

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC**

NGUYỄN TRUNG HÙNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA SIÊU ÂM ĐÀN HỒI
Ở BỆNH BƯỚU GIÁP NHÂN**

Ngành: NỘI KHOA

Mã số: 9 72 01 07

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ –2023

Công trình được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn:

GS.TS NGUYỄN HẢI THỦY

PGS.TS NGUYỄN PHƯỚC BẢO QUÂN

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ tại

Vào lúc giờ 00 ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế
2. Thư viện Quốc gia Việt Nam

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC**

NGUYỄN TRUNG HƯNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA SIÊU ÂM ĐÀN HỒI
Ở BỆNH BƯỞU GIÁP NHÂN**

Ngành: NỘI KHOA

Mã số: 9 72 01 07

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ –2023

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Bướu giáp nhân (BGN) là bệnh lý nội tiết rất thường gặp, trong đó khoảng 5-15% là nhân ác tính. Hiện nay, chẩn đoán bướu giáp nhân lành và ác tính chủ yếu dựa vào siêu âm thường quy và chọc hút bằng kim nhỏ (FNA).

Tuy nhiên, siêu âm thường quy không đưa ra được độ nhạy và/hoặc độ đặc hiệu ở mức cho phép để chẩn đoán xác định hoặc loại trừ ung thư giáp ở mức độ chắc chắn. FNA là xét nghiệm rất có giá trị xác định bản chất nhân giáp nhưng là phương pháp xâm lấn, đòi hỏi người chọc có kinh nghiệm và người đọc có trình độ.

Những năm gần đây, siêu âm đàn hồi đánh giá độ cứng của nhân giáp, một kỹ thuật không xâm lấn đã được đưa vào chẩn đoán. Độ cứng của nhân giáp là một đặc điểm rất có giá trị phản ánh bản chất của nhân giáp. Hầu hết nhân giáp ác tính có độ cứng cao hơn so với các nhân lành tính.

Đến nay, chúng tôi chưa thấy có công trình nghiên cứu về kết hợp siêu âm đàn hồi với đặc điểm lâm sàng, sinh hóa, miễn dịch, siêu âm thường quy và giải phẫu bệnh ở bệnh bướu giáp nhân. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: ***“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị chẩn đoán của siêu âm đàn hồi ở bệnh bướu giáp nhân”*** nhằm hai mục tiêu:

(1) Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng (sinh hóa, miễn dịch), siêu âm thường quy, siêu âm đàn hồi và kết quả giải phẫu bệnh ở bệnh nhân bướu giáp nhân có chỉ định và được phẫu thuật.

(2) Xác định giá trị chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư của siêu âm đàn hồi sử dụng đơn độc và phối hợp với siêu âm thường quy.

2. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

2.1. Ý nghĩa khoa học

Bướu giáp nhân là bệnh lý nội tiết phổ biến trên lâm sàng. Điều quan trọng là xác định bản chất của nhân giáp là lành tính hay ác tính bằng các thăm dò không xâm nhập trước khi quyết định sử dụng FNA và mô bệnh học.

Sự phát triển siêu âm đàn hồi giáp đơn độc (thang điểm Rago và các chỉ số của siêu âm đàn hồi) và phối hợp với siêu âm giáp thường quy là những phương pháp thăm dò không xâm nhập là cơ sở khoa học ưu việt hơn trong đánh giá bản chất lành và ác tính của nhân giáp

2.2. Ý nghĩa thực tiễn

Siêu âm đàn hồi giáp đơn thuần phối hợp siêu âm giáp thường quy đã đưa ra các giá trị chẩn đoán cũng như các giá trị dự báo cho bướu giáp nhân ung thư góp phần trong thực hành chẩn đoán.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ MỘT SỐ NỘI DUNG CỦA BGN

1.1.1. Dịch tễ học của bướu giáp nhân

Qua sờ nắn, tỷ lệ BGN khoảng 4-7%; qua siêu âm phân giải cao tỷ lệ này có thể lên đến 67%.

1.1.2. Một số nguyên nhân chủ yếu gây bướu giáp nhân

Thiếu iod, nguyên nhân lành tính, nguyên nhân ác tính.

1.1.3. Các loại bướu giáp nhân

Bướu đa nhân TG, các nhân đơn độc TG, carcinoma TG, các nhân giáp phát hiện tình cờ.

1.1.4. Đặc điểm lâm sàng của bướu giáp nhân

Hầu hết bệnh nhân không có triệu chứng, triệu chứng có thể do chèn ép như nuốt khó, khó thở ... Một số triệu chứng liên quan ung thư như đau tại nhân giáp, khàn giọng, nhân giáp lớn nhanh, hạch cổ lớn.

1.1.5. Các yếu tố nguy cơ của BGN

1.1.6. Chẩn đoán bướu giáp nhân

Các xét nghiệm sử dụng trong chẩn đoán BGN

- TSH và hormon tuyến giáp, Calcitonin
- Kháng thể peroxidase tuyến giáp (anti TPO)
- Thyroglobulin (Tg) và Anti Thyroglobulin (Anti Tg)
- Dấu ấn phân tử

Siêu âm giáp thường quy

Chẩn đoán tế bào học

Phân loại mô bệnh học u biểu mô tuyến giáp theo WHO 2022.

Xạ hình tuyến giáp

Chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ

Chụp PET 18-FDG

1.1.7. Một số điểm chính trong điều trị BGN

1.2. SIÊU ÂM ĐÀN HỒI GIÁP

1.2.1. Nguyên lý

1.2.2. Một số hình ảnh siêu âm đàn hồi nhân giáp

- Siêu âm đàn hồi mức biến dạng theo thời gian thực:

Hầu hết dựa vào mẫu thang điểm 4 mức của Asteria hoặc 5 mức của Rago thể hiện qua bản đồ đàn hồi màu.

- Đánh giá bán định lượng của nhân giáp với siêu âm đàn hồi mức biến dạng:

+ Tỷ lệ diện tích (AR-Area ratio)

+ Tỉ số đàn hồi (SR-Strain ratio): đo độ biến dạng của nhân giáp (A) và độ biến dạng của nhu mô bình thường lân cận (B), SR là B/A.

- Siêu âm đàn hồi sóng biến dạng (SWE)

+ Siêu âm đàn hồi sóng biến dạng điểm (p-SWE)

+ Siêu âm đàn hồi sóng biến dạng 2 chiều (2D-SWE):

Hình ảnh đàn hồi hiển thị dưới dạng bản đồ màu, với các kết quả định lượng có sẵn dưới dạng tốc độ sóng biến dạng tính bằng m/s hoặc Young's modulus đại diện bởi EI tính bằng kPa.

1.3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC LIÊN QUAN ĐẾN BƯỚU GIÁP NHÂN

1.3.1. Thế giới

Các nghiên cứu về siêu âm đàn hồi định tính và bán định lượng, chẳng hạn như: Moon (2012), Afifi (2017), Okasha (2020).

Các nghiên cứu về siêu âm 2D-shear wave, chẳng hạn như nghiên cứu của Zhao (2019), Moraes (2019).

Kết hợp giữa siêu âm thường quy với siêu âm đàn hồi có các nghiên cứu như Kwak (2014), Liu (2017).

Mặc dù vậy chưa thấy có nghiên cứu đề cập đến sự phối hợp của ACR-TIRADS 2017 với thang điểm đàn hồi Rago, tỉ số đàn hồi và siêu âm đàn hồi sóng biến dạng 2 chiều (2D-shear wave).

1.3.2. Việt Nam

Một số nghiên cứu thang điểm đàn hồi 4 mức của Asteria và tỉ số đàn hồi về nhân giáp như: Bùi Đăng Phương Chi (2016), Phạm Thị Diệu Hương (2017). Tuy vậy, các đề tài trong nước chưa đề cập đến nghiên cứu về siêu âm đàn hồi 5 mức theo thang điểm của Rago.

Về siêu âm đàn hồi định lượng có một số nghiên cứu về nhân giáp bằng kỹ thuật ARFI như: Võ Mai Khanh, Đậu Thị Mỹ Hạnh (2018). Tuy nhiên, ở trong nước chưa đề cập nghiên cứu về siêu âm đàn hồi nhân giáp định lượng bằng kỹ thuật 2D-shear wave.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán BGN có chỉ định phẫu thuật nhân giáp tại Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung ương Huế và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Bệnh nhân BGN có chỉ định phẫu thuật khi có ít nhất một trong các biểu hiện sau: Chèn ép khí quản, thực quản gây khó thở, khó nuốt; Nhân giáp to ảnh hưởng đến thẩm mỹ; Nhân giáp tiến triển nhanh về kích thước; Nghi ngờ ác tính hay ác tính trên siêu âm

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đã được điều trị nội khoa hay phẫu thuật tuyến giáp trước đó; Đã chọc hút bằng kim nhỏ (FNA) nhân giáp trước khi làm siêu âm thường quy và siêu âm đàn hồi giáp; Đang mắc bệnh cấp tính phối hợp (nhiễm trùng cấp tính, đột quỵ não cấp tính...); Nghi ngờ bướu giáp nhân đang có viêm; Đang mắc các bệnh mạn tính nặng phối hợp (suy tim, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính); Được xác định ung thư có di căn, đã được điều trị bằng xạ trị hoặc hóa chất; Nang tuyến giáp đơn thuần (không có phần đặc trên siêu âm thường quy).

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu cắt ngang.

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung ương Huế. Thời gian thu thập số liệu từ 4/2018 đến 7/2020.

2.2.3. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu nghiên cứu được ước tính dựa vào công thức sau:

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

Trong đó: $z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ với độ tin cậy là 95%.

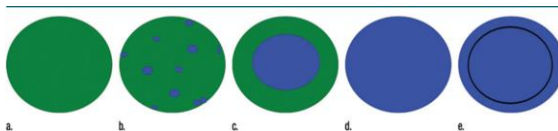
$p = 0,438$ (tỷ lệ ung thư giáp theo nghiên cứu của Bùi Đăng Phương Chi năm 2016).

$d = 0,1$ là độ chính xác mong muốn.

Theo công thức trên, cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu là 94 bệnh nhân. Thực tế số lượng đối tượng thu thập được trong nghiên cứu là 102.

2.2.4. Quy trình nghiên cứu

- (1) Khám để phát hiện các đặc điểm lâm sàng (trước phẫu thuật)
- (2) Xét nghiệm FT₄, TSH với máy Cobas 8000 theo phương pháp miễn dịch phóng xạ cạnh tranh tại khoa Sinh hóa Bệnh viện Trung ương Huế (trước phẫu thuật).
- (3) Xét nghiệm Tg, anti Tg với máy Gamma Probe theo phương pháp miễn dịch phóng xạ tại khoa Y học hạt nhân Bệnh viện Trung ương Huế (trước phẫu thuật)
- (4) Siêu âm giáp thường quy bằng máy siêu âm Samsung RS85 với đầu dò Linear L3-12 MHz và LA2-9MHz (trước phẫu thuật)
- (5) Siêu âm đàn hồi giáp bằng máy siêu âm Samsung RS 85 với đầu dò Linear L3-12 MHz (đo SE) và LA2-9MHz (đo SWE) (trước phẫu thuật). Cách tiến hành như sau:
 - Siêu âm đàn hồi mức biến dạng (*Strain Elastography-SE*)
 - + Đánh giá độ đàn hồi của nhân giáp trên hình ảnh đàn hồi màu theo thang điểm Rago (5 mức).

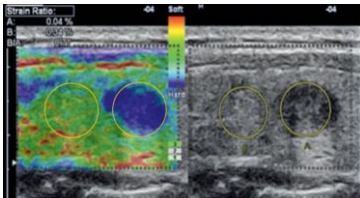


Hình 2.10: Thang điểm đàn hồi của Rago.

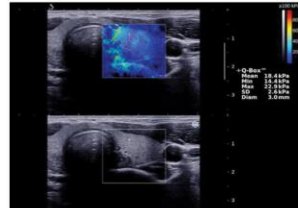
a,b,c,d,e: thang điểm Rago từ 1 đến 5

Màu xanh lá: đại diện cho vùng mềm, màu xanh dương đại diện cho vùng cứng

+ Tính tỉ số đàn hồi: Đặt 2 ROI có kích thước và độ sâu tương tự nhau: ROI thứ nhất ở nhân giáp (A) và ROI thứ hai ở nhu mô kế cận (B). Tỉ số đàn hồi B/A, sẽ hiển thị trên màn hình.



Hình 2.11: Phương pháp tính tỉ số đàn hồi



Hình 2.12: Kết quả của phép đo bởi 2D-Shear wave

- Siêu âm đàn hồi sóng biến dạng (Shear Wave Elastography)

Sử dụng kỹ thuật 2D-shear wave, thông tin kết quả thể hiện bằng hình đàn hồi màu chồng lên hình B-mode (mô càng cứng có màu sắc càng đậm). Đo vận tốc sóng biến dạng (m/s) bằng cách đặt ROI lên bản đồ màu sắc. Kết quả đo có giá trị tối thiểu, tối đa, trung bình và độ lệch chuẩn được hiển thị. Nghiên cứu của chúng tôi lấy giá trị trung bình.

+ Đặt ROI lên vị trí cứng nhất của nhân giáp, vận tốc sóng biến dạng (m/s) được hiển thị.

+ Tương tự như trên, đặt ROI lên mô giáp kế cận nhân

(6) Ghi nhận kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật.

2.2.5. Biến số nghiên cứu

2.2.5.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

- Tuổi: tính theo năm, chia thành các nhóm tuổi < 40, 40-60, > 60.
- Giới tính: nam hay nữ.
- Huyết áp, nhịp tim: huyết áp tâm thu-tâm trương, tăng huyết áp, mạch nhanh (≥ 90 ck/p)

2.2.5.2. Đặc điểm lâm sàng

- Đau tại nhân giáp.

- Bướu giáp lớn nhanh.
- Khó thở.
- Nuốt khó.
- Khàn giọng.
- Hạch cổ lớn.

2.2.5.3. Định lượng FT4, TSH huyết thanh

- FT4 tăng khi $> 22 \text{ pmol/l}$ và giảm khi $< 12 \text{ pmol/l}$
- TSH tăng khi $> 4,94 \text{ } \mu\text{IU/l}$ và giảm khi $< 0,35 \text{ } \mu\text{IU/l}$

2.2.5.4. Định lượng Thyroglobulin (Tg) và Anti Thyroglobulin (Anti Tg) huyết thanh

- Tg tăng khi $> 50 \text{ ng/ml}$ và giảm khi $< 2 \text{ ng/ml}$
- Anti Tg tăng khi $\geq 70 \text{ IU/ml}$

2.2.5.5. Siêu âm giáp thường quy

- Thể tích tuyến giáp (cm^3) = thể tích thùy phải + thể tích thùy trái. Thể tích mỗi thùy được tính theo công thức:

$$V(\text{cm}^3) = a \times b \times c \times \pi/6.$$

Trong đó a, b, c (cm) là kích thước 3 chiều của thùy giáp. Thể tích tuyến giáp chia thành 3 nhóm $<10 \text{ cm}^3$, $10-18 \text{ cm}^3$, $>18 \text{ cm}^3$.

- Số lượng nhân giáp: chọn 1 nhân giáp/1 bệnh nhân (chọn nhân giáp nghi ngờ nhất trên siêu âm).

- Vị trí của nhân giáp: Thùy phải, thùy trái, eo.
- Độ hồi âm: Tăng âm, đồng âm, giảm âm, rất giảm âm.
- Dấu Halo: Halo (+) khi có vòng giảm âm đều, rõ, bao quanh toàn bộ nhân giáp. Nếu không có vòng này thì gọi là Halo (-).
- Đường bờ của nhân giáp: Bờ đều, bờ không đều (hay bờ nhiều thùy, đa cung), bờ mở rộng ra ngoài tuyến giáp.
- Tỉ đường kính trước sau (chiều cao)/đường kính ngang (chiều rộng) của nhân giáp > 1 hay ≤ 1 .

- Vôĩ hóa của nhĩn giáp: không vôĩ hóa, vôĩ hóa ngoại vi, vôĩ hóa lớn, vi vôĩ hóa.

- Dấu tăng sinh mạch của nhĩn giáp: Không tăng sinh, tăng sinh ở ngoại vi, tăng sinh ở trung tâm (hay trung tâm và ngoại vi).

- Phân độ yếu tố nguy cơ ác tính nhĩn giáp dựa vào đặc điểm của nhĩn theo ACR - TIRADS 2017 với các phân nhóm TIRADS 1, 2, 3, 4, và 5 (từ lành tính đến nghi ngờ cao).

2.2.5.6. Siêu âm đàn hồi giáp

- Thang điểm đàn hồi nhĩn giáp theo thang điểm của Rago

- Tỉ số đàn hồi (SR): là tỉ số giữa độ biến dạng của nhu mô kế cận nhĩn giáp và nhĩn giáp.

- Vận tốc sóng biến dạng (Vận tốc sóng biến dạng của nhĩn giáp) tính bằng m/s.

- Vận tốc mô giáp kế cận (vận tốc sóng biến dạng của mô giáp kế cận nhĩn) tính bằng m/s.

2.2.5.7. Giải phẫu bệnh đối với nhĩn tuyến giáp sau phẫu thuật

- Lành tính: U tuyến, nhĩn keo, viêm mạn.

- Ác tính: Ung thư biểu mô thể nhũ.

2.2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được nhập và phân tích bởi phần mềm SPSS 20.0.

Biến số định tính được trình bày bằng tần suất (n) và tỷ lệ (%). So sánh sự khác biệt tỷ lệ của 2 nhóm nghiên cứu bằng kiểm định Chi bình phương (χ^2) với độ tin cậy 95% hoặc kiểm định chính xác của Fisher. Biến số định lượng được mô tả bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn nếu biến số có phân bố chuẩn hay trung vị và tứ phân vị, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất nếu biến số không có phân bố chuẩn. So sánh sự khác biệt 2 trung bình giữa các nhóm nghiên cứu bằng kiểm định t nếu biến số có phân bố chuẩn hoặc kiểm định Mann-

Whitney nếu bên số không có phân bố chuẩn. Đánh giá mối tương quan giữa 2 biến số định lượng bằng hệ số tương quan Pearson (r) hoặc Spearman (r_s).

Phân tích đường cong ROC để xác định giá trị dự báo BGN ung thư của các chỉ số siêu âm đàn hồi bằng diện tích dưới đường cong AUC. Các thông số về độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính, tương ứng với các điểm cắt cũng được tính toán.

Kiểm định có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

2.2.7. Hạn chế sai số

Bộ công cụ được thiết kế và điều tra thử nghiệm trước khi tiến hành thu thập số liệu. Thực hiện xét nghiệm, siêu âm và đọc kết quả mô bệnh học là những bác sỹ chuyên môn cao, có nhiều kinh nghiệm.

2.2.8. Đạo đức y học nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức của Trường Đại học Y-Dược Huế. Đối tượng tham gia nghiên cứu được giải thích rõ mục tiêu và tự nguyện đồng ý tham gia. Bệnh nhân có quyền từ chối tham gia bất cứ lúc nào trong khi nghiên cứu. Các thông tin của bệnh nhân chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là $45,9 \pm 13,6$; tuổi nhỏ nhất là 15 và lớn nhất là 75; trong đó nhóm tuổi 40 - 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (53,9%); tỷ lệ nữ/nam là 8,3.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG (SINH HÓA, MIỄN DỊCH), SIÊU ÂM THƯỜNG QUY, SIÊU ÂM ĐÀN HỒI VÀ KẾT QUẢ GIẢI PHẪU BỆNH Ở BỆNH NHÂN BƯỞU GIÁP NHÂN CÓ CHỈ ĐỊNH VÀ ĐƯỢC PHẪU THUẬT

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng, sinh hoá, miễn dịch

- Đặc điểm lâm sàng: nuốt khó chiếm cao nhất 36,3%, đau tại nhân giáp chiếm thấp nhất 4,9%.

- Tỷ lệ biến đổi chỉ số sinh hóa, miễn dịch

+ FT4 tăng, giảm đều 1,0%; TSH tăng, giảm lần lượt là 1,0%, 3,0%.

+ Tg tăng, giảm lần lượt là 22,8%, 6,5%

+ Anti Tg tăng 19,6%; đồng thời Tg và anti Tg tăng 2,2%.

3.2.2. Hình ảnh siêu âm giáp thường quy

- Nhân giáp có Halo (-) chiếm cao hơn với tỷ lệ 72,5%.

- Nhân giáp giảm âm chiếm cao nhất 62,7%.

- Nhân giáp có bờ không đều chiếm 37,3%,

- Tỉ chiều cao/chiều rộng với giá trị ≤ 1 chiếm cao hơn với 68,6%.

- Nhân giáp có vôi hóa thì vi vôi hóa chiếm tỷ lệ cao nhất 40,2%.

- Nhân giáp tăng sinh mạch máu trung tâm chiếm cao nhất 56,9%.

3.2.3. Thang điểm Rago và các chỉ số của siêu âm đàn hồi

- Thang điểm Rago 4, Rago 5 chiếm lần lượt 22,5%, 20,6%.

- Tỉ số đàn hồi trung bình là $3,87 \pm 2,31$; $SR > 3,5$ chiếm 48%.

- Vận tốc sóng biến dạng trung bình là $3,41 \pm 1,14$ m/s.

- Vận tốc mô giáp kề cận trung bình là $2,10 \pm 0,41$ m/s.

3.2.4. Kết quả giải phẫu bệnh của nhân giáp sau phẫu thuật

- Nhân ác tính chiếm tỷ lệ 51,0% gồm toàn bộ là thể nhú.

- Trong số nhân lành tính thì u tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất 26,5%.

3.2.5. So sánh kết quả giải phẫu bệnh với miễn dịch, phân độ TIRADS

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhân giáp ác tính và lành tính về tỉ lệ Tg tăng ($p > 0,05$), tỉ lệ Anti Tg tăng ($p > 0,05$), tỉ lệ đồng thời Tg và Anti Tg tăng ($p > 0,05$).

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhân giáp ác tính và lành tính về tỷ lệ theo phân độ TIRADS 4 ($p < 0,05$) và phân độ TIRADS 5 ($p < 0,05$).

Giá trị chẩn đoán BGN ung thư của phân độ TIRADS:

+ **TIRADS 4** có Se 5,8%, Sp 76,0%, PPV 20,0%, NPV 43,7%.

+ **TIRADS 5** có Se 94,2%, Sp 98,0%, PPV 98,0%, NPV 94,2%.

3.3. GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN BƯỚI GIÁP NHÂN UNG THƯ CỦA SIÊU ÂM ĐÀN HỒI SỬ DỤNG ĐƠN ĐỘC VÀ PHỐI HỢP VỚI SIÊU ÂM THƯỜNG QUY

3.3.1. Giá trị chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư của siêu âm đàn hồi

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhân giáp ác tính và lành tính về tỉ lệ theo thang điểm Rago 4 ($p < 0,05$), thang điểm Rago 5 ($p < 0,05$), thang điểm Rago ≥ 4 ($p < 0,05$).

Giá trị chẩn đoán BGN ung thư của thang điểm Rago:

Rago 4 có Se 42,3 %, Sp 98,0%, PPV 95,7%, NPV 62,0%.

Rago 5 có Se 40,4 %, Sp 100,0%, PPV 100,0%, NPV 61,7%.

Thang điểm Rago ≥ 4 có giá trị chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư với Se 82,7%; Sp 98,0%; PPV 97,7%; NPV 84,5%.

Bảng 3.10: Giá trị dự báo bướu giáp nhân ung thư theo các chỉ số của siêu âm đàn hồi

Chỉ số	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC (KTC 95%)	p
Tỉ số đàn hồi	$\geq 3,92$	73,1	98,0	0,93 (0,87-0,97)	<0,001
Vận tốc sóng biến dạng	$\geq 3,1$	92,3	80,0	0,92 (0,85-0,96)	<0,001
Vận tốc mô giáp kề cận	$\geq 2,2$	38,5	70,0	0,52 (0,42-0,62)	0,673

Bảng 3.11: Giá trị dự báo bướu giáp nhân ung thư theo tỷ số đàn hồi, vận tốc sóng biến dạng phối hợp với thang điểm Rago

Chỉ số		Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC (KTC 95%)	p
Rago 3	Tỉ số đàn hồi	$\geq 3,7$	93,0	45,7	0,59 (0,48 - 0,68)	0,362
	Vận tốc sóng biến dạng	$\geq 4,4$	100,0	18,5	0,55 (0,45 - 0,65)	0,828
Rago 4	Tỉ số đàn hồi	$\geq 3,17$	100,0	54,4	0,78 (0,68 - 0,85)	<0,001
	Vận tốc sóng biến dạng	$\geq 2,9$	100,0	46,8	0,77 (0,67 - 0,85)	<0,001
Rago 5	Tỉ số đàn hồi	$\geq 3,8$	95,2	72,8	0,87 (0,78 - 0,93)	<0,001
	Vận tốc sóng biến dạng	$\geq 3,05$	100,0	51,9	0,81 (0,72 - 0,88)	<0,001

3.3.2. Giá trị chẩn đoán bước giáp nhân ung thư của phổi hợp siêu âm đàn hồi với siêu âm thường quy

Bảng 3.14: Giá trị dự báo bước giáp nhân ung thư của các chỉ số của siêu âm đàn hồi phổi hợp phân độ TIRADS

Chỉ số		Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC (KTC 95%)	p
TIRADS 4	Tỉ số đàn hồi	$\geq 3,92$	93,3	43,7	0,60 (0,49-0,69)	0,216
	Vận tốc sóng biến dạng	$\geq 3,6$	86,7	47,1	0,63 (0,53-0,73)	0,100
TIRADS 5	Tỉ số đàn hồi	$\geq 3,92$	76,0	98,1	0,93 (0,86-0,97)	<0,001
	Vận tốc sóng biến dạng	$\geq 3,43$	86,0	88,5	0,93 (0,87-0,97)	<0,001

Bảng 3.16: Giá trị chẩn đoán bước giáp nhân ung thư của phổi hợp phân độ TIRADS với thang điểm Rago

Phối hợp	Độ đặc hiệu (%)	Giá trị dự báo dương tính (%)
TIRADS 5	98,0	98,0
TIRADS 5 + Rago 4	100,0	100,0
TIRADS 5 + Rago 5	100,0	100,0
TIRADS 5 + Rago ≥ 4	100,0	100,0

Nhận xét:

- Phân độ TIRADS 5 có Sp và PPV đều là 98,0%.
- Phối hợp phân độ TIRADS 5 với thang điểm Rago 4, Rago 5, Rago ≥ 4 có Sp và PPV đều đạt 100,0%.

Bảng 3.17: Hồi quy logistics của phân độ TIRADS, thang điểm Rago, tỷ số đàn hồi, vận tốc sóng biến dạng trong chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư

Đặc điểm		Mô hình hồi quy logistics đơn biến		Mô hình 1 ^a		Mô hình 2 ^b		Mô hình 3 ^c	
		OR thô (KTC 95%)	P	OR hiệu chỉnh (KTC 95%)	P	OR hiệu chỉnh (KTC 95%)	P	OR hiệu chỉnh (KTC 95%)	P
Rago	2	1		1		-		1	
	3	5,7 (1,2 - 27,5)	0,029	3,2 (0,5 - 23,3)	0,241	-	-	3,1 (0,2 - 41,3)	0,383
	4/5	369,8 (41,5 - 3298,5)	<0,001	37,8 (2,7 - 526,6)	0,007	-	-	2,8 (0,1 - 110,3)	0,582
TIRADS	2/3/4	1		-		1		1	
	5	800,3 (80,4 - 7963,1)	<0,001	-	-	139 (9,8 - 1982,1)	<0,001	112,4 (5,3 - 2367,2)	0,002
Tỷ số đàn hồi		7,5 (3,4 - 16,6)	<0,001	2,1 (0,8 - 5,1)	0,122	3,8 (1,03 - 14,3)	0,045	3,1 (0,7 - 14,3)	0,138
Vận tốc sóng biến dạng		11,6 (4,6 - 28,9)	<0,001	3,4 (1,1 - 9,9)	0,027	1,5 (0,5 - 4,7)	0,442	1,5 (0,5 - 5)	0,495

Nhận xét: Trong số phân độ TIRADS, thang điểm Rago, tỉ số đàn hồi, vận tốc sóng biến dạng thì phân độ TIRADS 5 có giá trị chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư cao nhất.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG ĐỐI CỬA TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Tuổi trung bình trong mẫu nghiên cứu là $45,9 \pm 13,6$, thấp hơn nghiên cứu ở Việt Nam của Nguyễn Khoa Diệu Vân là $47,6 \pm 12,06$ và nghiên cứu ở Tây Ban Nha của Sebastián-Ochoaa nghiên cứu 658 bệnh nhân BGN có tuổi trung bình 48,6.

Ngoài ra, kết quả có tỷ lệ nữ/nam là 8,3: phù hợp với y văn trên thế giới (BGN gặp ở nữ nhiều hơn nam).

4.2. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG (SINH HÓA, MIỄN DỊCH), SIÊU ÂM THƯỜNG QUY, SIÊU ÂM ĐÀN HỒI VÀ KẾT QUẢ GIẢI PHẪU BỆNH Ở BỆNH NHÂN BƯỞU GIÁP NHÂN CÓ CHỈ ĐỊNH VÀ ĐƯỢC PHẪU THUẬT

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có đặc điểm lâm sàng chiếm tỷ lệ tương đối thấp. Đặc điểm này cũng khá tương đồng với các nghiên cứu khác, tại Việt Nam của Vũ Bích Nga (2013) với 339 bệnh nhân cho thấy, triệu chứng lâm sàng rất nghèo nàn và chiếm tỷ lệ rất thấp: nuốt vướng (5,3%); hạch cổ (1,5%); đau (0,9%); khó thở (0,9%); khàn giọng (0,2%). Tuy nhiên, nghiên cứu của Afifi (2016) cho thấy các dấu hiệu lâm sàng xuất hiện nhiều hơn, với chủ yếu là vùng cổ lớn không đau (52%); biểu hiện chèn ép (18%); khàn giọng (4%) và nhiễm độc giáp (4%); 22% không triệu chứng.

4.2.2. Biến đổi chỉ số sinh hóa

Mẫu nghiên cứu có FT4, TSH tăng hay giảm đều rất thấp, có nghĩa bình giáp là chủ yếu, phù hợp với nhận định của các tác giả trong và ngoài nước.

4.2.3. Biến đổi chỉ số miễn dịch

Mẫu nghiên cứu chúng tôi có tỷ lệ Tg tăng và anti Tg tăng lần lượt là 22,8% và 19,6%. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thế Thành (48 bệnh nhân siêu âm nghi ngờ ung thư giáp được làm FNA) với tỷ lệ Tg tăng và anti Tg tăng lần lượt là 6,3% và 8,3%.

4.2.4. Hình ảnh siêu âm giáp thường quy

Nhìn chung, các đặc điểm liên quan đến nhân giáp ác tính trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ khá cao: Halo (-) 72,5%, giảm âm 62,7%, bờ không đều 37,3%, chiều cao hơn chiều rộng 31,4%, vi vôi hóa 40,2%. Điều này có thể được giải thích là do mẫu nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ nhân giáp ung thư khá cao (51%).

4.2.5. Thang điểm Rago và các chỉ số của siêu âm đàn hồi

Thang điểm đàn hồi theo Rago

Kết quả chúng tôi: Thang điểm Rago 4 + Rago 5 (43,1%) cao hơn so với nghiên cứu của Afifi (32%), được giải thích do tỷ lệ nhân giáp ác tính trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi cao hơn.

Tỉ số đàn hồi (SR)

$SR > 3,5$ trong nghiên cứu chúng tôi là 48,0%, cao hơn so với nghiên cứu của Bùi Đăng Phương Chi (39,3%). Sự khác biệt này là do tỷ lệ nhân giáp ác tính của chúng tôi cao hơn và SR là chỉ số đánh giá độ cứng nhân giáp.

Vận tốc sóng biến dạng

Mẫu nghiên cứu có vận tốc sóng biến dạng là $3,41 \pm 1,14$ m/s, tương tự như kết quả nghiên cứu của Liu gồm 313 nhân giáp (194 nhân ác tính và 119 nhân lành tính) có vận tốc sóng biến dạng $3,37 \pm 0,74$ m/s.

Vận tốc mô giáp kề cận

Kết quả là $2,1 \pm 0,41$ m/s và khi so sánh độ cứng của mô giáp kề cận này với mô giáp bình thường trong một số nghiên cứu nước ngoài, thì thấy mô giáp kề cận có thể mềm hơn hoặc cứng hơn.

4.2.6. Giải phẫu bệnh của bướu giáp nhân

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy nhân ác tính là 51,0% và toàn bộ đều là thể nhú. Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Vũ Bích Nga với kết quả các nhân ác tính 100,0% đều là thể nhú. Kết quả này cũng phù hợp với y văn trên thế giới khi ghi nhận ung thư thể nhú chiếm tỷ lệ cao nhất trong các loại ung thư giáp.

4.2.7. So sánh kết quả giải phẫu bệnh với miễn dịch, phân độ nhân giáp theo ACR-TIRADS 2017

Nghiên cứu chúng tôi: Chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ Tg tăng, Anti Tg tăng, đồng thời Tg và Anti Tg tăng ở nhóm bệnh nhân có nhân giáp ác tính và nhóm bệnh nhân có nhân giáp lành tính. Điều này phù hợp với 1 số nhận định và nghiên cứu:

Nguyễn Thế Thành (2019) với 48 bệnh nhân siêu âm nghi ngờ ung thư giáp: Các xét nghiệm Tg, Anti Tg chưa có giá trị trong chỉ điểm ung thư giáp.

Đỗ Trung Quân: xét nghiệm Anti Tg chỉ nên làm ở những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng và siêu âm gợi ý viêm giáp mạn, không có chỉ định xét nghiệm Tg trong trường hợp nhân giáp.

Nguyễn Hải Thủy: Tg tăng là dấu hiệu quan trọng trong ung thư giáp biệt hóa nhưng có thể tăng trong u tuyến. Xét nghiệm Tg có giá trị để theo dõi sau phẫu thuật và đánh giá di căn tái phát.

Kết quả chúng tôi cho thấy phân độ TIRADS 5 có giá trị chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư rất cao với Se 94,2%, Sp 98,0%, PPV 98,0%, NPV 94,2%. Kết quả này cao hơn so với các nghiên cứu về TIRADS, chẳng hạn như của Trần Thị Lý (2019): Se 95,5%; Sp 73,0%; NPV 87,3%; PPV 89,4% hay nghiên cứu của Liu (2017) với Se 89,69%, Sp 88,24%, PPV 92,55%, NPV 84,0%.

4.3. GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN BƯỚU GIÁP NHÂN UNG THƯ CỦA SIÊU ÂM ĐÀN HỒI SỬ DỤNG ĐƠN ĐỌC VÀ PHỐI HỢP VỚI SIÊU ÂM THƯỜNG QUY

4.3.1. Giá trị chẩn đoán BGN ung thư của siêu âm đàn hồi

4.3.1.1. So sánh kết quả giải phẫu bệnh với thang điểm Rago

Thang điểm Rago ≥ 4 trong nghiên cứu chúng tôi có độ đặc hiệu (Sp) 98,0% và giá trị dự báo dương tính (PPV) 97,7% cao hơn so với nghiên cứu của Moon (Sp 95,3%, PPV 28,0%), Liu (Sp 84,4%, PPV 61,2%).

Thang điểm Rago hiển thị số lượng và vị trí vùng cứng của nhân giáp trên bản đồ đàn hồi màu. Nghiên cứu chúng tôi: thang điểm Rago 4 (Sp 98,0%), đặc biệt Rago 5 (Sp 100,0%) rất đặc hiệu cho nhân giáp ác tính phù hợp đặc điểm của thang điểm 4 và 5 theo thang điểm Rago.

Qua đó cho thấy giá trị chẩn đoán rất cao trong chẩn đoán phân biệt của thang điểm Rago 4, Rago 5, Rago ≥ 4 .

4.3.1.2. Giá trị dự báo bướu giáp nhân ung thư theo tỉ số đàn hồi

Kết quả của chúng tôi: Tỉ số đàn hồi (SR) tại điểm cắt 3,92 có độ nhạy (Se) 73,1% và độ đặc hiệu (Sp) 98,0%. So với nghiên cứu của Ning: SR tại điểm cắt 4,23 có Se 81,8% và Sp 82,9%; Lyshchik: SR tại điểm cắt 4,00 có Se 82,0% và Sp 96,0%; thấy rằng: nghiên cứu chúng tôi tại điểm cắt có giá trị thấp hơn, nhưng có độ đặc hiệu đều cao hơn và rất cao, qua đó cho thấy điểm cắt 3,92 này rất có giá trị chẩn đoán xác định đối với nhân ung thư.

4.3.1.3. Giá trị dự báo bướu giáp nhân ung thư theo vận tốc sóng biến dạng

Trong nghiên cứu này chúng tôi dùng kỹ thuật 2D-shear wave là kỹ thuật định lượng mới, khách quan cao và có thể chọn được vị trí cứng nhất để đo dựa trên bản đồ đàn hồi màu 2 chiều và ghi nhận: vận tốc sóng

biến dạng tại điểm cắt 3,1 m/s có độ nhạy 92,3% và độ đặc hiệu 80,0%. So với nghiên cứu của Bhatia: Vận tốc sóng biến dạng tại điểm cắt 3,45 m/s có Se 77,0%; Liu: Vận tốc sóng biến dạng tại điểm cắt 3,65 m/s có Se 66,0%; thấy rằng: nghiên cứu chúng tôi tại điểm cắt có giá trị thấp hơn, nhưng có độ nhạy cao hơn, đồng thời độ đặc hiệu cao. Giá trị 3,1 m/s này rất có giá trị để sàng lọc ung thư và đặc hiệu cho ung thư. Có thể sử dụng giá trị này để thực hành chẩn đoán.

4.3.1.4. Giá trị dự báo bước giúp nhân ung thư theo tỷ số đàn hồi, vận tốc sóng biến dạng phối hợp với thang điểm Rago

Hiện nay, chúng tôi chưa thấy nghiên cứu đề cập về dự báo tỉ số đàn hồi hay vận tốc sóng biến dạng phối hợp với thang điểm Rago và nghiên cứu của chúng tôi có kết quả như sau: Phối hợp thang điểm Rago 4 và tỉ số đàn hồi tại điểm cắt 3,17 có Se 100,0% và Sp 54,4%; Phối hợp thang điểm Rago 4 và vận tốc sóng biến dạng tại điểm cắt 2,9 m/s có Se 100,0% và Sp 46,8%; Phối hợp thang điểm Rago 5 và tỉ số đàn hồi tại điểm cắt 3,8 có Se 95,2% và Sp 72,8%; Phối hợp thang điểm Rago 5 và vận tốc sóng biến dạng tại điểm cắt 3,05 m/s có Se 100,0% và Sp 51,9%.

Với các phối hợp vừa nêu, kết quả nghiên cứu có độ đặc hiệu thấp nhưng độ nhạy rất cao. Do đó, trong thực hành chẩn đoán, có thể ứng dụng sự phối hợp thang điểm Rago với các chỉ số của siêu âm đàn hồi với nhau như một test sàng lọc ung thư giúp.

4.3.1.5. Tổng hợp giá trị chẩn đoán bước giúp nhân ung thư của siêu âm đàn hồi

Thang điểm Rago 4, Rago 5 có Sp rất cao (98,0-100,0%). Tỉ số đàn hồi có Se khá cao (73,1%) và Sp rất cao (98,0%). Vận tốc sóng biến dạng có Se rất cao (92,3%) và độ Sp cao (80,0%). Thang điểm Rago 4 hay Rago 5 phối hợp với tỉ số đàn hồi, vận tốc sóng biến dạng có Se rất cao (từ 95,2-100,0%).

Với những kết quả này cho thấy, siêu âm đàn hồi trong nghiên cứu của chúng tôi có giá trị chẩn đoán cao và phù hợp với nhận định của một số nghiên cứu khác như Dighe MK (2014): SWE đang trở thành kỹ thuật tham chiếu cho tuyến giáp; Moraes (2019): siêu âm đàn hồi đã được chứng minh như một công cụ bổ sung hữu ích để phân tầng nguy cơ cho nhân giáp; Zhao (2019) chỉ ra rằng vai trò chính của siêu âm đàn hồi là xác định nhân giáp nào có thể theo dõi mà không cần FNA hoặc phẫu thuật; Cantisani và cộng sự (2022) cho thấy siêu âm đàn hồi có thể sử dụng thường xuyên cho phân tầng nguy cơ ác tính cho nhân giáp.

4.3.2. Giá trị chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư của phổi hợp siêu âm đàn hồi với siêu âm thường quy

4.3.2.1. Giá trị dự báo bướu giáp nhân ung thư của chỉ số siêu âm đàn hồi phổi hợp phân độ ACR-TIRADS 2017

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy: Phân độ TIRADS 5 phổi hợp tỉ số đàn hồi tại điểm cắt 3,92 có Se 76,0% và Sp 98,1%; Phân độ TIRADS 5 phổi hợp vận tốc sóng biến dạng tại điểm cắt 3,43 m/s có Se 86,0% và Sp 88,5%. Hiện tại, chúng tôi chưa thấy nghiên cứu đề cập về các giá trị dự báo ung thư giáp của phổi hợp này.

4.3.2.2. Giá trị chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư của phổi hợp siêu âm đàn hồi và siêu âm thường quy

Phân độ TIRADS 5 có giá trị chẩn đoán với độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính đều 98%. Khi phổi hợp TIRADS 5 với thang điểm Rago 4, Rago 5, $Rago \geq 4$ thì có độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính đều là 100%.

Nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh và kết hợp siêu âm đàn hồi (thang điểm Rago, tỉ số đàn hồi, vận tốc sóng biến dạng) với siêu âm

thường quy cho thấy: Siêu âm đàn hồi là một công cụ bổ sung cho siêu âm thường quy để nâng cao hiệu quả trong chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư. Kết quả của chúng tôi phù hợp các tác giả sau:

Monpeysen (2013), Dighe (2014): Siêu âm đàn hồi như một tham số bổ sung cho siêu âm thường quy nâng cao giá trị dự báo dương tính, cung cấp độ chặt chẽ hơn nữa để xác định đặc điểm của ung thư giáp.

KwaK (2014): Trong thực hành lâm sàng, chẩn đoán cuối cùng thường dựa vào kết hợp siêu âm thường quy và siêu âm đàn hồi.

Afifi (2016): Kết hợp siêu âm đàn hồi và siêu âm thường qui cho thấy hiệu quả vượt trội trong phân biệt nhân giáp ác tính và lành tính so với từng kỹ thuật đơn thuần.

Liu (2017): Kết hợp SWE và TIRADS có thể sử dụng như một công cụ đơn giản để phân tầng nguy cơ cho nhân giáp một cách chính xác và có thể giúp thầy thuốc lâm sàng khi đưa ra quyết định phẫu thuật.

Prajapat (2019): Siêu âm đàn hồi thời gian thực nếu được sử dụng cùng với siêu âm thường quy, làm giảm các can thiệp không cần thiết.

Phạm Thị Diệu Hương (2017): Kết hợp siêu âm đàn hồi với siêu âm 2D, phân loại TIRADS thu được kết quả tăng cao.

KẾT LUẬN

Qua khảo sát 102 bệnh nhân với 102 bướu giáp nhân có chỉ định và được phẫu thuật tại Bệnh viện Trung ương Huế từ 4/2018-7/2020 chúng tôi rút ra các kết luận sau:

1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng (sinh hóa, miễn dịch), siêu âm thường quy, siêu âm đàn hồi và kết quả giải phẫu bệnh

- Triệu chứng nuốt khó thường gặp nhất (36,3%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhân giáp ác tính và lành tính về tỉ lệ các triệu chứng hạch cổ lớn, bướu giáp lớn nhanh, khàn giọng.

- Tỉ lệ FT4 giảm và TSH tăng rất thấp (1,0%).

- Chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ Tg tăng, Anti Tg tăng, đồng thời Tg và Anti Tg tăng ở nhóm bệnh nhân có nhân giáp ác tính và nhóm bệnh nhân có nhân giáp lành tính.

- Tỉ lệ nhân giáp: Halo (-) là 72,5%, giảm âm là 62,7%, bờ không đều là 37,3%, chiều cao lớn hơn chiều rộng là 31,4%, vi vôi hoá là 40,2%, tăng sinh mạch máu trung tâm là 56,9%.

- Theo ACR-TIRADS 2017, TIRADS 5 có giá trị chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư với độ nhạy 94,2%, độ đặc hiệu 98,0%, giá trị dự báo dương tính 98,0%, giá trị dự báo âm tính 94,2%.

- Nhân giáp có thang điểm Rago 4, Rago 5 với tỉ lệ lần lượt là 22,5%, 20,6%.

- Tỉ số đàn hồi, vận tốc sóng biến dạng, vận tốc mô giáp kế cận trung bình lần lượt là $3,87 \pm 2,31$; $3,41 \pm 1,14$ m/s; $2,10 \pm 0,41$ m/s.

- Bướu giáp nhân ung thư chiếm 51,0% gồm toàn bộ là thể nhú.

2. Giá trị chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư của siêu âm đàn hồi sử dụng đơn độc và phối hợp với siêu âm siêu âm thường quy

Giá trị chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư của siêu âm đàn hồi

- Thang điểm Rago 4, Rago 5 có độ đặc hiệu lần lượt là 98,0%, 100,0%.

- Tỉ số đàn hồi tại điểm cắt 3,92 có độ nhạy 73,1% và độ đặc hiệu 98,0%.

- Vận tốc sóng biến dạng tại điểm cắt 3,1 m/s có độ nhạy 92,3% và độ đặc hiệu 80,0%.

- Phối hợp thang điểm Rago 4 với tỉ số đàn hồi (điểm cắt 3,17), vận tốc sóng biến dạng (điểm cắt 2,9 m/s) đều có độ nhạy là 100,0%.

- Phối hợp thang điểm Rago 5 với tỉ số đàn hồi (điểm cắt 3,8), vận tốc sóng biến dạng (điểm cắt 3,05 m/s) có độ nhạy lần lượt là 95,2%, 100,0%.

Giá trị chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư của phối hợp siêu âm đàn hồi với siêu âm thường quy

- Phối hợp phân độ TIRADS 5 với tỉ số đàn hồi (điểm cắt 3,92), vận tốc sóng biến dạng (điểm cắt 3,43 m/s) có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 76,0% và 98,1%; 86,0% và 88,5%.

- Phối hợp thang điểm Rago 4, Rago 5 với phân độ TIRADS 5 có giá trị chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư với độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính đều đạt 100,0%.

- Siêu âm đàn hồi có giá trị bổ sung cho siêu âm thường qui trong chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư.

KIẾN NGHỊ

Dựa vào các kết quả thu được của đề tài, chúng tôi có kiến nghị sau:

Cần bổ sung siêu âm đàn hồi vào siêu âm thường quy trong chẩn đoán bướu giáp nhân ung thư.

**CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Trung Hưng, Nguyễn Hải Thủy, Nguyễn Phước Bảo Quân (2020), “Nồng độ Thyroglobulin (Tg) và anti Thyroglobulin (TgAb) huyết thanh ở bệnh nhân có bướu giáp nhân”, *Tạp chí Y Dược học, Trường Đại học Y Dược Huế*, 6 (10), tr. 73-78.
2. Nguyễn Trung Hưng, Nguyễn Hải Thủy, Nguyễn Phước Bảo Quân (2020), “Phối hợp thang điểm siêu âm đàn hồi và TIRADS trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể nhú”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 495, tr. 129-136.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

NGUYEN TRUNG HUNG

**CLINICAL, SUBCLINICAL FEATURES
AND DIAGNOSTIC VALUE OF ULTRASOUND ELASTOGRAPHY
IN PATIENTS WITH THYROID NODULES**

Major: INTERNAL MEDICINE

Code: 9 72 01 07

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION

HUE - 2023

**THE THESIS WAS FULFILLED AT
HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

Supervisors:

**PROF. NGUYEN HAI THUY
ASSOC.PROF. NGUYEN PHUOC BAO QUAN**

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The thesis will be presented in front of the board of university examiners and reviewers lever at Hue University

This thesis can be found at:

- National Library of Vietnam
- Library of Hue University of Medicine and Pharmacy.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

NGUYEN TRUNG HUNG

**CLINICAL, SUBCLINICAL FEATURES
AND DIAGNOSTIC VALUE OF ULTRASOUND ELASTOGRAPHY
IN PATIENTS WITH THYROID NODULES**

Major: INTERNAL MEDICINE

Code: 9 72 01 07

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION

HUE - 2023

INTRODUCTION

1. Rationale for the study

Thyroid nodules (TN) is a common endocrine disorder, of which 5-15% are malignant. Currently, the diagnosis of benign and malignant TN mainly relies on conventional ultrasound and fine needle aspiration (FNA).

However, conventional ultrasound does not provide the sensitivity and/or specificity required to accurately diagnose or exclude thyroid cancer with certainty. FNA is a valuable test for identifying the nature of thyroid nodules, but it is an invasive method that requires considerable skills and experiences.

In recent years, elastography, a non-invasive technique for evaluating the stiffness of thyroid nodules, has been introduced for diagnosis. Nodule hardness is a valuable characteristic that reflects the nature of thyroid nodules. Most malignant nodules have a higher hardness than benign nodules.

At present, We have not seen any research on the combination of ultrasound elastography and clinical, biochemical, immunological features, conventional ultrasound, histopathology in patients with thyroid nodules.

Therefore, we conducted a research project titled “Clinical, subclinical features and diagnostic value of ultrasound elastography in patients with thyroid nodules”. Our research had two objectives:

(1) To examine some clinical and subclinical (biochemical, immunological) features, conventional ultrasound, elastography, and histopathological results in patients with thyroid nodules who were indicated and underwent surgery.

(2) To determine the diagnostic value of elastography, either alone or in combination with conventional ultrasound, in diagnosing thyroid cancer.

2. Scientific and practical significance

2.1. Scientific significance

Thyroid nodules is a common endocrine disorder in clinical practice. It is important to determine the benign or malignant nature

of thyroid nodules through non-invasive procedures before deciding to use FNA and histopathology.

The development of thyroid elastography (Rago's score and elastography indicators) and the combination with conventional thyroid ultrasound are superior non-invasive diagnostic methods in evaluating the benign and malignant nature of thyroid nodules.

2.2. Practical significance

The combination of thyroid elastography and conventional thyroid ultrasound has provided diagnostic and predictive values for thyroid cancer, contributing to the diagnostic practice.

Chapter 1

LITERATURE REVIEW

1.1. OVERVIEW OF THYROID NODULES

1.1.1. Epidemiology of thyroid nodules

Physical examination with palpation may show a prevalence of 4% to 7% of thyroid nodules. However, with high-resolution ultrasound, this proportion can be as high as 67%.

1.1.2. Major causes of thyroid nodules

Iodine deficiency, benign etiology, malignant etiology

1.1.3. Classification of thyroid nodules

Multinodular thyroid, single nodules, carcinoma thyroid, incidental nodules.

1.1.4. Clinical characteristics of thyroid nodules

While most patients with thyroid nodules may not experience any symptoms, some may have difficulty swallowing, difficulty breathing due to compression. Other symptoms related to thyroid cancer include pain in the thyroid, hoarseness, rapid enlargement of thyroid nodules and enlarged cervical lymph nodes.

1.1.5. Risk factors for thyroid nodules

1.1.6. Diagnosis of thyroid nodules

Laboratory tests

- TSH and thyroid hormones, Calcitonin
- Thyroid peroxidase antibodies (anti TPO)

- Thyroglobulin (Tg) and Anti-Thyroglobulin (Anti Tg)
- Molecular markers

Conventional thyroid ultrasound

Cytopathologic diagnosis

WHO Classification of Thyroid Neoplasms 2022

Thyroid scintigraphy

Computed tomography, magnetic resonance imaging;

18-FDG PET

1.1.7. Some major problems in the treatment of thyroid nodules

1.2. THYROID ELASTOGRAPHY

1.2.1. Principles

1.2.2. Elastographic imaging of the thyroid nodule

- Real-time strain elastography (RTE) of thyroid nodules

Mostly based on the 4-point Asteria or the 5-point Rago. The results are displayed through a color elastography map.

- Semi-quantitative evaluation of thyroid nodules with strain elastography:

- + Area ratio (AR)

- + Strain ratio (SR): measures the deformation of the nodule (A) and the deformation of the normal adjacent tissue (B), SR is B/A.

- Shear wave elastography (SWE)

- + Point shear wave elastography (p-SWE)

- + 2D shear wave elastography (2D-SWE):

Elastography imaging are displayed as color maps, with available quantitative measure of shear wave velocity (m/s) or Young's modulus (kPa) represented by EI.

1.3. RESEARCH RELATED TO THYROID NODULES IN VIETNAM AND ABROAD

1.3.1. The World

Studies have been conducted on both qualitative and semi-quantitative elastography, including works by Moon (2012), Afifi (2017), and Okasha (2020).

Additionally, there are several studies on 2D-shear wave elastography, such as those conducted by Zhao (2019) and Moraes (2019).

Research has also been performed on the combination of conventional ultrasound with elastography, such as that by Kwak (2014) and Liu (2017).

However, at present, limited research has been conducted on the combination of ACR-TIRADS 2017 and Rago's score, strain ratio, and 2D-shear wave elastography.

1.3.2. Vietnam

Several studies have utilized the 4-point Asteria and strain ratio, including Bui Dang Phuong Chi (2016) and Pham Thi Dieu Huong (2017). However, there is currently no domestic research on the study of 5-point Rago's score

In terms of quantitative elastography, there are some studies on thyroid nodules that have utilized the ARFI technique, such as the one by Vo Mai Khanh and Dau Thi My Hanh (2018). However, at present, there has been no research conducted in Vietnam on quantitative elastography of thyroid nodules using 2D-shear wave elastography.

Chapter 2 METHODOLOGY

2.1. RESEARCH SUBJECTS

2.1.1. Inclusion criteria

The study included patients who had been diagnosed with thyroid nodules indicated surgery, treated as inpatients at the Oncology Center - Hue Central Hospital and had given their consent to participate in the study. Surgery was performed for patients with thyroid nodules who presented at least one of the following signs: tracheal and esophageal compression manifested by difficulty breathing and swallowing, cosmetic reasons due to enlarged nodule, rapid progressive nodule in size, or suspicion of malignancy or malignant on ultrasound.

2.1.2. Exclusion criteria

Patients who met any of the following criteria would be excluded from the study: underwent thyroid medical treatment or thyroid surgery before; underwent FNA of the thyroid nodule before testing conventional thyroid ultrasound and thyroid elastography; suffering from acute comorbidity (acute infection, acute stroke, etc.); had suspicion of thyroiditis; suffering from severe chronic diseases (heart failure, chronic obstructive pulmonary disease); diagnosed with metastatic cancer that had been treated with radiation or chemotherapy; simple thyroid cyst (without any solid part on conventional ultrasound).

2.2. RESEARCH METHODOLOGY

2.2.1. Study design

Cross-sectional study

2.2.2. Research setting and time

The study was conducted at the Oncology Center - Hue Central Hospital. Data collection was carried out from 4/2018 to 7/2020.

2.2.3. Sample size and sampling method

The sample size of the study was estimated based on the following formula: $n = z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{d^2}$

In which:

$z_{(1-\alpha/2)} = 1.96$ with $\alpha = 0.05$,

p: sample proportion, which was 43.8% for the malignancy rate of thyroid nodules with the study by Bui Dang Phuong Chi et al. 2016.

d: margin of error, which was 0.1.

Applying above formula to this study, the minimum required sample size was 94 patients. The actual sample size collected was 102 patients.

2.2.4. Research procedure

- (1) Examination to detect clinical characteristics (before surgery).
- (2) FT4 and TSH were measured using a competitive radioimmunoassay method with the Cobas 8000 at the Biochemistry Department of Hue Central Hospital (before surgery).

(3) Measuring Tg and anti-Tg by a radioimmunoassay method with Gamma Probe at the Nuclear Medicine Department of Hue Central Hospital (before surgery).

(4) Conventional thyroid ultrasound with Samsung RS85 using L3-12 MHz and LA2-9MHz linear-array transducers (before surgery).

(5) Thyroid Elastography with Samsung RS85 with Linear L3-12 MHz (SE measurement) and LA2-9MHz (SWE measurement) probes (before surgery). The procedure was as follows:

- *Strain Elastography (SE)*

+ Evaluate the elasticity of the thyroid nodule on color elastography images according to the Rago criteria (5 levels).

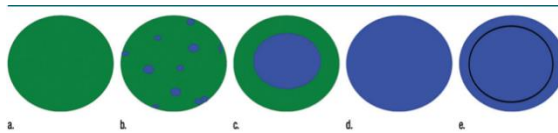


Figure 2.10: Elastography scores according to Rago criteria

(a, b, c, d, e corresponding to the score of 1 to 5), where green color representing the soft area and blue color representing the hard area.

+ Calculated the strain ratio using two regions of interest (ROIs) of the same size and depth, one in the nodule (A) and one in the adjacent tissue (B). The B/A strain ratio would be displayed on the screen.

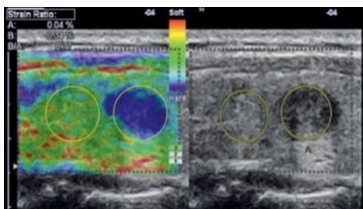


Figure 2.11: Method to calculate strain ratio

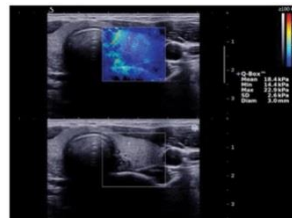


Figure 2.12: Results of measurement by 2D Shear wave

- *Shear Wave Elastography (SWE)*

+ Use the 2D-shear wave technique, the result information was shown by a color map obtained by elastography which was overlaid

on the B-mode image (the harder the tissue, the darker the color). Measure the shear wave velocity (m/s) by placing the ROI on the color map. The measured results include minimum, maximum, mean, and standard deviation. Our study used the mean value.

- + Place the ROI on the hardest position of the nodule, the shear wave velocity (m/s) would be displayed.

- + Similarly, place the ROI on the adjacent thyroid tissue.

(6) Recorded the histopathological results after surgery.

2.2.5. Study variables

2.2.5.1. General characteristics of the study subjects

- Age: in years, divided into age groups <40, 40-60, >60.
- Sex: male or female.
- Blood pressure, heart rate: systolic-diastolic blood pressure, hypertension, tachycardia (≥ 90 beats/min)

2.2.5.2. Clinical characteristics

- Pain at the thyroid gland.
- Rapid growth of nodule.
- Difficulty breathing.
- Difficulty swallowing.
- Hoarseness.
- Large cervical lymph nodes.

2.2.5.3. Quantification of serum FT4, TSH

- FT4 increased when >22 pmol/l and decreased when <12 pmol/l.
- TSH increased when >4.94 μ IU/l and decreased when <0.35 μ IU/l.

2.2.5.4. Quantification of serum Thyroglobulin (Tg) and Anti-Thyroglobulin (Anti-Tg)

- Tg increased when >50 ng/ml and decreased when <2 ng/ml.
- Anti-Tg increased when ≥ 70 IU/ml.

2.2.5.5. Conventional thyroid ultrasound

- Thyroid volume (cm^3) = right lobe volume + left lobe volume.
- The volume of each lobe was calculated according to the formula:

$$V(\text{cm}^3) = a \times b \times c \times \pi/6$$

Where a, b, c (cm) represented the 3-dimensional sizes of the thyroid lobe. The thyroid volume was divided into three groups: $<10 \text{ cm}^3$, $10-18 \text{ cm}^3$, $>18 \text{ cm}^3$.

- Number of thyroid nodules: selected only one nodule per patient (select the most suspicious nodule based on ultrasound).

- Location of the thyroid nodule: Indicated if the nodule was in the right lobe, left lobe, or isthmus.

- Echogenicity: Hyperechoic, isoechoic, hypoechoic, or markedly hypoechoic.

- Halo sign: If there was a clear, circumferential hypoechoic rim surrounding the entire nodule, indicated "Halo (+)". If there was no such rim, indicated "Halo (-)".

- Margin features of the thyroid nodule: smooth or irregular border (or if the nodule had multiple lobes) or extrathyroidal extension.

- Height-to-width ratio of the thyroid nodule: > 1 or ≤ 1 .

- Calcification of the thyroid nodule: no calcification, peripheral calcification, coarse calcification, or microcalcification.

- Vascularity of the thyroid nodule: no vascularity, peripheral vascularity, central vascularity (or both peripheral and central).

- ACR TI-RADS Risk Stratification for thyroid nodules with risk categories TIRADS 1, 2, 3, 4, and 5 (from benign to highly suspicious).

2.2.5.6. Thyroid Elastography

- Rago's score for thyroid nodule

- Strain ratio (SR): the ratio between the deformation of the thyroid tissue adjacent to the nodule and the nodule itself.

- Shear wave velocity (measured in m/s) of the thyroid nodule.

- Shear wave velocity (measured in m/s) of the adjacent thyroid tissue.

2.2.5.7. Postoperative pathology of thyroid nodule

- Benign: adenomas, colloid nodule, chronic inflammatory.

- Malignant: Papillary carcinoma.

2.2.6. Data analysis

We used SPSS 20.0 software to enter and analyze data.

Categorical variables are presented by frequency (n) and percentage (%). Differences in proportions between two study groups were compared using Chi-square test (χ^2) or Fisher's exact test. Quantitative variables were described by mean and standard deviation if the variable is normally distributed or median and quartile range, minimum and maximum values if not. We used t-test or Mann-Whitney test to compare means of two groups, depending on whether the variable was normally distributed or not, respectively. Correlation between two quantitative variables was evaluated by Pearson's correlation coefficient (r) or Spearman's rank correlation coefficient (r_s).

ROC curve analysis was conducted to determine the predictive value of ultrasound elastography indices for thyroid cancer using the area under the ROC curve (AUC). We also calculated sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) corresponding to cut-off points.

A test was considered statistically significant when the p-value was less than 0.05.

2.2.7. Limitation of error

The questionnaire was designed and pilot tested before data collection. Experienced and qualified physicians performed laboratory tests, ultrasound, and histopathological diagnosis.

2.2.8. Research Ethics

The research proposal was approved by the Ethics Committee of Hue University of Medicine and Pharmacy. The study's objectives were clearly explained to the study participants, who voluntarily agreed to participate in the research. Participants retained the right to withdraw from the study at any point. Patient information was solely used for research purposes.

Chapter 3

RESULTS

3.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF STUDY POPULATION

The mean age of the study sample was 45.9 ± 13.6 , with the youngest participant being 15 and the oldest being 75. The age group of 40-60 accounted for the highest proportion (53.9%) and the female-to-male ratio was 8.3.

3.2. CLINICAL AND SUBCLINICAL (BIOCHEMICAL, IMMUNOLOGICAL) FEATURES, CONVENTIONAL ULTRASOUND, ELASTOGRAPHY AND HISTOPATHOLOGICAL RESULTS IN PATIENTS WITH THYROID NODULES WHO WERE INDICATED AND UNDERWENT SURGERY

3.2.1. Clinical, biochemical and immunological features

- Clinical features: The highest reported symptom was difficulty swallowing at 36.3% while the lowest was pain in the thyroid gland at 4.9%.

- Changes of biochemical and immunological measurements:

- + The proportions of increased and decreased FT4 among participants were both 1.0%, while those of TSH were 1.0% and 3.0%, respectively.

- + The prevalence of increased Tg was 22.8% and that of decreased Tg was 6.5%.

- + The proportion of participants with increased anti-Tg level was 19.6% and those with increased both Tg and Anti-Tg was 2.2%.

3.2.2. Conventional thyroid ultrasound imaging

- 72.5% of cases were identified as Halo (-).

- The majority of cases (62.7%) were found to have hypoechoic nodules.

- Thyroid nodules with uneven borders accounting for 37.3% of cases.

- The height-to-width ratio ≤ 1 was the most common, accounting for 68.6% of cases.

- Among thyroid nodules with calcification, microcalcification accounts for the highest rate of 40.2%.

- Increased central vascularity in thyroid nodules accounted for the highest at 56.9% of cases.

3.2.3. Rago's score và Elastography indicator

- Rago of 4 and 5 accounted for 22.5% and 20.6% of cases, respectively.

- The mean strain ratio (SR) was 3.87 ± 2.31 ; $SR > 3,5$ accounted for 48.0%.

- The mean shear wave velocity was 3.41 ± 1.14 m/s.

- The mean adjacent tissue velocity was 2.10 ± 0.41 m/s.

3.2.4. Histopathological results of thyroid nodules after surgery

- Malignant thyroid nodules accounted for 51.0% of all cases, and all were papillary carcinomas.

- Among the benign thyroid nodules, adenomas accounted for the highest proportion at 26.5%.

3.2.5. Comparison of pathological results with immunology and TIRADS classification

- There was no significant difference between malignant and benign thyroid nodules in terms of the proportion of increased Tg ($p > 0.05$), the proportion of increased Anti-Tg ($p > 0.05$), and the proportion of increased both Tg and Anti-Tg ($p > 0.05$). However, there was a significant difference between the two in terms of the proportion of TIRADS 4 ($p < 0.05$) and TIRADS 5 ($p < 0.05$).

- The TIRADS classification has the following diagnostic values for thyroid cancer:

- + TIRADS 4 had a sensitivity of 5.8%, specificity of 76.0%, PPV of 20.0%, and NPV of 43.7%.

- + TIRADS 5 had a sensitivity of 94.2%, specificity of 98.0%, PPV of 98.0%, and NPV of 94.2%.

3.2. DIAGNOSTIC VALUES OF ELASTOGRAPHY USING ALONE AND COMBINED CONVENTIONAL ULTRASOUND IN THYROID CANCER

3.2.1. Diagnostic value of elastography in thyroid cancer

- The study found that there was a significant difference between malignant and benign nodules in terms of the Rago's score, specifically for Rago 4 ($p < 0.05$), Rago 5 ($p < 0.05$), and Rago ≥ 4 ($p < 0.05$).

- The diagnostic value of Rago's score for thyroid cancer.

+ For Rago 4, the sensitivity was 42.3%, specificity was 98.0%, PPV was 95.7%, and NPV was 62.0%.

+ For Rago 5, the sensitivity was 40.4%, specificity was 100.0%, PPV was 100.0%, and NPV was 61.7%.

+ Rago ≥ 4 had a sensitivity of 82.7%, specificity of 98.0%, PPV of 97.7%, and NPV of 84.5%.

Table 3.10: Predictive values of elastography indicators for thyroid cancer

Indicator	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (95%CI)	p
Strain ratio	≥ 3.92	73.1	98.0	0.93 (0.87-0.97)	<0.001
Shear wave velocity	≥ 3.1	92.3	80.0	0.92 (0.85-0.96)	<0.001
Adjacent tissue velocity	≥ 2.2	38.5	70.0	0.52 (0.42-0.62)	0.673

Table 3.11: Predictive values of strain ratio, shear wave velocity combined with Rago's score for thyroid cancer

Indicator		Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (95%CI)	p
Rago 3	Strain ratio	≥ 3.7	93.0	45.7	0.59 (0.48 - 0.68)	0.362
	Shear wave velocity	≥ 4.4	100.0	18.5	0.55 (0.45 - 0.65)	0.828
Rago 4	Strain ratio	≥ 3.17	100.0	54.4	0.78 (0.68 - 0.85)	<0.001
	Shear wave velocity	≥ 2.9	100.0	46.8	0.77 (0.67 - 0.85)	<0.001
Rago 5	Strain ratio	≥ 3.8	95.2	72.8	0.87 (0.78 - 0.93)	<0.001
	Shear wave velocity	≥ 3.05	100.0	51.9	0.81 (0.72 - 0.88)	<0.001

3.3.2. Diagnostic value of elastography combined with conventional ultrasound for thyroid cancer

Table 3.14: Predictive values of elastography indicators combined with TIRADS classification for thyroid cancer

Indicator		Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (95%CI)	p
TIRADS 4	Strain ratio	≥ 3.92	93.3	43.7	0.60 (0.49-0.69)	0.216
	Shear wave velocity	≥ 3.6	86.7	47.1	0.63 (0.53-0.73)	0.100
TIRADS 5	Strain ratio	≥ 3.92	76.0	98.1	0.93 (0.86-0.97)	<0.001
	Shear wave velocity	≥ 3.43	86.0	88.5	0.93 (0.87-0.97)	<0.001

Table 3.16: Diagnostic values of TIRADS classification combined with Rago's score for thyroid cancer

	Specificity (%)	PPV (%)
TIRADS 5	98.0	98.0
TIRADS 5 + Rago 4	100.0	100.0
TIRADS 5 + Rago 5	100.0	100.0
TIRADS 5 + Rago ≥ 4	100.0	100.0

Comment:

- TIRADS 5 has both specificity and PPV of 98.0%.
- Combining TIRADS 5 with Rago 4, Rago 5 , Rago ≥ 4 achieved both specificity and PPV of 100.0%.

Table 3.17: Association of TIRADS classification, Rago's score, strain ratio, shear wave velocity and thyroid cancer (Logistic regression model)

Characteristics		Univariate logistic regression model		Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
		Crude OR (95%CI)	p	Adjusted OR (95%CI)	p	Adjusted OR (95%CI)	p	Adjusted OR (95%CI)	p
Rago	2	1		1		-		1	
	3	5.7 (1.2 - 27.5)	0.029	3.2 (0.5 - 23.3)	0.241	-	-	3.1 (0.2 - 41.3)	0.383
	4/5	369.8 (41.5 - 3298.5)	<0.001	37.8 (2.7 - 526.6)	0.007	-	-	2.8 (0.1 - 110.3)	0.582
TIRADS	2/3/4	1		-		1		1	
	5	800.3 (80.4 - 7963.1)	<0.001	-	-	139 (9.8 - 1982.1)	<0.001	112.4 (5.3 - 2367.2)	0.002
Strain ratio		7.5 (3.4 - 16.6)	<0.001	2.1 (0.8 - 5.1)	0.122	3.8 (1.03 - 14.3)	0.045	3.1 (0.7 - 14.3)	0.138
Shear wave velocity		11.6 (4.6 - 28.9)	<0.001	3.4 (1.1 - 9.9)	0.027	1.5 (0.5 - 4.7)	0.442	1.5 (0.5 - 5)	0.495

Comment: TIRADS 5 has the highest diagnostic value for thyroid cancer among TIRADS classification, Rago's score, strain ratio, shear wave velocity;

Chapter 4

DISCUSSION

4.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF STUDY POPULATION

The study sample had an average age of 45.9 ± 13.6 , which is lower than the average age in the study by Nguyen Khoa Dieu Van in Vietnam (47.6 ± 12.06) and the study by Sebastián-Ochoaa in Spain (average age of 48.6 in 658 patients with thyroid nodules). The female-to-male ratio in this study was 8.3, consistent with the worldwide literature that indicates thyroid nodules are more common in females than males.

4.2. CLINICAL AND SUBCLINICAL (BIOCHEMICAL, IMMUNOLOGICAL) FEATURES, CONVENTIONAL ULTRASOUND AND ELASTOGRAPHY IN PATIENTS WITH THYROID NODULES WHO WERE INDICATED AND UNDERWENT SURGERY

4.2.1. Clinical Features

Our study found that patients had a relatively low proportion of clinical features, which is consistent with other studies conducted in Vietnam. For example, Vu Bich Nga's study (2013) with 339 patients showed very few and low proportions of clinical symptoms, including dysphagia (5.3%), cervical lymph nodes (1.5%), pain (0.9%), dyspnea (0.9%), and hoarseness (0.2%). However, Afifi's study (2016) reported more clinical signs, such as the presence of painless neck swelling (52%), compression manifestation (18%), hoarseness of voice (4%), and toxic manifestations (4%); 22% of patients were asymptomatic.

4.2.2. Changes in biochemical indicators

In our study, the proportion of nodules with increased or decreased FT4 and TSH levels was very low. This suggested that

most euthyroid nodules were present, which was consistent with the findings of authors both in and outside of Vietnam.

4.2.3. Changes in immunological indicators

In our research, we found that 22.8% of participants had increased Tg levels and 19.6% had increased anti-Tg levels. These percentages were higher than the results reported by Nguyen The Thanh (who studied 48 patients suspected of having thyroid cancer through ultrasound-guided FNA), which showed that only 6.3% of participants had increased Tg levels and 8.3% had increased anti-Tg levels.

4.2.4. Conventional thyroid ultrasound imaging

Overall, our study found a relatively high proportion of features related to malignant thyroid nodules: absence of halo (72.5%), hypoechoic appearance (62.7%), irregular margins (37.3%), taller-than-wide shape (31.4%), and microcalcification (40.2%). This can be explained by the relatively high proportion of thyroid cancer nodules in our study (51%).

4.2.5. Rago'score and elastography indicators

Rago'score

Our study found that the percentage of nodules with Rago's score of 4 and 5 (43.1%) was higher than in Afifi's study (32%). This difference can be explained by the higher proportion of malignant thyroid nodules in our sample.

Strain Ratio (SR)

In our study, the proportion of nodules with $SR > 3.5$ was 48%, which was higher than the proportion found in Bui Dang Phuong Chi's study (39.3%). This difference was due to the higher proportion of malignant thyroid nodules in our sample, and SR is an index used to evaluate the hardness of thyroid nodules.

Shear Wave Velocity

The shear wave velocity in our study was 3.41 ± 1.14 m/s, which is similar to the result reported in Liu's study (which included 313 thyroid nodules, with 194 malignant and 119 benign nodules), showing a shear wave velocity of 3.37 ± 0.74 m/s.

Adjacent Tissue Velocity

Our study indicated a velocity of 2.1 ± 0.41 m/s for adjacent tissue. When compared to normal thyroid tissue in some foreign studies, adjacent tissue can be either softer or harder.

4.2.6. Pathological results of thyroid nodules

Our study showed that 51.0% of nodules were malignant, and all were papillary carcinoma. Our results were similar to Vu Bich Nga's study, which showed that 100.0% of malignant nodules were papillary carcinoma. This is consistent with literature, as papillary carcinoma is the most common type of thyroid cancer.

4.2.7. Comparison of pathological results with immunological features and the 2017 ACR-TIRADS classification

Our study found no significant difference in the proportion of increased Tg, increased anti-Tg, or increased both Tg and anti-Tg levels between patients with malignant and benign nodules. This aligns with the findings of previous studies and experts, such as Nguyen The Thanh's study (2019) with 48 patients with suspected thyroid cancer by ultrasound-guided FNA, which found that Tg and anti-Tg tests were not useful for diagnosing thyroid cancer. Likewise, Do Trung Quan suggested that anti-Tg testing should only be performed in patients with clinical symptoms and ultrasound suggestive of thyroiditis, and Tg testing was not indicated in cases of thyroid nodules. Nguyen Hai Thuy noted that increased Tg was an important sign of differentiated thyroid cancer, but it could also be elevated in thyroid adenoma. Tg testing was useful for postoperative follow-up and evaluating recurrence.

Our study also revealed that a TIRADS 5 had a very high diagnostic value for thyroid cancer, with sensitivity of 94.2%, specificity of 98.0%, PPV of 98.0%, and NPV of 94.2%. This outperforms the results of other TIRADS studies, such as Tran Thi Ly's study (2019) with sensitivity of 95.5%, specificity of 73.0%, NPV of 87.3%, and PPV of 89.4%, or Liu's study (2017) with sensitivity of 89.69%, specificity of 88.24%, PPV of 92.55% and NPV of 84.0%.

4.3. DIAGNOSTIC VALUES OF ELASTOGRAPHY USING ALONE AND COMBINED WITH CONVENTIONAL ULTRASOUND FOR THYROID CANCER

4.3.1. Diagnostic value of elastography for thyroid cancer

4.3.1.1. Comparison of pathological results with Rago's score

In our study, a Rago of ≥ 4 had a specificity of 98.0% and a PPV of 97.7%. This was higher than the results of Moon's study with a specificity of 95.3%, and PPV of 28.0% and Liu's study with a specificity of 84.4% and PPV of 61.2%.

The Rago's score indicates the number and location of hard areas of the thyroid nodule on a color elastography map. Our study found that Rago of 4 (specificity 98.0%) and 5 (specificity 100.0%) were highly specific for malignancy, which is consistent with the characteristics of Rago's score 4 and 5.

Thus, the diagnostic values of Rago 4, Rago 5, and Rago ≥ 4 were very high for the differentiation diagnosis of thyroid cancer.

4.3.1.2. Predictive value of strain ratio for thyroid cancer

Our study revealed that the strain ratio (SR) at the cut-off value of 3.92 exhibited a sensitivity of 73.1% and a specificity of 98.0%. In comparison to Ning's research, the SR at the cut-off point of 4.23 had an sensitivity of 81.8% and specificity of 82.9%, while Lyshchik found that SR at the cut-off point of 4.00 had an sensitivity of 82.0%

and specificity of 96.0%. Although our results indicate a lower cut-off value, our findings also showed a higher and very strong specificity, indicating that 3.92 is a valuable indicator for diagnosing thyroid cancer.

4.3.1.3. Predictive value of shear wave velocity for thyroid cancer

In this study, we utilized a new quantitative technique called the 2D-shear wave technique, which is highly objective and can determine the hardest location to measure based on the 2D color elastography map. We recorded the shear wave velocity at the cut-off point of 3.1 m/s, which had a sensitivity of 92.3% and a specificity of 80.0%. Our findings were compared to those of Bhatia and Liu, who used different cut-off point of 3.45 m/s và 3.65 m/s, had lower sensitivity (77.0% and 66.0%). Our study found that the value of 3.1 m/s is valuable for screening and is specific to thyroid cancer. This value can be used for practical diagnosis.

4.3.1.4. Diagnostic value of strain ratio, shear wave velocity combined with Rago's score for thyroid cancer

Currently, there are no existing studies that combine strain ratio or shear wave velocity with Rago's score for diagnosis of thyroid cancer. Our study yielded the following results: a Rago of 4 and a strain ratio at the cut-off point of 3.17 had a sensitivity of 100.0% and specificity of 54.4%; a Rago of 4 and a shear wave velocity at the cut-off point of 2.9 m/s had a sensitivity of 100.0% and specificity of 46.8%; a Rago of 5 and a strain ratio at the cut-off point of 3.8 had a sensitivity of 95.2% and specificity of 72.8%; a Rago of 5 and a shear wave velocity at the cut-off point of 3.05 m/s had a sensitivity of 100.0% and specificity of 51.9%.

Our study found that these combinations had low specificity but very high sensitivity. Therefore, the combination of Rago's score with elastography indicators can be applied as a screening test for thyroid cancer during clinical diagnostic practice.

4.3.1.5. Summary of the diagnostic values of elastography for thyroid cancer

Rago's score 4 and 5 demonstrated very high specificity (98.0 and 100.0%, respectively). Strain ratio had a relatively high sensitivity (73.1%) and also demonstrated very high specificity (98.0%). Shear wave velocity had very high sensitivity (92.3%) and high specificity (80.0%). When Rago score 4 or Rago 5 were combined with strain ratio and shear wave velocity, very high sensitivity was achieved (ranging from 95.2-100.0%).

Based on these results, ultrasound elastography demonstrated high diagnostic value in our study and was consistent with other studies such as Dighe MK (2014), which suggested that SWE was becoming a standard technique for the thyroid gland. Moraes (2019) found that elastography was a useful tool for stratifying the risk of thyroid nodules, while Zhao (2019) pointed out that elastography could determine which thyroid nodules could be monitored without FNA or surgery. Cantisani et al. (2022) demonstrated that elastography could be used regularly to stratify the risk of malignancy for thyroid nodules.

4.3.2. Diagnostic value of combination of elastography and conventional ultrasound for thyroid cancer

4.3.2.1. Predictive value of elastography indicators combined with the 2017 ACR-TIRADS classification for thyroid cancer

Our study demonstrated that combining TIRADS 5 with strain ratio at a cut-off point of 3.92 had a sensitivity of 76.0% and specificity of 98.1%. Combining TIRADS 5 with shear wave velocity at a cut-off point of 3.43 m/s had a sensitivity of 86.0% and specificity of 88.5%. To our knowledge, there are no existing studies on the predictive values of this combination for thyroid cancer.

4.3.2.2. Diagnostic value of combination of elastography and conventional ultrasound for thyroid cancer

According to our study, TIRADS 5 had a diagnostic value with both specificity and PPV of 98%. When combined with Rago's scores of 4 or 5, or Rago's scores greater than or equal to 4, the specificity and PPV were both 100%.

Our study, elastography (using Rago's score, strain ratio, and shear wave velocity) combined and compared with conventional ultrasound, we found that elastography is an additional tool that can improve the effectiveness of conventional ultrasound in diagnosing thyroid cancer. Our results are consistent with those of other authors, such as Monpeyssen (2013) and Dighe (2014), who found that elastography was an additional parameter that improved the PPV of conventional ultrasound, providing more stringent criteria to determine the characteristics of thyroid cancer. KwaK (2014) noted that in clinical practice, the final diagnosis was often based on the combination of conventional ultrasound and elastography.

Afifi (2016) found that the combination of elastography and conventional ultrasound showed superior effectiveness in distinguishing benign and malignant thyroid nodules compared to conventional ultrasound alone. Liu (2017) suggested that combining SWE and TIRADS could be used as a simple tool for accurately stratifying the risk for thyroid nodules and may assist clinicians in making surgical decisions. Prajapat (2019) noted that real-time elastography, when used in conjunction with conventional ultrasound, reduced unnecessary surgeries. Pham Thi Dieu Huong (2017) also found that combining elastography with 2D ultrasound and TIRADS classification provided better results.

CONCLUSION

Based on a study of 102 patients with 102 thyroid nodules who indicated and underwent surgery at Hue Central Hospital between April 2018 and July 2020, we draw the following conclusions:

1. Clinical and subclinical features (biochemistry, immunology), conventional ultrasound, elastography and pathological results

- The most common symptom of patients with thyroid nodules was difficulty swallowing, present in 36.3% of cases. There was a statistically significant difference between malignant and benign nodules in terms of the proportion of large cervical lymph nodes, rapid growth of thyroid nodule, and hoarseness.

- The proportion of decreased FT4 and increased TSH was very low (1%).

- There was no statistically significant difference in the proportion of increased Tg, increased Anti-Tg, and increased both Tg and Anti-Tg between the group of patients with malignant nodules and the group of patients with benign nodules.

- The proportion of thyroid nodules with Halo (-) was 72.5%, hypoechoic was 62.7%, irregular margin was 37.3%, taller-than-wide shape was 31.4%, microcalcification was 40.2%, increased central vascularity was 56.9%.

- According to the 2017 ACR-TIRADS, TIRADS 5 had a diagnostic value for thyroid cancer with sensitivity of 94.2%, specificity of 98.0%, PPV of 98.0%, and NPV of 94.2%.

- The proportion of Rago's score 4 and Rago's score 5 was 22.5% and 20.6%, respectively.

- The average strain ratio, shear wave velocity, and adjacent thyroid tissue velocity were 3.87 ± 2.31 , 3.41 ± 1.14 m/s and 2.10 ± 0.41 m/s, respectively.

- Of all nodules, 51.0% were thyroid cancer, which were all papillary carcinoma.

2. Diagnostic value of elastography alone and in combination with conventional ultrasound for thyroid cancer

Diagnostic value of elastography for thyroid cancer

- Rago's score 4 and Rago's score 5 had a specificity of 98.0% and 100.0%, respectively.

- The strain ratio at the cutoff point of 3.92 had a sensitivity of 73.1% and specificity of 98.0%.

- The shear wave velocity at the cutoff point of 3.1 m/s had a sensitivity of 92.3% and specificity of 80.0%.

- The combination of Rago's score 4 with strain ratio (cutoff point of 3.17) and shear wave velocity (cutoff point of 2.9 m/s) both had a sensitivity of 100.0%.

- The combination of Rago's score 5 with strain ratio (cutoff point of 3.8) and shear-wave velocity (cutoff point of 3.05 m/s) had a sensitivity of 95.2% and 100.0%, respectively.

Diagnostic value of combination of elastography and conventional ultrasound for thyroid cancer

- The combination of TIRADS 5 with strain ratio (cutoff point of 3.92) and shear wave velocity (cutoff point of 3.43 m/s) had a sensitivity and specificity of 76.0% and 98.1%; 86.0% and 88.5%, respectively.

- The combination of Rago's score 4 and Rago's score 5 with TIRADS 5 had a diagnostic value for thyroid cancer with both specificity and positive predictive value reaching 100.0%.

- Elastography provides additional value to conventional ultrasound in the diagnosis of thyroid cancer.

RECOMMENDATION

Based on the study's findings, we recommend the following:

It is crucial to use elastography as a supplement to conventional ultrasound in diagnosing malignant thyroid nodules.

**LIST OF RELATED SCIENTIFIC WORKS
THAT HAD BEEN PUBLISHED**

1. Nguyen Trung Hung, Nguyen Hai Thuy, Nguyen Phuoc Bao Quan (2020), “Serum thyroglobulin and anti thyroglobulin levels in patients with thyroid nodules”, *Journal of Medicine and Pharmacy*, 6 (10), pp.73-78.
2. Nguyen Trung Hung, Nguyen Hai Thuy, Nguyen Phuoc Bao Quan (2020), “Combination of sonoelastography scores and TIRADS for the diagnostic assessment of papillary thyroid cancer”, *Vietnam Medical Journal*, (495), pp.129-136.