

ĐÁNH GIÁ CÁC CHỈ SỐ TƯỚI MÁU TRONG UNG THƯ PHỔI TRÊN CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH TƯỚI MÁU

Assesment changing in haemodynamics and contrast enhancement pattern of lung cancer lesions on perfusion CT

Nguyễn Trường Giang, Lê Anh Quang*, Lê Thị Kim Cúc*,
Nguyễn Quang Hưng*, Hứa Thị Giang*, Trần Bảo Ngọc**

SUMMARY

Introduction: Lung tumour perfusion CT may help to evaluate characteristics and haemodynamics of lung cancer. This research was carried out to assess changes in haemodynamics and contrast enhancement pattern of lung cancer lesions.

Methods: 12 patients were enrolled to the study underwent perfusion CT of lung tumour. Perfusion parameters were obtained from perfusion CT maps.

Results: perfusion parameters increased in malignant tumour with measured blood flow of 33.15 ± 15.7 ml/100g/min, blood volume of 17ml/100g and tumour volume ranged from 7 – 577ml. blood volume in small tumours was higher than that in larger lesions. The higher homogeneity in blood flow was found in small tumours.

Conclusion: Lung tumour perfusion CT could be used to assess changes in tumour haemodynamics that may help in pre-treatment of unresectable lung cancers.

Keyword: Lung cancer, perfusion.

* Bệnh viện Đa khoa Trung ương
Thái Nguyên

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trong các loại ung thư. Tỷ lệ sống trên 5 năm chỉ chiếm khoảng 16% [1]. Các phương pháp điều trị hiện nay bao gồm phẫu thuật, điều trị tia xạ, hóa chất hoặc phối hợp các phương pháp trên. Đối với các bệnh nhân điều trị hóa chất hoặc phối hợp xạ phẫu, tác dụng phụ do dùng hóa chất toàn thân cao nên một kỹ thuật được ứng dụng điều trị ung thư phổi bằng đưa hóa chất trực tiếp vào khối u qua đường động mạch của khối u được ứng dụng một cách hiệu quả [2]. Chụp cắt lớp vi tính phổi giúp đánh giá về hình thái, kích thước khối u, vị trí cũng như các ảnh hưởng của khối u với nhu mô phổi lân cận. Chụp cắt lớp có tiêm thuốc cản quang có thể giúp đánh giá tính chất ngấm thuốc của khối u. Tuy nhiên không cho phép đánh giá được các thay đổi mang tính động học của thuốc cản quang trong khối u. Chụp cắt lớp vi tính đánh giá tưới máu trong khối u phổi cho phép đánh giá các thay đổi của mạch máu và tình trạng tưới máu trong khối u phổi [3-5]. Chụp cắt lớp vi tính chức năng đã được sử dụng trong một số bệnh lý như đột quỵ, các khối u ở não, thận. Kỹ thuật này cho phép đánh giá những thay đổi mạch máu trong tổn thương đồng thời giúp đánh giá kết quả điều trị [6]. Nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu đánh giá tình trạng tưới máu của các tổn thương ung thư phổi qua đó đánh giá khả năng can thiệp điều trị hóa chất trực tiếp vào khối u theo đường động mạch

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thông qua và tiến hành dưới sự giám sát của Hội đồng Khoa học Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên.

Đối tượng: 12 bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên được chẩn đoán ung thư phổi được chỉ định chụp cắt lớp vi tính phổi. Bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính tưới máu trên máy chụp cắt lớp 6 dãy đầu dò (Siemens Somatom Emotion-6 Siemens AG Erlangen Germany). Sau khi chụp cắt lớp vi tính không tiêm thuốc cản quang, bệnh nhân được chụp với cine mode có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch Ultravist 300mg/ml (Bayer HealthCare Pharmaceutical Inc., Leverkusen, Germany) với lưu lượng 3ml/s được

bơm qua một kim luồn 18G đặt ở tĩnh mạch trước khuỷu tay sử dụng máy bơm thuốc cản quang NEMOTO. Hình ảnh đầu tiên được chụp ở thời điểm 18 giây sau tiêm cản quang. Các thông số chụp Điện thế 80KVp dòng 160mA, 0,8s/vòng quay Gantry, độ dày lớp cắt 5mm, che phủ toàn bộ khối u phổi theo trục cơ thể; pitch 1.0 và FOV 33cm. Các hình ảnh tiếp theo được chụp cách nhau 10 giây với tổng cộng 9 lần chụp.

Tất cả các bệnh nhân đều được sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính chẩn đoán mô bệnh học trong vòng một tuần kể từ khi chụp cắt lớp vi tính.

Hình ảnh dưới dạng DICOM 3.0 được tải qua một trạm làm việc. Tại đây các hình ảnh DICOM rời rạc được tái tạo lại để thống nhất độ phân giải không gian với kích thước đơn vị ảnh 0.6x0.6x5mm, ma trận 512x512. Tất cả các hình ảnh thô đều được chuẩn ảnh theo hình ảnh đầu tiên sử dụng phần mềm FLIRT (FSL-FMRIB, Oxford UK). Sau đó, toàn bộ khối u phổi và động mạch chủ ngực ngang mức khối u được bóc tách riêng ra để phân tích tình trạng tưới máu. Đồ thị biểu diễn ngấm thuốc cản quang của động mạch chủ được thiết lập bằng giá trị trung bình đơn vị Hounsfield của các điểm thể tích ảnh (voxel) trong toàn bộ đoạn động mạch chủ ngực trên. Tính chất ngấm thuốc cản quang của khối u phổi được đo trên từng voxel được sử dụng để tính toán các thông số tưới máu ở voxel đó.

Thiết lập các bản đồ tưới máu: các thông số tưới máu được tính và tạo ảnh bao gồm lưu lượng máu (Blood Flow - BF), thể tích máu (Blood volume - BV), thời gian tưới máu trung bình (Mean Transit Time - MTT) và thời gian đạt đậm độ thuốc cản quang đạt tối đa (Time to peak - TTP) sử dụng các lập trình hình ảnh do tác giả viết chạy trên phần mềm MATLAB (MathWork). MATLAB R2012a (The MathWorks Inc., Natick, USA). Bản đồ lưu lượng tưới máu được tạo ra dựa trên phép phân tích ma trận chuẩn (Standard Singular Value Decomposition - sSVD) áp dụng cho phân tích hình ảnh. Bản đồ thể tích máu định khu được tính bằng tỷ lệ giữa diện tích dưới đường đồ thị ngấm thuốc của tổ chức u phổi và diện tích dưới đồ thị ngấm thuốc của đoạn động mạch chủ ngực ngang mức khối u phổi [7]. Thời gian tưới máu trung bình được tính bằng tỷ lệ giữa CBV và CBF [7]. Thể tích khối u và các giá trị huyết

động học của khối u được tính trên đơn vị voxel, giá trị trung bình được tính bằng trung bình cộng các giá trị đo được trên mỗi voxel dung phần mềm bóc tách hình ảnh và thống kê FSL.

Thống kê: Các thống kê về giá trị trung bình của lưu lượng máu và thể tích tưới máu khối u phổi được tính với trị số trung bình của tất cả các khối u phổi. Mỗi tương quan giữa thể tích khối u với các chỉ số huyết động học cũng được tính toán theo thống kê y học.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung các chỉ tiêu nghiên cứu

Bảng 1. Tóm tắt các chỉ tiêu nghiên cứu

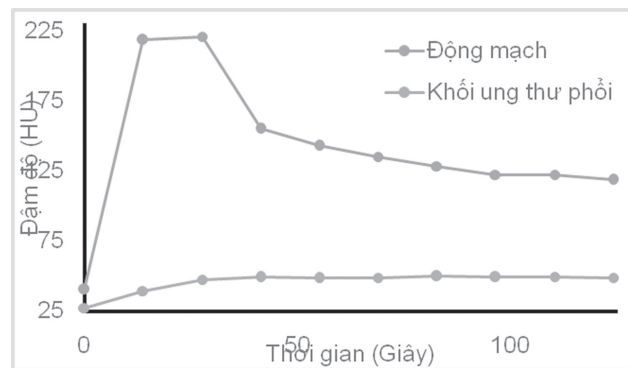
Đặc điểm	
Tuổi	62±11 (tuổi)
Giới	Nam: 9 (75%) Nữ: 3 (25%)
Thể tích tổn thương	7 – 577ml
Chỉ số lưu lượng tưới máu	15 - 63 ml/100g/phút
Chỉ số thể tích máu	8- 28 ml/100g
Chỉ số thời gian tưới máu trung bình	23-46 giây
Đặc điểm khối u	
Hoại tử trung tâm	5 (42%)
Không hoại tử trung tâm	7 (58%)
Mô bệnh học	
Ung thư biểu mô tuyến	7(58%%)
Ung thư biểu mô vảy	5 (42%%)
Phân loại T theo TNM	
T2	4 (33%)
T3	7 (59%)
T4	1 (8%)

Bệnh nhân nam chiếm ưu thế với 75%. Kích thước tổn thương cổ sự khác biệt nhiều giữa các ca lâm sàng, các chỉ số tưới máu cũng thay đổi theo từng ca với biên độ dao động lớn. Phần lớn bệnh nhân được chụp CT

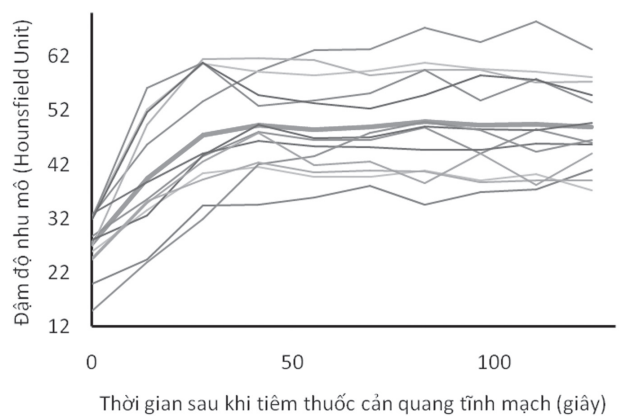
ở giai đoạn T2 và T3 trong đó có tới 42% các khối u có hoại tử trung tâm.

2. Các chỉ số tưới máu khối u

Đồ thị ngấm thuốc của động mạch và khối u phổi được tính trung bình của cả 12 bệnh nhân với đậm độ đo được ở động mạch và toàn bộ khối u phổi tính bằng đơn vị Hounsfield theo thời gian.



Biểu đồ 1. Biểu đồ ngấm thuốc cản quang theo thời gian của động mạch chủ và khối u phổi



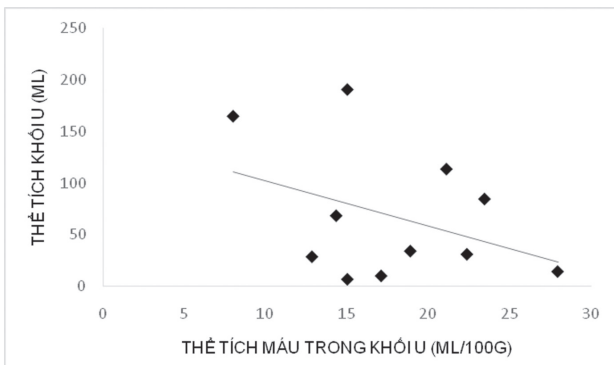
Biểu đồ 2. Đồ thị ngấm thuốc trung bình của các khối u phổi

Biểu đồ 1 biểu diễn biểu đồ ngấm thuốc cản quang của động mạch chủ và của các khối u phổi. Trong khi thuốc cản quang đạt nồng độ cao tại mạch máu nhanh, đạt đỉnh ngay những giây đầu tiên và giảm nồng độ nhanh (Hình 1) thì đậm độ thuốc cản quang ở u phổi tăng dần và duy trì nồng độ cao lâu hơn (Hình 2). Đường màu đỏ chỉ thị biểu đồ ngấm thuốc trung bình của tất cả các khối u phổi.

Bảng 2. Các chỉ số tưới máu và thể tích trung bình của các khối u phổi

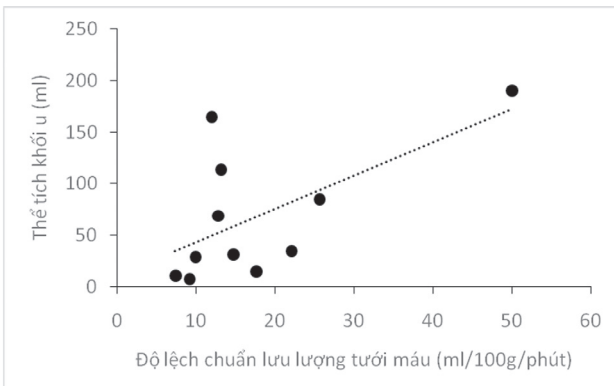
	TBF (ml/100g/phút)	TBV (ml/100g)	MTT (Giây)	Thể tích (ml)
Giá trị trung bình	33.15	16.96	35.56	156.58
Độ lệch chuẩn	15.67	5.79	6.74	225.54

Bảng 2 cho thấy trị số trung bình về lưu lượng máu tưới cho khối u phổi là 33.15 ± 15.7 ml/100g/phút thể tích máu trong khối u trung bình 17ml/100g, thời gian tưới máu trung bình 35,6s. Kích thước khối u to nhỏ không đều có kích thước từ 7 tới 577ml (trung bình 156ml).



Biểu đồ 3. Mối liên quan giữa thể tích khối u phổi và thể tích máu trên đơn vị 100g khối u

Nghiên cứu này cho thấy có mối liên quan nghịch giữa thể tích khối u với thể tích máu trong khối u với hệ số tương quan $r = 0.4$, $p = 0.2$ (Biểu đồ 1). Các phân tích cũng cho thấy không có mối liên hệ giữa thể tích khối u phổi với lưu lượng tưới máu và thời gian tưới máu trung bình cho khối u phổi.



Biểu đồ 4. Tương quan giữa thể tích khối u và tính không thuận nhất của lưu lượng tưới máu khối u

Biểu đồ 2 cho thấy có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa thể tích khối u và tính không đồng nhất của lưu lượng tưới máu ($r = 0.6$, $p < 0.05$). Điều này cho thấy khối u càng lớn thì sự khác biệt về giá trị của lưu lượng

tưới máu càng tăng.

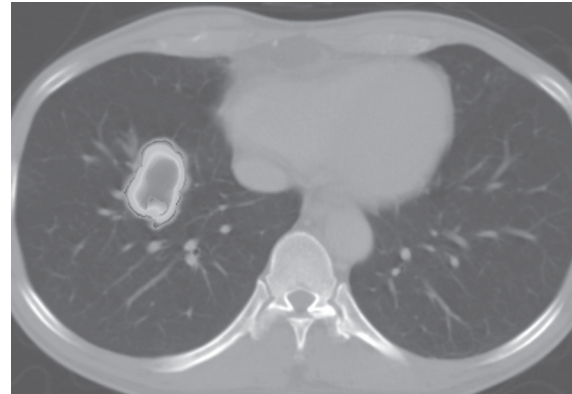
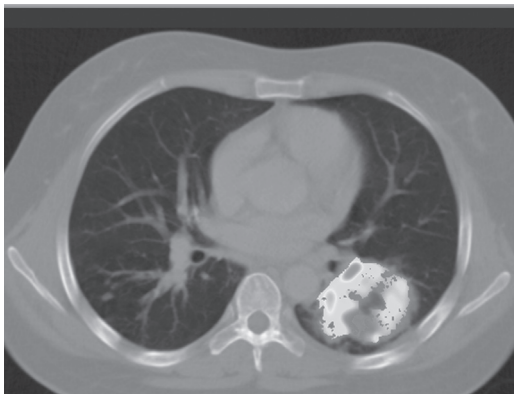
IV. BÀN LUẬN

Việc điều trị hóa chất trong ung thư phổi đối với những bệnh nhân không còn chỉ định phẫu thuật là vấn đề đang được quan tâm vì đáp ứng của ung thư đối với hóa chất và tác dụng phụ mang tính toàn thân của hóa trị liệu vẫn còn là yếu tố khi cân nhắc điều trị hóa chất trong ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng [2]. Nghiên cứu này đưa ra các chỉ số mang tính định lượng về lưu lượng tưới máu và thể tích máu trong khối u nhằm định hướng cho việc chẩn đoán, phân loại và lập kế hoạch điều trị các khối ung thư phổi không còn chỉ định điều trị phẫu thuật.

Biểu đồ ngấm thuốc cản quang cho thấy tính chất ngấm thuốc của các khối u phổi khá tương đồng với nhau. Các khối u đều ngấm thuốc cản quang chậm, đạt đỉnh nồng độ thuốc cản quang chậm hơn so với mạch máu, duy trì nồng độ thuốc cản quang lâu và rửa thuốc chậm. Với tính chất này việc điều trị hóa chất trong ung thư phổi có thể sẽ thuận lợi hơn. Hiện tượng giữ thuốc cản quang lâu này có thể do đặc điểm của khối u ác tính là hiện tượng tăng sinh tân mạch, tăng tính thấm thành mạch, thuốc cản quang từ mạch máu vào nhu mô phổi, bị đọng lại tổn thương mà không quay trở lại mạch máu hoặc quay trở lại chậm [6]. Trong điều trị hóa chất toàn thân, có tới 60% hóa chất được gắn vào protein huyết tương và giảm độc tính theo thời gian thuốc tồn tại trong mạch máu đồng thời thuốc đưa vào đường toàn thân sẽ có tác dụng phụ mang tính toàn thân [8]. Tính chất ngấm thuốc này gợi ý việc đưa thuốc và hóa chất điều trị vào đường động mạch đặc biệt động mạch cấp máu cho khối u phổi nhằm giảm thiểu các tác dụng phụ khi đưa hóa chất đường toàn thân.

Chỉ số tưới máu trung bình đo được trong nghiên cứu này là 33,5ml/100g/ml đối với lưu lượng tưới máu và 16,7ml/100g đối với thể tích tưới máu. Chỉ số này cao hơn so với chỉ số tưới máu ở các tổn thương nốt lành tính ở phổi với thể tích tưới máu khoảng 3,6 - 4,1ml/100g [9]. Lưu lượng tưới máu ở nghiên cứu này không cao hơn nhiều so với chỉ số ở các tổn thương lành tính nguyên nhân do chỉ số tưới máu đo được bao gồm cả vùng trung tâm có chỉ số thấp và vùng ngoại vi khối u có chỉ số cao. Điều này được chứng minh bởi độ tán mạn của chỉ số tưới máu trong khối u với biên độ sai lệch từ 15-63ml/100g/phút. Hơn nữa độ sai lệch này còn phụ thuộc vào các yếu tố khác đặc biệt là thể tích khối u. Nghiên cứu này còn cho thấy có mối tương

quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa kích thước khối u và độ tán mạn của lưu lượng tưới máu. Dù vậy, chỉ số tưới máu trong nghiên cứu này tương đồng với kết quả của nghiên cứu của Spira (2013) với giá trị trung bình cho các thể ung thư phổi từ 27,6 - 37ml/100g/min và thể tích tưới máu khối u từ 5,8 - 6,5ml/100ml [4]. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy có mối tương quan nghịch biến giữa thể tích khối u và thể tích tưới máu trong khối u. Điều này cho thấy khối u càng lớn thì thể tích máu trung bình càng nhỏ. Đối với ung thư phổi, tân mạch thường tập trung nhiều hơn ở vùng ngoại vi tổn thương so với vùng trung tâm u. Những khối u lớn thường có vùng trung tâm ít mạch máu và có thể có hoại tử trung tâm [10].



Hình 5. Hình ảnh bản đồ thể tích tưới máu (BV) khối u phổi (trái) và bản đồ lưu lượng tưới máu (BF) khối u phổi (phải)

Đề tài có một số hạn chế khách quan như mô tả tưới máu của các khối u phổi có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố nội sinh hay ngoại sinh chẳng hạn như cung lượng tim, độ đồng nhất của khối u, các nhiễu do thở và tim đập. Tuy nhiên việc đo các chỉ số ở mức voxel cho phép sai số ít hơn so với đo chỉ số dựa trên các vùng quan tâm (ROI). Các thống kê về lưu lượng máu và thể tích máu có thể bị ảnh hưởng bởi thể tích khối u không đồng đều ở các bệnh nhân khác nhau đồng thời độ đồng nhất của mỗi khối u khác nhau đặc biệt là các khối u có hoại tử trung tâm. Dấu hiệu này gợi ý hóa trị liệu đối với các khối u nhỏ có thể có đáp ứng tốt hơn những khối u lớn. Hướng phát triển của đề tài sẽ quan tâm đến định lượng tình trạng tăng tính thấm thành mạch của mạch máu trong khối u. Đánh giá các chỉ số huyết động trước và sau điều trị hóa chất, xạ trị hay hóa xạ

phối hợp. Đồng thời đánh giá thay đổi huyết động cũng như hiệu quả điều trị hóa chất tại chỗ qua đường động mạch. Số lượng bệnh nhân của đề tài này còn nhỏ nên giá trị tham khảo các số liệu còn hạn chế. Nhóm nghiên cứu sẽ phát triển đề tài với số lượng bệnh nhân nhiều hơn, đa dạng về hình thái cũng như bệnh học ung thư phổi trong các nghiên cứu tiếp theo.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy các chỉ số về tưới máu khối u phổi đặc biệt là chỉ số về thể tích máu đều tăng trong ung thư phổi. Đặc điểm huyết động học của khối ung thư phổi trong nghiên cứu này là ngấm thuốc chậm và duy trì thời gian ngấm thuốc lâu. Các khối u nhỏ thường có thể tích tưới máu cao hơn, tính đồng nhất về lưu lượng tưới máu cao hơn so với các khối u lớn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*, 2010. **60**(5): p. 277-300.
2. Osaki, T., et al., Feasibility of induction chemotherapy using bronchial arterial infusion for locally advanced non-small cell lung cancer: a pilot study. *Surg Today*, 2002. **32**(9): p. 772-8.
3. Ng, Q.S., et al., Lung cancer perfusion at multi-detector row CT: reproducibility of whole tumor quantitative measurements. *Radiology*, 2006. **239**(2): p. 547-53.
4. Spira, D., et al., Assessment of tumor vascularity in lung cancer using volume perfusion CT (VPCT) with histopathologic comparison: a further step toward an individualized tumor characterization. *J Comput Assist Tomogr*, 2013. **37**(1): p. 15-21.
5. Tacelli, N., et al., Assessment of non-small cell lung cancer perfusion: pathologic-CT correlation in 15 patients. *Radiology*, 2010. **257**(3): p. 863-71.
6. Lind, J.S., et al., Dynamic contrast-enhanced CT in patients treated with sorafenib and erlotinib for non-small cell lung cancer: a new method of monitoring treatment? *Eur Radiol*, 2010. **20**(12): p. 2890-8.
7. Konstas, A.A., et al., Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 2: technical implementations. *American Journal of Neuroradiology*, 2009. **30**(5): p. 885-92.
8. Uchiyama, N., et al., Treatment of lung cancer with bronchial artery infusion of cisplatin and intravenous sodium thiosulfate rescue. *Acta Oncol*, 1988. **27**(1): p. 57-61.
9. Sitartchouk, I., et al., Computed tomography perfusion using first pass methods for lung nodule characterization. *Invest Radiol*, 2008. **43**(6): p. 349-58.
10. Ushijima, C., et al., High vascularity in the peripheral region of non-small cell lung cancer tissue is associated with tumor progression. *Lung Cancer*, 2001. **34**(2): p. 233-41.

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chụp cắt lớp vi tính tưới máu có thể đánh giá hình thái và huyết động học của khối u. Nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu đánh giá sự thay đổi về huyết động học và tính chất ngấm thuốc cản quang của tổn thương ung thư phổi.

Phương pháp: 12 bệnh nhân có chẩn đoán ung thư phổi trên chụp cắt lớp vi tính được chụp cắt lớp vi tính tưới máu. Các chỉ số về lưu lượng máu, thể tích máu, thời gian tưới máu trung bình và thể tích khối u được tính trên hình ảnh chụp cắt lớp tưới máu.

Kết quả: Các khối u phổi có tính chất ngấm thuốc chậm và duy trì thời gian ngấm thuốc cản quang lâu. Các chỉ số tưới máu đặc biệt là chỉ số về thể tích máu trong khối u phổi tăng trong ung thư phổi với lưu lượng máu trung bình 33.15 ± 15.7 ml/100g/phút, thể tích máu trung bình 17ml/100g và kích thước khối u từ 7 tới 577ml. Các khối u nhỏ có thể tích tưới máu cao hơn và có độ đồng nhất về lưu lượng tưới máu cao hơn so với các khối u lớn.

Kết luận: Chụp cắt lớp vi tính tưới máu có thể giúp đánh giá những thay đổi về huyết động học trong khối u phổi góp phần đánh giá trước điều trị hóa chất đối với các khối ung thư phổi không còn chỉ định phẫu thuật.

Từ khóa: Ung thư phổi, tưới máu.

Người liên hệ: Nguyễn Trường Giang; Email: giangxq@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.10. 2015

Ngày chấp nhận đăng: 30.11.2015