

TÓM TẮT TÁC GIẢ

- HỌ VÀ TÊN : NGUYỄN CHI LĂNG
- ĐƠN VỊ CÔNG TÁC: BỆNH VIỆN PHỔI TW
- LĨNH VỰC NGHIÊN CỨU: LAO VÀ BỆNH PHỔI



MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP SÀNG LỌC CHẨN ĐOÁN SỚM UNG THƯ PHẾ QUẢN

**NGUYỄN CHI LĂNG
BỆNH VIỆN PHỔI TW**

ĐẶT VẤN ĐỀ

- Ung thư phế quản không tế bào nhỏ (NSCLC) là nguyên nhân tử vong hàng đầu trong các tử vong do các loại ung thư trên toàn thế giới.
- Mặc dù hiện nay có rất nhiều nghiên cứu về gen, cơ chế phân tử của bệnh và phát triển điều trị trúng đích, tất cả thành tựu đó đã cải thiện đáp ứng điều trị ở mức độ nhất định nhưng tỷ lệ sống sót sau 5 năm vẫn chỉ khoảng 10 đến 15%.

- Nguyên nhân chính tỷ lệ sống sót sau 5 năm thấp như vậy do 3/4 số bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn muộn, không còn khả năng phẫu thuật.
- Nghiên cứu về ung thư phế quản, trong thập kỷ qua đã có nhiều cố gắng phát triển các phương thức sàng lọc để chẩn đoán sớm bệnh như xét nghiệm đờm, X quang lồng ngực chụp cắt lớp lồng ngực vi tính liều thấp (LDCT); dấu ấn sinh học và nội soi phế quản huỳnh quang...

SÀNG LỌC BẰNG XÉT NGHIỆM ĐỜM

- Từ những năm 1930 xét nghiệm tế bào học đờm đã được sử dụng cho việc chẩn đoán ung thư phổi.
- Xét nghiệm tế bào trong đờm có giá trị để phát hiện các khối u trung tâm phát sinh từ các phế quản lớn.
- Các tế bào bong ra từ khối u ngoại vi, chẳng hạn như các loại ung thư phát sinh từ các đường dẫn khí nhỏ hơn (phế quản nhỏ, tiểu phế quản, phế nang) có thể thỉnh thoảng phát hiện trong các mẫu đờm.

- [Liang ST](#), [Huang SQ](#), 1996, nghiên cứu trong 9 năm chụp phim xquang chuẩn cho 109. 533 thợ mỏ tuổi trên 40 làm nghề trên 10:
- Phát hiện 54 bệnh nhân xét nghiệm đờm tế bào k dương tính nhưng phim X quang phổi chuẩn bình thường.
- Kết quả soi phế quản xác định chẩn đoán 42 trường hợp có tổn thương trong lòng phế quản, 53 trường hợp ung thư biểu mô tế bào vảy và 1 trường hợp tế bào nhỏ.

- Tác giả nhấn mạnh rằng sàng lọc ung thư phế quản bằng xét nghiệm đờm là phương pháp hữu ích trong việc chẩn đoán sớm K phế quản ở những người có nguy cơ cao.
- Nhưng nhiều nghiên cứu sàng lọc khác cho thấy độ nhạy của xét nghiệm tế bào học trong đờm để chẩn đoán sớm ung thư phế quản chỉ 20-30%.
- Chính vì độ nhạy không cao này, nên việc sàng lọc bằng đờm không được khuyến cáo áp dụng từ năm 1970.

Sàng lọc chẩn đoán bằng X quang và CT lồng ngực

- Chẩn đoán sàng lọc bằng X quang lồng ngực có độ nhạy, độ đặc hiệu thấp và cũng không làm giảm tỷ lệ tử vong nên cũng không được khuyến cáo để sàng lọc chẩn đoán sớm ung thư phổi vào những năm 70 của thế kỷ trước.
- Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực liều thấp (LDCT) là phương pháp sàng lọc được thực hiện trong những năm 2000 đã đưa ra kết quả tăng đáng kể số lượng phát hiện cũng như tăng phát hiện giai đoạn sớm KPQ, nhưng không thấy giảm rõ rệt sự phát triển hoặc tử vong ung thư.

- Theo Bach.2008, chẩn đoán sàng lọc bằng LDCT có 2 điều hạn chế:
 - Thứ nhất độ nhạy cao nên dương tính giả nhiều dẫn đến đôi khi phẫu thuật không cần thiết;
 - Thứ hai là ở giai đoạn sau 2 năm theo dõi bệnh, khi được chẩn đoán ung thư thì bệnh đã tiến triển nặng phát triển di căn xa và tiên lượng xấu.

- Thử nghiệm sàng lọc Quốc gia Hoa Kỳ so sánh CT lồng ngực với X quang lồng ngực”. Các tác giả thu được kết quả: nguy cơ tử vong của sàng lọc bằng CT lồng ngực thấp hơn so với sàng lọc bằng X quang lồng ngực.
- Vì lý do trên Hội ung thư Mỹ đã thử nghiệm sàng lọc quốc gia cho 50.000 người đã từng nghiện thuốc và hiện đang hút thuốc lá (hút 1 gói/ngày, thời gian hút ≥ 30 năm), tuổi 55 - 74. Sàng lọc CT và X quang lồng ngực hàng năm, kết quả cho thấy 354 bệnh nhân tử vong ở nhóm sàng lọc bằng CT lồng ngực.
442 bệnh nhân tử vong do KPQ ở nhóm sàng lọc bằng X quang lồng ngực.

- Mặc dù kinh phí sàng lọc này cao, nhưng Hội các nhà lâm sàng Mỹ và Hội ung thư Mỹ đã đưa ra khuyến cáo:
 - Tầm soát KPQ cho người nguy cơ cao (tuổi 55- 74, hút thuốc lá ngày 1 bao, thời hút ≥ 30 năm),
 - Họ cũng khuyến cáo nên sàng lọc bằng CT và X quang lồng ngực cho những người ≥ 50 tuổi đã hút thuốc mỗi ngày một bao, thời gian hút > 20 năm.

Sàng lọc bằng dấu ấn khối u (Tumor marker)

- Học viện quốc gia hướng dẫn hóa sinh lâm sàng (NACB) của Mỹ khuyến cáo **Neuro specific enolase (NSE)** đặc hiệu cho khối u thần kinh, đây là một tumor marker có độ nhạy, độ đặc hiệu cao để chẩn đoán u thần kinh nội tiết.
- Nhưng để sàng lọc KPQ ít có tác dụng, mặc dù vậy NSE có tác dụng hỗ trợ chẩn đoán KPQ tế bào nhỏ, khi nồng độ NSE $>100\text{mg/L}$ ở bệnh nhân nghi ác tính ở phổi thì nghĩ nhiều đến KPQ tế bào nhỏ. NSE cũng đã được dùng theo dõi điều trị KPQ tế bào nhỏ.

- **CEA** cũng là tumor marker có tác dụng chẩn đoán sàng lọc KPQ và chẩn đoán KPQ tế bào tuyến và tế bào lớn.
- Nhưng một số u lành tính và ác tính khác CEA cũng tăng cao.
- Tuy nhiên CEA có tác dụng chẩn đoán phân biệt KPQ tế bào nhỏ với KPQ tế bào không nhỏ, tốt nhất là kết hợp với CYFRA 21-1.
- CEA theo dõi tiên lượng KPQ tế bào không nhỏ, đặc biệt là tế bào tuyến.
- Hơn nữa CEA còn có vai trò quan trọng trong việc theo dõi điều trị giai đoạn bệnh và phát hiện tái phát KPQ tế bào tuyến.

- **CYFRA21-1**

Nhạy cảm nhất với KPQ tế bào không nhỏ đặc biệt là tế bào vẩy.

- Nhưng CYFRA21-1 cũng tăng nhẹ ở bệnh nhân ung thư tiết niệu, tiêu hóa, phụ khoa và một số bệnh ác tính

- Chính vì vậy CYFRA21-1 dùng trong sàng lọc và chẩn đoán thì có mặt hạn chế.

- Nhưng hữu ích trong việc chẩn đoán phân biệt khối u ở phổi nghi K, đặc biệt trong trường hợp không sinh thiết được.

- 9 trung tâm nghiên cứu đã chứng minh CYFRA21-1 là yếu tố tiên lượng đầu, cuối và theo dõi điều trị KPQ tế bào không nhỏ

Kết hợp cả xét nghiệm CEA và CYFRA21-1 có hiệu quả cao để chẩn đoán KPQ tế bào không nhỏ

- **ProGRP**

- Xuất hiện nồng độ cao trong máu khi bệnh ở giai đoạn tiến triển và nó cũng tăng nhẹ ở bệnh nhân mắc khối u lành tính và ác tính khác.
- Nhiều nghiên cứu cho thấy khi ProGRP > 500mg/L thì chẩn đoán KPQ tế bào không nhỏ.

- Dựa trên độ nhạy, độ đặc hiệu của các tumor marker trong việc chẩn đoán KPQ, **NACB đã đưa ra khuyến cáo:**

Không nên sàng lọc KPQ bằng CYFRA21-1, CEA và Pro GRP cho những người không có triệu chứng hoặc nguy cơ cao, mà các markers này chỉ có tác dụng đối với những bệnh nhân nghi KPQ trước khi điều trị phẫu thuật không có kết quả tế bào mô bệnh: **Nếu cả 4 xét nghiệm này dương tính nồng độ cao thì nghĩ nhiều đến người bệnh có thể bị KPQ.**

Acid micro ribonucleotid (miARN)

- Hơn chục năm qua người ta đã phát hiện Acid micro ribonucleotid (miARN), miARN đóng vai trò điều hòa nhiều hoạt động của tế bào trong đó có điều hòa phát triển tế bào, nếu rối loạn chức năng này sẽ phát triển thành ung thư.
- Những miARN có đặc điểm ổn định trong tổ chức của cơ thể và mô ung thư. Với tính chất như vậy nó là dấu ấn sinh học có tiềm năng để tiên lượng và dự báo bệnh ung thư.

- Hiện nay, với hiểu biết đột phá quan trọng về sự hiện diện, sự ổn định của miARN trong huyết thanh, và vai trò của nó là những dấu ấn sinh học trong chẩn đoán ung thư không cần xâm nhập.
- **Dấu ấn miARN-13** lưu hành trong tuần hoàn máu của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, nó có thể phân định được những khối u tiến triển chậm phát hiện bằng LDCT với độ chính xác 80%.

- Boeri et al, 2011 còn chứng minh rằng dấu ấn này xuất hiện trong huyết tương của người bệnh nhiều tháng trước khi khối u được phát hiện bằng LDCT.
- Hiện nay có gần 500 nghiên cứu báo cáo kết quả về các miARN trong chẩn đoán và sàng lọc phát hiện NSLC sẽ hứa hẹn trong tương lai chúng ta có một dấu ấn sinh học có độ nhạy và đặc hiệu cao để phát hiện sớm ung thư phế quản.

Sàng lọc bằng nội soi phế quản

- Soi phế quản ống mềm được đánh giá có vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán sàng lọc và chẩn đoán xác định KPQ.
- Nhưng hạn chế của phương pháp này cũng chỉ phát hiện sớm ung thư phế quản trung tâm.
- Với tiến bộ của khoa học kỹ thuật ngày nay người ta sáng chế ra nhiều loại máy soi phế quản, trong đó có máy soi phế quản huỳnh quang.

- Lịch sử phát triển của hệ thống máy soi phé quản huỳnh quang khởi nguồn từ sự tìm được tổ chức mô của người tự phát sáng huỳnh quang vào năm 1911.
- Năm 1913 Sutro - Burmann đã chứng minh sự tự phát huỳnh quang của khối u và mô bình thường có sự khác nhau.
- Năm 1961 Lipson và cộng sự đã tìm ra một chất hấp thụ ánh sáng đó là Hematoporphyrin D (là một chất chuyển hóa nhân Hem của hemoglobin).

- Ông dùng Hematoporphyrin D (HpD) tiêm vào tĩnh mạch của người bệnh, sau 48 tiếng sau HpD được hấp phụ chọn lọc nhiều ở khối u.
- Sau đó dùng máy soi phế quản bằng ánh sáng laser với bước sóng 63nm chiếu vào khối u, với nguyên lý phản ứng hóa học xảy ra giữa HpD và ánh sáng laser tế bào khối dần dần hoại tử.
- Do tính độc và tác dụng không mong muốn của HpD nhiều người ta khuyến cáo không dùng phương pháp này để chẩn đoán sàng lọc ung thư phế quản.

- Năm 1993 Lam và cộng sự đã nghiên cứu và tìm ra sự tự phát huỳnh quang mà không cần đến HpD bằng một hệ thống máy nội soi ánh sáng huỳnh quang (light Imaging Fluorescence Endoscopie - LIFE).
- Hệ thống LIFE được phát triển, dựa trên nguyên tắc mô loạn sản và mô ác tính giảm tín hiệu tự phát quang so với mô bình thường.
- Khi nội soi phế quản nếu bằng ánh sáng trắng các tổn thương tiền ung thư (loạn sản vừa, nặng hoặc ác tính tại chỗ (CIS) không thể phát hiện được.

- Khi phủ ánh sáng huỳnh quang thì thấy rõ tổn thương thể hiện bằng **màu đỏ nâu**.
- Một số nghiên cứu đã được thực hiện so sánh độ nhạy, độ đặc hiệu chẩn đoán của nội soi phế quản sử dụng ánh sáng huỳnh quang (LIFE) so với ánh sáng trắng để chẩn đoán tổn thương tiền xâm lấn và xâm lấn sớm.

- Năm 1998 một nghiên cứu đa trung tâm, Venman et al, đã nội soi phế quản huỳnh quang cho 33 bệnh nhân có nguy cơ cao mắc KPQ - đã phát hiện 9 bệnh nhân loạn sản trung bình, nặng hoặc ung thư tại chỗ và 4 bệnh nhân bị KPQ đã xâm lấn qua màng đáy.
- So với soi phế quản ánh sáng trắng, tác giả kết luận: cả 2 phương pháp nội soi phế quản huỳnh quang và ánh sáng trắng cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao tương ứng là 98%, 78% và 61% và 88%.

- Để so sánh tính chính xác của soi phết quản huỳnh quang kết hợp với ánh sáng trắng so với soi phết quản ánh sáng trắng đơn độc (WLB).
- Trong phân tích meta trên 21 nghiên cứu liên quan đến 3.266 bệnh nhân được phân tích Sun J, Garfiel DH và CS,2011[19] cho thấy độ nhạy của AFB+WLB so với WLB đơn độc tương ứng là 2.04 (Khoảng tin cậy 95% 1,72-2,42) và 1,15(khoảng tin cậy 95% 1,05-1,26). Độ đặc hiệu của AFB+WLB so với WLB là 0,65 (khoảng tin cậy 95% 0,59-0,73).

- Sàng lọc ung thư phế quản bằng nội soi phế quản huỳnh quang của đề tài cấp nhà nước **Mã số KC10.29/11-15** cho thấy 711 đối tượng có nguy cơ cao ung thư phế quản:

- 350 bệnh nhân khám bệnh tại Bệnh viện phổi trung ương

- 361 trường hợp không có triệu chứng tại cộng đồng:

Tất cả được sàng lọc bằng Xquang và nội soi phế quản huỳnh quang.

Kết quả cho thấy: Nhóm có triệu chứng phát hiện ung thư phế quản 78/350 (11%). loạn sản 23/350 (3,2%) trong đó 20 trường hợp loạn sản nặng.

- Nhóm không có triệu chứng phát hiện loạn sản 24/361 (3,4%): trong đó 11 là loạn sản nặng và vừa).
- Cả hai nhóm nội soi phế quản huỳnh quang có dấu hiệu giảm tín hiệu cho kết quả như sau: 29/47 trường hợp là loạn sản vừa và nặng (tiền ung thư), 72/78 trường hợp ung thư phế quản.
- Như vậy nội soi huỳnh quang có độ nhạy 91,8% và độ đặc hiệu 89,4%.
- Còn nội soi phế quản ánh sáng trắng phát hiện loạn sản vừa, loạn sản nặng 4/47 trường hợp và 57/78 trường hợp ung thư như và như vậy nội soi ánh sáng trắng có độ nhạy 55,8% và độ đặc 96,8%.

- Tóm lại soi phế quản huỳnh quang có độ nhạy cao vì nó có khả năng phát hiện những tổn thương niêm mạc phế quản khi độ dày của lớp niêm mạc chỉ hơn độ dày bình thường 0,2mm và đường kính tổn thương bề mặt niêm mạc phế quản chỉ 1 vài mm trong khi đó soi phế quản ánh sáng trắng khó hoặc không thể phát hiện được.
- Chính vì vậy dùng kỹ thuật nội soi phế quản huỳnh quang cho những đối tượng nguy cơ cao để sàng lọc ung thư phế quản giai đoạn sớm.

KẾT LUẬN

- Kéo dài thời gian sống còn và thậm chí là chữa khỏi bệnh ung thư phế quản phụ thuộc chủ yếu vào sự phát hiện bệnh giai đoạn sớm.
- Việc phát hiện bệnh giai đoạn sớm bằng phương pháp sàng lọc là rất quan trọng. Các phương pháp sàng lọc như xét nghiệm đờm, X quang, LDCT lồng ngực, dấu ấn khối u, nội soi phế quản huỳnh quang... Mỗi phương pháp có độ nhạy và độ đặc hiệu khác nhau.
- Nếu phối hợp nhiều phương pháp sàng lọc cho những đối tượng có nguy cơ cao bị ung thư phế quản thì sẽ tăng tỷ lệ phát hiện bệnh giai đoạn sớm, điều trị sẽ hiệu quả hơn!



<http://www.365pic.com>