

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhược cơ là một bệnh tự miễn mắc phải do cơ thể người bệnh sinh ra các tự kháng thể kháng lại các thụ cảm thể acetylcholin (acetylcholin receptor – AchR) ở màng sau xi náp các khớp thần kinh cơ. Tỷ lệ mắc bệnh ở Việt Nam và trên thế giới dao động trong khoảng từ 5 đến 20 ca bệnh trên 100.000 dân [1],[2]. Tuy là bệnh hiếm gặp, nhưng nhược cơ là một bệnh nặng. Người bệnh có thể bị tàn phế do tình trạng nhược cơ toàn thân hoặc tử vong do nhược cơ hô hấp. Bệnh thường gặp ở những người trong độ tuổi lao động nên việc chẩn đoán sớm và điều trị tích cực có ý nghĩa xã hội rất to lớn.

Các nghiên cứu đã khẳng định tuyến ức đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh nhược cơ. Đây là cơ quan lympho trung ương, nơi tập trung và biệt hóa của các tế bào lympho có khả năng chế tiết kháng thể kháng AchR. Khoảng 90% bệnh nhân nhược cơ có các tổn thương ở tuyến ức bao gồm tăng sản (70%) và u (20%) [3]. Ngược lại, khoảng 30% – 50% các trường hợp u tuyến ức có triệu chứng nhược cơ [4]. Việc phân biệt các tổn thương này có ý nghĩa trong định hướng chiến lược điều trị bệnh, đặc biệt là chỉ định ngoại khoa. U tuyến ức cần phẫu thuật ngay, tăng sản nên điều trị nội khoa tích cực. Vai trò của chẩn đoán hình ảnh trong phân biệt các tổn thương tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ vì vậy rất quan trọng.

Có nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh được sử dụng để đánh giá các tổn thương tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ như: chụp X quang lồng ngực, siêu âm, chụp cắt lớp vi tính (CLVT)... [5],[6]. Trong các phương pháp đó, hiện nay, hay sử dụng nhất là chụp CLVT lồng ngực. Hình ảnh trên phim chụp cho phép xác định một tuyến ức bình thường, tăng sản hoặc u. Việc phân biệt dựa trên những đánh giá về mặt hình thái. U tuyến ức là một khối mô mềm khu trú. Tuyến ức tăng sản biểu hiện một hình tuyến to lan tỏa cả

hai thùy. Tuy nhiên các nghiên cứu cũng đã chỉ ra trong nhiều trường hợp CLVT khó có thể phân biệt u với tăng sản tuyến ức, nhất là khi tăng sản có dạng một khối mô mềm khu trú hoặc ngược lại, u tuyến ức có dạng to lan tỏa cả hai thùy [7],[8]. Trong những trường hợp này, việc sử dụng cộng hưởng từ (CHT) đã được thực hiện trên thế giới nhằm bổ sung thêm thông tin để chẩn đoán phân biệt.

Cộng hưởng từ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh hiện đại mới được áp dụng để đánh giá các tổn thương bệnh lý ở trung thất nói chung cũng như tuyến ức nói riêng [9]. Do có khả năng tạo đối quang mô mềm tốt, CHT cho phép phân biệt những khối tổ chức nhỏ ở trung thất. Phương pháp này chụp trực tiếp trên cả ba bình diện giúp đánh giá chính xác vị trí và kích thước tuyến ức. Nhiều xung mới được nghiên cứu cho phép đánh giá tình trạng tưới máu, mật độ tế bào, mức độ thâm nhiễm mỡ của tuyến [6]. Đặc biệt CHT tránh cho bệnh nhân không bị phơi nhiễm phóng xạ và tình trạng dị ứng iod trong chất cản quang gặp phải khi chụp CLVT. Đối với tuyến ức, bên cạnh đánh giá về hình thái, CHT có thể khẳng định u bằng cách định lượng mức độ thâm nhiễm mỡ [7],[9]. Chính nhờ những ưu điểm đó, CHT được coi là phương tiện hàng đầu trong đánh giá các tổn thương bệnh lý ở trung thất nói chung cũng như tuyến ức nói riêng [10]. Tuy nhiên ở Việt nam, chưa có những nghiên cứu chuyên sâu về sử dụng CHT để chẩn đoán các bệnh lý của trung thất và tuyến ức. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài “Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và giá trị của cộng hưởng từ trong đánh giá tổn thương tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ” nhằm hai mục tiêu:

- 1. Mô tả một số đặc điểm hình ảnh tổn thương tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ trên phim cộng hưởng từ.*
- 2. Đánh giá giá trị của cộng hưởng từ trong chẩn đoán u tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ.*

CHƯƠNG I

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chỉ định điều trị ngoại khoa bệnh nhược cơ

1.1.1. Cơ chế bệnh sinh bệnh nhược cơ

Nhược cơ là bệnh thần kinh cơ hay gặp nhất [11]. Ở bệnh nhân nhược cơ, tổn thương cơ bản là tổn thương ở màng sau xi náp các khớp thần kinh cơ. Các AchR ở màng sau xi náp giảm cả về số lượng và chất lượng. Vì vậy, các hạt acetylcholin (Ach) giải phóng ở màng trước xi náp không được tiếp nhận để tạo ra được điện thế hoạt động ở màng sau kích hoạt sự co cơ. Các nghiên cứu đã chứng minh các AchR ở màng sau xi náp bị tổn thương do tác động của các tự kháng thể kháng AchR theo cơ chế tự miễn dịch [12],[13]. Kết luận này dựa trên các cơ sở sau:

- Có sự xuất hiện của kháng thể kháng lại AchR trong huyết thanh bệnh nhân nhược cơ. Có tới 80% – 90% bệnh nhân nhược cơ có kháng thể này.
- Có sự lắng đọng IgG ở xi náp thần kinh cơ cạnh các AchR. Bằng các kỹ thuật miễn dịch, các nghiên cứu đã chứng minh các tự kháng thể có kháng nguyên đích chính là các AchR ở màng sau xi náp các khớp thần kinh cơ.
- Truyền huyết thanh bệnh nhân nhược cơ cho động vật thí nghiệm gây ra các biểu hiện nhược cơ trên lâm sàng cũng như trên điện cơ đồ.
- Khi tiêm kháng nguyên AchR cho động vật thí nghiệm, đáp ứng miễn dịch sẽ gây ra tình trạng nhược cơ.
- Khi dùng các thuốc ức chế miễn dịch hoặc lọc huyết thanh bệnh nhân để loại bỏ các tự kháng thể kháng lại AchR, tình trạng bệnh giảm rõ rệt.

1.1.2. Vai trò của tuyến ức trong bệnh nhược cơ

Mặc dù tự kháng thể tham gia trực tiếp vào cơ chế bệnh sinh của bệnh

nhược cơ, song quá trình hình thành tự kháng thể trong bệnh nhược cơ là một quá trình phụ thuộc tế bào lympho T. Nhiều nghiên cứu đã xác định sự phá vỡ trạng thái tự dung nạp của tế bào lympho TCD4 với protein tự thân là rối loạn đầu tiên trong bệnh sinh nhược cơ. Các tế bào TCD4 đặc hiệu với AchR đóng vai trò quyết định trong hoạt hóa tế bào lympho B sản xuất và chế tiết kháng thể kháng AchR ái lực cao [14].

Tuyến ức là cơ quan lympho trung ương, nơi biệt hóa của tế bào lympho T. Tuyến ức đóng vai trò quan trọng trong cơ chế tự dung nạp của các tế bào lympho T với các protein bản thân (tự kháng nguyên), cũng như trong đáp ứng của tế bào lympho với kháng nguyên lạ [3],[15]. Mô tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ có nhiều các tế bào T trưởng thành hơn so với mô tuyến ức bình thường. Hầu hết mô tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ có mặt các tế bào lympho B có khả năng chế tiết kháng thể kháng AchR. Cả hai loại tế bào lympho B và lympho T của tuyến ức đều đáp ứng với AchR hơn là các tế bào lympho của máu ngoại vi. Các nghiên cứu cũng cho thấy hàm lượng tự kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân nhược cơ có u hoặc tăng sản tuyến ức cao hơn hẳn những bệnh nhân tuyến ức bình thường hoặc thoái triển [16].

Khoảng 90% bệnh nhân nhược cơ có các tổn thương ở tuyến ức bao gồm tăng sản (70%) và u (20%) [3]. Tăng sản tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ thường gặp là tăng sản thể nang. Thể tăng sản này có đặc trưng là sự xuất hiện các trung tâm mầm chứa nhiều tế bào lympho B. Các tế bào lympho B tại đây, được các tế bào dạng cơ biểu lộ AchR bao quanh, trải qua nhiều quá trình siêu đột biến gợi ý sự tham gia của các trung tâm mầm này trong bệnh sinh của bệnh. Bên cạnh đó, nhiều yếu tố khác nhau cũng dẫn đến hiện tượng tự miễn cảm với AchR tại tuyến ức ở các bệnh nhân nhược cơ. Các trường hợp tuyến ức tăng sản ở bệnh nhân nhược cơ được đặc trưng bởi sự tăng biểu lộ các cytokine viêm, IFN, gen liên quan đến IFN, gen mã hóa MHC lớp II,

các chemokine hấp dẫn tế bào lympho [3].

Trong u tuyến ức, tế bào tuyến ức giảm biểu lộ yếu tố điều hòa đáp ứng tự miễn (autoimmune regulator – AIRE). Thiếu vắng các tế bào dạng cơ và không hoạt hóa thành công tế bào Treg (regulatory T cell) là những yếu tố gây phá vỡ trạng thái tự dung nạp. Kết quả là các tế bào lympho T tự miễn đặc hiệu với AchR có cơ hội hoạt hóa, kích hoạt đáp ứng tạo kháng thể kháng AchR trong bệnh tự miễn [17].

1.1.3. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhược cơ

1.1.3.1. Triệu chứng bệnh

Đặc trưng cơ bản nhất của bệnh nhược cơ là tình trạng yếu mỗi cơ thay đổi. Tình trạng yếu mỗi cơ này tăng lên khi vận động và giảm khi bệnh nhân nghỉ ngơi. Trong ngày tình trạng này nhẹ vào buổi sáng và nặng lên vào buổi chiều [1],[18]. Bệnh nhân yếu cơ nhưng thần kinh cảm giác và phản xạ gân xương không thay đổi. Không có các dấu hiệu thần kinh khu trú [12]. Đặc điểm này giúp phân biệt bệnh nhược cơ với các bệnh có biểu hiện là tình trạng yếu cơ, mỗi một khác. Cơ bị tổn thương là các cơ vân. Các cơ trơn như cơ ống tiêu hóa, cơ đường mật, cơ tim... không bị ảnh hưởng.

Bệnh thường khởi phát từ từ trong khoảng vài tuần đến vài tháng khiến bệnh nhân không phát hiện ra. Cũng có trường hợp bệnh khởi phát đột ngột, rầm rộ với các biểu hiện nhược cơ khu trú hoặc toàn thân rõ. Một nhiễm khuẩn toàn thân, phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp, trạng thái stress, mang thai... có thể là yếu tố khởi phát và làm nặng thêm tình trạng nhược cơ [19].

Nhược cơ là bệnh toàn thân, tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy chỉ có một vài nhóm cơ hay bị tổn thương. Đó là các cơ mắt, cơ thân mình, cơ các chi... Tùy theo cơ bị tổn thương, bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng khác nhau.

Các nghiên cứu bệnh nhược cơ cho thấy các cơ mắt là những cơ bị tổn

thương sớm nhất. Tổn thương cơ vận nhãn gây hiện tượng nhìn đôi. Tổn thương cơ nâng mi gây hiện tượng sụp mi mắt một hoặc cả hai bên. Cơ vành mi bị tổn thương làm cho bệnh nhân không nhắm khít được. Có khoảng 20% bệnh nhân chỉ có biểu hiện nhược các cơ mắt. Đối với 80% trường hợp bệnh phát triển toàn thân, các biểu hiện tổn thương cơ mắt thường chỉ bị ở một giai đoạn của bệnh. Ngoài các cơ mắt, các bộ phận khác của mắt như thị lực, thị trường, đồng tử không bị tổn thương [13].

Tổn thương cơ hầu họng và cơ mặt làm cho bệnh nhân thay đổi giọng nói, nói ngọng, khó phát âm. Nhai mỗi tăng dần trong khi ăn dẫn đến trễ hàm, khó khép hàm, trường hợp nặng phải dùng tay để khép hàm. Bệnh nhân có thể nuốt khó, sặc khi nuốt, không huýt sáo, không phồng má được. Tổn thương các cơ mặt thường xảy ra cả hai bên và không cân xứng tạo cho các bệnh nhân nhược cơ vẻ mặt rất đặc trưng: không có nếp gấp và nếp nhăn, môi hở, hàm dưới hạ thấp, khuôn mặt đờ đẫn, không biểu lộ cảm xúc [20].

Nhược cơ các chi thường xảy ra ở gốc chi. Tổn thương chi dưới làm bệnh nhân đi đứng khó nhọc, khó đứng lên ngồi xuống, leo cầu thang. Tổn thương chi trên làm cho bệnh nhân không tự cầm đồ dùng, bát đĩa được.

Nhược cơ hô hấp làm bệnh nhân thở yếu, không tự ho, khạc được. Các chất đờm dịch không thoát ra ngoài, ứ đọng gây bí tắc đường thở. Người bệnh có các biểu hiện thiếu ô xy, tím tái, có cảm giác như chết đuối trên cạn và được gọi là cơn nhược cơ [21]. Bệnh nhân chết do tình trạng suy hô hấp.

1.1.3.2. Phân loại bệnh nhược cơ

Có nhiều cách phân loại bệnh nhược cơ khác nhau. Trên thực tế lâm sàng, hay sử dụng bảng phân loại nhược cơ của Osserman và Genkins [1]

- A. Nhược cơ trẻ em (<10%, hiếm gặp)
 - Nhược cơ trẻ sơ sinh
 - + Do mẹ bị nhược cơ đẻ ra.

- + Bệnh tự khỏi, kéo dài không quá 6 tuần từ khi đẻ.
- + Do các kháng thể kháng AchR từ máu mẹ qua nhau thai sang con.
- Nhược cơ tuổi thiếu niên
- + Xuất hiện bất kỳ thời gian nào từ khi sinh ra đến tuổi dậy thì.
- + Bệnh có tính chất gia đình, xu hướng kéo dài, cố định.
- + Phân loại như ở người lớn.

B. Nhược cơ người lớn

- Nhóm I: chỉ tổn thương các cơ vận nhãn.
- Nhóm II: nhược cơ toàn thân. Chia 2 nhóm:
 - . Nhóm IIA: nhược cơ toàn thân nhẹ.
 - + Nhược cơ đầu mặt, tứ chi, thân mình nhẹ. Không nhược cơ hô hấp.
 - + Đáp ứng tốt với thuốc, khả năng tử vong thấp.
 - . Nhóm IIB: nhược cơ toàn thân mức độ vừa.
 - + Nhược cơ đầu mặt, tứ chi, thân mình nặng. Cơ hô hấp ảnh hưởng nhẹ
 - + Nhược các cơ hành não chi phối gây nói ngọng, khó nhai, nuốt.
 - Nhóm III: nhược cơ tiến triển cấp tính.
 - + Con nhược cơ xảy ra đột ngột, cấp tính. Nhược cơ đầu mặt, tứ chi, thân mình và các cơ hành cầu não mức độ nặng. Cơ hô hấp ảnh hưởng vừa.
 - + Đáp ứng điều trị kém, tỷ lệ tử vong cao.
 - Nhóm IV: nhược cơ nặng, muộn.
 - + Tiến triển nặng lên từ các nhóm nhẹ hơn sau 2 năm.
 - + Diễn biến nặng tăng dần hoặc đột ngột. Tiên lượng xấu.

1.1.3.3. Các nghiệm pháp và xét nghiệm cận lâm sàng

Nghiệm pháp Prostigmin

Đây là nghiệm pháp thường được sử dụng nhất trong lâm sàng để chẩn đoán nhược cơ. Do thuốc ức chế men cholinesterase nên làm tăng nồng độ Ach ở màng sau xi náp các khớp thần kinh cơ, nhờ đó làm giảm các triệu

chứng nhược cơ. Bệnh nhân được tiêm dưới da 1, 2 ống Prostigmin (0,5 – 1mg). Sau 15, 20 phút, nếu bệnh nhân nhược cơ, các triệu chứng giảm đáng kể và kéo dài 30 – 40 phút. Nếu bệnh nhân yếu cơ do các nguyên nhân khác, triệu chứng thường không thay đổi [12].

Nghiệm pháp Tensilon

Tiêm tĩnh mạch thuốc Edrophonium (Tensilon) 2mg. Đây là thuốc có tác dụng nhanh sau tiêm 30 giây, thời gian tác dụng ngắn khoảng 5 phút. Cơ chế tương tự như Prostigmin.

Điện cơ đồ

Kích thích các nhánh thần kinh cơ lặp đi lặp lại nhiều lần (6 – 10) với tần số thấp (2 – 3Hz) và ghi lại điện thế hoạt động ở các cơ. Bình thường những kích thích này không làm thay đổi biên độ điện thế hoạt động tại các cơ được kích thích. Đối với bệnh nhược cơ, biên độ điện thế hoạt động của các cơ giảm dần. Nghiệm pháp được đánh giá là dương tính khi biên độ điện thế hoạt động của các cơ được kích thích lần thứ 4, thứ 5 giảm $\geq 10\%$ so với lần đầu. Độ nhạy của thử nghiệm điện cơ là 75% đối với các bệnh nhân nhược cơ nói chung [12].

Điện cơ đồ đơn sợi

Kích thích chọn lọc và ghi nhận khả năng hoạt động của từng sợi cơ. Đây là thử nghiệm có độ nhạy cao nhất đối với các rối loạn hoạt động thần kinh cơ [22]. Thử nghiệm dương tính khi có sự gia tăng về cường độ các “jiter”. Độ nhạy của thử nghiệm này đạt $\geq 95\%$ kể cả với nhược cơ thể mắt.

Tìm kháng thể kháng AchR

Kháng thể kháng AchR có thể thấy ở 90% trường hợp các bệnh nhân bị nhược cơ nặng có biểu hiện toàn thân, nhưng chỉ thấy ở 50 – 60% trường hợp bệnh nhân nhược cơ ở thể mắt đơn thuần. Sự có mặt của kháng thể kháng AchR là một tiêu chuẩn đặc hiệu để chẩn đoán xác định bệnh nhược cơ [12].

Chẩn đoán hình ảnh

Khoảng 90% bệnh nhân nhược cơ có bất thường tuyến ức bao gồm u (20%) và tăng sản (70%) [3]. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh được thực hiện nhằm phân biệt 2 dạng tổn thương này. U tuyến ức là khối mô mềm khu trú. Tăng sản là hình tuyến to lan tỏa cả 2 thùy [6].

1.1.3.4. Chẩn đoán phân biệt

Bệnh nhược cơ cần thiết phải chẩn đoán phân biệt với một số bệnh cũng có biểu hiện là tình trạng yếu mỏi cơ sau [14],[23]:

- Hội chứng Lambert-Eaton. Đây là một hội chứng gặp trong một số ung thư, đặc biệt là ung thư phổi tế bào nhỏ. Nguyên nhân do các kháng thể chặn kênh Canxi tại màng trước xi náp thần kinh cơ. Điều này làm cho Ach được phóng thích ở màng trước giảm, dẫn đến giảm Ach ở màng sau xi náp. Bệnh nhân vì vậy có các dấu hiệu tương tự như bệnh nhược cơ nhưng khác là thường giảm hoặc mất phản xạ gân xương [24].
- Ngộ độc Botulinum. Là tình trạng nhiễm độc cấp tính do độc tố của vi khuẩn Clostridium Botulinum. Độc tố ngăn chặn sự phóng thích của Ach và gây ra các triệu chứng liệt cơ. Đầu tiên là cơ mắt, cơ đầu cổ, lan xuống cơ các chi rồi cơ toàn thân. Thường liệt đối xứng cả hai bên.
- Hội chứng nhược cơ do dùng thuốc. Các thuốc hay gây tổn thương là Penicillamine, Aminoglycosid, Pyrocainamid... dùng liều cao đều có thể gây biểu hiện nhược cơ. Tình trạng này sẽ hết khi ngừng thuốc.
- Các bệnh lý thần kinh như u não, hội chứng thần kinh ngoại biên, hội chứng bó tháp...
- Các bệnh toàn thân như suy nhược cơ thể, suy tuyến giáp... cũng có thể có các biểu hiện yếu mỏi cơ tương tự.

1.1.3.5. Chẩn đoán xác định

Nhược cơ là bệnh được chẩn đoán dựa trên mô hình đặc biệt của hiện

tượng yếu mỗi cơ. Đó là tình trạng yếu cơ thay đổi trong ngày (sáng nhẹ, chiều nặng), tăng khi vận động hoặc gắng sức, giảm khi nghỉ ngơi. Mô hình này được phát hiện bằng hỏi bệnh sử và khám lâm sàng. Các trường hợp điển hình đủ để xác định bệnh [12],[18]. Trong những trường hợp không điển hình, cần thực hiện các test lâm sàng (nghiệm pháp prostigmin, điện cơ...) và chẩn đoán phân biệt.

1.1.3.6. Điều trị ngoại khoa bệnh nhược cơ

Do tuyến ức đóng vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh bệnh nhược cơ, phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức và u tuyến ức có ý nghĩa rất quan trọng [12]. Được thực hiện lần đầu tiên trên thế giới vào năm 1912 và ở Việt Nam vào năm 1965, phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức điều trị nhược cơ đã phát triển mạnh. Kết quả các nghiên cứu đã cho thấy phẫu thuật đạt hiệu quả tới trên 80% các trường hợp, trong đó có khoảng 50% bệnh thuyên giảm hoàn toàn. Các nghiên cứu cũng chỉ ra do nhược cơ là bệnh tự miễn có tính chất toàn thân nên kết quả phẫu thuật phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố. Trong đó, quan trọng nhất là chỉ định phẫu thuật phù hợp và phẫu thuật phải đảm bảo lấy được hết toàn bộ tuyến ức, u tuyến ức cũng như tổ chức mỡ xung quanh tuyến [25].

Chưa có sự đồng thuận giữa các tác giả về chỉ định mổ cắt bỏ tuyến ức trong bệnh nhược cơ. Tuy nhiên, các nghiên cứu về điều trị ngoại khoa bệnh nhược cơ đều thống nhất các yếu tố sử dụng làm cơ sở chỉ định mổ cắt tuyến ức là: tuổi, tình trạng nhược cơ, thời gian mắc bệnh và tổn thương mô bệnh học của tuyến ức [25].

Chỉ định phẫu thuật theo tình trạng nhược cơ

Đối với nhược cơ thể mắt đơn thuần (nhóm I) còn có nhiều quan điểm chưa thống nhất. Tuy nhiên, các tác giả cũng đồng ý là có chỉ định phẫu thuật nếu có u tuyến ức hoặc điều trị nội khoa trên 2 năm mà không có kết quả. Các nhóm khác đều có thể phẫu thuật sớm [25].

Chỉ định phẫu thuật theo tuổi

Quan điểm chung của các tác giả là chỉ định mổ ở những bệnh nhân tuổi trẻ, không nên mổ ở bệnh nhân > 60 tuổi [1].

Chỉ định phẫu thuật theo thời gian mắc bệnh

Hầu hết các tác giả đều có chung một quan điểm nên mổ cắt tuyến ức sớm để điều trị bệnh nhược cơ. Bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ngắn thì hiệu quả phẫu thuật càng cao. Một số tác giả có nhận xét mổ cắt tuyến ức cho bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ≤ 12 tháng có kết quả tốt hơn nhóm có thời gian mắc bệnh > 12 tháng [26].

Chỉ định phẫu thuật theo tổn thương mô bệnh học tuyến ức

Đối với các trường hợp u tuyến ức, chỉ định mổ là tuyệt đối và nên mổ sớm vì nếu để muộn u có thể ác tính hoá [27]. Đối với các trường hợp không phải u, còn nhiều ý kiến chưa thống nhất giữa các tác giả. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã cho thấy phẫu thuật giúp giảm liều thuốc, làm nhẹ các triệu chứng và cải thiện tình trạng bệnh hơn là điều trị nội khoa đơn thuần [3],[28].

Tất cả những vấn đề nêu trên khẳng định một điều: nhược cơ là một bệnh tự miễn và tuyến ức đóng vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh của bệnh. Tổn thương bệnh lý tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ bao gồm u và tăng sản. Phân biệt các tổn thương này, từ đó có chỉ định ngoại khoa phù hợp có thể cải thiện rất nhiều tình trạng bệnh. Vai trò của chẩn đoán hình ảnh trong việc phát hiện các tổn thương bệnh lý tuyến ức vì vậy rất quan trọng.

1.2. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh bệnh lý tuyến ức

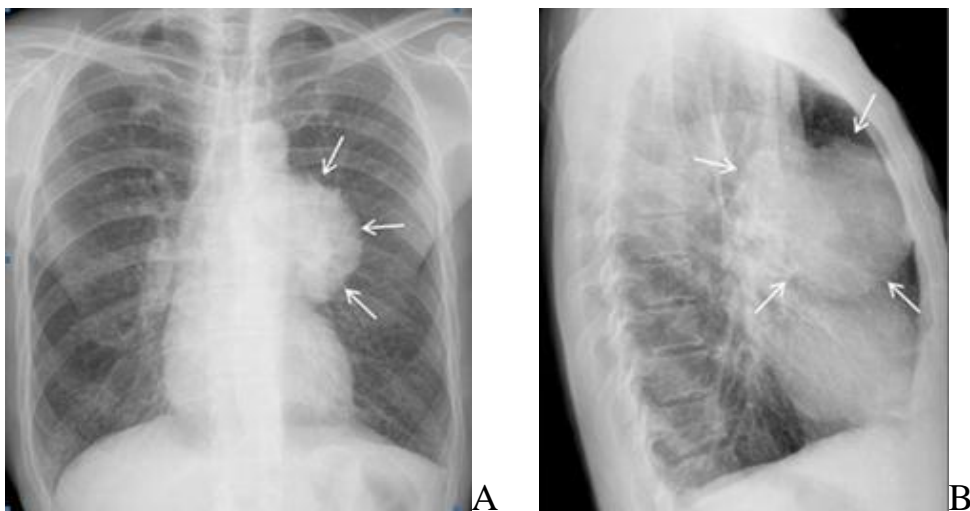
Có nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh được áp dụng để đánh giá tổn thương tuyến ức ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Hay sử dụng nhất là X quang lồng ngực, CLVT...

1.2.1. Chụp X quang lồng ngực

Chụp X quang lồng ngực là kỹ thuật thăm khám đầu tiên được áp dụng

khi đánh giá bệnh lý tuyến ức. Đây là một phương pháp đơn giản, rẻ tiền, có thể thực hiện ở bất cứ các cơ sở y tế nào. Mặc dù đã được áp dụng từ lâu, hiện nay phương pháp này vẫn có giá trị nhất định trong phát hiện các tổn thương bệnh lý tại đây.

Phim X quang lồng ngực với hai tư thế thẳng và nghiêng cho phép ta phát hiện u tuyến ức. Tuy nhiên phương pháp này có độ nhạy thấp, chỉ phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn khi khối u đã to, vượt quá các đường bờ bình thường của trung thất [6]. Nghiên cứu của Mai Văn Viện cho thấy có tới trên 90% bệnh nhân nhược cơ có hình X quang lồng ngực bình thường. Chỉ có dưới 10% thấy bóng trung thất rộng về một phía [2].

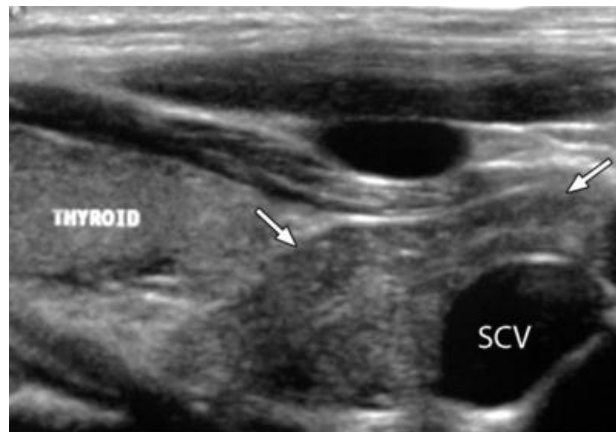


Hình 1.1. U tuyến ức trên phim X quang thẳng và nghiêng [6]. Khối mờ chông hình lên bờ trái trung thất (A), nằm ngay mặt sau xương ức (B).

U tuyến ức là khối u hay gặp nhất ở trung thất. Trên phim thẳng, khối u là hình mờ thuần nhất chông hình lên một bên bờ trung thất. Dấu hiệu xóa bờ (+). Ít khi u to lấn ra cả hai bên bờ trung thất. Khối thường có hình tròn hoặc bầu dục, bờ đều, có thể có nhiều múi, thùy, ranh giới rõ. Trên phim nghiêng, khối mờ nằm ở trung thất trước, ngay sau xương ức [29]. U tuyến ức thường hay có vôi hóa. Tỷ lệ vôi hóa ở u tuyến ức có thể tới 11% [2]. Hình vôi hoá có thể gặp dưới dạng vỏ như vỏ trứng gà, hoặc rải rác dạng nốt như vẩy cá.

1.2.2. Siêu âm

Siêu âm là một phương pháp ít được lựa chọn trong đánh giá bệnh lý trung thất nói chung cũng như tuyến ức nói riêng ở trẻ trên 5 tuổi và người trưởng thành [30]. Sở dĩ như vậy là do trung thất nằm giữa hai lá phổi, cơ quan chứa không khí, chất ít dẫn truyền sóng siêu âm. Tuy nhiên, phương pháp này lại có ưu điểm là tương đối phổ biến, không độc hại, dễ thực hiện và có thể đánh giá theo thời gian thực [30]. Chính vì vậy, trong một số trường hợp, kỹ thuật này cũng có những giá trị nhất định.



Hình 1.2. Hình siêu âm tuyến ức [5]. Hình siêu âm với đường cắt dọc cổ thấp ở trẻ nữ 7 tuổi cho thấy tuyến ức bình thường giảm âm không đồng nhất so với tuyến giáp.

Đối với người lớn, mục đích của siêu âm là xác định chính xác vị trí, phân biệt khối u đặc, u nang, các nốt vôi hóa hay các tổn thương có nguồn gốc mạch máu. Đánh giá mối liên quan giữa khối u với tim và các mạch máu lân cận. Trên cơ sở đó, thực hiện sinh thiết làm mô bệnh. Với việc quan sát được liên tục đường đi của kim sinh thiết, siêu âm có thể giúp tránh gây tổn thương các mạch máu vốn rất nhiều tại đây. Hướng các lớp cắt cũng thay đổi dễ dàng, không mặc định sẵn như CLVT hoặc CHT [31]. Ngược lại, đối với trẻ nhỏ kỹ thuật này lại được áp dụng tương đối nhiều. Ở trẻ nhỏ, tuyến ức thường to, chiếm gần như toàn bộ trung thất trước nên có thể thực hiện siêu

âm một cách dễ dàng để đánh giá tình trạng tuyến ức. Đó là một khối tổ chức đồng nhất âm tương tự như gan, lách, nằm ngay sau xương ức, phủ bóng lên tim. Có thể thấy các vết ấn lõm của xương sườn. Do tuyến mềm dẻo và chịu nén nên hình dạng của tuyến thay đổi theo cử động hô hấp của em bé. Đây là đặc điểm để phân biệt tuyến ức bình thường với u tuyến ức [5].

1.2.3. Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực

Được đưa vào sử dụng lần đầu năm 1971, đến nay các thế hệ máy chụp cắt lớp mới ra đời với độ phân giải không gian cao, thực hiện các lớp cắt mỏng đã cho phép khảo sát chi tiết gần như tất cả các cơ quan trong cơ thể. Chụp CLVT thực sự là phương tiện chẩn đoán hình ảnh hàng đầu trong đánh giá tổn thương bệnh lý các tổ chức khác nhau [32]. Để đánh giá tổn thương tuyến ức, chụp CLVT là một kỹ thuật không xâm nhập quan trọng nhất và được áp dụng rộng rãi nhất hiện nay [6],[33]. Do tốc độ chụp nhanh nên đã khắc phục hoàn toàn hiện tượng rung do cử động hô hấp và sự co bóp của tim. Việc sử dụng thuốc cản quang cho phép phân biệt tuyến ức với các mạch máu, nhất là tĩnh mạch không tên. Đồng thời, đánh giá mức độ ngấm thuốc của u tuyến ức.

Do có độ phân giải không gian cao, CLVT có thể xác định dễ dàng không chỉ u tuyến ức mà cả tuyến ức bình thường, tăng sản. Đặc điểm các tổn thương này đã được nghiên cứu kỹ trên CLVT. Theo Baron RL và cộng sự, CLVT cho phép phát hiện 100% tuyến ức bình thường ở người < 30 tuổi, 73% ở người từ 30 đến 49 tuổi và 17% ở người > 49 tuổi [34]. Hình tuyến ức bình thường trên phim chụp CLVT thay đổi nhiều theo tuổi. Khi mới sinh, tuyến có kích thước tương đối lớn. Ở trẻ em khỏe mạnh dưới 5 tuổi, tuyến dường như chiếm toàn bộ trung thất trước, hình tứ giác với các cạnh lồi. Tuyến tiếp tục phát triển to dần và đạt kích thước tối đa ở độ tuổi dậy thì từ 13 – 19 tuổi. Lúc này, tuyến ức có hình tam giác với các cạnh thẳng, hình

chữ V nằm ngang, đỉnh quay về phía cán xương ức. Mỗi thùy thường có hình tam giác, bầu dục hoặc bán nguyệt và có thể hơi xoay sang trái [35]. Các thùy giao nhau ở bên trái đường giữa khoảng 2 cm. Thùy trái thường rộng hơn thùy phải [34]. Hai thùy thường dính vào nhau tuy nhiên có thể tách rời nằm riêng rẽ. Từ tuổi dậy thì đến 30 năm tuổi, tuyến ức bắt đầu teo nhỏ dần. Tuyến vẫn giữ hình dạng tam giác, hai thùy nhưng các cạnh tuyến trở nên lõm. Lúc này tuyến bắt đầu bị xâm lấn bởi tổ chức mỡ. Đến độ tuổi 40 tuyến ức bị tổ chức mỡ xâm lấn mạnh. Tuyến ức bây giờ giống như những hòn đảo mô mềm hình tròn, bầu dục trên nền tổ chức mỡ. Ở bệnh nhân trên 60 tuổi, tuyến ức hầu như được thay thế bởi tổ chức mỡ. Chỉ còn lại bộ khung xơ sợi tổ chức tuyến [9].

Để đo kích thước của tuyến, các tác giả đã đưa ra các cách đo khác nhau. Baron RL [34] đo chiều dày và chiều rộng của từng thùy trong khi Francis IR [36] đo chiều dày của thùy, chiều ngang và chiều trước sau của tuyến. Araki T xác định bốn chỉ số đánh giá kích thước tuyến ức là chiều dày và chiều rộng của từng thùy, chiều ngang và chiều trước sau của tuyến [37]. Tuy vậy, các tác giả đều thống nhất kích thước có ý nghĩa nhất là chiều dày của tuyến [34],[38]. Baron RL khi nghiên cứu chụp CLVT 154 bệnh nhân không có bệnh lý liên quan đến tuyến ức đã nhận thấy chiều dày của tuyến giảm theo tuổi từ $11 \pm 4\text{mm}$ ở nhóm 6 – 19 tuổi đến $5 \pm 2,7\text{mm}$ ở nhóm trên 50 tuổi. Độ dày của tuyến được xác định dưới 18mm ở trẻ mới sinh và không quá 13mm ở tuổi trưởng thành [34],[39]. Tuyến ức có thể to lên ở người cường giáp hoặc sau điều trị bằng corticoid, hoá chất [5].

Tỷ trọng của tuyến ức cũng thay đổi nhiều theo tuổi phụ thuộc quá trình thâm nhiễm mỡ và thường được so sánh với các cơ thành ngực. Ở trẻ nhỏ và thanh niên, tuyến có tỷ trọng mô mềm tương đương cơ vân (khoảng 35HU). Từ 30 tuổi trở đi, tỷ trọng tuyến giảm dần thấp hơn cơ thành ngực. Ở

người trên 60 tuổi, tuyến có tỷ trọng hoàn toàn mỡ [34].

Tăng sản là dạng tổn thương rất hay gặp ở tuyến ức. Có hai dạng tăng sản được phân chia theo mô bệnh học là tăng sản thực thụ (true thymic hyperplasia – TTH) và tăng sản nang lympho (follicular thymic hyperplasia – FTH) [5],[40]. Tăng sản thực thụ hay còn gọi là tăng sản phản ứng là đáp ứng của tuyến ức với các tác nhân kích thích stress, hóa xạ trị... Dạng tăng sản này thường thấy ở các bệnh nhân ung thư sau điều trị. Khi có các kích thích, tuyến ức teo nhỏ lại. Khi ngừng kích thích, sau khoảng từ 3 – 8 tháng, tuyến trở về trạng thái ban đầu. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, nhất là ở trẻ em, tuyến tăng vượt quá kích thước ban đầu, có thể vượt tới 50% trọng lượng tuyến. Hiện tượng này có thể gặp ở trên 25% các trường hợp [29],[38]. Tuyến tăng về kích thước, khối lượng nhưng không thay đổi các cấu trúc vi thể [4]. Tăng sản thực thụ thường to một cách lan tỏa, đối xứng, nên không làm thay đổi hình dáng và vẫn giữ cấu trúc dạng hai thùy. Tăng sản lympho có đặc trưng là sự xuất hiện các trung tâm mầm ở vùng tủy chứa các nang lympho [40]. Đây là dạng tổn thương liên quan mật thiết với bệnh nhược cơ. Các nghiên cứu cho thấy có tới trên 2/3 bệnh nhân nhược cơ có tăng sản lympho [8],[29]. Trái ngược với tăng sản thực thụ, tăng sản lympho có nhiều dạng hình ảnh khác nhau. Có khoảng 45% các trường hợp tăng sản lympho có hình ảnh bình thường trên CLVT, khoảng 35% to lan tỏa cả hai thùy và khoảng 20% có dạng một khối mô mềm khu trú [41]. Điều này cho thấy việc phân biệt tuyến ức tăng sản với tuyến ức bình thường và u là hết sức khó khăn, đặc biệt ở bệnh nhân nhược cơ. Để khẳng định tuyến ức bình thường, một vài dấu hiệu sau đã được gợi ý:

- Tuyến không có dạng khối mô mềm với các múi thùy [9].
- Chiều dày tuyến trong giới hạn bình thường ($\leq 13\text{mm}$ đối với người 20 tuổi trở lên) [34].

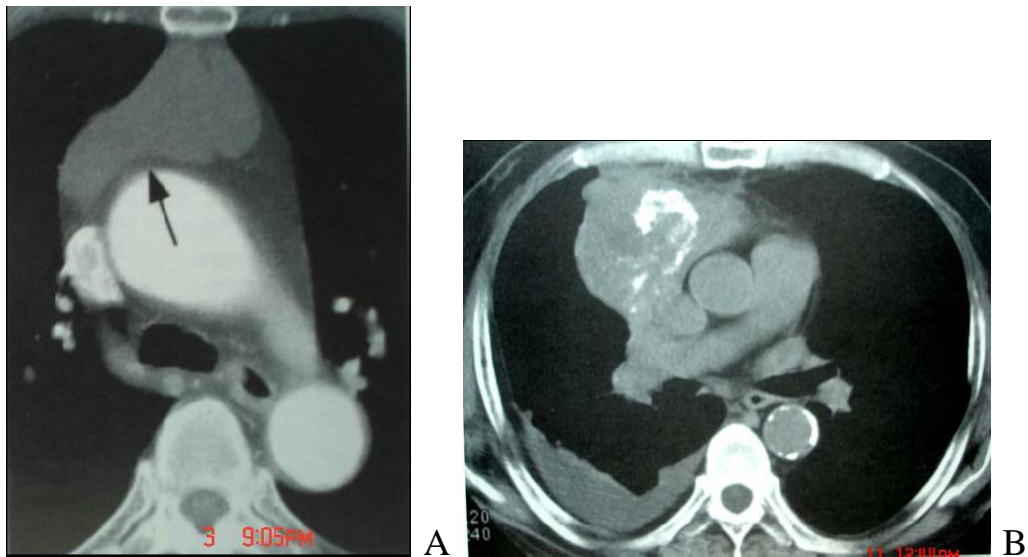
- Tỷ trọng tuyến thấp hơn cơ thành ngực ở người trên 20 tuổi và gần như mỡ ở người trên 40 tuổi [34].
- Bờ tuyến không có dạng lồi đối với người 20 tuổi trở lên [39].
- Không có các bệnh lý có thể gây tăng sản tuyến ức như: bệnh Grave, Addison, ung thư tuyến giáp, hóa xạ trị, bỏng, nhiễm trùng... [9]

U tuyến ức là loại u gặp nhiều nhất trong trung thất, chiếm tới trên 20% các u trung thất ở người trưởng thành [38]. Trên phim chụp CLVT ta có thể thấy các dấu hiệu sau [42]:

- Khối hình cầu hoặc đa thùy.
- Độ đậm tuyến bằng hay vượt quá cơ vân của thành ngực.
- Tổn thương có tổ chức mỡ bao bọc.
- Có vôi hóa trong khối.
- Khối phát triển một phía hoặc ngay tại đường giữa.

U tuyến ức là khối u lành hoặc ác tính thấp các tế bào biểu mô tuyến ức. U được chia làm hai loại là u xâm lấn và u không xâm lấn phụ thuộc vào sự xâm lấn vào vỏ bao [43]. U không xâm lấn nằm gọn trong bao, có ranh giới rõ, tỷ trọng mô mềm thấp, hình tròn hoặc bầu dục, bờ thường nhẵn. Các u xâm lấn ít gặp hơn, chỉ chiếm tỷ lệ dưới 30%. Trên hình CLVT, u thường có độ đậm độ cao hơn, ngấm thuốc cản quang kém. Cấu trúc bên trong khối u không đồng nhất, có ổ hoại tử, chảy máu hoặc các ổ vôi hoá kiểu vỏ trứng. U vượt ra ngoài vỏ bao vào và xâm lấn vào các cấu trúc lân cận: mỡ trung thất, tĩnh mạch chủ trên... [44]. U có thể lan theo màng phổi ra trung thất sau và lan xuống dưới tới trụ hoành. Xâm lấn màng phổi có thể biểu hiện trên CLVT như một tổn thương nhiều nốt nhỏ lan lan tỏa hoặc một khối khu trú. Các tổn thương này thường cùng bên với khối u trung thất. Các dấu hiệu trực tiếp gợi ý khối u xâm lấn vào mạch máu gồm: đường viền mạch máu bất thường, khối bao phủ hoặc gây tắc nghẽn mạch máu, tổ chức mô mềm bên trong lòng

mạch kéo dài tới buồng tim... [45]. Mức độ ác tính của u tuyến ức liên quan đến tuổi. Ở những người độ tuổi từ 20 – 40, khoảng 1/2 các u tuyến ức là ác tính. Với những người trẻ hơn 20 và lớn hơn 40 tuổi, tỷ lệ này thấp hơn, chiếm khoảng 1/3. U tuyến ức hiếm có di căn hạch [46].



Hình 1.3. Hình CLVT u tuyến ức [42]. U tuyến ức lành (A) bờ nhẵn, ranh giới rõ. U ác tính (B) có ổ vôi hóa, xâm lấn vào các mạch máu trung thất, gây tràn dịch màng phổi.

Nang tuyến ức có thể là bẩm sinh, do viêm hoặc do u. Trên phim CLVT đó là các khối tròn hoặc bầu dục tỷ trọng dịch nằm ở trung thất trước. Các khối thường có thành mỏng, bờ nhẵn, ranh giới rõ. Sau tiêm cản quang, trung tâm khối không ngấm thuốc. Thành khối có thể ngấm nhẹ. Có thể gặp chảy máu trong nang. Khi đó dịch có tỷ trọng cao hơn [47].

1.2.4. Hình ảnh Y học hạt nhân tuyến ức

1.2.4.1. Nguyên lý tạo hình

Tạo hình bằng y học hạt nhân là phương pháp ghi lại sự phân bố của đồng vị phóng xạ bên trong các cơ quan bằng cách đo hoạt độ phóng xạ của chúng từ bên ngoài cơ thể bằng các máy chuyên dụng. Các đồng vị phóng xạ được gắn vào các chất mang, trở thành các dược chất phóng xạ và được sử

dụng để ghi hình. Các chất này tham gia vào các quá trình tập trung, phân bố, chuyển hóa, thải trừ như các chất thông thường cơ thể sử dụng. Chính vì vậy, đây không chỉ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đơn thuần về hình thái, cấu trúc mà còn đánh giá được chức năng, chuyển hóa của các cơ quan trong cơ thể [48]. Hiện nay, có 2 loại máy ghi hình phóng xạ chính là chụp xạ hình đơn photon (Single photon emission computed tomography – SPECT) và chụp xạ hình bằng bức xạ positron (Positron emission tomography – PET).

Để có thể chụp SPECT, cơ quan chụp phải có độ tập trung phóng xạ cao hơn hẳn các cơ quan xung quanh. Đồng thời, tổn thương bệnh lý và tổn thương bình thường cũng có độ tập trung phóng xạ khác nhau. Như vậy, với các cơ quan khác nhau, với các mục đích khác nhau, ta sẽ sử dụng các đồng vị phóng xạ và dược chất phóng xạ khác nhau. Đối với tuyến ức, đồng vị phóng xạ hay sử dụng là Thallium-201 (^{201}Tl) hoặc Indium-111 [4].

PET là phương pháp này ghi hình bằng bức xạ positron. Các đồng vị phóng xạ phát bức xạ positron như ^{18}F , ^{11}C , ^{15}O ... đều có thể được dùng trong PET. Trong đó ^{18}F FDG là dược chất phóng xạ hay dùng nhất. ^{18}F FDG được tạo thành bằng việc thay thế 1 nguyên tử H liên kết với nguyên tử C số 2 trong phân tử đường glucose bằng ^{18}F . Bởi vậy, ^{18}F FDG tham gia các quá trình chuyển hóa trong tế bào tương tự như đường glucose. Vì vậy PET cung cấp hình ảnh đánh giá chuyển hóa của toàn bộ cơ thể. Do sự chuyển hóa glucose của mô ung thư cao hơn hầu hết các mô khác nên các tổn thương ác tính sẽ có độ tập trung ^{18}F FDG cao hơn tổ chức bình thường. Chính vì vậy, giá trị nhất của chụp PET với ^{18}F FDG là để phát hiện các khối u nhỏ và đánh giá mức độ ác tính. Tuy nhiên sự tập trung ^{18}F FDG không chỉ đặc hiệu ở khối u mà còn có thể ở các tổ chức viêm khác [49].

Như vậy SPECT xác định hoạt động chức năng của từng cơ quan, PET đánh giá tình trạng chuyển hóa của toàn bộ cơ thể. Vì là hình ảnh chức năng,

chuyển hóa nên các vị trí giải phẫu thường không rõ. Để khắc phục nhược điểm này, các nhà thiết kế đã gắn các hệ thống SPECT, PET với máy chụp CLVT, tạo thành hệ thống SPECT-CT, PET-CT. Các hệ thống này cung cấp cả hình ảnh chức năng, chuyển hóa của SPECT, PET và hình ảnh giải phẫu của chụp CLVT. Chính vì vậy, giá trị của chúng càng được nâng cao [48].

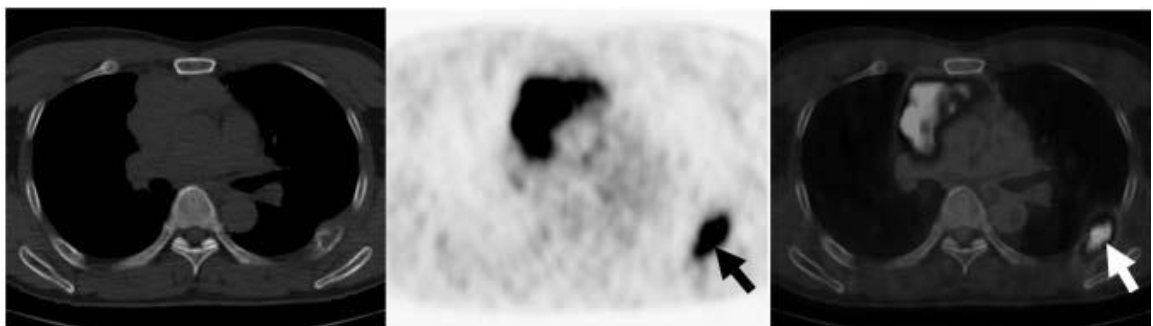
1.2.4.2. Chụp SPECT tuyến ức

Nghiên cứu các tổn thương bệnh lý tuyến ức trên SPECT đã cho những kết quả rất khác nhau. Higuchi T nghiên cứu 46 bệnh nhân nhược cơ với thallium 201 đã nhận thấy ở pha sớm, mức độ tập trung ^{201}Tl ở nhóm bệnh nhân u tuyến ức cao hơn nhóm bệnh nhân tuyến ức tăng sản và bình thường. Ở pha muộn mức độ tập trung ^{201}Tl ở nhóm u và tăng sản cao hơn nhóm tuyến ức bình thường [50]. Nghiên cứu của Lastoria S cho thấy Indium-111 được hấp thu mạnh trong các khối u tuyến ức nhưng không hấp thu ở các tuyến ức bình thường hoặc tăng sản. Tác giả gợi ý có thể sử dụng yếu tố này để phân biệt u tuyến ức. Tuy nhiên Fletcher BD nhận thấy hấp thu Indium-111 vẫn gặp ở tuyến ức tăng sản. Mặt khác nghiên cứu của Rosati MS cho thấy mặc dù u tuyến ức hấp thu mạnh Indium-111, nhưng chỉ có 27% các u tuyến ức tái phát hấp thu Indium-111 [51]. Kết quả chòng chéo giữa các nghiên cứu này đã chỉ ra tính không đặc hiệu của phương pháp chụp SPECT tuyến ức. Kết hợp với giá thành cao, nhiễm xạ, độ phân giải thấp nên SPECT ít được sử dụng trong thực tế đánh giá các tổn thương tuyến ức [7],[51].

1.2.4.3. Chụp PET-CT tuyến ức

Đã có nhiều nghiên cứu về vai trò của PET-CT trong đánh giá các khối u tuyến ức. Mục đích của các nghiên cứu này là xác định các chỉ số phân biệt các khối u tuyến ức theo tổn thương mô bệnh học, trong đó chủ yếu là phân biệt ung thư tuyến ức với các khối u khác. Trên cơ sở phân loại mô bệnh học các khối u tuyến ức của WHO [52],[53], các nghiên cứu chia các khối u tuyến

ức làm 3 nhóm: nhóm nguy cơ thấp (u típ A, AB, B1), nguy cơ cao (B2, B3) và ung thư tuyến ức [54],[55]. Sung YM nhận thấy giá trị độ hấp thu chuẩn glucose (Standardized Uptake Value – SUV) lớn nhất của nhóm ung thư tuyến ức là $10,5 \pm 4,68$, cao hơn nhóm nguy cơ thấp và cao là $4 \pm 0,42$ và $5,6 \pm 0,9$. Đồng thời, mức độ hấp thu ^{18}F FDG của nhóm ung thư đồng nhất hơn hai nhóm kia. PET-CT cũng có giá trị hơn CLVT đơn thuần trong phát hiện hạch và nốt di căn màng phổi [56]. Shibata H sử dụng ^{18}F FDG và ^{11}C -Acetate đã nhận thấy tất cả các khối ung thư đều có giá trị ^{18}F FDG -SUV $\geq 6,3$. Tất cả các khối u típ A, AB đều có giá trị ^{18}F FDG -SUV $< 6,3$ và giá trị ^{11}C -Acetate-SUV $\geq 5,7$. Tác giả chỉ ra PET-CT với ^{18}F FDG và ^{11}C -Acetate có giá trị dự báo tổn thương mô bệnh học u tuyến ức [57]. Ngược lại, nghiên cứu tại trung tâm ung thư Anderson trên 31 bệnh nhân u tuyến ức lại cho thấy giá trị hấp thu SUV là thay đổi và không phân biệt được bệnh ở giai đoạn sớm và giai đoạn tiến triển [45]. Mặc dù việc tăng hấp thu ^{18}F FDG có thể gợi ý nghĩ đến bệnh đang hoạt động, tuy nhiên hiện tượng này cũng xảy ra tương đối phổ biến đối với tuyến ức bình thường và tăng sản ở trẻ em và người dưới 40 tuổi [58]. Chính vì vậy, mục đích chính của PET-CT vẫn là xác định di căn xa. Vai trò trong quản lý các khối u tuyến ức còn chưa được xác định rõ [45].



Hình 1.4. Hình PET-CT ung thư tuyến ức [56]. Hình CT, PET và PET-CT ở bệnh nhân ung thư tuyến ức cho thấy khối u hấp thu ^{18}F FDG cao và đồng nhất (SUV lớn nhất 16,6).

1.2.5. Một số phương pháp ít được sử dụng khác

1.2.5.1. Chụp mạch máu tuyến ức chọn lọc

Kỹ thuật này đã được các tác giả Seldinger R, Kreel L... thực hiện vào những năm 60 của thế kỷ trước. Có thể thực hiện qua đường động mạch hoặc tĩnh mạch. Đánh giá tổn thương tuyến ức dựa trên sự thay đổi đặc điểm mạch máu tuyến ức. Mạch tân tạo gặp trong tăng sản tuyến ức, mạch bệnh lý gặp trong u tuyến ức, mạch bị chèn đẩy hoặc vùng vô mạch gặp trong u hoặc kén tuyến ức. Tuy nhiên, trong thực tế phương pháp này không được áp dụng vì kỹ thuật phức tạp mà hiệu quả thấp [2].

1.2.5.2. Chụp X quang lồng ngực cắt lớp thường có bơm khí trung thất

Kỹ thuật được thực hiện lần đầu tiên trên thế giới từ những năm 1930 bởi các tác giả Condorelli, Luigi, Bariety, Coury... Tại Việt Nam, kỹ thuật được thực hiện tại Bệnh viện Quân y 103 từ năm 1986 bởi các tác giả Nguyễn Văn Thành, Đồng Sỹ Thuyên, Ngô Văn Hoàng Linh, Thái Khắc Châu... Tuy nhiên, từ khi chụp CLVT ra đời, phương pháp này hoàn toàn không còn được sử dụng trong thực hành lâm sàng [2].

1.2.5.3. Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có bơm khí trung thất

Kỹ thuật này đã được thực hiện và nghiên cứu từ lâu trên thế giới. Sone S và cộng sự [59] đã sử dụng CLVT trước và sau bơm khí trung thất ở bệnh nhân nhược cơ để nghiên cứu các cấu trúc đường bờ giải phẫu trung thất. Tác giả nhận xét bơm khí trung thất có thể giúp phát hiện các u tuyến ức nhỏ, nhưng cũng khuyến cáo cần cân nhắc lợi hại của kỹ thuật này. Nghiên cứu của Uchimura F và Kubota H năm 1992 cho thấy bơm khí trung thất có thể giúp chụp CLVT cải thiện độ chính xác trong đánh giá tình trạng xâm lấn của khối u với các cơ quan xung quanh từ 41% lên tới 85% [60]. Tuy nhiên, từ đó đến nay trên thế giới cũng không có thêm báo cáo nào về kỹ thuật này. Có thể sự phát triển của các máy chụp CLVT thế hệ mới với độ phân giải

không gian cao, lớp cắt mỏng, khả năng tái tạo đa bình diện cùng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh tiên tiến khác khiến kỹ thuật này hiện không còn được sử dụng trên thế giới.

Tất cả những vấn đề nêu trên cho thấy: mục đích chính của chẩn đoán hình ảnh trong đánh giá tổn thương tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ là phân biệt u tuyến ức với tuyến ức bình thường và tăng sản [5]. Trong đó, chụp CLVT là phương pháp hay được sử dụng nhất. Việc phân biệt dựa trên những đánh giá về mặt hình thái. U tuyến ức là khối mô mềm khu trú, tăng sản là hình tuyến to lan tỏa cả hai thùy. Tuy nhiên các nghiên cứu đã chỉ ra rằng trong nhiều trường hợp chụp CLVT khó có thể phân biệt u với tăng sản tuyến ức. Tăng sản có thể biểu hiện như một khối mô mềm khu trú và ngược lại, u tuyến ức có thể biểu hiện như một tuyến ức to lan tỏa cả hai thùy [7],[8]. Trong những trường hợp này, CHT đã được sử dụng để bổ sung thêm các thông tin hữu ích [51].

1.3. Chụp cộng hưởng từ tuyến ức

Cộng hưởng từ là một kỹ thuật hiện đại mới được áp dụng trong chẩn đoán bệnh lý tuyến ức nói riêng cũng như trung thất nói chung. Kỹ thuật này khắc phục các nhược điểm của chụp CLVT là bệnh nhân bị phơi nhiễm phóng xạ và có thể dị ứng với iod trong chất cản quang [8],[9]. Dựa trên nguyên lý cộng hưởng của hạt nhân nguyên tử nên kỹ thuật này hoàn toàn không độc hại. Hình ảnh CHT có độ phân giải với mô mềm cao nên phương pháp này có thể cung cấp nhiều thông tin bổ sung cho chụp CLVT các tổn thương ở trung thất. Đối với tuyến ức, CHT càng có nhiều giá trị. Cộng hưởng từ chụp trực tiếp trên nhiều bình diện nên có thể xác định tuyến ức dễ dàng trên bình diện đứng dọc (sagittal). Chuỗi xung dịch chuyển hóa học (chemical shift) cho phép đánh giá tình trạng thâm nhiễm mỡ vốn rất thường gặp ở tuyến ức [7]. Trên cơ sở đó có thể phân biệt u tuyến ức với tuyến ức

bình thường hoặc tăng sản. Chuỗi xung khuếch tán cho phép dự báo khả năng lành tính hoặc ác tính của tổn thương [6]. Tuy nhiên, phương pháp này cũng có điểm hạn chế. Trước tiên là những điểm hạn chế chung của kỹ thuật CHT như đòi hỏi trang bị hiện đại, giá thành cao, hạn chế trong đánh giá các tổn thương ở phổi... Đối với trung thất, do thời gian chụp kéo dài nên hình ảnh thu được sẽ bị chi phối bởi cử động hô hấp và đặc biệt là nhịp đập của tim. Những cử động này khiến cho hình ảnh bị nhiễu, các đường bờ không rõ nét [9]. Để khắc phục nhược điểm này, kỹ thuật chụp CHT trung thất và tuyến ức đòi hỏi tuân thủ theo một quy trình chặt chẽ. Đó là việc lựa chọn các chuỗi xung, các mặt phẳng cắt phù hợp nhằm đảm bảo hình ảnh thu được có độ phân giải không gian tốt, cung cấp đầy đủ thông tin các tổn thương bệnh lý tại đây.

1.3.1. Đặc điểm kỹ thuật và các chuỗi xung chụp cộng hưởng từ tuyến ức

Tuyến ức có một số đặc điểm giải phẫu đặc biệt liên quan đến việc lựa chọn chuỗi xung CHT phù hợp. Thứ nhất, do tuyến ức nằm trong lồng ngực, áp sát vào tim và các mạch máu lớn ở trung thất nên tuyến bị ảnh hưởng bởi cả cử động hô hấp, nhịp đập của các mạch máu lớn và nhịp co bóp của tim [9]. Thứ hai, tuyến ức có hiện tượng thâm nhiễm mỡ mạnh, nhất là ở những người qua tuổi trưởng thành [8]. Chính vì vậy các chuỗi xung chụp tuyến ức phải đảm bảo tránh tình trạng nhiễu do nhịp thở và cử động co bóp của tim, đồng thời đánh giá được tình trạng thâm nhiễm mỡ.

Chưa có sự thống nhất giữa các tác giả, các tổ chức về quy trình và các chuỗi xung cụ thể để chụp CHT trung thất nói chung cũng như tuyến ức nói riêng. Để tránh nhiễu do cử động hô hấp gây ra, đơn giản nhất là sử dụng công thở và kỹ thuật nín thở khi chụp. Pederbach M [61] sử dụng các chuỗi xung T2-HASTE (single-shot half-Fourier turbo spin-echo), T2-weighted turbo spin-echo và T1-weighted 2D, 3D fast gradient-echo (GRE) để chụp

khi nín thở. Chuỗi xung cơ bản gồm xung định vị GRE, bình diện axial hoặc coronal chuỗi xung T2-HASTE và axial T1-weighted 3D fast GRE trước và sau tiêm đối quang từ [38],[61],[62]. Để tránh nhiễu do hoạt động co bóp của tim, sử dụng công tim khi chụp các chuỗi xung T1, T2. Bên cạnh đó, bổ sung thêm chuỗi xung đồng pha và nghịch pha để đánh giá thâm nhiễm mỡ tuyến ức [7],[39]. Chuỗi T2 STIR (T2-weighted short tau inversion recovery turbo spin-echo) để phát hiện hạch trung thất cũng như tổn thương xương [38],[63]. Chụp động học nhiều pha để đánh giá tổn thương các mạch máu và khoảng không gian giữa các cơ quan. Chuỗi xung Steady-state GRE cung cấp thông tin về cử động hô hấp của phổi, hoạt động của tim và các mạch máu lớn [38].

Trên cơ sở các ý kiến như vậy, Ackman đã nêu các chuỗi xung chụp CHT tuyến ức và đã được Hiệp hội X quang Mỹ (American Roentgen Ray Society) chấp nhận như sau [9]

Bảng 1.1. Các chuỗi xung chụp CHT tuyến ức theo Ackman

Hãng Chuỗi xung	GE	Siemens	TR	TE	Thick
Coronal ultrafast spin-echo localizer	SSFSE	HASTE	1000	102	5
Optional coronal balanced GRE localizer	FIESTA	TrueFISP	269.5	1.22	6
Axial in- and out-of-phase T1W fast incoherent GRE imaging	In- and out-of-phase FSPGR	In- and out-of-phase turbo FLASH	188	4.2/2.1	5
Axial double IR T1W imaging with CG	Double IR FSE with CG	Double IR TSE with CG	750	29	6

Axial double IR T2W imaging with CG	Double IR prep FSE	Double IR prep TSE with CG	2000	135	6
Sagittal double IR T2W imaging with CG and fat saturation	Double IR prep FSE and fat suppression	Double IR prep TSE with CG and SPAIR	2000	135	6
Axial balanced GRE imaging with CG	FIESTA	TrueFISP	269.5	1.22	6
Axial pre and post contrast 3D fast spoiled GRE imaging	LAVA	VIBE	5.22	2.41	3

Như vậy, quy trình chụp CHT tuyến ức bao gồm các chuỗi xung T1, T2, T2 xóa mỡ của kỹ thuật máu đen có sử dụng cổng tim. Ngoài ra để đánh giá mức độ thâm nhiễm mỡ, sử dụng chuỗi xung T1 đồng pha và nghịch pha. Chuỗi xung 3D trước và sau tiêm đối quang từ đánh giá mức độ ngấm thuốc của tổn thương.

1.3.1.1. Kỹ thuật cộng hưởng từ máu đen (black blood)

Dựa trên sự khác nhau giữa các phân tử trong lòng mạch chuyển động và các tổ chức xung quanh đứng yên, CHT được dùng để đánh giá tình trạng bệnh lý mạch máu. Đối với chụp mạch máu cộng hưởng từ (MRI angiography) không dùng thuốc đối quang, kỹ thuật máu đen hay được sử dụng để đánh giá tình trạng thành mạch [64].

Kỹ thuật máu đen thực hiện dựa trên nguyên lý hiệu ứng trống dòng (flow void). Hiệu ứng này thể hiện là tình trạng các mạch máu không có tín hiệu khi chụp bằng các xung điểm vang spin, nhất là khi thời vang TE tương đối dài. Khi chịu tác động của chuỗi xung này, khối máu đang chuyển động chỉ nhận được xung kích thích mà không nhận được xung tái lập làm cho tình

trạng lệch pha của các proton trong khối máu dưới tác dụng của thang từ không được điều chỉnh. Điều này dẫn đến trong lòng mạch không có tín hiệu và cho máu đen. Đối với các vị trí có nhiều mạch máu chuyển động theo nhiều hướng khác nhau như tim, quai động mạch chủ, hiệu ứng trống dòng đạt được bằng kỹ thuật khử dòng đảo kép (double inversion).

Trong kỹ thuật máu đen, lòng mạch có màu đen nên dễ bộc lộ những tổn thương ở thành mạch. Do tuyến ức áp sát vào các mạch máu lớn ở cuống tim và trung thất, chuỗi xung máu đen cho phép phát hiện rõ ranh giới cũng như sự xâm lấn của tuyến vào các thành mạch [64],[65].

1.3.1.2. Cổng tim

Do mặt sau tuyến ức dính vào tim và các mạch máu lớn, tuyến sẽ bị dịch chuyển cùng với hoạt động co bóp của tim. Điều này làm cho hình ảnh của tuyến ức trên phim CHT bị nhòe, không xác định được tổn thương. Để tránh điều này, một phương pháp ghi hình theo hoạt động điện của tim được áp dụng và được gọi là kỹ thuật ghi hình theo cổng tim.

Hoạt động co bóp của tim tuân theo một quy luật nhất định. Điều này được xác định trên sóng điện tim. Một thời điểm như nhau của các nhịp tim trên sóng điện tim, vị trí của tim là như nhau. Vì vậy, một lát cắt thay vì chụp liên tục, được chia làm nhiều lần ghi hình tại một thời điểm cố định trong các chu kỳ tim [65]. Mỗi lần ghi hình này chỉ thực hiện trong một khoảng khắc cực ngắn. Điều này giúp đảm bảo cho hình ảnh thu được không bị nhiễu do chuyển động của tim.

Như vậy sử dụng các chuỗi xung T1, T2, T2 xóa mờ thực hiện với kỹ thuật máu đen và sử dụng cổng tim có thể giúp thu được hình ảnh giải phẫu rõ nét về tuyến ức. Các hình ảnh này cung cấp thông tin chi tiết về vị trí, hình dạng, đường bờ, cường độ và mức độ đồng nhất tín hiệu của tuyến. Đánh giá tình trạng hoại tử, chảy máu và mức độ xâm lấn của u tuyến ức vào các mạch

máu lớn ở trung thất. Phát hiện hạch trung thất cũng như dịch ở màng phổi.

1.3.1.3. Chuỗi xung đồng pha và nghịch pha (in-phase và opposed-phase)

Chuỗi xung đồng pha và nghịch pha được thu nhận dựa trên sự khác biệt độ xê dịch hóa học giữa nước và mỡ. Tín hiệu cộng hưởng từ được tạo nên từ các proton trong nguyên tử H của phân tử nước H_2O . Các proton này khi đặt vào trong một từ trường sẽ có tần số cộng hưởng hay tần số quay được xác định bằng phương trình Larmor. Bên cạnh đó, khi các nguyên tử H tham gia vào cấu trúc phân tử, tần số quay còn phụ thuộc vào vị trí của proton trong phân tử và liên kết hóa học của nó với các nguyên tử khác. Sự khác biệt giữa tần số cộng hưởng của proton do liên kết hóa học và vị trí của các proton trong phân tử được gọi là độ xê dịch hóa học. Đơn vị đo sự khác biệt này là ppm (parts per million) hay đơn vị phần triệu. Các đo đạc cho biết độ xê dịch hóa học giữa nước và mỡ là 3,5ppm, tức là các proton trong nguyên tử H của phân tử nước quay nhanh hơn trong phân tử mỡ khoảng 3,5 phần triệu. Độ xê dịch hóa học không thay đổi theo từ trường bên ngoài [64].

Đối với các tổ chức có cả mỡ và nước như tuyến ức, tụy, tuyến thượng thận... hiện tượng xê dịch hóa học này được ứng dụng để đánh giá mức độ nhiễm mỡ của tổ chức. Khi được kích thích, lúc đầu các proton trong nguyên tử H của nước và mỡ cùng quay đồng pha với nhau (in phase). Do nước quay nhanh hơn nên chúng bắt đầu lệch pha cho đến khi chúng lệch nhau 180° . Khi này chúng nghịch pha hay đối pha nhau (opposed phase). Lúc này tín hiệu chung giảm đến mức thấp nhất. Chúng tiếp tục quay và sau một thời gian như trên, các proton trong nguyên tử H của nước và mỡ trở về đồng pha với nhau. Khi này tín hiệu chung có cường độ mạnh nhất. Đo tín hiệu tại các thời điểm này sẽ thu được hình đồng pha và nghịch pha. Nói một cách khác, có thể coi hình đồng pha là hình có tín hiệu nước + mỡ. Còn hình nghịch pha là hình có tín hiệu nước – mỡ. Đối với từ trường 1.5T, hình nghịch pha được xác định

tại thời điểm 2,3ms. Còn hình đồng pha ở thời điểm 4,6ms [66].

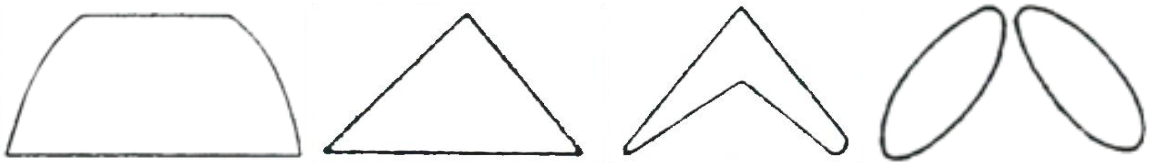
1.3.2. Các thông số đánh giá tuyến ức và u tuyến ức trên cộng hưởng từ

1.3.2.1. Vị trí

Thông thường tuyến ức nằm ở trung thất trước, ngay phía trước các mạch máu lớn. Đối với u tuyến ức, cần xác định khối u nằm ở thùy nào, phát triển về một bên hay cả hai bên đường giữa [67].

1.3.2.2. Hình dạng

Tuyến ức có nhiều dạng hình khác nhau. Ở trẻ nhỏ, tuyến thường có dạng hình tứ giác. Các lứa tuổi khác, tuyến có các dạng hình tam giác, hình mũi tên hoặc hình hai thùy [5],[6].

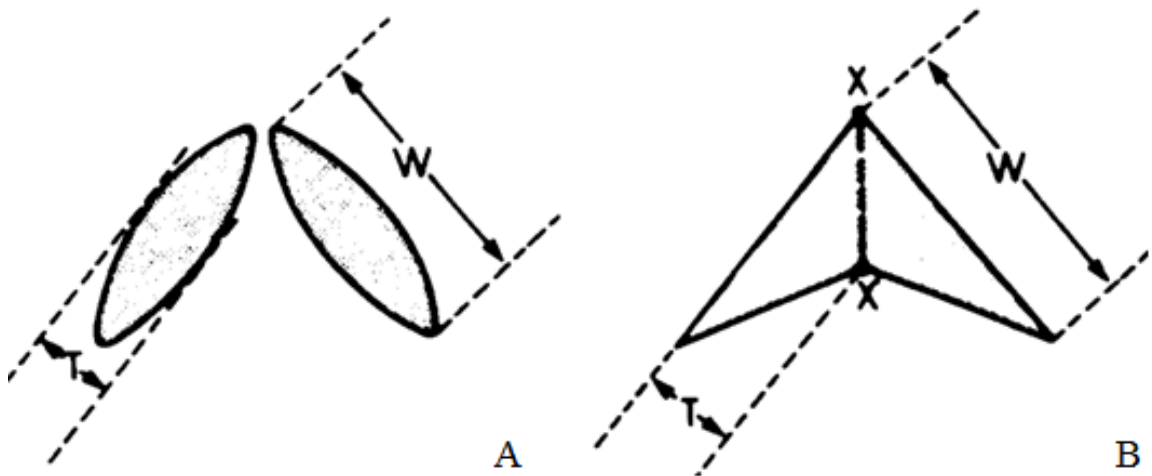


Hình 1.5. Các dạng hình tuyến ức

Đối với u tuyến ức, các nghiên cứu chia làm ba dạng hình ảnh chính là hình tròn, hình bầu dục và hình dạng mảng. U tuyến ức được coi là hình tròn khi tỷ lệ giữa chiều dài và chiều rộng là nhỏ hơn 1,5. Khi tỷ lệ này từ 1,5 đến < 3 , khối u được coi là hình bầu dục. Khi tỷ lệ chiều dài và chiều rộng ≥ 3 , khối u được xác định là có hình dạng mảng [68].

1.3.2.3. Kích thước

Do chụp trực tiếp cả ba bình diện, CHT có thể xác định được kích thước theo ba chiều của từng thùy tuyến ức. Tuy nhiên trên thực tế, kích thước tuyến chủ yếu được xác định trên bình diện cắt ngang (axial). Trên bình diện này, tuyến ức có nhiều hình dạng khác nhau, hay gặp nhất là hình mũi tên và hình hai thùy. Kích thước chiều rộng và chiều dày từng thùy ở các dạng hình này được xác định theo sơ đồ của Baron RL như sau [34]



Hình 1.6. Sơ đồ đo kích thước tuyến ức theo Baron RL. Chiều rộng (W) và chiều dày (T) đối với tuyến ức hình hai thùy (A) và hình mũi tên (B).

Đối với u tuyến ức, kích thước khối u được xác định theo cả ba bình diện. Kích thước chiều dài của khối u được xác định trên hình axial ở lớp cắt mà chiều dài đo được là lớn nhất. Kích thước chiều rộng được đo vuông góc với chiều dài trên cùng lớp cắt đó [67]. Kích thước chiều dày của khối u là kích thước lớn nhất trên bình diện đứng dọc.

1.3.2.4. Đường bờ

Đường bờ của tuyến ức thay đổi nhiều theo tuổi từ các cạnh lồi ở trẻ em, các cạnh thẳng ở người trưởng thành, cho đến các cạnh lõm ở người già. Đối với u tuyến ức, đường bờ khối u được chia làm ba dạng là bờ nhẵn đều, bờ có nhiều múi, thùy và dạng đường bờ không xác định [68]. Bờ được đánh giá là nhẵn đều khi không có hình gai nhọn nào trên đường bờ. Khi này các khối u thường có hình cầu hoặc bầu dục. Đường bờ được đánh giá là nhiều múi, thùy khi khối u có các cạnh lồi, các nốt nhỏ sần sùi nằm giữa các thùy của khối u [67].

1.3.2.5. Vỏ bao

Tuyến ức có một bao xơ mỏng bao bọc. Có thể phân biệt rõ bao xơ giảm tín hiệu với lớp mỡ trung thất tăng tín hiệu xung quanh. Việc xác định

bao thường trên hình T1. Đó là viền giảm tín hiệu mỏng (thường $< 2\text{mm}$) bao quanh chu vi tuyến. Đối với u tuyến ức, bao xơ có thể bị phá hủy hoặc còn nguyên vẹn. Đánh giá bao xơ của u tuyến ức theo ba mức độ: còn nguyên vẹn gần như hoàn toàn, còn một phần và không có bao. Khi thấy được $\geq 2/3$ chu vi bao, vỏ bao được xác định còn gần hoàn toàn. Khi thấy được $< 2/3$ chu vi bao, vỏ bao được xác định còn một phần [54].

1.3.2.6. Vách xơ

Thấy trong các trường hợp u tuyến ức. Các dải xơ thường có tín hiệu giảm hoặc cũng có thể tăng, có thể tạo thành mạng lưới hoặc không, chạy từ vỏ bao vào trung tâm. Các dải xơ này chia cắt khối u làm cho khối u có dạng nhiều thùy, nhiều múi [54].

1.3.2.7. Tín hiệu tuyến trên xung T1 và T2

Tín hiệu tuyến ức trên phim CHT được đánh giá bằng cách so sánh với tín hiệu của các cơ thành ngực và tổ chức mỡ ở trung thất. Tín hiệu của tuyến được xác định là thấp hơn, tương đương hoặc cao hơn cơ thành ngực, thấp hơn hoặc tương đương tổ chức mỡ. Tín hiệu tuyến còn được xác định là đồng nhất hoặc không đồng nhất. Đánh giá này được thực hiện bằng việc quan sát cường độ tín hiệu cả trước và sau tiêm đối quang từ [54].

1.3.2.8. Chảy máu, hoại tử hoặc có nang

Do CHT có độ tương phản rất tốt, nhất là đối với các mô mềm, chúng ta có thể nhận thấy mức độ không đồng nhất tín hiệu của tuyến. Tính chất không đồng nhất tín hiệu đó có thể là do tính không đồng nhất của tuyến, do các nang, các ổ hoại tử hoặc chảy máu. Các nang có tín hiệu dịch đặc trưng giảm trên T1, tăng trên T2. Thường có dạng các nốt tròn nhỏ, bờ đều, ranh giới rõ. Có thể thấy các nốt dày ở thành nang [9],[33]. Các ổ hoại tử có tính chất tín hiệu tương tự nhưng hình dạng thường không tròn đều như nang. Tín hiệu các ổ chảy máu thay đổi theo giai đoạn. Thường gặp nhất là giai đoạn

bán cấp tăng tín hiệu trên cả T1 và T2. Ở giai đoạn muộn, ổ chảy máu giảm tín hiệu trên cả T1, T2 và T2 xóa mỡ [54].

1.3.2.9. Xâm lấn

Đánh giá xâm lấn trên phim CHT tốt hơn chụp CLVT do có độ tương phản cao hơn, nhất là trong trường hợp không sử dụng thuốc cản quang [6]. Trên hình CHT, xâm lấn mạch máu được xác định khi khối u tiếp giáp và làm thay đổi tín hiệu đường bờ của các mạch máu. Khối u cũng có thể gây tắc nghẽn mạch máu, huyết khối [54]. Khi này, cần phải xác định có bao nhiêu phần trăm chu vi mạch máu tiếp giáp với khối u. Đồng thời, cần đánh giá tình trạng hẹp và biến dạng mạch máu do sự xâm lấn của khối u gây nên [67].

1.3.2.10. Hạch trung thất

Các hạch sinh lý bình thường ở trung thất thường tròn, nhỏ, kích thước 3 – 6mm, nằm ở vị trí giải phẫu. Thường đồng tín hiệu trên T1, tăng nhẹ tín hiệu trên T2. Các u hạch hoặc hạch di căn thường to, bờ nhiều múi, thùy, đa cung, ngấm đối quang từ sau tiêm. Trên CHT, xác định có hạch khi phát hiện các nốt có đường kính > 10mm trên các lớp cắt ngang [54],[67].

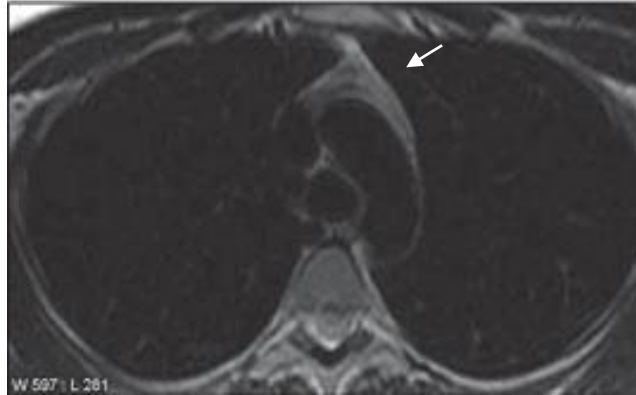
1.3.2.11. Dịch màng phổi

Hình có tín hiệu dịch giảm trên T1, tăng trên T2 ở vị trí khoang màng phổi. Các u tuyến ức ít khi gây tràn dịch màng phổi. Thường gặp ở các trường hợp ung thư tuyến ức [67].

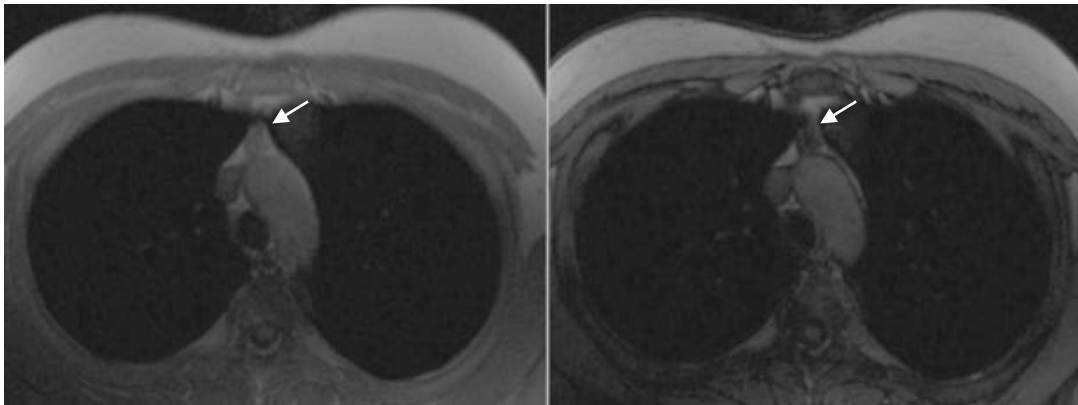
1.3.3. Đặc điểm hình ảnh một số tổn thương tuyến ức trên cộng hưởng từ

Các đặc điểm hình dạng, đường bờ và kích thước tuyến ức trên phim CHT cũng tương tự như trên CLVT. Theo độ tuổi, ở trẻ nhỏ, tuyến có hình tứ giác với các cạnh lồi chiếm gần toàn bộ trung thất trước. Ở độ tuổi dậy thì 13 – 19, tuyến có kích thước lớn nhất, hình tam giác hoặc hai thùy với các cạnh thẳng. Ngoài 30 tuổi, tuyến bắt đầu teo nhỏ dần với các cạnh lõm. Về kích thước tuyến, các tác giả nhận thấy trên CHT chiều dày tuyến ức có xu hướng

lớn hơn trên chụp CLVT [38]. Đó là do CHT có độ phân giải tốt hơn CLVT, nên có thể dễ dàng phát hiện các phần tuyến ức bị thâm nhiễm mỡ cũng như phát hiện tốt hơn các đường bờ của tuyến [9],[29].



Hình 1.7. Hình tuyến ức bình thường trên xung T2 [9]. Tuyến hình tam giác, tín hiệu trên T2 không đồng nhất, cao hơn cơ, thấp hơn mỡ.



Hình 1.8. Hình tuyến ức tăng sản trên xung đồng pha và nghịch pha [8]. Tuyến có hình khối nhỏ ngay sau xương ức. Trên hình nghịch pha giảm tín hiệu so với hình đồng pha.

Cường độ tín hiệu của tuyến ức trên phim CHT được so sánh với cơ thành ngực và tổ chức mỡ. Trên T2, cường độ tín hiệu tuyến ức ít thay đổi theo tuổi. Tuyến có cường độ lớn hơn cơ thành ngực và gần bằng mỡ [8],[9]. Trên ảnh T1, cường độ tín hiệu tuyến thay đổi phụ thuộc vào quá trình thâm nhiễm mỡ. Ở người trẻ tuyến có cường độ trung bình, tăng nhẹ so với cơ

thành ngực và có thể phân biệt dễ dàng các thành phần mỡ của trung thất có cường độ tín hiệu cao hơn. Cùng với quá trình thâm nhiễm mỡ, tuyến tăng dần tín hiệu trên T1, đến gần bằng mỡ. Ở người già, do tuyến ức bị thâm nhiễm mỡ toàn bộ nên tăng mạnh tín hiệu trên cả T1 và T2 tương tự như tổ chức mỡ. Tuyến thường đồng nhất tín hiệu trên cả hình T1 và T2 [5],[14].

Tương tự như trên hình chụp CLVT, trên CHT tuyến ức tăng sản thường biểu hiện dạng to lan tỏa, đối xứng và vẫn giữ hình dạng bình thường của tuyến. Tuyến hình tam giác, mũi tên hoặc hai thùy với các cạnh lồi. Kích thước bằng hoặc to hơn tuyến ức bình thường. Để phân biệt một tuyến ức bình thường với tuyến ức tăng sản, bên cạnh các đặc điểm về kích thước, hình dạng, đường bờ đã nêu trong phần CLVT, các tác giả đã gợi ý: tuyến ức tăng sản có thể có các nốt tín hiệu mô mềm nhỏ, đường kính > 7mm mà tuyến ức bình thường không có [9]. Bên cạnh hình dạng như tuyến ức bình thường, các nghiên cứu đã cho thấy có khoảng 20% các trường hợp tăng sản nang lympho có dạng một khối mô mềm khu trú [41] và không phân biệt được về mặt hình thái với một khối u tuyến ức. Trong những trường hợp này, các chuỗi xung đồng pha và nghịch pha của CHT có giá trị phân biệt bằng cách phát hiện hiện tượng thâm nhiễm mỡ của tuyến. U tuyến ức hoàn toàn không có sự thâm nhiễm mỡ, trong khi tuyến ức bình thường và tăng sản có hiện tượng thâm nhiễm mỡ mạnh ở những người trên 16 tuổi [6],[69].

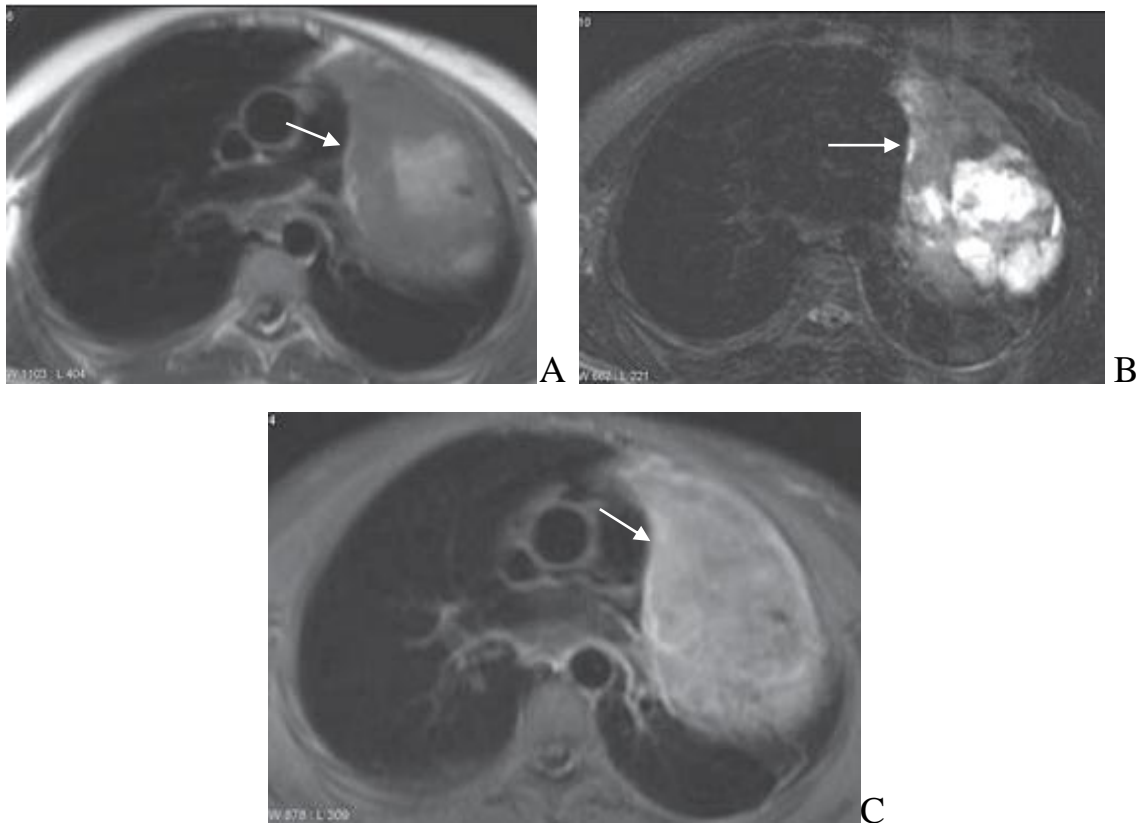
U tuyến ức là khối u thường gặp nhất ở trung thất trước đối với người lớn tuổi. Các nghiên cứu cho thấy, có tới 50% trường hợp các khối u này gây ra tình trạng nhược cơ trên lâm sàng [4],[8]. Các khối u tuyến ức được phân chia thành nhiều nhóm theo giải phẫu bệnh. Theo tổ chức y tế thế giới WHO, u biểu mô tuyến ức được chia thành các típ A, AB, B1, B2, B3 và ung thư. Trong đó típ A, AB, B1 được coi là u nguy cơ thấp, còn típ B2, B3 xếp vào nhóm u nguy cơ cao [54],[55]. Tuy nhiên, trên thực tế lâm sàng, hay sử dụng

phân loại giai đoạn u của Masaoka A hơn cả. Điều này liên quan đến chiến lược điều trị ngoại khoa và tiên lượng diễn biến của bệnh.

Trên hình CHT, các u tuyến ức có cường độ tín hiệu tương tự như tuyến ức bình thường. Trên ảnh T1, các khối u có cường độ tín hiệu trung gian: cao hơn so với cơ thành ngực, nhưng thấp hơn mỡ. Trên ảnh T2, các u có tín hiệu gần bằng mỡ. Xung quanh u thường có vỏ xơ bao bọc. Đó là viền giảm tín hiệu bao quanh khối u. Các vách xơ giảm tín hiệu chia cắt bên trong làm cho khối u có dạng đa thùy. Đa số u tuyến ức có tín hiệu đồng nhất trên T1 và T2. Tuy nhiên do hiện tượng hoại tử, chảy máu, thoái hóa nang, vôi hóa... có khoảng 1/3 các khối u có tín hiệu không đồng nhất [45]. Trên T1 tín hiệu giảm do hoại tử, nang, tăng do chảy máu. Trên T2, tín hiệu tăng do nang, giảm do chảy máu, vôi hóa, các ổ collagen [38],[70]. Sự xâm lấn của khối u liên quan mật thiết đến hình dạng và các cấu trúc đường bờ. Nghiên cứu của Inoue và cộng sự đã chỉ ra rằng các khối u hình tròn, có bao, bờ rõ thường là u tít A [70]. Tomiyama N nghiên cứu 53 bệnh nhân u tuyến ức thấy bờ mịn, hình tròn thường là tít A. Vôi hóa thường gặp ở tít B. Đường bờ không xác định hay gặp ở bệnh nhân ung thư [71]. Đối với ung thư biểu mô tuyến, các khối u thường nhiều múi, bờ không đều. Rất hay gặp các vùng hoại tử, xuất huyết trong khối u [9],[54]. U thường xâm lấn rất mạnh vào các thành phần lân cận ở trung thất.

Nang tuyến ức chiếm một tỷ lệ không nhỏ trong các khối u ở trung thất trước. Có tới 40% u tuyến ức có nang [72]. Các nang này có thể bẩm sinh hoặc là u tuyến ức thoái hóa nang. Phân biệt hai dạng tổn thương này có ý nghĩa rất quan trọng trong điều trị ngoại khoa. Các nang bẩm sinh thường tròn, bờ nhẵn, ranh giới rõ. Các nang này dịch đồng nhất, có tín hiệu đặc trưng giảm trên T1 và tăng trên T2 [47]. Các nang do u tuyến ức thoái hóa thường có thành phần dịch phức tạp. Hình T2 vẫn thường tăng tín hiệu, tuy

mức độ có thể không bằng mức tăng tín hiệu ở dịch não tủy. Hình T1 ngược lại, thay đổi từ giảm đến tăng tín hiệu phụ thuộc vào hàm lượng protein trong dịch. Đặc biệt tăng khi có hiện tượng xuất huyết trong nang. Các nang này thường có bờ không đều, thành dày, có nhiều vách xơ. Có thể thấy các nốt dày ở thành nang [9],[33].



Hình 1.9. Hình CHT u tuyến ức [9]. Khối u với hình T1 (A) tăng tín hiệu gợi ý các ổ xuất huyết. Hình T2 (B) tăng tín hiệu nghĩ đến các vùng xuất huyết, hoại tử và thoái hóa nang. Sau tiêm gado (C) khối u ngấm thuốc mạnh không đồng nhất.

Tương tự như các u nang, các u mỡ tuyến ức cũng được xác định tương đối dễ dàng trên phim chụp CHT. Đặc trưng của các u này là cường độ tín hiệu cao trên cả T1 và T2 giống như lớp mỡ dưới da. Xen kẽ có các vùng tín hiệu trung gian, biểu thị sự có mặt của các mô mềm. Các u mỡ tuyến ức thường to, có bờ rõ và đè đẩy vào các cấu trúc lân cận. Tuy vậy chúng hoàn

toàn không có hiện tượng xâm lấn [29].

1.3.4. Chẩn đoán u tuyến ức

Cũng giống như chụp CLVT, việc chẩn đoán u tuyến ức là tương đối dễ dàng đối với các trường hợp khối u to gây thay đổi đường bờ của tuyến. Việc chẩn đoán khi này đơn thuần chỉ cần dựa vào hình khối, đường bờ, sự xâm lấn đè đẩy của khối u vào các tổ chức xung quanh. Khi đó ta có thể thấy u tuyến ức là các khối bờ lồi hoặc nhiều múi. Khối có cường độ tín hiệu trung gian: cao hơn cơ thành ngực nhưng thấp hơn mỡ trên T1, tương tự mỡ trên T2. Sau tiêm đối quang từ, khối u ngấm thuốc [18],[29],[34].

Đã có nhiều nghiên cứu trên cả chụp CLVT và CHT cho thấy việc chẩn đoán u tuyến ức chỉ dựa đơn thuần vào kích thước, hình dạng hoặc sự thay đổi tỷ trọng cũng như cường độ tín hiệu của tuyến sẽ gặp nhiều sai sót, đặc biệt khi phân biệt u với tăng sản. Nhiều trường hợp các khối u tuyến ức biểu hiện như một tuyến ức to lan tỏa cả hai thùy. Ngược lại, có tới 20% các trường hợp tăng sản có dạng một khối mô mềm khu trú [18],[39],[41]. Điều này làm cho việc chẩn đoán trở nên khó khăn, nhất là đối với các bệnh nhân nhược cơ [31],[42]. Trong những trường hợp này CHT cho phép phân biệt u và tăng sản bằng cách đánh giá sự suy giảm cường độ tín hiệu của tuyến trên hình nghịch pha so với hình đồng pha. Tuyến ức bình thường, tăng sản ở người trưởng thành có hiện tượng thâm nhiễm mỡ mạnh. Ngược lại, các khối u tuyến ức không có hiện tượng thâm nhiễm mỡ [6]. Hiện tượng thâm nhiễm mỡ này có thể phát hiện trên CHT bằng nhiều kỹ thuật khác nhau. Trong đó, các chuỗi xung đồng pha và nghịch pha là hay được sử dụng nhất. Đây là chuỗi xung rất nhạy đối với việc phát hiện mỡ [31],[60],[61]. Ở những tổ chức bao gồm cả nước và mỡ, do sự khác biệt tần số nguyên tử H trong phân tử nước và mỡ, hình nghịch pha sẽ giảm tín hiệu so với hình đồng pha. Hiện tượng này không xảy ra ở các tổ chức chỉ bao gồm nước hoặc mỡ. Đối với

tuyến ức bình thường, các tác giả nhận thấy có sự giảm rõ rệt cường độ tín hiệu tuyến trên hình nghịch pha khi so sánh với hình đồng pha [6],[22],[55]. Hiện tượng này có thể đánh giá một cách định tính bằng quan sát cường độ tín hiệu trên hình nghịch pha rồi so sánh với hình đồng pha. Để định lượng, các tác giả tính mức độ suy giảm cường độ tín hiệu của tuyến ức trên hình nghịch pha so với hình đồng pha. Có hai chỉ số định lượng là tỷ số dịch chuyển hóa học (chemical shift ratio – CSR) và chỉ số suy giảm tín hiệu trực tiếp (signal intensity index – SII). Các chỉ số này được tính theo các công thức:

$$SII = \frac{TSI_{in} - TSI_{op}}{TSI_{in}} \times 100\% [58]$$

$$CSR = \frac{TSI_{op} / MSI_{op}}{TSI_{in} / MSI_{in}} [7]$$

Trong đó TSI_{op} là cường độ tín hiệu tuyến ức đo ở xung nghịch pha

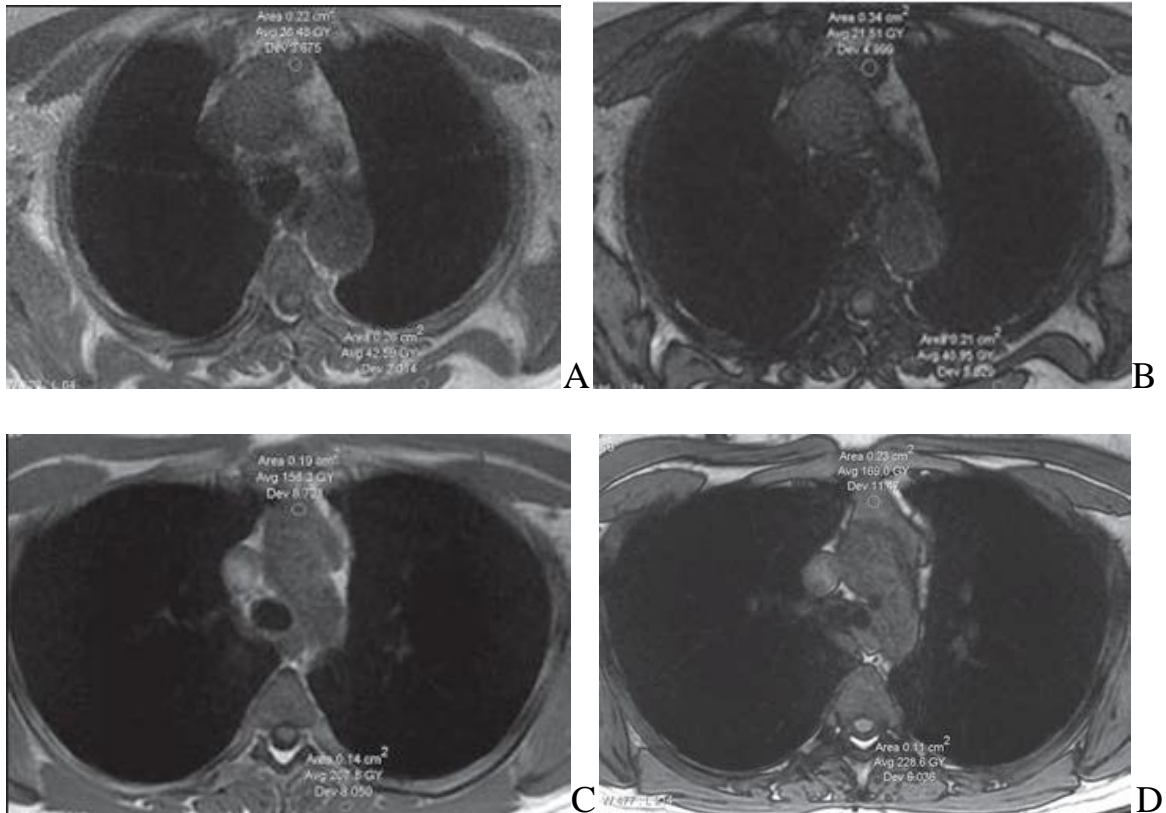
TSI_{in} là cường độ tín hiệu tuyến ức đo ở xung đồng pha

MSI_{op} là cường độ tín hiệu cơ thành ngực đo ở xung nghịch pha

MSI_{in} là cường độ tín hiệu cơ thành ngực đo ở xung đồng pha

Năm 2007, Inaoka T và cộng sự nghiên cứu sử dụng chuỗi xung đồng pha nghịch pha để phân biệt u và tăng sản tuyến ức trên 41 bệnh nhân bao gồm 23 tăng sản và 18 u. Tác giả đã thu được kết quả giá trị CSR của nhóm tăng sản tuyến ức là $0,614 \pm 0,130$, của nhóm u tuyến ức là $1,026 \pm 0,039$. Sự khác biệt ở đây có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$ [7]. Nghiên cứu của Popa G và cộng sự năm 2012 về hình ảnh tuyến ức trên các bệnh nhân nhược cơ cho thấy giá trị CSR là một tiêu chí quan trọng trong phân biệt u và không u tuyến ức. Giá trị CSR của nhóm tăng sản tuyến ức là $0,4964 \pm 0,1841$, của nhóm u tuyến ức là $1,0398 \pm 0,0244$. Sự khác biệt ở đây có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0028$ [8].

Các nghiên cứu của Inaoka T, Popa G, Majdalany BS và một số tác giả khác đều cho nhận xét là giá trị CSR có ý nghĩa trong việc phân biệt u tuyến ức với tuyến ức bình thường và tăng sản [24],[31],[60],[73].



Hình 1.10. Giá trị CSR tuyến ức tăng sản và u trên chuỗi xung đồng pha, nghịch pha [9]. Hình A, B giá trị CSR $(21,51:40,95)/(36,48:42,59) = 0,61$ nghi đến tuyến ức tăng sản. Hình C, D giá trị CSR $(169,0:228,6)/(156,3:207,8) = 0,98$ nghi đến u tuyến ức.

Thâm nhiễm mỡ của tuyến ức là một quá trình diễn biến theo thời gian cùng với sự già đi của cơ thể. Ở trẻ sơ sinh, tuyến ức là mô mềm hầu như không có thâm nhiễm mỡ. Đến tuổi trưởng thành, tuyến bắt đầu thoái hóa, teo nhỏ và thâm nhiễm mỡ. Khi về già, tuyến bị thay thế gần như hoàn toàn bằng các mô mỡ. Như vậy, giá trị CSR của tuyến ức bình thường cũng thay đổi theo tuổi. Việc xác định giá trị CSR theo tuổi vì vậy đặc biệt quan trọng.

Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá mối tương quan giữa sự suy giảm

cường độ tín hiệu tuyến ức trên xung nghịch pha với tuổi. Inaoka T và cộng sự khi nghiên cứu hình ảnh 95 tuyến ức bình thường đã nhận thấy không có sự suy giảm cường độ tín hiệu tuyến ức trên xung nghịch pha ở tất cả trẻ dưới 10 tuổi. Đối với những người từ 11 – 20 tuổi, có 70,8% có sự suy giảm cường độ tín hiệu. Sự suy giảm này là 100% ở những người từ 21 tuổi trở lên. Tác giả kết luận có thể dùng giá trị CSR để đánh giá tình trạng thâm nhiễm mỡ của tuyến ức bình thường ở người trên 11 tuổi [69]. Nghiên cứu của Pirola AM năm 2014 cho thấy chuỗi xung đồng pha và nghịch pha không phát hiện sự thâm nhiễm mỡ của tuyến ức bình thường ở tất cả đối tượng dưới 10 tuổi và phát hiện được hiện tượng này ở tất cả các đối tượng từ 16 tuổi trở lên [6].

1.4. Cập nhật các nghiên cứu về cộng hưởng từ tuyến ức

1.4.1. Tại Việt Nam

Có nhiều nghiên cứu của các tác giả Phạm Vinh Quang [74], Ngô Văn Hoàng Linh [26], Mai Văn Viện [75],[76], Nguyễn Công Minh [77], Huỳnh Quang Khánh [78]... về những khía cạnh khác nhau của bệnh nhược cơ. Các nghiên cứu này tập trung chủ yếu vào đánh giá các triệu chứng lâm sàng và các yếu tố ảnh hưởng đến bệnh nhược cơ, chỉ định, kỹ thuật và giá trị mỡ nội soi... Nghiên cứu hình ảnh tuyến ức của Mai Văn Viện [79],[80] và một vài tác giả khác [81],[82] hoàn toàn dựa trên X quang lồng ngực và chụp CLVT. CHT mới chỉ được sử dụng trong từng trường hợp đơn lẻ ở vài trung tâm ngoại khoa lớn với mục đích bổ sung thêm đánh giá về hình thái các khối u tuyến ức. Chưa có quy trình chụp thống nhất. Chưa có những nghiên cứu chuyên sâu về sử dụng CHT để đánh giá các tổn thương tuyến ức.

1.4.2. Trên thế giới

Trên thế giới, có một số nghiên cứu về CHT tuyến ức bao gồm các chuỗi xung để chụp, đặc điểm hình ảnh, so sánh giá trị của CLVT và CHT... CHT được sử dụng để xác định tổn thương tuyến ức u hoặc không u (bình

thường hoặc tăng sản), đồng thời dự báo mức độ lành ác, tổn thương mô bệnh học và giai đoạn u. Bên cạnh chuỗi xung đồng pha, nghịch pha, chuỗi xung khuếch tán cũng bước đầu được sử dụng. Razek AA và cộng sự [83] khi nghiên cứu 31 khối u tuyến ức đã xác định giá trị ADC của hai nhóm ung thư và u lành khác nhau có ý nghĩa thống kê và lần lượt là $1,09 \pm 0,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ và $1,98 \pm 0,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Trong một nghiên cứu khác năm 2014 trên 30 khối u tuyến ức bằng chuỗi xung khuếch tán, tác giả đã xác định giá trị ADC ở hai nhóm u giai đoạn sớm (giai đoạn I, II) là $1,29 \pm 0,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ và u giai đoạn muộn (giai đoạn III, IV) là $1,17 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,006$ [84].

Priola AM và cộng sự [10] khi nghiên cứu chụp CLVT và CHT ở 83 bệnh nhân nhược cơ thấy độ chính xác của CHT trong đánh giá các tổn thương tuyến ức là 97,6% cao hơn so với CLVT. Tác giả cũng cho biết giá trị CSR tối ưu để phân biệt tuyến ức tăng sản với u là 0,849 với độ chính xác 96,7% [85]. Tác giả khuyến cáo nên sử dụng CHT thay thế CLVT trong thực hành lâm sàng để đánh giá các tổn thương tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ [10]. Trong một nghiên cứu khác sử dụng chuỗi xung khuếch tán để chẩn đoán phân biệt, tác giả nhận thấy giá trị ADC tối ưu để phân biệt u tuyến ức với các trường hợp tăng sản, bình thường là $1,625 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ với Se 96,8% và Sp 79,2% [86].

So sánh CHT khuếch tán với PET-CT trong phân biệt các tổn thương lành tính và ác tính trên 28 khối u trung thất, Usuda K [87] xác định giá trị ADC của u ác là $1,56 \pm 0,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, của u lành là $2,96 \pm 0,86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa với $p < 0,0001$. Ngưỡng giá trị ADC để phân biệt u ác với u lành là $2,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Sử dụng ngưỡng này để phân biệt, chuỗi xung khuếch tán có Se 100%, Sp 83,3%, Acc 92,9%. Tương tự với PET-CT, các tác giả nhận thấy giá trị SUV của u ác là $11,30 \pm$

11,22, của u lành là $2,53 \pm 3,92$. Khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,0159$. Ngưỡng giá trị SUV để phân biệt là 2,93. Tại ngưỡng này, PET-CT có Se 93,8%, Sp 66,7%, Acc 82,1%. So sánh giá trị chẩn đoán của hai phương pháp, tác giả thấy sự khác biệt không có ý nghĩa mặc dù CHT khuếch tán dường như tốt hơn.

Nghiên cứu 35 khối u đặc trưng thất trước, Seki S và cộng sự [88] xác định giá trị ADC khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm u lành và ác tính. Tại điểm ngưỡng $1,4 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ để phân biệt u lành và ác, CHT khuếch tán có Se 92,9%, Sp 76,9%, Acc 85,2%, cao hơn so với CLVT có giá trị tương ứng là 100%, 23%, 63%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Như vậy, cho tới hiện nay, các nghiên cứu về sử dụng CHT để đánh giá u tuyến ức nói chung cũng như tuyến ức, u tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ nói riêng vẫn đang được tiếp tục thực hiện trên thế giới. Vấn đề được quan tâm là vai trò của CHT trong phân biệt các dạng tổn thương tuyến ức cũng như giá trị ngưỡng để phân biệt. Nghiên cứu về những nội dung này vì vậy rất cần thiết.

CHƯƠNG II

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân không phân biệt tuổi, giới, nghề nghiệp được chẩn đoán nhược cơ và được phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức, u tuyến ức tại Khoa Phẫu thuật lồng ngực Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Chợ Rẫy trong khoảng thời gian từ tháng 8-2014 đến tháng 2-2017.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Các bệnh nhân trên 16 tuổi, được chẩn đoán xác định nhược cơ bằng lâm sàng, test prostigmin, xét nghiệm cận lâm sàng.
- Tất cả các bệnh nhân đều được chụp CHT tuyến ức theo một quy trình thống nhất. 53 bệnh nhân trong số đó có kết quả CLVT.
- Tất cả bệnh nhân đều được phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức, u tuyến ức và có kết quả giải phẫu bệnh.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các bệnh không phải nhược cơ.
- Chụp CHT không theo đúng quy trình nghiên cứu, hình ảnh không đảm bảo chất lượng.
- Bệnh nhân không phẫu thuật, không có kết quả giải phẫu bệnh tuyến ức, u tuyến ức.

2.1.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Đáp ứng mục tiêu đánh giá giá trị của CHT trong chẩn đoán u tuyến ức, chúng tôi sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu chẩn đoán.

Cỡ mẫu để tính độ nhạy:

$$N_{Se} = \frac{TP+FN}{P_{dis}}, \quad TP + FN = \frac{Z_{\alpha}^2 \times Se \times (1-Se)}{W^2}$$

Cỡ mẫu để tính độ đặc hiệu:

$$N_{Sp} = \frac{FP+TN}{1-P_{dis}} , \quad FP + TN = \frac{Z_{\alpha}^2 \times Sp \times (1-Sp)}{W^2}$$

Trong đó

N là cỡ mẫu nghiên cứu

α là mức ý nghĩa thống kê (được quy ước bởi người nghiên cứu). α thường là 0,1 hoặc 0,05 hoặc 0,01 ứng với độ tin cậy là 90%, 95% hoặc 99%.

Z_{α} là hằng số của phân phối chuẩn.

Se: độ nhạy của CHT trong chẩn đoán u tuyến ức.

Sp: độ đặc hiệu của CHT trong chẩn đoán u tuyến ức.

TP: dương tính thật (true positive).

FP: dương tính giả (false positive).

TN: âm tính thật (true negative).

FN: âm tính giả (false negative).

W: sai số của Se và Sp mong muốn đạt được.

P_{dis} : tỷ lệ của u tuyến ức trong số bệnh nhân nhược cơ được phẫu thuật.

Áp dụng vào nghiên cứu, chúng tôi chọn các thông số như sau:

Chọn $\alpha = 0,1$ ứng với độ tin cậy là 90%. Tra bảng, hằng số $Z_{\alpha} = 1,654$.

Chọn $W = 7,5\%$.

Kết quả các nghiên cứu của Inaoka T [7], Popa G [8], Priola AM [10] cho thấy Se, Sp của CHT trong chẩn đoán u tuyến ức dao động từ 95% – 100%.

Chúng tôi chọn Se, Sp là 95%.

Nghiên cứu của Mai Văn Viện [75] trên 298 bệnh nhân nhược cơ được phẫu thuật từ năm 1999 đến năm 2010 cho thấy u tuyến ức chiếm khoảng 42%.

Chúng tôi chọn $P_{dis} = 0,42$.

Thay số vào các công thức trên, ta tính được

$$TP + FN = \frac{1,654^2 \times 0,95 \times 0,05}{0,075^2} = 23,1 \quad N_{Se} = \frac{23,1}{0,42} = 55$$

$$FP + TN = \frac{1,654^2 \times 0,95 \times 0,05}{0,075^2} = 23,1 \quad N_{Sp} = \frac{23,1}{0,58} \approx 40$$

Số bệnh nhân trong nghiên cứu là 62 đảm bảo độ tin cậy của kết quả.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Số liệu lấy theo hình thức tiền cứu. Tất cả các bệnh nhân đều được khám lâm sàng, làm những xét nghiệm cận lâm sàng theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

2.2.2. Nội dung nghiên cứu

2.2.2.1. Nghiên cứu lâm sàng

Gồm các biến số:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh nhược cơ.
- Phân độ nhược cơ.

2.2.2.2. Nghiên cứu mô bệnh học tuyến ức

Gồm các biến số:

- Đại thể: đánh giá trong và sau mổ.
- Vi thể: theo phân loại mô bệnh học của Tổ chức Y tế thế giới.

2.2.2.3. Nghiên cứu cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ

- Quy trình chụp CLVT và CHT tuyến ức.
- Các biến số hình ảnh tuyến ức, u tuyến ức trên CLVT và CHT.
- Tiêu chuẩn chẩn đoán các tổn thương tuyến ức trên CLVT và CHT.

2.2.3. Phương tiện kỹ thuật thực hiện và tiêu chuẩn đánh giá các biến số

2.2.3.1. Nghiên cứu lâm sàng

a) Kỹ thuật thực hiện

- Do các bác sỹ Khoa Phẫu thuật Lồng ngực Bệnh viện Quân y 103 và

Bệnh viện Chợ Rẫy thực hiện.

- Hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, thử test prostigmin.
- Kết quả được ghi trong bệnh án.
- Người nghiên cứu ghi chép các thông tin vào bệnh án nghiên cứu theo mẫu thống nhất.

b) Các biến số

- Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh nhược cơ
 - + Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng: tình trạng yếu cơ thay đổi trong ngày (sáng nhẹ, chiều nặng), tăng khi vận động hoặc gắng sức, giảm khi nghỉ ngơi [12],[18].
 - + Các test lâm sàng (nghiệm pháp prostigmin, điện cơ...)
- Khám lâm sàng và xác định mức độ yếu cơ theo bảng do Besinger và Toyka đưa ra và đã được Hiệp hội nhược cơ Mỹ chấp nhận [1] như sau:

Bảng 2.1. Bảng đánh giá mức độ yếu cơ theo Besinger và Toyka

Mức Động tác \ Độ	Bình thường	Yếu cơ nhẹ	Yếu cơ vừa	Yếu cơ nặng
Dạng tay	> 180 giây	60 – 180 giây	10 – 60 giây	< 10 giây
Dạng chân	> 45 giây	30 – 45 giây	5 – 30 giây	< 5 giây
Nâng đầu	> 90 giây	30 – 90 giây	5 – 30 giây	< 5 giây
Nhai, nuốt	Bình thường	Vật cứng khó	Vật mềm khó	Không nuốt, mở dạ dày
Nét mặt	Bình thường	Nhắm mở mắt khó	Không nhắm mở mắt	Không biểu hiện
Sụp mi (khi chú ý)	> 60 giây	10 – 60 giây	0 – 10 giây	Thường xuyên

Nhìn đôi (khi chú ý)	> 60 giây	10 – 60 giây	0 – 10 giây	Thường xuyên
---------------------------------	-----------	--------------	-------------	--------------

- Đánh giá tình trạng nhược cơ trên lâm sàng sử dụng phân loại của Osseman và Jenkins [1].

2.2.3.2. Nghiên cứu mô bệnh học tuyến ức

a) Kỹ thuật thực hiện

- Về đại thể do các bác sỹ phẫu thuật đánh giá trong và sau mổ. Về vi thể do các bác sỹ Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Chợ Rẫy thực hiện.

- Kết quả được lưu trong hồ sơ bệnh án.

- Người nghiên cứu ghi chép các thông tin vào bệnh án nghiên cứu theo mẫu thống nhất.

b) Các biến số

Đại thể

- Tuyến ức bình thường: mật độ mềm, màu trắng ngà hoặc vàng nhạt, nằm ở vị trí hố tuyến ức. Tuyến có hai thùy, hình chữ V hoặc H. Trọng lượng tuyến không quá 30g ở người trưởng thành. Tuyến có thể teo nhỏ, nằm lẫn tổ chức mỡ sau xương ức [14].

- Tuyến ức tăng sản: gồm tăng sản thực thụ và tăng sản nang lympho.

+ Tăng sản nang lympho giống tuyến ức bình thường.

+ Tăng sản thực thụ hình dạng hai thùy như tuyến ức bình thường, mật độ chắc, bờ có múi, màu xám vàng hoặc nâu đỏ. Thường rất to, kích thước có thể tới 18cm, trọng lượng > 30g – 1000g [14].

- U tuyến ức: khối tổ chức ở vị trí tuyến ức, thường có vỏ xơ bao bọc, ranh giới rõ. Mặt cắt khối u màu xám hoặc nâu, có thể thấy hoại tử, nang. Đánh giá giai đoạn u theo bảng phân loại của Masaoka A [46]

+ Giai đoạn I: về đại thể u hoàn toàn trong bao, về vi thể không có xâm lấn ra vỏ bao.

+ Giai đoạn II: u xâm lấn lớp mỡ xung quanh về đại thể hoặc xâm lấn vi thể vào vỏ bao.

+ Giai đoạn III: u xâm lấn về đại thể vào các mô xung quanh như phổi, màng tim và các mạch máu lớn.

+ Giai đoạn IVa: u lan rộng trong lồng ngực.

+ Giai đoạn IVb: u có di căn xa.

Vi thể

- Tuyến ức bình thường: có bao xơ xung quanh, cấu trúc các thùy, vùng vỏ và vùng tủy. Gồm có hai dạng tế bào chính là tế bào biểu mô và tế bào lympho T. Ngoài ra có thể thấy các tế bào lympho B, tế bào Langerhans, thể Hassal và các tế bào đệm... [14].

- Tăng sản tuyến ức:

+ Tăng sản thực thụ: như mô tuyến ức bình thường. Các thành phần tế bào biểu mô và lympho tăng sản mạnh chiếm ưu thế trên vi trường [14].

+ Tăng sản nang lympho: vùng tủy tuyến ức xuất hiện các nang lympho với tâm mầm sáng, bao gồm chủ yếu là các tế bào lympho B. Vùng vỏ bị thu hẹp nhưng vẫn phân biệt được vùng vỏ và tủy [14].

- U tuyến ức: các khối u nguồn gốc tế bào biểu mô tuyến ức. Theo phân loại của WHO, u tuyến ức được chia thành các típ sau [53],[89],[90].

+ Típ A: không có tế bào lympho. Các tế bào u hình thoi, nhân nhạt màu, chất nhiễm sắc phân tán và không thấy hạt nhân. Tế bào u sắp xếp thành các nang, các tuyến, các thể cuộn hoặc sắp xếp thành hình hoa hồng, các nhú Masson dạng u máu. Nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD): các tế bào u dương tính mạnh với AE1, dương tính ỏ với CK20 và âm tính với AE3.

+ Típ AB: một biến thể hỗn hợp của u típ A và u típ B. Thành phần típ A

gồm các tế bào biểu mô nhỏ hình đa diện, chất nhuộm sắc phân tán và không rõ hạt nhân. Thành phần tít B là các tế bào lympho ít khi biệt hóa dạng tủy. Không có các tiểu thể Hassall. HMMD: các tế bào biểu mô dương tính với AE1, CK20 và âm tính với AE3. Tế bào lympho B dương tính với CD20. Tế bào lympho T dương tính với CD3 và CD5, âm tính với TP53 và Ki67.

+ Tít B1: Là u giàu lympho, ít các thành phần biểu mô, có các vùng lớn gần giống vùng vỏ tuyến ức. Ít có thoái hóa nang và hoại tử. Có thể gặp các tiểu thể Hassall. HMMD: CD19 dương tính lan toả, CK7, CK14, CK18 dương tính ổ, CK20, CD5, CD20 và CD70 âm tính.

+ Tít B2: cấu trúc tiểu thùy gần giống với cấu trúc vùng vỏ bình thường. Các tế bào u lớn hình đa diện, nhân lớn, chất nhuộm sắc lan toả. Có thể thấy các tiểu thể Hassall, các tế bào lympho. HMMD: các tế bào u dương tính với AE1/3, CK19, CK5/6, CK7, âm tính với CK20, EMA.

+ Tít B3: các tế bào u hình đa diện, nhân tròn, có nếp gấp hoặc có khía, hạt nhân rõ, sắp xếp thành cấu trúc tiểu thùy, ngăn cách bởi các dải xơ dày và các vách hyalin. HMMD: dương tính với AE1/3, CK19, CK5/6, CK7, CK10, CK8 và Leu-7, âm tính với CK20.

+ Tít C (ung thư biểu mô tuyến ức): khác với tất cả các tít khác là không thấy các khoảng quanh mạch, các ổ biệt hóa tủy và các thể Hassall, không có các hình hoa hồng, các cấu trúc giả tuyến và các tế bào lympho T chưa trưởng thành. HMMD: các tế bào u dương tính với CD5, CD117, CD70, GLUTT1, P53, BCL2 và âm tính với TTF-1.

2.2.3.3. Nghiên cứu cộng hưởng từ tuyến ức

a) Kỹ thuật thực hiện

- Các bệnh nhân được chụp CHT theo một quy trình thống nhất.
- Thực hiện trên máy CHT 1.5 Tesla Intera của hãng Philips, Hà Lan tại Bệnh viện Quân y 103 và máy CHT 1.5 Tesla Magnetom Avanto của hãng

Siemen, Đức tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

- Nhóm nghiên cứu (tác giả và một bác sỹ CDHA khác với 26 và 23 năm kinh nghiệm) đánh giá độc lập kết quả chụp phim CHT của từng bệnh nhân. Đánh giá từng thông số hình ảnh được nêu trong bệnh án nghiên cứu theo một tiêu chí thống nhất. Trên cơ sở các đánh giá đó, căn cứ vào tiêu chuẩn chẩn đoán các tổn thương tuyến ức (bình thường, tăng sản, u) để đưa ra kết luận về bệnh. Kết luận thực hiện trước khi phẫu thuật.

b) Chụp CHT tuyến ức

Kỹ thuật chụp

- Bệnh nhân nằm ngửa, hai tay xuôi theo người. Đặt cổng tim và cổng nhịp thở.
- Mặt phẳng cắt: axial, sagittal.
- Giới hạn cắt: từ nền cổ đến vòm hoành.
- Vùng liên quan: lấy hết cung sườn. Đối với chuỗi xung đồng pha, nghịch pha, mở rộng lấy hết cơ thành ngực.
- Sử dụng thuốc đối quang từ gadolinium Dotarem lọ 10ml, hàm lượng 0,5mmol/ml. Liều sử dụng 0,1mmol/kg cân nặng. Trung bình mỗi bệnh nhân sử dụng 1 lọ. Tiêm tĩnh mạch chậm. Chụp sau khi tiêm 1 – 2 phút.

Các chuỗi xung chụp CHT

Theo quy trình chụp của Ackman JB trên máy GE và Siemen [9] và căn cứ vào bảng chuyển đổi các chuỗi xung [91], chúng tôi thực hiện quy trình chụp CHT thống nhất tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Chợ Rẫy bao gồm các chuỗi xung sau:

- Chuỗi xung T1, T2 và T2 xóa mỡ thuộc chuỗi xung hình thái tim, kỹ thuật máu đen có sử dụng cổng tim và cổng thở. Chụp khi nín thở.
- Chuỗi xung đồng pha và nghịch pha thu nhận tín hiệu đồng thời (dual echo). Trên máy Philips là chuỗi xung FFE, trên máy Siemen là chuỗi xung

TurboFLASH. Chụp trong một kỳ nín thở.

- Chuỗi xung 3D trước và sau tiêm đối quang từ. Trên máy Philips là chuỗi xung THRIVE, trên máy Siemen là chuỗi xung VIBE.

Các thông số cụ thể từng chuỗi xung được nêu ở bảng dưới:

Bảng 2.2. Thông số các chuỗi xung chụp CHT tuyến ức

Chuỗi xung	Thông số	TR (ms)		TE (ms)		Hướng cắt	Độ dày (mm)
		Philips	Siemen	Philips	Siemen		
T1		1000	700	10	15	Axial	6
T2		2000	3000	60	16	Axial	6
T2 xóa mỡ		2000	3000	60	16	Sagittal	6
Đồng pha nghịch pha		150,9	90	4,6	4,9	Axial	5
				2,3	2,2		
3D trước và sau tiêm Gado		3,7	5,8	1,8	2,6	Axial	3
				Sagittal			

c) Các biến số CHT

- Hình dạng tuyến. Chia 3 dạng: hình tam giác hoặc mũi tên, hình hai thùy và hình một khối mô mềm [34].

- Vị trí tuyến. Theo chiều dọc, xác định ở trung thất trên, dưới. Theo chiều ngang, xác định ở giữa, bên phải hay trái [10].

- Đo kích thước tuyến. Đo kích thước chiều rộng và chiều dày của từng thùy theo sơ đồ của Baron RL [34].

- Đường bờ tuyến. Chia 3 dạng: thẳng, lõm, lồi [10].

- Xác định có hay không có các nốt mô mềm nhỏ trên bề mặt tuyến [9].

- Cường độ tín hiệu tuyến trên T1 và T2. Cường độ tín hiệu được so sánh với cơ thành ngực và tổ chức mỡ. Chia 3 mức độ: thấp hơn hoặc bằng cơ, cao hơn cơ nhỏ hơn mỡ và bằng hoặc lớn hơn mỡ.
- Đánh giá mức độ đồng nhất của tín hiệu. Tín hiệu được xác định là đồng nhất hoặc không đồng nhất bằng việc quan sát cường độ tín hiệu cả trước và sau tiêm đối quang từ [54].
- Tính chỉ số CSR theo công thức [8],[9]:

$$CSR = \frac{TSI_{op} / MSI_{op}}{TSI_{in} / MSI_{in}}$$

TSI_{op} là cường độ tín hiệu tuyến ức đo ở xung nghịch pha.

TSI_{in} là cường độ tín hiệu tuyến ức đo ở xung đồng pha.

MSI_{op} là cường độ tín hiệu cơ thành ngực đo ở xung nghịch pha.

MSI_{in} là cường độ tín hiệu cơ thành ngực đo ở xung đồng pha.

Khi tuyến ức có dạng một khối khu trú

- Xác định hình dạng khối. Chia làm 3 dạng: hình tròn, hình bầu dục và hình dạng mảng. Hình tròn khi tỷ lệ giữa chiều dài và chiều rộng < 1,5. Hình bầu dục khi tỷ lệ này từ 1,5 đến < 3. Hình dạng mảng khi tỷ lệ này ≥ 3 [68].
- Đo kích thước khối theo ba bình diện. Chiều dài khối được xác định trên hình axial ở lớp cắt mà chiều dài đo được là lớn nhất. Kích thước chiều rộng được đo vuông góc với chiều dài trên cùng lớp cắt đó. Kích thước chiều cao được đo trên bình diện sagittal [67].
- Xác định đường bờ khối. Đường bờ chia làm 3 dạng: bờ nhẵn, bờ có múi, thùy và đường bờ không xác định. Bờ được đánh giá là nhẵn khi không có hình gai nhọn nào trên đường bờ. Đường bờ được đánh giá là có múi, thùy khi khối có các cạnh lồi, các nốt nhỏ sần sùi nằm giữa các thùy của khối [67].
- Xác định vỏ bao của khối. Là viền giảm tín hiệu trên hình T1 bao quanh chu vi khối. Vỏ bao chia làm 3 dạng: gần hoàn toàn, một phần và

không có bao. Vỏ bao gập hoàn toàn khi thấy $\geq 2/3$ chu vi khối. Vỏ bao một phần khi thấy $< 2/3$ chu vi khối [54].

- Xác định các vách xơ. Là mạng lưới các dải giảm hoặc tăng tín hiệu chia khối thành các múi, thùy [54].

- Xác định hoại tử, nang. Là các ổ dịch (tín hiệu T2 tăng, T1 giảm hoặc tăng) nằm trong khối.

- Xác định chảy máu. Chảy máu giai đoạn cấp và bán cấp đồng hoặc tăng tín hiệu trên T1, giảm hoặc tăng tín hiệu trên T2 [54]. Không đánh giá chảy máu mãn giảm tín hiệu trên cả T1 và T2 vì nhầm với vôi hóa.

- Xác định xâm lấn của khối vào tổ chức xung quanh. Xâm lấn mạch máu khi khối tiếp giáp và làm thay đổi đường bờ của các mạch máu, gây tắc nghẽn, huyết khối [54]. Khi này, xác định có bao nhiêu phần trăm chu vi mạch máu tiếp giáp với khối. Đánh giá tình trạng hẹp và biến dạng mạch máu do sự xâm lấn của khối gây nên [67].

- Xác định hạch trung thất. Đó là các nốt có đường kính $\geq 10\text{mm}$ trên các lớp cắt axial [54],[67].

Kỹ thuật thực hiện đo cường độ tín hiệu

- Cường độ tín hiệu được đo bằng phép đo theo diện tích vùng (ROI – region of interest).

- Diện tích đo tuyến ức $0,5 - 1\text{cm}^2$, diện tích đo cơ thành ngực $1 - 2\text{cm}^2$.

- Xác định các vị trí trên tuyến ức để tránh đo ROI vào đó: đo ở vị trí trung tâm, tránh vùng ngoại vi để tránh hiệu ứng thể tích khối một phần (partial volume effects) với các cơ quan xung quanh. Xác định các vị trí hoại tử, nang trên hình T2 và T2 xóa mỡ. Xác định các đường bờ đen trên hình nghịch pha do hiệu ứng “India ink artifact” tại các bề mặt giao nhau giữa các mô mỡ chiếm ưu thế và mô nước chiếm ưu thế [10],[58].

- Đối với cơ thành ngực, tránh các dải mỡ [7],[85].

- Sau khi xác định các vị trí cần tránh, tiến hành đo ROI trên hình nghịch pha trước. Đo tại vị trí có tín hiệu cao nhất để tránh bỏ sót các khối u nhỏ. Tiếp theo đo trên hình đồng pha với cùng diện tích và tại đúng vị trí như trên hình nghịch pha [10],[58].

2.2.3.4. Nghiên cứu cắt lớp vi tính tuyến ức

a) Kỹ thuật thực hiện

- Sử dụng dữ liệu có sẵn của bệnh nhân khi vào viện.
- Đảm bảo các yêu cầu sau:
 - + Chụp không hụt, từ nền cổ đến hết vòm hoành.
 - + Độ dày lớp cắt 5mm hoặc được tái tạo 5mm.
 - + Dữ liệu được lưu trữ dưới dạng file DICOM và xem bằng phần mềm eFilm 3.4.0.

- Dữ liệu của 53 bệnh nhân đáp ứng yêu cầu.
- Người nghiên cứu đánh giá các biến số nghiên cứu của từng bệnh nhân. Từ kết quả các biến số đó, căn cứ vào tiêu chuẩn chẩn đoán u tuyến ức, chẩn đoán từng trường hợp u, tăng sản hoặc bình thường.

b) Các biến số nghiên cứu

- Xác định hình dạng tuyến hay khối.
- Xác định các nốt nhỏ lẫn trong lớp mỡ trung thất.
- Quan sát đậm độ. Chia 3 mức độ: mỡ, mô mềm, hỗn hợp.
- Đánh giá hoại tử, nang.
- Đánh giá vôi hóa.
- Đo tỷ trọng.
- Đo kích thước tuyến.

2.2.3.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán các tổn thương tuyến ức trên CLVT và CHT

Trên cơ sở các thông số hình ảnh thu được, nhóm nghiên cứu đưa ra giả định về tổn thương tuyến ức của từng bệnh nhân trước mổ. Kết luận đưa

ra xác định tuyến ức bình thường, tăng sản hoặc u. Tiêu chuẩn để đưa ra mỗi kết luận như sau:

Đối với CLVT, để chẩn đoán u tuyến ức, có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau [10],[92]:

- Khối có hình thái không đồng nhất, hình dạng không xác định.
- Khối khu trú có tỷ trọng mô mềm, có thể đồng nhất hoặc không.
- Có dạng các nốt lớn, kích thước ≥ 1 cm.
- Có vôi hóa, hoại tử, nang.

Để chẩn đoán tăng sản hoặc bình thường, có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:

- Có hình dạng bình thường của tuyến (tam giác, mũi tên, hai thùy), tỷ trọng mỡ hoặc hỗn hợp, cạnh lồi, lõm, thẳng, nhưng không có dạng khối khu trú hoặc có múi, thùy.
- Có dạng các nốt nhỏ < 1 cm nằm lẫn trong lớp mỡ của trung thất trước.

Các trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn trên, chẩn đoán tăng sản khi chiều dày tuyến > 18 mm ở người dưới 20 tuổi và > 13 mm ở người từ 20 tuổi trở lên [9].

Đối với CHT, ngoài các tiêu chuẩn về hình thái tương tự sử dụng cho CLVT, các tiêu chuẩn riêng của CHT để giả định u [10]:

- Có các đặc điểm biểu hiện hoại tử, nang.
- Không có sự suy giảm cường độ tín hiệu trên hình nghịch pha so với hình đồng pha với bất kỳ hình thái nào.

Để giả định tăng sản hoặc bình thường: giảm đồng nhất cường độ tín hiệu trên hình nghịch pha so với hình đồng pha với bất kỳ hình thái nào.

2.2.4. Xử lý số liệu

2.2.4.1. Trình tự các bước trong nghiên cứu

- Đánh giá mức độ phù hợp giữa hai người nghiên cứu về từng thông số

hình ảnh định tính và định lượng trên CHT.

- So sánh sự khác biệt từng thông số hình ảnh định tính giữa hai nhóm u và không u, giữa các phân nhóm trong từng nhóm.
- So sánh sự khác biệt giá trị CSR giữa 2 nhóm, giữa các phân nhóm trong từng nhóm.
- Phân tích hồi quy logistic từng thông số khác biệt có ý nghĩa, để tìm mối tương quan giữa mỗi một dấu hiệu với việc xuất hiện u. Phân tích hồi quy logistic đa biến các thông số có tương quan để tìm thông số có giá trị chẩn đoán u.
- Tính độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của CHT và CLVT khi sử dụng các thông số định tính để phân biệt.
- Vẽ biểu đồ ROC (receiver operating characteristic) cho các thông số CSR và tỷ trọng, tính diện tích dưới đường cong AUC (area under the curve) và xác định ngưỡng phân biệt tối ưu theo chỉ số Youden. Xác định giá trị của CHT và CLVT khi sử dụng CSR và tỷ trọng để phân biệt u và không u.
- Kết hợp cả hai phân tích, những trường hợp chẩn đoán sai trên CHT và CLVT dựa trên phân tích định tính được xếp lại vào hai nhóm u hoặc không u dựa trên giá trị ngưỡng CSR và tỷ trọng đã được xác định. Xác định giá trị của CHT và CLVT khi sử dụng cả hai phân tích định tính và định lượng để phân biệt u.
- So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của CHT và CLVT trong chẩn đoán u tuyến ức.

2.2.4.2. Các thuật toán và ý nghĩa các giá trị

- Tất cả các số liệu thống kê được lưu giữ trong máy tính dưới dạng bảng Excel. Mỗi bệnh nhân có một phiếu mẫu tương ứng và được quản lý dưới dạng tệp cơ sở dữ liệu.
- Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS16.0. Vẽ đường

cong ROC bằng phần mềm MedCalc16.8.

- Đối với thông số định tính:

+ Đánh giá sự phù hợp giữa hai người nghiên cứu bằng hệ số Kappa.

+ So sánh sự khác biệt tần suất xuất hiện các thông số ở hai nhóm, giữa hai phân nhóm trong từng nhóm bằng Chi-Square test và Fisher's test.

- Đối với thông số định lượng:

+ Các thông số CSR, kích thước được trình bày dưới dạng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.

+ Sự phù hợp các thông số giữa hai người nghiên cứu được đánh giá bằng ICC (intraclass correlation coefficient).

+ Đánh giá sự khác biệt các thông số giữa hai nhóm bằng T-Student test, sự khác biệt giữa > 2 phân nhóm trong nhóm đánh giá bằng ANOVA test.

- Ý nghĩa giá trị Kappa và ICC [93]

< 0,4 : phù hợp thấp

0,4 – 0,59: phù hợp trung bình

0,6 – 0,74: phù hợp tốt

0,75 – 1 : phù hợp rất tốt

- Đường cong ROC là đường biểu diễn các điểm có tọa độ tương ứng với tần suất dương tính thật (độ nhạy) trên trục tung và dương tính giả (1 – độ đặc hiệu) trên trục hoành [94],[95]. AUROC biểu thị độ chính xác của xét nghiệm (biểu thị xác suất chẩn đoán đúng bệnh của xét nghiệm). Ý nghĩa diện tích dưới đường cong AUROC [94]

0,5 – 0,6: vô dụng

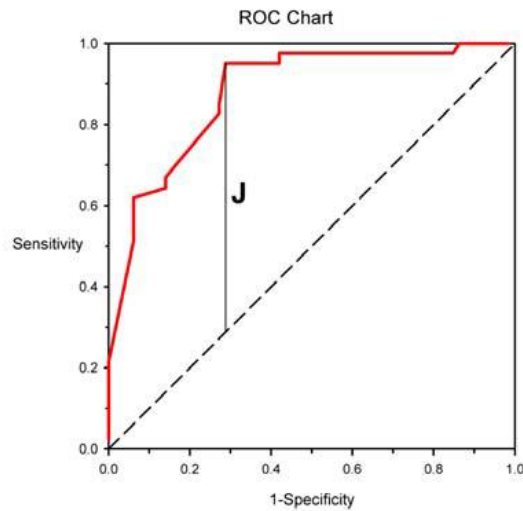
0,6 – 0,7: không tốt

0,7 – 0,8: trung bình

0,8 – 0,9: tốt

>0,9 : rất tốt

- Chỉ số Youden (J) được tính bằng công thức $J = Se + Sp - 1$. Điểm ngưỡng tối ưu là điểm khi sử dụng để phân biệt thì chỉ số Youden có giá trị cao nhất [95].



Hình 2.1. Điểm ngưỡng tối ưu của đường cong ROC

- Giá trị của phương pháp chụp CHT và CLVT được đánh giá bằng cách so sánh với “tiêu chuẩn vàng” là kết quả mô bệnh học sau mổ dựa vào bảng ma trận:

Mô bệnh (CLVT) \ CHT	U	Không u	Tổng
	U	a	b
Không u	c	d	c+d
Tổng	a+c	b+d	a+b+c+d

Các chỉ số đánh giá giá trị của phương pháp chẩn đoán tính từ bảng [96]:

+ Độ nhạy (Sensibility) $Se = a/(a + c) \times 100\%$

+ Độ đặc hiệu (Specificity) $Sp = d/(d + b) \times 100\%$

+ Tỷ lệ dương tính giả: (False Positive Rate) $FPR = b/(b + d) \times 100\%$

- + Tỷ lệ âm tính giả (False Negative Rate) $FNR = c/(a + c) \times 100\%$
- + Giá trị dự báo dương (Positive Predictive Value) $= a/(a + b) \times 100\%$
- + Giá trị dự báo âm (Negative Predictive Value) $= d/(d + c) \times 100\%$
- + Độ chính xác (Accuracy) $Acc = a + d/(a + b + c + d) \times 100\%$
- So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của CHT và CLVT dựa vào McNemar's test.
- Kết quả so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.3. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

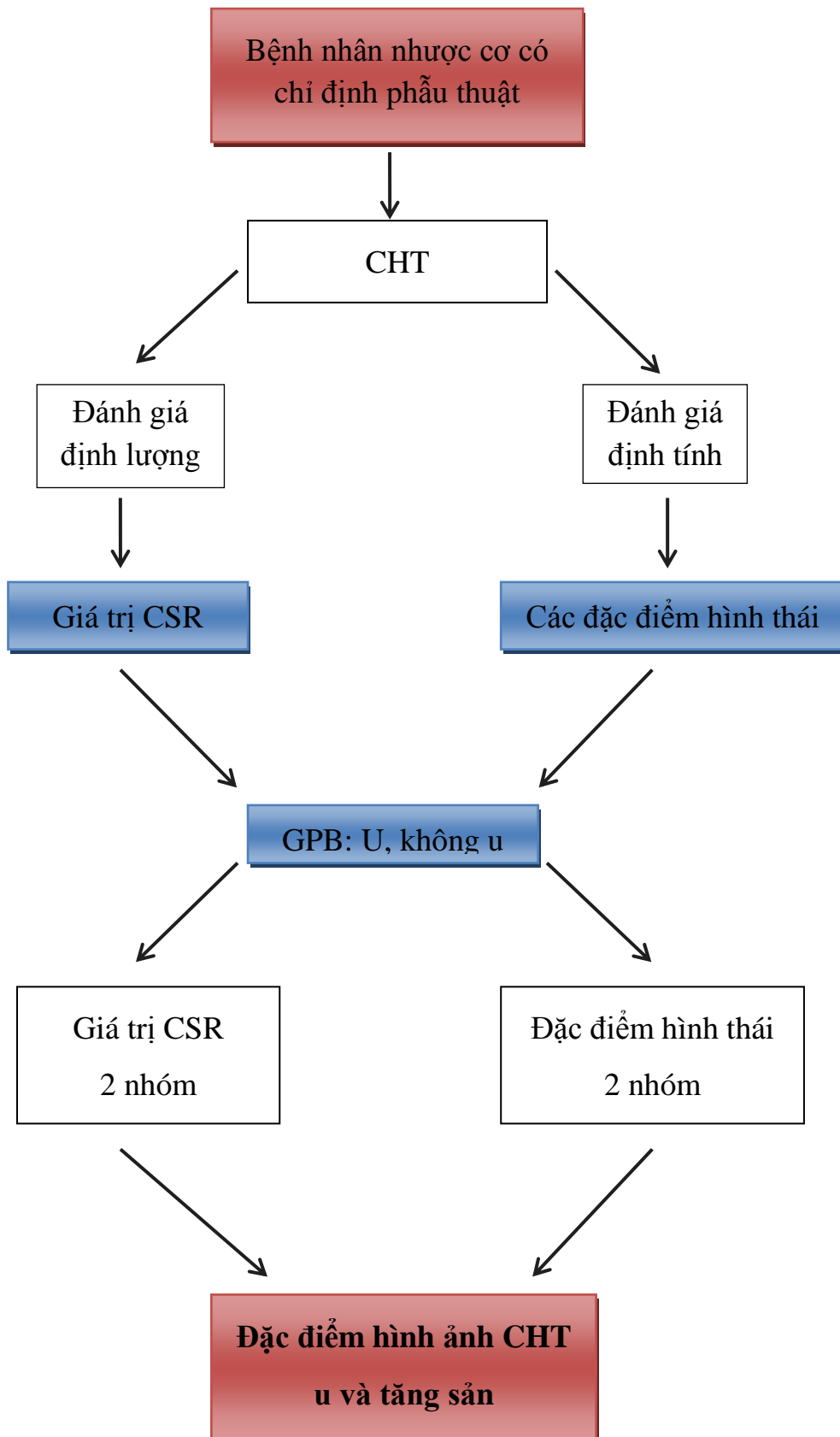
Nội dung nghiên cứu đã được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức trường Đại học Y Hà Nội.

Tất cả các bệnh nhân được giải thích kỹ và đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu. Kết quả được sử dụng phục vụ chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân, không có mục đích khác.

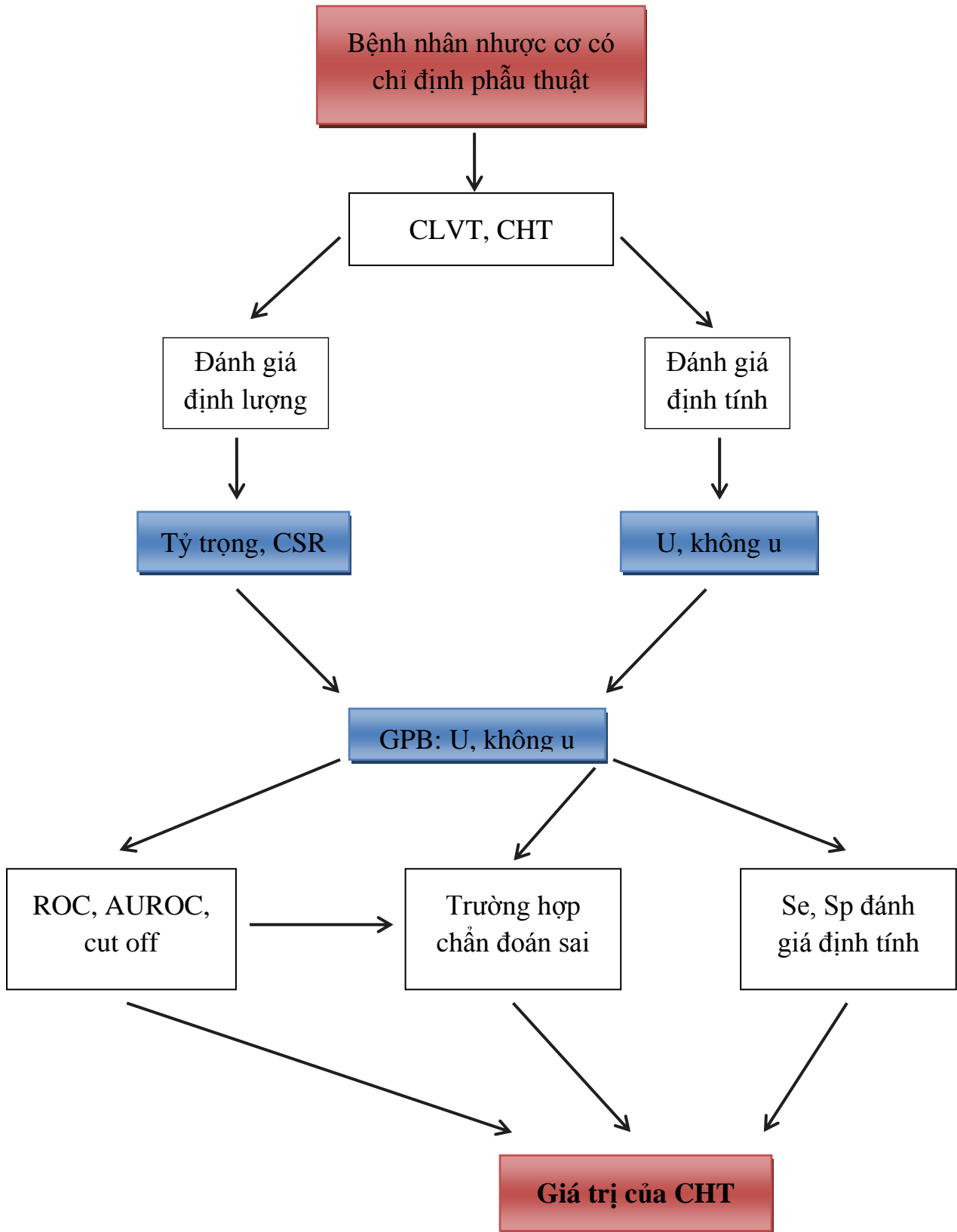
Đối với bệnh nhân nhược cơ, chỉ định phẫu thuật phụ thuộc nhiều yếu tố, một trong số đó là các đặc điểm tổn thương tuyến ức. Nếu bệnh nhân nghi ngờ u, phẫu thuật cần được thực hiện ngay. Các trường hợp tăng sản, phẫu thuật được thực hiện khi điều trị nội khoa không có kết quả. Tuyến ức bình thường ở người cao tuổi thường không mổ. Đánh giá khối u không xâm lấn, có thể phẫu thuật nội soi. Nghi ngờ khối u xâm lấn các cơ quan xung quanh, cần tiến hành mổ mở. Nghiên cứu giúp củng cố các chứng cứ y học nhằm tăng độ chính xác của chẩn đoán, trên cơ sở đó bác sỹ lâm sàng có chỉ định điều trị phù hợp.

CHT là kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh không độc hại, không ảnh hưởng đến sức khỏe và tình trạng bệnh của bệnh nhân. Kỹ thuật này hiện đang được thực hiện rộng rãi trên thế giới để đánh giá tình trạng bệnh lý của nhiều cơ quan khác nhau.

Các bước tiến hành nghiên cứu mục tiêu 1



Các bước tiến hành nghiên cứu mục tiêu 2



CHƯƠNG III

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

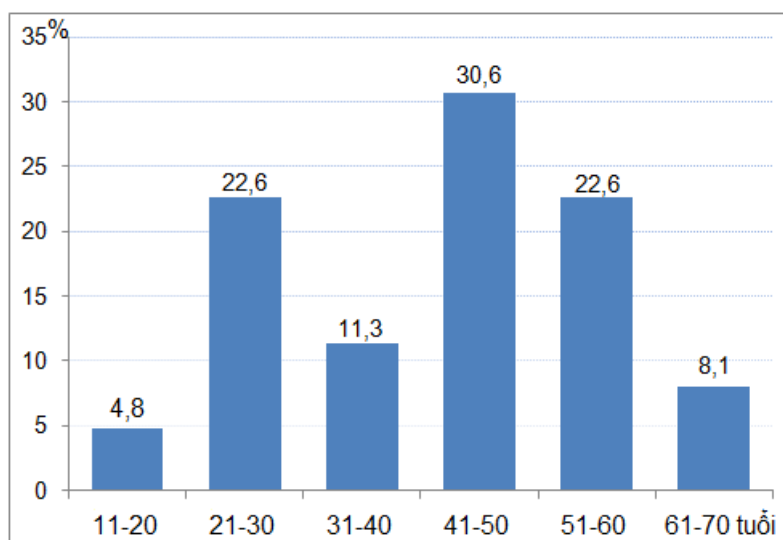
3.1.1. Phân bố bệnh theo tuổi

Bảng 3.1. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân

Giới	Số bệnh nhân	Tuổi (mean \pm SD)	p
Nam	28	40,8 \pm 11,8	0,514 ^a
Nữ	34	43 \pm 14,3	
Chung	62	42 \pm 13,2 min 17, max 68	

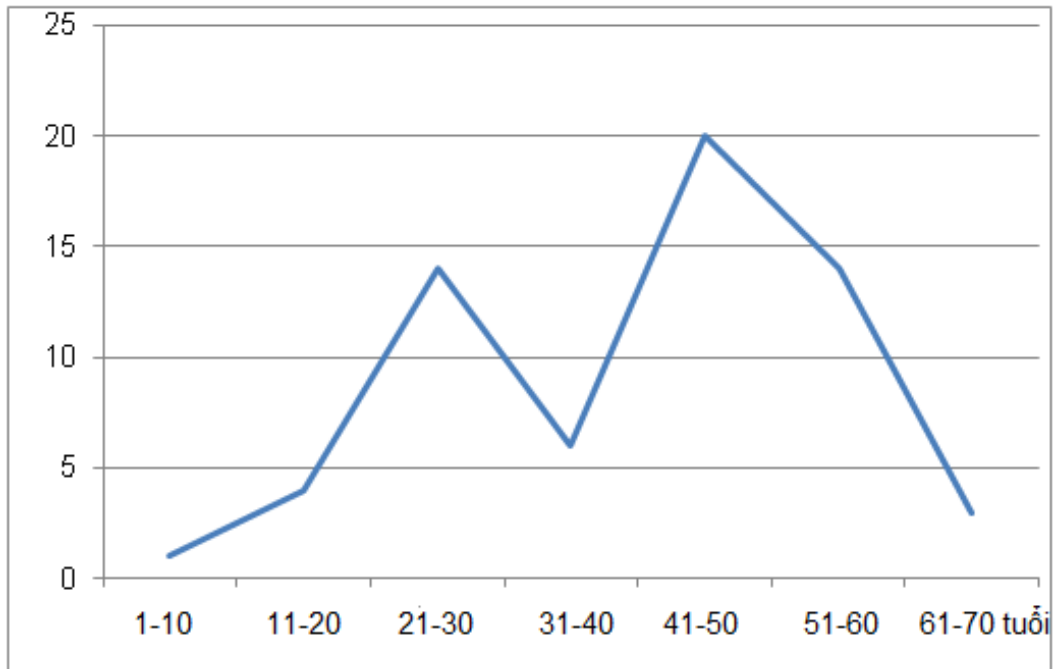
a. T-Student test, Sig. (2-tailed)

Nhận xét: 62 bệnh nhân có tuổi trung bình 42 \pm 13,2. Tuổi cao nhất 68, thấp nhất 17. Không có sự khác biệt về tuổi theo giới.



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Nhận xét: tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là nhóm 41 – 50 tuổi (19 bệnh nhân, 30,6%), sau đó là nhóm 21 – 30 và 51 – 60 tuổi (14 bệnh nhân, 22,6%).



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi khởi phát bệnh

Nhận xét: bệnh khởi phát hay gặp nhất trong độ tuổi từ 41 – 50 (20 bệnh nhân, 32,3%) và 21 – 30 (14 bệnh nhân, 22,6%). Biểu đồ tuổi khởi phát bệnh có dạng hai đỉnh.

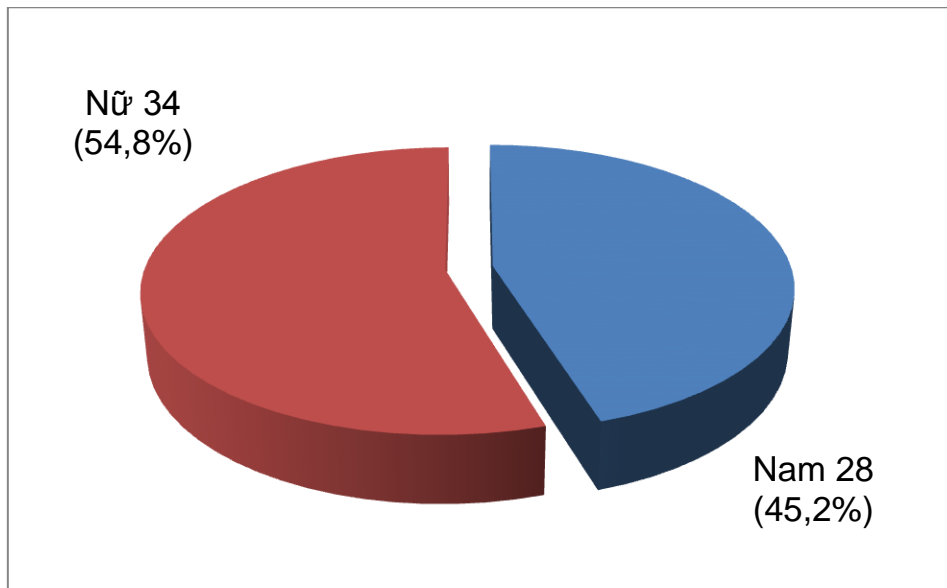
Bảng 3.2. So sánh tổn thương mô bệnh học theo tuổi

Mô bệnh	Số bệnh nhân (%)	Tuổi (Mean ± SD)	p
U	37 (59,7)	47,9 ± 10,7	<0,0001 ^a
Không u	25 (40,3)	33,2 ± 11,6	

a. T-Student test, Sig. (2-tailed)

Nhận xét: bệnh nhân u tuyến ức nhiều tuổi hơn bệnh nhân không bị u. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.1.2. Phân bố bệnh theo giới



Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo giới

Nhận xét: 62 bệnh nhân gồm có 28 nam chiếm tỷ lệ 45,2%, 34 nữ chiếm tỷ lệ 54,8%. Tỷ lệ nữ/nam $\approx 1,2/1$.

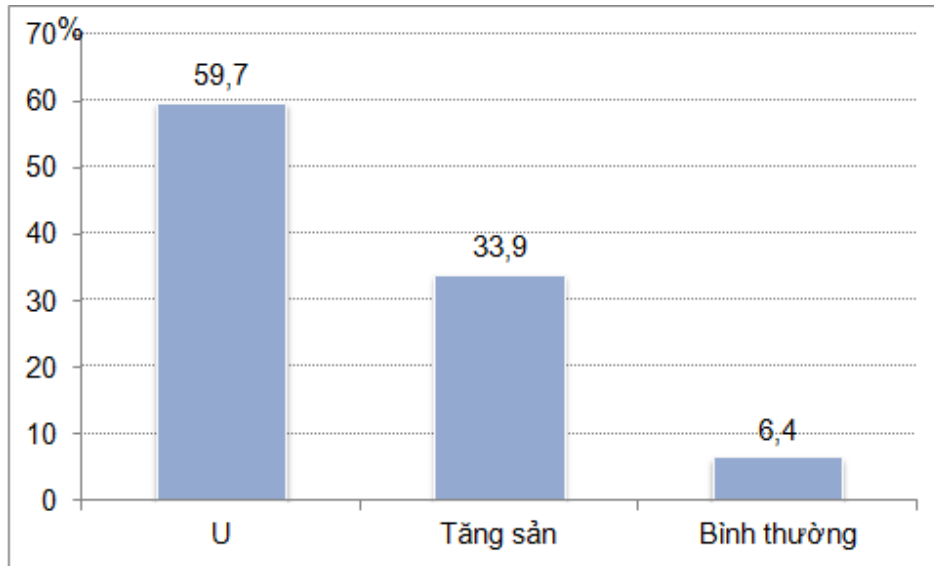
Bảng 3.3. So sánh tổn thương mô bệnh học theo giới

Giới \ Mô bệnh	Mô bệnh		p
	U	Không u	
Nam	20	8	0,087 ^b
Nữ	17	17	

b. Chi-Square test, Asymp. Sig. (2-side)

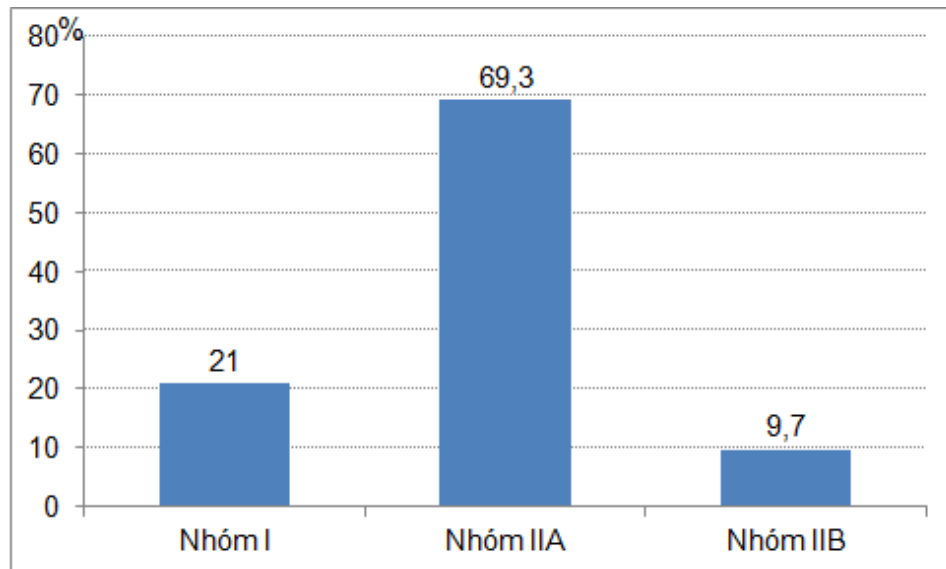
Nhận xét: có 20 bệnh nhân nam và 17 bệnh nhân nữ bị u tuyến ức. U tuyến ức là bệnh không có sự khác biệt về giới.

3.1.3. Đặc điểm bệnh



Biểu đồ 3.4. Đặc điểm tổn thương mô bệnh học tuyến ức

Nhận xét: có 37 bệnh nhân u và 21 bệnh nhân tăng sản tuyến ức chiếm tới 93,6% tổng số bệnh nhân. Chỉ có 4 bệnh nhân tuyến ức bình thường (6,4%).



Biểu đồ 3.5. Phân bố tình trạng nhược cơ trước mổ

Nhận xét: các bệnh nhân trong nghiên cứu gặp ở cả ba nhóm giai đoạn bệnh, trong đó nhóm IIA là nhiều nhất có 43 bệnh nhân chiếm 69,3%. Có 13 bệnh nhân nhóm I và 6 bệnh nhân nhóm IIB chiếm tỷ lệ lần lượt là 21% và 9,7%.

Bảng 3.4. Các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Sụp mí	51	82,3
Nhìn đôi	4	6,5
Yếu môi cơ	49	79
Khó thở	6	9,7
Nuốt nghẹn	5	8,1

Nhận xét: trong số các triệu chứng của bệnh, hay gặp nhất là sụp mí (82,3%) và yếu môi cơ (79%).

3.2. Đặc điểm hình ảnh tổn thương tuyến ức

3.2.1. Sự phù hợp giữa hai người nghiên cứu khi đánh giá các thông số định tính và định lượng

Có sự phù hợp rất tốt giữa hai người nghiên cứu đối với tất cả các biến số CHT. Đối với đánh giá định tính, phù hợp cao nhất là hình khối (tròn, bầu dục, mảng – kappa 0,951), thấp nhất là đặc điểm cường độ và tính chất đồng nhất tín hiệu trên T2 (kappa 0,840). Đối với đánh giá định lượng, phù hợp cao nhất là chiều dài khối ICC 0,995 (0,990 – 0,997), phù hợp thấp nhất là chiều dày tuyến ICC 0,940 (0,843 – 0,977). Do có sự phù hợp cao như vậy, kết quả của tác giả được sử dụng trong các tính toán.

3.2.2. Các đặc điểm hình ảnh u và tăng sản tuyến ức

Bảng 3.5. Các dấu hiệu phân biệt u và không u

Đặc điểm hình ảnh (n = 62)	U (37)	Không u (25)	P
Vị trí dọc			
Trên	19 (51,4)	23 (92)	0,001 ^b
Dưới	18 (48,6)	2 (8)	
Vị trí ngang			
Giữa	10 (27)	17 (68)	0,001 ^b
Phải, trái	27 (73)	8 (32)	
Hình dạng			
Hình tuyến	3 (8,1)	19 (76)	< 0,0001 ^b
Hình khối mô mềm	34 (91,9)	6 (24)	
Suy giảm tín hiệu			
Có	1 (2,7)	22 (88)	< 0,0001 ^b
Không	36 (97,3)	3 (12)	
Hoại tử, nang			
Có	17 (45,9)	0 (0)	< 0,0001 ^b
Không	20 (54,1)	25 (100)	
Cường độ tín hiệu T1			
> cơ, < mỡ	34 (91,9)	22 (88)	0,678 ^c
Khác (< cơ, bằng mỡ)	3 (8,1)	3 (12)	

Cường độ tín hiệu T2			
> cơ, < mỡ	35 (94,6)	21 (84)	0,210 ^c
Bằng mỡ	2 (5,4)	4 (16)	
Đồng nhất T1, T2			
Đồng nhất	3 (8,1)	7 (28)	0,074 ^c
Không	34 (91,9)	18 (72)	
Cường độ T2 xóa mỡ			
Cao	36 (97,3)	15 (60)	< 0,0001 ^c
Thấp	1 (2,7)	10 (40)	
Đồng nhất T2 xóa mỡ			
Đồng nhất	6 (16,2)	9 (36)	0,074 ^b
Không	31 (83,8)	16 (64)	

b. Chi-Square test, Asymp. Sig. (2-side); c. Fisher's test, Exact Sig. (2-side)

Nhận xét: các dấu hiệu vị trí theo chiều dọc (trên – dưới), vị trí theo chiều ngang (giữa – lệch phải, trái), hình khối, suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha, hoại tử nang và cường độ tín hiệu trên T2 xóa mỡ có giá trị phân biệt u và không u tuyến ức.

Bảng 3.6. Các dấu hiệu phân biệt tăng sản và bình thường

Đặc điểm hình ảnh (n = 25)	Tăng sản (21)	Bình thường (4)	P
Vị trí dọc Trên Dưới	19 (90,5) 2 (9,5)	4 (100) 0 (0)	1,000 ^c
Vị trí ngang Giữa Phải, trái	15 (71,4) 6 (28,6)	2 (50) 2 (50)	0,570 ^c
Hình dạng Hình tuyến Hình khối mô mềm	15 (71,4) 6 (28,6)	4 (100) 0 (0)	0,540 ^c
Suy giảm tín hiệu Có Không	18 (85,7) 3 (14,3)	4 (100) 0 (0)	1,000 ^c
Cường độ tín hiệu T1 > cơ, < mỡ Khác (< cơ, bằng mỡ)	19 (90,5) 2 (9,5)	3 (75) 1 (25)	0,422 ^c
Cường độ tín hiệu T2 > cơ, < mỡ Bằng mỡ	19 (90,5) 2 (9,5)	2 (50) 2 (50)	0,106 ^c
Đồng nhất T1, T2 Đồng nhất Không	6 (28,6) 15 (71,4)	1 (25) 3 (75)	1,000 ^c
Cường độ T2 xóa mỡ Cao Thấp	14 (66,7) 7 (33,3)	1 (25) 3 (75)	0,267 ^c
Đồng nhất T2 xóa mỡ Đồng nhất Không	8 (38,1) 13 (61,9)	1 (25) 3 (75)	1,000 ^c

c. Fisher's test, Exact Sig. (2-side)

Nhận xét: không có sự khác biệt đặc điểm hình ảnh giữa các trường hợp tăng sản và bình thường.

Bảng 3.7. So sánh đặc điểm các khối u và tăng sản

Đặc điểm khối (n = 40)		U (34)	Tăng sản (6)	p
Hình	Tròn, bầu dục	33 (97,1)	6 (100)	1,000 ^c
	Mảng	1 (2,9)	0 (0)	
Bờ	Nhẵn	18 (52,9)	6 (100)	0,064 ^c
	Múi thùy	16 (47,1)	0 (0)	
Bao xơ	Có	31 (91,2)	4 (66,7)	0,154 ^c
	Không	3 (8,8)	2 (33,3)	
Vách xơ	Có	16 (47,1)	0 (0)	0,064 ^c
	Không	18 (52,9)	6 (100)	
Hoại tử nang	Có	15 (44,1)	0 (0)	0,067 ^c
	Không	19 (55,9)	6 (100)	
Chảy máu	Cấp và bán cấp	12 (35,3)	0 (0)	0,153 ^c
	Không	22 (64,7)	6 (100)	
Ngấm đổi quang	Có	24 (70,6)	3 (50)	0,370 ^c
	Không	10 (29,4)	3 (50)	
Xâm lấn	Có	5 (14,7)	0 (0)	1,000 ^c
	Không	29 (85,3)	6 (100)	
Hạch	Có	7 (20,6)	0 (0)	0,567 ^c
	Không	27 (79,4)	6 (100)	
Kích thước	Dài (mm)	40 ± 14	31 ± 8,8	0,139 ^a
	Rộng (mm)	25 ± 7	21,3 ± 5,7	0,238 ^a
	Dày (mm)	47,7 ± 17,5	46,3 ± 16,7	0,863 ^a

a. T-Student test, Sig. (2-tailed); c. Fisher's test, Exact Sig. (2-side)

Nhận xét: có 97,1% các khối u hình tròn hoặc bầu dục, 91,2% có bao xơ, 47,1% có các vách xơ, 44,1% có hoại tử nang, 35,3% có hiện tượng chảy máu, 14,7% xâm lấn vào các tổ chức xung quanh. Tuy nhiên các đặc điểm hình ảnh này không có sự khác biệt giữa các khối u và khối tăng sản.

Bảng 3.8. So sánh đặc điểm các hình tuyến u và không u

Đặc điểm hình tuyến (n = 22)		U (3)	Không u (19)	p
Thùy to	Phải	1 (33,3)	3 (15,8)	0,470 ^c
	Trái	2 (66,7)	16 (84,2)	
Hình	Tam giác	2 (66,7)	8 (42,1)	0,571 ^c
	Hai thùy	1 (33,3)	11 (57,9)	
Cạnh	Lồi	2 (66,7)	15 (78,9)	1,000 ^c
	Thẳng	1 (33,3)	4 (21,1)	
Nốt mô mềm	Có	3 (100)	14 (73,7)	1,000 ^c
	Không	0 (0)	5 (26,3)	
Kích thước	Dày	15,33 ± 4,16	12,32 ± 2,91	0,128 ^a
	Rộng	39 ± 19,98	43,11 ± 10,27	0,576 ^a

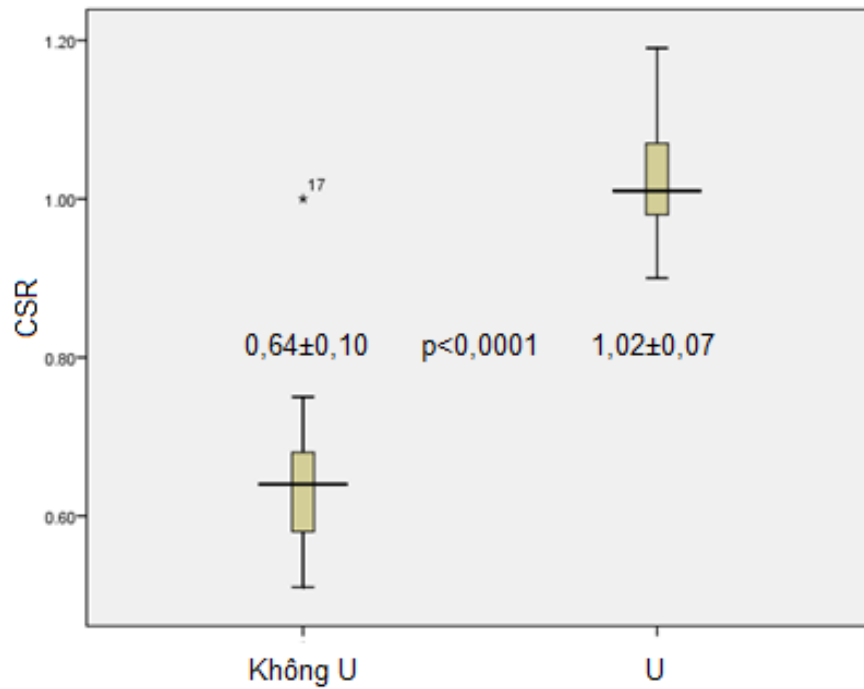
a. T-Student test, Sig. (2-tailed); c. Fisher's test, Exact Sig. (2-side)

Nhận xét: các đặc điểm hình ảnh không giúp phân biệt được u hoặc không u có dạng hình tuyến.

Bảng 3.9. Đặc điểm hình ảnh tăng sản có hình tuyến

Đặc điểm tăng sản hình tuyến (n = 15)		Số lượng	Tỷ lệ %
Thùy to	Phải	2	13,3
	Trái	13	86,7
Hình	Tam giác	8	53,3
	Hai thùy	7	46,7
Cạnh	Lồi	11	73,3
	Thẳng	4	26,7
Nốt mô mềm	Có	11	73,3
	Không	4	26,7
Kích thước trung bình (mm)	Dày	13	
	Rộng	40	

Nhận xét: đa số (86,7%) các tuyến tăng sản to thùy trái, đa số (73,3%) có các cạnh lồi và có các nốt mô mềm trên bề mặt tuyến.



Biểu đồ 3.6. Giá trị CSR hai nhóm u và không u

Nhận xét: biểu đồ hộp thể hiện giá trị từ 25 – 75 bách phân vị. Đường ngang trong hộp thể hiện giá trị trung bình. Đường đứng thể hiện độ lệch chuẩn trong giới hạn giá trị từ 25 – 75 bách phân vị. Giá trị CSR nhóm u $1,02 \pm 0,07$, nhóm không u $0,64 \pm 0,10$ khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,0001$.

Bảng 3.10. Phân tích hồi quy logistic đơn biến các thông số có khác biệt

Thông số	OR	95%CI (lower – uper)	p
Hình dạng (tuyến – khối)	35,889	8,046 – 160,087	< 0,0001
Vị trí dọc (trên – dưới)	10,895	2,239 – 53,010	0,003
Vị trí ngang (giữa – phải, trái)	5,737	1,890 – 17,413	0,002
Cường độ T2 xóa mỡ (thấp – cao)	24	2,818 – 204,407	0,004
Hoại tử, nang (không – có)	–	–	0,998
Suy giảm tín hiệu (có – không)	264	25,828 – 2698	< 0,0001
CSR (đối với tăng 0,1)	14,318	2,424 – 84,562	0,003

Nhận xét: các dấu hiệu hình khối, nằm ở trung thất dưới, nằm lệch phải, trái, cường độ cao trên T2 xóa mỡ, không có hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha và giá trị CSR có tương quan với khả năng xuất hiện u.

Bảng 3.11. Phân tích hồi quy logistic đa biến các thông số có tương quan

Thông số	OR	95%CI (lower – uper)	p
Hình dạng (tuyến – khối)	29,311	0,124 – 6917	0,226
Vị trí dọc (trên – dưới)	15,032	–	0,633
Vị trí ngang (giữa – phải, trái)	0,780	0,002 – 387,707	0,938
Cường độ T2 xóa mỡ (thấp – cao)	–	–	0,999
Suy giảm tín hiệu (có – không)	–	–	0,999
CSR (đối với tăng 0,1)	10,566	1,686 – 66,229	0,012

Nhận xét: chỉ có giá trị CSR có tương quan với khả năng xuất hiện u.

3.2.3. Đặc điểm u với tít mô bệnh học và giai đoạn bệnh

Bảng 3.12. Phân loại 34 khối u theo tít mô bệnh học và giai đoạn bệnh

Tít mô bệnh học	Giai đoạn bệnh (Masaoka)				Tổng	Tỷ lệ u xâm lấn (%)
	I	II	III	IVa		
A	3	1	1		5	40
AB	6	4	4		14	57,14
B1	3	2	2		7	57,14
B2		3	3	1	7	100
B3			1		1	100
Tổng	12	10	11	1	34	64,71

Nhận xét: 34 khối u tuyến ức trong nghiên cứu bao gồm cả 5 tít mô bệnh và 4 giai đoạn bệnh. Tỷ lệ u xâm lấn có xu hướng tăng từ tít A tới tít B3.

Bảng 3.13. Đặc điểm khối u theo tít mô bệnh học

Đặc điểm hình ảnh (n=34)	A (5)	AB (14)	B1 (7)	B2 (7)	B3 (1)
Hình					
Tròn	3	6	3	1	1
Khác	2	8	4	6	0
Bờ					
Nhẵn	5	7	4	2	0
Múi thùy	0	7	3	5	1
Bao xơ					
Có	5	13	5	7	1
Không	0	1	2	0	0
Hoại tử nang					
Có	1	6	2	5	1
Không	4	8	5	2	0
Chảy máu					
Có	2	5	3	2	0
Không	3	9	4	5	1
Ngấm gado					
Có	4	10	5	4	1
Không	1	4	2	3	0
Kích thước					
Dài	31,8±4,7	42,6±15,5	34,7±12,4	47,7±13,8	27
Rộng	22,6±6,7	27,5±8,7	22,6±5,6	24,7±3,9	20
Dày	34,8±10,5	51,1±15,5	45,3±25,8	53,9±13,9	38
CSR	1,00±0,03	1,04±0,07	1,04±0,09	1,01±0,07	1,04

Nhận xét: dấu hiệu đường bờ nhẵn gặp ở 100% các khối u tít A, 50% tít AB, 57,1% tít B1, 28,6% tít B2 và 0% tít B3, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt hình ảnh khác giữa các tít u.

Bảng 3.14. Đặc điểm khối u theo giai đoạn bệnh

Đặc điểm hình ảnh (n = 34)		Không xâm lấn (12)	Xâm lấn (22)	p
Hình	Tròn	6 (50)	8 (36,3)	0,487 ^c
	Khác	6 (50)	14 (63,7)	
Bờ	Nhẵn	10 (83,3)	8 (36,3)	0,013 ^c
	Có múi thùy	2 (16,7)	14 (63,7)	
Bao xơ	Có	11 (91,7)	20 (90,9)	1,000 ^c
	Không	1 (8,3)	2(9,1)	
Hoại tử nang	Có	2 (16,7)	13 (59,1)	0,030 ^c
	Không	10 (83,3)	9 (40,9)	
Chảy máu	Có	2 (16,7)	10 (45,5)	0,140 ^c
	Không	10 (83,3)	12 (54,5)	
Ngấm gado	Có	8 (66,7)	16 (72,7)	0,714 ^c
	Không	4 (33,3)	6 (27,3)	
Kích thước (mm)	Dài	33,3 ± 12,1	43,6 ± 13,9	0,038 ^a
	Rộng	23,3 ± 7,7	25,9 ± 6,6	0,297 ^a
	Dày	41,6 ± 21,6	51 ± 14,3	0,136 ^a
CSR (mean±SD)		1,03 ± 0,06	1,03 ± 0,07	0,905 ^a

a. T-Student test, Sig. (2-tailed); c. Fisher's test, Exact Sig. (2-side)

Nhận xét: các dấu hiệu bờ nhẵn, không có hoại tử nang và kích thước chiều dài khối u có ý nghĩa phân biệt u không xâm lấn (giai đoạn I) và u xâm lấn (giai đoạn II, III, IV).

Bảng 3.15. Đặc điểm khối u theo mức độ điều trị hỗ trợ

Đặc điểm hình ảnh (n = 34)		Không cần điều trị hỗ trợ (22)	Cần điều trị hỗ trợ (12)	p
Hình	Tròn	10 (45,5)	4 (33,3)	0,717 ^c
	Khác	12 (54,5)	8 (66,7)	
Bờ	Nhẵn	15 (68,2)	3 (25)	0,03 ^c
	Có múi thùy	7 (31,8)	9 (75)	
Bao xơ	Có	21 (95,5)	10 (83,3)	0,279 ^c
	Không	1 (4,5)	2 (16,7)	
Hoại tử nang	Có	7 (31,8)	8 (66,7)	0,075 ^c
	Không	15 (68,2)	4 (33,3)	
Chảy máu	Có	7 (31,8)	5 (41,7)	0,711 ^c
	Không	15 (68,2)	7 (58,3)	
Ngấm gado	Có	15 (68,2)	9 (75)	1,000 ^c
	Không	7 (31,8)	3 (25)	
Kích thước (mm)	Dài	38,5 ± 14,7	42,8 ± 12,8	0,392 ^a
	Rộng	25,4 ± 8,1	24,3 ± 4,7	0,437 ^a
	Dày	44,4 ± 18,7	53,7 ± 13,7	0,143 ^a
CSR (mean±SD)		1,04 ± 0,07	1,02 ± 0,07	0,520 ^a

a. T-Student test, Sig. (2-tailed); c. Fisher's test, Exact Sig. (2-side)

Nhận xét: dấu hiệu bờ nhẵn hay có múi thùy có ý nghĩa phân biệt u không cần điều trị hỗ trợ (giai đoạn I, II) và u cần điều trị hỗ trợ (giai đoạn III, IV).

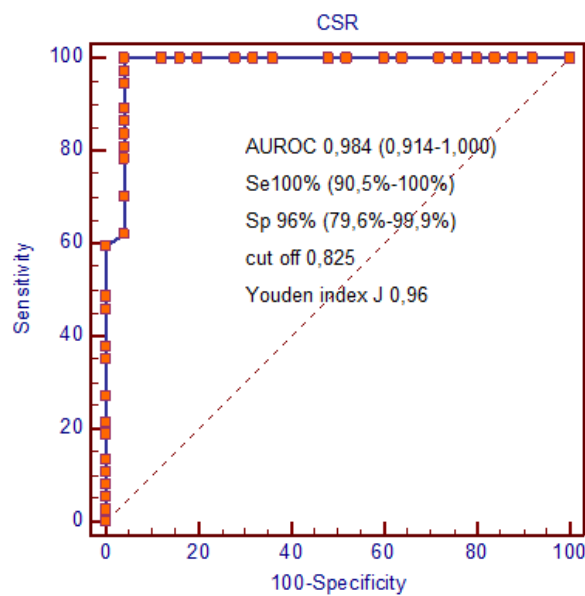
3.3. Giá trị của CHT trong chẩn đoán u tuyến ức

3.3.1. Giá trị các phân tích định tính và định lượng CHT trong chẩn đoán u tuyến ức

Bảng 3.16. Giá trị của CHT khi sử dụng phân tích định tính để chẩn đoán u tuyến ức

CHT \ Mô bệnh	U	Không u	Tổng
U	36	3	39
Không u	1	22	23
Tổng	37	25	62

Nhận xét: đánh giá định tính CHT có Se 97,3%, Sp 88%, Acc 93,6%.



Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC giá trị CSR để chẩn đoán u tuyến ức

Nhận xét: CSR là tiêu chí định lượng rất có giá trị trong phân biệt u tuyến ức với AUROC 0,984 (95% khoảng tin cậy: 0,914 – 1,000). Tại giá trị ngưỡng CSR 0,825, Se 100% (95% khoảng tin cậy: 90,5% – 100%), Sp 96% (95% khoảng tin cậy: 79,6% – 99,9%).

Bảng 3.17. Giá trị của CHT khi sử dụng cả hai phân tích để chẩn đoán u tuyến ức

Mô bệnh CHT	U	Không u	Tổng
U	37	1	38
Không u	0	24	24
Tổng	37	25	62

Nhận xét: sử dụng giá trị ngưỡng CSR 0,825 để chẩn đoán lại 4 trường hợp chẩn đoán sai trên phân tích định tính, kết hợp cả hai phân tích, CHT có Se 100%, Sp 96%, Acc 98,4%. Kết quả như đánh giá định lượng độc lập.

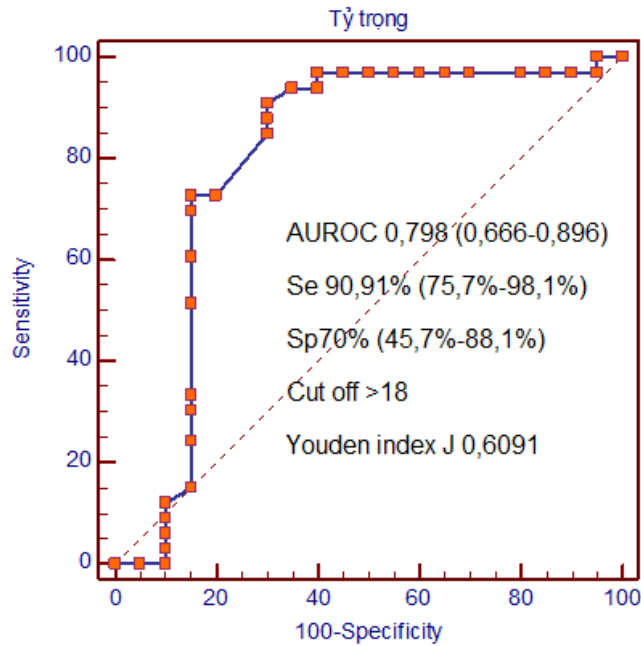
3.3.2. So sánh giá trị của CHT và CLVT trong chẩn đoán u tuyến ức

3.3.2.1. Giá trị các phân tích định tính và định lượng CLVT trong chẩn đoán u tuyến ức

Bảng 3.18. Giá trị của CLVT khi sử dụng phân tích định tính để chẩn đoán u tuyến ức

Mô bệnh CLVT	U	Không u	Tổng
U	31	7	38
Không u	2	13	15
Tổng	33	20	53

Nhận xét: sử dụng phân tích định tính, CLVT có Se 93,9%, Sp 65% và Acc 83%.



Biểu đồ 3.8. Đường cong ROC giá trị tỷ trọng để chẩn đoán u tuyến ức

Nhận xét: tỷ trọng là tiêu chí chỉ có giá trị trung bình trong phân biệt u tuyến ức với AUROC 0,798 (95% khoảng tin cậy 0,666 – 0,896). Tại giá trị ngưỡng 18HU, Se 90,9% (75,7% – 98,1%), Sp 70% (45,7% – 88,1%).

Bảng 3.19. Giá trị của CLVT khi sử dụng cả hai phân tích để chẩn đoán u tuyến ức

CLVT \ Mô bệnh	U	Không u	Tổng
	U	31	5
Không u	2	15	17
Tổng	33	20	53

Nhận xét: sử dụng giá trị ngưỡng 18HU để chẩn đoán lại 9 trường hợp chẩn đoán sai trên phân tích định tính, kết hợp cả hai phân tích, CLVT có Se 93,9%, Sp 75% và Acc 86,8%.

3.3.2.2. Giá trị các phân tích định tính và định lượng CHT trong chẩn đoán u tuyến ức trên 53 bệnh nhân chụp CLVT

Bảng 3.20. Giá trị của CHT khi sử dụng phân tích định tính để chẩn đoán u tuyến ức trên 53 bệnh nhân có chụp CLVT

Mô bệnh CHT	U	Không u	Tổng
U	32	2	34
Không u	1	18	19
Tổng	33	20	53

Nhận xét: phân tích định tính CHT có Se 97%, Sp 90%, Acc 94,3%.

Bảng 3.21. Giá trị của CHT khi sử dụng giá trị ngưỡng CSR để chẩn đoán u tuyến ức trên 53 bệnh nhân có chụp CLVT

Mô bệnh CHT	U	Không u	Tổng
U	33	1	34
Không u	0	19	19
Tổng	33	20	53

Nhận xét: sử dụng giá trị ngưỡng CSR 0,825 như một tiêu chí độc lập để chẩn đoán u, CHT có Se 100%, Sp 95%, Acc 98,1%.

Bảng 3.22. Giá trị của CHT khi sử dụng cả hai phân tích để chẩn đoán u tuyến ức trên 53 bệnh nhân có chụp CLVT

Mô bệnh CHT	U	Không u	Tổng
U	33	1	34
Không u	0	19	19
Tổng	33	20	53

Nhận xét: sử dụng giá trị ngưỡng CSR 0,825 để chẩn đoán lại những trường hợp chẩn đoán sai ở phân tích định tính, kết hợp cả hai phân tích, CHT có Se 100%, Sp 95%, Acc 98,1%. Kết quả như phân tích định lượng độc lập.

3.3.2.3. So sánh giá trị CHT và CLVT trong chẩn đoán u tuyến ức

Bảng 3.23. So sánh CHT và CLVT khi sử dụng phân tích định tính chẩn đoán u tuyến ức

Thông số	CLVT		CHT		p
	Bệnh nhân	Tỷ lệ %	Bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Độ nhạy	31/33	93,9	32/33	97	1,000
Độ đặc hiệu	13/20	65	18/20	90	0,062
Độ chính xác	44/53	83	50/53	94,3	0,031

Nhận xét: đối với phân tích định tính, CHT có Se 97%, Sp 90% và Acc 94,3% cao hơn CLVT tương ứng là 93,9%, 65% và 83%. Tuy nhiên chỉ có sự khác biệt về Acc có ý nghĩa thống kê với $p = 0,031$.

Bảng 3.24. So sánh CHT và CLVT khi sử dụng phân tích định lượng chẩn đoán u tuyến ức

Thông số	CLVT		CHT		p
	Bệnh nhân	Tỷ lệ %	Bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Độ nhạy	30/33	90,9	33/33	100	0,25
Độ đặc hiệu	14/20	70	19/20	95	0,062
Độ chính xác	44/53	83	52/53	98,1	0,008

Nhận xét: đối với phân tích định lượng, CHT có Se 100%, Sp 95% và Acc 98,1% cao hơn CLVT tương ứng là 90,9%, 70% và 83%. Tuy nhiên chỉ có sự khác biệt về Acc có ý nghĩa thống kê với $p = 0,008$.

Bảng 3.25. So sánh CHT và CLVT khi sử dụng cả 2 phân tích chẩn đoán u tuyến ức

Thông số	CLVT		CHT		p
	Bệnh nhân	Tỷ lệ %	Bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Độ nhạy	31/33	93,9	33/33	100	0,50
Độ đặc hiệu	15/20	75	19/20	95	0,125
Độ chính xác	46/53	86,8	52/53	98,1	0,031

Nhận xét: kết hợp cả hai phân tích, CHT có Se 100%, Sp 95% và Acc 98,1% cao hơn CLVT tương ứng là 93,9%, 75% và 86,8%. Tuy nhiên chỉ có sự khác biệt về Acc có ý nghĩa thống kê với $p = 0,031$.

CHƯƠNG IV

BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm chung về bệnh nhược cơ

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

4.1.1.1. Đặc điểm giới tính bệnh nhân nhược cơ

Nhược cơ là bệnh tự miễn mãn tính do cơ thể người bệnh có các tự kháng thể kháng lại các thụ thể Ach ở màng sau xi náp các khớp thần kinh cơ. Vì là bệnh tự miễn nên nhược cơ có liên quan mật thiết tới các thay đổi nội tiết của cơ thể. Do các biến đổi nội tiết ở nữ rõ và phức tạp hơn ở nam giới nên tỷ lệ bệnh ở nữ thường cao hơn nam. Theo y văn, tỷ lệ nam:nữ bị bệnh ở mọi lứa tuổi là 2:3 [1]. Nghiên cứu của Mai Văn Viện trên 298 bệnh nhân nhược cơ được phẫu thuật năm từ năm 1999 đến năm 2010 thấy nữ chiếm 64,4%, nam chiếm 35,6% [75]. Nghiên cứu của các tác giả trong nước khác cũng cho kết quả tương tự. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 62 bệnh nhân gồm 28 nam (45,2%), 34 nữ (54,8%). Tỷ lệ nam nữ là 1:1,2.

4.1.1.2. Đặc điểm tuổi khởi phát bệnh

Bệnh nhược cơ có thể gặp ở mọi lứa tuổi. Tuy nhiên, thời điểm khởi phát bệnh thường chỉ xảy ra ở những nhóm tuổi nhất định và liên quan mật thiết đến giới. Meriggioli MN nhận thấy ở người trưởng thành dưới 40 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh của nữ gấp 3 lần nam trong khi tỷ lệ này là tương đương ở tuổi dậy thì và sau 40 tuổi. Sau 50 tuổi, tỷ lệ nam cao hơn nữ [97]. Pekmezovic T nhận thấy độ tuổi khởi phát bệnh hay gặp nhất là 20 – 40. Trong nhóm tuổi này có trên 60% là nữ. Đối với những bệnh nhân nhiều tuổi hơn, tỷ lệ nam nữ là tương đương [98]. Tựu chung lại, các tác giả thống nhất bệnh thường khởi phát ở hai nhóm lứa tuổi là 20 – 40 và 50 – 60. Điều này làm cho bệnh có biểu đồ khởi phát dạng hai đỉnh. Lứa tuổi 20 – 40, bệnh hay

gặp nhiều ở nữ giới. Ngược lại, ở lứa tuổi 50 – 60, đa số bệnh nhân là nam [1],[23]. Bệnh hiếm gặp ở trẻ em tại châu Âu và Bắc Mỹ, với tỷ lệ khoảng 10 – 15% các trường hợp nhược cơ. Tuy nhiên, ở châu Á và đặc biệt là Trung Quốc, bệnh rất hay gặp ở trẻ. Có tới 50% bệnh nhân khởi phát dưới 15 tuổi chủ yếu với những biểu hiện ở mắt [97]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thế Luân và Vũ Anh Nhị [19] bệnh khởi phát hay gặp nhất ở tuổi 20 – 30. Ở tuổi này, đa số bệnh nhân (14/17~82,35%) là nữ. Ngược lại ở nhóm tuổi khởi phát bệnh 60 – 70 tỷ lệ nam gấp đôi nữ (4/2). Kết quả biểu đồ 3.1 cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh gặp ở tất cả các nhóm tuổi, trong đó nhóm tuổi 41 – 50 chiếm tỷ lệ cao nhất 30,6%. Bệnh nhân tuổi cao nhất là 68, bệnh nhân tuổi thấp nhất là 17. Theo biểu đồ 3.2, đồ thị tuổi khởi phát bệnh có dạng hai đỉnh ở lứa tuổi 41 – 50 và 21 – 30.

4.1.1.3. Đặc điểm tuổi, giới với tổn thương mô bệnh tuyến ức

Có tới trên 90% bệnh nhân nhược cơ có tổn thương tuyến ức, trong đó tăng sản chiếm 70% và u chiếm 20% [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biểu đồ 3.4 cho thấy có tới 93,6% các trường hợp có tổn thương tuyến ức bao gồm u 59,7% và tăng sản 33,9%. Tỷ lệ u tuyến ức rất cao do nghiên cứu thực hiện trên các bệnh nhân được phẫu thuật. Tất cả các trường hợp u tuyến ức đều được phẫu thuật ngay. Các trường hợp tăng sản phẫu thuật khi điều trị nội khoa ít hiệu quả. U tuyến ức là khối u biểu mô thường gặp nhất ở trung thất trước và chiếm tới 20% các khối u trung thất. Tần suất xuất hiện u ở nam và nữ là tương đương. Độ tuổi trung bình hay gặp trong khoảng 50 – 60. U ít gặp ở người dưới 20 tuổi và rất hiếm ở trẻ dưới 15 tuổi [5],[38]. Ngược lại, tăng sản tuyến ức thường gặp ở phụ nữ trẻ. Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy tăng sản tuyến ức là tổn thương rất thường gặp ở phân nhóm nhược cơ khởi phát sớm. Phân nhóm này, có khoảng 80% là nữ, chiếm tới trên 65% bệnh nhân nhược cơ. Đa số người mắc bệnh nằm trong độ tuổi dưới 30 [13]. Trong

nghiên cứu của Popa G tuổi của nhóm u là $52,67 \pm 9,07$, nhóm tăng sản là $31 \pm 5,83$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0014$ [8]. Priola AM [10] nghiên cứu 83 bệnh nhân nhược cơ thấy tuổi trung bình của nhóm u là 41,5, nhiều hơn tuổi trung bình của nhóm tăng sản là 35,5. Sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,009$. Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi nhóm u tuyến ức là $47,9 \pm 10,7$, nhóm không u là $33,2 \pm 11,6$. Sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,0001$. Về mối liên quan giữa tuổi và giới tính, kết quả ở bảng 3.1 cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân nam là $40,8 \pm 11,8$, của bệnh nhân nữ là $43 \pm 14,3$. Sự khác biệt về tuổi giữa nam và nữ không có ý nghĩa thống kê. Về mối liên quan giữa giới tính và tổn thương mô bệnh học tuyến ức, kết quả bảng 3.3 cho thấy có 20 bệnh nhân nam và 17 bệnh nhân nữ bị u tuyến ức. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,087$. Như vậy, chúng tôi cũng thống nhất với các tác giả là ở bệnh nhân nhược cơ, các trường hợp có u tuyến ức tuổi thường cao hơn các trường hợp không có u và không có sự khác biệt về giới. Bệnh cũng không có sự khác biệt về tuổi giữa nam và nữ. Kết quả này của chúng tôi như vậy cũng phù hợp với y văn.

4.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng và phân nhóm bệnh nhược cơ

Tùy theo vị trí cơ bị tổn thương, bệnh nhân sẽ có các bệnh cảnh lâm sàng khác nhau. Tuy nhiên, đa số các trường hợp đều biểu hiện ban đầu bởi các triệu chứng về mắt. Rowin J năm 2009 [18] tổng kết các nghiên cứu thấy có tới trên 85% bệnh nhân nhược cơ có tổn thương đầu tiên ở các cơ vận nhãn với biểu hiện là sụp mi, nhìn đôi hoặc cả hai. Cơ tổn thương thường là cơ dọc giữa. Không chỉ là nơi tổn thương đầu tiên, các nghiên cứu cũng nhận thấy gần như tất cả các bệnh nhân nhược cơ đều có tổn thương ở mắt tại một thời điểm nào đó trong quá trình bệnh. Bảng 3.4 cho thấy trong nghiên cứu này có tới 51 bệnh nhân (82,3%) có tổn thương các cơ vận nhãn với các mức độ khác nhau. Tất cả các bệnh nhân này đều có triệu chứng sụp mi. 4 bệnh

nhân có biểu hiện nhìn đôi. Tuy nhiên chỉ có 13 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 21%) có tổn thương đơn thuần ở mắt. Điều này liên quan đến nhóm bệnh nhân nghiên cứu là các bệnh nhân được phẫu thuật. Các bệnh nhân chỉ tổn thương đơn thuần các cơ mắt ít khi được phẫu thuật. Những trường hợp này, phẫu thuật chỉ đặt ra khi bệnh nhân có u tuyến ức hoặc bệnh đã tiến triển từ lâu, điều trị nội khoa ít kết quả, cần tránh bệnh diễn biến nặng thêm [25].

Ngược lại, đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân nhược cơ nhóm IIA, tức là có tổn thương các cơ toàn thân mức độ nhẹ. Biểu đồ 3.5 cho thấy loại nhược cơ này chiếm tới 69,3% trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Tỷ lệ này của chúng tôi cũng tương tự như kết quả các nghiên cứu về điều trị ngoại khoa bệnh nhược cơ. Nghiên cứu của Mai Văn Viện trên các bệnh nhân nhược cơ được phẫu thuật tại Bệnh viện Quân y 103 cho thấy tỷ lệ nhược cơ nhóm I là 10,25%, nhóm IIA là 48,77%, nhóm IIB là 38,11% và nhóm III là 2,87% [75]. Trong nghiên cứu phẫu thuật nội soi tuyến ức của Nguyễn Hồng Hiên, tỷ lệ bệnh nhân nhóm IIA chiếm tới 64,3% trong khi nhóm I và nhóm IIB chỉ chiếm tỷ lệ lần lượt là 16,7% và 19% [99]. Các bệnh nhân nhóm IIA trong nghiên cứu của chúng tôi biểu hiện chủ yếu là tình trạng sụp mi, yếu mỏi cơ chân tay, đi lại khó khăn. Tổn thương các cơ hô hấp thường nhẹ và thoáng qua. Chỉ có 6 bệnh nhân (9,7%) nhược cơ nhóm IIB. Biểu hiện chủ yếu những bệnh nhân này là tình trạng nhược cơ toàn thân mức độ nặng kèm các biểu hiện khó thở, nuốt nghẹn.

4.2. Đặc điểm hình ảnh tổn thương tuyến ức

4.2.1. Các dấu hiệu phân biệt u và không u tuyến ức

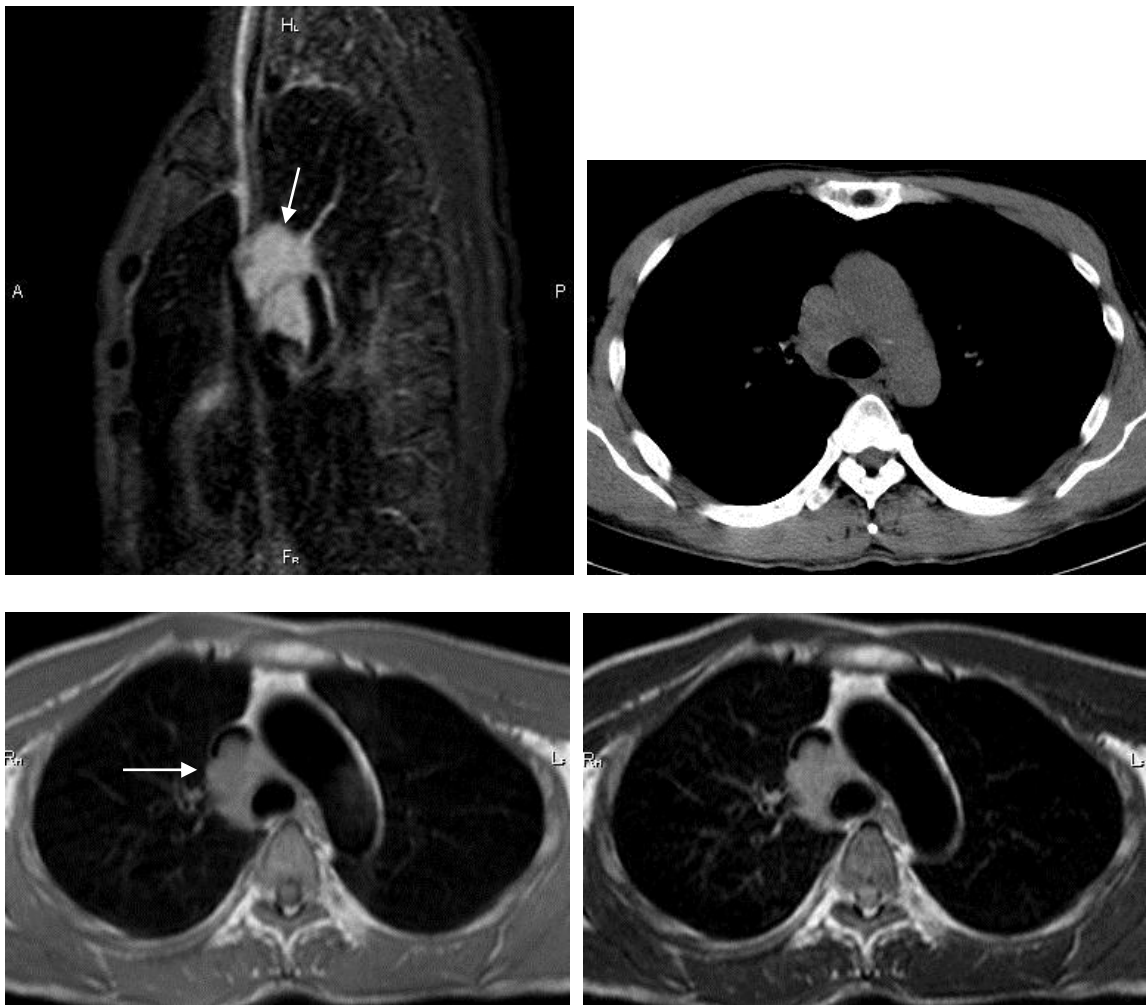
4.2.1.1. Vị trí

Tuyến ức nằm ở trung thất trước trên, hay gặp nhất là tại đường giữa, ngay sau xương ức, cạnh ngành lên động mạch chủ, động mạch phổi, tĩnh mạch chủ trên [29]. Tuyến ức tăng sản có thể gặp ở các vị trí khác nhau từ

nền cổ cho đến góc tâm hoành, tuy nhiên chủ yếu vẫn ở vị trí giải phẫu của tuyến [6]. U tuyến ức, trái ngược lại có thể gặp ở bất cứ vị trí nào. Theo Marom EM, mặc dù đa số ở u tuyến ức nằm ở trung thất trước trên, tương ứng với vị trí bình thường của tuyến, tuy nhiên vẫn quan sát thấy u ở các vị trí khác [33]. Nasseri F [5] nhận xét có khoảng $\frac{1}{2}$ các khối u tuyến ức nằm ở trung thất trên, $\frac{1}{2}$ nằm ở trung thất dưới. Priola AM [10] nghiên cứu 83 trường hợp nhược cơ thấy tất cả các bệnh nhân tăng sản đều ở trung thất trên, $\frac{3}{22}$ u tuyến ức ở trung thất dưới. Theo chiều ngang, các tác giả cũng nhận thấy u tuyến ức ít khi nằm ngay tại đường giữa. McErlean A [100] đánh giá đa số u tuyến ức nằm lệch phải hoặc trái. Các nghiên cứu của Jeong YJ [55], Jung KJ [101] cho biết u biểu mô tuyến ức nằm ở đường giữa chỉ chiếm tỷ lệ $< 25\%$. Theo kết quả ở bảng 3.5, các đặc điểm về vị trí (ở trung thất dưới, nằm lệch phải, trái) có giá trị phân biệt u và không u tuyến ức.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có một trường hợp u tuyến ức không nằm ở vị trí thường gặp ở trung thất trước. Khối u nằm ở trung thất giữa, áp sát bờ phải khí quản, xâm lấn vào tĩnh mạch chủ trên. Theo y văn, gần như tất cả các u tuyến ức nằm ở trung thất trước. Chỉ có một tỷ lệ rất nhỏ nằm ở các vị trí khác gọi là u tuyến ức lạc chỗ [102]. Trong quá trình phát triển phôi thai, tuyến ức di chuyển từ túi hầu họng 3, 4 xuống trung thất trước. Những rối loạn trong quá trình này tạo ra những ổ tuyến ức lạc chỗ ở các vị trí khác nhau. U tuyến ức lạc chỗ được coi như phát triển từ các ổ tế bào này [103]. Trong một nghiên cứu trên 100 bệnh nhân nhược cơ không có u tuyến ức được phẫu thuật, Zielin'ski M thấy 71 bệnh nhân có các ổ tuyến ức lạc chỗ. Vị trí các ổ tế bào biểu mô tuyến ức lạc chỗ gồm vùng cổ 10%, lớp mỡ quanh tuyến ức 37%, lớp mỡ tâm hoành hai bên 16% , cửa sổ phế chủ 33%, rãnh động tĩnh mạch chủ 4% [104]. Sato M [105] thống kê y văn thông báo có tất cả 10 trường hợp u tuyến ức nằm ở trung thất giữa tính từ trường hợp được

ghi nhận đầu tiên của Kojima K năm 2002 cho đến trường hợp của tác giả năm 2012. Mười trường hợp này phân loại mô bệnh học gồm 6 típ AB, 2 típ A, 1 típ B3 và 1 ung thư. Một trường hợp có biểu hiện nhược cơ kết hợp. Các trường hợp này đều có các đặc điểm hình ảnh tương tự như các khối u tuyến ức ở vị trí bình thường. Trên CLVT, các khối có kích thước từ 3,5 – 10cm, tỷ trọng mô mềm, ngấm thuốc cản quang nhẹ. Hình ảnh CHT 6 trường hợp cho thấy các khối u có tín hiệu trung gian trên T1, từ thấp đến cao trên T2, ngấm cản quang không đồng nhất. Do hình ảnh không đặc hiệu và ở vị trí hiếm gặp nên tất cả các trường hợp này đều chẩn đoán nhầm với các khối u hay gặp ở trung thất giữa. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được chẩn đoán trước mổ là hạch xâm lấn.



Hình 4.1. U tuyến ức ở trung thất giữa. Bệnh nhân Lê Văn T (số 30). Hình T1, T2 và T2 xóa mỡ CHT cho thấy khối tròn, bờ múi thùy ở trung thất giữa, sát bờ phải khí quản, xâm lấn tĩnh mạch chủ trên. Hình CLVT không cản quang không đánh giá được sự xâm lấn. Mô bệnh học sau mổ u tuyến ức tít AB xâm lấn.

4.2.1.2. Hình dạng

Baron RL [34] khi nghiên cứu hình dạng tuyến ức bình thường đã xác định tuyến có thể có hình dạng bình thường của tuyến (tam giác, mũi tên, hai thùy) hoặc có dạng một khối khu trú. Nghiên cứu của Popa G [35] năm 2011 trên 463 bệnh nhân nhược cơ được phẫu thuật thấy hình khối khu trú trên phim chụp CLVT chiếm tới 81,16% trong số 69 bệnh nhân u tuyến ức, chiếm 14,02% trong số 271 bệnh nhân tăng sản và chiếm 3% trong số các bệnh nhân tuyến ức bình thường phát hiện được trên phim. Đối chiếu ngược lại, tác giả nhận thấy có tới 59,57% các trường hợp hình khối trên phim là u tuyến ức. Với các trường hợp hình tuyến, có tới 94% là tuyến ức tăng sản, bình thường, chỉ có 6% là u tuyến ức. Nghiên cứu của Priola AM năm 2016 [10] trên các bệnh nhân nhược cơ được phẫu thuật thấy hình dạng khối gặp ở 20 trong số 22 trường hợp u tuyến ức và gặp ở 12 trong số 65 trường hợp tăng sản. Sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,0001$. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 37 u tuyến ức có tới 34 trường hợp (91,9%) có dạng khối khu trú. Ngược lại, trong số 25 bệnh nhân không u chỉ có 6 trường hợp (24%) tăng sản có dạng khối. Như vậy, chúng tôi cũng thống nhất với các tác giả khẳng định hình dạng khối khu trú là đặc điểm quan trọng phân biệt u và không u tuyến ức.

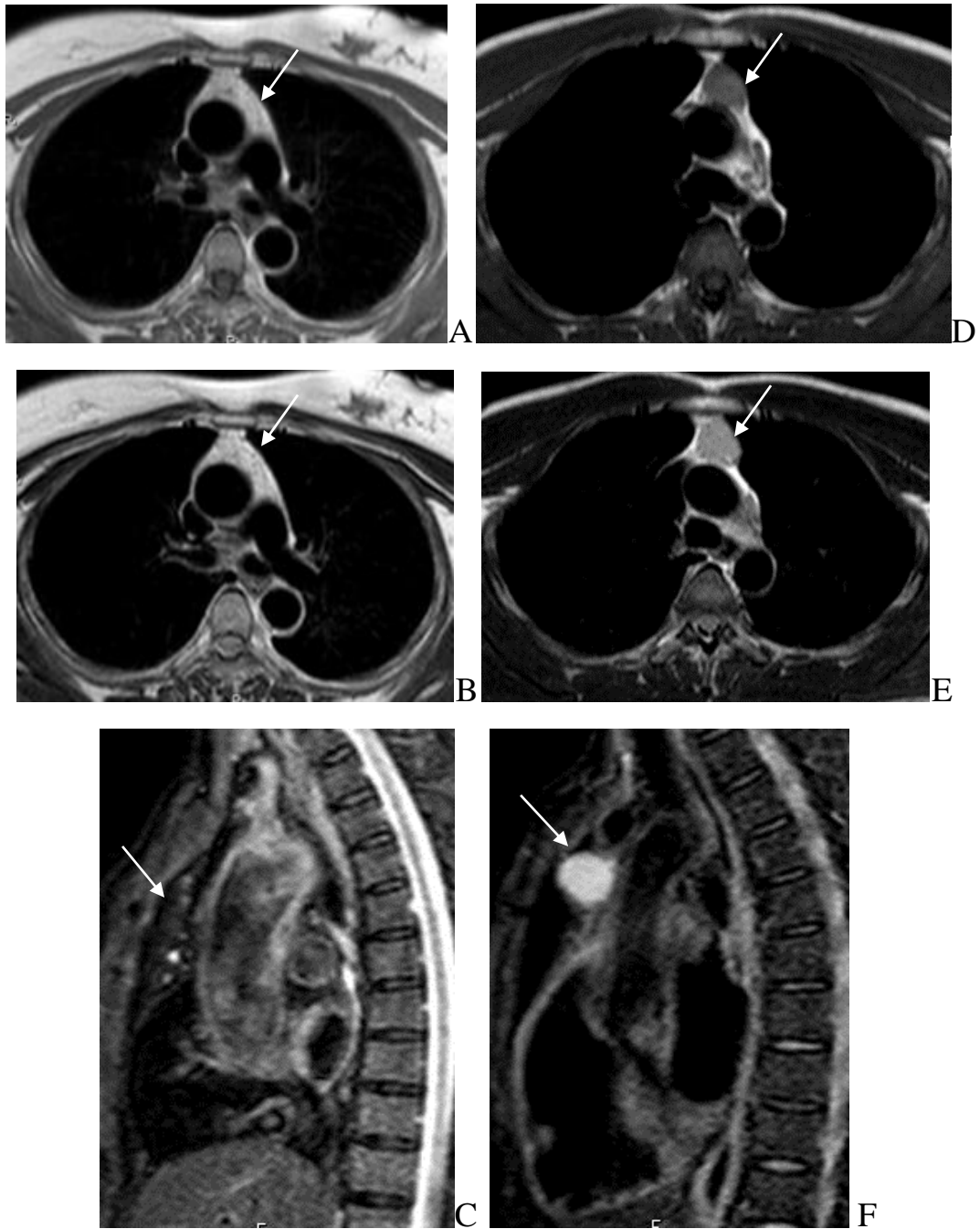
4.2.1.3. Cường độ và tính chất đồng nhất tín hiệu trên các chuỗi xung T1, T2 và T2 xóa mỡ

Cường độ tín hiệu tuyến ức trên phim CHT được đánh giá bằng cách so sánh với cơ thành ngực và lớp mỡ trung thất. Cường độ T1 của tuyến có

tín hiệu trung gian và tăng dần theo tuổi do thâm nhiễm mỡ. T2 có tín hiệu cao ở tất cả các lứa tuổi [14]. Các khối u tuyến ức có cường độ tín hiệu tương tự. Tín hiệu T1 từ thấp tương tự cơ đến mức độ trung bình, T2 cao hơn cơ nhưng nhỏ hơn mỡ. Tuyến thường đồng nhất tín hiệu [5],[14]. Tuy nhiên có thể không đồng nhất do có các nốt mô mềm tín hiệu thấp trên nền tuyến thâm nhiễm mỡ tín hiệu cao, nhất là trong trường hợp tăng sản. U tuyến ức cũng có thể đồng nhất tín hiệu hoặc không. Tín hiệu không đồng nhất do hoại tử, chảy máu, thoái hóa nang... Trên T2, u có thể có các vùng tín hiệu cao do nang. Các vùng tín hiệu thấp do vôi hóa, tính chất từ của hemosiderin, feritin, các ổ collagen, xơ sợi... [70]. Hiện tượng này đặc biệt hay gặp trong ung thư tuyến ức. Inoue A nhận thấy tần suất T2 không đồng nhất tăng từ u tuyến ức típ A tới ung thư. Có 56% các khối ung thư có các ổ giảm tín hiệu trên T2. Các ổ này được xác định đa số là các ổ collagen, còn lại là vài ổ vôi hóa trên giải phẫu bệnh [70]. Nghiên cứu của Sakai F cho thấy có tới 11/12 u ác tính có tín hiệu T2 không đồng nhất liên quan đến nang và chảy máu [72]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các trường hợp đều có tín hiệu không đồng nhất và có cường độ cao hơn cơ, nhỏ hơn mỡ trên cả chuỗi xung T1 và T2. Cường độ trên cả hai chuỗi xung không có ý nghĩa trong việc phân biệt u hoặc không u. Theo Takahashi K, không nên đánh giá tuyến ức bình thường hoặc bất thường chỉ dựa vào cường độ tín hiệu trên CHT hoặc tỷ trọng trên CLVT do các đặc điểm này thay đổi nhiều theo tuổi [39]. Marom EM cũng nhận thấy các đặc điểm tín hiệu trên T1, T2 của u tuyến ức là không đặc hiệu và không phân biệt được với tuyến ức bình thường [33]. Nhận xét của chúng tôi như vậy cũng phù hợp với các tác giả trên.

Trên hình T2 CHT, cả tuyến ức tăng sản và u đều tăng tín hiệu, trong nhiều trường hợp có thể gần bằng mỡ. Vì vậy, khó có thể phân biệt u, tuyến với lớp mỡ trung thất ở xung quanh. Chuỗi xung T2 xóa mỡ vì vậy, rất cần

thiết. Takahashi K [38] yêu cầu quy trình chụp tuyến ức bắt buộc phải có chuỗi xung xóa mỡ để tăng độ tương phản và phân biệt bờ khối u mà không có mỡ xung quanh. Việc sử dụng chuỗi xung xóa mỡ giúp trả lời câu hỏi hình tín hiệu tăng trên T1 có phải là mỡ, giúp phân biệt hình tăng tín hiệu trên T2 là nước hay mỡ và mô tả tốt hơn các đặc điểm trên T2 [106]. Theo quy trình chụp do Ackman đưa ra [9] và chúng tôi thực hiện trong nghiên cứu này, kỹ thuật xóa mỡ sử dụng là kỹ thuật khôi phục đảo nghịch (inversion recovery – IR) và chuỗi xung xóa mỡ được sử dụng là STIR (short tau inversion recovery). Với thời gian đảo nghịch (inversion time – TI) ngắn (khoảng 155 – 17ms ở từ trường 1.5T) gần với thời gian T1 của mỡ, thời vang (time echo – TE) ngắn và thời lặp (time repetition – TR) dài, các mô có T1 dài sẽ cho tín hiệu mạnh hơn các mô có T1 ngắn [64]. Mặc dù không chỉ đặc hiệu với mỡ, kỹ thuật này cho phép xóa đồng nhất và toàn bộ lượng mỡ của tổ chức. Hình thu được là hình tín hiệu nước đơn thuần [66]. Bên cạnh đó, chuỗi xung này được đánh giá là chuỗi xung nhạy nhất với hiện tượng phù ở tủy xương nên rất có ích cho phát hiện tổn thương xương cũng như hạch ở các vị trí khác nhau [63],[106]. Đối với những trường hợp tuyến ức bình thường và tăng sản, do có hiện tượng thâm nhiễm mỡ mạnh nên trên chuỗi xung STIR tuyến thường có tín hiệu thấp. U tuyến ức do không có mỡ nên có tín hiệu cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có tới 36/37 các trường hợp u tuyến ức có tín hiệu cao trên STIR trong khi chỉ có 15/25 trường hợp tuyến ức tăng sản, bình thường có tín hiệu cao. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê gợi ý chuỗi xung này có giá trị trong phân biệt u và không u tuyến ức. Một trường hợp u tuyến ức có tín hiệu thấp trên STIR là do khối u rất nhỏ nằm chìm trong tổ chức tuyến thâm nhiễm mỡ mạnh nên không phát hiện được.



Hình 4.2. Hình dạng và cường độ tín hiệu u và tăng sản tuyến ức. Bệnh nhân Trần Thu H (số 11) tuyến ức tăng sản hình tam giác (A, B, C): hình T1 (A) tín hiệu không đồng nhất, cao hơn cơ nhỏ hơn mỡ, hình T2 (B) tín hiệu bằng mỡ. Hình T2 xóa mỡ (C) tín hiệu thấp. Bệnh nhân Đinh Văn H (số 38) u tuyến ức hình khối (D, E, F): hình T1, T2 (D, E) tín hiệu đồng nhất, cao hơn cơ, nhỏ hơn mỡ. Hình T2 xóa mỡ (F) tín hiệu cao.

4.2.1.4. Hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha so với hình đồng pha

Các chuỗi xung đồng pha nghịch pha là chuỗi xung CHT rất nhạy trong phát hiện mỡ vi thể. Đối với các tổ chức có cả mỡ và nước, do có sự khác biệt tần số cộng hưởng của các nguyên tử H trong phân tử nước và mỡ nên có sự suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha so với hình đồng pha [107]. Hiện tượng này đã được ứng dụng nhiều trong phân biệt các khối u, nhất là u tuyến thượng thận. U tuyến thượng thận lành tính chứa khoảng 16% mỡ. Di căn tuyến thượng thận ngược lại không có mỡ. Các nghiên cứu đã chỉ ra chuỗi xung đồng pha nghịch pha có độ tin cậy cao hơn đo tỷ trọng trên CLVT khi đánh giá u tuyến thượng thận [107],[108]. Đối với tuyến ức, các nghiên cứu của Popa G, Inaoka T đã chỉ ra u không có mỡ, trong khi tăng sản có hiện tượng thâm nhiễm mỡ mạnh ở người trưởng thành [7],[8]. Chính vì vậy, tuyến ức bình thường, tăng sản có hiện tượng suy giảm tín hiệu còn u tuyến ức không có. Hiện tượng suy giảm tín hiệu này có thể phát hiện bằng quan sát một cách trực tiếp. Priola AM [58] cho rằng đánh giá hiện tượng suy giảm tín hiệu một cách định tính bằng quan sát trực tiếp có tính ứng dụng trong thực tế lâm sàng tốt hơn do đơn giản, dễ thực hiện và không cần đo đạc. Các nghiên cứu của Inaoka T [7], Popa G [8], Priola AM [10] đều cho thấy hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha là dấu hiệu quan trọng để phân biệt u và không u tuyến ức. Theo nghiên cứu của chúng tôi, kết quả ở bảng 3.5 cho thấy trong số 37 trường hợp u tuyến ức có tới 36 trường hợp không có hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha, trong khi 25 trường hợp không u chỉ có 3 trường hợp không có. Hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha có giá trị phân biệt u và không u với $p < 0,0001$.

Hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha chỉ quan sát rõ ở các tổ chức có lượng mỡ và nước tương đương như gan nhiễm mỡ, tuyến

thượng thận, tuyến ức... [109]. Hình đồng pha được coi là hình tín hiệu nước + mỡ còn hình nghịch pha là hình tín hiệu nước – mỡ [66]. Khi lượng nước và mỡ tương đương thì tín hiệu nước và mỡ sẽ triệt tiêu nhau trên hình nghịch pha và sự khác biệt hình đồng pha và nghịch pha là rõ nhất. Đối với các tổ chức đa số mỡ, trên hình nghịch pha tín hiệu mỡ bị xóa một phần, tín hiệu nước bị xóa toàn bộ. Chính vì vậy kỹ thuật này không được đánh giá cao trong các trường hợp u nhỏ nằm chìm trong tổ chức mỡ [66]. Li K khi nghiên cứu hình ảnh tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ trên các chuỗi xung xóa mỡ đánh giá ở người trẻ, chuỗi xung đồng pha nghịch pha có giá trị trong cả phân biệt u, không u và xác định định đường bờ, liên quan của khối u với các tổ chức xung quanh. Ở người già, do có nhiều mỡ nên chuỗi xung STIR có giá trị hơn [110]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có một trường hợp u tuyến ức rất nhỏ nằm chìm trong tổ chức tuyến thâm nhiễm mỡ hoàn toàn. Quan sát định tính không đánh giá được có hay không hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha và đã xác định là không có u.

4.2.2. Các dấu hiệu phân biệt tăng sản và bình thường

Kết quả ở bảng 3.6 cho chúng ta thấy tất cả các dấu hiệu về mặt hình thái không có giá trị trong phân biệt tuyến ức tăng sản và bình thường. Tăng sản tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ là tăng sản lympho với biểu hiện là sự xuất hiện của các nang lympho, các trung tâm mầm ở vùng tủy. Đây là đặc điểm trên vi thể. Trên đại thể, tuyến không có sự thay đổi gì so với tuyến ức bình thường và không phân biệt được trên phim. Nicolaou S khi nghiên cứu hình ảnh trên CLVT 45 bệnh nhân nhược cơ thấy có 26 hình tuyến ức bình thường, 7 trường hợp to lan tỏa cả hai thùy và 12 khối mô mềm khu trú. So sánh với kết quả mô bệnh, tác giả thấy 26 hình tuyến ức bình thường bao gồm 16 tuyến bình thường và 10 tăng sản lympho. Cả 7 trường hợp to lan tỏa đều là tăng sản lympho. Trong số 12 khối mô mềm có 5 trường hợp tăng sản

lympho và 7 u tuyến ức. Tác giả kết luận ở bệnh nhân nhược cơ, 45% các trường hợp tuyến ức tăng sản có hình dạng và kích thước như bình thường, 35% to lan tỏa và 20% có dạng khối mô mềm tương tự u [41]. Priola AM nhận xét tăng sản có tín hiệu như tuyến ức bình thường trên cả T1 và T2. Khi tăng sản có hình dạng bình thường của tuyến thì không thể phân biệt được với tuyến ức bình thường [6]. Theo Laurent F, tuyến ức tăng sản hình dạng như tuyến ức bình thường mặc dù kích thước có thể to hơn [4]. Tựu chung lại, các tác giả đánh giá có khoảng 50% các trường hợp tăng sản lympho được coi là bình thường trên phim chụp CLVT và CHT [14].

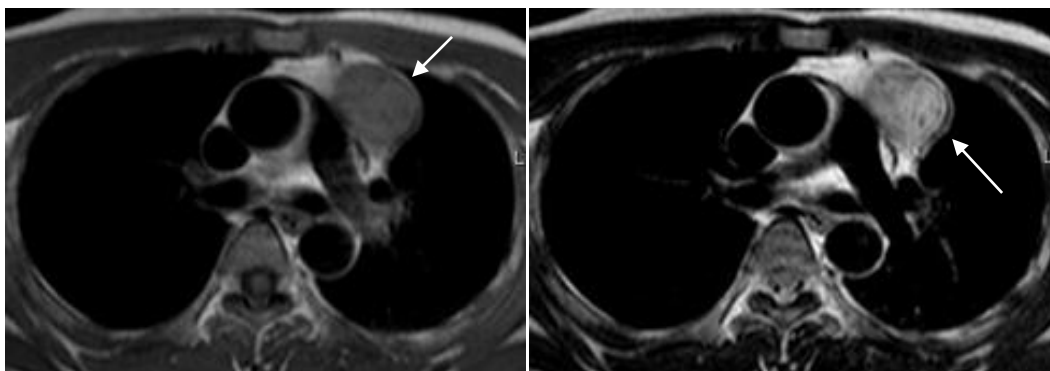
4.2.3. Đặc điểm các hình khối trên phim CHT

37 trường hợp u tuyến ức trong nghiên cứu của chúng tôi, 34 trường hợp có dạng một khối mô mềm khu trú, 3 trường hợp có dạng tuyến to lan tỏa hai thùy trên phim. Ngược lại, có 6 trường hợp tăng sản biểu hiện trên phim là hình ảnh khối mô mềm. Bảng 3.7 nêu ra các đặc điểm trên phim của 40 khối mô mềm bao gồm 34 u và 6 tăng sản tuyến ức.

Do chụp trực tiếp trên cả bình diện axial và sagittal nên kích thước các khối được xác định trên cả 3 bình diện. Chiều dài là kích thước lớn nhất trên bình diện axial. Chiều rộng là kích thước lớn nhất đo vuông góc với chiều dài trên cùng lớp cắt. Chiều dày là kích thước lớn nhất đo trên hình sagittal. Theo kết quả ở bảng 3.7, kích thước các khối u tuyến ức trong nghiên cứu chúng tôi lần lượt là dài $40,1 \pm 13,9$ mm, rộng 25 ± 7 mm, dày $47,7 \pm 17,5$ mm. Kích thước các khối tăng sản là dài $31 \pm 8,8$ mm, rộng $21,3 \pm 5,7$ mm, dày $46,3 \pm 16,7$ mm. Không có sự khác biệt kích thước cả 3 bình diện giữa các khối mô mềm u và tăng sản. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Priola AM [10]. So sánh kích thước các khối tăng sản và các khối u không tiến triển, tác giả nhận thấy các khối tăng sản có kích thước trung bình nhỏ hơn kích thước trung bình của các khối u tuy nhiên khác biệt

không có ý nghĩa thống kê.

Trong số 34 khối u tuyến ức, có tới 33 khối (97,1%) có hình tròn hoặc bầu dục, 18 khối (52,9%) bờ nhẵn đều. Mặc dù các khối u tuyến ức đều có thể có tiềm năng ác tính, các nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân nhược cơ, rất hiếm ác tính. Nghiên cứu của Mai Văn Viện trên 188 bệnh nhân nhược cơ được phẫu thuật thấy chỉ có một trường hợp ung thư tuyến ức [2]. Theo Takahashi K [38], đa số u tuyến ức có vỏ bao hoàn toàn hoặc một phần. Vỏ bao kết hợp với các dải xơ chia u thành các tiểu thùy. Việc thấy được vỏ bao và các vách xơ này gợi ý tổn thương mô học không tiến triển [54]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 31 khối u tuyến ức (91,2%) có bao xơ gần hoàn toàn hoặc một phần. Có 16 khối u (47,1%) có các vách xơ. Mặt khác do bệnh nhân đến khám bệnh vì triệu chứng nhược cơ, đa số các khối u đều nhỏ, chưa gây các biểu hiện chèn ép. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 34 khối u tuyến ức có kích thước trung bình dài 36,5 mm, rộng 24,5 mm, dày 46,5 mm. Chỉ có một trường hợp khối u lớn, có kích thước chiều dài trên 80 mm.



Hình 4.3. *Vỏ bao u tuyến ức. Bệnh nhân Nguyễn Văn D (số 40). Khối u hình tròn, thấy toàn bộ bao xơ (viền giảm tín hiệu trên T1, T2) quanh khối.*

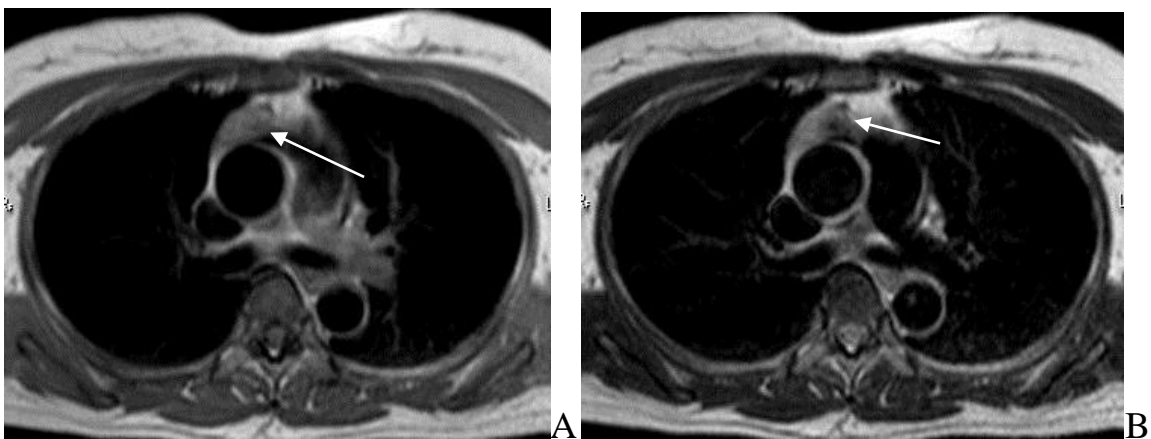
Có 12 khối u (35,3%) trong nghiên cứu của chúng tôi có hiện tượng chảy máu. Các trường hợp này chảy máu ở giai đoạn cấp hoặc bán cấp với biểu hiện các ổ đồng hoặc tăng tín hiệu trên T1 kết hợp giảm hoặc tăng tín hiệu trên T2. Các trường hợp chảy máu mãn với biểu hiện giảm tín hiệu trên

cả T1 và T2 không đánh giá vì nhầm với giảm tín hiệu của các nốt vôi hóa vốn hay gặp trong u tuyến ức. Có 15 khối u (44,1%) có hiện tượng hoại tử nang. Do CHT rất nhạy với dịch, hiện tượng hoại tử nang được xác định tương đối dễ dàng. Trên T2, các nang tăng tín hiệu. Trên T1, cường độ tín hiệu nang thay đổi từ thấp tới cao phụ thuộc hàm lượng protein trong nang [38]. Các nang bẩm sinh dịch thường trong, giảm tín hiệu đồng nhất. Ngược lại, các nang mắc phải, nang do thoái hóa, hoại tử thường có tín hiệu tăng giảm xen kẽ. Bên cạnh đó, do CHT có độ phân giải tốt nên có thể phát hiện nốt ở thành nang. Điều này gợi ý đó là u nang tuyến ức chứ không phải nang bẩm sinh (không có nốt ở thành) [33]. Các hiện tượng chảy máu, hoại tử nang làm cho u không đồng nhất tín hiệu. Các nghiên cứu cho thấy có tới khoảng 1/3 các khối u tín hiệu không đồng nhất do chảy máu, hoại tử nang [45]

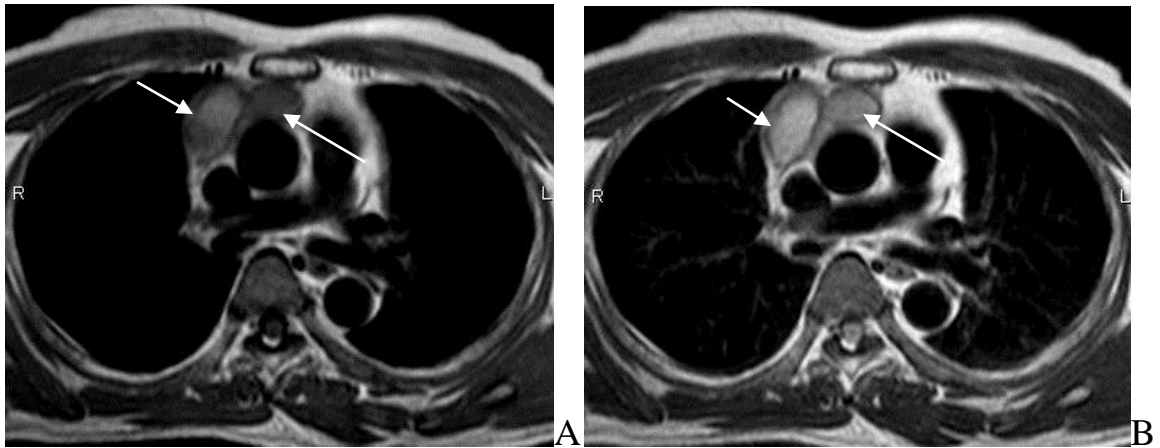
Có 5 khối u (14,7%) trong nghiên cứu của chúng tôi có hiện tượng xâm lấn vào tĩnh mạch chủ trên và tĩnh mạch vô danh. Hiện tượng xâm lấn mạch máu được xác định khi khối u bao bọc, tắc nghẽn mạch máu, đường bờ và khẩu kính mạch máu bất thường, có tổ chức mô mềm sáng trong lòng mạch [45],[51]. Xâm lấn màng phổi biểu hiện dưới dạng một hoặc nhiều nốt nhỏ mịn, lan tỏa và thường nằm cùng phía với khối u [45]. Mặc dù Fujimoto K và cộng sự [111] đã khẳng định từ năm 1992 là CHT có giá trị hơn CLVT trong đánh giá xâm lấn cơ quan xung quanh tuy nhiên các nghiên cứu đã chỉ ra cả CLVT và CHT đều không thể phát hiện xâm lấn tối thiểu trung thất. Xóa toàn bộ lớp mỡ xung quanh nhiều khả năng xâm lấn trung thất, trong khi xóa một phần là không xác định. Còn toàn bộ lớp mỡ loại trừ xâm lấn lan rộng nhưng không loại trừ xâm lấn tối thiểu vỏ bao. Phát triển qua màng phổi hoặc có những nốt nhỏ lân cận gợi ý u xâm lấn [38]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả 5 trường hợp đánh giá xâm lấn, hình ảnh trên phim CHT đều cho thấy các khối u đã xóa hoàn toàn lớp mỡ trung thất với tổ chức lân cận hoặc đã gây bít

tắc mạch máu. Các trường hợp này kết quả sau phẫu thuật đều đã khẳng định chẩn đoán chính xác.

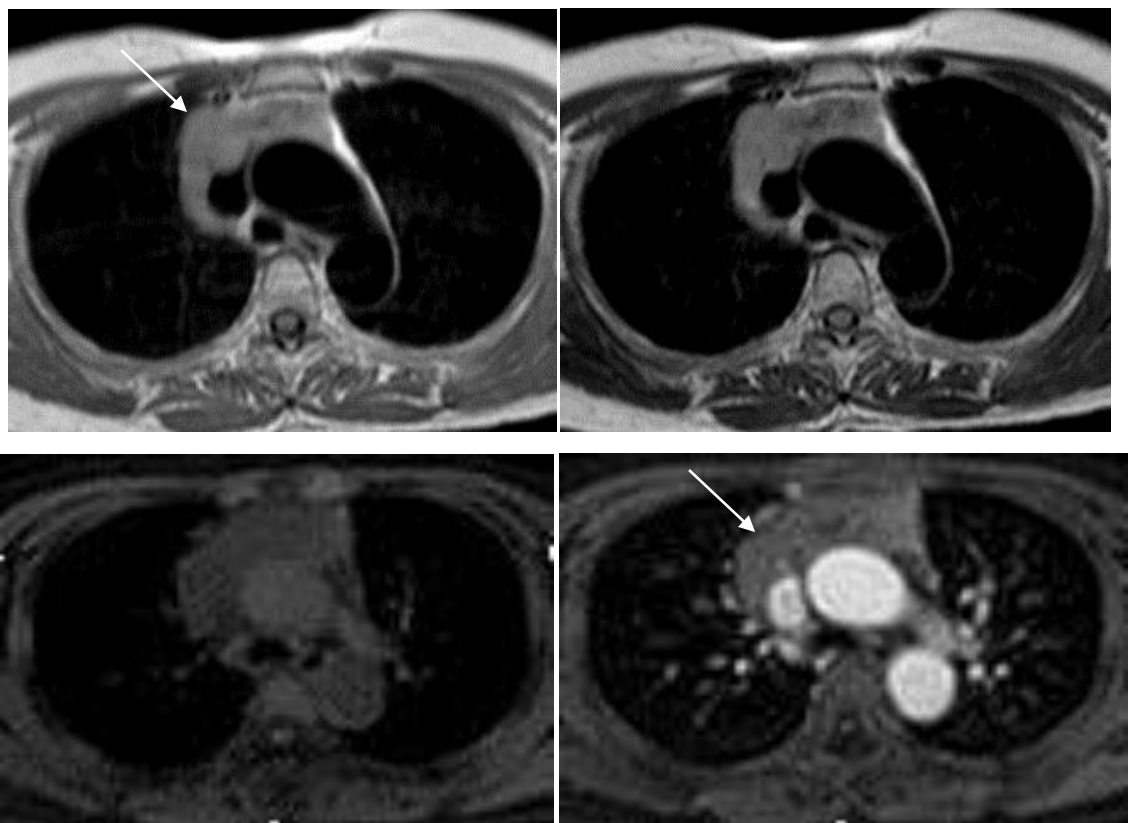
Trong nghiên cứu của chúng tôi có 7 trường hợp phát hiện hạch trung thất trên phim. Mặc dầu vậy, kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật đều xác định đó là hạch viêm, không có trường hợp nào là hạch do di căn u. Masaoka A khẳng định u tuyến ức ít khi có di căn hạch [46]. Do YS và cộng sự thấy di căn hạch gặp ở 4 trên 10 bệnh nhân (40%) ung thư tuyến ức và 1 trên 12 bệnh nhân (8%) u tuyến ức xâm lấn [112]. Nghiên cứu của Jung KJ [101] cho thấy có 8/18 (44%) bệnh nhân ung thư tuyến ức có hạch và không có bệnh nhân nào trong số 9 bệnh nhân u xâm lấn có hạch. Nghiên cứu của Tomiyama N trên 53 khối u tuyến ức nhận thấy di căn hạch gặp ở 1 trong số 14 khối u tít AB (7%) và gặp ở 3,5 trong số 8 ung thư tuyến ức (43%). Không thấy di căn hạch ở u các tít khác [71]. Inoue A tổng kết y văn xác định tần suất hạch trung thất ở bệnh nhân ung thư tuyến ức 13 – 44%. Trong nghiên cứu của tác giả trên 64 khối u tuyến ức, có 2 trong số 8 trường hợp ung thư (25%) có hạch trung thất. Không có hạch ở các tít u khác [70]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi như vậy cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đây.



Hình 4.4. U tuyến ức chảy máu. Bệnh nhân Phạm Thị D (số 47). Ổ đồng và tăng tín hiệu trên T1 (A), giảm tín hiệu trên T2 (B) do chảy máu bán cấp.



Hình 4.5. U tuyến ức hoại tử nang. Bệnh nhân Nguyễn Đức C (số 5). Ổ giảm, tăng nhẹ tín hiệu trên T1 (A), tăng tín hiệu trên T2 (B) do hoại tử nang.



Hình 4.6. U tuyến ức xâm lấn. Bệnh nhân Trần Thị L (số 27). Hình T1, T2 khối u bao quanh tĩnh mạch chủ trên, gây chít hẹp tĩnh mạch vô danh. Xóa hoàn toàn lớp mỡ trung thất giữa khối u với tĩnh mạch chủ trên và ngành lên quai động mạch chủ. Sau tiêm gado, khối ngấm thuốc không đồng nhất.

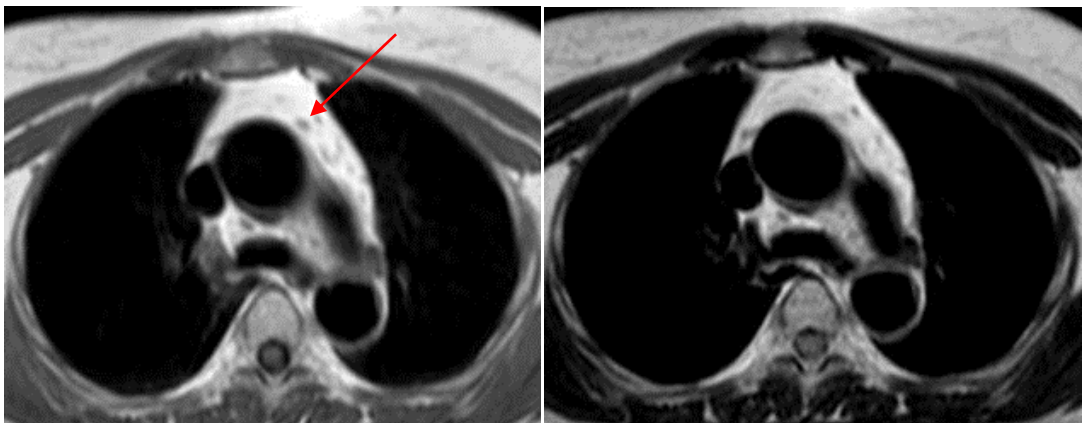
4.2.4. Đặc điểm các hình tuyến trên phim CHT

Theo kết quả ở bảng 3.8, không có sự khác biệt các đặc điểm hình ảnh giữa các trường hợp tuyến ức tăng sản, bình thường và các trường hợp u có hình dạng tuyến to lan tỏa. Các nghiên cứu của Baron RL [34], Popa G [35], Priola AM [10] đã xác định hình dạng được coi là bình thường của tuyến bao gồm hình tứ giác, hình tam giác hoặc mũi tên và dạng hai thùy. Hình tứ giác thường chỉ gặp ở trẻ nhỏ [5] và hay gặp ở nữ hơn là nam [113]. Xác định hình tam giác, mũi tên khi hai thùy dính vào nhau một phần ở phía trước. Xác định dạng hai thùy khi hai thùy tuyến ức tách rời nhau. Mỗi thùy khi này có thể có hình tròn, bầu dục, tam giác hoặc bán nguyệt [34],[35]. Nghiên cứu của Priola AM [10] cho thấy trong số 65 tuyến ức tăng sản, bình thường có 3 trường hợp hình tứ giác. Tuy nhiên nghiên cứu của tác giả bao gồm cả người trẻ 14 tuổi. Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là người trưởng thành, thấp nhất 17 tuổi và không có trường hợp nào hình tứ giác. Nghiên cứu của Baron RL trên 154 tuyến ức bình thường thấy hình tam giác, mũi tên chiếm tỷ lệ 62%, hình hai thùy chiếm 32% [34]. Nghiên cứu của Popa G [35] trên 463 bệnh nhân nhược cơ thấy có 80% tuyến ức bình thường có hình tam giác, mũi tên và 17% có hình hai thùy. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 11 trường hợp tuyến ức tăng sản, bình thường hình hai thùy và 8 trường hợp hình tam giác, mũi tên. Tỷ lệ tuyến ức hình hai thùy cao hơn các tác giả khác có thể do chúng tôi nghiên cứu trên hình CHT có độ phân giải tốt hơn và thấy rõ hơn sự phân tách hai thùy. Đối với 15 trường hợp tăng sản, kết quả ở bảng 3.9 cho thấy tỷ lệ tuyến hình tam giác, mũi tên là 8/15 (53,3%).

Theo Baron RL, thùy trái tuyến ức thường to hơn thùy phải [34]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có tới 16/19 trường hợp tuyến ức bình thường, tăng sản, thùy trái to hơn. Trong số 15 trường hợp tăng sản có 13 trường hợp thùy trái to (86,7%). Cũng theo Baron RL, khi đánh giá mối liên quan giữa các

kích thước của tuyến ức và tuổi, tác giả nhận thấy chỉ có kích thước chiều dày của tuyến có ý nghĩa. Kích thước chiều rộng tuyến thay đổi nhiều giữa các nhóm [34]. Theo kết quả ở bảng 3.9, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuyến ức tăng sản có chiều dày trung bình 13mm. Kết quả này cũng tương tự như đánh giá của các tác giả khác [7],[8],[14]. Khi chiều dày tuyến ức trên 13mm ở người trưởng thành có thể coi là tăng sản.

Các cạnh của tuyến ức bình thường, tăng sản có thể lồi, thẳng hoặc lõm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 15 trường hợp tuyến ức tăng sản có 11 trường hợp (73,3%) cạnh lồi, 4 trường hợp (26,7%) cạnh thẳng. Không có trường hợp nào cạnh lõm.



Hình 4.7. Hình tuyến ức tăng sản trên xung T1 và T2. Bệnh nhân Nguyễn Thị M (số 6). Tuyến ức tăng sản dạng hai thùy, thùy trái to hơn thùy phải, dày 15mm, cạnh lồi, nhiều nốt mô mềm nhỏ trên bề mặt tuyến.

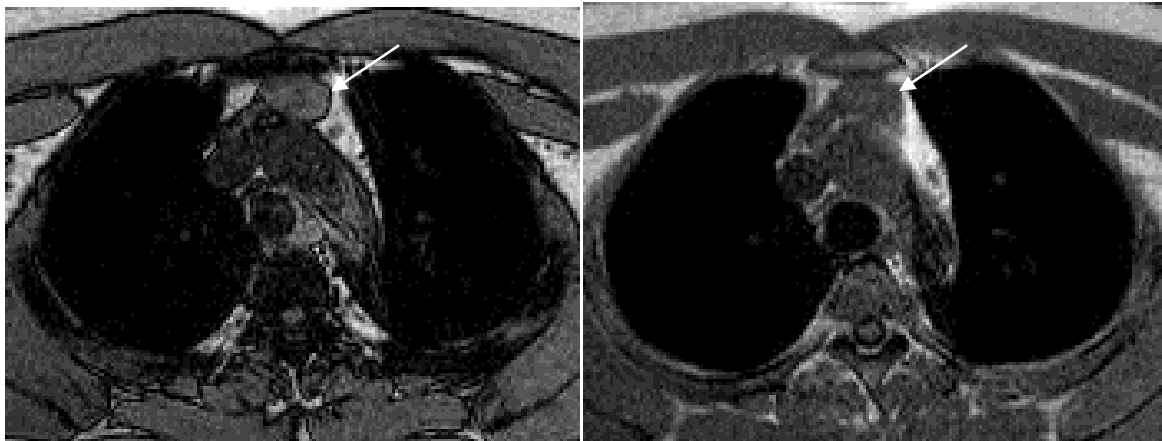
Ở người có tuổi, khi tuyến ức bị thâm nhiễm mỡ mạnh, tuyến có dạng các nốt mô mềm nhỏ trên nền tổ chức mỡ. Việc phân biệt các nốt này với các khối u nhỏ ở trung thất là rất khó khăn. Nghiên cứu hình CLVT của 309 tuyến ức bình thường, Francis JR nhận thấy các nốt này có đường kính không quá 7mm. Kết hợp với nghiên cứu của Glazer GM, Gross BH về các hạch lympho bình thường ở trung thất, tác giả kết luận có thể dùng kích thước 7mm đường kính như một tiêu chí phân biệt các nốt tổ chức tuyến ức bình

thường còn sót lại với các khối nhỏ trung thất [36]. Xây dựng tiêu chí để phân biệt các nốt mô mềm của tuyến ức tăng sản với các khối u nhỏ, Pirroni T xác định các nốt có kích thước $< 10\text{mm}$ là nốt tăng sản, $\geq 10\text{mm}$ là các u nhỏ ở trung thất [92]. Phân biệt tuyến ức tăng sản và bình thường, Ackman JB nhận xét tuyến ức tăng sản có thể có các nốt tín hiệu mô mềm nhỏ, đường kính $> 7\text{mm}$ mà tuyến ức bình thường không có [9]. CHT do có độ phân giải cao nên dễ dàng phát hiện được các nốt này. Trong nghiên cứu của chúng tôi các nốt tín hiệu mô mềm gặp ở 14/19 các trường hợp bao gồm cả tuyến ức bình thường và tăng sản. Tất cả các nốt này đều có kích thước $< 7\text{mm}$. Trong số 15 trường hợp tăng sản, có 11 trường hợp (73,3%) có các nốt mô mềm trên bề mặt tuyến.

4.2.5. Giá trị CSR

Mặc dù hình dạng khối khu trú là đặc trưng của u và hình tuyến là đặc trưng của tăng sản, tuy nhiên kết quả ở các bảng 3.7 và 3.8 cho thấy khi tuyến ức tăng sản có dạng một hình khối khu trú hoặc khi u tuyến ức có dạng hình tuyến to lan tỏa thì các đặc điểm trên phim không giúp ích cho việc phân biệt u và không u. Theo ghi nhận của y văn từ trước tới nay, rất nhiều trường hợp tăng sản có biểu hiện khối mô mềm lớn (thậm chí phát hiện dễ dàng trên X quang quy ước) và đã chẩn đoán nhầm là u tuyến ức [40],[114],[115],[116],[117]. Trong những trường hợp này, CHT rất có giá trị phân biệt u và không u nhờ hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha so với hình đồng pha. Hiện tượng này có thể đánh giá định tính bằng quan sát trực tiếp và có thể định lượng bằng cách tính chỉ số CSR, SII. Mặc dù cách đo và tính chỉ số CSR, SII là tương đối phức tạp và không thuận tiện bằng quan sát trực tiếp, tuy nhiên nhiều nghiên cứu về u tuyến thượng thận đã cho thấy việc sử dụng đánh giá định lượng chính xác hơn đánh giá định tính bằng quan sát trực tiếp. Israel GM và cộng sự nhận thấy có 7% (3/42) khối u phép đo định lượng cho

thấy tổn thương có nhiều mỡ (CSR 0,41 – 0,67 và SII 36 – 58%) nhưng quan sát định tính không thấy sự suy giảm tín hiệu [108]. Tương tự, Park BK thông báo quan sát hiện tượng suy giảm tín hiệu không nhạy bằng đo giá trị CSR [118]. Các nghiên cứu trên gan nhiễm mỡ cũng cho thấy để quan sát thấy hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha, ngưỡng tập trung mỡ cần phải lớn hơn từ 10 – 15% [119],[120]. Trong nghiên cứu của mình, Priola AM nhận thấy có hai trường hợp tuyến ức tăng sản không quan sát thấy hiện tượng suy giảm tín hiệu nhưng khi đo tín hiệu trên hình nghịch pha giảm so với hình đồng pha lần lượt là 7,8% và 12,7% [58]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có hai trường hợp quan sát định tính không thấy hiện tượng suy giảm tín hiệu, tuy nhiên giá trị CSR đo được là 0,68 và 0,70 chứng tỏ tổn thương có nhiều mỡ.



Hình 4.8. *Tuyến ức tăng sản giá trị CSR thấp không có hiện tượng suy giảm tín hiệu. Bệnh nhân Bùi Đức L (số 1). Quan sát định tính đánh giá không có hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha. Đo định lượng giá trị CSR 0,68 phù hợp chẩn đoán sau mỡ tăng sản tuyến ức.*

Chuỗi xung đồng pha nghịch pha được thực hiện bằng hai kỹ thuật là dual-echo và non dual-echo. Với kỹ thuật non dual-echo, quá trình thu nhận tín hiệu hai chuỗi xung được thực hiện riêng rẽ lần lượt từng chuỗi xung một. Ngược lại, ở kỹ thuật dual, quá trình thu nhận này được thực hiện đồng thời.

Một xung kích thích phát ra, sau đó hai chuỗi xung đồng pha và nghịch pha được thu nhận tại các thời điểm TE tương ứng [64],[121].

Việc thực hiện chuỗi xung đồng pha nghịch pha theo kỹ thuật nào liên quan trực tiếp đến cách tính mức độ suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha so với hình đồng pha. Có 2 cách tính mức độ suy giảm tín hiệu là đánh giá mức độ suy giảm cường độ tín hiệu của tuyến ức một cách trực tiếp hoặc gián tiếp thông qua một cơ quan đối chứng. Đánh giá suy giảm tín hiệu trực tiếp tính chỉ số SII. Đánh giá suy giảm tín hiệu thông qua một cơ quan đối chứng tính tỷ số CSR.

Chưa có sự thống nhất giữa các tác giả về việc nên sử dụng kỹ thuật nào và sử dụng công thức nào trong việc đánh giá mức độ suy giảm tín hiệu ở hình nghịch pha so với hình đồng pha. Đối với chuỗi xung đồng pha và nghịch pha thu nhận bằng kỹ thuật non dual-echo, do hai chuỗi xung được ghi nhận riêng rẽ tại hai thời điểm khác nhau nên có thể có hiện tượng ghi nhận sai lệch tín hiệu [109],[122]. Ngược lại, đối với kỹ thuật dual-echo, do hai chuỗi xung được ghi nhận đồng thời dưới tác dụng của một xung kích thích nên không có hiện tượng sai lệch tín hiệu. Priola AM đánh giá việc so sánh trực tiếp cường độ tín hiệu trên hai chuỗi xung đồng pha nghịch pha thu nhận bằng kỹ thuật non dual-echo theo chỉ số SII có thể không chính xác. Với kỹ thuật này, nên tính mức độ suy giảm tín hiệu theo tỷ số CSR. Đối với kỹ thuật dual-echo, nên so sánh trực tiếp sự suy giảm tín hiệu bằng cách tính chỉ số SII. Việc sử dụng tổ chức đối chứng trong trường hợp này không những không cần thiết mà còn có thể tạo nên sự sai lệch do tổ chức này có thể có một lượng mỡ nhất định [58]. Tuy nhiên, theo Fujiyoshi F [123], mặc dù về mặt lý thuyết, suy nghĩ sử dụng kỹ thuật dual-echo với TE kép dường như hoàn hảo để đảm bảo độ chính xác, tuy nhiên sự khác biệt giữa kỹ thuật dual-echo và non dual-echo là không đáng kể. Nghiên cứu của tác giả tính chỉ

số SII các khối u tuyến thượng thận bằng kỹ thuật non dual-echo không thấy sự khác biệt với nghiên cứu tương tự của Namimoto T [124] trên cùng hệ thống máy Siemen nhưng sử dụng kỹ thuật dual-echo. Mặt khác các tác giả cũng không thống nhất trong việc đánh giá chỉ số SII hay CSR chính xác hơn. Trong một loạt các nghiên cứu phân biệt u tuyến thượng thận và di căn, các tác giả so sánh bốn phương pháp định lượng mỡ bao gồm tính SII và ba phương pháp tính CSR với các cơ quan đối chứng là gan, lách, cơ. Smit WM [125] cho rằng SII ít tin cậy bằng CSR do AUROC của SII là thấp nhất. Reinig JW cũng có kết luận tương tự. Ngược lại, Fujiyoshi F [123] đánh giá SII có ưu thế hơn ba phương pháp còn lại với độ chính xác khi phân biệt u tuyến thượng thận và di căn là 100% tại giá trị SII 11,2 – 16,5%. Nghiên cứu phân biệt u và tăng sản tuyến ức, Priola AM [85] đánh giá SII có độ chính xác cao hơn CSR. Do chưa có sự thống nhất giữa các tác giả như vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi tính giá trị CSR theo như đa số các tác giả sử dụng khi phân biệt u và tăng sản tuyến ức [7],[8],[39]. Chuỗi xung đồng pha nghịch pha được thu nhận bằng kỹ thuật dual-echo để đảm bảo quá trình ghi nhận chỉ trong một chu kỳ nín thở.

Biểu đồ 3.6 cho ta biết giá trị CSR của hai nhóm u và không u tuyến ức. Giá trị CSR nhóm u là $1,02 \pm 0,07$, nhóm không u là $0,64 \pm 0,10$. Sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,0001$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có thể sử dụng giá trị CSR như một tiêu chí để phân biệt u và không u tuyến ức. Trong nghiên cứu của Inaoka T [7], tác giả nhận thấy giá trị CSR nhóm bệnh nhân tăng sản là $0,614 \pm 0,13$, CSR nhóm bệnh nhân u là $1,026 \pm 0,039$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nghiên cứu của Popa G [8] cho thấy giá trị CSR nhóm u là $1,0398 \pm 0,0244$ lớn hơn có ý nghĩa so với giá trị CSR nhóm tăng sản là $0,4964 \pm 0,1841$. Priola AM xác định giá trị CSR của nhóm bệnh nhân tăng sản là $0,545 \pm 0,162$. Giá trị CSR của nhóm u tuyến ức

là $1,045 \pm 0,094$, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,0001$ [85]. Kết quả của chúng tôi như vậy cũng phù hợp với y văn.

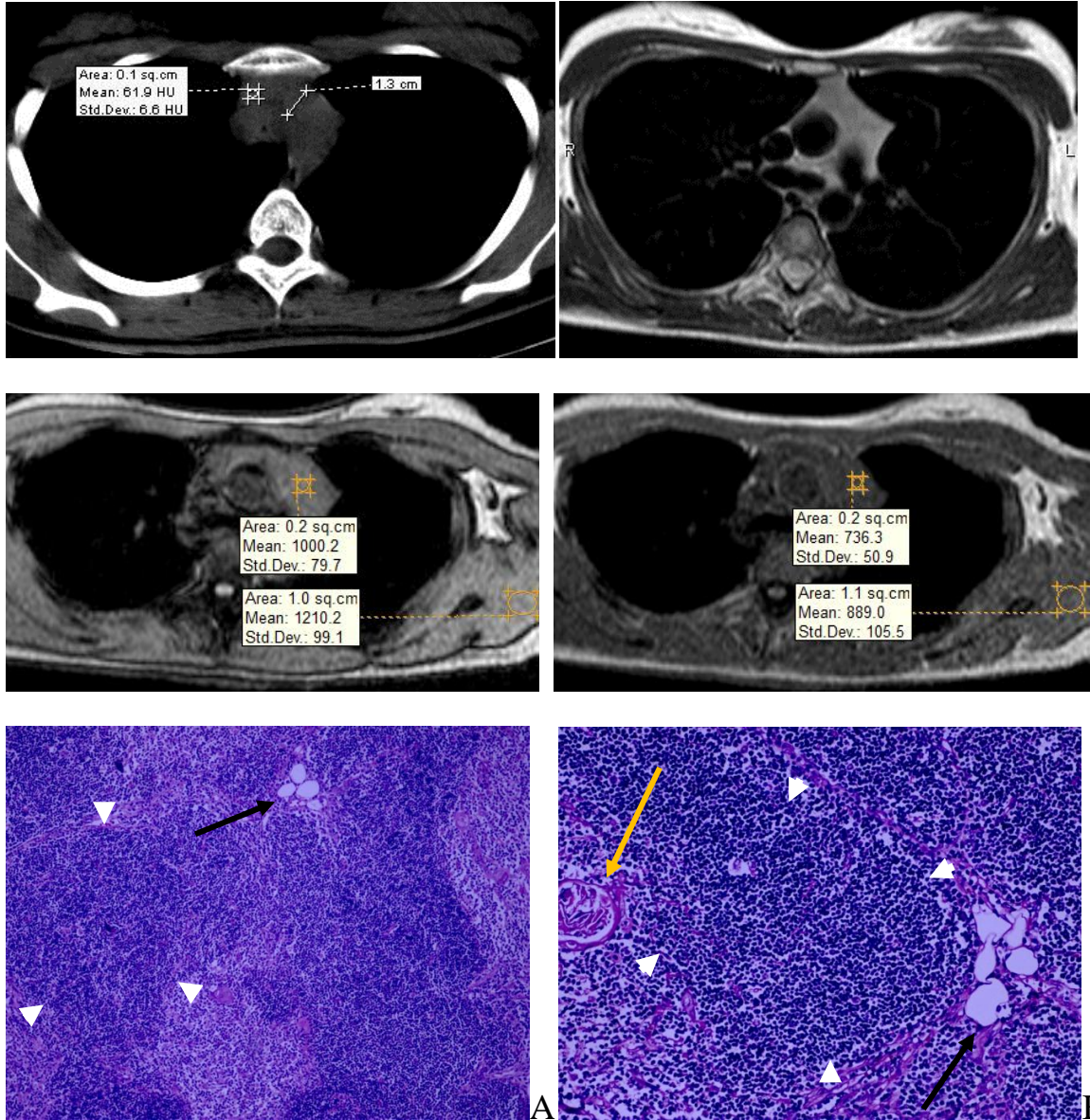
Trong nghiên cứu của chúng tôi có một trường hợp bệnh nhân tăng sản có giá trị CSR cao vượt ngoài nhóm. Kết quả chụp CLVT cho thấy tuyến ức có dạng 2 thùy, tỷ trọng mô mềm cao (61,9HU), tương đối đồng nhất. Thùy trái dày 13mm, lớn hơn thùy phải. Bờ tuyến cạnh thẳng. Trên hình T1, T2 CHT tuyến đồng nhất, tăng nhẹ tín hiệu, cao hơn cơ, nhỏ hơn mỡ. Trên chuỗi xung nghịch pha không có hiện tượng suy giảm tín hiệu, giá trị CSR = 1,0. Mặc dù các đặc điểm hình thái giống như một tuyến ức tăng sản, với giá trị tỷ trọng cao và biểu hiện không có mỡ trên chuỗi xung đồng pha nghịch pha, bệnh nhân được chẩn đoán là u tuyến ức. Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là tăng sản tuyến ức.

Thâm nhiễm mỡ là một hiện tượng sinh lý xảy ra ở tuyến ức cùng với tuổi. Ở trẻ nhỏ, chỉ có một lượng rất nhỏ mỡ sinh lý. Đến tuổi trưởng thành, tuyến bắt đầu thoái hóa, teo nhỏ và thâm nhiễm mỡ. Khi về già, tuyến bị thay thế gần như hoàn toàn bằng các mô mỡ [14],[29]. Inaoka T và cộng sự [69] khi nghiên cứu 95 người có tuyến ức bình thường đã nhận thấy có sự liên quan giữa hiện tượng suy giảm cường độ tín hiệu tuyến ức với tuổi. Không thấy suy giảm cường độ tín hiệu tuyến ức trên xung nghịch pha ở tất cả trẻ dưới 10 tuổi. Đối với những người từ 11 – 15 tuổi và từ 16 – 20 tuổi, hiện tượng suy giảm cường độ tín hiệu lần lượt là 45,7% và 96,7% các trường hợp. Sự suy giảm này là 100% ở những người từ 21 tuổi trở lên. Tác giả kết luận có thể dùng giá trị CSR để đánh giá tình trạng thâm nhiễm mỡ của tuyến ức ở người từ 11 tuổi trở lên. Trong một nghiên cứu khác trên 23 bệnh nhân tăng sản và 18 bệnh nhân u tuyến ức từ 16 đến 78 tuổi, tác giả nhận thấy tất cả bệnh nhân tăng sản đều có hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha còn tất cả các bệnh nhân u tuyến ức không có hiện tượng này [7]. Trên

thực tế lâm sàng, giá trị CSR được sử dụng để phân biệt u và không u tuyến ức ở người từ 16 tuổi trở lên [6],[7]. Các nghiên cứu cũng khẳng định kỹ thuật này có độ chính xác 100% và không có trường hợp nào nằm ngoài nhóm [7],[8]. Tuy nhiên, năm 2012, Ackman JB [126] đã báo cáo một trường hợp tuyến ức bình thường ở một phụ nữ trẻ không có mỡ trên CHT. Năm 2015, Priola AM [127] cũng đã phát hiện một trường hợp tăng sản thực thụ và không thấy mỡ trên CHT ở bệnh nhân nữ 60 tuổi đang điều trị corticosteroid. Như vậy, mặc dù tương đối hiếm gặp, hiện tượng tuyến ức bình thường hoặc tăng sản nhưng không thâm nhiễm mỡ đã được ghi nhận qua y văn cũng như trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong trường hợp này, chuỗi xung đồng pha nghịch pha (mục đích là phát hiện mỡ) không có giá trị phân biệt u hoặc không u. Chính vì vậy, một khối mô mềm với các đặc điểm không có mỡ ở vị trí tuyến ức vẫn chưa đủ để khẳng định tuyệt đối là u, đặc biệt ở phụ nữ trẻ. Nhận xét này của chúng tôi cũng phù hợp với báo cáo của Seo JM [128] về giá trị của chuỗi xung đồng pha nghịch pha khi nghiên cứu các khối u tuyến thượng thận ít mỡ. Tác giả nhận thấy với các khối u có tỷ trọng trên $CLVT \leq 20HU$, chỉ số ASR (adrenal – spleen ratio) của CHT có Se 100%. Tuy nhiên, đối với các khối u có tỷ trọng cao hơn (> 20 , > 30 và $> 40HU$), giá trị của chỉ số ASR giảm dần với Se tương ứng là 64,0%, 61,5% và 40%. Trong những trường hợp tuyến ức tăng sản nhưng không có mỡ như bệnh nhân này, Priola AM gợi ý có thể sử dụng thêm chuỗi xung khuếch tán để khẳng định không hạn chế khuếch tán và giá trị ADC cao mặc dù vẫn cần có thêm những nghiên cứu xác định giá trị ngưỡng để phân biệt [127].

Ở người trưởng thành, cả tuyến ức bình thường và tăng sản đều có hiện tượng thâm nhiễm mỡ mạnh. Tuy nhiên bệnh nhân này, kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật đã cho thấy tổ chức tuyến bao gồm các tiểu thùy, các tế bào biểu mô, tiểu thể Hassall, các nang lympho xen kẽ nhau và có rất ít mỡ.

Lượng mỡ này rất nhỏ và không đủ để phát hiện ra hiện tượng suy giảm tín hiệu trên chuỗi xung đồng pha nghịch pha CHT.



Hình 4.9. *Tuyến ức tăng sản giá trị CSR cao. Bệnh nhân Nguyễn Thu H (số 17). Hình CLVT và T2 CHT cho thấy tuyến dạng hai thùy, thùy trái to, cạnh thẳng. Hình đồng pha nghịch pha cho thấy tuyến không có mỡ với giá trị CSR 1,0. Hình vi thể nhuộm HE (A, $\times 100$, B, $\times 200$) cho thấy: nang lympho lớn (các đầu mũi tên), thể Hassall (mũi tên vàng) và rất ít tế bào mỡ (mũi tên đen).*

4.2.6. Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến

Kết quả ở bảng 3.5 và biểu đồ 3.6 cho thấy việc xuất hiện các dấu hiệu: vị trí dọc (ở dưới), vị trí ngang (lệch phải, trái), hình khối khu trú, có hoại tử nang, cường độ tín hiệu cao trên T2 xóa mỡ, không có hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha và giá trị CSR có ý nghĩa phân biệt u và không u tuyến ức. Tuy nhiên các phân tích so sánh dựa trên Fisher's test và T test như đã thực hiện ở trên chỉ khẳng định khi có một dấu hiệu xuất hiện thì khả năng có u là lớn hơn không có u . Chúng không giúp ta đánh giá khi xuất hiện một dấu hiệu thì khả năng xuất hiện u tăng lên bao nhiêu lần. Đặc biệt, khi có nhiều dấu hiệu cùng xuất hiện thì khả năng xuất hiện u sẽ thay đổi như thế nào và trong số các dấu hiệu đó thì dấu hiệu nào có ý nghĩa quyết định với việc khẳng định u . Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến giúp chúng ta đánh giá mối liên hệ này [96],[129]. Phân tích đơn biến cho biết mối tương quan giữa khả năng xuất hiện u khi có dấu hiệu khác biệt có ý nghĩa. Phân tích đa biến thực hiện đối với các dấu hiệu có mối tương quan cho phép ta tìm ra dấu hiệu có ý nghĩa quyết định cho chẩn đoán phân biệt.

Từ kết quả ở bảng 3.10, chúng tôi nhận thấy đối với phân tích đơn biến, các dấu hiệu vị trí dọc, vị trí ngang, hình khối, cường độ tín hiệu trên T2 xóa mỡ, suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha và giá trị CSR có tương quan với khả năng xuất hiện u . Các thông số ở bảng có thể được diễn giải cụ thể như sau:

- Nếu tuyến ức có hình một khối khu trú, khả năng u lớn gấp khoảng 35 lần so với tuyến có hình tam giác, hai thùy với $p < 0,0001$, 95% khoảng tin cậy: 8,046 – 160,087.

- Nếu thấy hình tuyến ức ở trung thất dưới, khả năng u lớn gấp khoảng 10 lần so với tuyến nằm ở trung thất trên với $p = 0,003$, 95% khoảng tin cậy: 2,239 – 53,010.

- Nếu thấy hình tuyến ức nằm lệch phải, trái, khả năng u lớn gấp khoảng 5 lần so với tuyến nằm ở đường giữa với $p = 0,002$, 95% khoảng tin cậy: 1,890 – 17,413.

- Khi thấy tuyến có cường độ tín hiệu cao trên T2 xóa mỡ, khả năng u lớn gấp hơn 20 lần so với khi tuyến có tín hiệu thấp với $p = 0,004$, 95% khoảng tin cậy: 2,818 – 204,407.

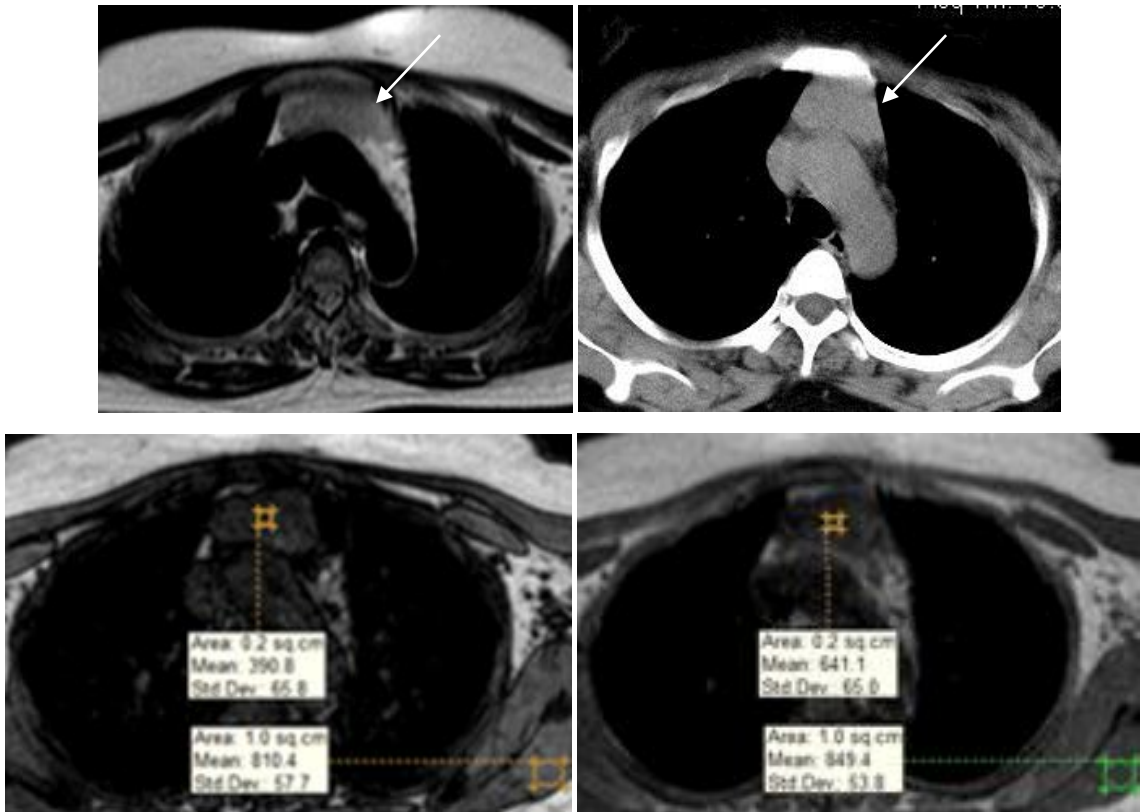
- Khi không quan sát thấy hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha, khả năng u tăng lên hơn 200 lần với $p < 0,0001$, 95% khoảng tin cậy: 25,828 – 2698.

- Khi giá trị CSR tăng thêm 0,1 khả năng bị u tuyến ức tăng lên hơn 10 lần với $p = 0,003$, 95% khoảng tin cậy: 2,424 – 84,562.

Phân tích đa biến sử dụng các dấu hiệu: vị trí dọc, vị trí ngang, hình khối, cường độ tín hiệu cao trên T2 xóa mỡ, suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha và giá trị CSR để đánh giá giá trị của từng yếu tố trong chẩn đoán u tuyến ức. Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy chỉ có giá trị CSR có ý nghĩa phân biệt u và không u tuyến ức với $OR = 10,566$, 95% khoảng tin cậy: 1,686 – 66,229 và $p = 0,012$. Chúng ta có thể diễn giải: *với bất kỳ vị trí, hình dạng cũng như cường độ tín hiệu như thế nào, khi giá trị CSR tăng thêm 0,1 khả năng bị u tuyến ức tăng lên khoảng 10 lần.*

Mặc dù đã có một số nghiên cứu về hình ảnh tuyến ức và u tuyến ức trên CHT, đến hiện tại mới có hai nghiên cứu của Priola AM phân tích các thông số định tính và định lượng trên CLVT và CHT để dự báo khả năng xuất hiện u tuyến ức. Theo tác giả, đối với CLVT, mặc dù tại phân tích đơn biến, có sự khác biệt giữa hai nhóm u và không u đối với đa số các tiêu chí định tính, tại phân tích hồi quy đa biến, chỉ hình dạng (khối khu trú – tam giác, tứ giác $OR: 0,98$; 95% CI: 89,4 – 99,8; $p < 0,0001$) có ý nghĩa phân biệt hai nhóm với khoảng 2% chẩn đoán là bình thường hoặc tăng sản nếu thấy

khối khu trú. Giá trị tỷ trọng không có ý nghĩa trong dự báo u [10]. Đối với CHT, tác giả nhận thấy giá trị CSR tương quan có ý nghĩa với khả năng xuất hiện u (đối với CSR tăng 0,01 OR = 1,53, 95% khoảng tin cậy: 1,05 – 2,25). Như vậy khi giá trị CSR tăng thêm 0,01, khả năng bị u tuyến ức tăng lên khoảng 1,5 lần [85].



Hình 4.10. Tuyến ức tăng sản có dạng khối. Bệnh nhân Nguyễn Thị N (số 29). Hình T2 CHT và hình CLVT cho thấy khối tín hiệu mô mềm, tỷ trọng tổ chức. Giá trị CSR 0,64 phù hợp với kết quả mô bệnh học sau mổ tăng sản tuyến ức.

4.2.7. Đặc điểm các khối u theo típ mô bệnh và giai đoạn bệnh

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới đưa ra năm 1999 và cập nhật năm 2004, các khối u tuyến ức được phân thành các típ mô bệnh học gồm A, AB, B1, B2, B3 và C (ung thư) [52],[53]. Việc phân chia này dựa trên tỷ lệ các tế bào lympho và biểu mô, hình thái các tế bào biểu mô và một số dấu ấn

hóa mô miễn dịch. Phân loại này có liên quan đến các đặc điểm lâm sàng và điều trị. Típ A, AB được coi là lành tính và có thể mổ nội soi dễ dàng [29],[70]. Các típ A, AB, B1 phát triển chậm hơn típ B2, B3 và dễ cắt bỏ hoàn toàn hơn, ngay cả khi đã xâm lấn. Vì vậy các típ này thường không cần điều trị bổ sung nếu cắt bỏ được hoàn toàn. Ngược lại típ B2, B3 có thể phải hóa xạ trị trước và sau phẫu thuật. Ung thư tuyến ức bắt buộc phải cắt bỏ hoàn toàn và hóa xạ trị sau phẫu thuật [29],[71]. Việc dự báo chính xác típ mô bệnh học trước mổ vì vậy rất cần thiết.

Tuy nhiên, ngay bảng phân loại của Tổ chức Y tế thế giới được cập nhật năm 2004 cũng đã thừa nhận có nhiều khối u tuyến ức không nằm trong típ nào theo phân loại này. Mặt khác, u tuyến ức có đặc trưng là không đồng nhất. Nhiều típ mô bệnh có thể gặp trên cùng một khối u. Đặc biệt trong các mẫu sinh thiết nhỏ, có thể không xác định được típ nào chiếm ưu thế [45]. Hơn nữa, mặc dù típ A, AB được coi là lành tính, nhiều nghiên cứu mới đây đã cho thấy các khối u những típ này có thể tái phát, di căn và chết sớm. Năm 2011 Ohata N báo cáo 1 trường hợp u típ AB di căn não sau mổ 2 năm 5 tháng [130]. Nghiên cứu của Green AC năm 2015 trên 68 khối u típ A và 53 típ AB cho thấy có 4,1% các khối u ở giai đoạn III và 1,7% ở giai đoạn IV tại thời điểm phẫu thuật [131]. Chính vì vậy, các tác giả có xu hướng coi hệ thống phân loại này chủ yếu để phân biệt ung thư với các típ u khác [132]. Không sử dụng phân loại típ mô bệnh để dự đoán kết quả diễn biến lâm sàng. Chiến lược điều trị tiếp theo của bệnh thường dựa vào đánh giá giai đoạn bệnh và kết quả cắt bỏ hoàn toàn [45],[133].

Có nhiều cách phân giai đoạn u tuyến ức khác nhau, tuy nhiên phổ biến nhất là hệ thống phân giai đoạn do Masaoka A đưa ra năm 1981 [46]. Phân loại này được xây dựng trên cơ sở các hình ảnh đại thể và vi thể của khối u với mục đích đánh giá mức độ xâm lấn [45]. Giai đoạn I u không xâm lấn,

hoàn toàn nằm trong bao. Giai đoạn II, III, IV u xâm lấn các mức độ khác nhau từ vỏ bao cho đến di căn xa. Phân loại này đã sự được thừa nhận của Hiệp hội quản lý các khối u tuyến ức (the International thymic malignancy interest group – ITMIG) [134] vì đã đưa ra mối liên quan giữa tỷ lệ sống sau điều trị với các giai đoạn bệnh [135].

Do việc đánh giá giai đoạn hoặc tít mô bệnh có ý nghĩa quan trọng trong chiến lược điều trị bệnh nên việc dự báo chính xác những nội dung này trước mổ là rất quan trọng. Sinh thiết xuyên thành kim nhỏ có thể đưa ra những kết quả tương đối chính xác nhất. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã khuyến cáo không nên sinh thiết trừ trường hợp cần phải khẳng định ung thư. Việc sinh thiết trong những trường hợp này sẽ phá vỡ vỏ bao, gây khó khăn cho phân giai đoạn sau mổ và có thể gây nguy cơ lan rộng khối u theo đường kim chọc. Kattach H [136] đã báo cáo một trường hợp khối u tái phát trong cơ gian sườn sau sinh thiết 12 năm. Chính vì vậy, trong thực tế lâm sàng, việc đánh giá các khối u tuyến ức hoàn toàn dựa trên chẩn đoán hình ảnh.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cố gắng xác định mối liên quan giữa một số đặc điểm hình ảnh u tuyến ức với tít mô bệnh cũng như giai đoạn bệnh. 37 trường hợp u tuyến ức trong nghiên cứu của chúng tôi, trên hình CHT có 34 khối mô mềm và 3 hình tuyến to lan tỏa. 3 hình tuyến này gồm 1 u tít A giai đoạn II, 1 u tít AB giai đoạn I và 1 u tít B2 giai đoạn II. Nghiên cứu hình ảnh u tuyến ức được thực hiện đối với 34 hình khối trên phim. Về mối liên quan giữa tít mô bệnh với giai đoạn bệnh, bảng 3.12 cho thấy tỷ lệ u xâm lấn (giai đoạn II, III, IV) ở các tít là: A 40% (2/5), AB 57,1% (8/14), B1 57,1% (4/7), B2 100% (7/7) và B3 100% (1/1). Theo y văn, tỷ lệ u xâm lấn có xu hướng tăng từ tít A tới tít B3 và ung thư tuyến ức. Nghiên cứu về hình ảnh CHT trên 64 khối u tuyến ức của Inoue A [70] cho thấy tỷ lệ u xâm lấn đối với các tít là: A 40%, AB 43%, B1 31%, B2 73%, B3 83% và ung thư

100%. Nishino M [29] nhận xét các khối u tít A, AB được coi lành tính, thường nằm gọn hoàn toàn trong bao (giai đoạn I). Nghiên cứu của Luo T [137] đánh giá các khối u tít A thường ở giai đoạn I, II. Các khối u tít B2, B3 và ung thư thường giai đoạn III, IV. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi như vậy cũng tương tự như các tác giả trên.

Để tìm mối liên quan giữa hình ảnh các khối u tuyến ức với tít mô bệnh, chúng tôi so sánh đặc điểm hình ảnh 5 tít mô bệnh u tuyến ức. Theo kết quả ở bảng 3.13, dấu hiệu bờ nhẵn mịn ở u tít A là 100%, cao hơn có ý nghĩa so với tít AB (50%), B1 (57,1%), B2 (28,6%) và B3 (0%). Các khối u tít B2 và B3 hay có hiện tượng hoại tử nang hơn các tít khác, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,199 và 0,441. Cũng không có sự khác biệt các đặc điểm hình ảnh khác giữa các tít u. Tomiyama N [71] nhận xét hình CLVT có thể gợi ý u tít A nhưng ít có giá trị trong phân biệt các khối u tít khác. Nghiên cứu của tác giả trên 53 bệnh nhân cắt bỏ tuyến ức thấy tất cả 4 khối u tít A đều bờ nhẵn mịn, 88% hình tròn. Nghiên cứu của Inoue A [70] trên hình ảnh CHT 64 khối u tuyến ức thấy tất cả 5 khối u tít A đều có bờ nhẵn mịn, 90% hình tròn, 60% có vỏ bao. Kích thước dài, rộng trên bình diện axial là $3,05 \pm 0,55$ cm và $2,33 \pm 0,35$ cm, nhỏ hơn có ý nghĩa các khối u khác. Tác giả kết luận các khối u tròn, bờ nhẵn mịn gợi ý tít A. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù các khối u tít A nhỏ hơn các tít khác, nhưng khác biệt không có ý nghĩa.

Để tìm mối liên quan giữa hình ảnh và giai đoạn bệnh, chúng tôi so sánh tần suất xuất hiện các dấu hiệu giữa nhóm u không xâm lấn (giai đoạn I) và u xâm lấn (giai đoạn II, III, IV). Kết quả ở bảng 3.14 cho thấy các dấu hiệu bờ khối, hoại tử nang và kích thước chiều dài có ý nghĩa phân biệt u giai đoạn I với các giai đoạn II, III, IV. Năm 2001, Tomiyama N đã nghiên cứu hình CLVT 50 khối u tuyến ức gồm 27 xâm lấn và 23 không xâm lấn [138].

Kết quả cho thấy các khối u xâm lấn thường có bờ nhiều múi thùy (16/27, 59%) và bờ không xác định (6/27, 22%) nhiều hơn các khối u không xâm lấn (lần lượt là 8/23, 35% và 1,5/23, 6%). Các khối u xâm lấn cũng thường có những ổ giảm tỷ trọng (16/27, 60%) và vôi hóa (14,5/27, 54%) hơn là u không xâm lấn (lần lượt là 5/23, 22% và 6/23, 26%). Priola AM [139] khi nghiên cứu 26 khối u tuyến ức không xâm lấn và 32 khối u xâm lấn đã nhận thấy các khối u xâm lấn thường to, bờ nhiều múi thùy, có hoại tử nang hơn là các u không xâm lấn. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, 63,6% (14/22) các khối u xâm lấn bờ nhiều múi thùy, 59,1% (13/22) có hoại tử nang, cao hơn có ý nghĩa các khối u không xâm lấn với giá trị tương ứng đều là 16,7% (2/12). Các khối u xâm lấn có chiều dài $43,6 \pm 13,9$ mm, lớn hơn có ý nghĩa các khối u không xâm lấn có chiều dài là $33,3 \pm 12,1$ mm.

Phân loại giai đoạn u tuyến ức có ý nghĩa tiên lượng diễn biến điều trị tiếp của bệnh. Các khối u giai đoạn I, II không cần điều trị bổ trợ sau phẫu thuật. Giai đoạn III, IV cần hóa xạ trị bổ trợ. Nhằm mục đích đưa ra dự báo về diễn biến tiếp của bệnh, chúng tôi so sánh đặc điểm hình ảnh các khối u tuyến ức giai đoạn I, II với giai đoạn III, IV. Kết quả được trình bày ở bảng 3.15. Theo kết quả ở bảng, dấu hiệu bờ có múi thùy có ý nghĩa phân biệt giai đoạn cần và không cần điều trị bổ trợ. Cũng với mục đích này, Marom EM [133] đã nghiên cứu 99 khối u tuyến ức gồm 10 u giai đoạn I, 48 u giai đoạn II, 21 u giai đoạn III và 20 u giai đoạn IV. Phân tích hồi quy logistic, tác giả nhận thấy ở giai đoạn III, IV, các khối u thường lớn, có múi thùy, vôi hóa, xâm lấn mạch máu, nốt ở màng phổi. Phân tích đa biến, tác giả thấy các dấu hiệu bờ nhiều múi thùy và thâm nhiễm mỡ trung thất gợi ý u giai đoạn III, IV. Về kích thước khối u, giá trị ≥ 7 cm là điểm ngưỡng tối ưu phân biệt u giai đoạn III, IV với giai đoạn I, II. Kết quả của chúng tôi khiêm tốn hơn của tác giả có thể một phần do số lượng u tuyến ức trong nghiên cứu nhỏ hơn.

Đồng thời, do đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân bị bệnh nhược cơ nên các khối u tuyến ức thường được phát hiện sớm, có kích thước nhỏ. Dẫn vậy, kết quả này cũng đã góp phần khẳng định dấu hiệu đường bờ của khối u là rất quan trọng để định hướng chiến lược điều trị tiếp của bệnh.

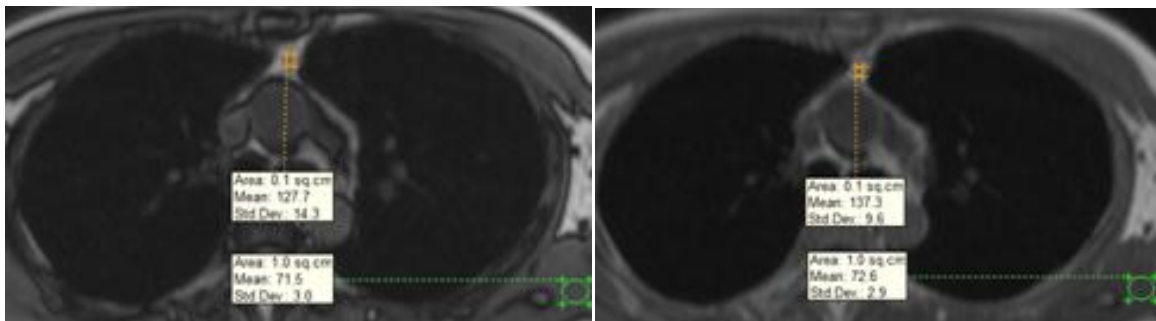
4.3. Giá trị của CHT trong chẩn đoán u tuyến ức

4.3.1. Giá trị các phân tích định tính và định lượng CHT trong chẩn đoán u tuyến ức

Để xác định giá trị của CHT, chúng tôi tính Se, Sp, Acc của từng phân tích định tính, định lượng và kết hợp cả hai phân tích trong chẩn đoán u tuyến ức. Đối với phân tích định tính, việc phân biệt u hoặc không u dựa theo tiêu chuẩn của Priola [10], trong đó chủ yếu dựa trên việc quan sát có hoặc không có hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha. Với phân tích này, CHT đã chẩn đoán đúng 58 trường hợp. 3 trường hợp tăng sản chẩn đoán nhầm là u do không quan sát thấy hiện tượng suy giảm tín hiệu. 1 trường hợp u rất nhỏ nằm chìm trong tổ chức tuyến thâm nhiễm mỡ hoàn toàn chẩn đoán nhầm là tăng sản. Theo kết quả ở bảng 3.16, khi sử dụng các phân tích định tính để chẩn đoán u tuyến ức, CHT có Se 97,3%, Sp 88%, Acc 93,6%.

Đối với phân tích định lượng, sử dụng giá trị CSR như một tiêu chí độc lập để phân biệt u và không u tuyến ức, chúng tôi vẽ đường cong ROC. Kết quả ở biểu đồ 3.7 cho thấy giá trị AUROC là 0,984. AUROC rất cao cho thấy giá trị CSR là một tiêu chí có ý nghĩa rất tốt để phân biệt u. Điểm ngưỡng tối ưu của giá trị CSR là 0,825. Biểu đồ cũng cho thấy tại giá trị ngưỡng này, chỉ số Youden là 0,96 với Se 100% và Sp 96%. Như vậy, phân tích định lượng CHT có Se, Sp cao hơn phân tích định tính và đã chẩn đoán đúng tới 61 trường hợp. Trường hợp duy nhất phân tích định lượng nhầm là một phụ nữ trẻ tăng sản tuyến ức nhưng giá trị CSR cao vượt ngưỡng ($CSR = 1,0$). Phân tích định lượng độc lập đã chẩn đoán đúng tất cả các trường hợp như phân

tích định tính, đồng thời chẩn đoán đúng thêm ba trường hợp. Kết hợp cả hai phân tích, chúng tôi sử dụng giá trị CSR 0,825 như một tiêu chí phân biệt u và chẩn đoán lại 4 trường hợp chẩn đoán sai ở phân tích định tính. Khi này, 2 trường hợp có dạng khối mô mềm và không quan sát thấy hiện tượng suy giảm tín hiệu đã được chẩn đoán lại là tăng sản do có giá trị CSR thấp dưới ngưỡng. Trường hợp khối u nhỏ nằm chìm trong tổ chức tuyến thâm nhiễm mỡ hoàn toàn cũng được chẩn đoán lại là u do có giá trị CSR cao. Kết quả ở bảng 3.17 cho thấy khi kết hợp cả hai phân tích định tính và định lượng, CHT có Se 100%, Sp 96%, Acc 98,4%. Kết quả này cũng như kết quả phân tích định lượng độc lập.



Hình 4.11. U tuyến ức nhỏ chìm trong tổ chức tuyến thâm nhiễm mỡ. Bệnh nhân Lê Quang Đ (số57). Khối u rất nhỏ nằm chìm trong tổ chức tuyến thâm nhiễm mỡ được phát hiện do có giá trị CSR 0,94 cao vượt ngưỡng.

Trong nghiên cứu về sử dụng CHT để phân biệt u tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ, Priola AM nhấn mạnh, đối với CHT, phân tích định tính cần phải luôn được thực hiện cùng với phân tích định lượng vì định lượng một mình hoặc phối hợp với định tính có độ chính xác cao hơn so với định tính một mình, đặc biệt là trong các trường hợp bình thường hoặc tăng sản không có giảm tín hiệu đáng kể [10]. Trong nghiên cứu của tác giả, phân tích định tính có Se 91,7%, Sp 96,9%, Acc 96,6%, phân tích định lượng có Se 100%, Sp 97%, Acc 97,7%. Kết hợp cả phân tích định tính và định lượng trong chẩn

đoán u tuyến ức, CHT có Se 100%, Sp 98,5%, Acc 98,8% [10]. Trong một nghiên cứu khác, vẽ đường cong ROC giá trị CSR để phân biệt u và không u, tác giả nhận thấy AUROC là 0,998, điểm ngưỡng tối ưu là 0,849. Sử dụng giá trị ngưỡng này CHT có Se 100%, Sp 96,7% [85]. Các nghiên cứu trước đó của Inaoka T [7], Popa G [8] mặc dù không xác định được giá trị ngưỡng CSR để phân biệt nhưng đều khẳng định không có trường hợp nào chồng chéo giá trị CSR giữa hai nhóm u và không u tuyến ức. Giá trị CSR hai nhóm u và không u trong nghiên cứu của Inaoka T lần lượt là $1,026 \pm 0,039$ và $0,614 \pm 0,13$, trong nghiên cứu của Popa G là $1,0398 \pm 0,0244$ và $0,4964 \pm 0,1841$. Trong cả hai nghiên cứu, giá trị CSR giúp CHT chẩn đoán chính xác 100% các trường hợp.

4.3.2. So sánh giá trị CHT và CLVT trong chẩn đoán u tuyến ức

4.3.2.1. Giá trị các phân tích định tính và định lượng CLVT trong chẩn đoán u tuyến ức

Kết quả ở các bảng 3.18, 3.19 và biểu đồ 3.8 cho ta biết giá trị của CLVT khi sử dụng các phân tích định tính, định lượng và kết hợp cả hai trong chẩn đoán u tuyến ức. Đối với phân tích định tính, việc chẩn đoán u tuyến ức dựa theo tiêu chuẩn của Pirontin và Priola [10],[92]. Theo đó, việc xác định u chủ yếu dựa vào việc xác định hình khối khu trú và đậm độ mô mềm. Bảng 3.18 cho thấy 6 trường hợp tăng sản chẩn đoán nhầm là u do có hình dạng một khối khu trú. 1 trường hợp tuyến có dạng hai thùy cũng chẩn đoán nhầm là u do có đậm độ mô mềm. 1 trường hợp u hình tam giác có đậm độ hỗn hợp và 1 trường hợp u rất nhỏ nằm chìm trong tổ chức tuyến thâm nhiễm mỡ chẩn đoán nhầm là tăng sản. Như vậy, bằng phân tích định tính, CLVT có Se 93,9%, Sp 65% và Acc 83% trong chẩn đoán u tuyến ức.

Đối với phân tích định lượng, chúng tôi vẽ đường cong ROC của giá trị tỷ trọng. Biểu đồ 3.8 cho ta biết giá trị AUROC là 0,798. Với giá trị AUROC

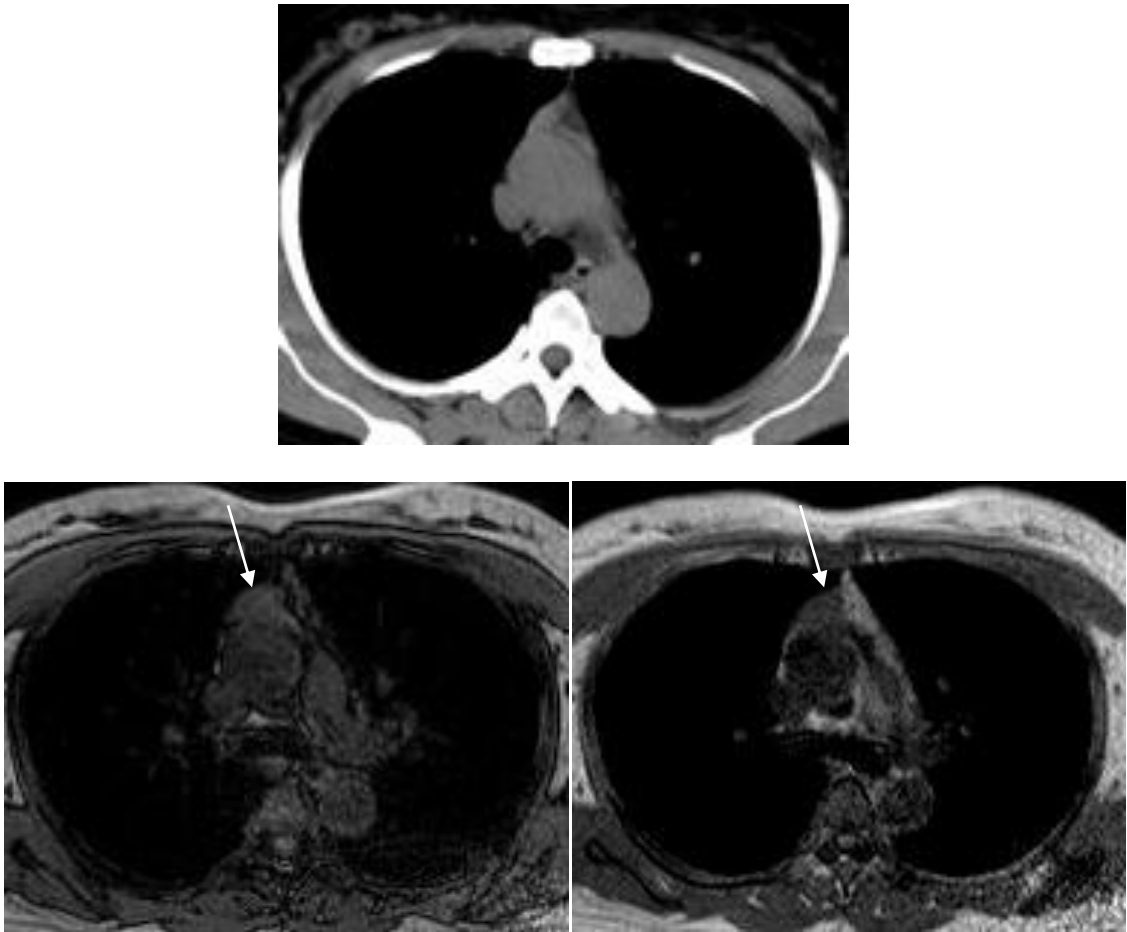
này, tỷ trọng chỉ được coi có giá trị trung bình trong phân biệt u. Điểm ngưỡng tối ưu của tỷ trọng là 18 HU với chỉ số Youden là 0,6091. Sử dụng giá trị ngưỡng này để chẩn đoán phân biệt u hay không u, CLVT có Se 90,9%, Sp 70%. 2 trong số 6 trường hợp tăng sản có dạng khối khu trú đánh giá định tính nhầm là u, đánh giá định lượng đã xác định chính xác là không u do có tỷ trọng thấp dưới ngưỡng. Tuy nhiên, 1 trường hợp hình tuyến lại nhầm là u do có tỷ trọng cao. Đánh giá định lượng cũng vẫn chẩn đoán nhầm 2 trường hợp u hình tam giác và u nhỏ chìm trong tổ chức mỡ, đồng thời lại đánh giá nhầm thêm 1 khối u có tỷ trọng thấp dưới ngưỡng. Như vậy phân tích định lượng vẫn chẩn đoán nhầm 9 trường hợp như phân tích định tính và có Acc 83%. So với phân tích định tính, phân tích định lượng không giúp cải thiện độ chính xác. Tuy nhiên, bằng việc bổ sung thêm phân tích định lượng để sửa những trường hợp chẩn đoán sai ở phân tích định tính đã giúp chẩn đoán đúng thêm 2 trường hợp tăng sản. Kết quả bảng 3.19 cho thấy sử dụng cả hai phân tích, CLVT có Se 93,9%, Sp 75% và Acc 86,8%.

Đánh giá giá trị của CLVT, Pirroni T nghiên cứu 104 bệnh nhân nhược cơ được phẫu thuật và so sánh với kết quả giải phẫu bệnh sau mổ [92]. Tác giả nhận thấy trong số 44 trường hợp tăng sản tuyến ức, kết quả CLVT đánh giá là 16 tăng sản, 10 u tuyến ức và 18 tuyến ức bình thường. Để chẩn đoán tăng sản, CLVT có Se 36%, Sp 95%, âm tính thật 95%, dương tính giả 3%. Đối với 52 u tuyến ức, CLVT có kết quả là 46 u, 1 tăng sản và 5 tuyến ức bình thường. Để chẩn đoán u tuyến ức, CLVT có Se 88,5%, Sp 77%, âm tính thật 76,9% và dương tính giả 23%. 8 bệnh nhân tuyến ức bình thường, CLVT đánh giá bình thường 4, tăng sản 2 và u 2. Trên cơ sở các kết quả như vậy, tác giả kết luận CLVT có độ nhạy cao trong phát hiện u nhưng kém đối với tăng sản. Năm 2005 Kraker DM nghiên cứu giá trị của CLVT trong chẩn đoán u tuyến ức ở 34 bệnh nhân nhược cơ phẫu thuật. Hình ảnh được đánh

giá bởi 3 bác sỹ CDHA và 3 phẫu thuật viên với yêu cầu xác định có u hay không. Tác giả nhận thấy kết quả có sự khác biệt rất lớn giữa các người đọc. Đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương, giá trị dự báo âm, sự chênh lệch kết quả lớn nhất lần lượt là 25% – 100%, 42% – 81%, 29% – 58% và 78% – 100%. Kết quả trung bình của 6 người tương ứng là 75%, 62%, 39% và 91%. Tác giả kết luận đánh giá hình ảnh trên CLVT là đánh giá chủ quan. Kinh nghiệm người đọc phim là yếu tố ảnh hưởng quan trọng đến phân tích hình ảnh và kết quả chẩn đoán. Các tiêu chí hình ảnh chưa được chuẩn hóa cho nghiên cứu độc lập. CLVT có giá trị phát hiện u nhưng khó phân biệt u và tăng sản. CLVT có giá trị dự báo âm cao nhưng giá trị dự báo dương thấp. Điều đó có nghĩa có nhiều trường hợp tuyến ức tăng sản chẩn đoán nhầm là u và dẫn đến những can thiệp phẫu thuật không cần thiết. Theo tác giả, CLVT chỉ đóng vai trò hạn chế trước phẫu thuật [140]. Nghiên cứu giá trị của các yếu tố định tính và định lượng trong chẩn đoán u tuyến ức, Priola AM xác định đánh giá định lượng có độ chính xác thấp hơn và không giúp cải thiện chẩn đoán so với đánh giá định tính (77,1% so với 86,7%). Tác giả kết luận để chẩn đoán u tuyến ức, trên CLVT chỉ cần dựa đơn thuần vào những đánh giá định tính về mặt hình thái [10].

4.3.2.2. So sánh giá trị các phân tích định tính và định lượng CHT và CLVT trong chẩn đoán u tuyến ức

Để so sánh giá trị của CHT và CLVT trong chẩn đoán u tuyến ức, chúng tôi so sánh Se, Sp và Acc của từng phân tích định tính, định lượng và kết hợp cả hai phân tích của CHT và CLVT khi chẩn đoán u tuyến ức trên cùng 53 bệnh nhân bằng McNemar's test. Đối với CHT, khi chẩn đoán 53 bệnh nhân này, giá trị của phân tích định tính, định lượng và cả hai phân tích được trình bày ở các bảng 3.20, 3.21 và 3.22. Kết quả so sánh CHT và CLVT được trình bày ở các bảng 3.23, 3.24 và 3.25.



Hình 4.12. U tuyến ức hình tam giác. Bệnh nhân Phạm Thị D (số 47). Hình CLVT thấy tuyến hình tam giác đậm độ hỗn hợp nghi tăng sản. Trên hình nghịch pha CHT không có hiện tượng suy giảm tín hiệu, giá trị CSR 1,09 phù hợp chẩn đoán sau mổ u tuyến ức.

53 bệnh nhân này, kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật cho biết gồm 33 u và 20 trường hợp không u tuyến ức. Đối với phân tích định tính, trong số 33 trường hợp u tuyến ức, CLVT phát hiện được 31 trường hợp, CHT phát hiện được 32 trường hợp. Cả CLVT và CHT đều chẩn đoán nhầm 1 trường hợp khối u nhỏ nằm chìm trong tổ chức tuyến thâm nhiễm mỡ. 1 trường hợp u hình tam giác đậm độ hỗn hợp, CLVT chẩn đoán nhầm là tăng sản, CHT chẩn đoán đúng u do không có hiện tượng suy giảm tín hiệu. CHT có Se 97% cao hơn CLVT có Se 93,9%, nhưng khác biệt không có ý nghĩa với $p =$

1,000. Đối với 20 trường hợp không u, CLVT chẩn đoán được 13 trường hợp trong khi CHT chẩn đoán được 18 trường hợp. Cả CLVT và CHT đều chẩn đoán nhầm 2 trường hợp gồm 1 khối và 1 hình tuyến có đậm độ mô mềm trên CLVT đồng thời không có hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha CHT. 5 khối mô mềm còn lại, CLVT chẩn đoán nhầm là u, CHT đã chẩn đoán đúng là tăng sản do có hiện tượng suy giảm tín hiệu. CHT có Sp 90% cao hơn so với CLVT có Sp 65% nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tính cả 53 bệnh nhân, tất cả các trường hợp chẩn đoán đúng trên CLVT cũng đã được chẩn đoán đúng trên CHT, ngoài ra CHT đã chẩn đoán đúng thêm 6 trường hợp. CHT chẩn đoán đúng 50/53 trường hợp, có Acc 94,3% cao hơn có ý nghĩa Acc của CLVT là 83% (chẩn đoán đúng 44/53 trường hợp). Để đánh giá u hay không u, cả CLVT và CHT đều sử dụng các thông số định tính vị trí (trên – dưới, giữa – lệch phải, trái), hình dạng (khối – hình tuyến), hoại tử nang. Ngoài ra CLVT đánh giá đậm độ (mỡ, mô mềm, hỗn hợp) và vôi hóa. CHT đánh giá hiện tượng suy giảm tín hiệu. Theo tiêu chuẩn chẩn đoán phân biệt u và tăng sản tuyến ức của Priola AM [10] và Pirotin T [92] mà chúng tôi sử dụng, xác định u dựa trên đánh giá định tính hình khối và không có mỡ (đậm độ mô mềm, hỗn hợp trên CLVT và không có hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha CHT). Xác định tăng sản dựa trên đánh giá hình tuyến và có mỡ (đậm độ mỡ trên CLVT và có hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha CHT). Mặc dù việc xác định hình dạng tuyến hay khối của CLVT và CHT là tương đương nhau, các nghiên cứu đã khẳng định CHT ưu thế hơn hẳn CLVT trong phát hiện mỡ. Chuỗi xung đồng pha nghịch pha CHT là chuỗi xung nhậy nhất trong phát hiện mỡ do dựa trên những thay đổi ở mức phân tử. Inaoka T khẳng định chuỗi xung này có thể phát hiện những hỗn hợp nước mỡ cực nhỏ mà CLVT không thể phát hiện được [7]. Quan sát hiện tượng suy giảm tín hiệu trên chuỗi xung nghịch pha

có giá trị cao hơn hẳn quan sát đậm độ tuyến trong đánh giá mức độ thâm nhiễm mỡ. Bên cạnh đó, hiện tượng hoại tử, nang (một tiêu chuẩn để khẳng định u) cũng được phát hiện trên CHT tốt hơn hẳn so với CLVT. CHT chỉ kém hơn CLVT trong đánh giá vôi hóa. Chính vì vậy, quan sát định tính phát hiện u trên CHT có độ chính xác cao hơn trên CLVT.

Đối với phân tích định lượng, các biểu đồ 3.7, 3.8 cho thấy giá trị AUROC của CSR là 0,984 cao hơn hẳn giá trị AUROC của tỷ trọng là 0,798. Sự khác biệt giá trị AUROC của CSR và tỷ trọng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Tại giá trị ngưỡng CSR tối ưu 0,825, chỉ số Youden là 0,96 cao hơn hẳn chỉ số Youden của giá trị ngưỡng tỷ trọng tối ưu 18HU là 0,6091. Sử dụng giá trị ngưỡng tỷ trọng tối ưu, CLVT chẩn đoán đúng 30/33 trường hợp u và 14/20 trường hợp không u. Se và Sp của CLVT là 90,9% và 70%. Sử dụng giá trị ngưỡng CSR tối ưu 0,825, CHT chẩn đoán đúng tất cả 33 trường hợp u và 19/20 trường hợp không u. Se và Sp của CHT là 100% và 95%. Se và Sp của CHT cao hơn của Se và Sp của CLVT nhưng khác biệt không có ý nghĩa. Tuy nhiên, bằng phân tích định lượng, CHT chẩn đoán đúng 52/53 trường hợp (Acc 98,1%) cao hơn có ý nghĩa CLVT chẩn đoán đúng 44/53 trường hợp (Acc 83%).

Kết hợp cả hai phân tích, CHT phát hiện được 33/33 trường hợp u và 19/20 trường hợp không u tuyến ức. CLVT phát hiện được 31/33 trường hợp u và 15/20 trường hợp không u tuyến ức. CHT có Se 100% và Sp 95% cao hơn Se và Sp của CLVT tương ứng là 93,9% và 75%, nhưng khác biệt không có ý nghĩa. Tuy nhiên CHT chẩn đoán đúng 52/53 trường hợp, có Acc 98,1% cao hơn có ý nghĩa Acc của CLVT là 86,8% (chẩn đoán đúng 46/53 trường hợp). So sánh giá trị của CLVT và CHT trong chẩn đoán u tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ, Priola cho biết Sp và Acc của CHT lần lượt là 97% và 97,7%, cao hơn có ý nghĩa với Sp và Acc của CLVT là 68,2% và 75%. Tác giả kết

luận CHT đáng tin cậy hơn CLVT trong phân biệt u và không u tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ [10]. Các kết quả trình bày trong nghiên cứu này cho thấy CHT có Acc cao hơn CLVT ở cả phân tích định tính, định lượng và kết hợp cả hai phân tích.

Để đánh giá các khối u trung thất, thông thường phương tiện chẩn đoán hình ảnh đầu tiên được lựa chọn là CLVT, hiếm khi là CHT. Các nghiên cứu đánh giá CLVT thuận tiện và ưu thế hơn CHT khi mô tả đặc điểm hình ảnh đa số các khối u trung thất trước [51],[141]. Tomiyama N nghiên cứu 127 khối u trung thất trước bao gồm u tuyến ức, ung thư tuyến ức, u quái, u tế bào mầm, u lympho nhận thấy khả năng chẩn đoán đúng của CLVT là 61%, của CHT là 56%. Tuy nhiên, như Carter BW đã nhận xét, nghiên cứu trên không bao gồm nang tuyến ức vốn thấy rõ hơn trên CHT [141]. Rezzani R [142] đánh giá so với CLVT, CHT có cả ưu và nhược điểm. Bất lợi chính là thời gian chụp kéo dài 35 – 40 phút so với 15 – 30 giây khi chụp CLVT. Do ưu thế mô mềm, CHT cung cấp những phát hiện quan trọng tạo điều kiện để đánh giá chính xác về vị trí, mức độ xâm lấn và liên quan với các cấu trúc giải phẫu [38]. Trong nghiên cứu của Pirroni T có 5 trường hợp u tái phát được phát hiện bởi cả CLVT và CHT nhưng CHT phát hiện chính xác hơn vị trí và mức độ xâm lấn. Có 2 trường hợp nghi ngờ trên CLVT đã được khẳng định bởi CHT [92]. Ngoài ra, trong những trường hợp cụ thể, CHT rất có giá trị. Sử dụng CHT để đánh giá xâm lấn mạch máu trong trường hợp bệnh nhân dị ứng iod. CHT ưu thế hơn CLVT trong phát hiện u nang và hoại tử nang trong tổ chức đặc. Bằng việc phát hiện các nốt ở thành nang, CHT có thể khẳng định u nang chứ không phải nang bẩm sinh (không có nốt ở thành) [33]. CHT động học giúp phân biệt u tuyến ức với các u trung thất trước. Đặc biệt, CHT là hết sức cần thiết để phân biệt u với tăng sản tuyến ức, hai tổn thương rất thường gặp ở bệnh nhân nhược cơ [51].

Với những ưu và nhược điểm của cả CLVT và CHT như vậy, trong nghiên cứu năm 2014 tổng kết những đặc điểm hình ảnh tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ, Priola đã gợi ý quy trình thực hiện các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh ở bệnh nhân nhược cơ như sau [6]:

- Mục đích của chẩn đoán hình ảnh là khẳng định bệnh nhân có u hay không có u tuyến ức.
- Chụp CLVT lồng ngực luôn là lựa chọn đầu tiên.
- Những trường hợp CLVT khẳng định không có u tuyến ức (không thấy tuyến ức, tuyến teo nhỏ, tuyến nhiễm mỡ hoàn toàn...), chẩn đoán hình ảnh dừng tại đây.
- Những trường hợp còn lại (thấy hình tuyến ức to lan tỏa, hình khối khu trú...) tiếp tục chụp CLVT có sử dụng cản quang tĩnh mạch.
- Kết quả khẳng định một khối u với các biểu hiện: khối tỷ trọng tổ chức, bờ gồ ghề, ngấm cản quang, xâm lấn vào các cơ quan xung quanh, di căn... Trong những trường hợp này, chụp CHT khuếch tán, PETCT, sinh thiết... nhằm mục đích đánh giá mức độ lành ác của tổn thương và tiên lượng chiến lược điều trị.
- Kết quả cho thấy một khối mô mềm khu trú hoặc một hình tuyến ức to lan tỏa hai thùy không khẳng định u hay tăng sản. Trong trường hợp này, chụp CHT với chuỗi xung đồng pha, nghịch pha. Kết quả có mỡ, nghĩ đến tăng sản. Không có mỡ, nghĩ đến u tuyến ức.

KẾT LUẬN

Từ kết quả tiến cứu hình ảnh CHT trên 62 bệnh nhân nhược cơ, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm hình ảnh tổn thương tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ trên phim cộng hưởng từ

- Các đặc điểm u tuyến ức:

+ 91,9% u tuyến ức có hình dạng khối khu trú. 97,1% các khối u hình tròn hoặc bầu dục, 91,2% các khối u có bao xơ.

+ 44,1% các khối u có hoại tử nang, 35,3% có chảy máu, 14,7% xâm lấn vào các tổ chức xung quanh.

+ Kích thước trung bình khối u dài 36,5mm, rộng 24,5mm, dày 46,5mm.

+ 100% các khối u tít A có bờ nhẵn mịn.

+ Các khối u xâm lấn có chiều dài $43,6 \pm 13,9$ mm, 63,6% bờ nhiều múi thùy, 59,1% có hoại tử nang.

+ Giá trị CSR $1,02 \pm 0,07$.

- Các đặc điểm tăng sản tuyến ức:

+ 71,4% tăng sản có hình tuyến to hai thùy, 28,6% có dạng khối mô mềm khu trú.

+ 86,7% tuyến to thùy trái, 73,3% có các cạnh lồi, 73,3% có các nốt mô mềm trên bề mặt tuyến.

+ Tuyến tăng sản dày trung bình 13mm, rộng 40mm.

+ Giá trị CSR $0,64 \pm 0,10$.

2. Giá trị của cộng hưởng từ trong chẩn đoán u tuyến ức

- Sử dụng các đánh giá định tính, cộng hưởng từ có độ nhạy 97,3%, độ đặc hiệu 88%, độ chính xác 93,6%.

- Sử dụng giá trị CSR như một tiêu chí độc lập để phân biệt u và không u, AUROC 0,984, ngưỡng phân biệt tối ưu theo chỉ số Youden là 0,825. Tại điểm ngưỡng này, cộng hưởng từ có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 96% và độ chính xác 98,4%.

- Khi giá trị CSR tăng thêm 0,1 thì khả năng bị u tăng lên khoảng 10 lần.
- Cộng hưởng từ có độ chính xác cao hơn cắt lớp vi tính trong chẩn đoán u tuyến ức ở cả đánh giá định tính và định lượng.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi đưa ra một số kiến nghị như sau:

- CHT là phương pháp chẩn đoán hình ảnh có độ chính xác cao trong phân biệt u và không u tuyến ức. Đặc biệt ở bệnh nhân nhược cơ, khi rất nhiều trường hợp tăng sản có dạng khối mô mềm và dễ chẩn đoán nhầm là u trên CLVT, CHT cần được áp dụng để phân biệt.
- Chuỗi xung đồng pha và nghịch pha CHT có giá trị khẳng định u dựa trên đánh giá định tính và định lượng mức độ thâm nhiễm mỡ. Cần có nghiên cứu thêm về việc sử dụng chuỗi xung này để phân biệt u ở một số cơ quan có nhiều mỡ khác, ví dụ tuyến thượng thận.
- Với việc các máy CHT đang dần được phổ cập, CHT có thể thay thế CLVT trong thực hành lâm sàng hàng ngày để đánh giá các tổn thương tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Christiane Schneider-Gold, Toyka KV (2007). Myasthenia Gravis: Pathogenesis and Immunotherapy. *Dtsch Arztebl*, 104(7), 420-6.
2. Viện MV 2004. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ngoại khoa bệnh nhược cơ, Luận án tiến sỹ Y học, Học viện Quân y,*
3. Onodera H (2005). The role of the thymus in the pathogenesis of Myasthenia Gravis. *Tohoku J Exp Med*, 207, 87-98.
4. François Laurent, Parrens M (2005). Mediastinal masses. *Radiologic-pathologic correlations from head to toe Understanding the manifestation of disease*. Berlin Heidelberg, Springer, 185-224.
5. Farbod Nasser, Eftekhari F (2010). Clinical and Radiologic review of the normal and abnormal thymus pearls and pitfalls. *RSNA*, 30, 413-28.
6. Priola AM, Priola SM (2014). Imaging of thymus in myasthenia gravis: from thymic hyperplasia to thymic tumor. *Clinical radiology*, 69(5), e230-45.
7. Tsutomu Inaoka, Koji Takahashi, Masayuki Mineta, Tomonori Yamada, Noriyuki Shuke, Atsutaka Okizaki, et al. (2007). Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: Differentiation with chemical shift MR imaging. *Radiology*, 243(3), 869-76.
8. G. Popa, E. M. Preda, C. Scheau, Lupescu IG (2012). Updates in MRI characterization of the thymus in myasthenia patients. *Journal of Medicine and Life* 5(2), 206-10.
9. Ackman JB, Wu CC (2011). MRI of the thymus. *AJR American journal of roentgenology*, 197(1), W15-20.
10. Priola AM, Priola SM, Gned D, Giraud MT, Fornari A, Veltri A (2016). Comparison of CT and chemical-shift MRI for differentiating thymoma from non-thymomatous conditions in myasthenia gravis: value of qualitative and quantitative assessment. *Clinical radiology*, 71(3), 157-69.
11. Hill M (2003). The neuromuscular junction disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(2), 32-7.
12. Meriggioli MN (2009). Myasthenia Gravis. *Continuum Lifelong Learning Neurol*, 15(1), 35-62.
13. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA (2005). Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta neurologica Scandinavica*, 111(2), 134-41.
14. Corrado Lavini, Cesar A Moran, Uliano Morandi, Schoenhuber R 2008. *Thymus gland pathology: clinical, diagnostic and therapeutic features*, Springer, Trento, Italy.
15. Benjamin W. Hughes, Casillas MLMD, Kaminski aHJ (2004). Pathophysiology of Myasthenia Gravis. *Seminars in Neurology*, 24, 21-30.
16. Levinson AI, Song D, Gaulton G, Zheng Y (2004). The Intrathymic Pathogenesis of Myasthenia Gravis. *Clinical and Developmental Immunology*, 11(3-4), 215-20.
17. Marx A (2010). The Autoimmune Regulator AIRE in Thymoma Biology. *Journal of Thoracic Oncology* 5, 266-72.
18. Rowin J (2009). Approach to the patient with suspected myasthenia gravis or als: a clinician's guide. *Continuum Lifelong Learning Neurol*, 15(1), 13-34.
19. Nguyễn Thế Luân, Nhi VA (2008). Đặc điểm lâm sàng bệnh nhược cơ và các yếu tố thúc đẩy cơ nhược cơ: nghiên cứu tiến cứu 54 trường hợp. *Y học TP Hồ Chí Minh*, 12(1), 1-8.
20. Binks S, Vincent A, Palace J (2016). Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *Journal of neurology*, 263(4), 826-34.

21. Lacomis D (2005). Myasthenic Crisis. *Neurocritical Care* 3, 189-94.
22. Matthew N. Meriggioli, Sanders DB (2004). Myasthenia Gravis Diagnosis. *Seminars in Neurology*, 24(1), 31-9.
23. Turner C (2007). A review of myasthenia gravis: Pathogenesis, clinical features and treatment. *Current Anaesthesia & Critical Care* 18, 15-23.
24. Sanders DB, Juel VC (2008). The Lambert–Eaton myasthenic syndrome. In: A.G. Engel E, editor. *Handbook of Clinical Neurology Neuromuscular junction disorders*. 3 ed, Elsevier B.V, 91, 273-83.
25. Davenport E, Malthaner RA (2008). The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg*, 86(2), 673-84.
26. Ngô Văn Hoàng Linh, Mai Văn Viện, Nam NV (2011). Kết quả mổ cắt tuyến ức qua đường cổ bằng phẫu thuật nội soi hỗ trợ điều trị bệnh nhược cơ. *Tạp chí Y-Dược học quân sự*, 3, 154-60.
27. Murthy JM (2009). Thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology India*, 57(4), 363-5.
28. Ralf Gold, Schneider-Gold C (2008). Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. *Neurotherapeutics*, 5(4), 535-41.
29. Mizuki Nishino, Simon K. Ashiku, Olivier N. Kocher, Robert L. Thurer, Phillip M. Boiselle, Hatabu H (2006). The thymus: A comprehensive review. *RadioGraphics* 2006; 26:335–348.
30. Thacker PG, Mahani MG, Heider A, Lee EY (2015). Imaging evaluation of mediastinal masses in children and adults: practical diagnostic approach based on a new classification system. *J Thorac Imaging*, 30(4), 247-67.
31. Brand WE (2004). Siêu âm ngực. *Sieu am chan doan*. thành phố Hồ Chí Minh, nhà xuất bản Y học, 591-5.
32. G.Marchal, T.J.Vogl, J.P.Heiken, G.D.Rubin 2005. *Multidetector-row computed tomography. Scanning and contrast protocols*, Springer-Verlag, Milan, Italy.
33. Marom EM (2010). Imaging Thymoma. *Journal of Thoracic Oncology • Volume 5, Number 10, Supplement 4*, 296-303.
34. Baron RL, Lee JK, Sagel SS, RR P (1982). Computed tomography of the normal thymus. *Radiology*, 142(1), 121-5.
35. G. popa, I. G. Lupescu, Georgescu SA (2011). The thymus in myasthenic patients: CT-pathologic correlation. *ECR 2011/C-0751*.
36. Francis IR (1985). The Thymus: Reexamination of age-related changes in size and shape. *AJR* 145:249-254.
37. Araki T, Sholl LM, Gerbaudo VH, Hatabu H, Nishino M (2014). Imaging characteristics of pathologically proven thymic hyperplasia: identifying features that can differentiate true from lymphoid hyperplasia. *AJR American journal of roentgenology*, 202(3), 471-8.
38. Takahashi K, Al-Janabi NJ (2010). Computed tomography and magnetic resonance imaging of mediastinal tumors. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 32(6), 1325-39.
39. Takahashi K (2003). Characterization of the Normal and hyperplastic thymus on chemical shift MR imaging. *AJR*:180, 1265-9.
40. Debora Lucia Seguro Danilovic, Regina Matsunaga Martin, Pedro Caruso, Marui S (2011). Thymic hyperplasia in Graves' disease. *CLINICS*, 66(12), 2177-8.
41. Savvas Nicolaou, Nestor L. Muller, David K B. Li, Oger JF (1996). Thymus in myasthenia gravis: comparison of CT and pathologic findings and clinical outcome after thymectomy. *Radiology* 201(471-474).
42. Kiệt HĐ. Nguyên tắc chung và kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính lồng ngực.
43. Carlos S. Restrepo, Meenakshi Pandit, Isabel C. Rojas, Miguel A. Villamil, Hernan Gordillo, Diego Lemos, et al. (2005). Imaging findings of expansile lesions of the thymus. *Current problems in diagnostic radiology*, 34(1), 22-34.

44. Bogot NR, Quint LE (2005). Imaging of thymic disorders. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 5, 139-49.
45. Marcelo F. K. Benveniste, Melissa L. Rosado-de-Christenson, Bradley S. Sabloff, Cesar A. Moran, Stephen G. Swisher, Edith M. Marom (2011). Role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment of thymoma. *Radio Graphics 2011; 31:1847–1861*, 31, 1847-61.
46. Masaoka A (2010). Staging System of Thymoma. *Journal of Thoracic Oncology • Volume 5, Number 10, Supplement 4*, 304-12.
47. Mi-Young Jeung, Bernard Gasser, Afshin Gangi, Adriana Bogorin, Dominique Charneau, Marie J, et al. (2002). Imaging of cystic masses of the mediastinum. *RSNA*, 22(Special Issue), 79-93.
48. Thanh ND, Lê Ngọc Hà, Lưu NK 2016. *Y học hạt nhân – chẩn đoán và điều trị*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội.
49. Ustaalioglu BB, Seker M, Bilici A, Canpolat N, Yildirim E, Kefeli U, et al. (2011). The role of PET-CT in the differential diagnosis of thymic mass after treatment of patients with lymphoma. *Medical oncology*, 28(1), 258-64.
50. Takahiro Higuchi, Junichi Taki, Seigo Kinuya, Masahito Yamada, Michio Kawasuji, Osamu Matsui, et al. (2001). Thymic Lesions in Patients with Myasthenia Gravis Characterization with Thallium 201 Scintigraphy. *Radiology*, 221(1), 201-6.
51. Marom EM (2013). Advances_in_Thymoma_Imaging. *J Thorac Imaging*, 28, 69-83.
52. Moran CA, Suster S (2006). Thymoma Classification. *American Journal of Clinical Pathology*, 125(4), 542-54.
53. tumors. Wco 2004. *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*, IARC Press, Lyon.
54. Sadohara J, Fujimoto K, Muller NL, Kato S, Takamori S, Ohkuma K, et al. (2006). Thymic epithelial tumors: comparison of CT and MR imaging findings of low-risk thymomas, high-risk thymomas, and thymic carcinomas. *European journal of radiology*, 60(1), 70-9.
55. Yeon Joo Jeong, Kyung Soo Lee, Jhingook Kim, Young Mok Shim, Jungho Han, Kwon OJ (2004). Does CT of Thymic Epithelial tumors enable us to differentiate histologic subtypes and predict prognosis? *AJR:183*, 283-9.
56. Yon Mi Sung, Kyung Soo Lee, Kim B-T (2006). 18F-FDG PET/CT of Thymic Epithelial Tumors:

Usefulness for Distinguishing and Staging

- Tumor Subgroups. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE* Vol. 47 1628-34.
57. Hidekatsu Shibata, Hiroaki Nomori, Uno K (2009). 18F-Fluorodeoxyglucose and 11C-Acetate Positron Emission Tomography Are Useful Modalities for Diagnosing the Histologic Type of Thymoma. *American Cancer Society*, 115, 2531-8.
58. Priola AM, Gned D, Veltri A, Priola SM (2016). Chemical shift and diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the anterior mediastinum in oncology: Current clinical applications in qualitative and quantitative assessment. *Critical reviews in oncology/hematology*, 98, 335-57.
59. Shusuke Sone, Tokuro Higashihara, Shizuo Morimoto, Kanji Yokota, Junpei Ikezoe, Hiromi Oomine, et al. (1982). Potential spaces of the mediastinum: CT pneumomediastinography. *AJR 138:1051-1057*.
60. Uchimura F, H K (1992). CT guided selective pneumomediastinography and its clinical evaluation. *Nippon acta radiologica*, 52(10), 1443-51.
61. Puderbach M, Hintze C, Ley S, Eichinger M, Kauczor HU, J B (2007). MR imaging of the chest: a practical approach at 1.5T. *European journal of radiology*, 64(3), 345-55.

62. J. B (2009). General requirements of MRI of the lung and suggested standard protocol. *MRI of the lung*
1st ed, Heidelberg, Springer, 3-16.
63. Y. Ohno, H. Koyama, M. Nogami, D. Takenaka, M. Fujii, H. Hatabu, et al. (2007). STIR Turbo SE Imaging vs Co registered FDGPETCT Quantitative and Qualitative Assessment of N stage in Non small. *J Mag Reson Imaging* 26, 1071-80.
64. Quang TĐ 2007. *Nguyên lý và kỹ thuật chụp cộng hưởng từ*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh,
65. Trung T 2004. *Cộng hưởng từ y học Những khái niệm cơ bản*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
66. Emmanuelle M Delfaut, Javier Beltran, Glyn Johnson, Jean Rousseau, Xavier Marchandise, Cotten A (1999). Fat suppression in MR imaging: techniques and pitfalls. *Radio Graphics*, 19(2), 373-82.
67. Edith M. Marom, Melissa L. Rosado-de-Christenson, John F. Bruzzi, Masaki Hara, Joshua R. Sonett, Ketai al (2014). Standard report terms for chest Computed Tomography reports of anterior mediastinal masses suspicious for thymoma. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 17(2), 82-9.
68. Yen-Ting Lin, I- Chen Tsai, C LaYTon Chi -Chang Chen, Lee T (2008). Imaging Characteristics of Thymomas on Chest CT Classified by the 2004 WHO Classification. *Chin J Radiol*; 33: 225-232.
69. Tsutomu Inaoka, Koji Takahashi, Kunihiro Iwata, Laurie Fajardo, Edwin vanBeek, Yutaka Sato, et al. (2005). Evaluation of normal fatty replacement of the thymus with chemical-shift MR imaging for identification of the normal thymus. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 22(3), 341-6.
70. Inoue A, Tomiyama N, Fujimoto K, Sadohara J, Nakamichi I, Tomita Y, et al. (2006). MR imaging of thymic epithelial tumors: correlation with World Health Organization classification. *Radiation Medicine*, 24(3), 171-81.
71. Noriyuki Tomiyama, Takeshi Johkoh, Naoki Mihara, Osamu Honda, Takenori Kozuka, Mitsuhiro Koyama, et al. (2002). Using the World Health organization classification of thymic epithelial neoplasms to describe CT findings. *AJR*:179, 881-6.
72. Fumikazu Sakai, Shusuke Sone, Kunihiro Kiyono, Takashi Kawai, Atsunori Maruyama, Hitoshi Ueda, et al. (1992). MR imaging of thymoma: radiologic-pathologic correlation. *AJR* 158, 751-6.
73. Bill S Majdalany, Gill RR (2011). Chemical-shift of the thymus and thymic tumors with pathologic correlation. *US radiology* 3(1), 40-3.
74. Quang PV (2010). Phẫu thuật nội soi cắt tuyến ức điều trị bệnh nhược cơ. *Tạp chí Y-Dược học quân sự*, 3, 186-9.
75. Viện MV (2010). Đánh giá kết quả cắt tuyến ức điều trị bệnh nhược cơ. *Y học Việt Nam*, 2(12), 140-6.
76. Viện MV (2010). Những biến đổi về giải phẫu học tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ. *Tạp chí Y học Quân sự*, 7, 105-9.
77. Minh NC (2012). Đánh giá hiệu quả của phẫu thuật nội soi cắt tuyến hung trong điều trị bệnh nhược cơ. Nghiên cứu đa trung tâm: BV Chợ Rẫy, Đại học Y dược và Trưng Vương. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 16(1), 180-8.
78. Huỳnh Quang Khánh, Nguyễn Công Minh, Hoàng Văn Thiệp, Nguyễn Hoàng Bình, Nguyễn Đức Khuê, Ba ĐL (2009). Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt tuyến hung điều trị nhược cơ. *Y Học thành phố Hồ Chí Minh* 13(1), 75-80.

79. Viện MV (2010). Đối chiếu hình ảnh chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có bơm khí trung thất với kết quả chẩn đoán mô bệnh học tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ. *Y học Việt Nam*, 2(12), 147-52.
80. Viện MV, Quang PV (2009). Giá trị của chụp X quang lồng ngực chuẩn trong chẩn đoán u tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 13(6), 529-34.
81. Lâm Diễm Phương, Phạm Ngọc Hoa, Tiến TQ (2012). Đánh giá đặc điểm hình ảnh u tuyến ức trên chụp cắt lớp điện toán. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 16(2), 158-64.
82. Phan Thanh Hiếu, Phan Việt Nga, Sơn ND (2013). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có bơm khí trung thất ở bệnh nhân nhược cơ. *Y học Việt Nam*, 3(1), 46-50.
83. A. A. A. Abdel Razeq, Mansoura/EG, editors. Characterization of thymic tumors with diffusion weighted MR imaging. European Society of Radiology; 2010.
84. Ahmed Abdel Khalek Abdel Razeq, Mohamed Khairy, Nada N (2014). Diffusion-weighted MR imaging in thymic epithelial tumors: correlation with World Health organization classification and clinical staging. *RSNA*, 273, 268-75.
85. Adriano M. Priola, Sandro M. Priola, Giovannino Ciccone, Andrea Evangelista, Aldo Cataldi, Dario Gned, et al. (2015). Differentiation of rebound and lymphoid thymic hyperplasia from anterior mediastinal tumors with dual-echo chemical-shift MR imaging in adulthood: reliability of the chemical shift ratio and signal intensity index. *Radiology*, 274(1), 238-49.
86. Priola Adriano Massimiliano, Priola Sandro Massimo, Giraudo Maria Teresa, Gned Dario, Giardino Roberto, Marci Valerio, et al. (2015). Chemical-Shift and Diffusion-Weighted magnetic resonance imaging of thymus in myasthenia gravis: usefulness of quantitative assessment. *Investigative Radiology* 50(4), 228-38.
87. Usuda K, Maeda S, Motono N, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, et al. (2015). Diffusion weighted imaging can distinguish benign from malignant mediastinal tumors and mass lesions: comparison with positron emission tomography. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(15), 6469-75.
88. Shinichiro Seki, Hisanobu Koyama, Yoshiharu Ohno, Mizuho Nishio, Daisuke Takenaka, Takeshi Yoshikawa, et al. (2014). Diffusion-weighted MR imaging vs multi-detector row CT: Direct comparison of capability for assessment of management needs for anterior mediastinal solitary tumors. *European Journal of Radiology*, 83(5), 835-42.
89. Joung-ho Han, Kyung Soo Lee, Chin A Yi, Tae Sung Kim, Young Mog Shim, Jhingook Kim, et al. (2003). Thymic epithelial tumors classified according to a newly established WHO scheme: CT and MR findings. *Korean J Radiol* 4(1), 46-53.
90. Marx A, Strobel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JK, Chen G, et al. (2014). ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 9(5), 596-611.
91. Siemens Medical Solutions USA I. Vendor MRI Acronyms [Internet]. USA; 2010. Podcast
92. T. Pirronti, P. Rinaldi, A. P. Batocchhi, A. Evoli, C. Di Schino, Marano P (2002). Thymic lesions and myasthenia gravis: Diagnosis based on mediastinal imaging and pathological findings. *Acta Radiologica* 43, 380-4.

93. Cicchetti DV (1994). Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological Assessment*, 6(4), 284-90.
94. Seong Ho Park, Jin Mo Goo, Jo C-H (2004). Receiver operating characteristic (ROC) curve: Practical review for radiologists. *Korean J Radiol* 5(1), 11-8.
95. Rạng NN 2012. *Thiết kế nghiên cứu và thống kê y học*, Nhà xuất bản Y học,
96. Tuấn NV 2008. *Y học thực chứng*, Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh.
97. Matthew N Meriggioli, Sanders DB (2009). Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*, 8, 475-90.
98. Pekmezović T, Lavrníć D, Jarebinski M, S A (2006). Epidemiology of myasthenia gravis. *Srp Arh Celok Lek*, 134(9-10), 453-9.
99. Nguyễn Hồng Hiên, Mai Văn Viện, Ngô Văn Hoàng Linh, Nam NV (2014). Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhược cơ sau mổ cắt tuyến ức qua đường cổ có nội soi hỗ trợ. *Tạp chí Y-Dược học quân sự*, 6, 162-8.
100. McErlean A, Huang J, Zabor EC, Moskowitz CS, Ginsberg MS (2013). Distinguishing benign thymic lesions from early-stage thymic malignancies on computed tomography. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 8(7), 967-73.
101. Kyung-Jae Jung, Kyung Soo Lee, Joung Ho Han, Jhngook Kim, Tae Sung Kim, Kim EA (2001). Malignant Thymic Epithelial tumors: CT-Pathologic correlation. *AJR*, 176, 433-9.
102. Jaros aw Kuz'dz'a, Marcin Zielin' ski, Boles aw Papla M, Szlubowski A (2006). Middle mediastinal thymoma of unusual pathologic type. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 12, 200-2.
103. Shikada Y, Katsura M, Takenaka T, Takeo S (2012). A case of middle mediastinal thymoma. *General thoracic and cardiovascular surgery*, 60(10), 664-7.
104. Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J (2004). Transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic "maximal" thymectomy--operative technique and early results. *Ann Thorac Surg*, 78, 404-10.
105. Masayuki Sato, Hirofumi Nakayama, Yoshihiko Fukukura, Masayuki Nakajo, Toshiyuki Nagata, Tabata K (2012). Ectopic middle mediastinal thymoma: A rare case report and review of the literature. *Med J Kagoshima Univ*, 64(1-2), 13-20.
106. Ackman JB (2014). A practical guide to nonvascular thoracic magnetic resonance imaging. *J Thorac Imaging* 29(1), 17-29.
107. Maureen N. Hood, Vincent B. Ho, James G. Smirniotopoulos, Szumowski J (1999). Chemical shift the artifact and clinical tool revisited. *Radio Graphics* 19, 357-71.
108. Gary M. Israel, Melvyn Korobkin, Chun Wang, Elizabeth N. Hecht, Krinsky GA (2004). Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR* 183, 215-9.
109. Fiona Hughes Cassidy, Takeshi Yokoo, Lejla Aganovic, Robert F. Hanna, Mark Bydder, Michael S. Middleton, et al. (2009). Fatty liver disease MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis. *RadioGraphics*, 29, 231-60.
110. Li K, Yang DW, Hou SF, Xu XH, Gong T, Chen HB (2014). Chemical shift and fat suppression magnetic resonance imaging of thymus in myasthenia gravis. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*, 41(6), 782-6.
111. Fujimoto K, Nishimura H, Abe T, Edamitsu O, Uchida M, Kumabe T, et al. (1992). MR imaging of thymoma-comparison with CT, operative, and pathological findings. *Nippon acta radiologica*, 52(8), 1128-38.
112. Do YS, Junhee Im, Beom H Lee, Jang JJ (1995). CT findings in malignant tumors of thymic epithelium. *Juornal of computer assised tomography*, 19(2), 192-7.

113. Jeanne B. Ackman, Bojan Kovacina, Brett W. Carter, Carol C. Wu, Amita Sharma, Jo-Anne O. Shepard, et al. (2013). Sex difference in normal thymic appearance in adults 20–30 years of age. *Radiology*, 268(1), 245-53.
114. Tsutomu Mizuno, Takahiko Hashimoto, Akira Masaoka, Andoh S (1997). Thymic follicular hyperplasia manifested as an anterior mediastinal mass. *Surgery Today*, 27(3), 275-7.
115. Heiser RN, Bogar WC, Cambron J, Fergus MP (2009). Thymic Follicular Hyperplasia Presenting as a Large Mediastinal Mass in a 42-Year-Old Woman. *Clinical Pulmonary Medicine*, 16(4), 229-31.
116. Nakagawa M, Hara M, Itoh M, Shibamoto Y (2008). Nodular thymic lymphoid follicular hyperplasia mimicking thymoma. *Clinical imaging*, 32(1), 54-7.
117. Hamzaoui AA, Klii RR, Salem RR, Kochtali, II, Golli MM, Mahjoub SS (2012). Thymic hyperplasia in a patient with Grave's disease. *International archives of medicine*, 5, 6.
118. Byung Kwan Park, Chan Kyo Kim, Bohyun Kim, Lee JH (2007). Comparison of delayed enhanced CT and chemical shift MR for evaluating hyperattenuating incidental adrenal masses. *Radiology*, 243(3), 760-5.
119. Lee SS, Lee Y, Kim N, Kim SW, Byun JH, Park SH, et al. (2011). Hepatic fat quantification using chemical shift MR imaging and MR spectroscopy in the presence of hepatic iron deposition: validation in phantoms and in patients with chronic liver disease. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 33(6), 1390-8.
120. Hero K. Hussain, Thomas L. Chenevert, Frank J. Londy, Vikas Gulani M, Scott D. Swanson, Barbara J. McKenna, et al. (2005). Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display early experience. *Radiology*, 237(3), 1048-55.
121. Hòa LM 2007. *Nguyên lý tạo ảnh của thiết bị cộng hưởng từ hạt nhân và ứng dụng trong chụp ảnh khuếch tán* Trường đại học Bách khoa thành phố Hồ Chí Minh.
122. Elmar M. Merkle, Nelson RC (2006). Dual gradient-echo in-phase and opposed-phase hepatic MR imaging: A useful tool for evaluating more than fatty infiltration or fatty sparing *RadioGraphics* 26, 1409-18.
123. Fumito Fujiyoshi, Masayuki Nakajo, Yoshihiko Fukukura, Tsuchimochi S (2003). Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: Comparison of four methods of quantitative evaluation. *AJR* 180, 1649-57.
124. Tomohiro Namimoto, Yasuyuki Yamashita, Katsuhiko Mitsuzaki, Yoshiharu Nakayama, Osamu Makita, Masataka Kadota, et al. (2001). Adrenal masses: Quantification of fat content with double-echo chemical shift in-phase and opposed-phase FLASH MR Images for differentiation of adrenal adenomas. *Radiology*, 218(3), 642-6.
125. William W. Mayo-Smith, Michael J. Lee, Michelle M. J. McNicholas, Peter F. Hahn, Giles W. Boland, Saini S (1995). Characterization of adrenal masses (5 cm) by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures. *AJR*, 165, 91-5.
126. Jeanne B. Ackman, Mari Mino-Kenudson, Morse CR (2012). Nonsuppressing normal thymus on chemical shift magnetic resonance imaging in a young woman. *J Thorac Imaging*, 27(6), 196-8.
127. Adriano Massimiliano Priola, Dario Gned VM, Andrea Veltri, Priola SM (2015). Diffusion-weighted MRI in a case of nonsuppressing rebound thymic hyperplasia on chemical-shift MRI. *Japanese Journal of Radiology*, 33(3), 158-63.
128. Seo JM, Park BK, Park SY, Kim CK (2014). Characterization of lipid-poor adrenal adenoma: chemical-shift MRI and washout CT. *AJR American journal of roentgenology*, 202(5), 1043-50.
129. Tuấn NV 2007. *Phân tích số liệu và tạo biểu đồ bằng R*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật,

130. Ohata N, Usami N, Kawaguchi K, Tateyama H, Yokoi K (2011). Type AB thymoma with brain metastasis: Report of a case. *Surg Today*, 41(10), 1436-8.
131. Green AC, Marx A, Strobel P, Mason M, Lim E, Jordan S, et al. (2015). Type A and AB thymomas: histological features associated with increased stage. *Histopathology*, 66(6), 884-91.
132. Detterbeck FC (2006). Clinical value of the WHO classification system of thymoma. *Ann Thorac Surg*, 81(6), 2328-34.
133. Marom EM, Milito M, Moran CA, Liu P, Correa M, Kim ES (2011). Computed tomography findings predicting invasiveness of thymoma. *Journal of thoracic oncology*, 6(7), 1274-81.
134. James Huang, Frank C. Detterbeck, Zuheng Wang, Loehrer PJ (2010). Standard outcome measures for thymic malignancies. *Journal of Thoracic Oncology*, 5(12), 2017-23.
135. Conrad B, Falkson, Andrea Bezjak, Gail Darling, Richard Gregg, Richard Malthaner, Donna E. Maziak, et al. (2009). The management of thymoma: A systematic review and practice guideline. *Journal of Thoracic Oncology*, 4(7), 911-9.
136. Kattach H, Hasan S, Clelland C, Pillai R (2005). Seeding of stage I thymoma into the chest wall 12 years after needle biopsy. *Ann Thorac Surg*, 79(1), 323-4.
137. Luo T, Zhao H, Zhou X (2016). The clinical features, diagnosis and management of recurrent thymoma. *Journal of cardiothoracic surgery*, 11(1), 140-6.
138. Tomiyama N, Müller NL, Ellis SJ, Cleverley JR, Okumura M, Miyoshi S, et al. (2001). Invasive and noninvasive thymoma: distinctive CT features. *Journal of Computer Assisted Tomography* 25(3), 388-93.
139. A. M. Priola, S. M. Priola, M. Di Franco, A. Cataldi, S. Durando, Fava C (2010). Computed tomography and thymoma: distinctive findings in invasive and noninvasive thymoma and predictive features of recurrence. *Radiol med*, 115(1), 1-21.
140. De Kraker M, Kluin J, Renken N, Maat AP, Bogers AJ (2005). CT and myasthenia gravis: correlation between mediastinal imaging and histopathological findings. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 4(3), 267-71.
141. Carter BW, Benveniste MF, Truong MT, Marom EM (2015). State of the Art: MR Imaging of Thymoma. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*, 23(2), 165-77.
142. Rezzani R, Nardo L, Favero G, Peroni M, Rodella LF (2014). Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. *Age*, 36(1), 313-51.