửa này được gửi làm sinh thiết tức thì. Tỷ lệ di căn hạch cửa trên sinh thiết tức thì chiếm 39,5%, có 60,5% hạch cửa âm tính trên sinh thiết tức thì.

3.2.2. Tình trạng di căn hạch cửa qua mô bệnh học thường quy

Bảng 3.20. Tình trạng di căn hạch cửa qua mô bệnh học thường quy

Hạch cửa	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Di căn	74	44,3
Không di căn	93	55,7
Tổng	167	100

Nhận xét:

Trên MBH cho thấy số bệnh nhân di căn hạch cửa là 74 chiếm hơn 44%, tỷ lệ hạch cửa âm tính trên giải phẫu bệnh thường quy là 55,7%.

3.2.3. Số lượng hạch cửa di căn qua mô bệnh học thường quy

Bảng 3.21. Số lượng hạch cửa di căn qua mô bệnh học (n=74)

Số lượng hạch cửa di căn	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
1 hạch	30	40,5
≥2 hạch	44	59,5
Tổng	74	100

Số lượng hạch cửa di căn trung bình: $1,97 \pm 1,05$ hạch

Nhận xét:

Trong 74 trường hợp di căn hạch cửa trên nhuộm H&E: số lượng hạch di căn trung bình là $1,97 \pm 1,05$, nhiều nhất là 5 hạch di căn, ít nhất 1 hạch.

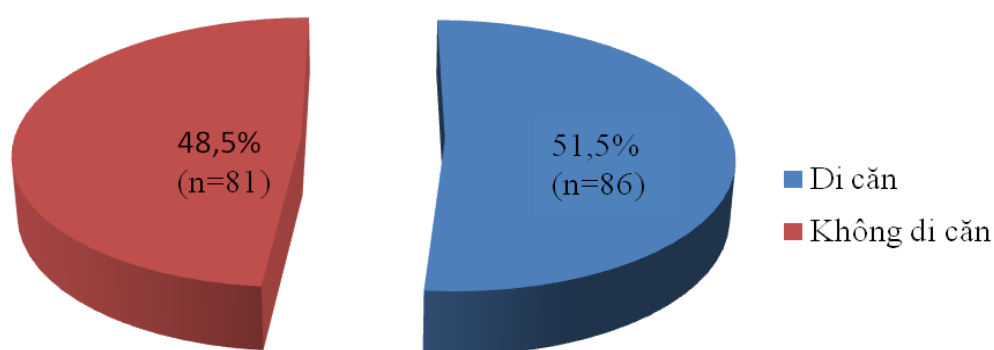
3.2.4. Liên quan giữa hạch cửa trên sinh thiết tức thì và trên mô bệnh học

Bảng 3.22. Liên quan giữa hạch cửa trên sinh thiết tức thì và mô bệnh học

Hạch cửa trên STTT	Hạch cửa trên MBH		Tổng
	Di căn	Không di căn	
Di căn	66	0	66
Không di căn	8	93	101
Tổng	74	93	167

Nhận xét:

Tất cả hạch cửa sau khi làm sinh thiết tức thì đều được gửi đi làm kết quả thường quy. Trong số 74 bệnh nhân có di căn hạch cửa trên mô bệnh học thường quy, có 8 bệnh nhân kết quả sinh thiết tức thì là âm tính. Tỷ lệ âm tính giả là 10,8% (8/74).

3.2.5. Kết quả xét nghiệm hạch cổ**Biểu đồ 3.5. Kết quả xét nghiệm hạch cổ***Nhận xét*

Tỷ lệ di căn hạch cổ trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 51,5%, tương đương với nhóm hạch cổ không di căn chiếm 48,5%.

3.2.6. Đối chiếu kết quả xét nghiệm hạch cửa với kết quả hạch cổ**3.2.6.1. Xét nghiệm hạch cửa trên sinh thiết tức thì****Bảng 3.23. Đối chiếu kết quả xét nghiệm hạch cửa trên sinh thiết tức thì với kết quả xét nghiệm hạch cổ**

Hạch cửa trên STTT	Hạch cổ		Tổng
	Di căn	Không di căn	
Di căn	66	0	66
Không di căn	20	81	101
Tổng	86	81	167

Kết quả:

$$\text{Độ nhạy} = 66 / (66+20) = 76,7\%$$

$$\text{Độ đặc hiệu} = 81 / (81+0) = 100\%$$

$$\text{Giá trị dự báo dương tính} = 66 / (66+0) = 100\%$$

$$\text{Giá trị dự báo âm tính} = 81 / (81+20) = 80,1\%$$

$$\text{Độ chính xác toàn bộ} = (66+81) / (66+0+20+81) = 88\%$$

$$\text{Tỷ lệ âm tính giả} = 20 / (20+66) = 23,3\%$$

Nhận xét:

Tất cả 66 bệnh nhân hạch cửa di căn trên sinh thiết tức thì đều di căn hạch cổ trên giải phẫu bệnh thường quy. Trong số 101 bệnh nhân kết quả hạch cửa trên sinh thiết tức thì âm tính có 20 bệnh nhân di căn hạch cổ trên giải phẫu bệnh thường quy.

Tỷ lệ âm tính giả khi so sánh kết quả xét nghiệm hạch cửa trên sinh thiết tức thì với kết quả xét nghiệm hạch cổ là 23,3%, độ chính xác toàn bộ của xét nghiệm hạch cửa trên sinh thiết tức thì là 88%.

3.2.6.2. Xét nghiệm hạch cửa trên giải phẫu bệnh thường quy

Bảng 3.24. Đối chiếu kết quả xét nghiệm hạch cửa trên mô bệnh học với kết quả xét nghiệm hạch cổ

Hạch cửa trên MBH	Hạch cổ		Tổng
	Di căn	Không di căn	
Di căn	74	0	74
Không di căn	12	81	93
Tổng	86	81	167

Kết quả:

$$\text{Độ nhạy} = 74 / (74+12) = 86\%$$

$$\text{Độ đặc hiệu} = 81 / (81+0) = 100\%$$

$$\text{Giá trị dự báo dương tính} = 74 / (74+0) = 100\%$$

$$\text{Giá trị dự báo âm tính} = 81/(81+12) = 87,1\%$$

$$\text{Độ chính xác toàn bộ} = (74+81)/(74+0+12+81) = 92,8\%$$

$$\text{Tỷ lệ âm tính giả} = 12/(12+74) = 14\%$$

Nhận xét:

Trong số 93 bệnh nhân kết quả hạch cửa trên giải phẫu bệnh thường quy âm tính có 12 bệnh nhân di căn hạch cổ trên giải phẫu bệnh thường quy. Tất cả 74 bệnh nhân hạch cửa di căn trên nhuộm H&E đều di căn hạch cổ trên giải phẫu bệnh thường quy.

Độ chính xác toàn bộ của xét nghiệm hạch cửa trên giải phẫu bệnh thường quy là 92,8%. Tỷ lệ âm tính giả khi so sánh kết quả xét nghiệm hạch cửa trên giải phẫu bệnh thường quy với kết quả xét nghiệm hạch cổ là 14%.

3.2.6.3. Kết quả các chỉ số đánh giá

Bảng 3.25. Kết quả các chỉ số đánh giá

	Xét nghiệm hạch cửa trên STTT	Xét nghiệm hạch cửa trên MBH
Độ nhạy	76,7%	86%
Độ đặc hiệu	100%	100%
Giá trị dự báo dương tính	100%	100%
Giá trị dự báo âm tính	80,1%	87,1%
Độ chính xác toàn bộ	88%	92,8%
Tỷ lệ âm tính giả	23,3%	14%

Nhận xét:

Khi tính toán các chỉ số đánh giá dựa trên đối chiếu kết quả xét nghiệm hạch cửa với tiêu chuẩn vàng cho thấy xét nghiệm hạch cửa tức thì có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính, độ chính xác toàn bộ và tỷ lệ âm tính giả lần lượt là: 76,7%, 100%, 100%, 80,1%, 88% và 23,3%. Đối với xét nghiệm hạch cửa thường quy, các chỉ số tương ứng lần lượt là: 86%, 100%, 100%, 87,1%, 92,8% và 14%. Trong các chỉ số đánh giá trên thì tỷ lệ âm tính giả có giá trị nhất, nó phản ánh trực tiếp hiệu quả của phương pháp.

3.2.7. Môi liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT và các yếu tố

3.2.7.1. Môi liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT và các yếu tố

Bảng 3.26. Môi liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT với các yếu tố

Yếu tố		Di căn hạch cửa		OR	95% CI	p
		Có	không			
Tuổi	<45	52	57	2,87	1,4-5,8	0,03
	≥45	14	44			
Giới	Nam	11	8	2,3	0,88-6,1	0,08
	Nữ	55	93			
Giai đoạn T	T1-2	31	67	0,45	0,24-0,85	0,01
	T3-4	35	34			
Kích thước u	<1cm	27	57	0,5	0,3-1,0	0,05
	≥1cm	39	44			
Số lượng u	Đa u	9	27	0,4	0,2-0,99	0,04
	một u	57	74			
Nồng độ TSH	Không bình thường	2	10	0,13	0,06-1,34	0,13
	Bình thường	64	91			
Dưới typ GPB	Thể nhú	64	93	--	--	0,1
	Biến thể nang	1	8			
	Thể nang	1	0			
Viêm kèm theo	Có	5	15	0,15	0,16-1,4	0,15
	Không	61	86			

Nhận xét:

Khi nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT với các yếu tố: tuổi, giới, giai đoạn T, kích thước u, số lượng u, nồng độ TSH, dưới typ giải phẫu bệnh, viêm kèm theo ta thấy: có mối liên quan mật thiết giữa tình trạng di căn hạch cửa với các yếu tố: tuổi, giai đoạn T, số lượng u có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là: 0,03, 0,01 và 0,04. Các yếu tố khác: giới, kích thước u, nồng độ TSH, dưới typ giải phẫu bệnh và viêm kèm theo không có liên quan tới tình trạng di căn hạch cửa với $p > 0,05$.

3.2.7.2. Phân tích đa biến mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT và các yếu tố

Bảng 3.27. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT và các yếu tố qua phân tích đa biến

Yếu tố		OR	95% CI	p
Tuổi	<45	2,9	1,33 – 6,4	0,008
	≥45			
Giới	Nam	2,5	0,77 – 7,83	0,128
	Nữ			
Giai đoạn T	T1-2	0,39	0,2 – 0,8	0,012
	T3-4			
Kích thước u	<1cm	0,6	0,3 – 1,2	0,16
	≥1cm			
Số lượng u	Đa u một u	0,35	0,14 – 0,88	0,03
Nồng độ TSH	Không bình thường Bình thường	0,2	0,04 – 1,06	0,06
Dưới typ GPB	Thể nhú	6	0,7-54,7	0,113
	Biến thể nang			
	Thể nang	0	--	1
Viêm kèm theo	Có	0,54	0,17 – 1,7	0,3
	Không			

Nhận xét:

Khi phân tích đa biến mối liên quan đồng thời giữa các yếu tố: tuổi, giới, giai đoạn T, kích thước u, số lượng u, nồng độ TSH, dưới typ MBH và tình trạng viêm kèm theo với tình trạng di căn hạch cửa trên STTT: yếu tố tuổi, giai đoạn xâm lấn khối u và tính đa ổ của khối u là những yếu tố làm ảnh hưởng đến tình trạng di căn hạch cửa trên STTT, cụ thể:

- Bệnh nhân <45 tuổi có nguy cơ di căn hạch cao gấp 2,9 lần so với bệnh nhân ≥ 45 tuổi (95%CI: 1,33 – 6,44). Mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Bệnh nhân giai đoạn T1,2 giảm nguy cơ di căn hạch $1/0,39 = 2,56$ lần (95%CI: 0,2 – 0,8). Mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Bệnh nhân ung thư đa ổ giảm nguy cơ di căn hạch $1/0,35 = 2,86$ lần (95%CI: 0,14 – 0,88). Mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.8. *Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên MBH với các yếu tố*

3.2.8.1. *Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên MBH với các yếu tố*

Bảng 3.28. *Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên MBH với các yếu tố*

	Yếu tố	Di căn hạch cửa		OR	95% CI	p
		Có	Không			
Tuổi	<45	56	53	2,35	1,2-4,59	0,012
	≥45	18	40			
Giới	Nam	11	8	1,86	0,71-4,88	0,205
	Nữ	63	85			
Giai đoạn T	T1-2	35	63	0,43	0,23-0,8	0,008
	T3-4	39	30			
Kích thước u	<1cm	32	52	0,6	0,32-1,11	0,104
	≥1cm	42	41			
Số lượng u	Đa u	10	26	0,4	0,18-0,9	0,024
	Một u	64	67			
Nồng độ TSH	Không bình thường	2	10	0,23	0,05-1,09	0,045
	Bình thường	72	83			
Dưới typ GPB	Thể nhú	71	86	--	--	0,213
	Biến thể nang	2	7			
	Thể nang	1	0			
Viêm kèm theo	Có	6	14	0,5	0,18-1,37	0,17
	Không	68	79			

Nhận xét:

Khi nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa với các yếu tố: tuổi, giới, giai đoạn T, kích thước u, số lượng u, nồng độ TSH, dưới typ giải phẫu bệnh, viêm kèm theo ta thấy: có mối liên quan mật thiết giữa tình trạng di căn hạch cửa với các yếu tố tuổi, giai đoạn T, số lượng u và nồng độ TSH có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là: 0,012, 0,008, 0,024 và 0,045.

Ngoài ra, các yếu tố khác: giới, kích thước u, dưới typ giải phẫu bệnh và viêm kèm theo không có mối liên quan tới tình trạng di căn hạch cửa với $p > 0,05$.

3.2.8.2. Phân tích đa biến mối liên quan giữa tình trạng hạch cửa và các yếu tố

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa tình trạng hạch cửa và các yếu tố qua phân tích đa biến

Yếu tố		OR	95% CI	p
Tuổi	<45	2,3	1,1 – 4,8	0,026
	≥45			
Giới	Nam	1,97	0,6 – 6,2	0,248
	Nữ			
Giai đoạn T	T1-2	0,37	0,18 – 0,75	0,006
	T3-4			
Kích thước u	<1cm	0,67	0,33 – 1,34	0,26
	≥1cm			
Số lượng u	Đa ổ	0,32	0,13 – 0,77	0,01
	Đơn ổ			
Nồng độ TSH	Không bình thường	0,16	0,03 – 0,84	0,03
	Bình thường			
Dưới typ GPB	Thể nhú	0	--	1
	Biến thể nang	3,1	0,56 – 17,43	0,19
	Thể nang			
Viêm kèm theo	Không	0,53	0,18 – 1,58	0,257
	Có			

Nhận xét:

Tương tự, khi phân tích đa biến mỗi liên quan đồng thời giữa các yếu tố: tuổi, giới, giai đoạn T, kích thước u, số lượng u, nồng độ TSH, dưới typ MBH và tình trạng viêm kèm theo với tình trạng di căn hạch cửa trên MBH: yếu tố tuổi, giai đoạn xâm lấn khối u, tính đa ổ của khối u và nồng độ TSH là những yếu tố làm ảnh hưởng đến tình trạng di căn hạch cửa trên STTT, cụ thể:

- Bệnh nhân <45 tuổi có nguy cơ di căn hạch cao gấp 2,3 lần so với bệnh nhân ≥ 45 tuổi (95% CI: 1,1 – 4,8). Mỗi liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Bệnh nhân giai đoạn T1,2 giảm nguy cơ di căn hạch $1/0,37 = 2,7$ lần (95% CI: 0,18 – 0,75). Mỗi liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Bệnh nhân ung thư đa ổ giảm nguy cơ di căn hạch $1/0,32 = 3,1$ lần (95% CI: 0,13 – 0,77). Mỗi liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Bệnh nhân có nồng độ TSH bất thường làm giảm nguy cơ di căn hạch $1/0,16 = 6,25$ lần (95% CI: 0,03 – 0,84). Mỗi liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

3.2.9. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố

3.2.9.1. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố

	Yếu tố	Di căn hạch cổ		OR	95% CI	p
		Có	Không			
Tuổi	<45	63	46	2,08	1,09-3,99	0,026
	≥45	23	35			
Giới	Nam	12	7	1,71	0,64-4,6	0,28
	Nữ	74	74			
Giai đoạn T	T1-2	42	56	0,43	0,23-0,8	0,008
	T3-4	44	25			
Kích thước u	<1cm	37	47	0,55	0,3-1,01	0,053
	≥1cm	49	34			
Số lượng u	Đa u	15	21	0,6	0,29-1,27	0,183
	Một u	71	60			
Nồng độ TSH	Không bình thường	3	9	0,29	0,08-1,11	0,057
	Bình thường	83	72			
Dưới typ GPB	Thẻ nhú	83	74	--	--	0,092
	Nhú biến thể nang	2	7			
	Thẻ nang	1	0			
Viêm kèm theo	Có	7	13	0,46	1,18-1,23	0,116
	Không	79	68			

Nhận xét: Tương tự khi nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố: tuổi, giới, giai đoạn T, kích thước u, số lượng u, nồng độ TSH, dưới typ giải phẫu bệnh, viêm kèm theo ta thấy: Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố tuổi, giai đoạn T có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là: 0,026 và 0,008.

Ngoài ra, các yếu tố khác: giới, kích thước u, số lượng u, nồng độ TSH, dưới typ giải phẫu bệnh và viêm kèm theo không có liên quan tới tình trạng di căn hạch cổ với $p > 0,05$.

3.2.9.2. Phân tích đa biến mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ và các yếu tố

Bảng 3.31. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ và các yếu tố qua phân tích đa biến

Yếu tố		OR	95%CI	p
Tuổi	<45	2,0	0,98 – 4,1	0,06
	≥45			
Giới	Nam	1,67	0,53 – 5,2	0,38
	Nữ			
Giai đoạn T	T1-2	0,39	0,2 – 0,8	0,008
	T3-4			
Kích thước u	<1cm	0,6	0,3 – 1,1	0,11
	≥1cm			
Số lượng u	Đa ổ	0,5	0,22 – 1,1	0,09
	Đơn ổ			
Nồng độ TSH	Không bình thường	0,2	0,05 – 0,85	0,05
	Bình thường			
Dưới typ GPB	Nhú thông thường	0	--	1
	Biến thể nang			
	Thể nang			
Viêm kèm theo	Không	0,52	0,18 – 1,5	0,22
	Có			

Nhận xét: Khi phân tích đa biến mối liên quan đồng thời giữa các yếu tố: tuổi, giới, giai đoạn T, kích thước u, số lượng u, nồng độ TSH, dưới typ MBH và tình trạng viêm kèm theo với tình trạng di căn hạch cổ: chỉ giai đoạn bệnh T là yếu tố liên quan đến tình trạng di căn hạch cổ ($p < 0,01$, OR = 0,39 của nhóm T1,2, 95% CI: 0,2 – 0,8)

3.2.10. Mối liên quan giữa tỷ lệ âm tính giả của phương pháp với các yếu tố

Bảng 3.32. Mối liên quan giữa tỷ lệ âm tính giả của phương pháp với các yếu tố

Yếu tố	N=167		CLN+	CLN-	AT giả %	OR	95%CI	p
Tuổi	≥45 (n=58)	SLN+	18	0	21,7	2,22	0,63-7,87	0,29
		SLN-	5	35				
	<45 (n=109)	SLN+	56	0	11,1			
		SLN-	7	46				
Giới	Nam (n=19)	SLN+	11	0	8,33	0,52	0,06-4,45	1
		SLN-	1	7				
	Nữ (n=148)	SLN+	63	0	14,86			
		SLN-	11	74				
Giai đoạn T	T1, T2 (n=98)	SLN+	35	0	16,67	1,56	0,45-5,36	0,55
		SLN-	7	56				
	T3, T4 (n=69)	SLN+	39	0	11,36			
		SLN-	5	25				
Kích thước u	<1cm (n=84)	SLN+	32	0	13,51	0,94	0,27-3,23	1
		SLN-	5	47				
	≥1cm (n=83)	SLN+	42	0	14,29			
		SLN-	7	34				
Số lượng u	1 ổ (n=131)	SLN+	64	0	9,86	0,22	0,06-0,83	0,03
		SLN-	7	60				
	Đa ổ (n=36)	SLN+	10	0	33,33			
		SLN-	5	21				
Vị trí u trong thùy	1/3 trên (n=23)	SLN+	11	0	8,33	--	--	0,6
		SLN-	1	11				
	1/3 giữa (n=91)	SLN+	40	0	18,37			
		SLN-	9	42				
	1/3 dưới (n=46)	SLN+	20	0	9,09			
		SLN-	2	24				

Nhận xét

Khi nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng âm tính giả của phương pháp hiện hình hạch cửa bằng Xanh Methylen với các yếu tố: tuổi, giới, giai đoạn T, kích thước u, số lượng u, vị trí u trong thùy ta thấy: Mối liên quan giữa tỷ lệ âm tính giả của phương pháp với yếu tố tính đa ổ của khối u có ý nghĩa thống kê với $p = 0,03$.

Các yếu tố khác: Tuổi, giới, giai đoạn T, kích thước u và vị trí u trong thùy không có mối liên quan tới tỷ lệ âm tính giả với $p > 0,05$.

3.2.11. Phân tích đa biến mối liên quan giữa tỷ lệ âm tính giả của phương pháp và các yếu tố

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa tỷ lệ âm tính giả của phương pháp và các yếu tố qua phân tích đa biến

	Yếu tố	OR	95% CI	p
Tuổi	<45 (n=109)	0,51	0,12 – 2,2	0,37
	≥45 (n=58)			
Giới	Nam (n=19)	0,39	0,04 – 3,8	0,42
	Nữ (n=148)			
Giai đoạn T	T1, T2 (n=98)	1,98	0,5 – 7,9	0,34
	T3, T4 (n=69)			
Kích thước u	<1cm (n=84)	1,2	0,3 – 4,6	0,8
	≥1cm (n=83)			
Số lượng u	1 ổ (n=131)	4,2	0,95 – 18,4	0,06
	Đa ổ (n=36)			
Vị trí u trong thùy	1/3 trên (n=23)	0,36	0,04 – 3,5	0,38
	1/3 giữa (n=91)			
	1/3 dưới (n=46)			

Nhận xét:

Khi phân tích đa biến mối liên quan đồng thời giữa các yếu tố: tuổi, giới, giai đoạn T, kích thước u, số lượng u và vị trí u trong thùy với tỷ lệ âm tính giả, không có yếu tố nào liên quan độc lập với tình trạng âm tính giả với $p > 0,05$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Kết quả phương pháp hiện hình và sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen trong bệnh ung thư tuyến giáp và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp.

4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi

UTTG có thể gặp ở mọi lứa tuổi khác nhau, tuổi mắc bệnh là một trong những yếu tố tiên lượng bệnh. Theo các tác giả, tiên lượng bệnh không tốt ở những bệnh nhân quá trẻ (< 15) hoặc cao tuổi (>45). Theo tác giả Nguyễn Xuân Phong, tuổi mắc bệnh trung bình là 40, BN ít tuổi nhất là 17, nhiều tuổi nhất là 74, lứa tuổi hay gặp nhất là 40 - 65 tuổi, chiếm tỷ lệ 46,6% [116]. Theo Lin JD và cộng sự, tuổi trung bình là 46,8 [117]. Theo Chủ Quốc Hoàn, nhóm tuổi hay gặp là 31 - 45 với tỷ lệ 43,4% [118]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Hùng, lứa tuổi hay gặp là từ 15 - 45, chiếm tỷ lệ 57,8%, tuổi trung bình là 42,75, thấp nhất là 17 tuổi, cao nhất là 80 tuổi. Lứa tuổi thuộc nhóm nguy cơ cao (< 15 hoặc > 45) chiếm 42,2% [119]. Tác giả Lê Văn Quảng nghiên cứu 70 bệnh nhân ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, tuổi trung bình mắc bệnh là 43,27 tuổi, thấp nhất là 21, cao nhất là 80 tuổi [120].

Lee (2009) nghiên cứu trên 89 bệnh nhân, độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 46 tuổi, tuổi thấp nhất là 23, cao nhất là 81 [121]. Theo kết quả nghiên cứu của Roh (2008) trên 50 bệnh nhân, tuổi trung bình trong nghiên cứu là 47,7 tuổi, thấp nhất là 23 tuổi, cao nhất là 75 tuổi [122].

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả bảng 3.1, tuổi mắc bệnh trung bình là 40,3 tuổi, thấp nhất là 20, cao nhất là 68 tuổi. Nhóm tuổi hay gặp nhất là dưới 45 tuổi chiếm 68,8%. Kết quả này cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu trước đó của các tác giả trong và ngoài nước.

Giới

Theo nghiên cứu của Trương Xuân Quang, nam chiếm 24,7%, nữ chiếm 75,3%, tỷ lệ nữ/nam là 3,1/1 [123]. Nghiên cứu của Lê Văn Quảng, tỷ lệ nữ/nam là 2,5/1 [124]. Nghiên cứu của Kluijfhout WP và cộng sự, tỷ lệ nữ/nam là 4/1 [125]. Theo Delisle và cộng sự thì tỉ lệ nữ/nam là 3,8/1 [126].

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả biểu đồ 3.1, bệnh nhân nữ giới gặp nhiều hơn hẳn nam giới, tỷ lệ nữ/ nam là 7,5/1. Kết quả này cao hơn kết quả của các nghiên cứu khác trong và ngoài nước, nhưng nó vẫn phản ánh sự vượt trội tỷ lệ mắc bệnh ung thư tuyến giáp ở nữ giới.

Thời gian phát hiện đến khi vào viện

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả bảng 3.2, đại đa số bệnh nhân vào viện trong năm đầu kể từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên chiếm 97,1%. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Trần Văn Thông (2014) là 85,7% và cao hơn so với nghiên cứu khác [127]. Theo Lê Văn Quảng (2002), tỷ lệ phát hiện bệnh trong năm đầu tiên chỉ chiếm 9%, Trịnh Xuân Dương (2012) tỷ lệ này là 71,25%, Nguyễn Văn Hùng (2013), tỷ lệ là 77,4% [119], [124], [128]. Điều này cho thấy vấn đề nhận thức và quan tâm tới bệnh tật nói chung của người dân đang dần được nâng cao, bệnh nhân đến khám sớm hơn ngay khi có các triệu chứng đầu tiên.

Tuy nhiên vẫn còn một bộ phận không nhỏ người dân đến viện sau một thời gian mắc bệnh dài. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 2,9%

trường hợp đến viện sau 12 tháng. Việc chậm trễ khám và điều trị góp phần làm tình trạng bệnh nặng nề và phức tạp hơn, điều trị khó khăn hơn. Việc chậm trễ này có thể do bệnh nhân không quan tâm đến bệnh tật, hoặc vì một số vấn đề khác như điều kiện kinh tế, ở xa trung tâm... Qua đây, chúng ta cũng thấy rằng UTTG tiến triển chậm, ít ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của người bệnh, do vậy cần tuyên truyền rộng rãi để mọi người hiểu biết về bệnh, nhờ đó đi khám, phát hiện khi bệnh còn ở giai đoạn sớm.

Lý do khám bệnh và triệu chứng cơ năng

Theo kết quả bảng 3.3, bệnh nhân đi kiểm tra sức khỏe định kỳ tình cờ phát hiện ra bệnh là lý do vào viện hay gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 75,3%. Tỷ lệ sờ tự sờ thấy u vùng cổ chỉ chiếm 13,5%. Theo Lê Văn Quảng (2002) u giáp chiếm 68,5%, theo Đinh Xuân Cường (2010) tỷ lệ này là 73,8% [129], [124]. Nghiên cứu của Chử Quốc Hoàn (2013), u giáp chiếm 59,9% [118]. Như vậy, các nghiên cứu đều cho thấy u giáp là triệu chứng hay gặp nhất khiến bệnh nhân vào viện khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi lý do vào viện chủ yếu là do khám sức khỏe định kỳ. Sở dĩ có sự khác nhau này là do đặc thù bệnh viện nơi chúng tôi nghiên cứu tiếp nhận khám sức khỏe cho một số lượng bệnh nhân rất lớn, từ đó phát hiện sớm ung thư tuyến giáp qua siêu âm vùng cổ và chọc tế bào.

Các triệu chứng cơ năng khác của UTTG như nuốt nghẹn, nói khàn, khó thở thường xuất hiện muộn hơn khi u giáp có kích thước lớn gây chèn ép hoặc xâm lấn. Theo nghiên cứu của Nguyễn Tiến Lãng (2008), 11,8% BN có triệu chứng nuốt vướng, 4,1% BN có khàn tiếng và tỷ lệ BN khó thở là 4,1% [130]. Theo Nguyễn Văn Hùng (2013), nuốt vướng gặp ở 30,4% các trường hợp, khàn tiếng gặp ở 12,7% [119]. Theo nghiên cứu của chúng tôi, BN có nuốt vướng chiếm tỷ lệ 9,4%, khàn tiếng và khó thở chỉ chiếm 1,8%.

Đặc điểm u trên lâm sàng

Theo kết quả bảng 3.4, tỷ lệ sờ thấy u qua khám lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi là 61,8%. Kết quả của chúng tôi giống với các nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của tác giả Lê Văn Quảng (2002) cho thấy triệu chứng u giáp trên lâm sàng có ở 96,6% bệnh nhân [124]. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Đinh Xuân Cường (2010) là 96,4%, của Trịnh Xuân Dương (2012) là 91,5%, Chử Quốc Hoàn (2013) là 94,1% [129], [118], [128].

Theo kết quả bảng 3.4, vị trí u ở thùy phải và thùy trái là như nhau chiếm 44,8%, có 4,8% u nằm ở cả hai thùy tuyến giáp và 5,7% u nằm ở eo tuyến giáp. Đa số u có mật độ cứng chắc chiếm 81,9% và di động dễ chiếm 95,2%. %. Tỷ lệ này gần giống so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Lãng (2008), u ở thùy phải gặp 33,8% và u ở thùy trái gặp 32,3%, u hai thùy gặp 27,2% [130]. Nghiên cứu của Đinh Xuân Cường (2010) trong số u được phát hiện qua thăm khám thì u tuyến giáp thùy phải chiếm tỷ lệ 49,8%, thùy trái chiếm tỷ lệ 31,1%, u hai thùy tuyến giáp là 12,9%, u ở eo giáp chiếm tỷ lệ thấp nhất 6,2% [129]. Nghiên cứu của Lê Văn Quảng (2002), u ở thùy phải là 48,5%, thùy trái là 32% [124]. Như vậy hầu hết các tác giả đều thấy rằng khối u chủ yếu là một thùy, ít gặp u ở eo tuyến giáp. Theo nghiên cứu của Nguyễn Xuân Phong, tỷ lệ u có mật độ cứng, chắc là 93,9%, Nguyễn Văn Hùng có 94% u cứng, chắc [116], [119]. Điều này cho thấy những khối u tuyến giáp có mật độ cứng, chắc có thể gợi ý tới một tổn thương ác tính. Việc thăm khám lâm sàng tìm các đặc điểm của u như mật độ u, ranh giới u, độ di động của u phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm của từng phẫu thuật viên. Tuy vậy việc thăm khám lâm sàng giúp chẩn đoán và tiên lượng bệnh, đồng thời giúp cho việc định hướng các phương pháp thăm khám cận lâm sàng khác như chọc tế bào bằng kim nhỏ.

Mật độ u: qua khám lâm sàng chúng tôi thấy có 81,9% u có mật độ cứng, chắc và 18,1% đặc điểm của một khối u mềm. Kết quả này phù hợp với các kết quả nghiên cứu trước đó. Theo nghiên cứu của Nguyễn Xuân Phong, tỷ lệ u có mật độ cứng, chắc là 93,9%, Nguyễn Văn Hùng có 94% u cứng, chắc [116], [119]. Điều này cho thấy những khối u tuyến giáp có mật độ cứng, chắc có thể gợi ý tới một tổn thương ác tính. Tuy nhiên những trường hợp u mềm thì cũng chưa loại trừ một tổn thương ác tính, mà cần kết hợp với các biện pháp thăm khám cận lâm sàng khác như siêu âm, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ để chẩn đoán.

Độ di động u: Nghiên cứu Nguyễn Văn Hùng (2013) khối u có ranh giới rõ chiếm 89%, khối u di động kém hoặc không di động chiếm 10% [119]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 4,8% u di động hạn chế hoặc không di động, thường gặp ở bệnh nhân khối u lớn, u phá vỡ vỏ, xâm lấn tổ chức xung quanh. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đó cho thấy thường phát hiện bệnh khi ở giai đoạn u chưa xâm lấn, ranh giới còn rõ và còn di động. Khối u giáp ranh giới không rõ, bề mặt gồ ghề, kém di động cũng là các triệu chứng giúp thầy thuốc hướng tới một chẩn đoán UTTG.

Đặc điểm u trên siêu âm tuyến giáp

Siêu âm vùng cổ tuyến giáp là xét nghiệm vô cùng quan trọng trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp cùng với chọc tế bào, đặc biệt đối với những trường hợp u kích thước nhỏ, không thể thăm khám trên lâm sàng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.5, vị trí u nằm ở hai thùy tuyến giáp gần tương đương nhau, có 4,1% u nằm ở eo giáp và 7,1% u nằm ở cả hai thùy. Khi nghiên cứu vị trí u trong một thùy chúng tôi thấy, u nằm ở phần ba giữa hay gặp nhất chiếm 55,8%. Khối u có âm vang giảm âm hay gặp nhất

chiếm 81,7%, vi vôi hóa chiếm 54,1%, tăng sinh mạch chiếm 34,7%, ranh giới không đều chiếm 53,5%. Kết quả của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu của Lê Công Định tại bệnh viện Bạch Mai năm 2013 có đối chứng giữa siêu âm và kết quả mô bệnh học sau mổ cho thấy 34,5% các khối u đặc tuyến giáp là ung thư, u là nhân giảm âm chiếm tới 79,8% nhóm ung thư, 73,7% nhóm ung thư có canxi hóa, 57,9% nhóm ung thư u có ranh giới không rõ [131].

Hiện nay, sử dụng phân loại TIRADS, tổng hợp các đặc tính ác tính của u giáp trên siêu âm để có thể nhận định mức độ ác tính của u giáp. TIRADS phân loại từ 1 đến 6, TIRADS càng cao thì u giáp càng thể hiện mức độ ác tính càng cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hình ảnh TIRADS 4b trên siêu âm hay gặp nhất chiếm 42,3%, tiếp đến là TIRADS 4c 27,1%, có 1,2% ung thư tuyến giáp mặc dù trên siêu âm chỉ là hình ảnh TIRADS 3. Kết quả của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Trần Văn Thông (2014) là 71,1% u với TIRADS 4, có 21,1% u TIRADS 5 và 7,8% u với TIRADS 3 [127].

Kích thước u là một trong những yếu tố tiên lượng của UTTG, dựa vào kích thước u cho phép ta đánh giá, phân độ giai đoạn T (tumor). Theo Cady và Rossi (1991) khi khối u càng lớn thì tỷ lệ tái phát và tử vong càng cao, kích thước $u \leq 4$ thuộc nhóm có nguy cơ thấp và kích thước $u > 4\text{cm}$ thuộc nhóm có nguy cơ cao [132]. Theo tác giả Nguyễn Xuân Phong (2011) cho thấy phần lớn BN có khối u có kích thước 1- 4 cm chiếm tỷ lệ 86,67%, có 6,67% u có kích thước $> 4\text{cm}$ [116]. Theo nghiên cứu của Đinh Xuân Cường (2004) khối u có kích thước $< 4\text{ cm}$ chiếm 75,5%, $u > 4\text{cm}$ chiếm 24,5% [129].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, u có kích thước nhỏ hơn 4 cm chiếm chủ yếu 98,8%, đặc biệt u có kích thước nhỏ hơn 2 cm chiếm 88,8%. Kết quả này cũng giống các nghiên cứu trước đó.

Vị trí u nằm ở phần ba giữa hay gặp nhất chiếm 55,8%, u nằm ở phần ba trên chiếm 14,7%. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Yasuo Fukui (2001), tỷ lệ u nằm ở phần ba giữa là cao nhất chiếm 68,2% [133].

Tế bào học

Tế bào học u tuyến giáp cùng với siêu âm là hai xét nghiệm cực kỳ quan trọng trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp đặc biệt là vi ung thư tuyến giáp.

Theo nghiên cứu của Nguyễn Tiên Lăng tỷ lệ dương tính của chọc hút tế bào bằng kim nhỏ chiếm 86,7%, âm tính giả 8,7% [130]. Nghiên cứu của Baeza tỷ lệ dương tính là 78% [134].

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả bảng 3.7, 100% bệnh nhân được chọc hút tế bào bằng kim nhỏ chẩn đoán trước phẫu thuật. Kết quả tế bào chẩn đoán ung thư chiếm 61,2%, có 7,1% ung thư tuyến giáp nhưng kết quả tế bào lành tính. Tỷ lệ này phù hợp với các nghiên cứu trước đó rằng tỷ lệ chẩn đoán dựa vào tế bào học là rất cao.

Xét nghiệm hormon tuyến giáp trước phẫu thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả bảng 3.8, đa số bệnh nhân đều có xét nghiệm hormon tuyến giáp bình thường, chỉ có 1,2% bệnh nhân có nồng độ TSH thấp hơn bình thường, nhưng tất cả các trường hợp này đều giảm nhẹ, không ảnh hưởng đến phẫu thuật. Kết quả này cũng giống nghiên cứu của tác giả Trần Văn Thông thấy rằng tỷ lệ các thông số bình thường của hormon tuyến giáp rất cao FT3: 87,14%, FT4: 85,50%, TSH: 95,5% [127], điều này chứng tỏ UTTG ít có mối liên quan tới sự thay đổi nồng độ hormon tuyến giáp.

Sinh thiết tức thì khối u và phương pháp phẫu thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả bảng 3.9 và 3.10, đa số bệnh nhân đều được làm sinh thiết tức thì khối u với tỷ lệ 85,3% với kết quả trả lời 100% là ung thư tuyến giáp. Tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến

giáp toàn bộ chiếm đa số gần 90%. Chỉ có khoảng 10% bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cắt thùy và eo tuyến giáp.

Kết quả mô bệnh học u tuyến giáp

Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Xuân Phong có 93,33% là ung thư biểu mô thể nhú, 6,67% là ung thư thể nang, các thể khác không gặp trường hợp nào [116]. Theo Đinh Xuân Cường thể nhú là 89,3%, thể nang là 5,8% thể tủy là 4,9% [129]. Theo Nguyễn Văn Hùng, thể nhú là 95,1%, thể nang là 3,9%, thể không biệt hóa là 1% [119]. Theo G. Calo và cộng sự tỷ lệ UTTG thể nhú gặp 90,5% và 9,5% là thể nang [135].

Trong bảng 3.11, ung thư tuyến giáp thể nhú chiếm đa số trường hợp 99,3%, trong đó có 6,4% ung thư thể nhú biến thể nang. Ung thư tuyến giáp thể nang chỉ duy nhất 1 bệnh nhân chiếm 0,7%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đó rằng ung thư tuyến giáp thể nhú là thể mô bệnh học hay gặp nhất trong ung thư tuyến giáp.

Tình trạng viêm tuyến giáp kèm theo

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả bảng 3.12, tỷ lệ bệnh nhân ung thư tuyến giáp có viêm tuyến giáp kèm theo là 11,8%. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Yasuo Fukuo và Takashi Yamakawa có 28,5% trường hợp viêm tuyến giáp mạn tính kèm theo ung thư [133].

Mức độ xâm lấn khối u

Theo nghiên cứu của Đinh Xuân Cường (2004), giai đoạn u T1 chiếm tỷ lệ cao nhất với 64,4%, giai đoạn T3 chiếm 24,9%, giai đoạn T2 chiếm 4,5%, giai đoạn T4 chiếm thấp nhất với 3,1% [129]. Theo nghiên cứu của Lê Văn Quảng (2002), giai đoạn T1, T3 có tỷ lệ tương ứng là 65,6%, 22,4%, giai đoạn T2 và T4 là 7,8% và 4,2% [124]. Theo Cunningham (2010), tỷ lệ u giai đoạn T1, T2, T3, T4 lần lượt là 67%, 17%, 15% à 1% [101].

Roh (2008) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân, tỷ lệ ở giai đoạn T1 là 50%,

T2 là 48%, có 2% u ở giai đoạn T4a [122]. Theo kết quả nghiên cứu của Cunningham (2010), Tỷ lệ u ở giai đoạn T1, T2, T3, T4 lần lượt là: 67%, 17%, 15% và 1% [101].

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả bảng 3.13, tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn u T1 chiếm 52,4%, và tỷ lệ u giai đoạn T3 chiếm 37,6%. Tỷ lệ u ở giai đoạn T2 và T4 thấp tương ứng 7,1% và 2,9%. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đó đều cho rằng khối u ở giai đoạn T1 chiếm tỷ lệ cao nhất.

4.1.2. Kết quả phương pháp hiện hình và sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp

Tỷ lệ phát hiện hạch cửa bằng Xanh Methylen

Năm 1960, Gould là người đầu tiên giới thiệu các khái niệm về hạch cửa [86]. Theo ông, dòng chảy bạch huyết là một chiều và các tế bào ung thư di chuyển có thứ tự từ bộ phận nguyên phát đến hạch đầu tiên trong chuỗi trước khi lan tràn đến các hạch vùng khác. Hạch đầu tiên này, trong dòng chảy của bạch mạch khu vực đi từ khối u nguyên phát được định nghĩa là hạch cửa, và độ mô học của nó được cho là đại diện của trạng thái các hạch khác trong chuỗi. Kỹ thuật sinh thiết hạch cửa tìm thấy vị trí của nó, nơi mà việc vét hạch chính thức có ý nghĩa với bệnh, chẳng hạn như bẹn hoặc nách.

Năm 1992, kỹ thuật cho việc lập bản đồ bạch huyết được mô tả đầu tiên bởi Morton ở những bệnh nhân có khối u ác tính ở da, và đã được công nhận là không chỉ đơn giản và thuận tiện mà còn đáng tin cậy với một báo cáo tỷ lệ âm tính giả ít hơn 1%. Báo cáo này đã giới thiệu đến các chuyên gia phẫu thuật ung thư hiện đại một kỹ thuật phẫu thuật mới với một loạt các ứng dụng [79]. Sau đó, Giuliano [80] đã sử dụng kỹ thuật này cho ung thư vú và đã chứng minh có hạch cửa với một loại thuốc nhuộm màu xanh, Trong hai thập kỷ sau đó, sinh thiết hạch cửa đã được xác nhận như là một phương pháp

chính xác để đánh giá tình trạng hạch và đạt được sự đồng thuận như là tiêu chuẩn để xác định khu vực lây lan bạch huyết trong u hắc tố và ung thư vú. Việc sử dụng kỹ thuật này trong việc quản lý các ung thư dạng đặc khác bao gồm cả tuyến giáp đang được làm rõ.

Năm 1998, Kelemen là người đầu tiên báo cáo việc sử dụng sinh thiết hạch cửa cho ung thư biểu mô tuyến giáp. Thuốc nhuộm xanh Isosulfan được tiêm ở 17 bệnh nhân bị u tuyến giáp và hạch cửa được xác định ở 15 bệnh nhân. Hạch cửa đã không được phát hiện ở 11,8% số bệnh nhân do khu trú sau xương ức và có 8% các trường hợp âm tính giả [93]. Haigh & Giuliano năm 2010 thực hiện sinh thiết hạch cửa ở 17 trường hợp và xác định di căn trong 56% trường hợp [101]. Đáng chú ý, vét hạch cổ có kiểm soát không được thực hiện cho tất cả các bệnh nhân trong cả hai nghiên cứu, và như vậy, giá trị dương tính và âm tính không thể xác định được. Trong một nghiên cứu gần đây, Cunningham et al (2010) đã thực hiện một đánh giá hồi cứu trên 211 bệnh nhân và kết luận sinh thiết hạch cửa là khả thi, an toàn và có thể xác định bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ vét hạch cổ chọn lọc như các nghiên cứu khác trước đây [101]. Tuy nhiên, vét hạch cổ chọn lọc đã không được thực hiện trên tất cả các bệnh nhân và do đó tỷ lệ âm tính giả không thể xác định được.

Cho đến năm 2012, có tới 3 nghiên cứu phân tích gộp về kỹ thuật sinh thiết hạch cửa bằng cách sử dụng những dấu ấn khác nhau và kết quả tỷ lệ phát hiện hạch cửa cũng khác nhau theo từng nghiên cứu. Nghiên cứu phân tích gộp đầu tiên được thực hiện bởi Raijmakers (2008), bao gồm 14 nghiên cứu, trong đó có 10 nghiên cứu dùng Xanh Methylen làm chất chỉ thị màu. Tỷ lệ phát hiện hạch cửa là 83% [136].

Nghiên cứu phân tích gộp thứ hai được thực hiện bởi Balasubramanian và Harrison (2011) với 24 nghiên cứu, trong đó có 17 nghiên cứu phát hiện hạch cửa bằng Xanh Methylen. Tỷ lệ phát hiện hạch cửa trung bình là 83,7% [137].

Nghiên cứu thứ ba được thực hiện bởi Kaczka và cộng sự (2012) gồm 25 nghiên cứu trong đó 18 nghiên cứu dùng Xanh Methylen cho tỷ lệ phát hiện hạch cửa là 84,4% [138]. Tỷ lệ phát hiện hạch cửa cụ thể theo từng nghiên cứu được liệt kê rõ theo bảng 4.1 dưới đây:

Bảng 4.1. Tỷ lệ phát hiện hạch cửa theo các nghiên cứu

STT	Tác giả nghiên cứu	n	Tỷ lệ phát hiện hạch cửa(%)
1	Kelemen và cs. 1998 [93]	17	100
2	Dixon và cs. 2000 [85]	40	73,3
3	Arch-Ferrer và cs. 2001 [139]	22	90,1
4	Pelizzo và cs. 2001 [75]	29	75,9
5	Fukui và cs. 2001 [133]	22	95,5
6	Tsugawa và cs. 2001 [140]	38	71,1
7	Takami và cs. 2003 [141]	68	92,6
8	Chow và cs. 2004 [142]	15	66,6
9	Peparini và cs. 2006 [143]	8	0
10	Rubello và cs. 2006 [144]	153	69,9
11	Dzodic và cs. 2006 [113]	40	92,5
12	Abdalla và cs. 2006 [145]	30	60
13	Roh et al. 2008 [122]	50	92
14	Wang và cs. 2008 [146]	25	88
15	Bae và cs. 2009 [147]	11	81,9
16	Takeyama và cs. 2009 [148]	37	91,7
17	Anand và cs. 2009 [78]	75	93,3

18	Cunningham và cs. 2010 [101]	211	91
19	Nguyễn Xuân Hậu. 2018	170	98,2

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả bảng 3.14, tỷ lệ phát hiện hạch cửa bằng Xanh Methylen là rất cao, chiếm 98,2%. Chỉ có 3 bệnh nhân chiếm 1,8% không phát hiện ra hạch cửa bằng phương pháp này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu phân tích gộp, các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ phát hiện hạch cửa bằng Xanh Methylen là rất cao. Tuy nhiên, khi phân tích từng nghiên cứu, chúng tôi thấy rằng kết quả hiện hình hạch cửa trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn rất nhiều nghiên cứu của các tác giả: Dixon, Tsugawa, Chow, đặc biệt trong nghiên cứu của tác giả Peparini tỷ lệ phát hiện hạch cửa là 0%. Có thể giải thích sự khác nhau rất lớn này là do các nghiên cứu trên thực hiện trên một số lượng bệnh nhân nhỏ lẻ, đặc biệt nghiên cứu của tác giả Peparini chỉ thực hiện trên 8 bệnh nhân, do đó độ tin cậy chưa được cao.

Việc phát hiện hạch cửa là công việc có ý nghĩa rất quan trọng trong phương pháp sinh thiết hạch cửa để đánh giá tình trạng di căn hạch cổ của bệnh nhân ung thư tuyến giáp. Thành công của phương pháp là sự kết hợp của hai quá trình: (1) làm hiện hình hệ bạch huyết và hạch cửa bằng Xanh Methylen và làm chủ được các thông tin liên quan đến việc lựa chọn kỹ thuật tiêm, vị trí tiêm thuốc. (2) thực hiện kỹ thuật ngoại khoa để bộc lộ và tiếp cận một cách trực tiếp và toàn diện đến các hạch cửa.

Một điểm nhỏ về kỹ thuật cũng có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ phát hiện hạch cửa là vị trí tiêm thuốc chỉ thị màu. Hiện tại, có hai kỹ thuật tiêm chất chỉ thị màu là tiêm quanh u và tiêm trong u. Tuy nhiên theo nghiên cứu phân

tích gộp của tác giả Dzodic [149] thì tỷ lệ hiện hình hạch cửa ở nhóm được tiêm tiêm quanh u là cao hơn ở nhóm tiêm trong u với $p < 0,05$. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn kỹ thuật tiêm chất chỉ thị màu ở 4 vị trí quanh u.

Một số yếu tố ảnh hưởng đến phương pháp

Mặc dù các nghiên cứu đều cho rằng tỷ lệ hiện hình hạch cửa bằng Xanh Methylen là rất cao, tuy nhiên vẫn có một tỷ lệ nhỏ không hiện hình hạch cửa khi thực hiện phương pháp [109], [113]. Để giải thích cho việc không hiện hình hạch cửa này, nhiều nghiên cứu cho rằng hệ thống hạch huyết từ khối u đến hạch cửa bị dập nát trong quá trình bóc lột tuyến giáp, đường bạch mạch bị tắc do khối u xâm lấn hoặc những mạch bạch huyết chính không được phát hiện sau khi tiêm chất chỉ thị màu có thể do nó nằm sau thực quản hoặc sau vị trí tuyến giáp [90], [136]. Khi nghiên cứu các yếu tố khác ảnh hưởng đến kết quả hiện hình hạch cửa như tuổi, giới, vị trí u trong thùy, kích thước u, giai đoạn u, số lượng u các nghiên cứu đều chỉ ra rằng không có mối liên quan giữa các yếu tố trên với kết quả hiện hình hạch cửa [90], [136].

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả bảng 3.15, những bệnh nhân vị trí u ở 1/3 giữa có tỷ lệ phát hiện hạch cửa cao 100% so với nhóm bệnh nhân có vị trí u ở 1/3 trên 95,8% và 1/3 dưới 95,8%. Tuy nhiên sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,145$. Những bệnh nhân ở giai đoạn T1, T2 có tỷ lệ phát hiện hạch cửa thấp hơn so với nhóm bệnh nhân ở giai đoạn bệnh T3, T4 (97% so với 100%). Tuy nhiên sự khác nhau này cũng không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,27$. Khi phân tích các yếu tố khác ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp như nhóm tuổi (so sánh trên và dưới 45 tuổi), kích thước u (u kích thước trên và dưới 1 cm), giới (nam và nữ), số lượng u (đơn ổ và đa ổ) có sự khác nhau về kết quả nhưng không có ý nghĩa

thống kê với tỷ lệ phát hiện hạch cửa. Kết quả này cũng giống như các nghiên cứu của tác giả Kaczka [150], không có sự khác biệt giữa tỷ lệ hiện hình hạch cửa với các yếu tố liên quan. Nghiên cứu của tác giả Balasubramanian [92], không có sự liên quan giữa tỷ lệ hiện hình hạch cửa với số lượng bệnh nhân nghiên cứu.

Số lượng hạch cửa phát hiện

Theo nghiên cứu của tác giả Cunningham (2010) trên 211 bệnh nhân, số lượng hạch cửa phát hiện trung bình là 1,33 hạch, ít nhất 1 hạch, nhiều nhất 5 hạch [101]. Tamaki (2003) nghiên cứu 68 bệnh nhân, số lượng hạch cửa phát hiện trung bình là 2,02 hạch [141]. Số lượng hạch cửa trung bình theo nghiên cứu của Cabrera là 2,08 [115].

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả bảng 3.16, số hạch cửa phát hiện trung bình là 3,4 hạch; số lượng hạch nhiều nhất là 12 hạch, ít nhất là 1 hạch. Kết quả này cao hơn các nghiên cứu trước đó.

Vị trí hạch cửa

Biểu đồ 3.4 cho thấy hạch cửa phát hiện được nằm ở nhóm trước khí quản (nhóm 6) là hay gặp nhất chiếm 90,4. Có 6,0% bệnh nhân hạch cửa được phát hiện ở cả nhóm trước khí quản và máng cảnh cùng bên, trong khi đó tỷ lệ phát hiện hạch cửa ở nhóm máng cảnh cùng bên chỉ là 3,6%.

Theo kết quả nghiên cứu của Cabrera (2014), hạch cửa nằm ở nhóm hạch cổ trung tâm chiếm 86,9% [115], El-Sayed Mahmud (2016), nghiên cứu trên 25 bệnh nhân cho kết quả 100% hạch cửa phát hiện được nằm ở nhóm hạch cổ trung tâm [151]. Theo Kaczka (2013), Hạch cửa nằm ở nhóm hạch cổ trung tâm chiếm 87,1%, hạch cổ bên chiếm 12,9% [150]. Theo Takami (2003), hạch cửa nhóm trung tâm chiếm 85,7%, nhóm cổ bên chiếm

7,15%, có 7,15% hạch cửa nằm ở cả 2 nhóm hạch cổ trung tâm và cổ bên [141]. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trên đều thấy rằng tỷ lệ hạch cửa phát hiện chủ yếu ở nhóm hạch cổ trung tâm, có một tỷ lệ nhỏ hạch cửa nằm ở cả nhóm hạch cổ trung tâm và hạch cổ bên.

Vị trí hạch cửa trong nhóm trước khí quản

Theo nghiên cứu của El-Sayed Mahmoud (2016), tỷ lệ phát hiện hạch cửa ở nhóm quặt ngược cùng bên hay gặp nhất chiếm 48%, nhóm trước khí quản chiếm 16%, nhóm trước thanh quản (hạch Delphian) chiếm 16%, nhóm quặt ngược đối bên chiếm 4% [151]. Theo Rubello (2006), tỷ lệ phát hiện hạch cửa ở nhóm quặt ngược cùng bên là 71,8%, 5% nằm ở nhóm trước thanh quản [144].

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả bảng 3.17, tỷ lệ phát hiện hạch cửa nhiều nhất ở nhóm chuỗi quặt ngược cùng bên chiếm 85,7%. Tỷ lệ phát hiện hạch cửa ở nhóm trước khí quản chiếm 5,6%, trước thanh quản (hạch Denphian) chiếm 1,2%. Có 3,7% hạch cửa phát hiện ở cả 2 nhóm quặt ngược cùng bên và trước thanh quản. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu trên, tỷ lệ phát hiện hạch cửa ở nhóm quặt ngược cùng bên là cao nhất.

Số lượng hạch cổ vét được

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả bảng 3.18, số lượng hạch cổ vét được trung bình là $21,89 \pm 9,09$ hạch, nhiều nhất là 64 hạch, ít nhất là 4 hạch, số lượng hạch cổ trung tâm vét được trung bình là $3,3 \pm 2,9$ hạch, hạch cổ cùng bên là $8,0 \pm 4,3$ hạch.

Yoshifumi Ikeda (2011) nghiên cứu trên 12 bệnh nhân cho kết quả số lượng hạch cổ trung tâm vét được trung bình là $4,6 \pm 4$ hạch, hạch cổ cùng bên vét được trung bình là $11,4 \pm 4,1$ hạch [152]. Kết quả này cũng phù hợp với

ngiên cứu của chúng tôi, số lượng hạch cổ cùng bên vét được nhiều hơn so với hạch cổ vùng trung tâm.

4.2. Giá trị của sinh thiết hạch cửa trong chẩn đoán di căn hạch cổ

4.2.1. Tình trạng hạch cửa qua sinh thiết tức thì

Theo bảng 3.19, trong 167 bệnh nhân phát hiện hạch cửa bằng phương pháp hiện hình Xanh Methylen, tất cả các hạch cửa này được gửi làm sinh thiết tức thì. Tỷ lệ di căn hạch cửa trên sinh thiết tức thì chiếm 39,5%, có 60,5% hạch cửa âm tính trên sinh thiết tức thì.

Kết quả nghiên cứu của Ja Seong Bae (2009), tỷ lệ hạch cửa di căn trên STTT là 55,5%, không di căn là 44,5% [147]. Jong- Lyel Roh (2008) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân, tỷ lệ di căn hạch cửa trên STTT là 30,6%, âm tính là 69,4% [122].

Tỷ lệ di căn hạch cửa trên STTT theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Bae nhưng lại cao hơn nghiên cứu của Roh. Có thể lý giải sự khác nhau này là số lượng bệnh nhân của các nghiên cứu là khác nhau chưa có sự tương đồng.

4.2.2. Tình trạng hạch cửa qua MBH thường quy

Tác giả Rubello (2006) nghiên cứu trên 107 bệnh nhân cho kết quả tỷ lệ di căn hạch cửa trên MBH thường quy là 33,6%, không di căn hạch cửa chiếm 66,4% [144]. Theo nghiên cứu của Takami (2003), tỷ lệ di căn hạch cửa trên MBH là 55,6%, không di căn chiếm 44,4% [141]. Theo Cabrera (2014), tỷ lệ di căn hạch cửa là 30,4%, không di căn là 69,6% [115].

Trong bảng 3.20 và 3.21, tỷ lệ di căn hạch cửa trên MBH trong nghiên cứu của chúng tôi là 44,3%, tỷ lệ âm tính chiếm 55,7%, số lượng hạch di căn trung bình là $1,97 \pm 1,05$, nhiều nhất là 5 hạch di căn, ít nhất 1 hạch. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của tác giả Takami nhưng cao hơn kết quả của

nghiên cứu Rubello, tuy nhiên sự khác biệt này cần thêm số lượng bệnh nhân đủ lớn để đánh giá.

4.2.3. *Mối liên quan giữa tình trạng hạch cửa trên STTT và trên MBH*

Theo kết quả bảng 3.22, khi nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT và trên MBH, theo nghiên cứu của chúng tôi, trong số 74 bệnh nhân có di căn hạch cửa trên mô bệnh học thường quy, có 8 bệnh nhân kết quả sinh thiết tức thì là âm tính. Tỷ lệ âm tính giả là 10,8% (8/74).

Tỷ lệ âm tính giả của xét nghiệm STTT theo nghiên cứu của Cabrera (2014) là 13% [115], của Roh (2008) là 12,5% [122], của Bae (2009) là 25% [147].

Từ các nghiên cứu trên, tỷ lệ âm tính giả theo nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Cabrera và Roh nhưng thấp hơn khá nhiều so với nghiên cứu của tác giả Bae. Sở dĩ có sự khác nhau này là nghiên cứu của tác giả Bae trên số lượng bệnh nhân ít, chưa phản ánh chính xác được tỷ lệ âm tính giả của phương pháp STTT.

4.2.4. *Kết quả xét nghiệm hạch cổ*

Theo kết quả nghiên cứu của Cabrera (2014), tỷ lệ di căn hạch cửa là 30,4%, di căn hạch cổ không phải hạch cửa là 13%, do đó tỷ lệ di căn hạch cổ bao gồm cả hạch cửa di căn và hạch cổ di căn không phải hạch cửa là 43,5%. David I (2010), tỷ lệ di căn hạch cổ là 42,6%, tất cả là nhóm hạch cổ trung tâm [153]. Theo Koo BS (2009), tỷ lệ di căn hạch cổ là 54,1%, bao gồm 50,3% di căn hạch cổ trung tâm cùng bên, 30,6% di căn hạch cổ trung tâm đối bên [154].

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo biểu đồ 3.5, tỷ lệ di căn hạch cổ trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 51,5%, tương đương với nhóm hạch cổ

không di căn chiếm 48,5%. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đó, cho rằng tỷ lệ di căn hạch cổ tiềm ẩn là rất cao, khoảng 50%.

4.2.5. Đối chiếu kết quả xét nghiệm hạch cửa với kết quả hạch cổ

Xét nghiệm hạch cửa trên sinh thiết tức thì

Theo kết quả bảng 3.23 trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 66 bệnh nhân hạch cửa di căn trên sinh thiết tức thì đều di căn hạch cổ trên giải phẫu bệnh thường quy. Trong số 101 bệnh nhân kết quả hạch cửa trên sinh thiết tức thì âm tính có 20 bệnh nhân di căn hạch cổ trên giải phẫu bệnh thường quy. Tỷ lệ âm tính giả khi so sánh kết quả xét nghiệm hạch cửa trên sinh thiết tức thì với kết quả xét nghiệm hạch cổ là 23,3%. Đây là giá trị quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả của xét nghiệm [155]. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính và độ chính xác toàn bộ của phương pháp lần lượt là: 76,7%, 100%, 100%, 80,1% và 88%.

Cunningham (2010) nghiên cứu trên 211 bệnh nhân, tỷ lệ di căn hạch cửa trên sinh thiết tức thì là 47 bệnh nhân (24%). Kết hợp với 24 bệnh nhân di căn hạch cửa trên giải phẫu bệnh thường quy không di căn trên STTT. Do đó, tỷ lệ âm tính giả của xét nghiệm STTT hạch cửa là 34% [101]. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Xét nghiệm hạch cửa trên MBH thường quy và các chỉ số đánh giá

Theo tác giả Takami (2003) nghiên cứu trên 68 bệnh nhân, tỷ lệ âm tính giả của phương pháp là 12,5%, độ nhạy là 87,5%, độ đặc hiệu 100%, giá trị dự đoán dương tính 100%, giá trị dự báo âm tính 82,1% và độ chính xác toàn bộ 92,1% [141]. Tương tự, Roh và Park (2008), nghiên cứu trên 50 bệnh nhân, tỷ lệ âm tính giả là 22%, độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính của phương pháp lần lượt là 77,8%, 100%, 92%, 100% và 88,9% [122].

Theo kết quả nghiên cứu của Yoshifumi Ikeda (2011), tỷ lệ âm tính giả, độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác toàn bộ, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính lần lượt là 14,3%, 100%, 100%, 100%, 100% và 100%.

Dan-Gui Yan (2013) nghiên cứu trên 51 bệnh nhân cho kết quả theo bảng 4.2 dưới đây:

Bảng 4.2. Kết quả các chỉ số nghiên cứu theo Dan-Gui Yan (2013)[156]

Chỉ số	Tỷ lệ (%)
Độ nhạy	197,4
Độ đặc hiệu	100
Giá trị dự báo âm tính	92,3
Giá trị dự báo dương tính	100
Độ chính xác	98

Theo kết quả nghiên cứu phân tích gộp của Balasubramanian (2011), kết quả các chỉ số đánh giá của các nghiên cứu được mô tả tại bảng 4.3 dưới đây:

Bảng 4.3. Kết quả các chỉ số theo nghiên cứu của Balasubramanian [92]

Tác giả	BN	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	Độ chính xác (%)	Tỷ lệ âm tính giả (%)
Anand [78]	70	100	100	100	0
Takeyama [148]	8	75	100	86	25
Bae [147]	11	83	100	89	25
Roh và Park [122]	50	78	100	91	13
Wang [146]	25	100	100	100	0
Rubello [144]	153	100	100	100	0
Falvo [157]	18	100	100	100	0
Chow [142]	15	87	100	90	33
Takami [141]	68	87	100	92	18
Tsugawa [140]	38	84	100	89	27
Fukui [133]	22	78	100	90	14
Arch-Ferrer [139]	22	100	100	100	0
Balasubramanian[90]	24	91,6	100	95,8	7,7
Nguyễn Xuân Hậu	170	86	100	92,8	14

Nghiên cứu phân tích gộp trên cho kết quả trung bình tỷ lệ âm tính giả là 7,7%, độ nhạy 91,6%, độ đặc hiệu 100%, độ chính xác toàn bộ là 95,8%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.24 cho thấy, trong số 93 bệnh nhân kết quả hạch cửa trên giải phẫu bệnh thường quy âm tính có 12 bệnh nhân di căn hạch cổ trên giải phẫu bệnh thường quy. Tất cả 74 bệnh nhân hạch cửa di căn trên MBH đều di căn hạch cổ trên giải phẫu bệnh thường quy. Độ chính xác toàn bộ của xét nghiệm hạch cửa trên giải phẫu bệnh

thường quy là 92,8%. Tỷ lệ âm tính giả khi so sánh kết quả xét nghiệm hạch của trên giải phẫu bệnh thường quy với kết quả xét nghiệm hạch cổ là 14%.

Tỷ lệ âm tính giả trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả phân tích gộp của Balasubramanian (14% so với 7,7%). Sự khác biệt này là do trong nghiên cứu phân tích gộp trên có 5 nghiên cứu có tỷ lệ âm tính là 0%. Các nghiên cứu này đều có số lượng bệnh nhân chưa đủ lớn, vì vậy làm cho tỷ lệ âm tính giả của nghiên cứu phân tích gộp giảm xuống. Còn lại các nghiên cứu khác cho kết quả tỷ lệ âm tính giả từ 13%- 33%, kết quả nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng giới hạn này.

Nghiên cứu của chúng tôi có độ nhạy thấp hơn so với kết quả nghiên cứu phân tích gộp (86% và 91,6%). Sự khác biệt này là do có 5 nghiên cứu có kết quả độ nhạy 100%, trong đó có những nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân ít, cần nghiên cứu thêm.

Tất cả các nghiên cứu, kể cả nghiên cứu của chúng tôi, độ đặc hiệu luôn là 100%. Điều này chứng tỏ, khi kết quả hạch của là di căn thì hạch cổ luôn luôn di căn.

Độ chính xác toàn bộ trong phân tích gộp là 95,8%. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi là 92,8%.

4.2.6. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch của trên STTT và các yếu tố

Theo kết quả bảng 3.26 trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích mối liên quan giữa yếu tố tuổi (trên và dưới 45 tuổi) cũng như các yếu tố khác: giới (nam và nữ), giai đoạn xâm lấn u (u chưa xâm lấn vỏ bao: T1,2 với u xâm lấn phá vỡ vỏ bao tuyến: T3,4), kích thước u (vi ung thư < 1 cm và u > 1 cm), số lượng u (một u và đa u), nồng độ TSH (bình thường và không bình thường), dưới typ giải phẫu bệnh (thể nhú thông thường và nhú biến thể nang,

thể nang), có hay không viêm tuyến giáp mạn tính kèm theo với tình trạng di căn hạch cửa trên sinh thiết tức thì chúng tôi thấy:

Mối liên quan giữa yếu tố tuổi với tình trạng di căn hạch cửa trên sinh thiết tức thì có ý nghĩa thống kê với $p=0,03$, độ tin cậy 95%: 1,4- 5,8, tỷ suất chênh OR = 2,87. Nhóm bệnh nhân < 45 tuổi có tỷ lệ di căn hạch cửa trên sinh thiết tức thì nhiều hơn nhóm > 45 tuổi 2,87 lần.

Tương tự, mối liên quan giữa giai đoạn T với tình trạng di căn hạch cửa trên STTT cũng có ý nghĩa thống kê với $p=0,01$, độ tin cậy 95%: 0,24-0,85, tỷ suất chênh OR = 0,45. Nhóm bệnh nhân giai đoạn u chưa xâm lấn phá vỡ vỏ có tỷ lệ di căn hạch cửa trên STTT ít hơn nhóm giai đoạn u xâm lấn phá vỡ vỏ bao tuyến 1/0,45 lần.

Mối liên quan giữa số lượng u với tình trạng di căn hạch cửa trên STTT cũng có ý nghĩa thống kê với $p=0,04$, độ tin cậy 95%: 0,2-0,99, tỷ suất chênh OR = 0,4. Nhóm bệnh nhân đa u ít di căn hạch cửa trên STTT hơn nhóm một u 1/0,4 lần.

Khi nghiên cứu các yếu tố khác: giới, kích thước u, nồng độ TSH, dưới typ giải phẫu bệnh, tình trạng viêm kèm theo, chúng tôi thấy không có mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT và các yếu tố trên với $p>0,05$.

Kết quả bảng 3.27, khi phân tích đa biến đánh giá mối liên quan đồng thời giữa các yếu tố trên với tình trạng di căn hạch cửa trên STTT chúng tôi thấy: tuổi, giai đoạn xâm lấn khối u và tính đa ổ của khối u là những yếu tố liên quan đến tình trạng di căn hạch cửa trên STTT, cụ thể:

Bệnh nhân <45 tuổi có nguy cơ di căn hạch cao gấp 2,9 lần so với bệnh nhân ≥ 45 tuổi (95%CI: 1,33 – 6,44). Mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bệnh nhân giai đoạn T1,2 giảm nguy cơ di căn hạch $1/0,39 = 2,56$ lần (95%CI: 0,2 – 0,8). Mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bệnh nhân ung thư đa ổ giảm nguy cơ di căn hạch $1/0,35 = 2,86$ lần (95%CI: 0,14 – 0,88). Mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Ngoài ra, các yếu tố khác: giới, kích thước u, nồng độ TSH, dưới typ mô bệnh học, tình trạng viêm kèm theo không có mối liên quan với tình trạng di căn hạch cửa khi phân tích đa biến.

4.2.7. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên MBH với các yếu tố

Theo kết quả nghiên cứu của Cunningham (2010), khi phân tích hồi quy đa biến đánh giá kích thước u cũng như các yếu tố khác: giới, tuổi, số lượng u, xâm lấn mạch bạch huyết và xâm lấn phá vỡ vỏ bao tuyến trong 71 bệnh nhân với ít nhất một hạch cửa di căn cho kết quả: ba yếu tố có mối liên quan với tình trạng di căn hạch cửa bao gồm: kích thước u ($p < 0,01$; OR = 1,03; độ tin cậy 95%: 1- 1,06), tuổi < 45 ($p < 0,001$; OR = 0,96; độ tin cậy 95%: 0,94-0,98) và khối u xâm lấn phá vỡ vỏ bao ($p < 0,04$; OR = 2,46; độ tin cậy 95%: 1,01-5,9) [101].

Theo kết quả bảng 3.28 trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích mối liên quan giữa yếu tố tuổi (trên và dưới 45 tuổi) cũng như các yếu tố khác: giới (nam và nữ), giai đoạn xâm lấn u (u chưa xâm lấn vỏ bao: T1,2 với u xâm lấn phá vỡ vỏ bao tuyến: T3,4), kích thước u (vi ung thư < 1 cm và u > 1 cm), số lượng u (một u và đa u), nồng độ TSH (bình thường và không bình thường), dưới typ giải phẫu bệnh (thể nhú thông thường và nhú biến thể nang,

thể nang), có hay không viêm tuyến giáp mạn tính kèm theo với tình trạng di căn hạch cửa trên mô bệnh học chúng tôi thấy:

Mối liên quan giữa yếu tố tuổi với tình trạng di căn hạch cửa trên mô bệnh học có ý nghĩa thống kê với $p=0,012$, độ tin cậy 95%: 1,2-4,59, tỷ suất chênh $OR = 2,35$. Nhóm bệnh nhân < 45 tuổi có tỷ lệ di căn hạch cửa trên MBH nhiều hơn nhóm > 45 tuổi 2,35 lần.

Tương tự, mối liên quan giữa giai đoạn T với tình trạng di căn hạch cửa trên MBH cũng có ý nghĩa thống kê với $p=0,008$, độ tin cậy 95%: 0,23-0,8, tỷ suất chênh $OR = 0,43$. Nhóm bệnh nhân giai đoạn u chưa xâm lấn phá vỡ vỏ có tỷ lệ di căn hạch cửa trên MBH ít hơn nhóm giai đoạn u xâm lấn phá vỡ vỏ bao tuyến 1/0,43 lần.

Mối liên quan giữa số lượng u với tình trạng di căn hạch cửa trên MBH cũng có ý nghĩa thống kê với $p=0,024$, độ tin cậy 95%: 0,18-0,9, tỷ suất chênh $OR = 0,6$. Nhóm bệnh nhân đa u ít di căn hạch cửa trên MBH hơn nhóm một u 1/0,6 lần.

Ngoài ra, mối liên quan giữa nồng độ TSH với tình trạng di căn hạch cửa trên MBH cũng có ý nghĩa thống kê với $p=0,045$, độ tin cậy 95%: 0,05-1,09, tỷ suất chênh $OR = 0,23$. Nhóm bệnh nhân đa u ít di căn hạch cửa trên MBH hơn nhóm một u 1/0,23 lần.

Khi nghiên cứu các yếu tố khác: giới, kích thước u, dưới typ giải phẫu bệnh, tình trạng viêm kèm theo, chúng tôi thấy không có mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên MBH và các yếu tố trên với $p > 0,05$.

Khi phân tích đa biến theo kết quả bảng 3.29 đánh giá mối liên quan đồng thời giữa các yếu tố trên với tình trạng di căn hạch cửa trên MBH chúng

tôi thấy: tuổi, giai đoạn xâm lấn khối u, tính đa ổ của khối u và nồng độ TSH có mối liên quan đến tình trạng di căn hạch cửa trên MBH, cụ thể:

Bệnh nhân <45 tuổi có nguy cơ di căn hạch cao gấp 2,3 lần so với bệnh nhân ≥ 45 tuổi (95% CI: 1,1 – 4,8). Mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bệnh nhân giai đoạn T1,2 giảm nguy cơ di căn hạch $1/0,37 = 2,7$ lần (95% CI: 0,18 – 0,75). Mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bệnh nhân ung thư đa ổ giảm nguy cơ di căn hạch $1/0,32 = 3,1$ lần (95% CI: 0,13 – 0,77). Mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bệnh nhân có nồng độ TSH bất thường làm giảm nguy cơ di căn hạch $1/0,16 = 6,25$ lần (95% CI: 0,03 – 0,84). Mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Các yếu tố khác: giới, kích thước u, dưới typ mô bệnh học và tình trạng viêm kèm theo không có mối liên quan với tình trạng di căn hạch cửa khi phân tích đa biến.

Kết quả phân tích đa biến của chúng tôi cũng giống nghiên cứu của Cunningham đều cho rằng tuổi < 45 và khối u xâm lấn phá vỡ vỏ bao tuyến làm tăng nguy cơ di căn hạch cửa trên MBH.

4.2.8. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố

Theo kết quả bảng 3.30 trong nghiên cứu, khi phân tích mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố: tuổi (trên và dưới 45 tuổi), giới (nam và nữ), giai đoạn xâm lấn u (u chưa xâm lấn vỏ bao: T1,2 với u xâm lấn phá vỡ vỏ bao tuyến: T3,4), kích thước u (vi ung thư < 1 cm và u > 1 cm), số lượng u (một u và đa u), nồng độ TSH (bình thường và không bình thường),

dưới typ giải phẫu bệnh (thể nhú thông thường và nhú biến thể nang, thể nang), có hay không viêm tuyến giáp mạn tính kèm theo, chúng tôi thấy:

Mối liên quan giữa yếu tố tuổi với tình trạng di căn hạch cổ có ý nghĩa thống kê với $p=0,026$, độ tin cậy 95%: 1,09-3,99, tỷ suất chênh OR = 2,08. Nhóm bệnh nhân < 45 tuổi có tỷ lệ di căn hạch cổ nhiều hơn nhóm > 45 tuổi 2,08 lần.

Mối liên quan giữa giai đoạn T với tình trạng di căn hạch cổ có ý nghĩa thống kê với $p=0,008$, độ tin cậy 95%: 0,2-0,8, tỷ suất chênh OR = 0,39. Nhóm bệnh nhân giai đoạn u chưa xâm lấn phá vỡ vỏ có tỷ lệ di căn hạch cổ ít hơn nhóm giai đoạn u xâm lấn phá vỡ vỏ bao tuyến 1/0,39 lần.

Khi nghiên cứu các yếu tố khác: Giới, kích thước u, số lượng u, dưới typ giải phẫu bệnh, nồng độ TSH, tình trạng viêm kèm theo, chúng tôi thấy không có mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố trên với $p>0,05$.

Khi nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố, chúng tôi thấy 4 yếu tố có mối liên quan đến tỷ lệ di căn hạch cổ là: tuổi, giai đoạn T, số lượng u và nồng độ TSH. Tuy nhiên, khi phân tích mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố, chỉ còn 2 yếu tố liên quan đến tỷ lệ di căn hạch cổ là: tuổi với $p=0,026$, mức độ xâm lấn khối u với $p=0,008$. Các yếu tố còn lại là số lượng u và nồng độ TSH không có mối liên quan với tình trạng di căn hạch cổ ($p=0,183$).

Theo nghiên cứu của Kulter (2012) trên 83 bệnh nhân, di căn hạch cổ trung tâm được phát hiện trên 20 bệnh nhân ở nhóm tuổi nhỏ hơn 45 (42,6%), và 14 bệnh nhân lớn hơn 45 tuổi (38,9%). Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ di căn hạch cổ trung tâm giữa nhóm lớn hơn và nhỏ hơn 45 tuổi ($p=0,82$). Khi

ngiên cứu về kích thước u nguyên phát, tỷ lệ di căn hạch cổ trung tâm ở nhóm bệnh nhân có kích thước u nhỏ hơn 1 cm là 31,3%, đối với nhóm có kích thước u lớn hơn 1 cm là 47,1%. Mối liên qua giữa kích thước u với tỷ lệ di căn hạch cổ trung tâm cũng không có ý nghĩa thống kê với $p= 0,18$ [153]

Bon Seok Koo (2009) nghiên cứu trên 111 bệnh nhân, tỷ lệ di căn hạch cổ là 54,1% (di căn hạch cổ trung tâm cùng bên là 50,5%, di căn hạch cổ trung tâm đối bên là 30,6%). Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố đã được phân tích. Trong phân tích đơn biến, tỷ lệ di căn hạch cổ trung tâm cao hơn ở nhóm bệnh nhân là nam giới, nhóm bệnh nhân có kích thước u lớn hơn 1 cm và xâm lấn mạch bạch huyết với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt giữa tình trạng di căn hạch cổ trung tâm với các yếu tố: nhóm tuổi, có hay không xâm lấn vỏ bao tuyến giáp, xâm lấn mạch máu với $p > 0,05$ [154].

Jong-Lyel Roh (2008) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân, tỷ lệ di căn hạch cổ trung tâm là 36%. Khi phân tích mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố, chỉ có yếu tố xâm lấn phá vỡ vỏ của khối u là yếu tố dự đoán tình trạng di căn hạch cổ với $p=0,048$. Các yếu tố khác: giới, tuổi (trên và dưới 45 tuổi), kích thước u (trên và dưới 1 cm), số lượng u, vị trí u (một thùy hay hai thùy) đều không có mối liên quan với tình trạng di căn hạch cổ với $p > 0,05$ [122].

Theo kết quả nghiên cứu của Cabrera (2014), tỷ lệ di căn hạch cổ là 43,5%. Có mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với sự xuất hiện của xâm lấn mạch máu, bạch huyết ($p= 0,045$), mức độ xâm lấn phá vỡ vỏ khối u ($p= 0,03$) và kích thước u ($p= 0,003$). Không có mối liên quan giữa các yếu

tốt: tuổi, giới, nồng độ Tg trong máu, số lượng u với tình trạng di căn hạch cổ ($p > 0,05$) [115].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả Jong-Lyel Roh và Cabrera đều cho rằng tình trạng khối u xâm lấn phá vỡ vỏ bao tuyến là yếu tố liên quan tới tình trạng di căn hạch cổ. Kết quả này có khác với nghiên cứu của Bon Seok Koo cho rằng không có mối liên quan giữa tình trạng phá vỡ vỏ bao tuyến giáp với tình trạng di căn hạch cổ.

Phân tích đa biến mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ và các yếu tố.

Theo kết quả bảng 3.31, khi phân tích đa biến mối liên quan đồng thời giữa các yếu tố: tuổi, giới, giai đoạn T, kích thước u, số lượng u, nồng độ TSH, dưới typ MBH và tình trạng viêm kèm theo với tình trạng di căn hạch cổ, chúng tôi thấy:

Chỉ duy nhất giai đoạn xâm lấn khối u là yếu tố độc lập có mối liên quan tới tình trạng di căn hạch cổ với $p < 0,001$, tỷ suất chênh OR của nhóm T1,2 là 0,39; độ tin cậy 95%: 0,2- 0,8.

Các yếu tố khác: Tuổi, giới, kích thước u, số lượng u, nồng độ TSH, dưới typ mô bệnh học và tình trạng viêm kèm theo không có mối liên quan với tình trạng di căn hạch cổ khi phân tích đa biến.

Bon Seok Koo (2009) nghiên cứu trên 111 bệnh nhân, phân tích đa biến mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố: giới, kích thước u, xâm lấn bạch mạch, cho thấy, tỷ lệ di căn hạch cổ trung tâm cao hơn ở nhóm bệnh nhân có kích thước u lớn hơn 1 cm ($p = 0,032$, OR = 3,048). Các yếu tố khác không có mối liên quan tới tình trạng di căn hạch

cổ với $p > 0,05$. Do đó, kích thước u là yếu tố nguy cơ độc lập tới tình trạng di căn hạch cổ [154].

Theo nghiên cứu của Kulter (2012) trên 83 bệnh nhân, khi phân tích đa biến đồng thời hai yếu tố tuổi và kích thước u với tình trạng di căn hạch cổ: Trong nhóm bệnh nhân nhóm tuổi nhỏ hơn 45, tỷ lệ di căn hạch cổ của những bệnh nhân có kích thước u nhỏ hơn 1 cm là 21,4% so với những bệnh nhân có kích thước u lớn hơn 1 cm là 51,5% ($p=0,18$). Trong nhóm bệnh nhân lớn hơn 45 tuổi, tỷ lệ di căn hạch cổ khi kích thước u nhỏ hơn 1 cm là 41,2% so với 38,9% di căn hạch cổ khi kích thước u lớn hơn 1 cm. Không có yếu tố nào liên quan độc lập tới tình trạng di căn hạch cổ [153].

4.2.9. Môi liên quan giữa tỷ lệ âm tính giả của phương pháp với các yếu tố

Kết quả bảng 3.32 cho thấy, khi nghiên cứu môi liên quan giữa tỷ lệ âm tính giả của phương pháp với các yếu tố: tuổi (trên và dưới 45 tuổi), giới, giai đoạn xâm lấn khối u (T1,2 và T3,4), kích thước u (trên và dưới 1 cm), số lượng u (một u và đa u) và vị trí u trong thùy (phần ba trên, phần ba giữa và phần ba dưới), chúng tôi thấy:

Mối liên quan giữa số lượng u với tình trạng âm tính giả của phương pháp có ý nghĩa thống kê với $p = 0,03$, tỷ suất chênh OR = 0,22, khoảng tin cậy 95%: 0,06-0,83. Nhóm bệnh nhân một u có tỷ lệ âm tính giả thấp hơn nhóm đa u 1/0,22 lần.

Các yếu tố khác: tuổi, giới, giai đoạn xâm lấn u, kích thước u và vị trí u trong thùy không có mối liên quan với tỷ lệ âm tính giả của phương pháp với $p > 0,05$.

Theo kết quả nghiên cứu của Cabrera (2014), tỷ lệ âm tính giả của phương pháp là 13%. Có 2 bệnh nhân hạch cửa âm tính nhưng trên giải phẫu

bệnh cuối cùng thì có di căn hạch trước khí quản. Cả hai bệnh nhân này đều có đa u [115]. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi đều cho rằng tỷ lệ âm tính giả của phương pháp cao hơn ở nhóm có nhiều u.

Khi phân tích đa biến mối liên quan đồng thời giữa các yếu tố: tuổi, giới, giai đoạn T, kích thước u, số lượng u và vị trí u trong thùy với tình trạng âm tính giả theo kết quả bảng 3.33, không có yếu tố nào liên quan độc lập tới tình trạng âm tính giả có ý nghĩa thống kê, kể cả yếu tố số lượng u có liên quan tới tình trạng âm tính giả của phương pháp qua phân tích đơn biến thì qua phân tích đa biến cũng không có ý nghĩa với $p=0,06$.

KẾT LUẬN

1. Kết quả phương pháp hiện hình và sinh thiết hạch cửa của bệnh nhân ung thư tuyến giáp và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp

- Tuổi trung bình: 40,3 tuổi; tỷ lệ nữ/nam: 7,5/1; TIRADS 4b: 42,3%; 1 u: 77,6%; kích thước u < 2 cm: 88,8%; kết quả tế bào chẩn đoán ung thư: 61,2%. Ung thư tuyến giáp thể nhú: 99,3%; giai đoạn T1: 52,4%.

- Tỷ lệ phát hiện hạch cửa bằng Xanh Methylen: 98,2%; số hạch cửa trung bình: $3,4 \pm 1,99$; Hạch cửa nằm ở nhóm trước khí quản (nhóm 6): 90,4%; tỷ lệ phát hiện hạch cửa ở chuỗi quặt ngược cùng bên: 85,7%; số lượng hạch cổ trung bình: 21,89.

- Không có mối liên quan giữa các yếu tố: tuổi, giới, vị trí u trong thùy, kích thước u, giai đoạn T và số lượng u đến kết quả hiện hình sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen với $p > 0,05$.

2. Giá trị sinh thiết hạch cửa trong chẩn đoán tình trạng di căn hạch cổ của bệnh nhân ung thư tuyến giáp

- Tỷ lệ di căn hạch cửa trên STTT: 39,5%; tỷ lệ hạch cửa không di căn trên MBH: 55,7%; di căn trên MBH: 44,3%; tỷ lệ di căn hạch cổ: 51,5%.

- Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính, độ chính xác toàn bộ và tỷ lệ âm tính giả lần lượt là: 86%, 100%, 100%, 87,1%, 92,8% và 14%.

- Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT với các yếu tố tuổi, giai đoạn T, số lượng u có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là: 0,03, 0,01 và 0,04; có mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên STTT với các yếu tố: tuổi ($p < 0,05$; 95%CI: 1,33 – 6,44), giai đoạn xâm lấn khối u ($p < 0,05$;

95%CI: 0,2 – 0,8) và tính đa ổ của khối u ($p < 0,05$; 95%CI: 0,14 – 0,88) qua phân tích đa biến.

- Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên MBH với các yếu tố tuổi, giai đoạn T, số lượng u và nồng độ TSH có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là: 0,012, 0,008, 0,024 và 0,045; có mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cửa trên MBH với các yếu tố với các yếu tố: tuổi ($p < 0,05$; 95% CI: 1,1 – 4,8), giai đoạn xâm lấn khối u ($p < 0,05$; 95%CI: 0,18 – 0,75), tính đa ổ của khối u ($p < 0,05$; 95%CI: 0,13 – 0,77) và nồng độ TSH ($p < 0,05$; 95%CI: 0,03 – 0,84) qua phân tích đa biến.

- Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với các yếu tố tuổi, giai đoạn T có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là: 0,026 và 0,008; có mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ với giai đoạn bệnh T ($p < 0,01$, OR = 0,39 của nhóm T1,2, 95% CI: 0,2 – 0,8) qua phân tích đa biến.

- Mối liên quan giữa tỷ lệ âm tính giả của phương pháp với yếu tố đa ổ có ý nghĩa thống kê với $p = 0,03$.

KIẾN NGHỊ

Triển khai và áp dụng thường quy phương pháp hiện hình phát hiện hạch cửa bằng Xanh Mehtylen tại nhiều cơ sở khác nhau vì đây là phương pháp đơn giản, dễ thực hiện, kinh tế. Mặt khác, phương pháp này cho tỷ lệ âm tính giả thấp, độ chính xác cao, phản ánh chính xác có hay không tình trạng di căn hạch cổ tiềm ẩn. Dựa vào kết quả sinh thiết hạch cửa, phẫu thuật viên có thể đưa ra quyết định phù hợp cho việc nạo vét hạch các trường hợp ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, tránh được những tai biến, biến chứng của phẫu thuật vét hạch cổ trong trường hợp không di căn hạch cổ tiềm ẩn.

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Xuân Hậu, Trần Thị Hậu, Lê Thị Hằng (2017). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mô bệnh học ung thư tuyến giáp giai đoạn sớm tại Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội. *Tạp chí y học Việt Nam*, số 1, tập 456.
2. Nguyễn Xuân Hậu, Lê Văn Quảng, Dương Chí Thành (2017). Kết quả hiện hình sinh thiết hạch cửa bằng Xanh Methylen trong bệnh ung thư tuyến giáp. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 2 tập 456.
3. Nguyễn Xuân Hậu, Lê Văn Quảng(2018). Vai trò của sinh thiết hạch cửa trong ung thư tuyến giáp và các yếu tố ảnh hưởng đến giá trị của phương pháp. *Tạp chí Y học Việt Nam* số 2 tập 472.
4. Le Van Quang, Nguyen Van Hieu, Nguyen Xuan Hau, Nguyen Van Hung (2018). Role of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid carcinoma in Vietnam. *International Journal of Hematology and Oncology*, number 4, Volume 28.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Max P, Freddie B, Ferly J (2018). Cancer Statistic. *GLOBOCAN CA Cancer J Clin* 2018, 74-108.
2. Nguyễn Bá Đức (2008). Ung thư tuyến giáp; *Dịch tễ học bệnh ung thư*, Nhà xuất bản y học, 15-19.
3. Ricardo V, Lloyd, Robert Y. Osamura et al (2017). World Health Organization Classification of Tumors. *Tumors of the thyroid gland*. Vol. 4
4. Henry JF, Gramatica L, Denizot A et al (1998). Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma, *Langenbeck's Arch Surg*, 383, 167-169.
5. Shaha AP (1998). Management of the neck in thyroid cancer. *Otorhinolaryngol Clin N Am*; 31: 823-831
6. Shaha A.R. (2000). Thyroid cancer: extent of thyroidectomy. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*, 7(3), 240–245.
7. Hay I.D, Bergstralh E.J, Goellner J.R, et al. (1993). Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*, 114(6), 1050-1057-1058.
8. Roh J.L, Park J.Y, Park C.I (2009). Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. *Cancer*, 115(2), 251–258.

9. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A et al. (2008). Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg*, 393(5), 667–673
10. Shen W.T, Ogawa L, Ruan D et al. (2010). Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: The reliability of surgeon judgment in predicting which patients will benefit. *Surgery*, 148(2), 398–403.
11. Jarzab B, Sporny, Lange D et al. (2010). Diagnosis and treatment of thyroid cancer - Polish guidelines. *Endokrynol Pol*, 61(5), 518–568.
12. Cady B and Rossi R (1988). An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 104(6), 947–953.
13. Rossi R.L, Cady B, Silverman M.L et al (1986). Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg*, 10(4), 612–622.
14. Impact of Nodal Metastases on Prognosis in Patients With Well-Differentiated Thyroid Cancer. PubMed Journals, <<https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/12117344/>>, accessed: 08/01/2017.
15. Weber T, Amann K, Weckauf H et al. (2002). Detection of disseminated medullary thyroid carcinoma cells in cervical lymph nodes by cytokeratin 20 reverse transcription-polymerase chain reaction. *World J Surg*, 26(2), 148–152.
16. Mårtensson H and Terins J (1985). Recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid gland surgery related to operations and nerves at risk. *Arch Surg Chic Ill 1960*, 120(4), 475–477.
17. Scheumann G.F, Seeliger H, Musholt T.J et al. (1996). Completion thyroidectomy in 131 patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Acta Chir*, 162(9), 677–684.

18. Gould E.A, Winship T, Philbin P.H et al. (1960). Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer*, 13, 77–78.
19. Reintgen D, Cruse C.W, Wells Kbet al. (1994). The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg*, 220(6), 759–767.
20. Miliotes G, Albertini J, Berman C et al. (1996). The tumor biology of melanoma nodal metastases. *Am Surg*, 62(1), 81–88.
21. Van der Veen H, Hoekstra O.S, Paul M.A et al. (1994). Gamma probe-guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. *Br J Surg*, 81(12), 1769–1770.
22. Krag D.N, Weaver D.L, Alex J.C et al. (1993). Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*, 2(6), 335–339; discussion 340.
23. Jee Soo Kim (2013). Sentinel Lymph Node Biopsy in Thyroid Cancer. *Korean J Endocrine Surg*;13:135-143.
24. Roh J. and Koch W.M. (2010). Role of sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 1429–1437.
25. Đỗ Kính (2008). Phôi thai học tuyến giáp *Phôi thai học thực nghiệm và ứng dụng lâm sàng*. Nhà xuất bản y học, trang 124-129.
26. Trịnh Văn Minh (2004). Giải phẫu tuyến giáp. *Giải phẫu người Phần I*, Nhà xuất bản y học, trang 145-153.
27. Trịnh Bình (2012). Mô học tuyến giáp, *Mô Phôi- Phần Mô Học*, Nhà xuất bản y học, trang 45-52.
28. Trịnh Bình Di và Phạm Thị Minh Đức (2006). Sinh lý học các tuyến nội tiết. *Sinh lý học*. Nhà xuất bản y học, trang 56-64.
29. American Cancer Society. (2015). Thyroid Cancer. <file://www.cancer.org/Cancer/ThyroidCancer/DetailedGuide/thyroid-cancer-key-statistics>.

30. Nguyễn Quốc Bảo (2010), Ung thư tuyến giáp, *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư*, Nhà xuất bản y học, 92-113.
31. Corey J and Langer MD (2013). Prognosis, Treatment, and Kinase Signaling in Thyroid Tumorigenesis, *Clinical Option Management of Thyroid Cancer*. c171(4) page 120-161.
32. Nguyễn Hoàng Như Nga (2002), *Nghiên cứu giá trị chẩn đoán tế bào học trong ung thư tuyến giáp tại bệnh viện K*. Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y học. Trường đại học Y Hà Nội.
33. Henry CR (2006). The utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer, *Am-J- Surgery* p172(6) page 658-661.
34. Lin JD, Huang BY, Weng HF (1997). thyroid ultrasonography with fine needle aspiration cytology for diagnosis thyroid cancer. *J Clin Ultrasound* c25(3): page 111-118.
35. Cibas E.S. và Ali S.Z. (2018). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*, 132(5), 658–665.
36. Anil T, Robert A, Sofferman (2012). *Ultrasound of the Thyroid and Parathyroid Glands. Springer publisher.*
37. John I, Carmen C, Solorzano (2010), Use of Ultrasound in the Management of Thyroid Cancer. *The Oncologist*, 15:253-258.
38. Kyung Hwa Han and Jin Young Kwak(2011). Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. *Radiology*; 260(3): 892-899. 15.
39. Phạm Minh Thông (2010), *Siêu âm tuyến giáp Siêu âm tổng quát*. NXB Đại học Huế; 453-490
40. Son KR, Park JS, Na DG (2009). Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth

edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR Am J Roentgenol*;192:66–72.

41. Benson CB, Frates MC and Charboneau JW(2005). Management of thyroid nodules detected at US. *Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement*. *Radiology*; 237(3):794–800.
42. Jinna Kim, Ji Soo Choi and Jin Young Kwak (2009). Preoperative Staging of Papillary Thyroid Carcinoma: Comparison of Ultrasound Imaging and CT. *AJR*; 193:871–878.
43. Ahuja A and Ying M (2003). Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: is power Doppler sonography routinely indicated?. *Ultrasound Med Biol*, Vol 29, p353 - 359.
44. Satake H, Shimamoto K, Sawaki A, et al(1998). Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol*, 29:4–10. 22.
45. Doherty GM, Cooper DS, Haugen BR, et al (2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 19(11):1167–1214.
46. Kim EK, Kwak JY, Youk JH et al (2008). Extrathyroidal extension of well-differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US. *Thyroid*;18: 609 – 614. 26.
47. Talbot J.M, Weissman J.L, Gross N.D (2001). MRI detection of cervical metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope*. 111(11 Pt 1);1905-1909.
48. Hakki Muammer Karakas and Tamer Erdem Gulnur (2010). Diffusion-Weighted images differentiate benign from malignant thyroid nodules. *J. Magn. Reson. Imaging*, 31:94–100

49. Hodayu Takashima, Ji-chen Wang, Fumiyoshi Takayama (2001). Tracheal Invasion by Thyroid Carcinoma: Prediction Using MR Imaging. *AJR*, 177: 929–936
50. Ansari M.A, Ali S, Baloch M.N et al (2008). Contribution of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the diagnosis of malignant thyroid nodules. *Pakistan J of Surg.* 24(1); 19 – 21
51. Phan Nhật An (2009), Xạ hình tuyến giáp, *Y Học Hạt Nhân*, Nhà xuất bản Y Học, 98-106.
52. Wang H, Fu HL, Li JN et al (2008). Comparison of whole-body 18F-FDG SPECT and posttherapeutic 131I scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer, *Clin Imaging*, page 23-32.
53. Mc Henry CR (2009). The utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer, *Am-J- Surgery.* 172(6), 658-661
54. Cohen JI, Mulcahy MM, Anderson PE (1998). Relative accuracy of fine needle aspiration and frozen section in diagnosis well differentiated thyroid cancer, *Laryngoscope* 108(1), 494-496.
55. Ceriani L, Giovanella L, Maffioli M (2010). Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma, *Head Neck cancer.* 32, 568.
56. Laitinen K, Pelttari H, Schalin-Jäntti C, et all (2008). Long-term outcome of 495 TNM stage I or II patients with differentiated thyroid carcinoma followed up with neck ultrasonography and thyroglobulin measurements on T4 treatment, *Clin Endocrinol*, 69:323
57. Phạm Thị Minh Phương, Trần Thị Chính, Tạ Thành Văn và cộng sự (2009). Sự khác biệt mức độ biểu lộ HIP ở mô ung thư tuyến giáp so với mô u giáp lành tính, *Tạp chí y học Việt Nam*, 1(361), 19-23.

58. Anne T. Mancino, Lawrence T. Kim (2017). Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Springer publisher*, 65-66.
59. Chritian Witterkin, Lesliesobin, Gospadazowicz Mary (2010). Thyroid cancer, *AJCC TNM cancer staging 7th edition*, 57-62.
60. Trịnh Quang Điện (2006). Nghiên cứu một số đặc điểm mô bệnh học hay gặp ung thư tuyến giáp tại bệnh viện K Hà Nội. *Tạp chí y học Việt Nam*, 301, 51-56.
61. Goepfert H, Gagel R.F, Callender D.L (1996). Changing Concepts in the Pathogenesis and Management of thyroid Carcinoma, *Cancer J. Clin*, Vol 46, No 5, 261 - 283.
62. NCCN guideline version 2. 2018 (2018), Thyroid cancer, nccn.org
63. Nguyễn Quốc Bảo (2001). Ung thư tuyến giáp, *Hướng dẫn thực hành chẩn đoán và điều trị ung thư*, Nhà xuất bản y học, 92-113
64. Nguyễn Quốc Bảo (1999). Nghiên cứu điều trị ung thư tuyến giáp bằng cắt bỏ tuyến giáp toàn bộ, *Luận văn tốt nghiệp BSCK II*, Trường đại học Y Hà Nội.
65. Vũ Trung Chính (2002). Nghiên cứu áp dụng phương pháp điều trị ung thư giáp trạng thể biệt hóa bằng cắt bỏ tuyến giáp toàn bộ kết hợp I131. *Luận văn thạc sĩ y học*, Đại học Y Hà Nội.
66. Amin A, Badwey A, El-Fatah S (2014). Differentiated thyroid carcinoma: an analysis of 249 patients undergoing therapy and aftercare at a single institution. *Clin Nucl Med*, 39(2), 142-6.
67. Xing M.R, Haugen B, Schlumberger M, et al (2013). Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet*, 381(9871), 1058-69.
68. Nixon J.I, Whitcher M.M, Palmer L.F, et al (2012). The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*, 22(9), 884-9.

69. Robbins J.R, Wan Q.K, Grewal R, et al (2006). Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(2), 498-505.
70. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. (2006). Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(8), 2892-9.
71. Haugen B.R, Alexander E.K, Bible K.C, et al (2016). American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1-133.
72. Bùi Quang Diệu, Lê Ngọc Hà (2012). So sánh giá trị của PET CT-FDG18 và CT ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa có nồng độ thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân I131 âm tính, *Tạp chí ung thư học Việt Nam* 1, 14-122.
73. Jimeno Pereira J, Miquel J, Iglesias M et al (2005). Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma, *Surgery*. 138, 1095-1101.,
74. Shen WT (2012), Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: The reliability of surgeon judgment in predicting which patients will benefit, *Surgery*. 148, 398-403
75. Pelizzo M.B, Toniato A, Bernante P et al (2001), The Sentinel Node Procedure with Patent Blue V Dye in the Surgical Treatment of Papillary Thyroid Carcinoma. *Acta Otolaryngol*, 121: 421-424.

76. Pitman K.T (2003), Sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer. *Oral Oncol*,39(4): 343-349.
77. Rettenbacher L.S, Gmeiner D, Kässmann H et al (2000), Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*, 27: 1399-1401.
78. Anand S.G, Rochon L, Tamilya M et al (2009), The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Vol. 135. 1199-1204.
79. Morton D.L (1992). Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma, *Arch Surg*. 127(4), 392-399.
80. Giuliano AE (1994). Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer, *Ann Surg*. 220(3), 391-398.
81. Krag D.N (1993). Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*, 2: 335-339.
82. Makar (2001). Surgical management of stage I and II vulvar cancer: The role of the sentinel node biopsy. Review of literature. *Int J Gynecol Cancer*, 11(4): 255-262.,
83. Taylor (2001). Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 127(8): 970-974.
84. Saha S (2000). Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer--a review. *Surg Clin North Am*, 80(6): 1811-1819.,
85. Dixon E.M, Pasiaka JL (2000), Feasibility of Sentinel Lymph Node Biopsy and Lymphatic Mapping in Nodular Thyroid Neoplasms. *World J Surg*, 24: 1396-1401.
86. Gould E.W and Philbin PH (1960), Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*. Vol. 13. 1960. 77-78.

87. Rugiero F (2008), Classification of Neck Dissection. *E-Medicine*.
88. Jyotirmay Sharma (2010), neck, *Anatomic Basis of Tumor Surgery*, 60- 93.
89. Grodski S.C, Sywak M, Sidhu S et al (2007), Routine level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer: surgical technique. *ANZ J Surg*, 77: 203-208.
90. Sakorafas G.S and Safioleas M (2010), Cervical lymph node dissection in papillary thyroid cancer: Current trends, persisting controversies, and unclarified uncertainties. *Surg Oncol*, 19: 57-70.
91. JL and Koch Roh WM (2010), Role of sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*,10(9): 1429-1437.
92. Balasubramanian S. P and Harrison B. J. (2011), Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer, *British Journal of Surgery*. 98, 334–344
93. Kelemen P.V and Giuliano AE (1998), Sentinel Lymphadenectomy in Thyroid Malignant Neoplasms. *Arch Surg*,133: 288-292.
94. Caron N.T, Ogiwie JB, Triponez, et al (2006), Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer, Is level I, II and V dissection always necessary?, *World J Surg*, 30: 883.
95. Gimm O.R and Dralle H(1998), Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg*, 85: 252.
96. Lee J.S, Nam KH, Chung WY et al (2008), Is level IIb lymph node dissection always necessary in N1b papillary thyroid carcinoma patients?, *World J Surg Oncol*, 32: 716.
97. Roh J.P, JY, Park CI(2007). Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg*, 245: 604.

98. Roh J.K, JM, Park CI (2008). Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: pattern of nodal metastases and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg Oncol*, 15: 1177.
99. Shah JP (1990). Cervical lymph node metastases diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Oncology*, 4: 61-69.
100. Takami H.S, Ikeda Y, Tajima G et al (2002), Thyroid Sentinel lymph node biopsy in patients with thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother*, 56: 83-87.
101. Cunningham D.Y, Turner RR, Singer FR et al (2010). Sentinel Lymph Node Biopsy for Papillary Thyroid Cancer, 12 Years of Experience at a Single Institution. *Ann Surg Oncol*. Vol. 17.2970-2975.
102. Podnos Y.S, Wagman LD.; Ellenhorn, JD(2005), The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg*, 71: 731–734.,
103. Zaydfudim V.F, Griffin MR, Phay JE(2008), The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*, 144(1070–1077).
104. Leboulleux S.R, Baudin, E, Caillou B (2005), Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 5723–5729.
105. British Thyroid Association(2007), Guidelines for the management of thyroid cancer, *Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group*, 92.
106. Cooper D.D, Haugen BR, Kloos RT et al (2009), Revised management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. Vol. 19. 1167–1214.

107. Cobin (2001), AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract.* Vol. 7. 202-220.
108. Mitra I (2011), Effect of central compartment neck dissection on hypocalcemia incidence after total thyroidectomy for carcinoma. *J Laryngol Oto*, 125(5): 497-501.
109. Zetoune T (2010), Prophylactic Central Neck Dissection and Local Recurrence in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 3287-3293.
110. McHenry C, Rosenm IB, Walfish PG (1991). Prospective Management of Nodal Metastases in Differentiated Thyroid Cancer. *Am J Surg*, 162: 353-356.
111. Fukui Y.Y, Taniki T, Numoto S (2001). Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer.* Vol. 92. 2868-2874.
112. Holmes Kelley D.R (2011). Tracer agents for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: current concerns and directions for the future. *Surg Oncol*, 104: 91-96.,
113. Dzodic R(2006). Sentinel Lymph Node Biopsy May Be Used to Support the Decision to Perform Modified Radical Neck Dissection in Differentiated Thyroid Carcinoma. *World J Surg*, 30: 841-846.
114. Richardson K (2011). Sentinel Lymph Node Biopsy in Well Differentiated Thyroid Cancer. *Head & Neck*.
115. Cabrera R. N, Zantut-Wittmann, Chone C. T (2014). Value of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: initial results of a prospective trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.

116. Nguyễn Xuân Phong (2011). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số xét nghiệm trong ung thư biểu mô tuyến giáp*, Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
117. Lin J.D, Hsueh C, Chao T.C (2016). Soft tissue invasion of papillary thyroid carcinoma. *Clin Exp Metastasis*.
118. Chử Quốc Hoàn (2013). *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, tỉ lệ các nhóm mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện K*, Luận văn Bác sĩ nội trú bệnh viện, Đại học Y Hà Nội.
119. Nguyễn Văn Hùng (2013). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư tuyến giáp tại BV Tai Mũi Họng TW và BV Bạch Mai giai đoạn 2007 - 2013*, Luận văn Bác sĩ nội trú bệnh viện, Đại học Y Hà Nội.
120. Lê Văn Quảng, Đinh Xuân Cường, Trần Văn Thông (2015). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư tuyến giáp được phẫu thuật tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 430(2): 61.
121. Lee, S.K (2011). Sentinel Lymph Node Biopsy for Papillary Thyroid Cancer:Commentary on the efficacy of Lateral Neck Sentinel LymphNode Biopsy in Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg*, 35: 2683.
122. Park CL(2008). Sentinel lymph node biopsy as guidance for central Roh JL, neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer*, 113: 1527–1531.
123. Trương Xuân Quang và Trịnh Thị Minh Châu (2002). Điều trị ung thư giáp trạng bằng đồng vị phóng xạ I131 tại bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí Y học thực hành*, số 10, tập 787, 330 - 334.
124. Lê Văn Quảng (2002). Nhận xét đặc điểm lâm sàng và các phương pháp điều trị ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện K từ năm 1992 - 2000. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 431, 323 - 326.

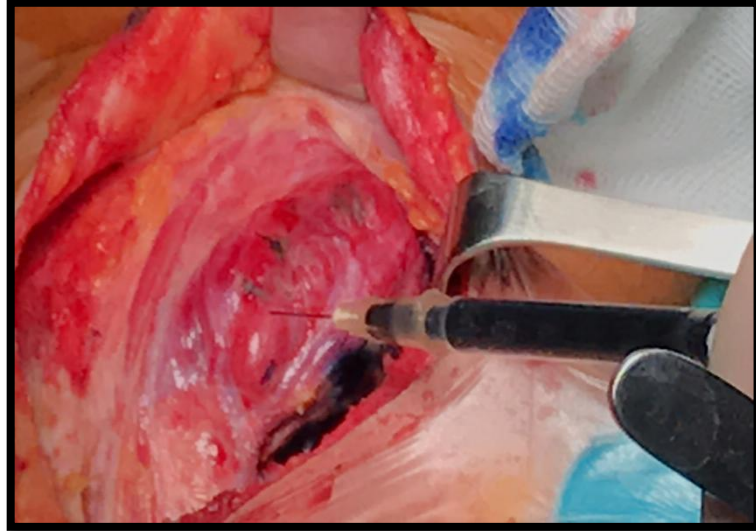
125. Kluijfhout W.P (2016). Frequency of High Risk Characteristics Requiring Total Thyroidectomy for 1-4 cm Well Differentiated Thyroid Cancer, *Thyroid*.
126. Delisle M.J, Shwart C, Theobald S (1996), Cancer of the Thyroid, Value of a regional registry on 627 patients diagnosed, treated and followed by a multidisciplinary team, *Ann Endocrinol, Paris*, 57(1), 41 - 49.
127. Trần Văn Thông (2014). *Đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội*, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
128. Trịnh Xuân Dương (2012), *Đánh giá kết quả ung thư tuyến giáp thể nhũ tại bệnh viện K*, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội
129. Đinh Xuân Cường (2004), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị phẫu thuật ung thư tuyến giáp tại bệnh viện K*, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội. 33 – 48.
130. Nguyễn Tiến Lãng (2008), *Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến giáp phối hợp với I131 điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại Học Y Hà Nội.
131. Lê Công Định, Nguyễn Thị Hoa Hồng (2013), *Tìm hiểu giá trị của siêu âm trong chẩn đoán bướu nhân tuyến giáp*, *thaythuocvietnam.vn*.
132. Cady B and Rossi R. L (1991), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*, Third Edition, *W.B. Saunders Company*, tr. 14 - 151.
133. Fukui Y, Yamakawa T, Taniki T (2001). Sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer*, 92(11): 2869.
134. Baeza A (1999). Thyroid cancer, Analysis of diagnosis treatment and follow - up in 151 cases, *Rev Med Chil*, 127(5), 581 - 588.

135. Calo G (2015). Differentiated thyroid cancer: feasibility of lobeisthmectomy in an endemic region, *G Chir*, 36(6), 257-62.
136. Paul MA, Raijmakers PG, Lips P(2008). Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: A meta-analysis. *World và J Surg*. 32(9): 1961–7.
137. Harrison BJ (2011). Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J and Surg*.98(3): 334–44.
138. Kaczka K, Celnik A, Luks B (2012). Sentinel lymph node biopsy techniques in thyroid pathologies and a meta-analysis. *Endocrinol Pol*. 63(3): 222–31.
139. Velazquez D, Arch-Ferrer J, Fajardo R(2001). Accuracy of sentinel lymph và node in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*; 130: 907–913.
140. Tsugawa K, Ohnishi I, Nakamura M(2002). Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with papillary carcinoma of the thyroid gland. *Biomed Pharmacother*, 56: p100-103.
141. Hiroshi Takami, Kazuyoshi Sasaki, Yoshifumi Ikeda (2003). Detection of Sentinel Lymph Nodes in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Asian J Surg*, 26(3): 145-153.
142. Lim BH, Chow TL, Kwok SP (2004). Sentinel lymph node dissection in papillary và thyroid carcinoma. *ANZ J Surg*; 74: 10–12.
143. Maturo N, Peparini F, Di Matteo M (2006). Blue-dye Sentinel Node Mapping in Thyroid Carcinoma : Debatable Results of Feasibility, *Acta chir belg*. 106, 523-527.
144. Nanni D, Rubello I, Merante Boschini (2006). Sentinel Lymph Node Procedure with Patient V Blue Dye in 153 Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: Is it an Accurate Staging Method?, *Clin. Cancer Res*. 25(4), 483- 486

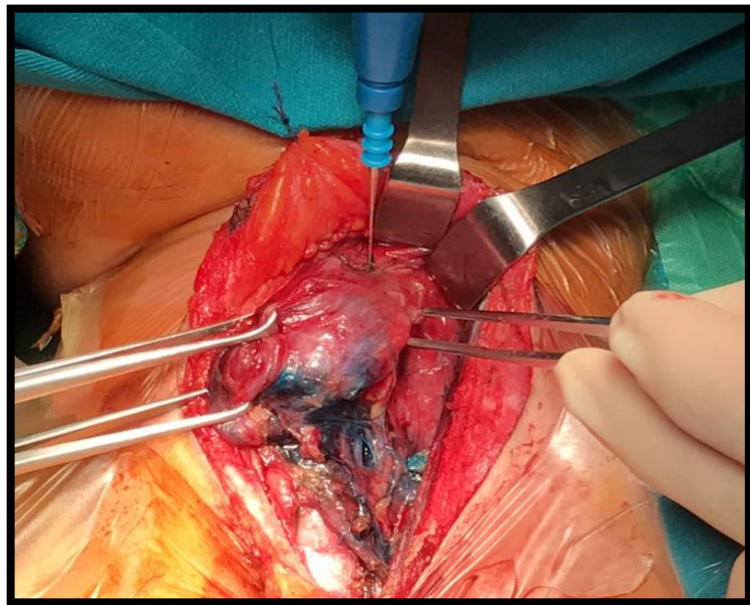
145. Abdalla HM(2006). Feasibility of sentinel lymph node detection in nodular và thyroid disease. *J Egypt Natl Canc Inst*; 18: 35–40.
146. Deng XC, Wang JD, Jin XJ(2008). Surgical exploration of the sentinel lymph, nodes in the papillary thyroid carcinoma (article in French). *Rev Laryngol và Otol Rhin (Bord)*; 129: 285–287.
147. Woochanpark Jaseongbae and Byungjoosong (2009). Endoscopic Thyroidectomy and Sentinel Lymph Node Biopsy Via an Anterior Chest Approach for Papillary Thyroid Cancer, *Surg Today* 39, 178–181.
148. Tabei I, Takeyama H, Uchida K (2009). Sentinel node biopsy for follicular và tumours of the thyroid gland. *Br J Surg*; 96: 490–495.
149. Dzodic Radan and Markovic Ivan (2014). Sentinel lymph node concept in differentiated thyroid cancer; *Revijalni rad.* 9(3), 239–245.
150. Bartłomiej Luks, Krzysztof Kaczka, Jakub Jasion (2013). Sentinel lymph node in thyroid tumors– own experience, *Wspolczesna Onkol* 17(2), 184–189.
151. El-Sayed Mahmoud and Abd-Elwahaba (2014). Sentinel lymph node biopsy using blue dye as guidance for central neck dissection in patients with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma", *Tanta Medical Journal* 42(2), 58-63.
152. Yoshifumi Ikeda (2011). Sentinel Lymph Node Biopsy as Guidance for Lateral Neck Dissection in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma, *Surgical Science.* 2, 57-61.
153. Crummey AD, Kutler DI, Kuhel WI (2012). Routine central compartment lymph node dissection for patients with papillary thyroid carcinoma. *Head and neck*, 34:260–263.

154. Bon Seok Koo, Eun Chang Choi, Yeo-Hoon Yoon et al (2009). Predictive factors for ipsilateral or contralateral central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma, *Annals of Surgery* 249(5).
155. Cooper DS, Carty SE, Doherty GM et al (2009). Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 19:1153–8.
156. Dan-Gui Yan, Bin Zhang, Lin Liu (2013). Sentinel Lymph Node Biopsy in Papillary Thyroid Carcinoma. *Research Article*, 3(1).
157. Falvo L, Marzullo A, Palermo S et al (2006). The sentinel lymph node in papillary cancer of the thyroid including histological subtype. *Ann Ital Chir*;77: 13–18.

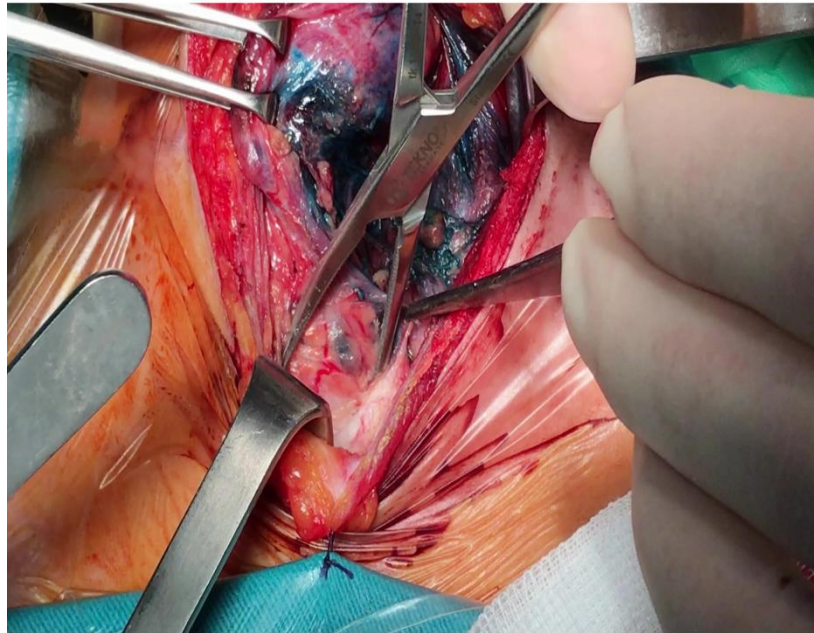
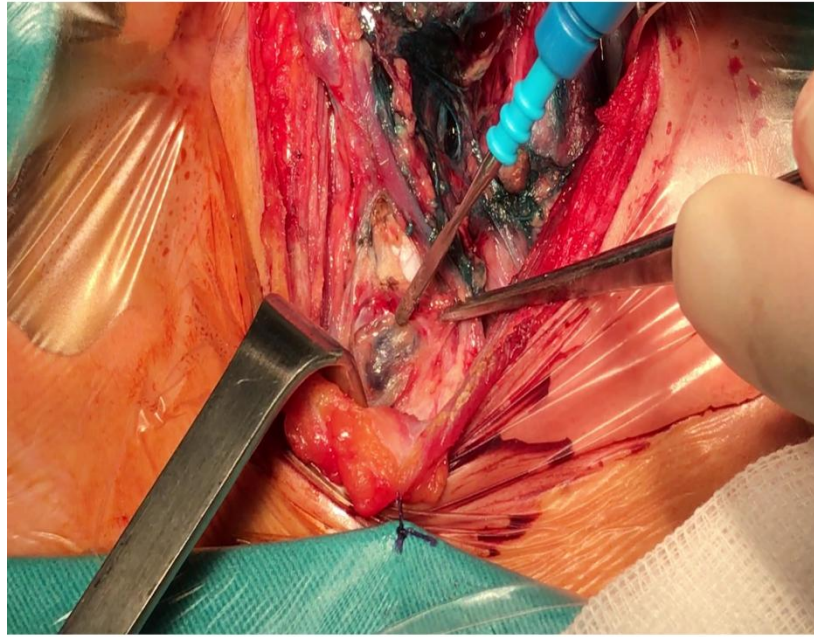
HÌNH ẢNH MINH HỌA



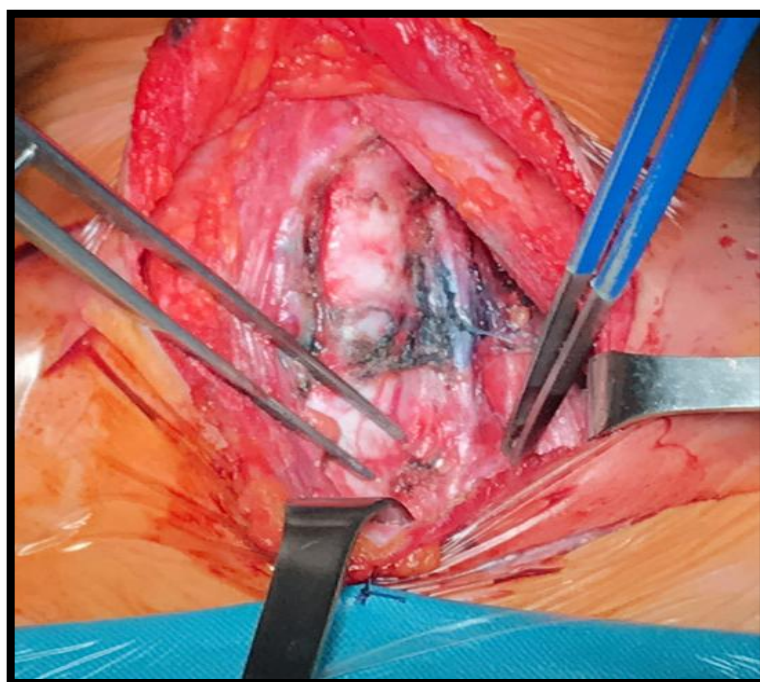
*Hình 1: Tiêm Xanh Methylen quanh khối u
(Hoang Thi G; mã hồ sơ: 17506466)*



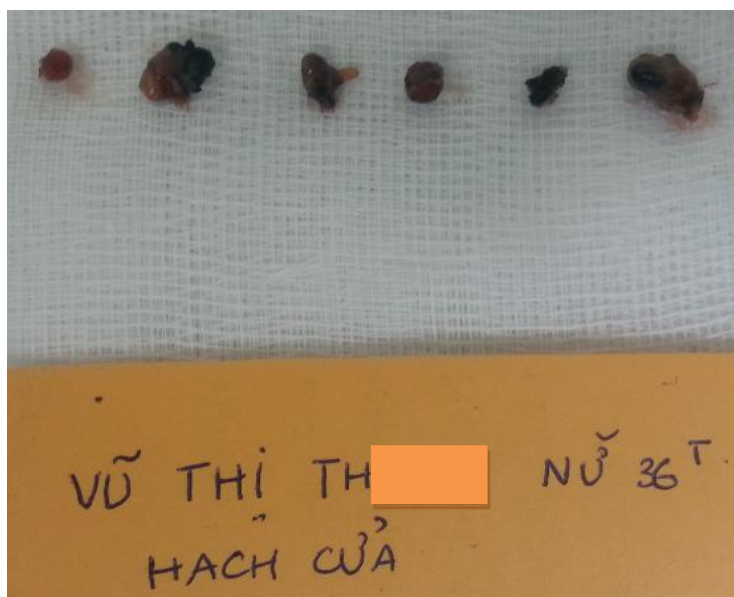
*Hình 2: Đường bạch mạch được bộc lộ
(Hoang Thi G; mã hồ sơ: 17506466)*



*Hình 3,4: Hạch cửa được phát hiện
(Hình 3,3: Le Thi Y, mã hồ sơ: 16479513
Hình 3,4; Hoang Thi G; mã hồ sơ: 17506466)*



Hình 5: Phẫu thuật cắt tuyến giáp và vét hạch cổ chọn lọc
(Hoang Thi G; mã hồ sơ: 17506466)



Hình 6: Hạch cửa được lấy ra
(Hoang Thi G; mã hồ sơ: 17506466)

PHỤ LỤC

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU UNG THƯ TUYẾN GIÁP

I. HÀNH CHÍNH.

1. Họ và tên:2. Tuổi:.....3. Giới:.....
4. Nghề nghiệp:
5. Địa chỉ:
6. Điện thoại:.....
7. Ngày vào viện:..... 8. Ngày ra viện:

II. CHUYÊN MÔN.

A. Lâm sàng.

1. Lý do vào viện.

U ở cổ	<input type="checkbox"/>	Nuốt vướng	<input type="checkbox"/>
Hạch cổ	<input type="checkbox"/>	Khàn tiếng	<input type="checkbox"/>
U + hạch cổ	<input type="checkbox"/>	Khó thở	<input type="checkbox"/>
Khác:.....			

2. Thời gian khi có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện (tháng).....

3. Khám lâm sàng.

* U tuyến giáp

- Vị trí:

Thùy phải	<input type="checkbox"/>	Thùy phải + thùy trái	<input type="checkbox"/>
Thùy trái	<input type="checkbox"/>	Eo	<input type="checkbox"/>

- Số lượng u:.....

- Kích thước u:.....

- Mật độ u:

Cứng	<input type="checkbox"/>	Mềm	<input type="checkbox"/>
Chắc	<input type="checkbox"/>	Không mô tả	<input type="checkbox"/>

- Di động u:

Dễ dàng Hạn chế

Cố định

- Triệu chứng khác:.....

B. Cận lâm sàng.

1. Tế bào học

Lành tính

Ung thư

Nghi ngờ

2. SA cổ:

* U tuyến giáp

- Vị trí:

Thùy phải Thùy phải + thùy trái

Thùy trái Eo

- Số lượng:.....

- Kích thước u:.....

- Ranh giới u:

Rõ, bờ đều Rõ, bờ không đều

Không rõ

- Âm vang u:

Giảm âm Tăng âm

Đồng âm

- Mật độ u:

Đặc Nang

Hỗn hợp

- Vôùi hóa:

Vi vôùi hóa Vôùi hóa lớn

Vôùi hóa viền Không vôùi hóa

- Tăng sinh mạch:

Có Không

- Mức độ xâm lấn:

Khu trú trong TG

Lan qua eo sang bên đối diện

Phá vỡ xâm lấn mỡ xung quang

Xâm lấn cơ quan lân cận

- TIRADS:

3. XN máu:

FT₄:.....FT₃:.....TSH:.....

C. Chẩn đoán

1. MBH sau mổ

Thể nhú

Biến thể nang

Thể nang

2. Viêm kèm theo

Có

Không

3. Mức độ xâm lấn khối u (T)

- T1

- T2

- T3

- T4

D. Phần thuật

* Số lượng Xanh Metylen dùng:

* Hạch cửa: có không

- Vị trí

Nhóm 6

Máng cảnh cùng bên

Nhóm 6+ máng cảnh cùng bên

- Vị trí trong nhóm 6:

Chuỗi quặt ngược cùng bên

Trước khí quản

Chuỗi quặt ngược đối bên

Trước thanh quản

Quặt ngược cùng bên+ trước thanh quản

Trước khí quản+ trước thanh quản

Trước khí quản+ quặt ngược cùng bên

Quặt ngược cùng bên + quặt ngược đối bên

- Số lượng:

* Số lượng hạch cổ vét được

Nhóm 6:

Cảnh cùng bên:

Cảnh đối bên:

* GPB tức thì hạch cửa

- Ung thư

- Không ung thư

*GPB

- Hạch cửa:

Di căn Không di căn

Số lượng hạch cửa di căn

- MBH hạch cổ

Di căn Không di căn

