

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**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

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

HÀ NỘI – 2020

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, tôi vô cùng biết ơn sự quan tâm, giúp đỡ của các thầy cô, gia đình, bạn bè, đồng nghiệp và tập thể cơ quan – những người đã luôn sát cánh cùng tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành đề tài:

Tôi xin trân trọng cảm ơn:

Ban giám hiệu, phòng đào tạo sau đại học, bộ môn Nội tổng hợp Trường đại học Y Hà Nội.

Ban Giám đốc và tập thể cán bộ nhân viên Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai

Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Khoa Hô hấp-Dị ứng Bệnh viện Hữu Nghị.

Đảng ủy, ban Giám đốc, lãnh đạo các khoa phòng cùng tập thể đồng nghiệp công tác tại Bệnh viện Hữu Nghị.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tôi xin được gửi tới các Thầy Cô:

- GS.TS. Ngô Quý Châu, Chủ tịch Hội đồng quản lý Bệnh viện Bạch Mai, Giám đốc Trung Tâm Hô hấp, Trưởng Bộ môn Nội Tổng hợp – Trường Đại học Y Hà Nội, Chủ tịch Hội Hô hấp Việt Nam, người Thầy đã tận tình giúp đỡ và trực tiếp hướng dẫn tôi hoàn thành luận án này.

- PGS.TS. Nguyễn Quốc Dũng, Phó Chủ tịch Hội Điện quang và Y học hạt nhân Việt Nam, Trưởng khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Hữu Nghị, người Thầy đã tận tình giúp đỡ và hướng dẫn trực tiếp để tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các Thầy, Cô trong quá trình học tập đã tận tình dạy dỗ, truyền đạt y thuật và y đức, Các Thầy, Cô trong các Hội đồng đánh giá luận án đã tận tình đóng góp những ý kiến quý báu để tôi sửa chữa và hoàn thành tốt hơn luận án.

Xin được gửi lời cảm ơn tới những bệnh nhân và gia đình bệnh nhân đã tin tưởng chúng tôi trong quá trình khám, chẩn đoán và điều trị.

Cuối cùng tôi xin cảm ơn gia đình, nguồn động viên tinh thần lớn nhất để giúp tôi vượt qua mọi khó khăn để vững tâm học tập và nghiên cứu.

Một lần nữa xin được trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày 09 tháng 04 năm 2020

Nguyễn Tiến Dũng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Tiến Dũng, nghiên cứu sinh khóa 34, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội hô hấp, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy GS.TS. Ngô Quý Châu và Thầy PGS.TS. Nguyễn Quốc Dũng.
 2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
 3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.
- Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 09 tháng 04 năm 2020

Người viết cam đoan

Nguyễn Tiến Dũng

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
AHRQ	Agency for Healthcare Research Research and Quality Cơ quan nghiên cứu và kiểm định sức khỏe
ALCA	Anti-Lung Cancer Association - Hiệp hội chống ung thư phổi
BTS	British Thoracic Society-Hội lồng ngực Anh
CLVT	Cắt lớp vi tính
DLP	Dose Length product Tổng liều hấp thụ cho hoàn tất việc chụp cắt lớp vi tính
ELCAP	Early Lung Cancer Action Project Dự án hoạt động phát hiện sớm ung thư phổi
FOV	Field of view Diện tích của vùng thăm khám
HRCT	High resolution computed tomography Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao
HU	Hounsfield - Đơn vị Hounsfield
IASLC	International association for the study of lung cancer Hiệp hội nghiên cứu ung thư phổi quốc tế
mGy	Milli Gray
MPR	MultiPlanar Reconstruction Tái tạo nhiều lát cắt
mSV	Millisievert
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry Học viện quốc gia hóa sinh lâm sàng
NCCN	National Comprehensive Cancer Network Mạng lưới ung thư quốc gia
NLST	The National Lung Screening Trial Nghiên cứu sàng lọc ung thư phổi quốc gia
NSPQ	Nội soi phế quản
PACS	Picture archiving and communication system

Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
	Hệ thống lưu trữ và truyền hình ảnh
PET-CT	Positron Emission Tomography-Computed Tomography Ghi hình cắt lớp positron-chụp cắt lớp vi tính
STXTN	Sinh thiết xuyên thành ngực
TBNA	Trans bronchial needle aspiration Chọc hút xuyên thành phế quản
UTP	Ung thư phổi
WHO	World Health Organisation - Tổ chức Y tế thế giới
WL	Window Level - Trung tâm cửa sổ
WW	Window Width - Độ rộng cửa sổ

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan về UTP	3
1.1.1. Định nghĩa UTP	3
1.1.2. Dịch tễ học UTP ở đối tượng trên 60 tuổi.....	3
1.1.3. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ gây UTP	4
1.1.4. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng UTP.....	7
1.1.5. Các phương pháp sàng lọc và chẩn đoán UTP.....	10
1.1.6. Chẩn đoán giai đoạn TNM.....	21
1.1.7. Phân loại typ mô bệnh học UTP	22
1.2. Tổng quan về sàng lọc UTP bằng chụp CLVT liều thấp.....	24
1.2.1. Các khái niệm.....	24
1.2.2. Nguyên lý chụp cắt lớp vi tính.....	24
1.2.3. Các cửa sổ ảnh cơ bản.....	25
1.2.4. Vấn đề sử dụng liều phóng xạ.....	28
1.2.5. Tính an toàn của chụp CLVT liều thấp	29
1.2.6. Hướng dẫn khoa học trên thế giới và Việt Nam về sàng lọc UTP bằng CLVT liều thấp	31
1.2.7. Phân tích kết quả	32
1.2.8. Các nghiên cứu ứng dụng chụp CLVT liều thấp	33
1.2.9. Sự khác biệt của X quang phổi thường quy và chụp CLVT liều thấp...	36
1.3. Tổng quan về quy trình theo dõi nốt mờ.....	37
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	41
2.1. Đối tượng nghiên cứu	41
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu.....	41
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu.....	41
2.1.3. Một số tiêu chuẩn khác.....	41

2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	43
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	43
2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu.....	44
2.2.3. Các chỉ số nghiên cứu.....	44
2.2.4. Quy trình sàng lọc.....	47
2.2.5. Quy trình theo dõi chẩn đoán các nốt mờ ở phổi của bệnh viện Mayo Clinic sau sàng lọc năm 2015 sau 3-6 tháng.....	54
2.2.6. Nghiên cứu giai đoạn TNM.....	55
2.2.7. Phân loại typ mô bệnh học UTP.....	55
2.2.8. Xử lý số liệu.....	55
2.3. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.....	56
2.4. Sơ đồ quá trình nghiên cứu.....	57
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	58
3.1. Kết quả sàng lọc bằng chụp CLVT liều thấp.....	58
3.1.1. Kết quả chung của nghiên cứu.....	58
3.1.2. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.....	59
3.1.3. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.....	62
3.1.4. Tỷ lệ có triệu chứng lâm sàng ở nhóm có kết quả chẩn đoán bệnh..	64
3.1.5. Giá trị dự báo của sự xuất hiện triệu chứng và mối liên quan với nốt mờ không canxi hóa qua chụp CLVT liều thấp.....	65
3.1.6. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.....	66
3.1.7. Kết quả chụp sàng lọc bằng CLVT liều thấp.....	70
3.1.8. Kết quả về đặc điểm nốt mờ.....	70
3.1.9. Đặc điểm về liều hiệu dụng và tỉ trọng nốt mờ.....	75
3.2. Kết quả áp dụng quy trình theo dõi chẩn đoán các nốt mờ ở phổi của bệnh viện Mayo Clinic sau 3-6 tháng.....	76
3.2.1. Kết quả chụp CLVT phổi theo dõi nốt mờ sau 3 tháng.....	76
3.2.2. Kết quả chụp CLVT phổi theo dõi nốt mờ sau 6 tháng.....	77
3.2.3. Phương thức tiếp cận nốt mờ.....	78

3.2.4. Kết quả mô bệnh học.....	79
3.2.5. Xếp loại TNM trên CLVT.....	81
3.2.6. Phân giai đoạn ung thư theo TNM 8.....	83
3.2.7. Phương thức điều trị.....	84
3.2.8. Giá trị sàng lọc phát hiện ung thư của phương pháp chụp CLVT liều thấp đối chiếu với kết quả chẩn đoán bệnh.....	84
Chương 4: BÀN LUẬN.....	87
4.1. Kết quả sàng lọc bằng CLVT liều thấp.....	87
4.1.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	87
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu	89
4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng.....	91
4.1.4. Kết quả chụp sàng lọc, đặc điểm về vị trí, kích thước, hình dạng và mật độ tổn thương.....	93
4.1.5. Đặc điểm về liều hiệu dụng.....	100
4.2. Kết quả áp dụng quy trình theo dõi chẩn đoán các nốt mờ ở phổi của Mayo Clinic sau 3-6 tháng.....	101
4.2.1. Kết quả chụp CLVT theo dõi	101
4.2.2. Phương pháp tiếp cận nốt mờ.....	105
4.2.3. Kết quả mô bệnh học.....	108
4.2.4. Xếp loại TNM và phân giai đoạn UTP theo TNM 8 trên CLVT	110
4.2.5. Phương thức điều trị.....	115
4.2.6. Đánh giá giá trị của kỹ thuật	116
4.2.7. Các hiệu quả khác của kỹ thuật.....	119
KẾT LUẬN	121
KIẾN NGHỊ	123
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ	
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Tỉ lệ mắc và tử vong do UTP năm 2018 trên thế giới ở đối tượng trên 60 tuổi	3
Bảng 1.2.	UTP tại Việt Nam năm 2018 ở đối tượng trên 60 tuổi	4
Bảng 1.3.	Phân loại TNM cho ung thư phổi theo IASLC lần 8	21
Bảng 1.4.	Phân loại mô bệnh học UTP theo WHO 2015	22
Bảng 1.5.	Liều phóng xạ X quang theo AHRQ năm 2016	28
Bảng 1.6.	Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và mức độ ảnh hưởng	30
Bảng 1.7.	Tỉ lệ ác tính theo kích thước tổn thương	32
Bảng 1.8.	Sự khác biệt của X quang phổi thường quy và chụp CLVT liều thấp.....	36
Bảng 1.9.	Chiến lược theo dõi nốt mờ theo Fleischner: nốt đặc.....	38
Bảng 1.10.	Chiến lược theo dõi nốt mờ theo Fleischner: nốt bán đặc	39
Bảng 3.1.	Đặc điểm tuổi của nhóm nghiên cứu	59
Bảng 3.2.	Phân loại tuổi theo đặc điểm nốt, khối mờ	60
Bảng 3.3.	Tuổi trung bình của đối tượng có nốt, khối mờ không canxi hóa... ..	60
Bảng 3.4.	Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu	62
Bảng 3.5.	Tỉ lệ có triệu chứng lâm sàng ở nhóm có kết quả chẩn đoán bệnh	64
Bảng 3.6.	Giá trị dự báo của sự xuất hiện triệu chứng và mối liên quan với nốt mờ không canxi hóa qua chụp CLVT liều thấp	65
Bảng 3.7.	Kết quả xét nghiệm huyết học	66
Bảng 3.8.	Kết quả xét nghiệm sinh hóa	67
Bảng 3.9.	Mối liên quan giữa dấu ấn khối u và bệnh.....	68
Bảng 3.10.	Chỉ số Gaensler của đối tượng có nốt không canxi hóa	69
Bảng 3.11.	Chỉ số FEV1 của đối tượng có nốt không canxi hóa	69
Bảng 3.12.	Kết quả chụp CLVT liều thấp	70

Bảng 3.13.	Số lượng nốt mờ không canxi hóa trên phim	70
Bảng 3.14.	Vị trí nốt mờ ở các thùy phổi.....	71
Bảng 3.15.	Vị trí nốt mờ ở trung tâm hay ngoại vi	71
Bảng 3.16.	Kích thước các tổn thương	72
Bảng 3.17.	Mối liên quan giữa kích thước nốt mờ và bệnh.....	73
Bảng 3.18.	Mối liên quan giữa kích thước nốt mờ đến mức độ lành hay ác tính..	73
Bảng 3.19.	Hình dạng nốt mờ	74
Bảng 3.20.	Mối liên quan giữa hình dạng nốt mờ và bệnh	74
Bảng 3.21.	Mật độ các tổn thương và mối liên quan đến bệnh	75
Bảng 3.22.	Đặc điểm về liều hiệu dụng	75
Bảng 3.23.	Kết quả chụp CLVT phổi theo dõi nốt mờ sau 3 tháng	76
Bảng 3.24.	Thay đổi nốt mờ theo nhóm kích thước sau 3 tháng	76
Bảng 3.25.	Kết quả chụp CLVT phổi theo dõi nốt mờ sau 6 tháng	77
Bảng 3.26.	Thay đổi nốt mờ theo nhóm kích thước sau 6 tháng	77
Bảng 3.27.	Kết quả nội soi phế quản	78
Bảng 3.28.	Phương thức tiếp cận khác	79
Bảng 3.29.	Kết quả mô bệnh học sau chụp CLVT liều thấp	79
Bảng 3.30.	Kết quả mô bệnh học sau theo dõi 3 tháng	80
Bảng 3.31.	Phân loại giai đoạn u trên CLVT ngực theo TNM8	81
Bảng 3.32.	Giai đoạn u theo TNM 8 ở các tít mô bệnh học	82
Bảng 3.33.	Phân độ N trên CLVT ngực theo TNM 8.....	82
Bảng 3.34.	Phân độ N theo TNM8 ở các tít mô bệnh học	83
Bảng 3.35.	Phương thức điều trị	84
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	85
Bảng 4.1.	Mô hình tiên lượng nốt ác tính ở phổi.....	94

DANH MỤC SƠ ĐỒ - BIỂU ĐỒ

Sơ đồ 1.1.	Mô hình theo dõi các nốt mờ của NCCN năm 2017	40
Sơ đồ 2.1.	Sơ đồ nghiên cứu của bệnh viện Mayo Clinic	54
Sơ đồ 2.2.	Sơ đồ quá trình nghiên cứu.....	57
Sơ đồ 3.1.	Tóm tắt quá trình thực hiện nghiên cứu.....	58
Biểu đồ 3.1.	Đặc điểm giới nhóm nghiên cứu	61
Biểu đồ 3.2.	Triệu chứng hô hấp	63
Biểu đồ 4.1.	Mối liên quan giữa kích thước nốt mờ và ung thư	97

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Các thành phần hóa học của thuốc lá.....	4
Hình 1.2.	Mô hình hoạt động của p53 trong tế bào bình thường	6
Hình 1.3.	Đo các đường khối u phổi theo tiêu chuẩn WHO và RECIST...	13
Hình 1.4.	Hạch N1 cùng bên	14
Hình 1.5.	Hạch N2: hạch trung thất cùng bên	14
Hình 1.6.	Hạch N3: hạch trung thất đối bên	15
Hình 1.7.	Hình ảnh STXTN dưới CLVT chẩn đoán u phổi	19
Hình 1.8.	Nguyên lý chụp CLVT và độ phân giải ảnh kỹ thuật số	25
Hình 1.9.	Các cửa sổ CLVT liều thấp	26
Hình 1.10.	Phân bố thùy phổi trên phim cắt lớp vi tính	27
Hình 1.11.	Hình dạng nốt mờ và khả năng ác tính	33
Hình 2.1.	Máy chụp cắt lớp vi tính.....	48
Hình 2.2.	Đo kích thước nốt trên cửa sổ nhu mô	50
Hình 2.3.	Cách đo kích thước tổn thương theo tiêu chuẩn của WHO và RECIST.....	50
Hình 2.4.	Mô hình vị trí nốt mờ trung tâm và ngoại vi trên CLVT lồng ngực	51
Hình 2.5.	Sinh thiết xuyên thành ngực dưới CLVT	53

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. Tại Việt Nam, năm 2018 tỉ lệ mắc và tử vong do UTP ở đối tượng trên 60 tuổi xếp hàng thứ nhất với khoảng 13.680 ca mới mắc và 12.818 ca tử vong [1]. 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, khi đã có di căn xa tỉ lệ sống sót sau 5 năm khoảng 4% [2],[3]. 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 [4]. Trong chẩn đoán sớm UTP, có vài phương pháp sàng lọc hiện nay đã và đang triển khai: chụp X quang, nội soi phế quản (NSPQ) huỳnh quang, xét nghiệm đờm, chụp cắt lớp vi tính (CLVT) liều thấp [5]. 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 [6]. Các phương pháp như xét nghiệm đờm ít được sử dụng, NSPQ huỳnh quang là phương pháp chưa phát triển rộng rãi ở Việt Nam, đặc biệt là phương pháp chụp CLVT liều thấp.

Sàng lọc UTP bằng phương pháp chụp CLVT liều thấp hiện nay đang được sử dụng phổ biến trên thế giới. 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 các bệnh lý phổi, trung thất, thành ngực, đặc biệt có khả năng phát hiện các nốt mờ nhỏ mà chụp X quang thường quy không hoặc khó xác định được để chẩn đoán UTP [7].

Có nhiều nghiên cứu trên thế giới từ lâu đã chứng minh hiệu quả của chụp CLVT liều thấp trong chẩn đoán sớm UTP. Theo nghiên cứu ELCAP từ năm 1993 đến 1998 ở 1000 bệnh nhân trên 60 tuổi, hút thuốc lá trên 10 bao-năm và không có tiền sử ung thư, các bệnh nhân này được chụp X quang thường quy và chụp CLVT liều thấp. Kết quả chỉ ra rằng chụp CLVT liều thấp phát hiện được nốt không canxi hóa gấp 3 lần so với chụp X quang thường quy. Ở 27 bệnh nhân được phát hiện UTP có 83% ở giai đoạn I, những ca ở giai đoạn I này không phát hiện được trên X quang thường quy [8]. Theo nghiên cứu của Henschke và cộng sự trên 31.576 trường hợp từ 1993 đến 2005, phát hiện 484 bệnh nhân UTP, trong đó có 412 ca UTP được phát hiện ở giai đoạn I khi chụp CLVT liều thấp, tỷ lệ sống 10 năm ước tính khoảng 88% [9]. Gần đây nhất năm 2018, nghiên cứu tại Pháp trên 516 ca được chụp CLVT liều thấp, kết quả phát hiện 11 ca ung thư và đều có chỉ định mổ: 6 ca giai đoạn IA, 2 ca giai đoạn IIB, 2 ca giai đoạn IIIA, 1 ca giai đoạn u tại chỗ [10].

Ở Việt Nam, hệ thống máy chụp CLVT có ở hầu hết các bệnh viện. Tại Bệnh viện Hữu Nghị đang sử dụng máy chụp CLVT Somatom 2 dãy đa chức năng kết hợp hệ thống truyền tải hình ảnh PACS lưu trữ lâu dài kết quả hình ảnh để theo dõi so sánh và đánh giá. Đồng thời đa phần bệnh nhân đến khám và nhập viện tại bệnh viện là những bệnh nhân cao tuổi, có nhiều yếu tố nguy cơ mắc UTP và đây còn là nơi thuận lợi việc theo dõi quản lý lâu dài. 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.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về UTP

1.1.1. Định nghĩa UTP

Ung thư phổi (UTP) hay ung thư phế quản là thuật ngữ để chỉ bệnh ác tính của phổi xuất phát từ biểu mô niêm mạc phế quản, tiểu phế quản, phế nang, các tuyến của phế quản, hoặc các thành phần khác của phổi [11].

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

1.1.2.1. Tần số và phân bố

UTP là bệnh hay gặp, bệnh có tỷ lệ mắc đứng hàng đầu trong các bệnh ung thư. Những nghiên cứu dịch tễ học ghi nhận, UTP vẫn là loại ung thư thường gặp nhất và có tỷ lệ tử vong cao nhất trong các loại ung thư, nó cũng là một xu hướng chung của nhiều nước. Năm 2018, trên thế giới có khoảng 2.093.876 trường hợp UTP mới được phát hiện và khoảng 1.761.007 ca tử vong do UTP, chiếm 28% tổng số tử vong do ung thư [12]. Tuy nhiên tỉ lệ mắc và tử vong do UTP ở đối tượng trên 60 tuổi chiếm phần lớn với 1.586.371 ca mắc (1.033.638 ca ở nam và 552.733 ca ở nữ) và 1.386.437 ca tử vong (927.115 ca ở nam và 459.322 ca ở nữ) (Bảng 1.1) [1].

Bảng 1.1. Tỷ lệ mắc và tử vong do UTP năm 2018 trên thế giới ở đối tượng trên 60 tuổi [1]

Địa điểm	Nam		Nữ	
	Số người mắc	Tử vong	Số người mắc	Tử vong
Thế giới	1.033.638	927.115	552.733	459.322
Đông Á	478.942	445.876	239.417	209.073
Bắc Á	112.776	79.783	99.399	70.314
Trung và Đông Âu	81.572	75.983	30.365	25.814
Nam Mỹ	30.705	29.392	21.651	19.781

1.1.2.2. Tình hình UTP tại Việt Nam

Ở Việt Nam, theo Bùi Diệu và cộng sự năm 2015, top 5 ung thư nhiều nhất là ung thư gan (17,6%), ung thư phế quản - phổi (17,5%), ung thư dạ dày (11,4%), ung thư vú (8,9%) và ung thư đại trực tràng (7%) [13]. Năm 2018, theo

tổ chức ghi nhận ung thư toàn cầu Globocan, Việt Nam có khoảng 23.000 ca mới mắc và 20.000 ca tử vong do UTP. Còn ở những đối tượng trên 60 tuổi có khoảng 13.680 ca mới mắc và 12.818 ca tử vong (Bảng 1.2) [1].

Bảng 1.2. UTP tại Việt Nam năm 2018 ở đối tượng trên 60 tuổi [1]

Địa điểm	Nam		Nữ	
	Số người mắc	Tử vong	Số người mắc	Tử vong
Thế giới	1.033.638	927.115	552.733	459.322
Việt Nam	9.284	8.806	4.396	4.012
Trung Quốc	377.663	367.595	186.264	173.061
Nhật	73.068	54.278	36.738	23.494

1.1.3. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ gây UTP

1.1.3.1. Hút thuốc lá, thuốc lào

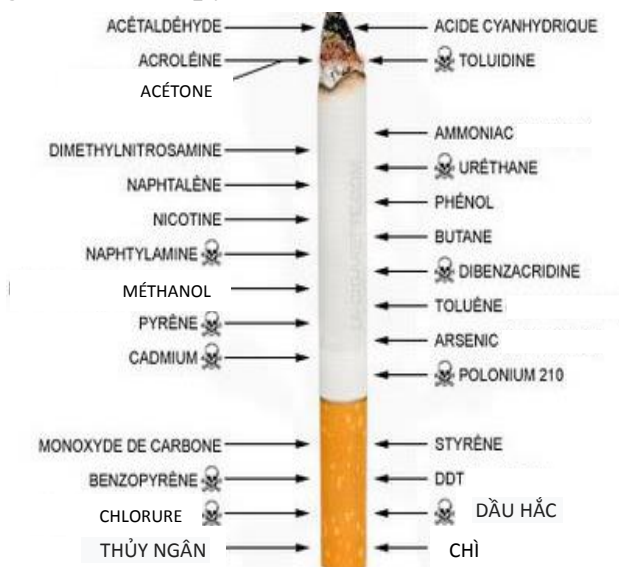
Thuốc lá chứa hơn 7.000 loại hoá chất, 200 loại có hại cho sức khỏe, khoảng hơn 70 chất có khả năng gây UTP. Các hóa chất chính của điều thuốc bao gồm (Hình 1.3) [14]

* **Nicotine:**

* **Monoxit carbon (khí CO)**

* **Các chất gây ung thư**

Trong khói thuốc lá có hơn 60 chất trong số đó gồm cả các hợp chất thơm có vòng đóng như Benzopyrene, Nitrosamine có tính chất gây ung thư.



Hình 1.1. Các thành phần hóa học của thuốc lá [15]

Hơn 80% bệnh nhân UTP liên quan chặt chẽ với hút thuốc lá [16]. So với những người không hút thuốc lá, nguy cơ mắc UTP ở những người có hút thuốc cao gấp 10 lần hoặc hơn. Trong số những người hút thuốc lá, nguy cơ mắc UTP cao hơn ở những người hút thường xuyên so với những người đã bỏ thuốc. Ảnh hưởng của khói thuốc lá đối với UTP được thể hiện rõ ở tất cả các khía cạnh gồm lượng hút thuốc, loại hút thuốc, thời gian hút, tuổi bắt đầu hút đến khoảng thời gian bỏ, trong đó thời gian hút có tác động lớn nhất. Những người đã hút thuốc lá nhiều năm, nay ngừng hút sẽ giảm được nguy cơ bị UTP. Những người hút thuốc lá sau khi ngừng hút 10-15 năm, nguy cơ mắc UTP sẽ hạ thấp bằng với nguy cơ mắc bệnh ở người không hút thuốc. Tuy nhiên, theo Kthryn E (2000) nguy cơ bị UTP ở những người hút thuốc lá, thậm chí đã bỏ hút thuốc đến hơn 40 năm vẫn cao hơn 50% so với những người không hút thuốc lá và những người hút thuốc lá 01 bao/ngày trong 40 năm có nguy cơ bị UTP cao hơn người hút 02 bao/ngày trong 20 năm [17]. Còn theo một nghiên cứu ở Vương quốc Anh cho thấy tỉ lệ mới mắc UTP ở những người hút thuốc lá là 16% và tỉ lệ này giảm xuống lần lượt còn 10%, 6% và 2% ở những người bỏ thuốc vào độ 60 tuổi, 50 tuổi và 40 tuổi [18],[19].

Ngoài hút thuốc lá chủ động thì hút thuốc lá thụ động cũng là nguyên nhân của UTP. Người hút thuốc lá thụ động là người sống hoặc làm việc cùng với người hút thuốc lá, hít phải khói thuốc lá. Hút thuốc lá thụ động độc hại hơn 3-4 lần so với người không hút [20].

1.1.3.2. Chế độ ăn

Có nhiều bằng chứng cho thấy chế độ dinh dưỡng với nhiều hoa quả và rau xanh là yếu tố bảo vệ đối với nhiều loại ung thư. Các loại vitamin và khoáng chất có tác dụng làm giảm nguy cơ mắc ung thư như beta-caroten và các loại carotenoid khác, vitamin A, E, selenium C, D, canxi và axit folic tự nhiên. Các thành phần này có tác động đến quá trình hình thành ung thư bằng cách ngăn ngừa sự tổ hợp ADN, kiểm soát hoạt động của hormone tăng trưởng hay cải thiện mức độ phản ứng của hệ miễn dịch. Loại vitamin có mối

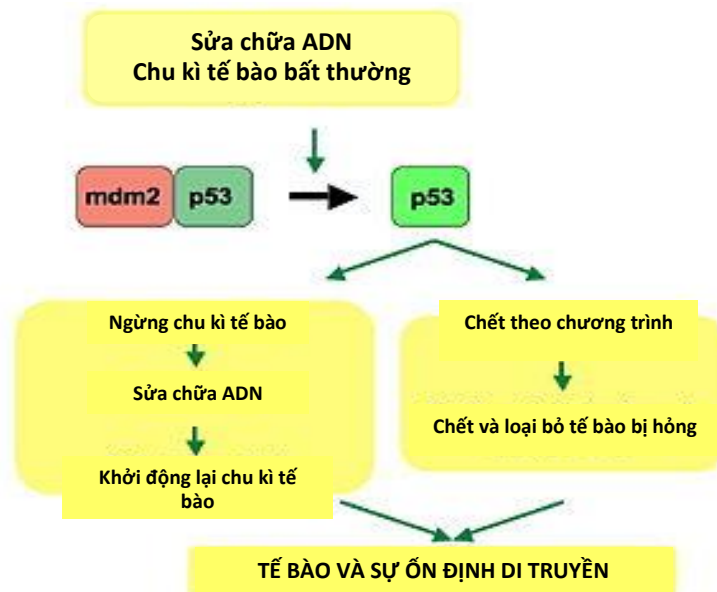
liên quan chặt chẽ nhất đối với UTP là beta-caroten (tiền chất của vitamin A), vitamin A và các chất tổng hợp có cấu trúc vitamin A [21].

1.1.3.3. Phơi nhiễm bụi hóa chất trong lao động

Có khoảng 15% UTP ở nam giới và 5% UTP ở nữ giới là do phơi nhiễm nghề nghiệp. Nhiều tác nhân phơi nhiễm nghề nghiệp được phát hiện làm tăng cao nguy cơ mắc UTP, trong đó lớn nhất là phơi nhiễm với amiăng [21]. Khi cộng hưởng với tình trạng hút thuốc lá, nghĩa là vừa hút thuốc vừa phơi nhiễm với amiăng, nguy cơ UTP có thể tăng lên gấp 45 lần so với nguy cơ của những người không hút thuốc lá và không phơi nhiễm với amiăng [21].

1.1.3.4. Gen p53 và UTP

Gen p53 (gen áp chế) được coi là có vai trò điều hoà và kiểm tra việc phân chia của tế bào. Khi ADN của tế bào bị tổn thương thì gen này sẽ ngăn cản tế bào không phân chia để có thời gian tế bào "sửa chữa" ADN hoặc khi không "sửa chữa" được thì thúc đẩy tế bào chết theo chương trình. Những tế bào ung thư phân chia liên tục và không có hiện tượng chết theo chương trình. Người ta cho rằng, có thể gen p53 đã bị biến đổi không "kiểm tra" được sự phân chia tế bào một cách bình thường. Trong UTP có từ 50% đến 70% có sự biến đổi ở gen p53 [22].



Hình 1.2. Mô hình hoạt động của p53 trong tế bào bình thường [22]

Bằng thực nghiệm, người ta đã chứng minh được rằng các Benzopyren có trong khói thuốc lá đã gây nên sự biến đổi của gen này. Khi gen p53 bị đột biến thì một Protein p53 bất thường được tạo thành và cơ thể sẽ sinh kháng thể chống lại nó. Người ta nhận thấy trong máu của bệnh nhân UTP xuất hiện kháng thể kháng protein p53 tương đối sớm, sớm hơn cả sự xuất hiện của CEA (Carcino Embryonic Antigen) và trước khi người ta nhìn thấy các khối u bằng phương pháp chẩn đoán hình ảnh [23]. Như vậy Protein p53 có vai trò trong chẩn đoán UTP.

Ngoài ra, trong lĩnh vực điều trị, khi gen p53 đột biến đã làm cho các tế bào ung thư kháng lại thuốc và xạ trị. Một số công trình nghiên cứu đã cấy truyền gen p53 vào các tế bào ung thư để chúng nhạy cảm lại với hoá chất và tia xạ. Khi tiêm trực tiếp một loại virus mang gen p53 vào khối u phế quản thì nhận thấy khối u nhỏ lại hoặc không thay đổi kích thước [23].

Tương tự như gen p53, khi một trong số các gen như: p16^{INK4A}, Cyclin D1, CDK4 và gen RB bị thay đổi chức năng hoặc đột biến thì tỷ lệ mắc UTP cũng cao hơn.

1.1.3.5. Các yếu tố nguy cơ khác [21]

- Tuổi: UTP hay gặp ở lứa tuổi trên 60
- Giới: Nam nhiều hơn nữ, tỉ lệ nam/nữ khoảng 6:1
- Các bệnh ở phế quản phổi
- Tiền sử gia đình mắc UTP.

1.1.4. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng UTP

1.1.4.1. Triệu chứng phế quản

- Ho
- Khạc đờm
- Ho máu
- Khó thở [24]

1.1.4.2. Hội chứng nhiễm trùng phế quản - phổi

- Viêm phổi, áp xe phổi có thể xuất hiện sau chổ hẹp phế quản do khối u: khối u chèn ép khí phế quản gây ứ đọng đờm, làm tăng khả năng nhiễm trùng.

1.1.4.3. Các dấu hiệu liên quan với sự lan toả tại chổ và vùng của khối u

❖ Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên

- *Các dấu hiệu chung:* nhức đầu, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị giác theo tư thế, khó ngủ làm việc trí óc chóng mệt.

- *Tím mặt*

- *Phù*

- *Tĩnh mạch nổi to* [25].

❖ Triệu chứng chèn ép thực quản

❖ Triệu chứng chèn ép thần kinh

1.1.4.4. *Dấu hiệu toàn thân:* Mệt mỏi, gầy sút cân, chán ăn hoặc sốt

1.1.4.5. Triệu chứng di căn của ung thư

- *Di căn hạch:* Di căn hạch thượng đòn 1 hoặc 2 bên với tính chất hạch chắc, căng di động hoặc dính vào tổ chức dưới da [26].

- *Di căn não:* là di căn hay xảy ra sớm biểu hiện nhức đầu, buồn nôn thay đổi tính tình thay đổi ý thức, liệt vận động [27].

- *Di căn gan:* Đau tức vùng gan, gan to bề mặt lổn nhổn

- *Di căn xương:* Có thể gặp ở bất kỳ xương nào nhưng thường thấy ở xương dẹt, như xương chậu, xương sườn [28].

- Ngoài ra UTP còn xâm lấn vào thành ngực, xương sườn, ngoài da.

1.1.4.6. Các hội chứng cận ung thư

Bảng 1.1: Các hội chứng cận ung thư liên quan đến ung thư phổi [26]

Hội chứng	Hội chứng
Các hội chứng nội tiết	- Các hội chứng toàn thân
- Hội chứng tiết ADH không phù hợp tổ chức.	- Gầy sút, chán ăn.
- Tăng can xi huyết không do di căn.	- Sốt.
- Hội chứng Cushing.	- Các hội chứng mạch collagen
- Vú to nam giới.	- Viêm da cơ.
- Tăng calcitonin huyết.	- Viêm đa cơ.
- Tăng hormon sinh dục LSH và FSH.	- Viêm mạch.
- Hạ đường huyết.	- Lupus ban đỏ hệ thống.
- Hội chứng carcinoid.	Các hội chứng về da
- Các hội chứng thần kinh	- Chứng rậm lông mắt phải.
- Bệnh lý thần kinh cảm giác bán cấp.	- Ban đỏ đa hình thái.
- Viêm dây thần kinh.	- Chứng sùng hóa.
- Giả tắc ruột non.	- Đỏ da.
- Hội chứng nhược cơ Lambert -Eaton.	- Viêm da bong vảy.
- Viêm não tủy.	- Hội chứng ra mồ hôi.
- Bệnh tủy hoại tử.	- Ngứa và mày đay.
- Bệnh võng mạc do ung thư.	Huyết học
- Bệnh xương	- Thiếu máu.
- Bệnh xương khớp phì đại.	- Tăng bạch cầu ái toan.
- To đầu chi.	- Phản ứng ban dạng bạch cầu.
- Các hội chứng thận	- Huyết khối.
- Viêm cầu thận.	- Ban xuất huyết
- Hội chứng thận hư.	Rối loạn đông máu
- Các hội chứng chuyển hóa	- Huyết khối tĩnh mạch.
- Nhiễm toan lactic, nhiễm ure huyết	- Đông máu rải rác trong lòng mạch.

1.1.5. Các phương pháp sàng lọc và chẩn đoán UTP

1.1.5.1. Thăm khám và sàng lọc nhóm có nguy cơ cao

Các triệu chứng của UTP giai đoạn sớm thường âm thầm, lặng lẽ, chưa biểu hiện rõ ràng, bệnh tiến triển rất đa dạng. Do vậy cần sàng lọc ở những người có nguy cơ cao: những người nghiện hút thuốc lá, đặc biệt hút thuốc trên 20 bao-năm, những người tuổi trên 60 và có tiền sử viêm phế quản mạn hoặc các bệnh hô hấp điều trị nội khoa kéo dài, hoặc có tiền sử tiếp xúc với hoá chất công nghiệp độc hại: amiăng...vv [29].

1.1.5.2. Chẩn đoán hình ảnh

❖ Chụp X quang phổi thường quy

Là chỉ định đầu tiên trong việc khám lồng ngực bằng hình ảnh. Hiện nay kỹ thuật X quang kỹ thuật số đang dần thay thế các kỹ thuật X quang cổ điển và đây là phương pháp được sử dụng phổ biến để sàng lọc, chẩn đoán và theo dõi các tổn thương ở phổi.

Phim X quang phổi chuẩn cho biết các thông tin về hình dạng, kích thước, vị trí, đường bờ và tình trạng canxi hóa của u: khối u hình tua gai rất có giá trị gợi ý định hướng chẩn đoán u phổi ác tính, hình hang thường gợi ý lao phổi, hình canxi hóa trong khối và cách phân bố của chúng cũng góp phần định hướng chẩn đoán, nếu canxi hóa hoàn toàn thường là tổn thương lành tính, hình ảnh viền canxi hoặc canxi hóa ở trung tâm là hình ảnh đặc trưng của một u hạt, trong khi đó canxi hóa hình bông ngô hay gặp trong hamartoma. Nếu xuất hiện hình canxi hóa dạng chấm hoặc lệch trục thì cần cảnh giác với các tổn thương ác tính [30].

Ngoài ra phim X quang phổi cũng cho biết những hình ảnh gián tiếp gồm những dấu hiệu chèn ép, tắc nghẽn lòng phế quản, tràn dịch màng phổi... [30],[31].

Tuy vậy, X quang phổi cũng có nhiều hạn chế như: những nốt mờ có kích thước nhỏ dưới 10mm khó phát hiện, hoặc những nốt mờ nằm sau bóng tim, đỉnh

phổi hay bị xương sườn che lấp. Hơn nữa, X quang phổi khó khảo sát được vùng trung thất nên việc phân giai đoạn TNM của UTP không thực hiện được [6].

❖ *Chụp cắt lớp vi tính thường quy*

*** Vai trò của CLVT trong chẩn đoán UTP**

Chụp CLVT lồng ngực có vai trò chủ đạo trong chẩn đoán UTP. Nhờ vào việc đo tỷ trọng mà chụp CLVT rất có giá trị trong việc phân loại tổn thương: mô mềm, dịch, khí, mỡ, xương, canxi... Các dấu hiệu gợi ý khối u phổi ác tính trên CLVT gồm: kích thước u to, bờ không đều hoặc tua gai, nằm ở thùy trên, thành dày (với các tổn thương dạng hang), nốt đặc có các tổn thương kính mờ bao quanh, có đường mờ nối u với màng phổi lân cận (dấu hiệu đuôi màng phổi), tăng kích thước theo thời gian...

Ưu điểm chính của CLVT so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác là hình chụp CLVT có những lớp cắt ngang cho nên ít bỏ sót tổn thương do hiện tượng chồng ảnh như trên phim phổi chuẩn, chụp CLVT cung cấp các hình ảnh giải phẫu với độ chính xác cao về vị trí, hình dạng, mật độ, đường bờ, kích thước, liên quan của khối u với các thành phần trong lồng ngực hay thành ngực. CLVT cũng giúp quan sát rõ hơn các tình trạng bệnh lý liên quan tới khối u như xẹp phổi, viêm phổi do tắc nghẽn hay một số di căn vùng lân cận như hạch vùng nền cổ, di căn gan, lách hay di căn thượng thận [32].

Để đánh giá chính xác hơn tình trạng khối u, liên quan của u với các thành phần xung quanh cũng như để phân biệt rõ các thành phần bình thường và bất thường rốn phổi, trung thất người ta thường sử dụng phối hợp kỹ thuật tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch khi chụp CLVT. Thông thường tỷ trọng khối u ác tính thường tăng trên 15 HU sau khi tiêm cản quang tĩnh mạch trong khi các hạch bạch huyết hoặc các loại u khác thường ngấm thuốc ít hơn. Để giải thích cho hiện tượng này đa số các tác giả đều cho rằng khối u ác tính phổi thường có tình trạng tăng sinh mạch, u có nhiều nguồn cấp máu cũng như trong u sự di chuyển tự do của các phân tử nước bị hạn chế (do tăng mật độ tế bào u) nên tạo ra tình trạng ngấm, giữ cản quang mạnh [33]. Ngoài ra kỹ

thuật này sử dụng khi chụp CLVT đa dãy cũng có thể cung cấp thông tin về hệ thống mạch cấp máu cho khối u: động mạch phế quản, động mạch phổi hay cả hai nhờ vào các thông tin có được từ kỹ thuật chụp và dựng hình mạch máu. Hiện nay, kỹ thuật CLVT đánh giá tưới máu phổi còn giúp phân biệt mức độ ngấm thuốc giữa các vùng khác nhau trong u theo trục thời gian. Vùng ngấm thuốc nhanh và đào thải chậm thường có mức độ ác tính cao hơn các vùng khác. Theo dõi sự thay đổi mức độ đó còn giúp đánh giá đáp ứng trong quá trình điều trị [34].

CLVT có khả năng rất tốt trong việc đánh giá hạch lớn rốn phổi, trung thất, đặc biệt khi phối hợp kỹ thuật tiêm cản quang tĩnh mạch. Tuy nhiên để khẳng định những hạch lớn này có phải hạch di căn hay không vẫn đòi hỏi phải có kết quả giải phẫu bệnh. Cần nhấn mạnh rằng không có tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh nào xác định có hay không hạch di căn trung thất. Tiêu chuẩn cơ bản của CLVT để chứng tỏ có khả năng di căn là hạch to ra. Đường kính trục ngắn >10mm vẫn được coi là tham chiếu để đánh giá hạch lớn trung thất có khả năng là hạch di căn. Hiện nay tiêu chuẩn này đang còn nhiều bàn cãi về mức độ chính xác. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng có tới hơn 37% hạch lớn trung thất ở bệnh nhân UTP lại là hạch viêm, lành tính [35].

Hơn nữa, chụp CLVT định vị chính xác tổn thương giúp cho việc STXTN đạt hiệu quả, tránh chọc nhiều lần, tăng hệ số an toàn cho bệnh nhân khi tiến hành thủ thuật này.

Cũng như các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác, hạn chế của chụp CLVT là không xác định được chắc chắn mô bệnh học của tổn thương. Độ nhạy của chụp CLVT cao và độ đặc hiệu thấp, âm tính giả gặp từ 15 – 30% [36].

*** Vai trò của CLVT trong phân loại TNM**

- *Kích thước khối u T (Tumor):*

Chụp CLVT là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được sử dụng phổ biến nhất để đánh giá kích thước của khối u phổi. Qua chụp có thể phát hiện các nốt mờ (đường kính dưới 30mm) hoặc khối mờ (đường kính trên 30mm)...

Trên CLVT các nốt mờ thường biểu hiện dưới 3 dạng: nốt đặc hoàn toàn, nốt bán đặc và nốt kính mờ. Do hiện nay chưa có các nghiên cứu đánh giá về giá trị tiên lượng của tình trạng thâm nhiễm quanh u (gây hình ảnh kính mờ) do đó người ta vẫn khuyến cáo khi đo kích thước u nên lấy cả phần đặc và phần kính mờ (đo ở cửa sổ phổi) [37]. Việc sử dụng ảnh MPR của chụp CLVT đa dãy để đo đặc các kích thước của u là rất cần thiết. Nếu chỉ căn cứ vào các lát cắt ngang để xác định các kích thước của u thường không chính xác, sai số lớn dẫn đến tình trạng tăng hay giảm khi nhận định kết quả, ảnh hưởng đến việc lựa chọn phương pháp điều trị cho người bệnh. Việc đo thể tích u trong việc phân loại và đánh giá kết quả điều trị cũng đòi hỏi phải khá chính xác. Trong thực hành lâm sàng người ta thường sử dụng phương pháp ước tính thể tích u bằng đo 3 chiều khối u. Phương pháp này có ưu điểm dễ sử dụng, nhanh song thường có sai số lớn. Để có kích thước 3 chiều khối u một cách chính xác thì việc sử dụng ảnh MPR là rất cần thiết. Hiện nay phần lớn các máy đa dãy đều có phần mềm tính thể tích theo tiêu chuẩn của WHO, RECIST (response evaluation criteria in solid tumor). Đây là những tiêu chuẩn được dùng trong đánh giá ban đầu (chẩn đoán) và theo dõi kết quả điều trị, dựa trên sự mã hóa các số đo và thường cho kết quả khá chính xác. Trong thực hành kết quả đo đường kính lớn nhất của u qua mặt phẳng Axial theo tiêu chuẩn của WHO hay RECIST cũng được coi là đường kính ngang lớn nhất của u (yếu tố T) có thể sử dụng vào việc xác định giai đoạn UTP [38],[39].

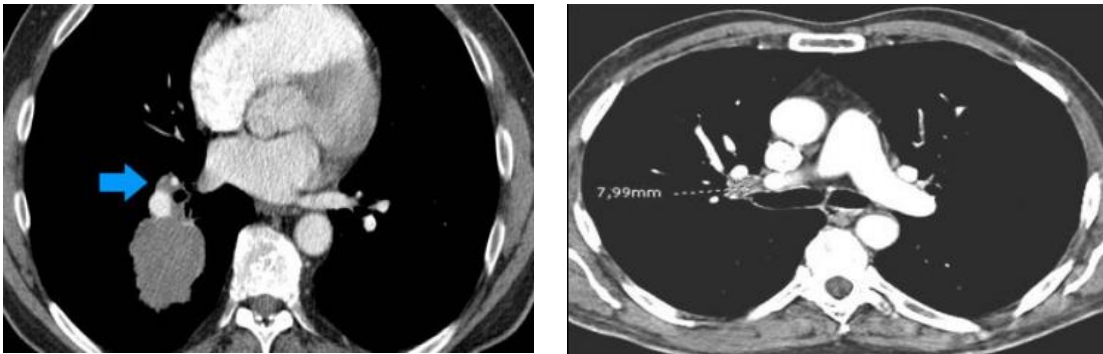


Hình 1.3. Đo các đường khối u phổi theo tiêu chuẩn WHO (Ax \times B) và RECIST (A). A được coi là tiêu chí T trong đánh giá xếp giai đoạn UTP [39].

- *Di căn hạch N (Node)*

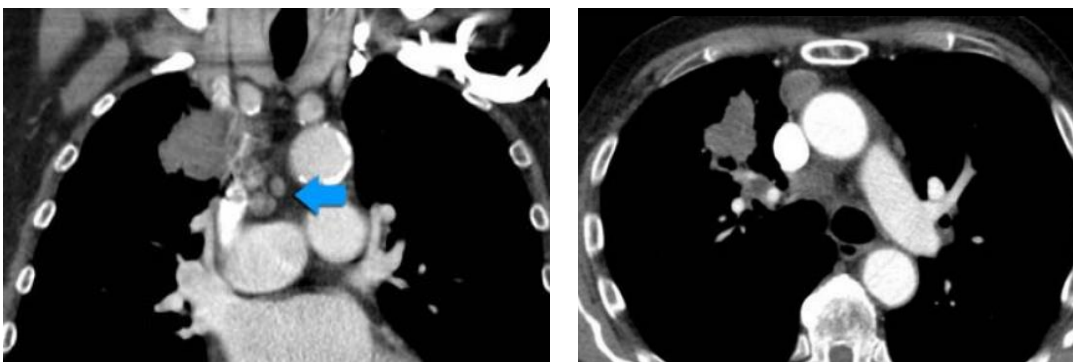
N thể hiện tình trạng di căn hạch của khối u, đây là một yếu tố quan trọng trong phân loại giai đoạn UTP cũng như đánh giá chỉ định phẫu thuật. Trong hướng dẫn của ACCP (American College of Chest Physician), CLVT có tiêm thuốc cản quang vẫn là phương pháp được khuyến cáo để tầm soát ở những bệnh nhân có u phổi hoặc nghi ngờ có u phổi. Khi phát hiện có hạch trung thất nghi ngờ trên CLVT (>1cm) và không có bằng chứng di căn xa, người ta sẽ thực hiện các xét nghiệm khác để chẩn đoán xác định (sinh thiết, PET/CT, cộng hưởng từ...) [40].

- **Hạch giai đoạn N1:** hạch cùng bên từ phổi đến rốn phổi, có thể phẫu thuật khối u, tiên lượng thời gian sống thêm 5 năm ở nhóm T1 không có hạch là 61,0% so với 31,4 % nhóm T1 có hạch [41].



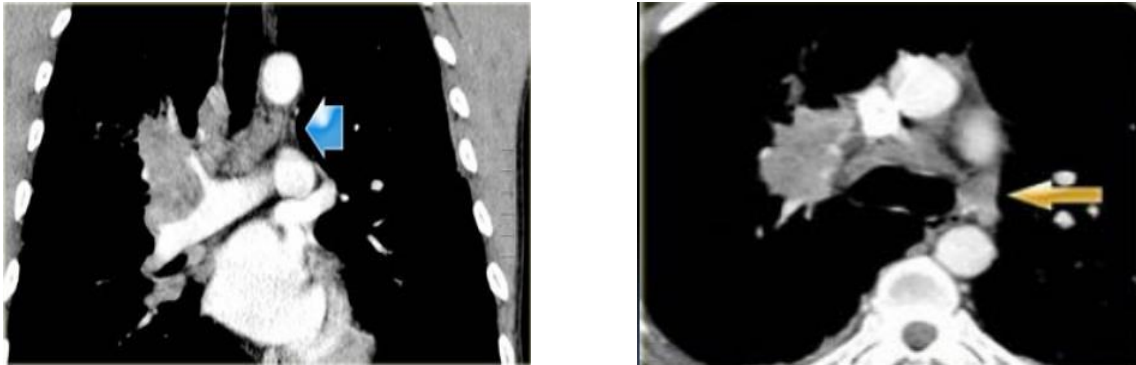
Hình 1.4. Hạch N1 cùng bên [42]

- **Hạch giai đoạn N2:** di căn vào hạch lympho trung thất và/hoặc dưới carina



Hình 1.5. Hạch N2: hạch trung thất cùng bên [42]

- **Hạch giai đoạn N3:** di căn vào hạch lympho trung thất đôi bên, hạch rốn phổi đôi bên, hạch cơ bậc thang cùng hoặc đôi bên, hoặc hạch lympho thượng đòn.



Hình 1.6. Hạch N3: hạch trung thất đôi bên [42]

- *Di căn xa*

UTP là loại ung thư có độ ác tính cao, di căn nhanh. Các vị trí di căn hay gặp: tuyến thượng thận, não, gan, thận, hạch ổ bụng, di căn tại phổi. Chụp CLVT phát hiện di căn não của UTP thường là đa ổ, di căn xương có thể phá hủy xương hay gặp xương chậu, cột sống (70%) [43].

1.1.5.3. Sàng lọc bằng dấu ấn khối u (Tumor marker)

Có nhiều 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 sinh hóa lâm sàng (NACB-National Academy of Clinical Biochemistry) của Mỹ khuyến cáo: NSE (neuro specific enolase) là một chất chỉ điểm khối u đặc hiệu cho khối u thần kinh, là một tumor marker có độ nhạy, độ đặc hiệu cao để chẩn đoán u thần kinh nội tiết, nhưng để sàng lọc UTP thì có ít tác dụng, mặc dù vậy NSE có tác dụng hỗ trợ chẩn đoán UTP tế bào nhỏ, khi nồng độ NSE >100mg/L ở bệnh nhân nghi ác tính ở phổi thì nghĩ nhiều đến UTP tế bào nhỏ. NSE dùng để theo dõi điều trị UTP tế bào nhỏ [44].

CEA (carcinoembryonic antigen) cũng là tumor marker có tác dụng chẩn đoán sàng lọc UTP và chẩn đoán ung thư tế bào tuyến và tế bào lớn. Nhưng một

số khối u lành tính và ác tính khác CEA cũng tăng cao. Tuy nhiên CEA có tác dụng chẩn đoán phân biệt UTP tế bào nhỏ với UTP không tế bào nhỏ, tốt nhất là kết hợp với Cyfra 21-1[44],[45],[46]. CEA theo dõi tiên lượng UTP không tế bào nhỏ, đặc biệt là tế bào tuyến. Hơn nữa CEA còn có vai trò quan trọng trong việc theo dõi điều trị và phát hiện tái phát UTP tế bào tuyến [44],[46].

CYFRA 21-1 (Cytokeratin -19 fragment) là một tumor marker nhạy cảm nhất với UTP không tế bào nhỏ đặc biệt là tế bào vảy. Nhưng CYFRA 21-1 cũng cao ở huyết thanh của bệnh nhân ung thư tiết niệu, tiêu hóa, phụ khoa và một số bệnh ác tính khác CYFRA 21-1 cũng tăng nhẹ, chính vì vậy CYFRA 21-1 dùng trong sàng lọc và chẩn đoán có mặt hạn chế, nhưng nó có hữu ích trong việc chẩn đoán phân biệt khối u ở phổi nghi ác tính, đặc biệt trong trường hợp không sinh thiết được. Về tiên lượng và theo dõi điều trị, đã có nhiều nghiên cứu chứng minh CYFRA 21-1 là yếu tố tiên lượng đầu, cuối và theo dõi điều trị UTP không tế bào nhỏ. Kết hợp cả CEA và là xét nghiệm có hiệu quả cao chẩn đoán UTP không tế bào nhỏ [44],[45].

Dựa trên độ nhạy, độ đặc hiệu của các dấu ấn khối u trong việc chẩn đoán UTP, NACB khuyến cáo: các NSE, CYFRA 21-1, CEA không nên sàng lọc chẩn đoán UTP ở những người không có triệu chứng hoặc nguy cơ bị UTP (những người nghiện thuốc lá...). Dấu ấn khối u này có tác dụng ở những bệnh nhân nghi UTP trước khi điều trị phẫu thuật 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 [44].

1.1.5.4. Chẩn đoán nội soi-sinh thiết

❖ Nội soi phế quản

NSPQ ống mềm là một kỹ thuật chẩn đoán và điều trị quan trọng trong bệnh lý ở phổi. Phương pháp này cho phép khám kỹ lưỡng từ đường hô hấp trên tới đường hô hấp dưới như khí quản, vùng phế quản. Những tổn thương

nhìn thấy qua NSPQ giúp cho việc chẩn đoán tế bào học, mô bệnh học và vi khuẩn học chính xác có thể đạt tới 90% các trường hợp. Với những tổn thương vùng trung tâm, những công trình nghiên cứu về tế bào học qua chọc kim xuyên thành phế quản, rửa và chải phế quản, kết hợp với sinh thiết sẽ cho kết quả chẩn đoán cao tới 95% [47]. Những tổn thương ở ngoại vi không nhìn thấy bằng nội soi có thể được chẩn đoán tế bào từ việc rửa và chải phế quản có thể chẩn đoán chính xác từ 50-60% bệnh nhân. Những công trình nghiên cứu về tế bào học bằng cách chọc hút xuyên phế quản (TBNA) sẽ cho kết quả chẩn đoán với mức rất cao.

Ngày nay với sự phát triển của chuyên ngành nội soi chẩn đoán, NSPQ huỳnh quang là một trong những kỹ thuật mới trong chẩn đoán sớm UTP.

❖ *Sàng lọc bằng nội soi phế quản huỳnh quang*

Với tiến bộ của khoa học kỹ thuật ngày nay đã cho ra đời nhiều loại máy NSPQ, trong đó có máy NSPQ huỳnh quang (light Imaging Fluorescence Endoscopy – LIFE).

Hệ thống LIFE được phát triển, dựa trên nguyên tắc mô loạn sản và mô ác tính giảm tín hiệu tự phát quang so với mô bình thường. Khi NSPQ nếu bằng ánh sáng trắng các tổn thương tiền ung thư (loạn sản vừa, nặng, hoặc ác tính tại chỗ (CIS) không thể phát hiện được, nhưng khi phủ ánh sáng huỳnh quang thì thấy rõ tổn thương thể hiện bằng màu đỏ nâu, qua đó giúp bác sỹ nội soi sinh thiết đúng vị trí tổn thương để xét nghiệm mô bệnh, tế bào để chẩn đoán bệnh một cách chính xác [48].

Năm 1998, Lam và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu đa trung tâm cho 173 bệnh nhân, mỗi bệnh nhân được tiến hành NSPQ ánh sáng trắng trước, ngay sau đó kiểm tra lại bằng soi ánh sáng huỳnh quang và họ đã thu được 700 mẫu bệnh phẩm sinh thiết. Kết quả nghiên cứu đưa ra kết luận: hiệu

quả của NSPQ huỳnh quang hơn hẳn NSPQ ánh sáng trắng, đối với tổn thương loạn sản vừa, loạn sản nặng hoặc ung thư tại chỗ có độ nhạy 63% [48].

Năm 2015, Bệnh viện Phổi Trung ương đã báo cáo kết quả nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật tiên tiến trong sàng lọc, chẩn đoán sớm ung thư phế quản tại Việt Nam bằng NSPQ huỳnh quang cho 1050 đối tượng nguy cơ cao, kết quả phát hiện sớm UTP là 8,2%, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính của NSPQ huỳnh quang tương ứng là: 90,3%; 91,5%; 58,6% và 98,6% [49].

Như vậy có thể thấy rằng NSPQ huỳnh quang có độ nhạy cao vì nó có khả năng phát hiện những tổn thương niêm mạc phế quản khi còn rất nhỏ trong khi đó NSPQ ánh sáng trắng khó hoặc không thể phát hiện được những tổn thương dạng này.

Chính vì vậy mà các nghiên cứu dùng kỹ thuật NSPQ huỳnh quang cho những đối tượng nguy cơ cao (những người nghiện thuốc lá và những người hít phải thuốc lá lâu năm, tiếp xúc với khí radon hoặc amiăng và những người có tiền sử xạ trị hoặc có tiền sử gia đình UTP...) để phát hiện UTP giai đoạn sớm (tiền ung thư, tiền xâm lấn hoặc ung thư tại chỗ) mà NSPQ thông thường khó hoặc không phát hiện được đang được khuyến cáo dùng [48].

1.1.5.5. Sinh thiết xuyên thành ngực (STXTN)

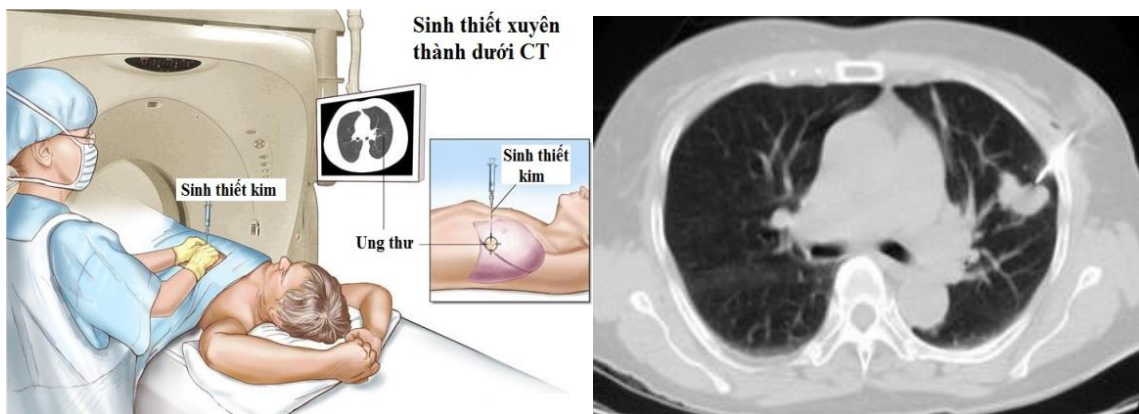
❖ *Ưu điểm và hạn chế của kỹ thuật STXTN dưới hướng dẫn của chụp CLVT.*

- Có thể biết được tỷ trọng khối u và sinh thiết tiến hành trong cùng một lần.
- Sinh thiết được khối u không thấy được trên màn huỳnh quang hoặc chỉ nhìn thấy trên một bình diện.
- Có thể nhìn thấy trực tiếp những kén khí và mạch máu liên quan.
- Chụp có thuốc cản quang cho phép phân biệt được trung tâm khối u và vùng phổi viêm xung quanh do phế quản vùng đó bị tắc nghẽn.
- Có thể xác định được vị trí của đầu kim trong khối u.

- Các khối u có hang thì sinh thiết dưới chụp CLVT rất tốt vì cho phép kim sinh thiết vào thẳng khối u và sinh thiết ở vùng thành hang tránh được lòng hang.

Có thể sinh thiết ngay sau khi xác định tỷ trọng của khối u là ưu điểm chính của chụp CLVT. Người ta cũng thường sử dụng STXTN dưới hướng dẫn của chụp CLVT khi tổn thương nhỏ hoặc ở ngoại vi dưới màng phổi mà không nhìn thấy dưới màn huỳnh quang.

Ở những bệnh nhân có kén khí, có khối nhỏ ở đỉnh phổi, cạnh tĩnh mạch dưới đòn hoặc tổn thương ở trung tâm cạnh những cấu trúc mạch chính thì chụp CLVT sẽ giúp cho xác định đường vào để sinh thiết an toàn nhất. Do đó các khối u ở rốn phổi hoặc ở trung thất nên được tiến hành dưới hướng dẫn của chụp CLVT [50].



Hình 1.7. Hình ảnh STXTN dưới CLVT chẩn đoán u phổi [51]

- Tuy nhiên kỹ thuật này cũng có hạn chế như: thời gian làm thủ thuật kéo dài do phải chụp lại để xác định vị trí kim và hướng kim cho chính xác vào vị trí tổn thương. Tỷ lệ mắc tràn khí màng phổi cao vì thời gian sinh thiết kéo dài và có thể do phải đâm xuyên qua màng phổi nhiều lần để vị trí kim vào đúng khối u [50].

❖ *Chỉ định và chống chỉ định*

Chỉ định:

Theo hội lồng ngực Hoa Kỳ, có hai chỉ định chính đối với chọc sinh thiết xuyên thành ngực bao gồm [52],[53]:

- Chẩn đoán bệnh lý ác tính của phổi và/hoặc trung thất
- Xác định nguyên nhân gây viêm phổi trầm trọng
- Ngoài ra còn được chỉ định trong những trường hợp khác [54]:
- Khối u hoặc hạch phì đại vùng rốn phổi, trung thất
- Phân biệt các tổn thương giả u của phổi như: tràn dịch khu trú, tràn dịch màng phổi vùng rãnh liên thùy

Chọc sinh thiết xuyên thành ngực nên được thực hiện khi các phương pháp chẩn đoán không xâm lấn khác thất bại và tổn thương cần được xác định mô học để điều trị.

Nhiều thầy thuốc chuyên khoa lồng ngực đã coi chọc sinh thiết xuyên thành ngực bằng kim như là một thủ thuật chẩn đoán đầu tiên đối với các tổn thương trong trung thất hoặc trong phổi đặc biệt những tổn thương phổi ở ngoại vi hay gần ngoại vi và khối u trung thất ở sau hay trước nằm gần thành ngực hay những trường hợp thể trạng bệnh nhân không cho phép tiến hành các phương pháp chẩn đoán khác [53],[55].

Chống chỉ định[52],[53]:

- Rối loạn đông máu, cầm máu hoặc đang dùng thuốc chống đông
- Nghi tổn thương u mạch
- Có kén hơi ở vùng định chọc kim qua
- Đã cắt phổi bên đối diện
- Ho quá nhiều không cầm được
- Suy tim, suy hô hấp nặng
- Bệnh nhân không hợp tác (chống chỉ định tương đối)
- Có bệnh phổi tắc nghẽn nặng ($FEV1 < 1L$)
- Bệnh nhân có thở máy

1.1.6. Chuẩn đoán giai đoạn TNM

Áp dụng bảng phân loại giai đoạn UTP theo Hệ thống phân loại quốc tế giai đoạn UTP của IASLC lần 8 [56].

Bảng 1.3. Phân loại TNM cho ung thư phổi theo IASLC lần 8 [56]

T – Khối u nguyên phát

T0		Không có bằng chứng khối u nguyên phát
Tis		Ung thư tại chỗ
T1		Kích thước lớn nhất của khối u $\leq 3\text{cm}$, được bao quanh bởi nhu mô phổi hoặc lá tạng màng phổi, không có bằng chứng xâm lấn vượt quá đoạn gần của phế quản thùy (ví dụ, không ở trong phế quản gốc) ¹
	T1a (mi)	Ung thư biểu mô tuyến xâm lấn tối thiểu ($\leq 5\text{mm}$)
	T1a(ss)	Xâm lấn bề mặt khi phế quản trung tâm nhưng không vượt qua thành
	T1a	Kích thước lớn nhất $\leq 1\text{cm}$
	T1b	$1\text{cm} < \text{Kích thước lớn nhất} \leq 2\text{cm}$
	T1c	$2\text{cm} < \text{Kích thước lớn nhất} \leq 3\text{cm}$
T2		$3\text{cm} < \text{Kích thước lớn nhất của khối u} \leq 5\text{cm}$, hoặc mang một trong các đặc điểm sau: <ul style="list-style-type: none"> • Liên quan tới phế quản gốc nhưng không tới carina (không phụ thuộc vào khoảng cách từ carina) • Xâm lấn lá tạng màng phổi • Gây ra xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc nghẽn lan đến rốn phổi, liên quan tới một thùy hoặc toàn bộ phổi
	T2a	$3\text{cm} < \text{Kích thước lớn nhất} \leq 4\text{cm}$
	T2b	$4\text{cm} < \text{Kích thước lớn nhất} \leq 5\text{cm}$
T3		$5\text{cm} < \text{Kích thước lớn nhất} \leq 7\text{cm}$ hoặc xâm lấn một trong các thành phần sau: thành ngực (bao gồm cả khối u rãnh liên thùy trên), thần kinh hoành, màng tim; hoặc các nốt riêng biệt trên cùng một thùy phổi
T4		Khối u trên 7cm hoặc có đường kính bất kỳ xâm lấn một trong các thành phần sau: cơ hoành, trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh thanh quản quặt ngược, thực quản, than đốt sống, carina; các nốt riêng biệt ở thùy phổi khác cùng bên.

N – Hạch vùng

NO		Không có di căn hạch vùng
N1		Di căn hạch cạnh phế quản cùng bên và/ hoặc hạch rốn phổi và hạch trong phổi cùng bên, bao gồm cả sự xâm lấn trực tiếp
N2		Di căn hạch trung thất cùng bên và hạch dưới carina
N3		Di căn hạch trung thất đối bên, hạch rốn phổi đối bên, hạch cơ bậc thang hoặc hạch thượng đòn cùng bên hoặc đối bên

M – Di căn xa

M0		Không có di căn xa
M1		Có di căn xa
	M1a	Nốt khối u ở thùy phổi đối bên; nốt ở màng phổi, màng tim hoặc tràn dịch màng phổi hoặc màng tim ác tính
	M1b	Di căn đơn ổ ở 1 cơ quan
	M1c	Di căn đa ổ ở 1 hoặc nhiều cơ quan

1.1.7. Phân loại typ mô bệnh học UTP

Bảng 1.4. Phân loại mô bệnh học UTP theo WHO 2015 [57]

Típ mô bệnh học	Mã ICDO	Típ mô bệnh học	Mã ICDO
I. Ung thư biểu mô tuyến	8140/3	V. Tổn thương tiền xâm lấn	
UTBMT Lepidic	8250/3	Quá sản tế bào TKNT phổi tự phát lan tỏa	8040/0
UTBM tuyến nang	8551/3	VI. Ung thư biểu mô tế bào lớn	8012/3
UTBMT nhú	8260/3	VII. Ung thư biểu mô tuyến vảy	8560/3
UTBMT vi nhú	8265/3	VIII. Ung thư biểu mô dạng sarcoma	
UTBMT đặc	8260/3	UTBM đa hình thái	8022/3
UTBMT chế nhậy xâm nhập	8253/3	UTBM tế bào hình thoi	8032/3
UTBMT không chế nhậy xâm nhập và UTBMT nhậy hỗn hợp	8254/3	UTBM tế bào khổng lồ	8031/3
UTBMT dạng keo	8480/3	UTBM sarcoma	8980/3
UTBMT bào thai	8333/3	U nguyên bào phổi	8972/3
UTBMT ruột	8144/3	IX. UTBM khác và dưới nhóm	
UTBMT xâm nhập tối thiểu không chế nhậy	8256/3	UTBM dạng u lympho biểu mô	8082/3
UTBMT chế nhậy	8257/3	UTBM protein hạt nhân tinh hoàn (NUT)	8023/3
Tổn thương tiền xâm lấn		X. Ung thư biểu mô dạng tuyến nước bọt	
Quá sản tuyến không điển hình	8250/0	UTBM dạng biểu bì nhậy	8430/3
UTBMT tại chỗ		UTBM nang dạng tuyến	8200/3
Không chế nhậy	8250/2	UTBM cơ - biểu mô	8562/3
Chế nhậy	8253/2	UTBM đa hình thái	8940/0
II. Ung thư biểu mô tế bào vảy	8070/3	XI. U nhú	
UTBMTV sừng hóa	8071/3	Nhú tế bào vảy	8052/0
UTBMTBV không sừng hóa	8072/3	Ngoại tuyến(exophytic)	8052/0
UTBMTBV dạng tế bào đáy	8072/3	Đảo ngược cấu trúc	8053/0
Tổn thương tiền xâm lấn		Nhú dạng tuyến	8260/0
UTBMTBV tại chỗ	8070/2	Nhú tuyến vảy hỗn hợp	8560/0
III. Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết		XII. U tuyến	
UTBMTBN	8041/3	Tế bào u phổi xơ hóa	8832/0
UTBMTBN phối hợp	8045/3	Tuyến nang	8251/0
UTBM thần kinh nội tiết tế bào lớn	8013/3	Tuyến nhú	8260/0
UTBM thần kinh nội tiết tế bào lớn phối hợp	8013/3	Tuyến kén nhậy	8470/0
IV. U Carcinoid		Tuyến nhậy	8480/0
U carcinoid điển hình	8240/3		
U carcinoid không điển hình	8249/3		

1.2. Tổng quan về sàng lọc UTP bằng chụp CLVT liều thấp

1.2.1. Các khái niệm

Sàng lọc UTP là phương pháp phát hiện sớm UTP ở những đối tượng có nguy cơ cao như tuổi cao, hút thuốc hay tiếp xúc với các chất độc hại [4].

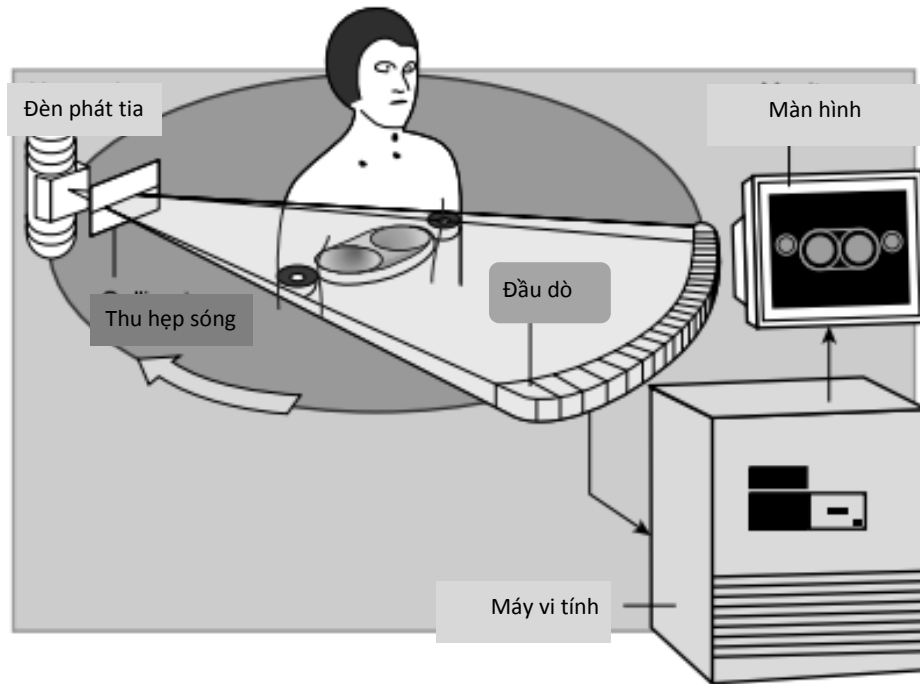
Chụp CLVT liều thấp là phương pháp giống chụp cắt lớp thường quy nhưng sử dụng liều phóng xạ nhỏ hơn và khắc phục được các yếu điểm của chụp X quang thông thường như phát hiện các nốt mờ nhỏ, các tổn thương khác của nhu mô, mạch máu, xương...

Phương pháp này cần thời gian thực hiện khoảng từ 12-15s, chỉ cần một lần hít vào, không cần thuốc cản quang [7].

1.2.2. Nguyên lý chụp cắt lớp vi tính

1.2.2.1. Nguyên lý chung

Nguyên lý chụp CLVT dựa trên phép đo tỷ trọng. Trong cơ thể con người mỗi cơ quan khác nhau sẽ có khả năng hấp thụ tia X khác nhau. Căn cứ vào việc tính toán chỉ số hấp thụ này (dựa trên đo và tính toán hệ số suy giảm cường độ tia X sau khi đi qua phần cơ thể) bằng các đầu dò (Detector) mà máy tính tạo ra được hình ảnh của cơ quan cần thăm khám. Nguyên lý tạo ảnh của chụp CLVT là dựa trên công nghệ kỹ thuật số. Các lát cắt ngang qua vùng cơ thể cần được khảo sát được phân tích thành nhiều khối nhỏ. Các khối riêng lẻ này được gọi là các phần tử thể tích hay khối thể tích mô. Thành phần, độ dày của của khối thể tích mô cùng với tính chất chùm tia X sẽ xác định mức độ hấp thụ tia X của các khối này [58].



Hình 1.8. Nguyên lý chụp CLVT và độ phân giải ảnh kỹ thuật số [58].

Các dữ liệu số về sự hấp thu tia X của các khối thể tích mô được máy tính chuyển thành các độ xám khác nhau của các phần tử hình hay điểm ảnh trên hình. Trong một đơn vị thể tích nếu có số các đơn vị ảnh càng nhiều (Pixel) thì độ phân giải của nó càng cao [58].

1.2.2.2. Nguyên lý chụp CLVT liều thấp

Nguyên lý chung cũng giống chụp CLVT thường quy. Đây là kỹ thuật thu ảnh lồng ngực bằng máy chụp cắt lớp vi tính, sử dụng liều phóng xạ thấp hơn so với liều chụp CLVT thường quy, thường dưới 1,4 mSV, không tiêm thuốc cản quang để phát hiện sớm bệnh lý phổi, trung thất, thành ngực, đặc biệt là UTP [7].

Chọn điện áp 120 kVp, 20-40 mA [59].

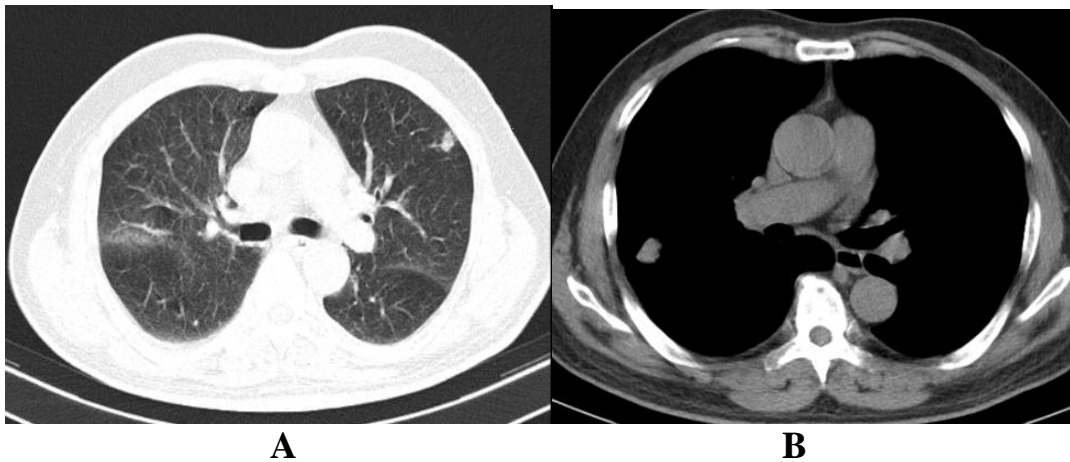
1.2.3. Các cửa sổ ảnh cơ bản

1.2.3.1. Đặt cửa sổ

Có hai thông số đặt cửa sổ là độ rộng cửa sổ (trên giao diện máy thể hiện bằng chữ W) và trung tâm cửa sổ (thể hiện bằng chữ C). Độ rộng cửa sổ chính là khoảng độ HU mà chúng ta có thể quan sát được. Các cấu trúc phía trên

giới hạn này sẽ có màu trắng, phía dưới giới hạn này sẽ có màu đen. Trung tâm cửa sổ chính là giá trị giữa của độ rộng cửa sổ, có độ tỷ trọng gần bằng với cấu trúc mà ta quan sát. Các cấu trúc giải phẫu trên CLVT ngực được đánh giá chi tiết tùy các cửa sổ [60].

Có 3 loại cửa sổ cơ bản thường được sử dụng là: cửa sổ trung thất, cửa sổ phổi và cửa sổ xương. Một số tác giả nêu thêm phần cửa sổ rốn phổi, mô mềm... tùy thuộc vào mục đích quan sát [60].



Hình 1.9. Các cửa sổ CLVT liều thấp [60]

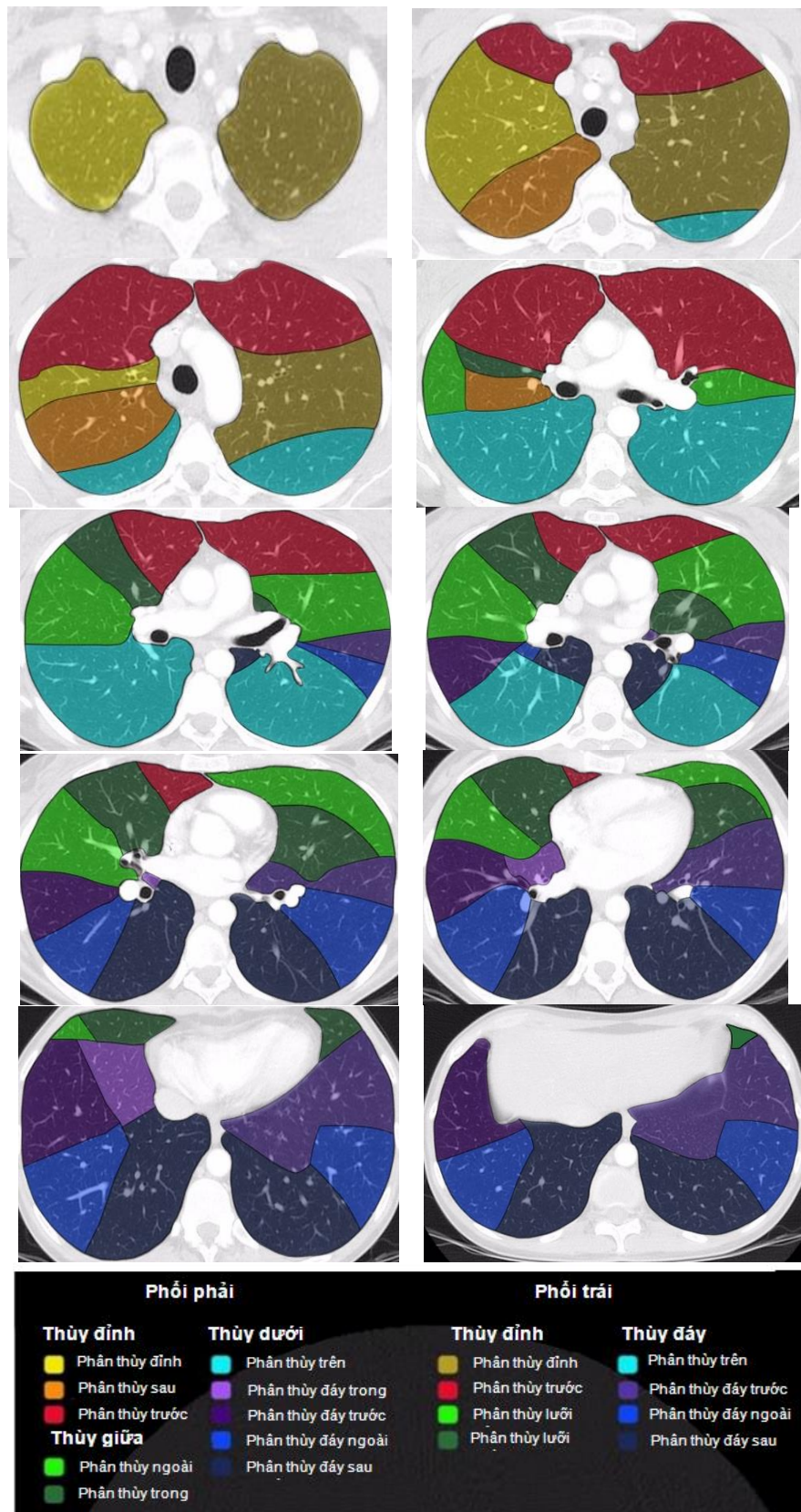
A: Cửa sổ nhu mô phổi: Thấy rõ các vân phổi.

B: Cửa sổ trung thất: Không quan sát thấy nhu mô, thấy rõ thành ngực, các thành phần trung thất, nốt mờ đáy thùy trên phổi phải

1.2.3.2. Cửa sổ nhu mô phổi

Độ rộng cửa sổ thường để 1500 HU, trung tâm thường đặt từ -650 HU.

Ở cửa sổ này có thể quan sát thấy khí quản, phế quản, rãnh màng phổi, mạch máu và phần nhu mô phổi. Các lớp cắt từ đỉnh xuống đáy phổi ở cửa sổ phổi chủ yếu giúp phân tích về hình ảnh hệ mạch và nhu mô phổi. Các vân phổi (mạch phổi) quan sát thấy trên phim thường thể hiện bằng 2 hình thái: chấm mờ (nếu lát cắt vuông góc với nhánh mạch), vệt mờ (nếu lát cắt song song trục đoạn mạch). Tuy nhiên việc phân bố các hình dạng nêu trên thường có hệ thống quy luật hình cây và có mật độ cũng như khẩu kính tăng dần từ đỉnh xuống đáy phổi [59],[60].



Hình 1.10. Phân bố thùy phổi trên phim cắt lớp vi tính [61].

1.2.3.3. Cửa sổ trung thất

Độ rộng của cửa sổ thường để 350 HU, trung tâm cửa sổ 25 HU.

Ở cửa sổ trung thất chỉ quan sát thấy trung thất ở dạng khối liên kết các thành phần mà rất khó phân định ranh giới của chúng. Thực quản, tim, các gốc mạch lớn, các mô mỡ đệm trong trung thất, các cấu trúc mô mềm, xương là những cấu trúc sẽ thấy rõ hơn ở cửa sổ này [59],[60].

1.2.3.4. Cửa sổ xương

Độ rộng cửa sổ thường để 1200 HU, trung tâm cửa sổ để +400 HU. Cửa sổ này giúp phân biệt giữa xương, khí, mô mềm. Người ta sử dụng cửa sổ này chủ yếu đánh giá các tổn thương liên quan đến xương lồng ngực. Cũng ở cửa sổ này cho phép đánh giá tất cả các cấu trúc vôi ở mọi vị trí: nhu mô, rốn phổi, trung thất, lắng vôi thành mạch, niêm mạc đường dẫn khí ... [60].

1.2.4. Vấn đề sử dụng liều phóng xạ

Chụp CLVT liều thấp là phương pháp dùng tia X liều thấp, chỉ sử dụng khoảng 10% liều tia X so với chụp CLVT quy ước. Trước đây liều chụp CLVT liều thấp quy định dưới 3 mSV đối với người có BMI ≤ 30 và dưới 5 mSV đối với người có BMI ≥ 30 . Hiện nay, nếu một lần chụp X quang tim phổi thường quy cần 0,01 mSV và chụp CLVT quy ước cần 7 mSV thì chụp CLVT liều thấp là 0,6 đến 1,4 mSV [7].

Bảng 1.5. Liều phóng xạ X quang theo AHRQ năm 2016 [7]

So sánh 1 số nguồn phóng xạ với chụp CLVT liều thấp	
Đi máy bay (10h)	0,04 mSv
Chụp X quang phổi	0,01 mSv
Chụp vú	0,4 mSv
Chụp CLVT liều thấp	1,4 mSv
Tiếp xúc với nguồn bức xạ tự nhiên trung bình tại Mỹ trong 1 năm	3,0 – 5,0 mSv
Chụp CLVT thường quy	7 mSv
<i>mSv = millisievert</i>	

Để điều chỉnh sử dụng liều hợp lý trong chụp CLVT liều thấp người ta dựa vào liều hiệu dụng (E)

Công thức tính liều hiệu dụng E [62]

Liều hiệu dụng trong chụp CLVT được tính trên một nhóm bệnh nhân mẫu, nó không tính cho một cá nhân hay những bệnh nhân đặc biệt

$$\text{Effective dose (E)} = \Sigma D_{\text{org}} \times W_{\text{org}}$$

Liều hiệu dụng là tổng của liều cho tất cả các cơ quan x hệ số trung bình của từng cơ quan

Với nhiều trường quét khác nhau, liều hiệu dụng E được tính khoảng ước lượng dựa trên DLP.

DLP là tổng liều hấp thụ cho hoàn tất việc chụp CLVT và nó liên quan đến khoảng cách vùng chụp và được tính bởi công thức:

$$\text{DLP} = \text{CTDI}_{\text{vol}} \times L$$

(CTDI là tổng liều hấp thụ trong lát cắt, L là chiều dài trường quét)

Lúc đó: $E = \text{DLP} \times f$

- f là hệ số trung bình (cho cả nam và nữ) của từng vùng khác nhau của cơ thể: Lồng ngực $f = 0.014 \text{ mSV}/(\text{mGy.cm})$

Về chỉ số liều hiệu dụng, theo hiệp hội điện quang Pháp năm 2004, liều an toàn khoảng 7mSV. Năm 2010, theo Tark D, với người 70 kg liều khoảng 2,2 mSV, theo Calmette với người từ 60-80 kg, liều khoảng 2 mSV. Hiện nay với kỹ thuật mới của máy chụp CLVT liều an toàn chỉ còn khoảng 1-1,4 mSV [7]. Tuy nhiên liều an toàn mong muốn còn phụ thuộc vào tuổi, giới, cân nặng, hình thể và độ sâu của các tạng.

1.2.5. Tính an toàn của chụp CLVT liều thấp

Chụp CLVT liều thấp có vai trò quan trọng trong chẩn đoán sớm UTP và đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Đây là phương pháp sử dụng tia X. Vấn đề chính là làm thế nào để giảm liều chiếu trong khi vẫn phải đảm bảo chất lượng hình ảnh, vừa an toàn nhất cho người bệnh là vấn đề đang rất được quan tâm hiện nay. Nếu như trước đây khi giảm liều phóng xạ, độ sắc nét của hình

ảnh giảm đi nhiều, hình ảnh bị nhiễu. Hiện nay nhờ sự phát triển của công nghệ, các phần mềm hỗ trợ ra đời như ASIR, ODM (Organ Dose Modulation), OptiDose technology-phần mềm điều biến liều, High helical pitch giúp chất lượng hình ảnh không bị ảnh hưởng mà vẫn giảm liều chiếu từ 40-60%.

Nhờ sự áp dụng các công nghệ mới đó, nhiều năm nay, nhiều các nghiên cứu về dịch tế học đã không chỉ ra được nguy cơ có ý nghĩa khi dùng liều thấp ở cả người lớn và trẻ em. Với liều chiếu từ 0,6-1,4 mSv mỗi lần chụp, theo hội diện quang Thụy Sĩ ARRAD, nguy cơ của chụp CLVT liều thấp nằm trong ngưỡng bị ảnh hưởng thấp nhất (Bảng 1.4) [63]. Tuy vậy, theo vài nghiên cứu nhận thấy nguy cơ khi chụp CLVT liều thấp có khả năng gây ung thư ở phụ nữ nhưng ở những đối tượng khi phải tiếp xúc với tia X nhiều lần [63].

Theo Eric J Hall và Dphil, tùy theo liều phóng xạ, thời gian tiếp xúc với phóng xạ, có thể làm phá vỡ cấu trúc ADN, đột biến gen, chết tế bào và có thể dẫn đến ung thư [64].

Bảng 1.6. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và mức độ ảnh hưởng [63]

Kỹ thuật chẩn đoán	Liều chiếu (mSv)	Thời gian tương đương tiếp xúc với phóng xạ tự nhiên	Nguy cơ ung thư
Chụp CLVT bụng, tiểu khung	10-20	3,8-7,7 năm	nhỏ
Chụp PET-CT	5-10	1-3,8 năm	rất nhỏ
Chụp CLVT ngực	5-10	1-3,8 năm	rất nhỏ
Chụp xạ hình xương	1-5	4,6 tháng-1 năm	rất nhỏ
Chụp X quang hệ tiết niệu	1-5	4,6 tháng-1 năm	rất nhỏ
Chụp CLVT sọ	1-5	4,6 tháng-1 năm	rất nhỏ
Chụp X quang CSTL	1-5	4,6 tháng-1 năm	rất nhỏ
Chụp CLVT liều thấp	0,6-1,4	4,6 tháng-1 năm	rất nhỏ
Chụp X quang bụng, tiểu khung	0,5-1	2,3-4,6 tháng	rất nhỏ
Chụp xạ hình thận	0,1-0,5	14 ngày-2,3 tháng	ngưỡng thấp nhất
Chụp vú	0,1-0,5	14 ngày-2,3 tháng	ngưỡng thấp nhất
Chụp X quang sọ	0,01-0,1	1,4 ngày-14 ngày	không đáng kể
Chụp X quang phổi	0,01-0,1		Không đáng kể

Năm 2017, nghiên cứu Cosmos tại Ý khi phân tích về lợi ích và rủi ro khi phơi nhiễm với tia X khi chụp CLVT liều thấp nhận thấy, mặc dù có nguy cơ ung thư từ việc sàng lọc nhưng nguy cơ rất thấp có thể coi là chấp nhận được và có lợi ích nhiều hơn từ việc chụp sàng lọc để giảm tỉ lệ tử vong do UTP [65].

Các tác hại khác của sàng lọc

Theo trung tâm nghiên cứu và kiểm định sức khỏe Mỹ (AHRQ) năm 2016:

- Kết quả dương tính giả cao khi chụp sàng lọc
- Các biến chứng của chẩn đoán xâm lấn để chẩn đoán xác định sau

chụp sàng lọc [7].

1.2.6. Hướng dẫn khoa học trên thế giới và Việt Nam về sàng lọc UTP bằng CLVT liều thấp

Trên thế giới:

- Theo NCCN tháng, chụp tầm soát dành cho các đối tượng có nguy cơ như hút thuốc lá, tiếp xúc với radon, tiếp xúc với các chất có khả năng gây ung thư như silica, cadmium, asbestos, arsenic, beryllium, chromium, khí đốt diesel, nickel... [29].

- Tiền sử gia đình có người UTP
- Mắc bệnh COPD hoặc xơ phổi
- Hút thuốc lá thụ động

Khuyến cáo sàng lọc cho những nhóm nguy cơ cao gồm: [29]

+ Nhóm 1:

- Tuổi từ 55 đến 74 và
- Hút thuốc lá ≥ 30 bao-năm và
- Thời gian bỏ thuốc lá ≤ 15 năm

+ Nhóm 2:

- Tuổi ≥ 50 và
- Hút thuốc lá ≥ 20 bao-năm và
- Kèm theo các yếu tố nguy cơ khác (ngoại trừ hút thuốc lá thụ động)

Không khuyến cáo sàng lọc cho nhóm nguy cơ thấp gồm:

- Tuổi < 50 và
- Hút thuốc lá < 20 bao-năm

+ Nên tầm soát ngay ở các đối tượng sau:

- Ho kéo dài
- Đau tại một vùng của ngực
- Thay đổi giọng nói, khò khè
- Mệt mỏi thường xuyên
- Đau khi nuốt.

Tại Việt Nam:

Bệnh viện K trung ương năm 2018 đã đề xuất hướng dẫn về sàng lọc UTP bằng chụp CLVT liều xạ thấp, tiến hành hàng năm cho cho chẩn đoán UTP các đối tượng có nguy cơ cao với liều 2mSv bao gồm:

- Tuổi từ 50
- Hút thuốc lá, thuốc lào nhiều năm (từ 20 bao-năm)
- Tiếp xúc với khói bụi, ô nhiễm nghề nghiệp, sống trong môi trường nhiễm xạ [66].

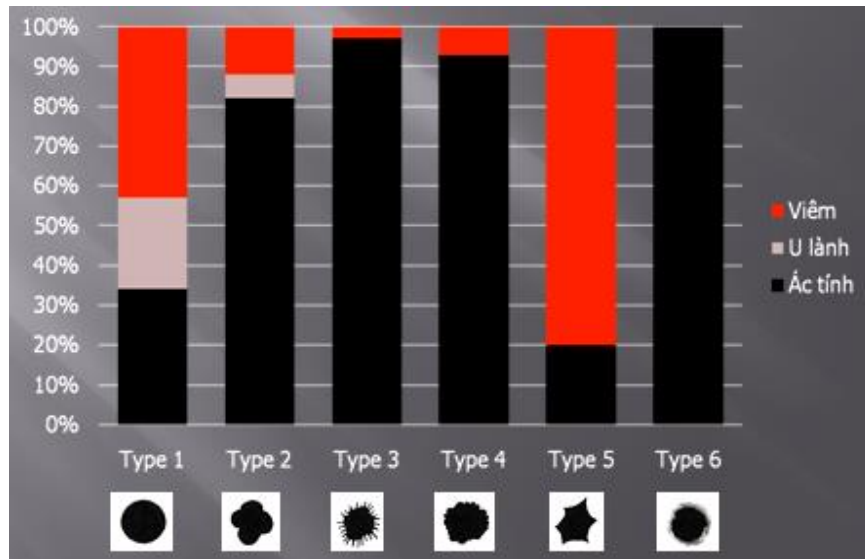
1.2.7. Phân tích kết quả

- Dựa vào kết quả chụp CLVT liều thấp có thể phát hiện ra các nốt có đường kính $\leq 3\text{cm}$ hoặc khối có đường kính $> 3\text{cm}$, vị trí nốt, tỉ trọng, hình dạng, nốt có thể là nốt đặc hay nốt bán đặc hay nốt canxi hóa [67]. Tỉ lệ ác tính tăng dần khi kích thước nốt tăng dần, theo Fleischner: nốt có đường kính dưới 4mm, tỉ lệ ác tính là dưới 1% [68]. Theo Ann Leung và Robin Smithuis nốt có đường kính dưới 4 mm, khả năng ác tính là 0% [69].

Bảng 1.7. Tỉ lệ ác tính theo kích thước tổn thương [69]

Mối liên quan giữa khả năng ác tính và kích thước nốt mờ	
Đường kính (mm)	Khả năng ác tính (%)
<4	0
4-7	1
8-20	15
>20	75

- Những nốt mờ có thể có hình dạng khác nhau: tròn, không đều, tua gai, hình múi. Theo Furuya, tỉ lệ tổn thương ác tính theo các dạng đường bờ như sau [70]:



Hình 1.11. Hình dạng nốt mờ và khả năng ác tính [70]

1.2.8. Các nghiên cứu ứng dụng chụp CLVT liều thấp

- Chụp CLVT liều thấp phát triển từ năm 1990, đây là một phương pháp tốt trong chẩn đoán sớm UTP đặc biệt ở những bệnh nhân hút thuốc lá, tiếp xúc với các chất độc hại hay cao tuổi. Hiện nay nhờ sự phát triển công nghệ, các thế hệ máy chụp CLVT ra đời. Tại Châu Âu, chụp CLVT liều thấp được khuyến khích thực hiện càng sớm càng tốt cho các đối tượng này [71].

- Việc nghiên cứu một cách có hệ thống các nốt mờ trong phổi bằng phương pháp này phát hiện ra một nửa các trường hợp là các nốt không canxi hóa. Độ nhạy cao hơn rõ rệt so với chụp X quang thường quy, tuy nhiên tính đặc hiệu bị hạn chế do 98% các nốt không phải là ung thư [72].

- Nghiên cứu đầu tiên được kể đến là nghiên cứu của trung tâm y khoa Mayo Clinic, tác giả Swenson và cộng sự đã nghiên cứu trên 1520 đối tượng hút thuốc lá ít nhất 20 bao năm với độ tuổi trên 50 [73]. Những đối tượng này được chụp CLVT liều thấp cũng như xét nghiệm đờm hàng năm. Ở 2 lần chụp đầu tiên, cách nhau khoảng 1 năm, 66% bệnh nhân được tìm thấy có ít nhất một nốt không canxi hóa, 80% những nốt này có kích thước nhỏ (< 7mm). Các nốt này sẽ được theo dõi bằng CLVT thường quy và sinh thiết khi kích thước tăng. Một điểm quan trọng là khi theo dõi nốt mờ nhỏ không phải bằng

chụp CLVT liều thấp mà bằng chụp CLVT thường quy. Các tác giả đã phát hiện được 25 ca UTP nguyên phát ở năm đầu tiên, tức khoảng 1,4%. Trong 25 ca UTP này, 23 ca chỉ cần dựa vào chụp CLVT liều thấp và 2 ca chỉ dựa vào xét nghiệm đờm. Sau 2 năm nghiên cứu các tác giả ước tính 98% các nốt không canxi hóa bị dương tính giả. Hơn nữa khi chụp CLVT liều thấp còn phát hiện được các bất thường khác như: phình động mạch chủ ngực, khối u ở thận, giãn phế quản...

- Nghiên cứu ELCAP: tác giả Henschke và cộng sự đã thực hiện dự án ELCAP khi nghiên cứu 1000 ca hút thuốc trên 10 bao-năm ở New York, các trường hợp trong nhóm nghiên cứu này đã được chụp CLVT liều thấp và chụp X quang phổi thường quy hàng năm trong 2 năm. Các tác giả đã phát hiện ra 233 trường hợp có từ 1 đến 6 nốt không canxi hóa trên CLVT liều thấp và chỉ ra rằng chụp CLVT liều thấp phát hiện được nốt không canxi hóa gấp 3 lần so với chụp X quang thường quy, gấp 4 lần trong chẩn đoán nghi ngờ ung thư và gấp 6 lần để phát hiện giai đoạn sớm của ung thư. Dự án ELCAP một lần nữa khẳng định độ nhạy để phát hiện nốt không canxi hóa cao hơn nhiều so với chụp X quang thường quy [8].

- Ở 27 bệnh nhân được phát hiện UTP (2,7%), 18 ca là ung thư biểu mô tuyến, 23 ca (85%) ở giai đoạn I và 83% những ca ở giai đoạn I này không phát hiện được trên X quang thường quy [8].

- Theo nghiên cứu của NLST (The National Lung Screening Trial) ở 53.454 đối tượng, tuổi từ 55-74, hút thuốc trên 30 bao-năm, trong đó 26.722 người được chụp CLVT liều thấp, phát hiện 24,2% có nốt mờ và 26.732 người được chụp X quang thường quy, phát hiện 6,9% có nốt mờ. Trong số tất cả những bệnh nhân này, các tác giả nhận thấy có 96,4% ở chụp CLVT liều thấp và 94,5% ở chụp X quang thường quy là dương tính giả. Tỷ lệ phát hiện UTP trên chụp CLVT liều thấp là 645 ca/100.000 người (1060 ca UTP) và trên chụp X quang thường quy là 572 ca/100.000 người (941 ca UTP). Đặc biệt, chụp CLVT liều thấp làm giảm 20% tỉ lệ tử vong do UTP [74],[75].

- Nghiên cứu ALCA của Nhật từ năm 1993 đến 1995 trên 1611 bệnh nhân từ 40-79 tuổi, trong số đó có 86% bệnh nhân hút thuốc đã chỉ ra rằng khả năng phát hiện nghi ngờ UTP của 3 xét nghiệm chẩn đoán là chụp CLVT liều thấp, chụp X quang thường quy và xét nghiệm đờm lần lượt là 11,5%; 3,4% và 0,8% [76]. Trong đó 14 ca (0,87%) UTP được phát hiện, có 10 ca ở giai đoạn IA. Theo dõi 6 tháng tiếp theo, thấy khả năng phát hiện nghi ngờ UTP của 3 xét nghiệm trên là 9,1; 2,6 và 0,7%, có thêm 22 ca UTP được phát hiện tiếp, 82% ở giai đoạn IA. Nếu chẩn đoán phát hiện UTP ngay sau lần đầu chụp CLVT liều thấp thì tỷ lệ sống sau 5 năm là 76,2% và tỷ lệ đó là 64,9% khi chụp CLVT lồng ngực thường quy để theo dõi sự thay đổi khối u. Theo nghiên cứu của Henschke và cộng sự trên 31.576 trường hợp từ 1993 đến 2005, phát hiện 484 bệnh nhân UTP, trong đó có 412 ca UTP được phát hiện ở giai đoạn I khi chụp CLVT liều thấp, tỷ lệ sống 10 năm ước tính khoảng 88%, 302 bệnh nhân được phẫu thuật sau 1 tháng chẩn đoán, 8 bệnh nhân không được điều trị tử vong trong vòng 5 năm [9].

- Nghiên cứu của Janelle V. Baptiste và cộng sự năm 2017 về chụp CLVT liều thấp phát hiện sớm UTP trong thời gian 2 năm ở 3880 đối tượng có độ tuổi trung bình 65 ± 5 , hút thuốc ≥ 30 bao-năm, kết quả phát hiện 84 ca UTP (2,2%), trong đó 60,7% ở giai đoạn N0M0, 14,3% giai đoạn NxM1 [77].

- Tại Pháp năm 2018, tiếp sau nghiên cứu NLST tại Mỹ, 210 bác sỹ đa khoa, 17 bác sỹ hô hấp và 28 bác sỹ chẩn đoán hình ảnh đã tham gia 1 nghiên cứu ở vùng Somme, tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu giống nghiên cứu NLST của Mỹ. Có 516 ca được chụp CLVT liều thấp, kết quả 479 ca (92%) bình thường, 37 ca phát hiện có nốt không canxi hóa (7,1%). Trong đó phát hiện 11 ca ung thư và đều có chỉ định mổ: 6 ca giai đoạn IA, 2 ca giai đoạn IIB, 2 ca giai đoạn IIIA, 1 ca giai đoạn u tại chỗ. Kết quả mô bệnh học có 8 ca ung thư biểu mô tuyến, 1 ca ung thư biểu mô tế bào vảy, 1 ca carcinoide và 1 ca ung thư tế bào nhỏ [10].

1.2.9. Sự khác biệt của X quang phổi thường quy và chụp CLVT liều thấp

Bảng 1.8. Sự khác biệt của X quang phổi thường quy và chụp CLVT liều thấp [6],[7]

X quang phổi	Chụp CLVT liều thấp
<ul style="list-style-type: none"> - Liều tia xạ thấp khoảng 0,02 mSV - Tiết kiệm chi phí - Nhanh chóng - Thấy được toàn bộ lồng ngực, bóng tim và hai lá phổi - Thấy được tổn thương không bị che lấp trên hai lá phổi, tổn thương đủ lớn - Khó phát hiện được các tổn thương ở vị trí khó quan sát như ở hai đỉnh phổi, khó khảo sát được vùng trung thất - Tổn thương phổi có thể bị che bởi xương sườn, bóng tim <p>Không thấy được đặc tính bên trong của tổn thương</p> <ul style="list-style-type: none"> - Không thấy được những tổn thương nhỏ đặc biệt các nốt dưới 10mm, tổn thương ở giai đoạn sớm trên phổi 	<ul style="list-style-type: none"> - Liều tia xạ khoảng 0,6-1,4 mSV - Chi phí cao - Thời gian chụp lâu hơn X quang thường quy khoảng 12-15s, chỉ cần một lần hít vào và không cần thuốc cản quang <p>Chụp lớp cắt ngang nên:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - Khảo sát được vùng trung thất - Thấy rõ các tổn thương nhỏ mà chụp X quang thường quy khó phát hiện, các nốt nhỏ dưới 10mm

1.3. Tổng quan về quy trình theo dõi nốt mờ

- Theo nghiên cứu của bệnh viện Mayo Clinic, bệnh nhân có nốt mờ được theo dõi như sau: [73],[78]

Khuyến cáo năm 2002:

- + Nốt mờ $\leq 3\text{mm}$: theo dõi sau 6, 12, 24 tháng
- + Nốt mờ từ 4-7mm: theo dõi sau 3, 6, 12, 24 tháng
- + Nốt mờ 8-20mm: sinh thiết nếu tỉ trọng trên 15 HU
- + Nốt mờ $\geq 21\text{mm}$: sinh thiết

Khuyến cáo điều chỉnh năm 2015:

- + Nốt mờ $\leq 4\text{mm}$: theo dõi sau 6, 12, 24 tháng
- + Nốt mờ từ 4-8mm: theo dõi sau 3, 6, 12, 24 tháng
- + Nốt mờ 8-20mm: sinh thiết
- + Nốt mờ $> 20\text{mm}$: sinh thiết

- Theo khuyến cáo của Henschke và cộng sự khi phát hiện nốt không canxi hóa trên chụp CLVT liều thấp: [8]

- + Nốt $< 5\text{mm}$: chụp CLVT thường quy 3, 6, 12, 24 tháng
- + Nốt 6-10mm: sinh thiết, chọc hút tế bào, NSPQ
- + Nốt $> 11\text{mm}$: sinh thiết

- Chiến lược tiếp cận và theo dõi nốt tại phổi theo hội Fleischner năm 2017-nốt đặc: [68]

Kích thước tổn thương được tính bằng giá trị trung bình của đường kính trục ngắn và trục dài

Bảng 1.9. Chiến lược theo dõi nốt mờ theo Fleischner: nốt đặc [68]

Số lượng	Kích thước			Khuyến cáo
	<6mm (<100mm ³)	6-8mm (100-250mm ³)	>8mm (>250mm ³)	
Một nốt				
Nguy cơ thấp	Không theo dõi	CLVT sau 6-12 tháng, cân nhắc chụp 18-24 tháng	Cân nhắc CLVT sau 3 tháng, PET/CLVT hoặc sinh thiết	Nốt <6mm không cần theo dõi định kỳ ở bệnh nhân nguy cơ thấp
Nguy cơ cao	Có thể chụp CLVT sau 12 tháng	CLVT sau 6-12 tháng, nhắc lại ở 18-24 tháng	Cân nhắc CLVT sau 3 tháng, PET/CLVT hoặc sinh thiết	Một số bệnh nhân nguy cơ cao có thể theo dõi lại sau 12 tháng
Nhiều nốt				
Nguy cơ thấp	Không theo dõi	CLVT sau 3-6 tháng, cân nhắc chụp 18-24 tháng	CLVT sau 3-6 tháng, cân nhắc CLVT ở 18-24 tháng	Lựa chọn dựa trên nốt có đặc điểm nghi ngờ nhất. Khoảng cách giữa các lần chụp có thể thay đổi theo kích thước và nguy cơ
Nguy cơ cao	Có thể chụp CLVT sau 12 tháng	CLVT sau 3-6 tháng, nhắc lại ở 18-24 tháng	CLVT sau 3-6 tháng, nhắc lại ở 18-24 tháng	Lựa chọn dựa trên nốt có đặc điểm nghi ngờ nhất. Khoảng cách giữa các lần chụp có thể thay đổi theo kích thước và nguy cơ

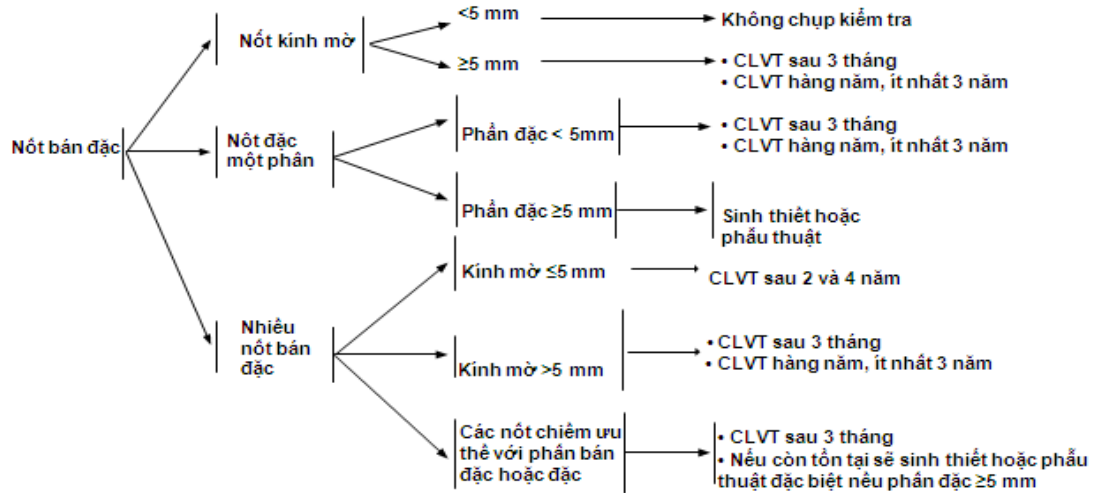
Chiến lược tiếp cận và theo dõi nốt tại phổi theo hội Fleischner 2017-nốt bán đặc: [68]

Kích thước tổn thương được tính bằng giá trị trung bình của đường kính trục ngắn và trục dài

Bảng 1.10. Chiến lược theo dõi nốt mờ theo Fleischner: nốt bán đặc [68]

Số lượng	Kích thước		Khuyến cáo
	<6mm (<100mm ³)	≥6mm (≥100mm ³)	
Một nốt			
Kính mờ	Không theo dõi	CLVT sau 6-12 tháng để khẳng định sự có mặt của tổn thương, sau đó kiểm tra 2 năm/lần trong vòng 5 năm	Ở những nốt nghi ngờ kích thước <6m, cần nhắc theo dõi sau 2 và 4 năm. Nếu tăng kích thước hoặc xuất hiện phần đặc cần cân nhắc phẫu thuật.
Đặc một phần	Không theo dõi	CLVT sau 6-12 tháng để khẳng định sự có mặt của tổn thương. Nếu tổn thương không thay đổi và phần đặc vẫn <6mm thì chụp kiểm tra định kỳ 1 năm/lần trong vòng 5 năm	Trong thực tế, các nốt đặc một phần không thể được xác định cho đến khi chúng có kích thước ≥6mm và các nốt <6mm thường không cần theo dõi. Với các nốt đặc một phần có thành phần đặc ≥6mm cần phải cảnh giác cao.
Nhiều nốt	CLVT sau 3-6 tháng, nếu ổn định cân nhắc chụp lại sau 2 và 4 năm	CLVT sau 3-6 tháng, cách thức theo dõi tiếp theo dựa vào đặc điểm của nốt/các nốt tổn thương nghi ngờ nhất.	Nhiều nốt kính mờ <6mm xuất hiện cùng lúc thường là lành tính nhưng vẫn cần cân nhắc theo dõi định kỳ sau 2 và 4 năm ở các bệnh nhân có nguy cơ cao

- Chiến lược tiếp cận và theo dõi nốt tại phổi theo NCCN 2017-nốt đặc và nốt bán đặc:[29]



Sơ đồ 1.1. Mô hình theo dõi các nốt mờ của NCCN năm 2017 [29]

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này trên 389 đối tượng có độ tuổi trên 60 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 đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên tất cả các đối tượng có hoặc không có triệu chứng lâm sàng và có yếu tố nguy cơ cao theo khuyến cáo của NCCN 2015 gồm:

- Tuổi > 60
- Tiền sử hút thuốc lá ≥ 20 bao-năm.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu

- Tuổi ≤ 60 và hoặc tiền sử hút thuốc < 20 bao-năm
- Loại trừ các đối tượng đã được chẩn đoán ung thư trước đó
- Bệnh máu gây rối loạn đông cầm máu, chống chỉ định với các phương pháp chẩn đoán như nội soi phế quản hoặc sinh thiết xuyên thành ngực
- Đã cắt toàn bộ phổi một bên
- Suy tim, suy hô hấp nặng
- Suy thận độ III, IV
- Đối tượng không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Một số tiêu chuẩn khác

❖ Tiêu chuẩn chẩn đoán lành và ác tính

- Tiêu chuẩn chẩn đoán ác tính: có bằng chứng mô bệnh học là ung thư
- Tiêu chuẩn chẩn đoán lành tính bao gồm:

+ Có bằng chứng xác định mô bệnh lao trên giải phẫu bệnh và đáp ứng về lâm sàng và cận lâm sàng khi điều trị lao.

+ Trên hình ảnh học: không thấy tổn thương hoặc có diễn tiến lành tính: tổn thương không thay đổi hoặc biến mất hay để lại di chứng sau chụp theo dõi hoặc tổn thương là canxi hóa hoàn toàn

+ Có kết quả mô học sau sinh thiết hoặc phẫu thuật kết luận là lành tính.

❖ *Nốt mờ, khối mờ, nốt canxi hóa [67],[79]*

- Nốt mờ là những nốt có đường kính $\leq 30\text{mm}$

- Khối mờ là khối có đường kính $> 30\text{mm}$

- Nốt canxi hóa là những nốt có đường kính $\leq 30\text{mm}$, có hiện tượng canxi hóa có thể hoàn toàn hoặc một phần, thường là tổn thương lành tính (di chứng lao, huyết khối hay u máu, u hạt...).

❖ *Nốt tăng kích thước:* là nốt có kích thước tăng trên 25% so với kích thước ban đầu [80].

❖ *Nốt có và chưa có chỉ định sinh thiết: [73],[78]*

- Nốt có chỉ định sinh thiết là những nốt có đường kính $> 8\text{mm}$

- Nốt chưa có chỉ định sinh thiết là những nốt có đường kính $\leq 8\text{mm}$.

❖ *Tiêu chuẩn đánh giá UTP giai đoạn sớm và muộn: [81]*

- Tiêu chuẩn đánh giá UTP giai đoạn sớm: là giai đoạn có khả năng phẫu thuật từ I-III A

- Tiêu chuẩn đánh giá UTP giai đoạn muộn: là giai đoạn không còn khả năng phẫu thuật điều trị hoặc phẫu thuật để điều trị triệu chứng từ III A-IV.

❖ *Tính hút thuốc lá, thuốc lào theo đơn vị bao/năm: [20]*

- Số bao/năm = số bao thuốc hút trong 1 ngày * Số năm hút thuốc, cứ 5 điếu thuốc lào được tính bằng 1 điếu thuốc lá

- Với các trường hợp hút thuốc thụ động: người hít phải khói thuốc lá thụ động được chứng minh độc hại hơn 3-4 lần so với người hút thuốc và các đối tượng thường xuyên hít phải khói thuốc lá trên 20 năm.

❖ *Một số định nghĩa trong thống kê y học*

- Số trường hợp dương tính với phương pháp: là số trường hợp có tổn thương trên chụp CLVT liều thấp được chẩn đoán ung thư
- Số trường hợp âm tính với phương pháp: là số trường hợp không có tổn thương trên chụp CLVT liều thấp và không phải ung thư
- Số trường hợp thực sự có bệnh: là tổng số trường hợp qua chụp CLVT liều thấp phát hiện ung thư
- Số trường hợp thực sự không có bệnh: là tổng số trường hợp không ung thư gồm những trường hợp có tổn thương trên chụp CLVT liều thấp nhưng không phải ung thư đánh giá qua kết quả mô bệnh học kết quả lành tính hoặc qua hình ảnh tổn thương diễn tiến lành tính (không thay đổi hoặc biến mất hay để lại di chứng sau chụp theo dõi hoặc tổn thương là canxi hóa hoàn toàn) và những trường hợp không có tổn thương trên chụp CLVT liều thấp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- **Loại nghiên cứu:** nghiên cứu tiến 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.

- **Cỡ mẫu:**

Được xác định theo công thức ước lượng một tỉ lệ

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

- n: Cỡ mẫu
- Z: Trị số tại phân phối chuẩn (thường chọn hệ số tin cậy Z là 95%, tương ứng $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ và $\alpha = 0,05$).
- α : Xác suất sai lầm loại 1

- p: Tỷ lệ ước lượng mong muốn
- q = 1-p
- d: Sai số biên cho phép do nhà nghiên cứu chọn sao cho sự biến thiên của kết quả nghiên cứu không quá lớn

Chúng tôi lấy:

- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ với $\alpha = 0,05$
- p = 0,5 (p là tỷ 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
- d = 5%
- Áp dụng công thức tính cỡ mẫu trên, nghiên cứu này tính được cỡ mẫu lý thuyết là: 385
- Thực tế chúng tôi chọn được 389 đối tượng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu

Thiết kế bệnh án mẫu với các mục tiêu của đề tài - (Phụ lục 1)

2.2.3. Các chỉ số nghiên cứu

2.2.3.1. Cho mục tiêu 1

- * Phân bố nhóm tuổi:
 - 61-70, 71-80, 81-90
 - Độ tuổi trung bình
- * Giới: nam, nữ
- * Tiền sử hút thuốc: số bao-năm, thời gian hút thuốc trung bình
- * Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu
 - Lý chính khi khám bệnh gồm: không có triệu chứng lâm sàng (kiểm tra sức khỏe), ho khan, đau ngực, khó thở, khàn tiếng, sốt, sụt cân, ho máu
 - Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính của sự xuất hiện triệu chứng với nốt mờ không canxi hóa qua chụp CLVT liều thấp.

- Mọi liên quan giữa triệu chứng lâm sàng và bệnh: ung thư, lao, viêm mạn tính được chẩn đoán sau sinh thiết ở đối tượng có nốt mờ không canxi hóa.

* Đặc điểm cận lâm sàng:

- *Kết quả xét nghiệm huyết học:*

+ Số lượng bạch cầu: dưới 4000/mm³, từ 4000-10000/mm³ và trên 10000/mm³

+ Định lượng Hb: dưới 120 g/dl và trên 120 g/dl

+ Mọi liên quan giữa số lượng bạch cầu, Hb và bệnh: ung thư, lao, viêm mạn tính được chẩn đoán sau sinh thiết

- *Kết quả xét nghiệm sinh hóa máu:*

+ Định lượng canxi máu: dưới 2,6 mmol/l và trên 2,6 mmol/l

+ Chất chỉ điểm khối u: CEA (dưới 3 ng/ml và trên 3 ng/ml), Cyfra 21-1 (dưới 3,3 ng/ml và trên 3,3 ng/ml) và NSE (dưới 16,3 ng/ml và trên 16,3 ng/ml).

+ Mọi liên quan giữa kết quả xét nghiệm sinh hóa và bệnh: ung thư, lao, viêm mạn tính được chẩn đoán sau sinh thiết

- *Kết quả chức năng hô hấp:*

+ Chỉ số Gaensler: trên 70% và dưới 70% trị số lý thuyết

+ Chỉ số FEV1: trên 80% và dưới 80% trị số lý thuyết

* *Kết quả chụp CLVT liều thấp*

* *Kết quả về đặc điểm nốt mờ*

- Về số lượng nốt mờ: 1 nốt, 2 nốt hay nhiều nốt

- Về vị trí nốt mờ: trung tâm, ngoại vi, bên phải, bên trái, thùy trên, giữa hay dưới.

- Phân bố vị trí u ở các típ mô bệnh học

- Về phân chia kích thước nốt mờ theo khuyến cáo của bệnh viện Mayo Clinic năm 2015 và theo TNM: $\leq 4\text{mm}$, từ > 4 và $\leq 8\text{mm}$, từ > 8 và $\leq 20\text{mm}$, từ > 20 và $\leq 30\text{mm}$ và trên 30mm

- Mối liên quan giữa kích thước nốt mờ và bệnh: ung thư, lao, viêm mạn tính được chẩn đoán sau sinh thiết

- Về hình dạng nốt mờ: tròn nhẵn, tua gai hay hình hang

- Mối liên quan giữa hình dạng nốt mờ và bệnh: ung thư, lao, viêm mạn tính được chẩn đoán sau sinh thiết

- Về mật độ nốt mờ: đặc hoàn toàn hay đặc không hoàn toàn

- Mối liên quan giữa mật độ nốt mờ và bệnh: ung thư, lao, viêm mạn tính được chẩn đoán sau sinh thiết

* Đặc điểm về liều hiệu dụng, về tỉ trọng nốt mờ ($>15\text{HU}$ hay $\leq 15\text{HU}$).

2.2.3.2. Cho mục tiêu 2

* Kết quả chụp CLVT ngực theo dõi nốt mờ

- Sau 3-6-12-24 tháng: nốt tăng kích thước, nốt không thay đổi hay không thấy nốt

* Kết quả thay đổi nốt mờ theo từng nhóm kích thước sau chụp theo dõi 3-6 tháng: nhóm $\leq 4\text{mm}$, nhóm > 4 và $\leq 8\text{mm}$, nhóm > 8 và $\leq 20\text{mm}$, nhóm > 20 và $\leq 30\text{mm}$, nhóm $> 30\text{mm}$: nốt tăng kích thước, nốt không thay đổi và không thấy nốt.

* Phương thức tiếp cận nốt mờ

- Nội soi phế quản: bình thường, đè đẩy lòng phế quản từ bên ngoài và phù nề niêm mạc phế quản, u sùi, chít hẹp...

- Phương pháp tiếp cận khác: sinh thiết xuyên thành ngực, phẫu thuật

* Kết quả mô bệnh học: sau chụp CLVT liều thấp và sau theo dõi sau 3-6 tháng

* Xếp loại TNM trên CLVT

- Giai đoạn u trên CLVT ngực theo TNM 8 và phân giai đoạn u ở các tít mô bệnh học

- Phân độ N trên CLVT ngực theo TNM 8 và phân độ N ở các tít mô bệnh học

- Phân độ M

* Kết quả phân giai đoạn ung thư theo TNM 8

- Giai đoạn sớm: từ I-III A

- Giai đoạn muộn: IIIB-IV

* Phương thức điều trị

* Đánh giá hiệu quả của kỹ thuật chụp CLVT liều thấp: tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính của phương pháp.

2.2.4. Quy trình sàng lọc

Quy trình sàng lọc được thực hiện theo khuyến cáo của NCCN năm 2015 [44].

2.2.4.1. Khám lâm sàng

- Các đối tượng nghiên cứu được nghiên cứu sinh hoặc các bác sỹ chuyên khoa tại phòng khám đa khoa khám lâm sàng tử mĩ, cẩn thận, thu thập các triệu chứng cơ năng, thực thể, toàn thân theo mẫu bệnh án với các thông tin:

- Tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ

- Lý do vào viện

- Thời gian từ khi bắt đầu xuất hiện triệu chứng đến khi đi khám bệnh

- Các triệu chứng lâm sàng khác

- Khám thực thể, toàn thân

- Tiền sử gia đình: ông, bà, bố, mẹ, anh, chị, em, con có ai bị UTP

- Tiền sử bản thân:

+ Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào hoặc cả hai

+ Tiền sử bệnh trước đó

Những đối tượng nghiên cứu 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.

2.2.4.2. Tư vấn cho đối tượng nghiên cứu

Các đối tượng nghiên cứu được tư vấn những ưu điểm, sự cần thiết, vai trò của kỹ thuật này trong sàng lọc UTP cũng như những nhược điểm có thể xảy ra khi thực hiện kỹ thuật. Những đối tượng đồng ý chụp CLVT liều thấp được thực hiện các bước tiếp theo.

2.2.4.3. Chụp CLVT liều thấp

Sử dụng máy chụp CLVT Somatom 2 dãy tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Hữu Nghị

❖ Chuẩn bị chụp CLVT liều thấp

Trước khi thực hiện kỹ thuật, chọn chương trình chụp CLVT liều thấp để đảm bảo liều hiệu dụng E khoảng từ 0.6 đến 1.4 mSV.

❖ Quy trình chụp CLVT liều thấp

- Người thực hiện:

- Bác sỹ chuyên khoa
- Kỹ thuật viên điện quang

- Phương tiện

- Máy chụp CLVT
- Hệ thống lưu trữ hình ảnh



Hình 2.1. Máy chụp cắt lớp vi tính

- *Đối tượng chụp*

- Được giải thích kỹ về thủ thuật để phối hợp với thầy thuốc
- Tháo bỏ khuyên tai, vòng cổ, cặp tóc nếu có

- *Phiếu xét nghiệm*

Có phiếu chỉ định chụp CLVT

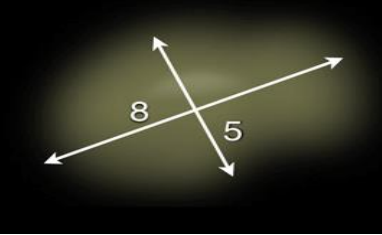
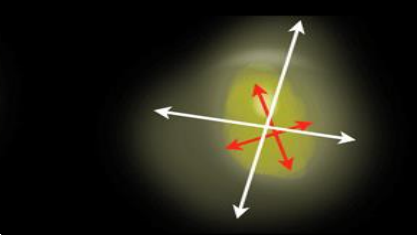

❖ *Các bước tiến hành*

- Chụp theo chế độ xoắn ốc
- Đặt người chụp 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.
- Đặt ref. mA: 25 - Eff.mAs: 130 kA
- FOV: tùy thuộc vào kích thước, độ dày của người bệnh, 32-40
- Đặt cửa sô trung thất: WL = 25, WW = 350
- Đặt cửa sô nhu mô: WL = - 650, WW = 1500
- In phim hoặc chuyển ảnh sang trạm làm việc của bác sỹ

2.2.4.4. *Phân tích kết quả đánh giá tổn thương trên CLVT*

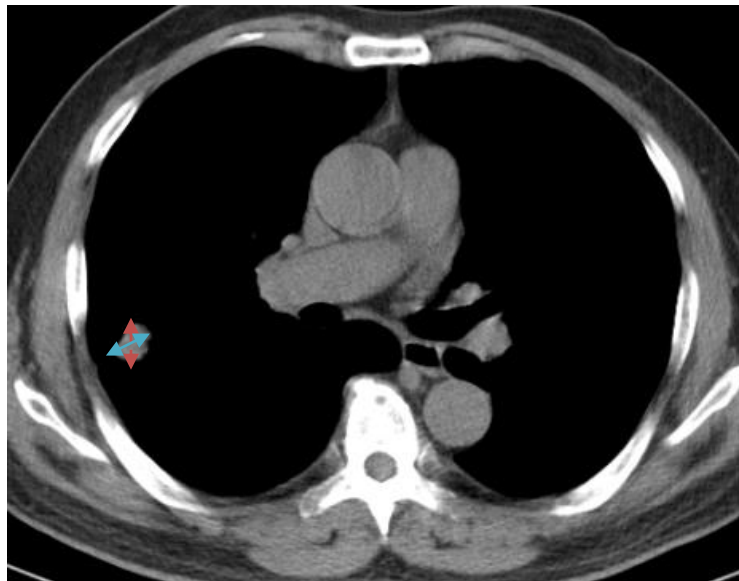
❖ Các kết quả được đọc theo mẫu phiếu CLVT bởi 2 bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh độc lập, có đối chiếu và thống nhất kết quả cuối cùng, nếu có tổn thương sẽ được mô tả các tiêu chí sau:

- Hình ảnh nốt mờ, vị trí (xác định vị trí nốt nguyên phát theo 5 thùy phổi gồm: thùy trên phải, giữa phải, dưới phải, trên trái và dưới trái).
- Đo kích thước nốt mờ: kích thước nốt được đo trên cửa sổ phổi, bao gồm cả phần kính mờ xung quanh (nếu có) theo tác giả Detterbeck (2010) [82].

Kính mờ	Nốt đặc một phần	Nốt đặc
		
Tồn thương kính mờ (8 + 5) : 2 = 6,5mm	Kính mờ: 8 x 5 = 6,5mm Nốt đặc: 4 x 3 = 3,5mm	Nốt đặc: 7 x 3 = 5mm

Hình 2.2. Đo kích thước nốt trên cửa sổ nhu mô [82]

➤ Đo đường kính lớn nhất của tổn thương trên mặt phẳng axial theo tiêu chuẩn của WHO và RECIST: [39]

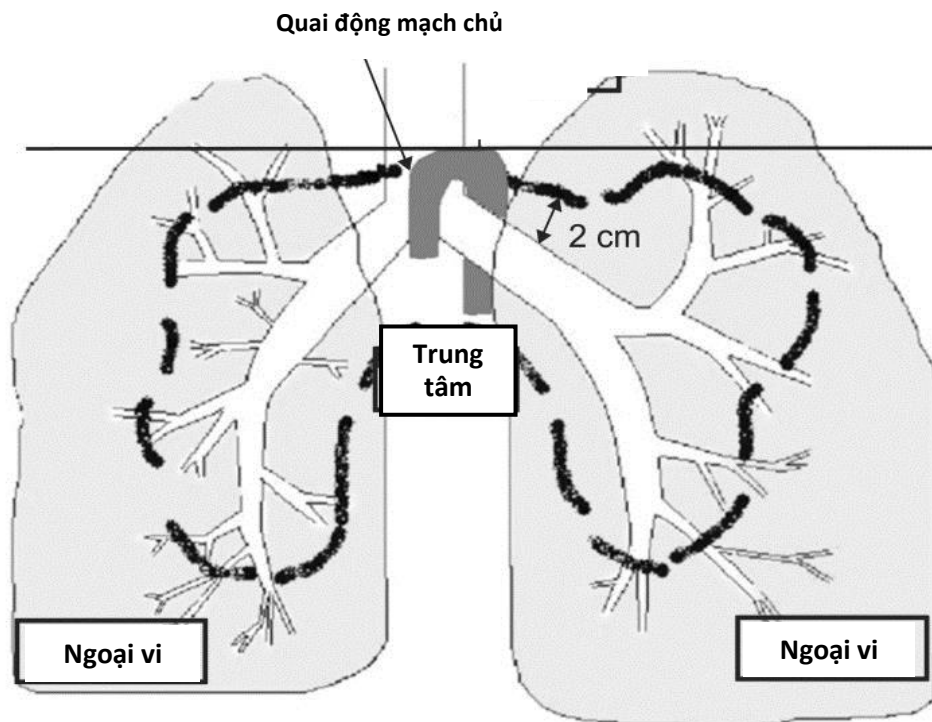


Hình 2.3. Cách đo kích thước tổn thương theo tiêu chuẩn của WHO và RECIST [39]

➤ Hình dạng nốt mờ theo Richards và cộng sự (2014), chia làm ba nhóm: bờ tròn nhẵn, bờ tua gai và hình hang. Hình tua gai hay hình chân nhện là hình xuất hiện hình các gai nhọn, độ dài, mật độ khác nhau xuất phát từ đường bờ khối u lan toả vào phần nhu mô phổi lành xung quanh [83].

➤ Hình ảnh mật độ nốt mờ theo BTS 2015 gồm: đặc hoàn toàn và đặc không hoàn toàn (bán đặc và kính mờ) [84]. Hình đặc hoàn toàn là hình mờ đồng đều che khuất bờ mạch máu và thành đường dẫn khí. Hình kính mờ là hình như sương mù ở nhu mô phổi, tăng tỷ trọng, ranh giới không rõ hoặc không, vẫn thấy rõ mạch máu và thành đường dẫn khí, quan sát được trên cửa sổ nhu mô nhưng không quan sát được trên cửa sổ trung thất. Hình đặc một phần (bán đặc) bao gồm cả thành phần đặc hoàn toàn và kính mờ.

➤ Xác định vị trí nốt mờ ở trung tâm hay ngoại vi: Theo W. Richard Webb và Charles B.Higgins (2011): Nốt mờ trung tâm khi nốt nằm ở 1/3 trong về phía rốn phổi tương ứng với khu vực từ phế quản gốc đến hết phế quản phân thùy (từ phế quản thế hệ 1 đến hết phế quản thế hệ 2), ngược lại là nốt mờ ngoại vi [60].



Hình 2.4. Mô hình vị trí nốt mờ trung tâm và ngoại vi trên CLVT lồng ngực [60]

2.2.4.5. Xét nghiệm cơ bản khác

Những đối tượng nghiên cứu có nốt mờ được làm các xét nghiệm sau:

❖ **Xét nghiệm huyết học:** (cho các đối tượng có nốt mờ trên 8mm)

Xét nghiệm công thức máu thường quy, xét nghiệm đông cầm máu được tiến hành tại Khoa Huyết học và Truyền máu Bệnh viện Hữu Nghị.

❖ **Xét nghiệm sinh hóa máu:**

Đánh giá chức năng gan thận, xét nghiệm canxi máu, chất chỉ điểm khối u: CEA, Cyfra 21-1, NSE... bằng máy sinh hóa tự động tại Khoa Sinh hóa Bệnh viện Hữu Nghị.

❖ **Đo chức năng hô hấp:**

Đo chức năng thông khí phổi đo các chỉ số FEV1, Gaensler... bằng máy Spirometer HI-801 tại Khoa Hô hấp-Dị ứng Bệnh viện Hữu Nghị.

❖ **Nội soi phế quản ống mềm:** Các đối tượng nghiên cứu có nốt mờ trên 8mm, tỉ trọng trên 15HU sau khi có kết quả công thức máu, đông máu cơ bản, CLVT lồng ngực, được giải thích và tiến hành NSPQ ống mềm tại khoa Hô hấp-Dị ứng để xác định đặc điểm các hình ảnh tổn thương bao gồm: bình thường, đờ đầy lòng phế quản từ bên ngoài và phù nề niêm mạc phế quản, u sùi, chít hẹp...[85], sinh thiết tổn thương nếu có thể lấy ít nhất 3 mẫu bệnh phẩm làm mô bệnh học hoặc rửa phế quản phế nang làm xét nghiệm tế bào và vi khuẩn học. Nếu kết quả mô bệnh học chưa chẩn đoán xác định được, các nốt mờ sẽ được sinh thiết tiếp bằng phương pháp sinh thiết xuyên thành ngực.

❖ **Sinh thiết xuyên thành ngực:** đối với các đối tượng nghiên cứu không lấy được bệnh phẩm qua sinh thiết NSPQ, hoặc NSPQ không đóng góp cho chẩn đoán được giải thích và tiến hành STXTN dưới hướng dẫn của CLVT tại khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Hữu Nghị lấy bệnh phẩm làm mô bệnh học.



Hình 2.5. Sinh thiết xuyên thành ngực dưới CLVT

❖ **Phẫu thuật chẩn đoán:** Đối với các nốt mờ sau khi được thực hiện các thủ thuật như NSPQ hoặc STXTN không giúp cho chẩn đoán mà vẫn nghi ngờ khả năng ác tính và đủ điều kiện làm phẫu thuật sẽ được thực hiện kỹ thuật này.

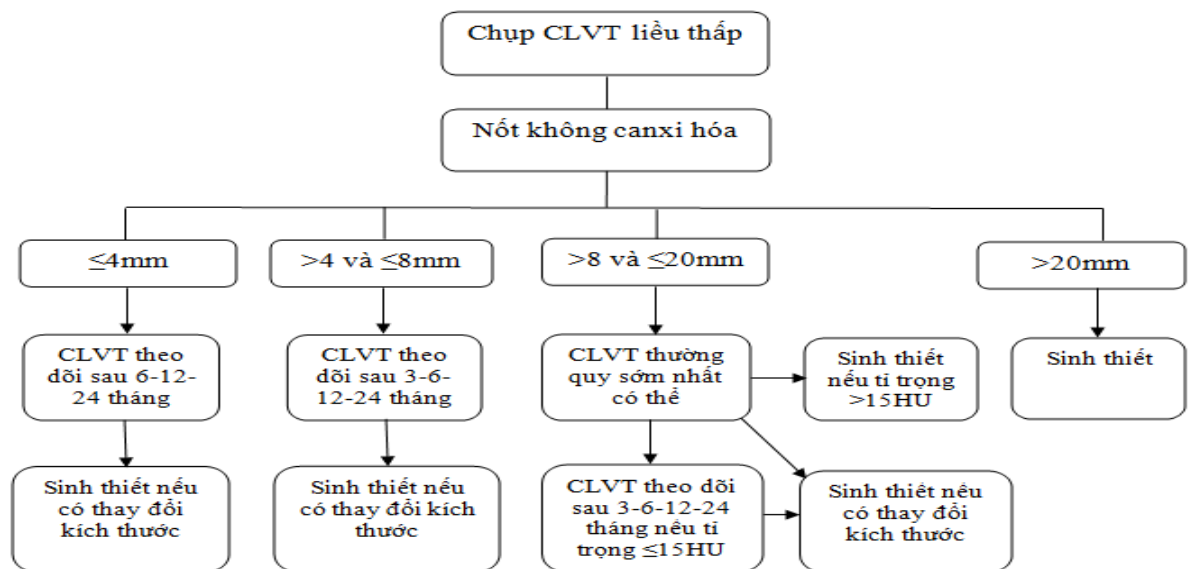
❖ **Xét nghiệm mô bệnh học:** Mỗi đối tượng nghiên cứu được lấy từ 3 - 4 mẫu bệnh phẩm bằng một trong những phương pháp: qua NSPQ sinh thiết phế quản khi thấy tổn thương, STXTN khi kết quả của sinh thiết qua NSPQ âm tính hoặc không thấy tổn thương trong lòng phế quản. Các mẫu bệnh phẩm đủ lớn để tiến hành làm mô bệnh học. Bệnh phẩm sau khi được lấy cố định bằng dung dịch formol trung tính 10% với thể tích dung dịch gấp 30 lần thể tích bệnh phẩm, cho vào ống đựng chuyên biệt, đem chuyển, đúc, cắt, nhuộm làm mô bệnh học tại khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Hữu Nghị với phương pháp nhuộm HE, PAS thường quy. Các tiêu bản được đọc và phân tích kết quả dưới kính hiển vi quang học bởi 02 bác sỹ giải phẫu bệnh khác nhau có kiểm chứng bởi bác sỹ trưởng khoa.

2.2.5. Quy trình theo dõi chẩn đoán các nốt mờ ở phổi của bệnh viện Mayo Clinic sau sàng lọc năm 2015 sau 3-6 tháng.

Những đối tượng nghiên cứu 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.

Việc phân tích có hay không thay đổi kích thước nốt mờ giữa các lần chụp dựa trên hệ thống lưu trữ và truyền hình ảnh (PACS) và do cùng một bác sỹ chẩn đoán hình ảnh đã đọc lần trước thực hiện.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU CỦA BỆNH VIỆN MAYO CLINIC



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu của bệnh viện Mayo Clinic [78]

❖ 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
- Theo dõi nốt mờ đã được phát hiện, phân tích có hay không sự thay đổi nốt mờ ở các nhóm kích thước: nhóm ≤ 4 mm sau 6 tháng, nhóm > 4 và ≤ 8 mm, nhóm > 8 và ≤ 20 mm và nhóm > 20 mm sau 3-6 tháng

- Đánh giá hạch rốn phổi, hạch trung thất cùng bên, đối bên với khối u, nghi di căn hạch khi kích thước hạch ≥ 10 mm

2.2.6. Nghiên cứu giai đoạn TNM

Áp dụng bảng phân loại giai đoạn UTP theo Hệ thống phân loại quốc tế giai đoạn UTP của IASLC lần 8 [56] - (Phụ lục 2).

2.2.7. Phân loại typ mô bệnh học UTP

Theo Hiệp Hội nghiên cứu ung thư Mỹ (2016), các típ của UTP bao gồm:

- Ung thư biểu mô tuyến chiếm
- Ung thư biểu mô vảy
- Ung thư biểu mô tế bào nhỏ
- Ung thư biểu mô tế bào lớn
- Ung thư tế bào khác [86].

2.2.7.1. Tổng hợp phân tích đánh giá kết quả

Nghiên cứu sinh ghi chép tất cả các thông tin về đối tượng nghiên cứu: tiền sử, lâm sàng, kết quả xét nghiệm, kết quả chụp CLVT liều thấp, kết quả theo dõi, đánh giá giai đoạn, thực hiện thủ thuật sinh thiết xuyên thành, nội soi phế quản chẩn đoán và tổng hợp phân tích đánh giá kết quả.

2.2.8. Xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu phân tích bằng phần mềm SPSS 16 và Epi 6.04 với các test thống kê thường dùng trong y học như: tính chỉ số trung bình X^2 và độ lệch chuẩn, min, max của tuổi, so sánh sự khác biệt giữa các nhóm, tính các tỉ lệ, test khi bình phương, tính tương quan giữa 2 chỉ số, test Chi-square, test Fisher, kiểm định 2 phía. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Tính toán độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính của sự xuất hiện triệu chứng với nốt mờ không canxi hóa phát hiện qua chụp CLVT liều thấp và của kết quả chụp CLVT liều thấp đối chiếu với kết quả giải phẫu bệnh, kết quả theo dõi

Độ nhạy = số trường hợp dương tính với phương pháp/số trường hợp thực sự có bệnh.

Độ đặc hiệu = số trường hợp âm tính với phương pháp/số trường hợp thực sự không có bệnh.

Giá trị dự báo dương tính = số trường hợp dương tính thật/tổng số trường hợp dương tính hay là xác suất bị bệnh của một cá thể có kết quả dương tính của phương pháp.

Giá trị dự báo âm tính = số trường hợp âm tính/tổng số trường hợp âm tính hay là xác suất không bị bệnh của một cá thể có kết quả âm tính của phương pháp.

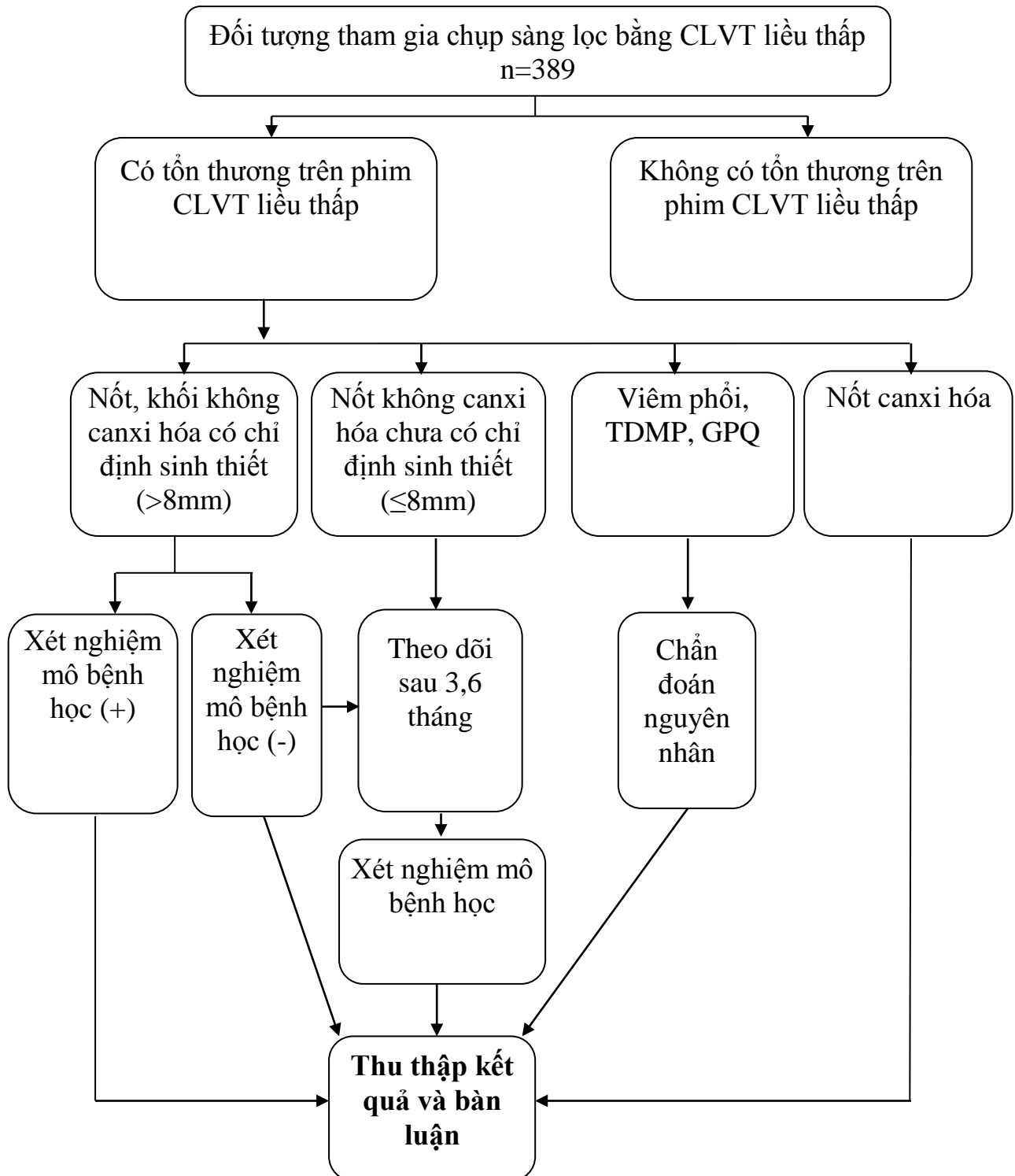
2.3. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Phương pháp chụp CLVT liều thấp đã được nhiều trung tâm, bệnh viện trên thế giới nghiên cứu và nó chứng minh lợi ích trong việc phát hiện sớm UTP để kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Trước khi đưa vào nghiên cứu, tất cả các đối tượng nghiên cứu được chúng tôi giải thích đầy đủ, tỉ mỉ về mục đích, yêu cầu và nội dung nghiên cứu. Những đối tượng nào tự nguyện tham gia nghiên cứu sẽ được đưa vào nghiên cứu. Các thông tin về tình trạng bệnh và các thông tin cá nhân khác của đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật theo yêu cầu của người bệnh.

Nghiên cứu này chỉ nhằm mục đích duy nhất là bước đầu đánh giá khả năng phát hiện sớm UTP của phương pháp chụp CLVT liều thấp để góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị phục vụ công tác bảo vệ và chăm sóc sức khỏe nhân dân và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Đề cương nghiên cứu được Hội đồng chấm đề cương nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Hà Nội và được sự cho phép của Lãnh đạo Bệnh viện, Khoa, Bộ môn và các phòng ban chức năng.

2.4. Sơ đồ quá trình nghiên cứu



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ quá trình nghiên cứu

Chương 3

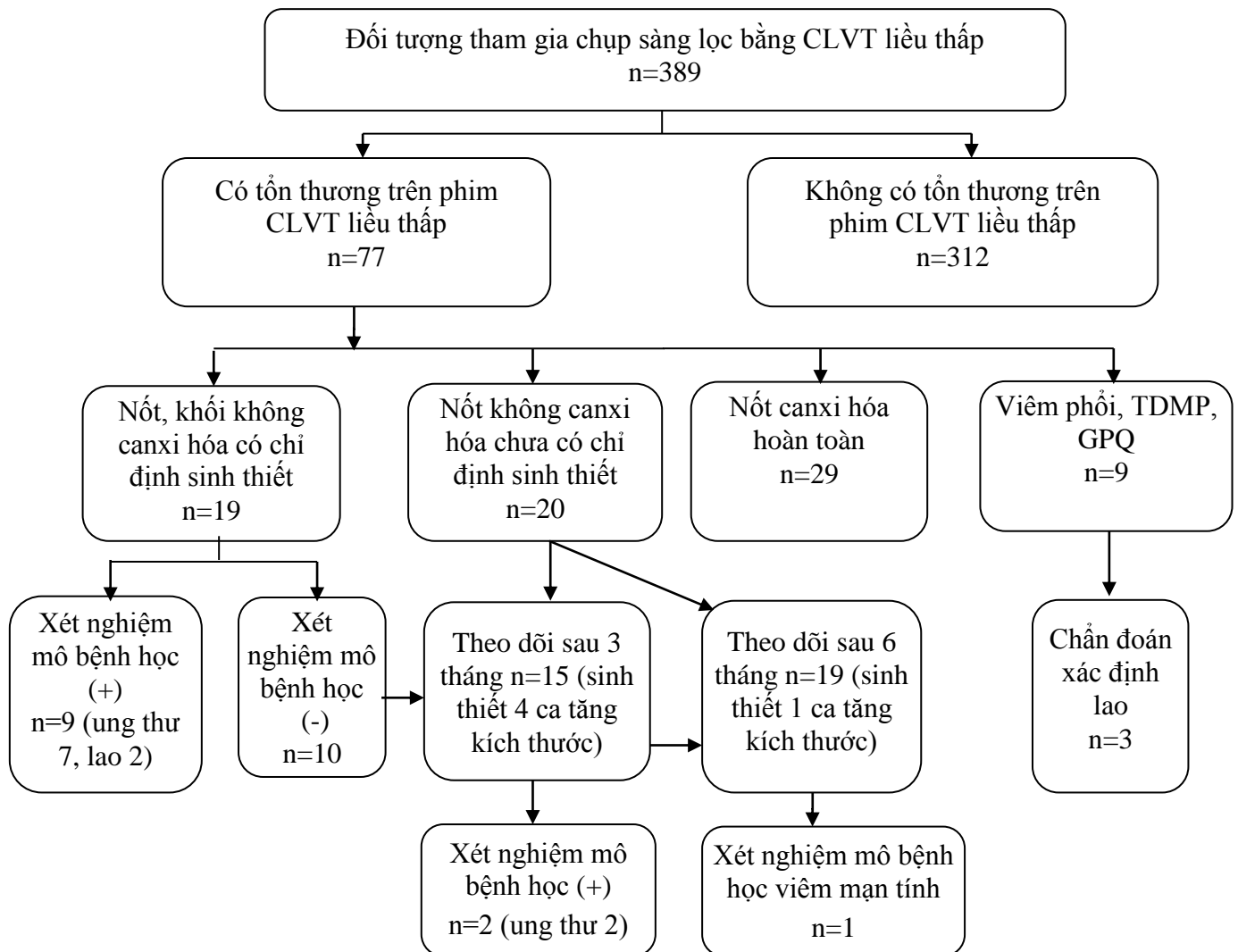
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến hành trên 389 đối tượng hút thuốc lá ≥ 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

Sơ đồ mô tả trình tự thực hiện quá trình sàng lọc bằng chụp CLVT liều thấp, theo dõi và chẩn đoán UTP



Sơ đồ 3.1. Tóm tắt quá trình thực hiện nghiên cứu

3.1.2. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

3.1.2.1. Đặc điểm tuổi của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi của nhóm nghiên cứu (n=389)

Tuổi	Tổn thương nốt, khối mờ		Không có nốt mờ		Khác (TDMP, Giãn phế quản, Viêm phổi)		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
61-70	27	39,7	114	36,6	2	22,2	143	36,8
71-80	38	55,9	177	56,7	2	22,2	217	55,8
81-90	3	4,4	21	6,7	5	55,6	29	7,4
Tổng số	68	100	312	100	9	100	389	100

Tuổi trung bình của nhóm mắc ung thư là $73,3 \pm 6,42$

Nhận xét:

Tuổi trung bình và độ lệch chuẩn: $72,7 \pm 6,12$

Tuổi thấp nhất là 61, cao nhất là 87

Trong tổng số 389 đối tượng đồng ý tham gia nghiên cứu, 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%.

Bảng 3.2. Phân loại tuổi theo đặc điểm nốt, khối mờ (n=68)

Tuổi	Tổn thương nốt, khối mờ				Tổng	
	Có canxi hóa		Không canxi hóa			
	n	%	n	%	n	%
61-70	12	41,4	15	38,5	27	39,7
71-80	17	58,6	21	53,8	38	55,9
81-90	0	0	3	7,7	3	4,4
Tổng số	29	100	39	100	68	100

Nhận xét:

Trong nhóm tổn thương không canxi hóa nhóm tuổi 71-80 cũng chiếm nhiều nhất với 21/39 (53,8%).

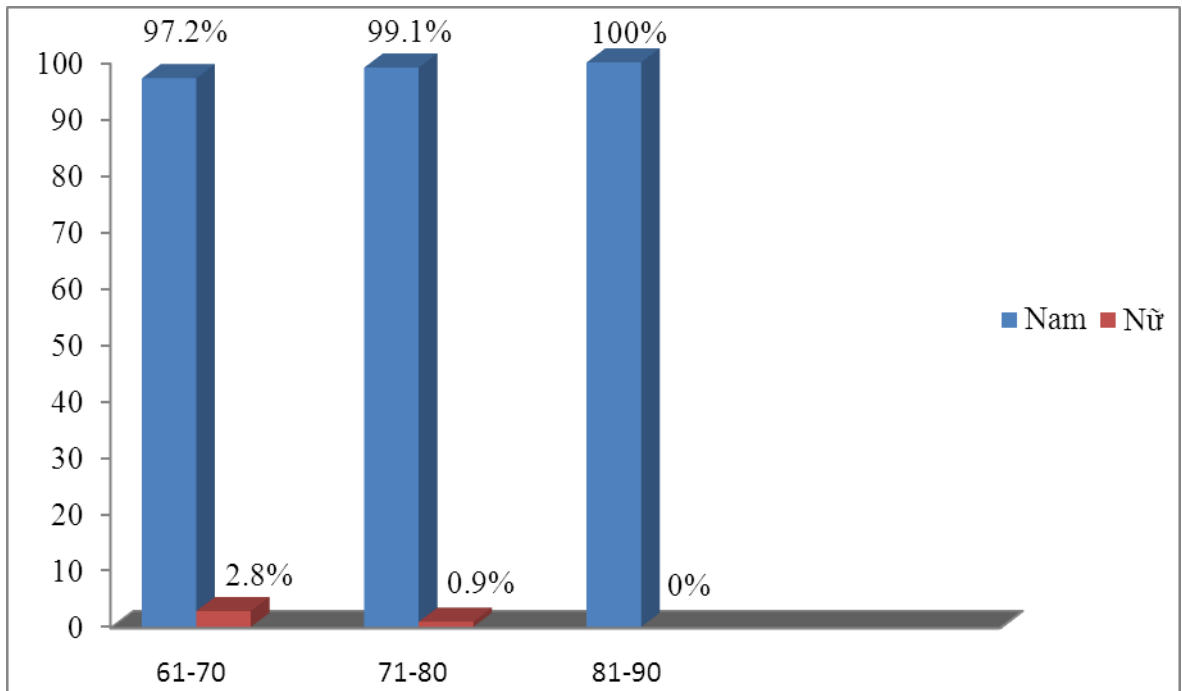
Bảng 3.3. Tuổi trung bình của đối tượng có nốt, khối mờ không canxi hóa (n=39)

	Số lượng (n)	Tuổi nhỏ nhất	Tuổi lớn nhất	X ± SD
Khối mờ	2	68	68	68
Nốt mờ	37	61	86	73,3 ± 6,15

Nhận xét:

Sự khác biệt giữa độ tuổi của 2 nhóm tổn thương khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$)

3.1.2.2. Đặc điểm giới nhóm nghiên cứu



Toàn bộ các bệnh nhân UTP là nam

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm giới nhóm nghiên cứu (n=389)

Nhận xét:

Đa phần các đối tượng trong nhóm nghiên cứu là nam chiếm 98,5% (383/389), chỉ có 1,5% là nữ (6/389) và toàn bộ các bệnh nhân được chẩn đoán UTP 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

Trong nghiên cứu có 6 đối tượng là nữ thường xuyên hít phải khói thuốc thụ động trên 20 năm

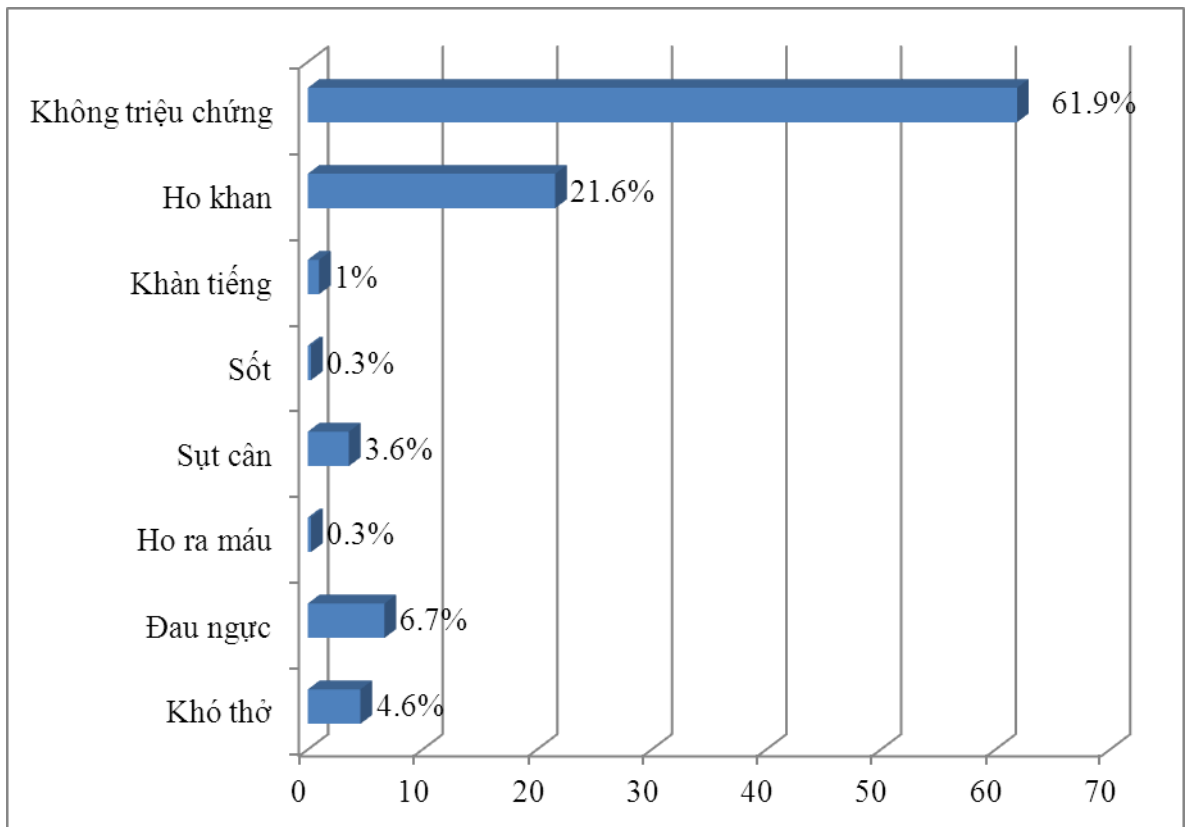
Các bệnh nhân UTP đều hút thuốc trên 22 bao-năm

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.4. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu (n=389)

Triệu chứng hô hấp*	Không có nốt (n,%)	Nốt mờ canxi hóa (n,%)	Nốt mờ không canxi hóa (n,%)	Khác (TDMP, Giãn 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)

**Triệu chứng hô hấp được phát hiện không phải là lý do bệnh nhân đi khám mà phát hiện thông qua bộ câu hỏi trong phụ lục 1 (1 đối tượng ho máu: đờm trắng lẫn ít máu hồng)*



Biểu đồ 3.2. Triệu chứng hô hấp (n=389)

Nhận xét:

Các triệu chứng hô hấp gồm: 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. Các tổn thương trong lồng ngực của các đối tượng có triệu chứng hay không được phát hiện nhờ vào chụp CLVT liều thấp.

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. Giá trị dự báo của sự xuất hiện triệu chứng và mối liên quan với nốt mờ không canxi hóa qua chụp CLVT liều thấp

Bảng 3.6. Giá trị dự báo của sự xuất hiện triệu chứng và mối liên quan với nốt mờ không canxi hóa qua chụp CLVT liều thấp (n=389)

Kết quả chụp CLVT liều thấp Triệu chứng lâm sàng	Có nốt mờ không canxi hóa	Không có nốt mờ không canxi hóa	Tổng
Có triệu chứng lâm sàng	13	135	148
Không có triệu chứng lâm sàng	26	215	241
Tổng	39	350	389
OR = 3,738; CI (1,854-7,535); p < 0,001			

Nhận xét:

Từ bảng số liệu trên, chúng tôi tính toán các giá trị của sự có hay không có các triệu chứng lâm sàng như sau:

- Độ nhạy: $13/39 = 33,3\%$
- Độ đặc hiệu: $215/350 = 61,4\%$
- Giá trị dự báo dương tính: $13/148 = 8,7\%$
- Giá trị dự báo âm tính: $215/241 = 89,2\%$

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 33,3% trường hợp có nốt mờ không canxi hóa trên chụp CLVT liều thấp có triệu chứng lâm sàng, 61,4% trường hợp không có nốt mờ không canxi hóa trên chụp CLVT liều thấp không có triệu chứng lâm sàng, 8,7% trường hợp có triệu chứng lâm sàng qua chụp CLVT liều thấp phát hiện được nốt mờ và 89,2% trường hợp không có triệu chứng lâm sàng qua chụp CLVT liều thấp không phát hiện được nốt mờ.

3.1.6. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

3.1.6.1. Kết quả xét nghiệm huyết học

Trong số các đối tượng có nốt mờ không canxi hóa ở phổi có chỉ định sinh thiết có xét nghiệm huyết học như sau:

Bảng 3.7. Kết quả xét nghiệm huyết học (n=19)

Xét nghiệm huyết học	Kết quả xét nghiệm huyết học			Tổng số (n,%)
	Ung thư (n,%)	Lao (n,%)	Viêm mạn (n,%)	
CTBC:				
< 4.000/mm ³	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	1 (5,3)
4.000-10.000/mm ³	8 (88,9)	2 (100)	7 (87,5)	17 (89,4)
> 10.000/mm ³	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)
Huyết sắc tố:				
≤ 120 g/dl	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)
>120 g/dl	8 (88,9)	2 (100)	8 (100)	18 (94,7)

Nhận xét:

Số lượng bạch cầu từ 4.000-10.000/mm³ chiếm đa số với tỉ lệ 89,4%, chỉ có 5,3% trường hợp có bạch cầu trên 10.000/mm³. Còn tỉ lệ huyết sắc tố trên 120 g/dl cũng chiếm phần lớn 94,7%.

3.1.6.2. Kết quả xét nghiệm sinh hóa

Các đối tượng có nốt mờ không canxi hóa ở phổi được làm xét nghiệm sinh hóa (canxi máu và các dấu ấn khối u) có kết quả xét nghiệm như sau:

Những đối tượng chưa có chỉ định sinh thiết có kết quả xét nghiệm bình thường. Số còn lại có kết quả xét nghiệm:

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,%)	
Canxi máu:				
≤ 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)
Dấu ấn khối u CEA:				
≤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)
Dấu ấn khối u Cyfra 21-1:				
≤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)
Dấu ấn khối u NSE:				
≤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, C yfra 21-1, NSE)				Tổng số
	Không tăng (n)	Tăng 1 chỉ số (n)	Tăng 2 chỉ số (n)	Tăng 3 chỉ số (n)	
Ung thư	0	0	6	3	9
Không ung thư	8	1	1	0	10
Tổng số	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 đối tượng 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 đối tượng viêm mạn tính có 2 bệnh nhân có các dấu ấn khối u tăng, trong đó có 1 đối tượng có dấu ấn khối u tăng ở 2 chỉ số.

3.1.6.3. Kết quả chức năng thông khí

Bảng 3.10. Chỉ số Gaensler của đối tượng có nốt không canxi hóa (n=39)

Gaensler	n	Tỉ lệ %
≥ 70	26	66,7
< 70	13	33,3
Tổng số	39	100

Nhận xét:

Qua bảng trên ta thấy, phần lớn đối tượng 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%.

Bảng 3.11. Chỉ số FEV1 của đối tượng có nốt không canxi hóa (n=39)

FEV1 % so với lý thuyết	n	Tỉ lệ %
≥ 80	31	79,4
< 80	8	20,6
Tổng số	39	100

Đối tượng có chỉ số FEV1% thấp nhất là 60,6% (1,25 lít), đối tượng có chỉ số FEV1 cao nhất là 128% (3,38 lít).

Nhận xét:

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

3.1.7. Kết quả chụp sàng lọc bằng CLVT liều thấp

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

CLVT ngược 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)

n: đối tượng nghiên cứu

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.

3.1.8. Kết quả về đặc điểm nốt mờ

3.1.8.1. 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
Tổng	39	100%

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.

3.1.8.2. Vị trí nốt mờ

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

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
Tổng		39	100

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

Số đối tượng		n	%
Khu vực	Trung tâm	3	7,7
	Ngoại vi	36	92,3
Tổng		39	100

Nhận xét:

Trong tổng số 39/389 đối tượng phát hiện được nốt mờ trên chụp CLVT liều thấp, tỷ lệ 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%).

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

Trong 19 đối tượng 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.

3.1.8.4. Kích thước các tổn thương

Dựa theo khuyến cáo của bệnh viện Mayo Clinic 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%
Tổng	39	100%

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

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 $\leq 8\text{mm}$ chiếm nhiều nhất với 51,3%, nhóm > 8 và $\leq 20\text{mm}$ chiếm 35,9%, nhóm > 20 và $\leq 30\text{mm}$ chiếm 7,7%, nhóm kích thước trên 30mm chiếm ít nhất là 5,1%.

3.1.8.5. *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)

Kích thước khối u Bệnh	>8 và \leq 20mm (n,%)	>20 và \leq 30mm (n,%)	> 30mm (n,%)	Tổng (n,%)
Không ung thư	10 (71,4)	0 (0)	0 (0)	10 (52,6)
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	KTC 95%	
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.

3.1.8.6. 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 bệnh nhân (n,%)
Tròn nhẵn	29 (74,3)
Tua gai	6 (15,4)
Hình hang	4 (10,3)
Tổng	39 (100)

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 (n=19)

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 ($p > 0,05$).

3.1.8.7. 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 (n=39)

Kết quả Mật độ tổn thương	Ung thư	Không ung	Không sinh	Tổng
	(n,%)	thư (n,%)	thiệt (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)
Tổng	9 (100)	10 (100)	20 (100)	39 (100)

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.

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

Bảng 3.22. Đặc điểm về liều hiệu dụng (n=389)

Liều chụp	Liều chụp		Liều chụp trung bình $X \pm SD$
	Nhỏ nhất	Lớn nhất	
DLP	31	84	$55,86 \pm 8,72$
Liều hiệu dụng (mSV)	0,43 mSV	1,18 mSV	$0,78 \pm 0,12$ mSV

Toàn bộ các nốt mờ trên 8mm đều có tỉ trọng trên 15 HU

Nhận xét:

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 bệnh viện 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 $\leq 4\text{mm}$) 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 (n,%)	Tăng kích thước (n,%)	Không thay đổi (n,%)	Không thấy nốt (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 $\leq 8\text{mm}$	0	4	4
> 8 và $\leq 20\text{mm}$	3*	2	1
> 20 và $\leq 30\text{mm}$	1*	0	0
> 30mm	0	0	0
Tổng	4	6	5

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 $\leq 20\text{mm}$ tăng 3 trường hợp, nhóm > 20 và $\leq 30\text{mm}$ tăng 1 trường hợp.

3.2.2. Kết quả chụp CLVT phổi 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 $\leq 4\text{mm}$ 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 phổi 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)
$\leq 4\text{mm}$	0	3	8
> 4 và $\leq 8\text{mm}$	1*	2	1
> 8 và $\leq 20\text{mm}$	0	4	0
> 20 và $\leq 30\text{mm}$	0	0	0
$> 30\text{mm}$	0	0	0
Tổng	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 đã phát hiện ra sau chụp sàng lọc).

Nhóm có kích thước nốt mờ $\leq 8\text{mm}$ 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
Tổng	23	100

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
Tổng	20	100

1*: kết quả STXTN viêm mạn tính

Nhận xét:

Trong tổng số 19 đối tượng 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 chẩn đoán và điều trị 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

Các nốt mờ trên 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 ≤ 8 mm được theo dõi có kết quả như sau:

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

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

Nhận xét:

Sau chụp CLVT liều thấp, có tổng số 19 ca có nốt mờ không canxi hóa có chỉ định NSPQ hoặc STXTN 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 chồi chụp theo dõi và 11 ca nốt mờ $\leq 4\text{mm}$) có 4 ca tăng kích thước được sinh thiết kết quả như sau:

Bảng 3.30. Kết quả mô bệnh học sau theo dõi 3 tháng (n=4)

Loại tổn thương	n	%
Ung thư	2	50
Lao	0	0
Nấm	0	0
Viêm mạn tính	2	50
Tổng số	4*	100

4: 4 ca đều đã sinh thiết lần 1*

Nhận xét: Trong tổng số 4 ca có chỉ định sinh thiết, 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. Xếp loại TNM trên CLVT

3.2.5.1. Giai đoạn u

Bảng 3.31. Phân loại giai đoạn u trên CLVT ngược theo TNM8 (n=8)

Giai đoạn u	Sau chụp CLVT liều thấp		Sau chụp theo dõi	
	n	%	n	%
T1a	0	0	0	0
T1b	2	33,2	2	25
T1c	1	16,7	1	12,5
T2a	1	16,7	2*	25
T2b	0	0	0	0
T3	1	16,7	1	12,5
T4	1	16,7	2**	25
Tổng	6	100	8	100

2*: 1 trường hợp sau theo dõi có T2a

2**: 1 trường hợp sau chụp theo dõi có T4

Nhận xét:

Sau chụp CLVT liều thấp, bệnh nhân có T1b chiếm 33,2, còn lại T1c, T2a, T3, T4 cùng chiếm 16,7%. Sau chụp theo dõi, bệnh nhân có T1b chiếm 25%, T1c chiếm 12,5%, T2a chiếm 25%, T3 chiếm 12,5% và T4 chiếm 25%. Trong 2 trường hợp được chẩn đoán thêm sau chụp theo dõi, có 1 trường hợp có T2a, 1 trường hợp có T4 (trường hợp này do phát hiện thêm nốt khác thùy cùng bên).

Bảng 3.32. Giai đoạn u theo TNM 8 ở các tít mô bệnh học (n=8)

Giai đoạn u	Ung thư biểu mô vảy (n)	Ung thư biểu mô tuyến (n)	Ung thư tế bào lớn (n)	Ung thư không định tít (n)
T1a	0	0	0	0
T1b	1	1	0	0
T1c	0	1	0	0
T2a	0	0	1	1
T2b	0	0	0	0
T3	1	0	0	0
T4	0	2	0	0
Tổng	2	4	1	1

Nhận xét:

Trong các trường hợp UTP, tít ung thư biểu mô tuyến và biểu mô vảy chiếm đa số và phần lớn đều ở giai đoạn T1,T2.

3.2.5.2. Phân độ N

Bảng 3.33. Phân độ N trên CLVT ngực theo TNM 8 (n=8)

Phân độ	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
N0	5	62,5%
N1*	1	12,5%
N2*	1	12,5%
N3*	1	12,5%
Tổng	8	100%

Nhận xét:

Đa phần bệnh nhân có N0 chiếm 62,5%, còn lại N1,N2,N3 chiếm đều 12,5%.

Bảng 3.34. Phân độ N theo TNM8 ở các tít mô bệnh học (n=8)

Phân độ	Ung thư biểu mô vảy (n)	Ung thư biểu mô tuyến (n)	Ung thư tế bào lớn (n)	Ung thư không định tít (n)
N0	2	2	0	1
N1*	0	1	0	0
N2*	0	1	0	0
N3*	0	0	1	0
Tổng	2	4	1	1

N1: hạch rốn phổi cùng bên*

N2: hạch trung thất cùng bên*

N3: hạch trung thất đối bên*

Nhận xét:

Trong phân độ N, đa phần bệnh nhân có N0, ở tít ung thư biểu mô vảy 2 bệnh nhân có N0, ở tít ung thư biểu mô tuyến có 2 bệnh nhân có N0 và ở ung thư không định tít có 1 trường hợp.

3.2.5.3. Phân độ M

Trong nghiên cứu chúng tôi chưa phát hiện trường hợp nào di căn xa

3.2.6. 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-III A: 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*

3.2.7. Phương thức điều trị

Bảng 3.35. Phương thức điều trị

Phương thức điều trị	n	%
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-III A, 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.

3.2.8. 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 trường hợp 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 trường hợp 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 có 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	Ung thư	Không ung thư	Tổng
Kết quả chụp	(n)	(n)	(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%

Trong nghiên cứu có 100% trường hợp có kết quả chẩn đoán ung thư có tổn thương trên chụp CLVT liều thấp, 81,7% trường hợp không ung thư và không có tổn thương trên CLVT liều thấp, 9,1% trường hợp có tổn thương trên chụp CLVT liều thấp được chẩn đoán xác định ung thư, 100% trường hợp không có tổn thương trên chụp CLVT liều thấp không có bệnh. 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 UTP.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Kết quả sàng lọc bằng CLVT liều thấp

4.1.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

4.1.1.1. Đặc điểm tuổi của nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 389 đối tượng có nguy cơ cao mắc UTP tại Bệnh viện Hữu Nghị. 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%. So với một vài nghiên cứu khác, độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn do nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện chủ yếu tại bệnh viện và trên các đối tượng cao tuổi còn các nghiên cứu khác trên thế giới được thực hiện tại cộng đồng.

Khi nghiên cứu về nhóm tuổi mắc UTP, chúng tôi nhận thấy tuổi trung bình của nhóm mắc ung thư là $73,3 \pm 6,42$. Trong y văn, bệnh lý UTP thường xuất hiện ở độ tuổi từ 50 – 75 [87]. Kết quả của chúng tôi giống nghiên cứu của Janelle V. Baptiste và cộng sự 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 ± 8 [77].

Sàng lọc UTP được khuyến cáo thực hiện ở những đối tượng có nguy cơ cao mắc UTP đặc biệt là hút thuốc lá lâu và số lượng nhiều. Hơn nữa độ tuổi bắt đầu có nhiều vấn đề về sức khỏe và cần phải được đi khám và tầm soát định kỳ là trên 60 để sớm phát hiện ra các tổn thương của phổi. Đặc biệt nhóm độ tuổi trên 70 có thời gian tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ dài hơn nên cần thiết tầm soát UTP [29].

4.1.1.2. Đặc điểm giới nhóm nghiên cứu

Đa phần đối tượng trong nhóm nghiên cứu là nam vì đây là đặc thù của Bệnh viện Hữu Nghị có số lượng nam là chủ yếu. Trong nghiên cứu có 383 (98,5%) đối tượng là nam và 6 (1,5%) đối tượng là nữ, riêng trong nhóm phát hiện có nốt mờ phổi (39/389 đối tượng) chỉ có duy nhất 1 đối tượng nữ chiếm tỉ lệ 2,6%.

Trong nhóm tổn thương phổi tỉ lệ bệnh nhân ác tính chiếm 9/39 (23%), trong đó toàn bộ là nam giới. Tại Việt Nam, ung thư phế quản phổi chiếm vị trí quan trọng nhất trong các loại ung thư, chủ yếu ở nam giới [2]. So với các tác giả, do nghiên cứu của chúng tôi tập trung chủ yếu ở đối tượng hút thuốc do đó tỉ lệ nam và số ung thư ở nam chiếm chủ yếu. Tại Mỹ, tỉ lệ mắc UTP theo thống kê năm 2015 ở nam cũng nhiều hơn nữ, tuy nhiên sự chênh lệch đó không nhiều, trong khoảng 224390 trường hợp UTP có 117920 ca mới mắc ở nam chiếm (14,0%) và 106470 ca mới mắc ở nữ chiếm (13,0%) trong các loại ung thư [88].

4.1.1.3. Tiền sử hút thuốc lá và mối liên quan đến bệnh

Hút thuốc lá - là một trong những yếu tố nguy cơ chính gây UTP. Có rất nhiều tài liệu nghiên cứu đề cập về mối liên quan giữa ung thư phế quản phổi và thuốc lá. Trong khói thuốc, người ta đã tìm ra được trên 70 hóa chất sinh ung thư [14].

Khi khai thác tiền sử phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ ở các đối tượng nghiên cứu (hút thuốc lá) chúng tôi nhận thấy số bao-năm trung bình là $22,51 \pm 2,67$, thời gian hút thuốc thấp nhất là 20 bao năm, nhiều nhất là 29 bao năm, trong đó nhóm hút > 22 bao năm chiếm nhiều nhất.

Trong các bệnh nhân UTP của nhóm nghiên cứu (2,3%), 100% đều có tiền sử hút thuốc trên 22 bao-năm. Theo nghiên cứu của Henschke và cộng sự khi nghiên cứu trên 31.567 đối tượng hút thuốc, tỉ lệ mắc ung thư tăng dần

theo tuổi và khi số lượng hút thuốc tăng lên: nếu hút trung bình 15 bao-năm, tỉ lệ mắc ung thư dưới 1%, nếu hút 28 bao-năm, tỉ lệ ung thư là 1%, nếu tăng lên 30 bao-năm, tỉ lệ ung thư là 2% [9].

Các nghiên cứu khác về liên quan giữa hút thuốc và UTP như của tác giả Warren GW (2013) chỉ ra có khoảng 85% bệnh nhân bị UTP là do hút thuốc lá hay đã từng hút thuốc lá [89]. Lê Thị Thanh Mai là 62% bệnh nhân hút thuốc lá mắc UTP [90]. Như vậy có thể thấy rằng tỷ lệ bệnh nhân ung thư có tiền sử hút thuốc nhiều cao hơn hẳn so với những bệnh nhân hút thuốc số lượng ít hơn hoặc không hút thuốc. Cũng trong nghiên cứu có 6 đối tượng là nữ thường xuyên hít phải khói thuốc thụ động trên 20 năm trong đó 1 đối tượng có nốt mờ trên chụp CLVT liều thấp đang được theo dõi sát. Mặc dù trên thế giới chưa có công thức tính số lượng hút thuốc thụ động (bao-năm), nhưng nhiều nghiên cứu đã chỉ ra hút thuốc thụ động độc hại hơn so với hút thuốc 3-4 lần [20], có tác giả nhận xét 1 giờ ở trong phòng có người hút thuốc, con người sẽ hít phải số hóa chất độc hại tương đương với 1 người hút 10 điếu mỗi ngày và trong nghiên cứu cũng chưa phát hiện được trường hợp nào mắc UTP ở nữ nhưng theo nhiều nghiên cứu, hút thuốc lá thụ động được cũng được chứng minh là yếu tố nguy cơ có vai trò khá quan trọng trong UTP, người hít khói thuốc lâu ngày có nguy cơ bị UTP cao hơn 1,5 lần so với những người không tiếp xúc. Điều này khẳng định tầm quan trọng trong việc tư vấn không hút thuốc hoặc cai thuốc hoặc tránh tiếp xúc với khói thuốc lá cho mọi người.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Qua kết quả nghiên cứu ở 389 trường hợp có hoặc không có triệu chứng lâm sàng chúng tôi nhận thấy 61,9% đối tượng đến khám không có triệu chứng về hô hấp hoặc nếu có các triệu chứng thoáng qua chưa làm cho bệnh nhân đi khám và đã phát hiện có 26 trường hợp (6,1%) không có triệu chứng lâm sàng phát hiện có nốt mờ không canxi hóa ở phổi.

Đối với các bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng phát hiện thông qua bộ câu hỏi, triệu chứng ho khan hay gặp nhất làm cho bệnh nhân phải đi khám bệnh chiếm tỉ lệ 21,6%. Theo tác giả David Midthun (2013) nguyên nhân ho do bệnh nhân bị khối tổn thương ở ngoại vi gây kích thích lá tạng màng phổi trong trường hợp viêm dính hay tràn dịch màng phổi, những nguyên nhân khác có thể do tổn thương nằm ở lòng phế quản làm tăng tiết dịch và bội nhiễm [91].

Các triệu chứng khác gồm đau ngực là 6,7%, khó thở là 4,6%, sụt cân là 3,6%. Tuy các triệu chứng trên không đặc hiệu cho UTP, nhưng là những triệu chứng gợi ý có giá trị, chỉ điểm tốt cho bệnh lý tại cơ quan hô hấp, đặc biệt ở các đối tượng nguy cơ cao, hút thuốc lá. Cần phải sàng lọc, kiểm tra định kì đối với các đối tượng này.

Về mối liên quan giữa có hay không triệu chứng lâm sàng và nốt mờ, chúng tôi nhận thấy có 33,3% trường hợp có nốt mờ không canxi hóa trên chụp CLVT liều thấp có triệu chứng lâm sàng, 61,4% trường hợp không có nốt mờ không canxi hóa trên chụp CLVT liều thấp không có triệu chứng lâm sàng, 8,7% trường hợp có triệu chứng lâm sàng qua chụp CLVT liều thấp phát hiện được nốt mờ và 89,2% trường hợp không có triệu chứng lâm sàng qua chụp CLVT liều thấp không phát hiện được nốt mờ. Mặc dù giá trị dự báo dương tính thấp (8,7%) nhưng đây là kết quả có giá trị, nếu không có triệu chứng lâm sàng nhưng hoàn toàn khả năng có nốt mờ trong phổi. Một lần nữa khẳng định cần phải sàng lọc ở đối tượng có nguy cơ cao.

Về mối liên quan giữa triệu chứng lâm sàng và bệnh ở đối tượng có nốt mờ, chúng tôi nhận thấy 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. Đa phần bệnh nhân chỉ đi khám bệnh khi có triệu

chứng lâm sàng, có thể cũng vì lý do đó mà phần lớn các bệnh nhân được chẩn đoán UTP ở giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 2 ca không triệu chứng được chẩn đoán UTP có 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

4.1.3.1. Kết quả xét nghiệm huyết học

Theo hằng số sinh học của người Việt Nam, số lượng bạch cầu ở máu ngoại vi trên $10.000/\text{mm}^3$ được coi là tăng và cũng hay gặp trong bệnh UTP, lao phổi nói chung. Trong nghiên cứu này, gặp tỉ lệ tăng bạch cầu là 5,3%, trong đó 1 trường hợp UTP tăng bạch cầu. Số lượng bạch cầu tăng cao là do UTP hay lao phổi thường phối hợp với một số bệnh lí khác của phổi: viêm phế quản mãn, viêm phổi tắc nghẽn dẫn đến xẹp phổi, bội nhiễm phổi hoặc áp xe phổi. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bạch cầu trong giới hạn bình thường chiếm cao nhất 89,4%, kết quả này theo chúng tôi do đa phần các đối tượng đi khám khi chưa có biểu hiện các bệnh lí viêm nhiễm đường hô hấp kèm theo và tổn thương phổi thường nhỏ ít gây viêm phổi tắc nghẽn, xẹp phổi.

Cũng giống như kết quả xét nghiệm bạch cầu, đa phần các đối tượng trong nhóm nghiên cứu không bị thiếu máu với tỉ lệ huyết sắc tố $\geq 12\text{g/l}$ là 94,7%. Không có trường hợp nào thiếu máu nặng (huyết sắc tố $< 6\text{g/l}$). Tỉ lệ thiếu máu là 5,3%. Thiếu máu thường mang tính chất mãn tính là do bệnh nhân viêm phổi phối hợp, ung thư áp-xe hoá, bệnh tiến triển di căn vào xương, gan...vv.

4.1.3.2. Kết quả xét nghiệm hóa sinh máu

Về canxi máu, trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 1 trường hợp canxi máu trên 2,6 mmol/l. Triệu chứng này nhiều khả năng do hội chứng cận u do nhiều cơ chế khác nhau và có nhiều giả thuyết giải thích hội chứng này. Giả thuyết được nhiều tác giả chấp nhận là nó phụ thuộc vào mô sinh u. Nghĩa là sau khi cắt bỏ khối u thì hội chứng này cũng hết. Biểu hiện của hội chứng là tình trạng tăng canxi huyết, tăng hóc-môn chống bài niệu, quá phát xương khớp, thiếu máu...vv

4.1.3.3. Kết quả dấu ấn ung thư

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 (NACB) của Mỹ khuyến cáo: NSE đặc hiệu cho khối u thần kinh, là một dấu ấn khối u có độ nhạy, độ đặc hiệu cao để chẩn đoán u thần kinh nội tiết, CEA cũng là một dấu ấn khối u có tác dụng chẩn đoán sàng lọc UTP và chẩn đoán ung thư tế bào tuyến và tế bào lớn, CYFRA 21-1 là một dấu ấn khối u nhạy cảm nhất với UTP không tế bào nhỏ đặc biệt là tế bào vảy. Cũng theo NACB, dựa trên độ nhạy, độ đặc hiệu của các dấu ấn trong việc chẩn đoán UTP, nên sàng lọc ở các đối tượng có nguy cơ cao như hút thuốc nhiều...[44]. Các dấu ấn khối u NSE, CYFRA 21-1, CEA này có tác dụng ở những bệnh nhân nghi UTP trước khi điều trị phẫu thuật 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 [44].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 3 dấu ấn khối u này được xét nghiệm ở các đối tượng đã phát hiện có nốt mờ không canxi hóa ở phổi. 20 đối tượng có nốt mờ chưa có chỉ định sinh thiết có kết quả xét nghiệm dấu ấn khối u bình thường, số còn lại 19 đối tượng có chỉ định sinh thiết và có kết quả chẩn đoán

xác định, trong đó 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.

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, 1 bệnh nhân này đang được theo dõi chặt chẽ tiến trình thay đổi khối u.

4.1.3.4. Kết quả chức năng thông khí

Những đối tượng được chụp CLVT liều thấp có nốt mờ không canxi hóa được đo chức năng hô hấp để phát hiện các rối loạn thông khí. Chúng tôi nhận thấy, đa phần các đối tượng có chức năng hô hấp bình thường, tỉ lệ đối tượng có chỉ số Gaensler $\geq 70\%$ chiếm 26/39 (66,7%). Kết quả này cũng giống kết quả nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Lan, chỉ số Gaensler $\geq 70\%$ chiếm đa số 81% [92]. Sở dĩ đa phần đối tượng có chức năng hô hấp bình thường theo chúng tôi do những trường hợp này có đám mờ nhỏ ít ảnh hưởng đến chức năng hô hấp. Đối với những trường hợp còn lại 13/39 (33,3%) có chỉ số Gaensler $< 70\%$ và chỉ số FEV1% so với lý thuyết chỉ giảm nhẹ và bắt đầu có biểu hiện của bệnh phổi mạn tính đi kèm.

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 phát hiện ra nốt bất thường, 29/389 (7,5%) trường hợp có nốt canxi hóa hoàn toàn, tròn đều và 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 và cộng sự năm 2018 ở 516 đối tượng từ 55-74 và hút thuốc trên 30 bao-năm, có 479 ca bình thường (92%), 37 ca có nốt không canxi hóa (7,1%) [10].

Theo nhiều nghiên cứu, ngoài yếu tố về tuổi, tiền sử hút thuốc, yếu tố gia đình thì yếu tố về vị trí nốt mờ, kích thước nốt mờ, mật độ nốt mờ hay hình dạng nốt mờ đều là các yếu tố về mặt hình ảnh để đánh giá nguy cơ ác tính nốt ở phổi.

Bảng 4.1. Mô hình tiên lượng nốt ác tính ở phổi

<p>Nguy cơ ác tính (%) = $e^x/(1+e^x)$</p>
<p>Mô hình Mayo Clinic [93]</p> <p>$x = -6.8272 + (0.0391 \times \text{tuổi}) + (0.7917 \times \text{tiền sử hút thuốc lá}) + (1.3388 \times \text{tiền sử ung thư}) + (0.1274 \times \text{đường kính nốt}) + (1.0407 \times \text{bờ tua gai}) + (0.7838 \times \text{ở thùy trên})$.</p> <p>Đường kính nốt mờ là đường kính lớn nhất (mặt phẳng ngang) tính theo mm trên CLVT. Các biến còn lại có giá trị là 1 nếu có, 0 nếu không có.</p> <p>Nếu nguy cơ < 3% chỉ cần theo dõi, nếu nguy cơ 3-68% cần sinh thiết kim nhỏ, nếu nguy cơ trên 68% cần phẫu thuật.</p>
<p>Mô hình VA [94]</p> <p>$x = -8.404 + (2.061 \times \text{tiền sử hút thuốc lá}) + (0.779 \times \text{tuổi:10}) + (0.112 \times \text{đường kính nốt}) - (0.567 \times \text{số năm bỏ thuốc:10})$</p> <p>Đường kính nốt mờ là đường kính lớn nhất (mặt phẳng ngang) tính theo mm trên CLVT. Tiền sử hút thuốc lá có giá trị là 1 nếu có, 0 nếu không có.</p> <p>Nếu nguy cơ < 20% chỉ cần theo dõi, nếu nguy cơ 20-69% cần sinh thiết kim nhỏ, nếu nguy cơ trên 69% cần phẫu thuật.</p>
<p>Mô hình Peking [95]</p> <p>$x = -4.496 + (0.07 \times \text{tuổi}) + (0.676 \times \text{đường kính nốt}) + (0.736 \times \text{bờ tua gai}) + (1.267 \times \text{tiền sử gia đình ung thư}) - (1.615 \times \text{vôi hóa}) - (1.408 \times \text{ranh giới xung quanh})$</p> <p>Đường kính nốt mờ là đường kính lớn nhất (mặt phẳng ngang) tính theo mm trên CLVT. Tiền sử hút thuốc lá có giá trị là 1 nếu có, 0 nếu không có.</p> <p>Nếu nguy cơ < 46,3% tổn thương được coi là lành tính, nếu > 46,3% tổn thương được coi là ác tính.</p>

4.1.4.1. Về vị trí tổn thương

Một nốt mờ có thể gặp ở bất cứ vị trí nào trong phổi, không có một quy luật nào xác định cho vị trí của nốt mờ phân bố trên các thùy. Trên phim chụp CLVT liều thấp, nốt mờ trung tâm chỉ có 3/39 (7,7%) và nốt mờ ngoại vi chiếm đa số với 36/39 (92,3%) đối tượng. Nghiên cứu của Viện phổi Trung ương tổn thương u trung tâm là 40%, ở ngoại vi là 60% [49].

Về vị trí nốt mờ theo giải phẫu thùy phổi

Trong 5 thùy phổi, vị trí thường gặp nốt mờ nhất là thùy trên phải (28,3%), thùy dưới phải (25,6%), thùy dưới trái (20,5%) và thùy trên trái (17,9%), vị trí ít gặp nốt mờ nhất là thùy giữa phải (7,7%). Như vậy vị trí thùy trên 2 phổi gặp nhiều nốt mờ nhất là 18/39 (46,1%).

Về típ mô bệnh học, tổng số ung thư sau chụp sàng lọc và sau theo dõi nốt mờ có 9 trường hợp, chúng tôi nhận thấy ung thư gặp nhiều nhất ở thùy trên phải và thùy trên trái cùng chiếm 3/9 (33,3%) trong đó ung thư biểu mô tuyến gặp nhiều nhất với 4/9 (44,4%) trường hợp và ở thùy trên phổi phải chiếm 2/9 (22,2%) trường hợp.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của các tác giả trong và ngoài nước.

Đoàn Thị Phương Lan (2015) nghiên cứu 69 bệnh nhân UTP thấy u gặp ở thùy trên phải 33,7%, thùy trên trái 26,9%, sau đó đến thùy dưới hai bên, ít gặp nhất ở thùy giữa phổi phải [96].

Cung Văn Công (2015) nghiên cứu trên 141 trường hợp UTP thấy vị trí thường gặp u nhất là thùy trên phải (32,6%) và thùy trên trái (27,7%), vị trí ít gặp u nhất là thùy giữa phải (11,3%). U phổi gặp nhiều ở thùy trên (60,3%) [97].

Theo tác giả Yang XN nghiên cứu về tỉ lệ cho các khối u của phổi ở 410 bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ nhận thấy 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 [98].

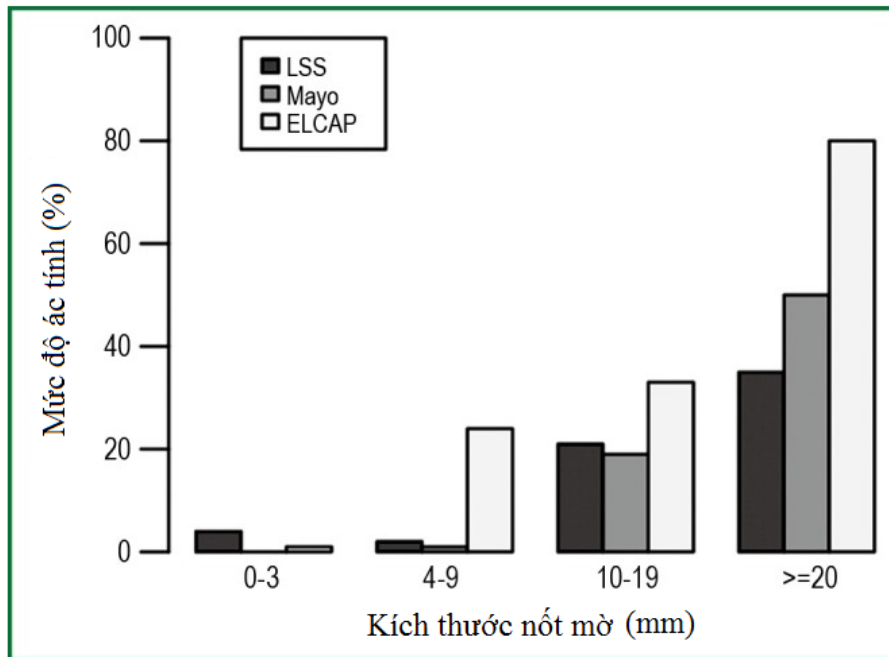
Little và cộng sự (2005) nghiên cứu tổng hợp trên 40.090 bệnh nhân UTP type không tế bào nhỏ được phẫu thuật cũng thấy tỉ lệ u xuất hiện ở thùy trên là nhiều nhất với 59,3%, thùy dưới 29,3% và thùy giữa 4,6% [99].

UTP hay gặp ở phổi phải hơn phổi trái, ưu thế ở thùy trên là kết quả đã được nhắc tới nhiều trong các nghiên cứu trong và ngoài nước. Kết quả trên cũng khẳng định phù hợp với một số nghiên cứu. Đó là vị trí nốt ở thùy đỉnh là một trong các yếu tố tiên lượng về mặt hình ảnh của nốt ác tính ở phổi (cùng với dấu hiệu bờ tua gai và đường kính u) và nó cũng được sử dụng trong một số mô hình đánh giá nguy cơ ác tính của nốt đơn độc ở phổi [93],[94],[95],[100].

4.1.4.2. Về kích thước tổn thương

Nhìn chung, nốt bất thường ở phổi có nguy cơ ác tính tỉ lệ thuận với kích thước, tổn thương kích thước càng lớn thì có nguy cơ ác tính càng cao, tổn thương > 3cm thì trên 90% là ác tính. Điều này được chứng minh trong nghiên cứu của Ann Leung và Robin Smithuis: nốt có đường kính dưới 4mm, 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% [69].

Còn theo một vài nghiên cứu khác như nghiên cứu LSS, Mayo và ELCAP khả năng ác tính càng cao nếu nốt càng lớn [100]:



Biểu đồ 4.1. Mối liên quan giữa kích thước nốt mờ và ung thư [100].

Theo Đoàn Thị Phương Lan (2015) nghiên cứu thấy các u dạng nốt < 20mm tỷ lệ ác tính 41% [96].

Trong nghiên cứu, số lượng bệnh nhân phát hiện qua chụp CLVT liều thấp có nốt mờ nhỏ chiếm đa số: với nốt mờ > 8 và ≤ 20mm là 35,9%, nốt mờ > 4 và ≤ 8mm là 23,1% và ≤ 4mm là 28,2%. Trong 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 của tổn thương có liên quan đến độ lành hay ác tính có ý nghĩa thống kê ($p = 0,006$, $r = 0.579$): kích thước càng lớn, nguy cơ ác tính càng cao.

Đường kính u phổi ác tính cũng có ảnh hưởng lớn tới tiên lượng bệnh. Khối u có đường kính nhỏ thường có tiên lượng tốt hơn. Theo Wisnivesky, khối u đường kính dưới 15mm thì tỷ lệ bệnh giai đoạn I là 54% so với 46% nếu đường kính từ 16 đến 25mm, 34% nếu đường kính từ 26 đến 35mm, 25% nếu đường kính 36 đến 45mm và 15% nếu đường kính trên 45mm [101].

Trong nghiên cứu khi chụp CLVT liều thấp phát hiện 3 trường hợp có nốt mờ từ > 20 và ≤ 30 mm và 2 trường hợp phát hiện khối mờ trên 30mm. Khi hồi cứu lại tiền sử đã chụp phim X quang phổi thường quy trước đó, chúng tôi nhận thấy có 2 trường hợp không chụp phim trong 6 tháng gần đây do đối tượng chưa có triệu chứng lâm sàng hoặc triệu chứng mờ nhạt làm bệnh nhân chưa đi khám (2 trong nhóm > 20 và ≤ 30 mm), còn lại 2 trường hợp (2 trong nhóm > 30 mm) đã được chụp phim X quang thường quy cách ngày chụp CLVT liều thấp lần lượt là 2 tháng và 3 tháng đã phát hiện tổn thương nghi viêm phổi, bệnh nhân chỉ được chỉ định dùng kháng sinh điều trị và triệu chứng ho giảm một thời gian. Còn lại 1 trường hợp trong nhóm > 20 và ≤ 30 mm không phát hiện được nốt do nằm sau bóng tim. Như vậy cho thấy khả năng khả năng bỏ sót chẩn đoán của X quang là hoàn toàn có thể xảy ra do tổn thương bị che lấp hoặc hình ảnh không rõ ràng dễ nhầm lẫn với các tổn thương lành tính khác.

4.1.4.3. Về hình dạng tổn thương

Trong 39 đối tượng có nốt mờ, đa phần có nốt mờ tròn nhẵn chiếm tỉ lệ 74,3%, bờ tua gai và hình hang lần lượt chiếm tỉ lệ là 15,4% và 10,3%. Đặc biệt 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 mối 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. Trong nhóm có hình hang, nghiên cứu cũng chỉ ra có 2 trường hợp được chẩn đoán lao phổi.

Một quan niệm khá phổ biến trong thực hành lâm sàng đó là các khối u ác tính thì thường có bờ đa thùy hoặc tua gai trong khi các khối u có tính chất lành tính thì có đường bờ tròn nhẵn. 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 [102],[103].

Theo Snoeckx A năm 2018 thấy hầu hết các u phổi ác tính đều có đường bờ hình tua gai, hội tụ mạch máu...[104]. Đoàn Thị Phương Lan (2015) thấy các u ác tính có bờ tương tự như trên trong nghiên cứu của mình chiếm 53/69 bệnh nhân (76,8%) [96].

Dấu hiệu bờ tua gai rất có giá trị trong chẩn đoán UTP, mặc dù dấu hiệu này cũng có thể gặp trong một số các tổn thương lành tính khác như viêm phổi tổ chức hóa, u lao hay trong các khối xơ hóa trong bệnh phổi silicosis. Dấu hiệu được mô tả là xuất hiện hình ảnh các dải tăng tỷ trọng mảnh từ bờ tổn thương lan ra nhu mô phổi xung quanh. Về mặt mô bệnh học, hình ảnh bờ tua gai phản ánh hiện tượng co kéo tổ chức kẽ liên tiểu thùy về phía khối u. Trong trường hợp có hiện tượng thâm nhiễm của tổ chức u ra lân cận hoặc phù, xơ hóa tổ chức kẽ, các dải tăng tỷ trọng này có thể dày hơn. Khoảng 90% các khối có bờ tua gai là tổn thương ác tính [92],[94].

4.1.4.4. Về mật độ nốt mờ

Trước đây để định nghĩa một tổn thương ở phổi, người ta thường chỉ sử dụng thuật ngữ “nốt” (cho tổn thương $\leq 3\text{cm}$) hoặc “khối” (cho tổn thương $> 3\text{cm}$). Ngày nay với việc cải tiến các thế hệ máy chụp, máy CLVT đa dãy được sử dụng phổ biến trong chẩn đoán các bệnh lý ở phổi, các tác giả còn đưa ra các thuật ngữ về mật độ tổn thương gồm: đặc hoàn toàn, đặc không hoàn toàn, trong đó các tổn thương đặc không hoàn toàn lại được chia làm hai dạng bán đặc và dạng kính mờ.

Tổn thương đặc không hoàn toàn được định nghĩa là tổn thương gồm cả thành phần tỷ trọng mô mềm lẫn kính mờ (tỷ trọng cao hơn nhu mô phổi lân cận nhưng lại thấp hơn tỷ trọng mạch máu) và được chia làm hai loại chính là

bán đặc (có cả phần đặc và kính mờ) và kính mờ hoàn toàn. Tổn thương bán đặc hay gặp trong các ung thư giai đoạn sớm [105].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có nốt đặc hoàn toàn và nốt đặc không hoàn toàn chiếm tỉ lệ sắp xỉ nhau là 51,3% và 48,7%. Bệnh nhân có tổn thương dạng kính mờ trên cửa sổ trung thất hầu như không quan sát thấy. 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%) và trong nhóm không ung thư có 10 đối tượng thì có 2 ca lao, còn lại có tới 8/10 đối tượng có nốt đặc không hoàn toàn và nốt đặc hoàn toàn kết quả giải phẫu bệnh không ung thư và đang được theo dõi sát sự thay đổi của những nốt mờ này.

Một dạng tổn thương đặc biệt khác trong UTP là tổn thương dạng hang, trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ gặp tổn thương dạng hang rất thấp chỉ 4/39 (10,3%) trong đó có 1 ca phát hiện UTP. Theo một số tác giả, độ dày thành hang có thể giúp định hướng chẩn đoán tính chất lành ác của tổn thương. Các tổn thương dạng hang có thành dày trên 4mm thì khả năng ác tính cao hơn trong khi các tổn thương có thành dày dưới 4mm thì tổn thương là lành tính thấp hơn [106].

4.1.5. Đặc điểm về liều hiệu dụng

Hàng ngày tất cả mọi người đều tiếp xúc với các nguồn bức xạ tự nhiên khác nhau, tại Mỹ người ta chứng minh được mỗi năm con người phải tiếp xúc với nguồn bức xạ khoảng 3-5 mSV [7]. Trong y học, việc chẩn đoán bệnh sẽ khó khăn nếu không sử dụng nguồn phóng xạ đặc biệt là tia X. 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 [7]. 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.

Trong tổng số 15 trường hợp có kích thước trên 4mm chụp theo dõi sau 3 tháng, chúng tôi nhận thấy có 33,3% (5/15 ca) nốt mờ phát hiện trên chụp CLVT liều thấp không thấy trên chụp CLVT theo dõi, 40% (6/15 ca) nốt mờ không thay đổi kích thước. Đặc biệt gặp 26,7% (4/15 ca) có nốt mờ ở phổi có tăng kích thước. Khi chụp theo dõi sau 6 tháng cho 19 trường hợp tiếp theo, kết quả cho thấy có tới 9/19 trường hợp (47,4%) không thấy nốt, 9/19 trường hợp (47,4%) nốt không thay đổi và có 1/19 trường hợp (5,2%) nốt tăng kích thước.

Khi phân tích nhóm kích thước nào có sự thay đổi khi chụp CLVT theo dõi sau 3, 6 tháng chúng tôi nhận thấy:

Khi chụp CLVT theo dõi sau 3 tháng: ở nhóm > 4 và ≤ 8 mm, có 9 trường hợp phát hiện nốt không canxi hóa sau chụp CLVT liều thấp chỉ có 8 trường hợp được chụp theo dõi (1 trường hợp từ chối theo dõi), có 4/8 trường

hợp không thấy nốt sau chụp kiểm tra và cũng có 4/8 trường hợp nốt không thay đổi kích thước. Ở nhóm > 8 và ≤ 20 mm, có 9 trường hợp có nốt không canxi hóa phát hiện trên chụp CLVT liều thấp chỉ có 6 trường hợp được chụp theo dõi (3 trường hợp từ chối theo dõi), chỉ có 1 trường hợp không thấy nốt sau chụp theo dõi, có tới 3/6 trường hợp nốt tăng kích thước và ở nhóm > 20 và ≤ 30 là 1 trường hợp tăng kích thước.

Khi chụp CLVT theo dõi sau 6 tháng, ở nhóm ≤ 4 mm, có 11 trường hợp phát hiện nốt không canxi hóa sau chụp CLVT liều thấp, có tới 8/11 trường hợp không thấy nốt sau chụp theo dõi, 3/11 trường hợp không thay đổi kích thước và không phát hiện trường hợp nào tăng kích thước. Ở nhóm > 4 và ≤ 8 mm, có 1/4 trường hợp không thấy nốt, 2/4 trường hợp nốt không thay đổi kích thước. Tuy nhiên ở nhóm > 4 và ≤ 8 mm này, chúng tôi gặp $\frac{1}{4}$ trường hợp nốt tăng kích thước, kết quả giải phẫu bệnh là viêm mạn tính.

Khi phát hiện nốt mờ sau chụp CLVT liều thấp, tất cả các đối tượng không có triệu chứng lâm sàng được theo dõi thông thường, các đối tượng có triệu chứng lâm sàng có biểu hiện viêm nhiễm được điều trị một đợt kháng sinh, trong số 14 đối tượng không thấy nốt mờ sau chụp CLVT theo dõi sau 3-6 tháng, các nốt mờ nhỏ dưới 8mm, có tới 8 trường hợp có triệu chứng lâm sàng: ho khan, khàn tiếng, sốt... 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 [69].

Nghiên cứu của Ann Leung và Robin Smithuis: nốt có đường kính dưới 4mm, khả năng ác tính là 0%, nốt có đường kính từ 4-7mm, khả năng ác tính chỉ là 1% [69]. 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 ≤ 8 mm chỉ nên theo dõi sau 6,12 tháng [29],[68].

Mức độ ác tính càng cao khi tổn thương càng lớn. Do đó, về vấn đề kiểm soát theo dõi các tổn thương phổi, theo dõi sự thay đổi kích thước để có biện pháp can thiệp kịp thời là rất quan trọng, đặc biệt là các nốt đặc hoàn toàn đã được đề cập đến trong y văn từ lâu. Tuy nhiên việc kiểm soát theo dõi các tổn thương đặc không hoàn toàn thì mới được chú ý đến trong thời gian gần đây, chủ yếu do tần suất xuất hiện của các tổn thương này trong các nghiên cứu về sàng lọc sớm UTP bằng CLVT. Trong nghiên cứu ELCAP (Early Lung Cancer Action Project), Henschke và cộng sự (2002) nhận thấy trong số các nốt đơn độc tại phổi được phát hiện, tần suất xuất hiện của các nốt đặc không hoàn toàn là 19%, khi chia thành hai nhóm bán đặc và kính mờ, các tác giả thấy tỉ lệ ác tính của các nốt bán đặc là 63% so với 18% của các nốt dạng kính mờ [107]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ ác tính của nốt đặc không hoàn toàn là 22,2%.

Nhìn chung việc chẩn đoán tính chất lành ác của một tổn thương đặc không hoàn toàn trên CLVT là rất khó khăn nếu chỉ dựa vào đặc điểm hình ảnh bởi tổn thương dạng này có thể gặp trong nhiều bệnh lý khác bên cạnh các bệnh lý khối u như viêm hay xuất huyết [38]. Tuy nhiên đối với các nguyên nhân không phải u, tổn thương thường có xu hướng thoái triển theo thời gian. Ngược lại, các tổn thương ổn định và tăng kích thước theo thời gian lại có xu hướng ác tính cao. Do đó việc theo dõi thay đổi về kích thước theo thời gian là rất quan trọng đối với các tổn thương đặc không hoàn toàn [108],[109].

Theo dõi thay đổi kích thước của khối u với các tổn thương đặc đơn độc ở phổi không phải vấn đề mới. Tiêu chuẩn kinh điển đã được đưa ra để áp dụng trong lâm sàng trong chẩn đoán tính ác tính là thời gian nhân đôi thể tích u từ 20 - 400 ngày do đa số các tổn thương do viêm hoặc nhiễm trùng đều có thời gian nhân đôi thể tích dưới 20 ngày, trong khi các tổn thương có thời gian nhân đôi trên 400 ngày đa phần là lành tính [110]. Nghiên cứu của Hasegawa và cộng sự nhận thấy thời gian nhân đôi thể tích của nốt đặc là 189 ngày [111], còn theo Yip R, thời gian nhân đôi thể tích của nốt đặc là 240 ngày [112]. Tuy nhiên giới hạn nói trên lại không áp dụng được đối với các nốt bán đặc, một số nghiên cứu đã chỉ ra thời gian nhân đôi kích thước của các nốt bán đặc ác tính có thể lên tới 1346 ngày như trong nghiên cứu của Aoki và cộng sự (2000) [113]. Cũng theo nghiên cứu của Hasegawa và cộng sự nhận thấy thời gian nhân đôi thể tích của nốt kính mờ là 813 ngày [111].

Không giống như trong các nốt đặc, sự phát triển của khối u chỉ liên quan chủ yếu tới kích thước tổn thương, đối với các nốt bán đặc, sự phát triển của u còn phụ thuộc vào sự thay đổi tỷ trọng cũng như thay đổi về tỉ lệ và kích thước của phần tổ chức đặc nếu có. Trong nghiên cứu của Kakinuma và cộng sự (2004) và nghiên cứu của Yankelevitz DF (2015), các tác giả nhận thấy có sự tăng lên về tỷ trọng của vùng tổn thương cũng như tăng về kích thước và tỉ lệ của thành phần đặc trong các nốt đặc không hoàn toàn ác tính theo thời gian. Các tác giả kết luận việc áp dụng các đặc điểm nói trên trong theo dõi sẽ giúp phát hiện các nốt ác tính [114],[115]. Revel và cộng sự (2006) cho biết sử dụng phần mềm đo thể tích u thay cho đo đường kính cũng là phương pháp chính xác để đánh giá sự thay đổi thể tích u, giúp phân biệt các tổn thương lành tính và ác tính, ngay cả trong trường hợp tổn thương là nốt đặc không hoàn toàn [116].

Vận dụng các đặc tính thay đổi của các nốt để xem xét chọn thời điểm chụp kiểm tra hợp lý là điều quan trọng. Theo nghiên cứu của Callister ME và cộng sự năm 2015 khuyến cáo khi muốn đánh giá sự thay đổi nốt mờ bằng đo thời gian nhân đôi thể tích với nốt dưới 6mm là sau 1 năm tốt hơn sau 3 tháng [117], với riêng nốt bán đặc có kích thước bất kỳ nếu cần sẽ theo dõi sự thay đổi phần đặc là chủ yếu và thường sau 1 năm [115]. Còn với kích thước trên 8mm thường sau ít nhất 3 tháng cần kiểm tra lại [73],[78]. Tuy nhiên theo chúng tôi vẫn phải dựa thêm vào hình thái và vị trí nốt mờ để quyết định chọn thời điểm kiểm tra.

Trong nghiên cứu của chúng tôi sau chụp CLVT theo dõi lần 1 phát hiện thêm 2 ca ung thư. Trong 2 ca ung thư này, 1 ca được phát hiện sau 80 ngày (gần 3 tháng) kể từ ngày phát hiện nốt mờ khi chụp CLVT liều thấp, 1 ca phát hiện sau 90 ngày (3 tháng) khi sinh thiết lần 2 khi nốt mờ đã thay đổi kích thước to hơn trước. Điều này phần nào khẳng định lại được chọn thời điểm sinh thiết của các khuyến cáo trước đó là hợp lý và cũng để hạn chế chụp theo dõi nhiều lần, vừa có chẩn đoán chính xác để tránh bỏ sót hoặc có định hướng phẫu thuật sớm nếu điều kiện cho phép.

4.2.2. Phương pháp tiếp cận nốt mờ

Trong nghiên cứu chúng tôi sử dụng 3 phương pháp chẩn đoán bản chất của tổn thương phổi gồm: NSPQ, STXTN và phẫu thuật chẩn đoán.

NSPQ là xét nghiệm thường thực hiện khi phát hiện tổn thương phổi ở trung tâm (do khả năng đưa ống soi đến phế quản thùy) giúp quan sát trực tiếp tổn thương trong lòng phế quản và xác định tổn thương, bên cạnh đó NSPQ còn sinh thiết tổn thương hay chọc sinh thiết xuyên thành phế quản khi có chèn ép. Một số trường hợp, không xác định được bản chất tổn thương đôi lúc thầy thuốc còn thực hiện NSPQ kèm chải rửa niêm mạc hay lấy dịch trong

lòng phế quản làm tế bào học đối với những tổn thương ở phân thùy hoặc hạ phân thùy khi không có phương tiện khác chẩn đoán mô học.

Trong nghiên cứu của chúng tôi các đối tượng thu nhận đa số là các tổn thương phổi nhỏ nằm ở ngoại biên, vì thế việc xác định sớm đúng bản chất của tổn thương để điều trị là rất quan trọng. 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 đối tượng 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. NSPQ thật sự hữu ích cho các u phổi lớn thể trung tâm, kém hơn ở ngoại vi. Tác giả Rivera MP nhận thấy nếu tổn thương phổi ở trung tâm thì khả năng lấy mẫu qua NSPQ có thể đạt đến 88%, ngược lại với tổn thương ngoại vi khả năng lấy mẫu sẽ giảm đi [118]. Tại Việt Nam với những máy NSPQ thông thường hiện nay không thể tiếp cận được với tổn thương phổi nốt nhỏ nằm sát thành ngực. Trên thế giới, tại các khoa hô hấp, người ta chỉ có thể sử dụng các ống soi phế quản mềm có đường kính ngoài từ 3-6 mm và kênh thủ thuật từ 1,2 – 3,2 mm để có thể quan sát và lấy mẫu bệnh phẩm. Từ khí quản ra đến tiểu phế quản có sự phân nhánh nhỏ dần, việc quan sát và sinh thiết các thương tổn chỉ có thể đạt đến phế quản phân nhánh thứ 5 với đường kính phế quản trung bình khoảng 3mm, giúp quan sát được trên 70% các trường hợp ung thư phế quản phổi. Nếu các thương tổn ở các thế hệ phế quản xa hơn, việc sinh thiết qua NSPQ có phần hạn chế và không thể thực hiện được [119]. Đối với tổn thương phổi ngoại biên, cấu trúc phế quản thường không nhìn thấy được.

Phương pháp STXTN bằng kim có thể khắc phục yếu tố này và có thể hỗ trợ cho NSPQ cùng phối hợp chẩn đoán cho bệnh nhân một cách toàn diện.

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. Nhiều thầy thuốc chuyên khoa lồng ngực đã coi STXTN bằng kim như là một thủ thuật chẩn đoán đầu tiên đối với các tổn thương trong trung thất hoặc trong phổi đặc biệt những tổn thương phổi ở ngoại vi hay những nốt nhỏ [52],[53]. Ưu điểm của phương pháp STXTN có thể biết được tỷ trọng khối u và sinh thiết tiến hành trong cùng một lần. Sinh thiết được khối u không thấy được trên màn huỳnh quang hoặc chỉ nhìn thấy trên một bình diện. Có thể nhìn thấy trực tiếp những kén khí và mạch máu liên quan. Chụp có thuốc cản quang cho phép phân biệt được trung tâm khối u và vùng phổi viêm xung quanh do phế quản vùng đó bị tắc nghẽn. Có thể xác định được vị trí của đầu kim trong khối u. Các khối u có hang thì sinh thiết dưới chụp CLVT rất tốt vì cho phép kim sinh thiết vào thẳng khối u và sinh thiết ở vùng thành hang tránh được lòng hang. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kim sinh thiết Trucut 20G, có khả năng lấy mẫu bệnh phẩm tốt và lấy được nhiều mảnh, 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. So với kết quả nghiên cứu về STXTN khác thì tỉ lệ phát hiện ung thư trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn, có thể do các nốt mờ trong nghiên cứu đa phần là các nốt nhỏ, khả năng ác tính thấp hơn.

Nghiên cứu của Xu C và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 248 bệnh nhân có nốt mờ phổi, kết quả chẩn đoán ác tính là 174/248 (70,1%) và tổn thương lành tính là 74/248 (29,9%) [120].

Kết quả nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Lan, tác giả đã dùng kim Trucut 20G, hiệu quả chẩn đoán là 69% [92].

Theo Nguyễn Tiến Dũng (2012), hiệu quả chẩn đoán là 88% [121].

Như vậy với tổn thương nốt mờ phổi, STXTN có vai trò quan trọng hơn NSPQ trong chẩn đoán bản chất tổn thương. Nghiên cứu của Bhatt KM và cộng sự cũng khẳng định vấn đề này khi nghiên cứu ở 149 đối tượng được STXTN và 146 đối tượng được NSPQ kết hợp sinh thiết xuyên vách phế quản, kết quả khả năng chẩn đoán của STXTN và NSPQ lần lượt là 88% và 66% [122]. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu đã chỉ ra các tổn thương nốt ở phổi đa phần là tổn thương lành tính (lao, vi khuẩn, virus, nấm...), nên theo chúng tôi vẫn rất cần thiết NSPQ trước đặc biệt tại Việt Nam có tỉ lệ mắc lao phổi khá cao để lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm về vi khuẩn học, đồng thời nếu được sẽ sinh thiết làm mô bệnh học, nếu chưa chẩn đoán xác định được với các nốt nghi ngờ sẽ thực hiện STXTN sau.

Một phương pháp nữa được thực hiện trong nghiên cứu là phẫu thuật, 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. Trong nghiên cứu có 1/19 trường hợp khi kết quả mô bệnh học sau STXTN lần 1 có kết quả viêm mạn tính (STXTN lần 2 không thực hiện được do bệnh nhân không hợp tác) tổn thương vẫn nghi ngờ ác tính (bờ tua gai và ngấm thuốc cản quang mạnh, tỉ trọng trên 40 HU) được phẫu thuật để chẩn đoán và kết quả mô bệnh học là ung thư.

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 ở vùng Somme của Pháp khi nghiên cứu trên 516 bệnh nhân được chụp CLVT liều thấp, kết quả có 37 ca có nốt mờ không canxi hóa

(7,1%) và có 11/516 trường hợp ung thư (2,1%) [10]. Nghiên cứu của Janelle V. Baptiste ở 3880 đối tượng hút thuốc trên 30 bao-năm phát hiện 84/3880 (2,2%) ca UTP [77]. Có thể do các nghiên cứu này đối tượng nghiên cứu hút thuốc kéo dài và số lượng lớn nên nguy cơ UTP cao.

So với kết quả nghiên cứu về chụp CLVT liều thấp của bệnh viện Mayo Clinic Trung tâm ung thư quốc gia Nhật [74],[76], có tỉ lệ phát hiện ung thư lần lượt là 0,87% khi nghiên cứu trên 1611 đối tượng và 1,4% khi nghiên cứu trên 1520 đối tượng thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Sở dĩ kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác theo chúng tôi có thể ngoài lý do chọn đối tượng nghiên cứu ở tại viện là những đối tượng tuổi cao, nhiều bệnh và có nhiều nguy cơ, khác với các nghiên cứu ở Trung tâm ung thư Nhật và Mayo Clinic chọn bệnh nhân ở cộng đồng và độ tuổi còn khá trẻ trên 40, hơn nữa các đối tượng đều hút thuốc nhưng số lượng thuốc hút cũng không nhiều như nghiên cứu của chúng tôi.

Theo dõi định kì các đối tượng có nốt mờ đã được phát hiện nhưng chưa rõ chẩn đoán bằng CLVT thường quy, 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 [123], trong số được kiểm tra trong nghiên cứu MILD này có tới 87% các nốt mờ là âm tính. Sự khác nhau về tỉ lệ phát hiện ung thư khi chụp theo dõi trong 2 nghiên cứu này có thể trong nghiên cứu của chúng tôi 2 trường hợp phát hiện ra ung thư có đường kính nốt mờ trên 15mm lớn hơn so với đường kính nốt mờ khi theo dõi trong nhóm nghiên cứu MILD. Như vậy, tỉ lệ phát hiện bệnh UTP sau chụp sàng lọc và sau chụp theo dõi là 9/389 trường hợp (2,3%).

Trong kết quả nghiên cứu, chúng tôi cũng phát hiện thêm 5 trường hợp là lao phổi (2 trường hợp u lao), các bệnh nhân này đã được điều trị nội khoa

với thuốc chống lao và qua theo dõi tổn thương trên X quang có nhỏ đi, các triệu chứng được cải thiện.

Về phân loại mô bệnh học, trong 9 trường hợp ung thư thì chủ yếu gặp ung thư biểu mô tuyến 4 trường hợp, ung thư biểu mô tế bào vảy 2 trường hợp, 1 trường hợp ung thư biểu mô tế bào lớn và 1 trường hợp ung thư biểu mô tít kém biệt hóa và 1 trường hợp u lympho Hodgkin. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống một loạt các kết quả nghiên cứu khác về UTP gần đây đều cho thấy tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến ngày càng nhiều. Theo nghiên cứu của Bệnh viện phổi Trung ương (2015) khi nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật tiên tiến trong sàng lọc, chẩn đoán sớm và điều trị đích ung thư phế quản tại Việt Nam trên 1050 đối tượng bằng NSPQ huỳnh quang cho thấy ung thư biểu mô tuyến chiếm phần lớn 41,4%, tiếp đến là ung thư biểu mô tế bào vảy 16,1% [49]. Theo nghiên cứu ở vùng Somme, kết quả mô bệnh học có 8 ca ung thư biểu mô tuyến, 1 ca ung thư biểu mô tế bào vảy, 1 ca carcinoide và 1 ca ung thư tế bào nhỏ [10]. Theo nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Lan (2015) khi nghiên cứu giá trị của sinh thiết cắt xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp CLVT trong chẩn đoán các tổn thương dạng u ở phổi, kết quả cho thấy trong 61 trường hợp được chẩn đoán UTP thì ung thư biểu mô tuyến chiếm 95% [96].

4.2.4. Xếp loại TNM và phân giai đoạn UTP theo TNM 8 trên CLVT

Chúng tôi đánh giá giai đoạn của 8 bệnh nhân được chẩn đoán UTP theo phân loại TNM của IASLC phiên bản 8.

4.2.4.1. Giai đoạn u

T được định nghĩa dựa trên kích thước và mức độ lan rộng, xâm lấn của khối u nguyên phát. Trong phiên bản VIII, giai đoạn u gồm T1 (T1a, T1b, T1c), T2 (T2a, T2b), T3 và T4 được phân chia rất kỹ thành các nhóm nhỏ khác nhau: 1cm, 2cm, 3cm, 5cm và 7cm.

CLVT vẫn đóng vai trò rất quan trọng trong việc đánh giá giai đoạn u với các bệnh nhân UTP. Hiện nay chụp CLVT rất phổ biến và có thể được thực hiện ở nhiều trung tâm y tế. CLVT cung cấp những hình ảnh trên mặt cắt ngang 2D với độ chi tiết rất cao và giúp cho việc đo đạc và phân loại u rất dễ dàng [124]. Đặc biệt với các thế hệ máy đa dãy đầu thu hiện nay độ phân giải cao hơn kết hợp kỹ thuật tái tạo, dựng ảnh đa hướng đã giúp làm tăng độ chính xác trong đánh giá kích thước T và vấn đề chẩn đoán các tổn thương xâm lấn thành ngực, trung thất hoặc lan tràn qua rãnh liên thùy [125]. CLVT có thể cung cấp các thông tin giúp cho vấn đề lựa chọn can thiệp phẫu thuật trong điều trị UTP. Việc áp dụng các phần mềm xử lý ảnh sau chụp như nội soi ảo, đo thể tích u... càng làm tăng giá trị của CLVT đa dãy trong chẩn đoán và theo dõi UTP.

Dựa theo cách phân loại này, trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy khi bệnh nhân được chẩn đoán sau chụp CLVT liều thấp phát hiện khối u có T1 là 3/6 (49,9%), khối u có T2, T3 và T4 đều là 1/6 (16,7%). Sau chụp CLVT theo dõi, khối u có T1 là 3/8 (37,5%), khối u có T2 là 2/8 (25%) và khối u có T3 là 1/8 (12,5%) và khối u có T4 là 2/8 (25%). Nghiên cứu cũng ghi nhận thấy có 1 trường hợp có T4 khi phát hiện ra nốt khác thùy cùng bên với u nguyên phát ở bệnh nhân theo dõi chưa được chẩn đoán sau chụp CLVT liều thấp.

4.2.4.2. Phân độ N

Phân độ N trong TNM 8 của khối u được chia làm 5 mức: N0 không di căn hạch vùng, N1 di căn hạch quanh phế quản và/hoặc hạch rốn phổi cùng bên, N2 di căn hạch trung thất cùng bên và/hoặc hạch dưới carina và N3 di căn hạch trung thất đối bên và hoặc hạch thượng đòn.

Chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang vẫn là phương pháp chẩn đoán được sử dụng phổ biến nhất trong đánh giá hạch lớn trung thất có khả năng là hạch thứ phát ở các bệnh nhân UTP do giá rẻ, tính phổ biến, kết hợp khả năng

đánh giá giai đoạn u (T) kết hợp. Tiêu chuẩn chẩn đoán hạch thứ phát trung thất phổ biến nhất là đường kính trục ngắn của hạch >10mm, tiêu chuẩn này được áp dụng rộng rãi trong nhiều nghiên cứu khác nhau. Mặc dù vậy giá trị CLVT còn nhiều hạn chế trong chẩn đoán hạch di căn trung thất. Nhược điểm căn bản của CLVT đó là chỉ có thể đánh giá về hình thái và kích thước hạch mà không đánh giá được tính chất chuyển hóa của hạch dẫn tới tỉ lệ âm tính giả và dương tính giả cao. Trong nghiên cứu phân tích của Volterrani L và cộng sự (2011) các tác giả cho thấy độ nhạy của CLVT khi đo 1 tiêu chí kích thước hạch có độ nhạy 64%, độ đặc hiệu 61%, giá trị dự báo dương tính 87% và giá trị dự báo âm tính 40% trong đánh giá phân độ hạch trung thất trong UTP [126]. Nghiên cứu phân tích của Jacob Gelberg và cộng sự (2014) khi chụp CLVT ngược đánh giá hạch trung thất chỉ ra độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp là 55 và 81% [127].

Trong số các mức phân nhóm trên, hạch N2 là phức tạp nhất do nó gồm nhiều nhóm khác nhau từ các nhóm trung thất trên (2R, 2L, 3A, 3P, 4R, 4L) cho tới các nhóm trung thất dưới (7,8,9) cũng như các hạch cửa sổ chủ phổi và cạnh động mạch chủ (5, 6). Các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân UTP có nhiều nhóm hạch N2 hơn có thời gian sống thêm ngắn hơn so với các bệnh nhân chỉ có một nhóm hạch N2 [128].

Hiện nay chụp PET hoặc PET/CT được khuyến cáo áp dụng cho tất cả các bệnh nhân UTP có dự kiến phẫu thuật. Giá trị của PET trong chẩn đoán phân độ hạch trung thất đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu. So với CLVT, PET có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn trong đánh giá hạch trung thất, lần lượt là 80% và 88% [127],[129]. Khi kết hợp với CT, PET/CT có thể đạt tới giá trị chẩn đoán còn cao hơn. Theo Jacob Gelberg và cộng sự (2014) thì độ nhạy của kỹ thuật là 62% và độ đặc hiệu là 90%. So với PET thì PET/CT cho kết quả về độ chính xác, độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn, còn

với chụp CLVT thì độ nhạy và độ đặc hiệu chỉ là 50% và 81%. Theo Sheikhabaei S (2017) thì độ nhạy của PET-CT vượt trội so với chụp CLVT ngực trong việc phát hiện di căn vùng và di căn xa, trong khi đó có độ đặc hiệu tương đương [127],[130].

Tuy nhiên PET-CT cũng có một số nhược điểm, các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ dương tính giả của PET-CT tăng lên ở các vùng dịch tể của một số nhóm bệnh u hạt (như sarcoidosis), ở bệnh nhân nhiễm HIV hoặc nhiễm nấm. Ở các đối tượng này thường có tăng chuyển hóa trong hạch dẫn tới dương tính giả trong chẩn đoán di căn hạch, và đôi khi có thể làm mất cơ hội phẫu thuật của người bệnh [131]. Một số UTP có mức độ biệt hóa thấp như ung thư phế quản – phế nang cũng thường cho kết quả âm tính trên PET-CT [132]. Vì lý do trên mà hiện nay chưa có phương pháp chẩn đoán không xâm nhập nào là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá hạch trung thất ở các bệnh nhân UTP. Hiện tại sinh thiết hạch qua nội soi trung thất hoặc siêu âm áp sát kết hợp khi NSPQ làm giải phẫu bệnh vẫn là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán.

Trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần bệnh nhân phát hiện ung thư chưa phát hiện di căn hạch vùng (N0), còn lại các bệnh nhân có N1, N2, N3 chiếm tỉ lệ đều là 12,5%.

4.2.4.3. Phân độ M

Trong nghiên cứu chúng tôi chưa phát hiện được trường hợp nào di căn xa. Theo nhiều các nghiên cứu khác về UTP, tỉ lệ bệnh nhân khi phát hiện UTP ở giai đoạn di căn xa là khá cao. Theo nghiên cứu của Cung Văn Công (2015) có tới 50% bệnh nhân đã ở giai đoạn di căn xa [97].

Việc tầm soát di căn xa còn nhiều tranh cãi, một số tác giả cho rằng việc tầm soát di căn xa chỉ nên được đặt ra khi bệnh nhân có những dấu hiệu lâm sàng nghi ngờ gây ra bởi tổn thương di căn, một số tác giả khác khuyến cáo chụp CLVT và PET-CT là cần thiết cho việc đánh giá giai đoạn [132]. Tuy

nhiên trong nhiều trường hợp khi chưa có biểu hiện lâm sàng nhưng trên hình ảnh học đã thấy dấu hiệu của di căn như di căn tuyến thượng thận, não... Theo chúng tôi với những trường hợp UTP mà tổn thương còn nhỏ có khả năng phẫu thuật thì vấn đề tầm soát di căn càng được đặt ra để có định hướng phẫu thuật hay điều trị nội khoa cho hiệu quả nhất.

Các phương tiện để đánh giá phân độ M không xâm nhập gồm chụp CLVT, cộng hưởng từ, xạ hình xương và PET/CLVT được sử dụng để đánh giá khối u nguyên phát cũng như phát hiện các tổn thương thứ phát ở gan, lách, thượng thận, xương là chủ yếu.

4.2.4.4. Giai đoạn ung thư

Việc chẩn đoán sớm và đánh giá chính xác giai đoạn UTP có vai trò rất quan trọng trong việc thiết lập điều trị, lựa chọn phương pháp điều trị ban đầu phù hợp với mục đích giảm các triệu chứng do UTP gây ra và kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh. Với mục đích phát hiện UTP, đặc biệt là mong muốn phát hiện sớm khi chụp CLVT liều thấp cho các đối tượng có nguy cơ cao, chúng tôi nhận thấy 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. So với các nghiên cứu khác, tuy khác nhau về các kết quả nghiên cứu do cách chọn đối tượng nghiên cứu khác nhau nhưng nhìn chung các nghiên cứu đều chỉ ra về khả năng phát hiện sớm UTP của phương pháp chụp CLVT liều thấp. Nghiên cứu ELCAP, tác giả Henschke và cộng sự đã nghiên cứu 1000 ca hút thuốc trên 10 bao-năm, các trường hợp trong nhóm nghiên cứu này đã được chụp CLVT liều thấp và chụp X quang phổi thường quy hàng năm trong 2 năm. Ở 27 bệnh nhân được phát hiện UTP (2,7%), 23 ca (85%) ở giai đoạn I

và 83% những ca ở giai đoạn I này không phát hiện được trên X quang thường quy [8].

Nghiên cứu ở vùng Somme thuộc Haut de France, có 516 ca được chụp CLVT liều thấp, kết quả phát hiện 11 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 [10].

Nghiên cứu của Janelle V. Baptiste và cộng sự về chụp CLVT liều thấp phát hiện sớm UTP trong thời gian 2 năm (2013-2015) ở 3880 đối tượng có độ tuổi trung bình 65 ± 5 , hút thuốc ≥ 30 bao-năm, kết quả phát hiện 84 ca UTP, trong đó 60,7% ở giai đoạn N0M0, 14,3% giai đoạn NxM1 [77].

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 A, khi phẫu thuật có thể loại bỏ được khối u. Hơn nữa qua phẫu thuật có khả năng bóc tách hạch nếu có, lấy mẫu bệnh phẩm làm xét nghiệm đối chiếu với kết quả sinh thiết và mẫu bệnh phẩm đủ lớn để làm một số xét nghiệm chuyên sâu khác như xét nghiệm đột biến gen, hóa mô miễn dịch... để có hướng xử trí thích hợp. Trong nghiên cứu có 3 bệnh nhân được chẩn đoán sớm UTP được phẫu thuật. 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 Henschke và cộng sự trên 31.576 trường hợp từ 1993 đến 2005, có 484 ca UTP được phát hiện ở giai đoạn I khi chụp CLVT liều thấp, tỷ lệ sống 10 năm sau phẫu thuật ước tính khoảng 88% [9]. 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% [133]. 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 (6 trường hợp), kết quả sau điều trị khả quan, khối u nhỏ lại, xơ hóa.

Khi đánh giá thời gian sống thêm, do nghiên cứu chưa đủ dài nên chưa đánh giá được thời gian sống thêm của các bệnh nhân đã được chẩn đoán UTP sau 5,10 năm. Tuy vậy, tất cả các bệnh nhân này hiện vẫn khỏe mạnh và đang được theo dõi định kỳ.

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. Mục tiêu của sàng lọc là nhằm phát hiện những tổn thương nhỏ tại phổi ở những đối tượng có nguy cơ cao để theo dõi, chẩn đoán và điều trị sớm. Nguyên tắc cơ bản và quan trọng trong sàng lọc ung thư là phương pháp sàng lọc phải có tác dụng tìm ra những dấu hiệu sớm của bệnh ung thư và phải đảm bảo các yêu cầu sau: phương pháp hạn chế tối đa các kết quả âm tính giả, dương tính giả, dễ sử dụng, không gây phiền toái nguy hiểm trong quá trình sàng lọc và giá thành không quá cao [134].

Giải phẫu bệnh được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán các tổn thương ở phổi, cho phép chẩn đoán xác định và định hướng cho điều trị cũng như tiên lượng bệnh. Kết quả giải phẫu bệnh có thể kiểm tra được kết quả của các phương pháp khác như chẩn đoán lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh... Ngoài ra chúng tôi còn đánh giá khả năng ác tính hay lành tính của tổn thương sau kết quả chụp CLVT liều thấp như những nốt canxi hóa hoàn toàn khả năng lành tính cao, hoặc qua chụp theo dõi nếu những nốt mờ kích thước không thay đổi hoặc giảm kích thước hoặc tổn thương xơ hóa co nhỏ lại hay bay mất sau điều trị thông thường thì thường là tổn thương lành tính.

Do đó, để đánh giá hiệu quả của phương pháp sàng lọc, chúng tôi xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính của phương pháp đã sử dụng trong nghiên cứu với xét nghiệm mô bệnh học, qua theo dõi tổn thương, qua hình ảnh học (tổn thương canxi hóa hoàn toàn) hay qua điều trị.

Việc kiểm định phương pháp sàng lọc của nghiên cứu của chúng tôi qua kết quả mô bệnh học từ các mẫu bệnh phẩm qua sinh thiết xuyên thành ngực hoặc qua phẫu thuật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi chụp CLVT liều thấp cho 389 đối tượng phát hiện 39 nốt mờ không canxi hóa, 19 nốt có chỉ định sinh thiết phát hiện 6 ca UTP sau chụp sàng lọc, 1 ca u lympho Hodgkin. Tỷ lệ phát hiện ung thư là 7/389 (1,8%), trong đó khả năng phát hiện sớm ung thư ở giai đoạn I đến giai đoạn IIIA là 6/8 (75%). Một loạt các nghiên cứu khác trên thế giới đã đề cập cũng đã chỉ ra tỷ lệ phát hiện UTP và khả năng phát hiện sớm căn bệnh này bằng chụp CLVT liều thấp.

Sau khi có kết quả 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 phát hiện có 100% trường hợp có kết quả chẩn đoán xác định ung thư có tổn thương nốt mờ không canxi hóa trên chụp CLVT liều thấp, 81,7% trường hợp không ung thư và không có tổn thương trên CLVT liều thấp, 9,1% trường hợp có tổn thương nốt mờ không canxi hóa trên chụp CLVT liều thấp được chẩn đoán xác định bệnh, 100% trường hợp không có nốt mờ trên chụp CLVT liều thấp không có bệnh. Nghiên cứu của Church TR và cộng sự khi so sánh và tìm hiểu về độ nhạy và độ đặc hiệu của chụp CLVT liều thấp, kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu của chụp CLVT liều thấp lần lượt là 93,8% và 73,4% (X quang phổi là 73,5% và 91,3%) [135]. Nghiên cứu của Janelle V. Baptiste và cộng sự về chụp CLVT liều thấp phát hiện sớm UTP trong thời gian 2 năm (2013-2015) ở 3880 đối tượng có độ tuổi trung bình 65 ± 5 , hút thuốc ≥ 30 bao-năm, kết quả phát hiện 84 ca UTP. Nghiên cứu chỉ ra độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp chụp CLVT liều thấp là 97,6% và 90,8%, giá trị dự báo dương tính là 19,5% và giá trị dự báo âm tính là 99,9% [77].

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.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nhóm đối tượng nghiên cứu có tổn thương nốt mờ không canxi hóa trên chụp CLVT liều thấp được chẩn đoán xác định ung thư là 9,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Sự khác biệt này thực ra không nói lên được giá trị của chụp CLVT liều thấp trong sàng lọc chẩn đoán sớm UTP. Để khẳng định giá trị của chụp CLVT liều thấp, giá trị độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính đã được kiểm định và cho giá trị tuần tự là 100%; 81,7%; 9,1% và 100%. Giá trị độ nhạy, độ đặc hiệu này khẳng định giá trị về mặt kỹ thuật của chụp CLVT liều thấp trong sàng lọc UTP. Mặc dù giá trị tiên đoán dương (khả năng mắc bệnh) chỉ là 9,1%. Đây thực sự là kết quả có giá trị trong sàng lọc UTP.

Chẩn đoán sớm UTP luôn là một vấn đề thời sự và khó khăn, có nhiều nghiên cứu với các phương pháp khác nhau đã và đang triển khai. Mục đích chung của các nghiên cứu là sàng lọc phát hiện sớm các đối tượng có nguy cơ cao để có biện pháp điều trị sớm, kéo dài thời gian sống và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh. Ban đầu từ kỹ thuật sàng lọc bằng xét nghiệm đờm tìm tế bào ung thư, kỹ thuật chụp X quang thường quy. Sau này một loạt các phương pháp khác ra đời như tìm dấu ấn ung thư, NSPQ huỳnh quang và chụp CLVT liều thấp. Mỗi một kỹ thuật đều có ưu nhược điểm riêng nhưng chưa có một kỹ thuật nào có ưu điểm tuyệt đối và làm hài lòng các nhà nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng vậy, tuy nhiên dù bằng phương pháp nào vẫn là phương pháp hữu ích trong việc chẩn đoán sớm UTP ở những đối tượng có nguy cơ cao.

4.2.7. Các hiệu quả khác của kỹ thuật

Việc áp dụng một phương pháp nào đó trong chẩn đoán, điều trị phải xem xét tới khía cạnh khả thi, trong đó có cả chi phí, trong đó khía cạnh an toàn và mang lại lợi ích cho đối tượng áp dụng. Một tiêu chuẩn quan trọng nhất của bất kỳ phương pháp sàng lọc sớm UTP nói chung là góp phần làm giảm tỉ lệ tử vong của ung thư.

4.2.6.1. 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. Tuy nhiên một vài nghiên cứu cũng nhận thấy tùy thuộc thời gian tiếp xúc, lượng phóng xạ, nếu phải tiếp xúc với tia X nhiều lần, thời gian tiếp xúc lâu có thể phá vỡ cấu trúc ADN, đột biến gen, chết tế bào và có thể dẫn đến ung thư [64].

4.2.6.2. Hiệu quả của kỹ thuật từ khía cạnh kinh tế và tính khả thi

Mỗi trường hợp tiến hành sàng lọc đều được theo quy trình cơ bản là khám lâm sàng, hỏi tiền sử hút thuốc, bệnh tật và được chụp CLVT liều thấp. Nếu phát hiện nốt mờ có chỉ định sinh thiết chẩn đoán sẽ được NSPQ hoặc STXTN hoặc phẫu thuật, nếu không có chỉ định sinh thiết sẽ được lên chương trình theo dõi sự thay đổi nốt mờ.

Về chụp CLVT liều thấp, đây là kỹ thuật khá đơn giản, chương trình chụp được cài đặt sẵn trên máy và thời gian chụp nhanh. Hiện nay kỹ thuật này có thể triển khai ở tất cả các cơ sở y tế được trang bị máy chụp CLVT, tuy nhiên việc kiểm soát theo dõi những đối tượng có nốt mờ sau đó có thể gặp nhiều khó khăn do đối tượng không tiếp tục tham gia nghiên cứu vì nhiều

lí do khác nhau. Tại Bệnh viện Hữu Nghị, các đối tượng nghiên cứu đa phần có bảo hiểm y tế đúng tuyến, có trình độ và hiểu biết bệnh nên việc quản lý, theo dõi rất dễ dàng, thuận lợi cho quá trình nghiên cứu. 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 cho 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 kết quả 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 bệnh viện Mayo Clinic sau 3-6 tháng.

Kết quả chụp CLVT theo dõi

Nhóm nốt mờ ≤ 4 mm, sau 6 tháng hầu như không thấy nốt hoặc không thay đổi kích thước, các nốt > 4 và ≤ 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). Như vậy nhóm ≤ 8 mm khả năng lành tính cao.

Nhóm > 8mm 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 chẩn đoán và điều trị 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 được phát hiện giai đoạn muộn.

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

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 sau 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-III A 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 việc 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

Các nốt mờ $\leq 4\text{mm}$ và các nốt kích thước $> 4\text{mm}$ chưa được chẩn đoán sau 3-6 tháng nên được chụp theo dõi sau 12-24 tháng.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ 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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for Research on Cancer-WHO-Globocan 2018- <<https://gco.iarc.fr/today/home>>.
2. Van Thuan T, Tuan Anh P, Van Tu D et al (2016). Cancer control in Vietnam: where are we?. *Cancer Control 2016: 99-104*.
3. Centers for Disease Control and Prevention (2018). What Are the Risk Factors for Lung Cancer? <https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm>.
4. Coastal Carolina Health Care. Lung cancer screening: Are you long-term smoker? <<https://www.cchchealthcare.com/service/lung-cancer-screening>>.
5. C. Clément-Duchêne, F. Guillemin, C. Paris, D. Régent, Y. Martinet (2010). Les protocoles de dépistage du cancer bronchique : limites et conséquences. *Revue des Maladies Respiratoires*. Volume 27, numéro 4 314-328.
6. Quekel LG, Kessels AG, Goei R, van Engelshoven JM (1999). Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. *Chest*. 115:720–724.
7. AHRQ (2016). Is lung cancer Screening right for me? <<https://effectivehealthcare.ahrq.gov/decision-aids/lung-cancer-screening/home.html>>
8. Henschke C.I, McCauley D.I, Yankelevitz D.F et al (1999). Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet 1999*, 354: 99-105.
9. Henschke C.I, Yankelevitz D.F, Libby D.M et al (2006). Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med 2006*, 355: 1763-1771.

10. O.Leleu, M. Auquier (2018). Dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique basse irradiation dans la Somme: résultats à 1 an. *Revue des Maladies respiratoires*, Volume 35, January 2018.
11. Ngô Quý Châu (2008). *Ung thư phổi*, Nhà xuất bản y học, tr.28 – 160
12. American Cancer Society (2018). Cancer Facts & Figures. *The American Cancer Society*, 9-10.
13. Bùi Diệu, Nguyễn Thị Hoài Nga, Nguyễn Bá Đức và cộng sự (2015). Những thách thức của ung thư và chương trình kiểm soát ung thư quốc gia đến năm 2020. *Tạp chí ung thư Việt Nam* 2015, 4:13–8.
14. Witschi, H (2001). A short history of lung cancer. *Toxicological Sciences*, 64(1): 4-6.
15. <http://www.la-cigarette.com/tabac-sante/composition.html>.
16. Hoffman RM, Sanchez R (2017). Lung Cancer Screening. *The Medical clinics of North America*, 101(4):769-785.
17. Kthryn E (2000). *Epidemiology of lung cancer*, Textbook of respiratory medicine 3nd, Vol 2, WB Saunders company, 1394 – 96.
18. Clapp, R, Jacobs MM, Loechler EL (2008). Environmental and Occupational Causes of Cancer New Evidence, 2005–2007. *Reviews on Environmental Health*, 23(1): 1-37.
19. Alberg AJ, Samet JM (2010). *Textbook of Respiratory Medicine*. Saunders Elsevier. ISBN 978-1-4160-4710-0.
20. WHO 2019. WHO report on the global tobacco epidemic 2019 <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>>.
21. Akhtar N, Bansal JG (2017). Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Current problems in cancer*, 41(5):328-339.
22. Muller, P.A.J, K.H. Vousden (2013). p53 mutations in cancer. *Nat Cell Biol*, 15(1): 2-8.

23. Trần Văn Sáng (2000). *Sinh học phân tử và miễn dịch học trong bệnh lý hô hấp*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
24. Funakoshi Y, Shinichi Takeda et al (2008). Clinical Characteristics and surgery of primary lung cancer in younger patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 16,387- 391.
25. Syros A, Papiris, Roussos C (2006). *Clinical evaluation of lung cancer*, in *Tumors of the chets*, Springer p. 109-120.
26. Bruce E.Johnson, JohnP.Chute (2008). Extrapulmonary Syndromes Associated with Lung Tumors, *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, F. edison, Editor. The McGraw-Hill Companies. 104 – 172.
27. Minna JD (2007). Neoplasma of the lung, *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 57 -89.
28. Padley S, Mac Donal SLS (2008). *Pulmonary neoplasma*, In *Adam grainger & Allison's diagnostic*, 5th ed, 18, Churchill Living Stone.91 -123.
29. Douglas EWood, Ella Kazerooni, Scott L.Baum et al (2015). Lung Cancer Screening, Version 1.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* Volume 13: Issue 1.
30. Janette C, Stern MD, Eric J. (2014). *Chest Radiology: The Essentials.* Third Edition.
31. Munden RF (2005). Imaging of the patient with non- small cell lung cancer. *Radiology*, 237, 803-818.
32. Silvestri, G. A(2013). Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl), e211S-50S.

33. Sun YL, Gao F, Gao P et al (2018). Diagnostic value of contrast-enhanced CT scans in identifying lung adenocarcinomas manifesting as ground glass nodules. *Chinese journal of oncology*, 40(7):534-538.
34. Ridge, C. A(2013). Comparison of multiplanar reformatted CT lung tumor measurements to axial tumor measurement alone: impact on maximal tumor dimension and T stage. *AJR Am J Roentgenol*, 201(5), 959-63.
35. McLoud, T. C et al. (1992). Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling", *Radiology*. 182(2), p319-23.
36. Shi Z, Wang Y, He X et al (2016). Differential diagnosis of solitary pulmonary nodules with dual-source spiral computed tomography. *Experimental and therapeutic medicine*, 12(3):1750-1754.
37. Detterbeck, F.C, Postmus, T. E (2013). The stage classification of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl), e191S-210S.
38. Lee, H.Y.a.L, K. S (2011). Ground-glass opacity nodules: histopathology, imaging evaluation, and clinical implications. *J Thorac Imaging*, 26(2): 106-18.
39. Aglietta, M.a.R (2012). *Imaging tumor response to therapy*. Springer - Verlag, Italia, 109-123.
40. Silvestri, G.A (2007). Non invasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 178S-201S.
41. Lampen-Sachar, K (2012). Correlation between tumor measurement on Computed Tomography and resected specimen size in lung adenocarcinomas. *Lung Cancer*, 75(3), 332-5.

42. MD, R.S (2011). Radiology Assistant Educational site of the Radiological Society of the Netherlands. *Lung cancer*.
43. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M et al (2014). Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung cancer Netherlands*, 86(1):78-84.
44. Petra Stieber, Rudolf Hatz, Stefan Holdenrieder et al (2006). National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Lung Cancer. *Tumor Biology*. Section 3b.
45. Milona R, Filella X, Auge JM et al (2003). Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumor Biol*, 24, 209-218.
46. Barak V, Goike H, Panaretakis KW et al (2004). Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem*, 37, 529-540.
47. Nguyễn Chi Lăng (1992). *Góp phần nghiên cứu chẩn đoán ung thư phổi phế quản bằng kỹ thuật soi phế quản ống mềm sinh thiết xuyên thành phế quản và chải rửa phế quản mù*. Luận án phó tiến sĩ Y học. Đại học Y Hà Nội.
48. Lam S, MacAulay C, Hung J et al (1993). Detection of dysplasia and carcinoma in situ by a lung imaging fluorescence endoscope (LIFE) device. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 105, 1035-1040.
49. Đinh Ngọc Sỹ, Nguyễn Chi Lăng, Nguyễn Viết Nhung và cộng sự (2015). *Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật tiên tiến trong sàng lọc, chẩn đoán sớm và điều trị đích ung thư phế quản tại Việt Nam*. Đề tài nghiên cứu cấp nhà nước mã số KC.10.29/11-15.
50. J. A. Gallego Sánchez, N. Riera Bevia, B. Pomares Rey et al (2013). Usefulness of lung biopsy with CT-guided coaxial technique in histological diagnosis of lung cancer. *European society of radiology*, 1-14.

51. RN Sarjer, AF Rabbi, A Hossain, MA Quddus, N Chowdhury, et al (2011). Computed Tomography Guided Transthoracic Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Sonographically Non-Approachable Intrathoracic Masses - A Study of 100 Cases. *Journal of Dhaka Medical College*, 20(1), 25 -3.
52. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin J et al (2012). The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 144: 33–8.
53. M. Patricia Rivera, Atul C. Mehta, Momen M. Wahidi (2013). Establishing the Diagnosis of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer. *Chest*, 143(5_suppl), 142-165.
54. Goel D, Prayaga AK, Sundaram C et al (2008). Utility of fine needle aspiration cytology in mediastinal lesions: a clinicopathologic study of 161 cases from a single institution. *Acta Cytol* 52(4), 404-11.
55. Anzidei M, Porfiri A, Andrani F et al (2017). Imaging-guided chest biopsies: techniques and clinical results. *Insights into imaging*, 8(4):419-428.
56. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW et al (2017). The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*, 151(1): 193-203
57. William D. Travis (2015)., *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors*. *J Thorac Oncol*, **10**: p. 1243-1260.
58. Krzysztof Iniewski (2009). *Medical Imaging Principles, Detectors, and Electronics*. John Wiley & Sons; 14-15
59. C.I. Henschke, D.F. Yankelevitz, D.I. McCauley et al (2003). Guidelines for the use of spiral computed tomography in screening for lung cancer. *Eur Respir J* 2003; 21: Suppl. 39, 45s–51s.

60. W. Richard Webb, Charles B. Higgins (2011). Thoracic imaging
Cardiovascular radiology, 2nd ed. *Cardiovascular radiology*, 2nd:134-178.
61. Peter Jenvey (2017). Bronchopulmonary segments: annotated CT
<<https://radiopaedia.org/cases/bronchopulmonary-segments-annotated-ct-1>>.
62. www.siemens.com/low-dose.
63. Association Romande de Radioprotection <[https:// www.chuv. ch/ fileadmin/ sites/rad/documents/info-radiation_1_et_2.pdf](https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/rad/documents/info-radiation_1_et_2.pdf)>.
64. Eric J Hall, Dphil (2012). Radiobiology for the Radiologist – Seventh Edition; 432-437.
65. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D et al (2017). Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ*, 356:j347.
66. Bệnh viện K (2018). <<http://benhvienk.vn/sang-loc-ung-thu-phoi-duoc-thuc-hien-nhu-the-nao-nd58940.html>>.
67. Callister ME, Baldwin DR, Akram A (2015). British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015.
68. Heber MacMahon , David Naidich, Jin Mo Goo et al (2017) Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017, *Radiology*, Vol 284-No 1.
69. Ann Leung (2007). Solitary pulmonary nodule: benign versus malignant-Differentiation with CT and PET-CT-Radiology Assistant <<http://www.radiologyassistant.nl/en/p460f9fcd50637/solitary-pulmonary-nodule-benign-versus-malignant.html>>.

70. Furuya K, Murayama S, Soeda H et al (1999). New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on high-resolution CT. *Acta Radiol*, 40(5):496-504.
71. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R et al (2017). European position statement on lung cancer screening. *The Lancet, Oncology*, 18(12):e754-e766.
72. Favre L, Rochat T (2003). Dépistage du cancer bronchique par CT-scan à faible dose. *Pneumologie*, No 2458.
73. Swenson SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with Low-Dose Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165: 508-13.
74. Christine D. Berg (2011) Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine*, Vol 365, No 5, 395-409.
75. Jones GS, Baldwin DR (2015). Lung cancer screening and management. *Minerva Med*, 106(6):339-54.
76. Kaneko M, Kusumoto M (2000). Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer* 89 (11 Suppl): 2485-8.
77. Janelle V. Baptiste , Matthew Jankowich , Linda L. Nici (2017). Lung Cancer Screening with Low Dose CT: Two Year Experience at Providence Veteran Affairs Medical Center. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017, 195: A5178.
78. Erin A. Gillaspie, Mark S. Allen (2015). Computed Tomographic Screening for Lung Cancer: The Mayo Clinic Experience. *Thorac Surg Clin* 25, 121–127).
79. Radiographie du thorax: les syndrome radiologiques <<http://www.chups.jussieu.fr/polys/radiologie/poumon/POLY.Chp.10.6.html>>.

80. Marcelo Sánchez, Mariana Benegas, Ivan Vollmer (2018). Management of incidental lung nodules <8 mm in diameter. *J Thorac Dis*, 10(Suppl 22): S2611–S2627)
81. M.Riquet, Berna (2006). CBNPC de stades précoces (I. II. IIIA)-Quelle est la meilleure stratégie thérapeutique ?. *Revue des Maladies Respiratoires*, Vol 23, N° 5-C3 - novembre 2006. p36-42.
82. Detterbeck, F.C., et al (2010). Details and difficulties regarding the new lung cancer staging system. *Chest*, 137(5), 1172-80.
83. Richards TB, White MC, Caraballo RS (2014). Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography for Primary Care Providers. *Primary care*, 41(2), 307-330.
84. M E J Callister, D.R.B, A R Akram et al (2015). British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*, 70: 1-54.
85. Ngô Quý Châu (2007). *Nội soi phế quản*, Nhà xuất bản Y học, tr 45-51.
86. American Cancer Society (2016), *Cancer Facts & Figures 2016*.
87. Hoàng Đình Chân, Võ Văn Xuân, Bùi Công Toàn, Đỗ Tuyết Mai (2005). *Nghiên cứu các biện pháp chẩn đoán sớm và điều trị phổi hợp ung thư phổi*. Đề tài cấp nhà nước, chương trình KC 10-06. 12-33.
88. Eurostat Press Office (2015). 1 in 4 Deaths Caused by Cancer in the EU28. <<http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521>>.
89. Warren GW, Cummings KM (2013). Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *American Society of Clinical Oncology Education Book*; 359-64.
90. Lê Thị Thanh Mai (2003). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính của tràn dịch màng phổi do ung thư phổi màng phổi nguyên phát*. Luận văn bác sỹ chuyên khoa cấp II-Đại học Y Hà Nội.

91. David E. Midthun (2013). *Early diagnosis of lung cancer*, F1000 Prime, 5-12.
92. Đoàn Thị Phương Lan (2002). *Bước đầu nghiên cứu áp dụng sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán đám mờ ở phổi*. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú bệnh viện, Đại học Y Hà Nội.
93. Shinji Shinohara, Takeshi Hanagiri, Masaru Takenaka (2014). Evaluation of undiagnosed solitary lung nodules according to the probability of malignancy in the American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines. *Radiol Oncol*, 2014 Mar; 48(1): 50–55.
94. Schultz, E. M (2008). Validation of two models to estimate the probability of malignancy in patients with solitary pulmonary nodules. *Thorax*, 63(4), 335-41.
95. Li, Y, Chen, K. Z, Wang, J (2011). Development and validation of a clinical prediction model to estimate the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules in Chinese people. *Clinic Lung Cancer*, 12(5), 313-9.
96. Đoàn Thị Phương Lan (2015). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị của sinh thiết cắt xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính trong chẩn đoán các tổn thương dạng u ở phổi*. Luận án Tiến sỹ, Đại Học Y Hà Nội.
97. Cung Văn Công (2015). *Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính đa dãy đầu thu ngực trong chẩn đoán ung thư phổi nguyên phát ở người lớn*. Luận án tiến sĩ. Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược lâm sàng 108.

98. Yang XN, Zhao ZR, Zhong WZ et al (2015). A lobe-specific lymphadenectomy protocol for solitary pulmonary nodules in non-small cell lung cancer. *Chinese journal of cancer research*, 27(6):538-44.
99. Little, A. G(2005). Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg*, 80(6), 2051-6.
100. Henry M. Marshall, Rayleen V. Bowman, Ian A. Yang et al (2014). Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. *J Thorac Dis*, 2014 Oct; 5(Suppl 5): S524–S539.
101. Wisnivesky, J. P, Yankelevitz, D, and Henschke, C. I(2005). Stage of lung cancer in relation to its size: part 2. Evidence. *Chest*, 127(4), 1136-9.
102. Yang W, Sun Y, Fang W et al (2018). High-resolution Computed Tomography Features Distinguishing Benign and Malignant Lesions Manifesting as Persistent Solitary Subsolid Nodules. *Clinical Lung Cancer*, 19(1):e75-e83.
103. Gurney, J. W(1993). Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology*, 186(2), 405-13.
104. Snoeckx A, Reyntiens P, Desbuquoit D et al (2018). Evaluation of the solitary pulmonary nodule: size matters, but do not ignore the power of morphology. *Insights into imagin*, 9(1):73-86.
105. Naidich, D. P(2013). Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*, 266(1), p304-17.
106. Watanabe Y, Kusumoto M, Yoshida A et al (2016). Cavity Wall Thickness in Solitary Cavitory Lung Adenocarcinomas Is a Prognostic Indicator. *Ann Thorac Surg*, 102(6):1863-1871.

107. Henschke, C. I (2002). CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol*, 178(5), 1053-7.
108. Oh, J. Y(2007). Clinical significance of a solitary ground-glass opacity (GGO) lesion of the lung detected by chest CT. *Lung Cancer*, 55(1), 67-73.
109. Henschke CI, Yip R, Smith JP et al (2016). CT Screening for Lung Cancer: Part-Solid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds. *AJR Am J Roentgenol*, 207(6):1176-1184.
110. Soubani, A. O(2008). The evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Postgrad Med J*, 84(995), 459-66.
111. Hasegawa M, Sone S, Takashima S et al (2000). Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol*.2000 Dec; 73(876): 1252-9.
112. Yip R, Henschke CI, Xu DM et al (2017). Lung Cancers Manifesting as Part-Solid Nodules in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol*, 208(5):1011-1021.
113. Aoki, T(2000). Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol*, 174(3), 763-8.
114. Kakinuma, R(2004). Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *J Comput Assist Tomogr*, 28(1), 17-23.
115. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP et al (2015). CT Screening for Lung Cancer: Nonsolid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds. *Radiology*, 277(2):555-64.

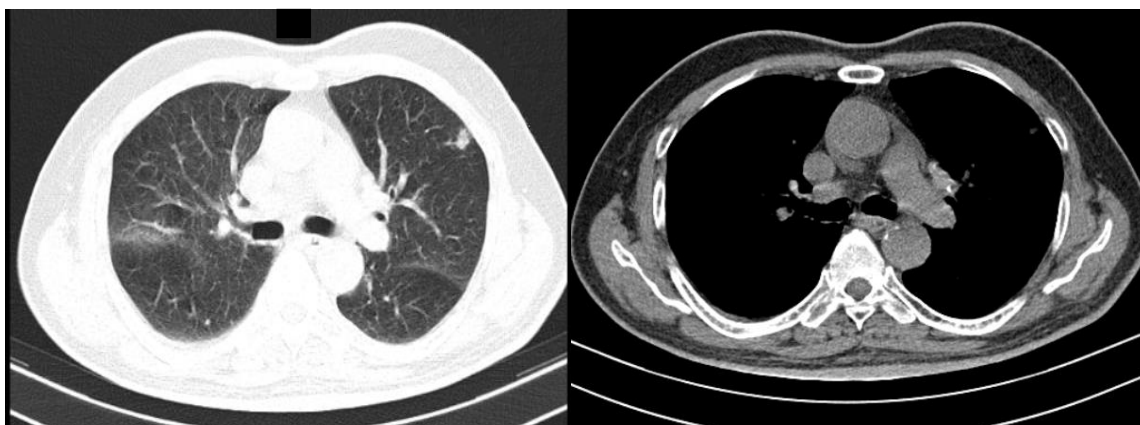
116. Revel, M. P(2006). Software volumetric evaluation of doubling times for differentiating benign versus malignant pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol*, 187(1), 135-42.
117. Callister ME, Baldwin DR, Akram ARet al (2015). British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax 2015*, 70: Suppl. ii1–ii54.
118. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM (2013). Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl):e142S-e165S.
119. Trần Văn Ngọc (1999). *Sinh thiết phế quản và sinh thiết xuyên phế quản để chẩn đoán bệnh lý hô hấp* Luận án tiến sĩ, Trường Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh, 25-64.
120. Xu C, Yuan Q, Chi C et al (2018). Computed tomography-guided percutaneous transthoracic needle biopsy for solitary pulmonary nodules in diameter less than 20 mm. *Medicine*, 97(14):e0154.
121. Nguyễn Tiến Dũng (2012). *Nghiên cứu kết quả sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán đám mờ ngoại vi ở phổi*. Luận văn thạc sỹ y học - Đại học Y Hà Nội.
122. Bhatt KM, Tandon YK, Graham R (2018). Electromagnetic Navigational Bronchoscopy versus CT-guided Percutaneous Sampling of Peripheral Indeterminate Pulmonary Nodules: A Cohort Study. *Radiology* ;286(3):1052-1061
123. Pastorino U, Rossi M, Rosato V et al (2012). Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev 2012*, 21: 308-15.
124. Chassagnon G, Bennani S, Revel MP (2016). Computed tomography imaging of non-small cell lung cancer. *Cancer radiotherapie*, 20(6-7):694-8.

125. Bungay, H. K(2000). An evaluation of computed tomography as an aid to diagnosis in patients undergoing bronchoscopy for suspected bronchial carcinoma. *Clin Radiol*, 55(7), 554-60.
126. Volterrani L, Mazzei MA, Banchi B et al (2011). MSCT multi-criteria: a novel approach in assessment of mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol*, 79(3):459-66.
127. Gelberg J, Grondin S, Tremblay A (2014). Mediastinal staging for lung cancer. *Canadian respiratory journal*; 21(3):159-61.
128. Tamura M, Matsumoto I, Saito D et al (2016). Lymph node ratio as a prognostic factor in patients with pathological N2 non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol*, 14(1):295.
129. Akhurst T, MacManus M, Hicks RJ (2016). Lung cancer. *PET Clinics*, 10(2):147-58.
130. Sheikhabaei S, Ahn SJ, Young B et al (2017). Comparative effectiveness: 18F-FDG-PET/CT versus CT for post-treatment follow-up of patients with lung cancer. *Nucl Med Commun*, 38(8):720-725.
131. Bustos García de Castro A, Ferreirós Domínguez J, Delgado Bolton R et al (2017). PET-CT in presurgical lymph node staging in non-small cell lung cancer: the importance of false-negative and false-positive findings. *Radiologia*, 59(2):147-158.
132. De Wever W, Verschakelen J, Coolen J (2014). Role of imaging in diagnosis, staging and follow-up of lung cancer. *Current Opinion Pulmonary Medicine*, 20(4):385-92.
133. Blandin Knight S, Crosbie PA, Balata H et al (2017). Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biology*, 7(9). pii: 170070.
134. Stiles BM, Pua B, Altorki NK (2016). Screening for Lung Cancer. *Surgical oncology clinics of North America*, 25(3):469-79.
135. Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD et al (2013). Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*, 368(21):1980-91.

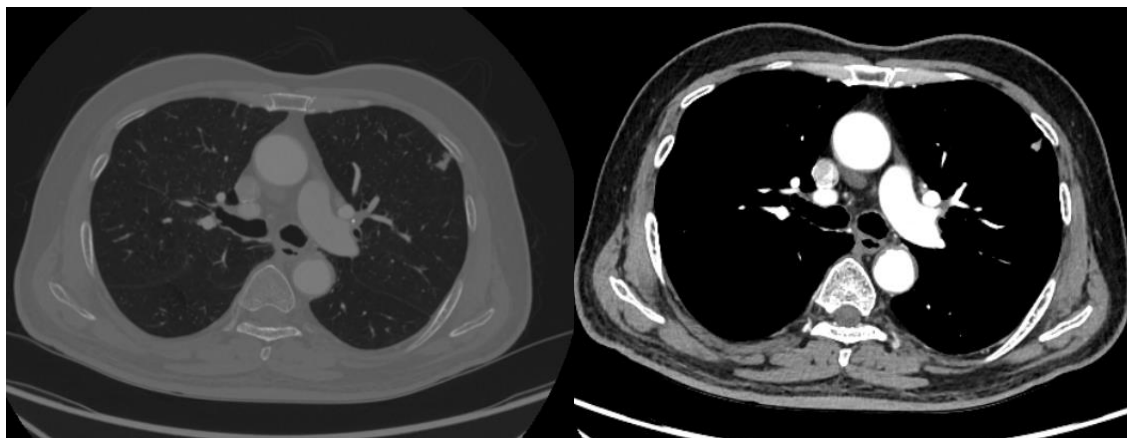
BỆNH ÁN MINH HỌA

Bệnh án:

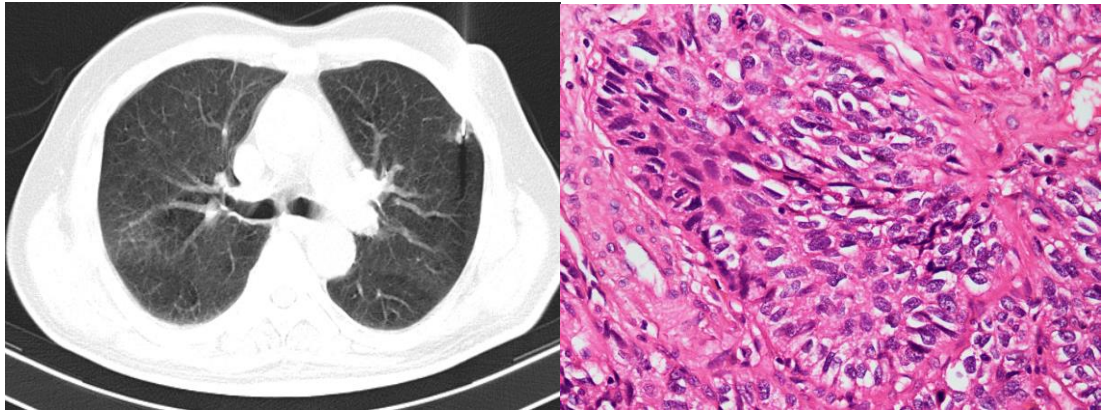
Bệnh nhân Bùi Xuân S, nam, 79 tuổi, tiền sử hút thuốc lá 21 bao-năm, đi kiểm tra sức khỏe ngày 19/09/2018, bệnh nhân không có triệu chứng gì đặc biệt, bệnh nhân được khám và chụp CLVT liều thấp



- Chụp CLVT ngực có tiêm thuốc cản quang



Hình ảnh CLVT ngực: nốt mờ đặc hoàn toàn thùy trên phổi trái, bờ tua gai, đường kính 13x6mm (trung bình 9,5mm), tỉ trọng 43 HU-
Khoa CDHA-Bệnh viện Hữu Nghị



Sinh thiết xuyên thành ngực

Khoa HH-DU-Bệnh viện Hữu Nghị

Hình ảnh giải phẫu bệnh:

carcinoma vảy không sừng hóa

Khoa GPB-Bệnh viện Hữu Nghị

Mã tiêu bản:HN18-2253

- Phân giai đoạn ung thư theo TNM lần thứ VIII: T1bN0M0 (giai đoạn IA)

PHỤ LỤC 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Mã bệnh án

Mã phiếu

I. HÀNH CHÍNH

- Họ và tên:..... 2. Tuổi:..... 3. Giới: Nam ; Nữ:
- Nghề nghiệp:
- Điện thoại liên hệ:.....
- Địa chỉ:.....
- Ngày vào viện..... Ngày ra viện:.....

II. LÝ DO VÀO VIỆN (dựa vào bộ câu hỏi các yếu tố nguy cơ)

1. Đau ngực	<input type="checkbox"/>	5. Sốt	<input type="checkbox"/>
2. Ho khan	<input type="checkbox"/>	6. Gầy sút cân	<input type="checkbox"/>
3. Ho ra máu	<input type="checkbox"/>	7. Khó thở	<input type="checkbox"/>
4. Ho khạc đờm	<input type="checkbox"/>	Khác:	

III. TIỀN SỬ BỆNH (dựa vào bộ câu hỏi các yếu tố nguy cơ)

- Hút thuốc lá: *có*: ; *không*: . Số bao năm:
- Hút thuốc láo: *có*: ; *không*: . Số bao năm:
- Tiếp xúc với hoá chất*: *có*: ; *không*: ; Loại hóa chất: Số năm tiếp xúc:
- Tiền sử bệnh*
 - Bệnh phổi:.....
 - Bệnh khác:.....

IV. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG (dựa vào bộ câu hỏi triệu chứng)

Triệu chứng		Triệu chứng	
1. Đau ngực	<input type="checkbox"/>	8. Hạch ngoại biên	<input type="checkbox"/>
2. Ho	<input type="checkbox"/>	9. Gầy sút cân	<input type="checkbox"/>
3. Khạc đờm	<input type="checkbox"/>	10. Chán ăn	<input type="checkbox"/>
4. Ho ra máu	<input type="checkbox"/>	11. Đau đầu	<input type="checkbox"/>
5. Sốt	<input type="checkbox"/>	12. HC 3 giảm	<input type="checkbox"/>
6. Khó thở	<input type="checkbox"/>	13. Ran ẩm, Ran nổ	<input type="checkbox"/>
7. Mệt	<input type="checkbox"/>	14. Khác	<input type="checkbox"/>

V. XÉT NGHIỆM.

1. Chụp cắt lớp vi tính ngực liều thấp

2.1. Vị trí: Theo GP:

Thùy trên phải: ; Thùy giữa: ; Thùy dưới phải: ; Thùy trên trái: Thùy dưới trái:

2.2. Kích thước tổn thương:.....

2.3. Đặc điểm tổn thương: tròn . Tua gai: ; hình hang: ; dạng khác .

2.4. Tỷ trọng tổn thương:

2.5. Mật độ tổn thương đặc hoàn toàn đặc không hoàn toàn

2.6. Hạch trung thất: có: ; không ; Rốn phổi: ; Kích thước: ; Số lượng:

2.7. Tổn thương khác kèm theo:.....

2.8. Liều hiệu dụng:

2. Chụp cắt lớp vi tính ngực theo dõi

Chụp lần thứ 1:

Thay đổi kích thước: có: ; không , kích thước tổn thương:.....

Chụp lần thứ 2:

Thay đổi kích thước: có: ; không , kích thước tổn thương:.....

Chụp lần thứ 3:

Thay đổi kích thước: có: ; không , kích thước tổn thương:.....

4. Chức năng thông khí:

VC:.....lít,.....%; 3.2. FVC:.....lít;.....%; 3.3. FEV1... lít; ... %; 3.4. Gaensler ...%

5. Soi phế quản có: ; không ; Hình ảnh bình thường Không bình thường

5.1. Tổn thương trong lòng PQ: có không:

	U sùi	Chít hẹp	Thâm nhiễm	Phù nề	Đè ép từ ngoài	Cựa bè
5.1.1. Khí quản	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.1.2. Carina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Phổi phải	5.1.3. Góc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	5.1.4. Trên	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	5.1.5. Giữa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	5.1.6. Dưới	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Phổi trái	5.1.7. Góc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	5.1.8. Trên	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	5.1.9. Dưới	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

5.2. Chẩn đoán giải phẫu bệnh: có: ; không

	Ung thư	Viêm lao	Viêm mủ	Viêm MT	Không rõ CĐ
Tế bào:(mã:.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mô bệnh:(mã:.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

6. Xét nghiệm máu, dịch PQ

- ❖ Hồng cầu:.....T/lít. Hb:.....gam/lít. Ht:.....%.
- ❖ Bạch cầu:.....G/lít (Đa nhân:..... G/lít (%), Lymphô:..... G/lít (%)
- ❖ Tiểu cầu: G/lít.
- ❖ Tỷ lệ prothrombin:.....
- ❖ Ure.....Glucose:.....Creatinin:.....Bilirubin:.....AST:.....
ALT:.....Canxi.....natri.....kali.....Clo.....CEA.....Cyfra 21-1.....
NSE.....
- ❖ AFB đờm: âm tính:; dương tính: .
- ❖ Cây DPQ:Vi khuẩn:âm tính:; dương tính: . Tên VK:
- ❖ Nấm:âm tính:; dương tính: . Tên nấm:
- ❖ AFB dịch PQ: âm tính:; dương tính: .
- ❖ PCR-BK dịch PQ: âm tính: ; dương tính: .
- ❖ MGIT:âm tính: ; dương tính: .

7. STXTN dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính: lần:.....Ngày:

- 7.1. Tư thế BN: nằm ngửa: ; Nằm nghiêng: ; Nằm xấp: .
- 7.2. Kích thước tổn thương sinh thiết:..... Tỷ trọng.....
- 7.3. Số mảnh bệnh phẩm:.....; Số lam bệnh phẩm:.....

8. Kết quả mô bệnh học

	Ung thư	Viêm lao	Viêm MT	Nấm	Khác
9.1. Tế bào:(mã:.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.2. Sinh thiết:(mã:.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Type ung thư:

10.1. K biểu mô tế bào nhỏ	<input type="checkbox"/>	10.5. K biểu mô tuyến tip tiểu PQ-PN	<input type="checkbox"/>
10.2. K biểu mô tế bào vảy	<input type="checkbox"/>	10.6. K tế bào lớn	<input type="checkbox"/>
10.3. K biểu mô tuyến	<input type="checkbox"/>	10.7. K thần kinh nội tiết	<input type="checkbox"/>
10.4. K biểu mô tuyến vảy	<input type="checkbox"/>	Nhuộm hóa mô miễn dịch	<input type="checkbox"/>

10. Đánh giá giai đoạn

Chụp 256 lớp:

Cộng hưởng từ:

Xạ hình xương:

Chụp PET-CT:

Giai đoạn:

11. Phẫu thuật

Cắt thùy: Cắt phân thùy

BỘ CÂU HỎI CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

TT	PHẦN I. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ MẮC UTP	Trả lời	
		Có	Không
I	Tiền sử hút thuốc		
	Anh/chị có hút thuốc không? (thuốc lá, thuốc lào, xì gà hay tẩu)		
	Anh/chị đã hút thuốc trong thời gian bao nhiêu năm?		
	Trung bình mỗi ngày, anh/chị hút khoảng bao nhiêu điếu?		
	Anh/chị có thường xuyên hít phải khói thuốc do người khác hút không?		
I	Phơi nhiễm trong lao động		
	Anh/chị có thường xuyên tiếp xúc với bụi không?		
	Thời gian anh/chị tiếp xúc với bụi mấy giờ/ngày?		
	Anh/chị có sử dụng bảo hộ lao động khi tiếp xúc với bụi không?		
	Anh /chị có thường xuyên tiếp xúc với hóa chất không? Loại hóa chất gì?		
	Thời gian anh/chị tiếp xúc với hóa chất mấy giờ/ngày?		
	Anh/chị có sử dụng bảo hộ lao động khi tiếp xúc với hóa chất không?		
	Tiền sử mắc bệnh		
	Anh/chị có mắc bệnh gì từ trước đến nay không? Ung thư? COPD? Xơ phổi?		
	Tiền sử gia đình		
	Trong gia đình Anh/chị có ai mắc hoặc chết vì các bệnh liên quan đến bất cứ loại ung thư nào không?		

	PHẦN II. CÁC TRIỆU CHỨNG HÔ HẤP VÀ TOÀN THÂN		
	Anh/chị có thường xuyên bị ho không?		
	Anh/chị ho có kèm theo khạc đờm không?		
	Anh/chị ho có kèm ra máu không?		
	Anh/chị đã phải nằm viện điều trị khi bị ho/ho có đờm/ho ra máu chưa?		
	Anh/chị đã từng thấy khó thở và tức ngực khi vận động ở mức độ bình thường không?		
	Mức độ khó thở và tức ngực nặng lên khi anh/chị gắng sức/thay đổi thời tiết/bị cảm cúm hay không?		
	Anh/chị đã phải nằm viện điều trị khi bị khó thở hay tức ngực chưa?		
	Anh/chị có bị giảm cân một cách đột ngột không?		
	Anh/chị có thường xuyên bị sốt không?		
	Anh/chị có triệu chứng gì khác nữa?	

PHỤ LỤC 2

PHÂN LOẠI TNM CHO UTP THEO IASLC LẦN 8

T – Khối u nguyên phát

T0		Không có bằng chứng khối u nguyên phát
Tis		Ung thư tại chỗ
T1		Kích thước lớn nhất của khối u $\leq 3\text{cm}$, được bao quanh bởi nhu mô phổi hoặc lá tạng màng phổi, không có bằng chứng xâm lấn vượt quá đoạn gần của phế quản thùy (ví dụ, không ở trong phế quản gốc) ¹
	T1a (mi)	Ung thư biểu mô tuyến xâm lấn tối thiểu ($\leq 5\text{mm}$)
	T1a(ss)	Xâm lấn bề mặt khí phế quản trung tâm nhưng không vượt qua thành
	T1a	Kích thước lớn nhất $\leq 1\text{cm}$
	T1b	$1\text{cm} < \text{Kích thước lớn nhất} \leq 2\text{cm}$
	T1c	$2\text{cm} < \text{Kích thước lớn nhất} \leq 3\text{cm}$
T2		$3\text{cm} < \text{Kích thước lớn nhất của khối u} \leq 5\text{cm}$, hoặc mang một trong các đặc điểm sau: <ul style="list-style-type: none"> • Liên quan tới phế quản gốc nhưng không tới carina (không phụ thuộc vào khoảng cách từ carina) • Xâm lấn lá tạng màng phổi • Gây ra xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc nghẽn lan đến rốn phổi, liên quan tới một thùy hoặc toàn bộ phổi
	T2a	$3\text{cm} < \text{Kích thước lớn nhất} \leq 4\text{cm}$
	T2b	$4\text{cm} < \text{Kích thước lớn nhất} \leq 5\text{cm}$
T3		$5\text{cm} < \text{Kích thước lớn nhất} \leq 7\text{cm}$ hoặc xâm lấn một trong các thành phần sau: thành ngực (bao gồm cả khối u rãnh liên thùy trên), thần kinh hoành, màng tim; hoặc các nốt riêng biệt trên cùng một thùy phổi
T4		Khối u trên 7cm hoặc có đường kính bất kỳ xâm lấn một trong các thành phần sau: cơ hoành, trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh thanh quản ngược, thực quản, than đốt sống, carina; các nốt riêng biệt ở thùy phổi khác cùng bên.

N – Hạch vùng

NO		Không có di căn hạch vùng
N1		Di căn hạch cạnh phế quản cùng bên và/ hoặc hạch rốn phổi và hạch trong phổi cùng bên, bao gồm cả sự xâm lấn trực tiếp
N2		Di căn hạch trung thất cùng bên và hạch dưới carina
N3		Di căn hạch trung thất đối bên, hạch rốn phổi đối bên, hạch cơ bậc thang hoặc hạch thượng đòn cùng bên hoặc đối bên

M – Di căn xa

M0		Không có di căn xa
M1		Có di căn xa
	M1a	Nốt khối u ở thùy phổi đối bên; nốt ở màng phổi, màng tim hoặc tràn dịch màng phổi hoặc màng tim ác tính
	M1b	Di căn đơn ổ ở 1 cơ quan
	M1c	Di căn đa ổ ở 1 hoặc nhiều cơ quan

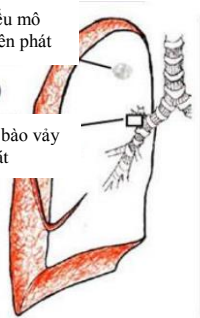
PHÂN CHIA GIAI ĐOẠN TNM VÀ DƯỚI NHÓM

Phân nhóm giai đoạn	Ký hiệu		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)/T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	N0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N ₀	M ₀
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a,b	N1	M0
	T3	N ₀	M ₀
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0,2	M0
IIIB	T1a-c, T2a,b	N3	M0
	T3/T4	N2	M0
IIIC	T3/T4	N3	M0
IVA	T bất kỳ	N bất kỳ	M _{1a,b}
IVB	T bất kỳ	N bất kỳ	M _{1c}

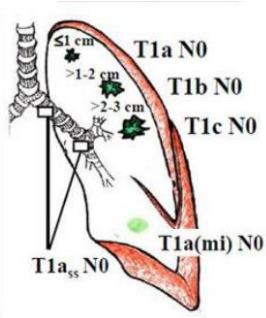
Ung thư biểu mô
tuyến nguyên phát

Tis N0

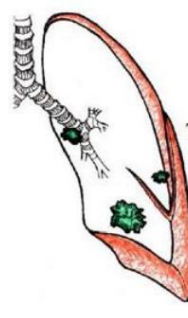
Ung thư tế bào vảy
nguyên phát



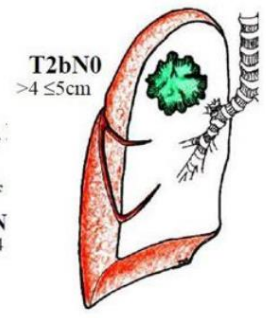
Giai đoạn 0



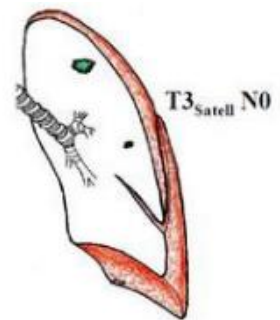
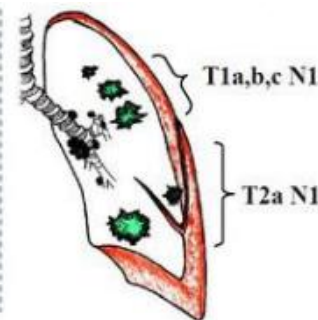
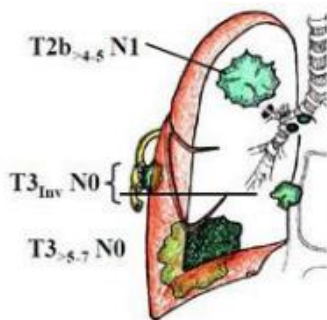
Giai đoạn IA



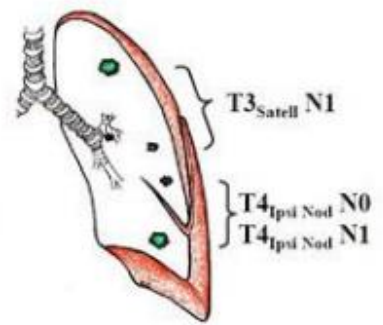
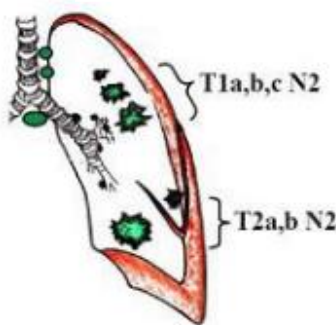
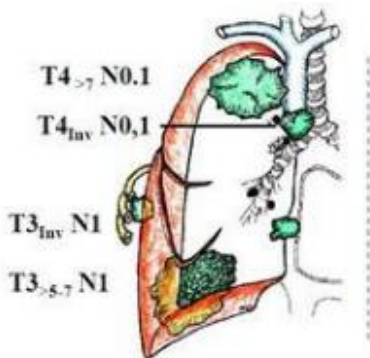
Giai đoạn IB



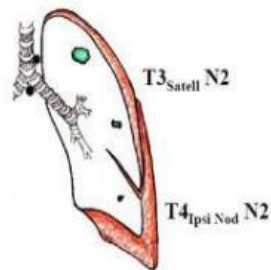
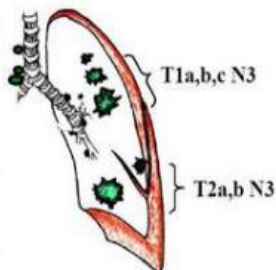
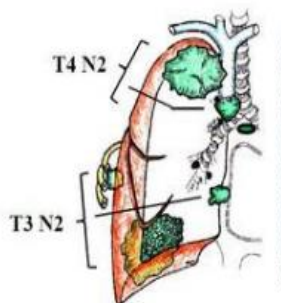
Giai đoạn IIA



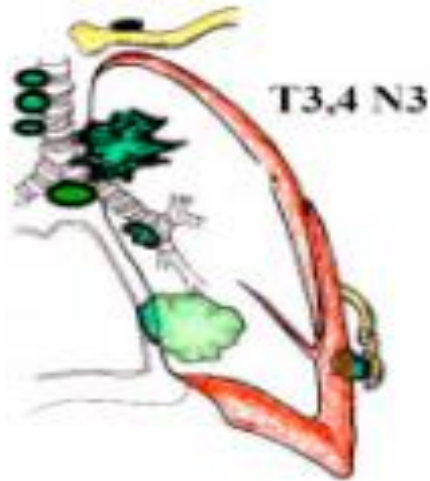
Giai đoạn IIB



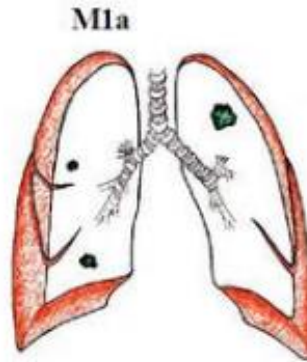
Giai đoạn IIIA



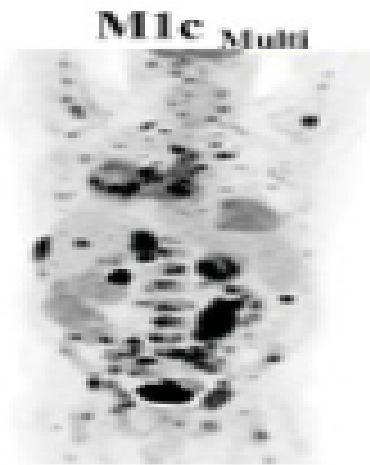
Giai đoạn IIIB



Giai đoạn IIIC



Giai đoạn IVA



Giai đoạn IVB