

KHẢO SÁT KỸ THUẬT TẠO HÌNH XUNG LỰC BỨC XẠ ÂM ARFI TRONG CHẨN ĐOÁN HẠT GIÁP

Study the feasibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of thyroid nodules

Võ Mai Khanh*, Nguyễn Thiện Hùng*

SUMMARY

Purpose: To assess the feasibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging (VTQ and VTI) for differentiation of benign and malignant thyroid nodules.

Materials and methods: A total of 130 thyroid nodules underwent conventional ultrasound, including Color Doppler ultrasound using a 7.5MHz linear transducer; ARFI imaging was performed at 4MHz using Siemens Acuson S2000 B-mode-ARFI combination transducer; and FNAC (Fine needle aspiration cytology) assessment of thyroid nodule as reference criteria.

Results: 130 nodules were analysed. 103 nodules were benign, 23 nodules were malignant and 4 follicular lesions. The median velocity of ARFI imaging in the normal nodule-free thyroid gland, as well as benign and malignant thyroid nodules was 1.41m/s (range 0.84 - 3m/s); 2.15m/s (range 0.8 - 4.04m/s) and 3.2m/s (range 0.9 - 9.22m/s), respectively. At cut-off 2.16m/s, a sensibility of 79.4% and specificity of 53.7% of VTQ could be achieved (AUROC = 0.731). The difference between VTQ of normal thyroid tissue and thyroid nodule (benign, malignant) has the sensibility of 79.5% and specificity of 51% at the cut-off of 0.63 (AUROC = 0.72). A significant difference was found between VTI on the one hand and benign or malignant thyroid nodules on the other hand, $p = 0.001$.

Conclusions: VTQ and VTI of ARFI can be useful in the assessment of benign and malignant thyroid nodules. These novel quantitative and qualitative elastography method should be combined to give a more reliable result. Further investigations are needed to compare these baseline findings in thyroid nodules in healthy thyroid tissue with those in thyroid diffuse diseases.

* Trung tâm Chẩn đoán
Y khoa Medic

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tạo hình biến dạng mô (tissue strain imaging) dựa trên sự khác biệt về độ cứng (stiffness) của tổn thương ác tính và lành tính, áp dụng vào nhiều cơ quan như: gan, vú, tuyến giáp, tiền liệt tuyến... Ngoài MR elastography, siêu âm có nhiều cách tạo hình biến dạng mô; trên thị trường hiện nay có các máy siêu âm để phân tích định tính và định lượng biến dạng mô (tissue strain), độ cứng (stiffness). Phân làm 2 loại chính: tĩnh (static) và động (dynamic).

+ Static: mô phản ứng với nguồn kích thích cơ học trực tiếp bằng cách đè ấn đầu dò siêu âm. Hiện có các dòng máy Philips, GE, Hitachi (với HiRTE: Hitachi Real-Time Tissue Elastography).

+ Dynamic: mô phản ứng với sự đè ấn nhanh hoặc rung động, gồm các dòng máy Fibroscan, Supersonic Imaging Aixplorer (với shear wave), Acuson Siemens S2000 (với ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse).

Nghiên cứu này tập trung vào kỹ thuật tạo hình đàn hồi xung lực bất xạ âm ARFI.

Xung lực bức xạ âm (Acoustic radiation force impulse) tạo kích thích mô mạnh và khu trú dưới 0,1 mililic. Đầu dò siêu âm tiếp xúc trên da đủ để khám, không phải đè ấn. Đáp ứng mô được theo dõi bằng chính đầu dò siêu âm dùng tạo ra lực và lặp lại nhiều lần trong vùng khám trên siêu âm 2D. Hình tạo ra do đáp ứng mô trong vùng bị kích thích (dời chỗ sau khi lực mất đi, thời gian hồi phục,...) dùng để đánh giá thông tin về cấu trúc của mô. Kỹ thuật này cho kết quả trong cả bản đồ đàn hồi (elastogram) màu mã hóa định tính và bản đồ đàn hồi định lượng (theo đơn vị kPa) hoặc vận tốc sóng biến dạng (theo đơn vị cm/s). Phương pháp này khác hơn strain EUS vì không cần nén mô, đánh giá trực tiếp độ đàn hồi với số đo định lượng.

Hiện nay, có vài công bố của các tác giả về kỹ thuật ARFI ở hạt giáp, chủ yếu là đo tốc độ đàn hồi ARFI (Virtual Touch Tissue Quantification: VTQ) và các kết quả, nhận định còn nhiều khác biệt. Nghiên cứu này cũng dựa trên chỉ số VTQ (định lượng/0 của hạt giáp, kết hợp với VTI (Virtual Touch Tissue Imaging) (định tính).

Mục tiêu nghiên cứu:

- Khảo sát giá trị VTQ (định lượng) trên mô giáp bình thường, hạt giáp lành tính và ác tính. Khảo sát mối liên hệ giữa VTQ và hạt giáp lành – ác.

- Khảo sát VTI (định tính) trên hạt giáp lành tính và ác tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

Đối tượng và phương pháp:

+ **Đối tượng:** 130 hạt giáp (103 hạt lành tính và 27 hạt ác tính) trên siêu âm tại khoa Siêu âm của Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Medic từ tháng 08/2011 đến tháng 10/2012.

+ **Phương pháp lấy mẫu:** bệnh nhân được thực hiện siêu âm quy ước B-mode và chọn vào mẫu nghiên cứu khi phát hiện hạt giáp. Tiếp theo, chúng tôi thực hiện khảo sát đo độ đàn hồi ARFI (VTQ và VTI) của hạt giáp bằng máy siêu âm Acuson Siemens S2000. Mỗi bệnh nhân có thể có một hoặc nhiều hạt giáp. Vùng ROI (Region of interest) được đặt ở trung tâm của hạt giáp và mỗi lần đo giá trị VTQ, chúng tôi ghi nhận như một mẫu độc lập. Sau đó, tất cả những hạt giáp được khảo sát đều được làm FNAC (Fine needle aspiration cytology) dưới hướng dẫn của siêu âm.

Xử lý số liệu: phần mềm Medcalc.

III. KẾT QUẢ

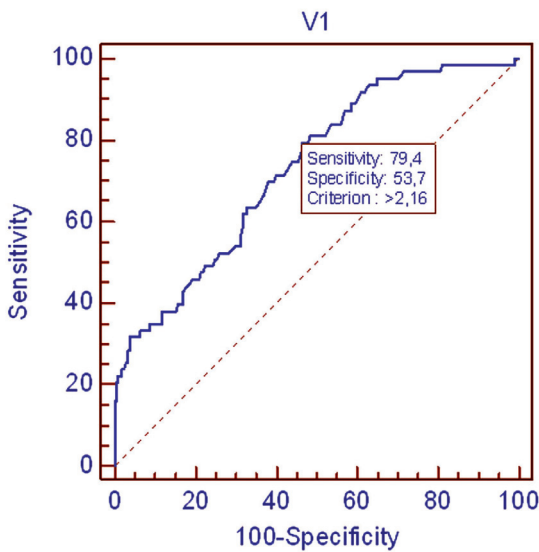
Đặc điểm nhóm nghiên cứu:

- Tuổi: trung bình 45 (16 - 69 tuổi).
- Kích thước hạt giáp: trung bình 14mm (5 - 47mm).

Giá trị định lượng VTQ:

- Trung bình của mô giáp lành: 1,51m/s (0,84 – 3m/s).
- Trung bình của hạt giáp lành tính: 2,15m/s (0,8 – 4,04m/s).
- Trung bình của hạt giáp ác tính: 3,21m/s (0,9 – 9,22m/s).

Mối liên hệ giữa độ nhạy và độ chuyên của VTQ và hạt giáp lành tính - ác tính được thể hiện bằng biểu đồ đường cong ROC với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,731 ($p < 0,0001$) được đánh giá là khá tốt. Tương tự với độ chênh lệch VTQ giữa mô giáp bình thường và hạt giáp (lành, ác) có AUC là 0,72 ($p < 0,0001$).



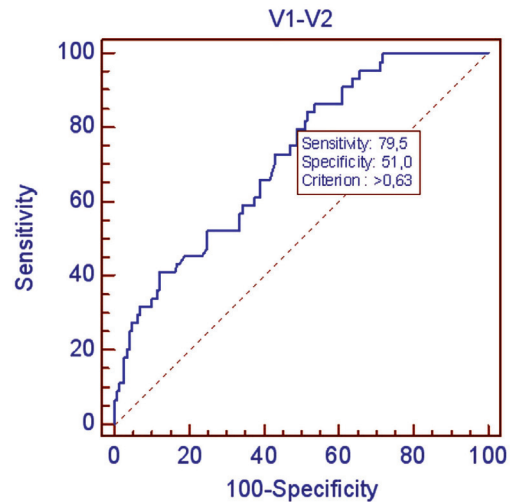
Biểu đồ 1. Biểu đồ ROC của VTQ và hạt giáp lành-ác

Với $Q = 102,553 > c$ bình phương, độ tự do 3 = 16,27, ngưỡng sai lầm $\mu = 0,001$, ta kết luận có sự phụ thuộc giữa hạt giáp lành tính - ác tính và VTI.

Đặc điểm định tính VTI:

Bảng 1. Bảng phân phối tần số chi bình phương của hạt giáp lành tính - ác tính theo VTI

Codes X	VTI				
Codes Y	FNAC				
	Codes X				
Codes Y	1	2	3	4	
0	30	10	89	70	199 (76,5%)
1	51	1	4	5	61 (23,5%)
	81 (31,0%)	11 (4,2%)	93 (35,7%)	75 (29,1%)	260
Chi-square	102,553				
DF	3				



Biểu đồ 2. Biểu đồ ROC của độ chênh lệch VTQ giữa mô giáp bình thường và hạt giáp lành - ác

IV. BÀN LUẬN

Giá trị VTQ trung bình thấp nhất ở mô giáp bình thường, cao hơn ở hạt giáp lành tính và cao nhất ở hạt giáp ác tính. Điều này là phù hợp vì các hạt giáp ác tính nhìn chung có mật độ cứng hơn hạt giáp lành tính.

Tuy nhiên, giá trị VTQ giữa các nhóm này dao động khá rộng và có sự chồng lấp lên nhau. Một hạt giáp ác tính vẫn có thể có giá trị VTQ nằm trong phạm vi của

mô giáp bình thường hoặc hạt giáp lành tính và ngược lại. Điều này lý giải được nguyên nhân của độ nhạy và độ chuyên của VTQ trong phân biệt hạt giáp lành tính - ác tính chỉ ở mức khá và diện tích dưới đường cong AUC chỉ là 0,731. Có thể bàn luận kết quả này như sau:

Hạt giáp ác tính không hoàn toàn là một khối cứng đồng nhất, bên trong vẫn có những vùng hoại tử, hóa nang. Tương tự, hạt giáp lành tính có thành phần đặc và nang, thậm chí có vôi hóa lớn...

Vùng ROI (Region of interest) của máy Acuson Siemens S2000 là khá lớn (D=6x5mm) và không thể điều chỉnh được. Một số hạt giáp < 6mm nằm lọt hoàn toàn trong vùng ROI, do đó không thể kiểm soát được cả mô giáp lành cũng được đưa vào đo xung lực bức xạ âm của vùng. Hiện nay, hãng Siemens đang đưa vào giới thiệu máy Acuson S3000 với vùng ROI được thu nhỏ lại nhằm tăng độ tập trung vào mô cần khảo sát.

Mặc dù vậy, với AUC là 0,731, VTQ trong ARFI được xem là một phương pháp giúp ích trong việc chẩn đoán phân biệt hạt giáp lành tính – ác tính.

Một số trường hợp hạt giáp trên nền bệnh lý tuyến giáp lan tỏa (Basedow, viêm giáp Hashimoto,...), bệnh nhân béo phì (platysma dày), hạt giáp ở vị trí sâu hoặc ngay dưới da có thể sẽ ảnh hưởng đến giá trị của VTQ. Theo nghiên cứu của Sporea I. và cộng sự, độ cứng của mô giáp lành có VTQ thấp hơn so với mô giáp trong bệnh Graves và viêm giáp mạn tính tự miễn. Trong quá trình thực hiện nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận phần lớn hạt giáp có giá trị VTQ cao hơn so với mô giáp lành. Song, trong một số ít trường hợp có hạt giáp trên nền bệnh lý tuyến giáp lan tỏa, giá trị VTQ của hạt giáp có thay đổi (1 ca phình giáp có VTQ thấp hơn VTQ của mô giáp nền, 1 ca ác tính có VTQ là 1,92 khá thấp). Tuy nhiên, do số ca có hạt giáp kèm theo bệnh lý tuyến giáp lan tỏa trong mẫu nghiên cứu là rất ít nên chúng tôi chỉ ghi nhận sự quan sát này và chờ đợi ở một nghiên cứu khảo sát với cỡ mẫu lớn về sự ảnh hưởng của bệnh lý tuyến giáp lan tỏa lên mật độ và giá trị VTQ của hạt giáp. Dù vậy, chúng tôi vẫn thực hiện việc đo VTQ của mô giáp nền của thù đối bên ở cùng độ sâu và lấy hiệu số giữa VTQ của hạt giáp và mô giáp nền để khảo sát mối liên hệ. Với AUC là 0,72, ta thấy hiệu số này cũng có giá trị khá tốt trong chẩn đoán phân biệt lành - ác của

hạt giáp. Hạt giáp càng cứng và có độ chênh lệch VTQ càng cao so với mô giáp nền thì độ ác tính càng cao.

VTI là một biến số định tính nên việc khảo sát giá trị này khá phụ thuộc vào người làm siêu âm (operator dependance). Với việc phân làm bốn nhóm hình ảnh VTI (dark, iso, bright, mixed), kết quả nghiên cứu cho thấy các hạt giáp ác tính có hình ảnh cứng (dark) trội hơn và các hạt giáp lành tính có hình ảnh mềm hoặc hỗn hợp (bright hoặc mixed). Phân tích với test c bình phương, kết quả cho thấy có sự phụ thuộc giữa VTI và hạt giáp lành tính - ác tính có ý nghĩa thống kê, ngưỡng sai lầm $\alpha = 0,001$.

VTI có thể xem như một dạng biểu hiện khác của siêu âm B-mode. Tuy nhiên, VTI với bản đồ màu (color map) được cho là dễ phân biệt độ cứng-mềm hơn (xanh dương, xanh lá - vàng, đỏ) so với siêu âm thang xám (xám - đen). Đặc điểm này giúp ích trong những trường hợp cần phân biệt các khối dạng dịch không thuần nhất với khối đặc hoặc khối đặc có hồi âm rất kém trên B-mode với một khối dạng dịch thật sự. Ngoài ra, đặc điểm trên còn giúp chọn lựa vị trí thực hiện chọc hút tế bào bằng kim nhỏ trong những trường hợp khối lớn và có bản chất phức tạp.

Nghiên cứu này vẫn còn nhiều mặt hạn chế:

Đây là nghiên cứu tiến cứu và lấy kết quả tế bào học FNAC làm tiêu chuẩn tham khảo. Như chúng ta đều biết, FNAC luôn tồn tại một tỉ lệ âm tính giả - dương tính giả nhất định. Tiêu chuẩn vàng để xác định hạt giáp lành - ác vẫn là kết quả giải phẫu bệnh. Tuy nhiên, với một kết quả tế bào học lành tính, bệnh nhân thường được theo dõi mà không cần phẫu thuật. Và trong điều kiện trung tâm hiện có, chúng tôi không thể lấy giải phẫu bệnh làm kết quả đối chiếu. Chúng tôi mong muốn trong tương lai có thể làm nghiên cứu hồi cứu với mẫu lớn hơn, đa trung tâm nhằm giảm thiểu sai số và có kết quả toàn diện hơn.

Kết quả FNAC có 4 tổn thương dạng nang, được xem như một loại tổn thương trung gian. Tất cả bệnh nhân có kết quả này thông thường được khuyến cáo phẫu thuật vì khả năng ác tính xấp xỉ 1/3 số trường hợp. Hơn nữa, vì số ca khá ít nên chúng tôi ghép nhóm tổn thương này vào nhóm tổn thương ác tính để có thể thực hiện được các phép kiểm thống kê.

Với tiêu chuẩn chọn mẫu là tất cả bệnh nhân phát hiện hạt giáp trên siêu âm, kể cả hạt giáp < 10mm, điều này có thể làm ảnh hưởng đến kết quả trên máy ACUSON S2000 vì máy có vùng ROI khá lớn. Chúng tôi đề xuất tiêu chuẩn chọn mẫu ở những nghiên cứu sau là chọn kích thước hạt giáp sao cho vùng ROI nằm trọn vẹn trong hạt giáp.

Mảng bệnh lý tuyến giáp lan tỏa kèm theo hạt giáp là khá phổ biến, nhưng vì số ca trong nghiên cứu còn ít ỏi và không thể kiểm định bằng test thống kê nên chúng tôi sẽ cố gắng thực hiện mảng đề tài này ở những nghiên cứu sau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Andy Milkowski: Elasticity reaching Clinical Maturity, Siemens.*
2. *Eric Bavu, Jean-Luc Gennisson, Mathieu Couade, Jeremy Bercoff, Vincent Mallet, Mathias Fink, Anne Badel, Anais Vallet-Pichard, Bertrand Nalpas, Mickael Tanter, Stanislas Pol: Noninvasive In Vivo Liver Fibrosis Evaluation Using Supersonic Shear Imaging: A clinical Study on 113 Hepatitis C virus Patients, Ultrasound in Medicine and Biology, Volume 37, Issue 9, Pages 1361-1373, September 2011.*
3. *Josef Jaros: Ultrasound Elastography, University of Kuopio, Finland.*
4. *K J Parker, M M Doyley and D J Rubens:*

V. KẾT LUẬN

Tóm lại, qua nghiên cứu này, kĩ thuật tạo hình xung lực bức xạ âm ARFI có thể giúp ích trong chẩn đoán phân biệt hạt giáp lành tính - ác tính. Tuy nhiên, vì đây là kĩ thuật mới và chưa được FDA chuẩn y, với độ nhạy và độ chuyên ở mức khá, ta chỉ nên xem đây như là tiêu chuẩn hỗ trợ trong chẩn đoán (tương tự Doppler màu). Cần kết hợp VTQ và VTI để có kết quả tốt hơn. Hy vọng trong tương lai, với những cải tiến mới, ARFI có thể được đưa vào kết quả tường trình siêu âm (sonographic feature) như là một đặc điểm tham khảo và hỗ trợ chẩn đoán tích cực.

Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective, Phys. Med. Biol. 56 (2011).

5. *Mark L.Palmeri – Kathryn R. Nightingale: Acoustic Radiation Force-Based Elasticity Imaging Methods, Interface Focus (2011).*

6. *Peter NT Wells, Hai Dong Liang: Medical Ultrasonic: Imaging of Soft Tissue Strain and Elasticity, J.R.Soc.Interface 16 June 2011.*

7. *Sporea I, Vlad M, Bota S, Sirlu RL, Popescu A, Danila M, Sendroiu M, Zosin I: Thyroid stiffness assessment by acoustic radiation force impulse elastography (ARFI).*

8. *Stanislav Emelianov: Ultrasound Elasticity Imaging, University of Texas.*

TÓM TẮT

Mục tiêu: khảo sát các đặc điểm của kĩ thuật tạo hình xung lực bức xạ âm ARFI trong chẩn đoán phân biệt hạt giáp lành - ác.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang. 130 hạt giáp được thực hiện siêu âm quy ước B-mode và tạo hình xung lực bức xạ âm ARFI bằng máy siêu âm Acuson Siemens S2000 tại Medic từ tháng 08/2011 đến tháng 10/2012. Tất cả hạt giáp đều được thực hiện FNAC sau đó để làm giá trị đối chiếu. Xử lý số liệu: phần mềm Medcalc.

Kết quả: khảo sát 130 hạt giáp gồm 103 hạt lành tính, 23 carcinôm tuyến giáp dạng nhú và 4 tổn thương dạng nang. Giá trị VTQ trung bình của mô giáp lành, hạt giáp lành và ác tính lần lượt là 1,41m/s (range 0,84 – 3m/s); 2,15m/s (range 0,8 – 4,04m/s) và 3,2m/s (range 0,9 – 9,22m/s). Tại điểm cắt 2,16m/s, độ nhạy và độ chuyên của ARFI trong phân biệt hạt giáp lành tính và ác tính là 79,4% và 53,7% (diện tích dưới đường cong ROC là 0,731). Độ chênh lệch giá trị VTQ giữa mô giáp bình thường và hạt giáp (lành, ác) có độ nhạy là 79,5% và độ chuyên là 51% tại điểm cắt 0,63 (diện tích dưới đường cong ROC là 0,72). Có sự phụ thuộc có ý nghĩa thống kê giữa VTI và phân biệt hạt giáp lành - ác, ngưỡng sai lầm $\alpha = 0,001$.

Kết luận: VTQ của hạt giáp và độ chênh lệch giá trị VTQ giữa mô giáp bình thường và hạt giáp có thể giúp ích trong chẩn đoán phân biệt hạt giáp lành tính và ác tính. Có thể phối hợp với VTI để tăng thêm giá trị chẩn đoán.

NGƯỜI THẨM ĐỊNH: **TS. Bùi Văn Giang**