

# ỨNG DỤNG KỸ THUẬT PARAMETRIC RESPONSE MAPPING (PRM) TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH: TỔNG QUAN Y VĂN

## *APPLICATION OF PARAMETRIC RESPONSE MAPPING (PRM) IN DIAGNOSIS AND MONITORING OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A LITERATURE REVIEW*

**Ngô Nguyễn Hải Thanh\***

*Bộ môn Nội Tổng quát, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*

\*Tác giả liên lạc: ThS. BS. Ngô Nguyễn Hải Thanh, Email: haithanhmd1989@ump.edu.vn

### **TÓM TẮT**

**Đặt vấn đề:** Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu trên toàn cầu, đặc trưng bởi tính không đồng nhất giữa khí phế thũng và bệnh đường thở nhỏ. Chức năng hô hấp truyền thống có hạn chế trong việc phát hiện sớm và phân loại kiểu hình của bệnh. Parametric Response Mapping (PRM) là kỹ thuật phân tích CT tiên tiến có khả năng phân biệt bệnh đường thở nhỏ chức năng (fSAD) và khí phế thũng.

**Mục tiêu:** Tổng quan y văn về nguyên lý, ứng dụng lâm sàng và tiềm năng của PRM trong chẩn đoán, phân loại kiểu hình và theo dõi tiến triển COPD.

**Phương pháp:** Tổng quan tài liệu từ các cơ sở dữ liệu PubMed, Scopus về PRM trong COPD từ năm 2012 đến 2025, tập trung vào các nghiên cứu gốc và tổng quan hệ thống.

**Kết quả:** PRM sử dụng CT hít vào và thở ra để phân loại voxel thành ba nhóm:  $PRM_{Norm}$ ,  $PRM_{fSAD}$  và  $PRM_{Emph}$ . fSAD là giai đoạn trung gian có khả năng hồi phục, xảy ra trước khí phế thũng. Ở bệnh nhân GOLD 0,  $PRM_{fSAD}$  có liên quan đến suy giảm  $FEV_1$  sau 5 năm, trong khi  $PRM_{Emph}$  không có liên quan.  $PRM_{fSAD}$  đóng góp 87% vào suy giảm  $FEV_1$  ở COPD nhẹ-trung bình (GOLD 1-2).

**Kết luận:** PRM là dấu ấn sinh học CT độc đáo, có tiềm năng ứng dụng trong chẩn đoán sớm, phân loại kiểu hình, theo dõi tiến triển và đánh giá đáp ứng điều trị COPD, hướng tới y học cá thể hóa.

**Từ khóa:** *Parametric Response Mapping, COPD, bệnh đường thở nhỏ chức năng, khí phế thũng, CT ngực định lượng*

### **ABSTRACT**

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of mortality worldwide, characterized by heterogeneity between emphysema and small airway disease. Traditional pulmonary function tests have limitations in early detection and phenotype classification. Parametric Response Mapping (PRM) is an advanced CT analysis technique capable of distinguishing functional small airway disease (fSAD) from emphysema.

**Objectives:** To review the literature on the principles, clinical applications, and potential of PRM in diagnosis, phenotype classification, and monitoring of COPD progression.

**Methods:** Literature review from PubMed and Scopus databases on PRM in COPD from 2012 to 2025, focusing on original research and systematic reviews.

**Results:** PRM uses inspiratory and expiratory CT to classify voxels into three groups: PRM<sub>Norm</sub>, PRM<sub>fSAD</sub>, and PRM<sub>Emph</sub>. fSAD is a potentially reversible intermediate stage preceding emphysema. In GOLD 0 patients, PRM<sub>fSAD</sub> was significantly associated with FEV<sub>1</sub> decline after 5 years, while PRM<sub>Emph</sub> was not. PRM<sub>fSAD</sub> contributes 87% to FEV<sub>1</sub> decline in mild-moderate COPD (GOLD 1-2).

**Conclusions:** PRM is a unique CT biomarker with potential applications in early diagnosis, phenotype classification, progression monitoring, and treatment response evaluation in COPD, advancing personalized medicine.

**Keywords:** *Parametric Response Mapping, COPD, functional small airway disease, emphysema, quantitative chest CT*

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ ba trên toàn cầu, đặc trưng bởi tính không đồng nhất về mặt bệnh học giữa khí phế thũng và bệnh đường thở nhỏ [1]. Mặc dù chức năng hô hấp (hô hấp ký) đóng vai trò trung tâm trong chẩn đoán COPD, khả năng phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm và mô tả tính không đồng nhất của bệnh còn hạn chế. Cụ thể, hô hấp ký chỉ có thể phát hiện bất thường khi tổn thương mô phổi đã vượt quá 30% và tắc nghẽn đường thở nhỏ hơn 75% [2,8]. Hơn nữa, nhiều người trưởng thành hút thuốc có chức năng phổi bảo tồn (GOLD 0) vẫn có những hạn chế đáng kể về chức năng, triệu chứng hô hấp và suy giảm chất lượng cuộc sống [3].

Chụp cắt lớp vi tính (CT) ngực đã trở nên quan trọng trong việc cung cấp cái nhìn sâu sắc về sinh lý bệnh COPD, bằng cách định lượng khí phế thũng và bệnh đường thở nhỏ. Các kỹ thuật CT truyền thống như đo mật độ voxel (điểm ảnh 3 chiều) ~~đưới~~  $\leq -950$  HU (LAVA-950: low attenuation volume-950) hoặc đo bão khí bằng tỷ lệ E/I-ratio<sub>MLD</sub> (Expiratory/Inspiratory ratio of Mean Lung Density) có thể định lượng khí phế thũng và bão khí, nhưng không thể phân biệt được nguồn gốc của bão khí là từ khí phế thũng hay từ bệnh đường thở nhỏ [4].

Parametric Response Mapping (PRM) là một phương pháp phân tích hình ảnh CT tiên tiến, được Galbán và cộng sự giới thiệu lần đầu vào năm 2012 [5]. PRM cho phép phân biệt các vùng bão khí do khí phế thũng với các vùng bão khí không phải do khí phế thũng (bệnh đường thở nhỏ chức năng ~~—~~ fSAD: functional small airway disease), mở ra tiềm năng ứng dụng lớn trong chẩn đoán sớm, phân loại kiểu hình và theo dõi tiến triển COPD. Bài tổng quan này nhằm hệ thống hóa những kiến thức hiện tại về PRM và tiềm năng ứng dụng lâm sàng của kỹ thuật này.

## NỘI DUNG

### 1. Nguyên lý kỹ thuật *Parametric Response Mapping*

PRM là phương pháp phân tích hình ảnh dựa trên voxel (đơn vị thể tích nhỏ nhất của hình ảnh CT) để phân loại các phenotype-kiểu hình COPD. Kỹ thuật này sử dụng cả hình ảnh CT hít vào hoàn toàn và thở ra hoàn toàn, sau đó căn chỉnh không gian (co-registration) hai bản quét này để so sánh sự thay đổi mật độ phổi trên cơ sở từng voxel [5].

Dựa trên ngưỡng mật độ Hounsfield Unit (HU), mỗi voxel được phân loại thành một trong ba nhóm:

**PRM<sub>Norm</sub> (phổi bình thường):** Voxel có mật độ  $\geq -950$  HU trên CT hít vào và  $\geq -856$  HU trên CT thở ra. Đây là vùng phổi có chức năng thông khí và trao đổi khí bình thường.

**PRM<sub>fSAD</sub> (bệnh đường thở nhỏ chức năng ~~Functional Small Airway Disease~~):** Voxel có mật độ  $\geq -950$  HU trên CT hít vào và  $< -856$  HU trên CT thở ra. Đây là vùng phổi có hiện tượng bão khí nhưng không phải do khí phế thũng, đại diện cho bệnh đường thở nhỏ chức năng.

**PRM<sub>Emph</sub> (khí phế thũng ~~Emphysema~~):** Voxel có mật độ  $< -950$  HU trên CT hít vào và  $< -856$  HU trên CT thở ra. Đây là vùng khí phế thũng với mô phổi bị phá hủy.

Điểm độc đáo của PRM so với các kỹ thuật CT định lượng khác là khả năng phân biệt được hai thành phần bệnh học chính của COPD: bệnh đường thở nhỏ và khí phế thũng. Trong khi các phương pháp như đo bão khí bằng E/I-ratio<sub>MLD</sub> chỉ phản ánh tổng lượng bão khí mà không xác định được nguồn gốc, PRM cho phép định lượng riêng biệt từng thành phần [5].

## 2. ***Bất thường đường thở nhỏ/fSAD: đi trước sự tiến triển của khí phế thũng***

Một trong những phát hiện quan trọng từ các nghiên cứu PRM là vai trò của fSAD như một giai đoạn trung gian trong tiến triển bệnh COPD. Hogg và cộng sự đã chứng minh trên mô học rằng sự hẹp và biến mất của các tiểu phế quản tận xảy ra trước khi các tổn thương khí phế thũng trở nên rõ ràng [6]. Phát hiện này được củng cố bởi các nghiên cứu CT cho thấy số lượng đường thở giảm 17-19% ở bệnh nhân COPD nhẹ-trung bình so với người không hút thuốc [7].

Điều quan trọng là fSAD có khả năng hồi phục ở giai đoạn sớm của COPD. Nếu được can thiệp kịp thời, quá trình viêm và tái cấu trúc đường thở nhỏ có thể được kiểm soát. Tuy nhiên, nếu không được điều trị, fSAD sẽ tiến triển thành mất đường thở và khí phế thũng - những tổn thương không thể hồi phục [8]. Đây là cơ sở lý thuyết cho việc sử dụng PRM trong phát hiện sớm và can thiệp kịp thời COPD.

## 3. ***Phân loại kiểu hình COPD bằng PRM***

Nghiên cứu COPD<sub>Gene</sub> trên hàng nghìn bệnh nhân đã sử dụng PRM để phân loại các kiểu hình phổi [9]. Kết quả cho thấy bệnh nhân có cùng mức độ tắc nghẽn đường thở trên hô hấp ký (cùng giai đoạn GOLD: ***Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease***) có thể có tỷ lệ PRM<sub>fSAD</sub> và PRM<sub>Emph</sub> rất khác nhau, phản ánh tính không đồng nhất của bệnh. Các kiểu hình chính được xác định bao gồm:

- Kiểu hình ưu thế bệnh đường thở (Airway-Predominant Disease - APD): PRM<sub>fSAD</sub> cao, PRM<sub>Emph</sub> thấp
- Kiểu hình ưu thế khí phế thũng (Emphysema-Predominant Disease - EPD): PRM<sub>Emph</sub> cao, PRM<sub>fSAD</sub> thấp
- Kiểu hình kết hợp (Combined APD-EPD): Cả hai thành phần đều tăng

Theo dõi sau 5 năm cho thấy các kiểu hình này có tiên lượng khác nhau về tiến triển ***mức độ tắc nghẽn đường thở theo giai đoạn GOLD-stage***, với nhóm kiểu hình kết hợp (Combined APD-EPD) có nguy cơ tiến triển nặng cao nhất [9].

#### **4. PRM và suy giảm chức năng hô hấp**

Bhatt và cộng sự đã nghiên cứu mối liên quan giữa PRM và sự suy giảm FEV<sub>1</sub> theo thời gian ở các giai đoạn GOLD khác nhau [10]. Kết quả cho thấy:

**Ở bệnh nhân GOLD 0 (bệnh nhân nguy cơ):** PRM<sub>fSAD</sub> có liên quan đáng kể đến suy giảm FEV<sub>1</sub> sau 5 năm, trong khi PRM<sub>Emph</sub> không có liên quan. Điều này gợi ý rằng fSAD là yếu tố tiên lượng quan trọng hơn ở giai đoạn sớm của bệnh.

**Ở bệnh nhân GOLD 1-4:** Cả PRM<sub>fSAD</sub> và PRM<sub>Emph</sub> đều liên quan đến suy giảm FEV<sub>1</sub>.

Đặc biệt, phân tích tỷ lệ đóng góp cho thấy PRM<sub>fSAD</sub> chiếm 87% trong khi PRM<sub>Emph</sub> chỉ chiếm 13% sự suy giảm FEV<sub>1</sub> ở COPD nhẹ-trung bình (GOLD 1-2). Ở COPD nặng-rất nặng (GOLD 3-4), tỷ lệ này là 68% và 32% [10]. Kết quả này nhấn mạnh tầm quan trọng của fSAD trong giai đoạn sớm của COPD.

#### **5. Theo dõi tiến triển dài hạn bằng PRM**

Phương pháp phân tích PRM ~~voxel-wise~~ cho phép theo dõi sự chuyển đổi trạng thái của từng voxel theo thời gian [11]. Nghiên cứu của Labaki và cộng sự cho thấy:

- Bệnh nhân có fSAD/ Emph thấp ban đầu chủ yếu tiến triển theo hướng tăng fSAD;
- Bệnh nhân có fSAD/ Emph cao ban đầu chủ yếu tiến triển theo hướng tăng Emphysema;
- PRM<sub>fSAD</sub> ban đầu là yếu tố dự báo độc lập cho sự phát triển khí phế thũng sau 5 năm.

Kim và cộng sự theo dõi 6 năm trên bệnh nhân COPD GOLD 1-2 cho thấy cứ mỗi 10% PRM<sub>fSAD</sub> tăng thêm, FVC giảm 26,6 mL/ năm và FEV<sub>1</sub> giảm 11,8 mL/ năm [12]. Ngược lại, sự thay đổi PRM<sub>Emph</sub> không liên quan đáng kể đến suy giảm chức năng phổi ở nhóm này.

#### **6. Tiềm năng ứng dụng lâm sàng**

Dựa trên các bằng chứng hiện tại, PRM có tiềm năng ứng dụng lâm sàng trong các lĩnh vực sau:

**Chẩn đoán sớm:** Phát hiện fSAD ở bệnh nhân GOLD 0 trước khi hô hấp ký biểu hiện bất thường, cho phép can thiệp sớm khi tổn thương còn có khả năng hồi phục.

**Phân loại kiểu hình:** Phân biệt kiểu hình ưu thế bệnh đường thở nhỏ fSAD và kiểu hình ưu thế khí phế thũng, hỗ trợ quyết định điều trị theo cá thể hóa.

**Theo dõi tiến triển:** Đánh giá sự chuyển đổi voxel từ Normal (bình thường) → fSAD (bệnh đường thở nhỏ chức năng) → Emphysema (khí phế thũng) theo thời gian, cung cấp thông tin chi tiết về tiến triển bệnh.

**Đánh giá đáp ứng điều trị:** Sự giảm PRM<sub>fSAD</sub> (kết quả biểu hiện trên phần mềm phân tích chuyển đổi từ vàng sang xanh) có thể phản ánh đáp ứng điều trị và khả năng hồi phục của phổi.

Pompe và cộng sự đã chứng minh PRM có tương quan tốt với các thông số lâm sàng và chức năng hô hấp, bao gồm FEV<sub>1</sub>% predicted đ đoán, K<sub>CO</sub>, chỉ số BODE, tần suất đợt cấp và số đợt điều trị corticoid/ kháng sinh [13].

### **7. Hạn chế và hướng phát triển**

Mặc dù có nhiều tiềm năng, PRM vẫn còn một số hạn chế cần được khắc phục:

**Hạn chế kỹ thuật:** PRM yêu cầu hai bản quét CT (hít vào và thở ra) với quy trình co-registration phức tạp. Kỹ thuật này nhạy cảm với chuyển động hô hấp và hiện chưa có ngưỡng (cut-off) tối ưu được đồng thuận quốc tế.

**Hạn chế lâm sàng:** PRM chưa được đưa vào hướng dẫn GOLD, chưa được cấp phép trong thực hành lâm sàng, đòi hỏi đào tạo chuyên biệt, cần phần mềm phân tích CT định lượng chuyên dụng và thiếu giá trị tham chiếu cho quần thể bệnh nhân COPD tại Việt Nam.

**Hướng phát triển:** Tích hợp trí tuệ nhân tạo (AI) và học máy (machine learning) để tự động hóa phân tích, kết hợp với các dấu ấn sinh học khác, phát triển phần mềm nguồn mở, và thực hiện các nghiên cứu đa trung tâm quy mô lớn.

### **KẾT LUẬN**

PRM là dấu ấn sinh học CT độc đáo, có khả năng phân biệt bệnh đường thở nhỏ chức năng fSAD và khí phế thũng - điều mà các kỹ thuật CT truyền thống không thể thực hiện. fSAD được xác định là tiền thân của khí phế thũng, đóng góp 87% vào suy giảm FEV<sub>1</sub> ở COPD nhẹ-trung bình. PRM có tiềm năng ứng dụng lớn trong chẩn đoán sớm, phân loại kiểu hình, theo dõi tiến triển và đánh giá đáp ứng điều trị COPD, hướng tới y học cá nhân hóa. Cần thêm các nghiên cứu quy mô lớn và xây dựng giá trị tham chiếu cho quần thể Việt Nam.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Almeida SD, Bos D, Geftter WB, et al. Capturing COPD heterogeneity: anomaly detection and parametric response mapping comparison for phenotyping on chest computed tomography. *Front Med.* 2024; 11:1360706.
2. Cottini M, Licini A, Lombardi C, et al. Impulse oscillometry defined small airway dysfunction in asthmatic patients with normal spirometry: prevalence, clinical associations, and impact on asthma control. *Respir Med.* 2023; 218:107391.
3. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med.* 2016; 374:1811-1821.
4. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med.* 2015; 175:1539-1549.
5. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med.* 2012; 18:1711-1715.
6. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004; 350:2645-2653.
7. Dolliver WR, Diaz AA. Advances in chronic obstructive pulmonary disease imaging. *Barcelona respiratory network reviews.* 2020;6(2):128.
8. Pu Y, Zhou X, Zhang D, et al. Re-defining high risk COPD with parameter response mapping based on machine learning models. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2022:2471-83.
9. Young KA, Strand M, Ragland M, et al. Pulmonary subtypes exhibit differential global initiative for chronic obstructive lung disease spirometry stage progression: the COPDGene® study. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation.* 2019;6(5):414.
10. Bhatt SP, Soler X, Wang X, et al. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194:178-184.

11. Labaki WW, Gu T, Murray S, Hatt CR, Galbán CJ, Ross BD, et al. Voxel-wise longitudinal parametric response mapping analysis of chest computed tomography in smokers. *Academic radiology*. 2019;26(2):217-23.
12. Kim T, Kim Y, Bak SH, et al. Longitudinal parametric response mapping on CT in assessing functional small airway disease and emphysema in COPD. *Sci Rep*. 2025; 15:37221.
13. Pompe E, Galbán CJ, Ross BD, et al. Parametric response mapping on chest computed tomography associates with clinical and functional parameters in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2017; 123:48-55.
14. Labaki WW, Ram S, Namvar A, et al. Quantitative CT scoring for local COPD severity. *medRxiv*. 2025:2025.04.09.25324951.
15. Bell AJ, Pal R, Labaki WW, et al. Local heterogeneity of normal lung parenchyma and small airways disease are associated with COPD severity and progression. *Respir Res*. 2024; 25:106.