

NHẬN XÉT MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH FDG PET/CT VỚI TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN EGFR Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV

The relationship between FDG PET/CT imaging characteristics and egfr gene mutations in patients with stage IV non-small cell lung cancer

Bùi Văn Đức, Phạm Văn Thái*, Bùi Tiến Công***

SUMMARY

Aim: To evaluate the relationship between FDG PET/CT imaging characteristics and EGFR mutation status in patients with stage IV non-small cell lung cancer.

Subjects and research method: 108 patients with stage IV non-small cell lung cancer underwent FDG PET/CT scan, EGFR test before treatment from January 2018 to November 2020.

Result: The mean age was 62.1 ± 9.2 (37 - 83), male (61.1%) female (38.9%), history of smoking (39.8%), stage IVa (31.5%) and stage IVb (68.5). 52.8% of the patients had EGFR mutation, in which exon 19 and exon 21 mutations are the highest with the rate of 31.5% and 18.5%. 48.1% of the patients received chemotherapy, 35.2% of patients on target treatment TKI. Gender, smoking history, pSUVmax, tumor size are four independent predictors of EGFR gene mutation with OR 0.19, respectively (95% CI: 0.08-0.45; $p < 0.001$); 0.347 (95% CI: 0.156-0.770; $p = 0.009$); 0.0805 (95% CI: 0.022-0.299; $p < 0.001$) and 0.95 (95% CI: 0.911-0.993; $p = 0.022$).

Conclusion: FDG PET/CT is valuable for predicting EGFR mutation levels in patients with non-small cell lung carcinoma.

Keywords: Lung cancer, adenocarcinoma, FDG PET/CT, prediction, EGFR mutation.

* Khoa Y học hạt nhân, Đại học Y Hà Nội

** Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính của phổi xuất phát từ biểu mô niêm mạc phế quản, tiểu phế quản, phế nang, từ các tuyến của phế quản hoặc từ các thành phần khác của phổi. Trên thực tế lâm sàng, UTP chia thành 2 nhóm chính là ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ, trong đó UTP không tế bào nhỏ chiếm hơn 80%. UTP không tế bào nhỏ tiến triển chậm hơn, tiên lượng tốt hơn có khả năng điều trị triệt căn bằng đa mô thức và có thể chia thành hai thể giải phẫu bệnh chính là ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy, trong đó loại biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao hơn.

Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm của UTP là thấp, khoảng 15% ở cả 2 giới, do đa số người bệnh đến viện muộn khi đã ở giai đoạn III, IV. Tuy nhiên, nhờ sự tiến bộ trong y học, điều trị UTP không tế bào nhỏ đã có nhiều bước tiến quan trọng trong đó liệu pháp trúng đích, miễn dịch là một trong những phương pháp điều trị được chỉ định. Xét nghiệm xác định tình trạng đột biến gen EGFR được khuyến cáo thường quy cho người bệnh UTP không tế bào nhỏ biểu mô tuyến để đưa ra chiến lược điều trị tối ưu cho bệnh nhân. Đột biến EGFR thường được tìm thấy khoảng 20 – 50% trong UTPKTBN và là yếu tố dự báo quan trọng nhất về hiệu quả của việc sử dụng thuốc ức chế men tyrosine kinase [1], [2].

Máy PET/CT là một kỹ thuật chẩn đoán y học hạt nhân, kết hợp cả 2 kỹ thuật PET và CLVT, giúp chẩn đoán sớm và cung cấp thông tin chính xác về giai đoạn bệnh, có giá trị tiên lượng ở người bệnh UTP không tế bào nhỏ [3].

Trên thế giới, đã có nghiên cứu để làm sáng rõ hơn đặc điểm hình ảnh học của PET/CT và mối liên quan giữa hình ảnh thu được sau xạ hình với đặc điểm u nguyên phát, hạch di căn ở nhóm UTP có tình trạng đột biến gen EGFR ở bệnh nhân UTP loại biểu mô tuyến. Tại Việt Nam, cho đến nay, đã có một số nghiên cứu về PET/CT trong UTP không tế bào nhỏ, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa đặc điểm hình ảnh PET/CT với tình trạng đột biến gen EGFR ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IV. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *“Nhận xét mối liên quan giữa đặc điểm*

hình ảnh FDG PET/CT với tình trạng đột biến gen EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV”

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: 108 bệnh nhân có chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng mô bệnh học giai đoạn IV, được xét nghiệm gen EGFR và ghi hình FDG PET/CT tại trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu Bệnh viện Bạch Mai, từ tháng 01/2018 đến tháng 9/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- BN có kết quả mô bệnh học chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ
- BN được chụp FDG PET/CT trước điều trị và xét nghiệm đột biến gen EGFR
- BN được đánh giá giai đoạn IV dựa trên kết quả chụp FDG PET/CT
- BN tự nguyện tham gia nghiên cứu.
- BN có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- BN có nhiều ung thư
- Không xác định được u nguyên phát trên FDG PET/CT
- BN được làm xét nghiệm EGFR nhưng kết quả không xác định được tình trạng đột biến.

2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

3. Xử lý và phân tích số liệu:

- Các thông tin được mã hóa và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0
- Sử dụng các thuật toán thống kê:

Các tham số mẫu: Trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị min, max

So sánh các tỉ lệ: Sử dụng test so sánh χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Trong trường hợp cỡ mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 có hiệu chỉnh Fisher.

So sánh các giá trị trung bình: Sử dụng test Fisher Snedecor

So sánh các giá trị trước và sau điều trị: Sử dụng test Student

5. Các bước tiến hành nghiên cứu:

Bước 1: Lựa chọn BN nghiên cứu

Những bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn sẽ được chọn vào nghiên cứu. Bệnh nhân được làm theo mẫu bệnh án thống nhất. BN được khám lâm sàng, cận lâm sàng, thu thập số liệu về các đặc điểm: Tuổi, giới; Đặc điểm mô bệnh học; giai đoạn bệnh trước khi chụp PET/CT.

Bước 2: Xét nghiệm đột biến gen EGFR

- BN được xét nghiệm đột biến gen EGFR bằng phương pháp Realtime PCR với bệnh phẩm là mẫu mô đã được Bộ y tế ban hành.

- Ghi nhận các đặc điểm về đột biến gen EGFR: tình trạng đột biến (âm tính, dương tính), vị trí exon, loại đột biến

Bước 3: Chụp FDG-PET/CT

- BN được chụp PET/CT theo hướng dẫn quy trình kỹ thuật khám bệnh, chữa bệnh chuyên ngành Y học hạt nhân của Bộ y tế ban hành năm 2014.

- Xử lý hình ảnh và đọc kết quả PET/CT, ghi nhận các đặc điểm về:

+ U nguyên phát: vị trí, kích thước, giá trị maxSUV, mối tương quan giữa giá trị maxSUV với kích thước u

+ Hạch vùng: vị trí, kích thước, giá trị maxSUV, mối tương quan giữa giá trị maxSUV với kích thước hạch

+ Di căn xa: vị trí, số lượng, giá trị maxSUV, mối tương quan giữa giá trị maxSUV với vị trí di căn

+ Giá trị max SUV theo loại mô bệnh học

+ Giai đoạn bệnh sau chụp FDG PET/CT: Theo phân loại AJCC 2017

Bước 4: Nhận xét mối liên quan giữa đặc điểm hình ảnh FDG PET/CT với tình trạng đột biến gen EGFR

Đánh giá mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen EGFR với các yếu tố: giá trị maxSUV, đặc điểm khối u, hạch, di căn xa.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Tuổi ($\bar{X} \pm sd$)		62,1 ± 9,2	
Giới:	Nam	66	61,1
	Nữ	42	38,9
Hút thuốc	Có	43	39,8
	Không	65	60,2
Đột biến gen EGFR	Có đột biến	57	52,8
	Không có đột biến	51	47,2
Vị trí đột biến gen EGFR	Exon 19	34	31,5
	Exon 21	20	18,5
	Vị trí khác (Exon 18+exon 20)	4	3,7

Giai đoạn T trên PET/CT	T1	13	12,0
	T2	13	12,0
	T3	19	17,6
	T4	63	58,3
Giai đoạn N trên PET/CT	N0	15	13,9
	N1	15	13,9
	N2	38	35,2
	N3	40	37,0
Giai đoạn M trên PET/CT	M0	0	0
	M1	108	100
Giai đoạn bệnh	Iva	34	31,5
	IVb	74	68,5

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của BN nghiên cứu là $62,1 \pm 9,2$, trong đó tỷ lệ nam nhiều hơn nữ với 61,1%. Các BN trong nghiên cứu thuộc giai đoạn tiến xa Iva, IVb trong đó giai đoạn IVb chiếm ưu thế (68,5%). Tỷ lệ đột biến gen EGFR (52,8%), vị trí đột biến gen EGFR thường gặp nhất là Exon19 (31,5%) và Exon 21 (18,5%).

Bảng 2. Phương pháp điều trị nhóm bệnh nhân nghiên cứu

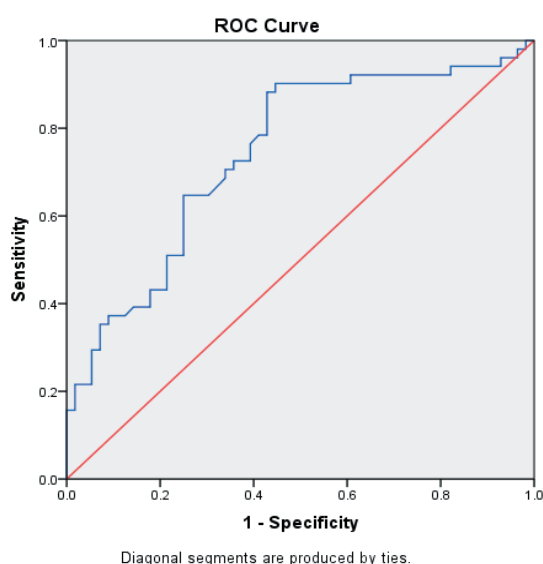
Phương pháp điều trị	Số lượng (n=108)	Tỷ lệ (%)
Điều trị hóa chất	52	48,1
Điều trị đích	38	35,2
Điều trị triệu chứng	31	28,7

Nhận xét: Phương pháp điều trị chủ yếu của các bệnh nhân trong nghiên cứu là hóa chất, chiếm 48,1%. Phương pháp điều trị đích và điều trị triệu chứng ở mức 35,2% và 28,7%.

Bảng 3. Phân tích đơn biến các yếu tố dự báo đột biến gen EGFR

Yếu tố	n	Odds ratio (OR)	Khoảng tin cậy 95%	p
Giới (Nam so với nữ)	108	0,191	0,080–0,453	<0,001
Tuổi	108	1,034	0,991–1,079	0,120
Tiền sử hút thuốc (có)	108	0,347	0,156–0,770	0,009
Kích thước u	108	0,782	0,645–0,947	0,012
SUVmax-UNP	108	0,805	0,721–0,899	<0,001

Nhận xét: Giới tính, tiền sử hút thuốc lá, kích thước u và SUVmaxUNP là các yếu tố liên quan đến tình trạng đột biến gen EGFR.



Biểu đồ 1. Giá trị của pSUVmax trong dự báo đột biến EGFR âm tính

Nhận xét: pSUVmax có giá trị dự đoán tình trạng đột biến EGFR âm tính, với diện tích dưới đường cong AUC=0,743 (KTC 95%: 0,649–0,838; $p < 0,001$). Ngưỡng cut-off tối ưu pSUVmax trong chẩn đoán EGFR âm tính là 9,05 cho độ nhạy độ đặc hiệu lần lượt là 44,64% và 9,8%.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 108 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, tuổi trung bình được ghi nhận là $62,1 \pm 9,2$ tuổi, với bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 37 tuổi và bệnh nhân cao lớn tuổi nhất là 83 tuổi. Độ tuổi thường gặp nhất từ 50-69 tuổi, chiếm 69,4% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong nước về ung thư phổi. Nghiên cứu của Đỗ Quyết (2012), Lê Hoàn (2020) cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân UTPKTBN tương ứng ứng là $62,0 \pm 10,5$ tuổi và $60,6 \pm 10,7$ tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới (61,1% so với 38,9%). Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trước đó: Vũ Hữu Khiêm và cộng sự (2017) ghi nhận tỉ lệ nam giới chiếm đa số (83,3%) so với nữ giới (16,7%). [4] Nghiên cứu đã phân loại giai đoạn bệnh tại thời điểm chẩn đoán của BN trong nghiên cứu ở giai đoạn IVA với 31,5% và IVB là 68,5% (Bảng 3.1). Nghiên cứu của Trần Đình Quang

và cộng sự (2021) cho kết quả tương tự với tỷ lệ BN ở giai đoạn IVB là 56.9% và IVA là 43,1%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân chủ yếu được điều trị hoá chất (48,1%), sau đó lần lượt là điều trị đích (35,2%) và điều trị triệu chứng (27,8%). Trong nghiên cứu của Lê Việt Nam và cộng sự (2021), 63 BN UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV được điều trị hoá chất phác đồ có pemetrexed, có 76,3% tỷ lệ bệnh nhân cải thiện triệu chứng cơ năng (trong đó 16,9% hết hoàn toàn các triệu chứng lâm sàng), 25/63 bệnh nhân (39,7%) bệnh nhân đạt đáp ứng toàn bộ theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (trong đó 1 BN đáp ứng hoá toàn), 20,6% bệnh nhân tiến triển sau điều trị. [5] Nghiên cứu đã chỉ ra rằng giới tính, tiền sử thuốc lá, kích thước u và SUVmax tại u nguyên phát là các yếu tố liên quan đến tình trạng đột biến gen EGFR. Nghiên cứu của Phạm Thị Mai và cộng sự (2020) cho kết quả tương tự, với khả năng có đột biến gen EGFR ở bệnh nhân nữ cao hơn gấp 2,82 lần so với bệnh nhân nam ($p=0,009$) và bệnh nhân không có tiền sử hút thuốc có đột biến gen EGFR cao hơn gấp 6,72 lần bệnh nhân có hút thuốc ($p < 0,0001$). [6] Nhiều nghiên cứu trên thế giới ghi nhận kết quả tương tự. Li X và cộng sự (2014) thực hiện nghiên cứu trên 164 bệnh nhân UTPKTBN cho kết quả rằng: trong mẫu mô, tình trạng đột biến EGFR có liên quan đến giới tính và tiền sử hút thuốc của bệnh nhân.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, SUVmax tại u nguyên phát của nhóm có đột biến EGFR thấp hơn so với nhóm không có đột biến EGFR, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của tác giả Mak R.H và cộng sự (2011) đã chỉ ra 1 xu hướng tăng trong giá trị SUVmax trung bình của khối u nguyên phát ở những bệnh nhân không mang đột biến EGFR so với những bệnh nhân có đột biến EGFR ($p=0,09$). [7]. Gu J và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 210 bệnh nhân UTPKTBN đã ghi nhận kích thước khối u ở nhóm có đột biến EGFR thấp hơn ở nhóm không có đột biến, tuy nhiên sự biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong khi đó, giá trị SUVmax của nghiên cứu cho kết quả tương tự, với SUVmax trung bình ở nhóm có đột biến EGFR thấp hơn ở nhóm không có đột biến, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$). [8] Việc sử dụng pSUVmax là phương pháp có giá trị trong chẩn đoán tình trạng

đột biến EGFR âm tính, với diện tích dưới đường cong AUC=0,743 (KTC 95%: 0,649–0,838; $p<0,001$) (Biểu đồ 3.9). Ngưỡng cut-off tối ưu pSUVmax trong chẩn đoán EGFR âm tính là 9,05, cho độ nhạy độ đặc hiệu lần lượt là 44,64% và 9,8%. Trong nghiên cứu của Cho A và cộng sự (2016), giá trị SUVmax trung bình ở nhóm có đột biến EGFR thấp hơn so với nhóm không có đột biến ($7,0\pm 3,9$ vs $10,3\pm 5,8$, $p=0,014$). Phân tích ROC cho ra ngưỡng cut-off tối ưu giá trị SUVmax với độ nhạy cao nhất để dự đoán đột biến EGFR là 9,6 (độ nhạy 79,3%, KTC 95%; 60-92, AUC=0,68, $p=0,01$). Với việc sử dụng ngưỡng này, tác giả đã ghi nhận 23/29 bệnh nhân (79,3%) có đột biến EGFR có mức hấp thu FDG thấp, với độ chính xác 65,5%. [9]

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 108 bệnh nhân ung thư phổi không

tế bào nhỏ giai đoạn IV được chụp FDG PET/CT, xét nghiệm EGFR trước điều trị từ 1/2018 đến 09/2020 tại trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai chúng tôi có một số kết luận sau:

Độ tuổi trung bình $62,1 \pm 9,2$, tỷ lệ nam (61,1%) nữ (38,9%), giai đoạn IVa (31,5%) và giai đoạn IVb (68,5%). Tỷ lệ đột biến gen EGFR và tỷ lệ không có đột biến tương ứng 52,8% và 47,2%.

Sử dụng biểu đồ ROC cho thấy pSUVmax có giá trị dự đoán tình trạng đột biến EGFR âm tính, với diện tích dưới đường cong AUC=0,743 (KTC 95%: 0,649–0,838; $p<0,001$). Ngưỡng cut-off tối ưu pSUVmax trong chẩn đoán EGFR âm tính là 9,05 cho độ nhạy độ đặc hiệu lần lượt là 44,64% và 9,8%. Giới, tiền sử hút thuốc, pSUVmax, kích thước u là bốn yếu tố độc lập dự báo đột biến gen EGFR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Sharma SV, Bell DW, Haber DA, (2007). Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*,7:169–181.
- Vanneman M, Dranoff G. (2012). Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer*,12(4):237–251.
- Mai Trọng Khoa (2012), *Y học hạt nhân*, Sách dùng cho sau đại học NXB Y học.
- Vũ Hữu Khiêm (2017), Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phác đồ hóa-xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Lê Viết Nam và Phạm Cẩm Phương (2021). Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ có Pemetrexed ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV tại Bệnh viện Bạch Mai. *VMJ*, 506(2).
- Phạm Thị Mai., Nguyễn Văn Ba., Hồ Hữu Thọ. và cộng sự. (2021). Đột biến gen EGFR và mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi. *tcncyh*, 137(1), 111–117.
- Mak R.H., Digumarthy S.R., Muzikansky A. và cộng sự. (2011). Role of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Predicting Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*, 16(3), 319–326.
- Gu J., Xu S., Huang L. và cộng sự. (2018). Value of combining serum carcinoembryonic antigen and PET/CT in predicting EGFR mutation in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*, 10(2), 723–731.
- Cho A., Hur J., Moon Y.W. và cộng sự. (2016). Correlation between EGFR gene mutation, cytologic tumor markers, 18F-FDG uptake in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 16, 224.

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Nhận xét mối liên quan giữa đặc điểm hình ảnh FDG PET/CT với tình trạng đột biến gen EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 108 bệnh nhân ung thư biểu mô không tế bào nhỏ của phổi giai đoạn IV được chụp FDG PET/CT, xét nghiệm EGFR trước điều trị từ 01/2018 đến 11/2020.

Kết quả: Độ tuổi trung bình $62,1 \pm 9,2$ (37 - 83), tỷ lệ nam (61,1%) nữ (38,9%), tiền sử hút thuốc lá (39,8%), không hút thuốc lá (60,2%), giai đoạn IVa (31,5%) và giai đoạn IVb (68,5%) Tỷ lệ đột biến gen EGFR và tỷ lệ không có đột biến tương ứng 52,8% và 47,2% trong đó đột biến exon 19 và exon 21 là cao nhất với tỷ lệ là 31,5% và 18,5%. 48,1% bệnh nhân điều trị hoá trị 35,2% bệnh nhân điều trị đích. Giới, tiền sử hút thuốc, pSUVmax, kích thước u là bốn yếu tố độc lập dự báo đột biến gen EGFR với OR lần lượt là 0,19 (KTC 95%:0,08-0,45; $p < 0,001$); 0,347 (KTC 95%: 0,156-0,770; $p = 0,009$) 0,805 (KTC 95%:0,722-0,899; $p < 0,001$) và 0,782 (KTC 95%:0,645-0,947; $p = 0,012$).

Kết luận: FDG PET/CT có giá trị dự đoán mức độ đột biến EGFR ở bệnh nhân ung thư biểu mô không tế bào nhỏ của phổi.

Từ khoá: Ung thư phổi, biểu mô tuyến, FDG PET/CT, dự đoán, đột biến EGFR.

Người liên hệ: Bùi Văn Đức. Email: Mr.minhduc211@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/08/2023. Ngày nhận phản biện: 14/08/2023. Ngày chấp nhận đăng: 27/11/2023