

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

BÙI QUANG BIỂU

**NGHIÊN CỨU HÌNH ẢNH ^{18}F -FDG PET/CT
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN GIÁP BIỆT HÓA
SAU PHẪU THUẬT CÓ THYROGLOBULIN HUYẾT THANH
CAO VÀ XẠ HÌNH ^{131}I ÂM TÍNH**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

BÙI QUANG BIỂU

**NGHIÊN CỨU HÌNH ẢNH ^{18}F -FDG PET/CT
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN GIÁP BIỆT HÓA
SAU PHẪU THUẬT CÓ THYROGLOBULIN HUYẾT THANH
CAO VÀ XẠ HÌNH ^{131}I ÂM TÍNH**

Chuyên ngành: Chẩn đoán hình ảnh

Mã số: 62.72.01.66

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Lê Ngọc Hà

2. PGS. TS. Lâm Khánh

HÀ NỘI – 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Bùi Quang Biểu**, nghiên cứu sinh của Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108, chuyên ngành Chẩn đoán hình ảnh. Tôi xin cam đoan:

1. Đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, dưới sự hướng dẫn khoa học của **PGS. TS. Lê Ngọc Hà** và **PGS. TS. Lâm Khánh**.
2. Công trình nghiên cứu này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố ở Việt Nam.
3. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực, khách quan, được xác nhận bởi cơ sở nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 16 tháng 03 năm 2020

Tác giả luận án

Bùi Quang Biểu

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án này, tôi đã nhận được sự hướng dẫn, giúp đỡ quý báu của các tập thể và cá nhân, với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới:

Đảng ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Trung ương quân đội 108, Phòng Sau Đại học, Bộ môn Chẩn đoán Hình ảnh - Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108 đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình học tập

Tập thể khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Viện Ung thư, Bệnh viện Trung ương quân đội 108 đã luôn đồng viên, hỗ trợ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu.

Phó Giáo sư, Tiến sỹ Lê Ngọc Hà – Chủ nhiệm khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương quân đội 108; Phó Giáo sư, Tiến sỹ Lâm Khánh – Phó Giám đốc Bệnh viện Trung ương quân đội 108, các Thầy đã hết lòng hướng dẫn, giúp đỡ, đồng viên và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận án này.

Tập thể Khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã tận tình giúp đỡ tôi trong việc chụp PET/CT, thu thập số liệu và phân tích kết quả.

Xin chân thành cảm ơn các Thầy Cô trong Hội đồng chấm luận án đã đóng góp cho tôi những ý kiến quý báu.

Xin chân thành cảm ơn Bố Mẹ, các em, người vợ yêu quý và bạn bè, đồng nghiệp đã luôn đồng viên, giúp đỡ và ở bên tôi trong quá trình học tập, làm việc, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Bùi Quang Biểu

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Khái quát chung về ung thư tuyến giáp.....	3
1.2. Cơ chế của tình trạng tăng thyroglobulin huyết thanh và xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa.....	4
1.3. Chẩn đoán, xử trí ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật có thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính.....	8
1.3.1. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng.....	8
1.3.2. Xử trí ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật và điều trị ^{131}I có thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính	9
1.4. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật có nồng độ thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính.....	12
1.4.1. Xạ hình toàn thân với ^{131}I	12
1.4.2. Xét nghiệm thyroglobulin.....	18
1.4.3. Siêu âm vùng cổ.....	24
1.4.4. Chụp cắt lớp vạt tính và cộng hưởng từ.....	25
1.5. ^{18}F -FDG PET/CT trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật có thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính.....	27
1.5.1. Các nghiên cứu trên thế giới về ^{18}F -FDG PET/CT trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật có thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính.....	30
1.5.2. Các nghiên cứu trong nước về ^{18}F -FDG PET/CT trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính	40
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	42
2.1. Đối tượng nghiên cứu	42
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	42
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	42
2.2.2. Phương pháp chọn mẫu.....	42
2.2.3. Các bước tiến hành.....	43
2.2.4. Dược chất phóng xạ, phương tiện và quy trình kỹ thuật.....	45

2.2.5. Các tiêu chuẩn đánh giá sử dụng trong nghiên cứu.....	50
2.2.6. Xử lý số liệu.....	58
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu y học	61
CHƯƠNG3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	62
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu.....	62
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	62
3.1.2. Thời gian xuất hiện tình trạng thyroglobulin huyết thanh cao, xạ hình toàn thân với ¹³¹ I âm tính, số lần điều trị ¹³¹ I và tổng liều điều trị.....	67
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng.....	69
3.1.4. Đặc điểm hình ảnh ¹⁸ F-FDG PET/CT trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật có thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân với ¹³¹ I âm tính.....	71
3.2. Giá trị chẩn đoán ung thư tuyến giáp tái phát/di căn của ¹⁸ F-FDG PET/CT	80
3.2.1. Kết quả ¹⁸ F-FDG PET/CT.....	80
3.2.2. Giá trị chẩn đoán của F-FDG PET/CT.....	85
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	91
4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu, đặc điểm hình ảnh ¹⁸ F-FDG PET/CT	91
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	91
4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng.....	98
4.1.3. Đặc điểm hình ảnh của ¹⁸ F-FDG PET/CT.....	100
4.2. Giá trị chẩn đoán của ¹⁸ F-FDG PET/CT trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có nồng độ thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân với ¹³¹ I âm tính	108
4.2.1. Kết quả ¹⁸ F-FDG PET/CT.....	108
4.2.2. Giá trị chẩn đoán ung thư tuyến giáp tái phát, di căn của ¹⁸ F-FDG PET/CT.....	112
4.3. Một số điểm tồn tại của nghiên cứu	122
KẾT LUẬN.....	124
KIẾN NGHỊ	126
DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC 1: MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU	
PHỤ LỤC 2: DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	
PHỤ LỤC 3: MINH HỌA CA LÂM SÀNG	

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

TIẾNG VIỆT

BN	Bệnh nhân
CHT	Cộng hưởng từ
CLVT	Cắt lớp vi tính
TBH	Thế biệt hóa
UTTG	Ung thư tuyến giáp
XHTT	Xạ hình toàn thân

TIẾNG ANH

^{131}I	i-ốt 131
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Liên Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ)
ATA	American Thyroid Association (Hội tuyến giáp Hoa Kỳ)
^{18}F FDG	^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose
FNA	Fine Needle Aspiration (chọc hút tế bào bằng kim nhỏ)
GLUT	Glucose transporter (chất vận chuyển glucose)
NIS	Sodium-iodine symporter (chất đồng vận natri – i-ốt)
PEI	Percutaneous ethanol injection (tiêm cồn qua da)
PET	Positron emission tomography (chụp cắt lớp bức xạ positron)
PET/CT	Positron emission tomography/Computed Tomography (chụp cắt lớp bức xạ positron/chụp cắt lớp vi tính)
SPECT/CT	Single photon emission computed tomography/Computed tomography (chụp cắt lớp vi tính bức xạ đơn photon/chụp cắt lớp vi tính)
SUV	Standardized uptake value (giá trị hấp thu chuẩn hóa)
TENIS	Thyroglobulin elevated/negative iodine scintigraphy (thyroglobulin tăng, xạ hình với i-ốt âm tính)
Tg	Thyroglobulin
TKIs	Tyrosine kinase inhibitors (chất ức chế tyrosine kinase)
TSH	Thyroid-stimulating hormone (hóc môn kích thích tuyến giáp)

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. So sánh đặc điểm của ^{123}I , ^{124}I và ^{131}I	13
Bảng 2.1. Chẩn đoán giai đoạn TNM của UTTG TBH theo Liên ủy ban Ung thư Hoa Kỳ	51
Bảng 2.2. Chẩn đoán giai đoạn bệnh UTTG TBH theo Liên ủy ban về Ung thư Hoa Kỳ	52
Bảng 2.3. Phân loại yếu tố nguy cơ ATA 2015	53
Bảng 3.1. Tuổi, giới của bệnh nhân nghiên cứu.....	62
Bảng 3.2. Giai đoạn TNM của BN trước chụp PET/CT theo AJCC 7	64
Bảng 3.3. Đặc điểm di căn hạch của BN.....	65
Bảng 3.4. Đặc điểm di căn xa của BN.....	65
Bảng 3.5. Liên quan giữa giai đoạn TNM với giới tính.....	66
Bảng 3.6. Liên quan giữa yếu tố nguy cơ ATA với giới tính	67
Bảng 3.7. Thời gian xuất hiện tình trạng Tg huyết thanh cao, XHTT với ^{131}I âm tính	67
Bảng 3.8. Số lần điều trị, tổng liều ^{131}I trước khi chụp PET/CT.....	68
Bảng 3.9. Nồng độ Tg, A-Tg, TSH huyết thanh trước chụp PET/CT	69
Bảng 3.10. So sánh nồng độ Tg huyết thanh trước chụp PET/CT theo tuổi, giới và nguy cơ tái phát.....	70
Bảng 3.11. Kết quả siêu âm cổ trước chụp PET/CT.....	70
Bảng 3.12. Số lượng tổn thương phát hiện trên PET và PET/CT.....	71

Bảng 3.13. So sánh số tổn thương phát hiện theo vị trí trên PET và PET/CT.....	71
Bảng 3.14. Liên quan giữa phát hiện di căn xa trên PET/CT với tuổi và giới ..	73
Bảng 3.15. Liên quan giữa di căn xa phát hiện trên PET/CT với nguy cơ tái phát và nồng độ Tghuyết thanh.....	74
Bảng 3.16. Liên quan giữa di căn xa phát hiện trên PET/CT với giai đoạn bệnh ..	74
Bảng 3.17. Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến các yếu tố nguy cơ phát hiện di căn xa trên PET/CT.....	75
Bảng 3.18. Đối chiếu kết quả PET/CT chuyên biệt đầu-cổ và siêu âm cổ	76
Bảng 3.19. So sánh số lượng tổn thương phát hiện trên siêu âm cổ và PET, PET/CT ở 84 BN được chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ	76
Bảng 3.20. Đặc điểm kích thước tổn thương trên PET/CT	77
Bảng 3.21. Đặc điểm giá trị SUVmax của tổn thương trên PET/CT	77
Bảng 3.22. Đối chiếu kết quả PET/CT với kết quả PET.....	80
Bảng 3.23. Liên quan giữa kết quả PET/CT với thời điểm chụp	81
Bảng 3.24. Liên quan giữa kết quả PET/CT với tuổi và giới	81
Bảng 3.25. Liên quan giữa kết quả PET/CT với nguy cơ tái phát và Tg	82
Bảng 3.26. Liên quan giữa kết quả PET/CT với giai đoạn TNM.....	82
Bảng 3.27. Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến các yếu tố tiên lượng kết quả PET/CT dương tính	83
Bảng 3.28. Liên quan giữa nồng độ Tg huyết thanh và kết quả PET/CT.....	84
Bảng 3.29. Thời gian và kết quả theo dõi sau chụp PET/CT	84

Bảng 3.30. ĐỐI CHIẾU KẾT QUẢ PET VÀ PET/CT VỚI KẾT QUẢ MÔ BỆNH HỌC SAU PHẪU THUẬT VÀ THEO DÕI SAU CHỤP PET/CT	85
Bảng 3.31. Giá trị chẩn đoán của PET và PET/CT trong phát hiện UTTG tái phát, di căn.....	85
Bảng 3.32. Giá trị chẩn đoán của PET/CT theo một số đặc điểm lâm sàng và nồng độ Tg.....	87
Bảng 3.33. So sánh giá trị chẩn đoán của PET/CT chuyên biệt đầu-cổ và PET/CT toàn thân.....	88
Bảng 3.34. Phân tích đường cong ROC của giá trị SUVmax trong chẩn đoán UTTG tái phát, di căn.....	89
Bảng 3.35. Thay đổi chiến thuật điều trị sau chụp PET/CT.....	90
Bảng 4.1. So sánh tuổi, giới tính của BN nghiên cứu với các tác giả khác.....	91
Bảng 4.2. So sánh số lần điều trị và tổng liều ¹³¹ I tích lũy giữa các nghiên cứu...96	
Bảng 4.3. So sánh nồng độ Tg huyết thanh giữa các nghiên cứu.....	98
Bảng 4.4. So sánh kết quả PET/CT giữa các nghiên cứu.....	109
Bảng 4.5. Giá trị chẩn đoán UTTG tái phát/di căn của ¹⁸ F-FDG PET/CT của các nghiên cứu.....	113
Bảng 4.6. So sánh tỷ lệ thay đổi chiến thuật điều trị sau chụp PET/CT.....	121

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Bộ lộ gen NIS và GLUT-1 ở BN UTTG biệt hóa cao và kém biệt hóa.....	5
Hình 1.2. Mức độ biểu hiện gen mã hóa NIS SLCA5A5.....	6
Hình 1.3. Xạ hình toàn thân với ^{131}I	12
Hình 1.4. Hình ảnh tế bào tuyến giáp bị choáng sau chụp XHTT chẩn đoán...14	
Hình 1.5. XHTT sau điều trị ^{131}I liều 100 mCi	17
Hình 1.6. Kết quả ^{18}F -FDG PET/CT dương tính giả do hạch viêm phản ứng...29	
Hình 1.7. U hạt do dị vật gây kết quả FDG PET/CT dương tính giả ở BN UTTG biệt hóa sau phẫu thuật.....	29
Hình 1.8. U tuyến nước bọt đa hình thái gây kết quả ^{18}F -FDG PET/CT dương tính giả.....	30
Hình 2.1. Máy xét nghiệm sinh hóa Elecsys 2010.....	45
Hình 2.2. Máy gamma camera GE Millenium	46
Hình 2.3. Máy siêu âm Philips EPIQ 5.....	46
Hình 2.4. Máy PET/CT GE Discovery LighSpeed	47
Hình 2.5. Hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT toàn thân theo mặt cắt đứng dọc.....	49
Hình 2.6. Hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT chuyên biệt đầu-cổ theo mặt cắt đứng dọc sagital.....	50
Hình 2.7. Phân nhóm hạch cổ.....	54
Hình 2.8. Hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT tái phát tại giường tuyến giáp phải và hạch cổ.....	55

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ giới tính.....	63
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ thể mô bệnh học.....	63
Biểu đồ 3.3. Nguy cơ tái phát theo ATA trước chụp PET/CT.....	66
Biểu đồ 3.4. Phân nhóm BN theo số lần điều trị ¹³¹ I	68
Biểu đồ 3.5. Phân nhóm BN theo tổng liều ¹³¹ I tích lũy	69
Biểu đồ 3.6. Số tổn thương phát hiện được trên PET/CT theo các ngưỡng tứ phân vị của nồng độ Tg.....	72
Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ tái phát, di căn theo vị trí phát hiện trên PET/CT	73
Biểu đồ 3.8. Đồ thị tương quan giữa SUVmax và kích thước tổn thương trên PET/CT.....	78
Biểu đồ 3.9. So sánh kích thước của tổn thương theo vị trí trên PET/CT....	79
Biểu đồ 3.10. So sánh SUVmax của tổn thương theo vị trí trên PET/CT.....	79
Biểu đồ 3.11. Kết quả ¹⁸ F-FDG PET và PET/CT	80
Biểu đồ 3.12. So sánh đường cong ROC giữa PET và PET/CT trong chẩn đoán UTTG giáp tái phát, di căn.....	86
Biểu đồ 3.13. Đường cong ROC của giá trị SUVmax trong chẩn đoán UTTG tái phát, di căn.....	89

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Xử trí BN UTTG thể biệt hóa có hội chứng TENIS.....	11
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu.....	58

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTG) là loại bệnh ác tính ngày càng phổ biến, chiếm tỷ lệ 5,1% các bệnh ung thư và đứng thứ năm trong các loại ung thư thường gặp ở nữ giới [18]. Tại Việt Nam, UTTG đứng thứ tám trong các loại ung thư thường gặp ở cả hai giới và đứng thứ sáu trong các loại ung thư thường gặp ở nữ giới [18]. UTTG thể biệt hóa (TBH) bao gồm thể nhú, thể nang và thể tế bào Hurthle chiếm tỷ lệ trên 90% các loại UTTG. Sau khi phẫu thuật cắt giáp và điều trị ^{131}I , thyroglobulin (Tg) được coi là dấu ấn khối u (tumor marker) và xạ hình toàn thân (XHTT) với ^{131}I là hình ảnh đặc hiệu để theo dõi và phát hiện UTTG TBH tái phát, di căn [27],[44],[79].

Trong thực hành lâm sàng, 2 – 15% bệnh nhân (BN) UTTG TBH sau phẫu thuật và điều trị ^{131}I có nồng độ Tg tăng ($> 10 \text{ ng/ml}$) gợi ý UTTG tái phát, di căn nhưng XHTT với ^{131}I lại âm tính [54],[97]. Gần đây, một số tác giả đưa ra khái niệm hội chứng Tg cao và xạ hình với i-ốt âm tính (Thyroglobulin Elevated Negative Iodine Scintigraphy syndrome - TENIS) dành cho các BN nói trên [15],[32],[98]. Ở các BN UTTG TBH có hội chứng TENIS không thể dùng XHTT với I để theo dõi và phát hiện tổn thương tái phát, di căn.

Vì vậy, việc sử dụng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh là cần thiết để phát hiện, đánh giá tổn thương tái phát, di căn ở các BN UTTG TBH sau phẫu thuật và điều trị ^{131}I có hội chứng TENIS. Tuy nhiên, các phương pháp chẩn đoán hình ảnh về hình thể cấu trúc như siêu âm, chụp cắt lớp vi tính (CLVT) và cộng hưởng từ (CHT) có hạn chế nhất định như không đánh giá được tổn thương toàn thân một cách thường quy, khó khăn trong phát hiện tổn thương tái phát, di căn khi các môc giải phẫu thay đổi và tổ chức xơ hóa sau phẫu thuật, xạ trị.

^{18}F -FDG PET/CT có khả năng phát hiện, phân biệt các tổn thương ác tính với đặc điểm tăng chuyển hóa bắt giữ ^{18}F -FDG trong tế bào với các bệnh lý lành

tính thường không bắt giữ hoặc bắt giữ ^{18}F -FDG thấp. Do đó, ^{18}F -FDG PET/CT có thể phân biệt tổ chức hoại tử, xơ hóa sau điều trị với khối u ác tính tồn dư và tổn thương tái phát. Các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh vai trò trung tâm của ^{18}F -FDG PET/CT trong xác định tái phát, di căn và giúp thay đổi chiến thuật điều trị các BN UTTG TBH sau phẫu thuật có hội chứng TENIS. Độ nhạy và đặc hiệu của ^{18}F -FDG PET trong chẩn đoán tái phát, di căn ở BN UTTG TBH sau phẫu thuật từ 82 - 95% [19],[22],[30]. ^{18}F -FDG PET/CT cũng làm thay đổi chiến thuật điều trị ở các BN này từ 44 - 78% [46],[83],[93],[116].

Tại Việt Nam, còn ít tác giả nghiên cứu về hình ảnh và giá trị chẩn đoán của ^{18}F -FDG PET/CT với số lượng đủ lớn ở các BN UTTG TBH sau phẫu thuật và điều trị ^{131}I có nồng độ Tg cao và XHTT với ^{131}I âm tính [1],[2],[3],[4],[5]. Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương quân đội 108 là cơ sở lớn và uy tín trong cả nước đã điều trị ^{131}I và theo dõi cho nhiều BN UTTG TBH sau phẫu thuật trong đó có nhiều BN xuất hiện tình trạng trên. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa sau phẫu thuật có thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình ^{131}I âm tính”** với hai mục tiêu:

1. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hình ảnh ^{18}F -FDG-PET/CT của các bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa đã phẫu thuật và điều trị ^{131}I có nồng độ thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính.*

2. *Đánh giá giá trị chẩn đoán của ^{18}F -FDG-PET/CT ở các bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa đã phẫu thuật và điều trị ^{131}I có nồng độ thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính.*

CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Khái quát chung về ung thư tuyến giáp

UTTĐ là loại bệnh lý ác tính ngày càng phổ biến trên thế giới, chiếm tỷ lệ 5,1% các bệnh ung thư và đứng thứ năm trong các loại ung thư thường gặp ở nữ giới. Năm 2018 trên thế giới ước tính có khoảng 567.233 ca UTTĐ mới được chẩn đoán và 41.071 ca tử vong do UTTĐ. Tần suất mắc bệnh thay đổi tùy theo vùng địa lý, lứa tuổi và giới tính. Tần suất mắc bệnh ở nữ giới (10,2/100.000) cao gấp ba lần ở nam giới (3,1/100.000). Tại Việt Nam, UTTĐ đứng thứ tám trong các loại ung thư thường gặp ở cả hai giới và đứng thứ sáu trong các loại ung thư thường gặp ở nữ giới. Năm 2018 ước tính có 5.418 ca mới mắc UTTĐ, trong đó nữ giới chiếm 4/5 với 4.538 ca và chỉ có 528 ca tử vong do UTTĐ. Tần suất mắc bệnh ở nữ giới 9,3/100.000 dân, ở nam giới là 1,8/100.000 dân, tỷ lệ nữ/nam là 5/1 [18].

Một số yếu tố nguy cơ của UTTĐ bao gồm: tuổi cao, nữ giới, di truyền, tiền sử chiếu xạ, bị các bệnh lý tuyến giáp (bướu, nhân giáp, viêm tuyến giáp). Theo phân loại mô bệnh học, UTTĐ được chia thành bathể chính được sử dụng trong thực hành lâm sàng và nghiên cứu gồm: (1) UTTĐ TBH (ung thư thể nhú và thể nhú nang, thể nang, thể tế bào Hurthle) chiếm 97%, trong đó UTTĐ thể nhú chiếm 90%, thể nang chiếm 4,5%; (2) UTTĐ thể tuỷ (1,7%) và (3) UTTĐ thể không biệt hoá (0,8%) [79].

Các biện pháp chính điều trị UTTĐ TBH bao gồm: phẫu thuật, điều trị¹³¹I và điều trị ức chế TSH. Chiến thuật điều trị phụ thuộc vào thể bệnh, giai đoạn bệnh và yếu tố nguy cơ tái phát [27],[44],[79]. UTTĐ TBH có đặc tính bắt giữ¹³¹I và sản xuất Tg, có tiên lượng tốt với tỷ lệ sống thêm sau 10 năm 91%, tuy

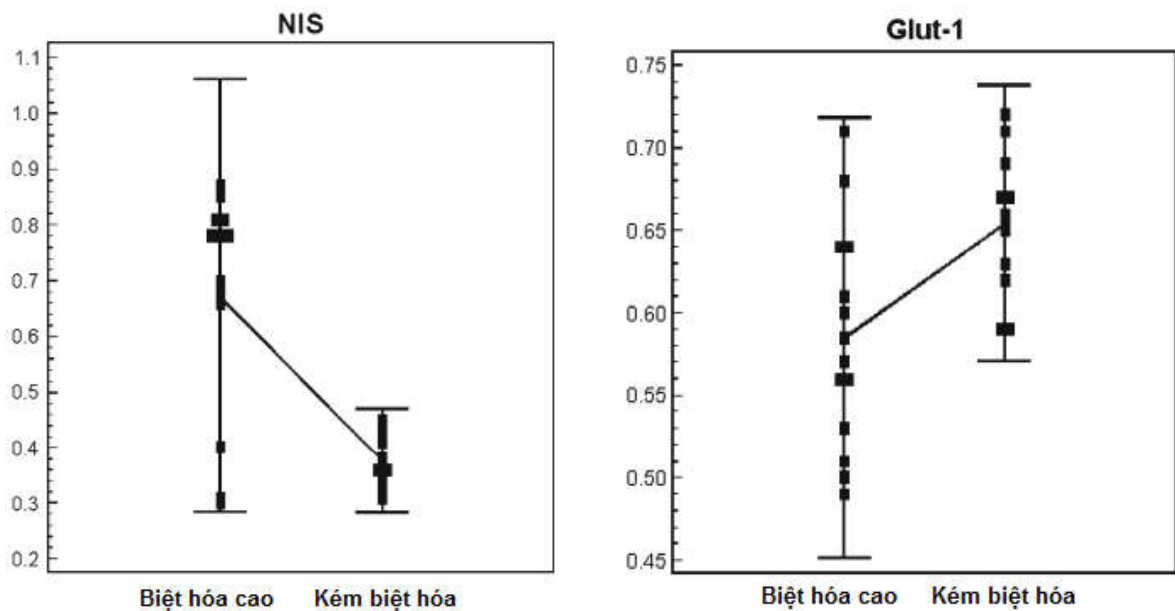
nhiên có tỷ lệ tái phát, di căn sau điều trị khá cao (23,8%) [76]. Sau khi phẫu thuật cắt giáp và điều trị xóa mô giáp bằng ^{131}I , Tg được coi là dấu ấn khối u và XHTT với ^{131}I là hình ảnh đặc hiệu trong theo dõi và phát hiện UTTBN UTTG TBH tái phát, di căn [44],[79]. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, 2 – 15% BN UTTG TBH sau phẫu thuật có nồng độ Tg huyết thanh tăng gợi ý UTTG tái phát, di căn nhưng XHTT với ^{131}I âm tính [15],[54],[97].

1.2. Cơ chế của tình trạng tăng Tg huyết thanh và XHTT với ^{131}I âm tính ở BN UTTG TBH

Tg huyết thanh và XHTT với ^{131}I là haixét nghiệm cơ bản để theo dõi các BN UTTGTBH sau phẫu thuật và điều trị xóa mô giáp còn lại bằng ^{131}I [44],[79]. Thông thường có sự phù hợp giữa nồng độ Tg huyết thanh và kết quả XHTT. Trong trường hợp UTTGTBH tái phát, di căn, nồng độ Tg huyết thanh thường tăng đi kèm với kết quả XHTT với ^{131}I dương tính và ngược lại nếu UTTG TBH được điều trị khỏi, thường không định lượng được Tg huyết thanh và kết quả XHTT âm tính. Tuy nhiên ở một số BN UTTG TBH lại có tình trạng Tg huyết thanh tăng cao trong khi XHTT với ^{131}I lại âm tính. Tình trạng này là do tế bào UTTG TBH trong quá trình tiến triển bị giảm tính biệt hóa dẫn đến giảm hoặc mất khả năng bắt giữ i-ốt nhưng vẫn duy trì khả năng sản xuất Tg. Các nghiên cứu sâu hơn về phân tử và gen chịu trách nhiệm chi phối việc vận chuyển i-ốt qua màng tế bào tuyến giáp đã chứng tỏ điều này.

Mặc dù i-ốt phóng xạ đã được sử dụng trong chẩn đoán và điều trị UTTG trong hơn 70 năm qua nhưng cho đến năm 1996 mới tìm ra cơ chế phân tử của sự bắt giữ i-ốt vào tế bào tuyến giáp [26]. I-ốt được vận chuyển tích cực vào tuyến giáp thông qua một glycoprotein ở màng tế bào có tên là chất đồng vận natri - i-ốt (sodium iodine symporter – NIS). NIS điều phối sự bắt giữ i-ốt vào tế bào tuyến giáp lành và tế bào UTTG. Sự bộc lộ của NIS có liên quan thuận với

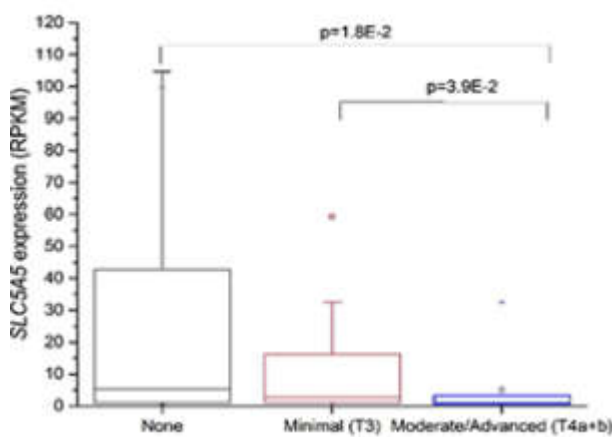
kết quả điều trị i-ốt phóng xạ ở các BN UTTG di căn [24]. Tuy nhiên, có sự đối nghịch giữa sự bộc lộ của gen NIS và gen điều khiển hệ thống vận chuyển glucose (glucose transporter-1 – GLUT) ở tế bào UTTG thể nhú (**Hình 1.1**) [58]. Sự bộc lộ gen NIS nhiều hơn trong UTTG biệt hóa cao so với UTTG biệt hóa thấp dẫn đến độ nhạy cao của chụp xạ hình với i-ốt phóng xạ và độ nhạy thấp của ^{18}F -FDG PET trong phát hiện UTTG di căn. Ngược lại đối với UTTG biệt hóa thấp ^{18}F -FDG PET sẽ có độ nhạy cao hơn trong phát hiện UTTG di căn so với xạ hình với i-ốt phóng xạ [66]. Đây còn gọi là “hiện tượng đối nghịch” (flip – flop phenomenon) trong UTTG [35]. Thậm chí hiện tượng này còn có thể xảy ra ngay bên trong một tổn thương UTTG di căn có thước lớn [33].



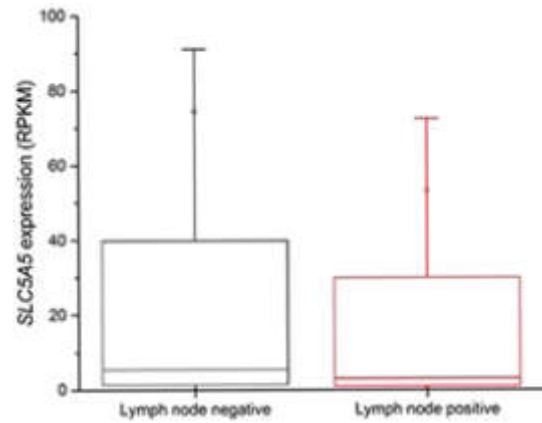
Hình 1.1. Bộc lộ gen NIS và GLUT-1 ở BN UTTG biệt hóa cao và kém biệt hóa [58]

Sự khác biệt về bộc lộ gen NIS không những được phát hiện giữa khối u nguyên phát và tổn thương di căn mà còn giữa các tổn thương di căn UTTG với nhau. Tác giả So YK(2012) nhận thấy mức độ bộc lộ NIS ở 50% vị trí di căn UTTG không phù hợp với khối u nguyên phát. Hơn nữa, mức độ bộc lộ gen NIS ở các hạch di căn cũng không phù hợp với nhau trên cùng một BN [99]. Điều đó cho thấy sự không đồng nhất về mức độ bộc lộ NIS trong UTTG và cần kết hợp

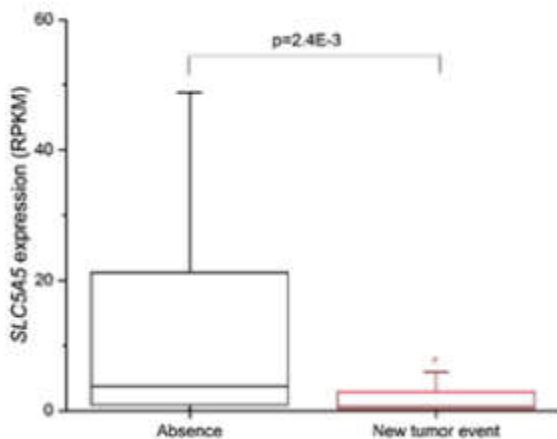
các phương pháp chẩn đoán hình ảnh phân tử không xâm nhập như xạ hình với i-ốt phóng xạ, SPECT/CT và PET/CT để đánh giá tình trạng này, từ đó giúp định hướng điều trị thích hợp [77]. Do đa số nguyên nhân gây tử vong trong UTTG đều do các tổn thương tái phát, di căn tại chỗ gây chèn ép nên trong xử trí BN UTTG di căn, tác giả Chung JK (2014) đề xuất nên điều trị theo tổn thương (lesionalized therapy) hơn là điều trị theo kinh nghiệm hay cá thể hóa điều trị [23].



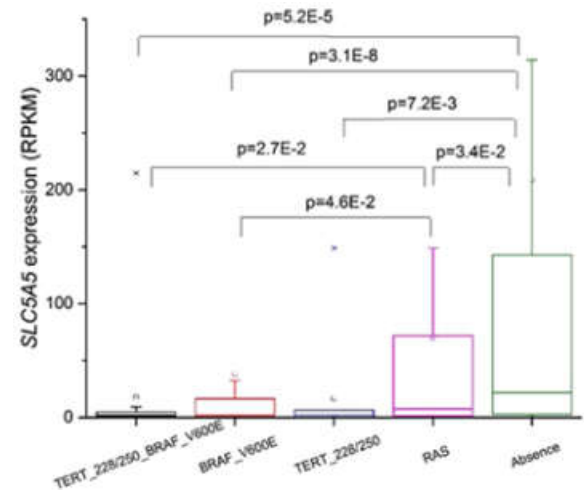
(A) Biểu hiện thấp hơn ở khối u T4 so với T3 và T3 so với T1-2



(B) Biểu hiện thấp hơn ở BN di căn hạch so với không di căn hạch



(C) Biểu hiện thấp hơn ở BN di căn xa so với không di căn xa



(D) Biểu hiện thấp hơn ở BN có đột biến gen $TERT$, $BRAF^{V600E}$ và RAS so với BN không có đột biến

Hình 1.2. Mức độ biểu hiện gen mã hóa NIS $SLC5A5$ [108]

Nghiên cứu sâu hơn, tác giả Tavares C và cs nhận thấy NIS được mã hóa bởi gen SLC5A5 và chỉ hoạt động khi được tập trung ở màng tế bào. Gen này được bộc lộ ở mức độ thấp trong UTTG có xâm nhập mạch máu, xâm lấn ra ngoài tuyến giáp và có đột biến BRAFV600E. Hơn nữa, các khối u kích thước lớn, có tái phát tại chỗ tại vùng và/hoặc di căn xa hoặc có đột biến RAS, BRAF và/hoặc TERTp bộc lộ SLC5A5 thấp hơn có ý nghĩa. Sự bộc lộ SLC5A5 mRNA thấp hơn có liên quan với các đặc điểm về độ ác tính của khối u cũng như các đột biến chính của các gen BRAF, RAS và TERTp (**Hình 1.2**). Đột biến của các gen này dường như làm giảm sự biểu hiện và sự tập trung của NIS ở màng tế bào. Sự biểu hiện SLC5A5 mRNA cung cấp nhiều thông tin hơn về độ ác tính cũng như các yếu tố tiên lượng sự bộc lộ của NIS trong UTTG[108].

Tóm lại, cơ chế của tình trạng tăng Tg huyết thanh và XHTT với ^{131}I âm tính ở BN UTTG TBH là do tế bào UTTG giảm hoặc mất khả năng bắt giữ i-ốt nhưng vẫn duy trì khả năng sản xuất Tg. Cơ chế phân tử và gen của hiện tượng này có liên quan đến sự giảm bộc lộ của hệ thống NIS ở màng tế bào tuyến giáp và gen SLC5A5 chi phối hệ thống này cũng như các đột biến gen BRAF, RAS và TERTp trong khi tế bào tuyến giáp vẫn duy trì khả năng sản xuất Tg. Đây là cơ sở để nghiên cứu phát triển các phương pháp điều trị hiệu quả cho BN UTTG thể biệt hóa tái phát, di căn kháng với điều trị i-ốt phóng xạ. Hiện nay, một số nghiên cứu đang tìm cách phục hồi lại sự bộc lộ hệ thống NIS ở các tế bào UTTG di căn bằng cách sử dụng các yếu tố làm tái biệt hóa tế bào UTTG kém biệt hóa như retinoic axit cùng với i-ốt phóng xạ, sử dụng TKIs hoặc chất chuyển NIS protein đến màng tế bào [24],[36]. Ngoài ra, liệu pháp gen để phục hồi sự bộc lộ hệ thống NIS làm tăng sự nhạy cảm với điều trị ^{131}I cũng đang được nghiên cứu thực nghiệm trên động vật và trong tương lai có thể sẽ được áp dụng trên người [59].

1.3. Chẩn đoán, xử trí UTTG TBH sau phẫu thuật có Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính

1.3.1. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của BN UTTG TBH sau phẫu thuật có Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính chủ yếu là triệu chứng của tổn thương tái phát, di căn nên không đặc hiệu và chẩn đoán chủ yếu dựa vào cận lâm sàng.

❖ *Triệu chứng lâm sàng*

- Đa số BN thường không có triệu chứng. BN có thể sờ thấy khối u vùng tuyến giáp hoặc hạch cổ nhóm II đến VI, đặc điểm u, hạch rắn chắc, di động tốt hoặc kém do dính sau phẫu thuật, xạ trị.
- BN có thể nuốt vướng, nói khàn, khó thở nếu khối u và hạch tái phát, di căn kích thước lớn gây xâm lấn, chèn ép.
- BN có thể đau xương, gãy xương bệnh lý, khó thở, đau đầu, liệt khu trú khi có di căn xa vào xương, phổi, não...

❖ *Cận lâm sàng*

- Định lượng nồng độ Tg huyết thanh: là tumor marker có giá trị cao trong theo dõi phát hiện tái phát và di căn ở UTTG TBH sau phẫu thuật.
- Siêu âm cổ: có độ nhạy cao và rất có giá trị trong theo dõi tổn thương tái phát, di căn hạch cổ ở BN UTTG TBH sau phẫu thuật và điều trị ^{131}I . Siêu âm còn giúp định vị sinh thiết kim nhỏ các tổn thương nghi ngờ.
- X quang phổi, xương: có thể phát hiện tổn thương di căn phổi, xương kích thước lớn, không phát hiện được tổn thương kích thước nhỏ hoặc ở trung thất.
- Chụp CLVTT và CHT: đánh giá vị trí, số lượng cũng như mức độ xâm lấn của tổn thương tái phát, di căn hạch và di căn xa.
- ^{18}F -FDG PET/CT: rất có giá trị trong phát hiện tổn thương tái phát, di căn hạch và di căn xa, định hướng cho chọc hút tế bào bằng kim nhỏ và sinh thiết, thay đổi chiến thuật điều trị và tiên lượng BN.

- Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (fine needle aspiration – FNA): là phương pháp có giá trị cao trong chẩn đoán các tổn thương nghi ngờ tái phát, di căn vùng cổ trên siêu âm, thường tiến hành dưới hướng dẫn siêu âm.
- Sinh thiết: cho chẩn đoán mô bệnh học có giá trị quyết định, đòi hỏi phải sinh thiết đúng và đủ bệnh phẩm u hoặc hạch nghi ngờ tái phát, di căn.

❖ *Chẩn đoán*

Chẩn đoán UTTG TBH sau phẫu thuật có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trong đó FNA dưới hướng dẫn siêu âm và sinh thiết đóng vai trò quyết định. ^{18}F -FDG PET/CT có vai trò quan trọng trong phát hiện tổn thương tái phát, di căn, định hướng cho FNA và sinh thiết, thay đổi chiến thuật điều trị và tiên lượng.

1.3.2. Xử trí UTTG TBH sau phẫu thuật và điều trị ^{131}I có Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính

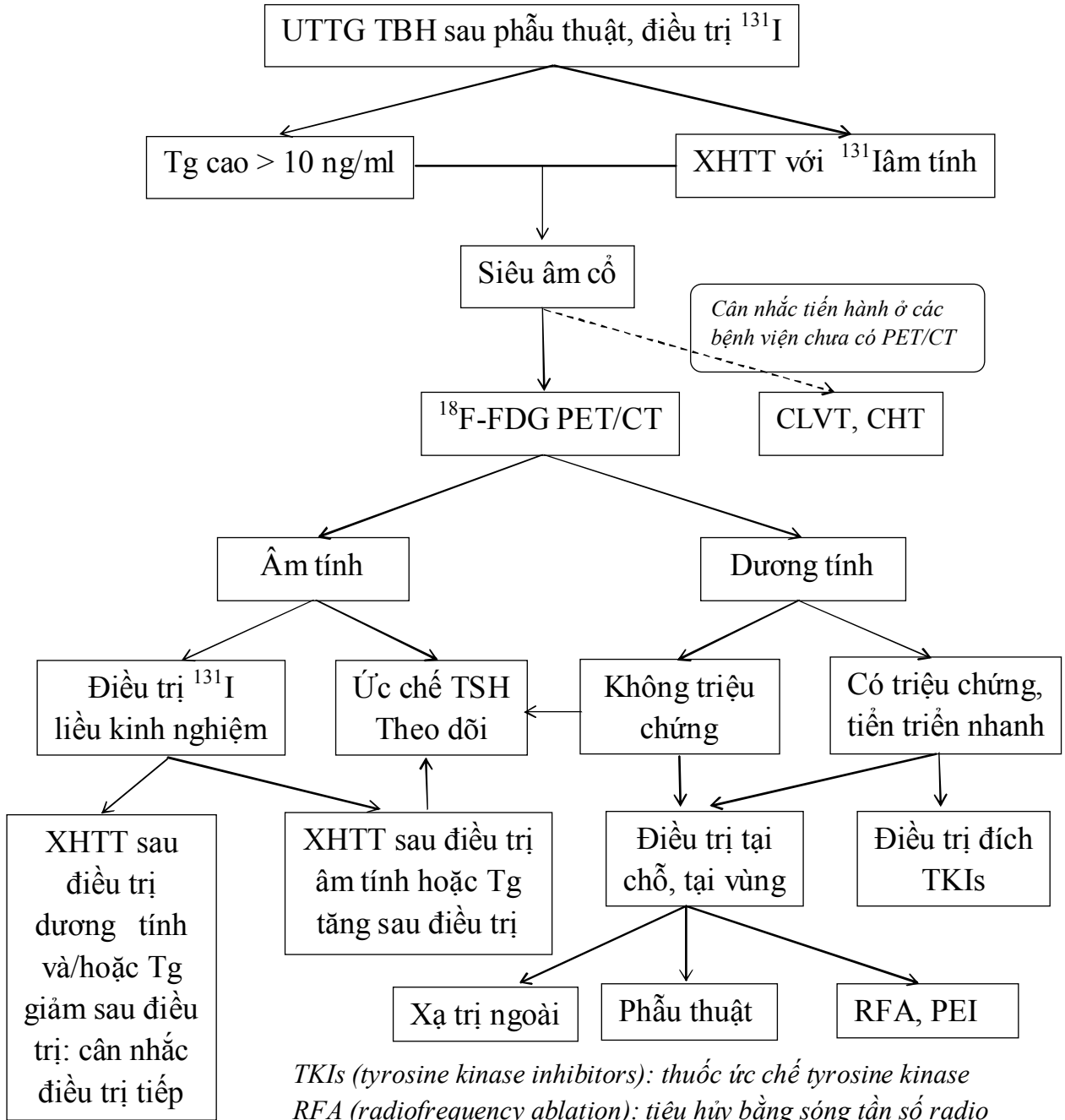
Trong tình huống này trước tiên cần phải tìm nguyên nhân có thể gây ra kết quả XHTT âm tính giả hoặc Tg dương tính giả. Tình trạng Tg dương tính giả có thể xảy ra do ảnh hưởng của các kháng thể kháng Tg hoặc kháng thể dị loài. Một số nguyên nhân có thể gây kết quả XHTT âm tính giả như nồng độ TSH tăng chưa đủ > 30 IU/ml, BN đã bị nhiễm i-ốt trước đó (như sử dụng thuốc cản quang i-ốt hoặc không kiêng các thực phẩm và thuốc có chứa i-ốt trước khi chụp xạ hình), vi di căn lan tỏa kích thước quá nhỏ không thể phát hiện được trên XHTT hoặc UTTG giảm biệt hóa vẫn còn khả năng sản xuất Tg nhưng đã mất khả năng bắt giữ i-ốt. Để loại trừ khả năng BN bị nhiễm i-ốt, có thể xét nghiệm định lượng nồng độ i-ốt trong máu hoặc nước tiểu và cân nhắc chụp lại XHTT sau 4-6 tuần sau khi i-ốt đã thải trừ khỏi cơ thể. Để đánh giá chính xác hơn tổn thương vi di căn có thể dùng XHTT với ^{123}I do có chất lượng hình ảnh và độ phân giải tốt hơn so với XHTT với ^{131}I [15],[119].

Sau khi đã loại trừ được các yếu tố gây nhiễu nói trên, BN cần được tiến hành siêu âm cổ để phát hiện di căn hạch cổ. Việc phát hiện hạch cổ bằng siêu âm là rất quan trọng vì đa số hạch cổ di căn trong UTTG không có hệ thống NIS và do đó không bắt giữ i-ốt[15],[27].

BN nên được chỉ định chụp ^{18}F -FDGPET/CT toàn thân nếu nồng độ Tg huyết thanh khi được TSH kích thích > 10 ng/ml. Nếu kết quả PET/CT dương tính có thể cân nhắc phẫu thuật với tổn thương tái phát, di căn khu trú, hoặc xạ trị ngoài nếu tổn thương không có khả năng phẫu thuật, hóa trị hoặc điều trị đích nếu tổn thương tái phát, di căn nhiều vị trí tiến triển nhanh. Nếu kết quả chụp ^{18}F -FDGPET/CT âm tính, có thể cân nhắc việc điều trị một liều ^{131}I theo kinh nghiệm (100-200 mCi) với mục đích xác định vị trí tái phát, di căn và điều trị[27],[44],[82],[119]. Các yếu tố nên cân nhắc khi lựa chọn BN điều trị liều ^{131}I theo kinh nghiệm bao gồm mức độ tăng của Tg và kết quả ^{18}F -FDG PET/CT. Nên chụp ^{18}F -FDG PET/CT trước khi tiến hành điều trị liều i-ốt phóng xạ theo kinh nghiệm vì các khối u dương tính với ^{18}F -FDG PET/CT thường không bắt giữ i-ốt phóng xạ và do đó điều trị i-ốt phóng xạ thường cho kết quả điều trị kém hơn ở các BN này[42],[69],[89],[118]. Các nghiên cứu cho thấy chiến thuật xử trí này có thể giúp xác định vị trí bệnh tái phát ở 50% số BN [91],[112].

Hướng dẫn của Hội tuyến giáp Hoa Kỳ năm 2015 và Mạng lưới Ung thư toàn diện Quốc gia Hoa Kỳ đều khuyến cáo chụp ^{18}F -FDG PET/CT cho các BN UTTG TBH có Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính. Cân nhắc điều trị ^{131}I liều kinh nghiệm 100 – 200 mCi cho các BN có Tg tăng > 10 ng/ml và XHTT âm tính khi các phương pháp chẩn đoán hình ảnh không phát hiện được tổn thương. Nguy cơ của tích lũy i-ốt phóng xạ liều cao cần được xem xét cân bằng với lợi ích lâu dài chưa rõ ràng của điều trị. Nếu XHTT sau điều trị i-ốt phóng xạ liều kinh nghiệm âm tính, BN cần được coi là kháng i-ốt phóng xạ và không nên tiếp tục điều trị bằng ^{131}I . BN nên được xét chỉ định điều trị đích bằng

các thuốc ức chế tyrosine kinase nếu tổn thương tiến triển trong quá trình theo dõi [44]. Có thể cân nhắc chụp CLVT cổ - ngực , CHT vùng đầu-cổ tại các cơ sở không có PET/CT hoặc khi cần đánh giá thêm mức độ xâm lấn của tổn thương. Chiến thuật xử trí BN UTTG TBH có Tgcao và XHTT với ¹³¹I âm tính được tóm tắt trong sơ đồ 1.1.



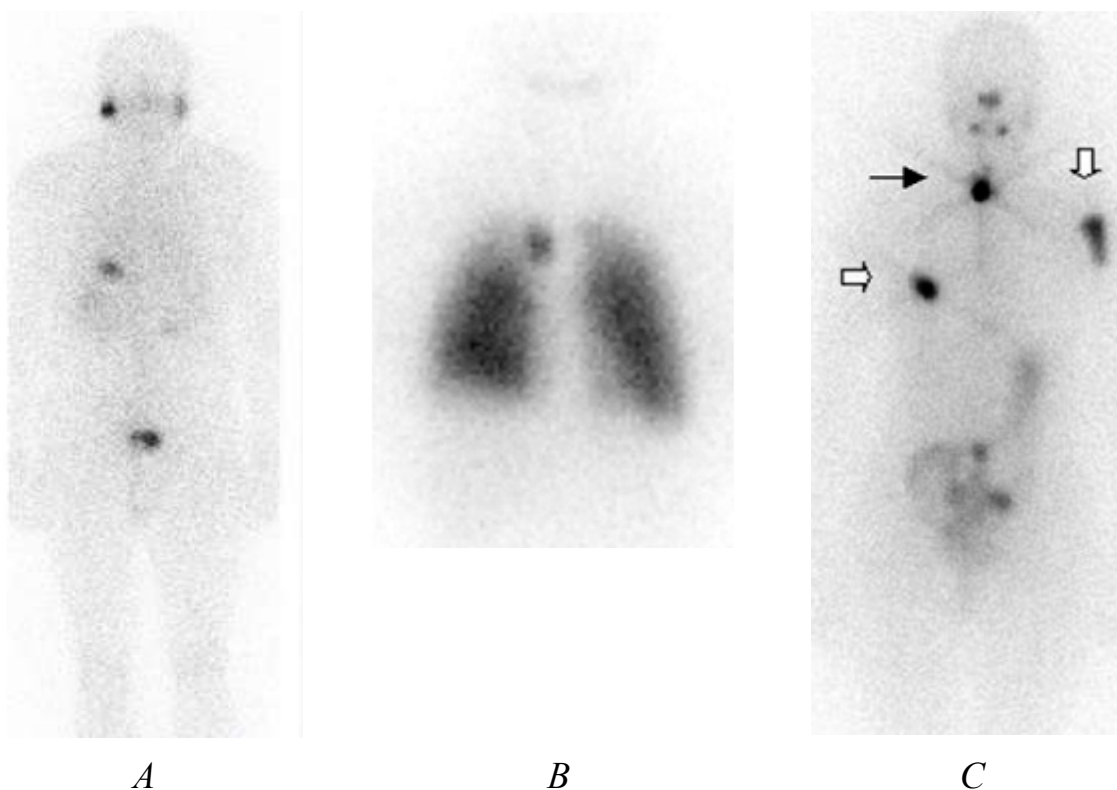
TKIs (tyrosine kinase inhibitors): thuốc ức chế tyrosine kinase
 RFA (radiofrequency ablation): tiêu hủy bằng sóng tần số radio
 PEI (percutaneous ethanol injection): tiêm cồn qua da

Sơ đồ 1.1. Xử trí BN UTTGT TBH có Tg cao và XHTT với ¹³¹I âm tính[15],[79]

1.4. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng trong UTTGTBH sau phẫu thuật có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính

1.4.1. Xạ hình toàn thân với ^{131}I

XHTT với ^{131}I là một phương pháp chẩn đoán quan trọng được thực hiện thường quy để phát hiện tái phát và di căn của UTTG TBH sau phẫu thuật[27],[79]. XHTT được chụp bằng các máy gamma camera, có thể kết hợp với chụp SPECT/CT để tăng độ chính xác khi phát hiện vị trí tổn thương. Do UTTG có thể di căn đến nhiều vị trí khác nhau của cơ thể nên việc chụp XHTT là cần thiết. Tuy nhiên, trong lâm sàng thường chụp xạ hình từ đầu đến dưới đầu gối của BN vì UTTG hiếm khi di căn xa đến vùng dưới đầu gối (**Hình 1.3**).



Hình 1.3. Xạ hình toàn thân với ^{131}I : âm tính (A), di căn hai phổi lan tỏa (B), mô giáp còn lại sau phẫu thuật và di căn xương cánh tay trái, xương sườn phải tại vị trí mũi tên (C) [10]

Tại Hoa Kỳ và các nước phát triển trước kia thường sử dụng ^{131}I để chụp XHTT nhưng gần đây người ta tăng cường sử dụng ^{123}I và trong tương lai không

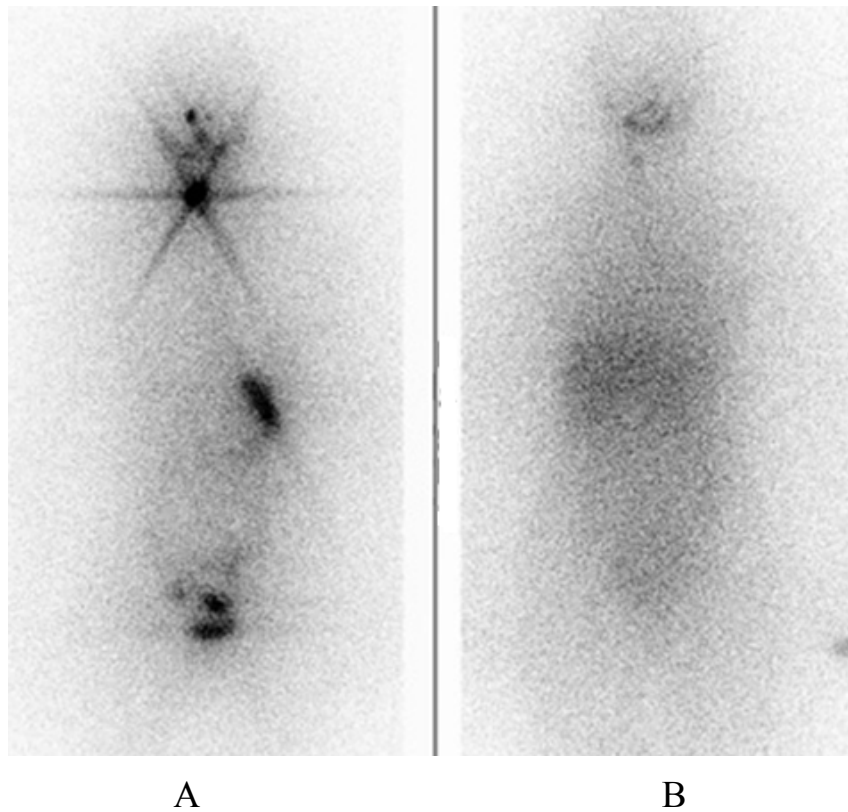
xa sẽ sử dụng ^{124}I (phát bức xạ positron) [10]. Tại Việt Nam hiện nay ^{131}I vẫn là đồng vị phóng xạ chủ yếu được sử dụng để chụp XHTT cho BN UTTG. Các gamma camera được dùng để chụp XHTT với ^{131}I hoặc ^{123}I (phát tia gamma), còn để chụp XHTT với ^{124}I cần sử dụng các máy PET. Các đặc điểm và ưu nhược điểm của ^{123}I , ^{124}I và ^{131}I được tóm tắt trong bảng 1.1.

Bảng 1.1. So sánh đặc điểm của ^{123}I , ^{124}I và ^{131}I [10]

Đặc điểm	^{123}I	^{124}I	^{131}I
Kiểu phân rã phóng xạ	Bắt giữ electron	Phát positron	Phát tia β
Thời gian bán rã (half-life)	13,6 giờ	4,2 ngày	8,02 ngày
Phương thức sản xuất	Cyclotron	Cyclotron	Lò phản ứng
Năng lượng gamma (keV)	159	511	364
Giá cả	Đắt	Rất đắt	Rẻ
Sự sẵn có	Có	Hiếm	Có
Có khả năng điều trị	Không	Có	Có
Gây hiện tượng choáng váng	Không	Có thể	Có
Nguy cơ cho nhân viên y tế	Thấp	Trung bình	Trung bình
Sự cần thiết về an toàn bức xạ cho BN và cộng đồng	Không	Có	Có
Chất lượng hình ảnh	Tốt	Tuyệt vời	Trung bình
Chụp sau 48 giờ	Không	Có	Có
Yêu cầu máy chụp PET	Không	Có	Không
Chụp cắt lớp (thường quy)	Không	Có	Không
Tích hợp với các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác	Không	Có	Không

Hai vấn đề chính ảnh hưởng đến việc sử dụng XHTT chẩn đoán trong theo dõi BN UTTG TBH là khả năng gây choáng (stunning) cho tế bào UTTG và sự

chính xác của kết quả xạ hình (**Hình 1.4**). XHTT chẩn đoán có giá trị nhất trong theo dõi BN UTTG TBH khi chỉ có rất ít hoặc không còn mô giáp bình thường sót lại sau phẫu thuật. Các tổn thương không phát hiện được trên XHTT chẩn đoán, bất kể liều chẩn đoán là bao nhiêu, đôi khi có thể nhìn thấy trên XHTT sau điều trị với một liều ^{131}I cao hơn. Khi XHTT sau điều trị không phát hiện sự bắt giữ i-ốt phóng xạ bên ngoài giường tuyến giáp thì XHTT chẩn đoán sau đó thường có độ nhạy thấp và không nên thực hiện ở các BN UTTG TBH có nguy cơ thấp [27].



Hình 1.4. Hình ảnh tế bào tuyến giáp bị choáng (stunning) sau chụp XHTT chẩn đoán: (A) XHTT chẩn đoán sau phẫu thuật cắt giáp với 2 mCi ^{131}I bắt xạ tại giường tuyến giáp; (B) XHTT sau điều trị 100 mCi 7 ngày không thấy bắt xạ tại giường tuyến giáp do hiện tượng stunning[10].

Chụp XHTT thường được chỉ định vào năm thời điểm trong quá trình điều trị và theo dõi BN UTTG thể biệt hóa sau phẫu thuật.

❖ *Chụp XHTT sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ*

Tiến hành 4-6 tuần sau khi BN đã phẫu thuật cắt giáp toàn bộ, trước khi điều trị xóa mô giáp bằng ^{131}I . Chụp XHTT ở thời điểm này với ba mục đích:

- Đánh giá mức độ và phân bố của mô giáp còn lại sau phẫu thuật.
- Đánh giá uptake (định lượng) i-ốt phóng xạ tại giường tuyến giáp và từ đó quyết định liều điều trị xóa mô giáp còn lại sau phẫu thuật thay vì điều trị liều xóa mô theo kinh nghiệm.
- Đánh giá sự hiện diện của di căn hạch cổ, di căn xương, phổi hoặc não có thể ảnh hưởng đến chiến thuật điều trị trước mắt BN.

XHTT chẩn đoán sau phẫu thuật cung cấp thông tin có thể làm thay đổi hướng xử trí lâm sàng của BN từ 25–53% [27]. Tuy nhiên, XHTT chẩn đoán trước xóa mô giáp có thể làm giảm tỷ lệ xóa mô giáp thành công do nguy cơ gây choáng tế bào tuyến giáp (stunning), nhất là khi dùng với liều 5mCi ^{131}I . Vì vậy, nên sử dụng ^{123}I liều 1,5 – 3 mCi để chụp XHTT chẩn đoán trước điều trị do có chất lượng hình ảnh tốt và không gây hiện tượng choáng (stunning) cho tế bào tuyến giáp. Nếu sử dụng ^{131}I thì nên uống liều thấp 1– 3 mCi để tránh gây hiện tượng choáng (stunning) cho tế bào tuyến giáp. Nên kết hợp SPECT/CT để tăng độ chính xác khi xác định vị trí tổn thương phát hiện trên XHTT chẩn đoán. Liều ^{131}I điều trị nên được sử dụng sau thời điểm uống liều chẩn đoán 72 giờ (ATA 2015 khuyến cáo mức độ yếu và mức chứng cứ thấp) [44]. Do đó, hiện nay nhiều cơ sở vẫn tiến hành XHTT chẩn đoán trước điều trị xóa mô giáp còn lại sau phẫu thuật, trong khi một số cơ sở khác không tiến hành xét nghiệm này [10].

❖ *Theo dõi sau điều trị phát hiện UTTG tái phát*

Còn được gọi là chụp xạ hình thăm dò (diagnostic scan). Được tiến hành 6 tháng sau lần đầu tiên điều trị xóa mô giáp còn lại, sau đó chụp định kỳ với khoảng cách thời gian tăng dần. Tuy nhiên, do việc định lượng Tg huyết thanh

được sử dụng ngày càng rộng rãi như một dấu ấn ung thư (tumor maker) trong UTTG, nhiều cơ sở tại Hoa Kỳ đã ngừng việc tiến hành chụp XHTT chẩn đoán trong theo dõi thường quy BN UTTGTBH [10]. Theo Hướng dẫn của Hội tuyến giáp Hoa Kỳ năm 2015, các BN UTTG TBH có nguy cơ thấp và nồng độ Tg huyết thanh khi đang sử dụng hormon tuyến giáp không phát hiện được, kháng thể kháng Tg âm tính, siêu âm hạch cổ âm tính (đáp ứng hoàn toàn) không nên chụp XHTT chẩn đoán thường quy trong quá trình theo dõi. Chụp XHTT chẩn đoán sau điều trị xóa mô giáp còn lại 6-12 tháng có thể có giá trị trong theo dõi các BN UTTG TBH có nguy cơ trung bình hoặc nguy cơ cao nhưng cần được thực hiện với ^{123}I hoặc liều thấp ^{131}I . Nên tiến hành chụp SPECT/CT khi phát hiện các tổn thương trên hình ảnh XHTT 2 chiều để xác định vị trí tổn thương chính xác hơn và phân biệt với các hình ảnh bắt giữ i-ốt phóng xạ không đặc hiệu [44].

❖ *XHTT tiến hành 6 – 18 tháng sau điều trị ^{131}I lần đầu tiên*

Mục đích để có một hình ảnh xạ hình góc mới để so sánh với các hình ảnh xạ hình tiếp theo khi có nghi ngờ tái phát, di căn.

❖ *XHTT chẩn đoán khi nghi ngờ UTTG tái phát tại chỗ hoặc di căn*

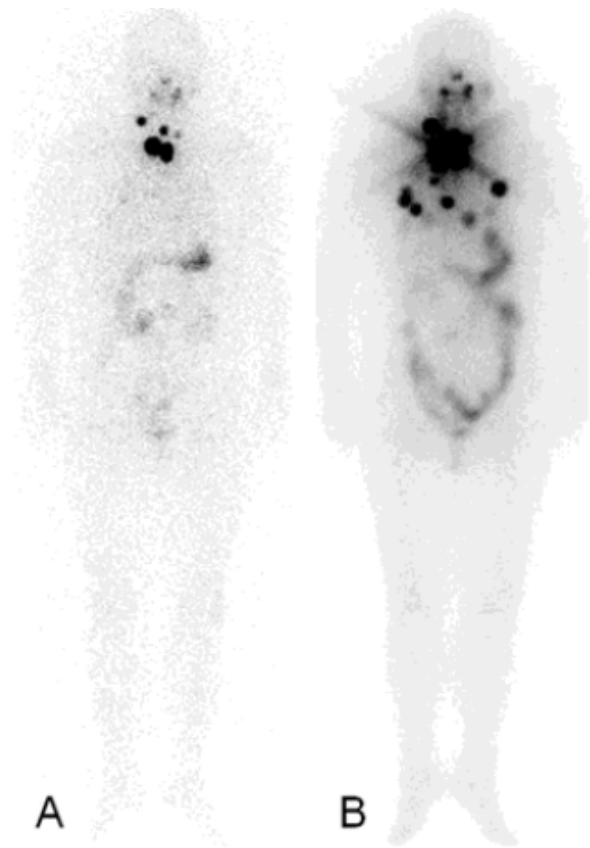
Được tiến hành khi UTTG tái phát đã được xác định hoặc nghi ngờ dựa trên nồng độ Tg huyết thanh tăng, kết quả tế bào học chọc hút hạch bằng kim nhỏ dương tính, thăm khám lâm sàng phát hiện một khối u mới hoặc hình ảnh siêu âm, chụp CLVT, CHT, PET/CT gợi ý ung thư tái phát. Mục đích của việc chụp xạ hình tại thời điểm này phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng của BN. Nếu nồng độ Tg huyết thanh của BN tăng, mục đích của chụp xạ hình có thể là xác định vị trí ung thư tái phát có khả năng phẫu thuật được không hoặc quyết định liệu tế bào ung thư có bắt giữ i-ốt phóng xạ hay không và do đó việc điều trị bằng i-ốt phóng xạ có đem lại lợi ích cho BN hay không. Tuy nhiên, nếu phát hiện thấy một khối u mới và kết quả tế bào học chọc hút bằng kim nhỏ dương

tính thì mục đích của chụp xạ hình là để xác định liệu khối u đó có khả năng điều trị bằng i-ốt phóng xạ hay không và liệu sự di căn ở các vị trí khác có thể làm thay đổi chiến thuật điều trị hay không [10].

❖ **Chụp xạ hình toàn thân sau điều trị**

Tiến hành sau điều trị BN bằng i-ốt phóng xạ 2-10 ngày. Chụp XHTT sau điều trị có ưu điểm hơn so với chụp XHTT ở các thời điểm khác do liều i-ốt phóng xạ để điều trị cao hơn rất nhiều so với liều chẩn đoán. Vì vậy, chụp XHTT sau điều trị có thể phát hiện được mô giáp còn lại hoặc các di căn không phát hiện được bằng chụp XHTT ở các thời điểm khác. Các nghiên cứu cho thấy XHTT sau điều trị giúp phát hiện thêm các tổn thương mới với tỷ lệ từ 6 – 13% so với XHTT trước điều trị (**Hình 1.5**) [44]. Mặc dù kết quả XHTT sau điều trị không làm thay đổi ngay chiến thuật điều trị của BN nhưng nó có thể sẽ ảnh hưởng đến việc theo dõi và đánh giá BN sau này.

Hình 1.5. XHTT sau điều trị ^{131}I liều 100 mCi: phát hiện tổn thương di căn hai phổi (hình B) không phát hiện được trên XHTT chẩn đoán với ^{131}I liều 2 mCi (hình A). [10]



Trong XHTT với ^{131}I thường gặp hiện tượng dương tính giả và các yếu tố gây nhiễu (artifacts). ^{131}I có thể bị bắt giữ sinh lý ở một số nơi trong cơ thể như tuyến nước bọt mang tai, tuyến nước bọt dưới hàm, vùng mũi và hầu họng, tuyến ức, tim, thực quản, dạ dày, ruột, gan, bàng quang. Kết quả xạ hình dương tính giả có thể gặp khi BN có u nang buồng trứng, răng sâu. Các artifact trên XHTT có thể gặp là hiện tượng hiệu ứng ngôi sao (“star” artifact) khi một tổn vị trí bắt giữ i-ốt phóng xạ rất nhiều sẽ làm lu mờ các tổn thương khác bắt giữ i-ốt phóng xạ ít hơn. Có thể không thấy sự bắt giữ i-ốt sinh lý ở các tổ chức và cơ quan trong cơ thể do kỹ thuật viên lựa chọn sai đỉnh năng lượng khi chụp xạ hình (off-peak artifact). Để khắc phục các sai sót này cần tiến hành hỏi tiền sử và thăm khám lâm sàng BN kỹ càng, nắm được sự bắt giữ i-ốt sinh lý cũng như sự hợp tác tốt giữa bác sỹ và kỹ thuật viên. Bên cạnh đó có thể tiến hành chụp XHTT cả hai mặt trước và sau, chụp nghiêng hoặc chụp sử dụng pinhole collimator và đặc biệt là kết hợp với SPECT/CT [10].

1.4.2. Xét nghiệm thyroglobulin

Thyroglobulin (Tg), một glycopeptide có khối lượng phân tử khoảng 670 kDa, là một protein được sản xuất chủ yếu ở các tế bào nang tuyến giáp, sự tổng hợp của nó được tăng cường bởi thyrotropin (TSH). Sau khi được tổng hợp, Tg bị biến đổi do sự gắn của i-ốt vào các phân tử tyrosine xác định, sau đó các phân tử tyrosine này được tổ hợp lại để tạo nên các iodothyronine, đặc biệt là thyroxine (T4) và một phân thysonine (T3). Tg cũng có thể bị biến đổi bởi sự glycat hóa hoặc sulfat hóa [31].

Bình thường, chỉ một lượng nhỏ Tg nguyên vẹn tương xứng với khối lượng mô giáp vào được tuần hoàn. Người ta ước tính rằng 1 gam mô giáp làm tăng nồng độ Tg huyết thanh 1 ng/ml dưới sự kích thích bình thường của TSH và 0,5 ng/ml khi TSH bị ức chế. Nồng độ Tg huyết thanh tham khảo ở những người có hấp thu i-ốt bình thường từ 3-40 ng/ml. Tăng nồng độ Tg huyết thanh có thể do

phản ứng với tình trạng viêm như trong viêm tuyến giáp. Các yếu tố khác làm tăng nồng độ Tg huyết thanh bao gồm chế độ ăn nghèo i-ốt, chấn thương tuyến giáp (ví dụ chọc hút bằng kim nhỏ) và hút thuốc lá. Sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị xóa mô giáp còn lại bằng i-ốt phóng xạ, thông thường nồng độ Tg huyết thanh phải ở dưới ngưỡng phát hiện của phương pháp xét nghiệm. Đây là cơ sở cho việc sử dụng Tg như một dấu ấn để theo dõi, phát hiện UTTG TBH sau điều trị [31].

❖ *Các phương pháp xét nghiệm thyroglobulin*

Tg được định lượng bằng phản ứng miễn dịch huỳnh quang (immunofluorescence) sử dụng kháng thể của Tg. Hai phương pháp chính để xét nghiệm Tg là phương pháp cạnh tranh (competitive) sử dụng một kháng thể và phương pháp bánh kẹp (sandwich) sử dụng 2 kháng thể. Phương pháp cạnh tranh không thể phát hiện Tg ở nồng độ thấp tốt bằng phương pháp bánh kẹp. Phương pháp cạnh tranh thường không bị ảnh hưởng bởi yếu tố dạng thấp (rheumatoid factor) và sự tương tác chéo của các kháng thể dị loài (heterophile antibodies), các ảnh hưởng này có thể gây ra hậu quả tăng nồng độ Tg giả khi xét nghiệm bằng phương pháp bánh kẹp. Phương pháp cạnh tranh có thể cho kết quả Tg cao giả tạo khi có sự hiện diện của các kháng thể kháng Tg [31].

Hiện nay, hầu hết các xét nghiệm Tg đều dựa trên phương pháp bánh kẹp. Hai ưu điểm chính của phương pháp này là tăng cường khả năng phát hiện nồng độ Tg thấp và khả năng định lượng nồng độ Tg ở một phạm vi rộng mà không cần pha loãng. Tuy nhiên, phương pháp bánh kẹp bị ảnh hưởng bởi sự tương tác chéo của các kháng thể dị loài và yếu tố dạng thấp gây kết quả Tg cao giả tạo như đã đề cập ở trên. Có thể làm giảm hiện tượng tương tác chéo của các kháng thể bằng cách sử dụng các ống hoặc các chất ngăn chặn sự tương tác chéo nhưng không thể loại trừ hoàn toàn được hiện tượng này. Ngoài ra, các kháng thể kháng Tg lại tạo ra kết quả thấp giả tạo trong phương pháp bánh kẹp [31].

❖ *Các kháng thể của thyroglobulin*

Trong cơ thể người bình thường cũng như BN UTTG có thể tồn tại các tự kháng thể của Tg. Vào thời điểm chẩn đoán, các kháng thể của Tg được phát hiện ở khoảng 25% BN UTTG cao hơn so với trong cộng đồng (10%). Khi đã điều trị loại bỏ hoàn toàn mô giáp, nồng độ các kháng thể của Tg thường giảm xuống đến ngưỡng không phát hiện được trung bình sau 3 năm và có thể tăng lên nếu bệnh tái phát. Nồng độ kháng thể của Tg cao cũng gợi ý sự hiện diện của UTTG còn sót lại. Sự biến mất của kháng thể kháng Tg là yếu tố tiên lượng tốt và liên quan với giảm nguy cơ tái phát cũng như di căn của UTTG[31].

Hơn nữa, như đã đề cập ở trên, các kháng thể của Tg là nguyên nhân chính gây ra sai sót trong các kết quả định lượng Tg, cụ thể là làm giảm giả tạo nồng độ Tg huyết thanh. Do đó cần phải định lượng các kháng thể của Tg thường quy cùng với định lượng Tg.

❖ *Giá trị của thyroglobulin trong UTTG TBH*

Tg là một dấu ấn quan trọng trong theo dõi phát hiện tái phát, di căn ở BN UTTGTBH [44]. Trong thực tế, rất hiếm trường hợp UTTGTBH không sản xuất Tg. Nghiên cứu của Westbury C (2000) ở 1143 BN UTTGTBH cho thấy có 1% BN không định lượng được Tg huyết thanh mặc dù có bằng chứng bệnh tái phát. Do trong nghiên cứu này Tg huyết thanh được định lượng bằng phương pháp bán kẹp nên có khả năng một số trường hợp Tg huyết thanh không phát hiện được là do ảnh hưởng của kháng thể kháng Tg [120].

- *Giá trị của Tg trước phẫu thuật*

Tg được tạo ra trong hầu hết UTTG TBH. Tuy nhiên, xét nghiệm nồng độ Tg ít có giá trị trước khi BN được phẫu thuật cắt giáp toàn bộ và được khuyến cáo không nên áp dụng bởi Hướng dẫn của Hội tuyến giáp Hoa Kỳ năm 2015 [44].

- *Giá trị của Tg khi TSH bị ức chế*

Sau khi phẫu thuật cắt giáp toàn bộ, nồng độ Tg giảm với thời gian bán hủy trong 1-3 ngày và xuống đến mức không phát hiện được sau khoảng 1 tháng [48],[39]. Khi TSH bị ức chế dưới ngưỡng bình thường do BN đang sử dụng hormon tuyến giáp, sự sản xuất Tg chúng tỏ vẫn còn UTTG tồn dư sau phẫu thuật hoặc UTTG đã di căn với độ đặc hiệu cao. Một vài nghiên cứu đã cho thấy hầu hết những BN phát hiện được Tg khi TSH đang bị ức chế đều có UTTG còn sót lại và sẽ dự báo BN nào có khả năng bệnh tái phát [31]. Xét nghiệm Tg ít có giá trị trong trường hợp BN không được phẫu thuật cắt giáp toàn bộ [44].

- *Giá trị của Tg khi được TSH kích thích*

Phương pháp nhạy nhất để phát hiện UTTG còn sót lại là định lượng Tg khi được TSH kích thích. Điều này đặc biệt quan trọng ở các BN UTTG TBH có nguy cơ thấp, những BN này cần một xét nghiệm có độ nhạy cao để phát hiện một số lượng ít các BN cần được tiếp tục điều trị. Một số nghiên cứu đã cho thấy khoảng 20-25% BN có Tg không phát hiện được khi TSH bị ức chế sẽ có nồng độ Tg tăng lên đến mức 2 ng/ml hoặc cao hơn khi TSH được kích thích [31]. Kích thích TSH có thể tạo ra bởi việc dùng hormone tuyến giáp để gây ra tình trạng nhược giáp hoặc sử dụng TSH người tái tổ hợp [27].

Khi không có mặt các kháng thể của Tg, nồng độ Tg huyết thanh có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong phát hiện UTTG tái phát hoặc di căn sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ và điều trị xóa mô giáp còn lại, đặc biệt có độ nhạy cao nhất trong tình trạng được TSH kích thích. Việc xét nghiệm nồng độ Tg huyết thanh khi TSH bị ức chế bởi hormone tuyến giáp và đôi lúc ngay cả khi được TSH kích thích có thể không phát hiện được các BN UTTG còn sót lại một khối u có kích thước nhỏ. Thậm chí việc xét nghiệm nồng độ Tg huyết thanh khi được TSH kích thích cũng có thể không phát hiện được các BN có khối u hiển nhiên trên lâm sàng do sự ảnh hưởng của các kháng thể kháng Tg hoặc hiếm

hơn do sự giảm hoặc mất khả năng sản xuất và bài tiết Tg của tế bào ung thư. Vì vậy, việc đánh giá trị nồng độ Tg huyết thanh nên được cân nhắc cùng với khả năng còn tồn tại khối u trên lâm sàng. Một khối u kém biệt hóa hoặc đang tiến triển có thể tồn tại bất kể BN có nồng độ Tg thấp và ngược lại một sự tăng nhẹ nồng độ Tg có thể xảy ra ở những BN có nguy cơ thấp về khả năng tồn tại của khối u trên lâm sàng. Tuy nhiên, nồng độ Tg < 0,5ng/ml khi được kích thích bằng TSH người tái tổ hợp và không có mặt kháng thể kháng Tg có khả năng xác định được 98-99,5% BN khỏi bệnh hoàn toàn [27].

Việc theo dõi các BN UTTG TBH có nguy cơ thấp chỉ được phẫu thuật cắt giáp toàn bộ mà không điều trị xóa mô giáp sót bằng ^{131}I hoặc chỉ phẫu thuật cắt giáp bán phần có thể là một thách thức trong thực hành lâm sàng. Nghiên cứu hồi cứu trong 5 năm của Torlontano M và cs được tiến hành ở 80 BN UTTG thể nhú vi thể có nguy cơ rất thấp được phẫu thuật cắt giáp gần toàn bộ và không điều trị i-ốt phóng xạ sau phẫu thuật. Nồng độ Tg huyết thanh khi được kích thích bằng TSH tái tổ hợp ≤ 1 ng/ml ở 45 BN (56%) và > 1 ng/ml ở 35 BN (44%) trong đó BN có Tg huyết thanh cao nhất là 25 ng/ml. XHTT chẩn đoán cho thấy hình ảnh bắt giữ i-ốt phóng xạ ở giường tuyến giáp nhưng không có hình ảnh bắt giữ biểu hiện bệnh lý ở tất cả các BN và sự bắt giữ i-ốt phóng xạ ở giường tuyến giáp tương quan có ý nghĩa thống kê với Tg huyết thanh ($p < 0,0001$). Siêu âm cổ phát hiện di căn hạch ở cả các BN có xét nghiệm Tg dương tính và âm tính. Tác giả đã đưa ra kết luận về việc theo dõi nhóm BN này như sau: 1) XHTT không có hiệu quả trong phát hiện di căn hạch; 2) siêu âm cổ là phương tiện theo dõi chính có độ nhạy cao trong phát hiện di căn hạch; 3) nồng độ Tg huyết thanh khi được kích thích bằng TSH tái tổ hợp chủ yếu phụ thuộc vào kích thước của mô giáp còn lại sau phẫu thuật [109].

Theo dõi ban đầu đối với các BN UTTG TBH có nguy cơ thấp (chiếm khoảng 85% tổng số BN sau phẫu thuật) đã được phẫu thuật cắt giáp toàn bộ và

điều trị xóa mô giáp còn lại bằng ^{131}I nên chủ yếu dựa vào nồng độ Tg khi TSH bị ức chế và siêu âm cổ, hoặc nồng độ Tg khi được TSH kích thích. Khoảng 20% BN không có dấu hiệu của UTTG trên lâm sàng với Tg huyết thanh < 1 ng/ml khi TSH bị ức chế sẽ có Tg huyết thanh > 2 ng/ml sau khi ngừng sử dụng hormon tuyến giáp tại thời điểm 12 tháng sau phẫu thuật và điều trị i-ốt phóng xạ lần đầu. Trong số đó, một phần ba số BN được phát hiện UTTG tái phát – di căn và có nồng độ Tg tiếp tục tăng, hai phần ba còn lại vẫn không có dấu hiệu của UTTG trên lâm sàng và có nồng độ Tg hằng định hoặc giảm dần theo thời gian [27].

Có nhiều chứng cứ cho thấy ngưỡng Tg trên 2 ng/ml sau khi kích thích bằng TSH tái tổ hợp có độ nhạy cao trong xác định các BN có còn tồn tại khối u. Tuy nhiên, các phương pháp khác nhau khi sử dụng định lượng Tg huyết thanh của cùng một mẫu máu thường cho kết quả khác nhau. Do đó, ngưỡng Tg có thể khác nhau có ý nghĩa giữa các trung tâm y khoa và các khoa xét nghiệm. Hơn nữa, ý nghĩa lâm sàng của nồng độ Tg tối thiểu có thể phát hiện được cũng chưa rõ ràng, nhất là nếu chỉ phát hiện được khi được TSH kích thích. Đối với các BN này, xu hướng của nồng độ Tg theo thời gian sẽ giúp phát hiện các BN có biểu hiện lâm sàng của UTTG còn tồn tại. Sự tăng nồng độ Tg huyết thanh khi không được kích thích hoặc được kích thích bởi TSH biểu thị bệnh sẽ có khả năng biểu hiện rõ trên lâm sàng [27].

Tóm lại, Tg là một dấu ấn rất có giá trị trong theo dõi phát hiện tái phát và di căn ở BN UTTG TBH sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ và điều trị xóa mô giáp còn lại bằng ^{131}I . Hướng dẫn của Hội tuyến giáp Hoa Kỳ năm 2015 khuyến cáo nên xét nghiệm nồng độ Tg huyết thanh mỗi 6-12 tháng bằng một phản ứng định lượng miễn dịch được chuẩn hóa theo tiêu chuẩn CRM-457. Lý tưởng nhất khi nồng độ Tg huyết thanh được đánh giá trong cùng một phòng thí nghiệm và sử dụng cùng một phương pháp trong quá trình theo dõi BN UTTG TBH sau khi

được phẫu thuật cắt giáp toàn bộ có hoặc không điều trị xóa mô giáp còn lại. Nên định lượng kháng thể của Tg cùng với định lượng Tg [44].

Đối với các BN UTTG TBH đã phẫu thuật cắt giáp toàn bộ nhưng không điều trị xóa mô giáp bằng i-ốt phóng xạ hoặc được phẫu thuật cắt giáp không toàn bộ nên được theo dõi bằng xét nghiệm Tg huyết thanh và siêu âm cổ định kỳ. Trong khi chưa xác định rõ ngưỡng Tg tối ưu để có thể phân biệt mô giáp lành còn lại và UTTG tồn dư, sự tăng nồng độ Tg trong thời gian theo dõi cần được nghi ngờ là do mô giáp lành hoặc UTTG đang tiến triển [27].

1.4.3. Siêu âm vùng cổ

UTTG TBH thường tái phát, di căn tại vùng cổ. Siêu âm vùng cổ sử dụng đầu dò có tần số cao (≥ 10 MHz) với độ nhạy cao giúp phát hiện hạch cổ di căn ở BN UTTG thể biệt hoá. Siêu âm vùng cổ nên khảo sát tất cả các nhóm hạch và giường tuyến giáp. Siêu âm khó phân biệt được tổn thương tái phát ở giường tuyến giáp với nhân lành tính [88]. Tuy nhiên, có một số đặc điểm gợi ý tổn thương tái phát tại giường tuyến giáp trên siêu âm bao gồm tổn thương giảm âm, bờ viền không rõ, tăng sinh mạch và kích thước > 6 mm [61]. Khi có các đặc điểm nghi ngờ này cần tiến hành FNA dưới hướng dẫn siêu âm để xác định chẩn đoán và định hướng cho phẫu thuật [52],[57], [80].

Trên siêu âm, hạch cổ lành tính thường có bờ viền rõ, hình bầu dục, cấu trúc đồng nhất, tăng âm vùng rốn hạch. Hạch cổ nghi ngờ di căn UTTG khi có các đặc điểm như hình dạng tròn, mất rốn hạch, vi vôi hóa, tăng âm và biến đổi nang. Đặc điểm nghi ngờ hạch cổ di căn trên siêu âm Doppler là có dòng chảy ở ngoại vi [55],[61]. Hạch cổ thường tái phát, di căn tại khu vực nhóm hạch đã di căn trước đó. Tuy nhiên, sau khi phẫu thuật và điều trị ^{131}I nhiều lần sẽ có nhiều khó khăn trong đánh giá các đặc điểm của tổn thương vùng cổ trên siêu âm do thay đổi các cấu trúc giải phẫu. Vì vậy, để nâng cao chất lượng chẩn đoán, nên có các bác sỹ siêu âm chuyên sâu cho vùng đầu-cổ.

Trên thực tế, nguy cơ di căn liên quan mật thiết với tình trạng hạch ban đầu: hầu hết các nhóm hạch đều có thể di căn và tăng nguy cơ tái phát khi có nhiều hạch di căn và có xâm nhập vỏ hạch và tăng nguy cơ di căn về mặt hình ảnh đại thể nhiều hơn là tình trạng di căn hạch ở mức vi thể [87]. Kích thước hạch di căn ($14,5 \text{ mm} \pm 9 \text{ mm}$) lớn hơn có ý nghĩa thống kê ($p = 0,042$) so với hạch lành tính ($11,4 \text{ mm} \pm 5,8 \text{ mm}$) [100]. Hầu hết các đặc điểm của siêu âm cho thấy độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính cao nhưng độ nhạy và giá trị dự báo âm tính thấp.

Theo khuyến cáo của Hội tuyến giáp Hoa Kỳ, siêu âm cổ được tiến hành định kỳ 6 – 12 tháng sau phẫu thuật để phát hiện tổn thương nghi ngờ tại giường tuyến giáp hoặc hạch cổ di căn. Nếu kết quả siêu âm có thể làm thay đổi kế hoạch điều trị, các hạch cổ nghi ngờ có đường kính nhỏ nhất $\geq 8 - 10 \text{ mm}$ cần được FNA hoặc sinh thiết kết hợp xét nghiệm Tg trong dịch rửa kim. Các hạch cổ nghi ngờ kích thước $< 8 - 10 \text{ mm}$ có thể theo dõi bằng siêu âm cổ mà không cần FNA. Có thể tiến hành FNA hoặc can thiệp nếu các hạch này tiến triển hoặc hạch đe dọa các cấu trúc quan trọng như khí quản [44].

1.4.4. Chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ

Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography - CT) và cộng hưởng từ (Magnetic resonance imaging – MRI) là hai phương pháp chẩn đoán hình ảnh phổ biến trong ung thư. Tuy nhiên, trong UTTG biệt hóa vai trò của CLVT và CHT tương đối hạn chế. Ở những BN UTTG TBH có nồng độ Tg tăng, siêu âm cổ và kết quả chụp XHTT âm tính có thể chỉ định chụp CLVT. Nên uống ^{131}I sau khi chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang từ 4 - 8 tuần vì thời điểm đó cơ thể mới thải hết i-ốt có trong thuốc cản quang. CLVT chẩn đoán phối hợp với hình ảnh siêu âm vùng cổ có thể phát hiện những tổn thương di căn vùng cổ, trung thất và sau khí quản [7]. CLVT là phương pháp có độ nhạy cao trong phát hiện UTTG di căn phổi [103].

CHT có độ nhạy cao trong chẩn đoán UTTG di căn hạch vùng cổ cao, não và xương. Chụp CHT thường kết hợp tiêm đối quang từ gadolinium không chứa i-ốt để đánh giá đặc điểm ngấm thuốc của tổn thương. So với CLVT, CHT cho hình ảnh tốt hơn với những tổn thương ở não và nền sọ [114]. CHT còn được chỉ định khi có nghi ngờ tổn thương UTTG di căn phần mềm trên CLVT hoặc tổn thương di căn cột sống. CHT có độ nhạy thấp hơn CLVT trong phát hiện những nốt tổn thương nhỏ ở phổi [51].

Các biểu hiện của tổn thương UTTG tái phát, di căn trên CLVT và CHT có thể rất đa dạng. Trong một vài trường hợp, tổn thương UTTG tái phát có thể ở dạng nang, có vôi hóa bên trong tổn thương, đặc biệt ở UTTG thể nhú. Tuy nhiên, tổn thương vôi hóa chỉ có thể xác định trên CLVT nhưng không đánh giá được trên CHT. Trong đa số trường hợp, hạch bất thường trên CLVT hoặc CHT có dạng tròn, củ hành hoặc hình cầu hơn là hình dạng bình thường dạng quả đậu. Trên CHT, tất cả hạch đều tương tự như cơ trên chuỗi xung T1 và có màu sáng trên chuỗi xung T2 nhưng không sáng bằng nước. Một hạch nghi ngờ trên CHT khi có hình dạng tròn và kích thước lớn [51].

Bên cạnh đó, CLVT còn có vai trò hướng dẫn hình ảnh trong sinh thiết tổn thương nghi ngờ hoặc điều trị tại chỗ các tổn thương UTTG TBH di căn kháng ^{131}I . Dưới hướng dẫn CLVT có thể tiến hành tiêu hủy khối u bằng sóng tần số radio (radio frequency ablation – RFA) hoặc đốt lạnh (cryotherapy) [44].

Tuy nhiên, CLVT và CHT có những hạn chế trong phát hiện tổn thương tái phát, di căn ở các BN UTTG TBH sau phẫu thuật và điều trị ^{131}I do không đánh giá được các tổn thương toàn thân một cách thường quy, khó phân biệt được các tổn thương tái phát, di căn với các tổn thương xơ hóa và các biến đổi giải phẫu sau phẫu thuật, tia xạ.

Vì vậy, hiện nay các tác giả trên thế giới đều khuyến cáo nên ưu tiên sử dụng ^{18}F -FDG PET/CT để phát hiện, đánh giá toàn diện, chính xác các tổn

thương tái phát, di căn ở các BN UTTG TBH sau phẫu thuật có Tg cao và XHTT với ^{131}I âm tính [27],[79].

1.5. ^{18}F -FDG PET/CT trong UTTG TBH sau phẫu thuật có Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính

Kể từ khi ra đời cho đến hiện nay, các ứng dụng của phương pháp chụp cắt lớp bức xạ positron (Positron Emission Tomography – PET) đã trải qua lịch sử phát triển trên 40 năm. Từ giữa những năm 1970, PET bắt đầu được sử dụng nghiên cứu trong các bệnh thần kinh và tim mạch. Hơn một thập kỷ sau, các nhà nghiên cứu nhận thấy PET còn là một công cụ chẩn đoán rất có giá trị trong ung thư [14].

Khác với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh cấu trúc, giải phẫu như chụp CLVT hay CHT, PET ghi lại hình ảnh định tính và định lượng quá trình sinh - bệnh lý và chuyển hóa của các bệnh lý thông qua dược chất phóng xạ được đánh dấu. Sự kết hợp giữa PET và CLVT trong cùng một hệ thống PET/CT cho phép khai thác tối ưu các lợi thế của PET là xác định hoạt tính chuyển hóa của tổ chức kết hợp với các thông tin xác định vị trí, biến đổi cấu trúc của tổn thương trên hình ảnh CLVT.

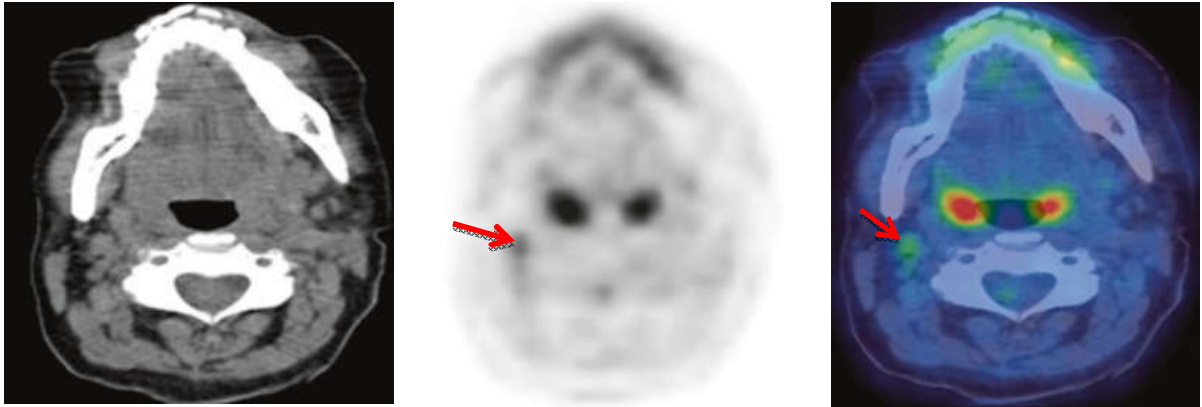
Dược chất phóng xạ được sử dụng phổ biến nhất trong chụp PET hiện nay là ^{18}F -FDG (^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose), một chất có cấu trúc tương tự như glucose (thay nguyên tử hydro ở vị trí số 2 của glucose bằng ^{18}F). ^{18}F -FDG được vận chuyển vào tế bào qua các chất vận chuyển glucose ở màng. Khi vào trong tế bào, ^{18}F -FDG được phosphoryl hóa trở thành ^{18}F -FDG-6-phosphate và bị tích lũy trong tế bào do không được chuyển hóa tiếp tục hay dự trữ dưới dạng glycogen như glucose. Việc bắt giữ ^{18}F -FDG trong tế bào ác tính chủ yếu là do tăng nồng độ các chất vận chuyển glucose (đặc biệt là GluT-1) ở màng tế bào và các men hexokinase như HK-II...[14].

Ưu thế của ^{18}F -FDG PET/CT là có thể phát hiện, phân biệt (bằng hình ảnh định tính và định lượng) các tổn thương ác tính với đặc điểm tăng chuyển hóa và tích tụ ^{18}F -FDG trong tế bào với các bệnh lý lành tính thường không bắt giữ hoặc bắt giữ ^{18}F -FDG thấp. PET/CT có thể phân biệt tổ chức hoại tử, xơ hóa sau điều trị với khối u ác tính tồn dư và tổn thương tái phát. Điều này khó đánh giá chính xác bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh dựa vào cấu trúc giải phẫu đơn thuần như CLVT. Thông thường khi đọc kết quả CLVT, các hạch nhỏ dưới 1 cm được coi là sinh lý và hạch lớn hơn 1 cm được cho là hạch di căn. Tuy nhiên, di căn có thể xuất hiện ở các hạch dưới 1 cm và những hạch kích thước trên 1 cm có thể là hạch viêm. Chính vì vậy, CLVT có độ đặc hiệu chẩn đoán hạn chế trong xác định giai đoạn bệnh nhiều loại ung thư [21],[51],[101].

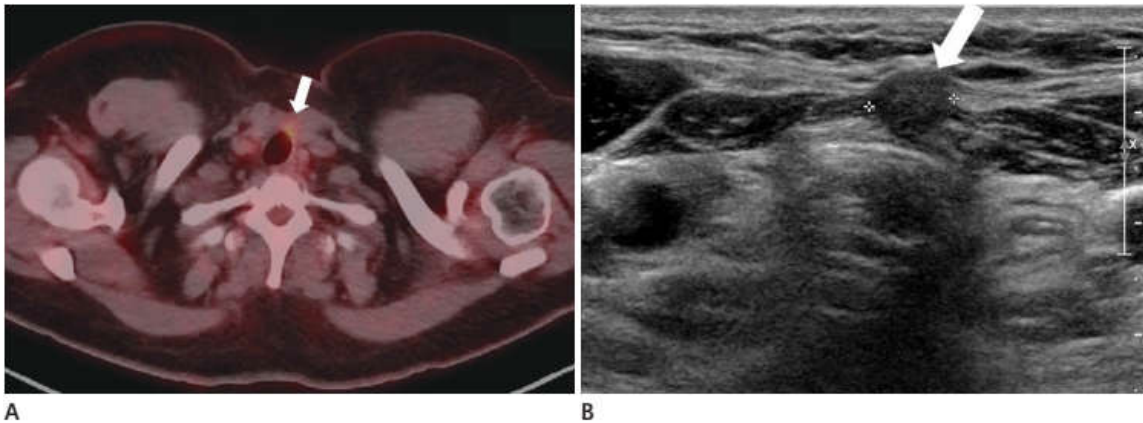
Dựa vào hình ảnh PET/CT, độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán giai đoạn ung thư được cải thiện rõ rệt so với sử dụng CLVT đơn thuần [25],[60]. Trong UTTG TBH sau phẫu thuật có Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính, do có sự giảm hệ thống NIS và tăng hệ thống GLUT ở màng tế bào UTTG nên ^{18}F -FDG PET/CT có vai trò quan trọng trong chẩn đoán tái phát, di căn, thay đổi chiến thuật điều trị, tiên lượng và đánh giá đáp ứng sau điều trị.

❖ *Kết quả ^{18}F -FDG PET/CT dương tính giả*

Hiện tượng dương tính giả trên có thể xảy ra khi chụp ^{18}F -FDG PET/CT ở các BN UTTG TBH sau phẫu thuật. Các hạch viêm phản ứng, các u hạt do chỉ khâu và tăng hoạt tính phóng xạ ở cơ là những nguyên nhân thường gặp gây dương tính giả trên hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT (**Hình 1.6, 1.7**). Do đó, việc xác định chẩn đoán tế bào học, mô bệnh học hoặc theo dõi lâm sàng, cận lâm sàng sau chụp PET/CT là điều cần được thực hiện trước khi khẳng định một tổn thương nghi ngờ trên hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT là UTTG di căn [44].



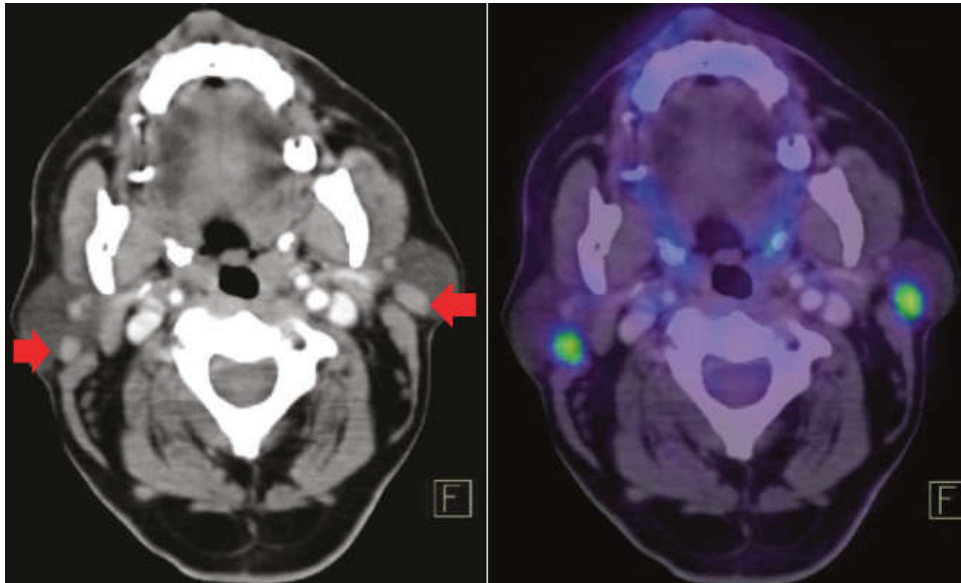
Hình 1.6. Kết quả ^{18}F -FDG PET/CT dương tính giả do hạch viêm phản ứng: hình ảnh hạch nhóm IIA phải tăng nhẹ chuyển hóa FDG (vị trí mũi tên) ở BN UTTG biệt hóa sau phẫu thuật có Tg 3,6 ng/ml. Tổn thương được xác định là hạch viêm phản ứng sau chọc hút kim nhỏ[90].



Hình 1.7. U hạt do dị vật gây kết quả FDG PET/CT dương tính giả ở BN UTTG biệt hóa sau phẫu thuật: (A) hình ảnh tăng chuyển hóa khu trú tại giường tuyến giáp trái (SUV 2,9) trên ^{18}F -FDG PET/CT và tổn thương hình tròn, ranh giới rõ, đồng âm tại giường tuyến giáp trái trên siêu âm (vị trí mũi tên). Tổn thương được xác định là u hạt do chỉ khâu sau sinh thiết kim[121].

Một tình huống khác có thể gây kết quả ^{18}F -FDG PET/CT dương tính giả có thể gặp trong lâm sàng là tổn thương tăng bắt giữ FDG khu trú tại tuyến nước bọt mang tai. Tổn thương này thường là u tuyến nước bọt đa hình thái lạnh tính (u Warthin). Đối chiếu với các kết quả trước đó hoặc theo dõi sau này hoặc chọc

hút/sinh thiết kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm, có thể giúp ích trong phân biệt tổn thương [90] (**Hình 1.8**).



Hình 1.8. U tuyến nước bọt đa hình thái gây kết quả ^{18}F FDG PET/CT dương tính giả: hình ảnh tăng ngấm thuốc và tăng chuyển hóa FDG khu trú tại tuyến nước bọt mang tai hai bên được xác định là u Warthin sau khi sinh thiết.[90]

1.5.1. Các nghiên cứu trên thế giới về ^{18}F -FDG PET/CT trong UTTG TBH sau phẫu thuật có Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính

1.5.1.1. Giá trị chẩn đoán UTTG tái phát, di căn

Ứng dụng lâm sàng cơ bản của chụp ^{18}F -FDG PET/CT trong UTTG TBH sau phẫu thuật là xác định vị trí tái phát và di căn ở những BN có Tg huyết thanh cao (Tg > 10 ng/ml) và XHTT với ^{131}I âm tính [27],[44]. Các nghiên cứu đã cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu trung bình của ^{18}F FDG PET/CT trong chẩn đoán xác định vị trí tái phát và di căn của UTTG TBH sau phẫu thuật có tình trạng này tương ứng là 83% (50–100%) và 84% (42-100%)[45],[63].

- Nghiên cứu của Schluter B (2001) trên 118 kết quả ^{18}F -FDG PET ở 64 BN UTTG TBH có Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I được theo dõi lâm sàng sau chụp PET. Các khối u nghi ngờ trên ^{18}F -FDG PET được đánh giá bằng mô bệnh học, tế bào học, sự bắt giữ ^{131}I , CLVT, CHT và nồng độ Tg. 44 BN có kết

quả PET dương tính, trong đó 34 BN được chứng minh là dương tính thật và 7 BN có kết quả PET dương tính giả, 2 BN phát hiện ung thư thứ hai, 1 BN không xác định được giá trị chẩn đoán. Trong 7 BN dương tính giả có 2 BN được xác định bằng mô bệnh học sau phẫu thuật, 1 BN bằng tế bào học, 2 BN bằng CLVT và CHT, và 2 BN bằng theo dõi nồng độ Tg. Bên cạnh đó, 20 BN có kết quả PET âm tính, trong đó âm tính thật ở 5 BN và âm tính giả ở 15 BN. Giá trị dự đoán dương tính của ^{18}F -FDG PET là 83% trong khi giá trị dự đoán âm tính là 25%. Kết quả ^{18}F -FDG PET dương tính thật có mối liên quan thuận với sự tăng nồng độ Tg. ^{18}F -FDG PET dương tính thật ở 11%, 50%, 80%, 63% và 93% BN có nồng độ Tg tương ứng < 10 , $10 - 20$, $20 - 50$, $50 - 100$ và > 100 $\mu\text{g/l}$. Tác giả kết luận ^{18}F -FDG PET là một phương tiện chẩn đoán giá trị ở BN UTTG TBH sau phẫu thuật có Tg huyết thanh cao và XHTH với ^{131}I âm tính và có giá trị nhất ở BN có nồng độ Tg > 10 $\mu\text{g/l}$ [93].

- Tác giả Palmedo H (2006) nghiên cứu tiên cứu trên 40 BN UTTG TBH có XHTT với ^{131}I âm tính và Tg tăng được chụp ^{18}F -FDG PET/CT. Kết quả PET/CT được so sánh với mô bệnh học hoặc theo dõi lâm sàng như là tiêu chuẩn vàng. Có 127 tổn thương phát hiện trên PET/CT được đánh giá. Có sự không phù hợp giữa CLVT và PET trong phát hiện tổn thương tái phát, di căn ở 73 tổn thương (57%), trong đó chủ yếu là ở phổi (37 tổn thương), hạch cổ hai bên và thượng đòn (cùng 10 tổn thương), hạch cổ khoang trung tâm và trung thất (cùng 8 tổn thương). Độ nhạy, đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính và âm tính trong chẩn đoán tái phát, di căn của PET/CT tương ứng là 95%, 91%, 86% và 95% cao hơn so với của PET (79%, 76%, 75%, 80%) và của CT (79%, 71%, 71%, 79%). Độ chính xác chẩn đoán của ^{18}F -FDG PET/CT là 93% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chỉ của PET là 78% ($p < 0,05$). Ở 17/23 BN (74%) có tổn thương nghi ngờ trên ^{18}F -FDG PET, PET/CT đã bổ sung thông tin giúp xác định chính xác vị trí của các tổn thương so với PET hoặc CLVT riêng lẻ và PET/CT đã làm thay đổi phương pháp điều trị ở 10 (48%) BN. Tác giả kết luận rằng PET/CT tích hợp

giúp tăng độ chính xác chẩn đoán và định hướng điều trị thích hợp ở các BN UTTG TBH có XHTT với ^{131}I âm tính [83].

- Một nghiên cứu khác của Shammas S(2007) ở 61 BN UTTG TBH sau phẫu thuật có nồng độ Tg tăng trong đó 59 BN có kết quả XHTT với ^{131}I âm tính được chụp ^{18}F -FDG PET/CT đánh giá tái phát, di căn. Kết quả PET/CT dương tính ở 30 BN, trong đó 26 BN dương tính thật và 4 BN dương tính giả. 2 BN có tăng bắt giữ ^{18}F FDG bất thường được phát hiện ung thư thứ hai. Kết quả ^{18}F -FDG PET/CT âm tính thật ở 19 BN và âm tính giả ở 12 BN. Độ nhạy, độ đặc hiệu và chính xác chẩn đoán chung của ^{18}F -FDG PET/CT tương ứng là 68,4%, 82,4% và 73,8% [97].

- Tác giả Iagaru A (2007) nghiên cứu 98 kết quả ^{18}F -FDG PET/CT ở 76 BN UTTG TBH sau phẫu thuật và điều trị ^{131}I có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính. Kết quả PET/CT được đối chiếu với kết quả mô bệnh học. 56 BN có kết quả PET/CT dương tính thật, 33 kết quả âm tính thật, 7 âm tính giả và 2 dương tính giả. Có 38/76 BN phát hiện tái phát, di căn tại chỗ tại vùng được phẫu thuật. Độ nhạy và đặc hiệu chung, theo tổn thương tại giường tuyến giáp, theo tổn thương di căn chung, di căn hạch, di căn xa của ^{18}F -FDG PET/CT tương ứng là 88,6% và 89,3%; 87,5% và 96,5%; 88,9% và 94,3%; 87,7% và 97,1%; 88,9% và 96,4%. Các tổn thương di căn xa phát hiện trên PET/CT bao gồm di căn xương (9 BN), di căn phổi (7 BN), di căn gan (1 BN), hốc mắt (1 BN) và mô mềm (3 BN). Nồng độ Tg trung bình của BN có kết quả PET/CT dương tính cao hơn so với của BN có kết quả âm tính (1203 ng/ml so với 9,7 ng/ml). Giá trị SUVmax trung bình của tổn thương tại giường tuyến giáp là 10,8 cao hơn có ý nghĩa so với giá trị của tổn thương di căn xa là 7,53 ($p = 00114$). Tác giả kết luận rằng ^{18}F -FDG PET/CT có độ nhạy và đặc hiệu cao ở BN UTTG trong nghiên cứu này và nên được chỉ định cho các BN UTTG TBH [49].

- Nghiên cứu của Bertagna F (2009) trên 52 BN UTTG TBH sau phẫu thuật và điều trị ^{131}I có Tg cao và XHTT sau điều trị ^{131}I âm tính được chụp ^{18}F -FDG PET/CT chẩn đoán. 34 BN (65%) có kết quả PET/CT dương tính, trong đó 19 BN di căn hạch, 6 BN di căn phổi, 2 BN di căn tủy xương. Trong nhóm BN có kết quả PET/CT dương tính, có 16 BN được chụp PET/CT khi ức chế TSH và 18 BN chụp khi kích thích TSH. Trong nhóm này có 22 BN giai đoạn T3-4 và 12 BN giai đoạn T1-2. 18 BN (35%) có kết quả PET/CT âm tính, trong đó 10 BN được chụp PET/CT khi ức chế TSH và 8 BN được chụp khi kích thích TSH. Ở nhóm này có 6 BN giai đoạn T3-4 và 12 BN giai đoạn T1-2. Nồng độ Tg trung bình của nhóm BN có kết quả PET/CT dương tính là $222,4 \pm 318$ cao hơn của nhóm có kết quả PET/CT âm tính ($29,6 \pm 49,1$). Tác giả nhận thấy có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa kết quả PET/CT với nồng độ Tg, cụ thể độ nhạy của PET/CT cải thiện khi nồng độ Tg tăng. Khi phân tích đường cong ROC, ngưỡng Tg 21 ng/ml cho kết quả chính xác nhất với độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 76,5% và 83,3%. Tuy nhiên, không có sự tương quan giữa kết quả PET/CT với trình trạng ức chế hoặc kích thích TSH, giai đoạn khối u nguyên phát (T1-2 so với T3-4). Tác giả kết luận rằng ^{18}F -FDG PET/CT là một phương tiện chẩn đoán hữu ích ở các BN UTTG TBH có Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính [16].

- Tác giả Na SJ (2012) nghiên cứu 68 kết quả ^{18}F -FDG PET/CT ở 60 BN UTTG thể nhú sau phẫu thuật có nồng độ Tg tăng ≥ 2 ng/ml hoặc A-Tg ≥ 70 IU/ml và XHTT với ^{131}I âm tính. Có 45/68 kết quả PET/CT dương tính phát hiện tổn thương tái phát tại chỗ hoặc di căn xa. Trong đó có 27/45 kết quả được xác nhận bằng mô bệnh học sau phẫu thuật và 18 trường hợp được xác nhận bằng theo dõi lâm sàng dựa trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác và diễn biến nồng độ Tg, A-Tg. Tác giả nhận thấy có 43 kết quả được xác định là dương tính thật và 2 kết quả được xác định là dương tính giả. Tất cả 14 trường hợp phát hiện tổn thương chỉ tại giường tuyến giáp trên PET/CT đều là dương tính thật.

16/18 trường hợp có tổn thương bắt giữ FDG tại hạch cổ và trung thất trên PET/CT là dương tính thật, và 2 trường hợp bắt giữ FDG tại hạch cổ là dương tính giả dựa vào mô bệnh học sau phẫu thuật và theo dõi lâm sàng. Giá trị SUVmax biến đổi rất rộng từ 1,3 đến 29,7 (trung bình $4,7 \pm 5,7$) ở các tổn thương nghi ngờ trên PET/CT. Giá trị SUVmax trung bình là $3,4 \pm 3,8$ (từ 1,5 – 20,1) ở tổn thương tại giường tuyến giáp; $3,9 \pm 2,4$ (1,3 – 8,7) ở hạch cổ; $9,3 \pm 11,1$ (từ 1,7 – 29,7) ở hạch trung thất và $15,3 \pm 16,6$ (từ 3,5 – 27) ở tổn thương di căn xa. Giá trị SUVmax của hai trường hợp hạch cổ dương tính giả chỉ có SUVmax khá thấp 1,6 và 1,7. Trong 23/60 kết quả PET/CT âm tính có 19/23 trường hợp được xác định là âm tính giả bằng kết quả mô bệnh học (9 trường hợp) và theo dõi lâm sàng dựa vào nồng độ Tg và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác (10 trường hợp). Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, âm tính và độ chính xác của ^{18}F -FDG PET/CT trong chẩn đoán tái phát, di căn tương ứng là 69,4%; 66,7%; 95,6%; 17,4% và 69,1%. Độ nhạy tăng khi nồng độ Tg tăng: 28,6% ở nhóm Tg 2 – 5 ng/ml; 57,1% ở nhóm Tg 5 – 10; 60% ở nhóm Tg 10 – 20; 85,7% ở nhóm Tg ≥ 20 ng/ml và độ nhạy là 100% khi Tg ≥ 55 ng/ml. Nghiên cứu này còn cho thấy không có sự tương quan có ý nghĩa giữa SUVmax và nồng độ Tg ($p = 0,073$). Tác giả kết luận rằng ^{18}F -FDG PET/CT hữu ích ở trong phát hiện tái phát, di căn ở các BN UTTG TBH có XHTT với ^{131}I âm tính có nồng độ Tg ≥ 20 ng/ml hoặc A-Tg dương tính [78].

- Nghiên cứu của Giovanelly L (2012) trên 42 BN UTTG TBH sau phẫu thuật có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính được chụp ^{18}F -FDG PET/CT. Tất cả BN đều có siêu âm không phát hiện tái phát, di căn tại vùng cổ. Thời gian theo dõi trung bình từ sau khi điều trị lần đầu cho đến khi xuất hiện Tg cao là 3,2 năm (từ 0,9 – 4,6 năm). 29/42 BN (69%) có kết quả PET/CT dương tính, trong đó 27 BN là dương tính thật được xác định bằng tế bào học/mô bệnh học (21 BN) và theo dõi lâm sàng (6BN). 1 BN có tổn thương bắt giữ FDG tại trung thất và 01 BN có hạch cổ tăng bắt giữ FDG được xác định

là u tuyến ức và viêm hạch không đặc hiệu. Kết quả PET/CT âm tính ở 13/42 BN (31%), trong đó 11 BN không phát hiện tái phát, di căn và 02 BN có di căn hạch cổ trong quá trình theo dõi sau này. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán âm tính, dương tính và độ chính xác của PET/CT tương ứng là 93%, 84%, 93%, 84% và 90%. Tác giả nhận thấy nồng độ Tg cao hơn có ý nghĩa thống kê ở các BN có UTTG tái phát, di căn (trung vị 9,4 ng/ml) so với BN không có tái phát, di căn (trung vị 3 ng/ml) trong thời gian theo dõi sau này ($p = 0,0003$). Phân tích đường cong ROC cho thấy ngưỡng Tg 4,6 ng/ml cho độ nhạy và đặc hiệu tối ưu trong chẩn đoán. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán âm tính, dương tính và độ chính xác của PET/CT ở BN có Tg $\geq 4,6$ ng/ml tương ứng là 96%, 100%, 100%, 66% và 96% so với các giá trị tương ứng của BN có Tg $< 4,6$ ng/ml (25%, 84%, 60%, 90% và 80%) [40].

- Tác giả Kunawudhi A (2012) tiến hành nghiên cứu giá trị chẩn đoán của ^{18}F -FDG PET/CT ở 30 BN UTTG TBH sau phẫu thuật có Tg > 10 ng/ml khi kích thích TSH và XHTT sau điều trị với ^{131}I âm tính. Kết quả PET/CT dương tính ở 23/30 BN (76,7%), trong đó có 21 BN dương tính thật và 02 BN dương tính giả (01 BN xác định là bệnh sarcoidosis ở trung thất và 01 BN có nồng độ Tg trở về bình thường và không phát hiện tổn thương hạch cổ trên siêu âm sau chụp PET/CT). 7/30 BN (23,3%) có kết quả PET/CT âm tính và cả 7 BN đều được xác định là âm tính thật trong quá trình theo dõi. Độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị dự đoán dương tính và âm tính chung tương ứng là 100%, 78%, 93%, 91% và 100%. Khi phân tích theo tổn thương, tác giả nhận thấy có 56 hạch cổ tăng chuyển hóa FDG và tất cả đều có đường kính trục ngắn < 1 cm, trừ 1 hạch 12 mm bị loại ra không phân tích. Trong 55 hạch cổ nói trên có 44 hạch dương tính và 11 hạch âm tính. Khi phân tích đường cong ROC, chọn ngưỡng SUVmax 2,75 tại thời điểm 90 phút và tỷ lệ thay đổi SUVmax giữa thời điểm 60 phút và 90 phút là -1,1% cho độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị dự đoán dương tính và âm tính tương ứng là 81%, 90%, 83%, 97% và 56%. Tác

giả kết luận rằng kết hợp SUVmax tại thời điểm 90 phút và sự thay đổi SUVmax giữa thời điểm 60 phút và 90 phút cho giá trị chẩn đoán tốt nhất trong phân biệt hạch di căn và lành tính có kích thước < 1 cm [62].

- Nghiên cứu của Choi SJ (2016) ở 84 BN UTTG thể nhú và nhú nang sau phẫu thuật có XHTT với ^{131}I âm tính và tăng nồng độ Tg hoặc A-Tg được chụp ^{18}F -FDG PET/CT đánh giá tái phát, di căn. Trong đó có 75 BN có tăng nồng độ Tg và 9 BN có A-Tg dương tính. Có 57 BN được chụp ^{18}F -FDG PET/CT khi TSH được kích thích và 18 BN được chụp khi TSH không được kích thích. Kết quả PET/CT dương tính ở 21/75 BN (28%) có tăng Tg huyết thanh, trong đó 18 BN (86%) có kết quả PET/CT dương tính thật và 3 BN có kết quả dương tính giả. Ở 54 BN PET/CT âm tính, 44 BN (81%) có kết quả dương tính thật và 10 BN có kết quả âm tính giả. 5 trong 10 BN có kết quả âm tính giả phát hiện di căn hạch cổ trên siêu âm trong quá trình theo dõi và 5 BN còn lại tiếp tục được điều trị ^{131}I do nồng độ Tg tiếp tục tăng. Ở 36 BN với Tg > 10 ng/ml, ^{18}F -FDG PET/CT có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, âm tính và độ chính xác trong chẩn đoán tái phát, di căn tương ứng là 65%, 80%, 89%, 47% và 69%. Khi phân tích đường cong ROC ở 21 BN có PET/CT dương tính, ngưỡng Tg 21,5 ng/ml được xác định để dự đoán tổn thương tái phát, di căn với diện tích dưới đường cong (area under the curve - AUC) là 0,926 ($p < 0,001$) và độ nhạy 83%, độ đặc hiệu 100%. Tác giả cũng nhận thấy không có mối liên quan giữa tình trạng kích thích TSH với kết quả ^{18}F -FDG PET/CT trong nghiên cứu này. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, âm tính và độ chính xác của ^{18}F -FDG PET/CT trong chẩn đoán tái phát, di căn khi kích thích TSH tương ứng là 64%, 94%, 88%, 81% và 83%. Các giá trị tương ứng khi ức chế TSH là 67%, 92%, 80%, 85% và 83%. Tác giả kết luận rằng ^{18}F -FDG PET/CT mặc dù có độ nhạy thấp nhưng có độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính và độ chính xác cao và do đó có thể hữu ích cho các BN UTTG thể nhú và nhú nang có XHTT với ^{131}I âm tính và Tg tăng [20].

Tóm lại, các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy ^{18}F -FDG PET/CT có giá trị cao trong chẩn đoán tái phát, di căn ở BN UTTG TBH sau phẫu thuật có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính với độ nhạy từ 65 – 95%, độ đặc hiệu 66,7 – 94% và độ chính xác 69,1 – 93%.

1.5.1.2. Thay đổi chiến thuật điều trị

Bên cạnh giá trị chẩn đoán UTTG TBH tái phát, di căn, ^{18}F -FDG PET/CT còn làm thay đổi chiến thuật điều trị của BN. Kết quả ^{18}F -FDG PET/CT có thể thay đổi chỉ định điều trị ^{131}I hoặc quyết định phẫu thuật các tổn thương kích thước nhỏ có bắt giữ FDG. Do tỷ lệ ^{18}F -FDG PET/CT dương tính giả thay đổi giữa các nghiên cứu từ 0 – 39%, nên cần tiến hành sinh thiết kim hoặc chọc hút kim nhỏ và định lượng Tg trong dịch chọc hút trong các trường hợp có kế hoạch phẫu thuật dựa trên kết quả ^{18}F -FDG PET/CT [50].

- Tác giả Wang W (1999) tiến hành chụp ^{18}F -FDG PET cho 37 BN UTTG TBH sau phẫu thuật có nồng độ Tg huyết thanh cao, XHTT với ^{131}I âm tính và nhận thấy kế hoạch điều trị của 19/37 BN (51,3%) đã thay đổi do kết quả ^{18}F -FDG PET [116].

- Tác giả Helai B (2001) cũng tiến hành chụp ^{18}F -FDG PET cho 37 BN UTTG TBH sau phẫu thuật có nồng độ Tg huyết thanh cao, XHTT với ^{131}I âm tính và nhận thấy kết quả ^{18}F -FDG PET đã làm thay đổi kế hoạch điều trị ở 29/37 BN (78,4%) bao gồm 23 BN được phẫu thuật và 4 BN được xạ trị ngoài [46].

- Nghiên cứu của Schluter B (2001) cho thấy kế hoạch điều trị thay đổi ở 19/34 BN UTTG TBH có kết quả ^{18}F -FDG PET dương tính thật với 18 BN được phẫu thuật, 4 BN được xạ trị ngoài. ^{18}F -FDG PET phát hiện di căn lan tràn (di căn phổi nhiều vị trí) ở 7 BN và các BN này được chỉ định điều trị giảm nhẹ. 10 BN được tiếp tục điều trị ^{131}I trong đó 1 BN có kết quả XHTT sau điều trị phát hiện bắt giữ ^{131}I tại vị trí tổn thương bắt giữ FDG trên PET [93].

- Nghiên cứu của tác giả Shamma S (2007) nhận thấy ^{18}F -FDG PET/CT đã làm thay đổi phương pháp điều trị ở 44% số BN UTTG TBH có nồng độ Tghuyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính được chụp PET/CT, bao gồm phẫu thuật, xạ trị ngoài và hóa trị [97].

Tóm lại, các nghiên cứu nói trên đã cho thấy ^{18}F -FDG PET và PET/CT đã làm thay đổi chiến thuật điều trị ở 44 – 78,4% số BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính.

1.5.1.3. Giá trị tiên lượng của ^{18}F -FDG PET/CT

Bên cạnh giá trị chẩn đoán, một số nghiên cứu còn cho thấy vai trò tiên lượng của ^{18}F -FDG PET trong UTTG. PET có thể phát hiện các tổn thương bắt giữ ^{18}F -FDG mức độ cao có khả năng tiến triển nhanh và do đó cần được ưu tiên điều trị hoặc theo dõi sát.

- Tác giả Wang W và cs (2000) nhận thấy thể tích của khối u bắt giữ FDG là yếu tố dự báo chắc chắn nhất về thời gian sống thêm của BN, cụ thể 80% các BN có thể tích này ≥ 125 ml đều tử vong sau 41 tháng theo dõi. Bên cạnh đó mức độ bắt giữ FDG của tổn thương được xác định bằng giá trị hấp thu chuẩn hóa (standardised uptake value – SUV) cũng là một yếu tố tiên lượng [117].

- Nghiên cứu của Schonberger và cs (2002) cho thấy sự tăng biểu hiện gen vận chuyển glucose (glucose transporter-1 – GLUT1), gen này chịu trách nhiệm cho sự tăng bắt giữ FDG của tế bào ung thư, phản ánh một diễn biến bệnh tiến triển và tiên lượng xấu [94].

- Một nghiên cứu khá thú vị về giá trị tiên lượng âm tính của PET/CT trong UTTG được thực hiện bởi tác giả Ranade R (2015). Trong nghiên cứu này tác giả theo dõi 40 BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao, XHTT với ^{131}I âm tính và có kết quả ^{18}F -FDG PET/CT âm tính trong thời gian 1-3 năm. Các BN được điều trị ức chế TSH hoặc không. Trong suốt thời gian theo dõi 100%

BN đều không phát hiện tái phát, di căn. Tác giả cho rằng kết quả PET/CT âm tính là một yếu tố tiên lượng tốt cho BN UTTG [86].

Bên cạnh giá trị hấp thu chuẩn hóa SUVmax, gần đây, một số nghiên cứu còn đề cập đến giá trị tiên lượng của hai thông số định lượng khác của ^{18}F -FDG PET/CT có giá trị tiên lượng trong UTTG, đó là thể tích khối u tăng chuyển hóa (metabolic tumor volume - MTV) và tổng lượng đường tiêu thụ của tổn thương (total lesion glycolysis – TLG). Tác giả Manohar PM (2018) nhận thấy ở các BN UTTG TBH có di căn và kháng với điều trị i-ốt phóng xạ, MTV và TLG cao hơn giá trị trung bình có liên quan với giảm thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển có ý nghĩa thống kê. Nguy cơ tử vong cũng cao hơn ở BN có log-MTV và log-TLG cao. Tác giả này kết luận rằng MTV và TLG có thể được sử dụng để phân tầng nguy cơ cho các BN UTTG di căn và kháng với i-ốt phóng xạ [69].

1.5.1.4. ^{18}F -FDG PET/CT trong đánh giá đáp ứng với điều trị

Một số nghiên cứu đã cho thấy sự ưu việt khi sử dụng ^{18}F -FDG PET/CT trong đánh giá đáp ứng sau điều trị theo tiêu chuẩn PERCIST so với sử dụng CLVT, CHT theo tiêu chuẩn RECIST. Với ưu thế kết hợp cả hình ảnh cấu trúc giải phẫu với hình ảnh chuyển hóa, ^{18}F -FDG PET/CT có thể giúp đánh giá sớm và chính xác đáp ứng sau điều trị hơn so với các phương tiện chẩn đoán hình ảnh thông thường như CLVT, CHT chỉ cho phép đánh giá sự thay đổi về kích thước dựa trên cấu trúc giải phẫu. Tuy nhiên, trong hai nghiên cứu pha III DECISION và SELECT vẫn sử dụng tiêu chuẩn RECIST trong đánh giá đáp ứng với điều trị sorafenib và lenvatinib ở BN BN UTTG TBH di căn kháng ^{131}I [17],[92].

Tuy nhiên, cho đến nay chúng tôi nhận thấy còn rất ít nghiên cứu sử dụng ^{18}F -FDG PET/CT trong đánh giá đáp ứng điều trị ở BN UTTG TBH kháng ^{131}I . Nghiên cứu của Marotta V (2012) ở 17 BN UTTG TBH kháng ^{131}I được điều trị

sorafenib và chụp ^{18}F -FDG PET đánh giá đáp ứng sớm sau điều trị 15 ngày. Tác giả nhận thấy có 71% BN đáp ứng với điều trị (30% đáp ứng một phần và 41% bệnh ổn định) và 18% BN bệnh tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST. SUVmax ban đầu của BN bệnh tiến triển sau điều trị cao hơn có ý nghĩa so với BN có đáp ứng ($p < 0,001$) nhưng chưa có sự tương quan có ý nghĩa với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ($p = 0,07$). Sự giảm SUVmax sớm cũng nhiều hơn ở BN có đáp ứng so với BN không đáp ứng ($p = 0,002$) nhưng không có sự liên quan có ý nghĩa với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Tác giả kết luận rằng ^{18}F -FDG PET có thể giúp xác định kịp thời các BN không đáp ứng với điều trị [71]. Hiện tại, tác giả Takeuchi S tại Nhật Bản cũng đang tiến hành một nghiên cứu sử dụng ^{18}F -FDG PET/CT trong đánh giá đáp ứng sớm sau điều trị lenvatinib 1 tuần ở BN UTTG TBH kháng ^{131}I [107].

Tóm lại, việc sử dụng ^{18}F -FDG PET/CT trong đánh giá đáp ứng với điều trị đích ở BN UTTG TBH di căn kháng ^{131}I chưa được áp dụng thường quy và cần tiến hành thêm nhiều nghiên cứu về ứng dụng này.

1.5.2. Các nghiên cứu trong nước về ^{18}F -FDG PET/CT trong UTTG TBH có Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính

Tại Việt Nam, giá trị của ^{18}F -FDG PET/CT trong UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính còn ít được quan tâm nghiên cứu. Tác giả Lê Ngọc Hà và cs (2016) nghiên cứu ở 69 BN UTTG TBH sau phẫu thuật có Tg cao và XHTT với ^{131}I được chụp ^{18}F -FDG PET/CT đánh giá tái phát, di căn. Tác giả nhận thấy PET/CT phát hiện được nhiều tổn thương hơn (92 tổn thương ở 43 BN) so với CLVT toàn thân liều thấp (39 tổn thương ở 26 BN). Độ nhạy, độ chính xác và giá trị dự đoán âm tính của PET/CT tương ứng là 88%; 87% và 76% cao hơn so với của CLVT toàn thân liều thấp (tương ứng là 67,2%; 54,3% và 48,8%). Ngưỡng SUVmax 4,5 cho giá trị chẩn đoán tốt với độ nhạy

92,3% và độ đặc hiệu 100%. PET/CT đã làm thay đổi chiến thuật điều trị ở 47,8% BN [43].

Nghiên cứu của Mai Hồng Sơn và cộng sự (2018) ở 7 BN UTTG TBH kháng ^{131}I được chụp ^{18}F -FDG PET/CT đánh giá đáp ứng sau điều trị sorafenib 1,5 tháng nhận thấy có 4/7 BN đáp ứng về chuyển hóa theo tiêu chuẩn PERCIST so với 3/7 BN đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST. Ngoài ra, ^{18}F -FDG PET/CT còn phát hiện được 1 BN có bệnh tiến triển sau điều trị trong khi CT không phát hiện được. Tác giả kết luận rằng ^{18}F -FDG PET/CT cho phép đánh giá sớm đáp ứng với điều trị so với các phương pháp khác [1].

Tóm lại, ngoài vai trò chính là chẩn đoán tái phát, di căn, ^{18}F -FDG PET/CT còn có vai trò trong thay đổi chiến thuật điều trị, tiên lượng cũng như đánh giá đáp ứng sau điều trị ở các BN UTTG TBH sau phẫu thuật có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính. Tuy nhiên, đa số các nghiên cứu trong và ngoài nước mới được tiến hành với số lượng BN chưa nhiều, chưa đánh giá một cách đầy đủ về đặc điểm hình ảnh cũng như giá trị của ^{18}F -FDG PET/CT trong UTTG thể biệt hóa sau phẫu thuật có Tg cao và XHTT với ^{131}I âm tính.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với một số lượng lớn BN UTTG TBH sau phẫu thuật có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương quân đội 108, một cơ sở lớn có uy tín về theo dõi, điều trị UTTG TBH để đánh giá một cách toàn diện hơn về vai trò của ^{18}F -FDG PET/CT ở các đối tượng BN này.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

109 BN UTTG TBH được theo dõi và điều trị tại khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương quân đội 108 từ tháng 5/2010 đến tháng 12/2018.

❖ *Tiêu chuẩn lựa chọn BN*

- BN UTTG TBH (thể nhú, thể nang, thể nhú-nang, thể tế bào Hurthle) đã được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị ^{131}I .
- Có nồng độ Tg huyết thanh > 10 ng/ml khi kích thích TSH (TSH ≥ 30 $\mu\text{UI/ml}$) và XHTT chẩn đoán với ^{131}I âm tính.
- Nồng độ A-Tg < 115 UI/ml.
- Được thăm khám lâm sàng tỉ mỉ, theo dõi và điều trị theo đúng quy trình nghiên cứu, có đầy đủ hồ sơ bệnh án và kết quả, hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT.
- Không có thai và bệnh lý nặng kết hợp.
- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

❖ *Tiêu chuẩn loại trừ*

- Có ung thư thứ hai kết hợp ngoài UTTG.
- BN không phối hợp để chụp được PET/CT.
- BN có hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT không phân tích được.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. *Thiết kế nghiên cứu*

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu, theo dõi dọc.

2.2.2. *Phương pháp chọn mẫu*

Công thức tính cỡ mẫu: sử dụng công thức tính cỡ mẫu của nghiên cứu cắt ngang dựa vào tỷ lệ bệnh trong quần thể:

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

Trong đó:

+ p: Tỷ lệ bệnh trong quần thể. Do tỷ lệ UTTG thể biệt hóa có Tg tăng, XHTT với ^{131}I âm tính từ 2 – 15% nên chúng tôi chọn giá trị trung bình $p = 0,07$ [15],[54],[97].

+ Z: hệ số giới hạn tin cậy, chọn mức tin cậy 95% $\rightarrow Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

+ d: sai số mong muốn, do $p = 0,07$ nên chọn $d = 0,05$.

Áp dụng vào công thức tính cỡ mẫu ở trên:

$$n = 1,96^2 \frac{0,07(1-0,07)}{0,05^2} = 3,8416 \frac{0,07 \times 0,93}{0,0025} = 100$$

Như vậy, ước tính cỡ mẫu nghiên cứu là 100BN. Trong quá trình thu thập số liệu chúng tôi tuyển chọn được 109 BN đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

2.2.3. Các bước tiến hành

- BN được khai thác tiền sử bệnh, xem xét các hồ sơ, tài liệu, bệnh án và khám lâm sàng, giải thích mục đích, qui trình chụp ^{18}F -FDG PET/CT, điều trị và theo dõi định kỳ, ghi chép bệnh án nghiên cứu.
- Chẩn đoán xác định UTTG TBH dựa vào kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật.
- BN ngừng uống hormon tuyến giáp (T4 trong 4 tuần hoặc T3 trong 2 tuần), ăn hạn chế i-ốt trước chụp XHTT chẩn đoán và điều trị ^{131}I 2 tuần.
- Định lượng nồng độ Tg, kháng thể kháng Tg (A-Tg), TSH huyết thanh trên máy Elecsys 2010 của hãng Roche (nồng độ TSH phải $\geq 30 \mu\text{UI/ml}$).
- Siêu âm cổ đánh giá tổn thương hạch cổ và giường tuyến trước chụp PET/CT (được thực hiện bởi nhiều bác sỹ siêu âm theo quy trình thống nhất).
- Uống 5 mCi ^{131}I , chụp XHTT chẩn đoán sau 48h. Chụp XHTT sau điều trị ^{131}I 5-7 ngày.

- Chẩn đoán giai đoạn lại (restaging) sau phẫu thuật và điều trị ^{131}I , trước chụp PET/CT theo Liên Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ AJCC 7 (2010).
- Đánh giá nguy cơ tái phát trước khi chụp PET/CT theo ATA 2015.
- BN được tiến hành chụp ^{18}F -FDG PET/CT toàn thân, có 84 BN được chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ (do trong giai đoạn đầu của nghiên cứu chưa triển khai quy trình chụp PET/CT chuyên biệt đầu – cổ). Có thể chụp tại thời điểm đang kích thích TSH (ngay sau khi XHTT với ^{131}I âm tính) hoặc khi không kích thích TSH (sau 2 – 3 tháng).
- So sánh số lượng tổn thương vùng cổ (hạch cổ, tổn thương tại giường tuyến giáp) phát hiện trên siêu âm cổ so với kết quả PET toàn thân và PET/CT chuyên biệt đầu-cổ.
- Đối chiếu kết quả PET/CT với các đặc điểm lâm sàng và nồng độ Tg huyết thanh để xác định các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả PET/CT: kết quả dương tính, phát hiện di căn xa.
- So sánh giá trị chẩn đoán giữa PET và PET/CT, giữa PET/CT toàn thân so với PET/CT chuyên biệt đầu-cổ.
- Xác định ngưỡng SUV thích hợp nhất cho chẩn đoán UTTG tái phát, di căn trên PET/CT.
- Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ Tg với số lượng tổn thương phát hiện được và giá trị chẩn đoán của PET/CT.
- Hướng xử trí BN sau chụp PET/CT:
 - + Khi phát hiện tổn thương trên PET/CT sẽ tiến hành hội chẩn tiểu ban UTTG thống nhất chẩn đoán và phương pháp điều trị thích hợp: (1) phẫu thuật, xạ trị với tổn thương khu trú; (2) hóa trị, điều trị đích với tổn thương nhiều vị trí tiến triển nhanh, (3) điều trị ^{131}I liều kinh nghiệm hoặc điều trị ức chế TSH và theo dõi với tổn thương kích thước nhỏ, tiến triển chậm.
 - + Nếu kết quả PET/CT âm tính có thể cân nhắc cho BN điều trị ^{131}I liều kinh nghiệm hoặc điều trị ức chế TSH và theo dõi.

- Quy trình theo dõi BN định kỳ sau chụp PET/CT:
 - + Hẹn BN tái khám sau mỗi 6 tháng: khám lâm sàng, nồng độ Tg, A-Tg huyết thanh, siêu âm cổ, FNA, chụp CLVT nếu cần.
 - + Nếu không phát hiện UTTG tái phát, di căn, BN tiếp tục được hẹn tái khám sau mỗi 6 tháng.
 - + Nếu phát hiện UTTG tái phát, di căn trong quá trình theo dõi, BN sẽ được hội chẩn tiêu bản UTTG để thống nhất phương pháp điều trị thích hợp.

2.2.4. Dược chất phóng xạ, phương tiện và quy trình kỹ thuật

❖ Dược chất phóng xạ:

- Dung dịch ^{131}I của hãng Egis Pharmaceutical – Hungari hoặc viên nang ^{131}I của hãng Samyoung, Hàn Quốc và hãng Pharmatopes, Úc.
- ^{18}F -FDG được sản xuất tại Trung tâm gia tốc quốc gia, Bệnh viện Trung ương quân đội 108.

❖ Phương tiện:

- Xét nghiệm nồng độ TSH, Tg và A-Tg huyết thanh trên máy Elecsys 2010 của hãng Roche (Thụy Sĩ) tại khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trung ương quân đội 108.



Hình 2.1. Máy xét nghiệm sinh hóa Elecsys 2010 (Roche)
(Nguồn: Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trung ương quân đội 108)

- Chụp XHTT với ^{131}I trên máy gamma camera Milenium và Infinia của GE (Hoa Kỳ) tại khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương quân đội 108.



Hình 2.2. Máy gamma camera GE Milenium

(Nguồn: Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương quân đội 108)

- Siêu âm cổ trên máy siêu âm Philips EPIQ 5 (Hà Lan) với đầu dò phẳng đa tần 7,5 – 15 MHz tại Khoa Chẩn đoán chức năng, Bệnh viện Trung ương quân đội 108.

Hình 2.3. Máy siêu âm Philips EPIQ 5
(Nguồn: Khoa Chẩn đoán chức năng, Bệnh viện Trung ương quân đội 108).



- Chụp PET/CT trên máy PET/CT Discovery LightSpeed của hãng GE (Hoa Kỳ) tại khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương quân đội 108.



Hình 2.4. Máy PET/CT GE Discovery LightSpeed

(Nguồn: Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương quân đội 108)

❖ **Quy trình kỹ thuật:**

- Xét nghiệm Tg huyết thanh theo quy trình của khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trung ương quân đội 108:
 - + Chuẩn bị máy xét nghiệm sinh hóa Elecsys 2010 (Roche), hóa chất xét nghiệm Tg, chất chuẩn Tg, chất kiểm tra chất lượng Tg.
 - + Kiểm chuẩn máy cho xét nghiệm Tg.
 - + BN nhịn ăn 10 giờ, tránh căng thẳng mất ngủ trước lấy máu xét nghiệm.
 - + Lấy 3 ml máu tĩnh mạch vào ống có chất chống đông là NH₄, Li, Na-Heparin và K₃-EDTA. Đảm bảo máu không bị vỡ hồng cầu.
 - + Ly tâm tách lấy huyết thanh hoặc huyết tương.
 - + Cài đặt chương trình xét nghiệm Tg trên máy.
 - + Nhập dữ liệu về thông tin người bệnh và chỉ định xét nghiệm vào máy.
 - + Nạp mẫu bệnh phẩm vào máy và chờ máy phân tích kết quả.

- Siêu âm cổ được tiến hành bởi nhiều bác sỹ theo quy trình thống nhất:
 - + BN nằm ngửa trên bàn và ngửa cổ, có thể lót một miếng đệm dưới vai BN giúp ngửa cổ dễ dàng hơn.
 - + Sử dụng đầu dò phẳng tần 7,5 – 15 MHz khảo sát kỹ lưỡng vùng giương tuyến giáp và hai bên cổ dọc chuỗi mạch cảnh để đánh giá tổn thương tái phát, tồn dư tại giương tuyến giáp và hạch cổ.
 - + Trả lời kết quả theo mẫu phiếu thống nhất.
- Chụp XHTT chẩn đoán sau uống 5 mCi ^{131}I 48 h, chụp XHTT sau điều trị ^{131}I 5-7 ngày. Quy trình chụp theo Hướng dẫn của Hội Y học hạt nhân Hoa Kỳ:
 - + Chuẩn bị gamma camera: chế độ trường chụp rộng sử dụng hai đầu, chọn ống chuẩn trực mức năng lượng trung bình hoặc cao cho ^{131}I .
 - + Thiết lập máy tính: mức năng lượng chụp 364 keV, ma trận chụp 256x256 (số đếm > 1 triệu), chụp thẳng trước – sau với tốc độ 10 cm/giây.
 - + BN nằm ngửa thoải mái trên bàn máy gamma camera, cởi bỏ các đồ vật gây nhiễu trong người (điện thoại di động, trang sức, đồng hồ).
 - + Hướng dẫn BN không cử động trong quá trình chụp 25 – 30 phút.
 - + Tiến hành chụp toàn thân, trường chụp từ đầu đến giữa đùi.
 - + Có thể tiến hành chụp nghiêng hoặc chụp cố định (static) khi phát hiện tổn thương nghi ngờ.
 - + In phim, đọc và trả lời kết quả theo mẫu phiếu thống nhất.
- Chụp PET/CT toàn thân theo quy trình của Hội Y học hạt nhân Hoa Kỳ:
 - + BN nhịn ăn 6 giờ, không uống nước có đường và các chất kích thích.
 - + Kiểm tra đường máu đảm bảo < 11,1 mmol/l.
 - + Tiêm tĩnh mạch ^{18}F -FDG với liều 0,14-0,2 mCi/kg cho BN.
 - + Sau tiêm BN nằm nghỉ 60 phút.
 - + Yêu cầu BN cởi bỏ các đồ vật gây nhiễu trên người (điện thoại di động, trang sức, đồng hồ) và đi tiểu trước khi vào chụp để giảm liều phóng xạ ở hệ tiết niệu và bàng quang.

+ Đặt BN nằm ngửa thoải mái trên bàn máy PET/CT, tay giơ cao ngang đầu. Hướng dẫn BN không cử động trong quá trình chụp.

+ Chụp CLVT định hướng, sau đó chụp CLVT toàn thân liều thấp với các thông số chụp: 130 kV, 80-120 mAs, mỗi lát cắt 2,5 mm, bước chuyển bàn (pitch) 1,6.

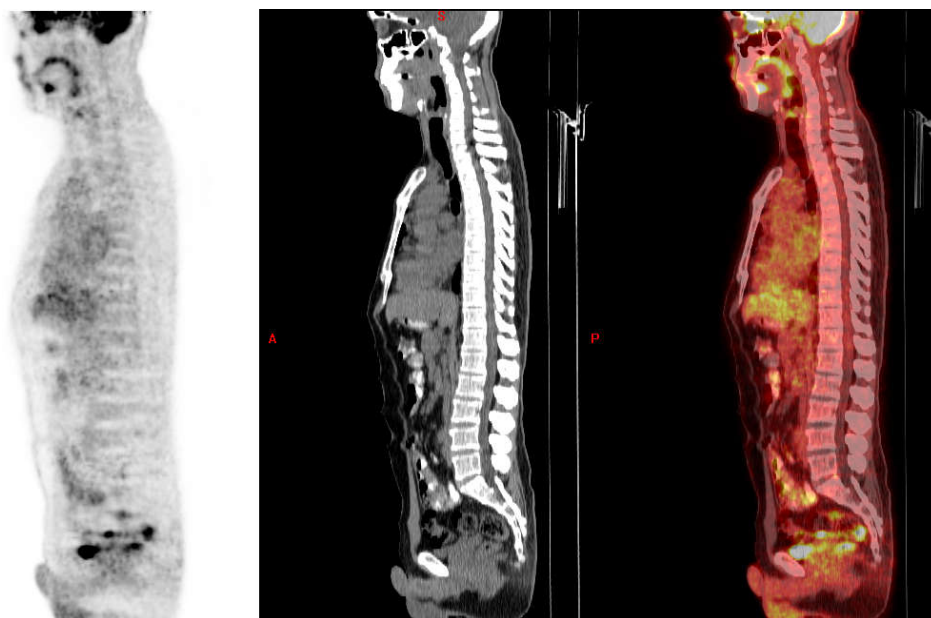
+ Chụp PET toàn thân với tốc độ 2,5 phút một giường.

+ Hình ảnh CLVT được tái tạo theo phương thức filtered back projection.

+ Hình ảnh PET được tái tạo lặp (iterative reconstruction) 3D và hiệu chỉnh sự suy giảm (attenuation correction) bằng hình ảnh CLVT, sau đó tích hợp trộn (fusion) với hình ảnh CLVT để tạo thành hình ảnh PET/CT.

+ Hình ảnh PET/CT được phân tích trên phần mềm PET viewer trên trạm xử lý Xeleris 4.0, hình ảnh CLVT, PET và PET/CT được trình bày trên các bình diện cắt ngang (axial), đứng dọc (sagittal) và đứng ngang (coronal), hình ảnh 3D động (maximum-intensity-projection images)(**Hình 2.5**).

+ Đọc và trả lời kết quả theo mẫu phiếu thống nhất.



(A) Hình ảnh PET

(B) Hình ảnh CLVT

(C) Hình ảnh PET/CT

Hình 2.5. Hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT toàn thân theo mặt cắt đứng dọc sagittal (Nguồn: Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương quân đội 108)

- 84 BN được chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ theo quy trình của bệnh viện Đại học Duke (Hoa Kỳ) ngay sau khi chụp PET/CT toàn thân:

+ BN nằm ngửa, tay đặt xuống song song thân người. Kê gối thấp ở vùng vai – gáy để đầu – mặt, cằm thẳng hướng lên trên.

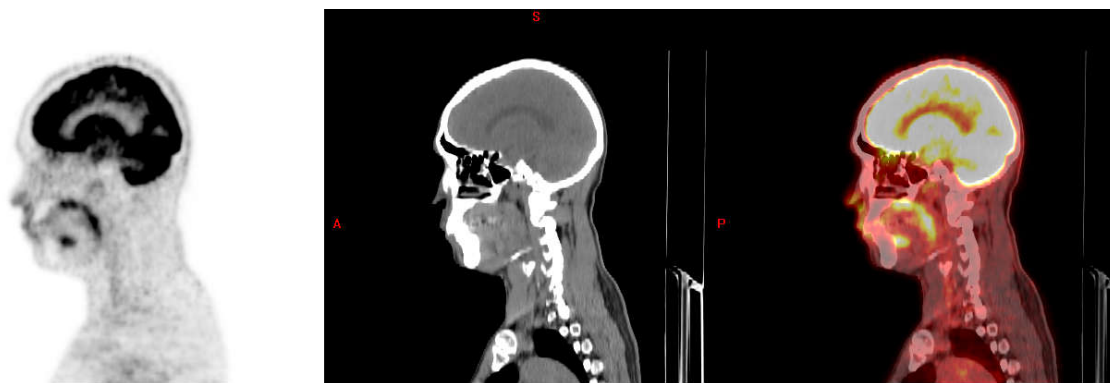
+ Chụp CLVT sử dụng thuốc cản quang Omnipaque x 1,5 ml/kg, tốc độ tiêm: 2ml/giây, chụp sau tiêm 30 giây.

+ Chụp PET với tốc độ 4 phút/giường x 2 giường.

+ Tích hợp trộn hình ảnh PET với CLVT sử dụng thuốc cản quang để tạo thành hình ảnh PET/CT.

+ Hình ảnh PET/CT được phân tích trên phần mềm chuyên dụng PET viewer bao gồm hình ảnh CLVT, PET và hình ảnh trộn PET/CT trên các bình diện ngang (axial), đứng dọc (sagittal) và đứng ngang (coronal) và hình ảnh 3D động (maximum-intensity-projection images) (**Hình 2.6**).

+ Đọc kết quả kết hợp với PET/CT toàn thân theo mẫu thống nhất.



(A) Hình ảnh PET

(B) Hình ảnh CLVT

(C) Hình ảnh PET/CT

Hình 2.6. Hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT chuyên biệt đầu-cổ theo mặt cắt đứng dọc sagittal (Nguồn: Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương quân đội 108)

2.2.5. Các tiêu chuẩn đánh giá sử dụng trong nghiên cứu

- Tuổi: chia 2 nhóm tuổi < 45 và \geq 45 (theo tiêu chuẩn đánh giá giai đoạn UTTG TBH của AJCC 7)

- Giới: nam, nữ.

- Thể mô bệnh học: thể nhú, nhú-nang, thể nang.
- Tg huyết thanh cao: kết quả xét nghiệm > 10 ng/ml khi kích thích TSH [79].
- Nồng độ Tg: trung bình, trung vị, tứ phân vị.
- Phân tích sự liên quan giữa nồng độ Tg và các đặc điểm lâm sàng: tuổi, giới, nguy cơ tái phát.
- XHTT với ^{131}I :
 - + Âm tính khi không có sự bắt giữ ^{131}I bất thường khu trú ngoài sự bắt giữ sinh lý tại tuyến nước bọt, vùng họng miệng, đường tiêu hóa (dạ dày, ruột), bàng quang (**Hình 1.3**) [10].
 - + Dương tính khi có sự bắt giữ ^{131}I bất thường khu trú tại giường tuyến giáp, hạch cổ, phổi... ngoài sự bắt giữ sinh lý (**Hình 1.3**) [10].
- Thời gian xuất hiện Tg cao, XHTT với ^{131}I âm tính: tính bằng tháng từ khi phẫu thuật cắt giáp cho đến khi BN có Tg cao và XHTT với ^{131}I âm tính [40].
- Số lần điều trị ^{131}I và tổng liều tích lũy.
- Đánh giá lại giai đoạn TNM (restaging) sau phẫu thuật và trước khi chụp PET/CT theo Liên Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ AJCC 7 (**Bảng 2.1 và 2.2**).

Bảng 2.1. Chẩn đoán giai đoạn TNM của UTTGTBH theo Liên ủy ban về Ung thư Hoa Kỳ (American Joint Committee on Cancer – AJCC 7)[106]

T – U nguyên phát	
Tx	Không đánh giá được u nguyên phát
T0	Không phát hiện được u nguyên phát
T1	U có kích thước lớn nhất ≤ 2 cm, giới hạn trong tuyến giáp
T1a	Kích thước $u \leq 1$ cm, giới hạn trong tuyến giáp
T1b	Kích thước $u > 1$ cm nhưng ≤ 2 cm, giới hạn trong tuyến giáp
T2	U có kích thước lớn nhất > 2 cm nhưng ≤ 4 cm, giới hạn trong tuyến giáp
T3	U có kích thước lớn nhất > 4 cm còn giới hạn trong tuyến giáp hoặc bất kỳ khối u nào có xâm lấn tối thiểu ra ngoài tuyến giáp (xâm lấn vào cơ ức-giáp hoặc phần mềm quanh tuyến giáp)

T4a	U kích thước bất kỳ vượt qua vỏ bao tuyến giáp xâm lấn vào phần mềm dưới da, thanh quản, khí quản, thực quản hoặc dây thần kinh quặt ngược
T4b	U xâm lấn cân trước cột sống hoặc động mạch cảnh hoặc các mạch máu trung thất
N – Di căn hạch vùng	
Nx	Không đánh giá được hạch vùng
N0	Không di căn hạch vùng
N1	Có di căn hạch vùng
N1a	Di căn hạch nhóm VI (hạch trước khí quản, cạnh khí quản, trước thanh quản)
N1b	Di căn hạch cổ cùng bên, đối bên hoặc cả 2 bên (nhóm I, II, III, IV, V) hoặc hạch sau hầu hoặc hạch trung thất trên (nhóm VII)
M – Di căn xa	
M0	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa

Bảng 2.2. Chẩn đoán giai đoạn bệnh UTTG TBH theo Liên ủy ban về Ung thư Hoa Kỳ (American Joint Committee on Cancer – AJCC 7)[106]

	UTTG biệt hóa thể nhú hoặc thể nang		
	TUỔI < 45		
Giai đoạn I	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M0
Giai đoạn II	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1
	TUỔI ≥ 45		
Giai đoạn I	T1	N0	M0
Giai đoạn II	T2	N0	M0
Giai đoạn III	T3	N0	M0
	T1-3	N1a	M0
Giai đoạn IVA	T4a	N0-1a	M0
	T1-4a	N1b	M0
Giai đoạn IVB	T4b	Bất kỳ N	M0
Giai đoạn IVC	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

- Yếu tố nguy cơ tái phát theo Hội tuyến giáp Hoa Kỳ 2015 (**Bảng 2.3**).

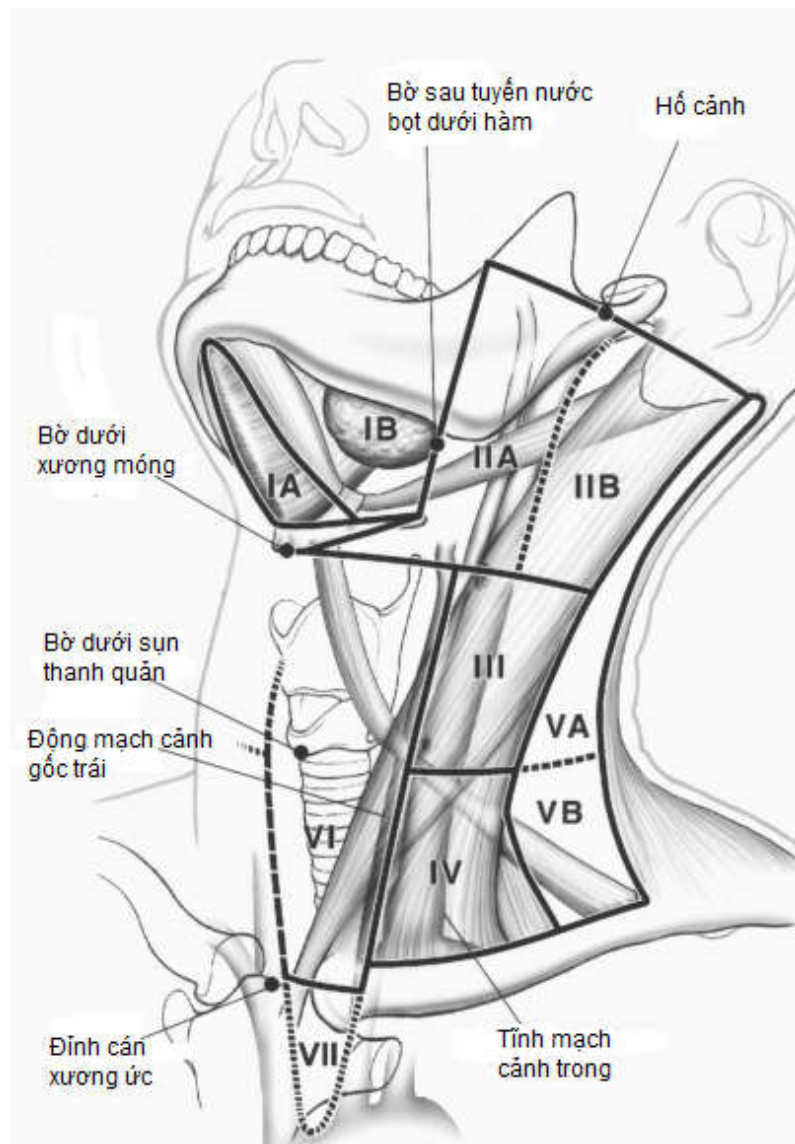
Bảng 2.3. Phân loại yếu tố nguy cơ ATA 2015[44]

<p>Nguy cơ thấp</p>	<p>UTTG thể nhú với tất cả các đặc điểm sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Không di căn xa, phẫu thuật hết khối u đại thể • Khối u không xâm lấn ra ngoài tuyến giáp, không xâm nhập mạch máu. • Không có biến thể tiên lượng xấu: tế bào cao, tế bào hình trụ... • Không bắt giữ bất thường bên ngoài giường tuyến giáp trên XHTT sau điều trị ¹³¹I lần đầu tiên. • cN0 hoặc ≤ 5 vi di căn pN1 (< 0,2 cm). • UTTG thể nhú-nangchưa phá vỡ vỏ, nằm trong tuyến giáp. • UTTG thể nang biệt hóa cao, xâm lấn vỏ, còn nằm trong tuyến giáp, < 4 ổ xâm nhập mạch. • Vi UTTG thể nhú, còn nằm trong tuyến giáp, một ổ hoặc nhiều ổ, đột biến BRAF^{V600E}.
<p>Nguy cơ trung bình</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Khối u xâm nhập vi thể vào mô mềm quanh tuyến giáp. • Bắt giữ ¹³¹I tại vị trí di căn vùng cổ trên XHTT sau điều trị lần đầu tiên. • Biến thể tiên lượng xấu: tế bào cao, tế bào hình trụ... • UTTG thể nhú có xâm nhập mạch. • cN1 hoặc pN1 > 5 hạch di căn kích thước < 3 cm. • Vi UTTG thể nhú đa ổ có xâm nhập ra ngoài vỏ bao tuyến giáp, đột biến BRAF^{V600E}.
<p>Nguy cơ cao</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Khối u xâm nhập đại thể vào mô mềm quanh tuyến giáp, không cắt bỏ được toàn bộ khối u. • Di căn xa, Tg sau phẫu thuật cao gợi ý di căn xa. • pN1 ≥ 3 cm, UTTG thể nang xâm nhập mạch máu > 4 ổ.

- Đánh giá tổn thương trên siêu âm cổ:

+ Tại giường tuyến giáp: tổn thương giảm âm, bờ viền không rõ, tăng sinh mạch và kích thước > 6 mm [61].

+ Hạch cổ: hình dạng tròn, mất rốn hạch, vi vôi hóa, tăng âm và biến đổi nang, tăng sinh mạch ngoại vi [8]. Tổn thương nghi ngờ khi có một trong các đặc điểm nói trên. Đánh giá số lượng, vị trí tổn thương theo nhóm hạch cổ (**Hình 2.7**).



Hình 2.7. Phân nhóm hạch cổ (chỉnh sửa từ Som PM 2000)[102]

- Thời gian theo dõi và kết quả theo dõi sau chụp ^{18}F -FDGPET/CT:

+ Thời gian theo dõi trung bình (tháng).

+ Số lượng BN phát hiện và không phát hiện tái phát, di căn.

- Đánh giá tổn thương trên CLVT toàn thân liều thấp và CLVT chuyên biệt đầu-cổ của ^{18}F -FDGPET/CT:

+ Tổn thương tại giường tuyến giáp: nghi ngờ khi có kích thước trực ngắn trên 1 cm, bờ viền không rõ, có vôi hóa [51].

+ Hạch cổ và trung thất: đường kính lớn nhất trên 1 cm, hình dạng tròn, bờ viền không rõ, phá vỡ vỏ, hoại tử trung tâm, nằm thành chuỗi theo nhóm hạch [21],[101]. Tổn thương nghi ngờ tái phát-di căn khi có một trong các đặc điểm nói trên.

+ Tổn thương ở các vị trí khác: tổn thương nốt mờ ở phổi, tổn thương đặc xương, hủy xương được coi là tổn thương di căn [97].

+ Đánh giá số lượng, vị trí, kích thước tổn thương.

- Phân tích kết quả ^{18}F -FDGPET và PET/CT theo Shammas S (2007) bởi hai bác sỹ y học hạt nhân để đưa ra kết luận thống nhất[97]:

+ Dương tính: khi xuất hiện tăng bắt giữ ^{18}F -FDG khu trú bất thường. Bất kỳ sự tăng bắt giữ ^{18}F -FDG nào đều được so sánh với hình ảnh giải phẫu trên CLVT của PET/CT.

+ Các vị trí tăng bắt giữ ^{18}F -FDG tương ứng với các cấu trúc bình thường như tuyến nước bọt, cơ, tổ chức mỡ nâu đều coi là sinh lý.

+ Các vị trí tăng bắt giữ ^{18}F -FDG bất thường tương ứng với các bất thường trên CLVT (u hoặc hạch) được coi là dấu hiệu dương tính của tái phát - di căn.



Hình 2.8. Hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT tái phát tại giường tuyến giáp phải và hạch cổ (vị trí mũi tên)[70]

+ Sự tăng bắt giữ ^{18}F -FDG không tương ứng với các cấu trúc tương ứng trên CLVT của PET/CT được coi là dấu hiệu dương tính.

+ Các tổn thương trên CLVT không tương ứng với tăng bắt giữ ^{18}F -FDG bất thường được coi là dương tính nếu có các đặc điểm: ngấm thuốc cản quang mạnh, mất rốn hạch, hạch có hoại tử, tổn thương nốt mờ ở phổi.

- Kết quả ^{18}F -FDG PET/CT được so sánh với tình trạng tái phát, căn phát hiện trong quá trình theo dõi BN sau chụp PET/CT: kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật, siêu âm cổ, CLVT, nồng độ Tg huyết thanh. Đây là tiêu chuẩn vàng để đối chiếu tính toán giá trị chẩn đoán của PET/CT. Các so sánh này được phân loại như sau [97]:

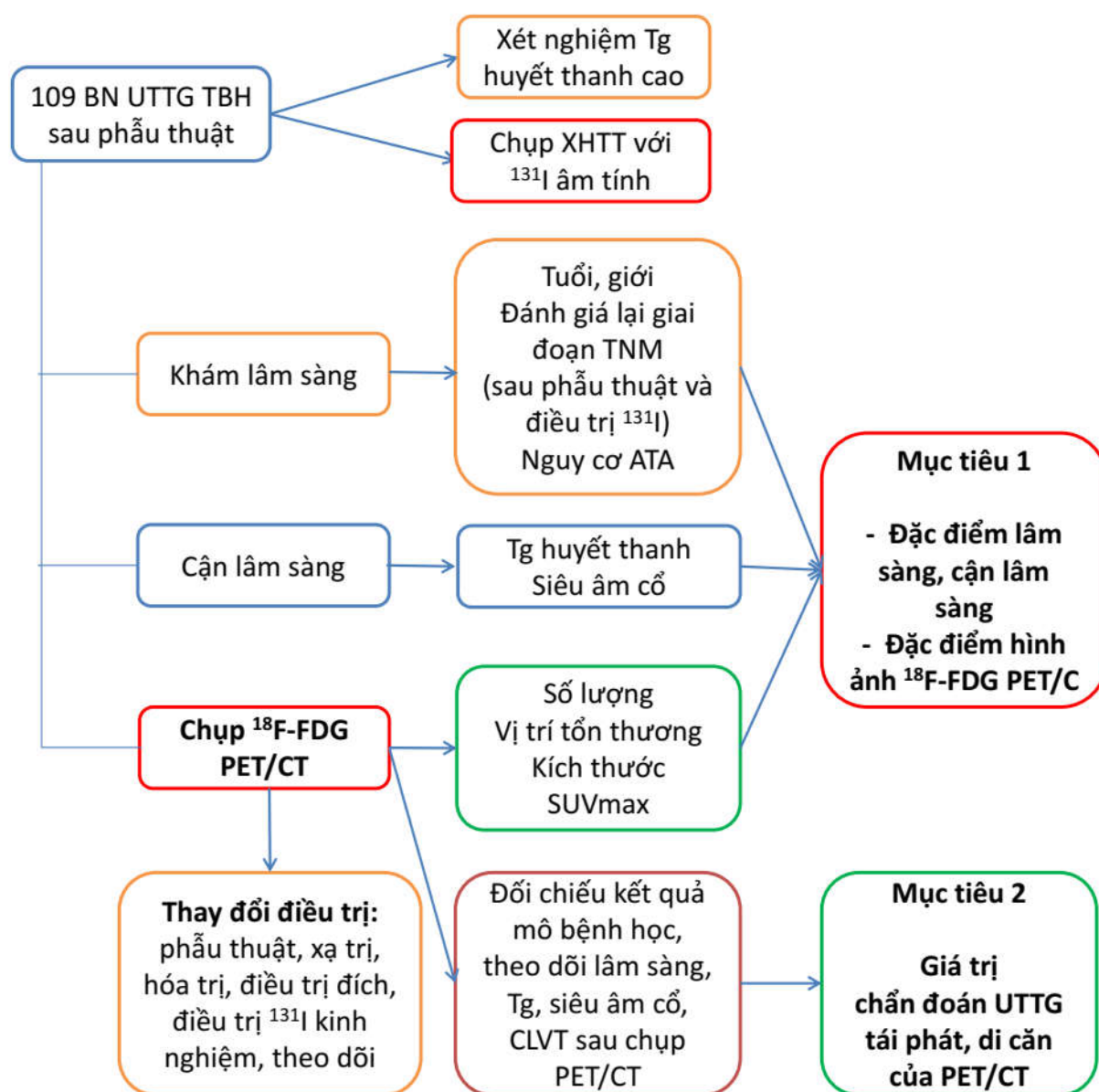
+ Tổn thương là dương tính thật nếu hình ảnh dương tính của PET/CT được xác nhận bằng kết quả mô bệnh học phát hiện UTTG hoặc được xác nhận bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác cùng với nồng độ Tg huyết thanh tăng lên trong quá trình theo dõi.

+ Tổn thương là dương tính giả nếu phẫu thuật/sinh thiết tổn thương nghi ngờ làm mô bệnh học không phát hiện UTTG hoặc tổn thương biến mất khi theo dõi bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh sau này. Sự phát hiện ung thư nguyên phát thứ hai cũng được coi là dương tính giả.

+ Tổn thương là âm tính thật nếu kết quả PET/CT âm tính, nồng độ Tg huyết thanh trở lại âm tính mà không cần điều trị và không phát hiện tổn thương tái phát/di căn trong quá trình theo dõi tiếp theo. Thời gian theo dõi ở các BN âm tính thật ít nhất là 12 tháng.

+ Tổn thương là âm tính giả nếu kết quả PET/CT âm tính và kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật/sinh thiết phát hiện UTTG di căn hoặc bệnh tiến triển được phát hiện bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác. Kết quả PET/CT cũng âm tính giả nếu BN có nồng độ Tg huyết thanh tiếp tục tăng lên trong quá trình theo dõi.

- Đánh giá số lượng, vị trí và giá trị SUVmax tổn thương phát hiện trên ^{18}F -FDG PET/CT.
- Đánh giá số lượng và tỷ lệ tái phát, di căn tại hạch cổ, giường tuyến giáp và di căn xa phát hiện trên ^{18}F -FDG PET/CT.
- Tính giá trị chẩn đoán của PET, PET/CT toàn thân và PET/CT chuyên biệt đầu-cổ:
 - + Độ nhạy, độ đặc hiệu.
 - + Giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính.
 - + Độ chính xác.
 - + Tỷ lệ dương tính giả, âm tính giả.
- Đánh giá sự phù hợp chẩn đoán giữa kết quả siêu âm cổ và PET/CT chuyên biệt đầu-cổ bằng hệ số kappa.
- Đánh giá sự phù hợp chẩn đoán giữa kết quả PET và PET/CT bằng hệ số kappa.
- Thay đổi chiến thuật điều trị khi BN được chuyển sang phẫu thuật, xạ trị ngoài, hóa trị hoặc điều trị đích [83],[97]: xác định số lượng và tỷ lệ BN được thay đổi kế hoạch điều trị sau chụp ^{18}F -FDG PET/CT.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.2.6. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0.

- Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng số trung bình \pm độ lệch chuẩn (phân bố chuẩn) hoặc số trung vị (phân bố không chuẩn).
- Sử dụng Student t-test so sánh các giá trị trung bình, sử dụng Chi-square test so sánh các tỉ lệ.

- Phân tích hồi quy tuyến tính để xác định sự tương quan giữa các biến định lượng kích thước và SUVmax của tổn thương: tính hệ số tương quan R và viết phương trình hồi quy.

$$Y = R_0 + R_x$$

- Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến (univariate and multivariate binary logistic regression) để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả PET/CT:

+ Tính tỷ suất chênh OR (odd ratio) và khoảng tin cậy 95% (95% confidence interval)

+ Xác định yếu tố nguy cơ: OR > 1 thì xác định là yếu tố nguy cơ, OR < 1 thì xác định là yếu tố bảo vệ.

- Tính các giá trị chẩn đoán dựa vào bảng 2x2:

Kết quả		UTTG tái phát, di căn (dựa vào giải phẫu bệnh và theo dõi lâm sàng, cận lâm sàng)	
		Có	Không
PET/CT	Dương tính	A (dương tính thật)	B (dương tính giả)
	Âm tính	C (âm tính giả)	D (âm tính thật)

$$+ \text{Độ nhạy} = \frac{A}{A + C} \times 100\%$$

$$+ \text{Độ đặc hiệu} = \frac{D}{B + D} \times 100\%$$

$$+ \text{Giá trị dự đoán dương} = \frac{A}{A + B} \times 100\%$$

$$+ \text{Giá trị dự đoán âm} = \frac{D}{C + D} \times 100\%$$

$$+ \text{Độ chính xác} = \frac{A + D}{A + B + C + D} \times 100\%$$

$$+ \text{Tỷ lệ dương tính giả} = \frac{B}{B + D} \times 100\%$$

$$+ \text{Tỷ lệ âm tính giả} = \frac{D}{A + C} \times 100\%$$

- Hệ số kappa (k): đánh giá sự phù hợp giữa 2 phương pháp chẩn đoán dựa vào bảng 2x2.

Kết quả		Phương pháp chẩn đoán 1	
		Dương tính	Âm tính
Phương pháp chẩn đoán 2	Dương tính	A	B
	Âm tính	C	D

$$k = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e}$$

Trong đó:

p_0 : giá trị đồng thuận quan sát được giữa 2 biến đánh giá

$$p_0 = \frac{A + D}{A + B + C + D}$$

p_e : xác suất giả định của khả năng đồng thuận.

$$p_e = \frac{(A + B) \times (A + C) + (C + D) \times (B + D)}{(A + B + C + D)^2}$$

$k < 0,4$: phù hợp kém

$k 0,4 - 0,6$: phù hợp trung bình

$k 0,61 - 0,8$: phù hợp tốt

$k > 0,8$: phù hợp rất tốt

- Phân tích đường cong ROC để so sánh giá trị chẩn đoán giữa CT, PET, PET/CT và ngưỡng SUV tối ưu cho chẩn đoán: giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) của phương pháp chẩn đoán càng gần 1 thì càng có giá trị chẩn đoán cao.
- Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu y học

Nghiên cứu tuân thủ theo tuyên ngôn Helsinki của Hiệp hội Y tế thế giới về vấn đề đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học. Trước khi tiến hành các hoạt động nghiên cứu, thuyết minh đề tài đã được thông qua bởi Hội đồng Khoa học xét duyệt đề cương nghiên cứu sinh và Hội đồng Đạo đức Viện Nghiên cứu Y dược học lâm sàng 108.

Việc triển khai các hoạt động nghiên cứu đảm bảo đúng các nguyên tắc của đạo đức nghiên cứu y học:

- Tự nguyện: các đối tượng được giải thích rõ ràng về mục đích và nội dung nghiên cứu, chỉ khi đối tượng đồng ý tự nguyện ký vào giấy chấp thuận nghiên cứu thì các hoạt động thu thập thông tin mới bắt đầu. Đối tượng có quyền tự chọn có tham gia vào nghiên cứu hay không và có quyền từ chối tham gia nghiên cứu ở bất kỳ giai đoạn nào trong quá trình nghiên cứu.
- An toàn: việc tham gia nghiên cứu này không gây ảnh hưởng bất lợi gì đến sức khỏe, tính mạng và kinh tế của người tham gia. Các thông tin cá nhân của đối tượng được giữ bí mật và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.
- Bình đẳng: các đối tượng tham gia vào nghiên cứu này được hưởng các quyền lợi (khám, tư vấn điều trị) và có nghĩa vụ như nhau (cung cấp các thông tin cần thiết liên quan đến chủ đề nghiên cứu).

Các nguồn số liệu được sử dụng làm kết quả trong nghiên cứu này đã được sự đồng ý của các bên liên quan.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu, đặc điểm hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT

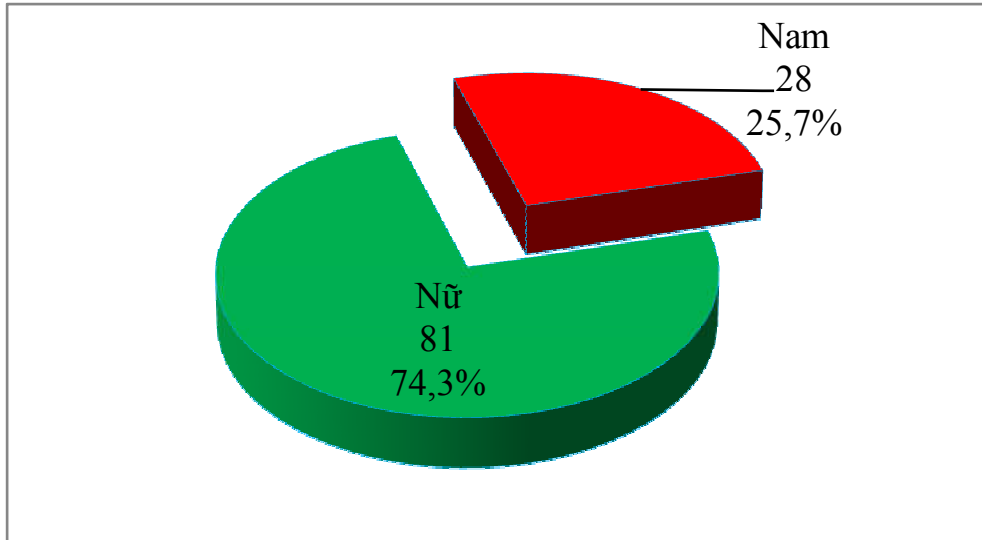
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.1. Tuổi, giới của bệnh nhân nghiên cứu

Giới		Chung	Nam	Nữ	P (2,3)
		(1) (n = 109)	(2) (n=28)	(3) (n = 81)	
Tuổi					
Trung bình (Nhỏ nhất – lớn nhất)		45,7 ± 14,9 (19 – 88)	52,3 ± 16,6 (31 – 88)	43,4 ± 13,6 (19 – 75)	0,006
Nhóm tuổi	< 45	59 (54,1%)	12 (42,9%)	47 (58%)	0,165
	≥ 45	50 (45,9%)	16 (57,1%)	34 (42%)	
	Tổng	109 (100%)	28 (100%)	81 (100%)	

Nhận xét:

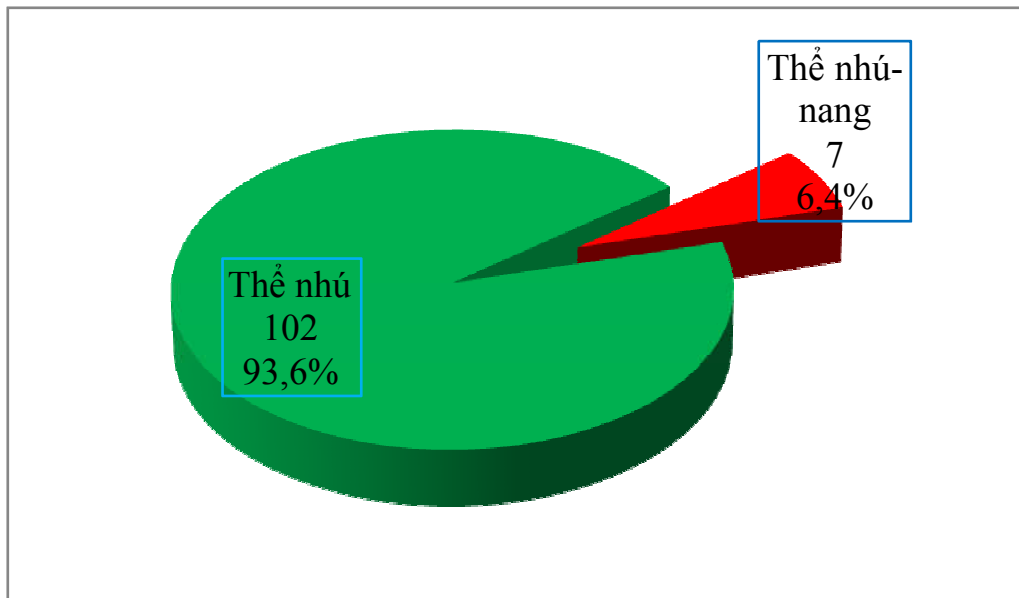
- Tuổi trung bình của BN nghiên cứu là 45,7. Tuổi trung bình của BN nam là 52,3 cao hơn của BN nữ (43,4) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).
- Tỷ lệ BN có tuổi < 45 chiếm 54,1%. BN nam có tỷ lệ tuổi ≥ 45 là 57,1% cao hơn so với tỷ lệ này của BN nữ (42%). Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ giới tính

Nhận xét:

Tỷ lệ BN nữ là 74,3% cao hơn so với tỷ lệ BN nam (25,7%). Tỷ lệ nữ/nam xấp xỉ 3/1.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ thể mô bệnh học

Nhận xét:

Đa số BN có thể mô bệnh học là UTTG thể nhú chiếm 93,6%. Chỉ có 7 BN (6,4%) có thể mô bệnh học là UTTG thể nhú-nang, không có UTTG thể nang.

Bảng 3.2. Giai đoạn TNM của BN trước chụp PET/CT theo AJCC 7 (n = 109)

Giai đoạn		Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
T	T1	24	22
	T2	14	12,8
	T3	15	13,8
	T4	18	16,6
	Tx	38	34,8
N	N0	29	26,6
	N1a	1	0,9
	N1b	79	72,5
M	M0	98	89,9
	M1	11	10,1
TNM	I	62	56,9
	II	2	1,8
	III	1	0,9
	IV	41	37,6
	Không xác định	3	2,8

Nhận xét:

- Tỷ lệ BN có khối u T1 là 22%, T2 là 12,8%. 30,4% BN có khối u đã xâm lấn ra ngoài tuyến giáp, trong đó giai đoạn T4 chiếm 16,6%, T3 chiếm 13,8%. Trên 1/3 số BN (34,8%) không đánh giá được giai đoạn T.
- 80 BN(73,4%) có di căn hạch cổ và 10,1% BN có di căn xa.
- BN ở giai đoạn I chiếm tỷ lệ cao nhất (56,9%), sau đó đến giai đoạn IV (37,6%). Chỉ có 1,8% BN ở giai đoạn II và 0,9% BN ở giai đoạn III. Có 2,8% BN không xác định được giai đoạn TNM.

Bảng 3.3. Đặc điểm di căn hạch của 80 BN di căn hạch (n = 80)

Đặc điểm hạch di căn		Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Số lượng hạch trung bình (Tối thiểu – tối đa)		5,4 ± 4,1 (1 – 16)	
Phân nhóm BN theo số lượng hạch di căn	≤ 3	26	32,5
	4 - 6	14	17,5
	> 6	17	21,3
	Không rõ	23	28,7
	Tổng	80	100
BN có hạch phá vỡ vỏ	Có	4	5
	Không	76	95
	Tổng	80	100

Nhận xét:

- Số lượng hạch di căn trung bình của BN là 5,4 hạch. Tỷ lệ BN có di căn ≤ 3 hạch, 4 – 6 hạch và trên 6 hạch tương ứng là 32,5%, 17,5% và 21,3%.
- Tỷ lệ hạch di căn phá vỡ vỏ là 5% trong tổng số BN có di căn hạch.

Bảng 3.4. Đặc điểm di căn xa của 11 BN di căn xa (n = 11)

Vị trí di căn xa	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Phổi	8	72,7
Hạch trung thất	1	9,1
Xương	1	9,1
Não	1	9,1
Tổng	11	100

Nhận xét:

BN di căn phổi chiếm tỷ lệ cao nhất (72,7%), di căn xương, hạch trung thất và di căn não gặp ít hơn (cùng 9,1%).

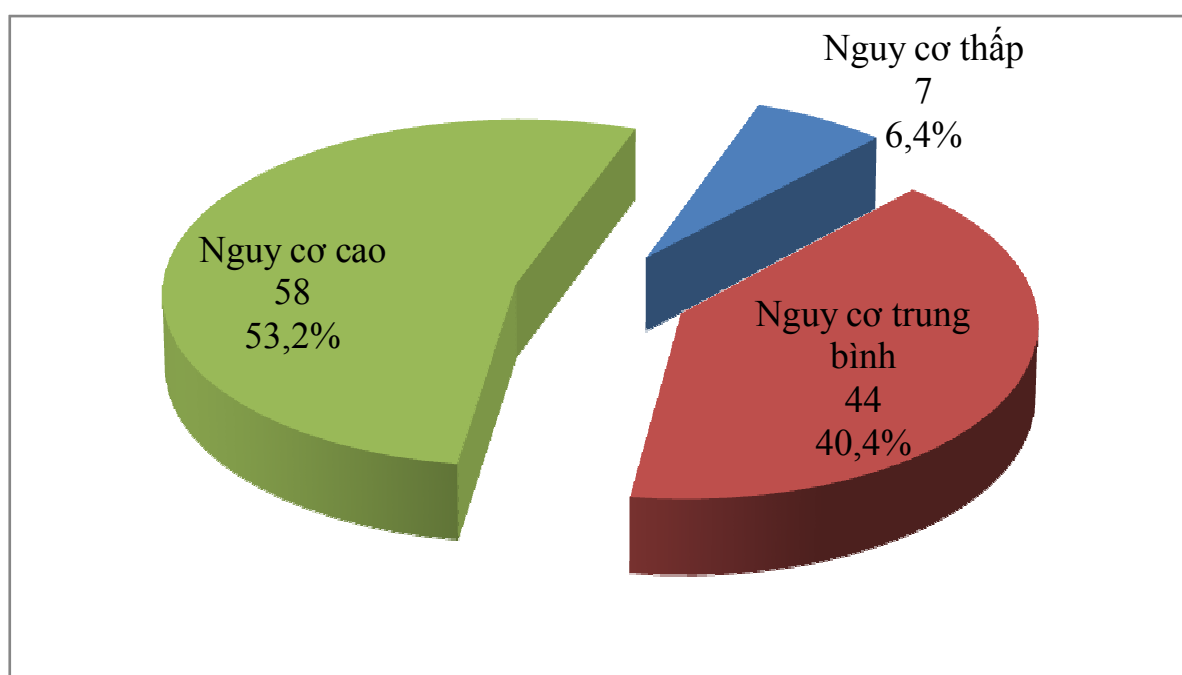
Bảng 3.5. Liên quan giữa giai đoạn TNM với giới tính (n = 106)

TNM	Giới	Nam		Nữ		p	OR (95% CI)
		n	%	n	%		
Giai đoạn I-II		12	42,9	52	66,7	0,027	2,6 (1,1 – 6,4)
Giai đoạn III-IV		16	57,1	26	33,3		
Tổng		26	100	75	100		

*3 BN không đánh giá được giai đoạn TNM

Nhận xét:

BN nam có tỷ lệ giai đoạn III - IV là 57,1% cao hơn so với tỷ lệ của BN nữ (33,3%) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ và tỷ suất chênh OR = 2,6.



Biểu đồ 3.3. Nguy cơ tái phát theo ATA trước chụp PET/CT

Nhận xét:

BN có nguy cơ tái phát cao chiếm tỷ lệ lớn nhất 53,2%, sau đó đến BN nguy cơ tái phát trung bình 40,4%, BN nguy cơ tái phát thấp có tỷ lệ thấp nhất chỉ 6,4%.

Bảng 3.6. Liên quan giữa yếu tố nguy cơ ATA với giới tính (n = 109)

Giới	Nam		Nữ		p	OR (95% CI)
	n	%	n	%		
Nguy cơ ATA						
Thấp – trung bình	5	17,9	46	56,8	<0,001	6,0 (2,1 – 17,5)
Cao	23	82,1	35	43,2		
Tổng	28	100	81	100		

Nhận xét:

BN nam có tỷ lệ nguy cơ tái phát cao là 82,1% cao hơn so với BN nữ (43,2%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và tỷ suất chênh OR = 6,0.

3.1.2. Thời gian xuất hiện tình trạng Tg huyết thanh cao, XHTT với ^{131}I âm tính, số lần điều trị ^{131}I và tổng liều điều trị**Bảng 3.7. Thời gian xuất hiện Tg huyết thanh cao, XHTT với ^{131}I âm tính**

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Thời gian xuất hiện TENSIS (tháng)	Trung bình \pm SD	17,6 \pm 17,8
	Tối thiểu	2
	Tối đa	117
Phân nhóm thời gian xuất hiện TENSIS	< 12 tháng	56 51,4
	12 – 24 tháng	37 33,9
	> 24 tháng	16 14,7
	Tổng	109 100

Nhận xét:

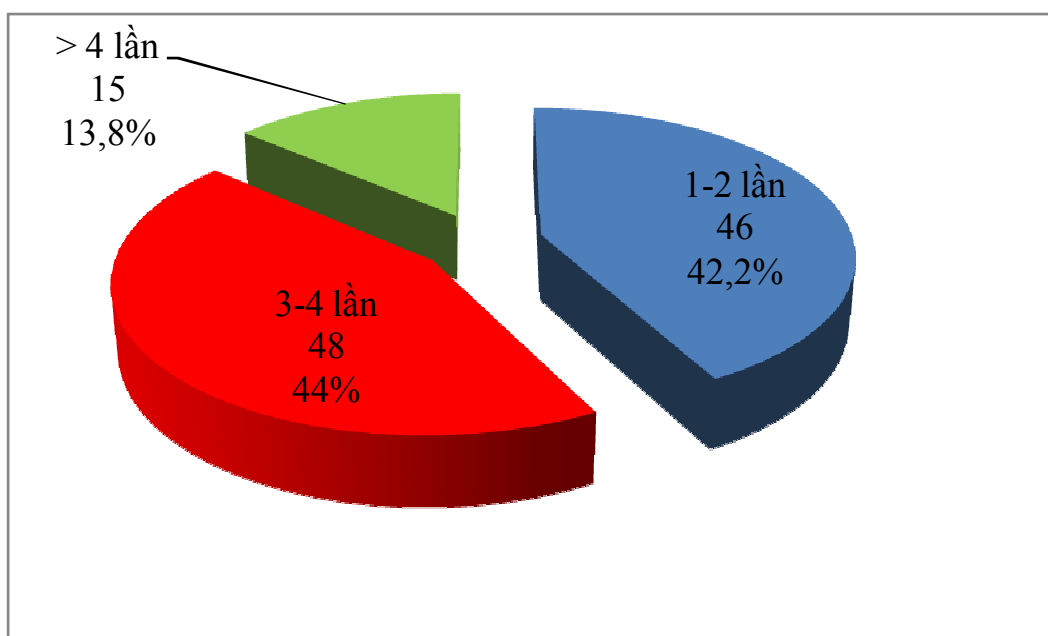
- Thời gian xuất hiện Tg huyết thanh cao, XHTT với ^{131}I âm tính dao động khá rộng từ 2 – 117 tháng với thời gian trung bình là 17,6 tháng.
- Tỷ lệ xuất hiện Tg huyết thanh cao, XHTT với ^{131}I âm tính giảm dần theo thời gian: cao nhất trong 12 tháng đầu chiếm 51,4%, sau đó giảm xuống 33,9% trong 12 tháng tiếp theo và chỉ còn 14,7% từ thời điểm 24 tháng trở đi sau phẫu thuật.

Bảng 3.8. Số lần điều trị, tổng liều ^{131}I trước khi chụp PET/CT

Điều trị ^{131}I	Trung bình	Tối thiểu	Tối đa
Số lần điều trị	$3,13 \pm 1,49$	1	9
Tổng liều tích lũy (mCi)	$418,8 \pm 235,3$	100	1400

Nhận xét:

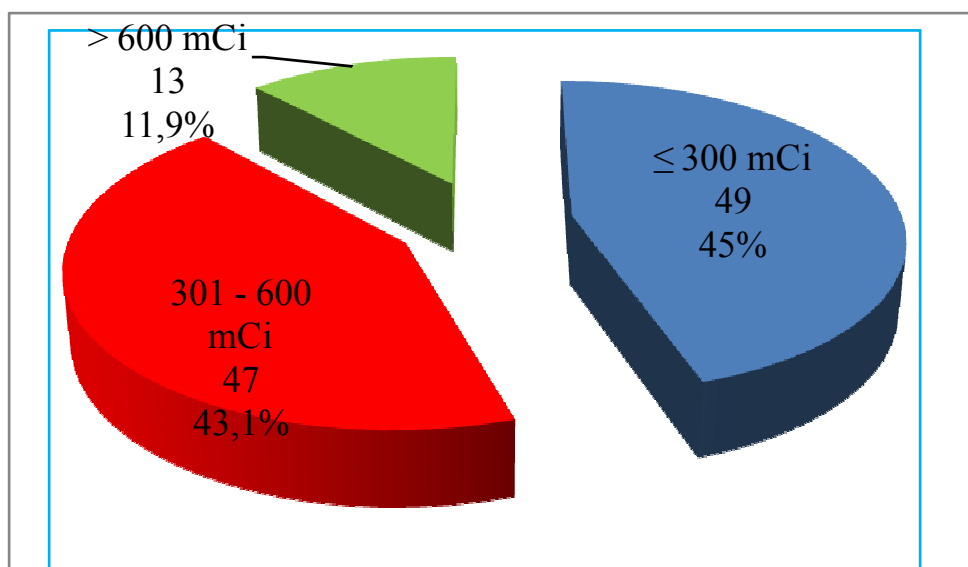
Số lần điều trị ^{131}I trung bình và tổng liều ^{131}I trung bình trước khi chụp PET/CT tương ứng là 3,13 lần và 418,8 mCi.



Biểu đồ 3.4. Phân nhóm BN theo số lần điều trị ^{131}I

Nhận xét:

BN điều trị ^{131}I 3-4 lần chiếm tỷ lệ cao nhất 44%, sau đó đến BN điều trị 1-2 lần (42,2%), BN điều trị trên 4 lần chiếm tỷ lệ thấp nhất (13,8%).



Biểu đồ 3.5. Phân nhóm BN theo tổng liều ^{131}I tích lũy

Nhận xét:

BN điều trị ^{131}I tổng liều ≤ 300 chiếm tỷ lệ cao nhất 45%, sau đó là BN điều trị 300 – 600 mCi (43,1%), có 11,9% BN điều trị với tổng liều > 600 mCi.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.9. Nồng độ Tg, A-Tg, TSH huyết thanh trước chụp PET/CT

Nồng độ	Tối thiểu	Tối đa	Trung vị	Trung bình \pm SD
Tg (ng/ml)	20,5	1000	217	297,9 \pm 250,0
A-Tg (UI/ml)	10	61,5	23,6	25,7 \pm 11,6
TSH ($\mu\text{UI/ml}$)	31,1	101	100	86 \pm 20,1

Nhận xét:

- Nồng độ Tg huyết thanh dao động khá lớn với trung vị là 217 ng/ml và giá trị trung bình là 297,9 ng/ml. Các tứ phân vị của nồng độ Tg tương ứng là 92,5; 217 và 500 ng/ml.
- Nồng độ A-Tg và TSH huyết thanh trung bình của BN nghiên cứu là 25,7 UI/ml và 86 $\mu\text{UI/ml}$.

Bảng 3.10. So sánh nồng độ Tg huyết thanh trước chụp PET/CT theo tuổi, giới và nguy cơ tái phát

Đặc điểm lâm sàng		Tg trung bình (ng/ml)	p
Tuổi	< 45	259,3 ± 216,2	0,087
	≥ 45	343,5 ± 280,3	
Giới	Nam	445,1 ± 319,7	0,004
	Nữ	247,1 ± 199,2	
Nguy cơ tái phát	Thấp – trung bình	124,3 ± 78,1	< 0,001
	Cao	450,6 ± 249,8	

Nhận xét: BN nam và nguy cơ tái phát cao có nồng độ Tg trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN nữ với $p < 0,01$ và $p < 0,001$.

Bảng 3.11. Kết quả siêu âm cổ trước chụp PET/CT

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Kết quả siêu âm cổ	Dương tính	68	62,4
	Âm tính	41	37,6
Vị trí tổn thương	Giờng tuyến giáp	4	3,3
	Hạch cổ nhóm I	0	0
	Hạch cổ nhóm II	30	25
	Hạch cổ nhóm III	22	18,3
	Hạch cổ nhóm IV	49	40,8
	Hạch cổ nhóm V	2	1,7
	Hạch cổ nhóm VI	13	10,8
	Tổng	120	100

Nhận xét:

- 62,4% BN có kết quả siêu âm cổ dương tính.
- Siêu âm cổ phát hiện được 120 tổn thương, trong đó nhiều nhất là hạch nhóm IV (40,8%), sau đó đến hạch nhóm II (25%), hạch nhóm III (18,3%), hạch nhóm VI (10,9%) và ít nhất ở giờng tuyến giáp (3,3%) và hạch nhóm V (1,7%). Không phát hiện tổn thương hạch cổ nhóm I.

3.1.4. Đặc điểm hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT trong UTTG TBH sau phẫu thuật có Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính

❖ **Số lượng và vị trí tổn thương**

Bảng 3.12. Số lượng tổn thương phát hiện trên PET và PET/CT

Phương tiện	PET	PET/CT	p
Số lượng tổn thương			
Tổng số tổn thương	272	294	
Trung bình (Tối thiểu – tối đa)	3,36 ± 2,39 (1 – 13)	3,46 ± 2,41 (1 – 13)	0,007

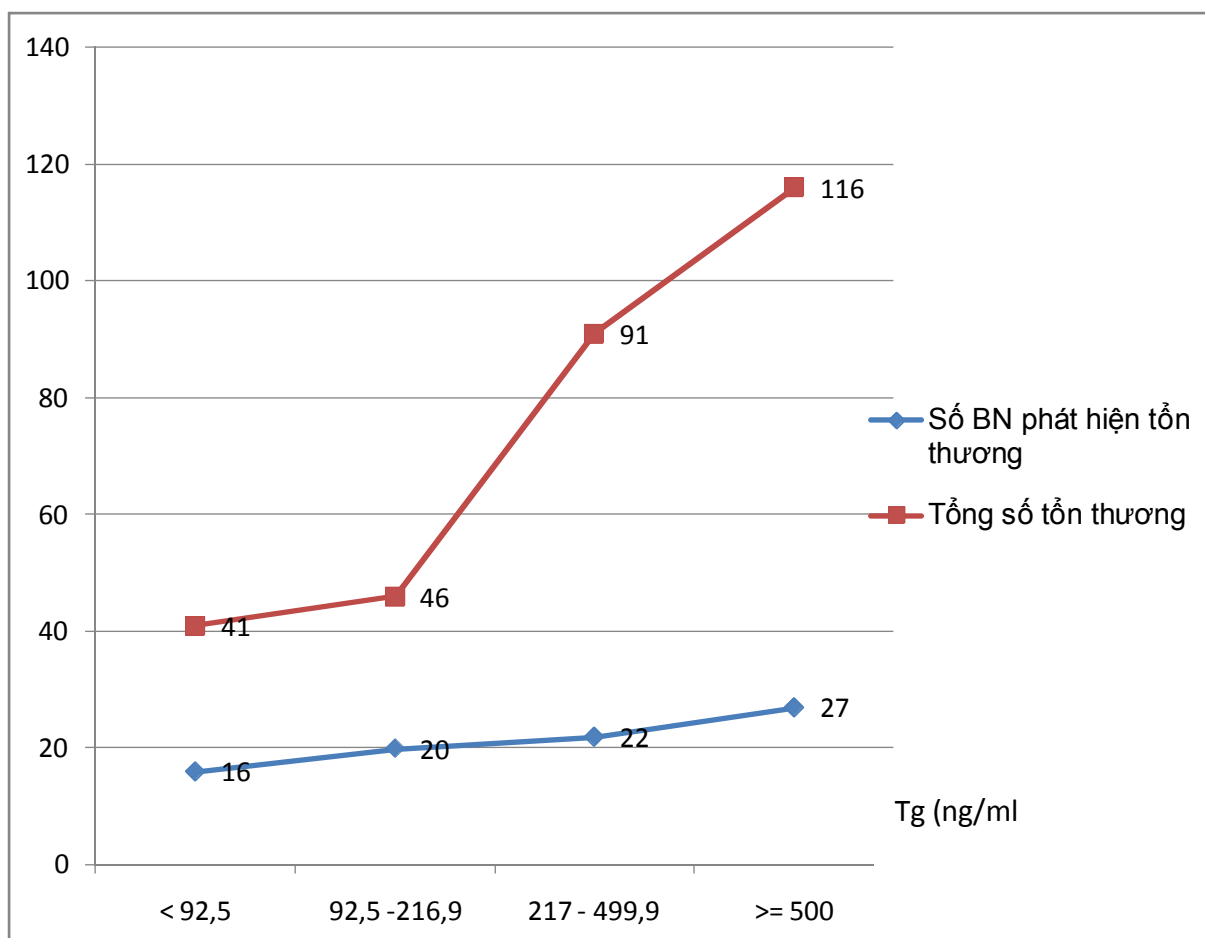
Nhận xét: Số lượng tổn thương trung bình phát hiện PET/CT là 3,46 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trên PET (3,36 tổn thương).

Bảng 3.13. So sánh số tổn thương phát hiện theo vị trí trên PET và PET/CT

Số lượng tổn thương	PET	PET/CT	PET/CT phát hiện thêm so với PET	
			n	%
Vị trí tổn thương				
Hạch cổ	159	173	14	8,8
Hạch trung thất	45	46	1	2,2
Giường tuyến giáp	35	35	0	0
Phổi	20	27	7	35
Xương	5	5	0	0
Vị trí khác	8	8	0	0
Tổng số tổn thương	272	294	22	8,1

Nhận xét:

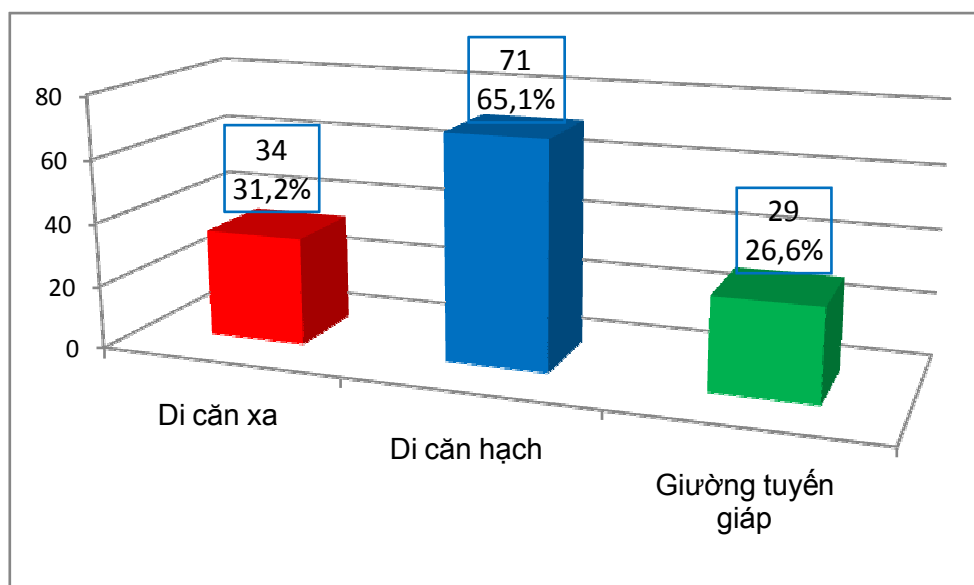
- Hạch cổ là tổn thương phát hiện nhiều nhất trên PET và PET/CT, sau đó đến hạch trung thất, tổn thương giường tuyến giáp, và ít nhất là tổn thương phổi.
- PET/CT phát hiện được nhiều hơn PET 22 tổn thương (8,1%) bao gồm: 14 hạch cổ (8,8%), 1 hạch trung thất (2,2%), 7 tổn thương phổi (25%).



Biểu đồ 3.6. Số tổn thương phát hiện được trên PET/CT theo các ngưỡng tứ phân vị của nồng độ Tg

Nhận xét:

- Số BN và số lượng tổn thương phát hiện được trên PET/CT tăng lên cùng với các ngưỡng tứ phân vị của nồng độ Tg: nhóm BN Tg < 92,5 ng/ml phát hiện được ít tổn thương nhất (41 tổn thương/16 BN), nhóm BN Tg ≥ 500 phát hiện được nhiều tổn thương nhất (116 tổn thương/27 BN).
- Số lượng tổn thương phát hiện trên PET/CT tăng cao rõ rệt tại ngưỡng Tg trung vị 217 ng/ml.



Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ tái phát, di căn theo vị trí phát hiện trên PET/CT

Nhận xét:

PET/CT phát hiện được nhiều nhất di căn hạch ở 71 BN (65,1%), sau đó đến di căn xa ở 34 BN (31,2%) và cuối cùng là tổn thương tồn dư/tái phát tại giường tuyến giáp ở 29 BN (26,6%).

Bảng 3.14. Liên quan giữa phát hiện di căn xa trên PET/CT với tuổi và giới

PET/CT		Có di căn xa		Không di căn xa		OR	p
		n	%	n	%		
Tuổi	≥ 45	22	44	28	56	3,08	0,008
	< 45	12	20,3	47	79,7		
Giới	Nam	14	50	14	50	3,05	0,013
	Nữ	20	24,7	61	75,3		

Nhận xét:

- BN tuổi ≥ 45 có tỷ lệ di căn xa phát hiện trên PET/CT là 44% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN tuổi < 45 (20,3%) với tỷ suất chênh OR = 3,08 và p = 0,008.
- BN nam có tỷ lệ di căn xa phát hiện trên PET/CT là 50% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN nữ (24,7%) với tỷ suất chênh OR = 3,05 và p = 0,013.

Bảng 3.15. Liên quan giữa di căn xa phát hiện trên PET/CT với nguy cơ tái phát và nồng độ Tg huyết thanh

PET/CT		Có di căn xa		Không di căn xa		OR	p
		n	%	n	%		
Nguy cơ tái phát	Cao	28	48,3	30	51,7	7,0	< 0,001
	Thấp - TB	6	11,8	45	88,2		
Tg (ng/ml)	≥ 217	25	45,5	30	54,5	4,17	0,001
	< 217	9	16,7	45	83,3		

Nhận xét:

- BN nguy cơ tái phát cao có tỷ lệ di căn xa trên PET/CT cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN nguy cơ tái phát thấp với OR = 7 và p < 0,001.
- BN có nồng độ Tg ≥ 217 ng/ml có tỷ lệ di căn xa trên PET/CT cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN có Tg < 217 ng/ml với OR = 4,17 và p < 0,01.

Bảng 3.16. Liên quan giữa di căn xa phát hiện trên PET/CT với giai đoạn bệnh

PET/CT		Có di căn xa		Không di căn xa		OR	p
		n	%	n	%		
T	T3-4	10	30,3	23	69,7	1,07	0,9
	T1-2	11	28,9	27	71,1		
N	N1	27	33,7	53	66,3	1,6	0,338
	N0	7	24,1	22	75,9		

Nhận xét:

Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ phát hiện di căn xa trên PET/CT giữa các nhóm BN giai đoạn T1-2 với T3-4 và N0 với N1.

Bảng 3.17. Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến các yếu tố nguy cơ phát hiện di căn xa trên PET/CT

Yếu tố nguy cơ	Phân tích hồi quy đơn biến (univariate analysis)			Phân tích hồi quy đa biến (multivariate analysis)		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Tuổi ≥ 45	3,08	1,32 – 7,16	0,009	1,42	0,4 – 5,07	0,589
Nam giới	3,05	1,24 – 7,48	0,015	2,04	0,41 – 10,2	0,383
T3-4	1,07	0,38 – 2,96	0,9	0,3	0,06 – 1,39	0,123
N1	1,6	0,61 – 4,22	0,341	0,56	0,11 – 2,84	0,487
Nguy cơ tái phát cao	7,0	2,58 – 18,94	< 0,001	1,91	0,23 – 16,15	0,554
Tg ≥ 217 ng/ml	4,17	1,71 – 10,16	0,002	3,09	0,4 – 23,63	0,278

Nhận xét:

- Phân tích hồi quy đơn biến xác định được các yếu tố nguy cơ liên quan có ý nghĩa thống kê đến phát hiện di căn xa trên PET/CT là tuổi ≥ 45 , nam giới, nguy cơ tái phát cao và nồng độ Tg huyết thanh ≥ 217 ng/ml.
- Tuy nhiên, sau khi phân tích hồi quy đa biến không có yếu tố nào là yếu tố nguy cơ tiên lượng độc lập có ý nghĩa thống kê đến phát hiện di căn xa trên PET/CT.

Bảng 3.18. Đối chiếu kết quả PET/CT chuyên biệt đầu-cổ và siêu âm cổ

PET/CT đầu-cổ	Dương tính	Âm tính	Hệ số kappa
Siêu âm cổ			
Dương tính	46	7	0,31
Âm tính	18	13	
Tổng	64	20	

*84 BN được chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ

Nhận xét:

Có sự đồng thuận mức độ thấp giữa siêu âm cổ và PET/CT chuyên biệt đầu-cổ trong phát hiện UTTG tái phát, di căn vùng đầu-cổ ở 59/84 BN (70,2%) với hệ số kappa = 0,31.

Bảng 3.19. So sánh số lượng tổn thương phát hiện trên siêu âm cổ và PET, PET/CT ở 84 BN được chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ

Vị trí	Số lượng	Siêu âm cổ	PET toàn thân	PET/CT đầu-cổ	PET/CT đầu-cổ phát hiện thêm so với PET toàn thân	
					n	%
Hạch cổ		91	126	137	11	8,7
Giường tuyến giáp		3	31	31	0	0
Tổng số tổn thương		94	157	168	11	7,0

Nhận xét:

- PET/CT chuyên biệt đầu-cổ phát hiện được nhiều hơn 74 tổn thương vùng đầu-cổ so với siêu âm, bao gồm 46 hạch cổ và 28 tổn thương giường tuyến giáp.
- PET/CT chuyên biệt đầu-cổ phát hiện được nhiều hơn PET 11 tổn thương hạch cổ (8,7%) nhưng không phát hiện được thêm tổn thương tại giường tuyến giáp.

❖ *Kích thước và giá trị SUV của tổn thương trên PET/CT*

Bảng 3.20. Đặc điểm kích thước tổn thương trên PET/CT (n = 294)

Đặc điểm	Giá trị		
	n	%	
Kích thước tổn thương trung bình (mm) (Nhỏ nhất – lớn nhất)	14,0 ± 8,4 (3 – 58)		
Phân nhóm kích thước tổn thương	< 5 mm	3	1,0
	5 - 9 mm	48	16,4
	10 - 19 mm	212	72,1
	≥ 20 mm	31	10,5
	Tổng	294	100

Nhận xét:

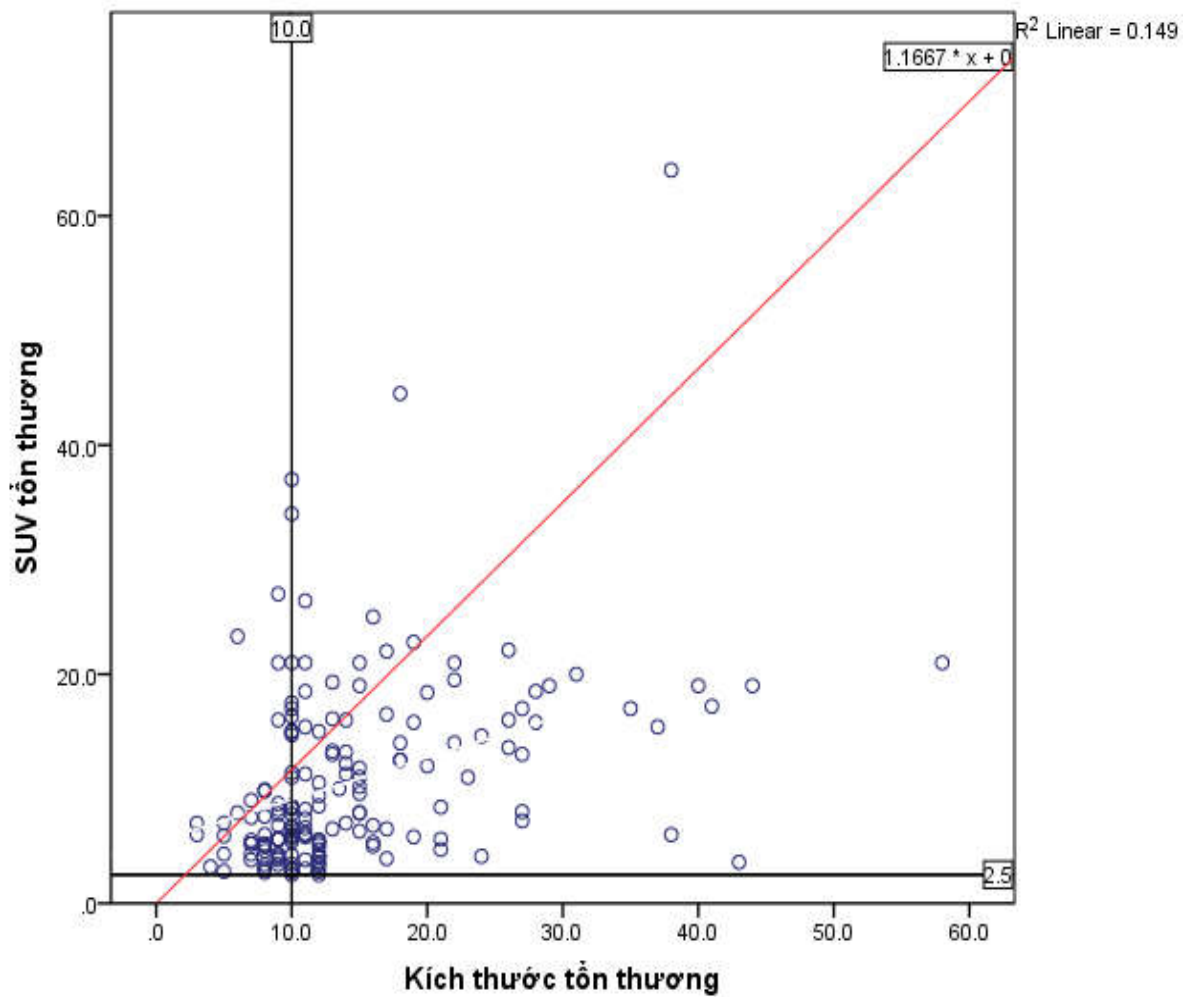
- Kích thước tổn thương trung bình trên PET/CT là 14,0 mm.
- Tổn thương kích thước 10 – 19 mm chiếm tỷ lệ cao nhất 72,1% và tỷ lệ thấp nhất là tổn thương kích thước < 5 mm (1%).

Bảng 3.21. Đặc điểm giá trị SUVmax của tổn thương trên PET/CT (n = 294)

Đặc điểm	Giá trị		
	n	%	
SUVmax (g/ml) (Nhỏ nhất – lớn nhất)	9,3 ± 7,3 (2,5 – 64)		
Phân nhóm SUVmax	< 5 g/ml	80	27,2
	5 – 9,9 g/ml	120	40,8
	10 – 19,9 g/ml	73	24,8
	≥ 20 g/ml	21	7,2
	Tổng	294	100

Nhận xét:

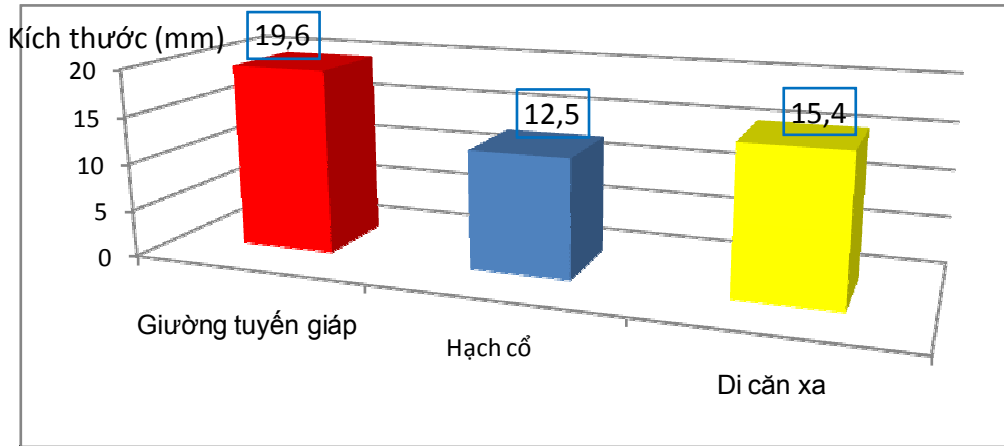
- Giá trị SUVmax trung bình của tổn thương trên PET/CT toàn thân là 9,3 g/ml.
- Tổn thương có SUVmax 5 – 9,9 g/ml chiếm tỷ lệ nhiều nhất 40,8% và ít nhất là tổn thương có SUVmax > 20 g/ml (7,2%).



Biểu đồ 3.8. Đồ thị tương quan giữa SUVmax và kích thước tổn thương trên PET/CT (n = 294)

Nhận xét:

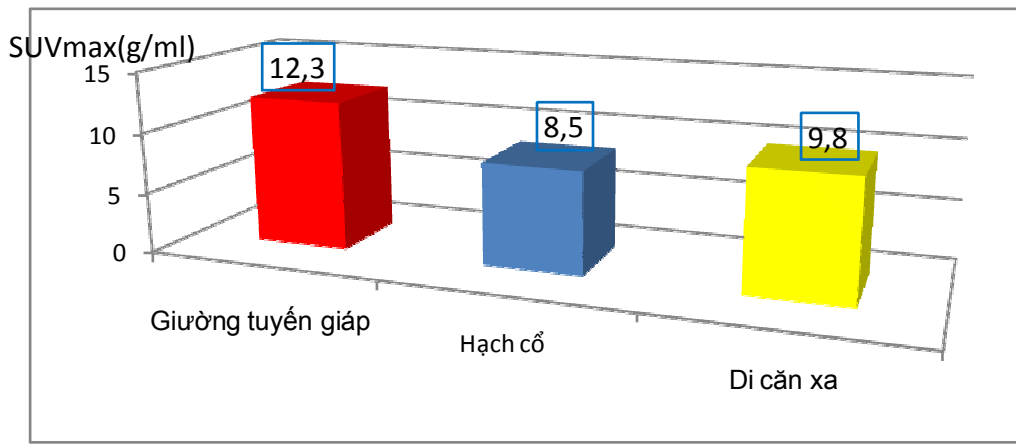
- Có 51 tổn thương kích thước < 10 mm nhưng tăng chuyển hóa FDG trên PET/CT.
- Giá trị SUVmax và kích thước của tổn thương trên PET/CT có tương quan thuận mức độ yếu với hệ số tương quan $R = 0,386$; và phương trình tương quan $y = 1,667x$ và $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.9. So sánh kích thước của tổn thương theo vị trí trên PET/CT

Nhận xét:

Kích thước trung bình của tổn thương giường tuyến giáp và di căn xa tương ứng là 19,9 mm và 15,4 mm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với kích thước trung bình của tổn thương hạch cổ (12,5 mm) với $p < 0,05$. Tuy nhiên, chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kích thước tổn thương trung bình của tổn thương giường tuyến giáp và tổn thương di căn xa.



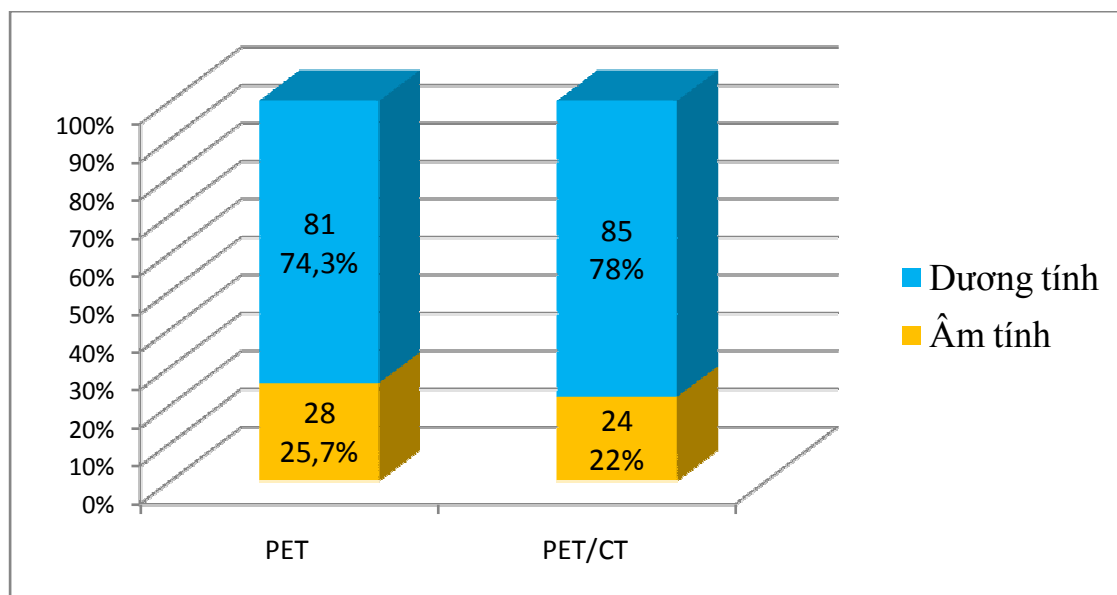
Biểu đồ 3.10. So sánh SUVmax của tổn thương theo vị trí trên PET/CT

Nhận xét:

SUVmax trung bình của tổn thương giường tuyến giáp là 12,3 g/ml cao hơn so với giá trị tương ứng của tổn thương hạch cổ (8,5 g/ml) và của tổn thương di căn xa (9,8 ng/ml). Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2. Giá trị chẩn đoán UTTG tái phát/di căn của ^{18}F -FDG PET/CT

3.2.1. Kết quả ^{18}F -FDG PET/CT



Biểu đồ 3.11. Kết quả ^{18}F -FDGPET và PET/CT ($n = 109$)

Nhận xét:

Kết quả PET/CT dương tính ở 85 BN(78%) cao hơn so với kết quả tương ứng của PET (81 BN; 74,3%).

Bảng 3.22. Đối chiếu kết quả PET/CT với kết quả PET ($n = 109$)

PET và CT		PET/CT			Kappa
		Dương tính	Âm tính	Tổng	
PET	Dương tính	81	0	81	0,876
	Âm tính	4	24	28	
	Tổng	85	24	109	

Nhận xét:

Có sự đồng thuận mức độ rất tốt giữa PET và PET/CT trong phát hiện UTTG tái phát, di căn ở 105/109 BN (96,3%) với hệ số kappa = 0,876.

Bảng 3.23. Liên quan giữa kết quả PET/CT với thời điểm chụp (n = 109)

Thời điểm chụp	Kích thích TSH		Không kích thích TSH		p
	n	%	n	%	
Kết quả PET/CT					
Dương tính	30	88,2	55	73,3	0,082
Âm tính	4	11,8	20	26,7	
Tổng	34	100	75	100	

Nhận xét:

Tỷ lệ PET/CT dương tính ở thời điểm kích thích TSH là 88,2% cao hơn tỷ lệ tương ứng ở thời điểm không kích thích TSH (73,3%). Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.24. Liên quan giữa kết quả PET/CT với tuổi và giới (n = 109)

PET/CT		Dương tính		Âm tính		OR	p
Đặc điểm		n	%	n	%		
Tuổi	≥ 45	44	88	6	12	3,22	0,02
	<45	41	69,5	18	30,5		
Giới	Nam	22	78,6	6	21,4	1,05	0,93
	Nữ	63	77,8	18	22,2		

Nhận xét:

- BN tuổi ≥ 45 có tỷ lệ PET/CT dương tính là 88% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN tuổi < 45 (69,5%) với tỷ suất chênh OR = 3,22 và $p = 0,02$.
- Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ PET/CT dương tính giữa BN nam và BN nữ.

Bảng 3.25. Liên quan giữa kết quả PET/CT với nguy cơ tái phát và Tg (n = 109)

PET/CT		Dương tính		Âm tính		OR	p
		n	%	n	%		
Nguy cơ tái phát	Cao	53	91,4	5	8,6	6,29	<0,001
	Thấp - TB	32	62,7	19	37,3		
Tg (ng/ml)	≥ 217	49	89,1	6	10,9	4,08	0,005
	< 217	36	66,7	18	33,3		

Nhận xét:

- BN nguy cơ tái phát cao có tỷ lệ PET/CT dương tính là 91,4% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN nguy cơ tái phát thấp-trung bình với tỷ suất chênh OR = 6,29 và $p < 0,001$.
- BN có Tg ≥ 217 ng/ml có tỷ lệ PET/CT dương tính là 89,1% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN Tg < 200 ng/ml với tỷ suất chênh OR = 4,08 và $p < 0,01$.

Bảng 3.26. Liên quan giữa kết quả PET/CT với giai đoạn TNM (n = 109)

PET/CT		Dương tính		Âm tính		OR	p
		n	%	n	%		
T	T3-4	27	81,8	6	18,2	1,2	0,762
	T1-2	30	78,9	8	21,1		
N	N1	62	77,5	18	22,5	0,9	0,84
	N0	23	79,3	6	20,7		
M	M1	9	81,8	2	18,2	1,3	0,746
	M0	76	77,6	22	22,4		

Nhận xét:

Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ PET/CT dương tính giữa các nhóm BN giai đoạn T1-2 với T3-4, N0 với N1 và M0 với M1.

Bảng 3.27. Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến các yếu tố tiên lượng kết quả PET/CT dương tính

Yếu tố nguy cơ	Phân tích hồi quy đơn biến			Phân tích hồi quy đa biến		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Tuổi ≥ 45	3,22	1,16 – 8,9	0,024	3,59	0,83 – 15,44	0,086
Nam giới	1,05	0,37 – 2,97	0,93	0,28	0,05 – 1,53	0,142
T3-4	1,2	0,37 – 3,9	0,76	0,72	0,15 – 3,31	0,669
N1	0,89	0,32 – 2,54	0,84	1,04	0,18 – 5,83	0,965
M1	1,3	0,26 – 6,48	0,75	0,8	0,06 – 11,36	0,872
Nguy cơ tái phát cao	6,29	2,14 – 18,5	0,001	4,9	0,49 – 48,65	0,175
Tg ≥ 217 ng/ml	4,08	1,47 – 11,31	0,007	1,45	0,2 – 10,67	0,715

Nhận xét:

- Phân tích hồi quy đơn biến xác định được 3 yếu tố nguy cơ liên quan có ý nghĩa thống kê đến kết quả PET/CT dương tính là tuổi ≥ 45 , nguy cơ tái phát cao và Tg ≥ 217 ng/ml.
- Tuy nhiên, khi phân tích hồi quy đa biến không xác định được yếu tố nào là yếu tố tiên lượng độc lập kết quả PET/CT dương tính có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.28. Liên quan giữa nồng độ Tg huyết thanh và kết quả PET/CT

PET/CT Tg (g/ml)	Dương tính		Âm tính		p
	n	%	n	%	
Trung bình	338,6 ± 259,4		154,1 ± 142,2		<0,001
> 10	85	78	34	22	
≥ 92,5	69	84,1	13	15,9	
≥ 217	49	89,1	6	10,9	
≥ 500	27	96,4	1	3,6	

Nhận xét:

- Nồng độ Tg trung bình của BN có PET/CT dương tính là 338,6 ng/ml cao hơn giá trị tương ứng của BN có PET/CT âm tính (164,1 ng/ml) có ý nghĩa thống kê.
- Tỷ lệ PET/CT dương tính tăng theo nồng độ Tg từ 78% với Tg > 10 lên 84,1% (Tg ≥ 92,5); 89,1% (Tg ≥ 217) và tăng lên 96,4% với Tg ≥ 500 ng/ml.

Bảng 3.29. Thời gian và kết quả theo dõi sau chụp PET/CT (n = 109)

Thời gian và kết quả theo dõi				n	%
Thời gian theo dõi (tháng)	Trung bình ± SD			35,9 ± 20,6	
	Tối thiểu – tối đa			12 - 89	
Kết quả theo dõi	Tái phát, di căn	Có	Mô bệnh học sau phẫu thuật	57	52,3
			Theo dõi lâm sàng, cận lâm sàng	28	25,7
		Không	24	22,0	

Nhận xét:

- Thời gian theo dõi trung bình của BN sau chụp PET/CT là 35,9 tháng.
- 85 BN (78%) phát hiện UTTG tái phát di căn, bao gồm 57 BN dựa vào kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật (52,3%) và 28 BN (25,7%) dựa vào theo dõi lâm sàng, cận lâm sàng sau phẫu thuật.
- 24 BN (22%) không phát hiện UTTG tái phát, di căn sau chụp PET/CT.

Bảng 3.30. Đối chiếu kết quả PET và PET/CT với kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật và theo dõi sau chụp PET/CT (n = 109)

Tái phát, di căn		Có		Không		P
		n	%	n	%	
PET	Dương tính	75	92,6	6	7,4	<0,001
	Âm tính	10	35,7	18	64,3	
PET/CT	Dương tính	79	92,9	6	7,1	<0,001
	Âm tính	6	25	18	75	

Nhận xét:

- Kết quả PET có 6/81 (7,4%) dương tính giả và 10/28 BN (35,7%) âm tính giả.
- Kết quả PET/CT có 6/85 (7,1%) dương tính giả và 6/24 BN (25%) âm tính giả.

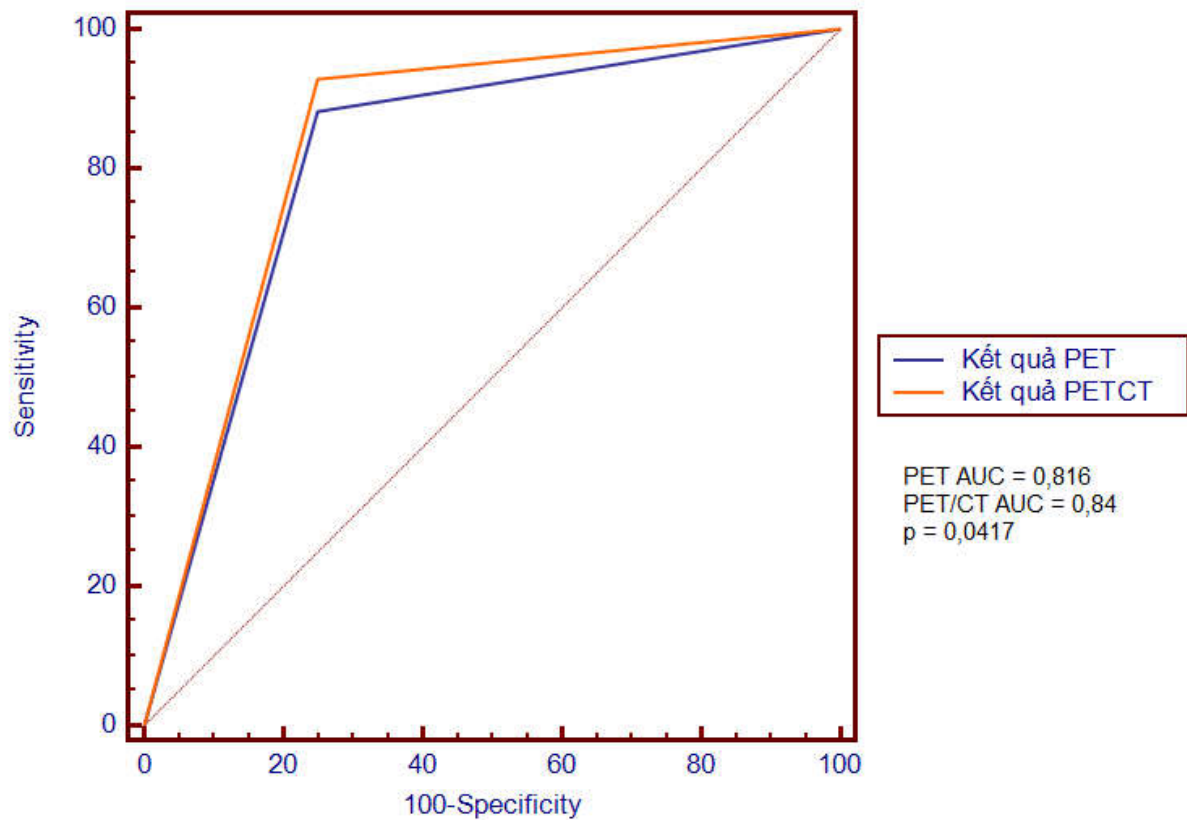
3.2.2. Giá trị chẩn đoán của ¹⁸F-FDG PET/CT

Bảng 3.31. Giá trị chẩn đoán của PET và PET/CT trong phát hiện UTTG tái phát, di căn (n = 109)

Giá trị \ Phương pháp	PET	PET/CT
Độ nhạy (%)	88,2	92,9
Độ đặc hiệu (%)	75	75
Giá trị dự đoán dương (%)	92,6	92,9
Giá trị dự đoán âm (%)	64,3	75
Tỷ lệ dương tính giả (%)	25	25
Tỷ lệ âm tính giả (%)	11,2	7,1
Độ chính xác (%)	85,3	89

Nhận xét:

- PET/CT có độ nhạy 92,9%, giá trị dự đoán âm 75% và độ chính xác 89% cao hơn PET (giá trị tương ứng là 88,2%; 64,1% và 85,3%). Tuy nhiên, độ đặc hiệu của PET/CT và PET đều là 75%.
- Tỷ lệ dương tính giả của cả PET/CT và PET đều là 25%. Tỷ lệ âm tính giả của PET là 11,2% cao hơn so với của PET/CT (7,1%).



Biểu đồ 3.12. So sánh đường cong ROC giữa PET và PET/CT trong chẩn đoán UTTG tái phát, di căn

Nhận xét:

Diện tích dưới đường cong ROC của PET/CT là 0,84 cao hơn so với của PET (0,816) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.32. Giá trị chẩn đoán của PET/CT theo một số đặc điểm lâm sàng và nồng độ Tg (n = 109)

Giá trị chẩn đoán		Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
Đặc điểm lâm sàng			
Thời điểm chụp PET/CT	Kích thích TSH	100	66,7
	Không kích thích TSH	89,5	77,8
Tuổi	< 45	90,7	87,5
	≥ 45	95,2	50
Giới	Nam	91,3	80
	Nữ	93,5	73,7
Nguy cơ tái phát	Thấp – trung bình	93,1	77,3
	Cao	92,9	50
Tg (g/ml)	>10	92,9	75
	≥ 92,5	93,2	88,9
	≥ 217	92,3	66,7
	≥ 500	96,4	100

Nhận xét:

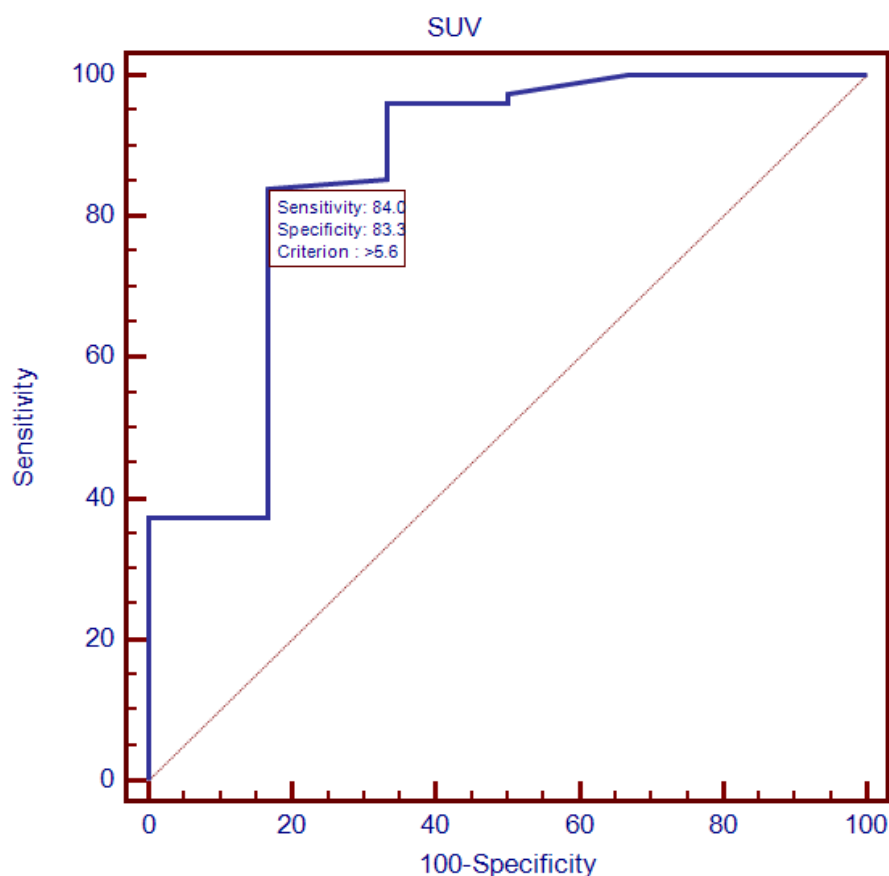
- Độ nhạy của PET/CT ở thời điểm kích thích TSH cao hơn nhưng độ đặc hiệu lại thấp hơn ở thời điểm không kích thích TSH.
- Độ đặc hiệu của PET/CT ở BN tuổi < 45, nam giới, nguy cơ tái phát thấp-trung bình cao hơn BN tuổi ≥ 45, nữ giới, nguy cơ tái phát cao.
- Độ nhạy và độ đặc hiệu của PET/CT có xu hướng tăng theo nồng độ Tg.

Bảng 3.33. So sánh giá trị chẩn đoán của PET/CT toàn thân và PET/CT chuyên biệt đầu-cổ (n = 84)

Quy trình chụp Giá trị chẩn đoán	PET/CT chuyên biệt đầu-cổ	PET/CT toàn thân
Độ nhạy (%)	93,7	90,9
Độ đặc hiệu (%)	76,2	66,7
Giá trị dự đoán dương (%)	92,2	95,2
Giá trị dự đoán âm (%)	80	50
Tỷ lệ dương tính giả (%)	23,8	33,3
Tỷ lệ âm tính giả (%)	6,3	9,1
Độ chính xác (%)	89,3	88%

Nhận xét:

- PET/CT chuyên biệt đầu-cổ có độ nhạy 93,7%, độ đặc hiệu 76,2%, giá trị dự đoán âm 80%, và độ chính xác 89,3% cao hơn của các giá trị tương ứng của PET/CT toàn thân.
- Ngược lại, PET/CT toàn thân có giá trị dự đoán dương 95,2%, tỷ lệ dương tính giả 33,3%, và tỷ lệ âm tính giả 9,1% cao hơn của PET/CT chuyên biệt đầu-cổ.



Biểu đồ 3.13. Đường cong ROC của giá trị SUVmax trong chẩn đoán UTG tái phát, di căn (n = 109)

Bảng 3.34. Phân tích đường cong ROC của giá trị SUVmax trong chẩn đoán UTG tái phát, di căn (n = 109)

Ngưỡng SUVmax	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
3	97,3	50
4,5	90,7	66,7
5,6	84	83,3
6	78,7	83,3
6,5	73,3	83,3

Nhận xét:

Qua phân tích đường cong ROC, nếu chọn ngưỡng SUV = 5,6 g/ml sẽ có giá trị tối ưu nhất trong chẩn đoán UTG tái phát, di căn với độ nhạy 84% và độ đặc hiệu 83,3%.

Bảng 3.35. Thay đổi chiến thuật điều trị sau chụp PET/CT (n = 109)

Phương pháp điều trị	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật	52	47,7
Kết hợp phẫu thuật và xạ trị ngoài	7	6,4
Xạ trị ngoài	4	3,7
Điều trị sorafenib	4	3,7
Kết hợp hóa chất và xạ trị ngoài	1	0,9
Điều trị ¹³¹I liều kinh nghiệm	11	10,1
Theo dõi	30	27,5
Tổng	109	100

Nhận xét:

PET/CT đã làm thay đổi chiến thuật điều trị ở 69 BN trên tổng số 109 BN nghiên cứu (62,4%) trong đó phẫu thuật chiếm tỷ lệ nhiều nhất 47,7%, sau đó đến kết hợp phẫu thuật và xạ trị ngoài 6,4%, xạ trị ngoài 3,7%, điều trị sorafenib 3,7%, kết hợp hóa trị và xạ trị ngoài có tỷ lệ thấp nhất 0,9%.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN nghiên cứu, đặc điểm hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

❖ Tuổi và giới

Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là $45,7 \pm 14,9$ (thấp nhất 19 tuổi, cao nhất 88 tuổi), trong đó nhóm tuổi <45 chiếm tỷ lệ 54,1%, đây là nhóm tuổi có tiên lượng tốt hơn nhóm BN tuổi ≥ 45 (**Bảng 3.1**). BN trong nghiên cứu của các tác giả Na SJ (2012), Bannas P (2012) có tuổi trung bình từ 44 – 47, tương đương với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, BN trong nghiên cứu của một số tác giả khác như Shammas A (2007), Vural GU (2012), Choi SJ (2016) lại có tuổi trung bình cao hơn từ 49 -51(**Bảng 4.1**). Nguyên nhân có thể do sự khác nhau về cỡ mẫu nghiên cứu, và các điều kiện địa lý và kinh tế xã hội.

Bảng 4.1. So sánh tuổi, giới tính của BN nghiên cứu với các tác giả khác

Tác giả (năm)	Số lượng BN	Tuổi trung bình	Nữ/nam
Shammas A (2007)[97]	61	51 ± 17	39/22
Bannas P (2012)[13]	30	$44,4 \pm 20$	18/12
Vural GU (2012)[113]	105	$51,7 \pm 14,5$	67/38
Na SJ (2012) [78]	68	49 ± 12	45/23
Choi SJ (2016)[20]	75	$47,4 \pm 12,7$	54/21
Chúng tôi (2019)	109	$45,7 \pm 14,9$	81/28

Đa số BN trong nghiên cứu là nữ giới, tỷ lệ nữ/nam là 3/1 (biểu đồ 3.1). BN nữ có tuổi trung bình và tỷ lệ nhóm tuổi ≥ 45 tuổi thấp hơn so với của BN nam(**Bảng 3.1**). Tỷ lệ nữ giới trong nghiên cứu của chúng tôicoao hơn so với các tác giả khác trong bảng 4.1. Theo thống kê tại Hoa Kỳ, tần suất UTTG gặp cao nhất ở nữ giới trong lứa tuổi 45-49 và ở nam giới trong lứa tuổi cao hơn 65-69

[79]. Các nghiên cứu đều chứng minh tuổi là một yếu tố tiên lượng quan trọng của UTTG, tuổi càng cao thì BN có tiên lượng càng kém. Theo nghiên cứu của MazzafferiEL (1994) tại Hoa Kỳ, tỷ lệ tử vong do UTTG thấp nhất ở lứa tuổi < 50 và tăng cao ở lứa tuổi ≥ 50 . Tuy có tỷ lệ mắc UTTG thấp hơn nhưng nam giới cũng có tiên lượng xấu hơn so với BN nữ giới [75].

❖ *Thể mô bệnh học*

UTTG thể nhú trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm đa số và không có BN UTTG thể nang (**Biểu đồ 3.2**). Các tác giả khác trên thế giới cũng nhận thấy tình trạng Tg cao, XHTT chẩn đoán với ^{131}I âm tính thường xảy ra ở các BN UTTG thể nhú, ít gặp hơn ở các BN UTTG thể nang, có lẽ một phần do UTTG thể nhú là thể thường gặp nhất của UTTG[22],[97],[116].

❖ *Giai đoạn bệnh TNM*

Chúng tôi nhận thấy phần lớn BN ở giai đoạn I và giai đoạn IV, còn lại các giai đoạn II, III gặp với tỷ lệ rất thấp (**Bảng 3.2**). BN trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ giai đoạn I cao hơn và giai đoạn II, III, IV thấp hơn trong các nghiên cứu của Wang W (1999) [116], Helai BO (2001) [46], Giovanella L (2013) [41]. Sự khác biệt này có lẽ một phần do trong nghiên cứu của chúng tôi BN có tuổi trung bình của BN là 45, thấp hơn so với tuổi trung bình của BN trong các nghiên cứu nói trên và tuổi là yếu tố rất quan trọng trong chẩn đoán giai đoạn UTTG TBH.

Bên cạnh đó, tại Việt Nam việc chẩn đoán giai đoạn của BN UTTG còn chưa được quan tâm trước và sau phẫu thuật, các phẫu thuật viên chưa chú ý miêu tả cụ thể kích thước khối u và tình trạng vét hạch cổ trong khi phẫu thuật, cụ thể trong nghiên cứu vẫn còn 2,8% BN không đánh giá được giai đoạn bệnh. Do đó sẽ ảnh hưởng đến việc đánh giá, phân loại, tiên lượng và điều trị BN sau này. Cụ thể, các BN giai đoạn I-II thường được phát hiện ở giai đoạn sớm, khả

năng cắt bỏ toàn bộ khối u cao, đáp ứng tốt với điều trị ^{131}I và có tiên lượng tốt. Ngược lại các BN giai đoạn III - IV thường được phát hiện ở giai đoạn muộn, khối u tiến triển nhanh phá vỡ vỏ bao tuyến giáp xâm lấn ra các tổ chức xung quanh, di căn hạch cổ, di căn xa gây khó khăn cho phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ khối u, các tế bào ung thư thường giảm tính biệt hóa, giảm khả năng bắt giữ i-ốt và đáp ứng kém với điều trị ^{131}I , do đó mặc dù điều trị ^{131}I nhiều lần nhưng khó tiêu diệt được hết tổn thương tại chỗ và có tiên lượng xấu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 13,8% BN khối u T3 và 16,6% BN khối u T4. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của tác giả Palmedo H (tỷ lệ T3-4 67,5%) [83] và Choi SJ (tỷ lệ T3-4 65%) [20], có lẽ do một phần do chúng tôi không có đủ thông tin để đánh giá giai đoạn T (34,8% BN Tx). Theo nghiên cứu của Mazzaferri EL (1994), BN có khối u xâm lấn tại vùng có tỷ lệ tái phát sau điều trị cao gấp hai lần so với BN có khối u chưa xâm lấn và 33% BN có khối u T4 tử vong trong vòng 10 năm [75].

Di căn hạch và hạch di căn phá vỡ vỏ là yếu tố tiên lượng xấu cho nguy cơ tái phát và di căn xa ở BN UTTG. Một số nghiên cứu cho thấy hạch cổ di căn thường ít bắt giữ ^{131}I do bộc lộ NIS thấp, đáp ứng kém với điều trị ^{131}I [111],[115]. Tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi là 73,4%, trong đó hầu hết là N1b với số lượng hạch di căn trung bình là 5,4 hạch. Trong số BN có di căn hạch, di căn ≤ 3 hạch chiếm tỷ lệ cao nhất 32,5%, sau đó đến BN di căn > 6 hạch với tỷ lệ 21,3% và BN di căn 4 – 6 hạch chiếm tỷ lệ 17,5% (**Bảng 3.3**). Kết quả này cho thấy BN UTTG có Tg tăng và XHTT âm tính có tỷ lệ và số lượng hạch di căn khá cao. Tỷ lệ di căn hạch của BN trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn tác giả Palmedo H (25%) [83] nhưng thấp hơn Choi SJ (89%) [20], có lẽ do sự khác biệt về lựa chọn mẫu BN nghiên cứu và một số BN UTTG trong nghiên cứu này chỉ được phẫu thuật cắt giáp mà không vét hạch cổ. Bên cạnh đó, nghiên cứu của tác giả Kim EY (2017) còn nhận thấy có trên 5 hạch di căn là yếu tố tiên lượng cho nồng độ Tg > 1 ng/ml sau điều trị xóa mô giáp 12 tháng

[56]. Hơn nữa, hiện nay việc đánh giá yếu tố nguy cơ của của BN UTTG cũng căn cứ vào số lượng hạch di căn sau phẫu thuật. Do đó, việc vét hạch cổ đúng chỉ định và đánh giá số lượng hạch di căn sau phẫu thuật là cần thiết để tiên lượng và định hướng điều trị cho BN UTTG.

Di căn xa là một yếu tố tiên lượng xấu trong UTTG. BN UTTG có di căn xa thường có thời gian sống thêm ngắn hơn so với BN chưa có di căn xa. Nghiên cứu của chúng tôi có 11 BN di căn xa (10,1%), trong đó di căn phổi có tỷ lệ cao nhất 8 BN (72,7%), di căn hạch trung thất, não và xương có tỷ lệ thấp hơn mỗi vị trí chỉ có 1 BN (9,1%)(**Bảng 3.4**). Tỷ lệ di căn xa trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tỷ lệ trong nghiên cứu của tác giả Palmedo H (2006) là 3/40 BN (7,5%) [83], có lẽ do BN trong nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ Tg cao hơn so rõ rệt so với BN trong nghiên cứu của tác giả này.

Khi so sánh giai đoạn bệnh với giới tính, chúng tôi nhận thấy BN nam có tỷ lệ giai đoạn III-IV cao hơn BN nữ có ý nghĩa thống kê (**Bảng 3.5**). Sự khác biệt này có lẽ do nam giới bị UTTG thường có tiên lượng xấu và bệnh hay tái phát và di căn hơn nữ giới. Nghiên cứu của tác giả Lee YH (2017) ở 2930 BN UTTG thể nhú theo dõi trung bình trong 82 tháng cho thấy tỷ lệ tái phát và tử vong của BN nam cao hơn BN nữ (12,6% so với 9,6% và 2,2% so với 0,6%) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Vì vậy, tác giả cho rằng cần có thái độ điều trị và theo dõi tích cực hơn đối với các BN nam bị UTTG [67].

❖ *Nguy cơ tái phát*

Nhiều hệ thống phân loại được đưa ra nhằm tiên lượng và phân loại BN UTTG trong đó cách phân chia giai đoạn TNM của AJCC được sử dụng rộng rãi nhất. Tuy nhiên cách phân chia giai đoạn này không phải là yếu tố quyết định điều trị trong UTTG. Mặc dù cách phân loại của AJCC có khả năng tiên lượng tử vong do ung thư khá tốt nhưng không được thiết lập để dự đoán khả năng tái phát, một vấn đề thường xảy ra ở BN UTTG. Hội tuyến giáp Mỹ năm 2009 và 2015 đã đưa ra bảng đánh giá nguy cơ tái phát ở BN UTTG căn cứ vào đặc điểm

u nguyên phát có hoặc không xâm lấn ra ngoài vỏ bao tuyến giáp, khả năng cắt bỏ hoàn toàn u nguyên phát, đặc điểm mô bệnh học, đột biến gen BRAF, đặc điểm di căn hạch, di căn xa, đặc điểm XHTT sau điều trị ^{131}I và nồng độ Tg huyết thanh. Từ đó phân chia BN thành các nhóm có nguy cơ cao với tỷ lệ tử vong, tái phát cao hay nhóm có nguy cơ thấp với tỷ lệ tử vong và tái phát rất thấp, và căn cứ vào đó để lựa chọn chiến thuật điều trị thích hợp (**Bảng 2.3**).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số BN có nguy cơ tái phát cao và trung bình (**Biểu đồ 3.3**). Vấn đề khó khăn trong đánh giá yếu tố nguy cơ tái phát là cần đầy đủ thông tin về phẫu thuật như số lượng hạch di căn, sự xâm lấn của khối u, đặc điểm về mô bệnh học như các biến thể tế bào cao, tế bào hình trụ, u xâm nhập mạch, đột biến gen BRAF^{V600E}... Do đó nên các nghiên cứu trên thế giới trước đây về BN UTTG có Tg cao và XHTT âm tính còn ít đề cập đến yếu tố nguy cơ này. Trong nghiên cứu này tuy còn thiếu một số thông tin như các đặc điểm mô bệnh học, đột biến gen BRAF nhưng chúng tôi vẫn vận dụng để đánh giá yếu tố nguy cơ tái phát của BN. Chúng tôi cũng nhận thấy BN nam có tỷ lệ nguy cơ tái phát cao là 82,1% cao hơn rõ rệt so với BN nữ (43,2%) với tỷ suất chênh OR = 6,0 (**Bảng 3.6**). Có lẽ đó là do BN nam trong nghiên cứu có tuổi trung bình cao hơn và thường ở giai đoạn bệnh muộn hơn so với BN nữ (**Bảng 3.1 và 3.5**).

❖ *Thời gian xuất hiện tình trạng Tg cao, XHTT với ^{131}I âm tính*

Đa số BN UTTG ban đầu nhạy cảm và đáp ứng tốt với điều trị ^{131}I . Tuy nhiên trong quá trình tiến triển của bệnh, do một số nguyên nhân nào đó, tế bào UTTG của một số BN sẽ bị giảm và mất dần tính biệt hóa dẫn đến giảm hoặc mất khả năng bắt giữ i-ốt nhưng vẫn còn khả năng sản xuất Tg và xuất hiện tình trạng Tg cao, XHTT với ^{131}I âm tính. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy thời gian trung bình xuất hiện tình trạng này từ khi bắt đầu điều trị ^{131}I lần đầu là 17,6 tháng và tỷ lệ xuất hiện sau 12 tháng là cao nhất, sau đó giảm dần theo thời

gian (**Bảng 3.7**). Có lẽ đó là do khả năng bắt giữ i-ốt của tế bào UTTG giảm nhiều nhất sau lần điều trị ^{131}I đầu tiên. Nghiên cứu của Giovanella L (2012) cho thấy thời gian theo dõi trung bình từ sau khi điều trị lần đầu cho đến khi xuất hiện Tg cao là 3,2 năm (từ 0,9 – 4,6 năm) [40]. Kết quả của chúng tôi có thời gian xuất hiện tình trạng Tg cao ngắn hơn tác giả Giovanella L có lẽ do sự khác nhau về đối tượng nghiên cứu.

❖ Số lần điều trị ^{131}I và tổng liều điều trị

Hầu hết BN trong nghiên cứu của chúng tôi đều điều trị ^{131}I khá nhiều lần với liều tích lũy khá cao (**Bảng 3.8 và Biểu đồ 3.4, 3.5**). Có lẽ các BN UTTG này đều giảm hoặc mất khả năng bắt giữ i-ốt nên mặc dù điều trị ^{131}I nhiều lần nhưng đáp ứng kém với điều trị. Số lần điều trị và tổng liều ^{131}I tích lũy trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của tác giả Bertagna F (2009) nhưng cao hơn so với một số tác giả khác (**Bảng 4.2**), có lẽ do sự khác nhau về đặc điểm của BN nghiên cứu và quan điểm điều trị ^{131}I liều kinh nghiệm.

Bảng 4.2. So sánh số lần điều trị và tổng liều ^{131}I tích lũy giữa các nghiên cứu

Tác giả	Số lượng BN	Số lần điều trị			Tổng liều I-131 tích lũy (mCi)		
		Trung bình	Tối thiểu	Tối đa	Trung bình	Tối thiểu	Tối đa
Wang W (1999) [116]	37	2	1	5	309,6		1251
Helai BO (2001) [46]	37		1	6	275		600
Bertagna F (2009) [16]	52	4,7			837		
Bannas P (2012) [13]	30	1,8	1	6		151	1252
Na SJ (2012) [78]	68	1,9	1	6	202	30	660
Ozkan E (2013) [81]	49					150	1150
Chúng tôi (2019)	109	3,13	1	9	418,8	100	1400

Hiện nay, chỉ định điều trị ^{131}I liều kinh nghiệm trong các trường hợp BN UTTG TBH có Tg cao, XHTT chẩn đoán với ^{131}I âm tính vẫn còn là một vấn đề đang được bàn cãi. Một số nghiên cứu ủng hộ việc tiếp tục điều trị thêm một liều ^{131}I ở các BN này, trong khi một số khác không cho rằng đó là giải pháp tối ưu. Hướng dẫn của Hội tuyến giáp Mỹ năm 2009 khuyến cáo mức C việc cân nhắc điều trị liều ^{131}I kinh nghiệm ở các BN có nồng độ Tg huyết thanh ≥ 10 ng/ml sau khi ngừng sử dụng thyroxin hoặc ≥ 5 ng/ml sau khi được kích thích bởi TSH người tái tổ hợp hoặc các BN có nồng độ Tg tăng nhưng không phát hiện được nguồn gốc của khối u các trên phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Nếu xạ hình sau điều trị ^{131}I liều kinh nghiệm âm tính không nên tiếp tục điều trị bằng ^{131}I . Nếu còn tồn tại tổn thương không có khả năng phẫu thuật trên xạ hình sau điều trị ^{131}I liều kinh nghiệm và có bằng chứng khách quan chứng tỏ khối u giảm kích thước sau điều trị thì nên tiếp tục điều trị ^{131}I cho đến khi khối u được loại bỏ hoàn toàn hoặc khối u không còn đáp ứng với điều trị.

Tuy nhiên, cần cân nhắc giữa nguy cơ và các lợi ích lâu dài chưa được xác định của việc tiếp tục điều trị ^{131}I . Điều trị ^{131}I nhiều lần gây tác dụng phụ viêm tuyến nước bọt dẫn đến khô miệng và có thể gây nguy cơ ung thư thứ phát cho BN trẻ tuổi. Theo nghiên cứu của Marti JL (2015), BN UTTG TBH < 25 tuổi được điều trị ^{131}I có nguy cơ bị ung thư thứ phát cao hơn 1,42 lần so với BN không điều trị ^{131}I . Trong vòng 10 năm sau điều trị ^{131}I , có 1 trong 227 BN UTTG TBH điều trị ^{131}I bị ung thư thứ phát và 1 trong 588 BN này bị ung thư tuyến nước bọt. Nguy cơ bị bệnh bạch cầu ở BN UTTG TBH sau điều trị ^{131}I cũng tăng lên 2,5 lần so với người bình thường. Nguy cơ cao hơn ở BN trẻ (< 45 tuổi) và phụ thuộc vào tổng liều ^{131}I điều trị (> 600 mCi) [73]. Vì vậy, chúng tôi cho rằng cần thận trọng hơn trong việc chỉ định điều trị ^{131}I theo kinh nghiệm nhiều lần, đặc biệt ở các BN trẻ tuổi có tình trạng Tg cao và XHTT với ^{131}I âm tính.

4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

❖ *Nồng độ Tg trước chụp PET/CT*

Các nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định giá trị của Tg trong việc theo dõi, đánh giá kết quả điều trị UTTG TBH. Trên lý thuyết, tổ chức tuyến giáp là nơi duy nhất tạo ra Tg trong cơ thể, vì vậy, khi không có mặt các kháng thể kháng Tg, nồng độ Tg thấp có ý nghĩa tiên lượng nguy cơ tái phát/di căn ở các BN đã phẫu thuật cắt giáp toàn bộ và xóa sạch mô giáp sót bằng ^{131}I . Tuy nhiên, nồng độ Tg được lựa chọn sử dụng làm ngưỡng chẩn đoán khác nhau giữa các nghiên cứu. Chúng tôi lựa chọn ngưỡng Tg sau khi kích thích TSH > 10 ng/ml để lựa chọn BN do đa số các nghiên cứu đều nhận thấy nồng độ Tg > 10 ng/ml có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong xác định UTTG TBH tái phát/di căn. Ngưỡng Tg này cũng được Mạng lưới ung thư toàn diện Hoa Kỳ sử dụng trong việc quyết định điều trị UTTG TBH [79].

Bảng 4.3. So sánh nồng độ Tg huyết thanh giữa các nghiên cứu

Tác giả	Số lượng BN	Nồng độ Tg huyết thanh (ng/ml)		
		Trung bình \pm SD	Tối thiểu	Tối đa
Bannas P (2012) [13]	30	28,1		
Vural GU (2012) [113]	105	166,5 \pm 507,4		
Kunawhudi A (2012)[62]	30	142,61 \pm 196,63	10,32	1000
Ozkan E (2013) [81]	49	74,9		
Trybek T (2014) [111]	19	59,7	32	300
Ha LN (2016) [43]	69	218,3 \pm 262,1	11,4	1000
Choi SJ (2016) [20]	75	40,3	2,1	496,2
Chúng tôi (2019)	109	297,9 \pm 250,0	20,5	1000

Nồng độ Tg huyết thanh trung vị và trung bình khi ngừng T4 và trước chụp PET/CT của BN trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là 217 ng/ml và 297,9 ng/ml (**Bảng 3.9**). Có sự khác nhau khá lớn giữa giá trị trung vị và trung bình có lẽ do nồng độ Tg huyết thanh của BN dao động từ 20,5 – 1000 ng/ml và do đó phân bố của mẫu nghiên cứu không phải là phân bố chuẩn. Nồng độ Tg trung bình của BN trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác có lẽ do sự khác nhau về đặc điểm của BN nghiên cứu (**Bảng 4.3**). Nồng độ Tg càng cao thì khả năng UTTG tái phát, di căn càng nhiều [85].

Khi so sánh nồng độ Tg trước chụp PET/CT với các đặc điểm lâm sàng chúng tôi nhận thấy có hai yếu tố có ảnh hưởng là giới và nguy cơ tái phát. Cụ thể BN nam và nguy cơ tái phát cao có nồng độ Tg cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN nữ và nguy cơ tái phát thấp – trung bình (**Bảng 3.10**). Nghiên cứu của Polachek A (2011) ở 420 BN UTTG TBH cũng nhận thấy nồng độ Tg huyết thanh cao hơn ở BN nam so với BN nữ. Nam giới và nguy cơ tái phát cao đều là yếu tố tiên lượng xấu trong UTTG và có thể có mối liên quan giữa các yếu tố này với nồng độ Tg của BN [85].

❖ *Siêu âm cổ trước chụp PET/CT*

Cùng với xét nghiệm Tg, siêu âm cổ là một xét nghiệm đơn giản, hiệu quả và có giá trị cao trong theo dõi UTTG TBH, đặc biệt là phát hiện di căn hạch cổ và các tổn thương tái phát tại giường tuyến giáp. Siêu âm cổ còn giúp định hướng chính xác cho việc FNA các hạch cổ và tổn thương nghi ngờ. Các đặc điểm nghi ngờ tái phát tại giường tuyến giáp trên siêu âm bao gồm tổn thương giảm âm, tăng sinh mạch và kích thước > 6 mm [61]. Hạch cổ nghi ngờ di căn UTTG khi có các đặc điểm như hình dạng tròn, mất rốn hạch, vi vôi hóa, tăng âm, tăng sinh mạch ngoại vi và biến đổi nang [55]. Thực tế, hạch cổ thường tái phát, di căn tại khu vực nhóm hạch đã di căn trước đó. Tuy nhiên, sau khi phẫu

thuật và điều trị ^{131}I nhiều lần sẽ có nhiều khó khăn trong đánh giá các đặc điểm của tổn thương vùng cổ trên siêu âm do thay đổi các cấu trúc giải phẫu. Vì vậy, để nâng cao chất lượng chẩn đoán, cần có các bác sĩ siêu âm chuyên sâu cho vùng đầu-cổ và trong kết quả siêu âm nên đánh giá đầy đủ các đặc điểm nghi ngờ tổn thương di căn nói trên.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 68 BN (62,4%) có kết quả siêu âm cổ nghi ngờ với 120 tổn thương phát hiện được. Hạch cổ nhóm IV được phát hiện nhiều nhất với tỷ lệ 40,8%, sau đó đến hạch nhóm II (25%), hạch nhóm III (18,3%), hạch nhóm VI (10,9%) và ít nhất ở giường tuyến giáp (3,3%) và hạch nhóm V (1,7%) (**Bảng 3.11**). Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác khi nhận thấy di căn hạch cổ nhóm II, III, IV, VI thường gặp nhất trong UTTG TBH [104],[122]. Tác giả Kim DW (2013) tiến hành siêu âm cổ cho 104 BN UTTG thể nhú sau phẫu thuật phát hiện được 115 hạch cổ nghi ngờ, trong đó có 49 hạch được xác định là di căn (42,6%) sau phẫu thuật hoặc FNA [55]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa đánh giá được tỷ lệ di căn thực sự trong số 120 tổn thương nghi ngờ trên siêu âm mà chỉ so sánh được với kết quả PET/CT chuyên biệt đầu-cổ. Trong thực hành lâm sàng, cần sinh thiết kim nhỏ (FNA biopsy) các tổn thương hạch cổ nghi ngờ trên siêu âm để xác định chẩn đoán. Hơn nữa, để nâng cao độ nhạy của chẩn đoán, Hội tuyến giáp Hoa Kỳ còn khuyến cáo xét nghiệm nồng độ Tg trong dịch rửa kim chọc hút hạch cổ [27].

4.1.3. Đặc điểm hình ảnh của ^{18}F -FDG PET/CT

❖ Số lượng và vị trí tổn thương

Trong nghiên cứu của chúng tôi, PET/CT phát hiện được 294 tổn thương nhiều hơn so với PET (272 tổn thương) (**Bảng 3.12**). Cụ thể, khi so sánh về số lượng và tỷ lệ % phát hiện thêm tổn thương, PET/CT phát hiện được nhiều hơn PET 22 tổn thương (8,1%) (**Bảng 3.13**). Số tổn thương trung bình phát hiện được

trên PET/CT là 3,46 tổn thương cũng nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với số lượng tổn thương trung bình trên PET (3,36 tổn thương) (**Bảng 3.12**). Điều đó cho thấy ưu điểm vượt trội của PET/CT do kết hợp được cả thông tin về chuyển hóa chức năng của PET và thông tin giải phẫu của CLVT so với PET đơn thuần. Việc phát hiện được nhiều tổn thương hơn sẽ dẫn đến thay đổi chiến thuật điều trị cho BN, đặc biệt là chỉ định phẫu thuật và xạ trị ngoài.

Về vị trí, hạch cổ là tổn thương phát hiện nhiều nhất trên cả PET/CT (173 tổn thương), PET (159 tổn thương). PET/CT cũng phát hiện được nhiều tổn thương hạch cổ và giường tuyến giáp hơn so với PET (**Bảng 3.13**). Có lẽ do BN UTTG đã được phẫu thuật vùng cổ nên dẫn đến sự thay đổi về cấu trúc giải phẫu nên PET đơn thuần khó phát hiện được các tổn thương kích thước nhỏ có tăng chuyển hóa FDG. Bên cạnh đó, có một số tổn thương nghi ngờ trên CLVT nhưng lại không bắt giữ FDG trên PET, do đó CLVT toàn thân liều thấp và đặc biệt chụp CLVT đầu-cổ có tiêm thuốc cản quang sẽ bổ sung thêm các thông tin về vị trí và giải phẫu cho PET, giúp đánh giá chính xác tổn thương hơn. Hạch trung thất là vị trí phát hiện được nhiều tổn thương thứ 2 trên PET/CT (46 tổn thương), PET (45 tổn thương) (**Bảng 3.13**). Vị trí này không bị ảnh hưởng của phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp, vét hạch cổ nên không có sự chênh lệch quá nhiều về số lượng tổn thương phát hiện được như vùng cổ.

Số lượng tổn thương tại phổi phát hiện được trên PET/CT là 27 cao hơn so với PET đơn thuần (20 tổn thương) (**Bảng 3.13**). Đó là do một số tổn thương di căn phổi kích thước nhỏ dưới ngưỡng phát hiện được trên PET, khi kết hợp với hình ảnh CLVT sẽ tăng khả năng phát hiện được các tổn thương này trên PET/CT. Tác giả Bannas P (2012) cũng nhận xét rằng trong 6 BN UTTG phát hiện di căn phổi trên CLVT chỉ có 4 BN phát hiện được trên PET. PET chỉ phát hiện được các tổn thương di căn phổi có kích thước lớn trên 1 cm trong khi CLVT phát hiện được nhiều tổn thương di căn phổi có kích thước < 1 cm [13].

Tác giả Vural GU (2012) nhận thấy trong 29 BN phát hiện di căn phổi trên PET/CT, có 17 BN di căn phổi dạng nốt kích thước lớn (macronodular) và 12 BN di căn phổi dạng vi nốt (micronodular). Tác giả ghi nhận sự bắt giữ FDG ở một số nốt có kích thước nhỏ hơn vài milimet bị bỏ sót trên PET do hiệu ứng thể tích cục bộ (partial volume effect). Tuy nhiên, hình ảnh CLVT liều thấp tương ứng của PET/CT phát hiện được tất cả các tổn thương này và kích thước của tổn thương đều tăng lên trong quá trình theo dõi sau này [113].

Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi PET/CT và PET phát hiện được 5 tổn thương xương và phát hiện được 8 tổn thương ở các vị trí khác như phần mềm, hạch nách (**Bảng 3.13**). Các tổn thương này rất khó xác định vị trí chính xác trên hình ảnh PET đơn thuần. CLVT toàn thân liều thấp của PET/CT đã cung cấp thông tin giải phẫu giúp định vị chính xác các tổn thương này.

Khi so sánh số lượng tổn thương phát hiện trên PET/CT theo các ngưỡng nồng độ Tg huyết thanh, chúng tôi nhận thấy số lượng tổn thương trên PET/CT tăng tương ứng theo các tứ phân vị của nồng độ Tg và tăng cao rõ rệt sau ngưỡng trung vị Tg 217 ng/ml (**Biểu đồ 3.6**). Kết quả này cho thấy sự liên quan giữa nồng độ Tg với số lượng tổn thương trên PET/CT. Theo nghiên cứu của tác giả Bachelot A (2002), BN UTTG có nồng độ Tg càng cao có tổn thương di căn ở mức độ càng nhiều và nên được điều trị tích cực hơn [12].

❖ *Tái phát, di căn xa phát hiện trên PET/CT*

Về tỷ lệ tái phát, di căn xa nói chung phát hiện trên PET/CT, di căn hạch chiếm tỷ lệ cao nhất 65,1%, sau đó đến di căn xa 31,2% và tái phát tại giường tuyến giáp 26,6% (**Biểu đồ 3.7**). Kết quả này cho thấy BN trong nghiên cứu có nguy cơ di căn xa khá cao. Để xác định các yếu tố nguy cơ tiên lượng khả năng phát hiện di căn xa trên PET/CT, chúng tôi tiến hành kiểm định Chi-square và phân tích hồi quy đơn biến Pearson và nhận thấy có 3 yếu tố có tương quan có ý

nghĩa với kết quả PET/CT có di căn xa là nhóm tuổi ≥ 45 (OR = 3,08), nam giới (OR = 3,05), nguy cơ tái phát cao (OR = 7) và nồng độ Tg trước chụp PET/CT ≥ 217 ng/ml (OR = 4,17) (**Bảng 3.14, 3.15, 3.17**). Tuy nhiên, khi tiến hành phân tích hồi quy đa biến chúng tôi xác định không có yếu tố nào là yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa cho khả năng phát hiện di căn xa trên PET/CT (**Bảng 3.17**). Kết quả này cho thấy nguy cơ di căn xa của BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tuổi, giới, nguy cơ tái phát, nồng độ Tg nhưng không có yếu tố nào đóng vai trò quyết định. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng nhận thấy khối u tiến triển ra ngoài tuyến giáp (T3-4) và di căn hạch (N1) không là các yếu tố tiên lượng nguy cơ di căn xa phát hiện trên PET/CT (**Bảng 3.16 và 3.17**).

Tác giả Vural GU (2012) nghiên cứu ở 105 BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính được chụp PET/CT phát hiện tổn thương tái phát tại giường tuyến giáp ở 14 BN, di căn hạch cổ ở 13 BN, di căn phổi ở 29 BN và di căn tại các vị trí khác (não, xương, phần mềm) ở 8 BN [113]. Có sự khác biệt giữa kết quả nghiên cứu của chúng tôi so với kết quả nghiên cứu của Vural GU. Trong nghiên cứu của chúng tôi PET/CT phát hiện được nhiều nhất là tổn thương hạch cổ và trung thất, sau đó đến tổn thương giường tuyến giáp và tổn thương di căn phổi, xương, phần mềm (**Bảng 3.13**). Sự khác biệt này có lẽ do sự khác nhau về đặc điểm của BN nghiên cứu. BN trong nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình thấp hơn và nhưng có nồng độ Tg trung bình cao hơn BN trong nghiên cứu của tác giả này (**Bảng 4.1 và 4.3**). Hơn nữa, tại Việt Nam có một tỷ lệ lớn BN UTTG được phát hiện ở giai đoạn T3-4, di căn hạch cổ tuy nhiên việc phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và vét hạch cổ tại một số bệnh viện còn chưa được chuẩn hóa nên có khả năng còn tổn thương tồn dư, tái phát tại giường tuyến giáp và hạch cổ sau điều trị ^{131}I . Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả của tác giả Chung JK (1999) tại Hàn Quốc cho thấy vị trí tổn thương

gặp nhiều nhất trên PET ở hạch cổ (87,9%), sau đó đến trung thất (33,3%), phổi (27,3%) và xương (9,1%) [22]. Do đó, bên cạnh phát hiện các tổn thương tại chỗ ở giường tuyến giáp và hạch cổ, khả năng phát hiện các tổn thương di căn xa (trung thất, phổi, xương...) là một ưu thế của PET/CT so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh quy ước như siêu âm, CLVT và MRI.

❖ *So sánh kết quả PET/CT chuyên biệt đầu-cổ với siêu âm cổ*

ĐỐI CHIẾU KẾT QUẢ PET/CT CHUYÊN BIỆT ĐẦU-CỔ VỚI SIÊU ÂM CỔ CHÚNG TÔI nhận thấy có sự đồng thuận mức độ thấp giữa hai phương pháp với hệ số kappa = 0,31 trong chẩn đoán các tổn thương vùng cổ (**Bảng 3.18**). PET/CT chuyên biệt đầu-cổ phát hiện được nhiều hơn siêu âm cổ 74 tổn thương, bao gồm 28 tổn thương giường tuyến giáp và 46 hạch cổ (**Bảng 3.19**). Có sự khác biệt khá lớn về số lượng tổn thương này có lẽ do trong nghiên cứu này chúng tôi đã áp dụng quy trình chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ cho phép phát hiện các tổn thương hạch cổ và giường tuyến giáp kích thước nhỏ khó đánh giá được trên siêu âm. Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Banas P (2012) cũng cho thấy PET/CT phát hiện được nhiều BN UTTG có di căn hạch cổ hơn so với siêu âm [13]. Tác giả Seo JH (2010) ghi nhận siêu âm cổ không phát hiện được 21,1% tổn thương hạch cổ và phần mềm vùng cổ khi so sánh với ^{18}F -FDG PET/CT [95].

Việc phát hiện thêm tổn thương vùng cổ rất có giá trị trong việc hoạch định kế hoạch phẫu thuật vét hạch cổ, tránh bỏ sót tổn thương cho BN. Siêu âm cổ có độ nhạy cao trong phát hiện hạch cổ nhưng kết quả phụ thuộc rất nhiều vào kinh nghiệm, kỹ năng và trình độ của người làm siêu âm. Để nâng cao khả năng phát hiện chính xác tổn thương vùng cổ của BN UTTG trên siêu âm, chúng tôi cho rằng nên có các bác sỹ siêu âm chuyên sâu vùng cổ và cần chú ý đánh giá các tổn thương tái phát tại giường tuyến giáp cùng với tổn thương di căn hạch cổ.

PET/CT chuyên biệt đầu-cổ cũng phát hiện thêm 11 tổn thương hạch cổ (8,7%) so với PET toàn thân. Đây là một ưu điểm của PET/CT chuyên biệt đầu-cổ do quy trình chụp tối ưu hóa cho phát hiện các tổn thương vùng đầu-cổ so với quy trình chụp PET toàn thân như để tay BN xuôi dọc theo thân người, sử dụng thuốc cản quang cũng như tăng thời gian chụp. UTTG TBH thường tái phát, di căn vùng đầu cổ với tỷ lệ cao. Vì vậy, nên cân nhắc việc chỉ định kết hợp chụp PET/CT toàn thân và PET/CT chuyên biệt đầu-cổ nhằm tăng cường khả năng phát hiện các tổn thương vùng đầu-cổ cho BN.

❖ *Kích thước tổn thương và giá trị SUV*

Kích thước trung bình của tổn thương trên PET/CT là 14,0 mm, có 3 tổn thương < 5 mm (1%), 48 tổn thương từ 5 – 9mm (16,4%), 212 tổn thương 10 – 19 mm (72,1%) và 31 tổn thương kích thước trên 20 mm (10,5%) (**Bảng 3.20**). Điều này cho thấy ưu thế của PET/CT trong việc phát hiện tổn thương tái phát/di căn có kích thước nhỏ ở BN UTTG. Đó là do PET/CT có ưu điểm kết hợp được cả hai khả năng chẩn đoán chuyển hóa của PET và chẩn đoán hình ảnh của CLVT. Thông thường, tiêu chuẩn để xác định hạch cổ nghi ngờ di căn trên CLVT là đường kính của hạch ≥ 1 cm [21]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi có 51 tổn thương kích thước < 10 mm nhưng có tăng chuyển hóa FDG (**Biểu đồ 3.8**). Kết quả này của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Chung JK (1999) và Kunawhudi A (2012). Trong nghiên cứu của mình, tác giả Chung JK nhận xét trong số 11 BN UTTG TBH được phẫu thuật vét hạch cổ sau chụp PET phát hiện 22 hạch di căn, trong đó có 6 hạch kích thước ≤ 1 cm [22]. Còn trong nghiên cứu của Kunawhudi A, 55 hạch phát hiện được trên PET/CT đều có kích thước trực ngắn ≤ 10 mm với giá trị trung bình $7,7 \pm 1,5$ mm và hạch nhỏ nhất có kích thước 4 mm, trong đó có 44 hạch dương tính và 11 hạch âm tính [62]. Vì vậy, nếu chỉ căn cứ vào tiêu chuẩn kích thước hạch > 10 mm trên CLVT sẽ có khả năng bỏ sót tổn thương trong chẩn đoán UTTG tái phát di

căn. Bên cạnh kích thước, cần chú ý phân tích các đặc điểm nghi ngờ tổn thương di căn khác trên CLVT như hình dạng, bờ viền không rõ, phá vỡ vỏ, hoại tử trung tâm, nằm thành chuỗi theo nhóm hạch.

Giá trị hấp thu chuẩn hóa (standardised uptake value – SUV) là một thông số định lượng được sử dụng phổ biến trong phân tích kết quả PET/CT. Ngưỡng SUV $\geq 2,5$ được đa số các tác giả chấp nhận để nhận định kết quả PET/CT dương tính [47]. Trong nghiên cứu của chúng tôi giá trị SUV_{max} trung bình của tổn thương là 9,3 g/ml và dao động từ 2,5 – 64 g/ml. Tổn thương có SUV_{max} 5 – 9,9 g/ml chiếm tỷ lệ nhiều nhất 40,8%, sau đó đến tổn thương có SUV_{max} <5 g/ml với tỷ lệ 27,2%, tổn thương có SUV_{max} 10 – 19,9 g/ml chiếm 24,8% và ít nhất là tổn thương có SUV_{max} > 20 g/ml chỉ chiếm tỷ lệ 7,2% (**Bảng 3.21**). Kết quả của chúng tôi cao hơn so với kết quả của các nghiên cứu của các tác giả Iagaru A (2007) [49] và Ha LN (2016) [43]. Giá trị SUV_{max} trung bình của tổn thương di căn trong nghiên cứu của Iagaru A và Ha LN gần tương đương nhau (tương ứng là 7,53 g/ml và 7,8 ng/ml). Giá trị SUV_{max} của tổn thương trong nghiên cứu của chúng tôi còn cao hơn rõ rệt so với kết quả của tác giả Na SJ (2012). Trong nghiên cứu của Na SJ, giá trị SUV_{max} trung bình tương ứng chỉ là $2,9 \pm 4,5$ g/ml (1,3 – 29,7) [78]. Sự khác biệt này có lẽ do nồng độ Tg trung bình của BN trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu nói trên và do hệ thống máy PET/CT cũng như quy trình chụp giữa các trung tâm khác nhau.

Kích thước và giá trị SUV_{max} còn khác nhau giữa các vị trí của tổn thương giường tuyến giáp, hạch cổ và di căn xa. Khi so sánh kích thước của tổn thương ở các vị trí khác nhau trên PET/CT, chúng tôi nhận thấy tổn thương ở giường tuyến giáp có kích thước trung bình lớn nhất (19,6 mm), sau đó là tổn thương di căn xa (15,4 mm) và cuối cùng là tổn thương hạch cổ (12,5 mm) (**Biểu đồ 3.9**). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy SUV_{max} trung bình của tổn thương giường tuyến giáp cao nhất 12,3 g/ml, sau đó đến di căn xa 9,8 g/ml và

thấp nhất là tổn thương di căn hạch cổ 8,5 g/ml (**Biểu đồ 3.10**). Điều đó cho thấy có sự không đồng nhất giữa tổn thương tái phát tại chỗ, di căn tại vùng và di căn xa. Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả Iagaru A (2007) có SUVmax trung bình giường tuyến giáp là 10,8 g/ml cao hơn tổn thương di căn (7,53 g/ml) [49]. Nghiên cứu của Na SJ (2012) lại cho kết quả trái ngược khi có SUVmax trung bình giường tuyến giáp $3,4 \pm 3,8$; hạch cổ $3,9 \pm 2,4$ thấp hơn so với hạch trung thất $9,3 \pm 11,1$ và di căn xa $15,3 \pm 16,6$ g/ml [78]. Sự khác biệt này có lẽ do sự khác nhau về đặc điểm của BN giữa các nghiên cứu.

Khi tìm hiểu mối liên quan giữa kích thước tổn thương và giá trị SUVmax trên PET/CT, chúng tôi nhận thấy có 51 tổn thương kích thước < 10 mm nhưng tăng chuyển hóa FDG. Chúng tôi cũng nhận thấy có mối tương quan thuận mức độ yếu giữa SUVmax và kích thước tổn thương trên PET/CT (**Biểu đồ 3.8**). Đây chính là ưu điểm của PET/CT so với PET đơn thuần, đặc biệt trong phát hiện các tổn thương ở vùng có cấu trúc giải phẫu phức tạp như vùng đầu-cổ. Đánh giá các hạch kích thước nhỏ (< 10 mm) đặc biệt ở vùng đầu-cổ có cấu tạo giải phẫu phức tạp là một công việc rất khó khăn trong nhận định kết quả PET. Các hạch này có thể do di căn hoặc do viêm phản ứng, thường có SUVmax không cao và đôi khi hạch kích thước vài milimet không phát hiện được trên hình ảnh PET do hiệu ứng thể tích cục bộ (partial volume effect) và/hoặc dưới ngưỡng phân giải của PET. Do đó, khi kết hợp PET và CLVT có tiêm thuốc cản quang trong quy trình chụp PET/CT chuyên biệt cho vùng đầu-cổ hoặc chụp PET ở thì muộn 90 – 120 phút sẽ giúp tăng sự chính xác và tự tin trong nhận định kết quả.

Tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã sử dụng kỹ thuật chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ và trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy việc áp dụng kỹ thuật này đã giúp phát hiện thêm 11 tổn thương hạch cổ so với PET toàn thân (**Bảng 3.19**). Việc phát hiện thêm các tổn thương này đã làm thay đổi kế hoạch điều trị phẫu thuật ở hai BN. Kết quả của chúng tôi tương

đương với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác trên thế giới. Nghiên cứu của Zoller M (2007) nhận thấy PET/CT có ưu thế rõ rệt hơn PET trong phát hiện các tổn thương di căn kích thước nhỏ vùng cổ [124]. Tác giả Davison JM (2008) cũng nhận thấy sử dụng quy trình chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ đã phát hiện thêm 11 tổn thương vùng cổ trong đó đa số là hạch cổ so với quy trình chụp PET/CT toàn thân [28]. Ngoài ra, trong nghiên cứu của Kunawhudi A (2012), tác giả nhận thấy kết hợp SUVmax > 2,75 tại thời điểm 90 phút và sự thay đổi SUVmax giữa thời điểm 60 phút và 90 phút giúp phân biệt tốt nhất các tổn thương lành tính và ác tính có kích thước dưới 1 cm [62]. Tuy nhiên, cần lưu ý khi chụp thêm quy trình PET/CT chuyên biệt đầu-cổ hoặc thêm thì muộn sẽ kéo dài thời gian chụp và gây sự không thoải mái cho người bệnh. Hơn nữa, lợi ích của việc phát hiện thêm các hạch cổ kích thước nhỏ trên PET/CT chuyên biệt đầu-cổ có làm thay đổi kế hoạch điều trị cho BN hay không vẫn còn chưa rõ ràng. Kết quả nghiên cứu của các tác giả nói trên không đề cập đến việc phát hiện thêm các tổn thương hạch cổ kích thước nhỏ làm thay đổi kế hoạch điều trị cho BN. Bên cạnh đó, Hội tuyến giáp Hoa Kỳ năm 2015 khuyến cáo chỉ nên cân nhắc phẫu thuật các hạch cổ có kích thước trực ngắn ≥ 8 mm (hạch nhóm VI) ≥ 10 mm (hạch nhóm II – V) [44]. Do đó, chúng tôi cho rằng nên cân nhắc chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ cho các trường hợp BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao, XHTT với ^{131}I âm tính có nguy cơ tái phát cao, kết quả siêu âm cổ và PET/CT toàn thân không phát hiện tổn thương tái phát, di căn.

4.2. Giá trị chẩn đoán của ^{18}F -FDGPET/CT trong UTTGTBH có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính

4.2.1. Kết quả ^{18}F -FDG PET/CT

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh giá trị chẩn đoán của ^{18}F -FDG PET/CT trong phát hiện tổn thương tái phát, di căn ở các BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính. Số BN có kết quả

PET/CT dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi là 85 BN (78%) nhiều hơn số BN có kết quả PET dương tính, tương ứng là 81 BN (74,3%)(**Biểu đồ 3.11**). Có lẽ đó là do PET/CT đã kết hợp được ưu điểm và khắc phục được nhược điểm của hình ảnh chuyển hóa của PET với hình ảnh giải phẫu của CT. Khi đối chiếu giữa kết quả PET/CT với PET chúng tôi nhận thấy có sự đồng thuận mức độ rất tốt giữa PET/CT và PET (**Bảng 3.22**). Kết quả của chúng tôi tương đương với một số tác giả như Kunawhudi A (2012), Ozkan E (2013) nhưng cao hơn một số nghiên cứu khác (**Bảng 4.4**).

Bảng 4.4. So sánh kết quả ^{18}F -FDG PET/CT giữa các nghiên cứu

Tác giả	Số lượng BN (n)	Tỷ lệ PET dương tính (%)	Tỷ lệ PET/CT dương tính (%)
Wang W (1999) [116]	37	48,6	
Helal BO (2001) [46]	37	76	
Schluter B (2001) [93]	64	68,7	
Shammas A (2007) [97]	61		49,1
Bertagna F (2009) [16]	52		65
Kunawhudi A (2012) [62]	30		76,7
Na SJ (2012) [78]	68		66,1
Vural GU (2012) [113]	105		71,4
Ozkan E (2013) [81]	59		80
Giovanella L (2013) [41]	102		50,9
Shamim SE (2014) [96]	35		60
Ha LN (2016) [43]	69		62,3
Stangiersky A (2016) [105]	69	43,5	63,8
Chúng tôi (2019)	109	74,3	78

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy trong UTTG TBH có Tg cao và XHTT với ^{131}I âm tính, tỷ lệ kết quả PET dương tính dao động từ 43,5 – 76% và tỷ lệ PET/CT dương tính dao động từ 49,1 – 80% (**Bảng 4.4**). Tỷ lệ PET và

PET/CT dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nhiều tác giả khác có lẽ do nồng độ Tg trung bình của BN trong nghiên cứu cao hơn so với các nghiên cứu của các tác giả này (**Bảng 4.3**). Nghiên cứu của tác giả Stangiersky A (2013) nhận thấy tỷ lệ dương tính của PET/CT cao hơn 20,3% so với tỷ lệ dương tính của PET do CLVT toàn thân liều thấp phát hiện thêm các tổn thương không bắt giữ FDG trên PET [105]. Điều đó chứng tỏ giá trị bổ trợ quan trọng của CT cho PET/CT và ưu thế của PET/CT so với PET đơn thuần [123].

Một số nghiên cứu nhận thấy kích thích TSH có thể ảnh hưởng đến kết quả PET/CT. Khi so sánh kết quả PET/CT theo thời điểm chụp có hoặc không kích thích TSH, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ PET/CT dương tính ở thời điểm kích thích TSH cao hơn tỷ lệ tương ứng ở thời điểm không kích thích TSH (88,2% so với 73,3%), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (**Bảng 3.23**). Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của tác giả Choi SJ (2016) khi nhận thấy không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng kích thích TSH với kết quả PET/CT [20]. Nghiên cứu của Leboulleux S (2009) nhận thấy PET/CT chụp khi kích thích TSH chỉ phát hiện được nhiều tổn thương hơn, nhưng không phát hiện được nhiều hơn BN có kết quả PET/CT dương tính và chỉ làm thay đổi kế hoạch điều trị ở 4 BN [64]. Chúng tôi cho rằng nên chụp ^{18}F -FDG PET/CT cho BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT chẩn đoán âm tính trước khi điều trị ^{131}I liều kinh nghiệm (đang kích thích TSH) do kết quả PET/CT có thể làm thay đổi quyết định điều trị cũng như tiên lượng đáp ứng với điều trị ^{131}I liều kinh nghiệm.

Để xác định các yếu tố tiên lượng đến kết quả PET/CT, chúng tôi tiến hành kiểm định Chi-square và phân tích tương quan đơn biến Pearson để xác định được 5 yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa đến kết quả PET/CT dương tính là nhóm tuổi ≥ 45 (OR = 3,22), nguy cơ tái phát cao (OR = 6,294), nồng độ Tg ≥ 217

ng/ml (OR = 4,08) (**Bảng 3.24, 3.25 và 3.27**). Tuy nhiên, khi phân tích hồi quy đa biến chúng tôi nhận thấy không có yếu tố nào là yếu tố tiên lượng độc lập cho kết quả PET/CT dương tính (**Bảng 3.27**). Tác giả Vural GU (2012) cũng nhận thấy kết quả PET/CT dương tính không phụ thuộc vào tuổi và giới [113]. Tuy nhiên, tác giả Shamim SE (2014) nghiên cứu ở 30 BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính và nhận thấy UTTG thể nhú có tỷ lệ PET/CT dương tính cao hơn thể nang khi phân tích đơn biến trong khi tuổi ≥ 45 là yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất có ý nghĩa thống kê cho kết quả PET/CT dương tính khi phân tích hồi quy đa biến [96]. Hai tác giả này đều không đánh giá yếu tố nguy cơ tái phát. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 7 BN UTTG thể nhú-nang, còn lại là UTTG thể nhú và không có BN UTTG thể nang. Do UTTG thể nhú-nang có tiên lượng tương tự và được xếp cùng nhóm với UTTG thể nhú nên chúng tôi không tiến hành phân tích sự khác biệt giữa 2 thể mô bệnh học này. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng nhận thấy giai đoạn T3-4, N1 và M1 không ảnh hưởng có ý nghĩa đến tiên lượng kết quả PET/CT dương tính (**Bảng 3.26 và 3.27**).

Tìm hiểu thêm về liên quan giữa kết quả PET/CT với nồng độ Tg huyết thanh, chúng tôi nhận thấy nồng độ Tg trung bình ở BN có kết quả PET/CT dương tính cao hơn ở BN có kết quả PET/CT âm tính có ý nghĩa thống kê. Đồng thời tỷ lệ PET/CT dương tính cũng tăng lên theo các ngưỡng tứ phân vị của nồng độ Tg (**Bảng 3.28**). Điều này chứng tỏ nồng độ Tg càng cao thì khả năng phát hiện UTTG tái phát, di căn trên PET/CT càng cao. Kết quả của chúng tôi tương đương với một số tác giả khác. Nghiên cứu của Bertagna F (2009) nhận thấy nồng độ Tg của BN có kết quả PET/CT dương tính là 222,4 ng/ml cao hơn rõ rệt so với BN có kết quả PET/CT âm tính (29,6 ng/ml) và BN Tg > 21 ng/ml có tỷ lệ PET/CT dương tính cao hơn so với BN Tg ≤ 21 ng/ml ($p < 0,05$) [16]. Tác giả Vural GU (2012) cũng nhận thấy nồng độ Tg trung bình ở BN có kết

quả PET/CT dương tính thật cao hơn BN có kết quả PET/CT âm tính thật [113]. Nghiên cứu của các tác giả Schluter B (2001) [93] và Na SJ (2012) [78] cũng cho thấy kết quả PET/CT dương tính tăng lên cùng với nồng độ Tg huyết thanh.

4.2.2. Giá trị chẩn đoán UTTG tái phát, di căn của ^{18}F -FDG PET/CT

❖ Kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật và phát hiện UTTG tái phát, di căn trong quá trình theo dõi sau chụp PET/CT

Trong 109 BN nghiên cứu có 57 BN được phát hiện UTTG tái phát, di căn dựa vào kết quả mô bệnh học của phẫu thuật sau chụp ^{18}F -FDG PET/CT. Với thời gian theo dõi trung bình 35,9 tháng, chúng tôi xác định thêm 28 BN có UTTG tái phát, di căn dựa vào diễn biến lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và diễn biến nồng độ Tg (**Bảng 3.29**). Như vậy, có 85 BN được xác định UTTG tái phát, di căn sau chụp PET/CT. Đây là tiêu chuẩn vàng để xác định các giá trị chẩn đoán của PET/CT. Nếu chỉ căn cứ vào kết quả mô bệnh học của phẫu thuật sau chụp PET/CT là tiêu chuẩn vàng để tính toán các giá trị chẩn đoán của PET/CT có thể dẫn đến sai số lựa chọn (selection bias) do các BN có kết quả PET/CT âm tính sẽ không được phẫu thuật nhưng được phát hiện có UTTG tái phát, di căn trong quá trình theo dõi sau này. Vì vậy, các tác giả khác trên thế giới cũng sử dụng 2 tiêu chí mô bệnh học và theo dõi lâm sàng, nồng độ Tg, chẩn đoán hình ảnh để xác định UTTG tái phát, di căn trong nghiên cứu. Nghiên cứu của Na SJ (2012) có 27/45 BN PET/CT dương tính được xác định bằng mô bệnh học và 18 BN được xác định tái phát, di căn khi theo dõi [78]. Banna P (2012) nhận thấy trong 17 BN kết quả PET/CT dương tính thật có 9 BN được xác định bằng mô bệnh học và 8 BN được xác định bằng tiến triển khi theo dõi [13]. Tác giả Giovanella L (2012) nhận thấy 21/29 BN PET/CT dương tính được xác định bằng mô bệnh học, 6 BN được xác định bằng theo dõi lâm sàng, nồng độ Tg và chẩn đoán hình ảnh [40].

❖ Giá trị chẩn đoán UTTG tái phát, di căn của PET/CT

Qua đối chiếu kết quả PET/CT với kết quả phát hiện UTTG tái phát, di căn sau chụp PET/CT (**Bảng 3.30**), chúng tôi xác định được các giá trị chẩn đoán của PET/CT trong nghiên cứu với độ nhạy 92,9%, độ đặc hiệu 75%, giá trị dự đoán dương 92,9% và độ chính xác 89% (**Bảng 3.31**). Kết quả của chúng tôi tương đương với tác giả Vural GU nhưng thấp hơn các tác giả Palmedo H, Giovanelly L, Ha LN và cao hơn so với Shammas S, Na SJ, Ozkan E (**Bảng 4.5**). Có lẽ đó là do sự khác biệt về đặc điểm, số lượng BN và tiêu chí đánh giá giữa các nghiên cứu. Số lượng BN và nồng độ Tg trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Vural GU (2012) [113]. Đa số các nghiên cứu của các tác giả khác đều có số lượng BN ít hơn và nồng độ Tg trung bình thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 4.5. Giá trị chẩn đoán UTTG tái phát/di căn của ^{18}F -FDG PET/CT của các nghiên cứu

Tác giả	Số lượng BN	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)	Độ chính xác (%)
Palmedo H (2006) [83]	40	95	91	86	95	93
Shammas A (2007) [97]	61	68,4	82,4	86,7	61,3	73,8
Na SJ (2012) [78]	68	69,4	66,7	95,6	17,4	69,1
Vural GU (2012) [113]	105	87	77	92	67	85
Giovanella L (2013) [41]	102	86	93	94	84	89
Ozkan E (2013) [81]	59	82	30	80	30	71
Ha LN (2016) [43]	69	87	90,5	95,2	76	88
Choi SJ (2016) [20]	75	54	94	86	81	83
Chúng tôi (2019)	109	92,9	75	92,9	75	89

* PPV: Positive Predictive Value (giá trị dự đoán dương tính)

NPV: Negative Predictive Value (giá trị dự đoán âm tính)

Khi so sánh giá trị chẩn đoán trong phát hiện UTTG tái phát/di căn của PET/CT với PET, chúng tôi nhận thấy PET/CT có độ nhạy, giá trị dự đoán âm tính và độ chính xác cao hơn so với PET. Tuy nhiên, độ đặc hiệu và giá trị dự đoán dương tính của PET/CT và của PET tương đương nhau. Hơn nữa, tỷ lệ âm tính giả của PET/CT thấp hơn so với của PET (**Bảng 3.31**). So sánh diện tích dưới đường cong ROC cho thấy PET/CT có giá trị tốt hơn PET trong phát hiện UTTG tái phát/di căn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (**Biểu đồ 3.12**). Điều đó cho thấy vai trò bổ trợ của CT toàn thân liều thấp giúp cung cấp thêm các thông tin về giải phẫu cho PET, khắc phục được nhược điểm khó phát hiện được các tổn thương kích thước nhỏ dưới độ phân giải của PET. Kết quả của chúng tôi có phần tương tự và một phần khác biệt với kết quả nghiên cứu của các tác giả Palmedo H (2006) [83], Freudenberg LS (2007) [37].

Nghiên cứu của Palmedo H (2006) so sánh kết quả ^{18}F -FDG PET/CT và PET ở 40 BN UTTG TBH có Tg cao và XHTT với ^{131}I âm tính. Tác giả nhận thấy PET/CT có độ đặc hiệu và độ chính xác tương ứng là 91% và 93% cao hơn PET đơn thuần (tương ứng là 76% và 78%), tuy nhiên độ nhạy của cả PET/CT và PET tương đương đều là 95%. Tác giả kết luận rằng PET/CT có giá trị tốt hơn PET đơn thuần trong phát hiện UTTG TBH tái phát, di căn [83]. Freudenberg LS (2007) cũng so sánh độ chính xác của CLVT, PET và PET/CT ở 36 BN UTTG TBH có XHTT với ^{131}I âm tính và nhận thấy PET/CT có độ nhạy 96% và độ đặc hiệu 100% cao hơn rõ rệt so với các giá trị tương ứng của CLVT (73% và 71%) và PET đơn thuần (82% và 79%) [37]. Các kết quả này gợi ý rằng sử dụng PET/CT có thể giúp cải thiện kế hoạch phẫu thuật của BN thông qua việc xác định chính xác hơn vị trí của các tổn thương so với PET đơn thuần.

Sự khác biệt về các giá trị chẩn đoán giữa PET/CT và PET trong nghiên cứu của chúng tôi không nhiều như hai tác giả nói trên. Điều đó có lẽ do sự khác

biệt về đặc điểm đối tượng giữa các nghiên cứu, BN trong nghiên cứu này có nồng độ Tg huyết thanh trung bình cao hơn so với các nghiên khác nên có nguy cơ tái phát - di căn cao và do đó khả năng phát hiện tái phát di căn trên CLVT có thể sẽ cao hơn. Hơn nữa, việc áp dụng quy trình chụp PET/CT đầu-cổ chuyên dụng có tiêm cản quang trong nghiên cứu này cũng giúp làm tăng khả năng phát hiện tổn thương trên PET/CT.

❖ *Các yếu tố ảnh hưởng đến độ nhạy, độ đặc hiệu của PET/CT*

Khi phân tích, chúng tôi nhận thấy có một số yếu tố ảnh hưởng đến độ nhạy và đặc hiệu của ^{18}F -FDG PET/CT như thời điểm chụp, tuổi, nguy cơ tái phát và nồng độ Tg huyết thanh. Độ nhạy của PET/CT tăng nhưng độ đặc hiệu lại giảm ở thời điểm kích thích TSH và BN tuổi ≥ 45 . Độ đặc hiệu của PET/CT cao hơn ở BN nam và nguy cơ tái phát thấp-trung bình. Hơn nữa, độ nhạy của PET/CT có xu hướng tăng từ 92,9% lên 96,4% và độ đặc hiệu tăng từ 66,7% lên 100% với các ngưỡng Tg >10 , $> 92,5$, > 217 và > 500 ng/ml (**Bảng 3.32**).

Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của các tác giả Na SJ (2012), Vural GU (2012), tuy nhiên ngưỡng Tg huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn rất nhiều so với các tác giả này. Trong nghiên cứu của Na SJ, độ nhạy của PET/CT ở ngưỡng Tg 2-5 chỉ là 28,6%, tăng lên 57,1% ở ngưỡng Tg 5-10, 60% ở ngưỡng Tg 10-20 và đạt cao nhất 85,7% ở ngưỡng Tg > 20 ng/ml [78]. Trong nghiên cứu của Vural GU, độ nhạy, đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, dự đoán âm tính và độ chính xác của PET/CT tương ứng là 94%, 100%, 89%, 43% và 93% ở ngưỡng Tg $> 38,2$ ng/ml và 75%, 74%, 75%, 74% và 74% ở ngưỡng Tg $< 38,2$ ng/ml [113]. Do đó khi phân tích kết quả ^{18}F -FDG PET/CT các bác sỹ y học hạt nhân cần có đầy đủ các thông tin về đặc điểm lâm sàng cũng như nồng độ Tg huyết thanh của BN UTTG để nhận định kết quả một cách chính xác và phù hợp.

❖ *So sánh giá trị chẩn đoán của PET/CT chuyên biệt đầu-cổ và PET/CT toàn thân*

Để đánh giá rõ hơn vai trò của kỹ thuật chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ, chúng tôi so sánh giá trị chẩn đoán của 84 BN được chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ kết hợp với PET/CT toàn thân và giá trị chẩn đoán của các BN này nếu chỉ được chụp PET/CT toàn thân. Kết quả cho thấy khi kết hợp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ với PET/CT toàn thân đã làm tăng độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán âm và độ chính xác đồng thời làm giảm tỷ lệ dương tính giả, âm tính giả trong chẩn đoán UTTG tái phát, di căn trong nghiên cứu (**Bảng 3.33**). Điều này một lần nữa khẳng định vai trò bổ trợ quan trọng của kỹ thuật chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ cho PET/CT toàn thân giúp nâng cao chất lượng chẩn đoán ở các BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính. Vì vậy, chúng tôi cho rằng nên cân nhắc chỉ định chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ ở các BN UTTG có nguy cơ tái phát, di căn cao nhưng có kết quả PET/CT toàn thân âm tính.

Nghiên cứu của tác giả Kang JH (2018) cho thấy giá trị quan trọng của chụp CLVT chẩn đoán vùng đầu-cổ. Tác giả nghiên cứu trên 66 BN UTTG thể nhú tái phát tại vùng cổ được chụp ^{18}F -FDG PET/CT toàn thân và chụp CLVT cổ trong vòng 6 tháng trước phẫu thuật. Kết quả PET/CT toàn thân và CLVT được so sánh với kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật. Tác giả nhận thấy độ nhạy và chính xác của PET/C toàn thân tương ứng là 38,5% và 58,3% thấp hơn của CLVT (tương ứng là 55% và 66,7%). Bên cạnh đó, thời gian sống thêm không bệnh tại chỗ, tại vùng của nhóm BN có $\text{SUV} > 10$ là 33,3 tháng thấp hơn của nhóm BN có $\text{SUV}_{\text{max}} < 10$ (81,8 tháng) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tác giả kết luận rằng ^{18}F -FDG PET/CT toàn thân kém hơn CLVT trong phát hiện tổn thương tái phát vùng cổ và nên được cân nhắc sử dụng trong tiên lượng hơn là chẩn đoán [53]. Có sự khác biệt giữa kết quả của nghiên cứu của Kang

JH với kết quả nghiên cứu của chúng có lẽ do BN trong nghiên cứu này chỉ có nồng độ Tg huyết thanh cao mà không có XHTT với ^{131}I âm tính, do đó tế bào UTTG vẫn chưa giảm bộc lộ NIS và tăng bộc lộ GLUT ở màng tế bào nên tế bào UTTG sẽ ít bắt giữ FDG và ^{18}F -FDG PET/CT sẽ có độ nhạy thấp hơn trong phát hiện tổn thương tái phát. Ngoài ra, trong nghiên cứu của tác giả Kang JH không sử dụng PET/CT chuyên biệt đầu-cổ nên sẽ dễ bỏ sót các tổn thương hạch cổ hoặc giương tuyến giáp không bắt giữ FDG.

UTTG TBH thường tái phát, di căn tại vùng cổ-ngực. ^{18}F -FDG PET/CT không thể thay thế hoàn toàn cho các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thường quy như siêu âm cổ và CLVT trong khu vực này. Siêu âm cổ có độ nhạy cao trong phát hiện các tổn thương giương tuyến giáp và hạch cổ đồng thời định hướng cho việc chọc hút kim nhỏ các tổn thương nghi ngờ. CLVT cổ-ngực có giá trị cao trong phát hiện các tổn thương hạch cổ, trung thất và di căn phổi. PET/CT có lợi ích trong phát hiện tái phát, di căn ở các trường hợp UTTG có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính mà siêu âm cổ và CLVT cổ-ngực không phát hiện tổn thương hoặc bổ trợ cho siêu âm và CLVT phát hiện thêm tổn thương trong các trường hợp Tg tăng rất cao, nguy cơ di căn xa do đó có thể làm thay đổi kế hoạch điều trị cho các BN này.

Bên cạnh đó, để nâng cao khả năng phát hiện tổn thương UTTG tái phát, di căn, cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa bác sỹ chẩn đoán hình ảnh và bác sỹ y học hạt nhân trong phân tích và nhận định kết quả của BN. Hiện nay, chi phí chụp PET/CT còn khá cao và nhiều cơ sở y tế tại Việt Nam chưa được trang bị PET/CT. Vì vậy, việc sử dụng phối hợp các phương pháp chẩn đoán hình ảnh như siêu âm cổ, CLVT cổ-ngực vẫn là một cách tiếp cận thích hợp đối với các BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính.

❖ *Dương tính giả và âm tính giả*

Dương tính giả và âm tính giả là hai vấn đề cần chú ý khi phân tích kết quả ^{18}F -FDG PET/CT ở BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính. Trong nghiên cứu của chúng tôi, PET/CT có tỷ lệ dương tính giả và âm tính giả tương ứng là 25% và 7,1% (**Bảng 3.31**). Cụ thể, có 79/85 kết quả PET/CT là dương tính thật, 6/85 kết quả dương tính giả, 18/24 kết quả PET/CT âm tính thật và 6/24 kết quả âm tính giả (**Bảng 3.30**). Trong 6 BN dương tính giả có 2 BN kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là hạch viêm phản ứng, 4 BN không điều trị gì mà chỉ theo dõi có Tg giảm và không phát hiện tái phát di căn trong quá trình theo dõi. Trong 6 BN âm tính giả có 4 BN phát hiện hạch cổ di căn và 1 BN phát hiện tái phát tại giường tuyến giáp, 1 BN có Tg tăng lên khi theo dõi sau chụp PET/CT. Vấn đề này cũng được tác giả Giovannella L (2013) đề cập đến khi nhận thấy trong 50 BN UTTG TBH có kết quả PET/CT âm tính có 3 BN phát hiện di căn hạch cổ bằng siêu âm và mô bệnh học sau phẫu thuật trong quá trình theo dõi [41]. Tác giả Shamma S (2007) nghiên cứu trên 61 BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh tăng và XHTT với ^{131}I âm tính cũng ghi nhận có 4 BN dương tính giả và 12 BN âm tính giả trên PET/CT [97]. Nghiên cứu của Schlatter B (2001) ở 64 BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh tăng, XHTT với ^{131}I âm tính được chụp ^{18}F -FDG PET cho thấy 44 BN có kết quả ^{18}F -FDG PET dương tính trong số đó có 34 BN được chứng minh là dương tính thật, và 20 BN có kết quả ^{18}F -FDG PET âm tính. Giá trị dự báo dương tính của PET là 83% nhưng giá trị dự báo âm tính chỉ là 25% [93]. Một nghiên cứu khác của Vural GU (2012) nhận thấy có 69/75 kết quả PET/CT dương tính thật và 6/75 kết quả dương tính giả, 20/30 kết quả PET/CT âm tính thật và 10/30 kết quả âm tính giả [113].

Vùng cổ có rất nhiều hạch và có thể có những hạch viêm phản ứng, u hạt sau phẫu thuật, u tuyến nước bọt đa hình thái lạnh tính (u Warthin) cũng bắt giữ

FDG dẫn đến kết quả dương tính giả trên PET/CT. Vì vậy, khi kết quả PET/CT dương tính làm thay đổi kế hoạch điều trị nên tiến hành FNA để khẳng định tổn thương tái phát, di căn, nếu tổn thương âm tính có thể tránh một cuộc phẫu thuật không cần thiết cho BN. Bên cạnh đó, kết quả PET/CT âm tính giả ở BN UTTG có Tg tăng và XHTT âm tính có thể do các tổn thương còn quá nhỏ (microscopic disease) dưới ngưỡng phát hiện của PET/CT và dẫn đến kết quả PET/CT âm tính giả. Đối với các trường hợp này cần tiếp tục theo dõi định kỳ BN dựa vào lâm sàng, nồng độ Tg, siêu âm cổ, CLVT để kịp thời phát hiện và xử trí các tổn thương tái phát, di căn xuất hiện sau đó. Điều này một lần nữa khẳng định PET/CT không thể thay thế cho việc theo dõi lâm sàng, xét nghiệm nồng độ Tg cũng như siêu âm cổ, CLVT cổ-ngực ở các BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh tăng và XHTT với ^{131}I âm tính.

❖ *Xác định ngưỡng SUV tối ưu trong phân tích kết quả PET/CT*

Các giá trị chẩn đoán như độ nhạy, độ đặc hiệu phụ thuộc rất nhiều vào cách phân tích kết quả PET/CT, đặc biệt là ngưỡng SUVmax để xác định kết quả PET dương tính. Nếu chọn ngưỡng SUVmax thấp sẽ làm tăng độ nhạy nhưng làm giảm độ đặc hiệu và ngược lại, nếu chọn ngưỡng SUVmax cao sẽ làm giảm độ nhạy nhưng lại tăng độ đặc hiệu. Vì vậy, lựa chọn ngưỡng SUVmax thích hợp cho kết quả PET/CT dương tính là vấn đề cần đặt ra trong nghiên cứu và thực hành.

Qua phân tích đường cong ROC, chúng tôi nhận thấy lựa chọn ngưỡng SUVmax 5,6 là thích hợp nhất cho chẩn đoán UTTG tái phát/di căn dựa vào PET/CT với độ nhạy và đặc hiệu tương ứng là 84% và 83,3%. Nếu chọn ngưỡng SUVmax 3,0 độ nhạy sẽ tăng lên khá cao 97,3% nhưng độ đặc hiệu giảm xuống chỉ còn 50%, do đó sẽ có xuất hiện nhiều trường hợp dương tính giả. Nếu chọn ngưỡng SUVmax là 6,5 sẽ giảm độ nhạy xuống 73,3% và độ đặc hiệu vẫn là 83,3%, do đó sẽ có nhiều trường hợp âm tính giả (**Biểu đồ 3.13, Bảng 3.34**).

Nghiên cứu của của Ozkan E (2013) cho thấy lựa chọn ngưỡng SUV_{max} 4,5 cho giá trị chẩn đoán UTTG tái phát với độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 70%, còn lựa chọn ngưỡng SUV_{max} 2,65 sẽ có độ nhạy cao nhất 97% nhưng độ đặc hiệu rất thấp chỉ 8% [81].

Một số tác giả khác khi phân tích đường cong ROC cũng xác định được các ngưỡng SUV_{max} thấp hơn hoặc cao hơn so với kết quả của chúng tôi trong nghiên cứu này. Nghiên cứu của Giovanelly(2012) [40], Kunawudhi A (2012) [62], Ha LN (2016) [43] cũng chọn các ngưỡng SUV_{max} khác nhau trong chẩn đoán UTTG tái phát, di căn. Tác giả Giovannella L (2012) phân tích đường cong ROC và chọn ngưỡng Tg 4,6 ng/ml cho độ nhạy và đặc hiệu tối ưu trong chẩn đoán. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán âm tính, dương tính và độ chính xác của PET/CT ở BN có Tg \geq 4,6 ng/ml tương ứng là 96%, 100%, 100%, 66% và 96% so với các giá trị tương ứng của BN có Tg < 4,6 ng/ml (25%, 84%, 60%, 90% và 80%) [40]. Một nghiên cứu khác của Kunawudhi A (2012) tìm hiểu giá trị chẩn đoán của ¹⁸F-FDG PET/CT ở 30 BN UTTG TBH sau phẫu thuật có Tg > 10 ng/ml khi kích thích TSH và XHTT sau điều trị với ¹³¹I âm tính. Khi phân tích đường cong ROC, chọn ngưỡng SUV_{max} 2,75 tại thời điểm 90 phút và tỷ lệ thay đổi SUV_{max} giữa thời điểm 60 phút và 90 phút là -1,1% cho độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị dự đoán dương tính và âm tính tương ứng là 81%, 90%, 83%, 97% và 56% [62]. Tác giả Lê Ngọc Hà (2016) nghiên cứu ở 69 BN UTTG biệt hóa sau phẫu thuật có Tg cao và XHTT với ¹³¹I được chụp ¹⁸F-FDG PET/CT đánh giá tái phát, di căn. Ngưỡng SUV_{max} 4,5 cho giá trị chẩn đoán tốt với độ nhạy 92,3% và độ đặc hiệu 100%. PET/CT đã làm thay đổi chiến thuật điều trị ở 47,8% BN [43].

Sự khác nhau về lựa chọn ngưỡng SUV_{max} tối ưu trong chẩn đoán UTTG tái phát, di căn giữa các tác giả có lẽ do sự khác biệt về nhóm BN nghiên cứu, nồng độ Tg và quy trình chụp PET/CT khác nhau giữa các nghiên cứu.

❖ *Thay đổi chiến thuật điều trị*

Vai trò quan trọng nhất của các phương pháp chẩn đoán chính là việc định hướng cho điều trị một cách hiệu quả và thích hợp. Chiến thuật xử trí BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính được trình bày trong sơ đồ 1.1. Nếu BN không phát hiện tổn thương tái phát, di căn trên ^{18}F -FDG PET/CT sẽ được cân nhắc điều trị ^{131}I liều kinh nghiệm hoặc duy trì ức chế TSH và theo dõi. Nếu BN phát hiện tổn thương tái phát, di căn trên PET/CT kích thước nhỏ, không có triệu chứng lâm sàng sẽ được duy trì ức chế TSH và theo dõi. Nếu BN phát hiện tổn thương kích thước lớn và khu trú có thể được cân nhắc phẫu thuật (ưu tiên) và/hoặc xạ trị ngoài, điều trị tiêm cồn qua da (PEI) hoặc tiêu hủy khối u bằng sóng tần số radio (RFA). Nếu BN phát hiện tổn thương nhiều vị trí, tiến triển gây triệu chứng lâm sàng sẽ được chỉ định điều trị sorafenib. Các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh ^{18}F -FDG PET/CT làm thay đổi chiến thuật điều trị ở BN UTTG TBH có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính với tỷ lệ từ 44 – 78,4% (**Bảng 4.6**).

Bảng 4.6. So sánh tỷ lệ thay đổi chiến thuật điều trị sau chụp PET/CT

Tác giả	Số lượng BN	Thay đổi điều trị (%)
Wang W (1999) [116]	37	51,3
Helal BO (2001) [46]	37	78,4
Schluter B (2001) [93]	64	55,9
Palmedo H (2006) [83]	40	48
Shammas S (2007) [97]	61	44
Ha LN (2016) [43]	69	47,8
Chúng tôi (2019)	109	62,4

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả PET/CT đã làm thay đổi kế hoạch điều trị ở 62,4% BN trong đó phẫu thuật chiếm tỷ lệ cao nhất 47,7%, kết hợp

phẫu thuật và xạ trị ngoài 6,4%, xạ trị ngoài và điều trị sorafenib cùng 3,7%, kết hợp hóa trị và xạ trị ngoài có tỷ lệ thấp nhất 0,9%(**Bảng 3.35**). Kết quả của chúng tôi thấp hơn các tác giả Helal BO (2001) nhưng cao hơn so với một số tác giả khác (**Bảng 4.6**), có lẽ do sự khác biệt về BN nghiên cứu và tiêu chí xác định thay đổi chiến thuật điều trị. Hơn nữa, trong nghiên cứu của chúng tôi, PET/CT có tỷ lệ dương tính khá cao 78% do đa số BN có nồng độ Tg huyết thanh cao hơn so với các nghiên cứu khác và sau chụp PET/CT một số BN được chỉ định điều trị bằng sorafenib hoặc hóa trị bên cạnh phẫu thuật và xạ trị ngoài. Trong khi đó, đa số nghiên cứu của các tác giả khác chỉ xác định thay đổi kế hoạch điều trị cho BN UTTG sau chụp PET/CT dựa vào tỷ lệ phẫu thuật hoặc xạ trị ngoài.

4.3. Một số điểm tồn tại của nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi còn một số BN chưa đánh giá chính xác được giai đoạn TNM do thiếu thông tin sau phẫu thuật. Bên cạnh đó việc xác định yếu tố nguy cơ tái phát của BN cũng còn thiếu các thông tin về đặc điểm mô bệnh học, đột biến gen BRAF^{V600E}. Do đó, chưa đánh giá chính xác yếu tố nguy cơ tái phát và cá thể hóa điều trị.

Bên cạnh đó, trong nghiên cứu của chúng tôi, siêu âm cổ được thực hiện bởi nhiều bác sỹ siêu âm với kỹ năng, trình độ và kinh nghiệm khác nhau nên khó có thể thực hiện theo một quy trình thống nhất. Hơn nữa, trong nghiên cứu chỉ có 84 BN được chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ do trong giai đoạn đầu của nghiên cứu chưa tiến hành kỹ thuật này thường quy. Ngoài ra, trong phân tích kết quả PET/CT, nghiên cứu mới chỉ đánh giá được giá trị chẩn đoán của ¹⁸F-FDG PET/CT theo BN (patient based) nhưng chưa phân tích được giá trị chẩn đoán theo tổn thương (lesion based). Đó là do chúng tôi chưa có đủ điều kiện đối chiếu các tổn thương được với kết quả mô bệnh học tương ứng sau phẫu

thuật cũng như chưa đánh giá được từng tổn thương bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trong quá trình theo dõi sau này. Các thiếu sót nói trên có thể sẽ ảnh hưởng phần nào đến độ tin cậy của kết quả nghiên cứu.

Cuối cùng, khi phân tích kết quả PET/CT chúng tôi chỉ căn cứ vào giá trị SUVmax, chưa xác định thể tích chuyển hóa của khối u (MTV – metabolic tumor volume), do đó nên chưa đánh giá được giá trị tiên lượng của ^{18}F -FDG PET/CT trong UTTG biệt hóa có Tg tăng và XHTT với ^{131}I âm tính. Từ đó, chúng tôi sẽ có hướng giải quyết và khắc phục các vấn đề tồn tại nêu trên trong các nghiên cứu tiếp theo.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 109 BN UTTG TBH sau phẫu thuật và điều trị ^{131}I có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính được chụp ^{18}F -FDG PET/CT đánh giá tái phát - di căn, chúng tôi xin đưa ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đặc điểm hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT

1.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Tuổi trung bình của BN nghiên cứu: $45,7 \pm 14,9$; giới tính tỷ lệ nữ/nam $\approx 3/1$. Thể mô bệnh học đa số là UTTG thể nhú chiếm tỷ lệ 93,6% và chỉ có 6,4% thể nhú-nang.
- Giai đoạn bệnh TNM: đa số ở giai đoạn I (56,9%), giai đoạn II và III chỉ chiếm 1,8% và 0,9%; giai đoạn IV 37,6%; không đánh giá được giai đoạn 2,8%.
- Tỷ lệ BN nguy cơ tái phát cao, trung bình và thấp tương ứng là 53,2%; 40,4% và 6,4%. Nam có nguy cơ tái phát cao hơn nữ có ý nghĩa thống kê với $\text{OR} = 6,0$.
- Nồng độ Tg huyết thanh trung vị và trung bình tương ứng là 217 và $297,9 \pm 250$ ng/ml.

1.2. Đặc điểm hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT

- PET/CT phát hiện được 294 tổn thương/85 BN nhiều hơn 22 tổn thương (8,1%) so với PET bao gồm: 14 hạch cổ (8,8%), 1 hạch trung thất (2,2%) và 7 tổn thương phổi (25%).
- Tỷ lệ tổn thương tại giường tuyến giáp, di căn hạch, di căn xa so với tổng số tổn thương phát hiện trên PET/CT tương ứng là 26,6%, 65,1% và 31,2%.
- PET/CT chuyên biệt đầu-cổ phát hiện thêm 11 tổn thương hạch cổ (8,7%) so với PET toàn thân.
- Kích thước và giá trị SUVmax trung bình của tổn thương trên PET/CT là $14 \pm 8,4$ mm và $9,3 \pm 7,3$ g/ml. 51 tổn thương kích thước < 10 mm nhưng có tăng chuyển hóa FDG.

2. Giá trị chẩn đoán UTTG tái phát, di căn của ^{18}F -FDG PET/CT

- Tỷ lệ BN có kết quả PET/CT dương tính là 78% cao hơn so với tỷ lệ dương tính của PET (74,3%).
- Độ nhạy, độ chính xác của PET/CT trong chẩn đoán UTTG tái phát, di căn tương ứng là 92,9% và 89%, cao hơn so với PET (tương ứng là 88,2%; 85,3%). Độ đặc hiệu của PET/CT và PET đều là 75%.
- Có sự liên quan thuận giữa kết quả PET/CT với nồng độ Tg: tỷ lệ PET/CT dương tính tăng từ 78% lên 96,4%, độ nhạy tăng từ 92,9% lên 96,4%, độ đặc hiệu tăng từ 66,7% lên 100% với các ngưỡng Tg >10 ; $\geq 92,5$; ≥ 217 và ≥ 500 ng/ml.
- PET/CT chuyên biệt đầu-cổ kết hợp PET/CT toàn thân có độ nhạy 93,7%, độ đặc hiệu 76,2%, giá trị dự đoán âm 80%, độ chính xác (89,3%) cao hơn và tỷ lệ dương tính giả 23,8%, âm tính giả 6,3% thấp hơn so với PET/CT toàn thân (tương ứng là 90,9%; 66,7%; 50%; 88%; 33,3% và 9,1%).
- Ngưỡng SUVmax thích hợp nhất chẩn đoán UTTG tái phát, di căn trong nghiên cứu là 5,6 g/ml với độ nhạy và đặc hiệu tương ứng là 84% và 83,3%.
- ^{18}F -FDG PET/CT đã làm thay đổi chiến thuật điều trị ở 62,4% số BN trong nghiên cứu.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu chúng tôi xin đưa ra kiến nghị sau:

1. Nên xem xét chỉ định chụp PET/CT chuyên biệt đầu-cổ kết hợp với ^{18}F -FDG PET/CT toàn thân ở các BN UTTG TBHsau phẫu thuật có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính để tăng khả năng phát hiện tổn thương tái phát, di căn vùng cổ.
2. Trong phân tích kết quả ^{18}F -FDG PET/CT ở BN UTTG TBHsau phẫu thuật có nồng độ Tg huyết thanh cao và XHTT với ^{131}I âm tính nên cân nhắc chọn SUVmax là 5,6 là ngưỡng tham khảo để chẩn đoán UTTG tái phát, di căn.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

1. Mai Hong Son, Bui Quang Bieu, Le Ngoc Ha (2016). Value of dedicated head and neck ^{18}F -FDG PET/CT protocol in detecting recurrent and metastatic lesions in post-surgical differentiated thyroid carcinoma patients with high serum thyroglobulin level and negative ^{131}I whole-body scan. *Asia Oceania J Nucl Med Biol*, 4(1), 12-18.
2. Bùi Quang Biểu, Lê Ngọc Hà, Lâm Khánh (2019). Đặc điểm hình ảnh và giá trị chẩn đoán của ^{18}F -FDG PET/CT ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật có thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính. *Tạp chí Y dược học lâm sàng 108*, 14(3), 105-13.
3. Bùi Quang Biểu, Lê Ngọc Hà, Lâm Khánh (2019). Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa sau phẫu thuật có thyroglobulin cao và xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính. *Tạp chí Y dược học lâm sàng 108*, số 14(4), 8-15.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

1. **Phan Sỹ An, Hoàng Văn Tuyết, Trần Đình Hà và cs (2002)**, Nhận xét bước đầu điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bằng ^{131}I tại Khoa Y học hạt nhân Bệnh viện Bạch Mai, *Công trình nghiên cứu khoa học Bệnh viện Bạch Mai*, NXB Y học, 529-537.
2. **Phạm Thị Minh Bảo, Lê Ngọc Hà và cs (2007)**, Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật bằng ^{131}I tại Bệnh viện trung ương quân đội 108, *Báo cáo Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bộ Quốc phòng*.
3. **Trịnh Thị Minh Châu, Lê Hữu Tâm (2006)**, Mười năm điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa bằng ^{131}I tại bệnh viện Chợ Rẫy, *Y học lâm sàng Chuyên đề Y học hạt nhân và Ung thư Bệnh viện Bạch Mai*, 38-44.
4. **Lê Ngọc Hà, Lê Mạnh Hà và cs (2010)**, Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa có nồng độ thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân ^{131}I âm tính, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, 5(6), 46-53.
5. **Lê Duy Hưng, Lê Ngọc Hà và cs (2009)**, Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị bằng ^{131}I ở bệnh nhân di căn do ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, 4(4), 93-99.
6. **Mai Hồng Sơn, Nguyễn Thị Nhung, Nguyễn Thanh Hương, Lê Duy Hưng, Lê Ngọc Hà (2018)**. Bước đầu nghiên cứu giá trị của ^{18}F -FDG PET/CT trong đánh giá đáp ứng sớm điều trị sorafenib ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I . *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, 13(7), 51-60.

TÀI LIỆU TIẾNG ANH

7. **Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al.** (2008). Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg*, 32(7), 1552-1558.
8. **Ahuja AT, Ying M, Ho SY et al** (2008). Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*, 8, 48-56.
9. **Asa S, Aksoy SY, Vatankulu B et al** (2014). The role of FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer patients with negative iodine-131 whole-body scan and elevated anti-Tg level. *Ann Nucl Med*, 28, 970–979.
10. **Atkins FB, Van Nostrand D** (2016), Radioiodine whole body imaging. *Thyroid Cancer a comprehensive guide to clinical management*. Third edition, Springer, 133-52.
11. **Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Schlumberger M, Filetti S** (2000). Sodium-iodide symporter (NIS) gene expression in lymph-node metastases of papillary thyroid carcinomas. *Eur J Endocrinol*, 143(5), 623-7.
12. **Bachelot A, Cailleux AF, Klain M et al** (2002). Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*, 12(8), 707-11.
13. **Bannas P, Derlin T, Groth M et al** (2012). Can 18F-FDG-PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative I-131 whole body scan? *Ann Nucl Med*, 26,77–85.
14. **Basu S, Hess S, Braad PN et al** (2014). The basic principles of FDG-PET/CT imaging. *PET Clin* ,9, 355–370.

15. **Basu S, Dandekar M, Joshi A, D'Cruz A** (2015). Defining a rational step-care algorithm for managing thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin and negative on radioiodine scintigraphy (TENIS): considerations and challenges towards developing an appropriate roadmap. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42, 1167–1171.
16. **Bertagna F, Bosio G, Biasiotto G et al** (2009). F-18 FDG-PET/CT evaluation of patients with differentiated thyroid cancer with negative I-131 total body scan and high thyroglobulin level. *Clin Nucl Med*, 34, 756–761.
17. **Brose MS et al** (2014). Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 26:384(9940), 319-28.
18. **Cancer Today** [online] Available at: <http://gco.iarc.fr/today/home> [Accessed 31 December 2018].
19. **Caetano R, Bastos CRG, de Olivera IAG et al** (2016). Accuracy of positron emission tomography and positron emission tomography-CT in the detection of differentiated thyroid cancer recurrence with negative 131I whole-body scan results: A meta-analysis. *Head Neck*, 38, 316–327.
20. **Choi SJ, Jung KP, Lee SS et al** (2016). Clinical usefulness of F-18 FDG PET/CT in papillary thyroid cancer with negative radioiodine scan and elevated thyroglobulin level or positive anti-thyroglobulin antibody, *Nucl Med Mol Imaging*, 50, 130–136.
21. **Chong V** (2004). Cervical lymphadenopathy: what radiologists need to know. *Cancer Imaging*, 4, 116–120.
22. **Chung JK, So Y, Lee JS et al** (1999). Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative ¹³¹I whole-body scan. *J Nucl Med*, 40, 986-992.

23. **Chung JK, Kim MJ, Youn H** (2014). Lesionalized therapy beyond personalized therapy in cancer management. *J Korean Med Sci*, 29(10), 1331–2.
24. **Chung JK, Kim HW et al** (2018). Sodium iodide symporter (NIS) in the management of patients with thyroid carcinoma. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 52, 325–326.
25. **Czernin J, Allen-Auerbach M, Nathanson D et al** (2013). PET/CT in oncology: current status and perspectives. *Curr Radiol Rep*, 1(3), 177–190.
26. **Dai G, Levy O, Carrasco N** (1996). Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature*, 379(6564), 458-60.
27. **David SC et al** (2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 19(11), 1167-214.
28. **Davison JM, Stocker DJ, Montilla-Soler JL et al** (2008). The added benefit of a dedicated neck F-18 FDG PET-CT imaging protocol in patients with suspected recurrent differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*, 33, 464–468.
29. **Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E et al** (1997). Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med*, 24, 1342–1348.
30. **Dong MJ, Liu ZF, Zhao K et al** (2010). Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*, 30, 639–650.
31. **Dufour R** (2016), Thyroglobulin for differentiated thyroid cancer: measurement and interferences. *Thyroid Cancer a comprehensive guide to clinical management*. Third edition, Springer, 433-442.

32. **Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S et al** (2006). Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(8), 2892-9.
33. **Duarte PS et al**(2018). Iodine/FDG “Flip-Flop” phenomenon inside a large metastatic thyroid cancer lesion better characterized on SPECT/CT and PET/CT studies, *Clin Nucl Med*, 00: 00–00.
34. **Fatourechi V, Hay ID, Javedan H et al** (2002). Lack of impact of radioiodine therapy in thyroglobulin-positive, diagnostic whole- body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 1521–1526.
35. **Feine U et al** (1996). Fluorine-18-FDG and iodine-131-Iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med*, 37, 1468-72.
36. **Fernandez CA, Puig-Domingo M, Lomena F et al** (2009). Effectiveness of retinoic acid treatment for redifferentiation of thyroid cancer in relation to recovery of radioiodine uptake. *J Endocrinol Investig*, 32, 228–33.
37. **Freudenberg LS, Frilling A, Köhl H et al** (2007). Dual-modality FDG-PET/CT in follow-up of patients with recurrent iodine-negative differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol*, 17(12), 3139-47.
38. **Gigge JJ** (2016). Epidemiology of Thyroid Cancer. *Thyroid Cancer a comprehensive guide to clinical management*, Third edition, Springer, 9-16.
39. **Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M** (2010). Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck*, 32, 568–71.
40. **Giovanella L, Ceriani L, De Palma D et al** (2012). Relationship between serum thyroglobulin and 18FDG-PET/CT in 131-I-negative differentiated thyroid carcinomas. *Head Neck*, 34(5), 626-31.

41. **Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA et al** (2013). Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40, 874–880.
42. **Grewal RK, Ho A, Schöder H** (2017). Novel approaches to thyroid cancer treatment and response assessment. *Semin Nucl Med*, 46(2), 109–118.
43. **Ha LN, Bieu BQ, Son MH** (2016). Value of dedicated head and neck 18F-FDG PET/CT protocol in detecting recurrent and metastatic lesions in post-surgical differentiated thyroid carcinoma patients with high serum thyroglobulin level and negative ¹³¹I whole-body scan. *Asia Oceania J Nucl Med Biol*, 4(1), 12-18.
44. **Haugen BR et al** (2016). 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 26(1), 1-133.
45. **Haslerud T, Brauckhoff K, Reisæter L et al** (2016), F18-FDG-PET for recurrent differentiated thyroid cancer: a systematic meta-analysis. *Acta Radiologica*, 57(10), 1193–1200.
46. **Helal BO, Merlet P, Toubert ME et al** (2001). Clinical impact of 18F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative 131-I scanning results after therapy. *J Nucl Med*, 42, 1464–1469.
47. **Hellwig D, Graeter TP, Ukena D** (2007). 18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense? *J Nucl Med*, 48(11), 1761-6.
48. **Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L** (1997). The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol*, 23, 208–10.

49. **Iagaru A, Kalinyak JE, McDougall R**(2007). F-18 FDG PET/CT in the management of thyroid cancer. *Clin Nucl Med*, 32, 690–695.
50. **Iagaru A, McDougall IR** (2016). Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT and PET) in well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid Cancer a comprehensive guide to clinical management*, Third edition, Springer, 487-504.
51. **Jelinek J, Young R, Smith III LO, Burman KD** (2016). MR and CT imaging of thyroid cancer. *Thyroid Cancer a comprehensive guide to clinical management*, Third edition, Springer, 515-524.
52. **Kamaya A, Gross M, Akatsu H et al** (2011). Recurrence in the thyroidectomy bed: sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol*, 196(1), 66-70.
53. **Kang JH, Jung DW, Pak KJ et al** (2018). Prognostic implication of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with recurrent papillary thyroid cancer. *Head Neck*, 40(1), 94-102.
54. **Khoo A CH, Fong LY, Hamzah F** (2018). A review of TENIS syndrome in hospital Pulau Pinang. *Indian J Nucl Med*, 33, 284-9.
55. **Kim DW, Choo HJ, Lee YJ et al** (2013). Sonographic features of cervical lymph nodes after thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*, 32(7),1173-80.
56. **Kim EY, Hyun KH, Park YL et al** (2017). Risk factors associated with high thyroglobulin level following radioactive iodine ablation, measured 12 months after treatment for papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Treat Res*, 92(1), 1-8.
57. **Kim KJ, Kim BW, Lee YS et al** (2013). On-site ultrasound-guided localization for impalpable nodal recurrences in papillary thyroid carcinoma patients. *J Korean Surg Soc*, 85(3), 104–108.

58. **Kim S, Chung JK, Min HS et al** (2014). Expression patterns of glucose transporter-1 gene and thyroid specific genes in human papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging*, 48, 91–7.
59. **Kim YH, Youn H, Na J, Hong KJ et al** (2015). Codon-optimized human sodium iodide symporter (opt-hNIS) as a sensitive reporter and efficient therapeutic gene. *Theranostics*, 5(1), 86–96.
60. **Kligerman S, Digumarthy S** (2009). Staging of non-small cell lung cancer using integrated PET/CT. *AJR*, 193, 1203–1211.
61. **Ko MS, Lee JH, Shong YK et al** (2010). Normal and abnormal sonographic findings at the thyroidectomy sites in postoperative patients with thyroid malignancy. *AJR Am J Roentgenol*, 194(6), 1596-609.
62. **Kunawudhi A, Pak-art R, Keelawat S et al** (2012). Detection of subcentimeter metastatic cervical lymph node by 18F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated thyroid carcinoma and high serum thyroglobulin but negative 131I whole-body scan. *Clin Nucl Med*, 37(6), 561-7.
63. **Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M et al** (2007). The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 3, 112–121.
64. **Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL et al** (2009). Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/ computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 1310–1316.
65. **Leboulleux S, El Bez I, Borget I et al** (2012). Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid*, 22(8), 832-8.

66. **Lee J, Nah KY, Kim RM et al** (2012). Effectiveness of [(124)I]-PET/CT and [(18)F]-FDG-PET/CT for localizing recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Korean Med Sci*, 27:1019–26.
67. **Lee YH, Lee YM, Sung TY et al** (2017). Is male gender a prognostic factor for papillary thyroid microcarcinoma? *Ann Surg Oncol*, 24(7), 1958-1964.
68. **Lin JD, Huang HS, Chen SC et al** (1997). Factors that predict metastasis of papillary and follicular thyroid cancers in Taiwan. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 116(4), 475-82.
69. **Manohar PM, Beesley LJ, Bellile EL** (2018). Prognostic value of FDG-PET/CT metabolic parameters in metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med*, 43(9), 641-647.
70. **Marcus C, Whitworth PW, Surasi DS et al** (2014). PET/CT in the management of thyroid cancers. *AJR*, 202, 1316–1329.
71. **Marotta V, Ramundo V, Camera L et al** (2013). Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 78(5), 760-7.
72. **Marti JL, Davies L, Haymart MR et al** (2015). Inappropriate use of radioactive iodine for low-risk papillary thyroid cancer is most common in regions with poor access to healthcare. *Thyroid*, 25(7), 865–866.
73. **Marti JL, Jain KS, Morris LGT** (2015). Increased risk of second primary malignancy in pediatric and young adult patients treated with radioactive iodine for differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 25(6), 681–687.
74. **Marti JL, Morris LGT, Ho AS** (2018). Selective use of radioactive iodine (RAI) in thyroid cancer: No longer "one size fits all". *Eur J Surg Oncol*, 44(3), 348-356.

75. **Mazzaferri EL, Jhiang SM** (1994). Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*, 97(5), 418-28.
76. **Mazzaferri EL, Kloos RT** (2001). Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(4), 1447–1463.
77. **Min JJ, Chung JK, Lee Y et al** (2001). Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and ¹³¹I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*, 28, 639–645.
78. **Na SJ, Yoo IR, O JH et al** (2012). Diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative ¹³¹I whole body scan: evaluation by thyroglobulin level. *Ann Nucl Med*, 26:26–34.
79. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Thyroid Carcinoma** (Version 1.2018) [online] Available at:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
[Accessed 31 May 2018].
80. **Oliver SE, Scott BG, Jason W et al** (2016). Operative bed recurrence of thyroid cancer: utility of a preoperative needle localization technique. *Gland Surg*, 5(6), 571–575.
81. **Ozkan E, Aras G, Kucuk NO** (2013). Correlation of 18F-FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative ¹³¹I whole-body scan results. *Clin Nucl Med*, 38, 326-331.
82. **Pacini F, Agate L, Elisei R et al** (2001) Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic (¹³¹I)

whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 4092-4097.

83. **Palmedo H, Bucerius J, Joe A et al** (2006). Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med*, 47, 616–624.
84. **Pineda JD, Lee T, Ain K et al** (1995). Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab*, 80,1488–1492.
85. **Polachek A, Hirsch D, Tzvetov G et al** (2011). Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*, 34(11), 855-60.
86. **Ranade R, Kand P, Basu S** (2015). Value of 18F-FDG PET negativity and Tg suppressibility as markers of prognosis in patients with elevated Tg and 131-I-negative differentiated thyroid carcinoma (TENIS syndrome). *Nucl Med Commun*, 36, 1014–1020.
87. **Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al** (2012). The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*, 22(11), 1144-1152.
88. **Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM** (2011). Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid*, 21(8), 845-853.
89. **Salvatore B, Paone G, Klain M et al** (2008). Fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer and elevated thyroglobulin after total thyroidectomy and (131)I ablation. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 52, 2–8.

90. **Sasikumar A, Corrigan A, Khan MU, Gnanasegaran G** (2018). ¹⁸F-FDG PET/CT normal variants, artefacts and pitfalls in thyroid cancer. *PET/CT in Thyroid Cancer*, Springer International Publishing AG, 45 – 59.
91. **Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F** (1997). ¹³¹I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid*, 7, 273–276.
92. **Schlumberger M et al** (2015), Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer, *N Engl J Med*, 372, 621-630.
93. **Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W et al** (2001). Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative ¹³¹I scan. *J Nucl Med*, 42, 71–7.
94. **Schönberger J, Rüschoff J, Grimm D et al** (2002). Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid*, 12(9), 747-54.
95. **Seo JH, Lee SW, Ahn BC et al** (2010). Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using (18)F-FDG PET/CT. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 72(4), 558-63.
96. **Shamim SE, Nang LB, Shuaib IL et al** (2014). Clinical determinants of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative (131)iodine whole body scans after (131)iodine therapy. *Malays J Med Sci*, 21(3), 38-46.
97. **Shammas A et al** (2007). ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*, 48, 221–226.
98. **Siberstein EB** (2011). The problem of the patient with thyroglobulin elevation but negative iodine scintigraphy: the TENIS syndrome. *Semin Nucl Med*, 41, 113-120.

99. **So YK et al** (2012). Expression of sodium–iodide symporter and TSH receptor in subclinical metastatic lymph nodes of papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 19, 990–995.
100. **Sohn YM, Kwak JY, Kim EK, Moon HJ, Kim SJ, Kim MJ** (2010). Diagnostic approach for evaluation of lymph node metastasis from thyroid cancer using ultrasound and fine-needle aspiration biopsy. *AJR Am J Roentgenol*, 194(1), 38-43.
101. **Som PM** (1992). Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR*, 157, 961-969.
102. **Som PM, Curtin HD, Mancuso AA** (2000). Imaging Based Nodal Classification for Evaluation of Neck Metastatic Adenopathy. *AJR*, 174, 837–844.
103. **Song HJ, Qiu ZL, Shen CT, Wei WJ, Luo QY** (2015). Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *Eur J Endocrinol*, 173(3), 399-408.
104. **Spriano G, Ruscito P, Pellini R et al** (2009). Pattern of regional metastases and prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 29(6), 312-6.
105. **Stangierski A1, Kaznowski J, Wolinski K et al** (2016). The usefulness of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the detection of recurrence in patients with differentiated thyroid cancer with elevated thyroglobulin and negative radioiodine whole-body scan. *Nucl Med Commun*, 37(9), 935-8.
106. **Stephen BE, David RB, Carolyn CC et al** (2010). Thyroid. *AJCC Cancer Staging Manual*, Seven Edition, Springer, 87-96.
107. **Takeuchi S, Shiga T, Hirata K et al** (2018). Early prediction of lenvatinib treatment efficacy by using 18F-FDG PET/CT in patients with unresectable or advanced thyroid carcinoma that is refractory to radioiodine treatment: a

protocol for a non-randomized single-arm multicenter observational study. *BMJ Open* 2018;8:e021001. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021001.

108. **Tavares C et al** (2018). NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocrine Connections*, 7, 78-90.
109. **Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L et al** (2006). Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, ¹³¹I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 91:60–63.
110. **Treglia G, Bertagna F, Piccardo A et al** (2013). ¹³¹I whole-body scan or ¹⁸F-FDG PET/CT for patients with elevated thyroglobulin and negative ultrasound? *Clin Transl Imaging*, 1,175–183.
111. **Trybek T, Kowalska A, Lesiak J et al** (2014). The role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence or metastatic differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin and negative ¹³¹I whole body scan. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 17(2), 87-93.
112. **van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, Piers DA, et al** (2003). Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol*, 148:589–596.
113. **Vural GU, Akkas BE, Erkamak N et al** (2012). Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative ¹³¹I whole-body scan and elevated thyroglobulin levels correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. *Clin Nucl Med*, 37, 953-959.

114. **Wang JC, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al** (2001). Tracheal invasion by thyroid carcinoma: prediction using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 177(4), 929-936.
115. **Wang LY, Ganly I** (2016). Nodal metastases in thyroid cancer: prognostic implications and management. *Future Oncol*, 12(7), 981–994.
116. **Wang W, Macapinlac H, Larson SM et al** (1999). 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic 131-I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 2291–2302.
117. **Wang W, Larson SM, Fazzari M et al** (2000). Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 1107–1113.
118. **Wang W, Larson SM, Tuttle RM et al** (2001). Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid*, 11, 1169–1175.
119. **Wartofski L** (2016). Management of the patients with negative radioiodine scan and elevated serum thyroglobulin. *Thyroid Cancer a comprehensive guide to clinical management*, Third edition, Springer, 529-538.
120. **Westbury C et al** (2000). Recurrent differentiated thyroid cancer without elevation of serum thyroglobulin. *Thyroid*, 10(2), 171-6.
121. **Yoon YR, Kim SY, Lee SM, Lee DY** (2017). Benign Thyroid and Neck Lesions Mimicking Malignancy with False Positive Findings on Positron Emission Tomography-Computed Tomography. *J Korean Soc Radiol*, 76(2), 126-137.
122. **Yüce I, Çağlı S, Bayram A et al** (2010). Regional metastatic pattern of papillary thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 267(3), 437-41.

123. **Zimmer LA, McCook B, Mettzer C et al** (2003). Combined positron emission tomography/computed tomography imaging of recurrent thyroid cancer. *Neck Surg*, 128, 178-84.
124. **Zoller M, Kohlfuerst S, Igerc I et al** (2007). Combined PET/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: what is the impact of each modality? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34(4), 487-95.

PHỤ LỤC 1
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Họ tên BN: _____ Sinh năm: _____
Điện thoại: _____ Giới: Nam Nữ
Địa chỉ: _____
Khoa điều trị: A20 Mã hồ sơ: _____

I- Tiền sử:

1. Thời gian phát hiện bệnh:

2. Chẩn đoán giải phẫu bệnh: Thở nhú Thở nhú-nang Thở nang

3. Chẩn đoán giai đoạn:

T1 T2 T3 T4a T4b Tx

N0 N1a N1b Nx Số lượng hạch di căn: Phá vỡ vỏ hạch

M0 M1 Phổi Xương Não Gan Phần mềm

Khác:

Giai đoạn TNM: I II III IV

4. Yếu tố nguy cơ tái phát: Thấp Trung bình Cao

5. Thời gian xuất hiện Tg cao, XHTT âm tính: _____ tháng

6. Số lần điều trị ¹³¹I: _____ Tổng liều ¹³¹I điều trị: _____ mCi

II- Triệu chứng lâm sàng:

1. Cơ năng: Khó thở Nói khàn Đau xương Khác:

2. Thực thể:

- Hạch cổ: Không Có Nhóm:

Kích thước: _____ mm

- Khác:

3. Xét nghiệm máu:

	Trước khi chụp PET	Sau chụp PET (tháng)				
		3-6	9-12	15-18	21-24	
TSH						
Tg						
A-Tg						

4. Siêu âm cổ:

Âm tính Dương tính Giường tuyến giáp Hạch cổ Nhóm
Kích thước mm

5. CT:

Âm tính Dương tính Giường tuyến giáp Hạch cổ:
 Trung thất Phổi Não Gan Xương
 Khác: SL tổn thương:
Kích thước tổn thương: mm

6. PET:

Âm tính Dương tính Giường tuyến giáp Hạch cổ:
 Trung thất Phổi Não Gan Xương Khác: SL
tổn thương

7. PET/CT:

Thời gian chụp PET/CT: Kích thích TSH: Có Không
 Âm tính Dương tính Giường tuyến giáp Hạch cổ:
 Trung thất Phổi Não Gan Xương Khác: Số
lượng tổn thương:
Kích thước tổn thương: mm
SUV tổn thương: g/ml
 PET/CT chuyên biệt đầu cổ Giường tuyến giáp Hạch cổ:
SL tổn thương:

III- Thay đổi chiến thuật điều trị

Phẫu thuật Kết quả GPB sau phẫu thuật: Di căn Không di căn
 Xạ trị ngoài Điều trị hóa chất Điều trị sorafenib
 Điều trị I-131 theo kinh nghiệm Theo dõi sát

IV- Theo dõi sau chụp PET/CT

- Thời gian theo dõi: tháng
- Phát hiện tái phát/di căn: Không Có
- Ghi chú:.....

Bác sỹ theo dõi

PHỤ LỤC 2
DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Mã hồ sơ	Họ tên	Năm sinh	Địa chỉ	Ngày chụp PET/CT
1	530	Tạ Viết T.	1933	Hà Nội	19/05/2010
2	492	Tạ Quang H.	1950	Nam Định	26/08/2010
3	956	Lê Thị Mai A.	1969	Quảng Ninh	17/09/2010
4	1174	Lê Bích Th.	1978	Hà Nội	08/12/2010
5	1395	Dương Thị Ph.	1958	Nam Định	03/03/2011
6	1315	Nguyễn Thị T.	1959	Hà Nội	24/03/2011
7	24	Đỗ Thị Th.	1970	Hải Phòng	28/04/2011
8	623	Nguyễn Thị L.	1988	Nghệ An	31/05/2011
9	1282	Đào Thị L.	1955	Thanh Hóa	03/07/2011
10	1771	Lê Thu H.	1980	Hà Nội	08/07/2011
11	1086	Nguyễn Thị Hồng Ph.	1952	Hà Tĩnh	08/07/2011
12	1445	Đào Thị Mai H.	1975	Hải Phòng	19/07/2011
13	1189	Hoàng Thị Vân A.	1969	Hà Nội	26/07/2011
14	178	Đoàn Thị H.	1982	Hà Nội	26/07/2011
15	236	Đông Thị Ng.	1959	Hải Phòng	26/07/2011
16	1167	Nguyễn Văn C.	1978	Hải Dương	09/08/2011
17	1979	Nguyễn Thị M.	1964	Bắc Ninh	23/08/2011
18	1224	Tô Thị M.	1960	Bắc Giang	16/09/2011
19	1535	Bùi Thị T.	1973	Hòa Bình	22/09/2011
20	1390	Bùi Hữu S.	1973	Hải Dương	03/11/2011
21	1720	Nguyễn Thị Ng.	1969	Hà Nội	06/12/2011
22	1947	Phạm Văn Đ.	1974	Nam Định	20/03/2012

STT	Mã hồ sơ	Họ tên	Năm sinh	Địa chỉ	Ngày chụp PET/CT
23	516	Nguyễn Thị Th.	1978	Hưng Yên	05/04/2012
24	1799	Đỗ Bích Ng.	1965	Hà Nội	04/05/2012
25	836	Nguyễn Thị Th.	1959	Vĩnh Phúc	04/05/2012
26	2028	Nguyễn Thị Th.	1973	Bắc Ninh	04/05/2012
27	1961	Nguyễn Thị M.	1959	Hải Phòng	06/06/2012
28	2247	Trần Thị Thanh H.	1990	Yên Bái	04/07/2012
29	2092	Vũ Thị Ng.	1983	Khánh Hòa	12/07/2012
30	1394	Đông Thị T.	1953	Hải Phòng	19/07/2012
31	479	Nguyễn Thu M.	1981	Quảng Ninh	31/07/2012
32	2051	Nguyễn Thu H.	1980	Hải Phòng	21/08/2012
33	1608	Trần Thị N.	1960	Bắc Ninh	05/09/2012
34	1712	Nguyễn Thị T.	1967	Hưng Yên	13/11/2012
35	1700	Nguyễn Thị Hồng A.	1987	Hải Dương	27/11/2012
36	2404	Vũ Thị Thu H.	1983	Hải Phòng	27/11/2012
37	2038	Vũ Như L.	1970	Hải Dương	04/12/2012
38	209	Đinh Thị T.	1972	Quảng Ninh	26/02/2013
39	1588	Đông Xuân T.	1973	Hải Dương	08/03/2013
40	2223	Nguyễn Tất Th.	1980	Hải Phòng	29/03/2013
41	277	Nguyễn Thị Phương Ng.	1946	Hà Nội	25/04/2013
42	2327	Nguyễn Thị Ph.	1957	Hà Nội	01/08/2013
43	2310	Mai Trọng H.	1953	Thanh Hóa	15/08/2013
44	2752	Ngô Thị Ng.	1979	Hải Dương	31/12/2013
45	2541	Lâm Văn Kh.	1978	Quảng Ninh	09/01/2014
46	2391	Nguyễn Thị Ng.	1975	Thái Nguyên	11/03/2014
47	4434	Nguyễn Nam H.	1955	Hà Nội	15/05/2014

STT	Mã hồ sơ	Họ tên	Năm sinh	Địa chỉ	Ngày chụp PET/CT
48	1676	Tạ Hoàng A.	1981	Hà Nội	20/05/2014
49	285	Nguyễn Thị Hồng L.	1951	Hà Nội	10/07/2014
50	2986	Lưu Thị H.	1970	Hà Nội	17/07/2014
51	3855	Đoàn Thị M.	1968	Sơn La	29/07/2014
52	2750	Trần Trọng D.	1966	Bắc Ninh	07/08/2014
53	67	Nguyễn Thị T.	1955	Hà Nội	12/08/2014
54	644	Nguyễn Thị X.	1939	Hà Nội	15/08/2014
55	2691	Phạm Gia Ng.	1960	Vĩnh Phúc	09/09/2014
56	4052	Nguyễn Thị H.	1979	Bắc Ninh	17/09/2014
57	1811	Ngô Thị L.	1975	Bắc Ninh	24/09/2014
58	1101	Nguyễn Thị L.	1976	Hà Tĩnh	08/10/2014
59	2639	Đinh Thị L.	1945	Hà Nam	30/10/2014
60	657	Trần Hữu Th.	1953	Hải Dương	06/11/2014
61	1589	Lê Nhân Th.	1936	Hà Đông	28/11/2014
62	1475	Phạm Thư B.	1945	Hải Phòng	02/12/2014
63	3961	Nguyễn Gia H.	1952	Hà Nội	05/12/2014
64	385	Trần Khánh M.	1983	Hải Dương	27/12/2014
65	2781	Lê Thị Nh.	1967	Ninh Bình	03/02/2015
66	3948	Nguyễn Thị Th.	1984	Nam Định	03/02/2015
67	3818	Lê Thị Kim D.	1983	Ninh Bình	13/05/2015
68	4415	Lê Thị Mai L.	1986	Vĩnh Phúc	13/05/2015
69	4009	Nguyễn Thị M.	1980	Nam Định	13/05/2015
70	4003	Nguyễn Thị Phương L.	1976	Bắc Ninh	10/06/2015
71	3840	Nguyễn Văn Tr.	1984	Thái Nguyên	23/06/2015
72	2682	Nguyễn Thị H.	1943	Nghệ An	01/07/2015
73	4324	Lê Văn Đ.	1968	Hải Dương	17/06/2016

STT	Mã hồ sơ	Họ tên	Năm sinh	Địa chỉ	Ngày chụp PET/CT
74	4685	Đinh Thị Ch.	1965	Quảng Ninh	16/10/2016
75	8541	Đậu Thị T.	1987	Nghệ An	25/11/2016
76	1218	Lê Thị T.	1964	Thanh Hóa	07/12/2016
77	4369	Nguyễn Thị Hồng X.	1982	Bắc Giang	08/12/2016
78	4511	Nguyễn Xuân A.	1952	Thái Bình	17/01/2017
79	5891	Trần Thị Nh.	1986	Hải Phòng	22/02/2017
80	7335	Nguyễn Thị X.	1985	Thanh Hóa	31/03/2017
81	4516	Nguyễn Thị Thu H.	1968	Phú Thọ	05/05/2017
82	7336	Nguyễn Thị T.	1983	Hà Nội	09/06/2017
83	7709	Nguyễn Thị Ng.	1992	Thanh Hóa	14/07/2017
74	5358	Lương Thị Ng.	1987	Hải Phòng	18/07/2017
85	5140	Vũ Thị H.	1962	Hưng Yên	24/07/2017
86	5486	Trần Văn Th.	1984	Nam Định	01/08/2017
87	5379	Chu Thị L.	1980	Hà Nội	03/08/2017
88	3859	Nguyễn Xuân Tr.	1973	Hòa Bình	22/08/2017
89	5762	Vũ Thị Đ.	1990	Nam Định	27/09/2017
90	7008	Trần Thị H.	1957	Thanh Hóa	03/10/2017
91	5273	Lê Hồng A.	1993	Hà Nội	05/10/2017
92	5854	Dương Thị S.	1944	Hưng Yên	18/10/2017
93	8453	Phạm Thị Kh.	1978	Phú Thọ	27/10/2017
94	7218	Nguyễn Thị Đ.	1958	Hải Dương	01/11/2017
95	23102	Lê Thị Tr.	1978	Hà Nội	21/11/2017
96	2760	Ngô Thị Th.	1974	Phú Thọ	23/11/2017
97	1698	Lê Thị Nh.	1950	Hà Nội	08/12/2017
98	9438	Nguyễn Văn L.	1940	Thái Bình	14/12/2017
99	8273	Lưu Thị O.	1967	Yên Bái	19/12/2017

STT	Mã hồ sơ	Họ tên	Năm sinh	Địa chỉ	Ngày chụp PET/CT
100	4217	Lê Thị Đ.	1953	Thanh Hóa	27/12/2017
101	9264	Nguyễn Văn U.	1953	Thái Bình	09/01/2018
102	8090	Lê Thị Y.	1986	Hải Phòng	05/04/2018
103	10877	Nguyễn Thị H.	1981	Ninh Bình	31/07/2018
104	11255	Nguyễn Tuấn Kh.	1946	Hà Nội	24/08/2018
105	1392	Nguyễn Ngọc B.	1930	Nam Định	30/08/2018
106	5609	Vũ Thị Th.	1999	Nam Định	05/09/2018
107	22345	Vũ Văn H.	1985	Ninh Bình	13/09/2018
108	7434	Nguyễn Thị C.	1965	Hà Tĩnh	14/09/2018
109	3941	Vũ Thị Tr.	1964	Nam Định	18/12/2018

BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108 XÁC NHẬN:

Nghiên cứu sinh Bùi Quang Biểu đã nghiên cứu về nội dung: “*Nghiên cứu hình ảnh 18F-FDG-PET/CT ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật có Thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình 131I âm tính*” trên 109 bệnh nhân trong danh sách tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108. Bệnh viện đồng ý cho nghiên cứu sinh được sử dụng các số liệu có liên quan trong bệnh án để công bố trong công trình luận án.

Hà Nội, ngày 25 tháng 12 năm 2019

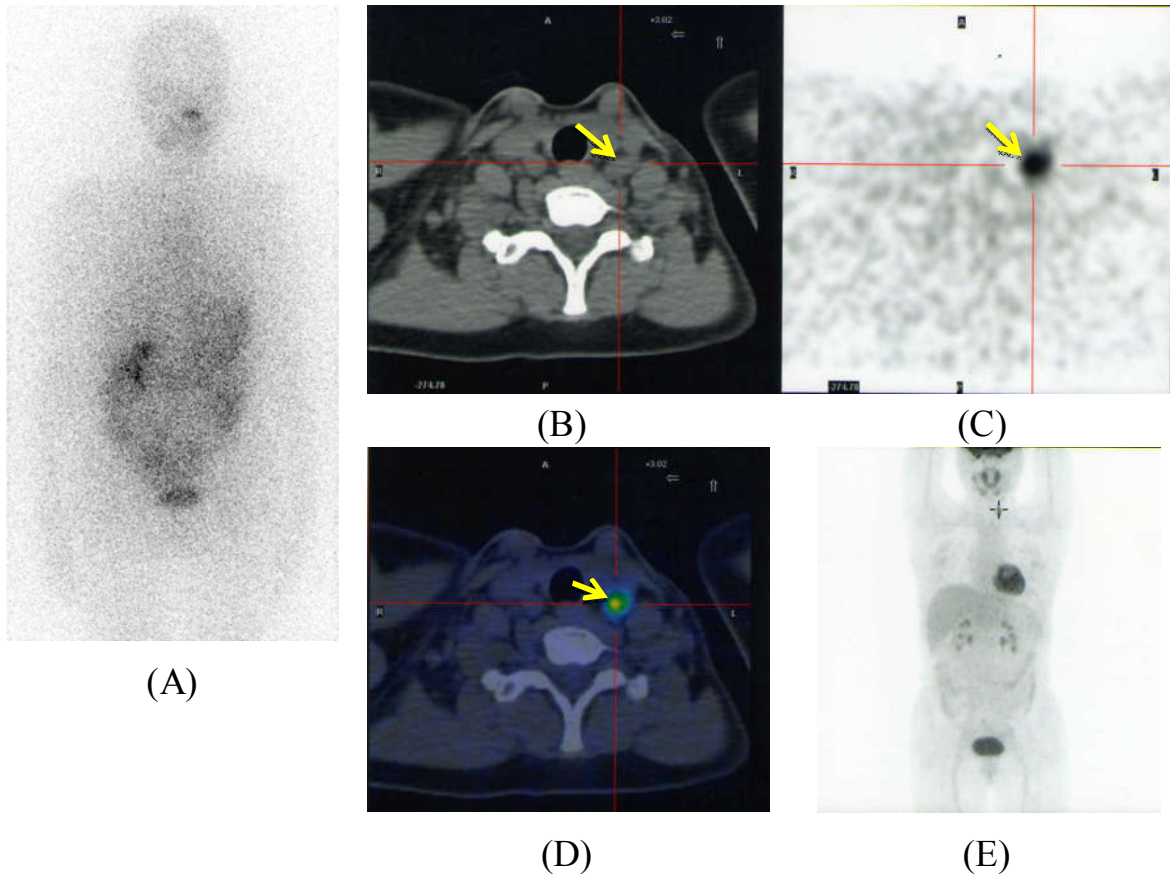
TL. GIÁM ĐỐC

PTP. KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

Trung tá Bùi Việt Hùng

PHỤ LỤC 3: MINH HỌA CA LÂM SÀNG

CA LÂM SÀNG 1

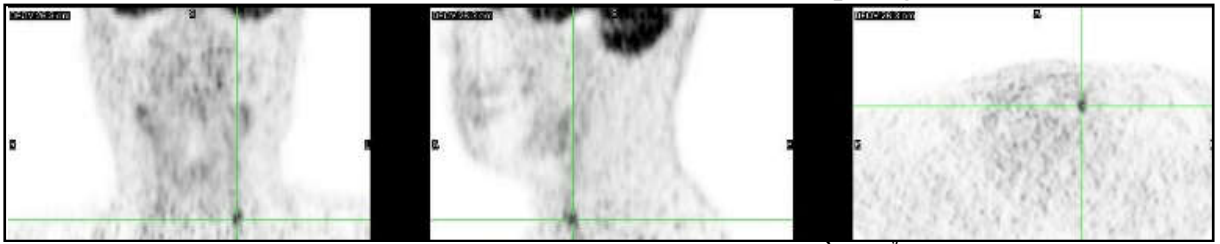


BN Nguyễn Thị M. 47 tuổi, MHS 1979. Chẩn đoán: UTTG thể nhú-nang đã phẫu thuật và điều trị ^{131}I 05 lần tổng liều 610 mCi, Tg khi kích thích TSH 467 ng/ml, XHTT với ^{131}I âm tính. BN chụp FDG PET/CT 23/08/2011 phát hiện hạch cổ nhóm IV trái kích thước 10 x 16 mm, tăng chuyển hóa FDG SUVmax 6,8 g/ml (vị trí mũi tên). Sau chụp PET/CT, BN được phẫu thuật vét hạch cổ trái 29/9/2011, mô bệnh học sau phẫu thuật chẩn đoán UTTG di căn hạch. Theo dõi sau phẫu thuật 25 tháng, nồng độ Tg khi kích thích TSH giảm xuống còn 6,9 ng/ml. (A) Hình ảnh XHTT với ^{131}I âm tính; (B) hình ảnh CT toàn thân liều thấp không tiêm cản quang của PET/CT không phân biệt được tổn thương với các mạch máu và cơ vùng cổ; (C) PET phát hiện tổn thương tăng chuyển hóa FDG vùng cổ trái; (D) PET/CT phát hiện tổn thương hạch cổ nhóm IV trái tăng chuyển hóa FDG; (E) hình ảnh PET tái tạo 3D (MIP).

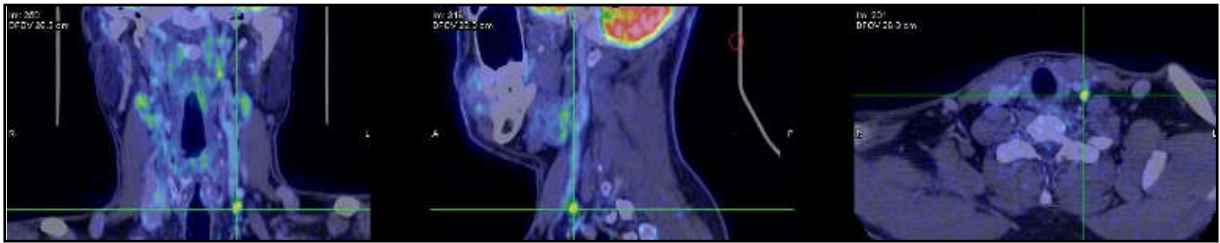
CA LÂM SÀNG 2



A. Hình ảnh CT đầu-cổ có tiêm cản quang



B. Hình ảnh PET/CT chuyên biệt đầu-cổ

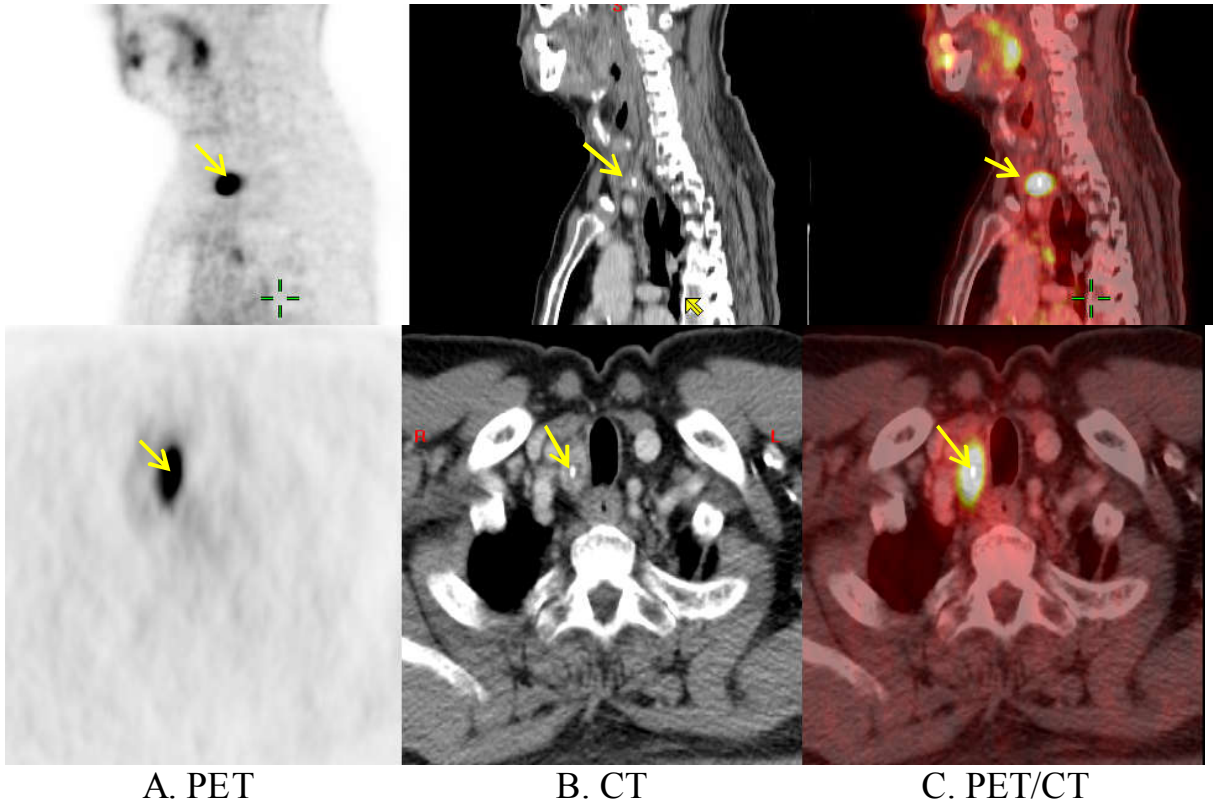


C. Hình ảnh PET/CT chuyên biệt đầu-cổ

¹⁸F-FDG PET/CT chuyên biệt đầu-cổ phát hiện hạch cổ di căn kích thước nhỏ ở BN UTTG có Tg tăng, XHTT với ¹³¹I âm tính.

BN Đồng Xuân T. 40 tuổi, MHS 1588. Chẩn đoán: UTTG thể nhú đã phẫu thuật và điều trị ¹³¹I 03 lần tổng liều 425 mCi, Tg khi kích thích TSH 567,6 ng/ml, XHTT với ¹³¹I âm tính. BN chụp FDG PET/CT chuyên biệt đầu-cổ 08/03/2013 phát hiện hạch cổ nhóm IV trái kích thước 5 mm, tăng chuyển hóa FDG SUVmax 5,6 g/ml (vị trí giao điểm 2 đường màu xanh). Hạch này không phát hiện được trên siêu âm cổ và PET/CT toàn thân. BN được phẫu thuật vét hạch cổ 18/03/2013, mô bệnh học sau phẫu thuật chẩn đoán UTTG di căn hạch. Theo dõi sau phẫu thuật 50 tháng, nồng độ Tg khi kích thích TSH giảm xuống còn 18,7 ng/ml.

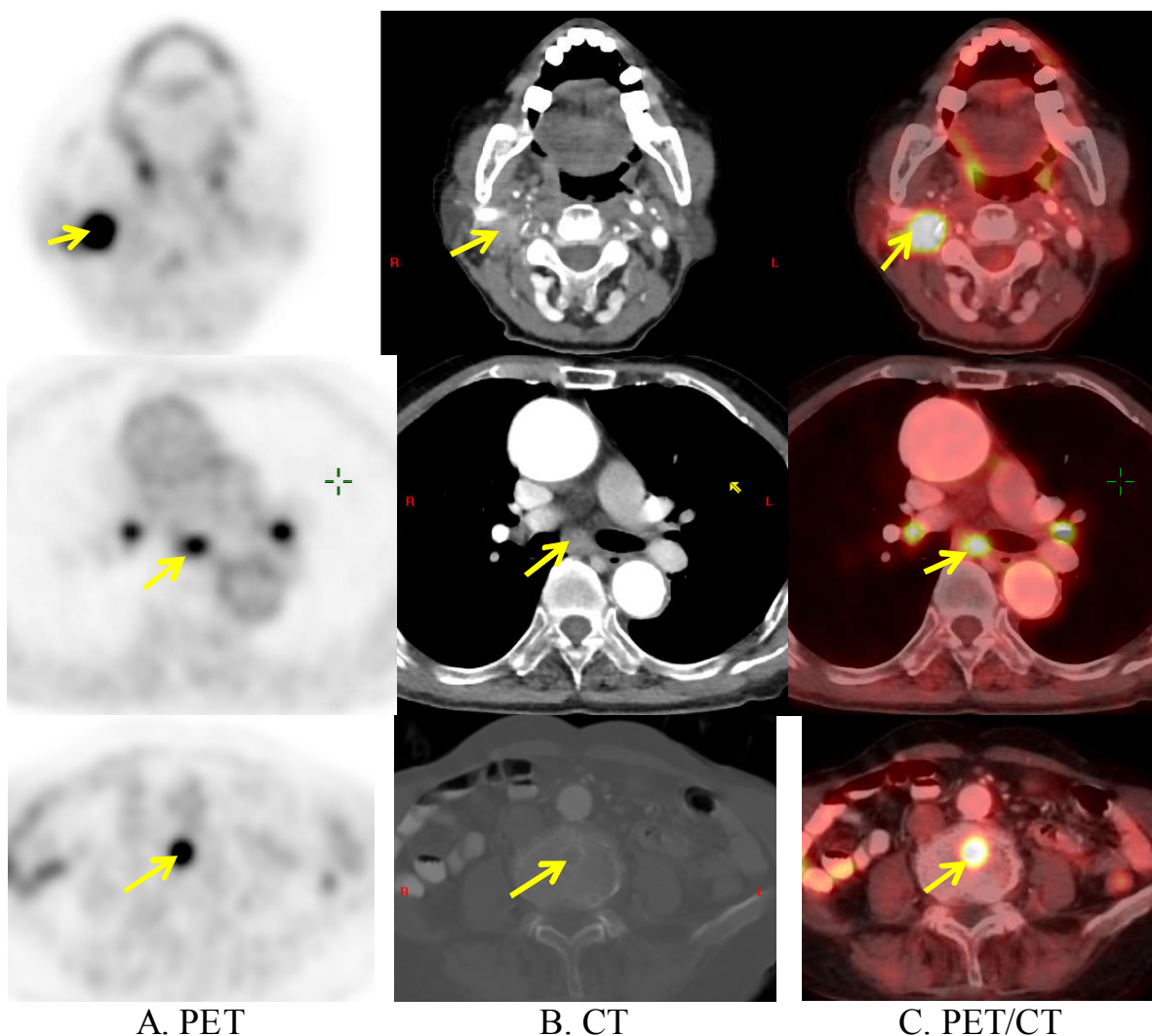
CA LÂM SÀNG 3



Hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT phát hiện tổn thương tái phát/tồn dư ở giường tuyến giáp phải (vị trí mũi tên) trên BN UTTG có Tg tăng, XHTT với ^{131}I âm tính.

BN Nguyễn Tuấn K. 73 tuổi, MHS 11255. Chẩn đoán: UTTG thể nhú đã phẫu thuật và điều trị ^{131}I 02 lần tổng liều 300 mCi, Tg khi kích thích TSH 500 ng/ml, XHTT với ^{131}I âm tính. BN chụp FDG PET/CT 24/08/2018 phát hiện tổn thương tái phát tại giường tuyến giáp phải kích thước 14 x 22 mm, tăng chuyển hóa FDG SUVmax 14 g/ml. BN được chỉ định phẫu thuật, sau đó xạ trị bổ trợ. Sau điều trị 3 tháng, Tg của BN giảm xuống còn 0,158 ng/ml.

CA LÂM SÀNG 4



A. PET

B. CT

C. PET/CT

Hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT phát hiện tổn thương di căn hạch cổ nhóm II phải, hạch trung thất nhóm VII và di căn dạng hủy xương xương đốt sống L4 (vị trí mũi tên) trên BN UTTG có Tg tăng, XHTT với ^{131}I âm tính.

BN Nguyễn Ngọc B. 88 tuổi, MHS 1392. Chẩn đoán: UTTG thể nhú đã phẫu thuật và điều trị ^{131}I 01 lần liều 100 mCi, Tg khi kích thích TSH 500 ng/ml, XHTT với ^{131}I âm tính. BN chụp FDG PET/CT 30/08/2018 phát hiện tổn thương nhiều vị trí tại hạch cổ, hạch trung thất và di căn xương L4, tăng chuyển hóa FDG. Sau chụp PET/CT, BN được hội chẩn tiểu ban ung thư tuyến giáp và chỉ định điều trị đích với sorafenib.

