

Vai trò của ^{18}F -FDG PET/CT trong phát hiện khối u nguyên phát ở bệnh nhân ung thư di căn chưa rõ nguồn gốc

Role of ^{18}F -FDG PET/CT for detection of primary tumor in patients with carcinoma of unknown primary

Lê Thị Thùy Trang*,
Nguyễn Xuân Cảnh**

*Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh,
**Bệnh viện Chợ Rẫy

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát tỉ lệ phát hiện tổn thương nguyên phát, trị số tiên đoán dương, vị trí tổn thương nguyên phát và hình ảnh dương tính giả trên PET/CT. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả trên 67 bệnh nhân chẩn đoán là ung thư di căn chưa rõ nguồn gốc, được chụp ^{18}F -FDG PET/CT tại Khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh trong thời gian từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2021. **Kết quả:** 67 bệnh nhân (54 nam và 13 nữ), tuổi trung bình 56,5. PET/CT tìm thấy vị trí u nguyên phát nghi ngờ ở 46/67 (68,7%) bệnh nhân với tỷ lệ phát hiện (DR) 52,2% và giá trị tiên đoán dương tính (PPV) 0,76. Tỷ lệ phát hiện u nguyên phát ở nhóm di căn hạch cổ cao hơn nhóm di căn ngoài hạch cổ (52,7% so với 50%). Vị trí u nguyên phát được tìm thấy trên PET/CT thường nhất là phổi (chiếm 25,7%), đứng thứ hai là vòm hầu (chiếm 22,9%). Vị trí thường dương tính giả nhất là amidan (chiếm 36,4%). **Kết luận:** ^{18}F -FDG PET/CT là một kỹ thuật có khả năng phát hiện tốt các khối u nguyên phát chưa biết.

Từ khóa: Ung thư di căn chưa rõ nguyên phát, ^{18}F -FDG PET/CT.

Summary

Objective: To investigate the detection rate of primary lesions, positive predictive value, location of primary lesions and false-positive images on PET/CT. **Subject and method:** A retrospective case series study of 67 patients who diagnosed with carcinoma of unknown primary, underwent ^{18}F -FDG PET/CT examination at the Nuclear Medicine Department of Ho Chi Minh City Oncology Hospital from January 2020 to December 2021. **Result:** A total of 67 patients (54 men and 13 women) with mean age of 56.5 were included in this study. PET/CT suggested the primary tumor site in 46/67 (68.7%) patients with detection rate (DR) 52.2% and positive predictive value (PPV) 0.76. Detection rate of primary tumors in the cervical lymph node metastasis group was higher than the extracervical metastases group (52.7% versus 50%). The most frequent primary tumor found on PET/CT was lung (25.7%), followed by nasopharynx (22.9%). The most frequent false-positive site was tonsils (36.4%). **Conclusion:** ^{18}F -FDG PET/CT is a technique with good ability to detect unknown primary tumors.

Keywords: Carcinoma of unknown primary, ^{18}F -FDG PET/CT.

Ngày nhận bài: 25/8/2023, ngày chấp nhận đăng: 12/9/2023

Người phản hồi: Lê Thị Thùy Trang, Email: thuytrang10051993.tl@gmail.com - Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh

1. Đặt vấn đề

Ung thư di căn chưa rõ nguồn gốc (UTDCCRNG) được định nghĩa là sự hiện diện của tổn thương di căn đã được xác nhận về mặt mô học nhưng không thể xác định được vị trí u nguyên phát tại thời điểm chẩn đoán mặc dù đã tiến hành chẩn đoán toàn diện. Việc không phát hiện được khối u nguyên phát cản trở việc tối ưu hóa kế hoạch điều trị và có thể ảnh hưởng tiêu cực đến tiên lượng của bệnh nhân (BN). Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng mặc dù thời gian sống sót trung bình của BN UTDCCRNG là dưới 1 năm, nhưng nếu vị trí nguyên phát được xác định và bắt đầu điều trị chuyên biệt, thời gian sống sót có thể tăng lên. Do đó, công việc tìm kiếm khối u nguyên phát trong việc điều trị UTDCCRNG trở nên vô cùng quan trọng. Tuy nhiên, việc xác định nguồn gốc của những tổn thương di căn không hề dễ dàng, bởi vì cùng một khối u nguyên phát có thể di căn các vị trí khác nhau và các tổn thương di căn có cùng nguồn gốc cũng có thể có các hình thái khác nhau. Tại thời điểm chẩn đoán, các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thông thường: X-quang, siêu âm, CT, MRI, nội soi... chưa tìm được vị trí u nguyên phát. Vì vậy, cần có một phương tiện có thể chẩn đoán nhanh, chính xác với độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong việc xác định vị trí u nguyên phát và PET/CT là kỹ thuật có thể đảm bảo được yêu cầu đó. PET/CT cho phép khai thác tối ưu các lợi thế của PET trong việc đánh giá mức độ chuyển hóa, hoạt động chức năng của các tế bào, kết hợp với các thông tin xác định vị trí, biến đổi cấu trúc của tổn thương trên hình ảnh CT. Trên thế giới đã có những nghiên cứu chỉ ra vai trò của PET/CT trong phát hiện tổn thương nguyên phát. Tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Burglin và cộng sự (2017) với 20 nghiên cứu trên 1942 BN cho thấy tỉ lệ phát hiện tổn thương nguyên phát là 40,9%. Tại Việt Nam, cho đến nay mới có 3 nghiên cứu về lĩnh vực này. Kết quả nghiên cứu của các tác giả Lê Ngọc Hà, Nguyễn Đức Lợi và Hồ Thùy Như cho thấy tỉ lệ phát hiện u nguyên phát của PET/CT khá cao, lần lượt là 60% và 54,5%. Tình hình thực tế cho thấy số nghiên cứu đánh giá vai trò của PET/CT trên BN ung thư cả di căn hạch và ngoài hạch chưa rõ nguồn gốc ở Việt Nam còn hạn chế.

Nên chúng tôi muốn thực hiện đề tài nghiên cứu này với mục tiêu: *Khảo sát tỉ lệ phát hiện tổn thương nguyên phát, trị số tiên đoán dương tính, vị trí tổn thương nguyên phát và hình ảnh dương tính giả trên PET/CT.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

BN có chẩn đoán là ung thư di căn chưa rõ nguồn gốc, được chụp ^{18}F -FDG PET/CT tại Khoa Y Học hạt nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh trong thời gian từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2021.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Có ít nhất một tổn thương di căn đã được xác định bằng tế bào học hoặc mô bệnh học.

Vị trí khối u nguyên phát chưa được xác định bằng khám lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng thường quy (siêu âm, nội soi, CT, MRI).

Có hồ sơ bệnh án tại bệnh viện, các thông tin về hành chánh, kết quả giải phẫu bệnh (GPB), biên bản hội chẩn,... được lưu trữ đầy đủ, rõ ràng.

Có hình ảnh và kết quả PET/CT rõ, được lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN đã có bệnh ung thư trước đó.

BN đã được điều trị (hóa trị, xạ trị) trước khi chụp PET/CT.

BN bỏ theo dõi (sau khi chụp PET/CT không tiến hành các phương pháp chẩn đoán và điều trị).

2.2 Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca.

Phương pháp tiến hành nghiên cứu:

Lập danh sách BN chẩn đoán UTDCCRNG, được chụp ^{18}F -FDG PET/CT tại Khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ 1/2020 đến tháng 12/2021.

Từ danh sách BN UTDCCRNG được chụp PET/CT, hồi cứu lại hồ sơ, loại bỏ các BN có tiêu chuẩn loại trừ, từ đó lập danh sách BN đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

Tiến hành tìm lại các dữ liệu hình ảnh PET/CT của những BN này từ trạm xử lý hình ảnh của GE. Dữ liệu hình ảnh sẽ được nạp lại vào trạm đọc kết quả. Chúng tôi đã phân tích lại hình ảnh PET/CT và so sánh với kết quả PET/CT đã có, đồng thời cũng đo đạc lại SULmax của u nguyên phát và các tổn thương di căn. Các trường hợp có khác biệt với kết quả PET/CT đã có trước đó, bác sĩ trưởng Khoa Y học hạt nhân sẽ kiểm định lại và đưa ra kết luận cuối cùng.

Đối với BN tìm thấy u nguyên phát trên PET/CT, đối chiếu lại kết quả GPB tổn thương nguyên phát (nếu sinh thiết hoặc phẫu thuật được thực hiện) hoặc kết luận xác nhận u nguyên phát trong biên bản hội chẩn (nếu sinh thiết hay phẫu thuật không được thực hiện) đã được ghi nhận từ hồ sơ bệnh án. Từ đó chia thành hai tình huống:

Dương tính thật là các trường hợp PET/CT phát hiện vị trí u nguyên phát nghi ngờ và sau đó tổn

thương này đã được xác nhận bằng GPB (qua sinh thiết hoặc phẫu thuật) hoặc được xác nhận dựa trên kết luận chẩn đoán cuối cùng sau hội chẩn chuyên khoa ung bướu ở các trường hợp không có giải phẫu bệnh (GPB).

Dương tính giả là các trường hợp PET/CT phát hiện vị trí u nguyên phát nghi ngờ nhưng kết quả GPB của tổn thương đó là lành tính hoặc BN không có bất kỳ dấu hiệu ác tính nào trong thời gian theo dõi.

Sau đó, xác định tỉ lệ phát hiện (detection rate - DR) và trị số tiên đoán dương tính (positive predictive value - PPV) của PET/CT trong việc phát hiện tổn thương nguyên phát theo định nghĩa sau:

Tỉ lệ phát hiện là số BN có tổn thương nguyên phát trên PET/CT được xác nhận bằng GPB và bằng kết luận chẩn đoán cuối cùng sau hội chẩn của các bác sĩ chuyên khoa ung bướu, chia cho tổng số BN trong nghiên cứu.

$$\text{Tỉ lệ phát hiện} = \frac{\text{Số BN có tổn thương nguyên phát trên PET/CT đã được xác nhận} \times 100\%}{\text{Số BN trong nghiên cứu}}$$

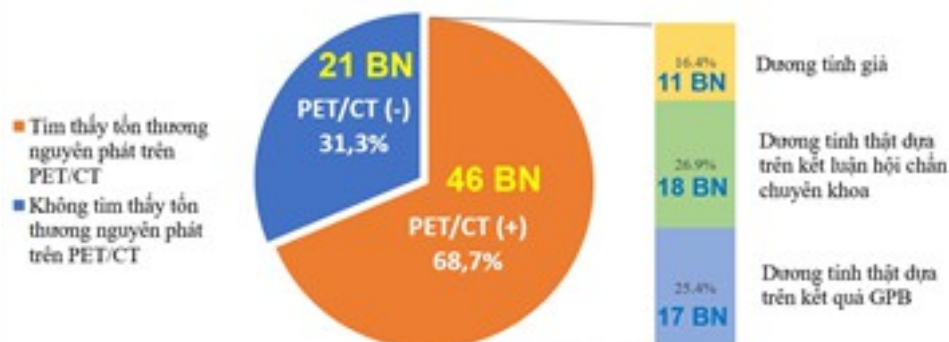
Trị số tiên đoán dương tính là số BN có tổn thương nguyên phát trên PET/CT được xác nhận bằng GPB và bằng kết luận chẩn đoán cuối cùng sau hội chẩn

của các bác sĩ chuyên khoa ung bướu, chia cho tổng số BN có tổn thương nguyên phát được phát hiện bởi PET/CT.

$$\text{Trị số tiên đoán dương tính} = \frac{\text{Số BN có tổn thương nguyên phát trên PET/CT đã được xác nhận}}{\text{Số BN có tổn thương nguyên phát trên PET/CT}}$$

3. Kết quả

Độ tuổi trung bình của các BN trong nhóm nghiên cứu là $56,5 \pm 10,5$ tuổi. Trong đó, BN trẻ tuổi nhất là 35 tuổi và BN cao tuổi nhất là 88 tuổi. Trong 67 BN UTCCRNG trong nghiên cứu của chúng tôi có 54 BN nam và 13 BN nữ với tỉ lệ nam:nữ khoảng 4:1.



Biểu đồ 1. Khả năng phát hiện u nguyên phát của PET/CT

Trong 67 BN UTDCCRNG, khả năng tìm thấy u nguyên phát của PET/CT khá cao với tỉ lệ 68,7%. Tuy nhiên, trong các trường hợp phát hiện tổn thương nguyên phát vẫn có 16,4% trường hợp được xác định là dương tính giả.

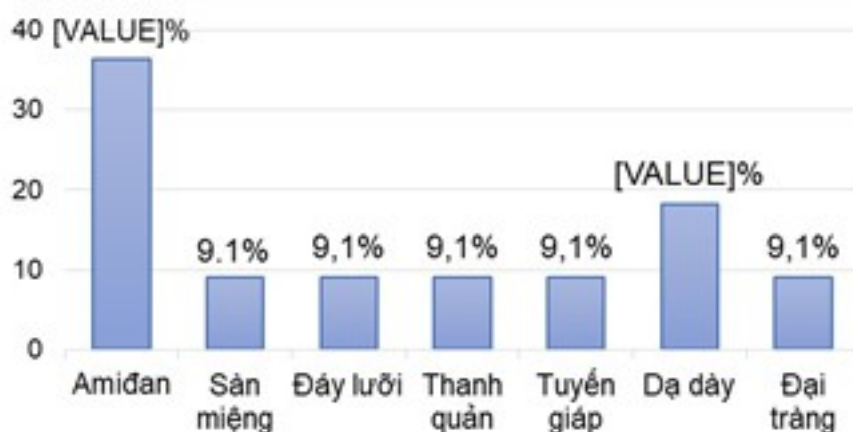
Bảng 1. Hiệu quả PET/CT trong phát hiện khối u nguyên phát

	Xác định được u nguyên phát		Không xác định được u nguyên phát	Tổng
	Dựa vào GPB	Dựa vào kết luận hội chẩn		
PET/CT (+)	17	18	11	46

Từ Bảng 1, chúng tôi đánh giá được vai trò của PET/CT đối với ung thư di căn chưa rõ nguyên phát như sau: Tỉ lệ phát hiện (detection rate) = $35/67 \times 100 = 52,2\%$. Trị số tiên đoán dương (positive predictive value - PPV) = $(17+18)/46 = 0,76$.

Bảng 2. Khả năng của PET/CT trong phát hiện khối u nguyên phát trong nhóm di căn hạch cổ và di căn ngoài hạch cổ

Nhóm	Số ca (n = 67)	Số BN phát hiện được u nguyên phát trên PET/CT	Số trường hợp dương tính thật
Di căn hạch cổ	55	40	29
Di căn ngoài hạch cổ	12	6	6



Biểu đồ 2. Các vị trí dương tính giả trên PET/CT

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 46/67 BN có tổn thương tăng hoạt động chuyển hóa nghi ngờ là u nguyên phát trên PET/CT, chiếm tỉ lệ 68,7%. Trong đó có 35/67 BN (52,2%) là dương tính thật đã được xác định dựa trên kết quả GPB hoặc dựa vào kết luận cuối cùng của hội chẩn chuyên khoa. Trị số tiên đoán dương (PPV) của PET/CT trong việc phát hiện tổn thương nguyên phát là 0,76. Kết quả này của chúng tôi cũng nằm trong khoảng phát hiện của một phân tích tổng hợp với 11 nghiên cứu và 433

BN UTDCCRNG (cả di căn hạch cổ và ngoài hạch cổ) của tác giả Kwee và cộng sự với tỉ lệ phát hiện khối u nguyên phát dao động trong khoảng 22-73%, độ nhạy và độ đặc hiệu của ^{18}F -FDG PET/CT lần lượt là 84% (KTC 95%: 78-88%) và 84% (KTC 95%: 78-89%). Khi so sánh với một nghiên cứu khác tại Việt Nam, kết quả cũng khá tương đồng. Đó là nghiên cứu của tác giả Lê Ngọc Hà và cộng sự trên 50 BN UTDCCRNG, thực hiện tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong thời gian từ tháng 5/2016 đến tháng 5/2017. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ phát hiện bệnh của PET/CT khá cao là 60%, trị số tiên

đoán dương là 0,77. Việc xác định sớm khối u nguyên phát sẽ giúp lựa chọn phương pháp điều trị chuyên biệt và hiệu quả hơn, do đó kéo dài thời gian sống thêm cho BN UTDCCRNG.

Ngoài ra, khi phân tích sâu hơn, kết quả nghiên cứu còn cho thấy khả năng phát hiện u nguyên phát của PET/CT ở nhóm di căn hạch cổ tốt hơn những BN di căn ngoài hạch cổ. Trong số 12 trường hợp di căn ngoài hạch cổ trong mẫu nghiên cứu chỉ có 6 BN tìm thấy u nguyên phát (chiếm 50%), còn trong số 55 trường hợp di căn hạch cổ có đến 40 BN tìm được tổn thương nguyên phát bởi PET/CT (chiếm 72,7%). Một nghiên cứu gần đây của tác giả Alobthani (2021) cũng đã đưa ra kết luận tương tự khi thấy rằng tỉ lệ phát hiện u nguyên phát của PET/CT trong nhóm di căn hạch cổ cao hơn so với nhóm di căn ngoài hạch cổ. Một dữ liệu khác từ nghiên cứu của tác giả Nikolova và cộng sự cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của PET/CT cao nhất ở nhóm di căn hạch cổ với tỉ lệ lần lượt là 70% và 84%. Điều này khác biệt với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi khi cả 6 trường hợp phát hiện được u nguyên phát trên PET/CT trong nhóm di căn ngoài hạch cổ đều là dương tính thật. Còn 40 BN trong nhóm di căn hạch cổ, chỉ có 29 trường hợp là dương tính thật. Tuy nhiên, do số lượng BN trong nhóm di căn ngoài hạch cổ tương đối ít nên kết quả có thể cũng chưa hoàn toàn khách quan và chính xác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phổi, vòm hầu và amidan là các vị trí nguyên phát được phát hiện thường xuyên nhất bằng PET/CT với tỉ lệ lần lượt là 25,7%, 22,9% và 17,1%. Tỉ lệ phát hiện chung của vùng hầu họng (bao gồm vòm hầu, amidan, sàn miệng và đáy lưỡi) khá cao, chiếm đến 54,3%. Điều này cũng phù hợp với kết quả từ phân tích gộp của tác giả Kwee và cộng sự (2009) khi cho thấy vị trí phổ biến nhất của khối u nguyên phát tìm thấy trên PET/CT là phổi (33%) và hầu họng (16%). Tuy nhiên, tỉ lệ phát hiện ung thư vùng hầu họng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn hẳn trong phân tích tổng hợp của Kwee, điều này có thể được giải thích bởi đa số các BN trong nghiên cứu của chúng tôi thuộc nhóm di căn hạch cổ không rõ nguyên phát (55/67 BN, chiếm 82,1%) nên có thể dẫn đến các u nguyên

phát tập trung nhiều hơn ở vùng hầu họng. Bên cạnh đó, ung thư phổi là vị trí phổ biến thứ hai trong các trường hợp lâm sàng của di căn chưa rõ nguyên phát. Đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ, chụp PET/CT đã được chứng minh là chính xác hơn về mặt thống kê so với bất kỳ phương pháp nào khác. Như vậy, phổi và hầu họng là các vị trí u nguyên phát thường gặp ở BN UTDCCRNG. Do đó, trong quá trình đọc kết quả nên chú ý tìm u nguyên phát cẩn thận ở các vị trí này để tránh bỏ sót. Còn ở các cơ sở không có điều kiện chụp PET/CT cũng có thể tập trung tìm kiếm ở các vị trí này bằng các phương tiện hình ảnh thông dụng hơn.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi có 11 BN dương tính giả, chiếm 16,4%. Kết quả này cũng khá tương đồng với kết quả của tác giả Lê Ngọc Hà với 9/50 (18%) trường hợp dương tính giả. Y văn về nguyên nhân chính xác của kết quả ^{18}F -FDG PET/CT dương tính giả không nhiều, tuy nhiên có một số tài liệu giải thích việc dương tính giả có thể do sự hấp thu FDG sinh lý bình thường đặc biệt ở đầu và cổ, đường tiêu hóa, hệ tiết niệu, cơ xương, tủy xương, tim và các hạch bạch huyết. Ngoài ra, các căn nguyên lành tính như viêm, nhiễm trùng và các bệnh u hạt (như bệnh sarcoidosis, bệnh lao, bệnh amyloidosis) cho thấy sự hấp thu FDG tăng lên và do đó có thể dẫn đến kết quả dương tính giả. Chẳng hạn như kết quả các trường hợp dương tính giả trong nghiên cứu của chúng tôi, có 4 BN nghi ngờ tổn thương amidan nguyên phát nhưng sau mổ cắt amidan, 1 kết quả là mô amidan bình thường, 3 kết quả là mô viêm kinh niên; 2 trường hợp ở dạ dày được nội soi dạ dày kiểm tra, kết quả là viêm dạ dày và theo dõi sau đó không thấy tổn thương ác tính. Các tổn thương dương tính giả còn lại là polyp đại tràng tăng sản, viêm tuyến giáp, mô viêm kinh niên ở sàn miệng, tăng sản mô lympho ở đáy lưỡi, biểu mô tế bào gai ở thanh quản bình thường. Theo nghiên cứu của Dong và cộng sự (2008) cho biết khoảng 50% hấp thu FDG lành tính có mức độ chuyển hóa cao giống như bệnh ác tính. Do đó, sự hấp thu FDG không quá đặc hiệu cho bệnh ung thư. Vì vậy việc nghiên cứu kỹ lưỡng dữ liệu lâm sàng của BN là rất quan trọng để tăng độ đặc hiệu của PET/CT

và kiểm tra mô học của các tổn thương dương tính trên PET/CT cũng nên được thực hiện trước khi kết luận cuối cùng vị trí đó là u nguyên phát.

5. Kết luận

Qua phân tích 67 trường hợp ung thư di căn chưa rõ nguồn gốc được chụp PET/CT tại bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2021, kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ phát hiện u nguyên phát của PET/CT là 52,2%, trị số tiên đoán dương tính là 0,76. Các vị trí u nguyên phát được tìm thấy trên PET/CT thường gặp nhất là phổi và vòm hầu. Vị trí dương tính giả thường gặp nhất là amidan.

Tài liệu tham khảo

1. Hồ Thùy Như (2018) *Khảo sát đặc điểm lâm sàng và vai trò của PET/CT đối với hạch cổ di căn chưa rõ nguyên phát tại Bệnh viện Chợ Rẫy 2009-2017. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú.* Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh; 2018.
2. Lê Ngọc Hà, Mai Hồng Sơn (2017) *¹⁸F-FDG PET/CT trong phát hiện vị trí tổn thương nguyên phát ở bệnh nhân ung thư chưa rõ nguồn gốc.* Đã được báo cáo tại Hội nghị khoa học của Hội Điện quang - YHHN; 8/2017; Đà Lạt.
3. Nguyễn Đức Lợi, Nguyễn Thế Tân, Nguyễn Quang Văn, Nguyễn Hữu Thường (2019) *Nhận xét kết quả bước đầu vai trò của ¹⁸F-FDG PET/CT trong phát hiện vị trí tổn thương ở bệnh nhân ung thư chưa rõ nguyên phát tại Bệnh viện K.* Tạp chí Điện Quang Việt Nam 34, tr. 68-74.
4. Alobthani G (2021) *Tonsil is the most frequent primary source of the cancer of unknown primary in the neck by the FDG PET CT.* Soc Nuclear Med 62(1): 1087.
5. Burglin SA, Hess S, Høilund-Carlsen PF, Gerke O (2017) *¹⁸F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary: A systematic review and meta-analysis.* Medicine (Baltimore) 96(16): 6713.
6. Kwee TC, Kwee RM (2009) *Combined FDG PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis.* Eur Radiol. Mar 19(3): 731-744.
7. Kwee TC, Basu S, Cheng G, Alavi A (2010) *FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging 37(3): 635-644.
8. Nikolova PN, Hadzhiyska VH, Mladenov KB, Ilcheva MG, Veneva S, Grudeva VV et al (2021) *The impact of ¹⁸F-FDG PET/CT in the clinical management of patients with lymph node metastasis of unknown primary origin.* Neoplasma 68(1): 180-189.