

## ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH CẮT LỚP VI TÍNH 256 DẪY TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI BIỂU MÔ TUYẾN CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

### **The characteristics of 256-slice computer tomography in diagnosis and follow-up in patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma**

*Nguyễn Việt Dũng\*, Nguyễn Quốc Dũng\**

#### **SUMMARY**

**Purpose:** The characteristics of 256-slice computer tomography in patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma and the tumor response to targeted therapy according to RECIST 1.1 criteria were taken into investigation in this study.

**Methods:** 32 patients with EGFR- mutated lung adenocarcinoma received TKI (tyrosine kinase inhibitor) were underwent 256-slice CT scanner before treatment and 3 months, 6 months of treatment, from July 2017 to July 2019 at Friendship Hospital.

**Results:** Before therapy, on 256-slice CT scanner in patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma, we observed tumors on the right in 56.3% of patients, tumors in the upper lobe in 56.3%, tumors size larger than 3 cm in 81.3%, lobulated or spiculated margin in 100%, pleural effusion in 50%, air bronchogram in 34.4% and cavitation in 3.1%. Metastases was present in lymph nodes in 68.8%, followed by metastatic deposits in lung (56.3%), bone (53.1%), brain (9.4%), adrenal gland (9.4%) and liver (6.3%). After 3 months of treatment, the percentage of partial response was 34.4%, stable disease was 59.4% and progressive disease was 6.3%; after 6 months, these ratio were 40.6%, 43.8% and 15.6% respectively.

**Conclusion:** Common CT scanner features in patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma were lobulated or spiculated margin, size larger than 3cm and pleural effusion; cavitation was rarely noticed. Metastases usually presented in lymph node, lung and bone. The disease control rate at 3 months and 6 months of therapy were 93.7% and 84.4% respectively. CT scanner is a potential tool for evaluating tumor response and improving effective treatment in patients with lung cancer received TKI.

**Keywords:** lung adenocarcinoma, EGFR mutation, computed tomography.

\* Bệnh viện Hữu Nghị

## **I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Trên thế giới, UTP là loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư. Ung thư biểu mô tuyến giáp phổ biến, chiếm khoảng 38,5% tổng số UTP [1].

Phần lớn các bệnh nhân UTP được phát hiện ở giai đoạn bệnh tiến triển và tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ đạt 9,5-16,8% [2]. Ở những bệnh nhân này, khi phát hiện có đột biến gen EGFR, điều trị chuẩn là sử dụng thuốc đích TKI. Tỷ lệ gặp đột biến gen EGFR là 10-26% [3]. So với điều trị hóa chất, thuốc TKI mang lại hiệu quả điều trị tích cực: Tăng tỷ lệ kiểm soát bệnh, kéo dài thời gian bệnh không tiến triển, tăng chất lượng sống, ít gặp các tác dụng phụ nghiêm trọng. Đáng chú ý, type biểu mô tuyến rất thường gặp, theo một số nghiên cứu chiếm đến trên 90% UTP có đột biến EGFR [3].

Tiêu chuẩn RECIST 1.1 được sử dụng phổ biến để đánh giá đáp ứng điều trị ung thư. Tiêu chuẩn này đánh giá sự thay đổi tổn thương ung thư dựa trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh [4]. Với UTP, CLVT đóng một vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán và theo dõi điều trị. Áp dụng tiêu chuẩn RECIST dựa trên hình ảnh CLVT để đánh giá đáp ứng điều trị ở BN UTP giúp dễ dàng theo dõi và đưa ra chiến lược điều trị phù hợp.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu mô tả đặc điểm hình ảnh CLVT 256 dãy và đánh giá đáp ứng điều trị thuốc TKI ở bệnh nhân UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR.

## **II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP**

### **1. Đối tượng nghiên cứu**

32 bệnh nhân UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR điều trị thuốc TKI được chụp CLVT 256 dãy trước điều trị, theo dõi sau 3 tháng và 6 tháng tại bệnh viện Hữu Nghị từ tháng 07/2017 đến tháng 07/2019.

### **2. Phương pháp nghiên cứu**

Nghiên cứu can thiệp không có nhóm chứng, hồi cứu và tiền cứu, chọn mẫu thuận tiện.

### **3. Phương tiện nghiên cứu**

Máy CLVT Revolution 256 dãy của GE, Mỹ. Hệ thống lưu trữ hình ảnh PACS.

### **4. Các bước tiến hành**

Lựa chọn các bệnh nhân UTP biểu mô tuyến, có đột biến gen EGFR, được chụp CLVT 256 dãy trước điều trị trị thuốc TKI và theo dõi tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng. Loại trừ các bệnh nhân đồng mắc ung thư khác và đã điều trị UTP bằng phương pháp khác.

Bệnh nhân được điều trị thuốc erlotinib 150mg/viên (Tarceva) hoặc gefitinib 250mg/viên (Iressa), dùng đường uống 1 viên/ngày. Dừng thuốc khi bệnh tiến triển, xuất hiện tác dụng phụ trầm trọng hoặc tình trạng sức khỏe xấu đi toàn bộ.

Thu thập thông tin: Tuổi, giới, loại đột biến. Hình ảnh CLVT 256 dãy: vị trí khối u, kích thước, bờ u, dấu hiệu tạo hang, dấu hiệu phế quản chứa khí, tràn dịch màng phổi; vị trí, số lượng, đặc điểm tổn thương di căn.

Đánh giá đáp ứng điều trị tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 [4] dựa trên hình ảnh CLVT 256 dãy, gồm 4 mức độ: Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh bằng tổng các tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh ổn định.

### **5. Phân tích và xử lý số liệu**

Các thông tin thu thập được mã hóa và xử lý trên phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng phép tính trung bình, tần số, tỷ lệ. So sánh các tỷ lệ với kiểm định Fisher 's Exact.

## **III. KẾT QUẢ**

Từ tháng 07/2017 đến tháng 07/2019 có 32 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu. Tuổi trung bình  $72,84 \pm 2,82$ . Tỷ lệ nam giới là 75%, nữ giới 25%. Có 81,3% bệnh nhân giai đoạn IV, 18,8% giai đoạn IIIB-IIIC. Đột biến mất đoạn exon 19 gặp 62,5%, đột biến điểm exon 21 gặp 34,4%, đột biến điểm exon 18 gặp 3,1%.

**1. Đặc điểm hình ảnh CLVT UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR**

**Bảng 1. Đặc điểm hình ảnh CLVT khối u nguyên phát**

	Vị trí					Kích thước		Bờ đa thùy hoặc tua gai	TDMP	PQ chứa khí	Tạo hang
	Phổi trái		Phổi phải			≤3cm	>3cm				
	Trên	Dưới	Trên	Giữa	Dưới						
<b>n</b>	9	5	9	1	8	6	26	32	16	11	1
<b>%</b>	28,1	15,6	28,1	3,1	25,0	18,8	81,3	100	50	34,4	3,1

Vị trí u gặp bên phải nhiều hơn bên trái, 56,3% và 43,7%. Gặp nhiều ở thùy trên (56,3%), ít gặp thùy giữa (3,1%). Phần lớn các khối u trên 3cm. Tất cả các khối u có bờ đa thùy hoặc tua gai. Dấu hiệu tràn dịch màng phổi, phế quản chứa khí thường gặp. Dấu hiệu tạo hang ít gặp.

**Bảng 2. Vị trí di căn trên CLVT**

	Hạch trung thất	Phổi	Xương	Não	Tuyến thượng thận	Gan
<b>n</b>	22	18	17	3	3	2
<b>%</b>	68,8	56,3	53,1	9,4	9,4	6,3

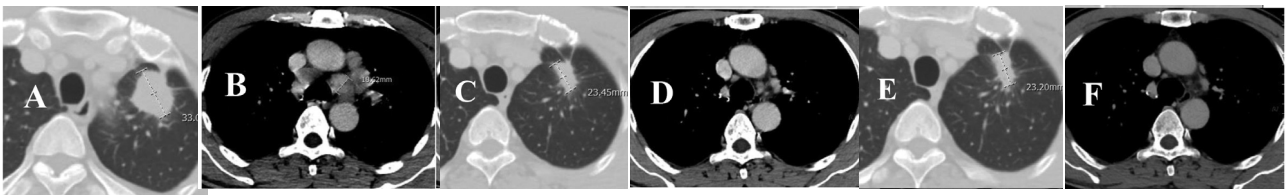
Di căn hạch trung thất, di căn phổi và di căn xương đều gặp trên 50%. Di căn não, tuyến thượng thận và gan ít gặp hơn (6,3-9,4%).

**2. Đánh giá đáp ứng điều trị UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR bằng thuốc TKI theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 trên hình ảnh CLVT**

**Bảng 3. Đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1**

		Đáp ứng một phần	Bệnh ổn định	Bệnh tiến triển
		<b>n</b>	11	19
<b>3 tháng</b>	<b>%</b>	34,4%	59,4%	6,3%
<b>6 tháng</b>	<b>n</b>	13	14	5
	<b>%</b>	40,6%	43,8%	15,6%

Sau 3 tháng, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 93,8%. Có 2 BN tiến triển bệnh, bao gồm 1 BN tiến triển các tổn thương không đích và có tổn thương mới là hạch trung thất di căn, BN còn lại tiến triển tổn thương đích và có tổn thương mới là các nốt di căn phổi. Sau 6 tháng, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 84,4%. Có thêm 3 BN tiến triển bệnh, bao gồm 2 BN có nốt di căn phổi mới; BN còn lại tiến triển tổn thương đích và có tổn thương mới là hạch trung thất di căn.



**Hình 1. Hình ảnh khối u và hạch trung thất trước điều trị (A, B); sau điều trị 3 tháng (C, D) và 6 tháng (E, F). Phân loại bệnh đáp ứng một phần theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.**

**Bảng 4. Liên quan đáp ứng điều trị và một số yếu tố**

n		Có đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng	p
		%	n	%			
Giới	Nữ	3	37,5	5	62,5	8	1,0
	Nam	10	41,7	14	58,3	24	
Đột biến	Exon 19	10	50	10	50	20	0,267
	Exon 18 hoặc 21	3	25	9	75	12	
Kích thước khối u	≤3cm	3	50	3	50	6	0,666
	>3cm	10	38,5	16	61,5	26	
Di căn hạch	Có	8	36,5	14	63,6	22	0,699
	Không	5	50	5	50	10	
Di căn phổi	Có	8	44,4	10	55,6	18	0,725
	Không	5	35,7	9	64,3	14	
Di căn xương	Có	8	47,1	9	52,9	17	0,491
	Không	5	33,3	10	66,7	15	

Tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở các nhóm: nam giới, có đột biến exon19, kích thước u ≤3cm, không di căn hạch, có di căn xương, có di căn phổi. Tuy nhiên, các sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

**IV. BÀN LUẬN**

**1. Đặc điểm hình ảnh CLVT**

Chúng tôi nhận thấy khối u nằm bên phải nhiều hơn bên trái, sự chênh lệch không nhiều (56,3% và 43,7%), thường ở thùy trên, 56,3%. Kết quả này khá tương đồng với tác giả Trần Lê Sơn nghiên cứu trên 36 trường hợp UTP có đột biến EGFR chụp CLVT thấy tỷ lệ khối u phổi phải và trái là như nhau, u thùy trên gặp 55,5% [5]. Theo y văn, UTP thường gặp ở thùy trên và bên phải [6].

Về kích thước, 81,3% khối u >3cm. Tác giả Choi nghiên cứu 130 bệnh nhân UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR thấy khối u >3cm gặp 65,4% [7]. Nghiên cứu của Park trên 126 bệnh nhân UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR, tỷ lệ này là 70,6% [8]. Nghiên cứu của Trần Lê Sơn có tỷ lệ cao, 83,4% [5]. Dựa vào các kết quả này có thể thấy phần lớn các khối u có kích thước >3cm.

Tất cả các khối u nguyên phát có bờ đa thùy hoặc tua gai; tràn dịch màng phổi gặp 50%; dấu hiệu

phế quản chứa khí gặp 34,4%; dấu hiệu tạo hang rất ít gặp, 3,1%. Kết quả này tương đồng với các tác giả khác. Nghiên cứu của Park, tràn dịch màng phổi gặp 41,3%, hình phế quản chứa khí 24,6% [8]. Hasegawa thấy trong 102 ca UTP biểu mô tuyến đột biến EGFR, dấu hiệu tạo hang gặp 8,8% [9] (HRCT. Nghiên cứu của Choi, tỷ lệ khối u có bờ đa thùy hoặc tua gai là 96,1%, dấu hiệu tạo hang gặp 3,8%, tràn dịch màng phổi 33,0% [7]. Nghiên cứu của Trần Lê Sơn, 100% khối u có bờ đa thùy hoặc tua gai, hình phế quản chứa khí 35,6%, dấu hiệu tạo hang 2,8% [5]. Theo y văn, bờ đa thùy, bờ tua gai là những dấu hiệu gợi ý tổn thương ác tính; UTP biểu mô tuyến được cho là ít gặp dấu hiệu tạo hang (5,7% -14,9%) [10], [11]

Có 68,8% bệnh nhân có hạch trung thất lớn nghĩ đến hạch di căn. Nghiên cứu của Park, tỷ lệ hạch di căn là 64,3% [8]; nghiên cứu của Trần Lê Sơn, 61,1% [5]. Kết quả của chúng tôi tương đồng với các tác giả này.

Di căn phổi gặp 56,3%; di căn xương 53,1%, các bệnh nhân đều có tổn thương tiêu xương hoặc hỗn hợp đặc xương-tiêu xương; di căn não và tuyến thượng thận đều là 9,4%; di căn gan 6,3%. Nghiên cứu của Trần Lê Sơn thấy tỷ lệ di căn phổi 44,7%, di căn xương 30,6%, di căn não 16,7%, di căn tuyến thượng thận 11,1% [5].

Nghiên cứu của Choi, di căn phổi là 40,7%, di căn xương 46,2% [7]. Nghiên cứu của Park, di căn phổi 64,3% [8]. Tác giả Enomoto thấy trong 35 trường hợp UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR, di căn phổi 51,4%, di căn gan 14,3% [12]. Như vậy, các vị trí di căn thường gặp là phổi, xương, não, tuyến thượng thận và gan. Trong đó, di căn phổi và di căn xương gặp nhiều nhất. Có thể sự tăng sinh mạch máu phong phú nhờ hoạt động của thụ thể EGFR góp phần trong việc di căn đến nhiều vị trí thông qua đường máu của tế bào ung thư.

## 2. Đánh giá đáp ứng điều trị trên CLVT

Đánh giá đáp ứng điều trị, sau 6 tháng, đáp ứng một phần là 40,6%, bệnh ổn định 43,8%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 84,4%. Nghiên cứu của Choi đáp ứng một phần là 79,2%, bệnh ổn định 16,9%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 96,2% [7]. Nghiên cứu của Trần Lê Sơn, sau 6 tháng, đáp ứng một phần 38,9%, bệnh ổn định 55,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 94,4% [5]. Nguyễn Minh Hà nghiên cứu trên 43 bệnh nhân ung thư phổi có đột biến EGFR, điều trị thuốc erlotinib, sau 6 tháng, đáp ứng một phần đạt 62,8%, bệnh ổn định 25,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 88,4% [13]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ

kiểm soát bệnh đạt khá cao, tuy có thấp hơn so với một số nghiên cứu khác, có thể do cỡ mẫu nhỏ và các bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là lớn tuổi, ảnh hưởng đến dung nạp, đáp ứng thuốc.

Khi phân loại theo giới tính, loại đột biến và một số đặc điểm hình ảnh CLVT, không nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng giữa các nhóm bệnh nhân, có thể do nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế là cỡ mẫu nhỏ.

## V. KẾT LUẬN

1. Đặc điểm hình ảnh CVLT UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR: Khối u thường có bờ đa thùy hoặc tua gai, kích thước >3cm kèm tràn dịch màng phổi và ít khi tạo hang; thường gặp di căn hạch trung thất, phổi và xương.

2. Đáp ứng điều trị đích ở bệnh nhân UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR trên hình ảnh CLVT 256 dãy: Sau 3 tháng, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 93,8%, sau 6 tháng là 84,4%. CLVT giúp đánh giá đáp ứng, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị ở các BN UTP dùng thuốc TKI.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dela Cruz C.S., Tanoue L.T., và Matthay R.A. (2011). Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*, **32(4)**, 605–644.
2. Lim R.B.L. (2016). End-of-life care in patients with advanced lung cancer. *Theor Adv Respir Dis*, **10(5)**, 455–467.
3. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. và cộng sự. (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, **13(3)**, 239–246.
4. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. và cộng sự. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, **45(2)**, 228–247.
5. Trần Lê Sơn, Bùi Văn Giang, và Trần Anh Tuấn (2018). Đặc điểm cắt lớp vi tính ung thư phổi trước điều trị thuốc ức chế Tyrosin Kinase và đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn Recist 1.1. *Tạp chí y học Việt Nam*, **tập 470(số 2/2018)**, 138–141.
6. MacMahon H., Naidich D.P., Goo J.M. và cộng sự. (2017). Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*, **284(1)**, 228–243.
7. Choi C.-M., Kim M.Y., Lee J.C. và cộng sự. (2013). Advanced Lung Adenocarcinoma Harboring a Mutation of the Epidermal Growth Factor Receptor: CT Findings after Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Radiology*, **270(2)**, 574–582.

8. Park J., Kobayashi Y., Urayama K.Y. và cộng sự. (2016). Imaging Characteristics of Driver Mutations in EGFR, KRAS, and ALK among Treatment-Naïve Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma. *PLoS One*, **11(8)**.
9. Hasegawa M., Sakai F., Ishikawa R. và cộng sự. (2016). CT Features of Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Adenocarcinoma of the Lung: Comparison with Nonmutated Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, **11(6)**, 819–826.
10. Winer-Muram H.T. (2006). The solitary pulmonary nodule. *Radiology*, **239(1)**, 34–49.
11. Watanabe Y., Kusumoto M., Yoshida A. và cộng sự. (2015). Surgically Resected Solitary Cavitary Lung Adenocarcinoma: Association Between Clinical, Pathologic, and Radiologic Findings and Prognosis. *The Annals of Thoracic Surgery*, **99(3)**, 968–974.
12. Enomoto Y., Takada K., Hagiwara E. và cộng sự. (2013). Distinct features of distant metastasis and lymph node stage in lung adenocarcinoma patients with epidermal growth factor receptor gene mutations. *Respir Investig*, **51(3)**, 153–157.
13. Nguyễn Minh Hà, Trần Huy Thịnh, Trần Văn Khánh và cộng sự. (2014). Erlotinib bước một trên BN ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR. *Tạp chí nghiên cứu y học*, **Phụ trương 91**, 7–14.

---

### **TÓM TẮT**

**Mục tiêu:** Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh CLVT 256 dãy UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR và đánh giá đáp ứng điều trị đích theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu gồm 32 bệnh nhân UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR điều trị thuốc TKI (tyrosine kinase inhibitor), được chụp CLVT 256 dãy trước điều trị và đánh giá đáp ứng tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng tại bệnh viện Hữu Nghị từ tháng 07/2017 đến tháng 07/2019.

**Kết quả:** Đặc điểm hình ảnh CLVT UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR: Vị trí u bên phải 56,3%, thùy trên 56,3%; kích thước u >3 cm 81,3%; bờ đa thùy hoặc tua gai 100%; tràn dịch màng phổi 50%; phế quản chứa khí 34,4%; tạo hang 3,1%. Di căn hạch trung thất gặp 68,8%; phổi 56,3%; xương 53,1%; não 9,4%; tuyến thượng thận 9,4%; gan 6,3%. Đánh giá đáp ứng điều trị thuốc TKI theo tiêu chuẩn RECIST 1.1: Sau 3 tháng, tỷ lệ bệnh đáp ứng một phần 34,4%, bệnh ổn định 59,4%, bệnh tiến triển 6,3%; sau 6 tháng, bệnh đáp ứng một phần 40,6%, bệnh ổn định 43,8%, bệnh tiến triển 15,6%.

**Kết luận:** Các đặc điểm hình ảnh CLVT của UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR là bờ đa thùy hoặc tua gai, kích thước >3cm, kèm tràn dịch màng phổi; ít khi tạo hang; thường gặp di căn hạch trung thất, phổi và xương. Tỷ lệ kiểm soát bệnh sau 3 tháng và 6 tháng lần lượt 93,7% và 84,4%. CLVT giúp đánh giá đáp ứng, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị ở các bệnh nhân UTP dùng thuốc TKI.

**Từ khóa:** ung thư phổi biểu mô tuyến, đột biến EGFR, cắt lớp vi tính.

---

Người liên hệ: Nguyễn Việt Dũng, Email: nvietdung.nd@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/06/2020. Ngày chấp nhận đăng: 12/6/2020