

# TỶ LỆ ÂM TÍNH GIẢ CỦA CHẨN ĐOÁN TẾ BÀO HỌC CHỌC HÚT(FNA) Ở NHỮNG BỆNH NHÂN CÓ NHÂN GIÁP LỚN HƠN HOẶC BẰNG 4CM ( $\geq 4\text{cm}$ )

Trần Hòa(\*)

## **Tóm tắt:**

1/ **Đặt vấn đề:** FNA đã được thừa nhận là một phương pháp có giá trị trong việc đánh giá nhân giáp. Trong những trường hợp bệnh nhân có nhân giáp lớn  $\geq 4\text{ cm}$  FNA vẫn còn gặp một số khó khăn kết quả chẩn đoán lành tính vẫn còn nhiều tranh cãi. Chúng tôi làm nghiên cứu này với mục đích tìm kiếm tỉ lệ âm tính giả trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp ở những nhân giáp  $\geq 4\text{cm}$  nhằm rút ra kinh nghiệm để giúp lâm sàng có hướng xử trí tốt cho bệnh nhân

2/ **Phương pháp và đối tượng nghiên cứu:** Hồi cứu và mô tả cắt ngang trên các hồ sơ bệnh nhân có nhân giáp  $\geq 4\text{cm}$  có kết quả tế bào học lành tính được xác định là ung thư bằng chẩn đoán mô bệnh học từ năm 2013 đến 2016 tại bệnh viện C Đà Nẵng và Bệnh viện Vĩnh Toàn.

3/ **Kết quả:** Ghi nhận được 152 trường hợp ung thư biểu mô tuyến giáp trong số 612 bệnh nhân có nhân giáp  $\geq 4\text{cm}$ . Trong đó 26 trường hợp kết quả tế bào học là lành tính của 152 trường hợp này cho thấy tỉ lệ ung thư trong những nhân giáp  $\geq 4\text{cm}$  là 24,8%, tỉ lệ âm tính giả là 17,1%.

Lứa tuổi bệnh nhân gặp âm tính giả: 60,6% trường hợp  $> 40$  tuổi. Tỉ lệ Nữ: Nam là 2:1. Kích thước tổn thương ung thư có trong nhân giáp 34,6%  $< 1\text{cm}$ , 57,6% : 1-2cm. Tổn thương đa ổ chiếm 34,6%.

Loại mô học chiếm ưu thế là Ung thư biểu mô thể nhú( PTC) trong đó 65,4 % là PTC kinh điển, 30,8% PTC thay đổi nang.

Kích thước u lớn là một trong những nguyên nhân gây khó khăn cho chẩn đoán FNA. Tế bào học lành tính là một vấn đề không thể nhận định chính xác được.

4/ **Kết luận:** Ở những bệnh nhân có nhân giáp lớn  $\geq 4\text{ cm}$ , nguy cơ xảy ra âm tính giả là vấn đề cần lưu ý. Kết quả lành tính của chẩn đoán tế bào học chưa thể coi là một nhận định có độ tin cậy cao, cho nên cần có sự phối hợp với lâm sàng trong việc đánh giá lại tổn thương để có hướng xử trí kịp thời và thích hợp cho bệnh nhân.

THE FALSE NEGATIVE RATE OF FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY (FNA) IN LARGE THYROID NODULES  $\geq 4\text{cm}$  ( GREATER THAN OR EQUAL TO 4cm SIZE)

*Abstract:*

**Background:** Controversy exists regarding the accuracy of FNA in large thyroid nodules, We examined the accuracy of benign FNAC in patients with thyroid nodules greater than or equal to 4cm size ( $\geq 4\text{cm}$ ) who underwent surgical resection and identified featured characteristic og false negative rusults. Our aim to define the false negative rate of FNAC for diagnosing thyroid carcinome in thyroid nodules  $\geq 4\text{cm}$ .

**Methods:** We retrospectively studied on thyroidectomy specimens on from 2013 to 2016 and identified nodules  $\geq 4\text{cm}$  with corresponding benign preoperative FNAC in Hospital C Da Nang and Vinh Toan Hospital.

**Results:** Thyroid carcinome was frequent occurring in 152 of 612 these patients: 24,8%. The false negative rates of FNAC were: 17,1%( 26 of 152 cases) for nodules  $\geq 4\text{cm}$ . The false neagtive rates in these patients including: 60,6% cases have age  $> 40$  years old, Female: Male ratio was 2: 1, the size of lesions manignent in nodules  $\geq 4\text{cm}$ : 34,6%  $< 1\text{cm}$ , 57,6% 1- 2cm. 34,6% multifocal.

Final pathology of the false negative specimens consisted mainly of papillary thyroid carcinoma: 65,4% classics PTC, 30,8% follicular varriant PTC.

Increasing nodules size was difficulty for FNAC. FNAC can be useful in large lesions as it may guide preoperative patients counseling, especially when FNAC is malignant but if benign cytology of these cases has an unacceptably. Resection specifically for diagnosis is necessary and size of nodules  $\geq 4\text{cm}$  should be on independent indecation for resection.

**Conclusion:** In thyroid nodules  $\geq 4\text{cm}$  the results of benign cytology can not yet be used to eliminate the need for surgery altogether.

(\*) Khoa Giải Phẫu Bệnh- Bệnh viện C Đà Nẵng.

Mail: [Tranhoadok@gmail.com](mailto:Tranhoadok@gmail.com). Tell: 0905325858

## I. Đặt vấn đề:

Bứu giáp nhân là tổn thương thường gặp, khám lâm sàng có thể phát hiện từ 5 – 10% ở người lớn, tỉ lệ bệnh có thể còn cao hơn nếu như bệnh nhân được kiểm tra siêu âm, chiếm khoảng 17 – 67%, trong đó 8,7% được ghi nhận là ác tính.

FNA đã được xem như là phương pháp rất có giá trị trong việc đánh giá nhân giáp, nhất là khi có sự phối hợp với siêu âm. Tuy nhiên trong những trường hợp nhân có kích thước  $\geq 4\text{cm}$  trên lâm sàng, sự tiếp cận của FNA trên những bệnh nhân này vẫn có thể gặp khó khăn trong chẩn đoán tế bào học, nguy cơ bỏ sót ung thư vẫn được 1 số tác giả ghi nhận khi có tồn tại một tỉ lệ âm tính giả trước khi bệnh nhân được điều trị. Các nghiên cứu trước đây về vai trò của FNA chưa được đề cập đến chi

tiết về kích thước u có ảnh hưởng như thế nào đến tỉ lệ âm tính và tỉ lệ ung thư trên những nhân giáp  $\geq 4\text{cm}$ .

Nhằm đem lại 1 kết quả có giá trị cho việc điều trị bệnh nhân chúng tôi làm nghiên cứu này nhằm tìm hiểu những tổn thương  $\geq 4\text{cm}$  có ảnh hưởng như thế nào trong chẩn đoán tế bào học để giúp cho lâm sàng có hướng xử trí thích hợp.

## II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

\* Hồi cứu và mô tả cắt ngang

\* Sử dụng hồ sơ bệnh án của những trường hợp FNA lành tính ở những bệnh nhân có nhân giáp  $\geq 4\text{cm}$  có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến giáp tại khoa Giải Phẫu bệnh của Bệnh viện C Đà Nẵng, Bệnh viện Vĩnh Toàn từ năm 2012 – 2017

\* Các trường hợp kết quả FNA là tổn thương dạng nang ( túi tuyến), nghi ngờ ung thư được loại trừ

\* Ghi nhận tuổi, giới, kích thước tổn thương ung thư hiện diện trong u, kết quả mô bệnh học trên bệnh nhân có FNA là âm tính giả

\* Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học thông thường.

III. **Kết quả:** Ghi nhận được 612 trường hợp bệnh nhân có nhân giáp  $\geq 4\text{cm}$

1/ **Tỉ lệ ung thư ghi nhận trên bệnh nhân có nhân giáp  $\geq 4\text{cm}$ :**

152 / 612 trường hợp # 24,8%

2/ **Tỉ lệ âm tính giả: 26/152 tr/hợp # 17,1%**

3/**Giới tính**

NỮ	Nam	t/c
18	8	26
69,2 %	30,8 5	100%

4/ **Tuổi:**

< 30	30- 40	40 – 50	.50
4	6	7	9
15,4%	23,1%	26 %	34,6%

5/ **Vị trí**

THÙY P	THÙY T	t/c
14	12	26
53,8%	46,2%	100%

#### 6/ Kích thước Ung thư trong nhân giáp

< 1cm	1 – 2 cm	➤ 2- 3 cm	➤ 3 cm
9	15	2	0
34,6 %	57,6%	7,7 %	0

#### 7/ Khu trú ung thư

ĐƠN Ổ	ĐA Ổ	t/c
17	9	26
65,4%	34,6 %	100%

#### 8/ Loại mô bệnh học

PTC	FVPTC	➤ FTC	➤ ATC
17	8	0	1
65,4 %	30,8 %	0%	0,4 %

### IV. Bàn luận

#### 1. Tỷ lệ ác tính trên nhân giáp $\geq 4\text{cm}$

Theo Predo tỷ lệ ác tính được ghi nhận trên các bệnh nhân có nhân giáp  $\geq 4\text{cm}$  là 20%[9]. Trong 662 trường hợp mổ cắt thù y có đến 24% ung thư ở những nhân  $\geq 4\text{cm}$  so với 12% nhân  $<4\text{cm}$ [2]. Với 1 nghiên cứu khác tỷ lệ này là 22%. Yếu tố nguy cơ được cho là 20%[6]. Theo ghi nhận của Laura, tỷ lệ này dao động từ 7,2% - 38,6% tùy theo tác giả[6]. Tỷ lệ ung thư được ghi nhận ở cơ sở điều trị của chúng tôi là 24,8% tương đồng với ghi nhận của các tác giả này. Tỷ lệ ác tính theo Kelly có gia tăng theo kích thước khối u:

4 -5,9cm	24% ác tính
6 – 7,9cm	25% ác tính
8 -10cm	57% ác tính

Như vậy, với nhân giáp có kích thước  $\geq 4\text{cm}$  cần lưu ý một tổn thương ung thư đang tồn tại trong đó, nguy cơ ung thư càng cao khi kích thước u càng lớn.

Sự ác tính của tổn thương không thể loại trừ một cách chắc chắn trên những bệnh nhân có nhân giáp lớn [6].

## 2. Tuổi- giới:

Theo một số nghiên cứu cho thấy tỉ lệ bị ung thư giáp được ghi nhận trên những bệnh nhân có nhân  $\geq 4\text{cm}$  hay gặp ở nữ nhiều hơn nam tỉ lệ Nữ : Nam thể hiện 3,5: 1 hoặc 10:6 [5,6,7] tuổi trung bình là 54 tuổi (dao động từ 25-86 tuổi) [4];  $49,6 \pm 14,9$  hoặc  $51,8 \pm 15,5$  [6,7], Ghi nhận của Laura tỉ lệ ác tính trong nhân giáp  $\geq 4\text{cm}$  có xu hướng trẻ hơn bệnh nhân có  $u < 4\text{cm}$  là 52 tuổi so với 56 tuổi và thường gặp ở Nam giới hơn.

Bên cạnh đó, tỉ lệ âm tính giả trong FNA cũng có một mối tương quan đi kèm với tuổi và giới trên những bệnh nhân có nhân giáp  $\geq 4\text{cm}$

. Đối với Jose tỉ lệ này ở bệnh nhân có nhân  $\geq 4\text{cm}$ , trên 50 tuổi là 33,3% [5],. Với Bestep [8] tỉ lệ là 28,7%. Trong khi đó ghi nhận của Wesley : 16,7% xảy ra ở bệnh nhân lớn hơn 55 tuổi và 8% bệnh nhân nhỏ hơn 55 tuổi và 17% xảy ra ở nam so với 10% ở nữ giới [10].

Chúng tôi cũng có ghi nhận tương tự cho thấy tỉ lệ âm tính giả xảy ra ở bệnh nhân  $> 40$  tuổi là 60,6%( trong đó  $> 50$  tuổi chiếm 34,6 %) tổng số bệnh nhân ghi nhận nhưng lại gặp ở nữ giới nhiều hơn

Khả năng bị âm tính giả trong chẩn đoán FNA được nhận thấy nhiều hơn trên những bệnh nhân lớn tuổi có nhân giáp  $\geq 4\text{cm}$ , chủ yếu là  $> 40$  tuổi

## 3. Tỉ lệ âm tính giả trên bệnh nhân có nhân $\geq 4\text{cm}$ :

Theo y văn tỉ lệ âm tính giả trong chẩn đoán FNA tuyến giáp nói chung dao động từ 1 – 5 % không đề cập chi tiết đến kích thước nhân tuy nhiên trong thực tế lâm sàng tỉ lệ âm tính giả được chúng tôi ghi nhận trên những bệnh nhân có nhân  $\geq 4\text{cm}$  khoảng 17% cho thấy có một sự khó khăn nhất định khi làm FNA trên những tổn thương có kích thước như thế

Vấn đề này cũng được các nghiên cứu khác có nhận định như chúng tôi, tỉ lệ âm tính trong những trường hợp nhân  $\geq 4\text{cm}$  cao hơn so với các nhân nhỏ, theo ghi nhận của Kelley[4] tỉ lệ âm tính giả là 16% và tổng hợp từ các tác giả khác tỉ lệ này giao động từ 13 -17% [5].

Kết quả lành tính của FNA không cần thiết phải thay đổi quyết định phẫu thuật của những nhân giáp  $\geq 4\text{cm}$  [5]

Trong nghiên cứu của Jose, Wesley tỉ lệ âm tính giả là 11% - 20% đối với nhân giáp  $\geq 4$  cm, 4,8% - 5% đối với nhân  $< 3$  cm

Bên cạnh đó vẫn còn một số tác giả cho rằng âm tính giả trong những trường hợp này vẫn không có gì thay đổi, vẫn nằm trong bối cảnh chung của FNA  $< 5\%$ : theo Predo tỉ lệ này là 3,6%, độ nhạy là 90%, giá trị dự báo âm tính là 96,4%, Với Berkir là 4,3% [1,9], Tỉ lệ này không đủ cao để đề nghị lấy u làm sinh thiết [8]. Mặc dù có tỉ lệ âm tính giả thấp nhưng giữa 2 nhóm nhân giáp  $\geq 4$  cm và  $< 4$  cm vẫn có sự khác biệt về âm tính giả. âm tính giả trong nhóm  $\geq 4$  cm vẫn cao hơn nhóm  $< 4$  cm: 4,3% so với 1,3% ( $p = 0,09$ ) [1] hoặc 4,7% so với 2,4% [8].

Tuy nhiên, theo Wesley cũng như chúng tôi nhận thấy tỉ lệ âm tính giả thấp trên những nghiên cứu này chưa được thuyết phục vì những mẫu mô của nhân giáp chưa được đánh giá thấu đáo sau khi phẫu thuật: - Predo chỉ đánh giá lại trên 145 trường hợp trong số 742 trường hợp lành tính có kiểm tra lại mô bệnh học - Wesley vẫn cho rằng các tổn thương nhân giáp  $\geq 4$  cm vẫn có tỉ lệ âm tính giả cao và vẫn có ý nghĩa thống kê [10]

#### **4/Vị trí và kích thước tổn thương ung thư có trong nhân giáp**

Tổn thương ở thùy P và thùy T không có sự khác biệt rõ về mặt âm tính giả, tỉ lệ sai sót này đều có thể xảy ra ở 2 thùy khi có nhân giáp lớn: 53,8% so với 46,2%

Những trường hợp âm tính giả được ghi nhận trên những bệnh nhân có nhân giáp  $\geq 4$  cm kích thước tổn thương ung thư không chiếm hết toàn bộ hoặc gần toàn bộ nhân giáp: 92,2% tổn thương ung thư  $\leq 2$  cm trong đó chủ yếu là ở kích thước 1 - 2 cm: 57,6%,  $< 1$  cm: 34,6%, thể hiện đa ổ là 34,6% đơn ổ 65,4%.

Theo nghiên cứu của Kelly tỉ lệ ung thư  $< 1$  cm có trong nhân giáp  $\geq 4$  cm là 16,9% và 21% là tổn thương đa ổ [5], trong khi đó Wesley ghi nhận tỉ lệ ung thư này là 23,1%

Như vậy, khả năng tiến triển thành ung thư trong những nhân giáp lớn được xem như lành tính trước đó vẫn có thể xảy ra cho nên cần thiết phải theo dõi và điều trị kịp thời những bệnh nhân có nhân giáp lớn

#### **5/ Biểu hiện tế bào học trong những nhân giáp $\geq 4$ cm.**

Thời điểm tổng kết đề tài này chúng tôi chỉ ghi nhận tỉ lệ âm tính giả trên những tổn thương có tế bào học lành tính. Chưa áp dụng phân loại Bethesda trong chẩn đoán tế bào học tuyến giáp đối với tổn thương nhân giáp không xác định nên chưa ghi nhận mối liên quan giữa chẩn đoán này với những nhân giáp  $\geq 4$  cm ở cơ sở chúng tôi.

Một số ý văn cho thấy các tác giả đã ghi nhận như sau:

Theo Laura [6]: tỉ lệ ung thư tuyến giáp trong nhân  $\geq 4\text{cm}$  (n=240)

Bethesda category	n (%)	% ác tính
Inadequate	8 (3)	25.0
Benign	125 (43)	10.4
All indeterminate	152 (52)	29.6
FLUS / AUS	72 (25)	20.8
FN	55 (19)	34.5
ON	18 (6)	38.9
SUSP	7 (2)	57.1

Theo Nagihon [8]: tỉ lệ này như sau:

Bethesda category	n (%)	% ác tính
Nondiag	215 (21.3)	6.5
Benign	683 (67.8)	4.7
AUS / FLUS	76 (7.5)	21.1
FN / FNS	15 (1.5)	60
SUSP	12 (1.2)	66.7

*AUS/ FLUS, atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance; FN/ FNS, follicular neoplasm or suspicious for follicular neoplasm. ON, oncocytic neoplasm; SUSP, suspicious for malignancy.*

Qua các kết quả này cho thấy những tổn thương không xác định và không thực sự lành tính ở trên nhân  $\geq 4\text{cm}$  luôn có nguy cơ cao và vẫn tồn tại những tổn thương ung thư trong đó. tỉ lệ âm tính giả cao Theo trích dẫn của Laura[6] tuổi bệnh nhân, kích thước u và tế bào học thuộc nhóm không xác định được coi là yếu tố dự báo có ý nghĩa của ung thư giáp và cho rằng các nhân giáp  $\geq 2,5\text{cm}$  có 39% nguy cơ gia tăng ác tính cho mỗi 1cm tăng lên của kích thước nhân, tuy nhiên khi chỉ đánh giá kích thước nhân đơn độc thì chưa đủ để kết luận kích thước nhân như là yếu tố nguy cơ ác tính

Dựa trên cơ sở này ATA đã đề nghị có chỉ định cắt tuyến giáp toàn phần khi khối u  $\geq 4\text{cm}$  có chẩn đoán tế bào học không xác định [6].

#### 6/ Tính chất mô bệnh học trong nhân $\geq 4\text{cm}$ âm tính giả.

Ghi nhận của chúng tôi 100% trường hợp âm tính giả này có biểu hiện mô học là PTC trong đó có 80% PTC kinh điển khoản 20% PTC có thay đổi nang, ... Trong khi đó mô bệnh học của những trường hợp này, theo nghiên cứu của các tác giả khác cho thấy: PTC có thay đổi nang lại hay gặp chiếm tỉ lệ từ 57% - 67%, FTC: 22% - 25%, các nhóm khác (1%-3,6%) . [6,10].

Sự tiến triển ung thư trong những trường hợp này hầu hết đều thuộc trong nhóm biệt hóa cao nên bệnh nhân có tiên lượng tốt

V/ **Kết luận:** qua 26 trường hợp âm tính giả của FNA được ghi nhận trên 152 trường hợp ung thư giáp của 612 trường hợp bệnh nhân có nhân giáp  $\geq 4$  cm tại BVC Đà Nẵng và BV Vĩnh toàn cho thấy:

- Tỷ lệ mắc ung thư tuyến giáp ở bệnh nhân có nhân giáp  $\geq 4$  cm là 24,8%, tỷ lệ âm tính giả của FNA trong những trường hợp này là 17,1%.
- Khả năng âm tính giả xảy ra ở nữ nhiều hơn nam với tỷ lệ 2:1 và hay gặp ở lứa tuổi  $>40$  với tỷ lệ: 60,6%.
- Tồn thương ung thư trong nhân giáp  $\geq 4$  cm: 34,6%  $< 1$  cm; 57,6%: 1 – 2 cm và 34,6 % đa ổ
- Mô bệnh học hầu hết là PTC trong đó PTC kinh điển: 65,4% PTC thay đổi nang : 30,8%
- Ở những bệnh nhân có nhân giáp lớn  $\geq 4$  cm ,nguy cơ xảy ra âm tính giả là vấn đề cần lưu ý.Kết quả lành tính của chẩn đoán tế bào học chưa thể là nhận định có độ tin cậy cao ,cho nên cần có sự phối hợp với lâm sàng trong việc daasnh giá lại tồn thương để có hướng xử trí kịp thời và thích hợp cho bệnh nhân



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1/ Christopher R- Mc Henry( 2008) – is nodule size on independent predictor of the thyroid malignancy- Surgery 144: 1062- 9.
- 2/ Bekin Kuru ( 2010) – The false- negative rate of Fine- needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodules- Langenbecks Arch Surg 395: 127- 132.
- 3/ John R. Porterfield Jr. (2008)- Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules- Surgery 144: 963- 9.
- 4/ Jose F.Carrillo(2000) – Accuracy of fine needle aspiration biopsy of the thyroid combined with an evaluation of clinical and radiologic factor – Otolaryngol Head neck surg 122: 917- 21
- 5/ Kelly L. Mc.Cory( 2007)- The incidence of cancer and rate of false- negative cytology in thyroid nodules greater than a equal to 4cm in size- Surgery 142: 837- 44.
- 6/ Laura L. Wharry( 2014) – Thyroid nodules (  $\geq 4$ cm): Can ultrasound and cytology reliably exclude cancer?- World J. Surg 38: 614- 621.
- 7/ Mariolyn D. Roj( 2012)- Diagnostic lobectomy is not routinely required to exclude malignancy in thyroid nodules greater than four centimetres- ANZ. J. Surg 82: 73- 77.
- 8/ Nagihan Bestepe( 2016)- Malignancy risk and false- negative rate of fine needles aspiration cytology in thyroid nodules  $\geq 4.0$  cm- Surgery 160( 2): 405- 412.
- 9/ Pedro Weslly Rosario( 2009) – Low false- negative rate of cytology in thyroid nodules  $\geq 4$ cm- Am Bras Endocrinol Metab 53( 9): 1143- 5.
- 10/ Wesley H. giles( 2015)- False- negative cytology in large thyroid nodules- Ann Surg oncol 22: 152- 157.