

KẾT QUẢ SƠM PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐƯỜNG MIỆNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ NHÚ TẠI BỆNH VIỆN K CƠ SỞ QUÁN SỨ

Nguyễn Xuân Hậu^{1, 2*}, Phạm Thái Dương¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu nghiên cứu: Phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua tiền đình miệng (TOETVA) điều trị ung thư tuyến giáp là kỹ thuật mới, có nhiều ưu điểm về mặt thẩm mỹ cũng như ung thư học và ngày càng được áp dụng rộng rãi. Tại Bệnh viện K cơ sở Quán Sứ, phẫu thuật TOETVA bước đầu được triển khai thường quy trên nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú giai đoạn cT1N0M0. Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật TOETVA trên nhóm bệnh nhân này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu trên 28 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú giai đoạn cT1N0M0 được điều trị bằng phẫu thuật TOETVA tại khoa Ngoại Quán Sứ 2- Bệnh viện K cơ sở Quán Sứ từ tháng 6/2024 đến hết tháng 7/2024.

Kết quả: Trong 28 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, nữ giới chiếm 92,8%, độ tuổi trung bình là $36,1 \pm 9,1$ tuổi. Cắt tuyến giáp toàn bộ ở 2 trường hợp (7,2%) với thời gian phẫu thuật trung bình là 85 phút. Cắt thy và eo tuyến giáp ở 26 (92,8%) trường hợp với thời gian phẫu thuật trung bình là 69,5 phút. Vết hạch cổ trung tâm được tiến hành ở tất cả trường hợp với 27 trường hợp (96,5%) vết hạch cổ 1 bên và 1 trường hợp (3,5%) vết hạch cổ trung tâm 2 bên. Số lượng hạch vét được là $3,6 \pm 2,1$ hạch và số lượng hạch di căn là $1,2 \pm 0,9$ hạch. 10 bệnh nhân (33,3%) có tình trạng di căn hạch sau mổ. Thời gian nằm viện trung bình: $5,1 \pm 0,5$ ngày. Có một trường hợp gặp biến chứng tụ dịch, không có trường hợp nào gặp các biến chứng khác bao gồm: Nhiễm trùng, chảy máu, khàn tiếng hay suy cận giáp. Về mức độ hài lòng sau mổ: 25 bệnh nhân (89,4%) bệnh nhân đạt mức độ rất hài lòng, 2 trường hợp (7,1%) hài lòng, 1 trường hợp đánh giá trung bình (3,5%) sau phẫu thuật.

Kết luận: TOETVA là phẫu thuật an toàn, hiệu quả, đạt kết quả thẩm mỹ tối ưu và nên được áp dụng rộng rãi cho nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi, ung thư tuyến giáp thể nhú.

¹Bệnh viện K

²Đại học Y Hà Nội

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Xuân Hậu

Email: drnguyensexuanhau@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 23/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/8/2024

THE EARLY RESULTS OF TRANSORAL ENDOSCOPIC THYROIDECTOMY VESTIBULAR APPROACH IN THE TREATMENT OF PAPILLARY THYROID CANCER AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

ABSTRACT:

Objective: Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA) is a new technique, has many aesthetic and oncological advantages and is increasingly widely applied. At Quan Su facility of National cancer hospital, TOETVA surgery was initially implemented routinely on a group of patients with papillary thyroid cancer stage cT1N0M0. The study aimed to evaluate the early results of TOETVA surgery in this group of patients.

Patients and method: A retrospective study of 28 patients with papillary thyroid carcinoma who received TOETVA surgery at Quan Su II department - National cancer hospital from 6/2024 to end of 7/2024.

Results: In the 28 patients participating in the study, 92.8% were women, with an average age of 32.1 ± 6.1 years old. Total thyroidectomy was performed in 2 cases (7.2%) with an average surgical time of 85 minutes. Thyroid lobectomy was performed in 26 (92.8%) cases with an average surgical time of 55.5 minutes. Central cervical lymph node dissection was performed in all cases with 27 cases (96.5%) with unilateral cervical lymph node dissection and 1 cases (3.5%) with bilateral central cervical lymph node dissection. The number of dissected lymph nodes was 3.6 ± 2.1 lymph nodes and the number of metastatic lymph nodes was 1.2 ± 0.9 lymph nodes. 9 patients (32.1%) had occult central lymph node metastasis according to pathology results. Average hospital stay: 5.1 ± 0.5 days. There was one case with seroma but no cases had postoperative complications including infection, bleeding, hoarseness, or hypoparathyroidism. Regarding the level of patients satisfaction after surgery: 25 patients (89.4%) were very satisfied, 2 cases (7.1%) were satisfied, 1 case was rated average (3.5%) after surgery.

Conclusions: With appropriate indications, TOETVA surgery in papillary thyroid cancer brings high efficiency in oncology aspects and has outstanding advantages in terms of aesthetics.

Key words: Papillary thyroid cancer, endoscopic surgery.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTĐ) là một trong các ung thư thường gặp nhất đứng thứ 5 trong các loại ung thư thường gặp nhất ở nữ giới [1]. Ung thư tuyến giáp thể nhũ là thể mô bệnh học hay gặp nhất và có tiên lượng tốt. Do đặc điểm hay gặp ở nhóm phụ nữ trẻ tuổi, thời gian sống

thêm toàn bộ dài, đòi hỏi các phương pháp điều trị vừa đảm bảo mặt ung thư học và chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật. Phẫu thuật tuyến giáp mở mổ hiện là lựa chọn phẫu thuật tiêu chuẩn cho UTTĐ. Tuy nhiên, phương pháp này để lại vết sẹo ở vùng cổ làm giảm sự tự tin và chất lượng sống của bệnh nhân. Nhiều phương

pháp phẫu thuật đã được phát triển để giảm kích thước của sẹo cổ, bao gồm phẫu thuật tuyến giáp mở xâm lấn tối thiểu và cắt tuyến giáp có hỗ trợ video (MIVAT). Một số phương pháp khác nhằm di chuyển sẹo mổ đến các vùng kín của cơ thể như vùng nách, vú hoặc sau tai. Tuy nhiên, các phương pháp này vẫn để lại sẹo mổ trên da. Hơn nữa, những cách tiếp cận này đòi hỏi việc phẫu tích da rộng và chưa thực sự phù hợp với khái niệm phẫu thuật xâm lấn tối thiểu.

Gần đây, phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua đường tiền đình miệng (TOETVA) đã cho thấy hiệu quả điều trị bệnh và ưu thế về tính thẩm mỹ so với mổ mở truyền thống qua các nghiên cứu [2], [3]. Từ đó đến nay, rất nhiều tác giả đã báo cáo những kết quả khả quan của phương pháp này để điều trị các bệnh lý tuyến giáp và đặc biệt là ung thư tuyến giáp giai đoạn sớm.

Tại Bệnh viện K cơ sở Quán Sứ, phẫu thuật TOETVA bước đầu đã được triển khai thường quy trên nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú giai đoạn cT1N0M0 từ tháng 6/2024. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật TOETVA tại cơ sở này.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú được điều trị bằng phẫu thuật nội soi qua tiền đình miệng tại khoa Ngoại Quán Sứ II, Bệnh viện K từ tháng 6/2024 đến hết tháng 7/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Chỉ định tiêu chuẩn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư tuyến giáp thể nhú bằng FNA.

- Kích thước u dưới 2cm.
- Chưa có di căn hạch cổ.

Chỉ định mở rộng:

- Ung thư tuyến giáp xâm lấn cơ trước giáp.
- Ung thư tuyến giáp hai thùy, kích thước u dưới 2cm.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Có di căn hạch cổ trên lâm sàng và cận lâm sàng.
- Không dung nạp thuốc gây mê.
- Tiền sử xạ trị vùng cổ.
- Tiền sử phẫu thuật vùng cổ trước đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.
- Thời gian, địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu tiến hành tại khoa Ngoại Quán Sứ II, Bệnh viện K. Thời gian từ tháng 6/2024 đến hết tháng 7/2024.
- Cỡ mẫu thuận tiện. Các bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu, các thông tin được thu thập gồm tuổi, kích thước u trên siêu âm, tế bào học, phương pháp phẫu thuật, thời gian phẫu thuật, giải phẫu bệnh sau mổ, số hạch vét được, số hạch di căn và các biến chứng trong, sau phẫu thuật. Mức độ hài lòng của bệnh nhân được thu thập bằng cách phỏng vấn trực tiếp.

Quy trình phẫu thuật của TOETVA tương tự như quy trình được mô tả trong nghiên cứu trước đây của chúng tôi về ung thư biểu mô tuyến giáp [2].

3. KẾT QUẢ

Nghiên cứu tiến hành trên 28 bệnh nhân.

Nữ chiếm 26 bệnh nhân (92,8%). Độ tuổi trung bình là $32,1 \pm 6,1$ tuổi (24 đến 48 tuổi). Các bệnh nhân hầu hết ở giai đoạn sớm với 27 bệnh nhân (96,5%) u ở giai đoạn T1 và có 1 trường hợp (3,5%) chẩn đoán xâm lấn cơ trước giáp trong mô (T3b). Cắt tuyến giáp toàn bộ 2 trường hợp (7,2%), cắt thùy và eo tuyến giáp ở 26 (92,8%) trường hợp. Vết hạch cổ trung tâm được tiến hành ở tất cả trường hợp với 27 trường hợp (96,5%) vết hạch cổ 1 bên và 1 trường hợp (3,5%) vết hạch cổ trung tâm 2 bên. Số lượng hạch vét được là $3,6 \pm 2,1$ hạch và số lượng hạch di căn là $1,2 \pm 0,9$ hạch. Tỷ lệ bệnh nhân có hạch di căn là 32,1%. Thời gian trung bình phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ là 85 ± 7 phút; cắt thùy và eo giáp là $55,5 \pm 15,2$ phút.

Thời gian nằm viện trung bình: $5,1 \pm 0,5$ ngày. Không có trường hợp nào gặp các biến chứng sau mổ bao gồm: nhiễm trùng, chảy máu, khàn tiếng hay suy cận giáp. Có một bệnh nhân tự dịch cần tiến hành chọc hút dịch sau mổ (3,5%). Về mức độ hài lòng sau mổ: 25 bệnh nhân (89,3%) bệnh nhân đạt mức độ rất hài lòng, 2 trường hợp (7,1%) hài lòng, 1 trường hợp đánh giá trung bình (3,6%).

Bảng 1: Các đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị (n,%)
Tuổi (Trung bình - Min max)	$32,1 \pm 6,1$ (24-48)
Giới	
Nam	2 (7,2%)
Nữ	26 (92,8%)
Thùy ung thư	
Phải	11 (39,9%)
Trái	16 (56,6%)
Hai thùy	1 (3,5%)
Kích thước u (mm)	$6,1 \pm 2,5$ (4-13)

Đặc điểm	Giá trị (n,%)
Phân loại khối u	
T1	27 (96,5%)
T3b	1 (3,5%)
Quy trình phẫu thuật	
Cắt tuyến giáp toàn bộ	2 (7,2%)
Cắt thùy và eo tuyến giáp	26 (92,8%)
Vết hạch cổ trung tâm	
1 bên	27 (96,5%)
2 bên	1 (3,5%)

Bảng 2: Kết quả phẫu thuật

Thời gian phẫu thuật (phút)	
Cắt tuyến giáp toàn bộ	85 ± 7
Cắt thùy và eo tuyến giáp	$55,5 \pm 15,2$
Thời gian điều trị sau phẫu thuật (ngày)	$5,1 \pm 0,5$ (3 - 7)
Chuyển mổ mở	0 (0)
Biến chứng sau phẫu thuật (n, %)	
Nhiễm trùng	0 (0)
Chảy máu	0 (0)
Khàn tiếng tạm thời	0 (0)
Suy cận giáp	0 (0)
Nhiễm trùng	0 (0)
Tự dịch	1 (3,5%)

Bảng 3: Kết quả sau mổ

Số lượng hạch cổ trung tâm	
Vết được	$3,6 \pm 2,1$ (0±7)
Di căn	$1,2 \pm 0,9$ (1±3)
Di căn hạch cổ trung tâm	
Có	9 (32,1%)
Không	19 (67,9%)

Bảng 4: Mức độ hài lòng sau phẫu thuật

Mức độ	n(%)
Rất hài lòng	25 (89,4)
Hài lòng	3 (7,1)
Trung bình	1 (3,5)
Không hài lòng	0 (0)
Rất không hài lòng	0 (0)

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân

Chúng tôi báo cáo 28 bệnh nhân ung thư tuyến giáp được phẫu thuật TOETVA tại khoa ngoại Quán Sứ II, Bệnh viện K trong khoảng thời gian từ tháng 6/2024 đến hết tháng 7/2024. Nhóm có độ tuổi trung bình là $32,1 \pm 6,1$ tuổi và nữ giới chiếm đa số: 92,8%. Như vậy, nhóm bệnh nhân chủ yếu là phụ nữ trẻ tuổi, điều này được giải thích do bệnh chủ yếu gặp ở nữ giới và thường những bệnh nhân trẻ tuổi có nhu cầu đạt được kết quả thẩm mỹ tối ưu. Tất cả bệnh nhân đều được chẩn đoán trước mổ ở giai đoạn sớm cT1aN0M0. Tuy nhiên, có một trường hợp trong mổ phát hiện có tình trạng u xâm lấn cơ trước giáp, bệnh nhân này được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp cùng phần cơ bị xâm lấn và vét hạch cổ trung tâm cùng bên. Một nghiên cứu trước đây của tác giả Lê Văn Quảng và cs trên nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp có xâm lấn cơ trước giáp được phẫu thuật TOETVA và điều trị Iod 131, kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân này cũng đạt được hiệu quả cao về mặt ung thư học. Trong nghiên cứu này, đa số bệnh nhân được cắt thùy và eo tuyến giáp chiếm 92,8% và chỉ có hai bệnh nhân cắt toàn bộ tuyến giáp. Trong đó, ngoài trường hợp u xâm lấn cơ trước giáp, có một trường hợp ung thư hai thùy tuyến giáp. Điều này được giải thích do tiêu chí lựa chọn bệnh nhân cho phẫu thuật TOETVA tại cơ sở chúng tôi là ung thư giai đoạn sớm, kích thước khối u tương đối nhỏ, trung bình là $6,1 \pm 2,5$ mm. Một trong những lợi thế của TOETVA trong điều trị ung thư tuyến giáp đó là việc tiếp cận hạch cổ trung tâm cả 2 bên thông qua 1 đường phẫu tích duy nhất với tư thế bộc lộ rất thuận tiện cho việc vét hạch cổ. Đồng thời, nhiều nghiên cứu trước đó đã cho thấy tình trạng vi di căn hạch tiềm ẩn ở

ung thư tuyến giáp thể nhú xảy ra khá thường xuyên, ngay cả khi bệnh ở giai đoạn rất sớm cT1aN0M0 với tỷ lệ có hạch di căn phát hiện sau mổ lên tới 32,6% [4]. Do đó, tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu mặc dù chưa phát hiện hạch trên siêu âm nhưng đều được vét hạch cổ trung tâm dự phòng, trong đó có một trường hợp được vét hạch cổ trung tâm hai bên do ung thư hai thùy tuyến giáp, các trường hợp còn lại được vét hạch cổ trung tâm một bên.

4.2. Kết quả phẫu thuật

Về thời gian phẫu thuật, trung bình thời gian cắt một thùy, eo giáp và vét hạch là $55,5 \pm 15,2$ phút và thời gian cắt toàn bộ tuyến giáp kèm vét hạch trung bình là 85 ± 7 phút. So với kết quả của các nghiên cứu trước đây, thời gian phẫu thuật trung bình của chúng tôi thấp hơn. Điều này có thể lý giải bởi các phẫu thuật viên đã có kinh nghiệm thực hiện phẫu thuật TOETVA trước đó. Trung bình số lượng hạch vét được là $3,6 \pm 2,1$ hạch và số lượng hạch di căn là $1,04 \pm 1,2$ hạch. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với kết quả của Ahn và cs, với số lượng hạch vét được là $3,67 \pm 3,05$ hạch [5]. Cũng trong nghiên cứu này, các tác giả đã chứng minh được hiệu quả vét hạch của TOETVA và mổ mở là tương đương. Mặc dù đa số các bệnh nhân đều có kích thước u nhỏ và không có tình trạng di căn hạch đánh giá bằng siêu âm trước phẫu thuật nhưng tỷ lệ di căn hạch tiềm ẩn lên tới 32,1%. Kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu trước đây của chúng tôi là 39,9%, đặc biệt trong nghiên cứu này nhóm tác giả đã cho thấy yếu tố kích thước u ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê lên khả năng di căn hạch tiềm ẩn [6]. Vì vậy, có thể lý giải sự khác biệt về tỷ lệ vi di căn hạch giữa hai nghiên cứu có thể do kích thước u trung bình khác nhau: $6,1 \pm 2,5$ mm và $7,6 \pm 3,7$ mm.

4.3. Biến chứng phẫu thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào phải chuyển mổ mở, không có bệnh nhân nào chảy máu hậu phẫu. Hai biến chứng thường gặp và đặc trưng của phẫu thuật tuyến giáp là tổn thương thần kinh thanh quản quặt ngược (TKTQQN) gây nói khàn và tổn thương các tuyến cận giáp gây hạ canxi máu. Nhìn chung, tỷ lệ tổn thương tạm thời TKTQQN và các tuyến cận giáp trong phẫu thuật mổ mở lần lượt là 2,11 đến 11,8% và 0 đến 11% [7], [8]. Trong nghiên cứu này, chưa có trường hợp nào tổn thương tạm thời TKTQQN và suy tuyến cận giáp, có thể lý giải do cỡ mẫu chưa đủ lớn và tỷ lệ phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp còn tương đối thấp khi so với các nghiên cứu khác.

Khác với phương pháp mổ mở, TOETVA được coi là phẫu thuật sạch - gây nhiễm [9]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như một số tác giả khác không ghi nhận trường hợp nhiễm trùng sau mổ nào, điều này có thể là do sự chuẩn bị cẩn thận vùng miệng trước - trong mổ và sử dụng hai kháng sinh phối hợp đường tĩnh mạch sau mổ.

Tụ dịch là một biến chứng nhỏ của phẫu thuật cắt tuyến giáp nội soi, đặc biệt ở bệnh nhân nhiều mỡ vùng cổ, cắt tuyến giáp toàn bộ và tuyến giáp viêm. Trong 28 bệnh nhân có một trường hợp bị tụ dịch cần tiến hành chọc hút dịch sau mổ (3,5%).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian hậu phẫu trung bình là $5,1 \pm 0,5$ ngày với trường hợp ra viện sớm nhất là 3 ngày và muộn nhất là 7 ngày (bệnh nhân bị tụ dịch). Phần lớn các bệnh nhân của chúng tôi đều hài lòng về quá trình hậu phẫu cũng như kết quả thẩm mỹ sau phẫu thuật với 26 bệnh nhân (96,5%) đánh giá

hài lòng hoặc rất hài lòng. Đây là một ưu điểm vượt trội của phương pháp TOETVA so với mổ mở truyền thống.

5. KẾT LUẬN

TOETVA là phẫu thuật an toàn, hiệu quả, đạt kết quả thẩm mỹ tối ưu và nên được áp dụng rộng rãi cho nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú giai đoạn cT1N0M0.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
- [2]. Nguyen HX, Nguyen HX, Nguyen HV, Nguyen LT, Nguyen TTP, Le QV. Transoral Endoscopic Thyroidectomy by Vestibular Approach with Central Lymph Node Dissection for Thyroid Microcarcinoma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. Published online July 17, 2020. doi:10.1089/lap.2020.0411
- [3]. Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P, Sasanakietkul T, Duh QY. Safety and Outcomes of the Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach. *JAMA Surg*. 2018;153(1):21. doi:10.1001/jamasurg.2017.3366
- [4]. Hiền NX, Hậu NX, Dương PT, Liên ĐT, Quảng LV. Kết quả sớm phẫu thuật nội soi đường miệng điều trị ung thư tuyến giáp thể nhú cT1aN0M0 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. *Tạp Chí Nghiên Cứu Học*. 2023;171(10):210-218. doi:10.52852/tencyh.v171i10.2031

- [5]. Ahn J hyuk, Yi JW. Transoral endoscopic thyroidectomy for thyroid carcinoma: outcomes and surgical completeness in 150 single-surgeon cases. *Surg Endosc.* 2020;34(2):861-867. doi:10.1007/s00464-019-06841-8
- [6]. Xuan HN, Anh TD, Xuan HN, Thai DP, Le Van Q. Occult Central Lymph Node Metastasis in cN0 Papillary Thyroid Carcinoma Patients Undergoing TOETVA Procedure. Mishra A, ed. *J Thyroid Res.* 2023;2023:1-9. doi:10.1155/2023/4779409
- [7]. Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery.* 2015;157(2):349-353. doi:10.1016/j.surg.2014.09.007
- [8]. Song CM, Jung JH, Ji YB, Min HJ, Ahn YH, Tae K. Relationship between hypoparathyroidism and the number of parathyroid glands preserved during thyroidectomy. *World J Surg Oncol.* 2014;12(1):200. doi:10.1186/1477-7819-12-200
- [9]. Yang CH, Chew KY, Solomkin JS, Lin PY, Chiang YC, Kuo YR. Surgical site infections among high-risk patients in clean-contaminated head and neck reconstructive surgery: concordance with preoperative oral flora. *Ann Plast Surg.* 2013;71 Suppl 1:S55-60. doi:10.1097/SAP.0000000000000046