

VAI TRÒ CỦA SPECT TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI

TRẦN ĐĂNG KHOA, LÊ THU HÀ, CHU VĂN TUYNH,
ĐOÀN MẠNH CƯỜNG, ĐOÀN TRUNG HIỆP
Bệnh viện Ung bướu Hà Nội
NGUYỄN DANH THANH, Học viện Quân Y
LÊ NGỌC HÀ, *Bệnh viện TƯQĐ 108*

TÓM TẮT

Y học hạt nhân trong thời gian gần đây có những bước phát triển mạnh mẽ, đóng góp những tiến bộ cho việc chẩn đoán và điều trị, và đánh giá hiệu quả điều trị của ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng. Bài tổng quan đề cập đến phương pháp ghi hình y học hạt nhân SPECT, ứng dụng và vai trò của nó trong chẩn đoán và đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi.

Từ khóa: Y học hạt nhân, SPECT

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lịch sử của y học hạt nhân trải qua hơn 50 năm phản ánh sự liên kết mạnh mẽ giữa sự đầu tư của chính phủ cho khoa học kỹ thuật và những bước tiến trong chăm sóc sức khỏe trên toàn thế giới. Do sự đầu tư này, những kỹ thuật y học hạt nhân mới được phát triển, nó có thể chẩn đoán bệnh một cách không xâm nhập, đưa lại những thông tin mà không thể có được với các kỹ thuật ghi hình khác, và cung cấp phương pháp điều trị trúng đích. Ứng dụng tổng thể của các kỹ thuật y học hạt nhân đang mở rộng nhanh chóng, đặc biệt là các kỹ thuật ghi hình mới, như là chụp cắt lớp positron /cắt lớp vi tính (PET/CT), và chụp cắt lớp vi tính phát đơn photon / cắt lớp vi tính (SPECT/CT).

Những ứng dụng lâm sàng hiện nay của y học hạt nhân bao gồm khả năng:

- Chẩn đoán bệnh như là bệnh ung thư, tổn thương thần kinh (ví dụ bệnh Alzheimer, Parkinson), và bệnh lý tim mạch trong giai đoạn đầu, cho phép điều trị bệnh sớm hơn cũng như giảm bệnh tật và tử vong

- Đánh giá một cách không xâm lấn sự đáp ứng với điều trị, giảm phơi nhiễm của bệnh nhân với độc tính của các phương pháp điều trị không hiệu quả và cho phép các điều trị thay thế được bắt đầu sớm hơn.

- Cung cấp phương pháp điều trị đích ở mức phân tử bệnh ung thư và một số bệnh nội tiết (ví dụ: bệnh tuyến giáp, u thần kinh nội tiết...)

Mặc dù chẩn đoán bằng y học hạt nhân sử dụng PET hoặc PET-CT đạt được những thành tựu quan trọng trong thập kỷ vừa qua, nhưng có khoảng 70% tất cả các chẩn đoán đã thực hiện được sử dụng dược chất phóng xạ gắn Technetium 99m (phát một photon gamma đơn với một năng lượng 140 keV; thường được sử dụng như là chất đánh dấu phóng xạ cho ghi hình planar và SPECT). Tuy FDG-PET có nhiều tính ưu việt nhưng vẫn còn có một số hạn chế. Thứ nhất, có nhiều tổn thương viêm (lao, sarcoidosis, viêm giả u, nhiễm nấm, viêm phổi và apxe) đều bắt giữ FDG. Thứ hai, ung thư biểu mô tuyến và ung thư phổi phế quản phế nang có thể không nhìn thấy được trên FDG-PET. Thứ ba, FDG-PET vẫn còn là một xét nghiệm phức tạp và đắt tiền, nó được thực hiện với chất đánh dấu và thiết bị ghi hình mà chỉ sẵn có ở một số ít vùng. Bởi vậy, nhiều đồng vị phóng xạ như là ^{67}Ga , ^{201}Tl , và Tc-99m tetrofosmin đã được sử dụng trong ung thư phổi để đánh giá giai đoạn, theo dõi và đánh giá đáp ứng với điều trị. Thêm vào đó, những kết quả đáng khích lệ đã

đạt được với chụp cắt lớp đơn photon (SPECT) ngược sử dụng Technetium-99m hexaki-2-methoxyisobutyl isonitrile ($^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$). $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ được sử dụng đầu tiên trong xạ hình tưới máu cơ tim. Giá trị của xạ hình dùng $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ trong ung thư phổi được phát hiện tinh cở. Vào những năm 1980 bắt đầu có những báo cáo đề cập đến sự tập trung $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ trong một số loại u đặc, trong đó có ung thư phổi. Từ đó đến nay đã có nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Hầu hết các dược chất phóng xạ dựa trên sự khác nhau về sinh lý bệnh hoặc sinh hóa giữa tế bào ung thư và tế bào bình thường để cung cấp những tỷ số nền thích hợp cho việc ghi hình. Đặc tính của sự biến đổi trong ung thư bao gồm:

- Tăng trưởng do thiếu cơ chế kiểm soát phát triển bình thường (dẫn đến tăng tổng hợp protein).

- Tăng quá trình phân bào liên quan đến tăng tốc độ phát triển, nó dẫn đến sự tích lũy các tế bào ở pha S và tăng tổng hợp nucleosid.

- Sự lan tràn ung thư tăng lên từ sự tân sinh mạch một cách hỗn độn.

- Sự phát triển của hiện tượng thiếu oxy ở trung tâm liên quan đến những mạch máu tân tạo bất thường.

- Sự bất thường của mật độ các receptor và chức năng receptor

- Chuyển hóa Glucose thay đổi liên quan đến sự tăng biểu lộ các chất vận chuyển glucose.

- Sự biểu hiện của các kháng thể bất thường hoặc đã biến đổi.

- Các chức năng vận chuyển qua màng bất thường hoặc đã biến đổi.

- Sự tăng sử dụng của các chất tiền chuyển hóa cho việc tổng hợp protein, norepinephrin, hoặc DNA.

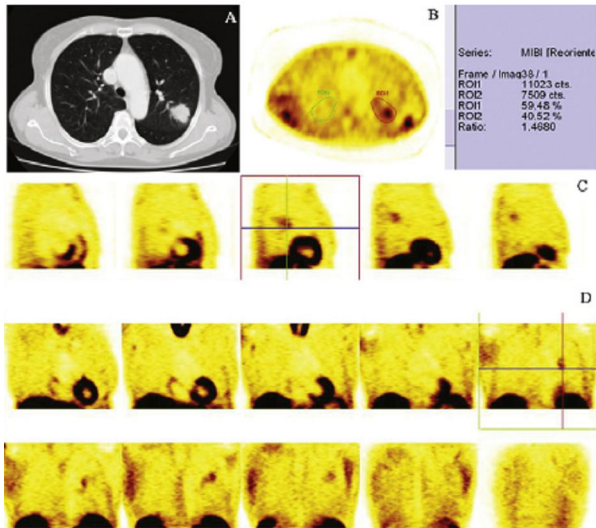
Cơ chế của $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ tập trung cao vào khối u cũng giống như $^{99\text{m}}\text{Tc-Tetrofosmin}$, đó là sự vận chuyển khuếch tán qua màng tế bào thông qua lực hút tĩnh điện giữa các phân tử $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ ưa mỡ mang điện tích dương với điện tích âm của các ty lạp thể và sự chuyển hóa của chúng ở trong tế bào. Sau khi tiêm tĩnh mạch, khoảng 90% $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ được gắn vào các ty lạp thể của tế bào. Thêm vào đó, do tổ chức ung thư thường được tăng tưới máu, tăng mật độ tế bào và số lượng ty lạp thể vào hơn rất nhiều so với u lành và tổ chức xung quanh đã tạo nên sự khác biệt rõ rệt về mật độ phân bố phóng xạ tại các khối u ác tính và các hạch di căn.

Sau khi tiêm $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ hình ảnh được thu nhận qua hệ thống máy gamma camera và xử lý qua hệ thống máy tính với phần mềm chuyên dụng. Chụp xạ hình SPECT với $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ cho thấy hình ảnh sinh lý chuyển hóa của tổ chức ung thư, vì vậy phương pháp này có khả năng chẩn đoán, định giai đoạn bệnh được chính xác hơn khi kết hợp với CT.

Vai trò của SPECT với $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ trong chẩn đoán các khối u phổi

Nghiên cứu của Mario Santini và cộng sự trên 79

bệnh nhân với tổn thương phổi đơn độc trên CT, được chụp SPECT với ^{99m}Tc -MIBI trước khi làm các thủ thuật chẩn đoán xâm lấn, đã cho kết quả 60 bệnh nhân (75.9%) có tổn thương ác tính và 57 trong số những tổn thương này được cắt bỏ hoàn toàn. Những chẩn đoán ác tính được xác định qua việc sinh thiết kim xuyên thành ngực và nội soi phế quản. 19 bệnh nhân (24.1%) là bệnh lành tính. ^{99m}Tc -MIBI SPECT cho thấy rõ tổn thương với sự tăng hoạt tính phóng xạ ở 55/60 (91.6%) tổn thương ác tính. Trong 5/60 (8.3%) tổn thương ác tính mà kết quả là âm tính thì có hai trường hợp là ung thư biểu mô tế bào vảy, một trường hợp là ung thư biểu mô tuyến, một trường hợp là ung thư biểu mô tế bào lớn, một trường hợp là tổn thương di căn, tuy nhiên 2 trong 5 bệnh nhân này tổn thương có vùng hoại tử trung tâm. Trong số 19 nốt lành tính ^{99m}Tc -MIBI SPECT âm tính là 14 (73.7%) trường hợp và dương tính trong 5 trường hợp (26.3%). Tuy nhiên 3/5 bệnh nhân với nốt lành tính và ^{99m}Tc -MIBI SPECT dương tính thì sự tăng hoạt tính phóng xạ ở mức thấp với vùng trung tâm giảm hoạt tính phóng xạ. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính lần lượt là 91%, 73%, 91% và 73%.



Hình 1: Bệnh nhân nữ 55 tuổi, ung thư biểu mô tế bào vảy. Trên CT, nốt thùy trên phổi trái kích thước < 3 cm và không có hạch trung thất và rốn phổi (A). Trên ^{99m}Tc -MIBI SPECT cho thấy vùng tăng hoạt tính phóng xạ tương ứng với khối u trên CT (B, C, D)

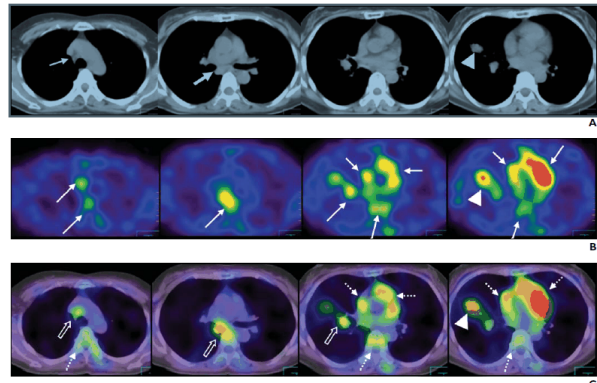
SPECT trong chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi

Khi nghiên cứu vai trò của ^{99m}Tc - MIBI đối với chẩn đoán và phân giai đoạn của ung thư phổi, Omar A Minai và cộng sự (2000) [10] thấy phương pháp xạ hình SPECT với ^{99m}Tc - MIBI có độ nhạy là 85,7% và độ đặc hiệu là 100%, giá trị dự báo dương tính là 100%, giá trị dự báo âm tính là 57%. Mario Nossotti và cộng sự (2002) khi nghiên cứu 116 bệnh nhân ung thư phổi thấy độ nhạy là 89,8% độ đặc hiệu là 100%, giá trị dự báo dương tính là 100%, giá trị dự báo âm tính là 62,9% với độ chính xác là 91,4%, với hạch trung thất nghiên cứu này chỉ ra phương pháp có độ nhạy 54,5%, độ đặc hiệu là 100% còn CT cho kết quả độ nhạy 87,6% và độ đặc hiệu là 63,3% [11].

Arturo Chiti và cộng sự (1996) khi đánh giá giai đoạn

bệnh ung thư phổi trên 36 bệnh nhân thấy SPECT ^{99m}Tc - MIBI chẩn đoán hạch di căn trong trung thất có độ nhạy 91%, độ đặc hiệu 84%, giá trị dự báo dương tính 71%, giá trị dự báo dương tính 71%, giá trị dự báo âm tính 95%, giá trị chẩn đoán 86%. Với chẩn đoán nguyên phát các giá trị trên lần lượt là 85%, 100%, 100%, 50%, 87% [12]

P. Pusuwan và cộng sự [13] đã nghiên cứu khả năng phát hiện ung thư phổi nguyên phát của ^{99m}Tc - MIBI bằng chụp hình planar và SPECT cho thấy độ nhạy tương ứng là 57% và 100%. Trong nghiên cứu này ông cũng khẳng định ^{99m}Tc - MIBI SPECT rất có giá trị trong đánh giá điều trị, phát hiện tái phát, phát hiện hạch di căn rốn phổi và trung thất cũng như đánh giá giai đoạn của ung thư phổi.



Hình 2: Bệnh nhân nữ 51 tuổi với ung thư biểu mô tuyến của thùy giữa phổi phải (các mũi tên)

A, hình ảnh CT mô tả hạch dưới carina (mũi tên lớn) và hạch trung thất (mũi tên nhỏ)

B, mặc dù thông tin về giải phẫu hạn chế, nhưng hình ảnh SPECT cho thấy nhiều hình ảnh tăng hoạt tính phóng xạ (các mũi tên).

C, trên hình ảnh kết hợp SPECT/CT có tăng hoạt tính phóng xạ của hạch trung thất và rốn phổi phải (mũi tên nhỏ) có thể phân biệt với tim và thân đốt sống (mũi tên chấm). Tất cả các hạch được chứng thực bằng giải phẫu bệnh sau khi phẫu thuật là hạch di căn.

Đánh giá đáp ứng với hóa trị

Đáp ứng với hóa trị là một trong những chỉ điểm quan trọng nhất ở bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên đây là điều khó khăn thường xuyên cho việc xác định rõ về mặt lâm sàng hoặc X quang. Từ những năm 1980, đã tăng thêm các báo cáo chỉ ra rằng ^{99m}Tc -MIBI SPECT hấp thu vào một vài loại u, bao gồm ung thư phổi. ^{99m}Tc -MIBI được gắn vào một protein trọng lượng phân tử thấp ở trong các tế bào. ^{99m}Tc -MIBI có khả năng tích điện dương và ưa mỡ, ty thể và điện thế màng bào tương của tế bào u, và những thành phần trong ty thể của các tế bào u có thể đóng những vai trò quan trọng trong việc hấp thu những tác nhân này của tế bào ung thư. Sự hấp thu cũng có thể được xác định bằng cơ chế gián tiếp như là sự tăng tưới máu khối u và tăng tính thấm mao mạch. Những nghiên cứu gần đây gợi ý một giả thuyết là ^{99m}Tc -MIBI có thể tương tác với P-glycoprotein (Pgp), một protein màng bào tương, được mã hóa bởi gen MDR1, chất mà được cho thấy là làm giảm sự tích lũy của các thuốc gây độc như là anthracyclin, vinka alkaloids, colchicin và actinomycin-D. Pgp có chức năng như là một chất vận chuyển phụ thuộc năng lượng các tác nhân ưa mỡ gây độc tế bào. ^{99m}Tc -MIBI có thể bị

tách ra khỏi dịch bào tương vượt gradient nồng độ như là một chất nền vận chuyển thích hợp bởi Pgp. ^{99m}Tc -MIBI cũng được thấy là hiệu quả hơn TI-201 chloride trong việc trong việc đánh giá đáp ứng với hóa trị ở bệnh nhân NSCLC và SCLC. Sự hấp thụ ^{99m}Tc -MIBI bởi các tế bào ung thư liên quan đến một vài yếu tố (mô học: dòng máu và mạch máu; sinh học và hóa sinh: chuyển hóa tế bào và hoạt động sống; và sự biểu lộ của gen MDR1) mà tác động đến các hoạt động dược lý của thuốc và kết quả của hóa trị. Bởi vậy, mức độ hấp thụ ^{99m}Tc -MIBI có thể được giả định là kết quả của những cân bằng khác nhau giữa những yếu tố đó và nó có thể được xem như là một công cụ *in vivo* không xâm lấn để đánh giá độ nhạy cảm với hóa chất của các khối ung thư. Nó cũng gợi ý rằng việc xác định mức độ Pgp của bệnh nhân ở thời điểm chẩn đoán hoặc tái phát có thể đóng một vai trò quan trọng cho việc thiết kế phác đồ điều trị sau này, nhưng nhiều nghiên cứu khác nhau đã phát hiện ra rằng chỉ có mức độ biểu lộ thấp của MDR1 ở bệnh nhân ung thư phổi, bao gồm cả NSCLC và SCLC. Sự hấp thụ ^{99m}Tc -MIBI trong khối u không nhất thiết chỉ ra rằng một ung thư nhạy cảm với thuốc là có liên quan với MDR1, bởi vì có nhiều cơ chế khác nhau cho sự kháng đa thuốc, như là sự kháng đa thuốc liên quan đến protein, sự tăng Glutathion-S-transferase, thay đổi topoisomerase II, tăng sự sửa chữa DNA, và sự giảm thấp Cytochrom p450 reductase. Bệnh nhân SCLC với sự hấp thụ cao thì đáp ứng với hóa trị tốt hơn là những bệnh nhân hấp thụ thấp. Một báo cáo cũng chỉ ra rằng sự vắng mặt của hiện tượng hấp thụ ^{99m}Tc -MIBI liên quan tới việc thất bại với hóa trị. Những nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng mức độ hấp thụ ^{99m}Tc -MIBI ở ung thư phổi tế bào nhỏ có liên quan tới đáp ứng với hóa trị. Những thông tin thu được từ việc ghi hình bằng ^{99m}Tc -MIBI có thể được sử dụng trong dự báo quá trình diễn biến của ung thư với những bệnh nhân mà không đáp ứng với hóa trị thông thường, và có thể hướng dẫn cho việc thiết kế một protocol điều trị có hiệu quả nhất.

Theo nghiên cứu của Masayuki Sasaki và cộng sự (1999) [14] cho thấy độ nhạy cảm với hóa chất có liên quan mật thiết với mức độ tập trung xạ ở pha sớm và tỷ lệ đào thải phóng xạ

Chia-Hung Kao và cộng sự (2000) [15] với nghiên

cứu dự báo sự đáp ứng với paclitaxel trên 30 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng ^{99m}Tc -MIBI SPECT ở pha sớm, so sánh tỷ số giữa số đếm của khối u và mô lành thấy 85% có đáp ứng tốt với hóa chất và 16,7% đáp ứng kém.

Can Ulman và cộng sự (2002) đã tiến hành nghiên cứu về mối liên quan giữa mức độ đáp ứng với hóa trị ung thư phổi, tiên lượng bệnh với tỷ số tập trung tại u thấy giữa chúng có mối tương quan tuyến tính thuận chiều tương đối chặt chẽ với hệ số tương quan $r = 0.73$ [16].

Tóm lại SPECT là một phương pháp ghi hình y học hạt nhân có giá trị trong chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư nói chung, ung thư phổi nói riêng. SPECT góp phần quan trọng trong việc chẩn đoán khối u ở phổi, chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi, là công cụ giúp theo dõi đánh giá đáp ứng của các phương pháp điều trị một cách hữu hiệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Công Toàn, Hoàng Đình Chân: Bệnh ung thư phổi. Nhà xuất bản Y học 2008, p 152, 153, 154.
2. Advances in Nuclear Oncology – Diagnosis and Therapy. *Informa Healthcare* 2007. p61, 64, 65, 66.
3. Gerrard A. Silvestri, Micheal K. Gloud, et al: Noninvasive staging of Non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 132; 178S – 201S.
4. Gupta et al. *J Nuclear Med* 1996; 37: 943
5. Patz et al. *Radiology* 1993; 188: 487
6. Chang CY et al. Incremental value of integrated FDG-PET/CT in evaluating indeterminate solitary pulmonary Nodule for malignancy. *Mol Imaging Biol* 2009 Jun 20.
7. Vansteenkiste et al. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2142-9
8. Chin A Yi et al. 3T-MRI Usefulness for evaluating primary lung cancer and small nodules in lobes not containing primary tumors. *AJR* 2007; 189: 386-392.
9. Miwa Morikawa et al. The effectiveness of ^{18}F -FDG-PET/CT combined with STIR MRI for diagnosing nodal involvement in the thorax. *Jnumed* 2008. 108. 056408.
10. Mario Santini et al: The role of technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile in the detection of neoplastic lung lesions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:325-331.