

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cộng hưởng từ sọ não ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có di căn não

Studying the clinical and brain magnetic resonance images characteristics in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer

Nguyễn Minh Hải

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cộng hưởng từ sọ não ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có di căn não. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiền cứu mô tả cắt ngang ở 104 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có di căn não điều trị tại Khoa Nội Hô hấp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 2/2017 đến tháng 9/2018. **Kết quả và kết luận:** Tuổi trung bình là 59, chủ yếu dưới 65 tuổi (75,3%), nam chiếm đa số (89,4%), hay gặp tủy ung thư biểu mô tuyến (93,3%). Tỷ lệ EGFR (+) 52,9%. Đa số bệnh nhân di căn não không có triệu chứng (59,6%). Có 57,6% phát hiện di căn não ngay khi chẩn đoán ung thư phổi. Đa số khối u ≤ 2 cm (73,1%), từ 1 - 2 ổ chiếm 55,8%, chủ yếu di căn ở cả 2 bán cầu. Khối di căn hay gặp có ngấm thuốc dạng viền (73,1%) và phù nề xung quanh (60,6%).

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, di căn não.

Summary

Objective: To comment on the clinical, brain MRI characteristics in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. **Subject and method:** A prospective study in 104 patients with brain metastases from non-small cell lung cancer, from February 2017 to September 2018. **Result and conclusion:** The mean age was 59, mainly under 65 years old (75.3%), male was 89.4%, adenocarcinoma 93.3%. EGFR (+) 52.9%. Asymptomatic patients was 59.6%. Size of brain metastases ≤ 2 cm (73.1%), 1 - 2 tumors was 55.8%. Brain tumor with ring enhancement was 73.1%, peritumoral edema was 60.6%.

Keywords: Non-small cell lung cancer, brain metastases.

1. Đặt vấn đề

Ung thư phổi (UPT) là nguyên nhân tử vong hàng đầu với 1,69 triệu người trên thế giới mỗi năm. Ở Mỹ, năm 2018 có khoảng 234.000 bệnh nhân mới mắc, trong đó 84% là ung thư phổi

không tế bào nhỏ (UTP KTBN). Do có độ ác tính cao nên ung thư phổi xuất hiện di căn sớm, có thể đến bất cứ cơ quan nào trong cơ thể, trong đó di căn não chiếm tới 50 - 64% [5], [8].

Trước đây, hầu hết các bệnh nhân ung thư phổi có di căn não thường được chẩn đoán muộn, khi đã có các triệu chứng về thần kinh như đau đầu, nôn, bại yếu chân tay, liệt nửa người... Hiện nay, việc sử dụng rộng rãi chụp

Ngày nhận bài: 18/10/2018, ngày chấp nhận đăng: 23/11/2018

Người phản hồi: Nguyễn Minh Hải

Email: minhhaia5108@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

cộng hưởng từ sọ não (MRI) đã làm tăng tỷ lệ chẩn đoán di căn não không triệu chứng, góp phần đưa ra các biện pháp điều trị tích cực và sớm hơn nhằm kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân [6], [7], [8].

Ở Việt Nam chưa có nhiều đề tài nghiên cứu về ung thư phổi di căn não, do đó chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng của ung thư phổi không tế bào nhỏ có di căn não. Mô tả đặc điểm khối di căn não trên hình ảnh chụp cộng hưởng từ sọ não.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu trên 104 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (TBKN) có di căn não nằm điều trị tại Khoa Nội Hô hấp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 2 năm 2017 đến tháng 9 năm 2018.

Tiêu chuẩn chẩn đoán:

Chẩn đoán xác định UTP KTBN bằng xét nghiệm mô bệnh khối u.

Chẩn đoán giai đoạn UTP KTBN theo AJCC phiên bản 7 năm 2010 [4].

Chẩn đoán di căn não bằng hình ảnh MRI sọ não, có đặc điểm điển hình của di căn não theo Kondziolka D (2007) [6]:

Vị trí thường gặp là vùng tiếp giáp chất trắng và chất xám của bán cầu đại não, tiểu não.

Ngấm thuốc mạnh, dạng viên, giảm ở trung tâm, ranh giới rõ.

Phù nề quanh u thường rất mạnh, có thể gây nên hiệu ứng chèn ép, đè đẩy tổ chức lành xung quanh.

2.2. Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu tiền cứu, mô tả, cắt ngang. Đối với bệnh nhân đang điều trị khi phát hiện có di căn não tiến hành hồi cứu thời điểm được chẩn đoán ung thư phổi.

Bệnh nhân được khám bệnh và đăng ký theo mẫu nghiên cứu thống nhất.

Nghiên cứu về tuổi, giới, tỳ mô bệnh, giai đoạn bệnh.

Các triệu chứng của di căn não: Đau đầu, buồn nôn, nôn, bại yếu chân tay...

Thời gian xuất hiện di căn não: Tính từ thời điểm được chẩn đoán ung thư phổi (trước, cùng thời điểm, sau bị ung thư phổi bao nhiêu tháng).

Chụp MRI sọ não bằng máy chụp MRI 1.5 Tesla tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Mô tả khối di căn não về vị trí, kích thước, số lượng, đặc điểm (ngấm thuốc dạng viên, phù nề xung quanh, chảy máu trong u...).

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm	Số bệnh nhân	p
Tuổi trung bình	59,11 ± 8,80	
< 65	79 (75,9%)	<0,05
≥ 65	25 (24,1%)	
Nam	93 (89,4%)	<0,001
Nữ	11 (10,6%)	
Giai đoạn I + II	8 (7,7%)	<0,05
Giai đoạn IIIA	7 (6,7%)	
Giai đoạn IIIB	13 (12,5%)	

Giai đoạn IV	76 (73,1%)	
Ung thư biểu mô tuyến	97 (93,3%)	<0,001
Ung thư biểu mô vảy	7 (6,7%)	
EGFR (+)	45 (52,9%)	>0,05
EGFR (-)	40 (47,1%)	

Tuổi trung bình của bệnh nhân là $59,11 \pm 8,80$, trong đó đa số là dưới 65 tuổi (75,9%), nam giới chiếm đa số với 89,4%. Chủ yếu bệnh nhân đã ở giai đoạn 4 khi được chẩn đoán bệnh (73,1%). Tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số (93,3%). Chúng tôi không thấy sự khác biệt về tỷ lệ đột biến gen EGFR, $p > 0,05$.

3.2. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng di căn não

Bảng 2. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng di căn não

Triệu chứng	Số lượng (n = 104)	Tỷ lệ %
Không có triệu chứng	62	59,6
Đau đầu	40	38,4
Nôn, buồn nôn	15	14,4
Động kinh	1	0,9
Bại yếu chân tay	5	4,8
Nói ngọng	2	1,8
Rối loạn tâm thần kinh	3	2,7
Suy giảm trí nhớ	10	9,6

Có tới 59,6% số bệnh nhân có di căn não nhưng không có triệu chứng lâm sàng về thần kinh. Triệu chứng hay gặp nhất là đau đầu với 38,4%, buồn nôn và nôn 14,4%.

3.3. Thời gian phát hiện di căn não so với phát hiện ung thư phổi

Bảng 3. Thời gian phát hiện di căn não so với phát hiện ung thư phổi

Thời gian	Số lượng	Tỷ lệ %
Trước khi phát hiện ung thư phổi	4	3,8
Sau khi điều trị ung thư phổi	50	38,6
Cùng thời gian phát hiện ung thư phổi	60	57,6

Có 4 bệnh nhân (3,8%) có triệu chứng di căn não trước khi phát hiện u phổi. 60 bệnh nhân (57,6%) phát hiện di căn não cùng thời điểm phát hiện ung thư phổi.

3.4. Thời gian phát hiện di căn não theo giai đoạn bệnh

Bảng 4. Thời gian phát hiện di căn não theo giai đoạn bệnh (tháng) (n = 50)

Nhóm bệnh nhân	Ngắn nhất	Dài nhất	Trung bình	p
Giai đoạn 1	24	50	37	<0,05
Giai đoạn 2	7	30	15	

Giai đoạn 3A	5	24	11,7	
Giai đoạn 3B	2	24	7,7	
Giai đoạn 4	1	24	7,4	

Trong số 50 bệnh nhân phát hiện di căn não sau khi điều trị ung thư phổi chúng tôi thấy: Bệnh nhân càng ở giai đoạn muộn khi được chẩn đoán ung thư phổi thì thời gian xuất hiện di căn não càng ngắn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.5. Đặc điểm hình khối u di căn não trên cộng hưởng từ

Bảng 5. Đặc điểm hình ảnh khối u di căn não trên cộng hưởng từ

Đặc điểm khối u di căn não		Số lượng	Tỷ lệ %	p
Kích thước	$u \leq 2$	76	73,1	<0,05
	$2 < u \leq 3$	17	16,3	
	$3 < u \leq 5$	10	9,7	
	$u > 5$	1	0,9	
Vị trí	Cả 2 bán cầu	40	38,5	<0,05
	Bán cầu phải	33	31,7	
	Bán cầu trái	16	15,4	
	Tiểu não	15	14,4	
Số lượng u	1 u	46	44,2	>0,05
	2 u	12	11,6	
	≥ 3 u	46	44,2	
Ngấm thuốc dạng viền		76	73,1	
Ngấm đồng nhất		20	19,2	
Phù nề xung quanh		63	60,6	
Chảy máu trong u		1	0,9	

Đa số bệnh nhân có khối u di căn não ≤ 2 cm (73,1%), chỉ có 1 bệnh nhân có khối u > 5 cm. Hay gặp di căn cả 2 bán cầu não (38,5%), bán cầu phải 31,3%. Không có sự khác biệt về số lượng ổ di căn não 1, 2 và 3 u. Hình ảnh khối di căn ngấm thuốc dạng viền gặp 73,1%, phù nề xung quanh gặp 60,6%.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ có di căn não

Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là 59, đa số dưới 65 tuổi (75,9%), phù hợp với nghiên cứu của Ayabe E (2013) [3] ở 107 bệnh nhân UTP KTBN có di căn não thì trên 65 tuổi gặp 62,6%, điều này có thể những bệnh nhân UTP KTBN trẻ tuổi có nguy cơ bị di căn não cao hơn người già, theo chúng tôi điều này

cần được nghiên cứu thêm. Tỷ lệ nam giới chiếm đa số tới 89,4%, tít ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) là chủ yếu với 93,3%, đa số bệnh nhân ở giai đoạn 4 (73,1%); phù hợp với đa số các nghiên cứu khác. Một số tác giả cũng nhận thấy di căn não hay gặp ở UTP KTBN nhóm ung thư biểu mô tuyến hơn là nhóm không phải ung thư biểu mô tuyến [1], [3], [4]. Nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới cho thấy hay gặp đột biến gen EGFR ở bệnh nhân UTP KTBN có di căn não [3], [5], [7], tuy nhiên chúng tôi không thấy

sự khác biệt này: Trong số 85 bệnh nhân được làm xét nghiệm đột biến gen EGFR thì chỉ có 45 bệnh nhân (52,9%) có EGFR (+), có thể do số lượng bệnh nhân của chúng tôi còn ít và đa số lại là nam giới.

Di căn não là yếu tố quan trọng gây tử vong ở bệnh nhân UTP KTBN. Tỷ lệ di căn đến hệ thần kinh trung ương ở bệnh nhân UTP KTBN lên đến 60%, tuy nhiên không phải bệnh nhân nào cũng có triệu chứng ở não mà chủ yếu được phát hiện qua chụp MRI sọ não. Kết quả của chúng tôi cho thấy có đến 59,6% bệnh nhân có di căn não mà không có triệu chứng lâm sàng, phù hợp với nghiên cứu của Ayabe E (2013) [3] tỷ lệ này là 55,1%, điều này cho thấy chụp MRI sọ não sàng lọc khi có chẩn đoán ung thư phổi và chụp định kỳ trong quá trình điều trị để phát hiện di căn não là hết sức quan trọng để điều trị kịp thời cho bệnh nhân. Các triệu chứng xuất hiện tùy thuộc vào vị trí, kích thước ổ di căn cũng như mức độ phù nề, chèn ép xung quanh. Ở những bệnh nhân có triệu chứng của di căn não thì hay gặp nhất là đau đầu (38,4%) và buồn nôn - nôn (14,4%). Theo Nakahama K (2017), triệu chứng di căn não hay gặp là đau đầu, buồn nôn và nôn, chóng mặt, lú lẫn, bại yếu chân tay hoặc liệt... [6]. Nghiên cứu của Lê Văn Nguyên và cộng sự (2016) ở 44 bệnh nhân UTP KTBN có di căn não được điều trị xạ phẫu thấy tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng đau đầu tương đối cao là 77,3%, nôn và buồn nôn là 18,2% [1].

Trong số 104 bệnh nhân UTP KTBN được phát hiện di căn não, chúng tôi thấy có 60 bệnh nhân (57,6%) được phát hiện ngay khi có chẩn đoán ung thư phổi, điều này không có nghĩa là 57,6% bệnh nhân ung thư phổi có di căn não ở ngay thời điểm chẩn đoán bởi vì khi bệnh nhân có di căn não chúng tôi mới đưa vào nghiên cứu, 50 bệnh nhân (38,6%) tiến triển di căn não trong quá trình điều trị và 4 bệnh nhân phát hiện di căn não trước, sau đó chụp CT ngực mới phát hiện ung thư phổi (vào nhằm Khoa Thần kinh). Kết quả này có khác với Lê Văn Nguyên (2016) là tỷ lệ phát hiện di căn não hay gặp nhất sau điều trị ung thư phổi (56,8%). Trong số 50 bệnh nhân

phát hiện di căn não sau khi điều trị ung thư phổi chúng tôi nhận thấy bệnh nhân càng ở giai đoạn muộn khi được chẩn đoán ung thư phổi thì thời gian xuất hiện di căn não càng ngắn: Giai đoạn 4 (23 bệnh nhân) trung bình là 7,4 tháng, giai đoạn 3B (13 bệnh nhân) là 7,7 tháng, giai đoạn 3A (6 bệnh nhân) là 11,7 tháng, giai đoạn 2 (6 bệnh nhân) là 15 tháng và giai đoạn 1 (2 bệnh nhân) là 37 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là những bệnh nhân UTP KTBN giai đoạn muộn, được điều trị hóa chất, chỉ có 2 bệnh nhân giai đoạn 1 đã được phẫu thuật ung thư phổi trước đó. Đa số các nghiên cứu cho thấy UTP KTBN có di căn não không được điều trị chỉ sống thêm trung bình có 4 tháng [4], [6], [7].

4.2. Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ sọ não

Trên hình ảnh MRI sọ não chúng tôi thấy đa số bệnh nhân có khối u di căn não ≤ 2 cm (73,1%), $2 < u \leq 3$ cm là 16,3%, chỉ có 1 bệnh nhân có khối u > 5 cm. Hay gặp di căn cả 2 bán cầu não (38,5%), bán cầu phải 31,3%, bán cầu trái 15,4%, tiểu não 14,4%. Không có sự khác biệt về số lượng ổ di căn não 1, 2 và 3 u, nhưng chủ yếu vẫn là di căn 1 - 2 ổ (55,8%). Hình ảnh khối di căn não ngấm thuốc dạng viền gấp 73,1%, phù nề xung quanh gấp 60,6%, phù hợp với kết quả của Lê Văn Nguyên và cộng sự (2016) [1]. Thuốc ngấm khá mạnh ở viền ngoài khối u, trong khi đó giảm tín hiệu trong lòng khối u, kích thước khối di căn càng lớn thì mức độ phù nề càng mạnh.

Hiện nay, xạ phẫu CyberKnife là biện pháp điều trị tốt nhất đối với di căn não ít ổ (1 - 2 ổ). Xạ toàn não để điều trị di căn não đa ổ. Trong nghiên cứu này chúng tôi chưa đánh giá hiệu quả của điều trị khối di căn não và thời gian sống thêm của bệnh nhân.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 104 bệnh nhân UTP KTBN có di căn não chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Đặc điểm lâm sàng UTP KTBN di căn não:

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 59, đa số dưới 65 tuổi (75,3%), hay gặp ở nam giới (89,4%), ung thư biểu mô tuyến chiếm 93,3%. Tỷ lệ EGFR (+) 52,9%.

Đa số bệnh nhân di căn não không có triệu chứng (59,6%). Ở bệnh nhân có triệu chứng thì hay gặp nhất là đau đầu 38,4% và buồn nôn - nôn 14,4%.

Có 57,6% bệnh nhân được phát hiện di căn não cùng thời gian phát hiện ung thư phổi. Bệnh nhân càng ở giai đoạn muộn thì thời gian xuất hiện di căn não càng ngắn.

Đặc điểm về MRI sọ não:

Đa số khối di căn não có kích thước ≤ 2 cm (73,1%), hay gặp di căn cả 2 bán cầu não (38,5%), bán cầu phải 31,3%, bán cầu trái 15,4%, tiểu não 14,4%. Chủ yếu vẫn là di căn não 1 - 2 ổ (55,8%).

Hình ảnh khối di căn não ngấm thuốc dạng viền gấp 73,1%, phù nề xung quanh gấp 60,6%.

Tài liệu tham khảo

1. Lê Văn Nguyên, Nguyễn Đình Tiến, Lê Hùng Trường (2016) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cộng hưởng từ sọ não và kết quả điều trị di căn não do ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng xạ phẫu CyberKnife*. Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108, tập 11, số 3, tr. 498-503.
2. Phạm Văn Thái, Mai Trọng Khoa, Phạm Duy Hiền và CS (2013) *Đánh giá hiệu quả điều trị khối u di căn não từ ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng xạ phẫu dao gamma quay*. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 1, tr. 209-215.
3. Ayabe E, Kaira K, Harada H et al (2015) *Prognosis of patients with brain metastasis from non-small cell lung cancer according to gefitinib administration*. Announcement 1(5).
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al (2010) *AJCC Cancer Staging Manual 7th ed*. New York: Springer.
5. Kelly WJ, Shah NJ, Subramaniam DS (2018) *Management of brain metastases in epidermal growth factor receptor mutant non-small cell lung cancer*. Front Oncol 8: 208.
6. Kondriolka D, Niranijan A (2007) *Radiology of radiosurgery*. Prog Neurol Surg. Basel Karger 20: 16-27.
7. Nakahama K, Tamiya A, Taniguchi Y et al (2017) *Comparing gefitinib and erlotinib with regard to brain metastases recurrence in EGFR mutant non-small cell lung cancer patients*. Clin Exp Oncol 6(4).
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2018) *Non-small cell lung cancer*.