

Tổng quan

VAI TRÒ CỦA GHI HÌNH CẮT LỚP PHÁT XẠ POSITRON (PET) AMYLOID TRONG CHẨN ĐOÁN SỚM VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH ALZHEIMER: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Trương Diệp Vân Anh^{1*}

1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, TP. Cần Thơ, Việt Nam

* Tác giả liên hệ: Trương Diệp Vân Anh ✉ tvanh@ctump.edu.vn

TÓM TẮT: Bệnh Alzheimer (AD) đang trở thành gánh nặng y tế toàn cầu, đòi hỏi sự chuyển dịch mô hình chẩn đoán từ các tiêu chuẩn lâm sàng truyền thống sang các dấu ấn sinh học theo hệ thống phân loại ATN. Bài tổng quan này nhằm tổng hợp các bằng chứng khoa học về vai trò của ghi hình cắt lớp phát xạ positron (PET) amyloid trong chẩn đoán sớm và quản lý bệnh AD. PET-amyloid cho phép định lượng sự lắng đọng mảng bám amyloid-beta ($A\beta$) trong não người sống — một tiến trình sinh học bắt đầu từ 15-20 năm trước khi khởi phát triệu chứng. Bài viết điểm lại sự phát triển từ hợp chất thế hệ đầu ^{11}C -PiB đến các dược chất gắn ^{18}F (Florbetapir, Flutemetamol, Florbetaben) giúp kỹ thuật này trở nên khả thi trong thực hành lâm sàng. Đặc biệt, PET-amyloid đóng vai trò là “tiêu chuẩn vàng” không thể thay thế trong việc lựa chọn bệnh nhân và theo dõi hiệu quả làm sạch mảng bám của các liệu pháp điều trị miễn dịch mới như Lecanemab và Donanemab. Cuối cùng, bài báo thảo luận về những thách thức tại Việt Nam và đề xuất mô hình phối hợp đa phương thức, sử dụng dấu ấn sinh học trong máu để sàng lọc trước khi xác chẩn bằng PET-amyloid, nhằm tối ưu hóa chi phí và nâng cao hiệu quả chẩn đoán trong điều kiện thực tiễn trong nước.

Từ khóa: PET-amyloid; bệnh Alzheimer; dấu ấn sinh học; hệ thống ATN; liệu pháp miễn dịch.

ROLE OF AMYLOID POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) IMAGING IN EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE: A LITERATURE REVIEW

Truong Diep Van Anh

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is becoming a global health burden, necessitating a shift in diagnostic models from traditional clinical criteria to biomarkers based on the ATN classification system. This review aims to synthesize scientific evidence regarding the role of amyloid positron emission tomography (PET) in the early diagnosis and management of AD. Amyloid-PET enables the quantification of amyloid-beta ($A\beta$) plaque deposition in the living brain — a biological process that begins 15-20 years before symptom onset. The article reviews the development from the first-generation compound ^{11}C -PiB to ^{18}F -labeled radiotracers (Florbetapir, Flutemetamol, Florbetaben), which have made this technique feasible in routine clinical practice. Notably, amyloid-PET serves as an indispensable “gold standard” for patient selection and monitoring the plaque-clearing efficacy of novel immunotherapies such as Lecanemab and Donanemab. Finally, the paper discusses challenges in Vietnam and proposes a multimodal coordination model, utilizing blood-based biomarkers for screening followed by amyloid-PET for confirmation, to optimize costs and enhance diagnostic efficiency within the local context.

Keywords: Amyloid-PET; Alzheimer's disease; biomarkers; ATN framework; immunotherapy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Alzheimer (AD) hiện là nguyên nhân hàng đầu gây sa sút trí tuệ và đang nhanh chóng trở thành một trong những căn bệnh gây tử vong, tốn kém và để lại gánh nặng y tế lớn nhất trong thế kỷ này. Theo các báo cáo dịch tễ học, tỷ lệ sa sút trí tuệ trên toàn cầu ước tính khoảng 50 triệu người vào năm 2018 và con số này dự kiến sẽ tăng gấp ba lần vào năm 2050. Đáng chú ý, 2/3 số người mắc bệnh hiện đang sinh sống tại các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình như Việt Nam. Sự gia tăng nhanh chóng số lượng ca mắc không chỉ gây áp lực khổng lồ lên hệ thống y tế mà còn dẫn đến những hệ quả kinh tế nghiêm trọng do chi phí chăm sóc và điều trị cực kỳ lớn [1].

Mô hình chẩn đoán truyền thống đối với bệnh Alzheimer, vốn chỉ dựa trên các triệu chứng suy giảm nhận thức lâm sàng, bộc lộ nhiều hạn chế đáng kể. Các nghiên cứu về động học dấu ấn sinh học đã chứng minh rằng những thay đổi bệnh lý trong não bộ diễn ra âm thầm từ 10 đến 20 năm trước khi các triệu chứng lâm sàng đầu tiên xuất hiện. Do đó, khi các dấu hiệu lâm sàng trở nên rõ ràng và bệnh nhân đạt đến ngưỡng chẩn đoán sa sút trí tuệ, các tổn thương thần kinh thường đã ở giai đoạn muộn và không thể đảo ngược [2, 3]. Hơn nữa, việc chỉ dựa vào biểu hiện lâm sàng dẫn đến tỷ lệ chẩn đoán sai từ 10% đến 30% do sự trùng lặp triệu chứng với các thể sa sút trí tuệ khác [3, 4].

Trước thực trạng đó, xu hướng hiện đại đã định nghĩa lại Alzheimer như một bệnh lý sinh học thay vì một hội chứng lâm sàng. Khung nghiên cứu NIA-AA (2018) đã chính thức hóa hệ thống phân loại ATN, trong đó: A (Amyloid) đại diện cho sự lắng đọng mảng bám amyloid- β ; T (Tau) đại diện cho bệnh lý protein tau; và N (Neurodegeneration) đại diện cho quá trình thoái hóa hoặc tổn thương thần kinh. Hệ thống này cho phép chẩn đoán xác định bệnh Alzheimer ngay cả ở những người chưa có triệu chứng lâm sàng nhưng đã có bằng chứng về bản chất sinh học của bệnh qua các chẩn đoán hình ảnh và xét nghiệm dịch não tủy [3, 4].

Mục tiêu của bài tổng quan này là tổng hợp các bằng chứng khoa học về vai trò của PET-Amyloid, từ cơ sở sinh học trong hệ thống phân loại ATN đến ứng dụng lâm sàng thực tiễn và triển vọng triển khai kỹ thuật này tại Việt Nam, nhằm cung cấp một cái nhìn toàn diện cho các nhà lâm sàng và nghiên cứu trong nước.

2. CƠ SỞ SINH LÝ BỆNH CỦA THUYẾT AMYLOID TRONG BỆNH ALZHEIMER

2.1. Quá trình hình thành, cắt đứt protein tiền chất (APP) tạo ra các sợi cắt $A\beta_{42}$

Căn nguyên của bệnh Alzheimer liên quan mật thiết đến sự rối loạn chuyển hóa protein tiền chất Amyloid. Theo con đường sinh tinh bột (amyloidogenic pathway), APP bị cắt bởi enzyme β -secretase (BACE1) và phức hợp γ -secretase để giải phóng các peptide Amyloid-beta ($A\beta$). Trong đó, $A\beta_{42}$ là mảnh cắt có đặc tính kỵ nước cực cao, dẫn đến xu hướng kết tụ mạnh mẽ hơn so với $A\beta_{40}$ và được coi là tác nhân chính khởi đầu cho các mảng bám ngoại bào. Các dược chất phóng xạ sử dụng trong PET amyloid (như Florbetapir, Florbetaben, Flutemetamol) được thiết kế để có ái lực và độ chọn lọc cao với các cấu trúc sợi (fibrillar $A\beta$) này [5].

2.2. Cơ chế tích tụ các mảng vi thể Amyloid-beta ngoại bào gây độc thần kinh.

Sự tích tụ $A\beta$ diễn ra theo một chuỗi tiến trình từ các dạng đơn phân (monomer) chuyển đổi thành các oligomer hòa tan, sau đó phát triển thành các sợi fibril và cuối cùng lắng đọng thành các mảng amyloid ngoại bào. Các dạng oligomer hòa tan được coi là thành phần gây độc lực mạnh nhất, dẫn đến rối loạn chức năng synap và tổn thương tế bào thần kinh. Sự hiện diện của các mảng $A\beta$ kích hoạt phản ứng viêm của tế bào vi thần kinh đệm (microglia) và gây ra một dòng thác các sự kiện bệnh lý, bao gồm cả việc thúc đẩy sự hình thành các đám rối sợi thần kinh Tau bên trong tế bào. Sự tương tác hiệp đồng này giữa $A\beta$ và Tau được cho là yếu tố thúc đẩy quá trình thoái hóa thần kinh lan rộng và chết tế bào.

Các nghiên cứu theo dõi dọc (như AIBL) ước tính rằng quá trình tích tụ A β mất khoảng 12 năm để từ mức bình thường đạt tới ngưỡng dương tính (1.5 SUVR) và thêm khoảng 17 năm nữa để đạt tới mức độ thường thấy ở bệnh nhân AD giai đoạn lâm sàng [6].

3. CÁC DƯỢC CHẤT PHÓNG XẠ (RADIOTRACERS) TRONG GHI HÌNH PET-AMYLOID

Tín hiệu phóng xạ trên PET-Amyloid thường tập trung cao nhất tại các vùng vỏ não trước trán, vỏ não đại sau và vỏ não thái dương, phản ánh chính xác vị trí phân bố của các mảng bám A β thu được từ giải phẫu bệnh [5].

3.1. Hợp chất thế hệ đầu: ¹¹C-PiB (Pittsburgh Compound B)

Cơ chế: ¹¹C-PiB là một dẫn xuất benzothiazole trung tính của phẩm nhuộm thioflavin-T. Dược chất này có khả năng đi qua hàng rào máu não nhanh chóng và gắn với ái lực cực cao đặc hiệu vào các tấm gấp nếp β của sợi fibrillar amyloid (dạng sợi kết tụ). Các nghiên cứu giải phẫu bệnh và in vivo xác nhận PiB tập trung chủ yếu tại các mảng amyloid ở vỏ não và nhân đuôi (striatum), nhưng không gắn đáng kể vào các đám rối sợi thần kinh Tau (neurofibrillary tangles).

Ưu điểm:

Độ tương phản cao: PiB cung cấp sự phân biệt rõ rệt giữa bệnh nhân Alzheimer và người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân AD, sự lưu giữ PiB tăng mạnh nhất ở vỏ não trước trán (gấp 1,94 lần so với nhóm chứng), tiếp theo là vỏ não đỉnh, thái dương và nhân xám trung ương [7].

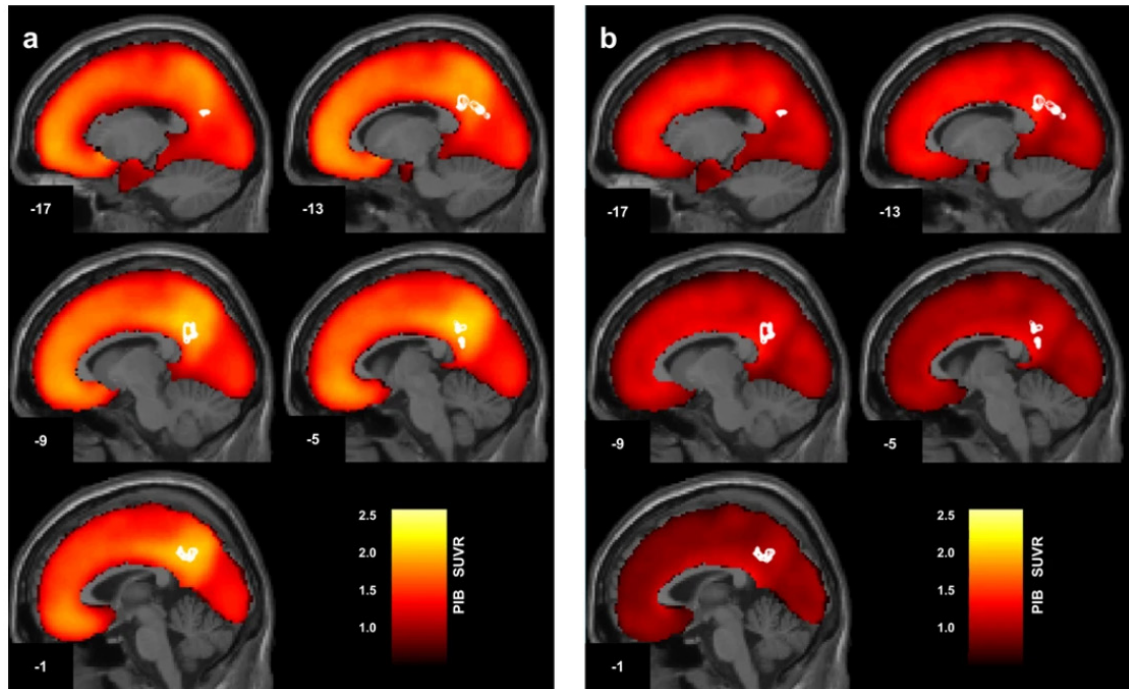
Tiêu chuẩn vàng: Đây là hợp chất đầu tiên chứng minh khả năng định lượng mảng bám amyloid trên người sống, đặt nền móng cho toàn bộ hệ thống dấu ấn sinh học amyloid và là thước đo chuẩn để so sánh các dược chất phóng xạ thế hệ sau.

Động học sạch: PiB được đào thải rất nhanh khỏi các mô não bình thường không chứa amyloid (như tiểu não), giúp tối ưu hóa tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu.

Nhược điểm:

Chu kỳ bán rã ngắn: Do sử dụng đồng vị phóng xạ Carbon-11, PiB có chu kỳ bán rã chỉ khoảng 20 phút.

Hạn chế triển khai: Đặc tính lý hóa này yêu cầu các trung tâm y tế phải trang bị lò gia tốc vòng (cyclotron) và hệ thống tổng hợp hóa phóng xạ ngay tại chỗ để sản xuất và sử dụng tức thì. Điều này tạo nên rào cản lớn về chi phí và hạ tầng, khiến ¹¹C-PiB không thể thương mại hóa quy mô lớn hoặc vận chuyển đến các bệnh viện ở xa cơ sở sản xuất [7].



Hình 1. Bản đồ SUVR trung bình chụp Aβ-PET ở nhóm bệnh nhân mắc Alzheimer (a) và nhóm đối chứng (b) sử dụng ^{11}C -PiB. Nguồn: Nádia et al, Nature, 2022 [8]

3.2. Các hợp chất gắn ^{18}F thế hệ mới (Sự lựa chọn mang tính thương mại)

Để khắc phục hạn chế về thời gian bán hủy của ^{11}C -PiB, các dược chất phóng xạ gắn Fluorine-18 đã được phát triển. Đặc tính quan trọng nhất của các hợp chất này là chu kỳ bán rã dài hơn đáng kể (~110 phút). Điều này cho phép sản xuất dược chất tại các cơ sở tập trung (cyclotron trung tâm) và vận chuyển đến các bệnh viện vệ tinh trong bán kính rộng, giúp kỹ thuật PET-Amyloid trở nên khả thi trong thực hành lâm sàng thông thường [9, 10].

Florbetapir (Amyvid): Đây là chất đánh dấu ^{18}F đầu tiên được nghiên cứu rộng rãi. Florbetapir đã chứng minh độ chính xác vượt trội thông qua các nghiên cứu đối chiếu trực tiếp với kết quả giải phẫu bệnh tử thiết. Kết quả cho thấy sự tương quan chặt chẽ giữa hình ảnh PET thực hiện lúc sinh thời và gánh nặng mảng bám amyloid (đo bằng nhuộm hóa mô miễn dịch và nhuộm bạc) sau khi tử vong, với tỷ lệ đồng thuận lên tới 96% [9].

Flutemetamol (Vizamyl): Là một dẫn xuất trực tiếp của PiB được gắn ^{18}F , Flutemetamol có cấu trúc hóa học và đặc tính gắn kết tương tự như "tiêu chuẩn vàng" PiB. Các thử nghiệm pha 3 đã khẳng định khả năng phát hiện nhạy bén các giai đoạn tiến triển của bệnh lý amyloid (giai đoạn 4 và 5 theo phân loại của Thal), giúp phân biệt chính xác bệnh nhân Alzheimer với các thể sa sút trí tuệ không do amyloid khác [11].

Florbetaben (Neuraceq): Hiệu quả của Florbetaben đã được khẳng định qua thử nghiệm đa trung tâm pha 2 với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 91% trong việc phân biệt người mắc AD với người khỏe mạnh. Nghiên cứu chỉ ra rằng vùng vỏ não đại sáo là nơi cho tín hiệu phân biệt tốt nhất [9]. Các nghiên cứu sau đó còn chứng minh Florbetaben có độ nhạy và đặc hiệu lên đến 96% khi đối chiếu với tiêu chuẩn vàng là giải phẫu bệnh [12].

Sơ so sánh hiệu năng chẩn đoán: Trong thực hành lâm sàng, cả ba loại dược chất gắn ^{18}F kể trên (Florbetapir, Flutemetamol, Florbetaben) được coi là có giá trị tương đương nhau về mặt chẩn đoán. Chúng đều cho thấy khả năng tái hiện cao và quy trình đọc kết quả bằng mắt (visual reading) đã được chuẩn hóa giữa các trung tâm PET [11]. Tuy

nhiên, do mỗi loại dược chất có đặc tính động học và ngưỡng dương tính khác nhau, việc so sánh trực tiếp các chỉ số định lượng (như SUVR) gặp nhiều khó khăn. Để giải quyết vấn đề này, dự án Centiloid đã thiết lập một thang đo chuẩn từ 0 (tương đương mức độ amyloid ở người trẻ khỏe mạnh) đến 100 (tương đương mức độ ở bệnh nhân AD điển hình). Công cụ Centiloid cho phép chuẩn hóa dữ liệu từ các loại dược chất và phần mềm phân tích khác nhau về một đơn vị duy nhất, giúp các bác sĩ dễ dàng xác định ngưỡng bệnh lý (thường là >19-24 Centiloid tùy loại dược chất) và theo dõi chính xác hiệu quả làm sạch mảng bám của các liệu pháp điều trị mới [13].

4. ỨNG DỤNG LÂM SÀNG TRONG CHẨN ĐOÁN SỚM VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH ALZHEIMER

4.1. Chẩn đoán ở giai đoạn suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) và tiền lâm sàng (Preclinical AD).

Chẩn đoán phân biệt và tiên lượng nguy cơ tiến triển ở bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong thực hành lâm sàng. Theo bài tổng quan dịch tễ học của Tahami Monfared và cộng sự (2022), ước tính có khoảng 40% đến 75% trường hợp MCI mang bản chất sinh học do bệnh Alzheimer, tùy thuộc vào tiêu chuẩn chẩn đoán (chỉ dựa trên lâm sàng hay phối hợp với các dấu ấn sinh học) và quần thể nghiên cứu. Việc xác định tình trạng dương tính với amyloid giúp tiên lượng chính xác nguy cơ tiến triển lâm sàng: các nghiên cứu dọc cho thấy ở nhóm bệnh nhân MCI có dấu ấn sinh học amyloid dương tính, tỷ lệ chuyển đổi thành sa sút trí tuệ do AD đạt tới 50%–61% sau 3 năm theo dõi (theo tiêu chuẩn IWG-1, IWG-2) và 59% ở nhóm có khả năng cao theo NIA-AA. Tỷ lệ này cao vượt trội so với nhóm MCI có dấu ấn sinh học âm tính (chỉ khoảng 5%–24% tiến triển sau 3 năm). Đối với quần thể MCI chẩn đoán thuần túy trên lâm sàng, tỷ lệ tiến triển thành sa sút trí tuệ do AD đạt trung bình 38,7% sau 31 tháng theo dõi, trong đó tỷ lệ chuyển đổi ở nhóm bệnh nhân khám tại các trung tâm chuyên khoa (31%) cao hơn rõ rệt so với mẫu theo dõi tại cộng đồng (13%). Sự khác biệt này khẳng định vai trò then chốt của các dấu ấn sinh học như PET-Amyloid trong việc phân tầng chính xác nguy cơ tiến triển ngay từ giai đoạn sớm [14].

Theo tiêu chuẩn cập nhật nhất năm 2024, AD được định nghĩa là một tiến trình sinh học không triệu chứng bắt đầu với những thay đổi bệnh lý não bộ, và PET-Amyloid là công cụ đủ để chẩn đoán xác định và đưa ra các quyết định lâm sàng [15, 16].

Phân giai đoạn tiền lâm sàng theo NIA-AA 2011: dựa trên sự kết hợp giữa PET-Amyloid và các dấu ấn về tổn thương thần kinh:

Bảng 1 : Phân giai đoạn tiền lâm sàng bệnh Alzheimer theo NIA-AA 2011				
Giai đoạn	Biểu hiện	PET-Amyloid	Bằng chứng thoái hóa thần kinh	Biểu hiện nhận thức / Lâm sàng
Stage 1	Lắng đọng Amyloid não không triệu chứng	Dương tính	Chưa có bằng chứng	Bình thường (không có triệu chứng).
Stage 2	Amyloidosis + Thoái hóa thần kinh	Dương tính	Có bằng chứng (ví dụ: tăng Tau trong dịch não tủy hoặc teo não trên MRI)	Bình thường.
Stage 3	Amyloidosis + Thoái hóa thần kinh + Suy giảm nhận thức tinh vi	Dương tính	Có bằng chứng (ví dụ: tăng Tau trong dịch não tủy hoặc teo não trên MRI)	Bắt đầu có thay đổi rất nhẹ về nhận thức so với mức nền của bản thân, nhưng chưa đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán MCI.

Phân giai đoạn lâm sàng theo NIA-AA 2018: trên hệ thống phân loại ATN:

Bảng 2: Phân giai đoạn lâm sàng bệnh Alzheimer theo hệ thống ATN (NIA-AA 2018)

Giai đoạn	Tên giai đoạn	Đánh giá nhận thức khách quan	Biểu hiện lâm sàng & Mức độ độc lập
Stage 1	Không triệu chứng	Hiệu suất kiểm tra nhận thức nằm trong giới hạn bình thường.	Cá thể hoàn toàn không có triệu chứng lâm sàng, nhưng đã có bằng chứng dấu ấn sinh học (ATN) trong não bộ.
Stage 2	Suy giảm nhận thức chuyển tiếp	Hiệu suất các bài kiểm tra nhận thức khách quan vẫn trong giới hạn bình thường.	Bệnh nhân có các phàn nàn chủ quan về suy giảm trí nhớ hoặc có sự sụt giảm tinh vi trên các xét nghiệm theo dõi dọc.
Stage 3	Suy giảm nhận thức nhẹ (MCI)	Hiệu suất nhận thức khách quan nằm trong dải suy giảm/bất thường; có bằng chứng sụt giảm so với mức nền.	Bắt đầu có ảnh hưởng nhẹ đến các hoạt động phức tạp trong cuộc sống hàng ngày.
Stage 4, 5, 6	Sa sút trí tuệ (Nhẹ, Trung bình, Nặng)	Suy giảm rõ rệt và tiến triển trên các bài kiểm tra nhận thức.	Mức độ sa sút trí tuệ tăng dần từ nhẹ (Stage 4), trung bình (Stage 5) đến nặng (Stage 6); đặc trưng bởi sự mất dần khả năng sống độc lập và phụ thuộc hoàn toàn vào người chăm sóc ở giai đoạn cuối.

4.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân phù hợp để điều trị bằng các liệu pháp miễn dịch kháng Amyloid mới.

Sự ra đời của các liệu pháp kháng thể đơn dòng nhắm vào amyloid-beta đã nâng tầm vai trò của PET-Amyloid từ một công cụ chẩn đoán thành tiêu chuẩn bắt buộc để lựa chọn bệnh nhân và theo dõi hiệu quả điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng và thực hành hiện đại.

Lecanemab (Leqembi): Trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 (Clarity AD), việc xác nhận tình trạng "dương tính với amyloid" thông qua PET hoặc xét nghiệm dịch não tủy (Aβ1–42) là điều kiện tiên quyết để sàng lọc bệnh nhân. PET-Amyloid không chỉ được dùng để tuyển chọn mà còn là tiêu chuẩn để đánh giá hiệu quả của thuốc: Lecanemab giúp giảm trung bình 59,1 centiloid gánh nặng amyloid so với nhóm giả dược sau 18 tháng. Sau thời gian này, mức amyloid trung bình ở nhóm điều trị giảm xuống còn khoảng 22,99 centiloid, dưới ngưỡng dương tính thông thường (~30 centiloid), cho thấy khả năng làm sạch mảng bám mạnh mẽ được chứng thực trực tiếp qua hình ảnh [17].

Donanemab (Kisunla): Thử nghiệm TRAILBLAZER-ALZ đã ứng dụng PET-Amyloid một cách đột phá để cá thể hóa liệu trình điều trị dựa trên đáp ứng sinh học của từng bệnh nhân. Thay vì truyền thuốc vô thời hạn, PET-Amyloid được thực hiện định kỳ (tại tuần 24 và 52) để theo dõi động học mảng amyloid. Dựa trên kết quả này, bác sĩ có thể đưa ra quyết định lâm sàng quan trọng: ngừng truyền thuốc khi mảng amyloid đã được quét sạch khỏi não bộ (ngưỡng <11 centiloid hoặc 11-25 centiloid trong hai lần quét liên tiếp). Đến tuần thứ 76, khoảng 67,8% bệnh nhân dùng Donanemab đã đạt trạng thái âm tính với amyloid [18].

Bảng 3: Vai trò của PET-Amyloid từ tuyển chọn đến theo dõi điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng.

Tiêu chí	Thử nghiệm Clarity AD (Lecanemab)	Thử nghiệm TRAILBLAZER-ALZ (Donanemab)
Dược chất thử nghiệm	Kháng thể đơn dòng Lecanemab (hướng tới Aβ protofibril hòa tan).	Kháng thể đơn dòng Donanemab (hướng tới mảng bám Aβ N3pG lắng đọng).
Đặc điểm quần thể nghiên cứu	1.795 bệnh nhân Alzheimer giai đoạn sớm (MCI do AD hoặc sa sút trí tuệ nhẹ do AD), tuổi từ 50–90; điểm CDR-SB ban đầu khoảng 3,2; điểm MMSE từ 22–30.	1.736 bệnh nhân (ở pha 3) Alzheimer giai đoạn sớm có triệu chứng (MCI hoặc sa sút trí tuệ nhẹ do AD), điểm MMSE ban đầu 20–28.

Vai trò của PET-Amyloid trong tiêu chí tuyển chọn	Tiêu chuẩn bắt buộc đầu vào: Bệnh nhân phải có bằng chứng dương tính với mảng bám amyloid- β trên PET-Amyloid (hoặc qua xét nghiệm CSF A β 1-42) để xác chẩn bản chất sinh học AD.	Tiêu chuẩn bắt buộc đầu vào: Xác nhận tình trạng dương tính với amyloid bằng Florbetapir PET-Amyloid, kết hợp Flor-taucipir PET-Tau để phân tầng gánh nặng tau (loại trừ bệnh nhân có mức tau quá thấp hoặc quá cao).
Thời điểm đánh giá PET	Đánh giá ở phân nhóm PET (sub-study, n=698) tại thời điểm ban đầu (Baseline), 3, 6, 12 và 18 tháng (tuần 79).	Đánh giá PET-Amyloid định kỳ tại thời điểm ban đầu (Baseline), tuần 24, tuần 52 và tuần 76.
Tiêu chí đánh giá đáp ứng trên PET	Đánh giá mức độ sụt giảm gánh nặng mảng bám A β vỏ não so với giả dược tính theo thang đo chuẩn hóa Centiloid.	Định lượng gánh nặng mảng bám (Centiloid) và xác định thời điểm đạt tiêu chuẩn "làm sạch mảng bám" (<11 Centiloid hoặc 11–25 Centiloid ở 2 lần quét liên tiếp).
Kết quả chính về Amyloid trên PET	Giảm trung bình -55,48 Centiloid ở nhóm Lecanemab so với +3,64 Centiloid ở nhóm giả dược (chênh lệch -59,12 Centiloid, $p < 0,001$) ở tháng thứ 18.	Giảm -85,06 Centiloid so với giả dược ở tuần 76; 67,8% bệnh nhân đạt trạng thái âm tính với amyloid (<24,1 Centiloid) ở tuần 76.
Quyết định lâm sàng dựa trên PET	Chứng minh mục tiêu điều trị (target engagement) đã đạt được; tiếp tục duy trì liều điều trị theo chu kỳ cố định.	Quyết định ngừng truyền thuốc: 54,7% bệnh nhân được chuyển sang dùng giả dược ở tuần 56 sau khi PET xác nhận mảng bám đã được quét sạch khỏi não.
Kết quả lâm sàng chính	Làm chậm 27% sự suy giảm nhận thức/chức năng trên thang CDR-SB ở tháng 18 (chênh lệch -0,45 điểm, $p < 0,001$); đạt các tiêu chí phụ ADAS-cog14, ADCOMS, ADCS-MCI-ADL.	Làm chậm 32%–35% sự suy giảm nhận thức và khả năng thực hiện hoạt động sống hàng ngày trên thang iADRS và CDR-SB ở tuần 76.

4.3. Tác động của PET-Amyloid đối với quyết định quản lý người bệnh và Tiêu chuẩn sử dụng phù hợp (AUC) trong thực hành lâm sàng.

Bên cạnh giá trị xác nhận bản chất sinh học, tác động thực tế của kết quả PET-Amyloid đối với việc thay đổi chẩn đoán và định hướng quản lý lâm sàng đã được chứng minh qua Nghiên cứu IDEAS (Imaging Dementia—Evidence for Amyloid Scanning). Đây là thử nghiệm lâm sàng tiến cứu quy mô lớn nhất được thực hiện trên 11.409 bệnh nhân cao tuổi (gồm 60,5% suy giảm nhận thức nhẹ - MCI và 39,5% sa sút trí tuệ chưa rõ nguyên nhân) tại 595 trung tâm y tế ở Hoa Kỳ. Tất cả bệnh nhân tham gia đều đáp ứng các tiêu chuẩn sử dụng phù hợp, trong đó nguyên nhân suy giảm nhận thức chưa thể xác định chắc chắn sau khi đã thăm khám và đánh giá chuyên khoa toàn diện. Kết quả nghiên cứu IDEAS cho thấy, việc tiếp cận hình ảnh PET-Amyloid đã làm thay đổi kế hoạch quản lý lâm sàng tổng hợp (bao gồm điều trị nội khoa bằng thuốc điều trị Alzheimer, các thuốc ảnh hưởng nhận thức/tâm thần khác, và tư vấn an toàn/kế hoạch tương lai) ở 60,2% bệnh nhân MCI (95% CI: 59,1%–61,4%) và 63,5% bệnh nhân sa sút trí tuệ (95% CI: 62,1%–64,9%) sau 90 ngày. Mức độ thay đổi này vượt trội có ý nghĩa thống kê so với ngưỡng mục tiêu giả định 30% ($P < 0,001$). Bác sĩ lâm sàng đánh giá kết quả PET đóng góp cốt lõi vào việc đưa ra quyết định quản lý mới trong 85,2% các trường hợp có thay đổi. Về mặt chẩn đoán căn nguyên, thông tin từ PET-Amyloid làm thay đổi chẩn đoán từ Alzheimer sang không do Alzheimer (non-AD) ở 25,1% bệnh nhân (2.860/11.409) và từ non-AD sang Alzheimer ở 10,5% bệnh nhân (1.201/11.409). Sự thay đổi này giúp giảm mạnh tỷ lệ bác sĩ ghi nhận mức độ tự tin chẩn đoán ở khoảng không chắc chắn (điểm 4–7 trên thang Likert) từ 72,4% trước khi chụp PET xuống còn 16,2% sau khi có kết quả. Về mặt điều trị được lý, đối với những bệnh nhân có kết quả PET-Amyloid dương tính, tỷ lệ kê đơn các thuốc điều trị triệu chứng Alzheimer (nhóm ức chế acetylcholinesterase và memantine) tăng vọt từ 40,4% lên 81,5% ở nhóm MCI và từ 63,2% lên 91,2% ở nhóm sa sút trí tuệ ($P < 0,001$). Ngược lại, ở nhóm có kết quả PET âm tính, bác sĩ đã ngưng các thuốc điều trị Alzheimer không cần thiết, đồng thời cắt giảm các xét nghiệm chẩn đoán bổ sung đắt tiền hoặc xâm lấn khác như chụp MRI tái khám hay chọc dò dịch não tủy. Ngoài ra, việc xác định chính xác trạng thái amyloid

giúp tăng tỷ lệ tuyển chọn đúng đối tượng dương tính với amyloid vào các thử nghiệm lâm sàng từ 65,5% lên 92,9% [19].

Để chuyển dịch từ việc mô tả đơn thuần khả năng kỹ thuật sang xác định chính xác vị trí của PET-Amyloid trong quy trình chăm sóc người bệnh, Hiệp hội Alzheimer (AA) và Hiệp hội Y học Hạt nhân & Ghi hình Phân tử (SNMMI) đã xây dựng và liên tục cập nhật Tiêu chuẩn sử dụng phù hợp (Appropriate Use Criteria - AUC). Theo báo cáo AUC cập nhật nhất, chỉ định chụp PET-Amyloid không được áp dụng tràn lan mà bắt buộc phải thỏa mãn hai nguyên tắc điều kiện tiên quyết:

Nguyên nhân suy giảm nhận thức vẫn chưa thể xác định chắc chắn sau khi bệnh nhân đã trải qua quy trình đánh giá chuyên sâu và toàn diện bởi một bác sĩ chuyên khoa sa sút trí tuệ (bao gồm hỏi bệnh sử, khám thần kinh, đánh giá nhận thức khách quan, xét nghiệm máu loại trừ nguyên nhân đảo ngược và chụp hình ảnh học cấu trúc MRI/CT).

Việc xác định có hay không có bệnh lý mảng bám amyloid trong brain dự kiến sẽ làm thay đổi trực tiếp kế hoạch chẩn đoán, tư vấn tiên lượng hoặc phương án điều trị nội khoa cho người bệnh.

Bảng 4: Tổng hợp Tiêu chuẩn sử dụng phù hợp (AUC) cho ghi hình PET-Amyloid (Theo AA-SNMMI 2025 / Rabinovici GD et al.) [20]

Nhóm phân loại AUC	Mức điểm Delphi	Kịch bản lâm sàng cụ thể	Tác động quản lý lâm sàng
Phù hợp (Appropriate)	9 / 9	Tuyển chọn điều trị kháng Amyloid: Xác định tiêu chuẩn bệnh nhân phù hợp để khởi đầu các thuốc kháng thể đơn dòng (Lecanemab, Donanemab).	Xác nhận bắt buộc sự hiện diện của mảng bám Aβ trước khi điều trị trúng đích đắt tiền.
	9 / 9	MCI hoặc sa sút trí tuệ khởi phát trẻ (<65 tuổi) nghi ngờ do bệnh lý Alzheimer.	Tỷ lệ bệnh không điển hình cao; kết quả PET xác chẩn giúp định hướng điều trị sớm và hạn chế chẩn đoán nhầm.
	8 / 9	Theo dõi đáp ứng điều trị kháng Amyloid: Định lượng mức sụt giảm Aβ theo thang Centiloid ở người đang truyền thuốc.	Giúp bác sĩ đưa ra quyết định lâm sàng dừng/giảm liều thuốc khi brain đã được làm sạch mảng bám.
	8 / 9	MCI hoặc sa sút trí tuệ biểu hiện không điển hình: Biến thể phi trí nhớ (PCA, lvPPA, hội chứng điều hành), diễn tiến quá nhanh/chậm.	Phân biệt Alzheimer với thoái hóa thùy thái dương trước (FTLD), prion, hoặc các nguyên nhân hỗn hợp.
	8 / 9	MCI hoặc sa sút trí tuệ có triệu chứng điển hình (<65 tuổi) nhưng nguyên nhân chưa chắc chắn sau khám chuyên khoa.	Xác nhận bệnh lý AD đồng mắc, loại trừ các căn nguyên giả Alzheimer do mạch máu hoặc LATE.
	8 / 9	MCI hoặc sa sút trí tuệ có kết quả xét nghiệm sinh học dịch/máu chưa rõ ràng hoặc không đồng nhất	PET cung cấp bằng chứng trực tiếp về mức độ và vị trí lắng đọng mảng bám không hòa tan.
Không phù hợp (Rarely Appropriate)	1–2 / 9	Người hoàn toàn không có triệu chứng nhận thức hoặc người có phàn nàn chủ quan không kèm nguy cơ cao.	Tránh lo âu không cần thiết; sự hiện diện của Aβ ở người già chưa đồng nghĩa với có biểu hiện lâm sàng ngay.
	1 / 9	Đánh giá mức độ nặng hoặc theo dõi diễn tiến ở người đã có chẩn đoán sinh học AD trước đó.	Mảng bám Aβ đạt mức trần (plateau) ở giai đoạn sa sút trí tuệ, PET không phản ánh mức độ nặng lâm sàng.
	1 / 9	Mục đích phi y tế: Giám định pháp lý, năng lực hành vi, năng lực lái xe, hoặc sàng lọc bảo hiểm/tuyển dụng.	Tín hiệu PET không tương quan trực tiếp với năng lực thực hiện hành vi hoặc chức năng nhận thức tức thời.

5. THÁCH THỨC VÀ XU HƯỚNG TƯƠNG LAI TẠI VIỆT NAM

Mặc dù PET-Amyloid là một công cụ chẩn đoán mạnh mẽ, việc triển khai kỹ thuật này tại Việt Nam hiện đang đối mặt với những thách thức lớn về mặt hạ tầng và kinh tế. Theo thông tin thực tế lâm sàng, số lượng máy PET/CT và các trung tâm có lò gia tốc Cyclotron đủ khả năng sản xuất được chất phóng xạ gắn ^{18}F còn rất hạn chế, chủ yếu tập trung tại các thành phố lớn như Hà Nội và TP. Hồ Chí Minh. Bên cạnh hạ tầng, giá thành của một ca chụp PET-Amyloid vẫn ở mức rất cao so với thu nhập bình quân của người dân và chưa được bảo hiểm y tế chi trả diện rộng. Những rào cản này khiến việc tiếp cận tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh hiện đại trở thành một gánh nặng tài chính đáng kể, làm chậm trễ quá trình chẩn đoán sớm và can thiệp kịp thời cho bệnh nhân.

Trong bối cảnh nguồn lực hạn chế, việc phối hợp PET-Amyloid với các dấu ấn sinh học khác là xu hướng tất yếu để tối ưu hóa quy trình chẩn đoán:

Xét nghiệm dịch não tủy (CSF): Các chỉ số trong dịch não tủy có độ chính xác rất cao và tương quan chặt chẽ với kết quả PET-Amyloid. Rào cản lớn nhất là thủ thuật chọc dò tủy sống có tính chất xâm lấn, thường gây tâm lý e ngại cho bệnh nhân và gia đình [3].

Dấu ấn sinh học trong máu (Blood-based biomarkers): Các marker thế hệ mới như p-tau217 và tỷ lệ A β 42/A β 40 đang mở ra triển vọng đột phá nhờ chi phí thấp và quy trình lấy mẫu đơn giản. Đặc biệt, p-tau217 trong máu đã được chứng minh có độ chính xác chẩn đoán vượt trội, tương đương với các phương pháp chụp hình ảnh đắt tiền trong việc xác định bệnh lý Alzheimer [3].

Mô hình đề xuất cho thực hành lâm sàng tại Việt Nam: Dựa trên các tiến bộ mới nhất của tiêu chuẩn NIA-AA 2024, một quy trình phối hợp đa phương thức (Multimodal) được đề xuất để phù hợp với thực tiễn trong nước:

Sàng lọc (Screening): Sử dụng các xét nghiệm máu (như p-tau217) làm bộ lọc đầu tiên tại các tuyến y tế dưới hoặc phòng khám chuyên khoa để sàng lọc diện rộng cho những người có phàn nàn về trí nhớ.

Chẩn đoán xác định (Confirmation): Chỉ những trường hợp có kết quả xét nghiệm máu nằm trong "vùng xám" (không rõ ràng) hoặc các trường hợp cần định lượng chính xác gánh nặng mảng bám để bắt đầu liệu pháp điều trị đích mới được chuyển lên tuyến trung ương để chụp PET-Amyloid.

Việc áp dụng mô hình này không chỉ giúp tối ưu hóa chi phí cho hệ thống y tế mà còn đảm bảo bệnh nhân được tiếp cận với các liệu pháp điều trị miễn dịch mới một cách chính xác và an toàn nhất, dựa trên bằng chứng sinh học vững chắc. Điều này hoàn toàn phù hợp với xu hướng chuyển dịch của thế giới sang một kỷ nguyên chẩn đoán và điều trị cá thể hóa dựa trên các dấu ấn sinh học cốt lõi.

6. KẾT LUẬN

PET-Amyloid không chỉ đơn thuần là một công cụ chẩn đoán hình ảnh tiên tiến, mà đã trở thành "chìa khóa trực quan sinh học" duy nhất cho phép định vị và định lượng gánh nặng mảng bám amyloid- β — một đặc điểm bệnh lý cốt lõi của Alzheimer — ngay trên cơ thể người sống. Với độ nhạy và độ đặc hiệu cao so với tiêu chuẩn vàng giải phẫu bệnh, kỹ thuật này giúp loại bỏ những sai sót trong chẩn đoán dựa thuần túy trên lâm sàng, vốn thường có sự trùng lặp triệu chứng với các thể sa sút trí tuệ khác.

Trong kỷ nguyên của các liệu pháp điều trị trúng đích làm thay đổi diễn tiến bệnh (Disease-modifying therapies), PET-Amyloid đóng vai trò là cầu nối bắt buộc để hiện thực hóa mô hình y học chính xác. Sự thành công của các kháng thể đơn dòng như Lecanemab và Donanemab hoàn toàn dựa trên việc sử dụng PET-Amyloid làm tiêu chuẩn sàng lọc khắt khe để đảm bảo thuốc được đưa đến đúng đối tượng có bằng chứng sinh học về tích tụ amyloid. Hơn thế nữa, PET-Amyloid còn cho phép theo dõi động học của mảng bám theo thời gian thực, giúp bác sĩ xác định đúng thời điểm để điều chỉnh liều lượng hoặc ngừng truyền thuốc khi não bộ đã được quét sạch mảng bám, tối ưu hóa hiệu quả điều trị và giảm thiểu tác dụng phụ cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, Cummings J, Van Der Flier WM. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2021;397(10284):1577–1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4
- [2] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):207–216. doi:10.1016/S1474-4422(12)70291-0
- [3] Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, Dage J. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. *Nature Aging*. 2023;3(5):506–519. doi:10.1038/s43587-023-00403-3
- [4] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(4):535–562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
- [5] Villemagne VL, Doré V, Burnham SC, Masters CL, Rowe CC. Imaging tau and amyloid- β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14(4):225–236. doi:10.1038/nrneurol.2018.9
- [6] Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, Szoek C, Macaulay SL, Martins R, Maruff P, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(4):357–367. doi:10.1016/S1474-4422(13)70044-9
- [7] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang G, Estrada S, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*. 2004;55(3):306–319. doi:10.1002/ana.20009
- [8] Nádia Canário, Lília Jorge, Ricardo Martins & Miguel Castelo-Branco. Dual PET-fMRI reveals a link between neuroinflammation, amyloid binding and compensatory task-related brain activity in Alzheimer's disease. *Commun Biol*. 2022;5:801. doi:10.1038/s42003-022-03761-7
- [9] Clark CM. Use of Florbetapir-PET for Imaging β -Amyloid Pathology. *JAMA*. 2011;305(3):275. doi:10.1001/jama.2010.2008
- [10] Barthel H, Gertz H-J, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, Hiemeyer F, Wittemer-Rump SM, Seibyl J, Reininger C, et al. Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *The Lancet Neurology*. 2011;10(5):424–435. doi:10.1016/S1474-4422(11)70077-1
- [11] Thal DR, Beach TG, Zantette M, Heurling K, Chakrabarty A, Ismail A, Smith APL, Buckley C. [^{18} F] flutemetamol amyloid positron emission tomography in preclinical and symptomatic Alzheimer's disease: Specific detection of advanced phases of amyloid- β pathology. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(8):975–985. doi:10.1016/j.jalz.2015.05.018
- [12] Chételat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Law I, Morbelli S, Van De Giessen E, Agosta F, Barkhof F, Brooks DJ, et al. Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *The Lancet Neurology*. 2020;19(11):951–962. doi:10.1016/S1474-4422(20)30314-8
- [13] Doré V, Bullich S, Rowe CC, Bourgeat P, Konate S, Sabri O, Stephens AW, Barthel H, Frapp J, Masters CL, et al. Comparison of ^{18} F-florbetaben quantification results using the standard Centiloid, MR-based, and MR-less CapAIBL[®] approaches: Validation against histopathology. *Alzheimer's & Dementia*. 2019;15(6):807–816. doi:10.1016/j.jalz.2019.02.005
- [14] Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. *Neurol Ther*. 2022;11(2):553–569. doi:10.1007/s40120-022-00338-8
- [15] Jack CR, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20:5143–69. doi:10.1002/alz.13859
- [16] Safiri S, Ghaffari Jolfayi A, Fazlollahi A, Morsali S, Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Golabi B, Ale-taha R, Motlagh Asghari K, Hamidi S, et al. Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. *Frontiers in Medicine*. 2024;11:1474043. doi:10.3389/fmed.2024.1474043
- [17] Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*.

2023;388(1):9–21. doi:10.1056/NEJMoa2212948

[18] Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, Shcherbinin S, Sparks J, Sims JR, Brys M, et al. Donanemab in Early Alzheimer’s Disease. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(18):1691–1704. doi:10.1056/NEJMoa2100708

[19] Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, Chaudhary K, Gareen IF, Hanna L, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA*. 2019;321(13):1286–1294. doi:10.1001/jama.2019.2000

[20] Rabinovici GD, Knopman DS, Arbizu J, Benzinger TLS, Donohoe KJ, Hansson O, et al. Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET: A report from the Alzheimer’s Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2025;21(1):e14338. doi:10.1002/alz.14338