

TƯƠNG QUAN CAO VỀ MỨC ĐỘ HẤP THU
2-DEOXY-2-F18-FUORO-D-GLUCOSE (FDG)
QUA TRUNG GIAN GLUCOSE TRANSPORTER TYPE
1 (GLUT-1) GIỮA KHỐI U NGUYÊN PHÁT VÀ HẠCH
DI CĂN TẠI CHỖ TẠI VÙNG TRONG UNG THƯ PHỔI
KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

High correlations between primary tumours and loco-regional metastatic lymph nodes in non-small-cell lung cancer with respect to glucose transporter type 1-mediated 2-deoxy-2-F18-fluoro-D-glucose uptake

*Nguyễn Xuân Cảnh**, *Young So****, *Jin-Haeng Chung*****
*Won Woo Lee***, *So Yeon Park***, *Sàng Eun Kim***

SUMMARY

The purpose of the study was to investigate whether glucose transporter type 1 (Glut-1) mediated 2-deoxy-2-F18-fluoro-D-glucose (FDG) uptake of primary tumour is related to the likelihood of malignancy involvement in loco-regional lymph nodes (LNs) in 126 non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (M:F = 103:23, age = 65 ± 9.7 years). Maximum standardized uptake values (maxSUV) and Glut-1 expression levels (determined by PET and immunostaining, respectively) of primary tumours and PET positive loco-regional LNs were compared.

Significant correlations were found between malignant LNs and primary tumours with respect to maxSUV ($r = 0.6451$, $p < 0.0001$), %Glut-1 expression ($r = 0.8341$, $p < 0.0001$) and Glut-1 staining intensity ($p = 0.827$, $p < 0.0001$). The area-under-curve value for LN differentiation using lymph node maxSUV was significantly higher in patients with a primary tumour maxSUV of >6 (AUC = 0.775, $p = 0.0001$).

High correlations between the primary tumours and metastatic LNs in NSCLC with respect to the Glut-1 mediated FDG uptake may be useful for mediastinal LN discrimination by FDG-PET.

Keywords: Non-small-cell lung cancer, FDG-PET, Lymph node, Glucose transporter.

* Đơn vị PET-CT và Cyclotron, Bệnh viện Chợ Rẫy, Việt Nam, Thực tập sinh tại Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea năm 2006.

** Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea.

*** Department of Nuclear Medicine, Konkuk University School of Medicine, Chungju, Republic of Korea.

**** Department of Pathology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghi hình PET (Positron emission tomography) với thuốc phóng xạ 2-deoxy-2-F18-fluoro-D-glucose (FDG) đã từng được báo cáo là có giá trị trong chẩn đoán di căn hạch tại chỗ tại vùng trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) do mức độ hấp thu FDG cao bởi hạch di căn.^{1,2} Hấp thu FDG trong khối Ung thư phổi không tế bào nhỏ nguyên phát có lẽ phản ánh thay đổi chuyển hóa glucose qua trung gian protein vận chuyển glucose vào trong tế bào u là glucose transporter type 1 (Glut-1).³⁻⁵ Hơn nữa, đã có những báo cáo cho rằng mức độ hấp thu FDG tương quan với mức độ trầm trọng của khối u⁶ và thời gian sống còn của bệnh nhân.⁷⁻¹¹ Hấp thu FDG cao ở khối u nguyên phát từng được đề nghị có liên quan đến khả năng di căn hạch tại chỗ tại vùng.^{12,13} Tuy nhiên, cho đến nay chưa có báo cáo nào nói đến liên quan giữa khối u nguyên phát và hạch tại chỗ tại vùng về khía cạnh hấp thu FDG và biểu hiện Glut-1. FDG không phải là thuốc đặc hiệu để phân biệt khối u, những hạch lành tính mà tăng chuyển hóa glucose có lẽ sẽ hấp thu FDG và tạo nên hình ảnh dương tính giả trên ghi hình PET.¹⁴ Vì vậy, việc hiểu đúng quan hệ về hoạt động chuyển hóa giữa khối u nguyên phát và hạch ác tính/hạch lành tính có lẽ giúp ích trong việc phân biệt hạch di căn hay hạch lành tính tại chỗ tại vùng. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu tương quan giữa khối u nguyên phát và hạch tại chỗ tại vùng trong UTPKTBN về khía cạnh mức độ hấp thu FDG và biểu hiện Glut-1.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Bệnh nhân

Trình tự 126 bệnh nhân UTPKTBN có chụp FDG-PET trải qua phẫu thuật cắt bỏ khối u và nạo hạch tại chỗ tại vùng từ tháng 08/2003 đến 07/2006 được tham gia vào nghiên cứu. 53 trong số 126 bệnh nhân (42%) đã từng tham gia trong nghiên cứu đã được báo cáo trước đây.¹⁵ Nghiên cứu này là sự mở rộng một loạt nghiên cứu của chúng tôi liên quan đến ung thư phổi và hình ảnh FDG-PET.^{11,15-17} Phẫu thuật cắt bỏ khối u được thực hiện khoảng 4 tuần sau khi ghi hình FDG-PET. Tiêu chuẩn loại trừ là những bệnh nhân đã có

hóa trị tân hỗ trợ trước đây hoặc có hình ảnh PET âm tính thật sự (PET âm tính là khi không phát hiện được hạch trung thất di căn và phân chia giai đoạn pTNM có N0). Tổng cộng có 196 hạch tại chỗ tại vùng dương tính trên hình ảnh PET (gồm 52 hạch ác tính và 144 hạch lành tính) đã được phân tích. Tất cả các bệnh nhân đồng ý trên văn bản cho phép phân tích mẫu bệnh phẩm để nghiên cứu.

2. Ghi hình PET

Ghi hình FDG-PET được thực hiện trên máy PET scanner (Allegro, Philips Medical Systems, Cleveland, OH). Tất cả bệnh nhân được nhịn đói tối thiểu 6 giờ trước khi ghi hình FDG-PET. Nồng độ glucose máu, định lượng trước khi tiêm FDG, là $94,3 \pm 14,1$ mg/dl. Thuốc ¹⁸F-FDG được tiêm tĩnh mạch với liều 5,18 MBq/kg (0,14 mCi/kg) và ghi hình PET toàn thân được thực hiện khoảng 50 phút sau tiêm FDG từ nền sọ đến đùi trên. Hình ảnh PET được tái tạo theo không gian 3 chiều và hình ảnh transaxial có độ phân giải 4,8mm.

Giá trị hấp thu chuẩn SUV (Standardised uptake value) của vùng quan tâm được tính toán theo công thức: $SUV = [\text{Hoạt độ phóng xạ vùng quan tâm (Bq/ml)} \times \text{khối lượng thể của cơ thể (kg)}] / \text{Hoạt độ liều tiêm (Bq)}$.

Khối lượng thô của cơ thể được sử dụng cho chuẩn hóa SUV để loại trừ ảnh hưởng của mô mỡ mà đề kháng với hấp thu FDG¹⁸ và được tính toán theo công thức¹⁹:

$1,10 \times \text{cân nặng (kg)} - \{128 \times [(\text{cân nặng})^2 / (100 \times \text{chiều cao (m)})^2]\}$ cho nam, và

$1,07 \times \text{cân nặng (kg)} - \{128 \times [(\text{cân nặng})^2 / (100 \times \text{chiều cao (m)})^2]\}$ cho nữ.

Vùng quan tâm (region of interest = ROI) được vẽ trên khối u nguyên phát và hạch tại chỗ tại vùng trên hình ảnh transaxial theo từng slice để bao phủ toàn bộ thể tích tổn thương. Maximum SUV (maxSUV) được xem là đại diện cho mức độ hấp thu FDG của tổn thương.

3. Bản đồ hạch

Khối u nguyên phát và hạch tại chỗ tại vùng được xác định nhờ hình ảnh CT và PET. Hấp thu FDG bất thường tại các vị trí hạch được ghi nhận dựa theo bản đồ hạch của hệ thống phân loại Hội lồng ngực Hoa Kỳ.²⁰ Bản đồ hạch như vậy cũng được sử dụng trong phân chia giai đoạn trong phẫu thuật, xác định vị trí mẫu hạch bệnh phẩm, kết quả giải phẫu bệnh

theo vị trí hạch tương xứng trên hình ảnh PET. Các hạch có mức độ hấp thu FDG cao hơn hình ảnh FDG trong máu trung thất được xem là hạch dương tính trên hình ảnh PET. Những hạch âm tính trên hình ảnh PET không được đưa vào nghiên cứu.

4. Nhuộm hóa mô miễn dịch Glut-1

Kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch Glut-1 như đã được mô tả trong y văn.^{11,15} Kết quả mô bệnh học và nhuộm miễn dịch Glut-1 được đánh giá bởi bác sĩ giải phẫu bệnh mà không biết trước thông tin lâm sàng. Đường kính lớn nhất khối u nguyên phát (cm) và hạch (mm) được đo lường. Biểu hiện %Glut-1 được xác định là tỉ lệ tế bào u dương tính với Glut-1 (%) trong khối u và trong hạch ác tính hoặc tỉ lệ tế bào trung tâm nang dương tính với Glut-1 (%) cho hạch lành tính. Cường độ bắt màu nhuộm Glut-1 được phân loại như sau: 1:yếu; 2:yếu đến vừa; 3:vừa và 4:mạnh. Hông cầu trong cùng slide được sử dụng như hình để kiểm chứng dương tính cho biểu hiện Glut-1.

5. Thống kê sinh học

Phân tích thống kê được thực hiện trên chương trình MedCalc (version 9.2.0.2).

Tương quan giữa khối u nguyên phát và hạch tại chỗ tại vùng về maxSUV, % biểu hiện Glut-1, đường kính lớn nhất được phân tích Pearson. Trong khi tương quan giữa khối u nguyên phát và hạch tại chỗ tại vùng về cường độ bắt màu nhuộm Glut-1 được phân tích Spearman.

So sánh nhóm giữa đường kính lớn nhất và maxSUV được phân tích theo t-test hoặc Mann-Whitney test. Độ chính xác chẩn đoán maxSUV của hạch được đánh giá bởi phân tích đường cong ROC (receiver-operating-characteristic). Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc tính bệnh nhân

Trong 126 bệnh nhân UTPKTBN có 35 bệnh nhân ở giai đoạn I, 33 bệnh nhân ở giai đoạn II, 54 bệnh nhân ở giai đoạn III và 4 bệnh nhân ở giai đoạn IV. Đặc tính của 126 bệnh nhân như mô tả trong bảng 1. Trong 196 hạch tại chỗ tại vùng dương tính trên hình ảnh PET có 52 hạch được xác định là ác tính

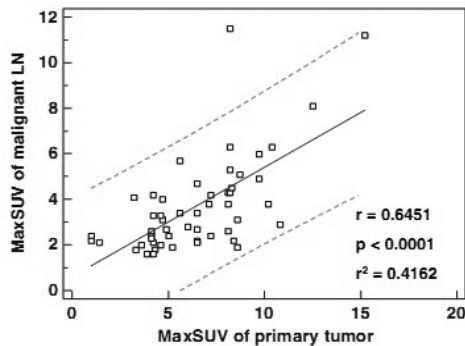
và 144 hạch được xác định là lành tính. Trong 144 hạch lành tính có 86/144 hạch (59,7%) xác định lành tính dựa vào giải phẫu bệnh và 58/144 hạch (40,3%) xác định lành tính dựa vào theo dõi hình ảnh PET/CT trong thời gian $7,8 \pm 3,9$ tháng (từ 2–16 tháng). MaxSUV của những hạch lành tính xác định nhờ giải phẫu bệnh ($2,82 \pm 0,90$) là không có khác biệt so với những hạch xác định là lành tính nhờ theo dõi lâm sàng ($2,78 \pm 0,69$) ($p > 0,05$).

Bảng 1. Đặc tính bệnh nhân (n = 126)

Đặc tính	Số BN	%
<i>Giới</i>		
Nam	103	81,7
Nữ	23	18,3
<i>Loại tế bào u</i>		
Carcinoma tuyến	72	57,1
Carcinoma tế bào gai	42	33,3
Carcinoma tế bào lớn	9	7,1
Carcinoma tế bào gai-tuyến	2	1,6
Carcinosarcoma	1	0,8
<i>Giai đoạn hạch trên GPB</i>		
N0	45	35,7
N1	32	25,4
N2	48	38,1
N3	1	0,8
<i>Giai đoạn khối u trên GPB</i>		
T1	38	30,2
T2	67	53,2
T3	10	7,9
T4	11	8,7

2. Tương quan giữa khối u nguyên phát và hạch di căn về mức độ hấp thu FDG và biểu hiện Glut-1

52 hạch ở 37 bệnh nhân được xác định là hạch ác tính. MaxSUV trung bình của hạch ác tính là $3,7 \pm 2,1$ (từ 1,6–11,5) và maxSUV trung bình của khối u nguyên phát tương ứng là $6,4 \pm 2,9$ (từ 1,0–15,2). Có sự tương quan ý nghĩa giữa maxSUV của khối u nguyên phát và hạch ác tính (hệ số tương quan Pearson $r = 0,6451$; 95% độ tin cậy từ 0,4517–0,7806; $p < 0,0001$).



Hình 1. Bản đồ phân bố maxSUV của khối u nguyên phát so với maxSUV của hạch di căn tại chỗ tại vùng, với đường hồi qui và khoảng tiên đoán 95%.

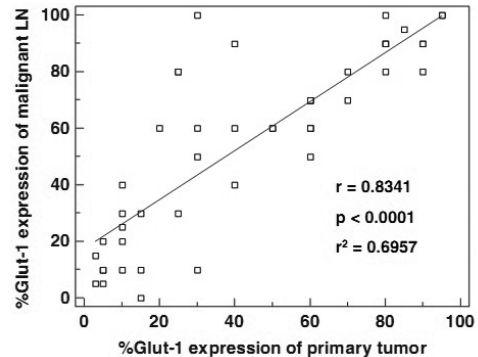
Hồi qui tuyến tính giữa maxSUV hạch ác tính (Y1) so với maxSUV khối u nguyên phát (X1) theo phương trình $Y1 = 0,5938 + 0,4808 X1$ với giá trị r^2 là 0,4162 (hình 1). Có sự tương quan ý nghĩa giữa maxSUV của khối u nguyên phát và maxSUV hạch di căn tại chỗ tại vùng, với hệ số tương quan Pearson $r = 0,6451$; 95% độ tin cậy từ 0,4517–0,7806; $p < 0,0001$.

Trong 37 bệnh nhân có hơn 1 hạch dương tính trên hình ảnh PET, sự tương quan cũng được tìm thấy giữa maxSUV của khối u nguyên phát và maxSUV cao nhất của hạch di căn ($r = 0,6663$; 95% độ tin cậy 0,4365–0,8145; $p < 0,0001$).

Có 48 hạch di căn tại chỗ tại vùng trong 34 bệnh nhân với mẫu mô hạch đã được nhuộm hóa mô miễn dịch cho Glut-1. % biểu hiện Glut-1 trong hạch di căn hấp thu FDG dương tính được tìm thấy có tương quan ý nghĩa % biểu hiện Glut-1 trong khối u nguyên phát ($r = 0,8341$; 95% độ tin cậy 0,7207–0,9040; $p < 0,0001$).

Hồi qui tuyến tính của % biểu hiện Glut-1 trong hạch ác tính (Y2) so với % biểu hiện Glut-1 trong khối u nguyên phát (X2) được biểu diễn theo phương trình $Y2 = 14,4062 + 0,8673X2$ ($r^2 = 0,6957$) (hình 2). Cường độ bắt màu nhuộm Glut-1 của khối u nguyên phát và hạch ác tính có tương quan ý nghĩa ($p = 0,827$; 95% độ tin cậy 0,664–0,915; $p < 0,0001$).

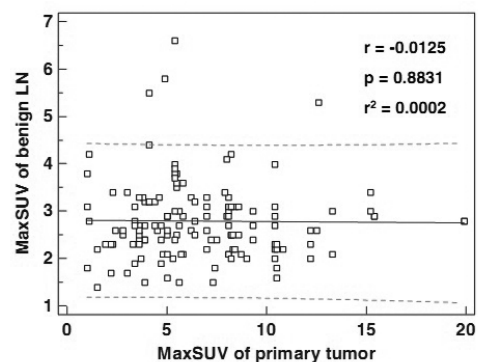
Đường kính lớn nhất của khối u nguyên phát là $4,3 \pm 2,1$ cm và của hạch di căn tại chỗ tại vùng là $14,7 \pm 6,4$ mm. Tuy nhiên, không có sự tương quan ý nghĩa về đường kính lớn nhất giữa khối u nguyên phát và hạch di căn tại chỗ tại vùng ($r = 0,1364$, $p = 0,3502$).



Hình 2. Bản đồ phân bố % biểu hiện Glut-1 của khối u nguyên phát so với % biểu hiện Glut-1 của hạch di căn tại chỗ tại vùng và đường hồi qui tương xứng.

3. Tương quan giữa khối u nguyên phát và hạch lành tính về hấp thu FDG và biểu hiện Glut-1

Hấp thu FDG được nhìn thấy trong 144 hạch lành tính trong 75 bệnh nhân. MaxSUV trung bình của hạch lành tính là $2,8 \pm 0,8$ (từ 1,4–6,6), trong khi trung bình maxSUV của khối u nguyên phát tương ứng là $6,7 \pm 3,7$ (từ 1,0–19,9). Không có sự tương quan được tìm thấy giữa maxSUV khối u nguyên phát và hạch lành tính ($r = -0,0125$, $p = 0,8831$).

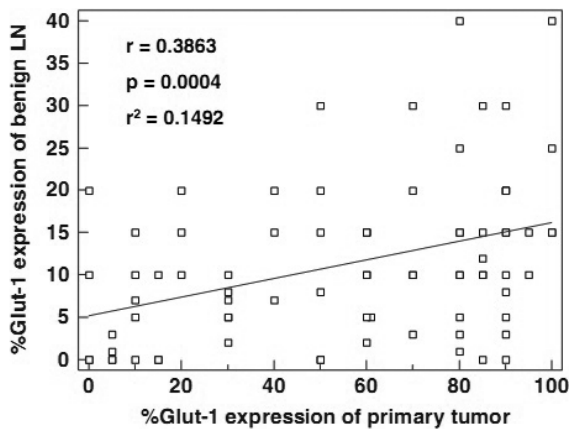


Hình 3. Bản đồ phân bố maxSUV của khối u nguyên phát so với maxSUV của hạch tại chỗ tại vùng lành tính, với đường hồi qui và khoảng tiên đoán 95%.

79 hạch lành tính trong 57 bệnh nhân được nhuộm hóa mô miễn dịch Glut-1. Phân tích cho thấy có sự tương quan thấp giữa % biểu hiện Glut-1 của khối u nguyên phát và % biểu hiện Glut-1 của hạch lành tính ($r = 0,3863$, $p = 0,0004$) với 95% độ tin cậy 0,1806–0,5596. Hồi qui tuyến tính giữa % biểu hiện Glut-1 của hạch lành tính tại chỗ tại vùng (Y2) so với % biểu hiện Glut-1 của khối u nguyên phát (X2) qua phương trình $Y2 = 5,1752 + 0,1101X2$ ($r^2 = 0,1492$) (hình. 4). Tuy nhiên,

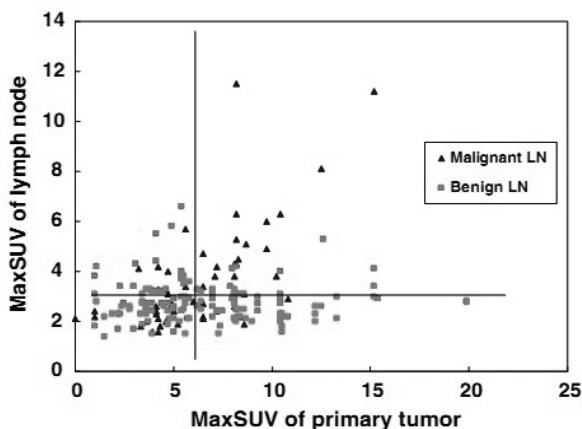
cường độ bắt màu nhuộm Glut-1 của khối u nguyên phát và cường độ bắt màu nhuộm Glut-1 của hạch lành tính không thấy có tương quan ($p = 0,089$; 95% khoảng tin cậy $-0,183$ đến $0,348$; $p = 0,5179$).

Đường kính lớn nhất của khối u nguyên phát là $3,7 \pm 1,9$ cm và của hạch lành tính tại chỗ tại vùng $11,6 \pm 4,7$ mm. Không có sự tương quan ý nghĩa về đường kính lớn nhất giữa khối u nguyên phát và hạch lành tính tại chỗ tại vùng ($r = 0,1403$, $p = 0,1949$).



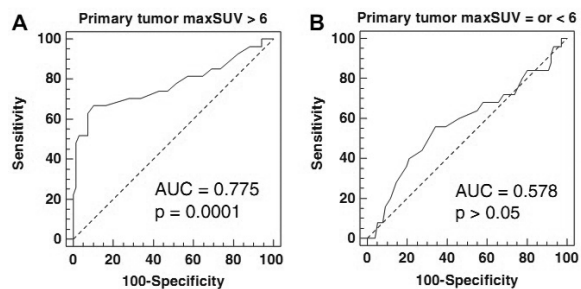
Hình 4. Bản đồ phân bố % biểu hiện Glut-1 của khối u nguyên phát so với % biểu hiện Glut-1 của hạch lành tính tại chỗ tại vùng và đường hồi qui tương quan.

4. Ứng dụng lâm sàng về tương quan giữa maxSUV của khối u nguyên phát và hạch



Hình 5. Bản đồ phân bố maxSUV của khối u nguyên phát so với maxSUV của hạch di căn và hạch lành tính tại chỗ tại vùng. Đường chỉ dọc để phân biệt giá trị maxSUV của khối u nguyên phát = 6. Đường chỉ ngang để phân biệt giá trị maxSUV của hạch = 3.

Tương quan giữa maxSUV của các hạch di căn, hạch lành tính tại chỗ tại vùng và khối u nguyên phát thể hiện ở hình 5. Bản đồ phân bố hình 5 là phát sinh từ hình 1 và 3. Khi maxSUV của khối u nguyên phát <6 , đã có sự trùng lặp giá trị maxSUV của hạch di căn và hạch lành tính (phần trên và dưới bên trái của hình 5). Nhưng khi maxSUV của khối u nguyên phát >6 , hạch di căn và hạch lành tính dễ dàng được phân biệt với giá trị maxSUV khác biệt (phần trên và dưới bên phải của hình 5).



Hình 6. Đường cong ROC liên quan đến maxSUV để phân biệt hạch di căn và hạch lành tính. Khi khối u nguyên phát có maxSUV >6 , hạch di căn và hạch lành tính dễ dàng được phân biệt (A). Tuy nhiên, khi khối u nguyên phát có maxSUV ≤ 6 , không thể phân biệt được hạch di căn và hạch lành tính (B).

MaxSUV của hạch đóng vai trò quan trọng trong việc phân biệt hạch di căn và hạch lành tính chỉ khi maxSUV của khối u nguyên phát >6 với giá trị vùng dưới đường cong = $0,775$ ($p = 0,0001$) (Hình. 6 A). Không có sự khác biệt giữa đường kính lớn nhất của hạch di căn ($14,9 \pm 5,1$ mm) và hạch lành tính ($12,7 \pm 4,1$ mm) ($p = 0,3401$) được quan sát khi khối u nguyên phát có maxSUV >6 .

Nói một cách khác, maxSUV của hạch không cho phép phân biệt hạch di căn và hạch lành tính khi khối u nguyên phát có maxSUV ≤ 6 (hình. 6B).

IV. THẢO LUẬN

Dấu hiệu chính trong nghiên cứu này là khối u nguyên phát và hạch di căn tại chỗ tại vùng trong UTPKTBN có sự tương quan cao về mức độ hấp thu FDG và biểu hiện Glut-1, nhưng không có tương quan về mức độ hấp thu FDG giữa khối u nguyên phát và hạch lành tính tại chỗ tại vùng. Hơn nữa, đã

có nghiên cứu cho thấy những biểu hiện Glut của khối u nguyên phát UTPKTBN khác với biểu hiện Glut ở tổn thương di căn.²¹ Vì vậy, nghiên cứu này lần đầu tiên cho thấy có biểu hiện tương quan giữa biểu hiện Glut-1 của khối u nguyên phát với biểu hiện Glut-1 của tổn thương di căn trong UTPKTBN.

Mặc dù mức độ hấp thu FDG của khối u nguyên phát ảnh hưởng đến khả năng di căn hạch,¹² mặc dù có mối quan hệ tương hỗ giữa mức độ hấp thu FDG và biểu hiện Glut-1 trong khối u nguyên phát³ và hạch,¹⁴ nhưng bản chất quan hệ giữa khối u nguyên phát và hạch tại chỗ tại vùng về hấp thu FDG và biểu hiện Glut-1 chưa được biết rõ. Nghiên cứu này cho thấy có sự tương quan ý nghĩa giữa hấp thu FDG của khối u nguyên phát và hạch di căn tại chỗ tại vùng và đặc biệt là giá trị maxSUV của hạch di căn đường như bằng một nửa so với giá trị maxSUV của khối u nguyên phát trong UTPKTBN (hình 1), cùng với mức độ biểu hiện Glut-1 của khối u nguyên phát cũng được tìm thấy có tương quan ý nghĩa với biểu hiện Glut-1 của hạch di căn tại chỗ tại vùng (hình 2). Những dấu hiệu này cho thấy rằng khối u nguyên phát có một sự liên kết với hạch di căn tại chỗ tại vùng nhưng không tìm thấy sự liên kết với hạch lành tính về hoạt động chuyển hóa glucose.

Ghi hình FDG-PET là một phương pháp tiềm năng trong việc phát hiện hạch di căn tại chỗ tại vùng trong ung thư phổi,^{1,2} và nhiều nhà nghiên cứu đang cố gắng cải thiện độ chính xác chẩn đoán của FDG-PET trong phân lập giai đoạn di căn hạch trung thất. Hạch di căn được phân loại dựa trên mức độ hấp thu FDG bằng hoặc lớn hơn mức độ hấp thu FDG của máu trung thất,^{1,22} và thông số bán định lượng hấp thu FDG (đại diện SUV) được tìm thấy có khả năng phân biệt hạch trung thất di căn hay lành tính.^{23,24} Tuy nhiên, do kích thước nhỏ của hạch và hiệu ứng thể tích từng phần, maxSUV được sử dụng để khắc phục độ phân giải tương đối thấp của hệ thống PET,^{5,25} và mặc dù phương pháp định lượng này liên quan đến kết quả của 1 pixel của một khối u, nhưng maxSUV có thể được tin cậy vì kết quả thay đổi rất ít khi đo lường.^{13,26} Trong nghiên cứu này, giá trị trung bình maxSUV của hạch di căn là khoảng ½ giá trị maxSUV của khối u nguyên phát, kết quả này

tương hợp với một báo cáo gần đây cho rằng tỉ lệ maxSUV hạch/khối u nguyên phát = 0,58 (từ 0,32–1,61) có thể được sử dụng để tiên đoán sự hiện diện hạch di căn tại chỗ tại vùng trong UTPKTBN.¹³

Tuy nhiên, trong nghiên cứu trước đây, những hạch lành tính được tìm thấy có tỉ lệ maxSUV hạch / khối u nguyên phát là 0,40 (từ 0,21–1,10) và như vậy đã có sự trùng lặp tỉ lệ maxSUV của hạch di căn và hạch lành tính khi phân tích vùng dưới đường cong (từ 0,40–0,57).¹³ Chúng tôi xem xét rằng maxSUV của hạch có lẽ chỉ sẽ có tương quan với maxSUV của khối u khi maxSUV của khối u có giá trị cao (hình 6A) và khi khối u hấp thu FDG thấp, thì mức độ hấp thu FDG của hạch tại chỗ tại vùng sẽ khó mà phân biệt đây là hạch lành tính và hay hạch di căn (hình 5).

Hạch lành tính hấp thu FDG là một vấn đề quan trọng cần được quan tâm trên hình ảnh PET. Biểu hiện Glut-1 ở trung tâm nang là lý do được đề nghị để giải thích hạch lành tính dương tính trên ghi hình PET.¹⁴ Tuy nhiên, không tìm thấy sự tương quan tỉ lệ giữa mức độ loạn sản nang và hấp thu FDG trong nghiên cứu của chúng tôi trước đây.¹⁵ Chúng tôi tin rằng hạch lành tính dương tính trên PET có mức độ loạn sản nang cao và mức độ biểu hiện Glut-1 cao hơn những hạch lành tính âm tính thật sự trên PET,¹⁴ nhưng độ phân giải thấp của hệ thống PET và hiệu ứng thể tích 1 phần đã cản trở việc làm sáng tỏ quan hệ tương xứng giữa loạn sản nang và hấp thu FDG.¹⁵ Trong nghiên cứu này, chúng tôi cho rằng biểu hiện Glut-1 những tế bào trung tâm nang có lẽ quyết định mức độ hấp thu FDG trong những hạch lành tính và đến nay đã không có những giải thích tốt để lý giải việc hấp thu FDG trong những hạch lành tính. Mặc khác, chúng tôi đã không chú ý những bệnh lý hạch lành tính khác, như histiocytosis và sắc tố than (anthracotic pigmentation),¹⁵ lao,²⁷ hoặc phản ứng sarcoid^{28–30}. Phản ứng sarcoid trong những hạch trung thất từng được báo cáo như là nguyên nhân gây nên dương tính giả ở bệnh nhân đang có bệnh ác tính.^{28–30} Hơn nữa, dấu hiệu hóa mô miễn dịch đặc hiệu khối u ở các hạch lành tính với phản ứng sarcoid có lẽ dẫn dắt một cảm nghĩ rằng bệnh lý hạch trung thất lành tính có lẽ liên quan đến vài đặc tính u.²⁸

Một dấu hiệu khác của nghiên cứu này là sự tương quan giữa khối u nguyên phát và hạch lành tính về biểu hiện % Glut-1 (hình 4) đòi hỏi sự giải thích thật trọng. Tỷ lệ tế bào trung tâm nang dương tính với Glut-1 trong những hạch lành tính được tìm thấy tương quan với tỷ lệ tế bào u dương tính với Glut-1 trong khối u nguyên phát, nhưng giá trị r^2 bằng 0,1492 nhận được chỉ định rằng biên độ biểu hiện % Glut-1 dương tính trong hạch lành tính sẽ khó được tiên đoán nhờ % dương tính Glut-1 của khối u. Hơn nữa, cường độ bắt màu nhuộm Glut-1 là một thông số quan trọng khác của tình trạng chức năng Glut-1 không được tìm thấy tương quan giữa khối u nguyên phát và hạch lành tính.

Hạch ác tính biểu hiện âm tính trên hình ảnh FDG-PET đã không bao gồm trong nghiên cứu này, bởi vì mục tiêu nghiên cứu này là xác định sự tương quan của khối u nguyên phát với hạch dương tính trên hình ảnh PET về mức độ hấp thu FDG và biểu hiện Glut-1. Nói chung, sự hấp thu FDG ở các tổn thương, lành tính hay ác tính bị ảnh hưởng bởi một

số yếu tố,¹⁸ và vì vậy thật khó khăn để xác định yếu tố nào là quyết định chính yếu đến hấp thu FDG. Tuy nhiên, về khối u nguyên phát và hạch di căn tại chỗ tại vùng trong UTPKTBN, đã thấy bằng chứng rằng mức độ hấp thu FDG càng cao được giải thích bởi sự gia tăng biểu hiện Glut-1.

Giới hạn của nghiên cứu này liên quan đến xác định vị trí tổn thương dương tính trên PET qua phẫu thuật lấy bệnh phẩm làm giải phẫu bệnh. Việc xác định chính xác vị trí các hạch khó quyết định trong vài trường hợp.

V. KẾT LUẬN

Tương quan cao được tìm thấy giữa khối u nguyên phát và hạch di căn tại chỗ tại vùng trong UTPKTBN về mức độ hấp thu FDG và biểu hiện Glut-1. Tương quan về mức độ hấp thu FDG giữa khối u nguyên phát và hạch di căn tại chỗ tại vùng là một thông tin giá trị để phân biệt hạch di căn hay hạch lành tính trên hình ảnh PET.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. *Leuven Lung Cancer Group. Chest* 1997;112 :1480–6.
2. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348 :2500–7.
3. Higashi K, Ueda Y, Sakurai A, et al. Correlation of Glut-1 glucose transporter expression with [18F]FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 2000;27 :1778–85.
4. Chung JK, Lee YJ, Kim SK, Jeong JM, Lee DS, Lee MC. Comparison of [18F]fluorodeoxyglucose uptake with glucose transporter-1 expression and proliferation rate in human glioma and non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2004; 25:11–7.
5. Mamede M, Higashi T, Kitaichi M, et al. [18F]FDG uptake and PCNA, Glut-1, and hexokinase-II expressions in cancer s and inflammatory lesions

- of the lung. *Neoplasia* 2005; 7:369–79.
6. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, et al. FD G PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with his topathological features. *Nucl Med Commun* 2000; 21:707–14.
7. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deox y-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: an analysis of 125 cases. *Leuven Lung Cancer Group. J Clin Oncol* 1999; 17:3201–6.
8. Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, et al. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2002; 43:39–45.
9. Jeong HJ, Min JJ, Park JM, et al. Determination of the prognostic value of [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2002;23 :865–70.
10. Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, et al. [18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission

tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23 :1136–43.

11. Nguyen XC, Lee WW, Chung JH, et al. FDG uptake, glucose transporter type 1, and Ki-67 expressions in non-small-cell lung cancer: correlations and prognostic values. *Eur J Radiol* 2007; 62:214–9.

12. Higashi K, Ito K, Hiramatsu Y, et al. 18F-FDG uptake by primary tumor as a predictor of intratumoral lymphatic vessel invasion and lymph node involvement in non-small cell lung cancer: analysis of a multicenter study. *J Nucl Med* 2005; 46:267–73.

13. Cerfolio RJ, Bryant AS. Ratio of the maximum standardized uptake value on FDG-PET of the mediastinal (N2) lymph nodes to the primary tumor may be a universal predictor of nodal malignancy in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83 :1826–9 [discussion 1829–30].

14. Chung JH, Cho KJ, Lee SS, et al. Overexpression of Glut1 in lymphoid follicles correlates with false-positive (18)F-FDG PET results in lung cancer staging. *J Nucl Med* 2004; 45 :999–1003.

15. Chung JH, Lee WW, Park SY, et al. FDG uptake and glucose transporter type 1 expression in lymph nodes of non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:989–95.

16. Lee WW, Chung JH, Jang SJ, et al. Consideration of serum glucose levels during malignant mediastinal lymph node detection in non-small-cell lung cancer by FDG-PET. *J Surg Oncol* 2006;94 :607–13.

17. Song YS, Lee WW, Chung JH, Park SY, Kim YK, Kim SE. Correlation between FDG uptake and glucose transporter type 1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. *Lung Cancer* 2008; in press. doi:10.1016/j.lungcan.2007.11.012.

18. Wahl R. Principles of cancer imaging with fluorodeoxyglucose. In: Wahl R, editor. Principles and practice of positron emission tomography. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 100–10.

19. <www.intmed.mcw.edu/clincalc/body.html>.

20. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111 :1718–23.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tương quan giữa mức độ hấp thu 2-deoxy-2-F18-fluoro-D-glucose (FDG) qua trung gian glucose transporter type 1 (Glut-1) của khối u nguyên phát và hạch di căn tại chỗ tại vùng trong ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Đối tượng: 126 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (Nam:Nữ = 103:23, tuổi = 65 ± 9,7) có chụp FDG-PET trải qua phẫu thuật cắt bỏ khối u và nạo hạch tại chỗ tại vùng từ tháng 08/2003 đến 07/2006.

Phương pháp: Giá trị hấp thu chuẩn tối đa (maxSUV) trên hình ảnh PET và biểu hiện Glut-1 trên kết quả hóa mô miễn dịch của khối u nguyên phát và hạch di căn tại chỗ tại vùng được so sánh.

Kết quả: Tương quan ý nghĩa đã được tìm thấy giữa hạch di căn và khối u nguyên phát về mức độ hấp thu maxSUV ($r = 0,6451$, $p < 0,0001$), mức độ biểu hiện %Glut-1 ($r = 0,8341$, $p < 0,0001$) và cường độ bắt màu Glut-1 ($p = 0,827$, $p < 0,0001$). Khi mức độ hấp thu FDG của khối u nguyên phát maxSUV >6, giá trị vùng dưới đường cong để phân biệt hạch di căn tại chỗ tại vùng với hạch lành tính là cao có ý nghĩa (AUC = 0,775, $p = 0,0001$).

Kết luận: Tương quan cao mức độ hấp thu FDG qua trung gian Glut-1 giữa khối u nguyên phát và hạch di căn tại chỗ tại vùng có lẽ hữu ích trong việc sử dụng hình ảnh PET để phân biệt hạch di căn tại chỗ tại vùng với hạch lành tính trong ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, FDG-PET, hạch, Glucose transporter.

NGƯỜI THẨM ĐỊNH: **GS.TS Phan Sỹ An**