

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA CỘNG HƯỞNG TỪ TƯỚI MÁU TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ VÚ

*Đặng Thị Hồng Giang**, *Lưu Hồng Nhung***, *Nguyễn Công Tiến***,
*Nguyễn Thị Tố Ngân***, *Phạm Minh Thông***

SUMMARY

Objective: To investigate whether the perfusion parameters of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) had correlation with molecular subtypes of breast invasive ductal carcinoma (IDC).

Methods: Forty patients underwent 3T MRI examination following biopsied pathological immunohistochemistry at Bach Mai Hospital from March 2021 to July 2022 were retrospectively investigated. The volume transfer constant (K_{trans}), the rate constant (K_{ep}) and the plasma volume ratio (V_e) were calculated from DCE-MRI based on the extended Tofts model. The mean and standard deviation of each perfusion parameters and the pathological immunohistochemistry, subtypes correlations were assessed by Mann-Whitney U test and One-way ANOVA.

Results: 40 IDC patients (mean age, 55,5 ± 11,6; range, 38 to 82 years) were investigated. The mean of K_{ep} was higher in tumors with estrogen receptor (ER) negative (p = 0.03), progesterone receptor (PR) negative (p = 0.03), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) positive (p = 0.02) than that in tumors with ER-positive, PR-positive, and HER-2-negative. Also, K_{ep} was significantly higher in HER-2 enriched tumors than that in luminal B tumors (p = 0.01) and triple-negative tumors (p < 0.05).

Conclusion: DCE-MRI may be used as the non-invasive tool to assess the molecular biological expression and the molecular subtypes of invasive ductal breast cancer.

Keywords: *Dynamic contrast enhancement, magnetic resonance imaging, subtypes breast cancer, quantitative value.*

* Khoa chẩn đoán hình ảnh,
Bệnh viện Gang thép Thái
Nguyên

** Trung tâm Điện quang,
Bệnh viện Bạch Mai

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là một trong những bệnh ung thư hay gặp nhất ở nữ giới, năm 2020 có 2,3 triệu người được chẩn đoán UTV trên thế giới và 21.555 người mắc UTV mới tại Việt Nam [1]. Trong số đó UTV thể xâm lấn là loại hay gặp nhất và tỷ lệ đáp ứng với điều trị cũng rất khác nhau và phụ thuộc vào tình trạng mô bệnh học tế bào ung thư của từng bệnh nhân.

Thăm khám lâm sàng, siêu âm tuyến vú, chụp x-quang tuyến vú là các phương pháp hay được dùng trong thực hành lâm sàng để chẩn đoán UTV. Trong các phương pháp đó, cộng hưởng từ tuyến vú có độ chính xác cao 88 – 100% [2]. CHT động học tuyến vú (DCE-MRI) được áp dụng rộng rãi, dựa vào kiểu hình đồ thị ngấm thuốc, tính toán bán định lượng và định lượng các chỉ số tưới máu của khối u chúng ta đã có thể phân biệt được tổn thương có tính chất lành tính hay ác tính [3].

UTV thể xâm lấn có các mức độ biệt hóa tế bào hay tình trạng hormone ER, PR, HER2, Ki-67 khác nhau sẽ đáp ứng điều trị không giống và có chiến lược điều trị riêng. Một số nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng CHT tưới máu có thể đo lường được các chỉ số tưới máu, qua đó có thể phản ánh tình trạng của mô UTV ở mức độ mô bệnh học [4]. Tuy nhiên các kết quả nghiên cứu còn chưa có sự thống nhất một phần do có sự khác nhau giữa các loại UTV ở các nghiên cứu trên. Ở Việt Nam, tác giả Nguyễn Thị Huệ và cộng sự cũng chỉ ra rằng kiểu đồ thị ngấm thuốc có sự khác nhau giữa u lành và u ác tính, Lưu Hồng Nhung và cộng sự cũng nhận định CHT khuếch tán có thể gợi ý phân loại mức mô bệnh học của

UTV thể xâm lấn, Nguyễn Thị Diễm và cộng sự cũng đưa ra nhận định CHT tưới máu bán định lượng có giá trị trong phân biệt tổn thương ung thư và tổn thương lành tính [5], tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá giá trị của CHT tưới máu trong phân loại mức độ mô bệnh học của UTV thể xâm nhập. Do vậy chúng tôi thực hiện đề tài này với giả thiết CHT tưới máu có thể phản ánh tình trạng tăng sinh mạch máu và đặc điểm của mô UTV qua đó có thể gợi ý phân loại UTV thể xâm nhập ở mức độ mô bệnh học.

II. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu được tiến hành tại Trung tâm Điện quang Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 3/2021 đến tháng 5/2022. Bệnh nhân có chẩn đoán nghi ngờ ung thư từ Birads 4 trở lên, có kết quả hóa mô miễn dịch từ sinh thiết kim lõi hay từ sinh thiết sau mổ, chụp cộng hưởng từ tưới máu được đưa vào nghiên cứu. Bệnh nhân đã xạ trị hay điều trị hóa chất, không có kết quả hóa mô miễn dịch sẽ không được đưa vào nghiên cứu.

Tất cả bệnh nhân đều không có chống chỉ định chụp CHT và có mức lọc cầu thận eGFR > 60 ml/phút/1.73m² được chụp CHT ở máy 3 Tesla (Hãng GE, Signa Architect) với cuộn thu tín hiệu 8 đầu thu dành riêng cho vú, bệnh nhân được nằm sấp trên bàn chụp, 2 vú được đặt vào trung tâm của cuộn thu, đường truyền tĩnh mạch được đặt trước vào tĩnh mạch khuỷu bên tay phải với cỡ kim lumen 20-22G, bệnh nhân được đặt nằm với tư thế thoải mái đảm bảo nằm yên không cử động trong khi chụp.

Bảng 1. Chương trình chụp CHT tưới máu tuyến vú

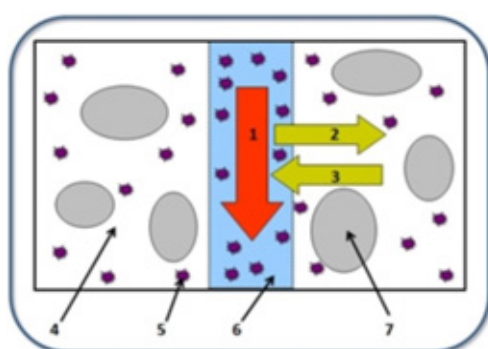
Chuỗi xung	Field of view (mm)	Repetition time (ms)	Echo time (ms)	Ma trận	Độ dày lát cắt (mm)
T1W axial	300	960	8.9	352x192	3
T2W-FS axial	300	5200	45	352x192	3
DWI (B50-1000)	300	4800	90	192x192	3
T1W-3D DISCO	320	4.4	2.1	320x320	1.2

Chương trình tiêm thuốc trong CHT tưới máu, thuốc Gadolinium (Dotarem) được tiêm qua đường truyền tĩnh mạch với liều thuốc 0,2 mmol/kg cân nặng của bệnh

nhân, tốc độ tiêm 3ml/giây theo sau đó là 30ml nước muối sinh lý. 3DT1W- Disco có độ phân giải thời gian khoảng 10 giây/lần chụp và được chụp liên tục ngay sau

khi tiêm thuốc và chụp liên tục trong 2 phút đầu tiên sau khi tiêm thuốc, các lần sau mỗi lần cách nhau 15 giây, chụp khoảng 16 lần để đảm bảo thời gian chụp tại thời điểm khối u thải thuốc (5-10 phút sau khi tiêm).

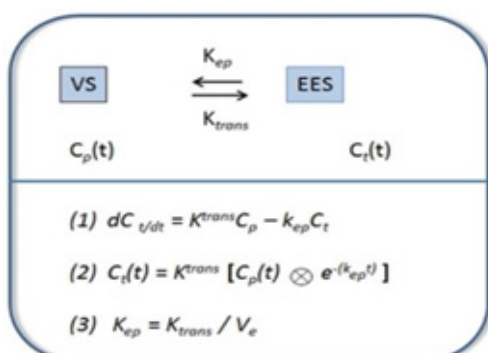
Dữ liệu thu được sau đó được chuyển sang máy trạm workstation, các thông số tưới máu được tính toán bằng phần mềm GenIQ (GE, version 6) dựa theo mô hình 2 khoang của Toft giả thiết là trong 1 điểm ảnh pixel luôn có 2 thành phần là lòng mạch và khoảng kẽ (hình 1)



Hình 1. Mô hình 2 khoang của Toft.

- 1: Dòng chảy động mạch
- 2: K_{trans} ; hằng số vận chuyển thuốc từ lòng mạch vào khoảng kẽ
- 3: K_{ep} ; hằng số vận chuyển thuốc từ khoảng kẽ vào lòng mạch
- 4: Khoảng kẽ, tỷ lệ thể tích khoảng kẽ (V_e), nồng độ thuốc $C_e(t)$
- 5: thuốc Gadolinium

Tính toán các chỉ số tưới máu theo các công thức sau (Hình 2)



Hình 2. Công thức tính chỉ số tưới máu

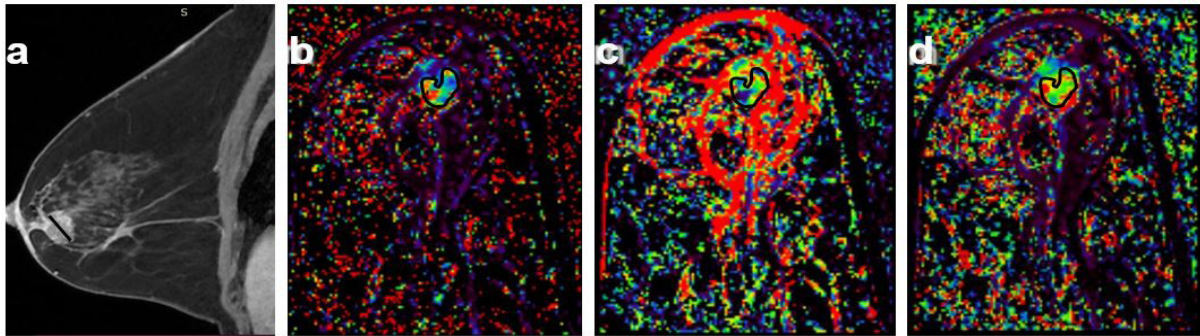
- VS: Khoang mạch
- EES: Khoang kẽ
- Ct: Mật độ mô
- Cp: Nồng độ thuốc trong lòng mạch

Phân tích hình ảnh và đo các chỉ số tưới máu được thực hiện bởi bác sỹ chẩn đoán hình ảnh có hơn 5 năm kinh nghiệm đọc CHT tuyến vú, 3 ROI được đặt vào vị trí có giá trị K_{trans} cao nhất trên ảnh K_{trans} sao cho tránh những vị trí u hoại tử, các vị trí ROI được đặt trên ảnh K_{ep} , V_e với vị trí tương tự như trên ảnh K_{trans} , trung bình trung của 3 ROI được lấy làm giá trị đại diện cho toàn bộ khối u, kích thước khối u là đường kính chiều dài nhất của khối u (Hình 3).

Phân loại mô bệnh học dựa theo kết quả làm hóa mô miễn dịch tại trung tâm giải phẫu bệnh bệnh viện

Bạch Mai. Phân loại nhóm ER, PR, HER-2, Ki-67 âm tính, nhóm dương tính dựa theo khuyến cáo của hiệp hội giải phẫu bệnh Hoa Kỳ [6] và Phân loại nhóm UTV nhóm Lume A, Lume B, HER-2, bộ 3 âm tính dựa theo khuyến cáo của hiệp hội ung thư Hoa Kỳ [7].

Thống kê và phân tích số liệu bằng phần mềm EZR phiên bản 1.35. Các biến số liên tục như tuổi, kích thước khối u, chỉ số tính thấm K_{trans} , K_{ep} , V_e được tính theo chỉ số trung bình và độ lệch chuẩn. Sử dụng kiểm định Mann-Whitney, U-test và One-way ONOVA để so sánh sự khác nhau về chỉ số tưới máu giữa các nhóm.



Hình 3. Mô phỏng cách đo ROI trên các ảnh CHT tưới máu
a: Ảnh T1 sau tiêm; b: Ảnh Ktrans; c: Ảnh Kep; d: Ảnh Ve

III. KẾT QUẢ

Tổng số 40 nữ bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu có độ tuổi trung bình $55,5 \pm 11,6$ tuổi (38 – 82 tuổi). Kích thước trung bình của khối u $24,2 \pm 11,2$ mm. 24/40

(60%) khối u ở vị trí ¼ trên ngoài, 8/40 (20%) khối u ở vị trí ¼ trên trong, 13% còn lại phân bố ở vị trí ¼ dưới trong và 7% khối u phân bố ở vị trí ¼ dưới ngoài (Bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân UVT

	Giá trị trung bình, độ lệch chuẩn
Tuổi (năm)	55,5 ± 11,6
Kích thước (mm)	24,2 ± 11,3
¼ trên ngoài (n,%)	24 (60)
¼ trên trong (n,%)	8 (20)
¼ dưới ngoài (n,%)	5 (13)
¼ dưới trong (n,%)	3 (7)
ER: Âm tính (n,%)	16 (40)
Dương tính (n,%)	24 (60)
PR: Âm tính (n,%)	16 (40)
Dương tính (n,%)	24 (60)
HER-2: Âm tính (n,%)	18 (45)
Dương tính (n,%)	22 (55)
Ki-67: Âm tính (n,%)	3 (7,5)
Dương tính (n,%)	37 (92,5)
Lume A (n,%)	2 (5)
Lume B (n,%)	22 (55)
HER-2 (n,%)	12 (30)
Bộ 3 âm tính (n,%)	4 (10)

Nhận xét: UTV thường gặp ở nhóm tuổi trung niên, thường phân bố ở vị trí ¼ trên ngoài, kích thước khối u khi phát hiện thường lớn hơn 2 cm, hơn 90% UTV dương

tính với Ki-67. Trong số các nhóm UTV, nhóm Lume B chiếm đa số, tiếp theo là nhóm HER-2, nhóm có bộ ba âm tính chiếm tỷ lệ thấp nhất.

Trung bình K_{ep} của khối u có thụ thể hormone ER âm tính cao hơn đáng kể trung bình K_{ep} ở khối u có hormone ER dương tính (p = 0,03), tương tự vậy giá trị trung bình K_{ep} ở khối u có hormone PR dương tính, nhóm có HER-2 âm tính cao hơn đáng kể K_{ep} ở nhóm có

PR âm tính (p = 0,03), nhóm có HER-2 dương tính (p = 0,02). Không có sự khác biệt đáng kể về giá trị trung bình K_{trans}, V_e, kích thước khối u giữa nhóm mô u có ER, PR, Ki-67 âm tính và nhóm dương tính (p > 0,05) (Bảng 3).

Bảng 3. Đặc điểm giá trị CHT tươi máu giữa các nhóm thụ thể hormone

	ER		p	EP		P	HER-2		p
	(-)	(+)		(-)	(+)		(-)	(+)	
K _{trans}	0,76	0,59	0.18	0,77	0,6	0.18	0,54	0,75	0.09
K _{ep}	5,6	2,9	0.03	5,6	2,9	0.03	2,4	5,3	0.02
V _e	0,27	0,3	0.6	0,28	0,3	0.6	0,33	0,27	0.28

Nhận xét: Hằng số K_{ep} cao hơn ở nhóm có hormone thụ thể estrogen và progesterone âm tính, K_{ep} cao hơn ở nhóm HER-2 dương tính, gợi ý rằng các UTV có hằng số K_{ep} cao tiên lượng đáp ứng điều trị tốt hơn nhóm có K_{ep} thấp.

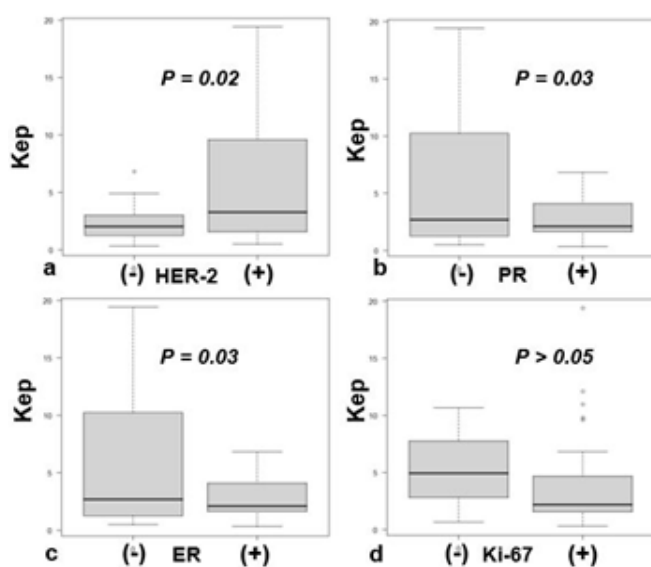
Giá trị trung bình K_{ep} ở nhóm HER-2 cao hơn đáng kể K_{ep} ở nhóm Lume và nhóm bộ 3 âm tính (P < 0.05). Không có sự khác biệt về K_{trans} và V_e giữa các nhóm UTV (Bảng 4).

Bảng 4. So sánh các chỉ số CHT tươi máu giữa các nhóm UTV

	Lume A	Lum B	HER-2	3 Âm tính	Giá trị P
K _{trans}	0,54 ± 0,42	0,59 ± 0,31	0,84 ± 0,52	0,52 ± 0,52	0.28
K _{ep}	4,2 ± 1.0	2,8 ± 1,9	6,9 ± 5,9	1,7 ± 1.05	0.017
V _e	0,16 ± 0,17	0,32 ± 0,16	0,24 ± 0,18	0,38 ± 0,18	0.27

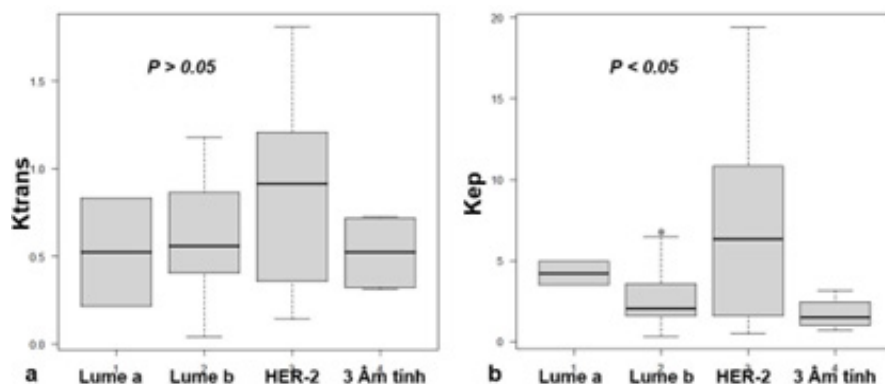
Nhận xét: Hằng số K_{ep} cao hơn đáng kể ở nhóm UTV có HER-2 dương tính, do vậy UTV có hằng số K_{ep}

cao tiên lượng đáp ứng với điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch tốt hơn nhóm UTV có hằng số K_{ep} thấp.



Biểu đồ 1. Biểu đồ so sánh hằng số K_{ep} giữa các nhóm theo thụ thể hormone

- a: Nhóm HER-2
- b: Nhóm PR
- c: Nhóm ER
- d: Nhóm Ki-67



Biểu đồ 2. So sánh hằng số Ktrans, Kep giữa các nhóm UTV phân loại theo MBH

V. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này đã chỉ ra rằng hằng số Kep có mối liên quan đến tình trạng của các thụ thể hormone ER, PR, HER-2, đặc biệt Kep cao hơn ở nhóm UTV có thụ thể HER-2 dương tính là nhóm đáp ứng tốt với liệu pháp điều trị thuốc ức chế thụ thể HER-2. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hằng số Ktrans và Ve giữa các nhóm UTV.

Một số nghiên cứu trên thế giới cũng chỉ ra rằng giá trị Kep cao hơn ở nhóm UTV có thụ thể hormone ER, PR âm tính so với nhóm ER, PR dương tính [8, 9]. Hằng số Ktrans cao hơn ở nhóm Lume B so với nhóm Lume A [10]. Hằng số Ktrans và Kep cao hơn ở nhóm UTV có HER-2 dương tính [11]. Giá trị Ve thấp hơn ở nhóm ER âm tính, nhóm Ki-67 dương tính và nhóm bộ 3 âm tính, Ve cao hơn ở nhóm PR dương tính [8, 12-14].

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ thấy Kep có mối liên quan đến các thụ thể hormone, Ktrans và Ve không thấy

có mối liên quan như các tác giả trên điều này có thể lý giải do cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ hơn và số lượng bệnh nhân Lume A và bộ 3 âm tính quá nhỏ (4 và 3 bệnh nhân), hoặc có thể do sự khác nhau của phần mềm tính toán các chỉ số tưới máu khác nhau, đây cũng là một trong những hạn chế của nghiên cứu này.

Nghiên cứu này cũng có một số hạn chế như cỡ mẫu nhỏ, số lượng bệnh nhân ở các nhóm không đồng đều, chưa khảo sát độ tương đồng giữa các lần đo các hằng số tưới máu, do số lượng cỡ mẫu nhỏ nên chưa chỉ ra được ngưỡng của các chỉ số tưới máu để phân biệt các nhóm UTV.

Kiến nghị

Cộng hưởng từ tưới máu có thể được xem là một công cụ không xâm lấn để khảo sát tình trạng mô bệnh học của khối UTV thể xâm lấn, giá trị Kep cao gợi ý điều trị với liệu pháp ức chế thụ thể tăng trưởng HER-2.

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): p. 209-249.
2. Bluemke, D.A., et al., Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. Jama, 2004. 292(22): p. 2735-42.
3. Sorace, A.G., et al., Distinguishing benign and malignant breast tumors: preliminary comparison of kinetic modeling approaches using multi-institutional dynamic contrast-enhanced MRI data from the International Breast MR Consortium 6883 trial. J Med Imaging (Bellingham), 2018. 5(1): p. 011019.
4. Kazama, T., T. Takahara, and J. Hashimoto, Breast Cancer Subtypes and Quantitative Magnetic Resonance Imaging: A Systemic Review. Life (Basel), 2022. 12(4).

5. Lê, T.D., et al., Giá trị các thông số bán định lượng của cộng hưởng từ động học trong chẩn đoán phân biệt tổn thương vú lành tính và ác tính. Tạp chí Điện quang & Y học hạt nhân Việt Nam, 2022(42): p. 22 - 29.
6. Hammond, M.E., et al., American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). Arch Pathol Lab Med, 2010. 134(7): p. e48-72.
7. Goldhirsch, A., et al., Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol, 2011. 22(8): p. 1736-47.
8. Koo, H.R., et al., Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers. J Magn Reson Imaging, 2012. 36(1): p. 145-51.
9. Catalano, O.A., et al., PET/MR in invasive ductal breast cancer: correlation between imaging markers and histological phenotype. Br J Cancer, 2017. 116(7): p. 893-902.
10. Shin, J.K. and J.Y. Kim, Dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI of estrogen receptor-positive invasive breast cancers: Associations between quantitative MR parameters and Ki-67 proliferation status. J Magn Reson Imaging, 2017. 45(1): p. 94-102.
11. Du, S., et al., Improved discrimination of molecular subtypes in invasive breast cancer: Comparison of multiple quantitative parameters from breast MRI. Magn Reson Imaging, 2021. 77: p. 148-158.
12. Li, S.P., et al., Vascular characterisation of triple negative breast carcinomas using dynamic MRI. Eur Radiol, 2011. 21(7): p. 1364-73.
13. Nagasaka, K., et al., Histogram analysis of quantitative pharmacokinetic parameters on DCE-MRI: correlations with prognostic factors and molecular subtypes in breast cancer. Breast Cancer, 2019. 26(1): p. 113-124.
14. Lee, H.S., et al., Perfusion Parameters in Dynamic Contrast-enhanced MRI and Apparent Diffusion Coefficient Value in Diffusion-weighted MRI: Association with Prognostic Factors in Breast Cancer. Acad Radiol, 2016. 23(4): p. 446-56.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá giá trị của cộng hưởng từ (CHT) tưới máu trong phân loại mô bệnh học ung thư vú (UTV).

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện từ tháng 3 năm 2021 đến tháng 4 năm 2022 tại bệnh viện Bạch Mai. Bệnh nhân nghi ngờ ung thư vú được chụp CHT tưới máu và có kết quả mô bệnh học của mẫu sinh thiết được đưa vào nghiên cứu. Mối tương quan giữa các thông số tưới máu (Ktrans, Kep, Ve) của khối u đo được từ CHT tưới máu và tình trạng hormone của mẫu mô, và các nhóm UTV (Lume A-B, HER-2, bộ 3 âm tính) được kiểm định bằng Mann-Whitney U test và One-way ANOVA.

Kết quả: 40 bệnh nhân UTV (tuổi trung bình $55,5 \pm 11,6$ tuổi, từ 38 đến 82 tuổi) được đưa vào nghiên cứu. Trung bình của Kep ở nhóm ung thư vú có ER âm tính, PR âm tính, HER-2 dương tính cao hơn so với nhóm có ER dương tính ($p = 0.03$), PR dương tính ($p = 0.03$), HER-2 dương tính ($p = 0.02$). Trung bình của Kep ở nhóm tăng tiết quá mức thụ thể HER-2 cũng cao hơn đáng kể so với các nhóm Lume A,B và nhóm có bộ 3 âm tính ($p < 0.05$).

Kết luận: CHT tưới máu có thể được sử dụng để đánh giá tình trạng thụ thể hormone và dự đoán nhóm UTV.

Từ khóa: Định lượng cộng hưởng từ tưới máu, hằng số Ktrans, Kep, Ve, nhóm ung thư vú.

Người liên hệ: Đặng Thị Hồng Giang; Email: giangdang90@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/06/2022. Ngày phản biện: 14/06/2022. Ngày chấp nhận đăng: 15/06/2022