

Thông tin

& Khoa học
Công nghệ

HẠT NHÂN

VIỆN NĂNG LƯỢNG NGUYÊN TỬ VIỆT NAM

Y HỌC HẠT NHÂN

*** THỰC TRẠNG ỨNG DỤNG BỨC XẠ ION HÓA**

*** CÁC TIẾN BỘ VÀ ỨNG DỤNG PET/MRI
TRONG LÂM SÀNG**

*** NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO MODULE TỔNG HỢP
VÀ ĐIỀU CHẾ DƯỢC CHẤT PHÓNG XẠ ^{18}F -NaF**

*** VAI TRÒ CỦA FDG PET/CT
TRONG LẬP KẾ HOẠCH XẠ TRỊ**



VIỆN NĂNG LƯỢNG NGUYÊN TỬ VIỆT NAM

Website: <http://www.vinatom.gov.vn>

Email: infor.vinatom@hn.vnn.vn

SỐ 61
12/2019

BAN BIÊN TẬP

TS. Trần Chí Thành - Trưởng ban
TS. Cao Đình Thanh - Phó Trưởng ban
PGS. TS Nguyễn Nhị Điền - Phó Trưởng ban
TS. Trần Ngọc Toàn - Ủy viên
ThS. Nguyễn Thanh Bình - Ủy viên
TS. Trịnh Văn Giáp - Ủy viên
TS. Đặng Quang Thiệu - Ủy viên
TS. Hoàng Sỹ Thân - Ủy viên
TS. Trần Quốc Dũng - Ủy viên
ThS. Trần Khắc Ân - Ủy viên
KS. Nguyễn Hữu Quang - Ủy viên
KS. Vũ Tiến Hà - Ủy viên
ThS. Bùi Đăng Hạnh - Ủy viên

Thư ký: CN. Lê Thúy Mai
Biên tập và trình bày: Nguyễn Trọng Trang



Địa chỉ liên hệ:

Viện Năng lượng nguyên tử Việt Nam
59 Lý Thường Kiệt, Hoàn Kiếm, Hà Nội
ĐT: (024) 3942 0463
Fax: (024) 3942 2625
Email: infor.vinatom@hn.vnn.vn
Giấy phép xuất bản số: 57/CP-XBBT
Cấp ngày 26/12/2003

THÔNG TIN KHOA HỌC & CÔNG NGHỆ HẠT NHÂN

NỘI DUNG

1- Thực trạng ứng dụng bức xạ ion hóa trong điều trị ung thư và một số bệnh lý khác

MAI TRỌNG KHOA

23- Các tiến bộ và ứng dụng PET/MRI trong lâm sàng

LÊ NGỌC HÀ

27- Nghiên cứu chế tạo module tổng hợp $^{18}\text{F-NaF}$ và điều chế được chất phóng xạ $^{18}\text{F-NaF}$ tại Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội

TRẦN MẠNH THẮNG, MAI VĂN VINH, ĐÀM THỊ TÂM, NGUYỄN QUANG ANH, LÊ THỊ THU HIỀN, NGUYỄN VĂN SỸ, NGUYỄN THANH HÙNG, ĐẶNG QUANG BẢO, NGUYỄN XUÂN VỊNH

33- Vai trò của FDG PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III

BÙI QUANG BIỂU, NGUYỄN ANH TUẤN, THI THỊ DUYÊN, NGUYỄN ĐÌNH TIẾN, MAI HỒNG SƠN, LÊ NGỌC HÀ

TIN TRONG NƯỚC VÀ QUỐC TẾ

40- Trung Quốc lần đầu tiên ban hành sách trắng về an toàn hạt nhân

41- Chất thải hạt nhân đang chất đống - chính phủ hãy ngừng trì hoãn và bắt tay hành động

THỰC TRẠNG ỨNG DỤNG BỨC XẠ ION HÓA

TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÀ MỘT SỐ BỆNH LÝ KHÁC

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. Về thiết bị điện quang, cả nước hiện

có:

- Máy chụp X quang: 1.381
- Máy CT: 1028
- Máy MRI: 456
- Máy chụp DSA: 18

b. Về thiết bị xạ trị, cho đến nay cả nước

ta 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 mổ (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 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 Nghiên cứu hạt nhân Đà Lạt sản xuất đã hết hạn visa của Bộ Y tế Việt Nam.

4. Về hoạt động của các máy gia tốc vòng (cyclotron) sản xuất đồng vị phóng xạ:

Hiện tại, 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 01 cyclotron đang hoạt động ở Hà Nội và 01 cyclotron đang hoạt động ở Đà Nẵng).

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

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 sỹ YHHN, kỹ sư vật lý hạt nhân, kỹ thuật viên... so với các nước trong khu vực.

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

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

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.

Bảng 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
Móng 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

II. MỘT SỐ TIỀN 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...

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 đoán 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).



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) 640 dãy

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 mạnh 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:

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 Y học hạt nhân và Ung bướu (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.

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 (Erbiximab) 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.

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.

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

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 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.

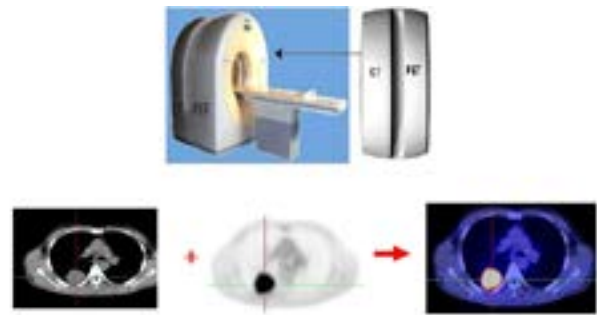
a. SPECT

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 YHHN và UB 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



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.

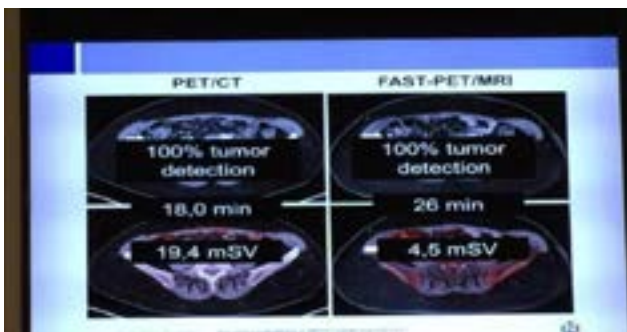
- Giảm được Artifact so với PET/CT đặc biệt là vùng vai, xương đùi...

- Đánh giá bệnh lý tim mạch, thần kinh - sọ não tốt hơn.

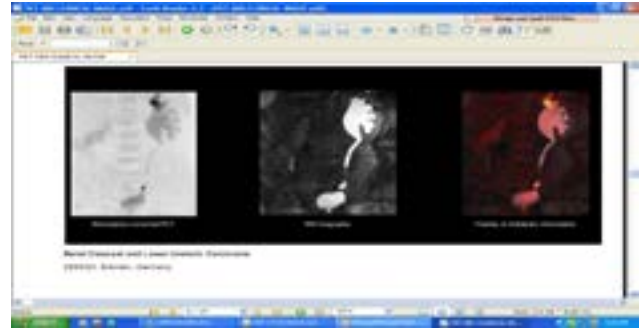
Vì vậy PET/MRI thường được chỉ định trong:

- Thần kinh: đột quỵ, sa sút trí tuệ, parkison, 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 (Radioimmunosintigraphy: RIS)

Nguyên lý: Dùng kháng thể đơn dòng (KTĐĐ) 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 bổ 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 bổ trợ và tân bổ 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 Metronomic

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 (KTĐĐ) tác động và ức chế ngoài màng tế bào - là những thuốc sinh học thường, hay bắt đầu bằng đuôi “mab” - Monoclonal AntiBody. Các KTĐĐ 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.

KTĐĐ 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.

KTĐĐ 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. Vắc xin (vaccine) điều trị ung thư

Hiện nay, nhiều loại vắc xin điều trị đã được nghiên cứu và đưa vào ứng dụng trong

lâm sàng. Năm 2010, FDA công nhận vắc xin 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 vắc xin 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), vắc xin 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 vắc xin 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 vắc xin 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 cách 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 bổ thể, ức chế tăng sinh mạch, chẹn thụ thể...

- Năng lượng bức xạ của tia (b, a ...) 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 -Toxitumomab nhắm trúng CD33 trong điều trị bạch cầu cấp dòng tủy.

Năm 2012, Trung tâm YHHN và UB 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 X quang) 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 X quang. 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 xếp 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.

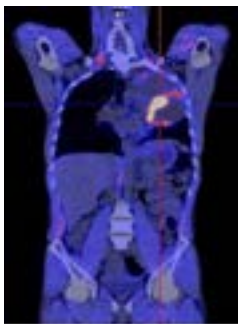
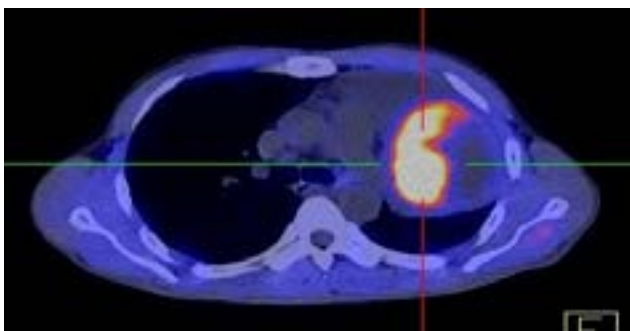
Chính vì vậy, kỹ thuật mô phỏng với PET/CT: có tất cả hình ảnh CT và PET giúp khắc phục được các nhược điểm CT mô phỏng; phát hiện tổn thương ở mức phân tử, độ chính xác cao, có khả năng xác định mật độ tế bào ung thư cũng như vùng khối u thiếu oxy (là vùng kháng với tia xạ) giúp phân bố liều xạ tốt 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 xếp 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...

- Tháng 8/2009 Trung tâm YHHN và UB Bệnh viện 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 1.500 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.

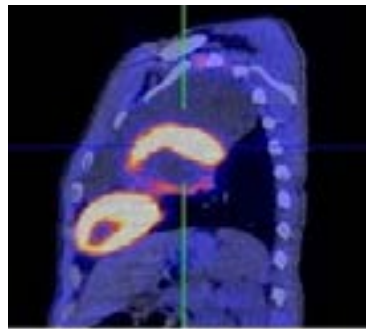
- Ngoài ra, tại Trung tâm YHHN và UB Bệnh viện Bạch Mai, cũng đã ứng dụng thành công CT 128 dãy để mô phỏng lập kế hoạch xạ trị. Hiện đã có 6.000 bệnh nhân ung thư đã được sử dụng CT 128 dãy để mô phỏng lập kế hoạch xạ trị ung thư



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

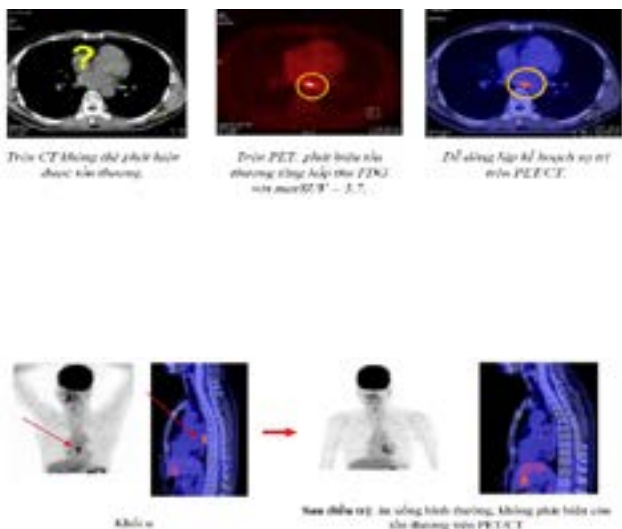
- Tháng 8/2009 Trung tâm YHHN và UB Bệnh viện Bạch Mai là nơi đầu tiên ứng dụng thành công kỹ thuật PET/CT mô phỏng cho lập kế hoạch xạ trị gia tốc (3D và IMRT: xạ trị điều biến liều). Đến nay, đã có hơn 1.500 bệnh nhân ung thư (phổi, đầu mặt cổ, thực quản, trực tràng...) đã được mô phỏng lập kế hoạch 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 và UB Bệnh viện 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.



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 mảnh của ⁶⁰Co 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 ⁶⁰Co quay quanh đầu bệnh nhân có tổng hoạt độ phóng xạ là 6.000 Ci hội tụ chính xác tại điểm tổn thương với độ lệch vị trí <0,1 mm. Tác động bức xạ bề gây cấu trúc

AND gây chết tế bào, làm phòng tế bào nội mô dẫn đến tắc mạch hay xơ hóa tổ chức. Trong khi đó dao gamma cổ điển sử dụng 201 nguồn ⁶⁰Co 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.

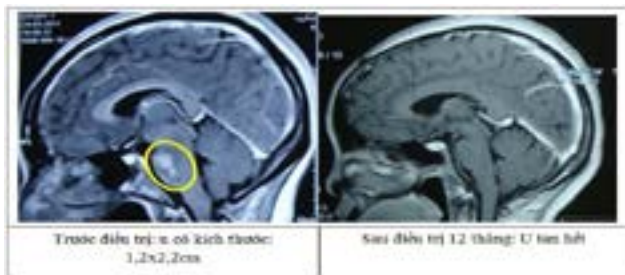
Chỉ định của xạ phẫu bằng dao gamma quay cho các trường hợp sau:

<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 thân kinh đệm: U sao bào, u sao bào giảm biệt hóa, u nguyên bào thân kinh đệm, u thân 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 được lắp đặt tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai và cho đến nay đã điều trị cho 6.000 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 tuổi, vào viện vì đau đầu, sụp mí mắt, lác trong. MRI sọ não: U cầu não (anaplastic astrocytoma) kích thước 2,2x1,2 cm. Bệnh nhân được chỉ định xạ phẫu bằng dao gamma quay với liều 14 Gy. Sau 12 tháng khối u tan hết, đau đầu giảm, bệnh nhân hết sụp mí.

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

Cấy 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 35 keV, 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

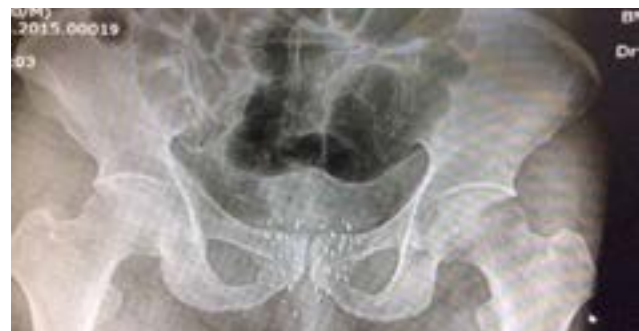
xạ (ĐVFX) có thời gian bán rã không quá ngắn và không quá dài (60 ngày đối với ^{125}I) nên có thể để lại các hạt phóng xạ mà không cần lấy ra sau khi cấy hạt phóng xạ vào. Các đo đạc chi tiết cho thấy thời gian chiếu xạ tại mô bệnh kéo dài khoảng 6 tháng vừa đủ cho hiệu quả điều trị.

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 YHHN và UB 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.

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 25 g. Khối u tuyến tiền liệt chưa xâm lấn túi tinh.



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

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 : 145 Gy.

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



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

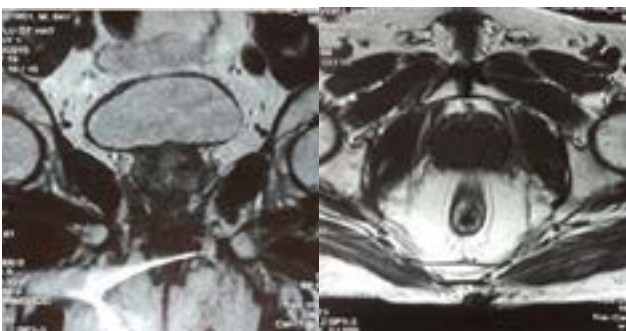
Sau 1 tháng điều trị

Bệnh nhân sinh hoạt bình thường, tiểu tiện tốt, chức năng sinh dục tốt, xét nghiệm PSA: 3,4 ng/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 0,91 ng/ml, PSA tự do 0,15 ng/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 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 0,93 MeV 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 YHHN và UB, Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Quân y 108.

Đến nay, tại Bệnh viện Bạch Mai đã điều trị cho 90 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát và

ung thư di căn vào gan bằng kỹ thuật xạ trị trong chọn lọc 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 với các 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.

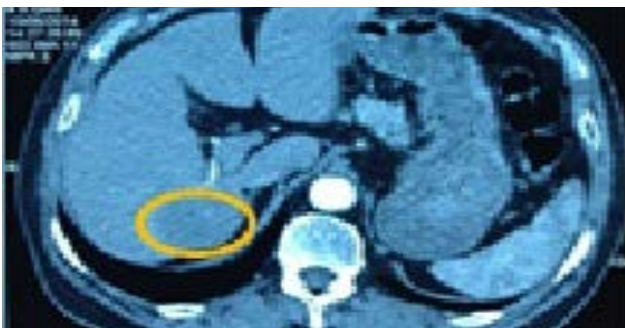
Ca lâm sàng: bệnh nhân ung thư gan nguyên phát được điều trị bằng kỹ thuật xạ trị trong chọn lọc với ^{90}Y tại Bệnh viện Bạch Mai

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 1,13 GBq.

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



TRƯỚC ĐIỀU TRỊ - U gan: 62x58 mm, tăng sinh mạch. Giá trị AFP: 29,36 ng/ml

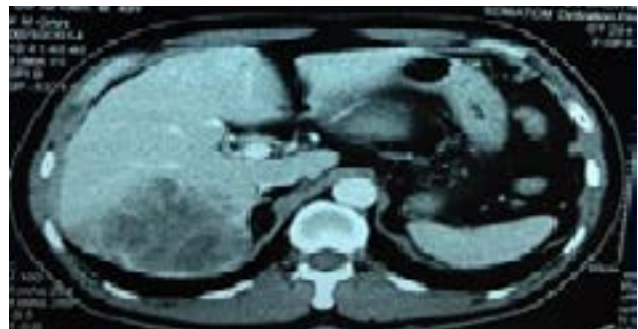


SAU ĐIỀU TRỊ ^{90}Y 6 THÁNG - U gan: 30x20 mm, không tăng sinh mạch. Giá trị AFP: 3,1 ng/ml

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

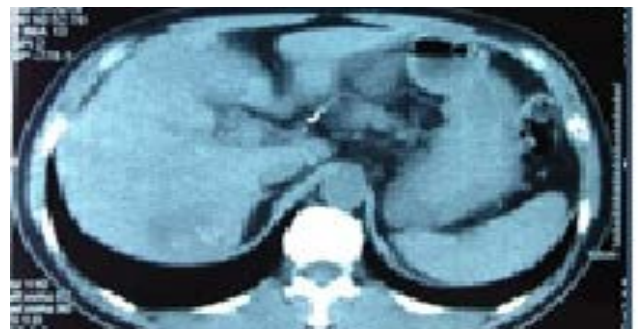
Bệnh nhân: Nguyễn Đình Tr. Nam, 49 tuổi. Chẩn đoán: Ung thư đại tràng di căn gan, giai đoạn IV. Xạ trị trong chọn lọc bằng vi cầu phóng xạ ^{90}Y liều 2,05 GBq + FOLFOX4.

TRƯỚC ĐIỀU TRỊ



U gan: 7,0x8,6 cm, tăng sinh mạch. Giá trị CEA: 1.000 ng/ml

SAU ĐIỀU TRỊ ^{90}Y + FOLFOX4 6 THÁNG



U gan 3,0x3,5 cm, giảm tăng sinh mạch. Giá trị CEA: 40 ng/ml

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

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 toả 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 5 cm), 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 45-60 Gy, chia làm 3-4 fractions.

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

Kỹ thuật xạ trị trong phẫu thuật hay trong mổ 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 trên 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 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 (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 là kỹ thuật xạ trị sử dụng các hạt nặng như proton H^+ , C^{12} , He^4_2 tiêu diệt tế bào khối u.

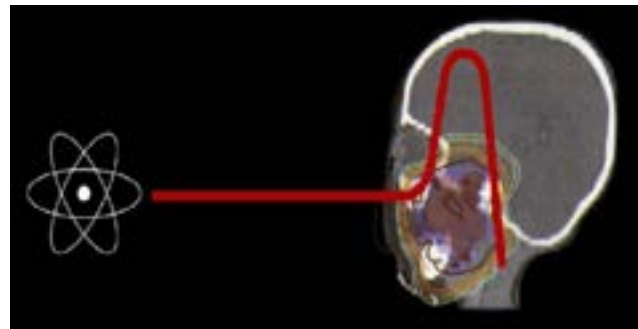
Một proton là một hạt tích điện dương và là một phần của một nguyên tử, các đơn vị cơ bản của tất cả các nguyên tố hóa học, chẳng hạn như hydro hay oxy. Khi ở mức năng lượng cao, proton có thể tiêu diệt tế bào ung thư. Xạ trị proton là một phương pháp rất hiệu quả để xạ trị các khối u. Nó phá các hủy 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...

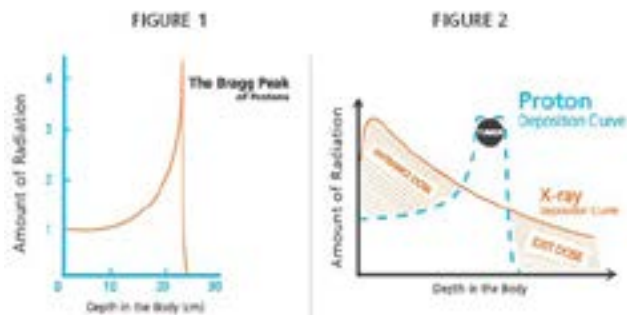
Sự khác biệt giữa hai phương pháp điều trị là xạ trị proton có khả năng hướng chùm tia bức xạ rất chính xác vào khối u và chiếu trực tiếp vào trong khối u đó, rồi dừng lại ngay tại khối u. Trong khi đó, xạ trị truyền thống (xạ trị gia tốc...) thì chùm tia bức xạ sau khi đi qua khối u thì vẫn tiếp tục 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.

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



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



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

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

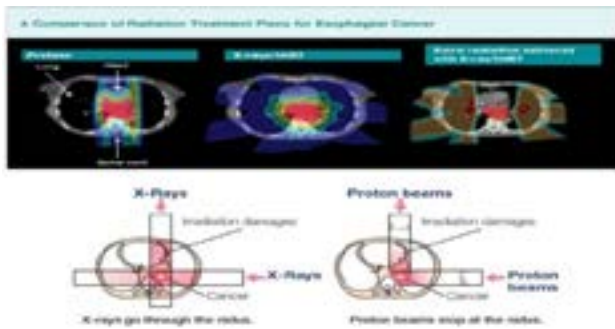
- Chiếu bức xạ vào khối u và các tế bào ung thư với độ chính xác cao
- Giảm nguy cơ phá hủy tới các tổ chức lành
- Ít có những tác dụng phụ, cả trước mắt



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)



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...

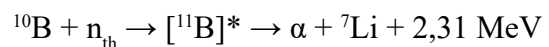
5.12. Xạ trị bằng hạt neutron (Neutron beam therapy - NBT)

Xạ trị bằng hạt neutron là kỹ thuật xạ trị có ưu thế hơn xạ trị thông thường là (1) giảm yếu

tổ 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 (1-100 nm) 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 Việt Nam.

Mai Trọng Khoa

Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu

Bệnh viện Bạch Mai

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 Trọng 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 492061doi10.1155/2014/492061.

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.

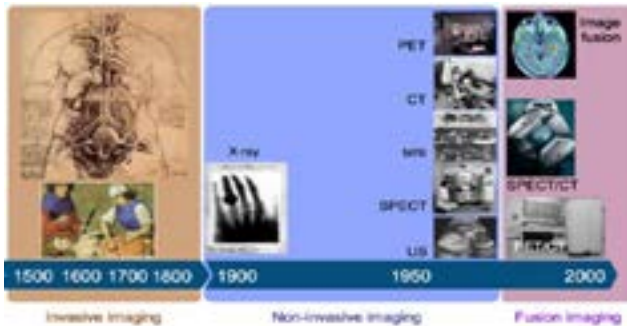
CÁC TIẾN BỘ VÀ ỨNG DỤNG PET/MRI TRONG LÂM SÀNG

Trong y học hạt nhân, hình ảnh lai ghép PET/CT, SPECT/CT đã được sử dụng thường quy trong lâm sàng khoảng 2 thập kỷ qua. Tuy nhiên, gần đây, các hệ thống PET/MRI thương mại mới được ra đời từ năm 2011 và là một phương tiện chẩn đoán mới không chỉ trong nghiên cứu mà còn bước đầu ứng dụng thực hành lâm sàng. Bài tổng quan giới thiệu những tiến bộ hiện nay của PET/MRI trong lâm sàng nhấn mạnh đến các ứng dụng của PET/MRI trong ung thư. Mặc dù PET/MRI không thay thế được PET/CT và không có những ưu thế nổi bật nếu chỉ sử dụng MRI chỉ để đánh giá đơn thuần về mặt hình thể khi so sánh với CT trong PET/CT. PET/MRI có nhiều ưu điểm bao gồm độ phân giải, tương phản cao khi phân tích hình ảnh tổn thương mô mềm, cung cấp nhiều thông tin chức năng dựa trên các kỹ thuật của MRI và giảm liều bức xạ kết hợp với các dữ liệu phân tử của PET. Khả năng phát hiện của MRI được cải thiện hơn so với CT đối với các tổn thương ở não, vú, gan, thận, tiền liệt tuyến và xương dẫn tạo ra những ưu điểm nổi bật của PET/MRI so với PET/CT. Tuy nhiên, một số thách thức đối với PET/MRI vẫn còn tồn tại như giá thành cao, thời gian chụp kéo dài làm giảm cung lượng bệnh nhân, tính phức tạp cao và giá trị chẩn đoán không cao trong một số bệnh lý so sánh với PET/CT hay kết hợp giữa ghi hình độc lập PET và MRI. Cùng với sự phát triển của công nghệ và sự sẵn có của PET/MRI, hiện nay, PET/MRI sẽ tiếp tục là một công cụ nghiên cứu hiện đại và sẽ trở nên một kỹ thuật chẩn đoán trong thực hành đối với một số bệnh lý trong ung thư, thần kinh và tim mạch.

I. MỞ ĐẦU

Trước đây, để chẩn đoán bệnh, các phương pháp xâm nhập thường được áp dụng và gây đau đớn cho bệnh nhân nhưng cũng chỉ chẩn đoán bệnh khi đã ở vào giai đoạn muộn. Trong những thập niên cuối của thế kỷ 20, sự phát triển của khoa học công nghệ đã đem lại những lợi ích rõ rệt trong Y học. Đầu tiên, sự phát minh ra tia X, sau đó là sự xuất hiện máy CT đầu tiên vào những năm 1970 và MRI vào những năm 1980 đã đem lại những đột phá trong Y học hiện đại. Hình ảnh giải phẫu trên CT và MRI giúp chẩn đoán, đánh giá giai đoạn, và theo dõi đáp ứng điều trị bệnh. Tuy nhiên, hình ảnh giải phẫu trên CT và MRI không phải lúc nào cũng phản ánh được hết quá

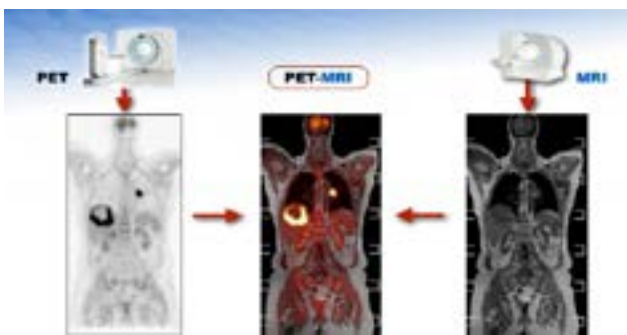
trình sinh lý của bệnh. Chẩn đoán chức năng hay còn gọi là hình ảnh chuyển hóa đã làm thay đổi tích cực trong chẩn đoán và điều trị bệnh mặc dù chưa được kết hợp với hình ảnh giải phẫu trên CT hoặc MRI. Đến năm 1963, hình ảnh lai ghép đầu tiên giữa SPECT và CT đã ra đời, sau đó đến 1973 máy PET được phát minh và đến năm 2000 máy PET lai ghép CT đã xuất hiện trong thực hành lâm sàng (hình 1). Từ đó đến nay, các hình ảnh lai ghép SPECT/CT và PET/CT mang các thông tin cả về giải phẫu và chuyển hóa đã ngày càng trở nên hoàn thiện hơn vai trò của mình. PET kết hợp với MRI vẫn đang trên đường được đưa vào ứng dụng lâm sàng từ một vài năm trở lại đây.



Hình trái: Hình ảnh giải phẫu xâm nhập (1500- 1800). Hình giữa: Hình ảnh giải phẫu chẩn đoán không xâm nhập (1900- 1950). Hình phải: Hình ảnh lai ghép (từ 2000- nay)

Hình 1. Quá trình phát triển của chẩn đoán hình ảnh từ thế kỷ 16 đến nay (nguồn: Thomas Beyer *Insights Imaging* (2011) 2:161–169)

Các ý tưởng về công nghệ về ghi hình ảnh lai ghép giữa PET và MRI đã có lâu. Cũng giống như SPECT/CT hay PET/CT, sự phát triển về công nghệ trong chẩn đoán hình ảnh và y học hạt nhân hiện nay cho phép tạo ra một phương pháp chuyển hoá (PET) kết hợp với hình ảnh về cấu trúc, giải phẫu với độ tương phản và phân giải cao (MRI) trên một hệ thống ghi hình và tái tạo hình ảnh (hình 2).



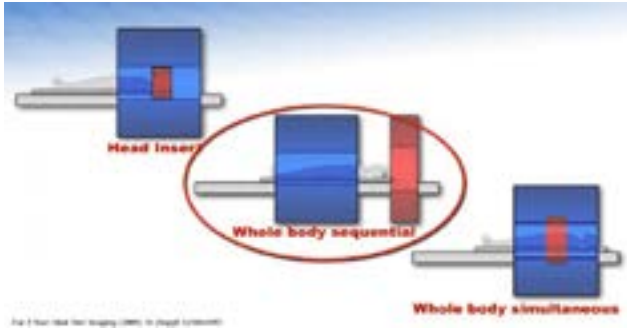
Hình 2. Sự kết hợp ghi hình chuyển hoá PET (hình trái), kết hợp với MRI (hình phải) tạo nên hình ảnh kết hợp PET/MRI (hình giữa)

Hệ thống PET/MRI đầu tiên trên thế giới bắt đầu được đưa vào thử nghiệm trên người lần đầu tiên vào tháng 2 năm 2010 tại Trung tâm y

tế Mount Sinai ở New York và Bệnh viện trường Geneva. Các hệ thống PET/MRI thương mại mới được ra đời từ năm 2011 và là một phương tiện chẩn đoán mới không chỉ trong nghiên cứu mà còn bước đầu ứng dụng thực hành lâm sàng.

II. CÁC TIẾN BỘ VỀ CÔNG NGHỆ PET/MRI

Các hệ thống máy PET/MRI có sự phát triển về phương pháp ghi hình trong những năm gần đây. Ban đầu, việc ghi hình riêng rẽ được thực hiện bởi hệ thống PET/CT và MRI tách biệt nhưng trên cùng một bàn. Hình ảnh phần mềm sẽ xử lý, tái tạo hình ảnh tạo nên hình ảnh kết hợp PET và MRI. Ưu điểm chính của hệ thống này là dựa trên các nền tảng của PET/CT, MRI sẵn có và sử dụng CT để hiệu chỉnh suy giảm. Tuy nhiên, thời gian ghi hình tăng lên (thu nhận PET/CT và cộng hưởng từ riêng biệt), nhiều khả năng hình ảnh bị sai lệch vị trí do thời gian, do vận động của bệnh nhân giữa các thời điểm thu nhận hình ảnh. Tiếp theo, hệ thống PET/MRI được phát triển với việc ghi hình PET và cộng hưởng từ được thực hiện lần lượt bằng gantry PET và MRI tách biệt trong cùng một phòng. Hệ thống PET/MRI này cho phép cải thiện sự kết hợp hình ảnh so với sử dụng PET và MRI tách biệt với sử dụng bàn xoay. Tuy nhiên, việc hiệu chỉnh suy giảm gặp vấn đề khi không sử dụng CT. Một số nhà sản xuất đã chế tạo hệ thống tích hợp PET/MRI với việc sử dụng đầu thu PET được đặt trong gantry MRI với ống nhân quang silicon. Đặc biệt, sử dụng đầu thu PET dạng đặc (solid-state detector) tương thích với từ trường bên ngoài, loại đầu thu này nhỏ hơn đầu thu truyền thống, phù hợp với các thiết kế tích hợp. Việc thu nhận đồng thời PET và cộng hưởng từ giúp giảm thời gian thu nhận, cải thiện chất lượng hình ảnh, tránh được sự thu nhận sai lệch vị trí giữa PET và MRI (misregistration). Hơn nữa, hệ thống còn có thể đồng thời ghi hình động các quá trình sinh bệnh lý trên cả PET và MRI.



Hình 3. Thiết kế hệ thống gantry PET/MRI thu nhận hình ảnh toàn thân PET và cộng hưởng từ kế tiếp (hình giữa) và thu nhận đồng thời (hình bên phải). Nguồn: Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009); 36 Suppl 36: S88-92

Sự kết hợp PET và MRI trên cùng một hệ thống cũng gặp nhiều thách thức về mặt kỹ thuật cần giải quyết. Sử dụng thuật toán Dixon để tối ưu hiệu chỉnh suy giảm dựa trên MRI Dixon giúp cho bán định lượng các giá trị hấp thu chuẩn (SUV). Các hệ thống PET/CT hiện đại trong tương lai cần hiệu chỉnh để cải thiện sự đồng nhất về từ trường tránh hiện tượng tạo ra các khuyết hỏng từ trường các chi trong thu nhận hình ảnh toàn thân (truncation correction), hiệu chỉnh sự chuyển động của bệnh nhân (motion correction), hiệu chỉnh các nhiễu tạp và giảm liều chiếu bệnh nhân ...

Một số nghiên cứu về hệ thống PET/MRI thế hệ mới có những ưu điểm nhất định so với PET/CT như sau (bảng 1).

Bảng 1. So sánh các ưu điểm của PET/MRI và PET/CT trong ung thư

	Ưu điểm của PET/MRI	Ưu điểm của PET/CT
Phát hiện tổn thương	Có ưu điểm với tổn thương não, vú, gan, thận và xương	
Đánh giá bờ của tổn thương	Có ưu điểm trong chẩn đoán giai đoạn T ở các ung thư không phải của phổi và xương	Có ưu điểm hơn PET/MRI trong đánh giá ung thư phổi
Kết hợp hình ảnh chức năng và giải phẫu	Hình ảnh có độ phân giải cao hơn PET/CT, tuy nhiên có thể gặp nhiễu ảnh do bệnh nhân di động	Ít gặp các nhiễu ảnh do bệnh nhân di động hơn so với PET/MRI
Mức độ chính xác của đánh giá định lượng	Có ưu điểm hơn PET/CT	
Thời gian chụp hình		PET/CT được ghi hình nhanh hơn
Bức xạ	Giảm 50% liều bức xạ so với PET/CT	
Tiền lợi cho bệnh nhân	Chụp cả PET và MRI trong 01 lần	Vẫn cần chụp thêm MRI trong một số trường hợp
Sự đa dạng của đánh giá các thông số định lượng	Cho phép đánh giá thêm chuỗi xung khuếch tán, tưới máu và phổ trên MRI bên cạnh SUV	
Tính thực tế	Chưa được sử dụng nhiều trong thực tế	Máy PET/CT được ứng dụng rộng rãi ở rất nhiều nơi.

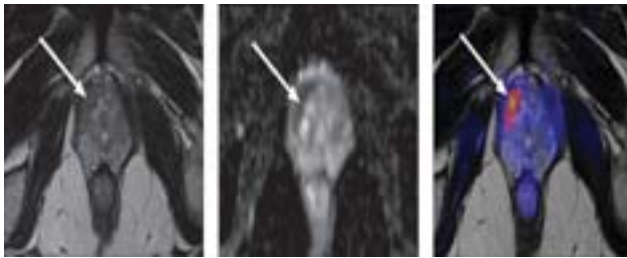
CÁC ỨNG DỤNG LÂM SÀNG CỦA PET/MRI

Các dược chất phóng xạ thường được sử dụng hiện nay để chụp PET/MRI trong ung thư là đánh giá chuyển hoá đường bằng F-18 FDG, vận chuyển axit amine và tổng hợp protein (C-11 methionine, F-18 fluoroethyl-L-tyrosin: FET, ¹⁸F-fluoro-L-3, 4-dihydroxyphenylalanine: DOPA), tổng hợp DNA (¹⁸F-fluorothymidine) và giảm oxy (¹⁸F-Fluoromisonidazole). Bên cạnh việc ghi hình bằng các dược chất phóng xạ kể trên, một ưu điểm của PET/MRI là có thể đánh giá các chuỗi xung khác nhau của MRI như T1, T2, DWI, đánh giá tưới máu (PWI: perfusion-weighted imaging), cộng hưởng từ phổ (MR spectroscopy) ...

Các ưu điểm về mặt lâm sàng chủ yếu của PET/MRI là có sự tương phản hình ảnh vượt trội so với PET/CT trong chẩn đoán các loại u ác tính nguyên phát ở xương, đầu-cổ và mô mềm, phát hiện di căn ở não và gan ... Đặc biệt, PET/MRI cho phép phân tích hình ảnh gồm nhiều thông số (multiparametric imaging) trong một số u ác tính ở não, ung thư tiền liệt tuyến và ung thư gan. PET/MRI giảm liều chiếu đối với bệnh nhân nhi và các bệnh nhân phải chụp nhiều lần.

Hiện nay, vai trò của PET/MRI trong ứng dụng lâm sàng vẫn còn đang được tiếp tục nghiên cứu. Một số ứng dụng của PET/CT đang được tiến hành trong chẩn đoán u não, ung thư vú, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư bàng quang, ung thư buồng trứng, cổ tử cung, sarcoma phần mềm và u lympho ác tính. Trong bệnh lý u não, MRI đã khẳng định được vai trò nổi bật trong chẩn đoán. Ngoài ra, kết hợp PET và MRI sẽ có thể giúp định hướng chính xác hơn trong sinh thiết nhờ phân biệt được các bậc của tổn thương u não. Đối với bệnh lý ung thư vú, PET/MRI có thể phát hiện rất tốt các tổn thương tại vú và các vị trí khác. PET/MRI thậm chí còn có ưu điểm

hơn PET/CT trong phát hiện các tổn thương di căn xa ở gan và não. Trong tất cả các bệnh ung thư, PET/MRI được ứng dụng nhiều nhất đối với ung thư tiền liệt tuyến để chẩn đoán bệnh, đánh giá giai đoạn bệnh, đánh giá các mức độ ác tính (hình 4).



(A) (B) (C)

Hình 4. ^{11}C -Choline PET/MRI phát hiện tổn thương giảm tín hiệu trên T2 (A), giảm tín hiệu ADC trên chuỗi xung khuếch tán (B) và tăng chuyển hóa FDG trên hình ảnh kết hợp giữa MRI và PET (C); (nguồn: Eiber M, TU Muenchen, Munich, Germany)

Lê Ngọc Hà

Khoa Y học hạt nhân

Bệnh viện Trung ương quân đội 108

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Knaapen, P., de Haan, S., Hoekstra, O. S., Halbmeijer, R., Appelman, Y. E., Groothuis, J. G. J. van Rossum, A. C. (2010). Cardiac PET-CT: advanced hybrid imaging for the detection of coronary artery disease. *Netherlands Heart Journal*, 18(2), 90–98.
2. Andrew B. Rosenkrantz (2016), “Current Status of Hybrid PET/MRI in Oncologic Imaging”, *AJR* 2016; 206:162–172
3. Thomas Beyer (2011), The future of hybrid imaging, *Insights Imaging* (2011), 2:235–246.
4. Spick C, Herrmann K, Czernin J. ^{18}F -FDG

PET/CT and PET/MRI perform equally well in cancer: evidence from studies on more than 2,300 patients. *J Nucl Med* 2016; 57:420–430.

5. Bailey DL, Pichler BJ, Guckel B, et al. Combined PET/MRI: global warming—summary report of the 6th International Workshop on PET/MRI, March 27–29, 2017, Tubingen, Germany. *Mol Imaging Biol* 2018; 20:4–20.

6. Delso G, Furst S, Jakoby B, et al. Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/MR scanner. *J Nucl Med* 2011; 52:1914–1922.

7. Levin CS, Maramraju SH, Khalighi MM, Deller TW, Delso G, Jansen F. Design features and mutual compatibility studies of the time-of-flight PET capable GE SIGNA PET/MR system. *IEEE Trans Med Imaging* 2016; 35:1907–1914.

8. Keller SH, Holm S, Hansen AE, et al. Image artifacts from MR-based attenuation correction in clinical, whole-body PET/MRI. *MAGMA* 2013; 26:173–181.

NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO MODULE TỔNG HỢP $^{18}\text{F-NaF}$ VÀ ĐIỀU CHẾ DƯỢC CHẤT PHÓNG XẠ $^{18}\text{F-NaF}$ TẠI TRUNG TÂM CHIẾU XẠ HÀ NỘI

Mục đích của nghiên cứu này là chế tạo module tổng hợp $^{18}\text{F-NaF}$ và điều chế dược chất phóng xạ $^{18}\text{F-NaF}$ tại Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội. Dung dịch nước chứa đồng vị phóng xạ Fluorine -18 từ máy gia tốc KOTRON13 được cho đi qua cột trao đổi cation CM để loại bỏ tạp chất. Đồng vị Fluorine -18 bị bắt giữ trên cột trao đổi anion QMA. Sản phẩm $^{18}\text{F-NaF}$ được tạo ra bằng cách sử dụng dung dịch nước muối đẳng trương 0,9% giải hấp Fluorine -18. Module tổng hợp được nội địa hóa (phần cứng, phần mềm điều khiển, ...) tại Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội. Thời gian tổng hợp khoảng 13 phút, hiệu suất tổng hợp đạt khoảng 95,5%. Chất lượng sản phẩm đạt độ tinh khiết hạt nhân > 99,5% và độ tinh khiết hóa phóng xạ > 95% theo tiêu chuẩn dược điển Mỹ (USP).

1. MỞ ĐẦU

Dược chất phóng xạ (DCPX) $^{18}\text{F-NaF}$ được chấp nhận bởi Cục Quản lý Thực phẩm, Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) từ năm 1972 như là thuốc xạ hình xương để xác định các khu vực thay đổi hoạt chất Osteogen (mô sụn hay mô mềm, cuối cùng sẽ hóa xương trong quá trình phát triển xương), các vị trí tổn thương ở xương đặc biệt là ung thư xương và ung thư di căn vào xương [1,2,3,4]. Các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng chụp hình $^{18}\text{F-NaF/PET}$ hoặc PET/CT có khả năng hỗ trợ trong quản lý, chăm sóc bệnh nhân ung thư - di căn xương. Cho đến nay, DCPX $^{18}\text{F-NaF}$ đã được FDA chấp thuận là hiệu quả và an toàn trong lĩnh vực xác định di căn xương và được sản xuất, phân phối để sử dụng lâm sàng trên người với liều dùng theo tiêu chuẩn dược phẩm [5]. Nhu cầu sử dụng cũng đang tăng lên

hàng năm trên thế giới [6].

Hiện nay, hai DCPX là $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ và $^{18}\text{F-NaF}$ đều đã được sử dụng trong chụp xạ hình xương bằng Gamma camera (SPECT) và PET/CT. DCPX $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ được sử dụng hầu hết ở các khoa y học hạt nhân do tính sẵn có của các máy phát xạ (Generator) tạo Tc-99m, chất mang MDP và các cơ sở y học hạt nhân đều có SPECT. Chụp xạ hình xương toàn thân sử dụng $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ là một trong những kỹ thuật phổ biến trong y học hạt nhân ở nhiều nước trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Tuy nhiên, khi so sánh xạ hình xương bằng $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ với $^{18}\text{F-NaF}$ cho thấy hình ảnh $^{18}\text{F-NaF-PET/CT}$ có độ tương phản, độ phân giải cao hơn, dễ dàng xác định chính xác vị trí tổn thương trên CT với cả tổn thương lành tính và ác tính, trợ giúp hữu hiệu hơn cho đánh giá đáp ứng với điều trị [7]. Ngoài ra, DCPX $^{18}\text{F-NaF}$ có

nhiều ưu điểm hơn $^{99m}\text{Tc-MDP}$ như chu kỳ bán rã ngắn hơn ($T_{1/2}$ của $^{18}\text{F-NaF}$ là 109,8 phút) liều tiêm/bệnh nhân/lần chụp ít hơn (5-10 mCi/bệnh nhân) trong khi đó chu kỳ bán rã $^{99m}\text{Tc-MDP}$ là 6 giờ, liều tiêm 25-50 mCi, do vậy thời gian bài trừ ra ngoài cơ thể của Tc-99m sẽ lâu hơn; thời gian bệnh nhân chờ đợi từ khi tiêm DCPX tới thời điểm ghi hình và thời gian chụp hình được rút ngắn (đối với $^{18}\text{F-NaF}$ thời gian đợi chỉ khoảng 1 giờ và thời gian ghi hình khoảng 25 phút trong khi đối với $^{99m}\text{Tc-MDP}$ thời gian đợi từ 2 đến 4 giờ và thời gian ghi hình 60 phút).

Trong những năm gần đây, thế giới đang đứng trước nguy cơ thiếu hụt nguồn Tc-99m do nhiều lò hạt nhân đang chuẩn bị dừng hoạt động (chỉ một số ít lò phản ứng hạt nhân trên thế giới có thể sản xuất được Tc-99m) [8]. Bên cạnh đó, đồng vị Fluorine -18 có thời gian bán hủy 109,8 phút được sản xuất thường quy bằng các máy gia tốc Cyclotron. Tính đến thời điểm hiện tại năm 2019, Việt Nam có 7 máy gia tốc Cyclotron: 3 máy tại Hà Nội, 1 máy tại Đà Nẵng, 1 máy đang lắp đặt tại Kiên Giang và 2 máy tại TP. Hồ Chí Minh và 16 máy PET/CT. Do đó với sự phát triển và phổ biến của các máy Cyclotron, PET/CT trong những năm gần đây sẽ giúp cho việc ứng dụng DCPX $^{18}\text{F-NaF}$ ngày càng khả thi hơn; dần dần có thể thay thế được $^{99m}\text{Tc-MDP}$ trong chẩn đoán các bệnh lý xương khớp bằng chụp $^{18}\text{F-NaF}$ trên máy PET/CT.

Mục đích của nghiên cứu này là chế tạo được module tổng hợp $^{18}\text{F-NaF}$ và tổng hợp DCPX $^{18}\text{F-NaF}$ tại Việt Nam.

2. NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên vật liệu chế tạo module tổng hợp $^{18}\text{F-NaF}$

Module tổng hợp $^{18}\text{F-NaF}$ do Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội (CXHN) nghiên cứu, chế tạo

(Hình 1) bao gồm phần cứng và phần mềm điều khiển tự động (được viết trên ngôn ngữ lập trình Labview). Phần cứng của module tổng hợp bao gồm: Máy tính điều khiển kết nối với module tổng hợp tự động bằng cáp USB. Kích thước module (cao x rộng x sâu: 400 x 300 x 285 mm). Module có 2 động cơ bước chuyển động tịnh tiến lên-xuống, 6 van điện 2 ngã, 6 van điện 3 ngã, 2 detector đo hoạt độ phóng xạ, đường ống Teflon, ống PEEK và các đầu cút nối theo tiêu chuẩn - thiết bị dùng trong y tế.



Hình 1: Module tổng hợp $^{18}\text{F-NaF}$

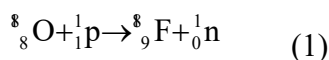
2.2. Nguyên vật liệu tổng hợp DCPX $^{18}\text{F-NaF}$

Nước giàu O-18 (H_2^{18}O) được sử dụng của hãng Rotem/Israel, có độ giàu O-18 > 97%. Các cột trao đổi anion QMA (quaternary methyl ammonium) và cation CM (carboxymethyl) của hãng Waters/Mỹ. Cả hai cột được hoạt hóa trước khi sử dụng. Xyranh 20 mL có Luer của hãng BD Syringer. Ethanol, phin lọc khuẩn Milex-FG 0,2 μm của hãng Merck/Đức. Phin lọc khuẩn AEF 0,22 μm của hãng Pall/Anh. Nước cất pha tiêm và nước muối đẳng trương 0,9% của hãng Fresenius Kabi Bidiphar. Module tổng hợp được kết nối với đường khí Helium (Air liquid) 99,9999% và bơm chân không.

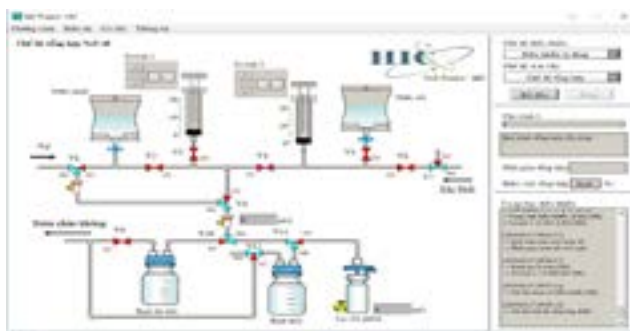
2.3. Phương pháp tổng hợp

Nguyên liệu được nạp vào bia trên máy gia tốc KOTRON13 là nước H_2^{18}O giàu Oxygen-18

> 97%, đồng vị phóng xạ Fluorine -18 được tạo ra bởi phản ứng (p,n).



Sau thời gian bắn bia, đồng vị phóng xạ (ĐVPX) Fluorine -18 được chuyển từ bia sang hotcell bằng khí Helium. Khi toàn bộ ĐVPX Fluorine -18 được chuyển sang hotcell, quá trình tổng hợp tự động được điều khiển bằng phần mềm NaF Project - HIC do nhóm nghiên cứu Trung tâm CXHN viết trên ngôn ngữ lập trình Labview (Hình 2).



Hình 2: Giao diện phần mềm “NaF Project – HIC” tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF

Thời gian tổng hợp khoảng 13 phút gồm các quá trình cơ bản sau:

Giai đoạn 1: Tách đồng vị Fluorine -18

Dung dịch nước chứa đồng vị Fluorine -18 trong bia của Cyclotron đầu tiên đi qua cột trao đổi cation CM để tách các tạp chất có chứa ion dương, sau đó dung dịch tiếp tục đi qua cột trao đổi anion QMA. Toàn bộ ĐVPX Fluorine -18 sẽ bị giữ lại trên cột QMA và dung dịch nước còn lại được chuyển sang lọ thu hồi. Đồng thời xyranh 2 hút 10 mL nước cất pha tiêm. Trong quá trình này van 5, 9, 10 sẽ được mở; các van khác ở chế độ đóng.

Giai đoạn 2: Rửa QMA

Cột QMA được rửa bằng 10 mL nước cất

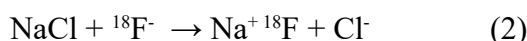
pha tiêm. Tất cả các tạp chất còn trong cột QMA sẽ được rửa và đi vào bình thải. Trong quá trình này van 4, 8 sẽ được mở; các van khác ở chế độ đóng.

Giai đoạn 3: Làm khô QMA

Sau khi cột QMA được rửa bằng nước cần được làm khô bằng khí Helium (99,9999%) để chuẩn bị cho quá trình tổng hợp. Trong quá trình này van 4, 6, 8 sẽ được mở; các van khác ở chế độ đóng.

Giai đoạn 4: Phản ứng trao đổi ion

Xyranh 1 hút 10 mL dung dịch nước muối đẳng trương 0,9% sau đó đẩy dung dịch qua cột QMA có chứa đồng vị Fluorine -18. Tại đây phản ứng trao đổi ion giữa NaCl và đồng vị Fluorine -18 xảy ra như sau:



Toàn bộ dung dịch sau phản ứng đi qua phin lọc khuẩn AEF 0,22 μm vào lọ sản phẩm. Trong quá trình này van 4, 6, 8, 11 sẽ được mở; các van khác ở chế độ đóng.

Giai đoạn 5: Thu hồi sản phẩm

Khí Helium thổi toàn bộ dung dịch còn sót lại trên cột QMA và trong đường ống qua phin lọc khuẩn AEF 0,22 μm vào lọ chứa sản phẩm. Sản phẩm cuối cùng thu được là DCPX ^{18}F -NaF (lọ thủy tinh trong suốt, vô trùng có nút cao su, nắp nhôm).

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Độ ổn định của module tổng hợp

Toàn bộ quá trình chế tạo module tổng hợp và hoàn thiện các công đoạn, nhóm nghiên cứu đã chạy thử nghiệm không phóng xạ (cold test) 500 lần để kiểm tra độ ổn định của máy, các kết quả được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1: Độ ổn định của module tổng hợp trong cold test

STT	Kiểm tra độ ổn định	Số lần chạy thử	Kết quả
1	Motor bước	500	Chạy ổn định
2	Thể tích sản phẩm cuối cùng	500	10±0,2 (mL)
3	Van điện 2 chiều	500	Hoạt động tốt
4	Van điện 3 chiều	500	Hoạt động tốt
5	Các đầu nối đường ống với van điện	500	Không bị rò rỉ
6	Đường ống trong module	500	Không bị hỏng

Từ Bảng 1 cho thấy Module tổng hợp $^{18}\text{F-NaF}$ hoạt động ổn định trong suốt quá trình chạy cold test.

3.2. Kết quả hiệu chuẩn hệ đo phóng xạ

Sau khi lắp ráp hoàn thiện module tổng hợp, hệ đầu dò được đặt đúng tại vị trí cột QMA và lọ sản phẩm cuối.

• Hiệu chuẩn hệ đo phóng xạ tại vị trí cột QMA

Đồng vị Fluorine -18 được đưa vào cột QMA và được bắt giữ lại, xác định mốc thời gian ghi nhận số đếm từ đầu đo tại cột QMA: T_0 (0 giây), ghi các số đếm tương ứng với các mốc thời gian: (số đếm được hiển thị trên phần mềm điều khiển module tổng hợp): A_0 đến A_n . Tại mốc thời gian T_n sử dụng giếng đo xác định hoạt độ của cột QMA: N_n (Ci). Sử dụng công thức tính hoạt độ phân rã phóng xạ xác định hoạt độ của cột QMA tại các mốc thời gian: T_0 đến T_n được các hoạt độ N_0 đến N_n (Ci).

$$N_{(t)} = N_0 e^{-\lambda T_n} \quad (3)$$

N_t là hoạt độ tại thời điểm T

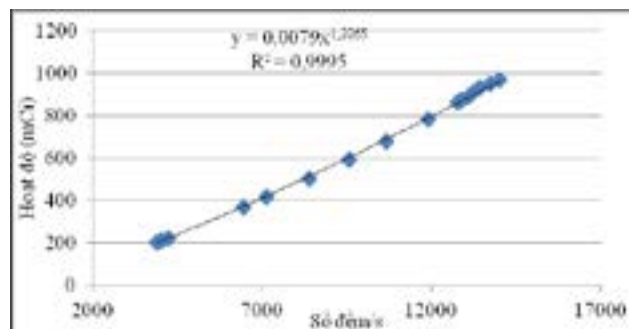
N_n là giá trị hoạt độ đo tại giếng khi $t=T_n$

λ là một hằng số phân rã

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \quad (4)$$

$T_{1/2}$ là chu kỳ bán rã của Fluorine -18 (109,77 phút).

Sử dụng phần mềm Microsoft Office hồi quy ra hàm tương quan giữa hoạt độ (N_0 đến N_n) và số đếm ghi nhận của đầu dò tại vị trí QMA (A_0 đến A_n). Kết quả khảo sát được hiển thị trên hình 3:



Hình 3: Đồ thị hồi quy hàm chuẩn cho hệ đo tại QMA

Hàm tương quan giữa hoạt độ và số đếm của hệ đo tại cột QMA là:

$$Y = 0,0079 X^{1,2265} \quad (5)$$

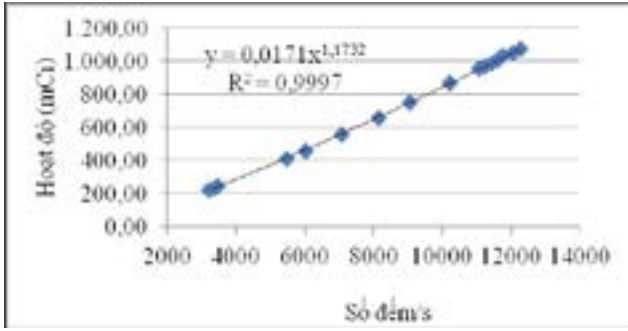
Y: Giá trị hoạt độ (mCi)

X: Số đếm của đầu đo (s^{-1})

• Hiệu chuẩn hệ đo phóng xạ tại vị trí lọ sản phẩm $^{18}\text{F-NaF}$

Đồng vị Fluorine -18 được đẩy trực tiếp vào vị trí lọ sản phẩm, xác định số đếm tương ứng với các mốc thời gian tương tự như với cột QMA, đưa lọ sản phẩm vào giếng đo hoạt độ tại điểm cuối. Tính toán hoạt độ tương ứng với các mốc thời gian dựa theo hoạt độ đo tại giếng tại thời điểm cuối. Sử dụng phần mềm Microsoft Office hồi quy hàm tương quan giữa hoạt độ và số đếm cho đầu dò tại vị trí lọ sản phẩm tương tự như với vị trí cột QMA.

Kết quả khảo sát được hiển thị trên hình 4 dưới đây:



Hình 4: Đồ thị hồi quy hàm chuẩn cho hệ đo tại vị trí sản phẩm

Hàm tương quan giữa hoạt độ và số đếm của hệ đo tại lọ sản phẩm là:

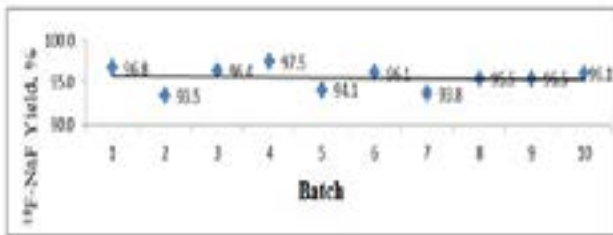
$$Y = 0,0171 X^{1,1732} \quad (6)$$

Y: Giá trị hoạt độ (mCi)

X: Số đếm của đầu đo (s⁻¹)

3.3. Hiệu suất của module tổng hợp tự động DCPX ¹⁸F-NaF

Chương trình tổng hợp ¹⁸F-NaF được viết bằng ngôn ngữ lập trình Labview, các thông số kỹ thuật cài đặt sẵn, quá trình tổng hợp chạy theo chế độ tự động trong buồng tổng hợp (hotcell) đảm bảo an toàn phóng xạ.



Hình 5: Hiệu suất tổng hợp của 10 mẫu DCPX ¹⁸F-NaF

Hiệu suất tổng hợp trung bình trung bình: 95,5% (thấp nhất khoảng 93,5% và cao nhất khoảng 97,5%).

3.4. Chất lượng DCPX ¹⁸F-NaF

Cảm quan

Sản phẩm ¹⁸F-NaF quan sát qua kính chì cho dung dịch không màu, trong suốt đạt yêu cầu

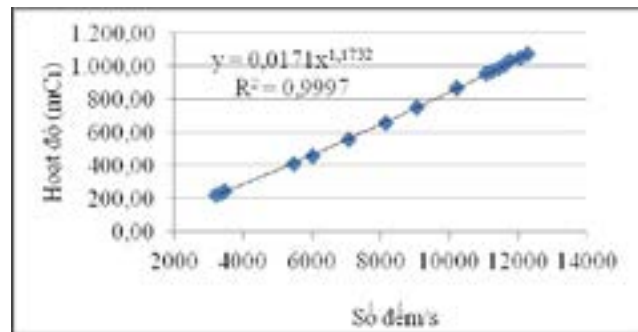
so với dược điển Mỹ (USP38) [9].

Độ pH

Sử dụng giấy đo pH cho thấy pH của DCPX ¹⁸F-NaF có giá trị 7 nằm trong giá trị 4,5-8,5. Đây là giá trị phù hợp với tiêu chuẩn Dược điển Mỹ (USP38) [9].

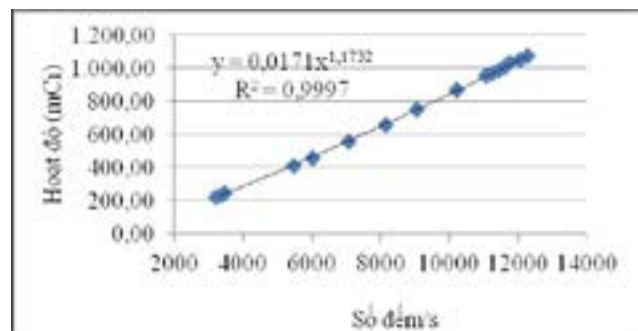
Xác định độ tinh khiết hạt nhân

Thiết bị phân tích đa kênh Mucha (Multi Channel Analyzer) của hãng Raytest sử dụng phần mềm Gina xác định độ sạch hạt nhân phóng xạ cho thấy chỉ có duy nhất một đỉnh của ĐVPX Fluorine -18 có phổ Gamma tại vị trí 511 keV (Hình 6). Giá trị này phù hợp với tiêu chuẩn Dược điển Mỹ (USP38) > 99,5%.



Hình 6: Phổ gamma đa kênh của DCPX ¹⁸F-NaF

Xác định độ tinh khiết hóa phóng xạ



Hình 7: Phổ TLC của DCPX ¹⁸F-NaF

Thiết bị Radio-TLC (Radio Thin layer Chromography) hãng Raytest kiểm tra độ sạch hóa phóng xạ, mẫu được chấm lên trên bản mỏng Silicagel, pha động acetonitrile:nước (95:5).

Độ sạch DCPX $^{18}\text{F-NaF}$ đạt > 95% (Hình 7). Giá trị này phù hợp với tiêu chuẩn Dược điển Mỹ (USP38) > 95%.

4. KẾT LUẬN

Module tổng hợp $^{18}\text{F-NaF}$ đã được chế tạo và chạy thử nghiệm thành công tại Trung tâm CXHN. Thời gian tổng hợp ~ 13 phút cho hiệu suất tổng hợp đạt ~ 95,5%. Chất lượng sản phẩm đạt độ tinh khiết hạt nhân > 99,9% và độ tinh khiết hóa phóng xạ > 95% thỏa mãn tiêu chuẩn dược điển Mỹ (USP). Trong thời gian tới, DCPX $^{18}\text{F-NaF}$ sẽ được tiếp tục thử nghiệm tiền lâm sàng và ghi hình trên máy PET/CT.

*Trần Mạnh Thắng, Mai Văn Vinh,
Đàm Thị Tâm, Nguyễn Quang Anh,
Lê Thị Thu Hiền, Nguyễn Văn Sỹ,
Nguyễn Thanh Hùng, Đặng Quang Bảo,
Nguyễn Xuân Vịnh*

*Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội
Viện Năng lượng Nguyên tử Việt Nam*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mark S. Jacobson, Raymond A. Steichen, and And Patrick J. Peller, "PET Radiochemistry and Radiopharmacy", Springer-Verlag Berlin Heidelberg: pp. 19-30, 2012.
2. Johannes Czernin, Nagichettiar Satyamurthy, and And Christiaan Schiepers, "Molecular Mechanisms of Bone $^{18}\text{F-NaF}$ Deposition", NUCLEAR MEDICINE, 51: pp. 1826-1829, 2010.
3. Marina Bicalho Silveira, Marcella Araugio Soares, Eduardo Sarmiento Valente, Samira Soares Waquil, Andréa Vidal Ferreira², Raquel Gouvêa Dos Santos, and Juliana Batista Da Silva, "Synthesis, quality control and dosimetry of the radiopharmaceutical ^{18}F -sodium fluoride

produced at the Center for Development of Nuclear Technology - CDTN", Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 46: pp. 563-569, 2010.

4. Rajeev Kumar Msc Nucl Med, Rajendra G Sonkawade Phd, Madhavi Tripathi Md, Punit Sharma Md, Priyanka Gupta Msc, Praveen Kumar Msc, Anil K Pandey Phd, Chandrasekhar Bal Md, Nishikant Avinash Damle Md, and Gurupad Bandopadhyaya Phd, "Production of the PET bone agent ^{18}F -fluoride ion, simultaneously with ^{18}F -FDG by single run of the medical cyclotron with minimal radiotition exposure-A novel technique", Hell J Nucl Med 2014, 17(2): pp. 106-110, 2014.

5. SNM Guideline for Sodium ^{18}F -Fluoride PET/CT Bone Scans.

6. Brian G. Hockley and Peter J. H. Scott, "An automated method for preparation of [^{18}F] sodium fluoride for injection, USP to address the technetium-99m isotope shortage", Applied Radiation and Isotopes, 68: pp. 117-119, 2010.

7. Carl K. Hoh, Randall A. Hawkins, magnus Dahlbom, John A. Glaspy, Leanne L. Seeger, Yong Choi, Christiaan W. Schiepers, Sung-cheng Huang, Nagichettiar Satyamurthy, Jorge R. Barrio, and Michael e. Phelps, "Whole body skeletal imaging with [^{18}F]Fluoride ion and PET". Journal of Computer Assisted Tomography Vol. 17, No.1, 1993.

8. Nuclear and Radiation Studies Board Division on Earth and life Studies (2018). Opportunities and Approaches for Supplying Molybdenum-99 and Associated Medical Isotopes to Global Markets: Proceedings of a Symposium. Washington, DC: The National Academies Press, Chapter 3: Current Molybdenum-99 Supply, 13-17.

9. USP U.S. Pharmacopeial Convention, 2015.

VAI TRÒ CỦA FDG PET/CT TRONG LẬP KẾ HOẠCH XẠ TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III

Mục tiêu: Đánh giá vai trò của FDG PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 17 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III được chỉ định hóa xạ trị triệt căn và lập kế hoạch xạ trị trên FDG PET/CT. Đánh giá sự thay đổi giai đoạn bệnh, chiến thuật điều trị và so sánh các thể tích GTV_T, GTV_N vẽ trên CT với reGTV_T và reGTV_N vẽ trên PET/CT. **Kết quả:** FDG PET/CT làm thay đổi giai đoạn bệnh ở 35,3% và làm thay đổi chiến thuật điều trị ở 29,4% bệnh nhân. GTV_T và GTV_N trung bình trên CT nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê so với reGTV_T và reGTV_N trung bình trên PET/CT với $p < 0,001$. Sử dụng FDG PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị đã làm thay đổi tăng GTV_T ở 15/15 bệnh nhân (100%) và GTV_N ở 14/15 bệnh nhân (93,3%). **Kết luận:** FDG PET/CT làm thay đổi giai đoạn bệnh, chiến thuật điều trị và GTV trong lập kế hoạch xạ trị UTPKTBN giai đoạn III. Cần tiến hành nghiên cứu kết hợp FDG PET/CT và 4D CT mô phỏng để đánh giá được sự di động của khối u phổi theo nhịp thở và vẽ chính xác các thể tích điều trị.

1. MỞ ĐẦU

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là loại ung thư phổ biến với tỷ lệ tử vong cao trên thế giới và tại Việt Nam. Các phương pháp điều trị UTPKTBN hiện nay bao gồm phẫu thuật, xạ trị, hóa chất, điều trị đích và liệu pháp miễn dịch. Chiến thuật điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và toàn trạng bệnh nhân (BN). Hóa xạ trị triệt căn được chỉ định trong UTPKTBN giai đoạn III không có khả năng phẫu thuật [10].

Trong thời gian gần đây, 18-FDG PET/CT đã trở thành phương pháp chuẩn trong đánh giá giai đoạn và lựa chọn các BN UTPKTBN cho mục đích hóa xạ trị triệt căn. Bệnh nhân có di căn

xạ hoặc di căn nhiều hạch trung thất không có chỉ định hóa xạ trị triệt căn do không có hiệu quả và nhiều nguy cơ tác dụng phụ nặng nề khi điều trị. Hơn nữa, với khả năng xác định khối u nguyên phát và hạch di căn tốt hơn so với CT, FDG PET/CT giúp cho việc vẽ các thể tích điều trị trong lập kế hoạch xạ trị chính xác hơn. Cụ thể, FDG PET/CT cho phép phân biệt khối u với tổn thương xẹp phổi, hạch di căn với hạch sinh lý và cung cấp thông tin nhất định về sự di động của khối u theo nhịp thở, do đó giúp điều trị chính xác khối u và giảm mô lành bị chiếu xạ [3,4,6,9].

Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, khoa Y học hạt nhân và Khoa Lao - Bệnh phổi, Bệnh viện Trung ương quân đội 108 tham gia nghiên cứu đa trung

tâm PERTAIN của Cơ quan Năng lượng nguyên tử quốc tế về ứng dụng FDG PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III từ năm 2014. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: “Đánh giá vai trò của FDG PET/CT trong lập kế hoạch điều trị ở các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III”.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 17 BN UTPKTBN giai đoạn III không có khả năng phẫu thuật được chỉ định hóa xạ trị triệt căn tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108, thời gian nghiên cứu từ tháng 5/2014 đến tháng 6/2017.

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- BN UTPKTBN được xác định chẩn đoán bằng mô bệnh học.
- Giai đoạn III.
- Toàn trạng ECOG 0 - 1, không bị ung thư khác kết hợp.
- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- BN ung thư phổi tế bào nhỏ.
- Không phải giai đoạn III.
- Toàn trạng ECOG ≥ 2 , bị ung thư khác kết hợp.
- Không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

- Sinh thiết khối u làm mô bệnh học chẩn đoán UTPKTBN.
- Xét nghiệm thường quy: công thức máu, chức năng gan thận, thông khí phổi.
- Chẩn đoán giai đoạn theo AJCC 8 (2017) [1]: CT ngực-bụng, MRI não, chụp FDG PET/CT

chẩn đoán kết hợp mô phỏng xạ trị trên máy PET/CT Discovery LightSpeed của hãng GE (Mỹ) tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương quân đội 108, sử dụng phương tiện cố định wingboard, khi chụp BN thở bình thường.

- Hội chẩn, giải thích quy trình hóa xạ trị.

- Chụp CT mô phỏng có tiêm cản quang với tư thế và dụng cụ cố định giống như khi chụp PET/CT mô phỏng trên máy CT mô phỏng chuyên dụng CT 580RT tại Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện Trung ương quân đội 108. Không dùng dụng cụ ép bụng và không chụp 4D CT.

- Hình ảnh CT và PET/CT mô phỏng được hợp nhất (fusion) và sau đó vẽ các thể tích điều trị trên phần mềm lập kế hoạch Eclipse 10.0 (Varian, Mỹ):

+ Vẽ GTV_T và GTV_N trên hình ảnh CT mô phỏng [8].

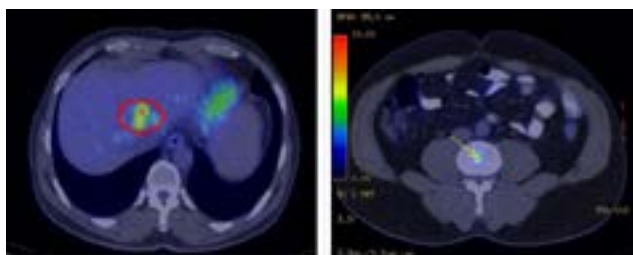
+ Vẽ reGTV_T và reGTV_N trên hình ảnh PET/CT mô phỏng theo quy trình của IAEA, có sự phối hợp thống nhất giữa bác sỹ xạ trị và bác sỹ y học hạt nhân [7].

- Đánh giá vai trò của FDG PET/CT trong thay đổi giai đoạn bệnh, xác định các thể tích điều trị so với CT.

- Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 18.0, so sánh giá trị trung bình các thể tích điều trị vẽ trên CT và PET/CT bằng thuật toán t-student ghép cặp.

Kết quả

Chúng tôi tuyển chọn được 17 BN UTPKTBN giai đoạn III đánh giá bằng CT và MRI. Sau khi chụp FDG PET/CT đánh giá giai đoạn phát hiện 2 bệnh nhân có di căn xa (11,8%) (hình 1). Còn lại 15 BN được lập kế hoạch xạ trị dựa trên hình ảnh PET/CT với các đặc điểm lâm sàng trong Bảng 1.



Hình 1. Hình ảnh FDG PET/CT phát hiện di căn gan (A) và đốt sống L5 (B) ở 2 BN UTPKTBN trong nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của BN nghiên cứu (n = 15)

Đặc điểm chung của BN nghiên cứu		n	%
Tuổi	Trung bình	62,73 ± 6,85	
	Độ tuổi	50 - 73	
Giới	Nam	15	100
	Nữ	0	0
ECOG	0	8	53,3
	1	7	46,7
Hút thuốc	Có	15	100
	Không	0	0
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	7	46,6
	Ung thư biểu mô vảy	4	26,7
	UTPKTBN không phân tít	4	26,7

100% BN trong nghiên cứu là nam giới có hút thuốc và có toàn trạng tốt (ECOG 0 -1) với tuổi trung bình 62,73. Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ lớn nhất 7/15 BN (46,6%), có 4/15 BN (27,7%) là UTPKTBN không phân tít.

Bảng 2. Đặc điểm chung của khối u phổi và hạch

Đặc điểm chung		n	%
Vị trí khối u	Phổi phải	10	66,7
	Phổi trái	5	33,3
	Thùy trên	9	60
	Thùy giữa	2	13,3
	Thùy dưới	4	26,7
	Ngoại vi	11	73,3
Kích thước khối u (cm)	Nhỏ nhất	3,4	
	Lớn nhất	8,7	
	Trung bình	5,25 ± 1,51	
Kích thước hạch (cm)	Nhỏ nhất - lớn nhất	0,8 - 4,7	
	Trung bình	1,43 ± 0,99	
Giá trị SUV khối u (g/ml)	Nhỏ nhất - lớn nhất	4,3 - 22	
	Trung bình	12,67 ± 4,06	
Giá trị SUV hạch (g/ml)	Nhỏ nhất - lớn nhất	2,8 - 19,4	
	Trung bình	6,83 ± 5,26	

Đa số khối u ở phổi phải (66,7%), thùy trên (60%) và ngoại vi (73,3%) với kích thước trung bình 5,25 cm và giá trị SUV trung bình 12,67 g/ml. Kích thước hạch trung bình trên CT là 1,43 cm và giá trị SUV trung bình trên PET là 6,38 g/ml.

Bảng 3. Thay đổi giai đoạn bệnh trên CT và PET/CT

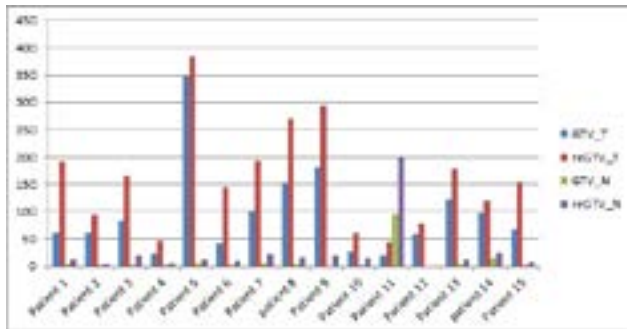
Giai đoạn	CT		PET/CT		Thay đổi giai đoạn	
	n	%	n	%	n	%
T	2	1	6,7	1	6,7	
	3	2	13,3	3	20	1
	4	12	80	11	73,3	6,7
N	0	2	13,3	1	6,7	
	1	3	20	2	13,3	4
	2	9	60	9	60	
	3	1	6,7	3	20	
Giai đoạn bệnh	IIIA	6	40	4	26,7	
	IIIB	8	53,3	8	53,3	4
	IIIC	1	6,7	3	20	

PET/CT làm thay đổi giai đoạn T (T4 xuống T3) ở 1/15 BN (6,7%), lên giai đoạn N ở 4/15 BN (26,7%) trong đó 1 BN từ N0 lên N2, 1 BN từ N1 lên N2 và 2 BN từ N2 lên N3, thay đổi giai đoạn bệnh ở 4/15 BN (26,7%) trong đó 2 BN giai đoạn IIIA lên giai đoạn IIIB và 2 BN giai đoạn IIIB lên IIIC. Tính cả 2 BN được phát hiện di căn xa trên PET/CT ban đầu thì PET/CT đã làm thay đổi giai đoạn bệnh ở 6/17 BN (35,3%) và làm thay đổi chiến thuật điều trị ở 5/17 BN (29,4%), trong đó 2 BN chuyển sang điều trị hóa chất và 3 BN thay đổi kế hoạch xạ trị.

Bảng 4. Giá trị các thể tích điều trị trên CT và PET/CT

Giai đoạn	CT		PET/CT		Thay đổi giai đoạn	
	n	%	n	%	n	%
T	2	1	6,7	1	6,7	
	3	2	13,3	3	20	1
	4	12	80	11	73,3	6,7
N	0	2	13,3	1	6,7	
	1	3	20	2	13,3	4
	2	9	60	9	60	
	3	1	6,7	3	20	
Giai đoạn bệnh	IIIA	6	40	4	26,7	
	IIIB	8	53,3	8	53,3	4
	IIIC	1	6,7	3	20	

GTV_T và GTV_N trung bình trên CT là 96,36 cc và 11,8 cc nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê so với reGTV_T và reGTV_N trung bình trên PET/CT tương ứng là 161,09 và 26,31 cc với $p < 0,001$.



Biểu đồ 1. So sánh các thể tích điều trị trên CT và PET/C

BÀN LUẬN

Vai trò của FDG PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn bệnh và thay đổi chiến thuật điều trị UTPKTBN.

Trong UTPKTBN, giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất và quyết định chiến thuật điều trị BN. Để đánh giá chính xác giai đoạn bệnh của BN UTPKTBN cần tiến hành nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh như chụp CT ngực - bụng, MRI não, FDG PET/CT. Trong đó FDG PET/CT là phương pháp đánh giá giai đoạn có giá trị hơn CT trong đánh giá hạch trung thất và di căn xa (trừ đánh giá di căn não) [10]. Sự chính xác của CT trong đánh giá giai đoạn hạch di căn bị giới hạn bởi tiêu chí kích thước hạch ≥ 1 cm. Tuy nhiên, một nghiên cứu cho thấy 44% hạch < 1 cm là hạch di căn và 77% hạch ≥ 1 cm là hạch lành tính. FDG PET có độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 86% trong đánh giá di căn hạch trung thất so với giá trị tương ứng của CT là 75% và 66%. Với khả năng chụp toàn thân, FDG PET cũng có độ nhạy 95% và độ đặc hiệu 83% trong đánh giá di căn xa. Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy FDG PET/CT làm thay đổi giai đoạn

bệnh ở 27 - 62% và thay đổi chiến thuật điều trị ở 19 - 52% BN UTPKTBN. Trong một nghiên cứu gộp trên 581 BN UTPKTBN giai đoạn sớm, FDG PET/CT đã phát hiện 12% BN có di căn xa [3]. Một nghiên cứu khác của tác giả Mac Manus cho thấy tỷ lệ phát hiện di căn xa của BN UTPKTBN trên FDG PET/CT có tương quan thuận với giai đoạn bệnh đánh giá trước chụp PET/CT [9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, FDG PET/CT đã làm thay đổi giai đoạn bệnh ở 6/17 BN (35,3%), tương ứng với kết quả của một số tác giả khác đã nêu ở trên [2,3,9]. Trong đó FDG PET/CT đã phát hiện di căn xa ở 2 BN (11,8%), thay đổi giai đoạn T (T4 xuống T3) ở 1/15 BN do phát hiện xẹp phổi, kích thước khối u từ trên 7 cm xuống dưới 7 cm, thay đổi giai đoạn N ở 4/15 BN chủ yếu do phát hiện thêm hạch trung thất < 1 cm tăng chuyển hóa FDG. FDG PET/CT cũng làm thay đổi chiến thuật điều trị ở 05/17 BN (29,4%) chuyển từ hóa xạ trị sang hóa trị do phát hiện di căn xa và thể tích điều trị quá lớn, liều chiếu xạ của phổi cao ($V_{20} > 35\%$) không cho phép lập kế hoạch xạ trị triệt căn. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Mac Manus có 1/3 BN UTPKTBN thay đổi chiến thuật điều trị sau khi chụp PET/CT [9].

Một điểm cần lưu ý là FDG PET/CT cũng có thể âm tính giả do các tổn thương vi di căn nằm dưới ngưỡng phân giải không gian của PET hoặc dương tính giả do các bệnh lý viêm hạch có tính địa phương (endemic granulomatous disease) đặc biệt ở các vùng có tỷ lệ lao phổi, viêm phổi mạn tính cao như Việt Nam. Một nghiên cứu gần đây cho thấy FDG PET/CT có giá trị dự đoán âm tính cao (91%) nhưng có giá trị dự đoán dương tính thấp (29%) trong chẩn đoán hạch trung thất di căn. Giá trị dự đoán dương tính thấp cho thấy FDG PET/CT không thể thay thế việc khẳng định chẩn đoán bằng mô bệnh học và việc sinh thiết các hạch trung thất nghi ngờ là cần thiết, nhất là

trong các trường hợp kết quả này làm thay đổi quyết định điều trị phẫu thuật. Ngược lại, giá trị dự đoán âm tính cao của FDG PET/CT gợi ý rằng việc sinh thiết hạch trung thất có thể không cần thiết, trừ trường hợp các khối u trung tâm gây ảnh hưởng đến đánh giá hạch trung thất do sự hạn chế về độ phân giải không gian của PET/CT [6]. Một hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là chưa tiến hành sinh thiết được hạch trung thất, do đó chưa loại trừ hoàn toàn được khả năng dương tính giả hoặc âm tính giả trên FDG PET/CT.

Vai trò của FDG PET/CT trong vẽ thể tích điều trị trong lập kế hoạch xạ trị UTPKTBN

Hóa xạ trị đồng thời là lựa chọn được ưu tiên trong điều trị UTPKTBN giai đoạn III không có khả năng phẫu thuật [10]. Thách thức lớn nhất trong xạ trị ung thư phổi là việc vẽ thể tích điều trị và đánh giá được sự di động của khối u theo nhịp thở khi điều trị. Thông thường, vẽ thể tích điều trị được tiến hành trên hình ảnh CT mô phỏng, tuy nhiên rất khó xác định chính xác khối u trong các trường hợp có kèm xẹp phổi và có những hạn chế trong xác định chính xác hạch trung thất di căn trên CT [6]. FDG PET/CT có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn CT trong chẩn đoán hạch trung thất di căn và hiển nhiên sẽ giúp việc vẽ thể tích điều trị chính xác hơn [3]. Do chiến thuật xạ trị trong ung thư phổi đã chuyển từ xạ trị dự phòng (elective radiation therapy) sang xạ trị trường chiếu liên quan (involved-field radiation therapy) cùng với sự phát triển của các kỹ thuật xạ trị tiên tiến như xạ trị điều biến liều, xạ trị quay điều biến thể tích nên càng cần thiết xác định chính xác khối u và hạch trung thất di căn khi lập kế hoạch điều trị. Sử dụng FDG PET/CT giúp cải thiện độ chính xác trong vẽ khối u và hạch trung thất (gross tumor volume - GTV), giảm thể tích cơ quan lành xung quanh bị chiếu xạ không cần thiết. Các nghiên cứu cho thấy FDG PET/CT làm thay đổi GTV ở trên 30 - 60% BN và chủ yếu

làm giảm thể tích khối u thô GTV so với khi vẽ trên CT [4]. PET/CT cũng làm giảm sự khác biệt trong vẽ thể tích điều trị giữa các bác sỹ xạ trị [5]. Việc vẽ khối u và hạch trên PET có thể được thực hiện bằng mắt thường hoặc tự động bởi xác định một ngưỡng SUV nhất định từ 15 - 50% giá trị SUVmax. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có một ngưỡng SUV tối ưu được khuyến cáo trong vẽ tự động khối u và hạch trên hình ảnh PET. Do đó, việc vẽ thể tích điều trị dựa trên PET vẫn nên được thực hiện bởi một bác sỹ xạ trị có kinh nghiệm [3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc vẽ thể tích u (reGTV_T) và hạch (reGTV_N) được thực hiện bằng mắt thường trên hình ảnh PET đen trắng theo protocol của IAEA có sự phối hợp của bác sỹ xạ trị và y học hạt nhân [7]. Hình ảnh PET/CT này được chụp ở tư thế mô phỏng sau khi chụp PET/CT chẩn đoán và sau đó được hợp nhất với hình ảnh CT mô phỏng trên phần mềm lập kế hoạch. Các thể tích reGTV_T và reGTV_N được sao chép từ chuỗi ảnh PET sang chuỗi ảnh CT mô phỏng để so sánh.

Sau khi vẽ được thể tích khối u thô GTV, cần xác định thể tích bia lâm sàng CTV và thể tích bia lập kế hoạch PTV. PTV được xác định bằng CTV cộng biên thêm để bù trừ cho sự di động của khối u và hạch di căn theo nhịp thở và sai số đặt BN khi điều trị. Biên cộng thêm này có thể từ 1 - 1,5 cm tùy theo vị trí khối u và 0,5 - 1 cm đối với hạch di căn nếu không sử dụng 4D CT trong lập kế hoạch và xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh. Biên này giảm xuống 3 - 5 mm nếu có sử dụng 4D CT trong lập kế hoạch kết hợp xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh conebeam CT [8]. Việc giảm biên cộng từ CTV thành PTV sẽ làm giảm thể tích PTV và giảm thể tích cơ quan lành như phổi, thực quản bị chiếu xạ với liều tương đương của khối u và do đó làm giảm tác dụng phụ. Vì vậy hiện nay hướng dẫn điều trị ung thư phổi của

NCCN khuyến cáo sử dụng 4D CT và xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh để đánh giá được sự di động của khối u và điều trị chính xác, giảm tác dụng phụ cho cơ quan lành [10].

Hình ảnh PET được chụp trong 2 - 3 phút trong nhiều chu kỳ hô hấp khác nhau của BN. Do đó hình ảnh khối u thu nhận được thường bị mờ đi và có thể cho phép đánh giá được sự di động của khối u theo nhịp thở ở một mức độ nhất định. Hình ảnh này đại diện cho sự tổng hợp toàn bộ di động của khối u và có sự khác biệt với hình ảnh CT mô phỏng thông thường nhưng có sự tương đồng với hình ảnh 4D CT. Tuy nhiên, nhược điểm của PET trong các khối u di động là khó xác định chính xác vị trí của khối u do ảnh hưởng của sự di động làm mờ đi bờ viền của khối u. Theo một số nghiên cứu, khi sử dụng 4D CT để hiệu chỉnh sự suy giảm trong 4D PET/CT sẽ cải thiện tỷ lệ bia - phông nền (target-to-background ratio) và giúp vẽ bờ viền khối u cũng như xác định giá trị SUV chính xác hơn [3].

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng hình ảnh PET/CT 3D và vẽ thể tích khối u, hạch trên hình ảnh PET theo protocol nghiên cứu của IAEA có đánh giá sự di động của khối u và hạch trên PET dựa trên phần bờ viền của khối u bị mờ đi [7]. Vì vậy, thể tích reGTV_T và reGTV_N trong nghiên cứu của chúng tôi phần nào tương tự như thể tích bia nội tại (internal target volume – ITV) vẽ trên 4D CT và tăng lên so với GTV vẽ trên hình ảnh CT (bảng 3 và biểu đồ 1). Thể tích này cũng được Mac Manus đề cập đến như thể tích bia sinh học (biological target volume – BTV) và thường lớn hơn khối u nguyên phát [9]. Kết quả của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Hanna G G khi thấy thể tích khối u nguyên phát tăng lên khi vẽ trên PET/CT so với khi vẽ trên CT [5]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác cho thấy lập kế hoạch xạ trị dựa trên PET/CT làm thay đổi

GTV từ 38 - 100% trong đó đa số GTV vẽ trên PET/CT có thể tích nhỏ hơn so với GTV vẽ trên CT, có lẽ đó là do cách vẽ GTV trên hình ảnh PET trong các nghiên cứu này không đánh giá đến sự di động của khối u và hạch [9]. Một số nghiên cứu còn nhận thấy ngoài sự thay đổi thể tích GTV còn có sự không phù hợp về mặt không gian giữa GTV vẽ trên PET/CT và GTV vẽ trên CT mô phỏng [3]. Để đánh giá sâu hơn vai trò của FDG PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị cho khối u di động, chúng tôi dự định sẽ tiến hành nghiên cứu so sánh reGTV xác định trên FDG PET/CT với ITV vẽ trên 4D CT mô phỏng ở BN UTPKTBN.

4. KẾT LUẬN

FDG PET/CT có vai trò quan trọng làm thay đổi giai đoạn bệnh, chiến thuật điều trị và các thể tích điều trị trong lập kế hoạch xạ trị UTPKTBN giai đoạn III. Nên cân nhắc kết hợp FDG PET/CT và 4D CT trong lập kế hoạch xạ trị để đánh giá chính xác sự di động của khối u theo nhịp thở.

Bùi Quang Biểu, Nguyễn Anh Tuấn
Khoa Xạ trị - Xạ phẫu

Thị Thị Duyên, Nguyễn Đình Tiến
Khoa Lao - Bệnh phổi

Mai Hồng Sơn, Lê Ngọc Hà
Khoa Y học hạt nhân

Bệnh viện Trung ương quân đội 108

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Amin MB et al (2017) Lung, AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, Springer, 431-56.
2. Bradley J et al (2004), Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation

in non-small cell lung cancer, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 59, No. 1, pp. 78–86.

3. Chang AJ et al (2011), The role of positron emission tomography for non-small cell lung cancer, *Practical Radiation Oncology* (2011) 1, 282–288.

4. Greco C et al (2007), Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC), *Lung Cancer* (2007) 57, 125–134.

5. Hanna GG et al (2010), 18F-FDG PET-CT simulation for non-small cell lung cancer: effect in patients already staged by PET-CT, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 77, No. 1, pp. 24–30.

6. Kitajima K et al (2016), Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer, *Jpn J Radiol* (2016) 34:387–399.

7. Konert T, Vogel W et al (2015), PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014, *Radiother Oncol.* 2015 Jul;116(1):27-34.

8. Lee NY et al (2013), Non-small cell lung cancer and small cell lung cancer, *Target Volume Delineation and Field Setup – A practical guide for Conformal and IMRT*, Springer, 87 – 104.

9. Mac Manus MP, Hick RJ (2012), The Role of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Radiation Therapy Planning for Patients with Lung Cancer, *Semin Nucl Med* 42:308-319.

10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, version 4.2018.

TIN TRONG NƯỚC VÀ QUỐC TẾ

TRUNG QUỐC LẦN ĐẦU TIÊN BAN HÀNH SÁCH TRẮNG VỀ AN TOÀN HẠT NHÂN

Theo báo Tân Hoa Xã của Trung Quốc, ngày 03/9/2019, Văn phòng Thông tin của Quốc Vụ viện Trung Quốc đã công bố Sách trắng về “An toàn hạt nhân tại Trung Quốc”. Đây là cuốn sách trắng đầu tiên mà chính phủ Trung Quốc công bố về vấn đề an toàn hạt nhân. Thứ trưởng Bộ Môi trường Sinh thái, Cục trưởng Cục An toàn hạt nhân quốc gia Lưu Hoa đã có mặt trong buổi họp báo ngày hôm đó, giới thiệu nội dung chính của Sách trắng, đồng thời trả lời các câu hỏi của phóng viên về vấn đề an toàn hạt nhân.

Theo đó, Sách trắng gồm 11.000 chữ tiếng Trung, chia làm ba phần là Lời nói đầu, Nội dung chính và Lời kết. Sách trắng được công bố bằng 8 thứ tiếng là tiếng Trung, tiếng Anh, tiếng Pháp, tiếng Đức, tiếng Tây Ban Nha, tiếng Ả Rập và tiếng Nhật. Theo ông Lưu Hoa giới thiệu, đây là cuốn sách trắng đầu tiên của Trung Quốc về an toàn hạt nhân, giới thiệu toàn diện lịch sử phát triển sự nghiệp an toàn hạt nhân của Trung Quốc, đưa ra các nguyên tắc cơ bản cũng như chủ trương chính sách về vấn đề an toàn hạt nhân của Trung Quốc, chia sẻ với thế giới những quan điểm và thực tiễn của Trung Quốc trong giám sát, quản lý an toàn hạt nhân, trình bày rõ quyết tâm và hành động trong tiến trình thúc đẩy việc quản lý an toàn hạt nhân trên toàn cầu.

Nội dung chính của Sách trắng bao gồm:

1. Trình bày hệ thống quan điểm an toàn hạt nhân của Trung Quốc là lý trí, hài hòa và cùng tiến bộ. Nội dung chính là: “Phát triển đi đôi với an toàn, quyền lợi đi đôi với nghĩa vụ, tự chủ đi đôi với hợp tác, trị ngọn đi đôi với trị gốc”.

2. Giới thiệu tổng thể chính sách pháp quy về an toàn hạt nhân. Trung Quốc đã xây dựng một hệ thống pháp quy toàn diện về an toàn hạt nhân, thực thi chiến lược an toàn hạt nhân quốc gia, đặt ra quy hoạch phát triển an toàn hạt nhân trung và dài hạn, hoàn thiện tiêu chuẩn pháp quy về an toàn hạt nhân, đảm bảo yêu cầu cao và nghiêm ngặt trong quản lý an toàn hạt nhân.

3. Chia sẻ toàn diện thực tiễn quản lý, giám sát an toàn hạt nhân tại Trung Quốc, triển khai việc quản lý, giám sát an toàn hạt nhân một cách hiệu quả trên các phương diện, từ cơ quan quản lý, cấp phép đánh giá, giám sát chấp pháp, quan trắc bức xạ, ứng phó sự cố, xây dựng đội ngũ quản lý, nghiên cứu khai thác kỹ thuật, cải tiến an toàn.

4. Đánh giá khách quan trình độ an toàn hạt nhân của Trung Quốc. Trung Quốc luôn duy trì được kỷ lục về an toàn hạt nhân tốt trong một thời gian dài, chỉ tiêu vận hành an toàn điện hạt nhân luôn giữ ở mức tiên tiến, trình độ sử dụng an toàn công nghệ hạt nhân được nâng cao, việc quản lý vật liệu hạt nhân có hiệu quả, sức khỏe cộng đồng và an toàn môi trường được đảm bảo.

5. Thể hiện tích cực văn hóa an toàn hạt nhân và hiệu quả trong công tác quan hệ công chúng của Trung Quốc.

6. Thể hiện đầy đủ những đóng góp của Trung Quốc trong việc xây dựng an toàn hạt nhân trên thế giới.

Phạm Thanh Hương

Ban Hợp tác quốc tế

Viện Năng lượng nguyên tử Việt Nam

(lược dịch)

CHẤT THẢI HẠT NHÂN ĐANG CHẤT ĐÓNG CHÍNH PHỦ HÃY NGỪNG TRÌ HOÃN VÀ BẮT TAY HÀNH ĐỘNG

Chính phủ Anh đã đặt ra lộ trình tìm kiếm một cộng đồng tình nguyện, sẵn sàng cho phép xây dựng cơ sở chôn cất chất thải hạt nhân trị giá 12 tỷ bảng. Đó là vấn đề thời gian - sáng kiến này được đưa ra sau bảy thập kỷ hủy bỏ quyết định của các chính phủ liên tiếp. Tình hình tương tự cũng diễn ra ở nhiều quốc gia khác khi các vật liệu hạt nhân nguy hiểm được lưu giữ không an toàn do không tiến hành các hành động chính trị.

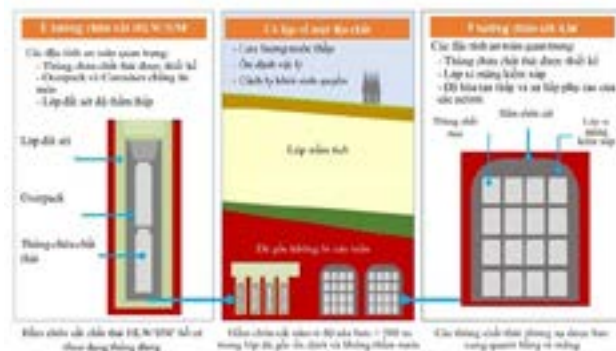
Ở Anh, chất thải hạt nhân hiện đang được giữ trong điều kiện an toàn nhưng với các điều kiện bảo trì cao. Một số thùng chứa tại Sellafield ở hạt Cumbria đã bị hư hỏng. Việc này tiêu tốn mất 3 tỷ bảng tiền thuế mỗi năm.

Cơ sở chôn cất mới là một hầm ngầm rộng lớn, nằm ở độ sâu khoảng 500 m trong lòng đất. Tại đây, người ta dự kiến sẽ lưu trữ an toàn một lượng chất thải phóng xạ hoạt độ cao được tạo ra trong 70 năm qua, quy mô cỡ sân vận động Wembley. Chất thải phóng xạ được chôn cất tại đây sẽ giúp cách ly với tầng sinh quyển, cũng như con người trong khoảng 100.000 năm và dần dần phân rã đến mức an toàn.

Chất thải phóng xạ được tạo ra từ khai thác năng lượng hạt nhân, sử dụng trong mục đích quân sự và cả các đồng vị phóng xạ được sử dụng rộng rãi trong y học. Loại thứ nhất có

tính phóng xạ cao nhất là nhiên liệu hạt nhân đã qua sử dụng - nhiên liệu uranium đã qua sử dụng từ các lò phản ứng hạt nhân và các vật liệu được tạo ra trong quá trình tái chế nhiên liệu hạt nhân đã qua sử dụng. Loại thứ hai bao gồm các sản phẩm phân hạch được chuyển thành thủy tinh và plutoni. Những vật liệu này chứa các đồng vị phóng xạ có chu kỳ bán rã từ hàng chục đến hàng trăm ngàn năm. Điều này có nghĩa là bất kỳ giải pháp lưu trữ nào cũng phải cực kỳ lâu dài. Đó là một thách thức đáng kể - những vật liệu nhân tạo lâu đời nhất được biết đến có tới hàng ngàn năm tuổi.

Nguyên tắc chôn cất địa chất chất thải hạt nhân là sử dụng nhiều lớp bảo vệ, giống như một bộ búp bê Nga. Việc này giúp chứa chất thải phóng xạ và ngăn nó tiếp xúc với nước ngầm - thứ khiến nó dễ bị hòa tan vào trong đó, làm giải phóng các chất phóng xạ ra môi trường. Các lớp bảo vệ được thiết kế nhằm mục đích chứa chất thải cho đến khi phần lớn phóng xạ bị phân rã.



Các cách lưu giữ chất thải hạt nhân

Nếu các hầm chôn cất được đặt ở lớp đá tốt, không thấm nước (như đất sét hoặc đá bùn), địa chất sẽ cung cấp một lớp bảo vệ tự nhiên cô lập chất thải với sinh quyển. Điều này sẽ làm giảm khả năng xâm nhập của con người vào cơ sở. Nằm cách mặt đất vài trăm mét, sẽ phải mất một quãng đường dài để phóng xạ có trong chất thải tới được sinh quyển trong tương lai.

Vấn đề quốc tế

Vương quốc Anh không phải là quốc gia duy nhất lựa chọn giải pháp này. Ở Phần Lan, người ta đã bắt đầu xây dựng cơ sở Onkalo. Người ta thậm chí đã cấp phép để chôn cất nhiên liệu hạt nhân đã qua sử dụng.



Hầm chôn cất chất thải phóng xạ dưới lòng đất tại Onkalo, Phần Lan

Nhưng tiến trình này đang bị ngừng lại tại một số quốc gia khác: ở Pháp, những người dân ở làng Bure phản đối việc đặt cơ sở chôn cất, trong khi ở Thụy Điển, Tòa án Môi trường đã từ chối giấy phép xây dựng cho một cơ sở gần thị trấn ven biển Forsmark, do lo ngại về an toàn liên quan tới sự ăn mòn các thùng chất thải bằng đồng.

Tại Mỹ, các thượng nghị sĩ đang kiện Chính phủ Liên bang vì không xây dựng cơ sở chôn cất chất thải phóng xạ. Việc thiếu cơ sở chôn cất chất thải phóng xạ có nghĩa là hàng ngàn tấn nhiên liệu hạt nhân đã qua sử dụng được lưu trữ tạm thời trong các thùng khô tại nhiều địa điểm trên toàn quốc.

Cuộc tranh cãi dự kiến sẽ mở rộng đến quá trình lựa chọn địa điểm chôn cất địa chất mới của Vương quốc Anh. Các bài báo truyền thông gần đây đã chỉ trích ý tưởng rằng tất cả các khu vực của Vương quốc Anh - bao gồm các công viên quốc gia - có thể phù hợp để trở thành một cơ sở chôn cất chất thải hạt nhân. Một quá trình lựa chọn địa điểm trước đó, được đưa ra vào năm 2003, đã không thể tìm ra địa điểm hợp lý. Mặc

dù hai chính quyền địa phương gần địa điểm Sellafield đã đồng ý nhưng Hội đồng hạt Cumbria đã phủ quyết việc bỏ phiếu.

Chính phủ hy vọng rằng các cộng đồng mới sẽ bước tiếp trong quá trình thứ hai này. Chính phủ đã đề xuất một gói ưu đãi trị giá 1 triệu bảng mỗi năm cho các cộng đồng để có các cuộc thảo luận về việc xây dựng cơ sở chôn cất chất thải hạt nhân. Gói ưu đãi sẽ tăng lên tới 2,5 triệu bảng mỗi năm khi các cuộc điều tra địa chất được thực hiện. Tuy nhiên, có khả năng các nhà môi trường sẽ phản đối, vì họ sợ một cơ sở lưu giữ tốt hơn sẽ chỉ dẫn đến nhiều nhà máy điện hạt nhân hơn. Và thực sự, ông Oliver Eden, cựu nghị sĩ Quốc hội về năng lượng dưới thời chính phủ của bà Theresa May trong giai đoạn 2017 - 2019, đã nhấn mạnh rằng cơ sở chôn cất như là “chìa khóa tới tương lai cho chương trình hạt nhân mới của Vương quốc Anh... mang tới một biện pháp an toàn và an ninh để chôn cất chất thải từ những lò phản ứng hạt nhân mới”.

Dù kết quả của quá trình lựa chọn địa điểm hiện tại có như thế nào thì cũng phải làm gì đó đối với chất thải hạt nhân. Để vấn đề đó lại cho con cháu chúng ta giải quyết thì thật không công bằng. Hơn nữa, chúng ta không thể chắc chắn rằng các nền văn minh trong tương lai có thể xử lý an toàn vấn đề này.

Bước đầu tiên trên con đường tìm kiếm một giải pháp là bắt đầu một cuộc trò chuyện công khai về những gì chúng ta nên làm với các vật liệu nguy hiểm nhất thế giới trong thời gian dài. Nếu bạn quan tâm, bước đầu tiên tốt nhất là tìm hiểu về chất thải hạt nhân và bắt đầu thảo luận về chủ đề này với bạn bè, gia đình và chính quyền địa phương.

Phạm Thanh Hương (dịch)

**Ban Hợp tác quốc tế
Viện Năng lượng nguyên tử Việt Nam**

BỘ TRƯỞNG BỘ KHOA HỌC VÀ GIÁO DỤC ĐẠI HỌC LIÊN BANG NGA ĐẾN THĂM VÀ LÀM VIỆC TẠI VIỆN NĂNG LƯỢNG NGUYÊN TỬ VIỆT NAM

Hà Nội, ngày 25/11/2019

