ĐẠI HỌC HUẾ TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

HOÀNG THỊ NGỌC HÀ

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CẮT LỚP VI TÍNH NGỰC LIỀU THẤP TRONG CHẨN ĐOÁN CÁC NỐT MỜ PHỔI

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUÉ - 2022

Công trình được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. LÊ TRỌNG KHOAN

2. GS.TS. JONGMIN LEE

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện quốc gia Việt Nam

2. Thư viện trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

ĐẠI HỌC HUẾ TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

HOÀNG THỊ NGỌC HÀ

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CẮT LỚP VI TÍNH NGỰC LIỀU THẤP TRONG CHẨN ĐOÁN CÁC NỐT MỜ PHỔI

Chuyên ngành: ĐIỆN QUANG VÀ Y HỌC HẠT NHÂN Mã số: 9 72 01 11

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUÉ - 2022

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nốt phổi được định nghĩa là tốn thương mờ khu trú trong nhu mô phổi, có kích thước \leq 30mm, giới hạn rõ và không kèm tổn thương nhu mô phổi xung quanh, có tỷ lệ nốt ác tính dao động từ 5 đến 69% tùy theo cỡ mẫu và phương tiện nghiên cứu [67], [85], [117], [133], [156]. Sàng lọc ung thư phổi bằng CLVT lần đầu tiên có tỷ lệ phát hiện nốt ác tính là 3,7-5,5% theo nghiên cứu phát hiện ung thư phổi sớm PanCan của Canada [92]. Tiên lượng bệnh tùy theo kích thước tổn thương khi phát hiện với tỷ lệ sống sau 5 năm chỉ 15-18%, tỷ lệ này tăng lên 70-80% khi tổn thương được phát hiện và phẫu thuật sớm [63], [71], [145].

Theo kết quả của thử nghiệm lâm sàng về tầm soát ung thư phổi quốc gia Hoa Kỳ giai đoạn 2002-2009, cắt lớp vi tính ngực liều thấp tầm soát ung thư phổi đã giảm được 20,3% tỷ lệ tử vong do ung thư so với tầm soát bằng X quang [30], [44], [73]. Chụp cắt lớp vi tính ngực liều thấp cũng đã được chứng minh là đảm bảo chất lượng hình ảnh để chẩn đoán khi giảm > 50% liều chiếu xạ cho bệnh nhân [38], [145]. Chính vì vậy, từ đầu thập niên 90, tất cả các nghiên cứu lớn về ung thư phổi đều lựa chọn cắt lớp vi tính liều thấp làm phương tiện sàng lọc [63], [65], [105], [145], [156]. Việc sinh thiết nốt phổi để xác định bản chất mô học và khẳng định chẩn đoán ung thư phổi là rất cần thiết, nhưng lại là một kỹ thuật xâm lấn và rất khó thực hiện, vậy nên cắt lớp vi tính đã được ứng dụng triệt để nhằm phân loại và sàng lọc các nốt phổi cần sinh thiết, đồng thời hướng dẫn thủ thuật sinh thiết, lấy mẫu mô qua thành ngực.

Trên thế giới, hệ thống phân loại và khuyến cáo chiến lược quản lý nốt phổi Lung RADS 2019 của Hiệp hội điện quang Hoa Kỳ (ACR) đang được ứng dụng rất phổ biến và hiệu quả [35], [37], [57], [60], [90].

Năm 2020, Việt Nam đã có công bố đầu tiên về sàng lọc ung thư phổi bằng cắt lớp vi tính ngực liều thấp ở người có yếu tố nguy cơ trên 60 tuổi [3], tuy nhiên, việc tầm soát các nốt phổi ác tính chưa được áp dụng một cách hệ thống, việc quản lý các nốt phổi vẫn chưa được thống nhất theo một hướng dẫn phân loại cụ thể, việc ứng dụng kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính ngực liều thấp trong công tác sàng lọc và chẩn đoán ung thư phổi sớm cũng chưa được áp dụng rộng rãi. Từ những căn cứ trên, chúng tôi thực hiện đề tài "Nghiên cứu giá trị cắt lớp vi tính ngực liều thấp trong chẩn đoán các nốt phổi " nhằm hai mục tiêu:

1. Phân loại nốt phổi theo Lung-RADS 2019 và mô tả đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính ngực liều thấp các nốt phổi nguy cơ ác tính cao.

2. Khảo sát giá trị của cắt lớp vi tính ngực liều thấp trong chẩn đoán các nốt phổi nguy cơ ác tính cao.

2. Những đóng góp mới của luận án

Chẩn đoán sớm ung thư phổi có ý nghĩa rất thiết thực trong tiên lượng, điều trị và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân mắc ung thư. Luận án có hai điểm đóng góp chính là đã ứng dụng CLVT ngực liều thấp và bảng phân loại cập nhật của Hiệp hội Điện quang Hoa Kỳ (Lung-RADS 2019) trong thực hành chẩn đoán sớm các nốt phổi ác tính.

Nghiên cứu này có ý nghĩa thực tiễn trong việc cung cấp bằng chứng về giá trị của cắt lớp vi tính ngực liều thấp và bảng phân loại Lung-RADS 2019 trong việc sàng lọc và chẩn đoán sớm các nốt phổi nguy cơ ác tính cao, đồng thời, khẳng định việc cá nhân hóa các khuyến cáo là rất có ý nghĩa khoa học.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, có thể ứng dụng rộng rãi kỹ thuật chụp CLVT ngực liều thấp và bảng phân loại Lung-RADS 2019 để sàng lọc nốt phổi cần sinh thiết, tránh việc can thiệp quá mức hay bỏ sót nốt phổi nguy cơ ác tính cao trong quá trình chẩn đoán ung thư phổi sớm.

3. Cấu trúc của luận án

Luận án dài 133 trang. Đặt vấn đề: 2 trang, tổng quan: 35 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 28 trang, kết quả nghiên cứu: 32 trang, bàn luận: 33 trang, kết luận: 2 trang, kiến nghị 1 trang. Trong luận án có 40 bảng, 12 biểu đồ, 2 sơ đồ, 65 hình. Tài liệu tham khảo có 158, trong đó có 10 tiếng Việt, 05 tiếng Pháp và 143 tiếng Anh.

Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. NÓT PHỔI

Nốt phổi (NP) được định nghĩa là các tổn thương dạng nốt khu trú trong nhu mô phổi có đường kính \leq 30mm, bao gồm cả nốt phổi đặc, nốt hỗn hợp hay hình ảnh kính mờ [15], [67], [70], [73], [80], [97].

1.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẦN ĐOÁN NỐT PHỔI

Bối cảnh phát hiện các nốt phổi rất đa dạng, trong đó hơn 90% nốt phổi được phát hiện tình cờ [155]. Các bối cảnh phát hiện khác có thể là nốt phổi trên phim phổi tái khám định kỳ của bệnh nhân ung thư hoặc làm các khám xét tiền phẫu, tầm soát di căn từ khối u ngoài phổi hoặc trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch. X quang thường quy và CLVT ngực là hai kỹ thuật chính trong phát hiện nốt phổi ...

Chup X quang thường quy

Phim X quang ngực thẳng là xét nghiệm hình ảnh được sử dụng phổ biến nhất. Đa số bệnh nhân được phát hiện nốt phổi nhờ vào phim X quang, tỷ lệ này theo các tác giả nước ngoài là 0.09-0.2% [154].

Thông thường, NP có thể xác định trên X quang ngực khi có kích thước 8-10 mm, các nốt có kích thước từ 5-6 mm khó xác định hơn. Phim X quang ngực cung cấp các thông tin hữu ích bao gồm kích thước, tính chất đường bờ, tình trạng vôi hóa, tốc độ phát triển của NP và có thể cho đánh giá ban đầu về NP [28], [62], [79], [89], [122], [154].

Chụp Cắt lớp vi tính ngực

Với ru điểm vượt trội về độ phân giải không gian, phân giải cấu trúc, chụp CLVT gần đây được xem là kỹ thuật nhạy nhất trong phát hiện các nốt phổi, được đưa vào trong tất cả các khuyến cáo về sàng lọc ung thư phổi đang áp dụng trên thế giới. Đặc biệt, sự ra đời của CLVT đa dãy đầu thu, có thể giảm liều chiếu xạ hơn 50% đã giúp mở rộng chỉ định sàng lọc và cải thiện đáng kể tỷ lệ phát hiện nốt phổi ác tính [12], [63], [98], [154].

Ngoài việc sử dụng CLVT ngực liều thấp để sàng lọc nốt phổi, phân loại và chẩn đoán nốt phổi thì việc theo dõi nốt phổi cũng có vai trò rất lớn của kỹ thuật này. Hình ảnh theo dõi sẽ được sử dụng trên cùng lát cắt, cùng mặt phẳng để so sánh, đối chiếu nhằm đánh giá sự tiến triển của nốt [28], [35], [38], [60], [69], [111], [123], [132].

1.3. PHÂN LOẠI NỐT PHỔI

Bảng phân loại Lung-RADS 2019 của Hiệp hội Điện quang Hoa Kỳ

Năm 2011, Viện nghiên cứu ung thư Quốc gia (National Cancer Institute –NCI) công bố chương trình Thử nghiệm tầm soát ung thư phổi Quốc gia (National Lung Cancer Trial-NLST) sàng lọc UTP bằng CLVT ngực liều thấp với kết quả giảm được 20,3% tỷ lệ tử vong khi so sánh sàng lọc UTP bằng CLVT ngực liều thấp với sàng lọc bằng X quang [63].

Dựa trên kết quả đó Hiệp hội Điện quang Hoa Kỳ (ACR) đã nỗ lực chuẩn hóa và theo dõi các NP bằng việc sử dụng những dữ liệu hình ảnh có sẵn. Ngày 28/04/2014, ACR công bố hệ thống dữ liệu đánh giá về NP trên hình ảnh CLVT ngực liều thấp, Lung-RADS phiên bản 1.0 [16]

Việc ứng dụng bảng phân loại Lung-RADS được thực hiện rộng rãi trên toàn thế giới, đặc biệt ở Hoa Kỳ và các quốc gia châu Á. Năm 2019, ACR đã cập nhật thành bảng phân loại Lung-RADS phiên bản 1.1 [15], [18].

Dự báo nguy cơ ác tính của nốt phổi

Dự báo nguy cơ ác tính theo Lung-RADS 2019, được tác giả Tammemagi phát triển từ công thức của Đại học Brocks, ngoài việc dự báo nguy cơ ác tính theo tỷ lệ phần trăm, bảng kết quả tính toán còn hiển thị nội dung về phân nhóm nốt phổi và chiến lược xử trí, quản lý nốt theo Lung-RADS 2019, giúp bác sỹ chẩn đoán hình ảnh, bác sỹ lâm sàng tiếp cận nhanh với Khuyến cáo và các hướng dẫn xử trí [95]. **1.4. LIỀU CHIỀU XẠ VÀ KỸ THUẬT CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH NGỰC LIỀU THẤP**

Liều chiếu xạ

Liều chiếu xạ cho 1 phim X quang phổi chụp tư thế sau – trước khá thấp, khoảng 0,02-0,2mSv (miliSievert) và không nhiều hơn mức nhiễm xạ tự nhiên từ bức xạ của vỏ trái đất trong 3 ngày. Vai trò là tác nhân ung thư của bức xạ tia X trong chiếu xạ y tế là một vấn đề phức tạp. Nguồn dữ liệu đầu tiên được báo cáo liên quan đến các nạn nhân sống sót sau vụ nổ bom nguyên tử ở Hiroshima và Nagasaki. Tỷ lệ tử vong do vượt ngưỡng chiếu xạ được ghi nhận là lớn hơn 0,2 Sv (200 mSv) [154].

Ứng dụng giảm liều trong CLVT ngực

Phổi là một vùng giải phẫu mà việc giảm đáng kể liều bức xạ trên CLVT có thể áp dụng được, với tiêu chí là giảm chất lượng hình ảnh nhưng không mất đi giá trị chẩn đoán. Khí trong phổi hấp thụ tia X rất ít, ngay cả mỡ trung thất vẫn có thể có được tỷ trọng tự nhiên khi sử dụng liều thấp. Theo hai nghiên cứu lớn là NLST và NELSON, ngưỡng liều hiệu dụng (Effective dose) bình quân của CLVT ngực liều thấp cho người bình thường là 1,2-1,6 mSv [33]. Theo NCCN 2018, ngưỡng liều thấp được khuyến cáo là 1,5 mSv và tối đa là \leq 3mSv với người có BMI \leq 30kg/m² [145].

Trong X quang cũng như trong CLVT, tồn tại một sự khác nhau quan trọng về mức độ liều, xếp theo thứ tự từ 1 đến 10, từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Với máy CLVT hiện đại, một lần chụp CLVT ngực tiêu chuẩn nếu được thực hiện đầy đủ thì liều bức xạ phát ra khoảng 7mSv, trong khi đó, quy trình chụp CLVT ngực liều thấp chỉ sử dụng khoảng 0,5-1,5mSv [33], [145].

Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỔI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

83 bệnh nhân >18 tuổi đến khám tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng trong khoảng thời gian từ tháng 1/2015 đến tháng 3/ 2021 vì lý do bất kỳ, phát hiện nốt phổi kích thước \leq 30mm trên phim X quang ngực thẳng và/ hoặc CLVT bụng thông thường tình cờ phát hiện nốt ở đáy phổi, được chụp CLVT ngực liều thấp theo một quy trình thống nhất và có xét nghiệm mô bệnh học.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Chọn vào mẫu nghiên cứu

- Các nốt phổi trong nhu mô phổi \leq 30mm ở bệnh nhân >18 tuổi, có nguy cơ ác tính cao.

- Đã được chụp CLVT ngực liều thấp và có kết quả xét nghiệm mô bệnh học.

Tiêu chuẩn chọn nốt phổi nguy cơ ác tính cao

Các nốt phổi có nguy cơ ác tính cao là các nốt được chỉ định xét nghiệm mô bệnh học, bao gồm:

- Nốt rất nghi ngờ ung thư thuộc nhóm Lung-RADS 4X: Nốt đặc hoặc bán đặc \geq 6mm kèm đặc điểm hình ảnh nghi ngờ (bờ tua gai hoặc hạch lớn) [15]

- Nốt rất nghi ngờ ung thư thuộc nhóm Lung-RADS 4B: Nốt đặc \geq 15mm hoặc nốt bán đặc có phần đặc \geq 8 mm [15]

- Nhóm bổ sung: các nốt không thuộc nhóm Lung-RADS 4B, 4X nhưng có ít nhất một yếu tố nguy cơ cao ung thư phổi theo David Ost: Kích thước nốt ≥ 23 mm hoặc nốt phổi bờ không đều, tua gai hoặc các nốt ở bệnh nhân > 60 tuổi; bệnh nhân có tiền sử ung thư; hút thuốc lá ≥ 1 gói/ngày; có hút thuốc lá và không bỏ thuốc; có phơi nhiễm bụi phổi [104].

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các nốt đã được can thiệp chẩn đoán hoặc điều tri.

- Tổn thương viêm phổi cùng bên với nốt phổi gây nhiễu phân tích hình ảnh.

- Nốt vôi hóa toàn thể trên phim X quang phổi thẳng hoặc CLVT.

- Có 5 nốt phổi trên phim CLVT trở lên (được xem là cơ sở để chẩn đoán di căn phổi hoặc là tổn thương dạng viêm) [75].

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

2.2.2. Các bước tiến hành

Bước 1: Chọn các bệnh nhân >18 tuổi được phát hiện nốt phổi kích thước \leq 30mm trong nhu mô phổi trên phim X quang hoặc phim CLVT bệnh lý khác, phù hợp tiêu chuẩn chọn mẫu.

Bước 2: Chụp CLVT ngực liều thấp, phân loại nốt theo Lung-RADS 2019.

Bước 3: Chọn lọc các nốt phổi có nguy cơ ác tính cao đáp ứng các tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu để chỉ định xét nghiệm mô bệnh học, chẩn đoán xác định.

Bước 4: Ghi nhận kết quả mô bệnh học

Bước 5: Thu thập và phân tích số liệu nghiên cứu theo phiếu điều tra thống nhất

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

Khảo sát về lâm sàng, tiền sử và các yếu tố nguy cơ Mô tả về đặc điểm hình ảnh của nốt phổi

Ghi nhận hình ảnh của nốt phổi trên cắt lớp vi tính ngực liều thấp để phân loại nốt theo Lung-RADS 2019: Vị trí, hình dáng, số lượng nốt phổi, kích thước, đậm độ, đường bờ và giới hạn, đặc điểm cấu trúc bên trong nốt: thành phần mỡ, tính chất vôi hóa, tạo hang, cây phế quản, co kéo màng phổi, phì đại hạch...

Phân loại nốt phổi

- Phân loại nốt phổi theo hướng dẫn Lung-RADS 2019 của Hiệp hội Điện quang Hoa Kỳ để lọc ra nhóm các nốt phổi nguy cơ ác tính cao là nốt Lung-RADS 4B, 4X (Nhóm các nốt phổi được thu thập trước năm 2019 được phân loại lại để đồng nhất mẫu nghiên cứu).

- Sàng lọc thêm các nốt phổi nguy cơ ác tính cao trên nhóm còn lại bằng cách xem xét các yếu tố nguy cơ cao ung thư phổi theo David Ost, bao gồm tuổi, hút thuốc lá, tiền sử ung thư, phơi nhiễm bụi phổi, kích thước và dạng đường bờ của nốt.

Ghi nhận kết quả mô bệnh học cuối cùng của nốt 2.2.4. Kỹ thuật nghiên cứu

Thông số kỹ thuật chụp CLVT ngực liều thấp trong nghiên cứu:

Kỹ thuật chụp CLVT ngực liều thấp trong nghiên cứu tham khảo quy trình chụp CLVT ngực liều thấp của thử nghiệm lâm sàng về tầm soát ung thư quốc gia của Hoa Kỳ (NLST) và nghiên cứu NELSON áp dụng trên nhóm bệnh nhân có cân nặng trong khoảng 50-80 kg (BMI < 30kg/m²) [31], [63], [145]. Thông số kỹ thuật được cài đặt thống nhất trên máy CLVT 16 lát cắt trở lên tại các khoa Chẩn đoán hình ảnh trong phạm vi lấy mẫu nghiên cứu như sau:

- Chế độ tái tạo: Bề dầy lát cắt 3mm, bề dày lát cắt tái tạo 1,5 mm, khoảng tái tạo 1,2 mm. Hình ảnh được phân tích trên máy trạm làm việc (Syngovia) với bề dày lát cắt tái tạo 0.6mm. Các lát cắt được tái tạo với kernel B41s cho việc đánh giá trung thất, thành ngực và kernel B70s cho việc khảo sát nhu mô phối.

- Thông số kỹ thuật: Hiệu điện thế 110 kVp, dòng bóng thay đổi tự động theo phần mềm CareDose 4D với nguyên lý dựa theo bề dày cơ thể và mức suy giảm cường độ tia X (dòng bóng tham chiếu, quality ref. mAs 20), thời gian xoay bóng 0,6 s/vòng, độ mở collimation 16x1,2 mm, pitch 1,5.

- Liều hiệu dụng (effective dose) <3mSv: giảm hơn 50% liều chiếu xạ cho bệnh nhân so với liều thường quy, với suất liều của một CLVT ngực tiêu chuẩn là 7mSv [33], [145].

- Úng dụng tái tạo lát cắt mỏng đa mặt phẳng MPR (Multi Planar Reformation) và tái tạo theo tỷ trọng tối đa MIP (Maximum Intensity Projection) để phân tích hình ảnh của nốt phổi. Đánh giá trên cả cửa số nhu mô và cửa sổ trung thất.

- Tiêm thuốc cản quang liều 1ml/kg với thuốc có độ tập trung 300mg Iode/ml, tốc độ tiêm 3ml/s. Đánh giá ngấm thuốc của tổn thương 1 lần ở thì tĩnh mạch 70-90 giây [29].

Sinh thiết nốt phổi:

- Chỉ định: Các nốt phổi nguy cơ ác tính cao.

- Sinh thiết lõi nốt phổi dưới hướng dẫn CLVT với các nốt nằm trong nhu mô phổi lành; sinh thiết lõi dưới hướng dẫn siêu âm đối với các tổn thương nằm sát thành ngực, sinh thiết qua nội soi hoặc phẫu thuật đối với các tổn thương ở trung tâm [32]. Mỗi tổn thương lấy 3-4 mẫu lõi mô, cố định trong lọ đựng mẫu có chứa formalin (formol 10%) và gửi khoa Giải phẫu bệnh đọc kết quả.

 Kỹ thuật lấy mẫu lõi sử dụng kim sinh thiết 16-18G, có mẫu mô đạt yêu cầu để cắt nhuộm.

2.2.6. Nghiên cứu nốt phổi trên hình ảnh cắt lớp vi tính ngực liều thấp

Phương pháp phân tích: Phân tích nốt phổi trên hình ảnh CLVT ngực liều thấp. Xác định nốt kính mờ, nốt đặc, nốt bán đặc và đo chính xác kích thước nốt phổi, lấy trung bình của trục dài và trục ngắn trên cùng một mặt phẳng, báo cáo đến một chữ số thập phân.

Phân loại và xử trí nốt phổi

Phân nhóm nốt phổi theo Lung-RADS 2019

- Đối với trường hợp có nhiều nốt phổi, phân loại Lung-RADS trên BN theo nốt phổi nghi ngờ ác tính được phân loại cao nhất.

- Phân tích các đặc điểm hình ảnh chính để phân nhóm Lung-RADS 1 đến Lung-RADS 4B; phân tích các đặc điểm hình ảnh bổ trợ gọi ý nốt ác tính để phân nhóm 4X: bao gồm hình ảnh tua gai và hạch lớn.

Dự báo nguy cơ ác tính của nốt phổi

Nhập thông tin của nốt phổi và của bệnh nhân vào phần mềm "Lung Nodule" với Lung RADS 2019, nguy cơ ác tính là kết quả phối hợp các yếu tố nguy cơ và các thông số thực tế của nốt và của bệnh nhân để đưa ra dự báo khả năng ác tính theo phần trăm [84], [91], [130].

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu và các bước tiến hành

2.3. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm thống kê SPSS 18.0. Các biểu đồ được vẽ bằng Microsoft Excel. **2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU**

Được chấp thuận của hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 83 nốt phổi nguy cơ ác tính cao, phù hợp với các tiêu chuẩn chọn bệnh và có kết quả mô bệnh học trong thời gian từ 1/2015 đến 3/2021. Kết quả phân tích số liệu ghi nhận như sau:

3.1. CÁC ĐẶC ĐIỂM CHUNG

3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố tuổi của đối tượng nghiên cứu (n=83)

Nhóm tuổi theo YTNC	Số lượng	Tỷ lệ %	
< 45	5	6,0	
45 - 60	28	33,7	
> 60	50	60,2	
Tổng	83	100	
$TB \pm DLC$	62,01 ± 12,96		
(Nhỏ nhất – Lớn nhất)	(20 - 87)		



Biểu đồ 3.1. Phân bố theo giới (n=83) **Bảng 3.2.** Đặc điểm hút thuốc lá của đối tượng nghiên cứu

Tiền sử hút thuốc lá		Số lượng	Tỷ lệ %
Hút thuốc lá	Không hút	55	66,3
(n=83)	Có hút	28	33,7
	< 30	15	53,6
Số gói-năm	\geq 30	13	46,4
(n=28)	$TB \pm DLC$	32,32 :	± 23,89
	(Nhỏ nhất – Lớn nhất)	(4 - 100)	

3.1.2. Kết quả mô bệnh học và chẩn đoán



Biểu đồ 3.5. Kết quả mô bệnh học sau sinh thiết hoặc phẫu thuật (n=83)



Biểu đồ 3.6. Phân nhóm lành tính/ ác tính theo kết quả mô bệnh học (n=83)

Bảng 3.5. Phân	giai đoạn T	ˈcủa ung	; thư j	phôi chân (đoán sớm (n=	=50)
				·		

Phân giai đoạn	Số lượng	Tỷ lệ %
T1b (UTP >1 nhưng \leq 2 cm)	9	18
T1c (UTP > 2 cm nhưng \leq 3 cm)	41	82
Tổng	50	100

100% bệnh nhân được chẩn đoán UTP sớm ở giai đoạn T1b và T1c.

3.1.4. Liều chiếu xạ



Biểu đồ 3.7: Minh họa liều chiếu xạ của BN nghiên cứu CLVT ngực không thuốc (Hồ Thị S. Liều hiệu dụng 0,71 mSv); CLVT ngực có thuốc (Lê Thị T. Liều hiệu dụng 1,54 mSv); CLVT ngực hướng dẫn sinh thiết nốt phổi (Hồ Sỹ N. Liều hiệu dụng 0,84 mSv)

3.2. ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH VÀ PHÂN LOẠI CÁC NỐT PHỐI NGUY CƠ ÁC TÍNH CAO THEO LUNG-RADS 2019

3.2.1. Đặc điểm hình ảnh nốt phổi trên phim CLVT ngực liều thấp Bảng 3.7. Kích thước, đâm đô và thành phần mỡ trong nốt (n=83)

Đặc đi	iểm hình ảnh	Số lượng	Tỷ lệ %
Kích thurán nất	\geq 15 mm	79	95,2
	< 15 mm	4	4,8
KICH HIUOC HOU	$TB \pm DLC$	$24,27 \pm 4,98$	
	Nhỏ nhất – Lớn nhất	t 11 – 30	
Dâm đâ	Hỗn hợp	3	3,6
Dạnh độ	Nốt đặc	80	96,4
Thành phần mỡ	Không	81	97,6
	Có	2	2,4

Đặc điểm hình ảnh	Kiểu vôi hóa	Số	Tỷ lệ
		lượng	%
Không vôi hóa		67	80,7
Vôi hóa ác tính (n=13)	Lấm tấm rải rác	6	7,2
	Lệch tâm	7	8,5
Vôi báo lành tính $(n-2)$	Dạng bắp rang	1	1,2
v of floa failin thin (fi=3)	Dạng lam đồng tâm	2	2,4
Tổng	83	100	

Bång	3.8.	Kiểu	vôi	hoá	trong	nốt	phổi
Dung	••••	ILICU	101	nou	uong	not	phoi

Đặc điểm hình ảnh	Hình thái nốt phổi	Số lượng	Tỷ lệ %
	Tam giác	3	3,6
Hình dáng	Tròn/ Oval	41	49,4
	Đa giác	39	47
	Tron láng/đều	13	15,7
Đường bờ	Không đều/tua gai	57	68,7
	Không đều/đa cung	13	15,7
	Không có	44	53
Cây phế quản	Đè ép hoặc tắc hẹp	6	7,2
khí trong nốt	Cắt cụt	26	31,3
	Xâm lấn	7	8,5
Hình ảnh	Không có hang	73	88,0
hang	Hang thành dày	10	12,0
Rãnh liên	Không co kéo	67	80,7
thùy	Có co kéo	16	19,3
Heei tử	Không có hoại tử	66	79,5
Hoại từ	Có hoại tử	17	20,5

Bảng 3.11. Các đặc điểm về hình thái nốt phổi (n=83)

Bảng 3.13. Các dấu hiệu kèm theo

Các dấu hiệu kèm theo		Số lượng	Tỷ lệ %		Số lượng	Tỷ lệ %
Phì đại hạch (n=83)	Không có	27	32,5	Không có	27	32,5
	Có hạch	56	67,5	Trung thất	46	55,5
	vùng	ùng		Cổ, nách	10	12,0
	Tổng	83	100	Tổng	83	100
Nghi ngờ	Hạch tru	ng thất, c	:ổ, nách	nghi ngờ	32	38,6
tổn thương	Phì đại t	4	4,8			
thứ phát	Tổn thươ	7	8,4			
(n=83)	Tổn thươ	ong khu t	rú cơ qu	ian khác	10	12,0

Phân loại theo Lung- RADS	Nhóm	Số lượng	Tỷ lệ %	Nhóm	Số lượng	Tỷ lệ %
	Lung-			1	5	6,0
	RADS	8	9,6	2,3	0	0
Lung-RADS	1,2,3,4A			4A	3	3,6
2019 (Phân nhóm)	Lung-		90,4	4B	11	13,3
	RADS 4B, 4X	75		4X	64	77,1
	Tổng	83	100	Tổng	83	100
Lung-RADS	Cao > 15%		72	86,7		
2019 (Dự	$Th{\hat{a}}p \le 15\%$				11	13,3
báo nguy cơ ác tính)	Tổng				83	100

3.2.2. Phân loại nốt phổi theo Lung-RADS 2019

Bảng 3.14, Phân loại nốt phổi theo Lung-RADS 2019 (n=83)

3.3. GIÁ TRỊ CỦA CLVT NGỰC LIỀU THẤP TRONG CHẨN ĐOÁN CÁC NỐT PHỔI NGUY CƠ ÁC TÍNH CAO 3.3.1. Giá trị chẩn đoán của các đặc điểm hình ảnh

Bảng 3 17 Giá trị về kích thước trong chẩn đoán nốt phối (n-83)

Đặc điểm	Giá trị	Se (%)	Sp (%)	AUC	р	KTC 95%
Kích thước (mm)	>22	80,0	45,5	0,63 7	0,03 1	0,524 - 0,740



Biểu đồ 3.9. Đường cong ROC đánh giá về kích thước trong chẩn đoán nốt phổi (n=83)

Đặc điểm hình ảnh	Se	Sp	PPV	NPV	Độ chính xác	р
Kích thước > 22mm	80,0	45,5	69,0	60,0	66,3	0,013
Bờ không đều (Tua gai và đa cung)	92,0	27,3	65,7	69,2	66,3	0,018
Vôi hóa	10,0	66,7	31,3	32,8	32,5	0,011
Hạch trung thất, cổ, nách	70,0	60,6	72,9	57,1	66,3	0,006
Hạch nghi ngờ	50,0	78,8	78,1	51,0	61,4	0,008
Kích thước nốt \geq 15mm và bờ tua gai	76,0	45,5	67,9	55,6	63,9	0,041
Kích thước nốt ≥ 15mm và có hạch trung thất, cổ, nách	70,0	60,6	72,9	57,1	66,3	0,006
Kích thước nốt ≥ 15mm và có hạch nghi ngờ	50,0	78,8	78,1	51,0	61,4	0,008
$N \hat{o}t \ge 15 mm \ \dot{\sigma} \ th \dot{u}y$ trên có vôi hóa	2,0	84,9	16,7	36,4	34,9	0,034 *
$N \circ t \ge 15 mm \circ tua$ gai và ngấm thuốc	64,0	66,7	74,4	55,0	65,1	0,006

Bảng 3.27. Tổng hợp giá trị chẩn đoán có ý nghĩa của các đặc điểm hình ảnh (n=83)

* Kiểm định Fisher Exact

Bảng 3.28. Mô hình hồi quy logistic đa biến các giá trị của CLVT ngực liều thấp trong chẩn đoán nốt phổi (n=83)

Các giá trị	OR	95%	KTC	р	
Vôi háo	Có	1			
v of noa	Không	5,79	1,57	21,43	0,008
Kích thước nốt >	Có	3,60	1,22	10,60	0,020
22mm	Không	1			
Nốt≥15mm có tua	Có	3,89	1,39	10,85	0,009
gai và ngấm thuốc	Không	1			

Đặc điểm hình ảnh	Se	Sp	PPV	NP V	Độ chính xác	р	
Kích thước nốt >22mm	81, 6	42, 3	72, 7	55,0	68,0	0,026	
Vôi hóa	8,2	73, 1	36, 4	29,7	30,7	0,041 *	
Hạch nghi ngờ	51, 0	73, 1	78, 1	44,2	58,7	0,045	
$N \hat{o}t \ge 15 mm c \hat{o} tua gai và ngấm thuốc$	65, 3	65, 4	78, 1	50,0	65,3	0,011	

Bảng 3.30. Tổng hợp giá trị chẩn đoán có ý nghĩa của các đặc điểm hình ảnh ở nhóm Lung-RADS 4B và 4X (n=75)

* Kiểm định Fisher Exact

3.3.2 Giá trị phân loại, chẩn đoán nốt phổi theo Lung-RADS 2019 Bảng 3.31. Bảng giá trị chấn đoán nốt phổi của Lung-RADS 2019 theo phân nhóm và theo phần trăm dự báo nguy cơ ác tính (n=83)

Phâ	n nhóm lành/ác	Ác	tính	L t	ành ính	Se (%	Sp (%	PP	NP	Độ CX	n
Nguy co ác tính)'	n	%	n	%	(70	(70	v (%)	v (%)	(%)	Ч
Lung- RAD	Cao > 15%	4 8	66, 7	2 4	33, 3	96,	27,	667	01.0	68,	0,006
ác tính)	Thấp ≤15 %	2	18, 2	9	81, 8	0	3	00,7	01,0	7	*
Lung- RAD S	Cao (4B,X)	4 9	65, 3	2 6	34, 7	98,	21,	65.3	87.5	67,	0,006
(Phân nhóm)	Thấp (10 4A)	1	12, 5	7	87, 5	0	2	05,5	07,5	5	*

* Kiểm định Fisher Exact

Phân loại	Giá trị (%)	Se (%)	Sp (%)	AUC	р	KTC 95%
Lung- RADS 2019	>29,39%	80,0	54,6	0,65 2	0,02 2	0,540 - 0,753

Bảng 3.32. Giá trị dự báo nguy cơ ác tính của nốt phổi theo Lung-RADS 2019 (n=83)



Biểu đồ 3.10. Đường cong ROC giá trị dự báo nguy cơ ác tính của nốt phối theo Lung-RADS 2019 (n=83)

Đường cong RÕC về giá trị chẩn đoán nốt ác tính theo phần trăm dự báo nguy cơ ác tính của Lung-RADS 2019 thông qua phần mềm tính toán Lung Nodule, có ngưỡng giá trị dự báo ác tính > 29,39% sẽ có ý nghĩa với Se 80%, Sp 54,6%, AUC 0,652 với p< 0,05, khoảng tin cậy 95%

Chương 4 BÀN LUẬN

1. CÁC ĐẶC ĐIỂM CHUNG

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong tất cả BN được phát hiện nốt phổi khi đến khám tại 2 bệnh viện, có 150 bệnh nhân được chụp CLVT ngực liều thấp đủ các tiêu chuẩn đưa vào phân loại Lung-RADS. Khi kết hợp với các yếu tố nguy cơ cao ung thư phổi theo David Ost, có 83 bệnh nhân với 83 nốt phối nguy cơ ác tính cao đã xác định là nốt lành tính hoặc ác tính được chọn làm mẫu nghiên cứu.

83 bệnh nhân đủ điều kiện nghiên cứu có độ tuổi trung bình là $62,01 \pm 12,96$, BN lớn nhất 87 tuổi, BN trẻ nhất 20 tuổi, tập trung nhiều nhất ở nhóm nguy có ung thư phổi cao, 60 tuổi trở lên với tỷ lệ là 60,2%.

Về phân bố bệnh nhân có nốt phổi theo giới, nam chiếm tỷ lệ cao hơn với 62,7 % và tỷ lệ nam/nữ trong mẫu nghiên cứu là 1,68/1, p> 0,05. Kết quả này phù hợp với hầu hết các kết quả nghiên cứu trong nước và trên thế giới.

Quy trình chụp CLVT ngực liều thấp áp dụng trong nghiên cứu:

Quy trình tham khảo chính là chụp CLVT ngực liều thấp trong Thử nghiệm lâm sàng tầm soát ung thư phổi (NLST) của Hội ung thư Hoa Kỳ và nghiên cứu NELSON. Quy trình cập nhật mới nhất của NCCN 2018 cũng khá tương tự với mức liều hiệu dụng kiểm soát cho phép lên đến 3mSv đối với người có BMI \leq 30 kg/m². Cả 3 nghiên cứu trên đều khuyến cáo sử dụng máy CLVT đa dãy đầu thu từ 16 lát cắt trở lên, chụp trong 1 lần nín thở và không tiêm thuốc cản quang [33], [63], [145].

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng kVp, mAs, các thông số kỹ thuật và cách thực hiện thống nhất để có được liều hiệu dụng của phim CLVT ngực không thuốc là < 3mSv [145]; liều chiếu xạ giảm $\geq 50\%$ so với liều thường quy, dựa trên cơ sở thể tạng người Việt Nam có cân nặng trung bình 50-60kg. Chúng tôi đã cài đặt sẵn quy trình để chụp cho các bệnh nhân nghiên cứu. CLVT ngực không thuốc (Liều hiệu dụng bình quân khoảng 0,71 mSv); CLVT ngực có thuốc (Liều hiệu dụng cả 2 lượt quét khoảng 1,54 mSv); CLVT ngực hướng dẫn sinh thiết nốt phổi, tối thiểu 3 lượt quét (Liều hiệu dụng khoảng 0,84 mSv)

Chúng tôi áp dụng thử nghiệm bằng việc đo tỷ lệ tính hiệu trên

nhiễu (S/N ratio) và tính liều hiệu dụng trong trường hợp kiểm tra liều khi chụp mô hình (phantom), chụp trên BN tình nguyện và trên tình nguyện viên khỏe mạnh, chất lượng hình ảnh khá tương đồng trong khi giảm liều được > 50%, đặc biệt khi đánh giá các nốt phổi.

2. GIÁ TRỊ CỦA CLVT NGỤC LIỀU THẤP TRONG CHẨN ĐOÁN CÁC NỐT PHỔI NGUY CƠ ÁC TÍNH CAO 2.1. Giá trị chẩn đoán của các đặc điểm hình ảnh Đâm đô nốt phổi

Phần lớn tồn thương là nốt đặc, chỉ có 3 trường hợp nốt hỗn hợp, không có nốt kính mờ. Đậm độ của nốt phổi theo nghiên cứu có độ nhạy 6% và độ đặc hiệu 100% trong chấn đoán nốt ác tính, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p>0,05)

Theo nghiên cứu ELCAP (Early Lung Cancer Action Project), Henschke C.I. và cộng sự (2002) nhận thấy 81,1% là nốt đặc, 12% là kính mờ, 6,9% là nốt hỗn hợp, trong đó, tỷ lệ các tổn thương ác tính trong các nốt phổi lần lượt là nốt hỗn hợp 63%, nốt dạng kính mờ 28%, nốt đặc 7% [56]. Theo Wahidi (2007), những NP đặc một phần hay nốt hỗn hợp có tỷ lệ ác tính cao 59-73%, trong khi đó nốt đặc hoàn toàn có tỷ lệ ác tính thấp hơn 7-9%.

Kích thước nốt

Kết quả nghiên cứu cho thấy, ngưỡng kích thước nốt ≥ 15 mm theo phân nhóm 4B của Lung-RADS 2019 để chia nhóm nguy cơ ác tính cao và ác tính thấp có Se 98%; Sp 9,1% trong chẩn đoán nốt phổi, p>0,05.

Ngưỡng cắt kích thước theo đường cong ROC thì có kích thước giúp chẩn đoán tổn thương ác tính là nốt > 22mm với Se 80%, Sp 45,5%, p< 0,05. Ngưỡng kích thước nốt > 22mm tiệm cận với giá trị kích thước được David Ost khuyến cáo xếp vào nhóm yếu tố nguy cơ cao mắc ung thư phổi là \geq 23mm [104]. Kết quả này phù hợp với nhiều công trình cho thấy sự liên quan giữa nguy cơ nốt ác tính và đường kính nốt, trong đó Wang KP cho thấy tỷ lệ ác tính của nốt 10-20mm là 64-82% còn Fleischner 2017 có tỷ lệ ác tính # 80% ở các nốt >20-30mm [15], [85], [145].

Từ kết quả nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng, nên lấy ngưỡng kích thước ≥ 15 mm khuyến cáo cho việc sàng lọc ung thư phỏi sớm để tăng độ nhạy (98%) và lấy ngưỡng kích thước ≥ 22 mm khuyến cáo cho

việc chẩn đoán ung thư phổi để tăng độ đặc hiệu, độ chính xác của kỹ thuật.

Đặc điểm vôi hóa

Theo kết quả nghiên cứu, nốt phổi có vôi hóa có tỷ lệ ác tính 31,3%, lành tính 68,8%, với độ nhạy 10%, độ đặc hiệu 66,7%, p<0,05. Các tỷ lệ này là rất thấp nên mặc dầu có p<0,05 nhưng trên thực tế lâm sàng, không nên ứng dụng một cách độc lập. Về tính chất vôi hóa trong nốt, khi so sách với các tác giả trong nước và quốc tế thì kết quả nghiên cứu không có sự tương đồng. Ở Việt Nam, có rất nhiều tổn thương viêm mạn có hình ảnh vôi hóa bên trong, ví dụ lao phổi cũ, hạch lao cũ, viêm phổi mạn, u hạt (granuloma), u mô thừa (hamartoma),...do vậy, việc nhận định một tổn thương vôi hóa lành tính hay ác tính có phần bị sai số. Hơn nữa, theo y văn, trong các nốt vôi hóa dạng bắp rang vẫn có nốt ác tính nên đặc điểm này cần được phân tích một cách rất thận trọng

Mõ trong nốt

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, có 2 trường hợp nốt phổi có thành phần mỡ bên trong nốt, chiếm 2,4%, và cả 2 nốt đều lành tính với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu Sp 6,1%, p>0,05. Trong bảng phân loại Lung-RADS, hiện diện mô mỡ trong nốt là một dấu hiệu độc lập và có giá trị tuyệt đối khi đưa tất cả các đặc điểm khác của nốt về ít ý nghĩa để xếp nhóm nốt phổi vào Lung-RADS 1, nốt lành tính hoàn toàn và kiểm tra lại sau 12 tháng [15], [88]. Với rất nhiều tác giả khác, mô mõ hiện diện trong nốt cũng được xem là dấu hiệu nốt lành tính với tỷ lệ rất cao [23], [104], [156].

Giá trị của các tiêu chí hình ảnh khác

Một số tiêu chí hình ảnh độc lập khác cũng có ý nghĩa chẩn đoán nốt phổi ác tính như: Bờ nốt phổi dạng tua gai và đa cung; Hạch trung thất, cổ nách phì đại; Hạch nghi ngờ thứ phát, p<0,05.

Hình ảnh tua gai phân tích theo Snoecks (2018), cần lưu ý đối chiếu tính chất vôi hóa lành tính kèm theo, hình thái nhu mô phổi kế cận và tổn thương đỉnh phổi đối bên có hay không để giúp đánh giá đúng tua gai thực sự hay giả tua gai trong lao cũ [120].

Kết quả nghiên cứu về các nhóm tiêu chí kết hợp bao gồm đặc điểm hình ảnh kết hợp với nốt Lung-RADS $4B \ge 15$ mm cho thấy, việc phối hợp càng nhiều đặc điểm hình ảnh trong quá trình phân tích thì sẽ càng tăng giá trị của kỹ thuật CLVT ngực liều thấp trong chẩn đoán ung thư phối sớm; hơn nữa, kết quả này đã cụ thể hóa thêm được một số đặc điểm hình ảnh nghi ngờ nốt ác tính có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu tại Việt Nam, có thể xem xét để xếp các nốt Lung-RADS 3,4A hay 4B vào nhóm 4X để tránh bỏ sót tổn thương ác tính.

Bên cạnh đó, điểm khác biệt và đáng bàn luận thêm là nhóm các đặc điểm phối hợp có bao gồm cây phế quản khí hình thái ác tính hay nốt có bờ tua gai ở thùy trên hoặc nốt ≥ 15 mm ở thùy trên có bờ tua gai lại không có ý nghĩa chẩn đoán, trong khi, nhiều tác giả trên thế giới đã chứng minh giá trị chẩn đoán độc lập của các đặc điểm hình ảnh nghi ngờ ác tính này [23], [107], [120], [148]. Kết quả nghiên cứu một lần nữa cho thấy, tiền sử bệnh lý hô hấp ở các bệnh nhân nghiên cứu ảnh hưởng rất nhiều đến việc chẩn đoán nốt phổi trên hình ảnh CLVT ngực liêu thấp và cần có sự phân tích thận trọng một cách hệ thống để hạn chế dương tính giả.

Khi sử dụng phương trình hồi quy tuyến tính cho nhóm mẫu n=83, kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm nốt phổi không vôi hóa có nguy cơ ác tính cao gấp 5,79 lần so với nhóm có vôi hóa (khoảng tin cậy 95%: 1,57-21,43); nhóm nốt phổi kích thước > 22mm có nguy cơ ác tính cao gấp 3,6 lần so với nốt \leq 22mm (khoảng tin cậy 95%: 1,22-10,60) và nhóm nốt Lung-RADS 4B có tua gai và ngấm thuốc có nguy cơ ác tính cao gấp 3,89 lần so với nốt Lung-RADS 4B không có 2 đặc điểm này (khoảng tin cậy 95%: 1,39-10,85). Kết quả này rất có giá trị vì chúng ta có thể xác định được thái độ xử trí đúng hơn khi đối diện với một nốt phổi, không bị bỏ sót nốt nguy cơ cao đồng thời không can thiệp quá mức đối với nốt nguy cơ thấp.

Giá trị của CLVT ngực liều thấp trong sàng lọc ung thư phổi được tác giả Nguyễn Tiến Dũng (2020), công bố có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính lần lượt là: 100%; 81,7%; 9,1% và 100% [3].

Theo Jonas (2021), có 24 bài báo đề cập đến vấn đề giá trị của CLVT ngực liều thấp trong sàng lọc ung thư phổi, bao gồm: Độ nhạy thay đổi từ 59-100% theo 13 nghiên cứu và độ nhạy > 80% theo 3 nghiên cứu; độ đặc hiệu trong khoảng 26,4%-99,7% theo 13 nghiên cứu và >75% theo 3 nghiên cứu [39]

2.2. Giá trị phân loại, chấn đoán nốt phổi theo Lung-RADS 2019

Việc đánh giá, phân loại nốt phổi trong nhóm mẫu nghiên cứu có sự điều chỉnh phân loại các mẫu thu thập giai đoạn 2015-2018 khi ACR cập nhật phiên bản Lung-RADS 2014 thành Lung-RADS 2019. Tuy nhiên, việc phân loại lại này không ảnh hưởng đến kết quả phân tích hay các thái độ xử trí, do vậy tất cả mẫu nghiên cứu được phân loại môt cách thống nhất theo Lung-RADS 2019.

Với kết quả phân tích so sánh giá trị chẩn đoán nốt phổi của Lung-RADS 2019 theo bảng phân nhóm với theo phân mêm dư báo nguy cơ ác tính thì cả hai cách tiếp cân đều có đô nhay rất cao (96-98%), đô đặc hiệu thấp (21,2-27,3%) với mức ý nghĩa p< 0,05; trong đó Lung-RADS phân nhóm có đô nhay (Se) và giá tri dư báo âm (NPV) cao hơn dư báo nguy cơ ác tính thông qua Lung Nodule. Tính toán dư báo nguy cơ ác tính đã tích hợp được rất nhiều thông tin liên quan đến bênh nhân và nột phối nên đã hướng đến việc cá nhân hóa các khuyên cáo.

Ngưỡng phân nhóm theo khuyển cáo của Lung-RADS là >15% nguy cơ ác tính dành cho nhóm Lung-RADS 4B, 4X (Kết quả nghiên cứu có Se 78,8%, Sp 12,5%, p<0,05) nhưng theo đường cong ROC (Biêu đô 3.10) thì ngưỡng phân trăm nguy cơ ác tính có ý nghĩa trong chẩn đoán nốt ác tính là 29,39% với đô đặc hiệu cải thiện rõ (Se 80%, Sp 54,6%, AUC 0,652, p<0,05). Như vậy, nếu theo kết quả nghiên cứu này, áp dung ngưỡng dư báo nguy cơ là > 29,39% theo kết quả hoặc làm tròn ε 30% để phân nhóm nốt có nguy cơ ác tính cao thì sẽ hạn chế được các chỉ định can thiệp quá mức ở các nốt phổi có mức dự báo nguy cơ ác tính từ 15%-29,39% với mức giá trị Se 80%, Sp 54,6%, p< 0.05.

Theo nghiên cứu của Al-Ameri, giá trị AUC của phần mềm dự báo nguy cơ ác tính Lung Nodule trong mẫu nghiên cứu chúng tôi thấp hơn so với các kết quả nghiên cứu của Mayo Clinic (AUC 0,895), Brock (AUC 0,902), Veterans Association (AUC 0,735) và nhóm chup PET/CT theo Herder (AUC 0,924) [12]. Việc ứng dụng các phần mềm dự báo khả năng ác tính của nốt phổi ngày càng trở nên phổ biến và phát huy hiệu quả [13], [39], [62], [80], [95], [127], [131], [137]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng chứng minh được rằng, việc dự báo nguy cơ ác tính theo Lung-RADS có giá trị chấn đoán các nốt phổi ác tính có độ nhạy và độ đặc hiệu khá tương đồng với phân nhóm Lung-RADS thường quy nên có thể áp dụng một cách rộng rãi và thuận tiện.

3. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

- Nghiên cứu chưa thực hiện được phần tiến cứu, theo dõi các nốt để đánh giá tiến triển theo khuyến cáo của Lung-RADS 2019.

- Đối tượng nghiên cứu là nốt phổi nguy cơ ác tính cao có chỉ định sinh thiết nên không nghiên cứu toàn bộ các nốt phổi, không mô tả đặc điểm hình ảnh các nốt chưa cần sinh thiết và các nốt kính mờ, do vây kết quả chỉ đai diên cho nhóm mẫu nốt phổi nguy cơ ác tính cao, không đai diên cho tất cả nốt phổi.

- Phương tiện nghiên cứu là 2 máy CLVT 16 lát cắt và 1 máy 128 lát cắt ở 2 cơ sở nên chưa áp dụng được một số phương pháp giảm liều hiện đại như thuật toán tái tạo lặp lại hay công nghệ AI.

KÉT LUẬN

Nghiên cứu mô tả cắt ngang cỡ mẫu 83 bệnh nhân có nốt phổi nguy cơ ác tính cao trên phim CLVT ngực liều thấp trong khoảng thời gian từ tháng 1/2015 đến tháng 3/2021, chúng tôi có các kết luận sau:

1. Phân loại theo Lung-RADS 2019 và đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính ngực liều thấp của các nốt phổi nguy cơ ác tính cao:

- Tuổi trung bình $62,01 \pm 12,96$ (20-87). Nhóm tuổi > 60 chiếm cao nhất với tỷ lệ 60,2%, tỷ lệ nam/nữ là 1,68/1.

Phân loại nốt phổi:

- Lung-RADS 2019 phân nhóm: có 9,6% nốt thuộc Lung-RADS 104A và 90,4% nốt thuộc Lung-RADS 4B,4X.

- Lung-RADS 2019 dự báo nguy cơ ác tính: có 72 bệnh nhân có nguy cơ ung thư phổi cao > 15% (86,7%) và 11 bệnh nhân có nguy cơ ung thư phổi thấp \leq 15% (13,3%).

Đặc điểm hình ảnh nốt phổi:

Nốt phổi đơn độc chiểm 67,5%; phân bố chủ yếu ở phổi phải (68,7%) và thùy trên (57,8%);

- Các đặc điểm hình thái trong tiêu chí Lung-RADS: có 96,4% là nốt đặc và 3,6% là nốt hỗn hợp; nốt \geq 15mm chiếm 95,2%; nốt không vôi hóa (80,7%) và nốt có kiểu vôi hóa ác tính chiếm 15,7%; nốt phổi có mô mỡ bên trong chiếm 2,4%;

- Các đặc điểm hình ảnh khác gồm: 47% các nốt có dạng đa giác, 49,4% nốt tròn hoặc oval; bờ nốt phổi không đều kiểu tua gai chiếm tỷ lệ cao nhất với 68,7%. Nốt có cây phế quản bên trong hình thái ác tính chiếm 47%; 69,9% nốt có ngấm thuốc và 16 nốt có co kéo rãnh liên thùy, chiếm 19,3%.

2. Giá trị của cắt lớp vi tính ngực liều thấp trong chẩn đoán các nốt phổi nguy cơ ác tính cao

Giá trị chẩn đoán của các đặc điểm hình ảnh trên CLVT:

- Có 5 đặc điểm hình ảnh có ý nghĩa chẩn đoán nốt phối nguy cơ ác tính cao khi phân tích độc lập là: Kích thước nốt phối > 22mm (Se 80%, Sp 45,5%); Bờ không đều dạng tua gai và đa cung (Se 92%, Sp 27,3%); Nốt vôi hóa (Se 10%, Sp 66,7%); Phì đại hạch vùng (Se 70%, Sp 60,6%) và Hạch nghi ngờ (Se 50%, Sp 78,8%), p<0,05.</p> - Nốt phổi không vôi hóa có nguy cơ ác tính cao gấp 5,79 lần so với nốt có vôi hóa (KTC 95%: 1,57-21,43); Nốt phối kích thước > 22mm có nguy cơ ác tính cao gấp 3,6 lần so với nốt \leq 22mm (KTC 95%: 1,22-10,60); Nốt Lung-RADS 4B có tua gai và ngấm thuốc có nguy cơ ác tính cao gấp 3,89 lần so với nốt Lung-RADS 4B không có 2 đặc điểm này (KTC 95%: 1,39-10,85).

- Có 2 nhóm đặc điểm hình ảnh phối hợp sẽ có giá trị chấn đoán nốt phổi ác tính, tức là sẽ chuyển nhóm Lung-RADS 4B thành 4X. Cụ thể, một nốt Lung-RADS 4B khi ở thùy trên và có vôi hóa (Se 2%, Sp 84,9%) hoặc có tua gai và ngấm thuốc (Se 64%, Sp 66,7%) thì sẽ trở thành nốt Lung-RADS 4X với p< 0,05.

Giá trị chấn đoán nốt phối nguy cơ ác tính cao của CLVT ngực liều thấp theo phân loại Lung-RADS 2019:

- Lung-RADS 2019 phân nhóm nốt phối (Se 98%, Sp 21,2%, PPV 65,3%, NPV 87,5%, độ chính xác 67,5%) với p< 0,05.

- Lung-RADS 2019 dự báo nguy cơ ung thư phối (Se 96%, Sp 27,3%, PPV 66,7%, NPV 81,8%, độ chính xác 68,7%) với p< 0,05.

Ngưỡng nguy cơ dự báo ung thư phối theo Lung-RADS 2019 là
 29,39% (Se 80%, Sp 54,6%, AUC 0,652) với p<0,05.

KIÉN NGHI

Dựa trên bằng chứng về kết quả nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị:

1. Triển khai tầm soát nốt phổi nguy cơ cao bằng cắt lớp vi tính ngực liều thấp và áp dụng thống nhất bảng phân loại Lung-RADS 2019 để phân tầng nguy cơ và dự báo mức độ ác tính của các nốt mờ và chấn đoán sớm ung thư phổi.

2. Dựa theo kết quả nghiên cứu, chúng tôi đề xuất khi chỉ định sinh thiết, ngoài các nốt Lung-RADS 4B, 4X có nguy cơ ác tính cao theo Lung-RADS 2019 thì nên lưu ý thêm các trường hợp: BN có một trong các yếu tố nguy cơ cao ung thư phổi theo David Ost; nốt đặc bất kỳ có kích thước > 22mm hoặc nốt có dự báo nguy cơ ác tính $\ge 30\%$.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BÔ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

- Hoàng Thị Ngọc Hà, Lê Trọng Khoan (2015), Lung-RADS và cập nhật về chẳn đoán nốt mờ phổi bằng cắt lớp vi tính ngực liêu thấp. Tạp chí Y Dược học, Trường ĐH Y Dược, Đại học Huế, 28+29, tr.12–19.
- Hoàng Thị Ngọc Hà, Lê Trọng Khoan (2017), Kết quả bước đầu ứng dụng phân loại ACR Lung-RADS và chụp cắt lớp vi tính ngực liều thấp trong chẳn đoán và theo dõi nốt mờ phổi: nhân 6 trường hợp, Tạp chí Y Dược Học, Trường ĐH Y Dược, Đại học Huế, 5(7), tr.271–280.
- 3. Hoàng Thị Ngọc Hà, Lê Trọng Khoan (2020), Application "Lung Nodule" software with Lung-RADS 2019 on early detection and follow up the pulmonary nodules by lung low dose CT findings. *J Clin Med - Hue Cent Hosp*, (64), tr.92–100.
- 4. Hoàng Thị Ngọc Hà, Đoàn Dũng Tiến, Lê Trọng Khoan (2020), Nghiên cứu giá trị của cắt lớp vi tính ngực liều thấp trong phát hiện sóm các nốt mờ phổi ác tính, Tạp chí Y Dược học, Trường ĐH Y Dược, Đại học Huế, 4(10), tr. 7–15

HUE UNIVERSITY UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

HOANG THI NGOC HA

VALUE OF CHEST LOW DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF PULMONARY NODULES

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION

HUE - 2022

This work is completed at University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Academic supervisors: Assoc. Prof. Le Trong Khoan, MD, PhD Prof. Jongmin Lee, MD, PhD

The dissertation can be found at:

- 1. National Library of Vietnam
- 2. Library of University of Medicine of Pharmacy, Hue University

HUE UNIVERSITY UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

HOANG THI NGOC HA

VALUE OF CHEST LOW DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF PULMONARY NODULES

MAJOR: RADIOLOGY AND NUCLEAR MEDICINE CODE: 9.72.01.11

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION

HUE - 2022

INTRODUCTION

Pulmonary nodules are defined as opacities located in the lung parenchyma, up to 30mm in size, well-defined and without surrounding lung parenchyma pathologies, with a malignant rate ranging from 5 to 69% depending on sample size and research modalities [67], [85], [117], [133], [156]. According to the "Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer Study", the first report about lung cancer screening by computed tomography had a detection rate of malignant nodules of around 3.7-5.5% [92]. Prognosis depended on nodule size when detected and with the 5 year-survival-rate around 15-18% which can be increased to 70-80% when cancer was early detected and operated [63], [71], [145].

According to the results of the American National Lung Screening Trial in the period 2002-2009, the study found that screening individuals with lung low dose computed tomography (LDCT) scanning reduced lung cancer mortality by 20.3% compared to chest X-ray [30], [44], [73]. LDCT also guaranteed imaging quality for diagnosis when reducing the irradiation exposure more than 50% [38], [145]. Therefore, since the early 1990s, most of lung cancer screening studies selected lung LDCT as the screening modality [63], [65], [105], [145], [156]. The biopsy of lung nodules to determine histological nature and confirm the diagnosis of lung cancer is very necessary, but it is an invasive technique and difficult to perform, so computed tomography has been applied widely to classify and screen high risk nodules that need biopsy and at the same time, guide the trans parietal biopsy of these nodules.

The American College of Radiology (ACR) guideline for lung nodule management (Lung-RADS 2019) is effectively applied over the world [35], [37], [35]. 57], [60], [90].

In 2020, Vietnam had the first publication on lung cancer screening by lung LDCT in people over 60 years old with risk factors [3]. However, lung LDCT for screening lung cancer has not been systematically applied, the management of lung nodules has not been unified based on a specific classification guideline; Early lung cancer diagnosis has not been widely applied.

According to the arguments mentioned, we study the subject "Value of chest low dose computed tomography in the diagnosis of pulmonary nodules" with two main objectives: 1. Classification of lung nodules according to Lung-RADS 2019 and characterization of chest low dose computed tomography findings of high risk malignant nodules.

2. Investigate the value of chest low dose computed tomography in the diagnosis of high risk nodules.

2. New contributions of the dissertation topic

The thesis has two main contributions: the application of chest Low Dose Computed Tomography (LDCT) and the updated version Lung RADS 2019 from American College of Radiology (ACR) in the diagnosis of pulmonary nodules with high risk of lung cancer.

This study has offered the practical meaning in consider the value of chest LDCT and Lung RADS 2019 in order to encourage the screening of high risk nodules and on the other hand, confirm the scientific meaning of the invidualisation of the guideline.

The research also recommend that it is possible to widely apply the chest LDCT and Lung-RADS 2019 for screening early lung cancer in high risk patients.

3. Structure of the dissertation

This dissertation contains 133 pages, including: Introduction with 2 pages, chapter 1 of Literature Review with 35 pages, chapter 2 of Subjects and Research Methodology with 28 pages, chapter 3 of Research Results with 32 pages, chapter 4 of Discussion with 33 pages, Conclusions with 2 pages, Recommendations with 1 page. The dissertation presents the statistical and visual information with 40 tables, 12 charts, 2 diagrams, and 65 pictures. There are 158 references, including 10 Vietnamese, 05 French and 143 English ones.

Chapter 1 LITERATURE REVIEW

1.1. OVERVIEW OF PULMONARY NODULES

Lung nodule (LN) were defined as nodular lesions localized in the lung parenchyma with a diameter of \leq 30 mm, including solid, mixed, or ground-glass opacities [15], [67], [70], [73], [80], [97].

1.2. METHODS OF DIAGNOSIS OF LUNG NODULES

The context of detection of nodules is very diverse, of which more than 90% of nodules are detected incidentally [155]. Other detection settings may be nodules on lung radiographs in routine follow-up of cancer patients or in preoperative examinations, screening for metastases from extrapulmonary tumors or in immunocompromised patients. Routine chest X-ray and chest CT are the two main techniques in detecting lung nodules ...

Routine chest X-ray

Anterior-posterior (AP) chest radiograph is the most commonly used imaging test. The majority of nodules were detected by radiographs, the rate according to foreign authors was 0.09-0.2% [154].

Normally, LN can be detected on chest X-ray when it is 8-10 mm in size, nodules 5-6 mm in size are more difficult to identify. Chest radiographs provide useful information including size, contour characteristics, calcification status, growth rate of LN and can provide initial assessment of LN [28], [62], [79], [89], [122], [154].

Computed tomography

With outstanding advantages in spatial resolution, structural resolution, CT scan is recently considered the most sensitive technique in detecting lung nodules, included in all recommendations on lung cancer screening applied in the world. In particular, the introduction of multi-slice CT, which can reduce the irradiation dose by more than 50%, has greatly expanded the indications for screening and significantly improved the detection rate of malignant pulmonary nodules [12], [63]], [98], [154].

In addition to using chest LDCT to screen for nodules, classify and diagnose nodules, the monitoring of nodules also plays a huge role in this technique. Follow-up images will be used on the same slice, same plane to compare and contrast to evaluate the progression of nodules [28], [35], [38], [60], [69], [111], [123], [132].

1.3. CLASSIFICATION OF PULMONARY NODULES

The American Radiological Society's 2019 Lung-RADS Classification

In 2011, the National Cancer Institute (NCI) announced the National Lung Cancer Trial (NLST) program to screen cancer with chest LDCT which reduced 20.3% in mortality when compared with chest low-dose CT with radiographic screening [63].

Based on these results, the American Optometric Association (ACR) attempted to standardize and monitor LNs using available imaging data. On April 28, 2014, ACR published the LN evaluation data system on chest LDCT, Lung-RADS version 1.0 [16]

The application of the Lung-RADS classification is widely practiced worldwide, especially in the United States and Asian countries. In 2019, the ACR was updated to the Lung-RADS classification version 1.1 [15], [18].

Prediction of malignancy of nodules

Malignancy risk prediction according to Lung-RADS 2019, developed by author Tammemagi from the Brocks University formula, in addition to predicting malignancy risk in percentage, the calculated results table also displays the content on subgroups of nodules and management strategies of nodules according to Lung-RADS 2019 [95].

1.4. IRRADIATION AND CHEST LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY

Irradiation dose

The irradiation dose for one AP chest X-ray is quite low, about 0.02-0.2mSv (miliSievert) and not more than the natural radiation exposure from radiation of the earth's crust in 3 days. The role of X-ray radiation as a cancer agent in medical irradiation is a complex one. The first reported data source involved survivors of the atomic bomb explosions at Hiroshima and Nagasaki. Mortality from over-irradiation has been reported to be greater than 0.2 Sv (200 mSv) [154].

Application of dose reduction in chest CT

The lung is an anatomical region where a significant reduction in radiation dose on CT can be applied, with the criterion of reduced image quality without loss of diagnostic value. The air in the lungs absorbs very little X-rays, and even mediastinal fat can have a natural density when used at low doses. According to two main research as NLST and NELSON, the mean of effective dose for chest LDCT in standard patient is 1,2-1,6 mSv [33]. According to NCCN 2018, the effective dose recommended is 1,5 mSv for average body weight, which can be increased to maximum of \leq 3mSv in patients with BMI \leq 30kg/m² [145].

In radiology as well as in CT, an important difference in dose levels exists, ranging from 1 to 10, from lowest dose to highest dose. With modern CT scanners, a standard chest CT scan, if fully performed, produces about 7mSv radiation dose, whereas a chest LDCT scan only produces about 0.5-1mSv [33]], [145].

Chapter 2 SUBJECTS AND RESEARCH METHODOLOGY

2.1. RESEARCH SUBJECTS

All patients over 18 years old who has clinical visited Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital and Da Nang Oncology Hospital between January 2015 and March 2021 for any reason, detected pulmonary nodules size \leq 30mm on plain chest X-ray and/or conventional abdomen CT, chest LDCT was performed according to a uniform procedure and histopathological examination.

2.1.1. The inclusion criteria

Research sample selection

- Lung nodules in the lung parenchyma \leq 30mm in patients over 18 years of age, at high risk of malignancy

- Had chest LDCT scan and histopathological results.

Criteria for selecting lung nodules at high risk of malignancy

Nodules indicated for histopathology are pulmonary nodules with high risk of malignancy, including:

- Nodules highly suspected of cancer in the Lung-RADS 4X group: Solid or part solid nodules ≥ 6 mm with suspicious imaging features (irregular border or enlarged lymph nodes) [15]

- Nodules with high suspicion of cancer in Lung-RADS 4B group: Solid nodules 15mm or semi-solid nodules with solid parts ≥ 8 mm [15]

- Additional group: nodules that do not belong to Lung-RADS 4B, 4X groups but have at least one high risk factor for lung cancer according to David Ost: Nodule size ≥ 23 mm or irregular border

nodules, or other nodules in patients > 60 years old; have a history of cancer; smoking \geq 1 pack/day; current smoking; have been exposed to pneumoconiosis [104].

2.1.2. The exclusion criteria

- Nodules that have received diagnostic or therapeutic intervention.

- Pneumonia on the same side with nodules interfering image analysis.

- Generalized calcified nodules on AP chest radiograph or CT.

- There are 5 pulmonary nodules on CT or more (considered as the basis for diagnosis of lung metastases or inflammatory lesions) [75].

- The patient did not agree to participate in the study.

2.2. RESEARCH METHODOLOGY

2.2.1. Research methodology: Cross - sectional descriptive study

2.2.2. Steps of research process

Step 1: Select patients 18 years of age or older with detected opacities \leq 30mm in lung parenchyma on X-ray plan film or other CT, suitable for research subjects.

Step 2: Take chest LDCT and classify nodules according to Lung-RADS 2019.

Step 3: Select high-risk LN that meet the study's inclusion criteria, exclusion criteria, and the study's criteria for high-risk lung cancer opacities to assign diagnostic histopathology tests.

Step 4: Record histopathological results

Step 5: Collect and analyze research data according to a unified questionnaire

2.2.3. Variables

Clinical survey, history and risk factors

Description of the LDCT characteristics of lung nodules

Record images of lung opacities on low-dose computed tomography of the chest to classify nodules according to Lung-RADS 2019: Location, shape, number of nodules, size, density, border and margin, nodule characteristics: fat composition, calcification, cavitation, bronchial tree, pleural retraction, lymph node enlargement...

Classification of nodules

- Classification of lung nodules according to the Lung-RADS 2019 guidelines of the American Society of Radiology to filter out the group of high-risk lung nodules, which are Lung-RADS 4B, 4X nodules.

- Additional screening for high-risk malignant lung nodules in the remaining group by considering high risk factors for lung cancer according to David Ost, including age, smoking, cancer history, dust exposured lung, size, and contour of the nodule so as not to miss highrisk pulmonary nodules.

Record the last histopathological results of nodules 2.2.4. Study methods

Technical parameters of chest LDCT scan in our study

Chest LDCT scan technique according to a reference study of chest LDCT procedure of the US National Cancer Screening Clinical Trial (NLST) and NELSON study applied on a group of patients's weight in the range of 50-80 kg (BMI < 30 kg/m2) [31], [63], [145]. The specifications are uniformly installed on 16-slice CT scanners at the Department of Radiology within the scope of research sampling as follows:

- Reconstruction mode: 3mm slice thickness, 1.5mm reconstruction slice thickness, 1.2mm reconstruction interval. Images were analyzed on workstation (Syngovia) with a reconstructed slice thickness of 0.6mm. Slices were reconstructed with kernel B41s for mediastinal evaluation, chest wall and kernel B70s for lung parenchymal examination.

- Specifications: 110 kVp voltage, automatic change of bulb current according to CareDose 4D software with principles based on body thickness and X-ray intensity attenuation (reference bulb current, quality ref. mAs 20), bulb rotation speed 0.6 s/rev, collimation opening 16x1.2 mm, pitch 1.5.

Effective dose < 3mSv, reduced patient irradiation dose by more than 50% compared with standard dose, with the dose of a standard chest CT of 7mSv [33].

- Application of MPR (MultiPlanar Reformation) thin slice reconstruction and MIP (Maximum Intensity Projection) to analyze image of opacities. Evaluation on both parenchymal and mediastinal windows.

- For patients who have been detected opacities on chest CT of other diseases, low-dose CT chest CT will be performed, focal field of study (FOV) above and below 5cm the opacities to analyze the imaging characteristics of the nodules.

- Injection of contrast agent at a dose of 1ml/kg with a concentration of 300mg Iode/ml, injection rate of 3ml/s. Assess the enhancement of

the lesion once during the venous phase of 70-90 seconds [29].

Transthoracic nodule biopsies:

- Indications: Pulmonary nodules with high risk of malignancy.

- Core biopsy of lung opacities under CT guidance for nodules located within the normal lung parenchyma and core biopsy under ultrasound guidance for lesions located close to the chest wall [32]. For each lesion, 3-4 tissue core samples were taken, fixed in a sample bottle containing formalin (formol 10%) and sent to the Department of Pathology for tissue assessment.

- Sampling technique using 16-18G biopsy needle, with satisfactory tissue samples for cutting and processing.

2.2.5. Study of opacities on low-dose computed tomography of the chest

Analytical methods

- Analysis of opacities on chest LDCT images. Identify opacities, solid nodules, semi-solid nodules and measure the exact size of the opacities, averaging the long and short axes in the same plane, reporting with rounding to one decimal place.

- Analysis of image features:

Classification and treatment of lung nodules

Lung-RADS 2019 nodule classification

- For cases with multiple pulmonary nodules, classify Lung-RADS in patients according to nodules

RESEARCH DIAGRAMS



2.3. DATA ANALYSIS

Statistical analyses were performed using SPSS 18.0

2.4. ETHICS IN RESEARCH

The research was accepted by the ethics committee of University of Medicine and Pharmacy, Hue University.

Chapter 3 RESULTS

This cross-sectional study was conducted between 01.2015 and 03.2021. 83 patients who had pulmonary nodule that fully filled the selection criteria, then received a LDCT scan and had histological are presented below:

3.1. PATIENT CHARACTERISTICS

3.1.1. Demographic characteristics

Tuble 3.1. Age of putchts						
Groups of age divided by	Number of	Percentage				
risk factors	patients (n)	(%)				
< 45	5	6.0				
45 - 60	28	33.7				
> 60	50	60.2				
Total	83	100				
Mean ± Deviation	62.01 ± 12.96					
Minimum – Maximum	20 - 87					



Chart 3.1. Sex distribution of patients (n=83) (blue: male, orange: female)

Table 3.2.	Smoking	status	of patients
------------	---------	--------	-------------

Sm	oking history	n	%	
	No	55	66.3	
Smoking	Yes	28	33.7	
-	Total	83	100	
	< 30	15	53.6	
	\geq 30	13	46.4	
Pack-year	Total	28	100	
	Mean ± Deviation	32.32 ± 23.89		
	Minimum – Maximum	4 -	- 100	



.3.1.2. Histological results and diagnosis

Chart 3.5. Histological evaluation after biopsy or surgery (n=83) Adenocarcinoma 34/ Infection 14/ Squamous cell carcinoma 11/ TB 6/ Small cell carcinoma 4// no malignant cell 13



Chart 3.6. Groups of malignancy and benignity divided by histological evaluation (yellow: benign, orange: malignant) Benign 39,8%/ Malignant 60,2%

	Table 3.5.	T-staging	of early	detected	lung cancer	(n=50)
--	------------	------------------	----------	----------	-------------	--------

T-stage	n	%
T1b (UTP >1 and ≤ 2 cm)	9	18
T1c (UTP > 2 cm and \leq 3 cm)	41	82
Total	50	100

3.1.4. Effective dose



Chart 3.7: CT radiation dose of patients in this study

- a. Chest LDCT non contrast (Ho T S. Effective dose 0,71 mSv)
- b. Chest LDCT with contrast (Le T T. Effective dose 1,54 mSv)
- *c. Chest LDCT for biopsy guided (Ho S N. Effective dose 0,84 mSv)*

3.2. CHEST LOW DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY FINDINGS AND NODULE CLASSIFICATION BY ACR LUNG-RADS 2019:

3.2.1. Chest LDCT features of lung nodules

 Table 3.7. Size, density and lipid-containing component (n=83)

Fe	atures	n	%	
	\geq 15 mm	79	95.2	
Sizo	< 15 mm	4	4.8	
Size	$TB \pm DLC$	24.27 ± 4.98		
	Smallest – Largest	11 - 30		
Dongity	Part-solid	3	3.6	
Density	Solid	80	96.4	
Linid	No	81	97.6	
Libia	Yes	2	2.4	

Table 3.8.	Types	of ca	alcifica	tion	of lung	nodules
------------	-------	-------	----------	------	---------	---------

Features	Type of calcification	n	%
No calcification	No calcification	67	80.7
Malignant	Dispersed	6	7.2
calcification	Eccentric	7	8.5
Panian coloification	Popcorn	1	1.2
beingh calcification	Laminated	2	2.4
Total	Total	83	100

Features	Characteristics	n	%
	Triangular	3	3,6
Shape	Round/ Oval	41	49,4
	Polygonal	39	47
	Smooth/Regular	13	15,7
Margin	Irregular/spiculated	57	68,7
	Irregular/Lobulated	13	15,7
	Non	44	53
Suspicious air	Compressing or narrowing	6	7,2
bronchogram	Amputation	26	31,3
	Invasive	7	8,5
	No	73	88,0
Cavity	Yes (cavity with thick wall)	10	12,0
Figgure	Be pulled	67	80,7
rissule	Not be pulled	16	19,3
Necrosis	No	66	79,5
component	Yes	17	20,5

 Table 3.11. Morphologic features of lung nodules (n=83)

Table 3.13. Associated signs with lung nodules

Associate	n	%		n	%	
	No 27 32.5 No		27	32.5		
Lymph	Vac	56	67.5	Mediastinal	46	55.5
node(s)	res	20	07.5	Cervical / axillary	10	12.0
	Total	83	100	Total	83	100
	Suspicio	ous media	stinal/cer	vical/axillary	32	38.6
Suspicious	lymph n					
of	f Hypertrophy of Adrenal gland					4.8
metastasis Focal lesion in brain						8.4
	Focal les	sion in ot	her organ	S	10	12.0

Classification	Categories	n	%	Categories	n	%
	Lung-RADS	0	0.6	1	5	6.0
	1.2.3.4A	0	<u> </u>	4 A	3	3.6
				4B	11	13.3
2010	Lung-RADS 4B. 4X	75	90.4		64	77.1
(categories)			,	4X		
			100		83	100
	Total	83	100	Total		
Lung-RADS	High (>15%)	High (> 15%)				86.7
2019	Low (≤15%)	11	13.3			
(malignancy prediction) Total						100

3.2.2.Nodule classification by ACR Lung-RADS 2019 Table 3.14. ACR Lung-RADS classification of lung nodules (n=83)

3.3. LUNG CANCER DIAGNOSTIC VALUE OF LUNG LDCT BY ACR LUNG-RADS 2019

Table 3.17. Value of size in diagnosis of lung nodules (n=83)

Features	Cut-off	Se (%)	Sp (%)	AU C	р	CI 95%
Size	<u>`</u> ??	80.0	15 5	0.63	0.03	0.524 -
(mm)	>22	80.0	43.3	7	1	0.740



Chart 3.9. ROC curve shows the value of the size threshold in diagnosis of lung nodules (n=83)

Features	Se	Sp	PP V	NPV	Accuracy	р
Size > 22mm	80.0	45.5	69.0	60.0	66.3	0.013
Margin (Spiculated and lobulated)	92.0	27.3	65.7	69.2	66.3	0.018
Calcification	10.0	66.7	31.3	32.8	32.5	0.011
Mediastinal/cervical/ax illary lymph node(s)	70.0	60.6	72.9	57.1	66.3	0.006
Suspicious lymph node(s)	50.0	78.8	78.1	51.0	61.4	0.008
Nodule \geq 15mm and spiculated margin	76.0	45.5	67.9	55.6	63.9	0.041
Nodule \geq 15mm and mediastinal lymph node(s)	70.0	60.6	72.9	57.1	66.3	0.006
Nodule ≥ 15 mm and suspicious lymph node(s)	50.0	78.8	78.1	51.0	61.4	0.008
Nodule \geq 15mm in upper lobe and had calcification	2.0	84.9	16.7	36.4	34.9	0.034*
Nodule \geq 15mm in upper lobe and had cavity	0	81.8	0	35.1	0	0.003*
Nodule \geq 15mm with spiculated margin and enhanced	64.0	66.7	74.4	55.0	65.1	0.006

Table 3.27. Diagnostic values of significant features (n=83)

* Fisher exact test

Table 3.28. Multivariate logistic regression analysis of LDCT values

Values	OR	95% KTC		р	
Calcification	Yes	1			
Calemeation	No	5,79	1,57	21,43	0,008
Nodulo sizo > 22mm	Yes	3,60	1,22	10,60	0,020
Nouule size > 22mm	No	1			
Nodule ≥ 15 mm with	Yes	3,89	1,39	10,85	0,009
spiculated margin and enhancement	No	1			

in diagnosis of lung nodules (n=83)

Image characteristics	Se	Sp	PPV	NPV	Accuracy	р		
Nodule size >22mm	81,6	42,3	72,7	55,0	68,0	0,026		
Calcification	8,2	73,1	36,4	29,7	30,7	0,041*		
Suspicious lymph node	51,0	73,1	78,1	44,2	58,7	0,045		
Nodule \geq 15mmwithspiculatedmarginandenhancement	65,3	65,4	78,1	50,0	65,3	0,011		

Table 3.30. Diagnostic values of significant features in group ofLung-RADS 4B và 4X (n=75)

* Fisher Exact test

 Table 3.31. Diagnostic values of ACR Lung-RADS by categories and predictive malignancy risk (n=83)

	Crown	Mali	gnant	Be	nign	So	Sn				
Malignancy ri	Malignancy risk		%	n	%	(%)	(%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	р
Lung-RADS (malignancy	High > 15%	48	66.7	24	33.3	96.0	27.3	66.7	81.8	68.7	0.006*
prediction)	Low ≤ 15%	2	18.2	9	81.8						
Lung-RADS (categories)	High (4B.X)	49	65.3	26	34.7	98.0	21.2	65.3	87.5	67.5	
	Low (1→ 4A)	1	12.5	7	87.5						0.006*

* Fisher Exact test

 Table 3.32. Malignancy risk predictive value of ACR Lung-RADS

 1.1 in assessing lung nodules (n=83)

	Author	Cut-off %	Se (%)	Sp (%)	AUC	р	CI 95%
	Lung- RADS	>29.39	80.0	54.6	0.652	0.022	0.540 - 0.753
0'							



Chart 3.10. ROC curve shows the malignancy risk predictive value of ACR Lung-RADS 1.1 in assessing lung nodules (n=83)

Chapter 4 DISCUSSION 4.1. GENERAL CHARACTERISTICS

In all patients with lung nodule detected at the 2 hospitals, 150 patients had chest LDCT scan that met the criteria for inclusion in the Lung-RADS classification. When combining with high risk factors for lung cancer according to David Ost, 83 patients with 83 high risk nodules identified as benign or malignant nodules were selected for the study sampling.

Age and gender

Average age of 83 patients was 62.01 ± 12.96 years old, the oldest patient was 87 years old, the youngest one was 20 years old. Up to 60.2% of them were in the age group of 60 and above, which is the high-risk group for lung cancer.

Regarding the gender distribution of patients with lung opacities, the percentage of male patients was higher (62.7%) and the male/female ratio was 1.68/1, p > 0.05. This result is comparable with most research results in the country and in the world.

The protocol of lung low dose computed tomography applied in the study

The reference protocols were applied in the National Lung Screening Trial (NLST) of National Cancer Institute (USA) and the NELSON study. The latest updated process of NCCN 2018 is quite similar with an allowable effective dose level up to 3mSv for people with BMI \leq 30 kg/m2. The above 3 protocols recommend using a multi-detector CT machine with 16 or more slices, taking in 1 breath and without contrast injection [33], [63], [145].

In the study, we used the consistent kVp, mAs, other technical factors and process to obtain an effective dose of < 3mSv for non-contrast-enhancement lung CT examinations; the radiation dose was reduced by \geq 50% compared to the usual dose, which was based on the Vietnamese body characteristics with an average weight of 50-60kg. We set the protocol to examine the patients. The average effective dose for non-contrast chest CT exam, contrast-enhancement CT (with 2 scan times) and CT-guided biopsy procedure of lung nodule (with at least 3 scan times) were approximately 0.71 mSv, 1.54 mSv and 0.84 mSv, respectively.

We tested the protocol by measuring the signal-to-noise ratio (S/N ratio) and calculating the effective dose when applying it for the model (phantom), voluntary patients and healthy volunteers. The image

quality obtained in 3 circumstances were quite similar while the dose was reduced by >50%, especially when evaluating pulmonary nodules.

4.2. VALUE OF LUNG LOW-DOSE CT IN DIAGNOSIS OF HIGH RISK PULMONARY NODULES

4.2.1. Diagnostic values of main CT findings

Density

Most of the lesions were solid nodules, only 3 cases were mixed nodules while there were no ground glass opacifications. In our study, the density of nodules had sensitivity of 6% and specificity of 100% in diagnosing malignant nodules, p>0.05.

In the ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) study (2002), Henschke C.I. et al presented that 81.1% were solid nodules, 12% were GGO and 6.9% were mixed ones, the malignancy proportion of those 3 nodule types were 7%, 28% and 63%, respectively. According to Wahidi (2007), partial solid or mixed nodules had a high malignancy rate of 59-73%, while fully solid ones had a lower malignancy rate of 7-9%.

Size

Our result showed that the threshold of nodule size ≥ 15 mm (according to subgroup 4B of Lung-RADS 2019) to divide nodule into high and low risk groups had Se of 98%, Sp of 9.1% in diagnosis of lung nodules, p>0.05.

According to the ROC curve analysis, the cut-off size that helped diagnose malignant lesions was > 22mm. With that value, Se, Sp, PPV, NPV and accuracy were as follows: 80%, 45.5%, 69%, 60% and 66.3%, respectively, p < 0.05.

This size threshold was close to the value recommended by David Ost (≥ 23 mm), which was classified as a high risk factor for lung cancer [104]. This result was consistent with many studies describing relation between risk of malignancy and nodule diameter. For instance, Wang KP showed the malignancy rate of the nodule with the size of 10-20mm was 64-82% and Fleischner presented malignancy rate of 80% in nodules >20-30mm [15], [85], [145].

From result of our study, we recommend taking threshold size of \geq 15mm for early lung cancer screening to increase the sensitivity (98%) and taking size of >22mm for diagnosis to improve specificity and accuracy of the technique.

Calcification

As determined by the study result, 31.3% of the calcified nodules were malignant; Se and Sp were 10% and 66.7%, respectively, p < 0.05. These values were very low, so this characteristic should not be used independently in the diagnosis of lung nodules in clinical practice.

Regarding the calcification in nodules, our result was not similar to those of domestic and international authors. In Vietnam, there are many chronic inflammatory lesions with internal calcifications, such as old pulmonary tuberculosis, lymph nodes of old tuberculosis, chronic pneumonia, granulomas, hamartomas, etc. Therefore, assessment of a benign or malignant calcified lesion was somehow misleading. Moreover, as stated by the literature, there are still malignant nodules with popcorn-like calcifications, so this feature should be analyzed very carefully.

Fat in nodule

In our study sample, there were 2 nodules with fat content inside, accounting for 2.4%, and both were benign, Se and Sp were 100% and 6.1%, respectively, p>0.05.

In the Lung-RADS classification, the presence of intranodular adipose tissue is an independent factor and is of absolute value when all other nodular features are reduced to little significance for classifying nodule as Lung-RADS 1. The nodule is considered completely benign and recommended for being re-examined after 12 months [15], [88]

Many other authors also reported that fat tissue in lung nodules is considered a sign of benign nodule with a very high rate [23], [104], [156].

4.2.2. Values of other characteristics

Some other independent imaging features are also significant in diagnosing malignant lung nodules, such as: spiculated and multilobular margin; enlargement of mediastinal, cervical and axillary lymph nodes; suspected metastatic lymph nodes, p<0.05.

When analyzing the spiculated margin, Snoecks (2018) suggested that it is necessary to combine with accompanying benign calcifications, morphology of adjacent lung parenchyma and contralateral lung apex lesion, which helps to distinguish real spiculated margin with mimicking images in old TB [120].

The result from analysis of group of criteria including imaging features combined with a nodule Lung-RADS 4B (size \geq 15mm)

showed that the more imaging features combined in the process, the more valuable the chest LDCT technique will be in early diagnosis of lung cancer. Furthermore, this result concretized some imaging features suspicious of malignant nodules in the group of studied patients in Vietnam, which can be considered to rank nodules evaluated as Lung-RADS 3, 4A, 4B to group 4X to avoid missing malignancy.

Besides, a different and discussion-worthy point of our result is that groups of combined features including: nodules ≥ 15 mm with malignant bronchogram, even in upper lobes or nodules with spiculated margin in upper lobes or nodules ≥ 15 mm in the upper lobes with spiculated margins did not have diagnostic significance, while many authors in the world have demonstrated independent diagnostic value of these suspicious imaging features [23], [107], [120], [148]. Once again, the study result showed that the history of respiratory diseases in the studied patients greatly affected the diagnosis of lung nodules on chest LDCT images and careful systematic analysis was required to minimize false positive cases.

Linear regression analysis showed that non-calcified nodule group had a 5.79 times higher risk of malignancy than group with calcification (CI 95 %: 1.57-21.43); group of nodules > 22mm had a 3.6 times higher risk of malignancy than nodules \leq 22mm (CI 95%: 1.22-10.60) and group of Lung-RADS 4B nodules with spiculated margin and enhancement had a 3.89 times higher risk of malignancy than Lung-RADS 4B nodules without these 2 features (CI 95%: 1.39-10.85). This result is quite valuable because we can determine the suitable management strategy when facing a lung nodule, without missing high-risk nodes and unnecessary intervention to low-risk ones.

Author Nguyen Tien Dung (2020) reported that Se, Sp, PPV and NPV of chest LDCT applied in lung cancer screening were: 100%; 81.7%; 9.1% and 100%, respectively [3].

According to Jonas (2021), there have been 24 articles referring to the value of chest LDCT in lung cancer screening. Sensitivity varied from 59 to 100% as stated in 13 studies and > 80 % in 3 studies. Specificity ranged from 26.4% to 99.7% in 13 studies and >75% in 3 studies.

4.2.6. Value of classification and diagnosis of lung nodule according to Lung-RADS 2019

The assessment and classification of lung nodules collected in 2015-2018 period in the study sample has been adjusted when ACR

updated the Lung-RADS 2014 version to Lung-RADS 2019. However, the re-classification did not affect the analysis or management strategy, so the whole sample was uniformly classified into groups using Lung-RADS 2019.

Our study showed that Lung-RADS 2019 classification and Lung-RADS 2019-based malignancy risk prediction software (Lung Nodule) had very high sensitivity (96-98%) and low specificity (21.2-27.3%) in diagnosis of pulmonary nodules, with p < 0.01, but the classification had higher sensitivity (Se) and negative predictive value (NPV) than the software. Applying Lung Nodule software included using many related information of patient and his/her nodule, which seemed to towards personalizing recommendations.

Lung-RADS classification recommends that threshold risk of malignancy for Lung-RADS group 4B, 4X is > 15%. In our result Se, Sp of this value were 78.8% and 12.5%, respectively, p<0.01. However, the ROC curve analysis (Figure 3.10) showed that the significant threshold in diagnosis of malignant nodules was 29.39% with a clearly improved specificity (Se 80%, Sp 54.6%, AUC 0.652, p<0.05). Therefore, it seems that applying a risk prediction threshold of > 29.39% or approximately 30% to classify nodules as high risk ones would reduce intervention in nodules which have a predictive risk of malignancy from 15% to 29.39%. malignancy risk

AUC value of Lung Nodule software in our study was lower than the results stated by Mayo Clinic (AUC 0.895), Brock (AUC 0.902), Veterans Association (AUC 0.735) and Herder PET/CT group (AUC 0.924) [12]. Application of the software to predict the malignancy of lung nodules has become increasingly popular and effective [13], [39], [62], [80], [95], [127], [131], [137]. The results of our study also demonstrated that the prediction of malignancy risk obtained by Lung Nodule software had similar diagnostic values (sensitivity and specificity) to applying the Lung-RADS classification, therefore this software could be widely and conveniently applied.

4.3. LIMITATIONS

- The study did not do the prospective part to follow-up the nodules and assess their progress as Lung-RADS 2019 recommended

- The study objects were only high-risk lung nodules. We did not cover all the nodules in the study, neither did we describe the imaging characteristics of GGO and nodules that did not meet the criteria for biopsy.

- The main facilities of study were two 16-slice CT scan machines and one 128-slice machine at 2 hospitals, thus some modern dose reduction methods such as repeating reconstruction algorithms or AI were not applied.

CONCLUSIONS

In a cross-sectional descriptive study with a sample size of 83 patients with high-risk lung nodules on chest LDCT between January 2015 and March 2021, we have the conclusions as bellow:

1. Classification applied Lung-RADS 2019 and imaging findings of chest LDCT of high risk lung nodules:

- Mean age was 62.01 ± 12.96 (20-87). The age group > 60 accounted for the highest rate with the percentage of 60.2%, the male/female ratio was 1.68/1.

Classifying pulmonary nodules:

- Lung-RADS 2019 classification by categories: 9.6% of nodules belonged to Lung-RADS 1-4A and 90.4% of nodules were Lung-RADS 4B,4X.

- Lung-RADS 2019 based on malignancy risk prediction: 72 patients with high risk of lung cancer (> 15%) accounting for 86.7% and the other 11 patients with a low risk of lung cancer (\leq 15%) accounting for 13.3 %.

Image characteristics of nodules:

- Solitary lung nodules accounted for 67.5%; distributed mainly in the right lung (68.7%) and the upper lobe (57.8%).

- Morphological features referred in the Lung-RADS 2019: 96.4% solid nodules and 3.6% part solid; 95.2% nodules with size \geq 15mm; 80.7% non calcified and 15.7% with suspected calcification; adipose componants: 2.4%;

- Other chest LDCT findings: 47% of nodules were polygonal, 49.4% were round or oval nodules; spiculated nodules accounted for the highest rate with percentage of 68.7%. Nodules with malignant bronchogram accounted for 47%; 69.9% of nodules had enhancement and 16 nodules (accounting for 19.3%) retracted the interlobar sulcus. **2. Value of low-dose chest computed tomography in the diagnosis of high-risk pulmonary nodules**

Diagnostic values of CT imaging features:

- There were 5 significant imaging features dependently suspected high-risk nodules: Size > 22mm (Se 80%, Sp 45.5%); Irregular margin

(spiculated and/or multilobular) (Se 92%, Sp 27.3%); Calcified nodules (Se 10%, Sp 66.7%); enlarged regional lymph node (Se 70%, Sp 60.6%) and suspected lymph nodes (Se 50%, Sp 78.8%), p<0.05.

- Non calcified nodules had a 5.79 times higher risk of malignancy than those with calcification (CI 95%: 1.57-21.43); Nodules with size > 22mm had a 3.6 times higher risk of malignancy than those \leq 22mm (CI 95%: 1.22-10.60); Lung-RADS 4B nodules with spiculated and enhancement had a 3.89 times higher risk than Lung-RADS 4B ones without these two features (CI 95%: 1.39-10.85).

- There were 2 groups of imaging features that were valuable in diagnosing malignancy in Lung-RADS 4B nodules, which meant they would convert a Lung-RADS 4B nodule into 4X. Specifically, when a Lung-RADS 4B nodule was in upper lobe and had calcification (Se 2%, Sp 84.9%) or had spiculated margin and enhancement (Se 64%, Sp 66.7%), it would be classified as Lung-RADS 4X, p<0.05.

Value of low-dose chest computed tomography combining with Lung-RADS 2019 in diagnosis of high-risk lung nodules

- When applying Lung-RADS 2019 classification, Se, Sp, PPV, NPV and accuracy were as follows: 98%, 21.2%, 65.3%, 87.5%, and 67.5%, with p<0.01.

- When applying Lung-RADS 2019-based malignancy risk prediction software, Se, Sp, PPV, NPV and accuracy were: 96%, 27.3%, 66.7%, 81.8%, and 68.7%, with p<0.01

- The threshold risk for predicting lung cancer risk according to Lung-RADS 2019 was 29.39% (Se 80%, Sp 54.6%, AUC 0.652) with p<0.05.

RECOMMENDATIONS

Based on evidence from our result,

1. We recommend using chest LDCT scan for high-risk pulmonary nodules screening and systematically applying Lung-RADS 2019 to stratify as well as predict the malignancy risk of lung nodules, which could greatly contribute to early diagnosis of lung cancer.

2. We suggest that when referring a biopsy for a lung nodule, physicians should take the following circumstances into consideration, besides the group of Lung-RADS 4B, 4X nodules: Patients with at least one high risk factor of lung cancer according to David Ost; nodules with size > 22mm; nodules with predicted malignancy risk \geq 30%.

PUBLICATIONS OF RESEARCH RESULTS OF THE THESIS

- 1. Hoang Thi Ngoc Ha, Le Trong Khoan (2015), *Lung-RADS and update of lung nodules screening by low dose computed tomography, Journal of Medicine and Pharmacy*, University of Medicine and Pharmacy, Hue University, 28+29, tr.12–19.
- 2. Hoang Thi Ngoc Ha, Le Trong Khoan (2017), *The application of acr lungrads and lung low dose computed tomography in diagnosis and follow up lung nodules: early report in 6 case, Journal of Medicine and Pharmacy*, University of Medicine and Pharmacy, Hue University, 5(7), tr.271–280.
- 3. Hoang Thi Ngoc Ha, Le Trong Khoan (2020), *Application* "Lung Nodule" software with Lung-RADS 2019 on early detection and follow up the pulmonary nodules by lung low dose CT findings, J Clin Med - Hue Cent Hosp, (64), tr.92–100.
- 4. Hoang Thi Ngoc Ha, Doan Dung Tien, Le Trong Khoan (2020), Study the value of lung low dose computed tomography in early detection the malignant pulmonary nodule, Journal of Medicine and Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy, Hue University, 4(10), tr. 7–15