

TÍNH KHÔNG ĐỒNG NHẤT VÀ CÁC GIÁ TRỊ ĐỊNH LƯỢNG CỦA KHỐI U TRÊN PET/CT Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ CHỈ ĐỊNH PHẪU THUẬT

Nguyễn Hải Nguyễn^{1}, Nguyễn Kim Lưu¹, Ngô Văn Đàn¹
Ngô Vĩnh Điệp¹, Mai Huy Thông²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu tính không đồng nhất của khối u và các giá trị định lượng của khối u nguyên phát ở bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (non-small cell lung cancer - NSCLC) có chỉ định phẫu thuật. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 49 BN NSCLC được chụp PET/CT có chỉ định phẫu thuật. Đo đặc chỉ số không đồng nhất và các giá trị định lượng trên hình ảnh PET/CT. Nhập và xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 26.0. **Kết quả:** Chủ yếu các BN là nam giới, tít ung thư biểu mô tuyến có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa dmax, SUVmax, SUR (tỷ số giá trị hấp thụ của khối u trên máu động mạch), MTV (tổng thể tích tăng chuyển hoá), TLG (tổng lượng đường phân) của khối u với giai đoạn T, $p < 0,05$; chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa SUVmean và HI giữa các giai đoạn T. Chỉ số không đồng nhất của khối u có mối tương quan thuận mức độ mạnh với các chỉ số SUVmax, SUR, có mối tương quan thuận mức độ trung bình với SUVmean, MTV, TLG, $p < 0,01$. **Kết luận:** Khối u nguyên phát ở BN NSCLC có tính không đồng nhất. Chỉ số không đồng nhất có mối tương quan chặt chẽ với các giá trị định lượng của hình ảnh PET/CT

Từ khoá: Tính không đồng nhất; Giá trị định lượng; PET/CT; Ung thư phổi.

HETEROGENEITY INDEX AND QUANTITATIVE VALUES OF PRIMARY TUMORS ON PET/CT IN RESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS Abstract

Objectives: To investigate the heterogeneity index (HI) and the quantitative values of primary tumors in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.

¹Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Quân y 103

²Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Hải Nguyễn (hainguyenhvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 22/03/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 15/4/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49.776>

Methods: A retrospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 49 NSCLC patients undergoing PET/CT. HI and quantitative values on PET/CT images were measured. Data was entered and processed using SPSS 26.0 software. **Results:** The majority of patients were male, with adenocarcinoma subtype histology. There was a statistically significant difference in dmax, SUVmax, SUR, MTV, and TLG of the tumor primary with T stages, $p < 0.05$; no statistically significant difference was found in SUVmean and HI between T stages. The heterogeneity index had a strong positive correlation with SUVmax and SUR, with a moderate positive correlation with SUVmean, MTV, and TLG, $p < 0.01$. **Conclusion:** The HI of primary tumors in NSCLC correlates closely with the quantitative values of PET/CT imaging.

Keywords: Heterogeneity index; Quantitative values; PET/CT; Lung cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là loại ung thư phổ biến thứ hai trên thế giới về tỷ lệ mắc và dẫn đầu về tỷ lệ tử vong ở cả hai giới, trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) chiếm 80 - 85% số trường hợp [1]. Việc áp dụng các kỹ thuật tiên tiến trong chẩn đoán và sàng lọc đã làm tăng tỷ lệ phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm, giúp cho tăng số lượng BN được điều trị bằng phẫu thuật. Tuy nhiên tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm vẫn chỉ đạt ở mức khiêm tốn (50%) mặc dù các phương pháp phẫu thuật và biện pháp điều trị hỗ trợ ngày càng phát triển [2]. Hệ thống phân loại TNM là yếu tố ban đầu để tiên lượng và phân loại BN. Tuy nhiên, đặc điểm về khối u và BN ở mỗi trường hợp là

rất khác nhau ở cùng một giai đoạn do tính không đồng nhất của khối u. Vì vậy cần thêm các phương pháp không xâm lấn để phân loại BN, giúp đưa ra các phương pháp điều trị và theo dõi phù hợp. Tính không đồng nhất của khối u là một yếu tố tiên lượng cho sự kháng lại các phương pháp điều trị. Các chỉ số thể tích như MTV, TLG của khối u và SUR đã được chứng minh có giá trị tiên lượng về thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh ở BN NSCLC. Giá trị về thể tích như MTV, TLG và tính không đồng nhất của khối U như HI (heterogeneity index: Chỉ số không đồng nhất), CoV (Coefficient of Variation: hệ số biến thiên) trong PET/CT cho thấy các khối U tuy ở cùng một giai đoạn nhưng có những đặc điểm khác nhau. Hiện nay, việc cá nhân hoá trong điều trị là cần

thiết để nâng cao hiệu quả điều trị và kéo dài thời gian sống thêm của BN. Đặc biệt tính không đồng nhất của khối u ảnh hưởng rất nhiều đến quá trình kháng với các biện pháp điều trị của BN. Các nghiên cứu trước đây ở nước ta còn chưa đi sâu vào các chỉ số định lượng và chỉ số không đồng nhất của khối u. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Phân tích đặc điểm của các chỉ số định lượng và tính không đồng nhất của khối u trên hình ảnh PET/CT.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

49 BN ung thư phổi được chụp PET/CT tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Quân y 103.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- BN chụp ^{18}F -FDG PET/CT trước khi điều trị đặc hiệu; BN được điều trị bằng phẫu thuật cắt thùy phổi chứa khối u, sau đó bổ sung bằng các biện pháp điều trị đặc hiệu; toàn trạng tốt (PS 0 - 1), không mắc các bệnh lý suy tim, suy thận nặng; đường máu $< 8,3$ mmol/L; không có tiền sử mắc bệnh lý ung thư khác trước đó.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

Không thu thập đủ dữ liệu nghiên cứu; BN mắc hai ung thư trở lên.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang, không can thiệp vào quá trình điều trị của BN.

* *Phương tiện nghiên cứu:*

- Máy PET/CT TrueFlight Select (hãng Philips), cấu hình gồm hệ thống PET và CT 16 lát cắt, hệ thống đang được vận hành và xử lý hình ảnh theo phần mềm Philips Extended Brilliance™ Workspace.

- Thuốc phóng xạ ^{18}F -FDG được sản xuất từ máy gia tốc vòng (Cyclotron) tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, dạng dung dịch, thời gian bán rã ($T_{1/2}$) là 110 phút.

* *Các bước tiến hành nghiên cứu:*

- Lựa chọn BN đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

- Thu thập và ghi lại các dữ liệu của hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT: SUVmax, SUVmean, SUR, TLG, MTV, tại khối u và hạch di căn, tính toán chỉ số không đồng nhất (HI).

- Quy trình chụp ^{18}F -FDG PET/CT thực hiện theo quy trình của BHYT và hướng dẫn của Hội Y học Hạt nhân châu Âu (EANM) [3].

- Giai đoạn bệnh pTNM được phân chia theo AJCC (Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ) 2017.

* *Xác định các chỉ số SUVmax, SUVmean, TLG, MTV:*

- Vẽ vùng quan tâm (ROI) 3D trên dưới sự hỗ trợ của phần mềm, có hiệu chỉnh bằng tay (loại trừ những vùng không phải là tổn thương nếu có). Sau đó ghi nhận giá trị SUVmax, SUVmean, MTV của từng ngưỡng được phần mềm tính toán tự động.

- Tính toán giá trị TLG:

$$TLG = SUV_{mean} \times MTV$$

* *Xác định chỉ số không đồng nhất của trong khối U [4]:*

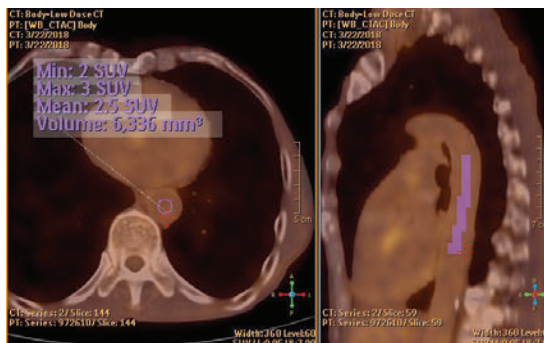
$$HI = \frac{SUV_{max}}{SUV_{mean}}$$

* *Xác định giá trị SUR (tỷ số SUVmax u trên máu động mạch):*

- Xác định giá trị BSUV (giá trị SUVmean máu động mạch) bằng cách vẽ ROI tại động mạch chủ ngực đoạn xuống trên mặt phẳng coronal. ROI được xác định cách thành động mạch chủ ngực khoảng 8mm, loại trừ tất cả các “điểm nóng” hấp thu bất thường gần động mạch chủ (Vd: Hấp thu FDG tại cơ tim), và các vị trí bị suy giảm tín hiệu do chuyển động (gần cơ hoành); thể tích tối thiểu của ROI là 5mL. BSUV được tính là giá trị SUVmean của ROI động mạch chủ ngực [5].

- Tính giá trị SUR.

$$SUR = \frac{SUV_{max} \text{ tại khối U}}{SUV_{mean} \text{ máu động mạch (BSUV)}}$$



Hình 1. Cách đo hấp thu SUV tại động mạch chủ ngực.

(Nguồn: Khoa y học hạt nhân, Bệnh viện Quân y 103).

* *Xử lý số liệu:*

Dữ liệu được nhập và phân tích bởi phần mềm SPSS 26.0. Các biến phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng: $\bar{X} \pm SD$; Biến không phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng Trung vị (min - max); sử dụng tương quan Pearson 2-tailed để đánh giá mối tương quan giữa các biến. Sử dụng kiểm định ANOVA để so sánh sự khác biệt về giá trị trung bình giữa các nhóm phân phối chuẩn. kiểm định Kruskal-Wallis để so sánh giữa các nhóm phân phối không chuẩn.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, không làm ảnh hưởng đến quá trình điều trị của BN. Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức số 2030/HĐĐĐ ngày 23/6/2023 của Bệnh viện Quân y 103.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 49 BN NSCLC giai đoạn có chỉ định phẫu thuật, chúng tôi thu được kết quả như sau:

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm BN (n = 49).

		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	34	69,4
	Nữ	15	30,6
Giải phẫu bệnh	Ung thư biểu mô tuyến	43	87,8
	Ung thư biểu mô vảy	5	10,2
	Ung thư tế bào lớn	1	2,0
Giai đoạn bệnh	I	29	59,2
	II	13	26,5
	III	7	14,3
Giai đoạn U	T1	28	57,1
	T2	14	28,6
	T3	6	12,2
	T4	1	2,0

Đa số các BN là nam giới, tỷ lệ nam/nữ: 2,27; kết quả mô bệnh học chiếm nhiều nhất là ung thư biểu mô tuyến (87,8%); các BN chủ yếu ở giai đoạn I và II (85,7%); giai đoạn của khối u chủ yếu ở T1 và T2, có 1 BN ở giai đoạn T4.

Bảng 2. So sánh các chỉ số trên PET/CT theo giai đoạn T (n = 48).

Chỉ số	T1	T2	T3	p
SUVmax	11,7 ± 6,6	13,3 ± 4,8	19,8 ± 9,4	< 0,05*
SUR	5,6 ± 3,0	6,8 ± 2,4	9,0 ± 4,0	< 0,05*
SUVmean	5,5 ± 2,5	5,9 ± 1,6	7,7 ± 2,1	> 0,05*
HI	2,0 ± 0,4	2,2 ± 0,3	2,5 ± 0,5	0,055*
MTV (mL)	17,4 (2,4 - 275,8)			< 0,05**
TLG	100,2 (5,0 - 3033,5)			< 0,05**

(* ANOVA test; ** Kruskal-Wallis test).

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa dmax, SUVmax, SUR, MTV, TLG của khối u với giai đoạn T, p < 0,05. Chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa SUVmean và HI giữa các giai đoạn T.

Bảng 3. Mối tương quan giữa chỉ số không đồng nhất và các đặc điểm của khối u trên PET/CT.

	HI	p
SUVmax	0,82	< 0,01
SUVmean	0,65	< 0,01
SUR	0,80	< 0,01
MTV	0,53	< 0,01
TLG	0,53	< 0,01

Chỉ số không đồng nhất của khối u có mối tương quan thuận mức độ mạnh với các chỉ số SUVmax, SUR, có mối tương quan thuận mức độ trung bình với SUVmean, MTV, TLG; có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 4. Mối tương quan giữa tính không đồng nhất và giai đoạn bệnh, giai đoạn T.

	HI	p
Giai đoạn bệnh	0,27	> 0,05
Giai đoạn T	0,40	< 0,01

Chỉ số không đồng nhất của khối u có mối tương quan thuận mức độ trung bình với giai đoạn của khối u ($p < 0,01$); không có mối tương quan với giai đoạn bệnh của BN.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi trên 49 BN ung thư phổi không tế bào nhỏ đã chỉ ra rằng đa số BN là nam giới, với tỷ lệ nam/nữ là 2,27%. Điều này phản ánh một xu hướng đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu trước đây, nơi mà ung thư phổi thường gặp hơn ở nam giới so với nữ giới. Mô bệnh học

của các khối u chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến, chiếm đến 87,8%, điều này cũng phù hợp với tỷ lệ phổ biến của loại ung thư này trong cộng đồng.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chủ động lựa chọn những BN có chỉ định phẫu thuật, vì vậy giai đoạn T của khối u chủ yếu ở giai đoạn T1, T2 và BN chủ yếu ở giai đoạn I, II.

Môi trường vi mô ở các khối u có sự không đồng nhất, sự không đồng nhất này làm tăng thêm sự phức tạp cho hiểu biết của chúng ta về quá trình tiến triển và di căn của khối u. Điều này tạo nên những thách thức trong việc lập kế hoạch điều trị và theo dõi cho BN. PET/CT đã được chứng minh có giá trị cao trong chẩn đoán giai đoạn và phát hiện tái phát, di căn. Hiện tại, việc đánh giá mức độ chuyển hoá của khối u chủ yếu bằng giá trị SUVmax. SUVmax là một chỉ số quan trọng cho phép đánh giá mức độ ác tính và có khả năng tiên lượng trong NSCLC. Mặc dù phép đo SUVmax đơn giản và dễ thực hiện, nhưng nó chỉ đem lại giá trị của 01 điểm ảnh và dễ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố nhiễu và hiệu ứng thể tích một phần, không thể hiện được toàn bộ giá trị hình ảnh 3 chiều mà PET/CT mang lại. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đo thêm các chỉ số về thể tích khối u như MTV, TLG; Tỷ số hấp thu giữa khối u và máu động mạch: SUR. Hiện nay, các nghiên cứu về tính không đồng nhất của khối u đã làm sáng tỏ thêm về nguyên nhân di căn, kháng điều trị trong bệnh lý ung thư. Chúng tôi cũng tiến hành nghiên cứu thêm về chỉ số HI trong khối u ở PET/CT, để cung cấp thêm các yếu tố về đặc điểm khối u, giúp chẩn đoán và tiên lượng điều trị tốt hơn.

Trong nghiên cứu Jingjie Shang và CS [6] trên 128 BN NSCLC giai đoạn

I-IIIa, SUVmax, MTV, TLG của khối U nguyên phát lần lượt là $6,8 \pm 5,5$, $9,0 \pm 19,8$ mL, $50,0 \pm 138,9$; trong đó MTV có liên quan đáng kể đến tình trạng di căn não với $HR = 3,150$ (95%CI: 0,964 - 10,293).

Chỉ số MTV, TLG cho thấy tổng gánh nặng khối u, được báo cáo trong nhiều nghiên cứu cho thấy giá trị tiên lượng về thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh ở nhiều loại ung thư, trong đó có NSCLC [7].

Nghiên cứu của Dalong Wang và VS [8] trên 74 BN NSCLC cho thấy SUVmax trung bình là $10,49 \pm 4,84$, MTV trung bình là 7,20 (1,26 - 142,20), TLG trung bình là 50,09 (2,91 - 993,34).

Chỉ số SUR cũng đã được nhắc tới trong nhiều nghiên cứu, cho thấy vai trò trong tiên lượng thời gian sống thêm, dự đoán tình trạng di căn hạch và di căn xa ở BN NSCLC. Các tác giả còn cho rằng SUR có mối tương quan tuyến tính với tốc độ trao đổi glucose (km) hơn so với SUVmax, hơn nữa SUVmax còn chịu ảnh hưởng bởi các máy PET/CT khác nhau [5].

Khi xem xét các chỉ số trên PET/CT, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa SUVmax, SUR, MTV, và TLG của khối u với giai đoạn T, với $p < 0,05$. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê giữa SUVmean và HI giữa các giai đoạn T.

Kết quả nghiên cứu trên 49 BN cho thấy chỉ số không đồng nhất của khối u có mối tương quan thuận mức độ mạnh với các chỉ số SUVmax và SUR, mức độ trung bình với SUVmean, MTV, TLG, dmax, giai đoạn T của khối u; không tìm thấy mối tương quan giữa chỉ số không đồng nhất và giai đoạn bệnh. Điều này cho thấy sự cần thiết đánh giá thêm thông tin của khối u ngoài kích thước và giai đoạn T, giai đoạn bệnh để đánh giá mức độ không đồng nhất của khối u.

Các phương pháp điều trị nhắm trúng đích và cá thể hoá trong điều trị là một liệu pháp mang lại hiệu quả cao trong điều trị NSCLC. Mặc dù các thuốc TKI cho thấy đáp ứng rất tốt, tuy nhiên nhiều BN vẫn cho thấy đáp ứng hỗn hợp với thuốc. Người ta cho rằng sự kháng thuốc có thể bắt nguồn từ không chỉ bởi những sai lệch gây ra bởi thuốc nhắm trúng đích mà còn do tính không đồng nhất về di truyền trong khối u [9]. Vì vậy, việc đánh giá tính không đồng nhất của khối u là rất cần thiết. PET/CT là một công cụ hữu hiệu cho phép đánh giá nhanh chóng, chính xác mức độ không đồng nhất về mặt chuyển hoá của khối u.

Chúng tôi nhận thấy chỉ số không đồng nhất của khối u có mối tương quan thuận mức độ mạnh với các chỉ

số SUVmax, SUR, có mối tương quan thuận mức độ trung bình với SUVmean, MTV, TLG và giai đoạn T, chưa tìm thấy mối liên quan đến giai đoạn bệnh. Điều này có thể lý giải vì giai đoạn T được phân chia chủ yếu phụ thuộc vào kích thước, giai đoạn bệnh phụ thuộc vào giai đoạn T, N; yếu tố kích thước của khối u không nói lên được hết đặc điểm về phân bố các tế bào u và mức độ biệt hoá khác nhau, các clone khác nhau của quần thể tế bào ung thư trong khối u. Điều này lý giải vì sao các BN ở cùng 1 giai đoạn T và giai đoạn bệnh lại có đánh giá đáp ứng điều trị khác nhau.

Nghiên cứu của chúng tôi là một trong những nghiên cứu bước đầu ở Việt Nam phân tích sâu hơn những giá trị mà PET/CT mang lại cho BN, ngoài việc chẩn đoán giai đoạn, đánh giá đáp ứng điều trị. Nghiên cứu này mở ra những hướng đi mới về giá trị tiên lượng của PET/CT. Nghiên cứu vẫn còn hạn chế do số lượng BN chưa được nhiều, giai đoạn bệnh còn khu trú, chỉ dừng lại ở đánh giá mối tương quan và mô tả những đặc điểm của khối u, còn chưa đánh giá được hạch di căn và di căn xa. Cần có những nghiên cứu với số lượng BN lớn hơn và đánh giá vai trò của các chỉ số thu được từ hình ảnh PET/CT trong việc tiên lượng thời gian sống thêm và đánh giá đáp ứng điều trị của BN NSCLC cùng như các loại ung thư khác.

KẾT LUẬN

Khối u nguyên phát ở BN NSCLC có tính không đồng nhất. Chỉ số không đồng nhất của khối u có mối tương quan thuận mức độ mạnh với SUVmax, SUR, mức độ trung bình với SUVmean, MTV, TLG, giai đoạn T.

Lời cảm ơn: Xin trân trọng cảm ơn cán bộ nhân viên Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Quân y 103 đã giúp chúng tôi hoàn thiện nghiên cứu này. Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A cancer journal for clinicians*. 2021; 71(3):209-249.
2. Goldstraw P, et al. The iaslc lung cancer staging project: Proposals for revision of the tnm stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the tnm classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(1):39-51.
3. Boellaard R, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(2):328-354.
4. Van Der Gucht A, et al. Metabolic Tumour Burden Measured by 18F-FDG PET/CT Predicts Malignant

Transformation in patients with Neurofibromatosis Type-1. *PLoS One*. 2016; 11(3):e0151809.

5. Shin S, et al. Prognostic value of tumor-to-blood standardized uptake ratio in patients with resectable non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 51(3):233-239.

6. Shang J, et al. Predictive value of metabolic parameters derived from preoperative ¹⁸F-FDG positron emission tomography/computed tomography for brain metastases in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Quant Imaging Med Surg*. 2023; 13(12):8545-8556.

7. Wen W, et al. Prognostic value of MTV and TLG of ¹⁸F-FDG PET in patients with stage I and II non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Contrast Media Mol Imaging*. 2021:7528971.

8. Wang D, et al. Prognostic significance of volume-based ¹⁸F-FDG PET/CT parameters and correlation with PD-L1 expression in patients with surgically resected lung adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(35):e27100.

9. Zito Marino F, et al. Molecular heterogeneity in lung cancer: From mechanisms of origin to clinical implications. *Int J Med Sci*. 2019; 16(7):981-989.