

Application of Ionizing radiation in the diagnosis and treatment of cancers and some other diseases in Vietnam

Prof. MAI TRỌNG KHOA

Center of Nuclear Medicine and Oncology, Bach Mai Hospital, Hanoi, Vietnam

Email: khoa.maitrong@gmail.com

Currently in our country, in the medical field, ionizing radiation has been mainly applied in three areas: Radiology, Oncology (radiotherapy) and Nuclear Medicine. Many modern and advanced applications of ionizing radiation have been utilized to diagnose and treat cancers and some other diseases in Vietnam.

1. Application of ionizing radiation in the field of Radiology, Nuclear Medicine and Oncology

a. Equipment and production of radiopharmaceuticals:

- Radiology: X-ray scanner: 1381; CT:1028; MRI:456; DSA: 16
- Radiation therapy: Until now, our country has possessed:
 - Co-60 radiotherapy machines: 4; Accelerated radiotherapy machine: 41; Radiosurgery: 8 (Gamma knife: 5, Rotating Gamma knife: 2, Cyberknife: 1); Intra-operative radiotherapy (IORT): 01; CT simulation: 41
- Brachytherapy: 7 (HDR brachytherapy: 5 ; LDR brachytherapy: 2)
- Nuclear medicine:
 - + Nuclear medicine for diagnostics: the whole country has: SPECT: 25; SPECT / CT:15; PET / CT: 12; PET / MRI: 0.
 - + Nuclear medicine for treatment:
 - Currently, the country has applied many radioactive isotopes, such as I-131, P-32, I-125 (radioactive seed implant), Y-90 etc., and radioactive pharmaceuticals for treatment of differentiated thyroid cancers, hyperthyroidism, simple goiter, bone metastatic cancer, primary and secondary liver cancer, prostate cancer etc.
 - Radioactive seed implantation system with I-125: 01,
 - Selective internal radiation therapy system (SIRT) with Y-90: 01
- Production and application of Radiopharmaceutical in diagnosis and treatment:
 - All nuclear medicine facilities in the country have applied the majority of radioactive isotopes and routine marked compounds for the diagnosis and treatment of diseases. This source of Radiopharmaceuticals is partly produced at Da Lat Nuclear Reactor, whereas the rest must be imported from abroad.
 - The whole country currently has 5 cyclotrons including 3 active cyclotrons, 2 cyclotrons without an active license. There are a lot of new radiopharmaceuticals, marked compounds for diagnosis and treatments.
 - Radioactive isotopes, marked compounds (radiopharmaceuticals) produced by Da Lat Nuclear Research Institute have expired visas from the Vietnam Ministry of Health. Most companies

that provide radiopharmaceuticals are not eligible for an operation license. There is an urgent need for employment of new radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of patients, especially cancer patients.

b. Human resources:

The situation of human resources in 3 majors, including Radiology, Radiation therapy and Nuclear medicine is as follows:

- Radiology:
 - + Radiologists: 274
 - + Medical Physicists: 37
 - + Technicians: 443
- Radiation therapy:
 - + Radiation oncologists: 236
 - + Medical Physicists: 103
 - + Technicians: 231
- Nuclear medicine:
 - + Nuclear medicine physicians: 163
 - + Medical Physicist (nuclear medicine)s: 43
 - + Radiopharmacists: 29
 - + Nuclear Medicine technicians: 101
 - + Nuclear Medicine Nurses: 186

2. Achievements in diagnosis and treatment

➤ About the treatment:

Most modern techniques have been used routinely in Vietnam for the following fields: Diagnostic imaging with 3D, 4D color ultrasound devices; Multi-slides CT (64, 256, 320, 640 slides...); MRI 1.5 Tesla, 3.0 Tesla MRI, etc; Endoscopic with soft tube, endoscopic ultrasound etc; Laboratory testing: tumor markers in the blood, circulating tumors cells (CTCs) etc; Histopathology, hereditary: immunohistochemistry, gene mutations testing etc;

➤ About the treatment:

Majority of new treatment techniques and methods in the world have been applied in Vietnam. These include advanced surgery, robotic surgery, targeted therapy, endocrine therapy, photodynamic therapy, gene therapy, stem cell therapy., radioimmunotherapy, Intra-operative radiotherapy, PET/CT simulated in radiotherapy planning, radiotherapy for IMRT, SBRT, VMAT..., Gamma knife and Rotating gamma knife, Selective internal radiation therapy (SIRT), Radioactive seed implantation....

In the coming time, we are planning to apply more modern treatments for cancer patients such as Peptide Receptor Radionuclide Therapy - PRRT, Proton beam radiotherapy - PBRT, Neutron beam therapy -NBT, Boron neutron capture therapy - BNCT, Radionanomedicine,...

The Nuclear Medicine and Oncology Center, Bach Mai Hospital has successfully applied many modern techniques on par with other countries in the region and the world for the diagnosis and treatment of cancers and several other diseases. In particularly:

➤ **For diagnosis**

- PET/CT scans have been performed since 2008 to diagnose many diseases in the field of oncology, cardiology, and neurology.
- In cancer, PET/CT has been used in diagnosing primary, metastatic, recurrent and staging tumors, choosing the most optimal treatment for patients and evaluating response after treatment, ... Up to now, there have been more than 14,500 patients with lung cancer, laryngeal cancer, metastatic brain cancer, esophagus cancer, breast cancer, colorectal cancer, stomach cancer, Non Hodgkin lymphoma, Hodgkin... and 30 patients with dementia due to Alzheimer's have been taken PET/CT scan.
- Especially for the first time in Vietnam, PET/CT has been used to simulate radiation therapy planning for cancer patients with 3D radiotherapy, IMRT etc. Up to now, there have been more than 1,500 cancer patients (lung cancer, head and neck cancer, esophagus cancer, rectum cancer, ...) who were successfully applied for PET/CT simulation for radiotherapy planning.
- Application of 128-Slice Computed Tomography in simulating radiotherapy planning.
- Currently, 128-Slice CT has been used to simulate radiation planning for 6,000 cancer patients
- Application of SPECT technique in diagnosing cancer, endocrine, liver, kidney, brain, lung and cardiovascular diseases, more than 72,366 patients with cancer and some other diseases have been using SPECT techniques for diagnosis and follow-up, in which, 24000 patients have been using it for evaluation after treatment

➤ **For the treatment**

- Successfully applied PET/CT techniques to simulate radiotherapy planning with 3D and IMRT techniques for 1500 cancer patients (lung cancer, head and neck cancer, esophagus cancer, rectum cancer...). With higher treatment efficiency and safety, this technique significantly reduces complications and improves the quality of life for patients.
- Successfully applied radiosurgery with rotating gamma knife (Rotating gamma knife) for the treatment of more than 6000 patients with brain tumor and other cranial diseases. For the first time in Vietnam, after 10 years (from July 2007 up to now), radiosurgery with rotating gamma knife has proven to be a safe, effective, less complicated and short hospital admission treatment method. It is a suitable method of treatment for pediatric patients, elderly patients, patients who have recurrence after surgery and for tumors that are difficult or impossible to operate (brain stem ...).
- SIRT: Selective internal radiation therapy with radioactive microspheres ^{90}Y has been used to treat 90 primary liver cancer (HCC: Hepatocellular carcinoma) and liver metastatic cancer patients

- The Permanent radioactive seed implant with ^{125}I in has been successfully applied for treatment of 8 prostate cancers.
- Selective internal radiation therapies with ^{90}Y and radioactive seed implant with ^{125}I have been successfully applied for the first time in Vietnam with high treatment efficiency and safety, while improving the quality of life for patient.
- Targeted therapy by Radio Immuno Therapy (RIT), with Rituximab monoclonal antibodies attached to radioactive isotope ^{131}I , has been used to treat lymphoma patients. Non-Hodgkin malignant with recurrent, persistent condition after treatment. So far we have completed this labeled procedure and applied it in clinical treatment.
- Research on application of radioimmunoassay (RIA, IRMA) and radio pharmaceuticals for diagnosis and treatment of cancer and other diseases, including:
 - Determine the concentration of some hormones with very low levels of concentration such as: Growth hormone (GH), Cortisol, PTH, TSH, thyroid hormones (T3, T4, FT3, FT4), Thyroglobuline (Tg), anti- Tg, Osteocalcin, calcitonin, Insulin, ACTH, AFP, CEA... in normal human blood and some other cancers using radiofrequency quantitative techniques (RIA: Radioimmunoassay and IRMA: Immunoradiometric assay).
 - Treatment of differentiated thyroid carcinoma, toxic disseminated thyroid disease by radioactive iodine ^{131}I . Treatment of bone metastatic cancer, primary polycythemia with P-32...
 - Up to now, more than 70,000 test samples have been quantified using RIA and IRMA with high accuracy.
 - More than 3,000 patients with differentiated thyroid cancer and more than 2000 patients with toxic disseminated thyroid disease were successfully treated with ^{131}I . Thousands of patients were cured with this above isotopes radiation.
 - More than 500 bone metastatic cancer patients were treated with P-32 with high efficiency of analgesia, safety, and economy.
- Applied modern molecular biology techniques such as DNA sequencing, Next generation sequencing (NGS) sequencing, PCR hybrid molecular probe or real time PCR technique, production of Adipose-Derived Stem Cells, etc were employed to identify gene mutations in cancer, predict drug responsiveness in cancer patients etc with high reliability and accuracy.
 - 2353 EGFR mutation tests (in tissue and plasma samples) were performed for non-small cell lung cancer; KRAS genes: 670 cases, BRAF (479 cases), NRAS (338 cases) in colorectal cancer; BRAF gene (693 cases) in thyroid cancer; DPYD gene (338 cases); Sequence of NGS gene sequence (96 cases).
 - 3157 patients were tested for AFP, AFP-L3%, PIVKA-II for early detection of liver cancer. 55 patients with osteoarthritis were treated by stem cells from Adipose and Bone marrow derived Stem Cells.

Bức xạ ion hóa ứng dụng trong y tế chủ yếu trong 3 lĩnh vực Y học hạt nhân (YHHN), Điện quang và ung thư (xạ trị ung thư). Với sự tiến bộ của khoa học công nghệ, với sự ra đời của các thiết bị chẩn đoán và điều trị hiện đại các công nghệ bức xạ tiên tiến đã được áp dụng, đem lại nhiều lợi ích to lớn cả về ý nghĩa khoa học cũng như thực tiễn, đặc biệt là ứng dụng để chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư và một số bệnh lý khác tại Việt Nam.

I. THỰC TRẠNG VỀ ỨNG DỤNG BỨC XẠ ION HÓA TRONG LĨNH VỰC ĐIỆN QUANG, Y HỌC HẠT NHÂN VÀ UNG THƯ

A. Thực trạng về trang thiết bị và nhân lực chuyên ngành Điện quang, Y học hạt nhân và Xạ trị ung thư tại Việt Nam

1. Về thiết bị và sản xuất các dược chất phóng xạ

a. Điện quang: cả nước hiện có:

- Máy chụp XQ: 1381
- Máy CT: 1028
- Máy MRI: 456
- Máy chụp DSA: 18

b. Xạ trị: cho đến nay, cả nước ta đã có:

- Máy xạ trị Co-60: 5
- Máy xạ trị gia tốc: 56
- Xạ phẫu: 8 (bao gồm: 5 dao gamma, 2 Dao gamma quay, 01 Cyber knife)
- Máy xạ trị áp sát: 7 (bao gồm 5 máy xạ trị áp sát suất liều cao, 2 máy suất liều thấp)
- Xạ trị trong mô (IORT): 01.
- CT mô phỏng xạ trị: 41

c. Y học hạt nhân

➤ Về Y học hạt nhân chẩn đoán: cả nước hiện có:

- + SPECT: 25
- + SPECT/CT: 15
- + PET/CT: 12
- + PET/MRI: 0
- + Cyclotron: 5 (2 máy đang hoạt động).

➤ Về Y học hạt nhân điều trị:

- Hiện cả nước đã sử dụng nhiều đồng vị phóng xạ và dược chất phóng xạ để điều trị như: I-131, P-32, I-125 (cây hạt phóng xạ), Y-90... để điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, cường giáp trạng, bướu cổ đơn thuần, ung thư di căn xương, ung thư gan nguyên phát và thứ phát, ung thư tuyến tiền liệt...

- Hệ thống cấy hạt phóng xạ (Seed implantation) với I-125: 01,
- Hệ thống xạ trị trong chọn lọc (SIRT) với Y-90: 01
- Về Sản xuất và ứng dụng các dược chất phóng xạ trong chẩn đoán và điều trị:
 - Tất cả các cơ sở Y học hạt nhân trong cả nước đều đã ứng dụng hầu hết các đồng vị phóng xạ, các hợp chất đánh dấu thường quy đã có trên thế giới để chẩn đoán và điều trị bệnh. Nguồn dược chất phóng xạ (DCPX) này một phần đáng kể được sản xuất tại Lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt, phần còn lại phải nhập từ nước ngoài.
 - Hiện đang có nhu cầu rất lớn để sử dụng các dược chất phóng xạ mới cho chẩn đoán và điều trị bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân ung thư.

2. Về nhân lực

Tình hình nhân lực của cả 3 chuyên ngành: Điện quang, xạ trị ung thư, y học hạt nhân như sau:

a. Điện quang

- Bác sỹ Điện quang: 274
- Kỹ sư vật lý: 37
- Kỹ thuật viên: 443

b. Xạ trị ung thư:

- Bác sỹ xạ trị Ung bướu: 236
- Kỹ sư vật lý: 103
- Kỹ thuật viên xạ trị: 231

c. Y học hạt nhân:

- Bác sỹ YHHN: 163
- Kỹ sư vật lý (hạt nhân): 43
- Dược sỹ hóa dược phóng xạ: 29
- Kỹ thuật viên YHHN: 103
- Điều dưỡng YHHN: 160

3. Tình hình sản xuất và cung cấp dược chất phóng xạ và hợp chất đánh dấu ở Việt Nam:

+ *Về sản xuất thuốc phóng xạ:* Hiện chỉ có một lò phản ứng hạt nhân của Đà Lạt sản xuất được một số đồng vị phóng xạ: I-131, P-32, Tc-99m... và một số hợp chất đánh dấu. Năng lực sản xuất không đáp ứng đủ nhu cầu của các cơ sở YHHN và ung bướu trong cả nước.

+ *Về nhập khẩu thuốc phóng xạ:* Nhiều dược chất phóng xạ, hợp chất đánh dấu phải nhập từ nước ngoài mới đáp ứng được nhu cầu chẩn đoán và điều trị của các bệnh viện.

- Hiện chỉ có một công ty đủ điều kiện được Bộ Y tế cấp phép để nhập, phân phối, vận chuyển thuốc phóng xạ, do đó các cơ sở YHHN và Ung bướu gặp rất nhiều khó khăn và luôn thiếu thuốc phóng xạ cho chẩn đoán và điều trị.
- Các đồng vị phóng xạ, hợp chất đánh dấu (Thuốc phóng xạ) do Viện NCHN Đà Lạt đã hết hạn visa của Bộ Y tế Việt Nam.

+ *Về hoạt động của các máy gia tốc vòng (cyclotron) sản xuất đồng vị phóng xạ:* Hiện cả nước có 5 cyclotron, nhưng mới chỉ có 3 cyclotron đang hoạt động có giấy phép của Bộ Y tế. Còn 2 cyclotron chưa đi vào hoạt động do chưa đáp ứng được các yêu cầu của Bộ Y tế. Hiện 1 cyclotron đã hỏng tiếp. Như vậy, cả nước hiện chỉ còn 2 cyclotron hoạt động (1 ở Hà Nội 1 ở Đà Nẵng đang hoạt động).

B. So sánh tình trạng trang thiết bị và nhân lực ngành Y học hạt nhân Việt Nam và một số nước trong khu vực châu á.

1. Tình hình về nhân lực ngành Y học hạt nhân

Bảng 1: Tình hình nhân lực ngành Y học hạt nhân

	Dân số (triệu người)	Bác sĩ	Kỹ thuật viên	Kỹ sư	Dược sĩ hóa học phóng xạ	Nhân viên hóa học phóng xạ	Điều dưỡng	Khác
Việt Nam	94	163	101	43	29	N/A	160	N/A
Thái Lan	69	92	116	40	17	N/A	56	47
Singapore	5.6	7	13	N/A	N/A	N/A	12	11
Hàn Quốc	51.5	302	909	20	N/A	20	204	N/A
Nepal	28.9	6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Malaysia	31.6	47	62	58	30	N/A	N/A	N/A
Campuchia	14.7	2	N/A	3	1	N/A	N/A	N/A
Indonesia	255.5	61	74	12	22	N/A	N/A	N/A

Trong những năm gần đây, chuyên ngành Y học hạt nhân đã có những bước tiến nhanh, mạnh về nhân lực, bao gồm cả về bác sĩ YHHN, Kỹ sư vật lý hạt nhân, kỹ thuật viên... so với các nước trong khu vực

2. Tình hình trang thiết bị ngành Y học hạt nhân

	Số lượng cơ sở YHHN	Gamma	SPECT & SPECT/CT	PET & PET/CT	PET/MRI	Cyclotron
Việt Nam	28	06	40	12	0	05
Thái Lan	25	34	45	11	0	04
Hàn Quốc	N/A	250	50	176	4	34
Pakistan	49	105	10	07	N/A	N/A
Nepal	N/A	4	N/A	2	N/A	N/A
Sri Lanka	6	4	5	3	N/A	N/A
Myanmar	4	4	6	1	N/A	1
Mông Cổ	1	N/A	1	N/A	N/A	N/A
Malaysia	26	N/A	27	20	N/A	05
Campuchia	1	1	N/A	N/A	N/A	N/A
Indonesia	14	N/A	14	4	N/A	N/A

So với các nước trong khu vực thì trong những năm gần đây Việt Nam trở thành một trong những quốc gia có tốc độ phát triển các kỹ thuật YHHN chẩn đoán và điều trị nhanh nhất cả về số lượng và chủng loại các thiết bị.

II. MỘT SỐ TIẾN BỘ TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH UNG THƯ

1. Kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và kỹ thuật nội soi sinh thiết

Nhiều thiết bị chẩn đoán hình ảnh hiện đại đã có mặt ở Việt Nam để chẩn đoán, mô phỏng lập kế hoạch xạ trị, sàng lọc phát hiện sớm chính xác ung thư...



Máy CT 128 dãy để chẩn đoán và mô phỏng lập kế hoạch xạ trị (tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai)



Máy chụp cắt lớp (CT) 64 dãy

Nhiều kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh như CT đa lớp cắt (64 dãy, 128, 256, 320, 640 dãy...), MRI 1.5 Tesla, MRI 3.0 Tesla đã cho phép chẩn nhiều loại bệnh, đặc biệt với ung thư để giúp đánh giá tổn thương u (T), tình trạng hạch (N) và di căn xa. CT hay MRI định vị (navigation) thường là phương tiện hướng dẫn sinh thiết được sử dụng nhiều nhất, kể cả phẫu thuật sinh thiết định vị u não. Đối với các tạng có tính chất di động cao như gan, lách, mạc treo, ruột thì thường sử dụng siêu âm làm phương tiện dẫn đường bởi siêu âm có tính chất tạo ảnh theo thời gian thực (real-time imaging).

Kỹ thuật sinh thiết trong lòng (intraluminal biopsy) đã được áp dụng rộng rãi trong y học thực hành ở nhiều trung tâm y khoa lớn trên thế giới, bao gồm sinh thiết trong lòng mạch (như sinh thiết gan qua tĩnh mạch cảnh trong, sinh thiết thận qua tĩnh mạch chủ) và sinh thiết trong lòng đường bài xuất (như sinh thiết niêm mạc đường mật, sinh thiết niêm mạc niệu quản).

Đối với một số các cơ quan như tai mũi họng, dạ dày - thực quản - đại trực tràng thì sự tiến bộ của phương pháp nội soi ống mềm, siêu âm nội soi giúp xác định tổn thương ở giai đoạn sớm hơn và sinh thiết khối u tốt hơn. Thậm chí trong một số loại ung thư giai đoạn sớm, chỉ cần nội soi cắt bỏ khối u là đủ.

2. Hóa sinh miễn dịch

Xét nghiệm các chất chỉ điểm khối u trong máu: AFP, AFP-L3, PIVKA II, CEA, PSA, CA125, CA 72-4... là các xét nghiệm quen thuộc trong thực hành lâm sàng ung thư. Các chỉ số này có thể là giá trị quan trọng để sàng lọc, định hướng chẩn đoán hoặc theo dõi tiến triển bệnh (đáp ứng, tái phát hoặc di căn).

Xét nghiệm tìm tế bào u lưu hành trong hệ tuần hoàn (circulating tumour cells, CTCs) cũng giúp ích nhiều trong việc chẩn đoán ung thư. Qua một số lượng lớn các xét nghiệm lâm sàng sử dụng phương pháp này, người ta thấy sự xuất hiện của CTCs là một yếu tố tiên lượng

manh đối với thời gian sống thêm toàn bộ ở những bệnh nhân ung thư vú, đại trực tràng hay tuyến tiền liệt di căn...

3. Mô bệnh học, tế bào học, di truyền học

Sự phát triển của các chuyên ngành cận lâm sàng như mô bệnh học, tế bào học, di truyền học đã giúp việc điều trị bệnh ung thư tiến một bước tiến quan trọng trong việc lựa chọn bệnh nhân một cách chính xác nhất cho các phương pháp điều trị mới, tiến tới “điều trị theo từng cá thể” hay “điều trị cá thể hóa” (individualized treatment). Các kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch với một số chất chỉ điểm nhằm phát hiện, đánh giá tình trạng các thụ thể nội tiết: ER, PR, HER2/neu... Xét nghiệm đột biến gen: KRAS, NRAS, EGFR, BRAF... với kỹ thuật giải trình tự gen (DNA sequencing), hoặc PCR lai đầu dò phân tử hay kỹ thuật Scorpions ARMS (Amplification Refractory Mutation System). Chẳng hạn:

C. Đột biến EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor: Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì*)

Gen EGFR đóng vai trò quan trọng trong hoạt động chức năng phát triển và biệt hóa của tế bào. Đột biến EGFR dẫn đến tăng biểu hiện hoặc tăng cường hoạt động của EGFR được phát hiện trong nhiều loại bệnh ung thư trong đó có ung thư phổi. Xét nghiệm EGFR thường quy cho tất cả các bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn III và IV nhằm lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp nhất cho bệnh nhân.

Hiện nay, tại Trung tâm YHHN và UB, bệnh viện Bạch Mai đã thực hiện được xét nghiệm đột biến EGFR cả trên mẫu mô, hoặc trên mẫu huyết tương. Cụ thể, đã thực hiện được 2.353 xét nghiệm đột biến gen *EGFR* (trong mẫu mô và trong huyết tương) cho ung thư phổi không tế bào nhỏ.

D. Đột biến gen *KRAS* (*Kirsten ras oncogene*), *NRAS*, *BRAF*, *DPYD*...

Đột biến gen *KRAS* làm cho protein *KRAS* bị kích hoạt liên tục, do đó truyền tín hiệu mà không cần tín hiệu trung gian liên quan EGFR, tế bào vẫn tiếp tục tăng sinh, nhân lên... Ví dụ, tác dụng kháng u nhờ ức chế EGFR của Cetuximab (Erbix) bị bất hoạt khi *KRAS* đột biến, do đó Cetuximab không có chỉ định điều trị khi gen *Kras* bị đột biến...

Tại Trung tâm YHHN và UB, bệnh viện Bạch Mai đã có 670 bệnh nhân được xác định đột biến gen *KRAS*, *BRAF* (479 ca), *NRAS* (338 ca) trong ung thư đại trực tràng; gen *BRAF* (693 ca) trong ung thư tuyến giáp; gen *DPYD* (338 ca); Giải trình tự gen NGS (96 ca); 3.157 bệnh nhân đã được xét nghiệm AFP, AFP-L3%, PIVKA-II để phát hiện sớm ung thư gan.

E. Chuyển đoạn *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*)

Trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, các dạng chuyển đoạn *ALK* (thường gặp nhất là tạo gen dung hợp *EML4-ALK*) được phát hiện bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch hoặc lai huỳnh quang tại chỗ (FISH). Các thuốc crizotinib, ceritinib, alectinib... đã được FDA phê duyệt điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có chuyển đoạn *ALK*.

4. Các xét nghiệm sinh học đánh giá PD-1 (programmed cell death), PD-L1, PD-L2...

- PD-1, CTLA-4 là thụ thể trên bề mặt lympho T.
- PD-L1, PD-L2 có ở tế bào ung thư gắn với PD-1 sẽ ức chế hoạt động chức năng của lympho T, làm cho các tế bào ung thư “trốn thoát” khỏi hệ miễn dịch.

Chẳng hạn, xét nghiệm PD-L1 có giá trị định hướng điều trị và tiên đoán kết quả điều trị trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa khi sử dụng liệu pháp miễn dịch. Nghiên cứu quốc tế Mystic (Việt Nam có tham gia) cho thấy, sự bộc lộ PD-L1 càng cao thì đáp ứng với liệu pháp miễn dịch càng lớn...

5. Xác định nồng độ một số nội tiết tố bằng kỹ thuật định lượng miễn dịch phóng xạ (RIA: Radioimmunoassay và IRMA: Immunoradiometric assay)

Xác định nồng độ một số nội tiết tố có nồng độ rất thấp như: Growth hormone (GH), Cortisol, PTH, TSH, các hormone tuyến giáp (T3, T4, FT3, FT4), Thyroglobuline (Tg), anti-Tg, Osteocalcin, calcitonin, Insulin, ACTH, AFP, CEA... trong máu người bình thường và một số loại ung thư khác bằng kỹ thuật định lượng miễn dịch phóng xạ (RIA: Radioimmunoassay và IRMA: Immunoradiometric assay).

Đến nay, Trung tâm YHHN và UB, bệnh viện Bạch Mai đã thực hiện được hơn 90.000 mẫu xét nghiệm được định lượng bằng phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ (RIA và IRMA) với độ chính xác cao.

6. Y học hạt nhân chẩn đoán và kỹ thuật ghi hình tích hợp (Hybrid imaging)

Trong thời gian qua, nhiều thiết bị chụp cắt lớp vi tính đa dãy (Multi Slides Computed Tomography: MSCT), máy chụp cộng hưởng (Magnetic Resonance Imaging: MRI)... thế hệ mới đã ra đời, tạo ra được các hình ảnh với độ chính xác, độ phân giải cao. Nhiều tiến bộ của các phương tiện ghi hình, đặc biệt là ghi hình tích hợp (Hybrid Imaging) như PET/CT, SPECT/CT, PET/MRI đã được tạo ra, đóng một vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán sớm, xác định đúng giai đoạn bệnh và giúp lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu nhất cho người bệnh nhằm kéo dài thời gian sống thêm trong khi nâng cao chất lượng cuộc sống.

Kỹ thuật ghi hình tích hợp (Hybrid imaging)

Với sự phát triển không ngừng của các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và y học hạt nhân giúp tăng chất lượng bệnh: các bệnh ung thư, tim mạch, thần kinh, cơ xương khớp...

Các máy CT (cắt lớp vi tính) đa lớp cắt: 64, 128, 256, 320 dãy, các máy MRI (cộng hưởng từ) 1,5 Tesla, 3,0 Tesla cho phép chẩn đoán bệnh chính xác hơn với hình ảnh cấu trúc rõ nét.

Sự phát triển của Y học hạt nhân cũng đóng góp không nhỏ trong việc chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư. Các máy ghi hình Y học hạt nhân: SPECT (Chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon: Single photon emission computerized tomography), PET (Chụp cắt lớp phát xạ positron: Positron emission tomography) cho hình ảnh chuyển hoá của các tế bào trong cơ quan cần ghi hình. Việc tích hợp SPECT hoặc PET với CT hoặc MRI trong cùng một hệ thống máy chụp, trong 1 lần ghi hình cho bệnh nhân cung cấp cả thông tin về cấu trúc và thông tin về chức năng của cơ quan cần ghi hình. Các hệ thống ghi hình tích hợp (hybrid imaging) như SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI đang trở thành công cụ thiết yếu quan trọng cho ngành ung bướu, tim mạch, thần kinh... Lợi ích của việc ghi hình kết hợp là do CT (hay MRI) cung cấp hình ảnh cấu trúc giải phẫu rõ nét, còn PET: cung cấp hình ảnh tổn thương ở giai đoạn rất sớm, ở mức độ tế bào, mức độ phân tử. Do đó PET/CT hoặc PET/MRI cho hình ảnh kết hợp đồng thời và chồng gộp trong một lần chụp với các ưu điểm của cả CT/MRI và PET, từ đó giúp chẩn đoán bệnh ở giai

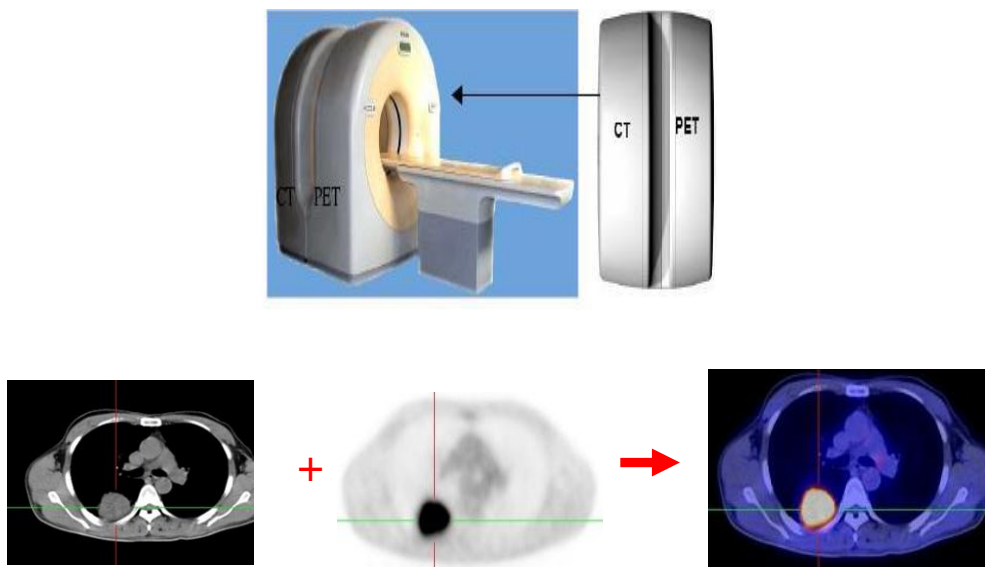
đoạn rất sớm, chính xác, tăng độ nhạy, độ đặc hiệu của kỹ thuật PET/CT, PET/MRI, nhờ có được đồng thời hình ảnh cấu trúc giải phẫu rõ nét của CT/MRI và hình ảnh chức năng chuyển hoá ở giai đoạn sớm của PET. PET/CT có giá trị đặc biệt trong ung thư, như: Chẩn đoán u nguyên phát, hướng dẫn sinh thiết; Phát hiện di căn, đánh giá giai đoạn; Dự báo đáp ứng điều trị; Đánh giá đáp ứng điều trị; Phát hiện tái phát, di căn sau điều trị, Mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

a. SPECT

Tại bệnh viện Bạch Mai, kỹ thuật SPECT đã được ứng dụng trong chẩn đoán ung thư, các bệnh nội tiết, gan, thận, não, phổi, tim mạch. Đến nay đã có hơn 72.366 bệnh nhân ung thư và một số bệnh khác được sử dụng kỹ thuật chụp SPECT để chẩn đoán và theo dõi, đánh giá sau điều trị cho 24.000 bệnh nhân.

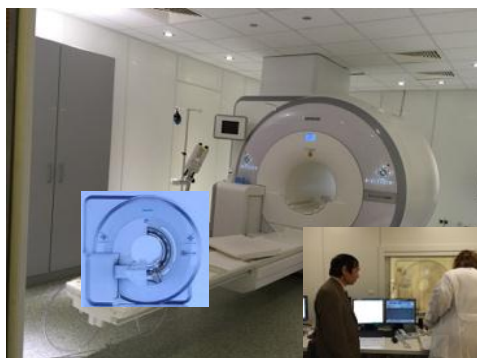
b. PET/CT

- Tại Việt Nam, kỹ thuật chụp PET/CT được thực hiện từ năm 2008 để chẩn đoán một số loại bệnh trong các lĩnh vực ung thư, tim mạch, thần kinh.



Tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, bệnh viện Bạch Mai PET/CT đã được ứng dụng để: Chẩn đoán u nguyên phát; Phát hiện di căn, tái phát sau điều trị; Phân loại giai đoạn; Giúp lựa chọn phương pháp điều trị chính xác và tối ưu; Dự báo đáp ứng điều trị; Đánh giá đáp ứng điều trị; Đặc biệt là mô phỏng lập kế hoạch xạ trị; Hướng dẫn sinh thiết. Cho đến nay, đã được thực hiện cho hơn 14.500 bệnh nhân ung thư ung thư phổi, hạ họng thanh quản, ung thư não di căn, thực quản, vú, đại trực tràng, dạ dày, Non Hodgkin lymphoma, Hodgkin... và 30 bệnh nhân sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer bằng kỹ thuật PET/CT.

c. PET/MRI



Máy PET/MRI

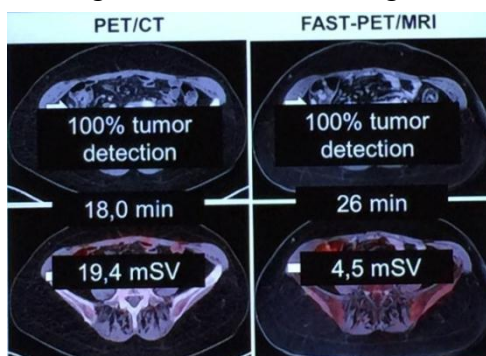
Sự ra đời của PET/CT đã giúp rất nhiều cho nhà lâm sàng trong lĩnh vực ung thư, tim mạch, thần kinh... Tuy nhiên PET/CT vẫn còn tồn tại một số nhược điểm. Chính sự ra đời của PET/MRI đã giúp khắc phục được các nhược điểm của PET/CT.

So với PET/CT thì PET/MRI có thêm các ưu điểm sau:

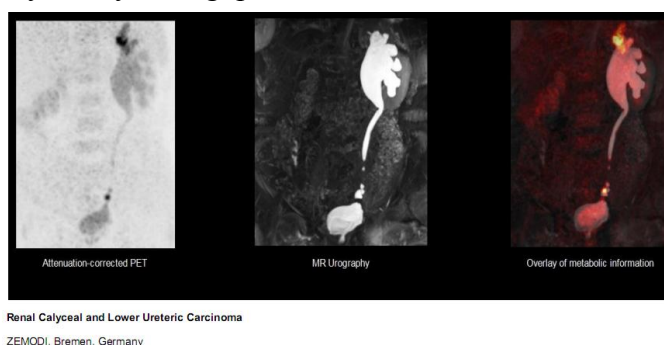
- Với PET/CT: Phải chụp CT trước, sau đó mới chụp PET, nên đôi khi hình ảnh không được trùng khớp (do bệnh nhân di chuyển tư thế). Với PET/MRI: thu nhận cả hình ảnh PET và MRI cùng một lúc nên chồng chập hình ảnh rõ nét, nên không bị lệch hình.
- Liều được chất phóng xạ tiêm vào cơ thể người bệnh thấp hơn so với PET/CT (giảm được 1/2 liều DCPX) mà hình ảnh thu được rõ nét hơn nhờ hệ thống PET/MRI có các detector thu nhận tín hiệu tốt và khoảng cách giữa các detector và cơ thể bệnh nhân gần hơn
- Hệ thống MRI 3.0 Tesla do đó thu được hình ảnh MRI rõ nét: cung cấp hình ảnh các cơ quan, cấu trúc tốt hơn
- Đánh giá các tổn thương vùng đầu mặt cổ, sọ não, mô mềm, vú, gan, thận tiết niệu, xương khớp... tốt hơn so với PET/CT
- Giảm được Artifact so với PET/CT đặc biệt là vùng vai, xương đùi...
- Đánh giá bệnh lý tim mạch, thần kinh - sọ não tốt hơn

Vì vậy PET/MRI thường được chỉ định trong:

- + Thần kinh: đột quỵ, sa sút trí tuệ, Parkinson, động kinh...
- + Ung thư: não, đầu cổ, vú, gan, tiền liệt tuyến, tuỷ xương, phụ khoa...



So sánh liều bức xạ bệnh nhân phải nhận giữa PET/CT và PET/MRI



PET/MRI: Ung thư đài thận cực trên và 1/3 dưới niệu quản

7. Ghi hình miễn dịch phóng xạ (Radioimmunosctigraphy: RIS)

Nguyên lý: Dùng kháng thể đơn dòng (KTĐD) đã được đánh dấu đồng vị phóng xạ (ĐVPX) phát tia gamma (γ), positron... để kết hợp với kháng nguyên (KN) tương ứng có ở tế bào

ung thư và tạo ra phức hợp (KN- KTĐĐ*). Sau đó, khối u sẽ trở thành nguồn phát tia phóng xạ và giúp ta ghi được hình ảnh của khối ung thư đặc hiệu. Nhiều loại ĐVPX được dùng trong RIS: ^{131}I , ^{123}I , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{18}F ... RIS giúp phát hiện các khối u ác tính tại chỗ và di căn, đánh giá hiệu quả điều trị, tái phát, là cơ sở để tính liều điều trị cho RIT

Ghi hình RIS với SPECT, SPECT/CT và với PET hay PET/CT được gọi là ghi hình miễn dịch PET (immuno-PET).

- Ghi hình miễn dịch (RIS) và Immuno-PET, PET/CT: Có độ nhạy và độ đặc hiệu cao vì phối hợp được:
 - + *Độ đặc hiệu cao của phản ứng miễn dịch (KTĐĐ-KN)*
 - + *Tính chính xác của phép đo phóng xạ (KTĐĐ đánh dấu phóng xạ).*
- RIS là kỹ thuật ghi hình có độ chính xác cao, ở mức độ phân tử, mức độ tế bào

III. MỘT SỐ TIẾN BỘ TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Các phương pháp điều trị ung thư hiện nay vẫn bao gồm ba phương pháp điều trị chính: phẫu thuật - hóa chất - xạ trị. Ngoài ra còn có các phương pháp mới như điều trị trúng đích, điều trị nội tiết, quang động học (photodynamic therapy), gen trị liệu (gene therapy), điều trị tế bào gốc (stem cell therapy), điều trị miễn dịch và điều trị miễn dịch phóng xạ (Radioimmuno therapy, RIT), xạ trị, xạ phẫu, điều trị bằng bức xạ proton, điều trị bằng ion nặng,...

Các tiến bộ trong điều trị nội khoa ung thư đã đưa tới khả năng kiểm soát bệnh toàn thân tốt hơn. Hóa chất hỗ trợ và điều trị nội tiết trở thành một phần quan trọng của điều trị và đã mang lại lợi ích đáng kể về thời gian sống thêm ở các bệnh nhân ung thư vú, đại tràng và phổi... Gần đây nhất với sự phát triển của các điều trị sinh học phân tử trúng đích, điều trị miễn dịch với hiệu quả điều trị cao, giảm tác dụng phụ so với điều trị hóa chất truyền thống đã tạo ra một xu hướng mới trong cuộc chiến chống lại căn bệnh ác tính này.

Có thể tóm tắt một số tiến bộ của các phương pháp điều trị ung thư như sau:

- Phẫu thuật: Phẫu thuật nội soi, phẫu thuật dưới hỗ trợ của hình ảnh (video), phẫu thuật robot...
- Xạ trị: Xạ trị 3D, xạ trị điều biến liều (intensity modulated radiation therapy: IMRT), xạ trị điều biến thể tích (*volumetric modulated arc therapy: VMAT*)..., xạ phẫu, mô phỏng xạ trị bằng PET/CT, xạ trị trong mổ (*Intraoperative Radiotherapy: IORT*), xạ trị trong chọn lọc (*Selective Internal Radiotherapy – SIRT*) với hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y , cấy hạt phóng xạ với ^{125}I , (*Permanent radioactive seeds implant*), xạ trị bằng thụ thể peptid gắn đồng vị phóng xạ (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy: PRRT*), xạ trị bằng ion nặng (*heavy ion*)...
- Hóa trị: thuốc hóa chất thế hệ mới (nano), các phương pháp đưa thuốc vào tận khối u (nút mạch bằng hóa chất), các phức đồ phối hợp hóa chất, điều trị hỗ trợ và tân hỗ trợ, kết hợp với thuốc điều trị đích, điều trị miễn dịch và các phương pháp khác.
- Điều trị cá thể hóa hay điều trị theo từng cá nhân: kháng thể đơn dòng, thuốc phân tử nhỏ, miễn dịch, miễn dịch phóng xạ, vắc xin trong điều trị bệnh ung thư.

Dưới đây là một số thông tin chi tiết về tiến bộ trong điều trị ung thư:

1. Một số tiến bộ trong phẫu thuật ung thư

Phẫu thuật ung thư là một trong những lĩnh vực phát triển nhanh chóng trong những thập kỷ vừa qua và có nhiều thay đổi đáng kể. Từ chỗ quan niệm đầu thế kỷ XX là cố gắng mổ cắt bỏ càng nhiều càng tốt, ở mức tối đa mà cơ thể bệnh nhân có thể chịu được để có thể kiểm soát được bệnh mà điều này dẫn tới các can thiệp quá mức và không cần thiết ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân cũng như ảnh hưởng của các biến chứng, di chứng sau mổ. Cho đến những năm 90 của thế kỷ trước khi các nhà khoa học phát hiện ra ảnh hưởng của di căn xa thì quan niệm ngược lại đã xuất hiện. Tức là các nhà phẫu thuật cố gắng tìm được phương pháp can thiệp tối thiểu nhất mà vẫn đảm bảo hiệu quả điều trị và tăng chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Các phương thức phẫu thuật mới nhất là phẫu thuật nội soi (laparoscopic) hay phẫu thuật dưới hỗ trợ của video (video-assisted surgery) và phẫu thuật robot (robotic surgery)... Các phương pháp này đều nhờ vào cuộc cách mạng công nghệ, cho phép bác sỹ phẫu thuật tiếp cận được các khoang trong cơ thể và phẫu thuật ở bên trong nhờ sử dụng các thiết bị chuyên dụng chính xác.

2. Một số tiến bộ trong điều trị hóa chất

a. Hóa trị liệu truyền thống:

Nhờ có hóa chất mà kết quả điều trị bệnh ung thư đã cải thiện một cách đáng kể, tuy nhiên vẫn còn nhiều loại ung thư rất khó kiểm soát, kháng với điều trị, dễ tái phát. Bên cạnh đó tác dụng phụ của hóa chất còn khá lớn, ảnh hưởng nặng nề đến cuộc sống của bệnh nhân. Chính vì vậy việc nghiên cứu các thuốc hóa chất mới sử dụng các công nghệ mới như công nghệ nano giúp đưa thuốc vào tế bào ung thư một cách chọn lọc hơn (Doxil là các hạt liposome chứa doxorubicin, DaunoXome chứa daunorubicin) hay phát triển các thuốc làm giảm tác dụng phụ của hóa chất (dexrazoxane (Zinecard®) bảo vệ tim, amifostine (Ethyol®) bảo vệ thận, và mesna bảo vệ bàng quang), hoặc các thuốc truyền cùng nhằm giảm tỷ lệ kháng thuốc sẽ giúp tăng hiệu quả của điều trị hóa chất. Các nghiên cứu lâm sàng cũng tập trung nhiều vào việc tìm ra các phác đồ kết hợp và liều lượng điều trị tối ưu của thuốc hóa chất cho từng loại ung thư.

b. Hóa trị Metronimic

Hóa trị liệu hiện vẫn đang là biện pháp điều trị chính yếu, căn bản và phổ biến đối với các bệnh ung thư khối đặc đã có di căn. Các thuốc gây độc tế bào thường được sử dụng với liều hóa trị chuẩn (maximum tolerated dose - MTD) để đạt được hiệu quả điều trị cao nhất. Việc sử dụng thuốc theo hóa trị chuẩn không cho phép sử dụng thuốc điều trị liên tục mà đòi hỏi phải có những khoảng thời gian ngừng thuốc để giúp cơ thể phục hồi khỏi các tác dụng phụ. Tại các khoảng thời gian ngừng thuốc điều trị sẽ tạo điều kiện cho khối u có điều kiện để tăng sinh mạch máu nuôi khối u và hình thành quá trình kháng thuốc dẫn đến giảm hiệu quả của các thuốc gây độc tế bào làm ảnh hưởng tới thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) và sống còn toàn bộ (OS). Tuy nhiên việc phương pháp sử dụng thuốc hóa trị theo hóa trị chuẩn là một quan điểm được thiết lập từ hơn nửa thế kỷ trước.

Hóa trị metronomic là một thuật ngữ lần đầu tiên được Hanahan đưa ra vào năm 2000, là phương pháp sử dụng các thuốc gây độc tế bào khác với hóa trị chuẩn (MTD). Hóa trị metronomic là phương pháp sử dụng thuốc liều thấp thường xuyên trong thời gian dài mà không ngắt quãng so với hóa trị chuẩn. Mục tiêu ban đầu của hóa trị metronomic là nhằm vào cơ chế kháng tăng sinh mạch máu của khối u (anti-angiogenesis), ngày nay các nghiên cứu đã cho thấy

hóa trị metronomic ngoài cơ chế kháng sinh mạch thì còn liên quan đến nhiều cơ chế khác như: điều biến quá trình miễn dịch giúp hệ thống miễn dịch của cơ thể nhận diện và tiêu diệt các tế bào ung thư cũng như tác động trực tiếp lên khối u thông qua ức chế sự tăng sinh các tế bào mầm của khối u...

Phương thức sử dụng hóa trị metronomic có thể giúp cải thiện các chỉ số điều trị của các thuốc thông qua việc thiết lập sự cân bằng giữa tác dụng điều trị và độc tính của thuốc, do đó cho phép kéo dài thời gian trị liệu. Với những trường hợp ung thư khối đặc có di căn như ung thư vú thì việc thời gian điều trị dài hơn sẽ giúp làm tăng thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) cũng như sống còn toàn bộ (OS). Với kết quả như vậy thì độc tính và chất lượng sống là các yếu tố được quan tâm hàng đầu trong việc quyết định lựa chọn các thuốc cũng như phương pháp dùng thuốc để điều trị. Do đó hóa trị metronomic là một lựa chọn tối ưu giúp giảm mức độ độc tính thậm chí là không có độc tính, là điều kiện thiết yếu giúp cho việc phục hồi các mô lành như phục hồi tủy xương. Hơn thế nữa, việc sử dụng thuốc thường xuyên liên tục trong hóa trị metronomic cho thấy các thuốc sử dụng đường uống là lựa chọn phù hợp nhất trong việc mang lại sự thuận tiện cho bệnh nhân cũng như việc đánh giá kết quả điều trị một cách hữu hiệu hơn.

3. Điều trị cá thể hóa hay điều trị theo từng cá nhân

Điều trị cá thể hóa tức là sử dụng các thông tin về kiểu hình gen và sinh học khối u để đưa ra các chiến lược phòng ngừa, sàng lọc, và điều trị bệnh hiệu quả hơn và ít tác dụng phụ hơn so với điều trị chuẩn hiện nay. Các chiến lược điều trị sẽ được điều chỉnh cho phù hợp nhất với từng người bệnh. Một kế hoạch sàng lọc và điều trị cá thể hóa bao gồm các nội dung: (1) xác định nguy cơ người bệnh có khả năng bị ung thư và xây dựng các chiến lược hạ thấp nguy cơ. (2) Đưa ra điều trị phù hợp nhất. (3) Tiên lượng khả năng tái phát.

3.1. Điều trị đích

Điều trị đích trong ung thư là phương pháp sử dụng các thuốc được tạo ra nhằm tác động vào các phân tử đặc hiệu cần thiết cho sự phát triển của khối u và tiến triển của bệnh. Điều trị hóa chất truyền thống thường tiêu diệt cả các tế bào bình thường phân chia nhiều như các tế bào sinh dục,... Mục tiêu chính của điều trị đích là tiêu diệt ung thư một cách chính xác hơn và ít tác dụng vào các tế bào lành hơn. Có hai nhóm thuốc điều trị đích cơ bản: (1) Các kháng thể đơn dòng (KTĐD) tác động và ức chế ngoài màng tế bào- là những thuốc sinh học thường, hay bắt đầu bằng đuôi “mab” – *Monoclonal AntiBody*. Các KTĐD có hậu tố thêm vào chỉ ra nguồn gốc của hợp chất: chẳng hạn như: ximab, zumab, mumab. (2) Các thuốc phân tử nhỏ ức chế trong màng tế bào - là những thuốc hóa học, thường hay bắt đầu bằng đuôi “nib”. Cả hai loại trên đều có tên đệm (tên giữa) mô tả đích của phân tử; ví dụ đối với kháng thể đơn dòng có chữ “-ci-” tức là đích thuộc hệ tuần hoàn và có chữ “-tu-” khi đích là khối u, đối với thuốc phân tử nhỏ khi có chữ “-tin-” thì thuộc loại ức chế men tyrosine kinase và “-zom-” dành cho các chất ức chế proteasome. Phần đầu của tên là tiền tố mà chỉ dành cho một tác nhân duy nhất.

KT đơn dòng gắn vào tế bào ung thư có thể làm cho tế bào ung thư dễ bị phát hiện bởi hệ thống miễn dịch, ngăn chặn, ức chế quá trình phát triển. Ngăn chặn, ức chế hình thành các mạch máu mới. Là chất mang để đưa hạt nhân phóng xạ đến các tế bào ung thư.

KT đơn dòng có kích thước nhỏ nên dễ dàng xâm nhập vào các mô, tổ chức. FDA đã chấp thuận cho rất nhiều các thuốc điều trị đích được sử dụng trong điều trị ung thư và rất nhiều

loại khác hiện đang được tiến hành các thử nghiệm lâm sàng với vai trò điều trị đơn độc hay phối hợp với các phương pháp khác.

3.2. Điều trị miễn dịch sinh học

Điều trị miễn dịch là một xu hướng mới có nhiều hứa hẹn trong điều trị ung thư. Nguyên lý của liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư đó là: các tế bào lympho T của hệ miễn dịch trong cơ thể có khả năng tiêu diệt tế bào ung thư, tuy nhiên các “điểm kiểm soát miễn dịch” (immune checkpoint) trên một số tế bào ung thư như CTLA-4 và PD-L1 có khả năng giúp các tế bào này thoát khỏi sự tiêu diệt của tế bào T. Vì vậy, nếu ức chế hoạt động của CTLA-4 và PD-L1 có thể làm tăng khả năng nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư của các lympho T. Hiện nay, FDA đã chấp thuận một số thuốc điều trị miễn dịch trong bệnh UTPKTBN giai đoạn tiến xa, ung thư hắc tố..., các thuốc này được xếp vào 3 nhóm chính theo cơ chế tác dụng: các kháng thể kháng PD-1 như Nivolumab, Pembrolizumab; kháng thể kháng PD-L1 như Durvalumab, Atezolizumab, Avelumab; kháng thể kháng CTLA-4 như Ipilimumab, Tremelimumab.

3.3. Vaccine (Vaccine) điều trị ung thư

Hiện nay, nhiều loại vaccine điều trị đã được nghiên cứu và đưa vào ứng dụng trong lâm sàng. Năm 2010, FDA công nhận vaccine Sipuleucel-T (Provenge) trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng nội tiết, di căn giai đoạn muộn.

Gần đây, các nhà khoa học Cuba và Argentina công bố hai loại vaccine điều trị ung thư phổi là CIMAvax EGF và Racotumomab (Vaxira). CIMAvax EGF gồm hai protein trong đó có EGF (yếu tố phát triển biểu bì), vaccine này kích thích đáp ứng miễn dịch của cơ thể sinh ra kháng thể có khả năng nhận ra và bắt lấy EGF làm giảm EGF trong máu và chậm thời gian phát triển của khối u. Tuy nhiên, dữ liệu nghiên cứu về hai loại vaccine này mới chỉ giới hạn ở trong Cuba và Argentina và cần có thêm kết quả của các nghiên cứu đa trung tâm, đa quốc gia khác để chứng minh khả năng của hai loại vaccine này.

4. Điều trị miễn dịch phóng xạ (RIT) trong ung thư

4.1. Nguyên lý

RIT (Radioimmunotherapy) là phương pháp dựa trên nguyên lý của phản ứng miễn dịch đặc hiệu: Sử dụng kháng thể đơn dòng đã được đánh dấu đồng vị phóng xạ phát tia beta, alpha để gắn đặc hiệu vào kháng nguyên (TB ung thư). Từ đó (1) Cung cấp liều bức xạ thích hợp và tự tìm đến để tiêu diệt khối u một cách chọn lọc [*nhờ vào sự dẫn đường của các kháng thể đơn dòng đã được đánh dấu phóng xạ gắn đặc hiệu vào khối u (kháng nguyên)*]. (2) Làm tập trung một các chọn lọc năng lượng bức xạ vào khối u, nhưng lại làm giảm rõ rệt liều bức xạ cho các tổ chức xung quanh khác, đặc biệt là những cơ quan nhạy với bức xạ như cơ quan tạo máu...

4.2. Cơ chế tác dụng

RIT phối hợp đồng thời 2 cơ chế tác động lên tổ chức u ác tính:

- Cơ chế tác động của KTĐD: gây chết tế bào theo chương trình, gây độc qua trung gian TB phụ thuộc KT, gây độc TB phụ thuộc bỏ thể, ức chế tăng sinh mạch, chẹn thụ thể...
- Năng lượng bức xạ của tia (β , α ...) có tác dụng làm: Chết, phá hủy, ức chế, kìm hãm,... các tế bào ác tính cũng như làm xơ hóa, ức chế sự phát triển... các mạch máu trong khối u ác tính...

Các tia bức xạ của các ĐVPX đã được gắn vào KTĐD nhưng không làm tổn hại đến bề mặt của các kháng thể này. Do đó có thể tập trung năng lượng bức xạ rất cao, chọn lọc vào từng tế bào u và tổ chức u để tiêu diệt trực tiếp tế bào đích, nhưng lại giảm thiểu tối đa liều chiếu xạ vào các tổ chức lành xung quanh (an toàn). Như vậy, tế bào ung thư cùng lúc bị tiêu diệt, ức chế... một cách chọn lọc bởi KTĐD và năng lượng của các tia bức xạ. Đây còn gọi là phương pháp điều trị trúng đích “kép”.

Các hạt nhân phóng xạ hiện đang dùng cho RIT: ^{131}I , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{125}I , ^{67}Ga phát bức xạ α , β và các hạt điện tử năng lượng thấp. Quãng chạy tối đa trong tổ chức (mm) là từ 0,02 đến 12,0. Thời gian bán hủy từ 1-193 giờ.

Một số dạng liên hợp miễn dịch đã được FDA chấp thuận như ^{90}Y - Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) (2002) và ^{90}Y gắn với tiuxetan (một dẫn xuất của glycine), sau đó kết nối với mảnh Fc của kháng thể nhắm trúng CD20 trong điều trị U lympho ác tính không Hodgkin; Tositumomab và ^{131}I -Toximumab nhắm trúng CD33 trong điều trị bạch cầu cấp dòng tủy.

Năm 2012, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu bệnh viện Bạch Mai đã nghiệm thu đề tài cấp Nhà nước về Rituximab gắn với ^{131}I trong điều trị u lympho ác tính Non Hodgkin có CD 20 dương tính, bước đầu cho thấy chất lượng phức hợp miễn dịch khá tốt và Việt Nam hoàn toàn có thể làm chủ công nghệ này.

5. Một số tiến bộ trong xạ trị ung thư

Xạ trị là một trong các phương pháp điều trị thiết yếu để đạt được kiểm soát tại chỗ. Sự phát triển của kỹ thuật đã giúp nâng xạ trị từ hai chiều (mô phỏng bằng phim Xquang) lên ba chiều (mô phỏng tái tạo nhờ CT, mới nhất là mô phỏng với PET/CT) và gần đây là xạ trị điều biến liều (IMRT). Xạ trị dưới hướng dẫn của hình ảnh, xạ trị định vị thân, xạ phẫu định vị, xạ trị điều biến thể tích quay... là một vài tiến bộ trong lĩnh vực xạ trị mới xuất hiện trong thập kỷ vừa qua.

Xạ trị áp sát và xạ trị trong mổ là những phương thức tiếp cận mới đầy hứa hẹn cho phép đưa bức xạ trong thời gian ngắn hay thậm chí là trong quá trình phẫu thuật, từ đó làm giảm việc mở rộng trường chiếu (giảm bức xạ lên các cơ quan lành xung quanh) và điều trị tập trung trong một lần (giảm thời gian điều trị) từ đó làm tăng chất lượng sống của bệnh nhân (kiểm soát bệnh tốt mà ít tác dụng phụ, thời gian nằm viện ngắn, khả năng phục hồi tốt hơn).

5.1. Kỹ thuật PET/CT mô phỏng lập kế hoạch xạ trị

Việc xác định chính xác thể tích điều trị (target volume) luôn là mục tiêu đặc biệt quan trọng quyết định chất lượng của xạ trị. Để mô phỏng lại khối u trong cơ thể bệnh nhân và xác định được các thể tích đích: thể tích khối u thô (GTV), thể tích đích lâm sàng CTV, thể tích điều trị PTV người ta có thể dùng CT mô phỏng tạo ra hình ảnh không gian 3 chiều. Kỹ thuật này phổ biến tại đa số các cơ sở xạ trị, tốt hơn mô phỏng bằng Xquang. Tuy nhiên, hạn chế của kỹ thuật là:

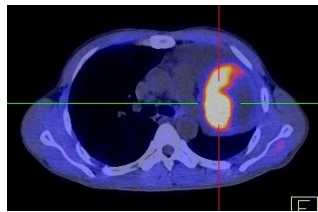
- Với khối u
 - + U đồng tỷ trọng rất khó xác định ranh giới giữa u và tổ chức lành trên CT: K vòm, K thực quản...
 - + U kèm theo xẹp tổ chức lành: K phổi...

- + U kích thước nhỏ khó hoặc không thể xác định được trên CT
- Với hạch: CT phát hiện di căn hạch chưa cao (75%); PET/CT phát hiện di căn hạch sớm, cao hơn (94%); đặc biệt hạch nhỏ.

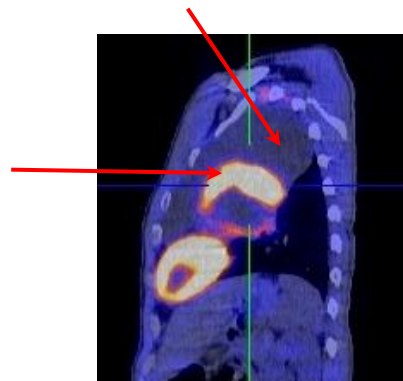
Chính vì vậy kỹ thuật mô phỏng với PET/CT: có tất cả hình ảnh CT và PET giúp khắc phục được các nhược điểm CT mô phỏng; phát hiện tổn thương ở mức phân tử, độ chính xác cao, có khả năng xác định mật độ tế bào ung thư cũng như vùng khối u thiếu oxy (là vùng kháng với tia xạ) giúp phân bố liều xạ tốt hơn (chỉ định xạ bổ sung liều cho vùng khối u thiếu oxy). Ngoài ra PET/CT mô phỏng còn giúp phân biệt chính xác tổ chức lành (ví dụ như vùng xẹp phổi và khối u) từ đó tránh tia xạ quá mức vào tổ chức lành, thể tích đích sinh học (BTV) xác định nhờ PET/CT giúp giảm thể tích xạ trị, giảm biến chứng. Kỹ thuật PET/CT mô phỏng đã được tiến hành ở một số nước phát triển: Mỹ, Đức, Ý, Úc...



Trên CT: Không phân biệt được u và tổ chức phổi xẹp



Trên PET/CT: dễ dàng xác định U và phổi xẹp



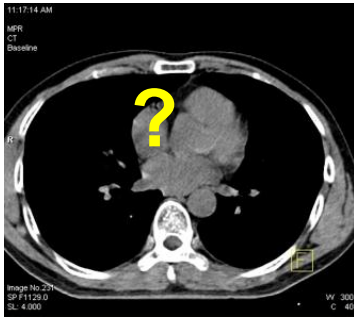
Giá trị của hình ảnh PET/CT trong mô phỏng lập kế hoạch xạ trị

- Tháng 8/2009 Trung tâm YHHN – Ung bướu BV Bạch Mai là nơi đầu tiên ứng dụng thành công kỹ thuật PET/CT mô phỏng cho lập kế hoạch xạ trị gia tốc (3D và IMRT: xạ trị điều biến liều). Đến nay đã có hơn 1500 bệnh nhân ung thư (phổi, đầu mặt cổ, thực quản, trực tràng...) đã được mô phỏng lập kế hoạch xạ trị với hình ảnh PET/CT với hiệu quả điều trị cao, an toàn, giảm rõ rệt biến chứng, nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư.
- Ngoài ra, tại Trung tâm YHHN – Ung bướu BV Bạch Mai, cũng đã ứng dụng thành công CT 128 dãy để mô phỏng lập kế hoạch xạ trị. Hiện đã có 6.000 bệnh nhân ung thư đã được sử dụng CT 128 dãy để mô phỏng lập kế hoạch xạ trị ung thư.

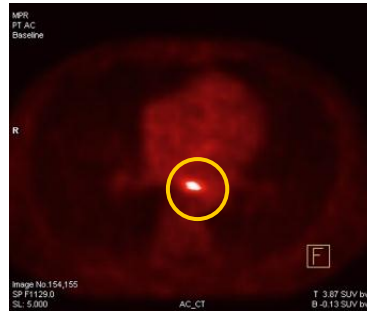
Ca lâm sàng bệnh nhân ung thư thực quản được mô phỏng bằng PET/CT để xạ trị IMRT

Bệnh nhân nam, 47 tuổi. Được chẩn đoán là ung thư thực quản 1/3 giữa, T1NoMo. Bệnh nhân từ chối phẫu thuật.

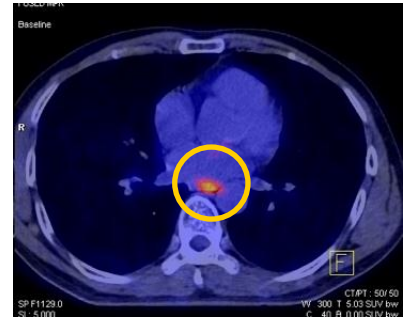
Bệnh nhân được tiến hành hoá xạ trị đồng thời với kỹ thuật xạ trị điều biến liều IMRT, có sử dụng hình ảnh PET/CT để mô phỏng lập kế hoạch xạ trị với 7 trường chiếu, 54 segments, liều 55Gy.



Trên CT không thể phát hiện được tổn thương.



Trên PET: phát hiện tổn thương tăng hấp thu FDG với $maxSUV = 5,7$.



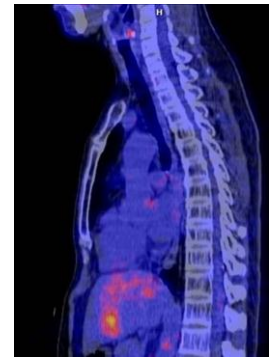
Dễ dàng lập kế hoạch xạ trị trên PET/CT.



Khối u



Sau điều trị: ăn uống bình thường, không phát hiện còn tổn thương trên PET/CT



Hình ảnh PET/CT trước và sau điều trị của bệnh nhân ung thư thực quản được mô phỏng lập kế hoạch xạ trị bằng PET/CT tại bệnh viện Bạch Mai

5.2. Xạ phẫu (Radiosurgery): Dao gamma (Gamma Knife) và Dao gamma quay (Rotating Gamma Knife)

Khái niệm xạ phẫu lần đầu tiên được đưa ra bởi GS Lars Leksell, cha đẻ của Dao Gamma cổ điển.

Nguyên lý của xạ phẫu bằng dao gamma quay: Các chùm tia bức xạ rất mạnh của ^{60}Co được hội tụ và khu trú một cách chính xác vào vùng khối u hoặc vùng não bệnh lý. Các chùm tia

bức xạ này vừa hội tụ vừa được quay trên các quỹ đạo khác nhau, vì vậy khối u và vùng tổn thương sẽ được nhận liều bức xạ cao nhất, nhưng các tổ chức não lành xung quanh khối u chỉ bị nhận một liều bức xạ thấp.

Hệ thống xạ phẫu dao Gamma quay sử dụng 30 nguồn phóng xạ ^{60}Co quay quanh đầu bệnh nhân có tổng hoạt độ phóng xạ là 6.000Ci hội tụ chính xác tại điểm tổn thương với độ lệch vị trí $<0,1\text{mm}$. Tác động bức xạ bề gãy cấu trúc AND gây chết tế bào, làm phồng tế bào nội mô dẫn đến tắc mạch hay xơ hóa tổ chức. Trong khi đó dao gamma cổ điển sử dụng 201 nguồn ^{60}Co cố định, nên xạ phẫu bằng dao gamma quay là phương pháp an toàn hơn, giảm được tối đa liều tới tổ chức não lành xung quanh và có thể chỉ định cho những bệnh nhân cao tuổi hoặc trẻ tuổi hơn. Dao gamma quay đặc biệt ưu việt hơn dao gamma cổ điển đối với những khối u ở vị trí sâu và nguy hiểm như u thân não

Xạ phẫu dao gamma quay là một trong những phương pháp điều trị hiệu quả u não và một số bệnh lý sọ não

Cải thiện nhanh triệu chứng lâm sàng và kiểm soát tốt tổn thương

Có thể tiến hành điều trị cho những bệnh nhân có nhiều khối u cùng một lúc hoặc thực hiện xạ phẫu lần 2, lần 3 cho bệnh nhân mà ít ảnh hưởng tới chỉ số toàn trạng người bệnh.

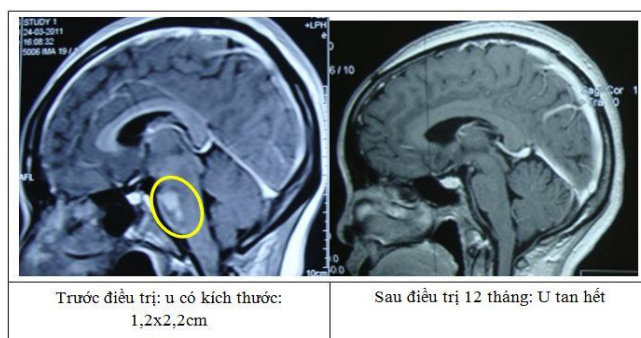
Thời gian xạ phẫu ngắn, thời gian nằm viện ngắn, hiệu quả kinh tế cao, thao tác kỹ thuật lập trình trên hệ thống phần mềm máy tính chuyên biệt đảm bảo độ chính xác cao, đặc biệt có hệ thống kiểm tra trước khi xạ phẫu nên rất an toàn cho người bệnh.

Chỉ định của xạ phẫu bằng dao gamma quay cho các trường hợp sau:

<ul style="list-style-type: none"> - Bệnh lý + Dị dạng động - tĩnh mạch não (AVM) + U máu thể hang + Đau dây V 	<ul style="list-style-type: none"> - U ác tính + Tổn thương di căn não + U thần kinh đệm: U sao bào, u sao bào giảm biệt hóa, u nguyên bào thần kinh đệm, u thần kinh đệm ít nhánh, u màng não thất, u nguyên tủy bào, u sao bào lông... + U sọ hầu, một số u khác.
<ul style="list-style-type: none"> - Khối u lành tính + U dây VIII + U màng não + U tuyến yên + Các u dây thần kinh khác + U nguyên bào mạch máu 	

Tháng 7/2007, lần đầu tiên tại Việt Nam, hệ thống xạ phẫu Dao Gamma quay (Rotating gamma knife) được lắp đặt tại trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, bệnh viện Bạch Mai và cho đến nay đã điều cho 6000 bệnh nhân u não và một số bệnh lý sọ não.

Kết quả điều trị cho thấy: Đây là phương pháp điều trị an toàn, hiệu quả, ít biến chứng, thời gian nằm viện ngắn, thích hợp cho các bệnh nhân nhỏ tuổi, lớn tuổi, tái phát sau phẫu thuật, các khối u ở vị trí khó hoặc không thể phẫu thuật được (thân não,...), nâng cao được chất lượng cuộc sống, ít tác dụng phụ.



Ca lâm sàng - u thần kinh đệm thân não được xạ phẫu bằng dao gamma quay

Bệnh nhân: Nhữ Thị N. Q., 14 t, vào viện vì đau đầu, sụp mi mắt, lác trong. MRI sọ não: U cầu não (anaplastic astrocytoma) kích thước 2,2x1,2cm. Bệnh nhân được chỉ định xạ phẫu bằng dao gamma quay với liều 14Gy. Sau 12 tháng khối u tan hết, đau đầu giảm, bệnh nhân hết sụp mi.

5.3. Cây hạt phóng xạ điều trị ung thư tuyến tiền liệt (Permanent radioactive seeds implant)

Cây hạt phóng xạ điều trị ung thư là phương pháp xạ trị sử dụng các hạt phóng xạ ^{125}I kích thước nhỏ 4,5x0,8 mm, phát tia gamma năng lượng 35keV, cấy vào trong tổ chức khối u, có tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư tại chỗ mà không hoặc ảnh hưởng rất ít tới mô lành xung quanh. Bức xạ gamma mềm chỉ gây nên hiệu quả sinh học trong phạm vi vài mm của các mô bệnh xung quanh và không gây tổn thương các mô lành. Ưu điểm nổi bật của kỹ thuật này là tạo ra liều hấp thụ khá cao cho mô bệnh (HDR) mà không chiếu xạ cho mô lành. Các đồng vị phóng xạ (ĐVPX) có thời gian bán rã không quá ngắn và không quá dài (60 ngày đối với ^{125}I) nên có thể để lại các hạt phóng xạ mà không cần lấy ra sau khi cấy hạt phóng xạ vào. Các đo đạc chi tiết cho thấy thời gian chiếu xạ tại mô bệnh kéo dài khoảng 6 tháng vừa đủ cho hiệu quả điều trị.

Các hạt ^{125}I được cấy trực tiếp vào khối u trong tuyến tiền liệt, tác dụng tiêu diệt khối u mà không ảnh hưởng đến các cơ quan lành xung quanh như bàng quang, trực tràng, giảm biến chứng cho bệnh nhân, giữ được chức năng sinh lý.

Tại Việt Nam, kỹ thuật cấy hạt phóng xạ lần đầu tiên được triển khai thành công tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu bệnh viện Bạch Mai. Đã điều trị được cho 8 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt với hiệu quả cao, khả năng kiểm soát bệnh tốt, an toàn, rất ít hoặc không xuất hiện các biến chứng của

Ca lâm sàng bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được điều trị bằng kỹ thuật cấy hạt phóng xạ với ^{125}I tại Bệnh viện Bạch Mai

Bệnh nhân Trần T. H., nam, 64 tuổi

Bệnh nhân có khối u tuyến tiền liệt, được làm siêu âm, chụp MRI tiểu khung phát hiện có khối u tuyến tiền liệt, tuyến to khoảng 25g. Khối u tuyến tiền liệt chưa xâm lấn túi tinh.

Bệnh nhân được sinh thiết qua đường trực tràng.

Kết quả chẩn đoán mô bệnh học là: Ung thư biểu mô tuyến, điểm Gleason 6.

Bệnh nhân được hội chẩn và có chỉ định điều trị bằng phương pháp cấy hạt phóng xạ ^{125}I , tổng liều ^{125}I : 145Gy.

Hình ảnh khối u tuyến tiền liệt liệt ranh giới rõ, bắt thuốc mạnh trên phim chụp MRI



Hình ảnh hạt phóng xạ ^{125}I sau khi cấy trên phim chụp XQ



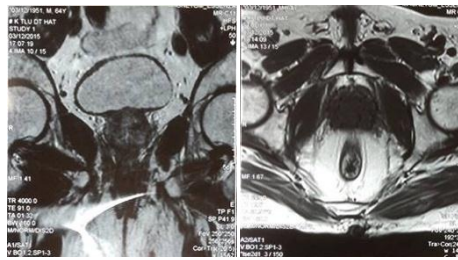
Hình ảnh hạt phóng xạ ^{125}I được kiểm tra sau khi cấy trên phim chụp MRI

Sau 1 tháng điều trị

Bệnh nhân sinh hoạt bình thường, tiểu tiện tốt, chức năng sinh dục tốt, xét nghiệm PSA: 3,4ng/ml (trong giới hạn bình thường).

Sau 7 tháng điều trị

- + Bệnh nhân có thể trạng tốt, đi tiểu bình thường, chức năng sinh dục không giảm so với trước điều trị, không đi ngoài ra máu, mọi sinh hoạt trở về bình thường. Chất lượng cuộc sống tốt.
- + Nồng độ PSA toàn phần tiếp tục giảm xuống còn 0,91ng/ml, PSA tự do 0,15ng/ml, đều ở trong giới hạn bình thường.



Hình ảnh chụp MRI sau 7 tháng điều trị: Không thấy khối bất thường trên hình ảnh MRI tiểu khung

Hiện nay sau 4 năm, bệnh nhân vẫn sinh hoạt làm việc bình thường, chất lượng cuộc sống tốt.

5.4. Xạ trị trong chọn lọc (SIRT: selective internal radiation therapy) bằng hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y điều trị ung thư gan nguyên phát (HCC: Hepatocellular carcinoma) và ung thư di căn vào gan

Ung thư gan nguyên phát hay ung thư biểu mô tế bào gan là khối u xuất phát từ tế bào nhu mô gan. Tại Việt Nam ung thư gan đứng thứ 2 về tỉ lệ mắc và thứ nhất về tỉ lệ tử vong. Các khối u trong gan được nuôi dưỡng bởi các nhánh động mạch gan (90%) và tĩnh mạch cửa (10%). Phương pháp xạ trị trong chọn lọc bằng hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y trong ung thư gan và ung thư di căn gan là phương pháp can thiệp qua đường động mạch gan nhằm đưa các hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y (có kích thước 20-40 micromet) vào động mạch nuôi khối u. Các hạt vi cầu này sẽ đi vào các nhánh động mạch nhỏ khắp trong khối u gây tắc mạch. Khối u sẽ bị tiêu diệt theo hai cơ chế: giảm nuôi dưỡng u và bức xạ beta năng lượng 0,93MeV được phát ra từ đồng vị phóng xạ ^{90}Y gắn trên các hạt vi cầu sẽ tiêu diệt các tế bào ung thư và làm giảm thể tích hoặc tiêu hoàn toàn khối u gan mà rất ít ảnh hưởng đến tổ chức lành xung quanh.

Phương pháp xạ trị trong chọn lọc bằng hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y là kỹ thuật cao đã được áp dụng tại một số nước phát triển trong thời gian gần đây, mang lại hiệu quả trong điều trị ung thư gan, ung thư di căn vào gan, ung thư đường mật trong gan, các khối u nội tiết.

Tại Việt Nam từ năm 2013, kỹ thuật SIRT được triển khai tại hai bệnh viện: Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện 108.

Đến nay, tại bệnh viện Bạch Mai đã điều trị cho 90 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát (HCC: Hepatocellular carcinoma) và ung thư di căn vào gan bằng kỹ thuật xạ trị trong chọn lọc (SIRT: Selective internal radiation therapy) với hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y . Kết quả điều trị cho thấy đây là phương pháp điều trị an toàn, hiệu quả cho các trường hợp ung thư gan nguyên phát hoặc di căn vào gan, rất thích hợp chác trường hợp thất bại với nút mạch, tái phát sau mổ hoặc không thể phẫu thuật được, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh.

Ca lâm sàng: bệnh nhân ung thư gan nguyên phát được điều trị bằng kỹ thuật xạ trị trong chọn lọc với ^{90}Y tại bệnh viện Bạch Mai

Bệnh nhân Nguyễn Văn C., nam, 68 tuổi. Chẩn đoán: Ung thư gan nguyên phát, giai đoạn B/ Viêm gan B. Xạ trị trong chọn lọc bằng hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y liều 1,13GBq.

TRƯỚC ĐIỀU TRỊ



U gan: 62x58mm, tăng sinh mạch

Giá trị AFP: 29,36ng/ml

Hình ảnh CT ổ bụng trước và sau điều trị nút mạch bằng hạt vi cầu phóng xạ

SAU ĐIỀU TRỊ ^{90}Y 6 THÁNG



U gan: 30x20mm, không tăng sinh mạch.

Giá trị AFP: 3,1ng/ml

Ca lâm sàng: bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn vào gan được điều trị bằng kỹ thuật xạ trị trong chọn lọc với ^{90}Y và hóa chất tại bệnh viện Bạch Mai

Bệnh nhân: Nguyễn Đình Tr. Nam, 49 tuổi. Chẩn đoán: Ung thư đại tràng di căn gan, giai đoạn IV. Xạ trị trong chọn lọc bằng vi cầu phóng xạ ^{90}Y liều 2.05GBq + FOLFOX4.

TRƯỚC ĐIỀU TRỊ

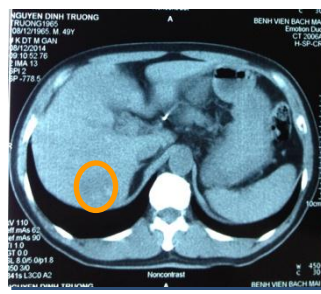


Ugan: 7,0x8,6cm, tăng sinh mạch

Giá trị CEA: 1.000ng/ml

Hình ảnh CT gan trước và sau điều trị bằng hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y

SAU ĐIỀU TRỊ ^{90}Y +FOLFOX4 6 THÁNG



U gan 3,0x3,5cm, giảm tăng sinh mạch.

Giá trị CEA: 40ng/ml

5.5. Điều trị ung thư và một số bệnh lý khác bằng các đồng vị phóng xạ và một số dược chất phóng xạ (thuốc phóng xạ)

Điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa, bệnh bướu tuyến giáp lan tỏa nhiễm độc bằng iốt phóng xạ ^{131}I . Điều trị ung thư di căn xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát bằng ^{32}P ...

- + Đã có hơn 3.600 bệnh nhân Ung thư tuyến giáp thể biệt hoá và hơn 2.500 bệnh nhân bệnh bướu tuyến giáp lan tỏa nhiễm độc (Basedow) được điều trị thành công bằng ^{131}I . Đã có hàng nghìn bệnh nhân đã được chữa khỏi bằng các đồng vị phóng xạ nói trên.
- + Hơn 1.000 bệnh nhân ung thư di căn xương đã được điều trị giảm đau bằng ^{32}P với hiệu quả giảm đau cao, an toàn, kinh tế, nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư.

5.6. Xạ trị định vị thân (Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) or Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT))

Là phương pháp xạ trị hiện đại phân liều lớn với độ chính xác cao và thiết bị cố định thân chuẩn. Liều bức xạ tại khối u rất cao ($\text{BED} > 100\text{Gy}$) sẽ hủy hoại khối u như một cuộc phẫu thuật. Xạ trị định vị thân trong bệnh ung thư được áp dụng khi khối u có kích thước nhỏ, còn khu trú như ung thư phổi, gan... (kích thước u dưới 5cm), chưa có di căn hạch mà bệnh nhân có chống chỉ định phẫu thuật, tuổi cao, hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật. Các nghiên cứu cho thấy, SABR là phương pháp không xâm nhập, an toàn, có hiệu quả điều trị cao tương đương với phẫu thuật giai đoạn sớm. Ngoài ra, SABR còn điều trị hiệu quả cho các trường hợp di căn gan, phổi đơn độc. Liều bức xạ thường dùng là 45-60Gy, chia làm 3-4 fractions.

5.7. Xạ trị trong mổ (IntraOperative RadioTherapy: IORT)

Kỹ thuật xạ trị trong phẫu thuật hay trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT) còn được gọi là xạ trị trong mổ trúng đích (Targeted Intraoperative Radiation Therapy: TARGIT) thực chất là một loại xạ trị áp sát với các tia X năng lượng thấp và khả năng xuyên sâu vào mô kém nên chỉ có tác dụng tại chỗ không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng rất ít tới mô lành xung quanh. Đó chính là cơ sở khoa học của kỹ thuật IORT.

IORT là kỹ thuật không xâm lấn, dễ chịu đựng hơn so với các loại hình xạ trị khác, áp dụng cho từng cá thể và làm tăng độ chính xác trúng đích. Giảm thời gian hoặc không cần phải xạ chiếu ngoài hỗ trợ sau mổ, giảm tác dụng ngoại ý lên cơ quan lành, tiết kiệm chi phí cho người bệnh, giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, đảm bảo tính thẩm mỹ. Tăng khả năng xạ trị thích hợp cho từng bệnh nhân.

IORT được sử dụng ở Mỹ từ năm 1999, đến nay >80 cơ sở trên khắp các châu lục ứng dụng kỹ thuật này. Đã có trên 100 bài báo về lâm sàng với hàng ngàn bệnh nhân được công bố về kết quả điều trị cũng như lợi ích mang lại. Có thể áp dụng IORT cho nhiều loại ung thư như: Ung thư: Vú, Trực tràng, Tử cung, Phổi, Bàng quang, Di căn xương, cột sống, ung thư phần mềm, u lympho ác tính...

5.8. Xạ trị áp sát (Brachytherapy)

Xạ trị áp sát là phương pháp đặt nguồn đồng vị phóng xạ áp sát vị trí cần điều trị. Xạ trị áp sát giúp nâng liều bức xạ cao hơn ở một số vị trí trong cơ thể, thời gian xạ trị áp sát thường ngắn hơn so với xạ trị chiếu ngoài. Xạ trị áp sát là phương pháp xạ trị rất khu trú, liều xạ được đưa tới vùng chiếu xạ bằng một hoặc nhiều nguồn kín.

Ưu điểm:

- + Giảm liều chiếu xạ vào vùng xung quanh khối u, tăng liều xạ trị tại khối u và có thể kiểm soát liều xạ tại các cấu trúc xung quanh khối u.
- + Thời gian điều trị ngắn nên sẽ ngăn ngừa quá trình tái nhân lên của tế bào ung thư.

Nhược điểm

Liều xạ trị trong một lần điều trị cao nên nếu có bất kỳ một sai sót nào trong quá trình điều trị đều có thể dẫn đến những nguy hiểm cho các mô lành. Do đó việc xác định chính xác liều xạ trị, cơ quan cần xạ trị là một việc vô cùng quan trọng.

5.9. Điều trị phóng xạ thụ thể peptid (Peptide Receptor Radionuclide Therapy – PRRT)

Điều trị phóng xạ thụ thể peptid (Peptide Receptor Radionuclide Therapy – PRRT) là kỹ thuật sử dụng đồng vị phóng xạ gắn với peptid, phức hợp này thông qua thụ thể peptid trên bề mặt tế bào u đi vào trong tế bào khối u và tiêu diệt tế bào. Phương pháp này chỉ định cho các khối u nội tiết không còn khả năng phẫu thuật, có hình ảnh chụp thể hiện tăng biểu hiện thụ thể somatostatin (SSTR). Thuốc phóng xạ là ^{111}In -octreotide, ^{90}Y -DOTA, ^{90}Y -DOTATOC, ^{177}Lu -DOTATE,... đã được nghiên cứu và ứng dụng trong điều trị phóng xạ thụ thể peptid trên thế giới, mang lại hiệu quả cao.

5.10. Các dược chất phóng xạ phát tia alpha trong điều trị (targeted alpha therapy – TAT)

Bên cạnh các đồng vị phóng xạ phát tia beta được sử dụng rộng rãi trong điều trị y học hạt nhân như ^{131}I (điều trị basedow, ung thư tuyến giáp thể biệt hoá, các khối u nội tiết...), ^{32}P (điều trị bệnh đa hồng cầu nguyên phát, điều trị giảm đau do ung thư di căn xương...), ^{90}Y -octreotide (điều trị u thần kinh nội tiết), ^{90}Y -ibritumomab (điều trị u lympho ác tính không Hodgkin), các đồng vị phóng xạ phát tia alpha chứng minh được hiệu quả cao và đầy triển vọng trong điều trị bệnh như: ^{223}Ra (điều trị ung thư di căn xương), ^{177}Lu -octreotide (điều trị u nguyên bào thần kinh), ^{213}Bi -cDTPA (điều trị u hắc tố)... Tia alpha với ưu điểm có mức năng lượng cao, quãng chạy ngắn trong mô (50-100 μm), làm tổn thương DNA tế bào, tiêu diệt tế bào u và không ảnh hưởng đến các tế bào lành xung quanh. Hướng phát triển đầy hứa hẹn trong tương lai là sự kết hợp giữa các đồng vị phóng xạ phát tia alpha với các nanobodies giúp tăng hiệu quả điều trị các khối u đặc hiệu hơn.

5.11. Xạ trị proton (Proton beam radiotherapy - PBRT)

Bệnh nhân đầu tiên được xạ trị proton từ năm 1955. Năm 1988 Cục Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration – FDA) đã phê duyệt xạ trị proton cho bệnh nhân ung thư. Cho đến nay, hơn 90.000 người trên toàn thế giới đã được xạ trị proton tại các trung tâm ở châu Âu, châu Á và Hoa Kỳ.

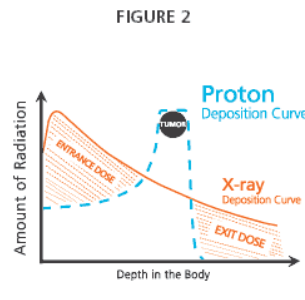
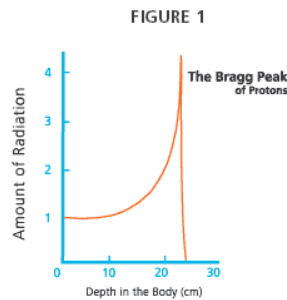


Máy xạ trị Proton

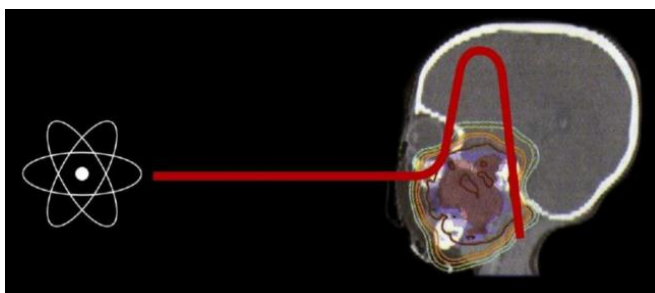
Xạ trị proton hay xạ trị bằng hạt nặng (proton therapy hoặc proton beam therapy) là kỹ thuật xạ trị sử dụng các hạt nặng như proton H^+ , C^{12} , He^4_2 tiêu diệt tế bào khối u.

Một proton là một hạt tích điện dương và là một phần của một nguyên tử, các đơn vị cơ bản của tất cả các nguyên tố hóa học, chẳng hạn như hydro hay oxy. Khi ở mức năng lượng cao, proton có thể tiêu diệt tế bào ung thư. Xạ trị proton là một phương pháp rất hiệu quả để xạ trị các khối u. Nó phá các hủy tế bào ung thư bằng cách ngăn chặn không cho chúng phân đôi và tăng trưởng, cũng giống như xạ trị truyền thống sử dụng năng lượng tia X...

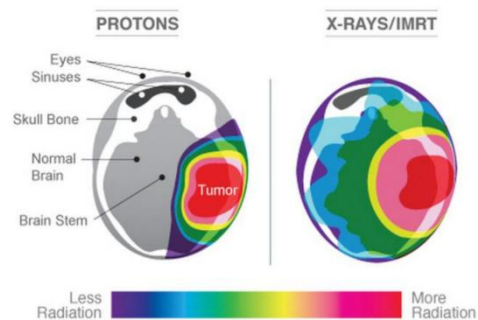
Sự khác biệt giữa hai phương pháp điều trị là xạ trị proton có khả năng hướng chùm tia bức xạ rất chính xác vào khối u và chiếu trực tiếp vào trong khối u đó, rồi dừng lại ngay tại khối u. Trong khi đó, xạ trị truyền thống (xạ trị gia tốc...) thì chùm tia bức xạ sau khi đi qua khối u thì vẫn tiếp tục đi xuyên qua các mô lành ở đằng sau khối u, phá hủy những tế bào lành này. Điều này là do tia X là sóng điện từ, không có khối lượng, cũng không có điện tích, nên có thể thâm nhập và đi xuyên qua mô. Trong khi đó, proton có một khối lượng (mặc dù cực nhỏ) và có điện tích, nên có thể tập trung bức xạ ở độ sâu chính xác tại ngay khối u. Vì vậy xạ trị proton cho phép bệnh nhân nhận liều bức xạ rất cao tại khối u, nên hiệu quả điều trị cao hơn, nhưng đồng thời lại giảm tổn thương tối đa cho các mô lành xung quanh khối u.



So sánh tính ưu việt của xạ trị proton so với xạ trị truyền thống



Hình trên cho thấy: Xạ trị proton giúp tập trung chùm tia bức xạ cao nhất và chính xác vào khối u, nhưng giảm thấp tối đa liều bức xạ trước khi đến khối u và giảm ngay và dừng lại sau khi đi qua khối u.



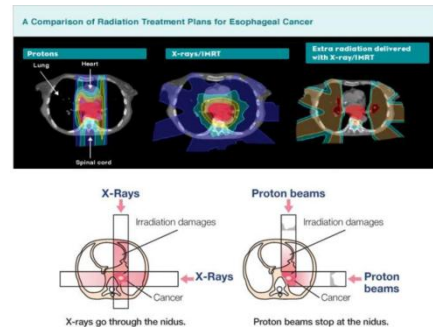
Hình trên cho thấy các vùng của não khi tiếp xúc với bức xạ khi xạ trị. Hình bên trái cho thấy điều trị proton thì liều bức xạ chỉ tập trung chính vào khối u (tumor), trong khi xạ trị truyền thống (xạ trị gia tốc...) thì trường chiếu lan tỏa ra cả nhu mô não, mắt, mũi và thân não (hình bên phải)

So sánh lợi ích của xạ trị proton với xạ trị truyền thống (LINAC...):

- Chiếu bức xạ vào khối u và các tế bào ung thư với độ chính xác cao
- Giảm nguy cơ phá hủy tới các tổ chức lành
- Ít có những tác dụng phụ, cả trước mắt và lâu dài.
- Cải thiện chất lượng cuộc sống trong và sau khi điều trị
- Giảm khả năng tái phát sau xạ trị
- Có thể chỉ định xạ trị proton với các khối u tái phát sau xạ trị
- Thích hợp và có hiệu quả đối với bệnh nhân ung thư là người lớn và trẻ em



Xạ trị proton cho ung thư mắt ở trẻ em



Xạ trị proton cho bệnh nhân ung thư thực quản có hiệu quả điều trị cao và an toàn, ít biến chứng hơn so với xạ trị truyền thống

Tóm lại: Ưu điểm của xạ trị bằng hạt nặng là (1) tập trung liều bức xạ tại khối u rất cao, (2) độ chính xác cao, (3) liều bức xạ đối với các cơ quan lành rất thấp (hình 1), (4) có thể thực hiện được để điều trị các khối u sâu, các khối u được bao bọc bởi các cơ quan lành rất nhạy cảm với bức xạ xung quanh như u não, ung thư xoang sàng, u trung thất, ung thư phổi, ung thư gan, ung thư tuyến tiền liệt... Điều trị ung thư bằng ion nặng đang mở ra bước tiến mới trong xạ trị ung thư. Khả năng tiêu diệt tế bào ung thư mạnh hơn 2, 3 lần so với phương pháp xạ trị thông thường nên ưu thế đặc biệt với các khối u kháng bức xạ.

Nhược điểm: là hệ thống xạ trị hiện đại đắt tiền, đặc biệt là giá thành bảo trì, bảo dưỡng hàng năm rất cao...

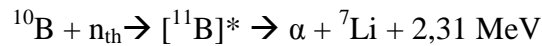
5.12. Xạ trị bằng hạt neutron (Neutron beam therapy - NBT)

Xạ trị bằng hạt neutron là kỹ thuật xạ trị có ưu thế hơn xạ trị thông thường là (1) giảm yếu tố tăng cường oxy, (2) giảm hoặc mất khả năng sửa chữa của tế bào sau khi bị tổn thương, (3) ít biến đổi độ nhạy trong chu kỳ phân bào của tế bào. Hạt neutron được sinh ra từ máy gia tốc hạt (particle accelerator). Neutron được sử dụng chủ yếu để điều trị ung thư tuyến nước bọt, sarcoma mô mềm, ung thư phổi, tụy, đại tràng, thận và ung thư tuyến tiền liệt.

5.13. Xạ trị kích hoạt bằng neutron (Boron neutron capture therapy – BNCT)

Là phương pháp xạ trị được sử dụng chủ yếu điều trị các khối u não. Bệnh nhân trước khi điều trị được tiêm (uống) thuốc chứa boron (^{10}B). ^{10}B sẽ được các tế bào khối u bắt giữ. Bệnh nhân sẽ được chiếu xạ bằng hạt neutron. Các hạt neutron nhiệt gây phân rã hạt nhân ^{10}B thành

hai hạt năng lượng cao là helium và lithium) tiêu diệt tế bào u mà không gây ảnh hưởng đến nhu mô lành xung quanh.



Bên cạnh đó, ghi hình PET (^{18}F -BPA-PET) có thể giúp đánh giá sự tập trung boron trong khối u trước khi điều trị

5.14. Y học phóng xạ nano (Radionanomedicine)

Đây là một hướng đi rất mới trên thế giới hiện nay, sử dụng các thuốc có kích thước nano (1-100nm) được đánh dấu phóng xạ ứng dụng trong chẩn đoán, theo dõi, điều trị, phòng bệnh. So với các thuốc trọng lượng phân tử thấp truyền thống, các thuốc nano đánh dấu phóng xạ này mang nhiều ưu điểm về dược động học, vượt được các hàng rào sinh học và có thể tập trung tại mô đích cho chất lượng ghi hình chẩn đoán cũng như hiệu quả điều trị cao. Đây là một hướng đi rất hứa hẹn trong chẩn đoán và điều trị nhiều bệnh lý đặc biệt là các ung thư. Hiện nay, nhiều nghiên cứu vẫn đang được tiến hành với để phát triển kỹ thuật cũng như chứng minh hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp này.

KẾT LUẬN

Ngày nay việc chẩn đoán và điều trị bệnh đặc biệt với ung thư yêu cầu sự kết hợp của nhiều chuyên khoa như: chẩn đoán hình ảnh, y học hạt nhân, giải phẫu bệnh, sinh hóa, miễn dịch, phẫu thuật, xạ trị, nội khoa, ... để đạt được kết quả tốt nhất cho người bệnh. Trong tương lai các kỹ thuật ứng dụng công nghệ bức xạ tiên tiến như PET/MRI, điều trị miễn dịch phóng xạ, xạ trị sử dụng proton và ion nặng, xạ trị kích hoạt neutron, sử dụng các dược chất phóng xạ mới trong chẩn đoán và đặc biệt trong điều trị... sẽ sớm được nghiên cứu áp dụng tại nước ta.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Felipe A (2017), Intraoperative irradiation: precision medicine for quality cancer control promotion, *Radiation oncology* 2017, doi.org/10.1186/s13014-017-0764-5
2. Francesco G, Lisa B et al (2011), EANM procedure guidelines for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, DOI 10.1007/s00259-011-1812-2.
3. Mai Trong Khoa và CS (2019). Đánh giá kết quả điều trị 5600 bệnh nhân u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, bệnh viện Bạch Mai. *Y học thực hành*, số 1 (1088), 2019, tr: 62-69.
4. IAEA 2016: Boron Neutron Capture Therapy Back in Limelight After Successful Trials, iaea.org
5. Hidekazu K (2014), Radioimmunotherapy: A Specific Treatment Protocol for Cancer by Cytotoxic Radioisotopes Conjugated to Antibodies, *The Scientific World Journal*, Volume 2014 (2014), Article ID 492061 [doi10.1155/2014/492061](https://doi.org/10.1155/2014/492061).
6. Nancy S, Boris GN, Eric SE et al (2017): Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) Outcomes in a North American Cohort with metastatic well differentiated neuroendocrine tumors, *Pancreas* 2017 Feb;46(2): 151-156.
7. Yana D, Marleen K, Ahmet K et al (2016): Targeted alpha therapy using short-lived alpha-particles and the promise of nanobodies as targeting vehicle, *Expert Opin Biol Ther*, 2016 Aug 2; 16(8): 1035–1047.
8. Sally Tinkle et al (2014), Nanomedicines: addressing the scientific and regulatory gap, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2014,1313:35-56.
9. Dong Soo Lee, Hyung-Jun Im, Yun-Sang Lee (2015), Radionanomedicine: Widened perspectives of molecular theragnosis, 2015, 11: 795-810.
10. Edwin C. Pratt, Travis M. Shaffer, and Jan Grimm (2016), Nanoparticles and Radiotracers: Advances toward RadioNanomedicine, *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2016; 8(6): 872–890.
11. Vincent t DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), *Cancer Principles and Practice of Onco*