

GIÁ TRỊ CỦA CỘNG HƯỞNG TỪ PHỔ TRONG CHẨN ĐOÁN MỨC ĐỘ ÁC TÍNH CỦA U THẦN KINH ĐỆM ÍT NHÁNH TRÊN LỀU TRƯỚC PHẪU THUẬT Ở NGƯỜI LỚN

Value of proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors

Phạm Chu Hoàng*, Nguyễn Duy Hùng*, Nguyễn Duy Huệ*

SUMMARY

Objective of this study is to describe the value of Proton MR Spectroscopy in predicting preoperative oligodendroglioma grading. Between 05/2015 and 04/2016, a cross-sectional study involved 31 patients (15 high-grade oligodendroglioma and 16 low-grade oligodendroglioma) underwent preoperative conventional MR Imaging, Proton MR Spectroscopy and histopathologically determined oligodendrogliomas after stereotactic biopsy or resection. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the accuracy of Cho/NAA, Cho/Cr and NAA/Cr ratios, the area under the curve of whom is largest is chosen to obtain cut-off value. Cho/NAA ratio was measured as 2.32 ± 1.06 and 5.85 ± 5.42 in low-grade and high-grade oligodendrogliomas, respectively. The Cho/NAA ratio from high-grade oligodendrogliomas was statistically different from those of low-grade oligodendrogliomas ($p < 0.001$). The cut-off value was taken as 3.057 in the Cho/NAA ratio provided sensitivity, specificity, PPV and NPV of 73.33%; 75%; 73.33% and 75%, respectively. In conclusion, Spectroscopy MRI is useful in the preoperative assessment of the histopathological grade of oligodendrogliomas.

Keywords: Oligodendroglioma grading, Proton MR Spectroscopy Imaging.

* Khoa Chẩn đoán hình ảnh,
Bệnh viện Việt Đức; Trường
Đại học Y Hà Nội

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U thần kinh đệm ít nhánh là u nguyên phát nội sọ gặp từ 5-18% các u thần kinh đệm trên lều ở người lớn. Theo Tổ chức Y tế thế giới WHO, u thần kinh đệm ít nhánh được chia làm hai mức độ ác tính: mức độ ác tính thấp (grade II) và mức độ ác tính cao (grade III) [1].

Những tính chất đặc trưng của u thần kinh đệm ít nhánh là sự tăng sinh tế bào ác tính và sự thâm nhiễm nhu mô não lân cận u. Sự tăng sinh, thâm nhiễm các tế bào u và phá hủy các tế bào bình thường gây ra sự thay đổi các chất chuyển hóa trong khối u và xung quanh khối. Sự thay đổi các chất chuyển hóa có liên quan chặt chẽ với lâm sàng, đặc biệt trong chẩn đoán, phân độ ác tính và tiên lượng u não [2, 3]. Cộng hưởng từ thường quy có tiêm chất tương phản được coi là phương pháp hữu hiệu trong chẩn đoán u não. Cộng hưởng từ từ lực cao 1.5T cho các hình ảnh rõ nét về vị trí, hình thái của khối u. Tuy nhiên, khả năng chẩn đoán bản chất khối u và phân độ UTKDIN của cộng hưởng từ thường quy đôi khi không chính xác với độ nhạy trong phân độ u thần kinh đệm ít nhánh từ 50,1% đến 63,3% [4].

Các chất chuyển hóa được sử dụng trong chẩn đoán xác định và phân bậc u não của CHT phổ là Cholin, NAA, Creatin. Trong đó, NAA là phân tử chỉ tồn tại trong neuron thần kinh vì vậy nó sẽ giảm khi có các tổn thương neuron. Creatin (Cr) là phân tử chuyển hóa năng lượng, phản ánh tình trạng sinh lý học của mô cần đánh giá và được xem là có tính chất ổn định do vậy được sử dụng để tính tỷ lệ các chất chuyển hóa (Cho/Cr hay NAA/Cr). Cholin xuất hiện trong quá trình tổng hợp và giáng hóa của màng tế bào, Cholin tăng khi có sự tăng sinh tế bào u [5].

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về giá trị của các chất chuyển hóa trong chẩn đoán bậc của u thần kinh đệm nói chung và u thần kinh đệm ít nhánh nói riêng, tuy nhiên, các kết quả vẫn còn không có sự thống nhất do không có sự tương đồng về đối tượng và phương pháp nghiên cứu. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá hiệu quả của cộng hưởng từ phổ trong chẩn đoán mức độ ác tính của u thần kinh đệm ít nhánh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng

31 bệnh nhân được chẩn đoán u thần kinh đệm ít nhánh trên cộng hưởng từ thường quy 1.5T và cộng hưởng từ phổ, được phẫu thuật hoặc sinh thiết có kết quả giải phẫu bệnh tại Bệnh viện Việt Đức từ tháng 05/2015 đến tháng 04/2016.

2. Phương pháp

2.1. Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu mô tả cắt ngang.

2.2. Quy trình nghiên cứu

Các bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ 1.5T trên máy Ingenia, Philips hoặc Avanto, Siemens. Các chuỗi xung thường quy được áp dụng bao gồm các chuỗi xung: axial T1W trước tiêm, axial FLAIR, Diffusion, axial T2GE và 3D T1GE và chuỗi xung cộng hưởng từ phổ được thực hiện khi các chuỗi xung thường quy chẩn đoán khối u là UTKDIN. Một bác sĩ chẩn đoán hình ảnh đọc kết quả cộng hưởng từ thường quy, không được cung cấp dữ liệu của cộng hưởng từ phổ, chẩn đoán bậc của u dựa trên các yếu tố: (1) kích thước u > 5cm, (2) vùng tăng tín hiệu trên FLAIR >20mm, (3) hoại tử, (4) chảy máu trong khối, (5) hiệu ứng khối rõ (chèn ép não thất, đẩy đường giữa trên 5mm), (6) ngấm thuốc sau tiêm. Các u ngấm thuốc có thêm từ một trong các tiêu chuẩn từ 1 - 5 hoặc các u không ngấm thuốc có 4/5 tiêu chuẩn được chẩn đoán là u bậc cao, ngược lại được coi là u bậc thấp [6].

Chuỗi xung phổ được thực hiện trên ảnh FLAIR, khảo sát sự thay đổi các chất chuyển hóa của vùng u, vùng quanh u và vùng chất trắng không tổn thương trên cùng lát cắt. Thông tin được xử lý trên trạm làm việc của Philips hoặc Siemens nhằm xác định nồng độ các chất chuyển hóa tại các vị trí tham chiếu, tỷ lệ các chất chuyển hóa tại vị trí u hoặc giữa vị trí u và vị trí tham chiếu như nồng độ các chất Cho, NAA, Cr; tỷ lệ Cho/NAA, Cho/Cr, NAA/Cr. Một bác sĩ chẩn đoán hình ảnh khác sẽ tiến hành chẩn đoán độc lập bậc của u dựa trên tỷ lệ Cho/Cr theo nghiên cứu của Vittoria, u bậc cao khi tỷ lệ Cho/Cr $\geq 2,33$ và bậc thấp khi tỷ lệ Cho/Cr < 2,33. [7].

2.3. Phân tích số liệu

Dựa vào kết quả giải phẫu bệnh và kết quả đọc cộng hưởng từ thường quy, cộng hưởng từ phổ xác

định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính, trong đó, các u được chẩn đoán bậc III trên cả cộng hưởng từ và giải phẫu bệnh được coi là dương tính thật, các u được chẩn đoán bậc II trên cả cộng hưởng từ và giải phẫu bệnh được coi là âm tính thật. Đối với các giá trị về chỉ số các chất chuyển hóa và tỷ lệ của chúng giữa vùng u và các vùng tham chiếu, chúng tôi xác định chỉ số trung bình của các nhóm u bậc thấp và bậc cao để đánh giá sự khác biệt giữa các nhóm này dựa trên thuật toán Mann với $p < 0,01$ và Fisher's test với $p < 0,05$. Đường cong receiver operating characteristic (ROC) được sử dụng để đánh giá độ chính xác của các tỷ lệ Cho/NAA, Cho/Cr, NAA/Cr trong chẩn đoán bậc UTKDIN. Tỷ lệ có diện tích dưới đường cong lớn nhất được lựa chọn để xác định điểm cắt có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất.

3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 23.0.

4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ tất cả các tiêu chuẩn về đạo đức trong nghiên cứu y sinh, bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu, các thông tin của bệnh nhân được giữ bí mật. Các dữ liệu thu thập được chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu, cải thiện khả năng chẩn đoán cho người bệnh.

III. KẾT QUẢ

Trong tổng số 31 bệnh nhân nghiên cứu có 15 u thần kinh đệm ít nhánh bậc cao (grade III), 16 u thần kinh đệm ít nhánh bậc thấp (grade II) theo WHO 2007, nhóm tuổi trung niên (30-50 tuổi) chiếm tỷ lệ cao nhất.

Trên cộng hưởng từ thường quy các u thần kinh đệm bậc cao có giới hạn không rõ (11/15), có hiệu ứng khối rõ (14/15 trường hợp có chèn ép não thất và đề

đầy đường giữa trong đó có 12/14 trường hợp đề đầy đường giữa độ II trở lên), hoại tử (12/15), chảy máu (4/15), vôi hóa (9/15), các u bậc cao ngấm thuốc mạnh với ngấm thuốc không đều (6/15), ngấm thuốc dạng viền (3/15). Các u bậc thấp có giới hạn rõ (14/16), hoại tử (3/16), chảy máu (2/16), vôi hóa (10/16), có 11/16 u ngấm thuốc sau tiêm (trong đó có 9/11 u ngấm thuốc ít). Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo âm tính, giá trị dự báo dương tính của cộng hưởng từ thường quy trong chẩn đoán bậc của u thần kinh đệm ít nhánh so với giải phẫu bệnh lần lượt là 66,67%, 56,52%, 56,82%, 64,29%.

Tỷ lệ Cho/NAA trung bình của nhóm u thần kinh đệm bậc thấp là $2,32 \pm 1,06$, của nhóm u thần kinh đệm bậc cao là $5,85 \pm 5,42$, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$, Mann Whitney test).

Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo âm tính và giá trị dự báo dương tính của CHT phổ trong chẩn đoán bậc của UTKDIN dựa trên tỷ lệ Cho/Cr = 2,33 lần lượt là 66,67%, 75%, 71,14%, 70,59% (bảng 2). Nhóm u bậc cao đều có sự tăng chỉ số Cho, giảm chỉ số NAA, tỷ lệ Cho/NAA và Cho/Cr đều tăng so với các vùng tham chiếu. Trong đó, chỉ số tỷ lệ Cho/NAA tăng rõ rệt ở u bậc cao so với u bậc thấp và có khả năng dự báo độ ác tính tốt nhất trong các chỉ số. Nhóm u thần kinh đệm bậc thấp có chỉ số Cho/NAA dao động từ 1,26 đến 3,4 và từ 0,43 đến 11,3 đối với nhóm u thần kinh đệm bậc cao.

Trong số các giá trị được khảo sát trên đường cong ROC được trình bày ở hình 1, cho thấy tỷ lệ Cho/NAA có diện tích dưới đường cong lớn nhất vì thế có giá trị cao nhất trong chẩn đoán bậc của UTKDIN, các giá trị còn lại đều có diện tích dưới đường cong ở mức dưới trung bình. Điểm cắt Cho/NAA = 3,057 cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất (bảng 3).

Bảng 1. Giá trị trung bình các chất chuyển hóa tại vùng u theo giải phẫu bệnh

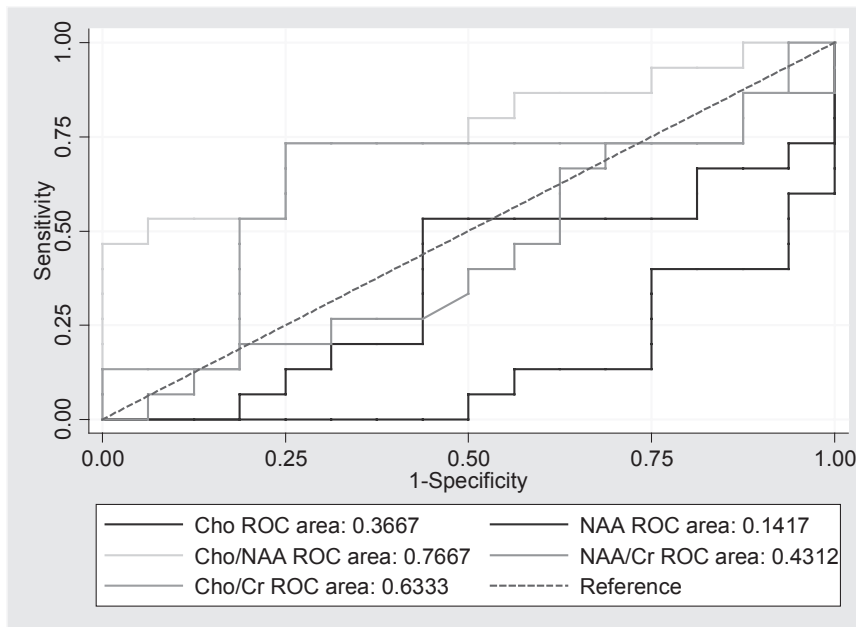
Giải phẫu bệnh	Cho Ppm	NAA Ppm	Cr Ppm	Cho/NAA	Cho/Cr	NAA/Cr
Bậc II (n=16)	4,17±3,31	2,02±1,89	1,53±1,08	2,32±1,06	3,27±2,90	1,55±1,49
Bậc III (n=15)	2,73±1,40	0,68±0,37	0,82±0,45	5,85±5,42	4,89±3,86	1,07±0,78

Bảng 2. Giá trị chẩn đoán phân bậc UTKDIN của CHT phổ theo điểm cắt Cho/Cr = 2,33

Giải phẫu bệnh CHT thường quy	Bậc III	Bậc II	Tổng
Cao	10	4	14
Thấp	5	12	17
Chung (n=31)	15	16	31
Độ nhạy: 66,67%		Giá trị tiên đoán dương (PPV): 71,14%	
Độ đặc hiệu: 75%		Giá trị tiên đoán âm (NPV): 70,59%	

Bảng 3. Giá trị chẩn đoán phân bậc UTKDIN của CHT phổ theo điểm cắt Cho/NAA = 3,057

	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm
Cho/NAA	73,33	75	73,33	75



Hình 1. Đường cong ROC của các chất chuyển hóa.

IV. BÀN LUẬN

U thần kinh đệm ít nhánh là u nội sọ nguyên phát khá thường gặp, tuổi thường gặp là tuổi trung niên. Trên giải phẫu bệnh: mức độ ác tính của u được chẩn đoán dựa vào các yếu tố như: nhân quái, hoạt động phân bào và sự tăng sinh tế bào, sự tăng sinh mạch máu và hoại tử, trong đó trên chẩn đoán hình ảnh có thể đánh giá tốt sự tăng sinh tế bào, tăng sinh mạch máu và hoại tử [6, 8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, cộng hưởng từ thường quy và cộng hưởng từ phổ có độ nhạy chẩn đoán tương đương nhau, tuy nhiên cộng hưởng từ phổ có độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm cao hơn, điều này được lý giải là vì cộng hưởng từ phổ có thể đánh giá gián tiếp sự tổn thương neuron và hoạt động phân bào hay tăng sinh tế bào thông qua sự thay đổi các chất chuyển hóa, thông thường, các u bậc cao có sự phân chia tế bào mạnh

hơn các u bậc thấp, sự tổn thương neuron thần kinh ở khối u bậc cao lớn hơn khối u bậc thấp, mức Cho cao thể hiện việc tăng tổng hợp màng tế bào và tăng mật độ tế bào, chính vì vậy, ở những u bậc càng cao nồng độ Cho càng tăng, NAA giảm, tỷ lệ Cho/NAA tăng, các u bậc thấp tăng ít hơn. Vì vậy, việc sử dụng cộng hưởng từ phổ phối hợp với cộng hưởng từ thường quy là cần thiết để nâng cao hiệu quả chẩn đoán.

Nghiên cứu của Vittoria sử dụng ngưỡng Cho/Cr là 2,33 cho độ nhạy, độ đặc hiệu cao lần lượt là 100%, 83,3%. Tuy nhiên, khi sử dụng ngưỡng tương tự cho nghiên cứu, chúng tôi thu được độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn lần lượt là 66,67% và 75%. Điều này có thể được giải thích do nồng độ Cr thay đổi theo từng vùng, từng cá thể, giảm trong u do u tăng hoạt động chuyển hóa, đồng thời bản thân Cr không bắt nguồn ở não vì vậy các bệnh hệ thống (bệnh lý thận) có thể ảnh hưởng đến nồng độ Cr trong não, vì vậy sẽ ảnh hưởng tới tỷ lệ Cho/Cr[5]. Thêm vào đó, diện tích dưới đường cong ROC cho thấy tỷ lệ Cho/NAA (0,767) có giá trị hơn tỷ lệ Cho/Cr (0,633) trong việc chẩn đoán mức độ ác tính của UTKĐIN. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự [5, 6, 9] do nồng độ NAA giảm khi có tổn thương neuron, chính vì vậy trong các u bậc cao sự hủy hoại tế bào thần kinh xảy ra mạnh hơn u bậc thấp dẫn đến giảm nồng độ NAA tại vùng u và làm tăng tỷ lệ Cho/NAA, các u bậc thấp mức độ hủy hoại tế bào thần kinh ít hơn chính vì vậy tỷ lệ Cho/NAA thấp hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Engelhard, H.H., A. Stelea, and E.J. Cochran (2002), *Oligodendroglioma: pathology and molecular biology. Surgical neurology.* 58(2), 111-117.
2. Shaw, E.G., et al. (1992), *Oligodendrogliomas: the Mayo clinic experience. Journal of neurosurgery.* 76(3), 428-434.
3. Koeller, K.K. and E.J. Rushing (2005), *Oligodendroglioma and Its Variants: Radiologic-Pathologic Correlation 1. Radiographics.* 25(6), 1669-1688.
4. Cairncross, J.G., D.R. Macdonald, and D.A. Ramsay (1992), *Aggressive oligodendroglioma: a chemosensitive tumor. Neurosurgery.* 31(1), 78-82.

Với ngưỡng tỷ lệ Cho/NAA là 3,057, có 04 trường hợp u bậc II nhưng có giá trị lớn hơn 3,057 dẫn đến chẩn đoán u bậc cao trên cộng hưởng từ phổ, ngược lại có 04 trường hợp UTKĐIN bậc III có giá trị Cho/NAA thấp hơn 3,057. Điều này có thể được lý giải với hai nguyên nhân: thứ nhất, trong một khối u có hai thành phần bậc II và bậc III và trong quá trình phẫu thuật hoặc sinh thiết không lấy được phần khối u bậc III dẫn đến kết quả giải phẫu bệnh là u bậc II, cộng hưởng từ phổ đánh giá được các vị trí khác nhau của u trên một diện cắt nên có thể xác định chính xác vị trí của phần u có độ ác tính cao hơn, định hướng cho phẫu thuật viên trong phẫu thuật hoặc sinh thiết làm giải phẫu bệnh. Thứ hai, một số khối u bậc cao có hoại tử nhiều dẫn đến nồng độ Cho giảm, tỷ lệ Cho/NAA theo đó cũng giảm, dẫn đến kết luận u bậc thấp trên cộng hưởng từ phổ. Việc định hướng bậc của UTKĐIN trước phẫu thuật có ý nghĩa quan trọng, bởi mặc dù kết quả sinh thiết tức thì là lành tính nhưng hình ảnh trên cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ hướng đến u bậc cao thì vẫn điều trị theo hướng ác tính[6].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy cộng hưởng từ thường quy hạn chế phân biệt u thần kinh đệm ít nhánh bậc thấp và bậc cao. Cộng hưởng từ phổ với tỷ lệ Cho/NAA là phương pháp dễ áp dụng và có giá trị chẩn đoán bậc của u thần kinh đệm ít nhánh trước phẫu thuật.

5. Law, M., et al. (2003), *Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol.* 24(10), 1989-98.
6. Lê Văn Phước (2012), *Vai trò cộng hưởng từ phổ và cộng hưởng từ khuếch tán trong chẩn đoán u sao bào trước phẫu thuật Luận văn tiến sĩ Y học. Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.*
7. Spampinato, M.V., et al. (2007), *Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors. American Journal of*

Roentgenology. 188(1), 204-212.

8. Hoang-Xuan, K., et al. (2004), *Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions*. *Journal of*

Clinical Oncology. 22(15), 3133-3138.

9. Aprile, I., et al. (2012), *High-Grade Cerebral Glioma Characterization: Usefulness of MR Spectroscopy and Perfusion Imaging Associated Evaluation*. *Neuroradiol J*. 25(1), 57-66.

TÓM TẮT

Đánh giá giá trị của cộng hưởng từ phổ trong chẩn đoán xác định mức độ ác tính của u thần kinh đệm ít nhánh (UTKDIN) trên lều trước phẫu thuật. 31 bệnh nhân UTKDIN (15 u bậc cao, 16 u bậc thấp - theo Tổ chức Y tế thế giới WHO 2007) dựa trên mô bệnh học sau khi phẫu thuật hoặc sinh thiết được chụp cộng hưởng từ thường quy và cộng hưởng từ phổ trước phẫu thuật tại Bệnh viện Việt Đức từ tháng 5/2015 đến tháng 4/2016. Đường cong receiver operating characteristic (ROC) được sử dụng để đánh giá độ chính xác của các tỷ lệ Cho/NAA, Cho/Cr, NAA/Cr trong chẩn đoán bậc UTKDIN. Tỷ lệ có diện tích dưới đường cong lớn nhất được lựa chọn để xác định điểm cắt có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất. Kết quả độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo âm tính và giá trị dự báo dương tính của cộng hưởng từ phổ theo mô bệnh học lần lượt là 66,67%, 75%, 71,14% và 70,59%. Tỷ lệ chất chuyển hóa Cho/NAA trung bình của u thần kinh đệm ít nhánh bậc cao (và bậc thấp ($2,32 \pm 1,06$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điểm cắt Cho/NAA = 3,057 có độ nhạy 73,33%, độ đặc hiệu 75%, giá trị dự báo dương tính 73,33% và giá trị dự báo âm tính 75%, độ chính xác 74,19%. Cộng hưởng từ phổ có giá trị cao trong chẩn đoán bậc của u thần kinh đệm trước phẫu thuật.

Từ khóa: Phân bậc u thần kinh đệm ít nhánh, cộng hưởng từ phổ.

Người liên hệ: Phạm Chu Hoàng; Email: chuhoang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 23.7.2016

Ngày chấp nhận đăng: 30.7.2016