

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN TIẾN DŨNG

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ SÀNG LỌC PHÁT HIỆN  
UNG THƯ PHỔI Ở ĐỐI TƯỢNG TRÊN 60 TUỔI  
CÓ YẾU TỐ NGUY CƠ BẰNG CHỤP  
CẮT LỚP VI TÍNH LIỀU THẤP**

Chuyên ngành: Nội – Hô hấp

Mã số: 62720144

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**Người hướng dẫn khoa học:**

1. GS.TS. NGÔ QUÝ CHÂU
2. PGS.TS. NGUYỄN QUỐC DŨNG

**Phản biện 1:**

**Phản biện 2:**

**Phản biện 3:**

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi:        ngày        tháng        năm 2020

*Có thể tìm luận án tại thư viện:*

Thư viện Quốc gia Việt Nam

Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Tiến Dũng, Ngô Quý Châu, Nguyễn Quốc Dũng (2019). Kết quả bước đầu sàng lọc phát hiện sớm ung thư phổi ở bệnh nhân cao tuổi có yếu tố nguy cơ bằng chụp cắt lớp vi tính liều thấp, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 474(2), 57-61.
2. Nguyễn Tiến Dũng, Ngô Quý Châu, Nguyễn Quốc Dũng (2019). Kết quả theo dõi sự thay đổi nốt mờ phát hiện trên chụp sàng lọc bằng cắt lớp vi tính liều thấp qua chụp cắt lớp vi tính thường quy. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 474 (2), 112-116

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### 1. Đặt vấn đề

Ung thư phổi (UTP) là một trong những bệnh ung thư thường gặp. Bệnh có tỷ lệ mắc và tử vong đứng hàng đầu trong các bệnh ung thư, đa số gặp ở những người cao tuổi đặc biệt độ tuổi trên 60. Phần lớn UTP liên quan đến hút thuốc lá và hút thuốc thụ động và có trên 80% UTP được phát hiện ở giai đoạn muộn, chỉ có khoảng 15% các trường hợp UTP được chẩn đoán có khả năng phẫu thuật. Do vậy, các phương pháp sàng lọc phát hiện sớm UTP lúc này đóng vai trò rất quan trọng để làm giảm tỉ lệ tử vong và kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

Sàng lọc là phương pháp để chẩn đoán sớm ung thư ở những đối tượng có nguy cơ cao. Phương pháp chụp X quang thường quy hiện nay được dùng phổ biến nhất, tuy nhiên phương pháp này có nhiều hạn chế đặc biệt là khó phát hiện các nốt mờ nhỏ dưới 10mm và những nốt mờ bị che lấp bởi xương sườn và bóng tim. Hiện nay, có một số phương pháp sàng lọc tiên tiến khác đã và đang được sử dụng phổ biến trên thế giới, đặc biệt là phương pháp chụp cắt lớp vi tính (CLVT) liều thấp. Đây là kỹ thuật thu ảnh lồng ngực bằng máy chụp CLVT, sử dụng liều phóng xạ thấp hơn so với liều chụp CLVT thường quy (liều phóng xạ khoảng từ 0,6 mSV đến 1,4 mSV) cho những bệnh nhân tuổi cao và hút thuốc nhiều hoặc tiếp xúc với các chất độc hại để chẩn đoán, phát hiện sớm UTP.

Có nhiều nghiên cứu trên thế giới từ lâu đã chứng minh hiệu quả của chụp CLVT liều thấp về khả năng phát hiện nốt mờ cũng như khả năng chẩn đoán UTP ở giai đoạn sớm, thời gian sống thêm dài hơn sau chẩn đoán như nghiên cứu ELCAP từ 1993-1998, nghiên cứu của Henschke và cộng sự từ 1993-2005, nghiên cứu Somme 2018...

Ở Việt Nam, hệ thống máy chụp CLVT có ở hầu hết các bệnh viện. Hơn nữa, việc chẩn đoán UTP bằng phương pháp chụp CLVT liều thấp kết hợp với theo dõi và chẩn đoán mô bệnh học nốt mờ chưa được áp dụng và nghiên cứu tại Việt Nam. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu kết quả sàng lọc phát hiện ung thư phổi ở đối tượng trên 60 tuổi có yếu tố nguy cơ bằng chụp cắt lớp vi tính liều thấp”** với các mục tiêu sau:

1. *Đánh giá kết quả sàng lọc phát hiện UTP bằng chụp cắt lớp vi tính liều thấp ở đối tượng trên 60 tuổi có yếu tố nguy cơ*
2. *Nghiên cứu kết quả áp dụng quy trình theo dõi chẩn đoán các nốt mờ ở phổi của bệnh viện Mayo Clinic-Hoa Kỳ sau 3-6 tháng.*

## **2. Tính cấp thiết của đề tài**

UTP là bệnh lý ngày càng gia tăng, có trên 80% UTP được phát hiện ở giai đoạn muộn, thời gian sống thêm sau chẩn đoán ngắn chỉ có khoảng 15% các trường hợp UTP được chẩn đoán có khả năng phẫu thuật. Các phương pháp để chẩn đoán và phát hiện sớm chưa phát triển tại Việt Nam, đặc biệt là phương pháp chụp CLVT liều thấp. Việc theo dõi các nốt mờ còn chưa được nghiên cứu nghiêm túc để có lộ trình theo dõi thích hợp, vừa có khả năng chẩn đoán sớm, vừa không phải theo dõi nhiều lần. Do vậy, ứng dụng phương pháp chẩn đoán tiên tiến bằng chụp CLVT liều thấp và theo dõi nghiêm ngặt các nốt mờ theo khuyến cáo quốc tế mang tính cập nhật và rất cần thiết tại Việt Nam.

## **3. Những đóng góp mới của luận án**

Đây là luận án nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam về chẩn đoán UTP bằng chụp CLVT liều thấp. Nghiên cứu đã xác định được kết quả chụp CT liều thấp, xác định được kết quả mô bệnh học sau chụp CLVT liều thấp, sau chụp theo dõi, đánh giá được quá trình theo dõi sau 3-6 tháng và định hướng cho thầy thuốc về khả năng ác tính của nốt mờ.

Nghiên cứu góp phần cung cấp thông tin cho các bác sỹ lâm sàng có thêm phương pháp theo dõi, thời gian theo dõi hợp lý để phát hiện kịp thời UTP

## **4. Bố cục luận án**

Luận án gồm 123 trang, trong đó: Đặt vấn đề (2 trang), chương 1: Tổng quan (38 trang), chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (17 trang), chương 3: Kết quả nghiên cứu (29 trang), chương 4: Bàn luận (34 trang), kết luận (2 trang), khuyến nghị (1 trang). Trong luận án có (47 bảng), 3 biểu đồ, 16 hình, 3 sơ đồ.

Luận án có 135 tài liệu tham khảo, trong đó 14 tài liệu tiếng Việt, 128 tài liệu tiếng Anh, 3 tài liệu tiếng Pháp, các tài liệu chủ yếu trong 5 năm gần đây.

## **CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **1.1. Tổng quan về UTP**

#### **1.1.1. Định nghĩa UTP**

#### **1.1.2. Dịch tễ học UTP ở đối tượng trên 60 tuổi**

#### **1.1.3. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ gây UTP**

**Hút thuốc lá, thuốc lào:** thuốc lá chứa khoảng hơn 70 chất có khả năng gây UTP và hơn 80% bệnh nhân UTP liên quan chặt chẽ với hút thuốc lá và hút thuốc thụ động

**Phơi nhiễm bụi hóa chất trong lao động:** tiếp xúc với amiăng  
**Gen p53 và UTP**

**Các yếu tố nguy cơ khác như:** tuổi UTP hay gặp ở lứa tuổi trên 60, giới nam nhiều hơn nữ, các bệnh ở phế quản phổi...

**1.1.4. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng UTP**

**1.1.5. Các phương pháp sàng lọc và chẩn đoán UTP**

**1.1.6. Chẩn đoán giai đoạn TNM**

**1.1.7. Phân loại typ mô bệnh học UTP**

**1.2. Tổng quan về sàng lọc UTP bằng chụp CLVT liều thấp:** giống chụp CLVT thường quy nhưng sử dụng liều phóng xạ nhỏ hơn và khắc phục được các yếu điểm của chụp X quang thông thường như phát hiện được các nốt mờ nhỏ, các tổn thương khác của nhu mô, mạch máu, xương... Được thực hiện cho các đối tượng có các yếu tố nguy cơ UTP như: tuổi từ 50, hút thuốc lá, thuốc láo trên 20 bao-năm, tiếp xúc với khói bụi, ô nhiễm nghề nghiệp, sống trong môi trường nhiễm xạ.

**1.2.1. Tính an toàn của chụp CLVT liều thấp:** nhờ sự áp dụng các công nghệ mới phần mềm điều biến liều, các phần mềm khác giúp chất lượng hình ảnh không bị ảnh hưởng mà vẫn giảm liều chiếu từ 40-60%. Do đó nhiều năm nay, nhiều các nghiên cứu về dịch tễ học đã không chỉ ra được nguy cơ có ý nghĩa khi dùng liều thấp ở cả người lớn và trẻ em.

**1.2.2. Sự khác biệt của X quang phổi và chụp CLVT liều thấp**

X quang phổi	Chụp CLVT liều thấp
<ul style="list-style-type: none"><li>- Liều tia xạ thấp khoảng 0,02 mSV</li><li>- Thấy được toàn bộ lồng ngực, bóng tim và hai lá phổi</li><li>- Thấy được tổn thương không bị che lấp trên hai lá phổi, tổn thương đủ lớn</li><li>- Khó phát hiện được các tổn thương ở vị trí khó quan sát như ở hai đỉnh phổi hoặc che bởi xương sườn, bóng tim, khó khảo sát được vùng trung thất</li><li>- Không thấy được đặc tính bên trong của tổn thương</li><li>- Không thấy được những tổn thương nhỏ đặc biệt các nốt dưới 10mm</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Liều tia xạ khoảng 0,6-1,4 mSV</li></ul> Chụp lớp cắt ngang nên: <ul style="list-style-type: none"><li>- Phát hiện rõ các tổn thương ở các vị trí khó quan sát trong lồng ngực như 2 đỉnh phổi, sát xương sườn...Xác định rõ kích thước, tỉ trọng, mật độ và mối liên quan với thành phần khác trong lồng ngực</li><li>- Khảo sát được vùng trung thất</li><li>- Thấy rõ các tổn thương nhỏ mà chụp X quang thường quy khó phát hiện, các nốt nhỏ dưới 10mm</li></ul>

**1.2.3. Các nghiên cứu ứng dụng chụp CLVT liều thấp**

**1.3. Tổng quan về quy trình theo dõi nốt mờ**

**- Khuyến cáo của Mayo Clinic, Henschke, chiến lược tiếp cận và theo dõi nốt tại phổi theo hội Fleischner và CCCN năm 2017**

## **CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Gồm 389 đối tượng có độ tuổi > 60, hút thuốc  $\geq 20$  bao-năm và không nằm trong tiêu chuẩn loại trừ, đến khám và nhập viện điều trị tại Bệnh viện Hữu Nghị.

#### **2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân**

Nghiên cứu được thực hiện trên tất cả các đối tượng có yếu tố nguy cơ cao gồm: tuổi > 60 và tiền sử hút thuốc lá  $\geq 20$  bao-năm theo khuyến cáo của NCCN năm 2015

#### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân**

- Tuổi  $\leq 60$  và hoặc tiền sử hút thuốc < 20 bao-năm, các đối tượng đã được chẩn đoán ung thư trước đó, bệnh máu gây rối loạn đông cầm máu, đã cắt toàn bộ phổi một bên, suy tim, suy hô hấp nặng, suy thận độ III-IV và đối tượng không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

#### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

**Loại nghiên cứu:** nghiên cứu tiền cứu, cắt ngang mô tả có theo dõi dọc

**Thời gian thực hiện:** từ tháng 8/2015 đến tháng 12/2018

**Địa điểm nghiên cứu:** khoa khám bệnh đa khoa và khoa Hô hấp -Dị ứng Bệnh Viện Hữu Nghị.

**2.2.2. Cỡ mẫu:** được xác định theo công thức ước lượng một tỉ lệ

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

- n : là cỡ mẫu nghiên cứu

-  $\alpha$  : Mức ý nghĩa thống kê; với  $\alpha = 0,05$  thì hệ số tin cậy  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

- p = 0,5 (p là tỉ lệ ước lượng mong muốn trong nghiên cứu, theo quy tắc thống kê trong y học do không dựa vào nghiên cứu khác nên chọn p=0,5)

- q = 1 - p = 0,5, chọn sai số ước lượng d = 0,05

- Áp dụng công thức tính cỡ mẫu trên, tính được cỡ mẫu n=385.

- Thực tế chúng tôi chọn được 389 đối tượng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu

#### **2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu**

- Thiết kế bệnh án mẫu với các mục tiêu của đề tài.

## **2.2.4. Quy trình sàng lọc**

### **2.2.4.1. Khám lâm sàng và sàng lọc UTP bằng chụp CLVT liều thấp**

Các đối tượng được khám lâm sàng, hỏi tiền sử hút thuốc, lý do đi khám. Những đối tượng có tuổi trên 60 và tiền sử hút thuốc trên 20 bao-năm, không nằm trong tiêu chuẩn loại trừ được tư vấn về kỹ thuật chụp CLVT liều thấp.

#### **- Tư vấn cho đối tượng:**

Tư vấn cho đối tượng những ưu nhược điểm và vai trò của kỹ thuật này trong sàng lọc UTP. Những đối tượng đồng ý chụp CLVT liều thấp được thực hiện các bước tiếp theo.

#### **- Chụp CLVT liều thấp:** Các bước tiến hành

+ Đặt người bệnh nằm ngửa, hai tay giơ cao qua đầu, hướng dẫn người bệnh hít vào, nín thở nhiều lần với mức độ giống nhau để có được đúng các lớp cắt liên tiếp

+ Chụp định vị (scout view) lấy toàn bộ lồng ngực từ nền cổ đến hết cơ hoành

+ Chụp các lớp cắt liên tiếp từ đỉnh phổi đến hết góc sườn hoành, độ dày lớp cắt khoảng từ 3-5mm.

#### **- Phân tích kết quả đánh giá tổn thương trên CLVT**

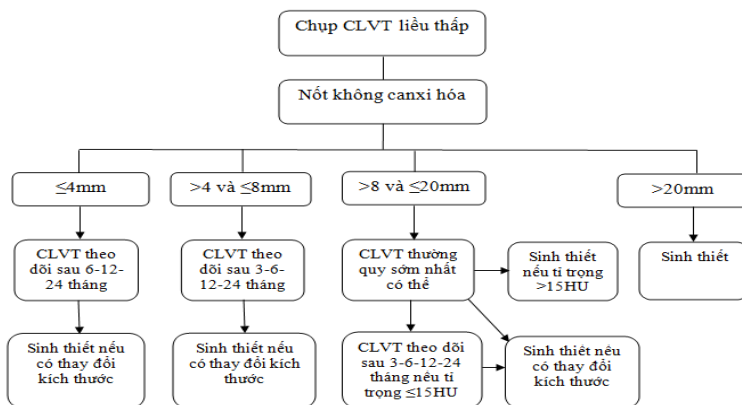
❖ Các kết quả được đọc theo mẫu phiếu CLVT bởi bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh, mô tả tổn thương gồm: vị trí nốt mờ (các thùy phổi, trung tâm hay ngoại vi), kích thước nốt mờ, hình dạng nốt mờ (bờ tròn nhẵn, bờ tua gai và hình hang) và mật độ nốt mờ (đặc hoàn toàn hay đặc không hoàn toàn)

- **Xét nghiệm cơ bản khác:** những bệnh nhân có nốt mờ được làm các xét nghiệm sau: xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu, đo chức năng hô hấp, nội soi phế quản (NSPQ) ống mềm, sinh thiết xuyên thành ngực (STXTN), phẫu thuật và xét nghiệm mô bệnh học.

### **2.2.4.2. Áp dụng quy trình theo dõi chẩn đoán các nốt mờ ở phổi của Mayo Clinic năm 2015 sau 3-6 tháng**

Những đối tượng có nốt mờ không canxi hóa trên CLVT liều thấp sẽ được theo dõi và chẩn đoán theo sơ đồ nghiên cứu dưới đây trong thời gian 3-6 tháng





### Sơ đồ nghiên cứu của bệnh viện Mayo Clinic

#### ❖ *Chụp CLVT theo dõi bằng:*

- Chụp CLVT liều thấp hoặc
- Chụp CLVT ngực thường quy có tiêm thuốc cản quang nếu:
  - + Có nốt mờ phổi đồng thời cần đánh giá các bất thường về hạch và trung thất
  - + Phát hiện được nốt mờ có đường kính > 8mm trên chụp CLVT ngực liều thấp

#### 2.2.4.3. Đánh giá giai đoạn TNM theo phiên bản lần thứ 8

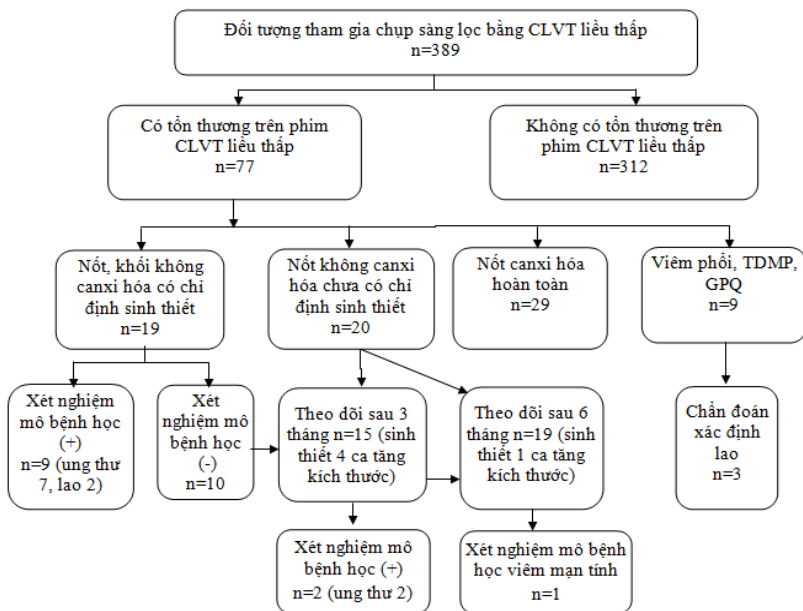
2.2.5. *Xử lý số liệu:* bằng phần mềm SPSS 16 và Epi 6.04 với các test thống kê thường dùng trong y học. Tính toán giá trị của chụp CLVT liều thấp: độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính.

## CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến hành trên 389 đối tượng hút thuốc lá  $\geq 20$  bao-năm và tuổi trên 60 tại Bệnh viện Hữu Nghị từ tháng 8/2015 đến tháng 12/2018, không nằm trong tiêu chuẩn loại trừ được chụp CLVT liều thấp, chúng tôi thu được các kết quả sau:

### 3.1. Kết quả sàng lọc bằng chụp CLVT liều thấp

#### 3.1.1. Kết quả chung của nghiên cứu



### 3.1.2. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

#### 3.1.2.1. Đặc điểm tuổi của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình và độ lệch chuẩn:  $72,7 \pm 6,12$ , tuổi thấp nhất là 61, cao nhất là 87, nhóm tuổi 61-70 chiếm tỉ lệ 36,8%, nhóm 81-90 chiếm tỉ lệ 7,4% và nhóm tuổi 71-80 chiếm tỉ lệ nhiều nhất là 55,8%. Đặc biệt, ở đối tượng có tổn thương nốt hay khối mờ trên chụp CLVT liều thấp nhóm tuổi 71-80 có 38/68 chiếm 55,9%. Tuổi trung bình của nhóm mắc ung thư là  $73,3 \pm 6,42$

#### 3.1.2.2. Đặc điểm giới nhóm nghiên cứu

Đa phần các đối tượng nghiên cứu là nam chiếm 98,5%, trong đó toàn bộ các bệnh nhân UTP cũng là nam

#### 3.1.2.3. Tiền sử hút thuốc: số bao-năm

Thời gian hút thuốc trung bình:  $22,51 \pm 2,67$ , thời gian hút thấp nhất 20 bao-năm, hút nhiều nhất 29 bao-năm. Các bệnh nhân UTP đều hút thuốc trên 22 bao-năm

### 3.1.3. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu (n=389)**

Triệu chứng hô hấp*	Không có nốt (n,%)	Nốt mờ canxi hóa, khối mờ (n,%)	Nốt mờ không canxi hóa (n,%)	Khác (IDMP, Giảm phế quản, Viêm phổi) (n,%)	Tổng (n,%)
Khó thở	16 (4,1)	0 (0)	0 (0)	2 (0,5)	18 (4,6)
Đau ngực	17 (4,4)	2 (0,5)	5 (1,3)	2 (0,5)	26 (6,7)
Ho ra máu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,3)
Sụt cân	12 (3)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,3)	14 (3,6)
Sốt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,3)
Khàn tiếng	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1)
Ho khan	65 (16,7)	9 (1,8)	8 (2,6)	2 (0,5)	84 (21,6)
Không triệu chứng	198(50,9)	17 (4,9)	26 (6,1)	0 (0)	241 (61,9)
Tổng	312(80,2)	29 (7,5)	39 (10)	9(2,3)	389 (100)

\*Không phải lý do đối tượng đi khám mà phát hiện thông qua bộ câu hỏi (1 đối tượng ho máu: đờm trắng lẫn ít máu hồng)

*Nhận xét:* Các triệu chứng hay gặp: ho khan chiếm tỉ lệ cao nhất 21,6%, đau ngực chiếm tỉ lệ 6,7%, khó thở chiếm tỉ lệ 4,6%, ngoài ra nhóm nghiên cứu cũng ghi nhận có tới 241 đối tượng (61,9%) không có triệu chứng lâm sàng.

### 3.1.4. Tỷ lệ có triệu chứng lâm sàng ở nhóm có kết quả chẩn đoán bệnh

**Bảng 3.5. Tỷ lệ có triệu chứng lâm sàng ở nhóm có kết quả chẩn đoán bệnh (n=19)**

Triệu chứng lâm sàng	Kết quả chẩn đoán bệnh			Tổng số (n,%)
	Ung thư (n,%)	Lao (n,%)	Viêm mạn (n,%)	
Có triệu chứng lâm sàng	7 (77,8)	2 (100)	5 (62,5)	14 (73,7)
Không có triệu chứng lâm sàng	2* (22,2)	0 (0)	3 (37,5)	5 (26,3)
Tổng	9 (100)	2 (100)	8 (100)	19 (100)

2\*: 1 ca giai đoạn IA, 1 ca giai đoạn IIA

*Nhận xét:* Trong số các bệnh nhân được chẩn đoán UTP, ghi nhận có 2 trường hợp (22,2%) không có triệu chứng lâm sàng. Bệnh nhân được phát hiện nốt mờ nhờ vào chụp CLVT liều thấp.

### 3.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

#### 3.1.5.1. Kết quả xét nghiệm huyết học

Số lượng bạch cầu từ 4.000-10.000/mm<sup>3</sup> chiếm đa số với tỉ lệ 89,4%, chỉ có 5,3% trường hợp có bạch cầu trên 10.000/mm<sup>3</sup>. Còn tỉ lệ huyết sắc tố trên 120 g/dl cũng chiếm phần lớn 94,7%.

### 3.1.5.2. Kết quả xét nghiệm sinh hóa

**Bảng 3.8. Kết quả xét nghiệm sinh hóa (n=19)**

Xét nghiệm sinh hóa	Kết quả xét nghiệm sinh hóa			Tổng số (n,%)
	Ung thư (n,%)	Lao (n,%)	Viêm mạn (n,%)	
<b>Canxi máu:</b>				
≤ 2,6 mmol/l	8 (88,9)	2 (100)	8 (100)	18 (94,7)
>2,6 mmol/l	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)
<b>Dấu ấn khối u CEA:</b>				
≤3 ng/ml	1 (11,1)	1 (50)	6 (75)	8 (42,1)
>3 ng/ml	8 (88,9)	1 (50)	2 (25)	11 (57,9)
<b>Dấu ấn khối u Cyfra 21-1:</b>				
≤3,3 ng/ml	2 (22,2)	2 (100)	5 (62,5)	9 (47,3)
>3,3 ng/ml	7(77,8)	0 (0)	3 (37,5)	10 (52,7)
<b>Dấu ấn khối u NSE:</b>				
≤16,3 ng/ml	4 (44,4)	2 (100)	6 (75)	12 (63,1)
>16,3 ng/ml	5 (55,6)	0 (0)	2 (25)	7 (36,9)

**Bảng 3.9. Mối liên quan giữa dấu ấn khối u và bệnh (n=19)**

Bệnh	Dấu ấn khối u (CEA, Cyfra 21-1, NSE)				Tổng số
	Không tăng (n)	Tăng 1 chỉ số (n)	Tăng 2 chỉ số (n)	Tăng 3 chỉ số (n)	
<b>Ung thư</b>	0	0	6	3	9
<b>Không ung thư</b>	8	1	1	0	10
<b>Tổng số</b>	8	1	7	3	19

*Nhận xét:*

Về xét nghiệm Canxi máu, có 1 trường hợp (5,3%) được chẩn đoán ung thư có chỉ số Canxi trong máu tăng trên 2,6 mmol/l.

Về xét nghiệm các dấu ấn khối u: trong số các bệnh nhân có nốt mờ có chỉ định sinh thiết được làm các dấu ấn khối u có 3/19 (15,8%) bệnh nhân ung thư có tăng đồng thời toàn bộ 3 dấu ấn khối u, còn lại các bệnh nhân ung thư khác chỉ số dấu ấn khối u đều tăng ít nhất ở 2 chỉ số.

Trong số các bệnh nhân viêm mạn tính có 2 bệnh nhân có các dấu ấn khối u tăng, trong đó có 1 bệnh nhân có dấu ấn khối u tăng ở 2 chỉ số.

### 3.1.5.3. Kết quả chức năng thông khí

Phần lớn bệnh nhân có nốt mờ không canxi hóa có chỉ số Gaensler trên 70% chiếm 66,7%, chỉ có 33,3% có chỉ số Gaensler dưới 70%.

Chỉ số FEV1 trên 80% có 31/39 (79,4%) bệnh nhân, chỉ có 8/39 (20,6%) bệnh nhân có chỉ số FEV1 dưới 80%.

### 3.1.6. Kết quả chụp sàng lọc bằng CLVT liều thấp

**Bảng 3.12. Kết quả chụp CLVT liều thấp (n=389)**

CLVT ngực liều thấp				
Tổng số ca sàng lọc (n,%)	Bình thường (n,%)	Nốt canxi hóa (n,%)	Nốt không canxi hóa (n,%)	Khác (TDMP, Giãn phế quản, Viêm phổi) (n,%)
389 (100)	312 (80,2)	29 (7,5)	39 (10)	9 (2,3)

*Nhận xét:* Trong số các đối tượng được chụp tầm soát, có 39 trường hợp phát hiện ra nốt không canxi hóa, 29 trường hợp có nốt canxi hóa hoàn toàn, tròn đều, đường kính rất nhỏ dưới 5mm và 9 trường hợp khác gồm 2 trường hợp tràn dịch màng phổi, 5 trường hợp viêm phổi và 2 trường hợp giãn phế quản.

### 3.1.7. Kết quả về đặc điểm nốt mờ

#### 3.1.7.1. Số lượng nốt mờ không canxi hóa trên phim

**Bảng 3.13. Số lượng nốt mờ không canxi hóa trên phim (n=39)**

Số lượng nốt mờ trên phim	Số đối tượng (n)	Tỉ lệ %
1	37	94,8
2	1	2,6
3	1	2,6
<b>Tổng</b>	<b>39</b>	<b>100%</b>

*Nhận xét:* Đa phần các đối tượng có nốt không canxi hóa trên phim chụp có 1 nốt mờ trên phim chiếm 94,8%, còn lại 5,2% có 2 và 3 nốt mờ.

#### 3.1.7.2. Vị trí nốt mờ

**Bảng 3.14. Vị trí nốt mờ ở các thùy phổi (n=39)**

Vị trí u	Số đối tượng		%
		n	
Phổi phải	Thùy trên	11	28,3
	Thùy giữa	3	7,7
	Thùy dưới	10	25,6
Phổi trái	Thùy trên	7	17,9
	Thùy dưới	8	20,5
<b>Tổng</b>		<b>39</b>	<b>100</b>

**Bảng 3.15. Vị trí nốt mờ ở trung tâm hay ngoại vi (n=39)**

Vị trí u	Số đối tượng		%
		n	
Khu vực	Trung tâm	3	7,7
	Ngoại vi	36	92,3
<b>Tổng</b>		<b>39</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* Nốt mờ ở trung tâm rất thấp chiếm 7,7% và chủ yếu là nốt mờ ngoại vi 92,3%. Trong 5 thùy phổi, vị trí thường gặp nốt mờ nhất là thùy trên phải (28,3%) và thùy dưới phải (25,6%), vị trí ít gặp nốt mờ nhất là thùy giữa phải (7,7%). Nốt mờ gặp nhiều ở thùy trên 18/39 đối tượng (46,1%).

### 3.1.7.3 .Phân bố vị trí u theo thùy phổi ở các típ mô bệnh học

Trong 19 bệnh nhân được sinh thiết, ung thư gặp nhiều nhất ở thùy trên phải chiếm 3/9 (33,3%) và thùy trên trái cũng chiếm 3/9 (33,3%). Các thùy còn lại hai phổi tỷ lệ gặp ung thư xấp xỉ nhau.

Về phân bố vị trí ung thư theo các típ mô bệnh học: ung thư biểu mô tuyến gặp nhiều nhất với tỉ lệ là 4/9 (44,5%) và chủ yếu gặp ở thùy trên 2 phổi chiếm 3/9 (33.3%), ung thư biểu mô vảy là 2/9 (22,2%) và có 1/9 (11,1%) ở thùy trên.

### 3.1.7.4. Kích thước các tổn thương

Dựa theo nghiên cứu của Mayo Clinic năm 2015 và theo TNM chúng tôi phân chia kích thước các tổn thương và kết quả như sau:

**Bảng 3.16. Kích thước các tổn thương (n=39)**

Kích thước các tổn thương (mm)	Số đối tượng (n)	Tỉ lệ %
≤ 4mm	11	28,2
>4 và ≤8mm	9	23,1
>8 và ≤20mm	14	35,9
>20 và ≤30mm	3	7,7
>30mm	2	5,1%
<b>Tổng</b>	39	100%

Kích thước trung bình tổn thương trên chụp CLVT của nhóm nghiên cứu: 11,6 ± 9,66 mm, nhỏ nhất là 2 mm, lớn nhất là 40 mm.

Trong số 2 đối tượng có 2 và 3 nốt mờ đều có kích thước các nốt mờ ≤ 4mm.

1 đối tượng nữ có 1 nốt mờ có kích thước trong nhóm >4 và ≤8mm

*Nhận xét:* Nhóm kích thước tổn thương ≤ 8mm chiếm nhiều nhất với 51,3%, nhóm > 8 và ≤ 20mm chiếm 35,9%, nhóm > 20 và ≤ 30mm chiếm 7,7%, nhóm kích thước trên 30mm chiếm ít nhất là 5,1%.

### 3.1.7.5. Mối liên quan giữa kích thước u đến mức độ lành hay ác tính

**Bảng 3.17. Mối liên quan giữa kích thước nốt mờ và bệnh (n=19)**

Bệnh	Kích thước khối u	>8 và ≤20mm (n,%)	>20 và ≤30mm (n,%)	>30mm (n,%)	Tổng (n,%)
	Không ung thư		10 (71,4)	0 (0)	0 (0)
Ung thư		4* (28,6)	3* (100)	2 (100)	9 (47,4)
Tổng		14 (100)	3 (100)	2 (100)	19 (100)

4\*: 1 trường hợp phát hiện UTP qua theo dõi sau 3 tháng

3\*: 1 trường hợp phát hiện UTP qua theo dõi sau 3 tháng

**Bảng 3.18. Mối liên quan giữa kích thước nốt mờ đến mức độ lành hay ác tính**

Mô bệnh học của tổn thương (n=19)	Hệ số r	P	KTC95%	
Kích thước	0,579	0,006	0,012	0,035
Hàng số		0,087	-0,243	0,109

*Nhận xét:* So với kết quả mô bệnh học: kích thước của tổn thương có liên quan đến độ lành hay ác tính của tổn thương có ý nghĩa thống kê, đối với tổn thương của phổi ( $p = 0,006$ ,  $r = 0,579$ ): kích thước càng lớn, nguy cơ ác tính càng cao.

3.1.7.6. Hình dạng nốt mờ và mối liên quan đến bệnh

**Bảng 3.19. Hình dạng nốt mờ (n=39)**

Hình ảnh bờ tổn thương	Số đối tượng (n,%)
Tròn nhẵn	29 (74,3)
Tua gai	6 (15,4)
Hình hang	4 (10,3)
<b>Tổng</b>	<b>39 (100)</b>

2 đối tượng có 2-3 nốt mờ đều có bờ tròn nhẵn

**Bảng 3.20. Mối liên quan giữa hình dạng nốt mờ và bệnh**

Hình ảnh bờ tổn thương	Ung thư (n=9)		Không ung thư (n=10)		r	Giá trị p
	n	%	n	%		
Tròn nhẵn	2	22,2	6	60	0,478	0,039
Tua gai	6	66,7	1	10	-0,716	0,001
Hình hang	1	11,1	3 *	30	0,231	0,341

(3\*: 2 ca lao và 1 ca viêm mạn tính)

*Nhận xét:* Hình ảnh bờ tròn nhẵn chiếm phần lớn 74,3%, bờ tua gai chiếm 15,4%, hình hang chiếm 10,3%. Trong nhóm có hình ảnh tổn thương tròn nhẵn có 2/9 (22,2%), tua gai có 6/9 (66,7%) và hình hang có 1/9 (11,1%) phát hiện ung thư. Với 3 trường hợp hình hang, có 2 trường hợp được chẩn đoán lao và 1 trường hợp viêm mạn tính

Với kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh, hồi cứu lại như đặc điểm hình ảnh bờ tròn nhẵn hoặc tua gai giúp định hướng chẩn đoán bệnh, nếu bờ tròn nhẵn khả năng lành tính cao ( $p < 0,05$ ), nếu hình ảnh nốt có bờ tua gai khả năng ác tính cao hơn nốt không có bờ tua gai ( $p < 0,05$ ), còn hình ảnh hình hang chúng tôi nhận thấy không có mối tương quan với khả năng ác tính của tổn thương ( $p > 0,05$ ).

3.1.7.7. Đặc điểm về mật độ các tổn thương và mối liên quan đến bệnh

**Bảng 3.21. Mật độ các tổn thương và mối liên quan đến bệnh (=39)**

Kết quả Mật độ tổn thương	Ung thư	Không ung thư	Không sinh thiết	Tổng
	(n,%)	(n,%)	(n,%)	(n,%)
Đặc hoàn toàn	7 (77,8)	2 (20)	11 (55)	20 (51,3)
Đặc không hoàn toàn	2 (22,2)	8 (80)	9 (45)	19 (48,7)
<b>Tổng</b>	<b>9 (100)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>20 (100)</b>	<b>39 (100)</b>

Nhận xét: Đa phần tổn thương nốt đặc hoàn toàn là ung thư chiếm 77,8%, chỉ có 22,2% tổn thương ung thư là nốt đặc không hoàn toàn gồm bán đặc và kính mờ.

3.1.8. Đặc điểm về liều hiệu dụng và tỉ trọng nốt mờ

Liều chụp nhỏ nhất cho 1 lần chụp là 0,43 mSV, liều chụp lớn nhất là 1,18 mSV, trung bình là  $0,78 \pm 0,12$  mSV. Các nốt mờ trên 8mm đều có tỉ trọng trên 15 HU.

3.2. Kết quả áp dụng quy trình theo dõi chẩn đoán các nốt mờ ở phổi của Mayo Clinic sau 3-6 tháng.

3.2.1. Kết quả chụp CLVT phổi theo dõi nốt mờ sau 3 tháng

Trong tổng số 39 ca có nốt, khối mờ ở phổi, có 9 ca được chẩn đoán sau lần đầu chụp CLVT liều thấp gồm 7 ca ung thư và 2 ca lao. Còn lại 15 ca được theo dõi sau 3 tháng (4 ca từ chối chụp theo dõi và 11 ca nốt mờ  $\leq 4$ mm) kết quả như sau:

**Bảng 3.23. Kết quả chụp CLVT phổi theo dõi nốt mờ sau 3 tháng (n=15)**

CLVT ngực theo dõi sau 3 tháng			
Tổng số ca chụp	Tăng kích thước	Không thay đổi	Không thấy nốt
(n,%)	(n,%)	(n,%)	(n,%)
15 (100)	4(26,7)	6(40)	5(33,3)

**Bảng 3.24. Thay đổi nốt mờ theo nhóm kích thước sau 3 tháng (n=15)**

Thay đổi kích thước Kích thước nốt mờ	Tăng kích thước	Không thay đổi	Không thấy nốt
>4 và $\leq 8$ mm	0	4	4
>8 và $\leq 20$ mm	3*	2	1
>20 và $\leq 30$ mm	1*	0	0
>30mm	0	0	0
<b>Tổng</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>5</b>

3\*: 1 ca kích thước tăng từ 9-11,5mm, 1 ca tăng từ 11-14mm và 1 ca tăng từ 11-16mm

1\*: kích thước tăng 28,5-38mm



Kết quả sinh thiết 4 ca thay đổi kích thước: 2 ca UTP

*Nhận xét:* Có 4/15 trường hợp tăng kích thước, 6/15 trường hợp không thay đổi kích thước và 5/15 trường hợp không thấy nốt. Trong nhóm tăng kích thước, nhóm kích thước > 8 và ≤ 20mm tăng 3 trường hợp, nhóm > 20 và ≤ 30mm tăng 1 trường hợp.

### 3.2.2. Kết quả chụp CLVT phối theo dõi nốt mờ sau 6 tháng

Trong tổng số 15 ca được chụp theo dõi sau 3 tháng, phát hiện thêm 2 ca ung thư, còn lại 8 ca sau chụp theo dõi sau 3 tháng chưa được chẩn đoán gồm: 6 ca kích thước không thay đổi và 2 ca tăng kích thước đã sinh thiết sau 3 tháng (kết quả viêm mạn tính) và 11 ca nốt có kích thước ≤ 4mm phát hiện sau chụp CLVT liều thấp, được chụp CLVT theo dõi thường quy sau 6 tháng, kết quả như sau:

**Bảng 3.25. Kết quả chụp CLVT phối theo dõi nốt mờ sau 6 tháng (n=19)**

CLVT ngực theo dõi sau 6 tháng			
Tổng số ca chụp (n,%)	Tăng kích thước (n,%)	Không thay đổi (n,%)	Không thấy nốt (n,%)
19 (100)	1 (5,2)	9 (47,4)	9 (47,4)

**Bảng 3.26. Thay đổi nốt mờ theo nhóm kích thước sau 6 tháng (n=19)**

Thay đổi kích thước / Nhóm kích thước	Tăng kích thước (n)	Không thay đổi (n)	Không thấy nốt (n)
≤ 4mm	0	3	8
>4 và ≤8 mm	1*	2	1
>8 và ≤20mm	0	4	0
>20 và ≤30mm	0	0	0
>30mm	0	0	0
<b>Tổng</b>	1	9	9

*1\*:* kích thước tăng từ 6-10mm

Kết quả sinh thiết 1 ca thay đổi kích thước: 1 ca viêm mạn tính

*Nhận xét:* Chỉ có 1/19 trường hợp nốt mờ tăng kích thước, 9/19 trường hợp nốt mờ không thay đổi kích thước và 9/19 trường hợp không thấy nốt mờ (gồm cả 2 trường hợp có 2-3 nốt phát hiện qua chụp sàng lọc)

Nhóm có kích thước nốt mờ ≤ 8mm đa phần không thay đổi kích thước hoặc không thấy nốt trên chụp CLVT theo dõi sau 3, 6 tháng. Tuy nhiên chúng tôi gặp 1/4 trường hợp tăng kích thước ở nhóm này sau 6 tháng chụp.

### 3.2.3. Phương thức tiếp cận nốt mờ

#### 3.2.3.1. Nội soi phế quản

**Bảng 3.27. Kết quả nội soi phế quản (n=23)**

Nội soi phế quản	Số đối tượng (n)	Tỉ lệ %
Bình thường	15	65,2
Đè đẩy lòng phế quản từ bên ngoài	3	13,1
Phù nề niêm mạc phế quản	5	21,7
<b>Tổng</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

Bệnh phẩm qua NSPQ: 3 bệnh nhân lấy được mẫu sinh thiết khi có hình ảnh đè đẩy lòng phế quản từ bên ngoài, số còn lại được chải rửa làm xét nghiệm tế bào học và vi khuẩn học

Kết quả xét nghiệm: 3 ca được sinh thiết kết quả giải phẫu bệnh viêm mạn tính, 3 ca được chẩn đoán lao phổi qua xét nghiệm dịch phế quản.

**Nhận xét:** Trong tổng số 23 trường hợp NSPQ, có 15/23 (65,2%) NSPQ bình thường, 3/23 (13,1%) bị đè đẩy lòng phế quản từ bên ngoài và 5/23 (21,7%) phù nề niêm mạc phế quản. Kết quả sinh thiết không ca nào có mô bệnh học là ung thư. Như vậy có thể thấy NSPQ ở các tổn thương nốt nhỏ, ngoại vi thường ít đóng góp cho chẩn đoán, đặc biệt là lấy mẫu làm giải phẫu bệnh chẩn đoán bệnh lý ác tính.

#### 3.2.3.2. Phương thức tiếp cận khác

**Bảng 3.28. Phương thức tiếp cận khác (n=19)**

Phương pháp tiếp cận khác	Số đối tượng (n)	Tỉ lệ %
Sinh thiết xuyên thành ngực	19	95
Phẫu thuật	1	5
<b>Tổng</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Trong tổng số 19 bệnh nhân có chỉ định sinh thiết do NSPQ ít đóng góp cho chẩn đoán, thủ thuật thực hiện nhiều nhất là STXTN chiếm 95%, chỉ có 1 trường hợp (5%) nghi ngờ ác tính được phẫu thuật khi kết quả mô bệnh học sau STXTN là viêm mạn tính.

### 3.2.4. Kết quả mô bệnh học

#### 3.2.4.1. Kết quả mô bệnh học sau chụp CLVT liều thấp

Theo quy trình của Mayo Clinic, các nốt mờ 8mm được chụp CLVT thường quy có thuốc cản quang để xét sinh thiết, tất cả các nốt mờ sau chụp đều có tỉ trọng trên 15HU được làm sinh thiết, các nốt mờ ≤ 8mm được theo dõi có kết quả như sau:

**Bảng 3.29. Kết quả mô bệnh học sau chụp CLVT liều thấp (n=19)**

<b>Loại tổn thương</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ung thư	7	36,8
Lao	2	10,6
Nấm	0	0
Viêm mạn tính	10	52,6
<b>Tổng số</b>	<b>19</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* Sau chụp CLVT liều thấp, có tổng số 19 ca có nốt mờ không canxi hóa có chỉ định nội soi phế quản hoặc sinh thiết xuyên thành ngực hoặc phẫu thuật, phát hiện 7 ca ung thư, 2 ca lao và 10 ca viêm mạn tính được theo dõi tiếp. Trong 7 ca ung thư có 6 ca UTP, 1 ca U lympho Hodgkin.

#### **3.2.4.2. Kết quả mô bệnh học sau theo dõi 3 tháng**

Trong tổng số 39 ca có nốt, khối mờ ở phổi, có 9 ca được chẩn đoán sau lần đầu chụp CLVT liều thấp. Còn lại 15 ca được theo dõi sau 3 tháng (4 ca từ chối chụp theo dõi và 11 ca nốt mờ  $\leq 4\text{mm}$ ) có 4 ca tăng kích thước được sinh thiết kết quả phát hiện thêm 2 ca ung thư, 2 ca viêm mạn tính được tiếp tục theo dõi.

#### **3.2.4.3. Kết quả mô bệnh học theo dõi sau 6 tháng**

Trong tổng số 19 ca được chụp CLVT theo dõi, có 1 trường hợp tăng kích thước được sinh thiết sau 6 tháng kết quả là viêm mạn tính và tiếp tục được theo dõi tiếp

#### **3.2.5. Phân giai đoạn ung thư theo TNM 8**

- Trong tổng số 9 ca ung thư được phát hiện, 7 ca được phát hiện giai đoạn sớm (gồm 1 ca u lympho Hodgkin ở giai đoạn II) và 2 ca được phát hiện giai đoạn muộn. Trong đó có 8 ca UTP được chia giai đoạn theo TNM lần thứ 8 như sau:

- ❖ *Phát hiện sớm ở giai đoạn từ I-IIIa:* có 3/8 (37,5%) UTP ở giai đoạn IA, 1/8 (12,5%) ở giai đoạn IIA, 1/8(12,5%) ở giai đoạn IIB, 1/8(12,5%) ở giai đoạn IIIA.
- ❖ *Phát hiện ở giai đoạn muộn:* có 2/8 (25%) bệnh nhân giai đoạn IIIB

#### **3.2.6. Phương thức điều trị**

**Bảng 3.35. Phương thức điều trị**

<b>Phương thức điều trị</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Phẫu thuật	3	33,3
Hóa trị	3*	33,3
Xạ trị	1	11,2
Hóa xạ trị	2	22,2
Tổng	9	100

3\*: ca UTP giai đoạn muộn và 1 ca U lympho Hodgkin

*Nhận xét:* Trong tổng số 9 ca ung thư được chẩn đoán, có 6 ca UTP được phát hiện ở giai đoạn sớm từ I-IIIa, trong đó 3 ca được điều trị phẫu thuật, 3 ca từ chối điều trị phẫu thuật được điều trị xạ trị và hóa xạ trị đồng thời, 3 ca phát hiện ở giai đoạn muộn được điều trị nội khoa.

**3.2.7. Giá trị sàng lọc phát hiện ung thư của phương pháp chụp CLVT liều thấp đối chiếu với kết quả chẩn đoán bệnh**

- Số trường hợp dương tính với phương pháp: là số có tổn thương trên chụp CLVT liều thấp được chẩn đoán ung thư: 7 trường hợp

- Số trường hợp âm tính với phương pháp: là số không có tổn thương trên chụp CLVT liều thấp và không phải ung thư: 312 trường hợp

- Số trường hợp thực sự có bệnh: là tổng số trường hợp qua chụp CLVT liều thấp phát hiện ung thư gồm 7 trường hợp có nốt mờ được chẩn đoán ung thư và 0 trường hợp không có tổn thương trên chụp CLVT liều thấp được chẩn đoán ung thư: 7 trường hợp

- Số trường hợp thực sự không có bệnh: là tổng số trường hợp có hoặc không có tổn thương trên chụp CLVT liều thấp nhưng không phải ung thư gồm:

❖ Số ca tổn thương trên chụp CLVT liều thấp được chẩn đoán lành tính:

+ Số ca có nốt mờ trên chụp CLVT liều thấp được chẩn đoán lành tính: 10 trường hợp viêm mạn tính, 2 trường hợp lao phổi

+ Số ca chưa có chỉ định sinh thiết qua theo dõi không thay đổi kích thước hoặc không thấy nốt hoặc viêm mạn tính: 20 trường hợp

+ Số ca có nốt canxi hóa hoàn toàn: 29 trường hợp

+ Số ca viêm phổi, giãn phế quản, tràn dịch màng phổi qua điều trị tổn thương biến mất: 9 trường hợp

❖ Số ca không có tổn thương trên CLVT liều thấp: 312 trường hợp

➤ Tổng 382 trường hợp

Từ các kết quả trên chúng tôi tính được giá trị sàng lọc của chụp CLVT liều thấp như sau:

**Bảng 3.36. Giá trị sàng lọc phát hiện ung thư của phương pháp chụp CLVT liều thấp đối chiếu với kết quả chẩn đoán bệnh (n=389)**

Kết quả mô bệnh học \ Kết quả chụp	Ung thư (n)	Không ung thư (n)	Tổng (n)
Có tổn thương	7	70	77
Không có tổn thương	0	312	312
Tổng	7	382	389

*Nhận xét:*

Từ bảng số liệu trên, chúng tôi tính được giá trị sàng lọc phát hiện ung thư của chụp CLVT liều thấp như sau:

- Độ nhạy:  $7/7 = 1$  hay 100%
- Độ đặc hiệu:  $312/382 = 0,821$  hay 81,7%
- Giá trị dự báo dương tính:  $7/77 = 0,12$  hay 9,1%
- Giá trị dự báo âm tính:  $312/312 = 1$  hay 100%

## **CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN**

### **4.1. Kết quả sàng lọc bằng CLVT liều thấp**

#### **4.1.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $72,7 \pm 6,12$  tuổi. Nhóm tuổi từ 71-80 chiếm tỉ lệ có nốt mờ, khối mờ trên chụp CLVT liều thấp nhiều nhất là 55,9%, nhóm 61-70 chiếm tỉ lệ 36,8%. Tuổi trung bình của nhóm mắc ung thư là  $73,3 \pm 6,42$ . Theo Janelle V. Baptiste khi chụp sàng lọc bằng CLVT liều thấp cho 3880 đối tượng phát hiện 62/84 (73,8%) trường hợp UTP ở độ tuổi  $70 \pm 8$ . Phần lớn các đối tượng nghiên cứu là nam chiếm 383/389 (98,5%), trong đó toàn bộ bệnh nhân UTP là nam và có 9/39 (23%) do đây là đối tượng hút thuốc chủ yếu.

*Tiền sử hút thuốc lá:* Thời gian hút thuốc trung bình (bao-năm):  $22,51 \pm 2,67$ , trong các bệnh nhân UTP 9/389 (2,3%), 100% đều có tiền sử hút thuốc trên 22 bao-năm. Warren GW (2013) chỉ ra có khoảng 85% bệnh nhân bị UTP là do hút thuốc lá.

#### **4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu**

Đa phần các đối tượng không có triệu chứng về hô hấp (61,9%). Còn lại các triệu chứng lâm sàng: ho khan hay gặp nhất chiếm tỉ lệ 21,6%, đau ngực là 6,7%, khó thở là 4,6%, sụt cân là 3,6%. Trong nghiên cứu có 7 trường hợp có triệu chứng lâm sàng phát hiện ung thư, đặc biệt có 2 trường hợp không có triệu chứng lâm sàng được chẩn đoán UTP (1 ca giai đoạn IA, 1 ca giai đoạn IIA). Điều này phần nào chứng minh được rằng những đối tượng chưa có triệu chứng lâm sàng, nằm trong nhóm nguy cơ UTP nên được tầm soát bằng CLVT liều thấp để có thể phát hiện sớm căn bệnh này.

#### **4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng**

Trong nghiên cứu có 19 đối tượng có chỉ định sinh thiết có 3 bệnh nhân ung thư có tăng đồng thời toàn bộ 3 dấu ấn khối u, còn lại các bệnh nhân ung thư khác chỉ số dấu ấn khối u đều tăng ít nhất ở 2 chỉ số.

Các dấu ấn khối u (tumor marker) được xem như là các chỉ điểm để sàng lọc, chẩn đoán và tiên lượng một số khối u tại các tổ chức. Học viện quốc gia hướng dẫn sinh hóa lâm sàng của Mỹ khuyến cáo: Các dấu ấn khối u NSE, CYFRA 21-1, CEA có tác dụng ở những bệnh nhân nghi UTP không có kết quả tế bào mô bệnh, nếu cả 3 xét nghiệm này dương tính nồng độ cao thì nghĩ nhiều người bệnh bị UTP.

#### **4.1.4. Kết quả chụp sàng lọc, đặc điểm về vị trí, kích thước, hình dạng và mật độ tổn thương**

Nghiên cứu phát hiện có 39/389 (10%) trường hợp có nốt không canxi hóa, có tới 312/389 (80,2%) kết quả bình thường. So với nghiên cứu khác cũng chỉ ra phần lớn chụp CLVT liều thấp ở các đối tượng nguy cơ cũng cho kết quả bình thường. Nghiên cứu của O.Leleu có 479 ca bình thường (92%), 37 ca có nốt không canxi hóa (7,1%).

##### **4.1.4.1. Về vị trí tổn thương**

Trên phim chụp CLVT liều thấp, nốt mờ trung tâm chỉ có 7,7% và nốt mờ ngoại vi chiếm đa số với 92,3% đối tượng. Nghiên cứu của Viện phổi Trung ương tổn thương u trung tâm là 40%, ở ngoại vi là 60%.

##### **Về vị trí nốt mờ theo giải phẫu thùy phổi**

Trong 5 thùy phổi, vị trí thường gặp nốt mờ nhất là thùy trên 2 phổi 18/39 (46,1%). Về típ mô bệnh học, chúng tôi nhận thấy ung thư gặp nhiều nhất ở thùy trên phải và thùy trên trái cùng chiếm 3/9 (33,3%). Theo tác giả Yang XN: u thùy trên phải, u thùy trên trái, u thùy giữa phải, u thùy dưới phải và u thùy dưới trái lần lượt là: 117; 104; 39; 74 và 67.

##### **4.1.4.2. Về kích thước tổn thương**

Nghiên cứu của Ann Leung và Robin Smithuis: nốt có đường kính dưới 4 mm, khả năng ác tính là 0%, nốt có đường kính từ 4-7mm, khả năng ác tính là 1% và nốt trên 20 mm khả năng ác tính là 75%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổng số 9 ca UTP được phát hiện sau chụp CLVT liều thấp và qua theo dõi sau 3 tháng, tất cả các nốt trên 20mm đều phát hiện ung thư (5 trường hợp). Khi tìm hiểu mối tương quan giữa kích thước và mức độ ác tính của tổn thương, nghiên cứu nhận thấy kích thước càng lớn, nguy cơ ác tính càng cao.

##### **4.1.4.3. Về hình dạng tổn thương**

Khi phân tích mối liên quan giữa hình dạng nốt mờ và bệnh ung thư ở 19 đối tượng có chỉ định sinh thiết chúng tôi nhận thấy, tỉ lệ bệnh nhân có bờ tua gai chiếm tỉ lệ ung thư cao 6/9 bệnh nhân (66,7%) và có

môi tương quan chặt chẽ, còn lại những đối tượng có nốt mờ tròn nhẵn chiếm 2/9 (22,2%) hay hình hang chiếm 1/9 bệnh nhân (11,1%) mắc ung thư. Theo một số tác giả nước ngoài khác, mặc dù các tổn thương lành tính thường có bờ nhẵn đều, song đó không phải là tiêu chuẩn chẩn đoán. Theo YangW, kích thước khối lớn, bờ tua gai và bờ viền rõ có khả năng ác tính cao và khoảng 21% các tổn thương ác tính cũng có bờ nhẵn nét.

#### *4.1.4.4. Về mật độ nốt mờ*

Khi nghiên cứu mối liên quan giữa đặc điểm về mật độ nốt và mức độ ác tính của bệnh chúng tôi thấy tỉ lệ tổn thương đặc hoàn toàn phát hiện ác tính rất cao chiếm 7/9 bệnh nhân (77,8%), nốt đặc không hoàn toàn phát hiện ác tính chỉ chiếm 2/9 bệnh nhân (22,2%). Nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra khả năng ác tính cao của nốt đặc hoàn toàn.

#### **4.1.5. Đặc điểm về liều hiệu dụng**

Việc chỉ định hợp lý thì lợi ích của việc sử dụng liều phóng xạ trong chẩn đoán hình ảnh đem đến vượt xa nguy cơ của liều phóng xạ bị hấp thụ mang lại. Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều hiệu dụng trung bình của toàn bộ các đối tượng đến chụp là  $0,78 \pm 0,12$  mSV, liều thấp nhất là 0,43 mSV, liều cao nhất là 1,18 mSV. So với liều tiêu chuẩn của AHRQ là dưới 1,4 mSV thì liều phóng xạ trong nghiên cứu thấp hơn nhiều. Lý giải điều này một mặt nghiên cứu sử dụng máy chụp CLVT thế hệ mới có nhiều tính năng ưu việt như tự động điều chỉnh liều cho kích thước và hình dạng bệnh nhân mà vẫn đảm bảo hình ảnh rõ nét, mặt khác các đối tượng nghiên cứu là người Việt nam có chiều cao cân nặng thấp do đó liều phóng xạ cũng sẽ giảm theo.

### **4.2. Kết quả áp dụng quy trình theo dõi chẩn đoán các nốt mờ ở phổi của Mayo Clinic sau 3-6 tháng.**

#### **4.2.1. Kết quả chụp CLVT theo dõi**

Việc phát hiện các nốt mờ là rất quan trọng để có định hướng chẩn đoán và điều trị đạt được hiệu quả cao nhất nhưng việc theo dõi các nốt mờ, thời gian theo dõi như nào và các phương tiện hỗ trợ theo dõi kèm theo để tránh bỏ sót chẩn đoán là rất cần thiết.

Nhóm nốt mờ  $\leq 4$ mm, sau 6 tháng hầu như không thấy nốt hoặc không thay đổi kích thước, các nốt  $> 4$  và  $\leq 8$ mm sau 3 tháng hầu như không thay đổi kích thước hoặc không thấy nốt, chỉ có 1 trường hợp tăng kích thước sau 6 tháng (kết quả viêm mạn tính). Nhóm trên 8mm thay đổi kích thước nhiều nhất với 4 trường hợp tăng kích thước sau 3 tháng.

Điều này cũng khẳng định một phần các nốt mờ nhỏ thường lành tính. Kết quả các nghiên cứu khác cũng cho thấy các nốt mờ nhỏ khả năng ác tính thấp, đặc biệt nốt mờ dưới 8mm. Do đó theo chúng tôi các nốt mờ dưới 8mm, không nên chụp theo dõi sau 3 tháng, một mặt giảm thiểu số lần theo dõi, mặt khác theo dõi trong giai đoạn này chưa có ý nghĩa. Chỉ nên theo dõi các nốt mờ này sau 6 tháng để đánh giá sự thay đổi nốt mờ. Kết quả này cũng phù hợp với các khuyến cáo của NCCN và hội Fleischner đối với nốt mờ dưới 4mm chỉ nên theo dõi sau 12 tháng, còn với nốt mờ > 4 và ≤ 8mm chỉ nên theo dõi sau 6-12 tháng.

#### **4.2.2. Phương pháp tiếp cận nốt mờ**

Trong tổng số 23 trường hợp được NSPQ (nốt mờ, viêm phổi...) thì đa phần các tổn thương đều ở ngoại vi và NSPQ bình thường, chỉ có 3 bệnh nhân NSPQ bị chèn ép hay hẹp nhẹ lòng phế quản nghĩ do u đè vào lòng phế quản, 5 trường hợp xung huyết niêm mạc phế quản, kết quả tất cả các trường hợp sinh thiết hoặc chải rửa phế quản khi NSPQ chỉ phát hiện được 3 trường hợp lao phổi qua xét nghiệm dịch phế quản. Tuy nhiên không phát hiện được trường hợp nào ác tính, có thể do mẫu mô sinh thiết nhỏ hoặc u chưa xâm lấn vào lòng phế quản. Vì những lý do đó nên để đánh giá được bản chất tổn thương, STXTN được tiến hành ở hầu hết các tổn thương phổi ngoại vi, qua xét nghiệm mô bệnh học kết quả phát hiện 8/19 ca ung thư (42,1%), 2/19 ca lao (10,6%), còn lại là viêm mạn tính. Nghiên cứu của Xu C về STXTN: chẩn đoán ác tính là 174/248 (70,1%) và tổn thương lành tính là 74/248 (29,9%).

Một phương pháp nữa được thực hiện trong nghiên cứu là phẫu thuật cho 1/19 trường hợp, một mặt giúp loại bỏ tổn thương ác tính, mặt khác giúp chẩn đoán nếu chưa chẩn đoán được bằng các phương pháp thông thường như NSPQ hay STXTN hay các tổn thương khó tiếp cận bằng các phương pháp này như sát trung thất hay các mạch máu lớn ở những tổn thương nghi ngờ ác tính.

#### **4.2.3. Kết quả mô bệnh học**

Trong tổng số 389 đối tượng nghiên cứu qua chụp CLVT liều thấp phát hiện 39 trường hợp có nốt mờ không canxi hóa (10%), trong đó 19 trường hợp có nốt mờ không canxi hóa có chỉ định sinh thiết để chẩn đoán mô bệnh học, kết quả phát hiện có 7/389 trường hợp ung thư (1,8%). Kết quả của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu Somme, phát hiện 11/516 trường hợp ung thư (2,1%). Nghiên cứu của Janelle V. Baptiste phát hiện 84/3880 (2,2%) ca UTP.



Theo dõi định kì các đối tượng có nốt mờ đã được phát hiện chúng tôi phát hiện thêm 2/4 trường hợp ung thư (50%). Kết quả này cao hơn kết quả nghiên cứu của MILD (Multicentric Italian Lung Detection) phát hiện chỉ có 15% các trường hợp có nốt từ 5-8mm được theo dõi là ung thư sau 3 tháng kiểm tra lại.

#### **4.2.4. Giai đoạn ung thư**

Trong nghiên cứu chưa phát hiện được trường hợp nào UTP ở giai đoạn di căn xa, có tới 37,5% UTP phát hiện ở giai đoạn I, 25% ở giai đoạn II và cũng có tới 37,5% ở giai đoạn III (1 ca ở giai đoạn IIIA và 2 ca ở giai đoạn IIIB). Tuy nhiên, trong số các bệnh nhân ở giai đoạn III, có 12,5% phát hiện ở giai đoạn theo dõi, chưa phát hiện được ở giai đoạn sau chụp sàng lọc. Các nghiên cứu sàng lọc về CLVT liều thấp như nghiên cứu Somme phát hiện 11/516 ca ung thư và đều có chỉ định mổ: 6 ca giai đoạn IA, 2 ca giai đoạn 2B, 2 ca giai đoạn IIIA, 1 ca giai đoạn u tại chỗ.

#### **4.2.5. Phương thức điều trị**

Về phương thức điều trị, phẫu thuật là phương pháp được lựa chọn đầu tiên để điều trị UTP giai đoạn sớm từ I-III. Các nghiên cứu trên thế giới cũng chỉ ra hiệu quả của phẫu thuật tiết căn UTP giai đoạn sớm có khả năng làm kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh. Theo nghiên cứu của Blandin Knight S nếu được chẩn đoán ở giai đoạn đầu, sau phẫu thuật tỉ lệ sống 5 năm là 70% . Bên cạnh đó phương pháp xạ trị hay kết hợp với hóa trị hay điều trị đích cũng là những phương pháp áp dụng cho các bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật hay không còn khả năng phẫu thuật, kết quả sau điều trị khả quan, khối u nhỏ lại, xơ hóa.

#### **4.2.6. Đánh giá giá trị của kỹ thuật**

Giá trị của bất kỳ phương pháp sàng lọc nào đều phụ thuộc vào độ nhạy, độ đặc hiệu của phương pháp đó, một phương pháp sàng lọc lý tưởng là phương pháp có độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

Sau khi theo dõi sự thay đổi kích thước các nốt mờ sau 3-6 tháng, kết hợp đối chiếu với tiêu chuẩn vàng là giải phẫu bệnh, kết quả độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính lần lượt là: 100%; 81,7%; 9,1% và 100% Nghiên cứu của Janelle V. Baptiste chỉ ra độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính của phương pháp chụp CLVT liều thấp là 97,6%; 90,8%; 19,5% và 99,9%.

Như vậy cho thấy chụp CLVT liều thấp cho độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao, đặc biệt là giá trị dự báo âm tính rất cao, nếu không có tổn thương trên chụp CLVT liều thấp thì khả năng loại trừ có bệnh đặc biệt UTP là rất lớn. Điều này có giá trị cao trong sàng lọc sớm UTP.

#### **4.2.7. Các hiệu quả khác của kỹ thuật**

##### **4.2.7.1. Hiệu quả của kỹ thuật từ sự an toàn với người bệnh**

Theo nhiều nghiên cứu, việc chụp CLVT liều thấp an toàn cho người bệnh với liều phóng xạ thấp với chương trình điều biến liều của máy chụp hiện nay, nghiên cứu của chúng tôi không gặp trường hợp nào xảy ra biến chứng tức thì.

##### **4.2.7.2. Hiệu quả của kỹ thuật từ khía cạnh kinh tế và tính khả thi**

Về chụp CLVT liều thấp, đây là kỹ thuật khá đơn giản, hiện nay kỹ thuật này có thể triển khai ở tất cả các cơ sở y tế được trang bị máy chụp CLVT. Chi phí để thực hiện quy trình cơ bản khoảng 600 nghìn đồng. Đây là mức giá không quá cao trong điều kiện kinh tế hiện nay, cho phép các đối tượng nghiên cứu tiếp cận được với một kỹ thuật sàng lọc tiên tiến phát hiện sớm UTP.

### **KẾT LUẬN**

Nghiên cứu tiến hành chụp sàng lọc bằng CLVT liều thấp ở 389 đối tượng tuổi trên 60 và hút thuốc lá trên 20 bao-năm để phát hiện các nốt mờ phổi và chụp CLVT theo dõi các nốt mờ nhằm phát hiện UTP. Qua quá trình nghiên cứu chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

#### **1. Về kết quả sàng lọc phát hiện UTP bằng chụp CLVT liều thấp**

- Tuổi trung bình:  $72,7 \pm 6,12$  tuổi, trong đó tuổi trung bình của nhóm mắc UTP là  $73,3 \pm 6,42$ , nam (98,5%)

- Triệu chứng lâm sàng: không có triệu chứng (61,9%), triệu chứng còn lại gồm: ho khan, đau ngực, khó thở...

- Kết quả chụp sàng lọc: nốt không canxi hóa (10%), nốt canxi hóa (7,5%) và chụp bình thường (80,2%)

- Hình ảnh có 1 nốt mờ (94,8%), còn lại 5,2% có 2 và 3 nốt mờ. Nốt mờ trung tâm (7,7%) và nốt mờ ngoại vi (92,3%) và vị trí thường gặp nốt mờ nhất là thùy trên 2 phổi (46,2%). Kích thước tổn thương từ 8-20 mm chiếm nhiều nhất (35,9%), nhóm trên 30 mm chiếm ít nhất (5,1%), kích thước càng lớn nguy cơ ác tính càng cao. Nốt mờ bờ tròn nhẵn (74,3%), tua gai (15,4%) và hình ảnh tua gai nguy cơ ác tính cao. Trong nhóm ung thư: nốt đặc hoàn toàn (77,8%), nốt đặc không hoàn toàn (22,2%)

## **2. Kết quả áp dụng quy trình theo dõi chẩn đoán các nốt mờ ở phổi của Mayo Clinic sau 3-6 tháng.**

### *Kết quả chụp CLVT theo dõi*

Nhóm nốt mờ  $\leq 4\text{mm}$ , sau 6 tháng hầu như không thấy nốt hoặc không thay đổi kích thước, các nốt  $> 4$  và  $\leq 8\text{mm}$  sau 3 tháng hầu như không thay đổi kích thước hoặc không thấy nốt, chỉ có 1 trường hợp tăng kích thước sau 6 tháng (kết quả viêm mạn tính). Như vậy nhóm  $\leq 8\text{mm}$  khả năng lành tính cao. Nhóm trên  $8\text{mm}$  thay đổi kích thước nhiều nhất với 4 trường hợp tăng kích thước sau 3 tháng.

*Phương thức tiếp cận nốt mờ:* STXTN là phương pháp tiếp cận nốt mờ chủ yếu để chẩn đoán mô bệnh học, kết quả chẩn đoán xác định 10/19 ca. Phương pháp phẫu thuật được thực hiện ở 1/19 trường hợp.

*Kết quả mô bệnh học:* chụp sàng lọc phát hiện 7 ca ung thư, 5 ca lao và 10 ca viêm mạn tính. Chụp theo dõi sau 3 tháng phát hiện thêm 2 ca UTP. Chụp theo dõi sau 6 tháng 1 ca kết quả là viêm mạn tính.

*Phân giai đoạn ung thư:* 7 ca được phát hiện giai đoạn sớm (gồm 1 ca u lympho Hodgkin ở giai đoạn II) và 2 ca ở giai đoạn muộn.

Phân theo TNM 8 với 8 trường hợp UTP: giai đoạn sớm từ I-IIIa có 6/8 (75%) và có 2/8 (25%) giai đoạn IIIB.

### **Giá trị của chụp CLVT liều thấp:**

+ Tỷ lệ phát hiện ung thư sau chụp sàng lọc là 7/389 (1,8%), sau chụp sàng lọc và chụp theo dõi là 9/389 (2,3%), ung thư giai đoạn sớm là 7/389 (1,8%), trong đó số UTP ở giai đoạn sớm I-IIIa là 6/8 (75%).

+ Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính của chụp CLVT liều thấp lần lượt là: 100%; 81,7%; 9,1% và 100%.

### **KIẾN NGHỊ**

Qua thực hiện đề tài nghiên cứu này, chúng tôi có kiến nghị sau:

Những đối tượng có nguy cơ cao UTP như tuổi cao đặc biệt trên 60, hút thuốc cần tiến hành chụp sàng lọc bằng CLVT liều thấp nhằm phát hiện sớm UTP để có biện pháp điều trị kịp thời kéo dài thời gian sống thêm và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh

Mặc dù chưa theo dõi được các nốt mờ sau thời gian 12-24 tháng nhưng để tránh bỏ sót chẩn đoán ở các đối tượng có yếu tố nguy cơ, các nốt mờ chưa được chẩn đoán nên được theo dõi như sau:

Các nốt mờ  $> 4\text{mm}$  và  $\leq 8\text{mm}$  nên được chụp theo dõi sau 6 tháng

Các nốt mờ  $> 8$  và  $\leq 20\text{mm}$  và  $> 20\text{mm}$  nên được chụp theo dõi sau 3-6 tháng

Tất cả các nốt mờ chưa được chẩn đoán sau 3-6 tháng nên được chụp theo dõi sau 12-24 tháng.

MINISTRY OF EDUCATION  
AND TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

**HANOI MEDICAL UNIVERSITY**



**NGUYEN TIEN DUNG**

**STUDY ON SCREENING RESULTS TO DETECT LUNG  
CANCER IN SUBJECTS OVER 60 YEARS OLD WITH RISK  
FACTORS BY USING LOW-DOSE COMPUTED  
TOMOGRAPHY**

**Specialization:** Respiratory specialty

**Code** : 62720144

**SUMMARY OF DOCTORAL THESIS IN MEDICINE**

**HA NOI – 2020**  
**RESEARCH WAS ACCOMPLISHED IN:**  
**HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

**Science Instructors:**

1. Prof. Ngo Quy Chau
2. A/Prof. Nguyen Quoc Dung

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The thesis will be defended to University Council at Hanoi Medical  
University at     o'clock 00 on .../.../ 2020

**The thesis can be found at:**

- National Library.

- Library of Hanoi Medical University.

### **LIST OF PUBLICATIONS RELATED WITH THESIS**

1. Nguyen Tien Dung, Ngo Quy Chau, Nguyen Quoc Dung (2019). Initial screening results for early detection of lung cancer in elderly patients with risk factors for low-dose computed tomography. *Vietnam Medical Journal*, 474/2019, 112-116.
2. Nguyen Tien Dung, Ngo Quy Chau, Nguyen Quoc Dung (2019). The results of the observation of nodule changes detected on screening by low-dose computed tomography through routine computed tomography. *Vietnam Medical Journal*, 474/2019, 57-61.

## INTRODUCTION OF THESIS

### 1. Background:

Lung cancer is one of the common cancers. The disease has the highest incidence and mortality among cancers, most commonly seen in the elderly especially over 60 years old. The majority of lung cancer is related to secondhand and passive smoking and has over 80 % lung cancer is detected at a later stage, only about 15% of cases of lung cancer are diagnosed with surgery. Therefore, screening methods for early detection of lung cancer now play an important role in reducing mortality and prolonging life for patients.

Screening is a method for early diagnosis of cancer in high-risk subjects. The conventional method of radiography is currently the most commonly used, but it has many limitations, especially it is difficult to detect small nodules smaller than 10mm and blurred spots obscured by ribs and heart shadows. Currently, there are a number of other advanced screening methods that have been widely used in the world, especially low-dose computed tomography (LDCT). This is a chest imaging technique using computed tomography scan, using a lower radiation dose than the routine computed tomography (radiation dose ranges from 0.6 mSV to 1.4 mSV) for patients of advanced age and smoke heavily or be exposed to toxic substances for diagnosis and early detection of lung cancer.

There are many studies around the world that have long proven the effectiveness of LDCT on the ability to detect nodules as well as the ability to diagnose lung cancer at an early stage, longer survival time after diagnosis as research. ELCAP from 1993-1998, research of Henschke 1993-2005, research of Somme 2018 ...

In Vietnam, computed tomography is available in most hospitals. Moreover, the diagnosis of lung cancer by LDCT combined with follow-up and histopathological diagnosis has not been applied and studied in Vietnam. Therefore, we conducted the project: "**Study on screening results to detect lung cancer in subjects over 60 years old with risk factors by using low-dose computed tomography**" with the following objectives:

*1. Evaluation of lung cancer screening results by low-dose computed tomography in subjects over 60 years old with risk factors*

*2. Research the results of the application of follow-up and diagnosis of nodules in the lungs of Mayo Clinic hospital-United States after 3-6 months.*

## **2. Urgency of the themes**

Lung cancer is an increasing disease, with more than 80% of lung cancer detected at a later stage, with a short survival time after diagnosis only about 15% of cases of lung cancer are diagnosed with surgery. Methods for early diagnosis and early detection have not been developed in Vietnam, especially for LDCT. The follow up of nodules has not been studied seriously to have a proper route, both capable of early diagnosis and not having to follow up many times. Therefore, the application of advanced diagnostic methods using LDCT and strict follow up of nodules according to the updated international recommendations is very necessary in Vietnam.

## **3. New contributions of the thesis:**

This is the first research thesis in Vietnam on the diagnosis of lung cancer by LDCT. The study has identified results of LDCT, identified histopathological results after LDCT, after follow-up scans, assessed the follow-up process after 3-6 months, and oriented physicians about the probability of cancer in pulmonary nodules

The study contributes to providing clinicians with additional tracking methods, reasonable time follow up to detect lung cancer in time.

## **4. The composition of the thesis:**

The dissertation consists of 123 pages, of which: Introduction (2 pages), Chapter 1: Overview (38 pages), Chapter 2: Research Objectives and methodology (17 pages), Chapter 3: Research Results (29 pages), chapter 4: Discussion (34 pages), conclusion (2 pages), recommendations (1 page). In the thesis there are (47 tables), 3 charts, 16 figures, 4 diagrams.

The dissertation contains 135 materials, of which 14 are in Vietnamese, 128 are in English, 3 are in French, the main materials are in the last 5 years.

## **CHAPTER 1. OVERVIEW**

### **1.1. Overview of UTP**

#### ***1.1.1. Definition of UTP***

#### ***1.1.2. Epidemiology of lung cancer in subjects over 60 years old***

#### ***1.1.3. Causes and risk factors for lung cancer***



- *Smoking cigarettes, pipe tobacco*: cigarettes contain more than 70 substances capable of causing lung cancer and more than 80% of lung cancer patients are closely related to smoking and passive smoking
- Chemical dust exposure in labor: exposure to asbestos
- Genes p53 and lung cancer
- Other risk factors: age over 60, more men than women, lung diseases

#### **1.1.4. Clinical and subclinical symptoms of UTP**

#### **1.1.5. Methods of screening and diagnosis of UTP**

#### **1.1.6. Stage diagnosis according to TNM**

#### **1.1.7. Histological classification of lung cancer**

**1.2. Overview of UTP screening with LDCT:** similar to regular CT scans but using low doses of radiation and overcoming the weaknesses of conventional radiography such as detecting small nodules, other lesions of parenchyma, blood vessels, bone ... To be performed for subjects with risk factors such as: aged from 50, smoking, pipe tobacco over 20 bags-years, being exposed to dust, occupational pollution, living in radioactive environment.

**1.2.1. Safety of LDCT:** the application of new technology of dose modulation software, other software helps the image quality not be affected but still reduce the projection dose by 40-60%. Therefore, for many years, many epidemiological studies have not shown significant risks when used in low doses in both adults and children.

#### **1.2.2. Differences in chest X- ray and LDCT**

Chest X-ray	Low dose computed tomography
Low radiation dose of about 0.02 mSV - See the whole chest, heart ball and lungs - See the damage is not covered on the lungs, the lesions are large enough - Difficult to detect lesions in unobservable locations such as at the top of the lungs or covered by ribs, heart balls, difficult to survey the mediastinum - Does not see the internal characteristics of the lesion - Do not see small lesions, especially nodules below 10mm	The dose of radiation is about 0.6-1.4 mSV A cross sectional scan should: - Detect the lesions in hard-to-see places in the chest such as 2 peaks of the lungs, close to the ribs ... Determine the size, density, density and the relationship with other components in the chest - Survey the mediastinum - Clearly see the small lesions that regular X-rays are difficult to detect, small nodules below 10mm

#### **1.2.3. Studies on LDCT**

### **1.3. Strategy for follow up of nodules**

- Recommendations of the Mayo Clinic, Henschke, nodal approach and follow-up strategy in Fleischner and CCCN 2017

## CHAPTER 2 OBJECTS AND METHODOLOGY

### 2.1. Research objects

Including 389 subjects aged >60 years, smoked  $\geq 20$  pack-years and not in the exclusion criteria, medical examination and hospitalization at Huu Nghi Hospital.

#### 2.1.1. Criteria for selecting research objects

The study was conducted on all subjects with high risk factors including age >60 and smoking history  $\geq 20$  pack-year as recommended by NCCN 2015

#### 2.1.2. Exclusion criteria

- Age  $\leq 60$  and or smoking history <20 bags-years, subjects who have been previously diagnosed with cancer, haemophilia causing hemostatic disorders, amputated one lung, heart failure, respiratory failure severe, kidney failure and subjects did not agree to participate in the study.

### 2.2. Methodology

#### 2.2.1. Research design

Type of study: prospective study, description cross section with vertical tracking

Research time: from 08/2015 - 12/2018

Site of study: general consultation department and respiratory department at Huu Nghi Hospital.

2.2.2. *Estimated sample size*: determined by a ratio estimation formula

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

- n is the research sample size
- $\alpha$ : statistically significant level; with  $\alpha = 0.05$ , the confidence coefficient
- $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$
- $p = 0,5$  (p is the desired estimation rate in the study, according to the statistical rules in medicine because it is not based on other studies, so  $p = 0.5$ )

$q = 1 - p = 0,5$ , d: Estimated error, select  $d = 0.05$ .

Apply the formula for calculating the sample size above, calculate the sample size  $n = 385$ .

- In fact, we selected 389 subjects eligible for research

### **2.2.3. The method of data collection**

- Design of clinical samples with the objectives of the project

### **2.2.4. Screening process**

#### **2.2.4.1. Clinical examination and screening for lung cancer by LDCT**

Subjects were clinically examined, asked for smoking history, reason for visiting. Subjects aged over 60 and with a smoking history of more than 20 years-old, are not included in the exclusion criteria for counseling on LDCT.

Advice for subjects:

Advise for subjects on the advantages and disadvantages and the role of this technique in lung cancer screening. Subjects who agreed to take LDCT were followed.

**Low dose computed tomography:** Steps to proceed

+ the subject was on his back, his hands were raised overhead, instruct the subject to inhale and hold their breath multiple times in the same order to get the correct consecutive layers

+ Scout view takes the entire chest from the base of the neck to the end of the diaphragm

+ Taking continuous layers from the top of the lungs to the end of the diaphragm, the thickness of the cutting layer is about 3-5mm.

#### **- Results analysis and vulnerability assessment**

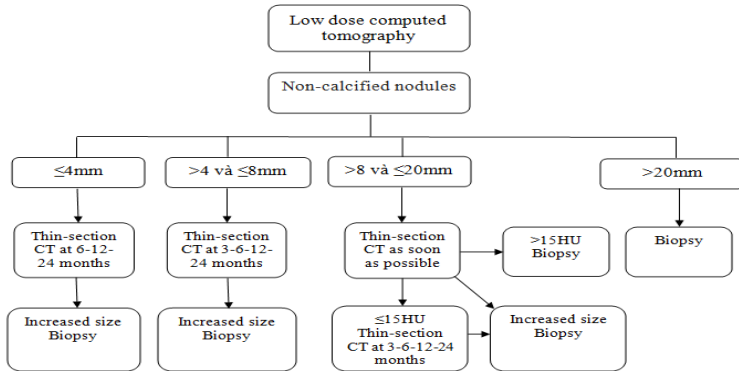
The results are read in the form by an imaging specialist, describing lesions: nodular location (lung lobes, central or peripheral lobes), nodular size, nodular shape ( smooth round banks, dorsal and caudal banks) and nodular density (solid or subsolid)

- Other basic tests: patients with nodules are subjected to the following tests: blood count, blood biochemistry, respiratory function measurement, bronchoscopy flexible, CT-guided biopsy of pulmonary nodules and histopathological examination.

2.2.4.2. Apply the follow-up procedure and diagnose nodules in the lungs of Mayo Clinic after 3-6 months

Subjects with non-calcified nodules on LDCT will follow up and diagnosed according to the research diagram below for a period of 3-6 months.

### **Mayo Clinic research**



Computed tomography follow up by:

- LDCT or

- Routine computed tomography with contrast injection if:

+ There are pulmonary nodules and need to assess lymph node and mediastinum abnormalities

+ Detecting nodules with a diameter of  $> 8\text{mm}$  on LDCT

*2.2.4.3. The eighth edition lung cancer stage classification*

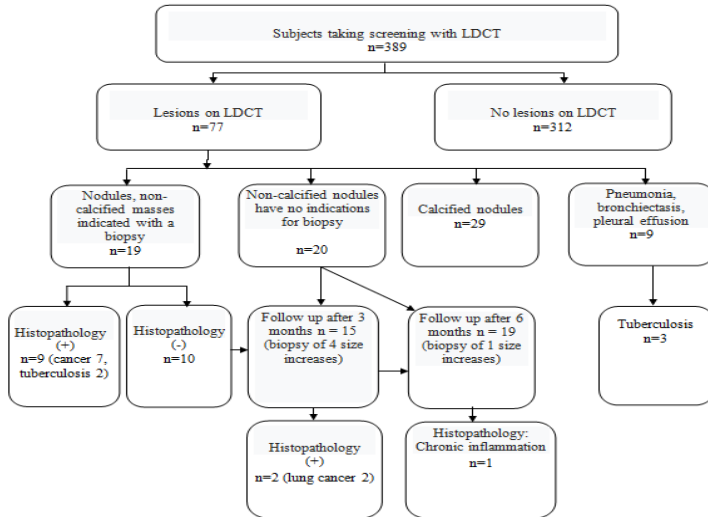
**2.2.5. Data processing:** using SPSS 16 and Epi 6.04 software with statistical tests commonly used in medicine. Calculate the value of LDCT: sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value and negative predictive value.

## CHAPTER 3 RESEARCH RESULTS

The study was conducted on 389 smokers  $\geq 20$  pack-years and over 60 years old at Huu Nghi Hospital from August 2015 to December 2018, not in the exclusion criteria for LDCT, We obtained the following results

### 3.1. Screening results by LDCT

#### 3.1.1. General results of the study



### 3.1.2. General characteristics of the study object

#### 3.1.2.1. Age characteristics of study subject

Average age and standard deviation:  $72.7 \pm 6.12$ , the lowest age is 61, the highest is 87, the age group 61-70 accounts for 36.8%, the 81-90 group accounts for 7.4 % and the age group 71-80 accounted for the highest proportion of 55.8%. In particular, in subjects with nodular lesions or blurred masses on LDCT in the age group 71-80, 38/68 accounted for 55.9%. The median age of cancer group is  $73.3 \pm 6.42$

#### 3.1.2.2. Gender characteristics of research subject

The majority of study subjects were male, accounting for 98.5%, of which all lung cancer patients were also male

#### 3.1.2.3. History of smoking: number of pack-years

Average smoking time:  $22.51 \pm 2.67$ , the lowest smoking time is 20 pack-year, the highest smoking time is 29 pack-years. Lung cancer patients all smoked over 22 pack-years

### 3.1.3. Clinical characteristics of the study subjects

**Table 3.1. Clinical characteristics of study subjects (n = 389)**

Respiratory symptoms *	No nodule (n,%)	Calcified nodules (n,%)	Nodules, non-calcified masses (n,%)	Pneumonia, bronchiectasis, pleural effusion	Total (n,%)

				<b>(n,%)</b>	
Dyspnea	16 (4,1)	0 (0)	0 (0)	2 (0,5)	18 (4,6)
Chest pain	17 (4,4)	2 (0,5)	5 (1,3)	2 (0,5)	26 (6,7)
Hemoptysis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,3)
weight loss	12 (3)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,3)	14 (3,6)
Fever	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,3)
Hoarseness	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1)
Dry cough	65 (16,7)	9 (1,8)	8 (2,6)	2 (0,5)	84 (21,6)
No symptoms	198(50,9)	17 (4,9)	26 (6,1)	0 (0)	241 (61,9)
Total	312(80,2)	29 (7,5)	39 (10)	9(2,3)	389 (100)

\* Not the reason the subject went to the examination but discovered through the questionnaire (1 object hemoptysis: white sputum with little pink blood)

Comments: Common symptoms: dry cough accounted for the highest rate of 21.6%, chest pain accounted for 6.7%, dyspnea accounted for 4.6%, in addition the research team also noted there is up to 241 subjects (61.9%) without clinical symptoms.

### 3.1.4. The rate of clinical symptoms in the group with the diagnosis result

**Table 3.5. The rate of clinical symptoms in the group with the diagnosis result (n=19)**

Clinical symptoms	Kết quả chẩn đoán bệnh			Total (n,%)
	Lung cancer (n,%)	Tuberculosis (n,%)	Chronic inflammation (n,%)	
Have clinical symptoms	7 (77,8)	2 (100)	5 (62,5)	14 (73,7)
No clinical symptoms	2* (22,2)	0 (0)	3 (37,5)	5 (26,3)
Total	9 (100)	2 (100)	8 (100)	19 (100)

2 \*: 1 case of stage IA, 1 case of stage IIA

Comment: Among patients diagnosed with lung cancer, there were 2 cases (22.2%) with no clinical symptoms. The patient was found to have nodules due to LDCT.

### 3.1.5. Subclinical characteristics of research subjects

#### 3.1.5.1. Full blood count result

The number of leukocytes from 4,000-10,000/mm<sup>3</sup> accounts for the majority with the rate of 89.4%, only 5.3% of cases of leukocytes above 10,000/mm<sup>3</sup>. The percentage of hemoglobin over 120g/dl also accounts for the majority of 94.7%.

#### 3.1.5.2. Blood biochemical test results

**Bảng 3.8. Blood biochemical test result (n=19)**

Blood biochemical test result	Blood biochemical test result			Total (n,%)
	Lung cancer (n,%)	Tuberculosis (n,%)	Chronic inflammation (n,%)	
Blood calcium				
≤ 2.6 mmol/l	8 (88,9)	2 (100)	8 (100)	18 (94,7)
>2.6 mmol/l	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)
<b>Tumor marker CEA:</b>				
≤3 ng/ml	1 (11,1)	1 (50)	6 (75)	8 (42,1)
>3 ng/ml	8 (88,9)	1 (50)	2 (25)	11 (57,9)
<b>Tumor marker Cyfra 21-1:</b>				
≤3,3 ng/ml	2 (22,2)	2 (100)	5 (62,5)	9 (47,3)
>3,3 ng/ml	7(77,8)	0 (0)	3 (37,5)	10 (52,7)
<b>Tumor marker NSE:</b>				
≤16,3 ng/ml	4 (44,4)	2 (100)	6 (75)	12 (63,1)
>16,3 ng/ml	5 (55,6)	0 (0)	2 (25)	7 (36,9)

**Table 3.9. Relationship between tumor marker and disease (n=19)**

Disease	Tumor marker (CEA, Cyfra 21-1, NSE)				Total
	No increase (n)	Increase by 1 index (n)	Increase by 2 index (n)	Increase by 3 index (n)	
<b>Cancer</b>	0	0	6	3	9
<b>No cancer</b>	8	1	1	0	10
<b>Total</b>	8	1	7	3	19

Comment:

Regarding blood calcium test, there is one case (5.3%) diagnosed with cancer with a blood calcium index increasing above 2.6 mmol/l.

Regarding tumor marker testing: among patients with nodular nodules with a biopsy indicated for tumor markers, 3/19 (15.8%) of cancer patients had an increase of all 3 tumor markers, the rest of other cancer patients tumor marker index increased at least in 2 indicators.

Among patients with chronic inflammation, 2 patients had increased tumor markers, of which 1 had increased tumor marker at 2 indices.

### 3.1.5.3. Result of respiratory function

The majority of patients with non-calcified nodules have a Gaensler index of over 70%, accounting for 66.7%, only 33.3% with a Gaensler index below 70%.

FEV1 above 80% has 31/39 (79.4%) patients, only 8/39 (20.6%) patients have FEV1 below 80%.

### 3.1.6. Results of screening with LDCT

**Table 3.12. Results of screening with LDCT (n=389)**

Results of screening with LDCT				
Total number of cases screening (n,%)	Normal (n,%)	Calcified nodules (n,%)	Non-calcified nodules (n,%)	Pneumonia, bronchiectasis, pleural effusion (n,%)
389 (100)	312 (80,2)	29 (7,5)	39 (10)	9 (2,3)

Comment: Among the subjects under screening, there were 39 cases of non-calcified nodules, 29 cases of completely calcified nodules, evenly rounded, very small diameter below 5mm and 9 other cases including: 2



cases of pleural effusion, 5 cases of pneumonia and 2 cases of bronchiectasis.

### 3.1.7. Result characteristics of nodules

#### 3.1.7.1. Số lượng nốt mờ không canxi hóa trên phim

**Table 3.13. Number of non-calcified nodules (n=39)**

Number of non-calcified nodules	Number of objects (n)	%
1	37	94,8
2	1	2,6
3	1	2,6
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100%</b>

Comments: The majority of patients with non-calcified nodules had 1 nodule, accounted for 94.8%, the remaining 5.2% had 2 and 3 nodules.

#### 3.1.7.2. Location of nodules

**Table 3.14. Locations of nodules in the lung lobes (n=39)**

Number of objects		n	%
Location of nodules			
Right lung	Upper lobe	11	28,3
	Middle lobe	3	7,7
	Lower lobe	10	25,6
Left lung	Upper lobe	7	17,9
	Lower lobe	8	20,5
<b>Tổng</b>		<b>39</b>	<b>100</b>

**Table 3.15. The position of the nodule is centered or peripheral (n=39)**

Number of objects		n	%
Location of nodules			
Location	central	3	7,7
	peripheral	36	92,3
<b>Total</b>		<b>39</b>	<b>100</b>

Comments: The central nodules is very low at 7.7% and is mainly the peripheral nodules 92.3%. Among the 5 lobe lobes, the most common position is the right upper lobe (28.3%) and the right lower lobe (25.6%), the least common spot is the right middle lobe (7.7%) . Faintness was found in the upper lobe of 18/39 subjects (46.1%).

### 3.1.7.3. Distribution of tumor location along the lung lobes in the histopathology

In the 19 patients who had a biopsy, the most common cancer in the right upper lobe was 3/9 (33.3%) and the left upper lobe also accounted for 3/9 (33.3%). The remaining lobes of the lung have approximately the same rate of cancer. Regarding the distribution of cancer sites according to the histopathological types: the most common adenocarcinoma with the rate of 4/9 (44.5%) and mainly in the lobes of the lungs accounted for 3/9 (33.3%), squamous carcinoma was 2/9 (22.2%) and 1 in 9 (11.1%) in the upper lobe

### 3.1.7.4. Size of nodules

Based on the research of Mayo Clinic hospital 2015 and TNM, we divide the size of lesions and the results as follows:

**Table 3.16. Size of nodules (n=39)**

Size of nodules (mm)	Number of objectss (n)	Proportion %
≤ 4mm	11	28,2
>4 và ≤8mm	9	23,1
>8 và ≤20mm	14	35,9
>20 và ≤30mm	3	7,7
>30mm	2	5,1%
<b>Tổng</b>	39	100%

Mean size of lesions on CT scan of the research team:  $11.6 \pm 9.66$  mm, the smallest is 2 mm, the largest is 40 mm.

Among the 2 subjects, there were 2 and 3 fuzzy nodules with the size of fuzzy notes ≤ 4mm.

1 female object has 1 fuzzy nodule, size in groups > 4 and ≤8mm

Comment: The lesion size group ≤8mm accounts for the most with 51.3%, the group > 8 and ≤20mm account for 35.9%, the group > 20 and ≤30mm account for 7.7%, the group size above 30mm accounts for a little. especially 5.1%

### 3.1.7.5. Relationship between tumor size and probability benign, malignant

**Table 3.17. Relationship between tumor size and disease (n=19)**

Tumor size \ Disease	>8	>20	>30mm	Total
	và ≤20mm (n,%)	và ≤30mm (n,%)	(n,%)	(n,%)
No cancer	10 (71,4)	0 (0)	0 (0)	10 (52,6)
Cancer	4* (28,6)	3* (100)	2 (100)	9 (47,4)
Total	14 (100)	3 (100)	2 (100)	19 (100)

4 \*: 1 case detected by lung cancer monitoring after 3 months

3 \*: 1 case detected by lung cancer monitoring after 3 months

**Table 3.18. Relationship between tumor size and probability benign, malignant**

Histopathology of the lesion (n=19)	Coefficient r	P	IC 95%	
Size	0,579	0,006	0,012	0,035
Constant		0,087	-0,243	0,109

Comment: Compared to histopathological results: the size of the lesion is related to the healing or malignancy of the lesions with statistical significance, for lung lesions ( $p = 0.006$ ,  $r = 0.579$ ): size The bigger the scale, the higher the risk of malignancy.

3.1.7.6. The shape of the nodule and its association with the disease

**Table 3.19. The shape of the nodule (n=39)**

The shape of the nodule	Number of patients (n,%)
Smooth round	29 (74,3)
Thorns spikes	6 (15,4)
Cave blur	4 (10,3)
<b>Total</b>	<b>39 (100)</b>

2 objects with 2-3 nodules have smooth round

**Table 3.20. The shape of the nodule and its association with the disease**

Lesion bank	Cancer (n=9)		No cancer (n=10)		r	p
	n	%	n	%		
Smooth round	2	22,2	6	60	0,478	0,039
Thorns spikes	6	66,7	1	10	-0,716	0,001
Cave blur	1	11,1	3 *	30	0,231	0,341

(3 \*: 2 cases of tuberculosis and 1 case of chronic inflammation)

Comments: The image of smooth round bank accounts for the majority of 74.3%, the dike banks account for 15.4%, the cave shape accounts for 10.3%. Among the group with smooth circular lesions, there were 2/9 (22.2%), dendritic spines 6/9 (66.7%) and cavernous form with 1/9 (11.1%) detecting cancer. With 3 cavernous cases, 2 cases were diagnosed with tuberculosis and 1 case of chronic inflammation

With the results of anatomical diagnosis, retrospective look like smooth edge image or dendritic spines help orient the diagnosis, if smooth round edges are highly benign ( $p < 0.05$ ), if nodular images have dendritic dendrates were more likely to be malignant than nodules

without dendritic dendrites ( $p < 0.05$ ), and the cavernous image we found did not correlate with the malignancy of lesions ( $p > 0, 05$ ).

3.1.7.7. Characteristics of the density of lesions and their association with the disease

**Table 3.21. Characteristics of the density of lesions and their association with the disease (n=39)**

Result \ Density of lesions	Cancer (n,%)	No cancer (n,%)	No biopsy (n,%)	Total (n,%)
Solid	7 (77,8)	2 (20)	11 (55)	20 (51,3)
Subsolid	2 (22,2)	8 (80)	9 (45)	19 (48,7)
<b>Total</b>	<b>9 (100)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>20 (100)</b>	<b>39 (100)</b>

Comments: The majority of solid nodular lesions are entirely cancerous accounting for 77.8%, only 22.2% of cancer lesions are solid nodules that are not entirely composed of semi-solid and pure ground glass

### 3.1.8. Features of effective dose and nodular density

Minimum dose for one shot is 0.43 mSV, the largest dose is 1.18 mSV, the average is  $0.78 \pm 0.12$  mSV. Dots above 8mm have a weight above 15 HU.

## 3.2. Results of the follow-up procedure for diagnosis of nodules in the lungs of Mayo Clinic after 3-6 months.

### 3.2.1. Follow up results after 3 months

In total 39 cases with nodules, blurred masses in the lungs, 9 cases were diagnosed after the first low-dose CT scan, including 7 cases of cancer and 2 cases of tuberculosis. The remaining 15 cases were followed up after 3 months (4 cases refused follow-up and 11 cases of dimmed  $\leq 4$ mm), the results were as follows:

**Table 3.23. Follow up results after 3 months (n=15)**

Follow up results after 3 months			
Total number of CT scan (n,%)	Increased size (n,%)	Size no change (n,%)	No nodules were seen (n,%)
15 (100)	4(26,7)	6(40)	5(33,3)

**Table 3.24. Change nodules according to size group after 3 months (n=15)**

Change the size \ Size of nodules	Increased size	Size no change	No nodules were seen
$>4$ và $\leq 8$ mm	0	4	4
$>8$ và $\leq 20$ mm	3*	2	1
$>20$ và $\leq 30$ mm	1*	0	0

>30mm	0	0	0
<b>Tổng</b>	4	6	5

3 \*: 1 case increased from 9-11,5mm, 1 case increased from 11-14mm and 1 case increased from 11-16mm

1 \*: size increases 28.5-38mm

Results of biopsy of 4 resized cases: 2 cases of UTP

Comments: 4/15 cases increase in size, 6/15 cases do not change size and 5/15 cases do not see the note. In the size-increasing group, the size group > 8 and ≤20mm increase by 3 cases, the group > 20 and ≤30mm increase by 1 case.

### 3.2.2. Follow up results after 6 months

Total of 15 cases that were screened after 3 months, 2 more cases of cancer were detected, the remaining 8 cases after 3 months of undiagnosed follow-up include: 6 cases of unchanged size and 2 cases of increased size. size was biopsied after 3 months (chronic inflammatory results) and 11 cases with size ≤ 4mm were detected after low-dose CT scan, taken regular CT scans after 6 months, the results are as follows:

**Table 3.25. Follow up results after 6 months (n=19)**

<b>Follow up results after 3 months</b>			
Total number of CT scan (n,%)	Increased size (n,%)	Size no change (n,%)	No nodules were seen (n,%)
19 (100)	1(5,2)	9 (47,4)	9 (47,4)

**Table 3.26. Change nodules according to size group after 3 months (n=19)**

<b>Change the size</b> <b>Size of nodules</b>	<b>Increased size</b> <b>(n)</b>	<b>Size no change</b> <b>(n)</b>	<b>No nodules</b> <b>were seen (n)</b>
≤ 4mm	0	3	8
>4 và ≤8 mm	1*	2	1
>8 và ≤20mm	0	4	0
>20 và ≤30mm	0	0	0
>30mm	0	0	0
<b>Total</b>	1	9	9

1 \*: size increased from 6-10mm

Biopsy results 1 case of size change: 1 case of chronic inflammation

Comments: Only 1/19 cases of nodules increased in size, 9/19 cases of nodules did not change size and 9/19 cases did not see blurred spots (including 2 cases with 2-3 nodules detected through screening).

Group with nodule size  $\leq 8\text{mm}$ , most of them do not change the size or do not see nodules on CT scans after 3, 6 months. However, we experienced a quarter of cases of increased size in this group after 6 months of shooting.

### 3.2.3. Approach to nodules

#### 3.2.3.1. Bronchoscopy

**Table 3.27. Result of bronchoscopy (n=23)**

<b>Bronchoscopy</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Normal	15	65,2
Push the bronchial heart from the outside	3	13,1
Edema of bronchial mucosa	5	21,7
<b>Tổng</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

Specimens of bronchoscopy: 3 patients obtained biopsy samples when images of the bronchi were pressed from the outside, the rest were scrubbed for cytological and bacteriological tests.

Test results: 3 cases were biopsy results of chronic inflammatory disease, 3 cases were diagnosed with tuberculosis through bronchial fluid test.

Comment: In 23 cases of bronchoscopy, 15/23 (65.2%) had normal bronchoscopy, 3/23 (13.1%) had external bronchial crushing and 5/23 (21.7%) edema bronchial mucosa. No biopsy results with histopathology were cancer. Thus, bronchoscopy can be seen in small, peripheral nodular lesions, which often contribute little to the diagnosis, especially for anatomical diagnosis.

#### 3.2.3.2. Other approaches

**Table 3.28. Other approaches (n=19)**

<b>Other approaches</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
CT-guided biopsy of pulmonary nodules	19	95
Surgery	1	5
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

Comment: Among the 19 patients who had a biopsy designation, because bronchoscopy contributed little to the diagnosis, the most performed procedure was 95% of CT-guided biopsy of pulmonary nodules, only 1 case (5%) suspected malignancy is surgically diagnosed

and treated when the histopathological outcome after CT-guided biopsy of pulmonary nodules is chronic inflammation.

### 3.2.4. Histopathological results

#### 3.2.4.1. Histopathological results after LDCT

According to the Mayo Clinic procedure, nodules > 8mm were taken with regular CT scans having contrast dye to look at the biopsy, nodules ≤ 8mm were taken. Tracking has the following results:

**Table 3.29. Histopathological results after LDCT (n=19)**

Disease	n	%
Cancer	7	36,8
Tuberculosis	2	10,6
Aspergilloma	0	0
Chronic inflammation	10	52,6
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>100</b>

Comments: After low-dose CT scan, there are 19 cases with uncalcified nodules indicated bronchoscopy or thoracic biopsy or surgery, detected 7 cases of cancer, 2 cases of tuberculosis and 10 cases chronic inflammation is followed. In 7 cancer cases, there are 6 cases of UTP, 1 case of Hodgkin lymphoma.

#### 3.2.4.2. Histopathological results after 3 months of follow-up

In 39 cases with nodules, blurred masses in the lungs, 9 were diagnosed after the first low-dose CT scan. The remaining 15 cases were followed up after 3 months (4 cases refused follow-up and 11 cases of dimmed ≤ 4mm) with 4 cases of size increase were biopsied. The results of detecting 2 more cases of cancer and 2 cases of chronic inflammation were continued.

#### 3.2.4.3. Histopathological results after 6 months of follow-up

In 19 follow-up CT scans, 1 increase in size was biopsied after 6 months, resulting in chronic inflammation and continued follow-up.

### 3.2.5. The eighth edition lung cancer stage classification

- ❖ In total of 9 cancer cases detected, 7 cases were detected in the early stage (including 1 case of Hodgkin lymphoma in stage II) and 2 cases were detected in the late stage. In which 8 cases of UTP were divided into stages according to the 8th TNM as follows:

Early detection in stage I-III A: 3/8 (37.5%) UTP in stage IA, 1/8 (12.5%) in stage IIA, 1/8 (12.5%) in stage IIB, 1/8 (12.5%) in stage IIIA.

⊖ Late stage detection: 2/8 (25%) patients with stage IIIB



### 3.2.6. Mode of treatment

**Table 3.35. Mode of treatment**

Mode of treatment	n	%
Surgery	3	33,3
Chemotherapy	3*	33,3
Radiotherapy	1	11,2
Chemotherapy and radiotherapy	2	22,2
Total	9	100

3 \*: 2 cases of advanced lung cancer and 1 case of Hodgkin lymphoma

Comment: In 9 diagnosed cancers, 6 cases of lung cancer were detected at an early stage from I-III A, of which 3 cases were treated surgically, 3 cases refused to undergo surgery. receive radiotherapy and radiotherapy concurrently, 3 cases detected at a later stage were medically treated.

### 3.2.7. The value of LDCT for cancer diagnosis, compared with disease diagnosis results

Number of positive cases with method: number of lesions on LDCT diagnosed with cancer: 7 cases

- Number of negative cases with method: is the number of no lesions on LDCT and non-cancerous: 312 cases

- The number of really ill cases: is the total number of cases through LDCT to detect cancer including 7 cases with nodules diagnosed with cancer and 0 cases without lesions on LDCT diagnosed cancer diagnosis: 7 cases

- The number of truly uninfected cases: is the total number of cases with or without lesions on LDCT but not cancer including: ∞ Number of lesions on LDCT diagnosed benign:

+ Number of cases with nodule on LDCT diagnosed benign: 10 cases of chronic inflammation, 2 cases of tuberculosis

+ Number of cases without follow-up biopsy with no change in size or no nodules or chronic inflammation: 20 cases

+ Number of cases with complete calcification: 29 cases

+ Number of cases of pneumonia, bronchiectasis, pleural effusion through treatment of lesions disappeared: 9 cases

- Number of cases with no lesions on LDCT: 312 cases

Total: 382 cases

From the above results, we calculated the screening value of LDCT as follows:

**Table 3.36. The value of LDCT for cancer diagnosis, compared with disease diagnosis results (n=389)**

<b>Histopathological results</b> <b>Result of LDCT</b>	<b>Cancer</b> <b>(n)</b>	<b>No cancer</b> <b>(n)</b>	<b>Total</b> <b>(n)</b>
Lesions	7	70	77
No lesions	0	312	312
<b>Tổng</b>	<b>7</b>	<b>382</b>	<b>389</b>

Comment:

From the above table, we calculate the screening value for cancer detection of low-dose CT scans as follows:

- Sensitivity:  $7/7 = 1$  or 100%
- Specificity:  $312/382 = 0.821$  or 81.7%
- Positive forecast value:  $7/77 = 0.12$  or 9.1%
- Negative forecast value:  $312/312 = 1$  or 100%

## **CHAPTER 4: DISCUSSION**

### **4.1. Screening results by LDCT**

#### **4.1.1. Characteristics of research subjects**

The average age of the study group is  $72.7 \pm 6.12$  years. The age group from 71-80 accounts for the proportion of nodules, the blurry mass on the LDCT is highest at 55.9%, the 61-70 group accounts for 36.8%. The median age of cancer group is  $73.3 \pm 6.42$ . According to Janelle V. Baptiste when screening with LDCT for 3880 subjects detected 62/84 (73.8%) of lung cancer cases at the age of  $70 \pm 8$  years. The majority of study subjects were male, accounting for 383/389 (98.5%), of which all lung cancer patients were male and 9/39 (23%) because this was the main smoker.

History of smoking: Average time of smoking (bao-year):  $22.51 \pm 2.67$ , in lung cancer patients 9/389 (2.3%), 100% have a history of smoking above 22 bags-years. Warren GW (2013) points out that about 85% of patients with lung cancer are from smoking.

#### **4.1.2. Clinical characteristics of the study subjects**

The majority of subjects had no respiratory symptoms (61.9%). The remaining clinical symptoms: the most common dry cough accounts for 21.6%, chest pain is 6.7%, dyspnea is 4.6%, weight loss is 3.6%. In the study, there were 7 cases with clinical symptoms detecting cancer, especially 2 cases without clinical symptoms diagnosed with

lung cancer (1 case in stage IA, 1 case in stage IIA). This partly proves that patients without clinical symptoms, who are in the risk group of UTP, should be screened by LDCT to detect the disease early.

#### ***4.1.3. Subclinical characteristics***

In the study, 19 subjects with biopsy designation had 3 cancer patients with simultaneous increase of all 3 tumor markers, the rest of other cancer patients had the least increase in tumor marker index at 2 index. Tumor markers are used as indicators to screen, diagnose and predict a number of tumors in organizations. The National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines of the United States recommends: NSE, CYFRA 21-1, CEA tumor markers are effective in patients with suspected lung cancer who do not have histopathological results, if all 3 consider If the test is positive for high concentrations, many patients with lung cancer are thought to be.

#### ***4.1.4. Screening results, characteristics of location, size, shape and density of lesions***

The study found 39/389 (10%) of cases with non-calcified nodules, up to 312/389 (80.2%) of normal results. Compared with other studies, it also showed that the majority of LDCT at risk subjects also showed normal results. In O.Leleu's study, there were 479 normal cases (92%), 37 cases with non-calcified nodules (7.1%).

##### ***4.1.4.1. Location of nodules***

On LDCT, the central nodule is only 3/39 (7.7%) and the peripheral blur is the majority with 36/39 (92.3%) subjects. National lung hospital study lesions of central tumors were 40%, peripheral 60%.

#### **Nodular location in the lung lobes**

Among the 5 lung lobes, the most common place for nodule nodules was the upper lobe of 18/39 lungs (46.1%). Regarding the histopathology, we found that cancer is most common in the right upper lobe and the left upper lobe accounting for 3/9 (33.3%). According to author Yang XN: right upper lobe tumor, left upper lobe tumor, right middle lobe tumor, right lower lobe tumor, and left lower lobe tumor are 117,104,39,74 and 67.

##### ***4.1.4.2. Lesion size***

Research by Ann Leung and Robin Smithuis: nodules with a diameter of less than 4 mm, malignancy of 0%, nodules with a diameter of 4-7mm, a malignant capacity of 1% and nodules of over 20 mm of a malignant ability is 75%. In our study, a total of 9 cases of lung cancer were detected after LDCT and after 3 months of follow-up, all nodules above 20mm detected cancer (5 cases). When investigating the correlation between size and malignancy of lesions, the study found that the larger the size, the higher the risk of malignancy.

#### 4.1.4.3. Lesion shape

When analyzing the relationship between nodular shape and cancer in 19 subjects with indications of biopsy, we found that the proportion of patients with dendrites had high cancer rate of 6/9 patients (66.7%) and had a strong correlation, the rest of the subjects had smooth round nodules accounting for 2/9 (22.2%) or cave shape accounting for 1/9 patients (11.1%) with cancer. According to some other foreign authors, although benign lesions often have smooth edges, they are not diagnostic criteria. According to YangW, the large block size, dorsal embankment and marginal margin are likely to be highly malignant and about 21% of malignant lesions also have smooth edges.

#### 4.1.4.4. Nodular density

When studying the relationship between nodular density characteristics and the degree of malignancy of the disease, we found a very high rate of fully detected malignant lesions accounting for 7/9 patients (77.8%). Not completely solid characteristics only accounted for 2/9 patients (22.2%). Many studies have also shown the high malignancy of complete nodules.

#### 4.1.5. Characteristics of effective doses

The proper designation of the benefit of using radiation doses in imaging diagnoses far exceeds the risk of absorbed radiation doses. In our study, the average effective dose of all subjects was  $0.78 \pm 0.12$  mSV, the lowest dose was 0.43 mSV, the highest dose was 1.18 mSV. Compared with the standard AHRQ dose of less than 1.4 mSV, the radiation dose in the study was much lower. Explaining this on the one hand, the research using the new generation CLVT has many advanced features such as automatically adjusting the dose for patient size and shape while ensuring a clear image, on the other hand Because Vietnamese people have low height and weight, radiation dose will be reduced accordingly.

### 4.2. Results of the follow-up procedure for diagnosis of nodules in the lungs of Mayo Clinic after 3.6 months.

#### 4.2.1. Results of the follow-up

The detection of blisters is very important to guide the diagnosis and treatment to achieve the highest efficiency but the follow up nodules, the follow up time and the accompanying monitoring facilities to avoidance of diagnostic errors is essential.

Group of nodules  $\leq 4$ mm, after 6 months almost no nodules appear or no change in size, nodules  $> 4$  and  $\leq 8$ mm after 3 months hardly change in size or no nodules appear, only 1 case increases size size after

6 months (chronic inflammatory results). Groups above 8mm resize the most with 4 cases of increasing size after 3 months.

This also confirms that some small nodules are usually benign. The results of other studies also show that small nodules with low malignancy, especially nodules less than 8mm. Therefore, in our opinion, the spots are less than 8mm, should not be taken after 3 months, on the one hand, minimizing the number of tracking, on the other hand tracking in this period is not significant. These spots should only be monitored after 6 months to assess the change in nodules. This result is also consistent with the recommendations of NCCN and Fleischner for blurred nodules less than 4mm should only be monitored after 12 months, while blurred nodules > 4 and ≤8mm should only be follow up after 6-12 months.

#### **4.2.2. Approach to nodules**

In 23 cases of bronchoscopy (nodules, pneumonia ...), most of the lesions were peripheral and normal bronchoscopy, only 3 patients with bronchoscopy were pinched or slight narrowing of the bronchial cavity thought due to tumor pressing on the bronchus, 5 cases of bronchial mucosal congestion, the result of all cases of bronchial biopsy or cleaning when bronchoscopy detected only 3 cases. Pulmonary tuberculosis through bronchial fluid test. However, no cases of malignancy have been detected, possibly due to a small biopsy tissue sample or a tumor that has not invaded the bronchial lumen. For these reasons, in order to assess the nature of the lesion, CT-guided biopsy of pulmonary nodules is performed in most peripheral lung lesions, through histopathological findings of 8/19 cancer cases (42.1%), 2/19 cases of tuberculosis (10.6%), the rest were chronic inflammation. Xu C's study of CT-guided biopsy of pulmonary nodules: malignant diagnosis is 174/248 (70.1%) and benign lesion is 74/248 (29.9%). Another method used in the study is surgery for 1 in 19 cases, on the one hand helps eliminate malignant lesions, and on the other hand helps to diagnose if not diagnosed by conventional methods such as bronchoscopy or CT-guided biopsy of pulmonary nodules or lesions that are difficult to access by these methods such as mediastinum or large blood vessels in suspected malignant lesions.

#### **4.2.3. Histopathological results**

In a total of 389 subjects studied via LDCT detected 39 cases with non-calcified nodules (10%), of which 19 cases had non-calcified nodules with biopsy indicated to diagnose tissue disease. In the study, 7/389 cancer cases were found (1.8%). Our results are lower than

Somme results, detecting 11/516 cancer cases (2.1%). A study by Janelle V. Baptiste found 84/3880 (2.2%) of UTP.

Follow up subjects with nodules were detected, we found 2/4 more cases of cancer (50%). This result is higher than the MILD (Multicentric Italian Lung Detection) study found that only 15% of cases with nodules from 5-8mm were monitored as cancer after 3 months of re-examination.

#### *4.2.4.4. Stage of cancer*

In the study, no lung cancer cases were found in the distant metastases, up to 37.5% of lung cancer detected in stage I, 25% in stage II and 37.5% in stage III. (1 case in stage IIIA and 2 cases in stage IIIB). However, among patients in stage III, 12.5% were detected at the follow-up stage, not yet detected at the post-screening stage. LDCT screening studies such as the Somme study found 11/516 cancers and were indicated for surgery: 6 cases of stage IA, 2 cases of stage 2B, 2 cases of stage IIIA, 1 stage of cases u in place.

#### **4.2.5. Mode of treatment**

In terms of treatment, surgery is the first method of choice for early stage lung cancer treatment from I-III A. Studies around the world have also shown that the effectiveness of early-stage lung cancer can lead to a longer life span for patients. According to research by Henschke et al on 31,576 cases from 1993 to 2005, 484 lung cancer cases were detected in stage I when taking LDCT, the 10-year survival rate after surgery is estimated at 88%. According to research by Blandin Knight S, if diagnosed at an early stage, after surgery, the 5-year survival rate is 70%. Besides radiotherapy method or in combination with chemotherapy or targeted treatment are also methods applied to patients who do not agree to surgery or are no longer able to operate, positive results after treatment smaller tumors, fibrosis.

In terms of treatment, surgery is the first choice of treatment for early stage lung cancer from I-III A. Studies around the world also show that the effectiveness of surgery to treat lung cancer in the early stage has the ability to extend the life time for patients. According to research by Blandin Knight S, if diagnosed at an early stage, after surgery, the 5-year survival rate is 70%. Besides radiotherapy method or in combination with chemotherapy or targeted treatment are also methods applied to patients who do not agree to surgery or are no longer able to operate, positive results after treatment tumors shrink, sclerosis

#### **4.2.6. Value of LDCT**

The value of any screening method depends on its sensitivity, its specificity, and an ideal screening method, which is highly sensitive and specific.

After monitoring the change in the size of the nodules after 3-6 months, combining with the gold standard is anatomical analysis of the sensitivity, specificity, positive predictive value and predictive value. The negative are: 100%; 81.7%; 9.1% and 100% Janelle V. Baptiste's research shows that sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of low-dose CT scan method are 97.6%; 90.8%; 19.5% and 99.9%.

Thus, it shows that LDCT has very high sensitivity and specificity, especially the high negative predictive value, if there is no lesion in LDCT, the possibility of eliminating special lung cancer is very big. This is highly valuable in early screening for lung cancer.

#### **4.2.7. Other effects of LDCT**

##### **4.2.7.1. The effect of LDCT on patient safety**

According to many studies, LDCT are safe for patients with low radiation doses with current camera modulation program, our study did not see any cases of immediate complications.

##### **4.2.7.2. The effect of LDCT with economic and feasibility aspects**

LDCT is a fairly simple technique. Currently this technique can be implemented in all medical facilities equipped with CT scanners. The cost to perform the basic procedure is about VND 600 thousand. This is not too high a price in current economic conditions, allowing research subjects access to an advanced screening technique for early detection of lung cancer.

## **CONCLUSION**

Research conducted by LDCT screening in 389 subjects aged over 60 and smoke over 20 how-year to detect lung nodules and follow up nodules to detect UTP. Through the research process, we draw the following conclusions:

### **1. Screening results detect lung cancer by LDCT**

- Average age:  $72.7 \pm 6.12$  years old, of which the average age of the group of lung cancer is  $73.3 \pm 6.42$ , male (98.5%)
- Clinical symptoms: no symptoms (61.9%), remaining symptoms include dry cough, chest pain, dyspnea ...
- Screening results: non-calcified nodules (10%), calcified nodules (7.5%) and normal shots (80.2%)
- The image have 1 nodule (94.8%), the remaining 5.2% has 2 and 3 nodules. Central nodule (7.7%) and peripheral nodule (92.3%) and the

most common location is the upper lobe of the lungs (46.2%). The size of lesions from 8-20 mm accounts for the most (35.9%), the group over 30 mm accounts for the least (5.1%), the larger the size, the higher the risk of malignancy. Smooth blur of the round edges (74.3%), dendritic spines (15.4%) and high-risk malignant thorn images. In the cancer group: solid nodules (77.8%), subsolid nodules (22.2%).

## **2. Results of the follow-up procedure for diagnosis of nodules in the lungs of Mayo Clinic after 3-6 months**

### *Results of the follow-up after 3-6 months*

Group of nodules  $\leq 4$ mm, after 6 months almost no nodules or no change in size, nodules  $> 4$  and  $\leq 8$ mm after 3 months almost no change in size or no nodules, only 1 case increased size after 6 months (chronic inflammatory results). Groups above 8mm resize the most with 4 cases of increasing size after 3 months.

### *Approach to nodules:*

CT-guided biopsy of pulmonary nodules is the key nodular approach for histopathological diagnosis, diagnostic results identify 10/19 cases of cancer. Surgical methods of diagnosis and treatment are carried out in 1 in 19 cases.

### *Histopathological results*

Screening detected 7 cases of cancer, 5 cases of tuberculosis and 10 cases of chronic inflammation. Follow-up scan after 3 months detected 2 more cases of lung cancer. Follow-up shooting after 6 months of cases resulted in chronic inflammation.

*Stage of cancer:* 7 cases were detected at an early stage (including one case of Hodgkin lymphoma in stage II) and 2 cases of cancer were detected at a later stage.

Classified by TNM 8 with 8 cases of UTP: the early stage from I-III A was 6/8 (75%) and 2/8 (25%) IIIB stage.

### ***Value of LDCT:***

+ Detecting cancer after screening is 7/389 (1.8%), after screening and follow up is 9/389 (2.3%), early stage cancer is 7/389 (1,8%), of which the number of lung cancer in the early stage of I-III A is 6/8 (75%).

+ The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of low-dose CT scan are: 100%; 81,7%; 9.1% and 100% respectively.

## **RECOMMENDATION**

After carrying out this study, we have the following recommendations:



People at high risk of lung cancer: the elderly subjects, especially over the age of 60 years old, smokers. It is necessary to conduct LDCT to detect lung cancer early so that timely measures can be taken to prolong the extra life and improve the quality of life for patients.

Although the nodules have not been observed after 12-24 months, but to avoid omitting diagnosis in subjects with risk factors, undiagnosed nodules should be follow:

Nodules  $> 4\text{mm}$  and  $\leq 8\text{mm}$  should be followed after 6 months

Nodules  $> 8$  and  $\leq 20\text{mm}$  and  $> 20\text{mm}$  should be followed up after 3-6 months.

All nodules that have not been diagnosed after 3-6 months should be follows after 12-24 months.