

BỘ Y TẾ

HƯỚNG DẪN
CHẨN ĐOÁN và ĐIỀU TRỊ BỆNH
BẰNG Y HỌC HẠT NHÂN
(ban hành kèm theo Quyết định số 5204/QĐ-BYT
ngày 18/12/2014)

Hà Nội, 2014

BỘ Y TẾ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 5204/QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 18 tháng 12 năm 2014

QUYẾT ĐỊNH
Về việc ban hành tài liệu chuyên môn
“Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân”

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Luật khám bệnh, chữa bệnh năm 2009;

Căn cứ Nghị định số 63/2012/NĐ-CP ngày 31/8/2012 của Chính Phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân”.

Điều 2. Tài liệu “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân” ban hành kèm theo Quyết định này được áp dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh.

Căn cứ vào tài liệu này và điều kiện cụ thể của đơn vị, Giám đốc cơ sở khám bệnh, chữa bệnh xây dựng và ban hành tài liệu hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân phù hợp để thực hiện tại đơn vị.

Điều 3. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành.

Điều 4. Các ông, bà: Chánh Văn phòng Bộ, Chánh Thanh tra Bộ, Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh, Cục trưởng và Vụ trưởng các Cục, Vụ thuộc Bộ Y tế, Giám đốc các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương, Thủ trưởng Y tế các Bộ, Ngành và Thủ trưởng các đơn vị có liên quan chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:

- Như Điều 4;
- Bộ trưởng Bộ Y tế (để b/c);
- Các Thứ trưởng BHYT;
- Bảo hiểm Xã hội Việt Nam (để phối hợp);
- Cổng thông tin điện tử BHYT;
- Website Cục KCB;
- Lưu VT, KCB.

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG

(đã ký)

Nguyễn Thị Xuyên

Chủ biên

PGS.TS. Nguyễn Thị Xuyên

Đồng chủ biên

GS.TS Mai Trọng Khoa

PGS.TS Lương Ngọc Khuê

BAN BIÊN SOẠN

GS.TSKH. Phan Sỹ An

GS.TS. Mai Trọng Khoa

PGS.TS. Trần Đình Hà

PGS.TS. Nguyễn Danh Thanh

BSCK II Nguyễn Văn Mùi

TS. Bùi Diệu Hằng

TS. Nguyễn Kim Lư

TS. Nguyễn Văn Tê

TS. Trần Quý Tường

ThS. Nguyễn Thị The

ThS. Đào Thị Bích Thủy

ThS. Nguyễn Thị Thu

BSCK I Lê Thế Cảnh

Thư ký biên soạn

ThS. Thiều Thị Hằng

BS Trần Hải Bình

ThS. Ngô Thị Bích Hà

ThS. Nguyễn Đức Thắng

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AFP:	Alpha feto protein
BC:	Bạch cầu
CT:	Chụp cắt lớp vi tính (Computed tomography)
DCPX:	Dược chất phóng xạ
ĐVPX:	Đồng vị phóng xạ
HCC:	Ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma)
HIDA:	Hepatobiliary Iminodiacetic
HĐPX:	Hoạt độ phóng xạ
HC:	Hồng cầu
KN:	Kháng nguyên
KT:	Kháng thể
KTĐĐ:	Kháng thể đơn dòng
MBq:	Mega Becquerel
MIBG:	Metaiodobenzylguanidine
MIBI:	Methoxy Isobutyl Isonitrile
NHL:	U lympho ác tính không Hodgkin (non Hodgkin lymphoma)
PET:	Chụp xạ hình cắt lớp positron (Positron emission tomography)
PET/CT:	Chụp xạ hình cắt lớp positron/ chụp cắt lớp vi tính
QC:	Kiểm tra chất lượng (Quality control)
RIA:	Định lượng phóng xạ miễn dịch (radio immuno assay)
SC:	Keo phóng xạ (Sulfur Colloid)
SPECT:	Xạ hình cắt lớp đơn photon (Single photon emission tomography)
TC:	Tiểu cầu
TPX:	Thuốc phóng xạ
UT:	Ung thư

MỤC LỤC

	Nội dung	Trang
1	Bệnh phóng xạ cấp tính	05
2	Bệnh phóng xạ mạn tính	10
3	Điều trị ung thư tuyến giáp bằng ^{131}I	13
4	Điều trị bệnh Basedow bằng ^{131}I	21
5	Điều trị bướu tuyến giáp đơn thuần bằng ^{131}I	27
6	Điều trị bướu nhân độc tuyến giáp bằng ^{131}I	32
7	Điều trị tràn dịch màng phổi do ung thư bằng keo phóng xạ ^{90}Y	36
8	Điều trị tràn dịch màng bụng do ung thư bằng keo phóng xạ ^{90}Y	40
9	Điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu ^{90}Y phóng xạ	44
10	Điều trị ung thư gan nguyên phát bằng ^{131}I gắn Lipiodol	51
11	Điều trị ung thư gan nguyên phát bằng ^{188}Re -Lipiodol	58
12	Điều trị ung thư vú bằng hạt phóng xạ ^{125}I	63
13	Điều trị ung thư tiền liệt tuyến bằng hạt phóng xạ ^{125}I	67
14	Điều trị viêm bao hoạt dịch bằng keo phóng xạ ^{90}Y	72
15	Điều trị bệnh đa hồng cầu nguyên phát bằng ^{32}P	76
16	Điều trị bệnh bạch cầu mạn tính thể Lympho bằng ^{32}P	81
17	Điều trị u máu nông bằng tấm áp ^{32}P	69
18	Điều trị giảm đau do ung thư di căn xương bằng thuốc phóng xạ	92
19	Điều trị u nguyên bào thần kinh bằng ^{131}I -MIBG	96
20	Điều trị u tủy thượng thận bằng ^{131}I -MIBG	99
21	Điều trị u lympho ác tính không Hodgkin bằng kháng thể đơn dòng gắn đồng vị phóng xạ (^{131}I -Rituximab)	103
22	Điều trị u lympho ác tính không Hodgkin bằng kháng thể đơn dòng gắn đồng vị phóng xạ (^{90}Y -Ibritumomab)	119

BỆNH PHÓNG XẠ CẤP TÍNH

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh phóng xạ phát sinh do cơ thể bị chiếu xạ quá mức liều cho phép. Bệnh phóng xạ được chia làm 3 loại: bệnh phóng xạ cấp, bệnh phóng xạ mạn tính, bệnh phóng xạ thể hỗn hợp.

Bệnh phóng xạ cấp tính xảy ra khi toàn cơ thể bị chiếu một liều lớn hoặc nhiều liều nhỏ liên tiếp trong một thời gian nhất định. Mức độ trầm trọng của bệnh tùy thuộc vào liều chiếu, thời gian chiếu và tình trạng cơ thể. Bệnh phóng xạ cấp được chia làm 3 loại: bệnh phóng xạ cấp do bị chiếu ngoài, tổn thương da cấp tính do phóng xạ và bệnh phóng xạ cấp do nhiễm xạ trong.

2. NGUYÊN NHÂN

- Sự cố phóng xạ (nổ vũ khí hạt nhân hoặc tai nạn, sự cố hạt nhân).
- + Cơ thể bị chiếu xạ ngoài bởi các nguồn phóng xạ từ bên ngoài cơ thể.
- + Cơ thể bị chiếu xạ bởi chất phóng xạ bám dính trên da, tóc, quần áo, vật dụng.
- + Cơ thể bị chiếu xạ trong khi chất phóng xạ xâm nhập vào bên trong cơ thể qua đường hô hấp, đường tiêu hóa hoặc qua vết thương.
- Người lao động không tuân thủ đúng quy chế về kiểm soát và an toàn bức xạ, quy trình làm việc với nguồn xạ dẫn đến bị chiếu xạ quá mức.
- Tính toán sai hoặc vô ý điều chỉnh liều lượng phóng xạ cao hơn so với dự định trong chiếu xạ y tế.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng và cận lâm sàng

a) *Bệnh phóng xạ cấp do chiếu xạ ngoài*

Tùy theo mức liều hấp thụ khi bị chiếu xạ, có thể gặp các thể bệnh sau:

- *Thể tùy xương*: mức độ nhẹ (liều hấp thụ 1 – 2 Gy), vừa (liều hấp thụ >2 – 4 Gy), nặng (liều hấp thụ 4 – 6 Gy), rất nặng (liều hấp thụ >6 Gy). Bệnh diễn biến qua 4 thời kỳ:

+ Phản ứng đầu tiên: buồn nôn, nôn, mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt, ăn không ngon, tăng nhiệt độ cơ thể. Xét nghiệm: tăng bạch cầu trung tính, số lượng bạch cầu lympho giảm nhẹ. Tùy theo liều chiếu, thời kỳ này có thể kéo dài từ vài giờ đến vài ngày.

+ Thời kỳ tiềm ẩn: các triệu chứng ban đầu giảm dần. Xét nghiệm: số lượng bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu trong máu ngoại vi giảm, số lượng lympho tiếp tục giảm. Với liều hấp thụ 1 - 2 Gy thời kỳ ẩn kéo dài 4 - 5 tuần, liều càng cao thời kỳ ẩn càng ngắn, liều trên 10 Gy hầu như không có thời kỳ này.

+ Thời kỳ toàn phát: với các triệu chứng thiếu máu, nhiễm độc toàn thân, chảy máu, rối loạn tiêu hoá, rối loạn miễn dịch, biến chứng nhiễm khuẩn, rối loạn dinh dưỡng và suy nhược. Trường hợp nặng, người bệnh có thể bị tử vong do xuất huyết hoặc biến chứng nhiễm khuẩn.

+ Thời kỳ hồi phục: hết sốt, tình trạng chung của cơ thể khá dần lên, số lượng tế bào máu dần dần hồi phục.

Nếu bị chiếu xạ với suất liều cao, bệnh thể hiện ở dạng tối cấp với 2 thể:

- *Thể dày dạ-ruột (liều hấp thụ 15-20 Gy)*: triệu chứng chủ yếu ở đường tiêu hóa với biểu hiện nôn liên tục, chán ăn, phân lỏng, chảy máu đường tiêu hoá. Xét nghiệm: số lượng bạch cầu giảm nhiều. Người bệnh chết do truy tim mạch ở ngày thứ 5-10 sau khi bị chiếu xạ.

- *Thể nhiễm độc và thể não (liều hấp thụ >20 Gy)*: xuất hiện rung cơ, hội chứng màng não, rối loạn định hướng và thăng bằng, giật nhãn cầu, những cơn co giật toàn thân với hiện tượng ngừng thở, mất ý thức. Tử vong do liệt trung khu hô hấp, truy tim mạch sau 24 - 48 giờ, thậm chí vài phút, vài giờ sau chiếu xạ.

b) Tổn thương da cấp tính do phóng xạ: tùy theo mức độ bị chiếu xạ.

- Viêm da nhẹ (bỏng độ I): xuất hiện từ liều 3 Gy, biểu hiện rụng lông, tóc và tróc vảy da. Sau 3 tháng lông tóc lại mọc bình thường.

- Ban đỏ (bỏng độ II): xuất hiện từ liều 8 Gy, lúc đầu xuất hiện phù nề, cảm giác ngứa và nóng, khoảng hai tuần sau xuất hiện ban đỏ và bắt đầu rụng lông. Sau 3 tháng lông tóc mọc lại, màu sắc da trở lại bình thường.

- Viêm da mức độ vừa (bỏng độ III): xuất hiện từ liều 15 Gy. Sau khi bị chiếu xạ 6 - 10 ngày trên da xuất hiện nốt phỏng chứa dịch màu vàng, dễ bị nhiễm khuẩn. Nếu bị chiếu diện rộng, toàn thân diễn biến nặng, có thể phải ghép da.

- Viêm da mức độ nặng (bỏng độ IV,V): xuất hiện nếu liều ≥ 25 Gy. Ở ngày thứ 2 - 4 có sự thay đổi sắc tố da, sau xuất hiện nốt phỏng và hoại tử, viêm vết loét kéo dài, phải ghép da. Thời kỳ hồi phục kéo dài nhiều tháng, có khi hàng năm.

c) Bệnh phóng xạ cấp do nhiễm xạ trong: ít gặp.

Bệnh diễn biến theo 3 thời kỳ:

- Thời kỳ tiềm ẩn: kéo dài tùy theo mức độ nhiễm xạ, mệt mỏi, chán ăn, nhức đầu, rối loạn tiêu hoá. Xét nghiệm: tăng bạch cầu đơn nhân, công thức bạch cầu chuyển trái.

- Thời kỳ toàn phát: mệt mỏi, chán ăn, nôn nhiều, phân lỏng, đại ít. Những triệu chứng này tăng dần dẫn đến mất nước, rối loạn điện giải. Nhiệt độ cơ thể bình thường hoặc giảm, viêm đường hô hấp do nhiễm khuẩn. Xét nghiệm: số lượng bạch cầu tăng, chủ yếu là bạch cầu trung tính với 20% - 40% là bạch cầu non. Bạch cầu đơn nhân tăng ở máu ngoại vi. Số lượng hồng cầu và huyết sắc tố bình thường, số lượng tiểu cầu không thay đổi trừ trường hợp nặng kéo dài.

- Thời kỳ hồi phục: người bệnh khá dần lên, xét nghiệm máu dần trở lại bình thường.

3.2. Chẩn đoán bệnh phóng xạ cấp

a) Bệnh phóng xạ cấp do chiếu xạ ngoài

Dựa vào sự phân tích, tổng hợp các yếu tố sau: bối cảnh, dữ liệu liều chiếu xạ (đo liều cá nhân, suất liều tại khu vực bị nhiễm xạ, thời gian bị chiếu). Các triệu chứng sớm của bệnh. Chỉ số tế bào lympho ở máu ngoại vi.

Trong trường hợp sự cố hạt nhân thường không thể đo chính xác được liều chiếu, có thể dựa vào một số yếu tố sau để suy đoán liều bị chiếu:

- Bệnh cảnh lâm sàng:

+ Nếu không xuất hiện các triệu chứng ở giai đoạn sớm và thời gian ủ kéo dài: người bệnh bị chiếu dưới liều tử vong.

+ Nếu các triệu chứng đầu tiên xuất hiện nhiều và nhanh chóng, giai đoạn tiềm ẩn ngắn: người bệnh bị chiếu xạ liều cao.

- Triệu chứng huyết học:

+ Bị chiếu dưới liều tối thiểu gây chết LD_{min} (Minimal Lethal Dose): số lượng tế bào lympho giảm chưa đến 50%, kéo dài không quá 1 tuần. Số lượng bạch cầu trung tính không đổi.

+ Bị chiếu LD_{min} : giảm tế bào lympho 50% kéo dài 2 đến 3 tuần. Đôi khi giảm bạch cầu trung tính trong tuần thứ nhất và tuần thứ hai.

+ Bị chiếu LD_{50} (liều gây tử vong 50% số cá thể bị chiếu): số lượng tế bào lympho còn dưới 25% kéo dài 4 tuần. Tăng số lượng bạch cầu trung tính trong tuần đầu, sau đó giảm bạch cầu trung tính còn dưới 25%.

+ Bị chiếu LD_{100} (liều gây tử vong 100% số cá thể bị chiếu): giảm tế bào lympho ngay ngày đầu còn dưới 10%. Tăng số lượng bạch cầu trung tính trong giờ đầu, sau đó giảm bạch cầu trung tính còn dưới 20%.

b) Bệnh phóng xạ cấp do nhiễm xạ trong: dựa vào các yếu tố sau:

- Hoàn cảnh, tiền sử tiếp xúc (nguồn bức xạ, thời gian bị chiếu).

- Triệu chứng lâm sàng.

- Các xét nghiệm:

- + Đo hoạt độ phóng xạ trong phân, nước tiểu, máu (bình thường không có chất phóng xạ trong máu, nước tiểu và phân).
- + Đo suất liều phóng xạ bề mặt cơ thể bằng máy đo suất liều đa kênh.
- + Ghi hình phóng xạ toàn thân khi nghi nhiễm đồng vị phóng xạ phát tia gamma.
- + Đo liều phóng xạ toàn thân.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Chẩn đoán sớm, điều trị kịp thời, hạn chế tối đa sự chiếu xạ ngoài và sự xâm nhập chất phóng xạ vào trong cơ thể, thực hiện nhanh các biện pháp đào thải chất phóng xạ đã nhiễm ra khỏi cơ thể.

4.2. Điều trị cụ thể

a) Điều trị bệnh phóng xạ cấp do chiếu ngoài

- Điều trị phản ứng sớm: chống nôn, truyền dung dịch glucose, dung dịch muối sinh lý bù nước và điện giải.
- Điều trị tổn thương cơ quan tạo máu: truyền máu và các thành phần riêng rẽ của máu để duy trì số lượng tế bào máu ngoại vi, dùng các thuốc kích thích tạo máu, các thuốc có chứa sắt, các loại vitamin.
- Điều trị dự phòng biến chứng nhiễm khuẩn: thuốc kháng sinh phổ rộng, liều cao.
- Điều trị xuất huyết: truyền khối tiểu cầu, các loại vitamin và các thuốc ức chế tiêu fibrin. Khi có chảy máu niêm mạc thì sử dụng phương tiện cầm máu tại chỗ.
- Điều trị hội chứng dạ dày-ruột: uống sucralfate, chế độ ăn giàu dinh dưỡng. Nuôi dưỡng hoàn toàn bằng đường tĩnh mạch đối với người bệnh từ mức độ nặng trở lên trong tuần đầu, tiếp theo thực hiện chế độ ăn mềm.

- Điều trị các triệu chứng khác nếu có.

b) Điều trị bệnh phóng xạ cấp do nhiễm xạ trong

- Hạn chế hấp thu chất phóng xạ trong cơ thể:
 - + Đường hô hấp: vỗ rung, kích thích ho khạc đờm, hít bột DTPA (dietylentriamin penta acetic acid), dùng các thuốc long đờm, tăng tiết.
 - + Đường tiêu hóa: loại bỏ chất phóng xạ ra khỏi ống tiêu hoá bằng cách súc miệng bằng dung dịch acid citric 3%, gây nôn, rửa dạ dày, dùng thuốc nhuận tràng, thụt tháo.

+ Dùng chất hấp phụ phóng xạ: nếu nhiễm đồng vị phóng xạ của strontium và barium dùng bari sulphat, polysurmin, anginat canxi. Nếu nhiễm đồng vị phóng xạ của cesium dùng ferrihexaxyanophorat.

+ Loại bỏ chất phóng xạ khỏi vết thương: dùng nước muối ưu trương, axit citric 3% hoặc thuốc tím rửa vết thương ngay trong những giờ đầu, tránh chà xát mạnh. Cắt lọc vết thương, tổ chức bị dập nát, thay băng nhiều lần trong ngày.

- Tăng đào thải chất phóng xạ ra khỏi cơ thể: dùng chất tạo phức cho đến khi các kim loại nặng trong nước tiểu hết hoặc đạt đến mức thấp nhất.

+ Nhiễm đồng vị phóng xạ của kim loại nặng: EDTA calci 1g/ngày.

+ Nhiễm đồng vị phóng xạ của Cr, Se, Mn, Fe, Zn, Y, Zr, Ru, Cd: DTPA liều 2g/ngày pha trong 500-1000 ml dung dịch muối sinh lý hoặc glucose 5% truyền tĩnh mạch.

+ Nhiễm các đồng vị phóng xạ của Co, Cu, Pb, Fe, Au, Hg: penicillamin, uống 1,5-2g, chia 2-4 lần/ngày.

+ Nhiễm các đồng vị phóng xạ của Pb, Hg, Po: BAL (dimercaprol) tiêm bắp 3mg/kg thể trọng/ngày.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phóng xạ*. (9-2011). Bộ Y tế.
2. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân*. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
3. *Generic procedures for medical response during a nuclear or radiological emergency*. IAEA and WHO, April 2005.
4. *Manual for first responders to a radiological Emergency*. Jointly sponsored by CTIF, IAEA, PAHO, WHO, October 2006.
5. *Diagnosis and treatment of radiation injuries*. IAEA, Vienna, 1998.

BỆNH PHÓNG XẠ MẠN TÍNH

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh phóng xạ mạn tính xảy ra do cơ thể bị chiếu xạ suất liều thấp nhưng nhiều lần trong thời gian dài. Trên thực tế, bệnh cảnh không rõ ràng, các tiêu chuẩn để chẩn đoán bệnh khó xác định.

2. NGUYÊN NHÂN

- Làm việc, tiếp xúc với nguồn phóng xạ nhưng không tuân thủ các quy tắc an toàn bức xạ, bị chiếu xạ liều thấp nhiều lần trong thời gian dài.

- Làm việc trong khu vực bị nhiễm xạ, dùng thức ăn, nước uống có nhiễm xạ hoặc làm việc gần khu vực nhiễm xạ, gần khu vực có sự cố của lò phản ứng.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng và cận lâm sàng

Chẩn đoán bệnh phóng xạ mạn tính nói chung rất khó vì lâm sàng và xét nghiệm đều không có dấu hiệu đặc trưng, có thể dựa vào các yếu tố sau đây:

- Tiền sử tiếp xúc với phóng xạ: liều chiếu, tính chất công việc, thâm niên.
- Khám lâm sàng: phát hiện các tổn thương da, niêm mạc, các dấu hiệu thiếu máu, xuất huyết.
- Xét nghiệm máu:
 - + Số lượng bạch cầu tăng hoặc giảm, công thức bạch cầu chuyển trái.
 - + Số lượng hồng cầu tăng hoặc giảm bất thường, hồng cầu lưới tăng trong trường hợp nhiễm xạ trong.
 - + Số lượng tiểu cầu giảm.
 - + Rối loạn đông máu.
 - + Rối loạn sinh tủy.
- Xét nghiệm nhiễm sắc thể: hình ảnh nhiễm sắc thể hai tâm, vòng xuyên, đứt gãy.

3.2. Phân giai đoạn bệnh

Bệnh phóng xạ mạn tính có thể diễn biến qua 3 giai đoạn:

- *Giai đoạn 1:*
 - + Lâm sàng: một số triệu chứng không đặc hiệu như chán ăn, mệt mỏi, nhức đầu, giảm khả năng tập trung vào công việc.

+ Xét nghiệm máu: số lượng bạch cầu giảm, sau một thời gian ngắn có thể hồi phục. Số lượng bạch cầu dao động khi giảm khi trở về bình thường.

Ở giai đoạn này bệnh có thể khỏi hoàn toàn.

- *Giai đoạn 2 :*

+ Lâm sàng: thể trạng chung giảm sút, suy nhược cơ thể, suy nhược thần kinh. Xuất hiện chảy máu chân răng, chảy máu mũi, chảy máu dưới da, có thể có chảy máu trong.

+ Xét nghiệm: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu giảm.

- *Giai đoạn 3:*

Các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng nặng lên rõ rệt, không phục hồi được.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Chẩn đoán sớm, điều trị kịp thời các triệu chứng do bệnh phóng xạ gây ra. Điều trị, khắc phục các di chứng của bệnh phóng xạ.

4.2. Điều trị cụ thể

- Ngừng việc phải tiếp xúc với phóng xạ.
- Nghỉ ngơi, tĩnh dưỡng.
- Có chế độ dinh dưỡng hợp lý, giàu đạm, sinh tố.
- Điều trị những tổn thương tại chỗ.
- Điều trị các triệu chứng toàn thân nếu có.

4.3. Tiên lượng và biến chứng

- Tiên lượng:

Bệnh phóng xạ mạn tính nếu được phát hiện sớm, điều trị kịp thời có thể hồi phục, khỏi hoàn toàn.

- Biến chứng:

+ Các biến chứng nặng thường gặp trong bệnh phóng xạ là suy tủy, giảm tiểu cầu gây xuất huyết, thiếu hồng cầu gây thiếu máu, giảm bạch cầu dễ bị nhiễm khuẩn, viêm phổi.

+ Tổn thương da dai dẳng khó lành.

+ Hậu quả lâu dài thường gặp là tổn thương gây đột biến gen, sinh ung thư, quái thai, sảy thai, vô sinh, đục nhân mắt, giảm tuổi thọ.

5. PHÒNG BỆNH

- Tránh nhiễm xạ trong.
- Tận giảm liều chiếu và phải dưới mức tối đa cho phép.
- Tuân thủ nguyên tắc, quy định an toàn khi tiếp xúc với nguồn phóng xạ.
- Khám sức khoẻ định kỳ cho người làm việc trong môi trường phóng xạ.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phóng xạ*. Bộ Y tế 9-2011.
2. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân*. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
3. *Generic procedures for medical response during a nuclear or radiological emergency*. IAEA and WHO, April 2005.
4. *Manual for first responders to a radiological Emergency*. Jointly sponsored by CTIF, IAEA, PAHO, WHO, October 2006.
5. *Diagnosis and treatment of radiation injuries*. IAEA, Vienna. (1998).

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN GIÁP BẰNG ^{131}I

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tuyến giáp (UTTĐ) chiếm 1% các loại ung thư và là ung thư phổ biến nhất trong các bệnh ung thư của hệ nội tiết. Tỷ lệ mắc 3/100.000 dân tùy vùng địa lý. Nữ mắc bệnh nhiều hơn nam, tỷ lệ nam/nữ = 1/3.

UTTĐ thể biệt hóa gồm thể nhú, thể nang, hỗn hợp nhú và nang chiếm 80%; 20% còn lại là UTTĐ không biệt hóa bao gồm thể tủy, thể thoái biến, ung thư tổ chức liên kết, lymphoma...

UTTĐ thể biệt hóa có tiên lượng tốt nếu phát hiện sớm, điều trị kết hợp phẫu thuật, ^{131}I và nội tiết tố.

Tế bào ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa có khả năng bắt giữ và tập trung ^{131}I như tế bào tuyến giáp bình thường. Khi ^{131}I được đưa vào cơ thể sẽ tập trung vào tế bào, tổ chức ung thư, tia beta do ^{131}I phát ra sẽ tiêu diệt tế bào ung thư. Mục đích điều trị UTTĐ thể biệt hóa bằng ^{131}I : huỷ mô tuyến giáp còn lại sau phẫu thuật; diệt những ổ di căn nhỏ (microcarcinoma) còn lại sau phẫu thuật; diệt những ổ ung thư tái phát, di căn xa; làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm thyroglobulin (Tg), antithyroglobulin (AntiTg) theo dõi sau điều trị.

2. NGUYÊN NHÂN

Phần lớn ung thư tuyến giáp không tìm được nguyên nhân, các yếu tố liên quan đến tỷ lệ mắc ung thư tuyến giáp:

Chiếu xạ vùng cổ.

Thiếu iod.

Bệnh lý mãn tính của tuyến giáp: bướu cổ địa phương, viêm tuyến giáp.

Di truyền.

Kích thích TSH kéo dài.

Đột biến gen.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Triệu chứng thực thể:

Nhân tuyến giáp với chức năng tuyến giáp bình thường. Triệu chứng xâm lấn như khàn giọng, khó thở, khó nuốt...

Hạch vùng cổ, đa số là hạch cùng bên, một số trường hợp phát hiện được hạch trước khi tìm thấy u nguyên phát.

Dấu hiệu di căn phổi, di căn xương, di căn não, gan, thận, thượng thận, da...

3.2. Cận lâm sàng

a) Siêu âm

Giúp xác định số lượng, vị trí, kích thước, tính chất đặc lỏng, mức độ xâm lấn của nhân, khối lượng nhu mô còn lại sau phẫu thuật, hạch cổ và đặc biệt hữu ích trong hướng dẫn chọc hút chẩn đoán tế bào bằng kim nhỏ (FNA).

b) X quang

Hình ảnh khí quản bị u chèn ép và giúp xác định các tổn thương di căn phổi.

c) Chụp cắt lớp vi tính

Có giá trị xác định vị trí, kích thước, mức độ xâm nhiễm của u giáp ra tổ chức xung quanh. Cần cân nhắc khi sử dụng chất cản quang vì sẽ ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

d) Chụp cộng hưởng từ

MRI có giá trị trong việc phát hiện các u giáp sau xương ức, trung thất, đánh giá mối liên quan giữa u giáp và cấu trúc mạch máu.

e) Các kỹ thuật Y học hạt nhân

- Xạ hình tuyến giáp với ^{131}I : phần lớn ung thư tuyến giáp không bắt iod phóng xạ I-131 và biểu hiện bằng hình ảnh “nhân lạnh”.

- Xạ hình tuyến giáp với $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat: tuyến giáp phì đại; Hình ảnh khối choán chỗ trong nhu mô.

Xạ hình tuyến giáp giúp xác định vị trí, kích thước, đánh giá tình trạng chức năng của nhân tuyến giáp đặc biệt trong trường hợp nhân tuyến giáp có TSH thấp.

- Xạ hình xương với $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP: phát hiện di căn xương.

- Xạ hình toàn thân với ^{131}I : phát hiện di căn xa, hình ảnh tổ chức bắt ^{131}I ngoài tuyến giáp.

- Định lượng phóng xạ miễn dịch: định lượng hormon tuyến giáp: T_3 , FT_3 , T_4 , FT_4 , TSH, Thyroglobulin (Tg) và AntiTg.

f) Tế bào học

Chọc hút kim nhỏ (FNA) có độ nhạy 83%, độ đặc hiệu 52-100%, đơn giản, dễ thực hiện. Giúp ích rất nhiều cho việc xác định phương pháp phẫu thuật.

g) Sinh thiết

- Sinh thiết bằng kim: Có độ chính xác khoảng 90%, âm tính giả khoảng 5%.

- Sinh thiết lạnh: Được thực hiện trong khi phẫu thuật. Phương pháp này có độ chính xác rất cao đặc biệt đối với thể nang hoặc tế bào Hurthle.

h) Định lượng Thyroglobulin (Tg) và antithyroglobulin (AntiTg)

Định lượng Tg ban đầu sau phẫu thuật chủ yếu để theo dõi và tiên lượng bệnh, chẩn đoán tái phát hoặc di căn khi mô giáp lạnh đã được hủy hoàn toàn. Nồng độ Tg có thể âm tính giả khi trong máu người bệnh AntiTg cao.

i) Định lượng các hormon tuyến giáp (T_3 , FT_3 , T_4 , FT_4) và TSH

Định lượng các hormon giáp và TSH trước điều trị hủy mô giáp để đánh giá tình trạng chức năng tuyến giáp qua đó có thể đánh giá tình trạng của mô giáp còn lại sau phẫu thuật và điều trị bổ sung hormon giáp phù hợp sau điều trị.

j) Xét nghiệm sinh hóa, huyết học

Công thức máu, huyết đồ, tủy đồ, Calci máu, chức năng gan thận là những xét nghiệm cần thiết cho điều trị và theo dõi người bệnh.

3.3. Chẩn đoán xác định

Kết quả giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn bắt buộc để chẩn đoán và quyết định điều trị.

3.4. Phân loại thể

Phân loại ung thư tuyến giáp

a) Biểu mô

- Ung thư thể nang:

+ Xâm lấn tối thiểu

+ Xâm lấn rộng

- U tế bào Hurthle

- Ung thư thể nhú

+ Thông thường

+ Biến thể

+ Biệt hóa kém

+ Đảo ung thư

- Ung thư không biệt hoá

+ Khối u quanh nang (parafollicular) hoặc tế bào C.

- Ung thư thể tủy

b) Không biểu mô

- Ung thư tổ chức liên kết (sarcoma)
- U lympho ác tính

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

^{131}I được chỉ định đối với ung thư tuyến giáp thể biệt hóa. Nếu tổ chức ung thư tuyến giáp không tập trung ^{131}I thì không áp dụng phương pháp điều trị này.

4.2. Chỉ định

Ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật cắt giáp toàn phần và nạo vét hạch ở mọi giai đoạn.

Ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật.

Ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa tái phát sau bất cứ cách thức điều trị nào trước đó.

4.3. Chống chỉ định

- Phụ nữ có thai.
- Phụ nữ đang cho con bú nếu cần điều trị phải cai sữa.

Cần nhắc:

- Bệnh có di căn vào não nhiều ổ: nguy cơ xung huyết, phù não khi lượng ^{131}I tập trung vào u cao.

- Bệnh có di căn xâm nhiễm làm hẹp tắc lòng khí quản có nguy cơ tắc đường thở khi tổ chức ung thư này bị phù nề, xung huyết do tác dụng của tia bức xạ.

- Người bệnh suy chức năng gan, thận, thiếu máu nặng.

4.4. Các bước tiến hành

a) Chuẩn bị người bệnh

- Giải thích về tình hình bệnh tật, các mặt lợi hại của phương pháp điều trị và các quy định bảo đảm vệ sinh, an toàn bức xạ.

- Ký cam kết đồng ý tự nguyện điều trị bệnh bằng thuốc phóng xạ.

- Ngày của các loại thuốc: T_3 : 2 tuần; T_4 : 4-6 tuần; lugol: 4-6 tuần; thuốc cản quang dạng nước: 3-4 tuần; dạng dầu: tối thiểu 1 tháng; amiodaron: 3-4 tháng.

- Khám lâm sàng.
- Làm các xét nghiệm
- + T_3 , T_4 TSH, Tg, AntiTg

- + Công thức máu hoặc huyết đồ.
- + Điện tâm đồ.
- + Chức năng gan thận.
- + Siêu âm tuyến giáp, hạch cổ.
- + X quang phổi.
- + Xét nghiệm chẩn đoán loại trừ có thai.
- + Xạ hình toàn thân với ^{131}I liều 2-5mCi sau khi uống 48-72 giờ, cần lưu ý tránh hiện tượng choáng tuyến giáp (stunning effect) làm giảm hiệu quả điều trị.

Có thể đánh giá tổ chức tuyến giáp còn lại sau mổ bằng xạ hình với $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetat, liều 2-5mCi, tiêm tĩnh mạch, ghi hình sau tiêm 15 phút.

b) Xác định liều điều trị

- Liều ^{131}I điều trị hủy mô tuyến giáp sau phẫu thuật:
 - + Liều thấp: 30 mCi
 - + Liều trung bình: 50 mCi.
 - + Liều cao: 100 mCi.
- Liều ^{131}I điều trị di căn và tái phát:
 - + Di căn hạch vùng: 150 mCi.
 - + Di căn phổi: 100-150 mCi.
 - + Di căn xa (xương, não...): 200-250 mCi.

Liều điều trị cần được điều chỉnh đối với trẻ em và người lớn tuổi, thể trạng kém. Khi liều ^{131}I điều trị >30mCi người bệnh cần nằm viện cách ly.

c) Người bệnh nhận liều điều trị

Tiến hành điều trị bằng ^{131}I khi bệnh nhân ở tình trạng nhược giáp, TSH $\geq 30\mu\text{UI/ml}$.

Người bệnh uống liều ^{131}I đã chỉ định dạng viên nang hoặc dung dịch xa bữa ăn (trước ăn 2 giờ hoặc sau ăn 4 giờ).

Có thể cho người bệnh dùng các thuốc ngăn ngừa tác dụng phụ của ^{131}I :

Odansetron 8mg x 01 ống hoặc primperan 10 mg x 01 ống, dimedron 10 mg x 01 ống, dexamethazon 4mg hoặc methylprednisolon 40 mg x 01 lọ - tiêm tĩnh mạch trước uống ^{131}I 15-20 phút.

d) Bổ sung hormon giáp

5-7 ngày sau uống liều điều trị ^{131}I , bổ sung T_4 liều 2- 4 mcg/kg cân nặng/ngày, đảm bảo người bệnh ở tình trạng bình giáp. T_4 phải được uống liên tục cho đến hết đời, duy trì liều T_4 đủ ức chế TSH < 0,1 $\mu\text{UI/ml}$.

e) Đo suất liều ^{131}I và xạ hình sau khi nhận liều điều trị

5-7 ngày sau uống liều điều trị ^{131}I , khi hoạt độ phóng xạ trong máu đã thấp, tiến hành:

- Xạ hình vùng cổ và toàn thân
- Đánh giá:
 - + Sự tập trung ^{131}I tại tuyến giáp
 - + Tập trung ^{131}I tại vùng cổ, ngoài tuyến giáp (hạch, di căn)
 - + Tập trung ^{131}I tại nơi khác trong cơ thể (di căn xa)
- Đo suất liều tại vùng cổ: áp sát và cách 01 mét.

f) Người bệnh xuất viện

Người bệnh xuất viện khi hoạt độ phóng xạ trong cơ thể còn $< 30\text{mCi}$ tính theo lí thuyết hoặc suất liều cách người bệnh 1 mét $\leq 50 \mu\text{Sv/h}$ hoặc $\leq 5 \text{mR/h}$.

g) Quản lí, theo dõi người bệnh sau điều trị ^{131}I

Sau điều trị, người bệnh được uống T_4 liên tục 5 tháng sau đó ngừng 1 tháng, tái khám để đánh giá kết quả qua các chỉ số:

- Lâm sàng: toàn thân, tuyến giáp, hạch ...
- Định lượng Tg: Tg(-) khi nồng độ trong máu $< 10 \text{ng/ml}$. Tg(+) khi nồng độ $> 10 \text{ng/ml}$. Nồng độ Tg $> 2\text{ng/ml}$ ở người bệnh đang điều trị ức chế bằng nội tiết tố cho thấy khả năng chưa hủy hết mô giáp, còn tổ chức ung thư hoặc bệnh tái phát.
 - Định lượng anti Tg: Anti Tg $> 35\text{ng/ml}$ được coi là dương tính (+).
- Xạ hình toàn thân (WBS):
 - + Liều ^{131}I : 2-10 mCi, uống khi đói.
 - + Sau 48 hoặc 72 giờ, xạ hình vùng cổ và toàn thân.
 - + Đánh giá:
 - Tác dụng hủy mô tuyến giáp còn lại sau mô?
 - Diệt được các tổn thương di căn vùng? Diệt được các di căn xa?
 - Xuất hiện ổ tập trung ^{131}I mới tại tuyến giáp, tại vùng cổ, tại nơi khác trong cơ thể.
 - Xạ hình (-) khi không còn tổ chức tuyến giáp, không còn tổ chức di căn tập trung ^{131}I trong cơ thể.
 - + Xạ hình khối u với $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, ^{18}F FDG được chỉ định trong trường hợp Tg (+) nhưng xạ hình toàn thân với ^{131}I sau điều trị (-).

- Các xét nghiệm khác: Sinh hoá máu, huyết học, siêu âm tuyến giáp và vùng cổ, siêu âm tổng quát, X-quang tim phổi, xạ hình xương ...

- Nếu kết quả Tg (-) và WBS (-): Đã sạch tổ chức tuyến giáp, không còn tổ chức ung thư trong cơ thể, chỉ định điều trị nội tiết tố T₄, liều 2-4 µg/kg cân nặng/ngày, duy trì liều T₄ đủ ức chế TSH <0,1 µUI/ml. Người bệnh ở trạng thái bình giáp. Theo dõi định kỳ 6 tháng/lần trong 2 năm đầu và sau đó 1 năm/lần cho những năm tiếp theo.

- Nếu Tg (+) và/hoặc WBS (+): Còn tổ chức giáp hoặc còn tổ chức ung thư trong cơ thể, cần tiếp tục điều trị cho đến khi đạt được kết quả Tg (-) và WBS (-).

4.5. Biến chứng và xử trí

- Biến chứng sớm:

+ Nhức đầu, ù tai: dùng thuốc giảm đau, an thần: paracetamol 0,5g, uống 1 viên/lần x 2-3 lần/ngày hoặc efferalgan codein 0,5g, uống 1 viên/lần x 2-3 lần/ngày.

+ Buồn nôn, nôn: chống nôn ondansetron 8mg tiêm tĩnh mạch 1 ống/lần hoặc primperan 10mg, uống 1-2 viên x 1-2 lần/ngày.

+ Viêm tuyến nước bọt, tuyến giáp, viêm phần mềm vùng cổ do bức xạ: chườm lạnh, dùng các thuốc chống viêm, giảm đau: paracetamol 0,5g, uống 1 viên/lần x 2-3 lần/ngày hoặc efferalgan codein 0,5g, uống 1 viên/lần x 2-3 lần/ngày; nếu nặng dùng methylprednisolon 40 mg x 02 lọ tiêm, truyền tĩnh mạch.

+ Viêm thực quản, dạ dày do bức xạ: dùng thuốc bọc niêm mạc gastropulgit uống 1 gói/lần x 2 lần/ngày; giảm tiết acide: omeprazol hoặc pantoprazol 40mg, uống 1 viên/lần x 1-2 lần/ngày; an thần: seduxen 5mg, uống 1-2 viên/lần vào buổi tối khi đi ngủ.

+ Viêm bàng quang cấp do bức xạ: đề phòng bằng cách uống nhiều nước, tránh nhịn tiểu.

+ Viêm tổ chức phổi do bức xạ khi có tổn thương di căn phổi tập trung nhiều ¹³¹I: efferalgan codein 0,5g, uống 1 viên/lần x 2-3 lần/ngày; methylprednisolon 40 mg x 02 lọ tiêm, truyền tĩnh mạch.

+ Phù não khi có tổn thương di căn tập trung nhiều ¹³¹I: chống phù não osmofuldin 20% 250-500ml truyền tĩnh mạch; methylprednisolon 40 mg x 02 lọ tiêm tĩnh mạch.

- Biến chứng muộn:

+ Suy tuỷ và bệnh bạch cầu: Hiếm thấy

+ Xơ phổi: ít xảy ra

+ Ung thư bàng quang: Có thể gặp với tỷ lệ thấp ở các người bệnh điều trị liều cao với tổng liều > 1.000 mCi.

+ Khô miệng do xơ teo tuyến nước bọt.

+ Vô sinh: Hiếm thấy.

Chú ý:

+ Người bệnh sau phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn phần và điều trị ^{131}I phải uống hormon tuyến giáp thay thế suốt đời.

+ Điều trị ung thư tuyến giáp bằng ^{131}I chỉ được tiến hành ở các cơ sở Y học hạt nhân – Ung bướu có phòng điều trị ^{131}I đã được cấp phép về an toàn bức xạ.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa. (2013). *Điều trị bệnh Basedow và ung thư tuyến giáp bằng ^{131}I* . Nhà xuất bản Y học.
2. Anthony S.Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. (2012). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition.
3. Robert M. Kliegman MD, Richard E. Béhman MD, Hal B. Jenson MD, Bonita M.D. Stanton MD. (2007). *Nelson Textbook of pediatrics*, 18th edition.
4. Janet F Early, Winfried Brenner. (2007). *Nuclear Medicine Therapy*.
5. *NCCN guidelines*. Version 3.2012. Thyroid Carcinoma.

ĐIỀU TRỊ BỆNH BASEDOW BẰNG ^{131}I

1. ĐẠI CƯƠNG

Basedow hay **Graves's disease** là bệnh bướu tuyến giáp độc lan toả (Diffuse toxic goiter), tuyến giáp tăng sinh, phì đại lan toả, cường năng, chế tiết nhiều hormon quá mức bình thường gây ra tình trạng cơ thể nhiễm độc hormon tuyến giáp. Bệnh Basedow là bệnh tự miễn, có tính chất gia đình, bệnh thường gặp ở phụ nữ tuổi từ 20 – 50. Các phương pháp điều trị bệnh Basedow bao gồm: điều trị bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp, phẫu thuật và Iod phóng xạ (^{131}I). Cơ chế tác dụng của ^{131}I : dưới tác dụng ion hoá của tia β do ^{131}I phát ra tế bào bướu tuyến bị hủy hoại hoặc giảm sinh, chết dần, các mạch máu nhỏ trong bướu bị xơ hoá, dẫn đến giảm tưới máu cho tổ chức bướu. Kết quả bướu tuyến nhỏ lại, giảm chức năng.

2. NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH

- Nguyên nhân: Basedow là bệnh tự miễn, tế bào lympho T trở nên nhạy cảm với các kháng nguyên tuyến giáp, kích thích tế bào lympho B sản xuất kháng thể kháng các kháng nguyên này. Một trong các kháng thể đó tác động vào receptor của TSH trên màng tế bào tuyến giáp, kích thích tế bào tuyến giáp phát triển và hoạt động (TSH-RAb).

Các yếu tố có thể khởi động phản ứng miễn dịch của bệnh Basedow là:

- + Thai sản, đặc biệt là thời gian sau khi đẻ.
- + Dư thừa iod, đặc biệt là tại những vùng thiếu iod.
- + Điều trị thuốc có lithium.
- + Nhiễm vi khuẩn hoặc vi rút.
- + Căng thẳng thần kinh kéo dài, stress.

- Bệnh có tính chất gia đình, trong dòng họ người bệnh có khoảng 15% số người cùng bị bệnh và 50% trong số họ hàng người bệnh có kháng thể kháng tuyến giáp.

- Nữ giới bị bệnh nhiều gấp 5-10 lần nam giới.

- Bệnh có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, nhưng nhiều nhất là trong khoảng 20 – 50 tuổi.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Triệu chứng lâm sàng

- Bướu tuyến giáp: bướu nhu mô, lan tỏa, sờ có thể có rung miu, nghe có tiếng thổi ở bướu.
- Biểu hiện ở mắt: lồi mắt, co kéo mi mắt, phù nề hốc mắt, mắt hội tụ nhãn cầu.
- Dấu hiệu thần kinh: hiếu động thái quá, bồn chồn, khó thở, run đầu chi.
- Da nóng ẩm, người nóng bức, ra mồ hôi.
- Hồi hộp, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, rung nhĩ loạn nhịp, suy tim.
- Mệt mỏi, yếu cơ đặc biệt là cơ gốc chi.
- Giảm cân với tăng sự thèm ăn.
- Rối loạn tiêu hóa: tiêu chảy.
- Rối loạn kinh nguyệt, giảm ham muốn tình dục.
- Phì đại tuyến vú.

3.2. Triệu chứng cận lâm sàng

- Nồng độ hormon tuyến giáp T_3 , FT_3 , T_4 , FT_4 trong máu tăng cao.
 - Nồng độ TSH trong máu thấp.
 - Các kháng thể kháng tuyến giáp: TgAb hoặc TPOAb có thể dương tính trong bệnh Basedow nhưng chỉ có tăng nồng độ kháng thể TSH-RAb (TRAb) mới đặc hiệu. Định lượng các kháng thể TPO hữu ích trong chẩn đoán phân biệt.
- Định lượng TBII hay TSI sẽ xác định chẩn đoán nhưng không nhất thiết phải làm thường xuyên.*
- Độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp tăng cao, trường hợp cường năng nặng thường có góc thoát.
 - Xạ hình tuyến giáp với ^{131}I hoặc ^{99m}Tc -Pertecnetat: bướu tuyến giáp lan tỏa, phì đại cả 2 thùy và eo tuyến, tăng tập trung hoạt độ phóng xạ.
 - Siêu âm tuyến giáp: Bướu tuyến giáp lan tỏa, giảm âm, không có nhân.
 - Điện tâm đồ: tim nhịp xoang nhanh, rung nhĩ, loạn nhịp, dày thất trái, khi bệnh có biến chứng tim, giai đoạn muộn.
 - Sinh hóa máu: đường huyết tăng hoặc bình thường, cholesterol giảm.
 - Chuyển hóa cơ bản tăng, thời gian phản xạ gân gót giảm.

3.3. Chẩn đoán

- Chẩn đoán xác định: lâm sàng có dấu hiệu nhiễm độc giáp, bướu tuyến giáp lan tỏa, lồi mắt, tiền sử cá nhân hay gia đình có các rối loạn tự miễn. Xét nghiệm máu hormon tuyến giáp (T_3 , FT_3 , T_4 , FT_4) tăng, TSH giảm.
- Đối với trường hợp không điển hình cần định lượng thêm TBII hay TSI.

- Xạ hình tuyến giáp giúp phân biệt bệnh Basedow với bướu giáp đơn hoặc đa nhân, tuyến giáp lạc chỗ.

- Trong cường giáp thứ phát do u tuyến yên tiết TSH cũng có thể có bướu giáp lan tỏa, TSH cao và hình ảnh khối u tuyến yên trên CT hoặc MRI.

- Lâm sàng của nhiễm độc giáp có thể giống một số rối loạn khác như các cơn hốt hoảng (panic attacks), hưng cảm (mania), u thượng thận (pheochromocytoma), và sụt cân kết hợp với bệnh ác tính.

- Chẩn đoán phân biệt:

+ Bướu tuyến giáp đơn thuần.

+ Triệu chứng cường giáp trong viêm tuyến giáp cấp.

+ Triệu chứng cường giáp trong ung thư tuyến giáp.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Điều trị bệnh Basedow bằng ^{131}I phải đạt kết quả là bướu tuyến giáp nhỏ lại, chức năng tuyến giáp từ cường năng về bình thường (bình giáp).

4.2. Chỉ định và chống chỉ định

a). Chỉ định

- Người bệnh có chẩn đoán xác định Basedow, có độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp tại thời điểm 24 h tối thiểu $\geq 30\%$.

- Điều trị chọn lựa cho các trường hợp sau:

+ Điều trị nội khoa bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp không khỏi, tái phát hoặc không thể điều trị tiếp do dị ứng thuốc, viêm gan, giảm bạch cầu ...

+ Người bệnh có chẩn đoán xác định là Basedow mà không đồng ý phẫu thuật, không có chỉ định điều trị phẫu thuật hoặc tái phát sau phẫu thuật.

+ Đối với trẻ em (>10 tuổi) ^{131}I là liệu pháp có hiệu quả, tương đối an toàn để điều trị đầu tiên hoặc thay thế cho phương pháp nội khoa.

b). Chống chỉ định

- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

- Nhiễm độc nặng, có nguy cơ xảy ra cơn bão giáp (thyroid storm), cần phải điều trị chuẩn bị bằng nội khoa trước khi điều trị bằng ^{131}I .

- Bướu tuyến giáp quá lớn chèn ép gây nuốt nghẹn, sặc, khó thở nên chỉ định điều trị phẫu thuật.

- Nhiễm độc giáp không do cường giáp, cường giáp thứ phát.

4.3. Các bước tiến hành

a). Chuẩn bị người bệnh

- Nếu đang dùng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp thì ngừng thuốc trước 3 – 5 ngày (đối với PTU là 1 tuần).

- Nếu đã sử dụng các thuốc, chế phẩm có iod thì nên ngừng cho đến khi độ tập trung iod ở tuyến giáp đạt yêu cầu điều trị.

- Người bệnh được giải thích về phương pháp điều trị và hướng dẫn thực hiện các quy định về vệ sinh, an toàn phóng xạ khi điều trị bằng ^{131}I .

- Xét nghiệm: Độ tập trung ^{131}I tuyến giáp, T_3 , FT_3 , FT_4 , T_4 , TSH, chức năng gan, công thức máu, điện tâm đồ, siêu âm tuyến giáp

- Đánh giá cẩn thận các bệnh lý kèm theo đặc biệt ở người cao tuổi.

- Điều trị phối hợp nâng cao thể trạng, biến chứng tim mạch, tiêu hoá, huyết học, thần kinh, mắt...

- Khám, xét nghiệm chẩn đoán loại trừ có thai...

- Dùng thuốc chống nôn,

- ^{131}I được chỉ định bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch trước ăn 2 giờ hoặc sau ăn 4 giờ.

b). Liều điều trị: các phương pháp tính liều điều trị ^{131}I

- Liều ước định: liều trung bình cho một người bệnh cường giáp mức độ vừa, bước độ II là 6 mCi, hệ số điều chỉnh $\pm 1 \div 3$ mCi tùy theo mức độ cường năng, thể tích bướu.

- Phương pháp chỉ định liều theo liều hấp thụ bức xạ tại tuyến giáp. Để đạt được hiệu quả điều trị thì liều cho phải đạt được mức hấp thụ tại tuyến giáp khoảng $6.000 \div 10.000$ rad ($60 \div 100$ Gy). Với liều hấp thụ cao hiệu quả điều trị sẽ cao nhưng dễ bị nhược giáp.

Công thức Quimby-Marinelli, tính liều theo liều hấp thụ:

$$D = \frac{L.m}{90.T_{24}} \times 100$$

Trong đó: D là liều ^{131}I chỉ định tính bằng μCi ; L là liều hấp thụ cần thiết tại bướu giáp tính bằng rad; m là trọng lượng bướu giáp tính bằng gam; 90 là hằng số dựa trên hấp thụ phóng xạ của tuyến giáp với thời gian bán rã hiệu ứng là 6 ngày; T_{24} là độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp sau 24 giờ (%).

- Phương pháp chỉ định liều theo hoạt độ phóng xạ cho 1 gam tuyến giáp: liều ^{131}I điều trị thay đổi tùy thuộc: trọng lượng bướu; mức độ cường năng; độ tập trung ^{131}I tuyến giáp.

Công thức tính liều điều trị theo Rubinfeld:

$$D = \frac{C.m}{T_{24}} \times 100$$

Trong đó: D là liều điều trị tính bằng μCi ; C liều ^{131}I cho 1gam tuyến giáp thường từ $80 \div 160 \mu\text{Ci}$; m là trọng lượng bướu giáp tính bằng gam; T_{24} là độ tập trung ^{131}I tuyến giáp sau 24 giờ (%).

4.4. Hiệu quả điều trị bệnh Basedow bằng ^{131}I

Hiệu quả đạt tối đa sau uống ^{131}I 8 đến 10 tuần, đánh giá dựa trên các triệu chứng cơ năng, thực thể, tình trạng bướu tuyến giáp, siêu âm, xạ hình và xét nghiệm định lượng T_3 , FT_3 , FT_4 , T_4 , TSH để đánh giá đánh giá kích thước, cấu trúc, chức năng tuyến giáp.

- Kết quả tốt: bướu tuyến giáp nhỏ lại, chức năng tuyến giáp trở về bình thường, không phải xử trí gì thêm. Hẹn khám theo dõi định kỳ tiếp 6 tháng - 1 năm/lần.

- Người bệnh bị nhược giáp: cần bổ sung hormon tuyến giáp thay thế.

- Người bệnh vẫn còn tình trạng cường giáp: Nếu bướu còn to, mức độ cường năng vừa hoặc nặng, có chỉ định điều trị lần 2 sau 3 ÷ 6 tháng. Trường hợp bướu đã nhỏ nhiều, còn cường năng nhẹ cần phải cân nhắc, theo dõi thêm.

4.5. Các biến chứng điều trị bệnh Basedow bằng ^{131}I

a) *Biến chứng sớm*

- *Viêm tuyến giáp, tuyến nước bọt do bức xạ* : tuyến giáp, tuyến nước bọt và tổ chức xung quanh sưng nề, nóng, đỏ, đau - thường nhẹ có thể tự khỏi, nếu nặng dùng các thuốc chống viêm, giảm đau (paracetamol viên 0,5g, uống lần 1 viên/ngày 2-3 lần), corticoid (medron viên 16 mg uống 2 viên buổi sáng, sau ăn x 2-3 ngày sau đó uống 1 viên x 2-3 ngày), an thần (diazepam 5mg uống lần 1 viên buổi tối), chườm lạnh vùng bướu giáp bị sưng.

- *Con bão giáp (con nhiễm độc giáp kịch phát)* : nguyên nhân do tác dụng của bức xạ phá hủy các tế bào nang tuyến giáp, giải phóng ào ạt vào máu một lượng lớn hormon. Thường xảy ra sau khi nhận liều điều trị 48 - 72 giờ, ở những người bệnh bướu mạch, vốn ở tình trạng cường năng tuyến giáp nặng. Triệu chứng: buồn nôn, kích thích, nhức đầu, khó ngủ, sốt, tim nhanh có thể lên đến 140 – 160 lần/phút, huyết áp hạ, giảm trương lực cơ. Nếu không xử trí kịp thời người bệnh có thể bị shock, hôn mê và tử vong. Đây là một cấp cứu nội khoa, cần phải xử trí tính cực theo phác đồ cấp cứu ngay khi phát hiện người bệnh có những dấu hiệu đầu tiên.

- *Xử trí con bão giáp kịch phát:*

+ Thuốc kháng giáp tổng hợp liều cao: PTU 50 mg uống 6-12 viên /ngày hoặc neomercazol, thyrozol 5 mg uống 10-12 viên/ ngày hoặc basden 25mg uống 12-16 viên /ngày.

- + Dung dịch lugol 10% uống 40-60 giọt/ngày.
- + Resecpin 2mg tiêm bắp hoặc uống. Propranolol 20-40 mg uống 3 giờ lần.
- *Hội sức tổng hợp:*
- + Truyền tĩnh mạch: dung dịch glucose 5%, natriclorua 0,9%: 3-4 lít/ngày.
- + Kaliclorua 8-10 g/ngày; methylprednisolon: 1-2 mg/kg/ngày
- + Hạ sốt: paracetamol 1- 2 g /ngày uống hoặc truyền tĩnh mạch
- + Trợ tim: digoxin $\frac{1}{4}$ mg uống $\frac{1}{2}$ -1 viên ngày (điều chỉnh chỉ định dùng và liều lượng theo nhịp tim, ngừng uống khi tim < 90ck/p)
- + Lợi tiểu: furosemid 20mg tiêm tĩnh mạch.
- + An thần: diazepam 5-10mg/ngày, uống hoặc tiêm tĩnh mạch.
- + Đặt ống thông dạ dày nuôi dưỡng nếu người bệnh không ăn được.

b) Biến chứng muộn

- Nhược giáp: tỷ lệ thay đổi tùy liều ^{131}I đã sử dụng và mức độ nhạy cảm phóng xạ của người bệnh. Tỷ lệ suy giáp tích lũy theo thời gian sau điều trị. Liều càng cao, tỷ lệ nhược giáp càng nhiều.

Điều trị: uống hormon tuyến giáp thay thế: thyroxine (levothyrox. belthyrox) liều 2 - 4 mcg/ kg/ ngày, chỉnh liều uống cho đến khi đạt và duy trì ở tình trạng bình giáp.

- Các rối loạn di truyền, sinh ung thư do bức xạ: rất hiếm gặp.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa. *Điều trị bệnh Basedow và ung thư tuyến giáp bằng ^{131}I* . Nhà xuất bản Y học. (2013).
2. Anthony S.Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. . (2012). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition
3. Robert M. Kliegman MD, Richard E. Berekman MD, Hal B. Jenson MD, Bonita M.D. Stanton MD. (2007). *Nelson Textbook of pediatrics*, 18th edition.
4. Janet F Early, Winfried Brenner. (2007). *Nuclear Medicine Therapy*.
5. Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. (2011). *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis*.

ĐIỀU TRỊ BƯỚU TUYẾN GIÁP ĐƠN THUẦN BẰNG ¹³¹I

1. ĐẠI CƯƠNG

Bướu tuyến giáp đơn thuần hay bướu cổ đơn thuần (simple goiter) còn gọi là bướu giáp không độc (nontoxic goiter) - là bướu lành tính của tuyến giáp, do tổ chức tuyến quá sản, phì đại. Bướu cổ đơn thuần gồm có 2 loại:

- Bướu cổ tản phát (sporadic nontoxic goiter) là sự phì đại lành tính của tuyến giáp ở người bình giáp sống trong vùng thiếu hụt iod. Có thể gặp bướu lan toả, đơn nhân hoặc đa nhân với kích thước rất khác nhau sinh ra như là phản ứng của tuyến giáp trước nhu cầu tăng hormon của cơ thể trong các giai đoạn sinh lý, hay xảy ra ở nữ khi dậy thì, thai nghén và tiền mãn kinh.

- Bướu cổ địa phương (endemic nontoxic goiter) hoặc bướu colloid vì trong các nang đều chứa đầy chất keo. Tỷ lệ mắc trên 10% tổng dân số trong vùng. Bệnh phát sinh do các thay đổi bất thường ảnh hưởng tới sự sinh tổng hợp hormon tuyến giáp. Sự thiếu hụt tương đối hay tuyệt đối hormon giáp sẽ kích thích tuyến yên tăng tiết TSH, kích thích tuyến quá sản tế bào sinh ra bướu.

2. NGUYÊN NHÂN

Chưa được biết rõ. Tại những vùng thiếu iod, tuyến giáp phát triển là để tăng khả năng bắt giữ iốt, đáp ứng bù trừ đủ yêu cầu về iod để sản xuất nội tiết tố tuyến giáp cho cơ thể. Người dân sinh sống ở vùng núi có nhiều ion vô cơ trong nước như Ca^{++} , K^+ , Fluor ức chế hấp thu iod vào tuyến giáp gây thiếu iod.

Bướu cổ địa phương còn có thể phát sinh do tác động của các chất sinh bướu (goitrogene), thực phẩm có chứa thiocyanate (sắn, măng...) ức chế tổng hợp hormon tuyến giáp.

Khi lượng iod vào cơ thể nhiều quá (>2 mg/ngày) sẽ phong bế sự ly giải protein và không giải phóng được các nội tiết tố tuyến giáp vào máu cũng sẽ tạo ra bướu giáp.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Bướu tuyến giáp đơn thuần gặp chủ yếu ở nữ giới. Trường hợp nhẹ, kích thước bướu nhỏ, bệnh thường không có triệu chứng cơ năng. Kích thước bướu tăng chậm qua nhiều năm, khi bướu lớn gây ra các dấu hiệu chèn ép khí quản, thực quản: khó thở, nuốt vướng, khàn giọng... Nếu có xuất huyết trong nang (cyst) có thể thấy đau ở một vùng nhất định và sưng. Thường là bướu lan toả, không có tiếng thổi ở bướu, không có các dấu hiệu cường giáp như tay run, mắt lồi, mạch nhanh.

Thể hiếm gặp là bướu sau xương ức. Khi đó, nếu người bệnh giơ cánh tay lên cao quá đầu, mặt sẽ bị đỏ vì xung huyết, tĩnh mạch cảnh ngoài tắc nghẽn và người bệnh có thể bị choáng (dấu hiệu Pemberton-Pemberton's sign).

3.2. Cận lâm sàng

Triệu chứng cận lâm sàng nghèo nàn, chỉ thay đổi khi đã có các biến chứng.

Hormon tuyến giáp T₄ thấp, T₃ và TSH bình thường.

Xét nghiệm thăm dò chức năng tuyến giáp: Độ tập trung ¹³¹I tuyến giáp tăng cao dần qua các thời điểm 2h, 6h, 24h và giảm chậm.

Siêu âm: tuyến giáp phì đại, trong bướu lớn có thể có vùng giảm hoặc trống âm.

Xạ hình tuyến giáp với ¹³¹I hoặc ^{99m}Tc: Tuyến giáp phì đại, phân bố hoạt độ phóng xạ có thể đồng đều hoặc kém đồng đều nếu tổ chức tuyến không đồng nhất. Xạ hình giúp phát hiện bướu phát triển xuống trung thất, bướu giáp ngấm sau xương ức.

X quang: tìm dấu hiệu di lệch khí quản. Chụp cắt lớp vi tính (CT) có giá trị để đánh giá cấu trúc và thể tích của bướu tuyến giáp.

Cần làm thêm các xét nghiệm khác như sinh hoá máu, nước tiểu, huyết học, điện tâm đồ để đánh giá chung.

3.3. Phân loại

Phân độ bướu giáp theo Tổ chức Y tế Thế giới:

Độ	Đặc điểm
0	Không có bướu giáp
IA IB	Mỗi thùy tuyến giáp to hơn đốt 1 ngón cái, <i>sờ nắm được</i> . Khi ngửa đầu ra sau tối đa, nhìn thấy tuyến giáp to. <i>Bướu sờ nắm được.</i>
II	Tuyến giáp to, nhìn thấy khi đầu ở tư thế bình thường và ở gần. <i>Bướu nhìn thấy.</i>
III	Bướu giáp kích thước rất lớn, nhìn thấy dù ở xa. <i>Bướu lớn làm biến dạng cổ.</i>

3.4. Chẩn đoán phân biệt

- Bướu giáp, cường năng: hormon tuyến giáp tăng, TSH thấp.

- Viêm tuyến giáp Hashimoto: có đặc điểm riêng về mật độ tuyến giáp, có triệu chứng rối loạn miễn dịch rõ.

- Ung thư tuyến giáp: mô bệnh học có tổ chức ác tính.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

- Không cần điều trị gì nếu bướu nhỏ, chưa gây ra các triệu chứng chèn ép: khó nuốt, khó thở, ho.

- Điều trị nội khoa: khi bướu chưa quá to, chưa có dấu hiệu chèn ép, dùng các chế phẩm hormon tuyến giáp với liều sinh lý T₄: 50-100 μg/ngày; T₃: 30-60 μg/ngày.

- Điều trị ngoại khoa: phẫu thuật cắt bỏ khi bướu quá to, điều trị nội khoa không kết quả, gây chèn ép, nghi ung thư hoá.

- Điều trị bằng ¹³¹I:

+ Mục đích: làm giảm thể tích bướu.

+ Cơ chế tác dụng: người bệnh uống ¹³¹I, hấp thu vào máu ¹³¹I sẽ dần tập trung cao tại bướu. Dưới tác dụng sinh học của tia β do ¹³¹I phát ra, tế bào tổ chức bướu sẽ bị phá huỷ, giảm sinh, các mạch máu nhỏ trong tổ chức bướu bị xơ hoá làm giảm tưới máu kết quả là bướu sẽ nhỏ lại.

4.2. Chỉ định

Người bệnh có bướu cổ đơn thuần, thể tích lớn, điều trị nội khoa không kết quả, người bệnh cao tuổi, không mổ được hoặc người bệnh từ chối phẫu thuật.

4.3. Chống chỉ định

Phụ nữ có thai.

Phụ nữ đang cho con bú.

Người già, thể trạng quá kém.

Bướu quá to gây chèn ép.

4.4. Các bước tiến hành

+ Chuẩn bị người bệnh:

- Người bệnh được giải thích về tình hình bệnh tật và các mặt lợi hại của việc dùng ¹³¹I điều trị.

- Làm giấy cam đoan đồng ý, tự nguyện điều trị bằng thuốc phóng xạ ¹³¹I.

- Hướng dẫn thực hiện các quy định bảo đảm vệ sinh, an toàn bức xạ.

- Nếu dùng T₄ phải ngừng ít nhất 4 tuần, T₃ phải ngừng ít nhất 2 tuần.

- Không dùng thức ăn có nhiều iod hoặc thuốc chứa iod.

- *Liều điều trị ¹³¹I:*

Áp dụng công thức :

$$D (\mu\text{Ci}) = (C \times m) \times 100 / T_{24}$$

Trong đó: D là liều uống tính bằng μCi ;

C: hoạt độ ¹³¹I (μCi) cho 1 gam trọng lượng bướu, thông thường 80 -120;
m: trọng lượng bướu (g). T₂₄: độ tập trung ¹³¹I tại tuyến giáp sau 24 giờ (%).

Có thể cho người bệnh dùng các thuốc chống nôn, giảm kích thích khi sử dụng liều cao: ondansetron 8 mg x 01 ống, dimedron 10 mg x 01 ống tiêm tĩnh mạch 15-20 phút trước khi nhận liều ¹³¹I.

- *Kết quả điều trị:*

Sau điều trị 4-8 tuần bướu bắt đầu nhỏ lại, người bệnh thấy dễ chịu hơn về các dấu hiệu cơ năng. Kết quả đạt mức tối đa sau 3-6 tháng. 90% người bệnh có bướu nhỏ 40-60% cùng với giảm triệu chứng chèn ép. Người bệnh trẻ đáp ứng tốt hơn, kích thước bướu giảm nhiều hơn.

4.5. Biến chứng và xử trí

Biến chứng sớm: viêm tuyến giáp cấp (ít gặp), tuyến giáp và tổ chức xung quanh sưng nề, nóng, đỏ, đau - thường nhẹ có thể tự khỏi, nếu nặng có thể cho các thuốc chống viêm, giảm đau (paracetamol viên 0,5g uống lần 1 viên/ ngày 2-3 lần), corticoid (medron viên 16 mg uống 2 viên buổi sáng x 2-3 ngày sau đó uống 1 viên x 2-3 ngày), an thần (diazepam 5mg uống lần 1 viên buổi tối), chườm lạnh vùng bướu giáp bị sưng.

Có thể gặp cường giáp nhẹ trong 2 tuần đầu sau điều trị.

Biến chứng muộn: Nhược giáp, tỷ lệ thay đổi tùy theo liều điều trị, liều càng cao tỷ lệ nhược giáp càng tăng. Cần theo dõi định kỳ người bệnh sau điều trị 3-6 tháng/lần để bổ sung hormon T₄ kịp thời. Điều trị: thyroxin (levothyrox) liều 2 - 4 mcg/kg/ngày, chỉnh liều uống cho đến khi đạt và duy trì ở tình trạng bình giáp.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Y học hạt nhân- Học viện Quân y. (2010). *Y học hạt nhân* (Giáo trình Đại học). Nhà xuất bản Quân đội nhân dân.
2. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân* (Sách dùng cho Sau đại học). Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê. (1999). *Nội tiết học đại cương*. Nhà xuất bản TP Hồ Chí Minh.

4. Aileen Y. Leilani B. (2011). *Radioactive Iodine Therapy is Effective in Diffuse and Nodular Non-toxic Goiter*, Volume 49 Number 2.
5. Janet F. Eary, Winfried Brenner. *Nuclear medicine therapy*. Informa Healthcare USA, Inc. 270 Madison Avenue New York 1021016.
6. Klerk J, Isselt J, Van Dijk A..., et al. ¹³¹I therapy in Sporadic Nontoxic Goiter. *J Nuclear Medicine* 38(3): 372-376.

ĐIỀU TRỊ BƯỚU NHÂN ĐỘC TUYẾN GIÁP BẰNG ¹³¹I

(Toxic nodular goiter)

1. ĐẠI CƯƠNG

Bướu nhân tuyến giáp là biểu hiện lâm sàng chung của nhiều bệnh lý tuyến giáp. Đó có thể là viêm tuyến giáp khu trú (focal thyroiditis), bướu nhân tuyến giáp đơn thuần (simple nodular goiter), bướu nhân độc tuyến giáp (toxic nodular goiter), nhân ung thư tuyến giáp (malignant thyroid nodule).

Bướu nhân độc tuyến giáp hay nhân độc tự trị (autonomously functioning thyroid nodules) là bệnh lý hay gặp, chiếm 15-30% trong các bệnh lý gây cường giáp, chỉ sau Basedow. Ở vùng thiếu hụt iod, bướu nhân độc tuyến giáp gặp với tỷ lệ cao hơn, có thể là đơn nhân (single toxic nodular goiter), cũng có thể là đa nhân (multiple toxic nodular goiter). Bệnh gặp nhiều ở nữ giới, tuổi trên 40.

Cường chức năng tuyến giáp thường xảy ra khi nhân độc tuyến giáp có kích thước trên 2,5cm. Bệnh cảnh lâm sàng là tình trạng người bệnh có bướu nhân tuyến giáp và các dấu hiệu nhiễm độc hormon tuyến giáp.

2. NGUYÊN NHÂN

Cơ chế bệnh sinh chưa biết đầy đủ, một phần mô tuyến giáp tăng sinh, tăng hoạt động thành nhân cường năng. Hậu quả là sự kiểm soát từ tuyến yên bị ức chế, mô giáp ngoài nhân cường năng bị ức chế theo.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Dấu hiệu cơ năng: nuốt vướng, cảm giác đè, ấn ở vùng tuyến giáp, người yếu, nóng, sút cân, hồi hộp, trống ngực, rối loạn tiêu hoá...

Triệu chứng thực thể: lồi mắt, tay run, sờ thấy tuyến giáp có nhân căng, chắc, di động theo nhịp nuốt, ấn không đau. Nếu là bướu đa nhân, tuyến giáp có thể tăng thể tích, sờ mật độ không đều, có nhiều nhân. Nhịp tim tăng nhanh, có thể có các biến chứng về tim mạch nếu tình trạng nhiễm độc giáp kéo dài.

3.2. Cận lâm sàng

- Hormon tuyến giáp T₃, FT₃, T₄, FT₄ tăng cao, TSH thấp.

- Xét nghiệm tế bào học: chọc hút kim nhỏ (fine needle aspiration: FNA) rất quan trọng để chẩn đoán loại trừ nhân ung thư có biểu hiện cường năng giáp.

- Xạ hình tuyến giáp với ^{131}I , ^{123}I hoặc $^{99\text{m}}\text{Tc}$: hình đơn nhân hoặc đa nhân tuyến giáp tập trung phóng xạ cao hơn hẳn tổ chức tuyến giáp bình thường tạo hình nhân ấm hoặc nhân nóng, nhân độc tự trị.

3.3. Chẩn đoán xác định:

T_3 , FT_3 , T_4 , FT_4 tăng cao, TSH thấp.

Xạ hình có hình ảnh nhân nóng tập trung hoạt độ phóng xạ cao, nhân độc tự trị.

3.4. Chẩn đoán phân biệt: với ung thư tuyến giáp.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Các phương pháp chính để điều trị bướu nhân độc tuyến giáp là: thuốc kháng giáp trạng tổng hợp, phẫu thuật, ^{131}I , trong đó điều trị bằng ^{131}I có nhiều ưu điểm và là phương pháp điều trị được lựa chọn hiện nay.

- Mục đích điều trị: đưa chức năng tuyến giáp trở về bình thường, hết nhân cường năng hoặc nhân nhỏ lại.

- Cơ chế tác dụng: ^{131}I uống hoặc tiêm tĩnh mạch, ^{131}I vào máu sẽ tập trung cao vào nhân cường năng của tuyến giáp, tia β do ^{131}I phát ra sẽ phát huy tác dụng tại chỗ, các tế bào ưu năng của nhân sẽ bị phá hủy, giảm sinh và chết dần, các vi mạch nuôi nhân sẽ bị xơ hoá giảm tưới máu. Kết quả là nhân sẽ biến mất hoặc nhỏ lại, chức năng chung của tuyến giáp sẽ về bình thường.

4.2. Chỉ định

Người bệnh được chẩn đoán xác định là bướu nhân tuyến giáp nhiễm độc (bướu nhân độc tuyến giáp), đã loại trừ ung thư.

Trên xạ hình nếu phần tuyến giáp ngoài nhân không hoàn toàn bị ức chế bởi nhân cường năng, vẫn có hình ảnh tuyến trên xạ hình thì nên cho người bệnh dùng thêm T_3 liều 25-75 $\mu\text{g}/\text{ngày}$ x 5-7 ngày trước khi điều trị ^{131}I , tránh nhược giáp về sau.

4.3. Chống chỉ định

Phụ nữ có thai.

Phụ nữ đang cho con bú.

Dị ứng Iod.

Nếu nhân kích thước lớn, cường giáp nặng thì phải được chuẩn bị tốt bằng nội khoa trước để tránh các biến chứng khi điều trị bằng ^{131}I liều cao.

4.4. Các bước tiến hành

+ Chuẩn bị người bệnh:

- Người bệnh được giải thích về tình hình bệnh tật và các mặt lợi hại của việc dùng ^{131}I điều trị bệnh.

- Làm giấy cam đoan đồng ý, tự nguyện được điều trị bằng thuốc phóng xạ ^{131}I .

- Hướng dẫn thực hiện các quy định bảo đảm vệ sinh, an toàn bức xạ khi điều trị.

- Ngừng thuốc kháng giáp ít nhất 1 tuần trước khi điều trị ^{131}I . Ngừng uống T_4 ít nhất 4 tuần, T_3 phải ngừng ít nhất 2 tuần. Không dùng thức ăn có nhiều iod hoặc thuốc chứa iod.

- Điều trị các triệu chứng về tim mạch, thần kinh, tiêu hoá, nâng cao thể trạng trước khi nhận liều ^{131}I .

- Chỉ định liều ^{131}I :

Bướu nhân kháng xạ hơn bướu lan toả (Basedow). Do đó, liều sử dụng thường cao hơn trong điều trị bướu giáp nhu mô lan toả nhiễm độc. Có thể tính theo công thức:

$100 \times 10\text{mCi}/\text{T}_{24}$ (T_{24} : độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp lúc 24 giờ), hoặc $200 \mu\text{Ci}/\text{g}$ bướu giáp. Liều dưới 10mCi tác dụng hạn chế.

- Kết quả điều trị:

Tốt: 60-100% các trường hợp, hết nhân, chức năng tuyến giáp trở về bình thường (bình giáp), người bệnh hết tình trạng nhiễm độc giáp.

Đánh giá kết quả điều trị bằng các chỉ tiêu: tình trạng nhiễm độc giáp, bướu giáp, nhân tuyến giáp. Nồng độ T_3 , FT_3 , T_4 , FT_4 và TSH, xạ hình tuyến giáp với ^{131}I , siêu âm... Sau 3-6 tháng nếu còn nhân cường giáp thì cần điều trị ^{131}I tiếp những lần sau.

4.5. Biến chứng và xử trí

- Biến chứng sớm: viêm tuyến giáp, tuyến nước bọt - sưng nề, nóng, đỏ, đau - thường nhẹ có thể tự khỏi, nếu nặng có thể cho các thuốc chống viêm, giảm đau (paracetamol 0,5g, uống 1 viên/lần x 2-3 lần/ngày), corticoid (medrol 16mg, uống 2 viên buổi sáng x 2-3 ngày, sau đó uống 1 viên x 2-3 ngày), an thần (diazepam 5mg, uống 1 viên vào buổi tối), chườm lạnh vùng bướu giáp bị sưng.

Biến chứng muộn: Suy tuyến giáp ít gặp hơn so với điều trị Basedow bằng ^{131}I do thuốc chỉ tập trung tác dụng tại nhân, ít ảnh hưởng tới tổ chức giáp lành xung quanh.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Y học hạt nhân - Học viện Quân y. (2010). *Y học hạt nhân* (Giáo trình Đại học), Nhà xuất bản Quân đội nhân dân.

2. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân* (Sách dùng cho Sau đại học). Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê. (1999). *Nội tiết học đại cương*, Nhà xuất bản TP Hồ Chí Minh.
4. Aileen Y. Leilani B. (2011). *Radioactive Iodine Therapy is Effective in Diffuse and Nodular Non-toxic Goiter*, Volume 49 Number 2.
5. Janet F. Eary, Winfried Brenner. *Nuclear medicine therapy*. Informa Healthcare USA, Inc. 270 Madison Avenue New York 1021016.

ĐIỀU TRỊ TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI DO UNG THƯ

BẰNG KEO PHÓNG XẠ ⁹⁰Y

1. ĐẠI CƯƠNG

Tràn dịch màng phổi do ung thư di căn là triệu chứng thường gặp. Tràn dịch màng phổi với số lượng lớn gây đau tức ngực, ho, khó thở ảnh hưởng đến chất lượng sống.

Các phương pháp điều trị dịch màng phổi thông thường là chọc hút, đặt ống dẫn lưu, sử dụng các thuốc gây độc tế bào toàn thân, bơm hoá chất (bleomycin, fluorouracil, cisplatin...) hoặc bơm chất gây xơ dính (doxycyclin, bột talc...) vào khoang màng phổi. Phẫu thuật mở ngực và bóc màng phổi đối với tràn dịch kháng điều trị nội khoa. Bơm keo phóng xạ ⁹⁰Y vào khoang màng phổi là phương pháp điều trị mới.

2. NGUYÊN NHÂN

Tràn dịch màng phổi ác tính là do các tế bào ung thư di căn vào màng phổi, gây tiết dịch và do phản ứng viêm.

Các bệnh ung thư hay di căn màng phổi là ung thư phổi, ung thư vú, u lympho ác tính, u trung mô ác tính, ung thư buồng trứng, ung thư ống tiêu hóa, ung thư tiết niệu, ung thư tử cung...

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Tràn dịch với số lượng ít, ban đầu có thể chưa có triệu chứng. Khi tràn dịch với số lượng nhiều xuất hiện các triệu chứng: khó thở, thở ngắn khi gắng sức hoặc khi nghỉ ngơi, khó thở khi nằm, khó thở tăng về ban đêm, đau tức ngực bên tràn dịch, ho.

Khi khám lâm sàng: gõ đục, rung thanh giảm hoặc mất hẳn, rì rào phế nang giảm hoặc mất (hội chứng ba giảm) là những dấu hiệu điển hình.

3.2. Cận lâm sàng

- X quang phổi: góc sườn hoành tù, mờ đều vị trí tràn dịch.
- Siêu âm màng phổi: hình ảnh tràn dịch màng phổi. Siêu âm giúp đo khối lượng dịch và định vị vị trí chọc hút dịch màng phổi.
- Chọc hút ra dịch màng phổi: thường dịch màu đỏ như nước rửa thịt, không đông.

- Xét nghiệm chẩn đoán tế bào học dịch màng phổi: cho kết quả dương tính ở 50-70% các trường hợp. Ly tâm dịch màng phổi, xét nghiệm khối tế bào (cells block) cho độ nhạy cao >80% và độ đặc hiệu >90%.

- Sinh thiết màng phổi giúp chẩn đoán xác định ung thư di căn khi cần.

Mở lồng ngực hoặc soi màng phổi sinh thiết trực tiếp ở người bệnh có kết quả tế bào học và sinh thiết mù màng phổi âm tính nhưng vẫn nghi ngờ ung thư.

- CT scanner ngực: dịch màng phổi, tổn thương nhu mô phổi, tổn thương trong trung thất (u, hạch), đánh giá số lượng dịch.

3.3. Chẩn đoán xác định

Có bệnh ung thư nguyên phát, dịch màng phổi hoặc sinh thiết màng phổi có tế bào ung thư.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

- Tràn dịch màng phổi do suy tim ứ huyết, suy thận, suy tuyến giáp...
- Tràn dịch màng phổi do nhiễm virus, vi khuẩn, lao.
- Tràn dịch màng phổi do nhồi máu phổi.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Đưa keo phóng xạ ^{90}Y vào khoang màng phổi, các hạt keo phóng xạ ^{90}Y có kích thước lớn tồn tại trong khoang màng phổi, tia β do ^{90}Y phát ra có năng lượng cực đại là 2,25 MeV với quãng chạy trong tổ chức 9-11 mm sẽ tác dụng trực tiếp lên các mao mạch, tế bào thanh mạc, tổ chức viêm, tế bào ung thư di căn tại màng phổi phát huy tác dụng điều trị. Tác dụng của bức xạ β có khả năng:

- Tiêu diệt các tế bào ung thư trong dịch màng phổi.
- Tác dụng trực tiếp lên bề mặt khối u di căn trên mặt thanh mạc.
- Xơ hoá mạch máu nhỏ của màng phổi gây giảm xuất tiết dịch.

Đây là liệu pháp điều trị triệu chứng, giảm nhẹ.

4.2. Chỉ định

Tràn dịch màng phổi do ung thư.

4.3. Chống chỉ định

Người bệnh nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Tràn dịch khu trú (encapsulated).

Số lượng bạch cầu trung tính <2 G/L.

4.4. Các bước tiến hành

- Chuẩn bị thuốc phóng xạ: $^{90}\text{YCl}_3$ dung dịch, $T_{1/2} = 64$ giờ; phát tia beta năng lượng cực đại 2,23 MeV, năng lượng trung bình 0,93 MeV.

Liều dùng: 80-120 mCi. Có thể chia tiêm 2 hoặc 3 lần.

Tiêm $^{90}\text{YCl}_3$ vào khoang màng phổi sau khi đã hút dịch màng phổi.

- Chuẩn bị người bệnh: giải thích cho người bệnh hiểu rõ để có sự đồng ý của người bệnh và người nhà, để phối hợp.

- Bước 1:

+ Siêu âm xác định thể tích dịch màng phổi, xác định vị trí chọc hút dịch màng phổi và tiêm dung dịch keo ^{90}Y

+ Sát khuẩn, vô cảm bằng xylocain, lidocain.

+ Chọc tháo hết dịch trong khoang màng phổi.

- Bước 2: Tiêm vào khoang màng phổi dung dịch keo ^{90}Y hòa trong 50 ml nước cất vô trùng.

Trong giờ đầu sau tiêm người bệnh phải thường xuyên thay đổi tư thế để thuốc phân tán đều trong khoang màng phổi.

- Theo dõi và xử lý kịp thời các phản ứng không mong muốn nếu có.

- Đánh giá kết quả điều trị qua lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng:

+ Đáp ứng tốt: hết dịch màng phổi.

+ Đáp ứng một phần: giảm lượng dịch $\geq 50\%$ so với trước điều trị.

+ Đáp ứng kém: giảm lượng dịch $< 50\%$ so với trước điều trị.

+ Không đáp ứng: dịch màng phổi không thay đổi hoặc tăng thêm.

4.5. Biến chứng và xử trí

- Buồn nôn, nôn: chống nôn primperan 10mg, uống 1 viên/lần x 2 lần/ngày hoặc primperan ống 10mg hoặc ondansetron ống 8 mg, tiêm tĩnh mạch lần 1 ống, ngày 1-2 lần.

- Giảm bạch cầu: khi số lượng bạch cầu trung tính $< 2 \text{ G/l}$ cho kháng sinh dự phòng: cephalosporin lọ 1g, tiêm tĩnh mạch ngày 2 lọ. Thuốc kích bạch cầu filgrastim, tiêm dưới da ngày 5mcg/kg cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính $\geq 2\text{G/l}$.

- Viêm màng phổi, viêm phổi do bức xạ.

Xử trí: chống viêm, giảm đau.

Paracetamol 0,5g, uống 1 viên/lần x 2-3 lần/ngày.

Corticoid (medron 16 mg, uống 2 viên buổi sáng x 2-3 ngày, sau đó uống 1 viên x 2-3 ngày); nếu nặng methylprednisolon 40 mg x 2 lọ, tiêm tĩnh mạch.

An thần: diazepam 5mg uống 1 viên buổi tối khi đi ngủ.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức. (2006). *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử. (2012). *Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân*. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
4. Ell P.J., S.S. Gambir. (2004). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Churchill Livingstone.
5. Hans. Jÿrgen Biersack Leonard. M. Freeman. (2007). *Clinical Nuclear Medicine*. Springer-7. Verlag Berlin Heidelberg.

ĐIỀU TRỊ TRÀN DỊCH MÀNG BỤNG DO UNG THƯ

BẢNG KEO PHÓNG XẠ ^{90}Y

1. ĐẠI CƯƠNG

Tràn dịch màng bụng ác tính thường xảy ra khi có sự di căn lan tràn các tổn thương ác tính trên màng bụng.

Về nguyên tắc, điều trị tràn dịch màng bụng ác tính tốt nhất là bằng các phương pháp toàn thân nếu các phương pháp đó hiệu quả. Điều trị tại vùng bao gồm các phương pháp: chọc hút dịch, điều trị trong khoang màng bụng bằng các đồng vị phóng xạ, các thuốc hóa chất gây độc tế bào. Bơm keo phóng xạ ^{90}Y vào khoang màng phổi là phương pháp điều trị mới.

2. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân tràn dịch màng bụng ác tính là do các tổn thương ung thư xâm nhiễm, gây xuất tiết dịch ổ bụng. Khi dòng chảy của hệ bạch huyết dưới hoành hoặc tĩnh mạch cửa bị cản trở cũng gây tràn dịch màng bụng. Ngoài ra, hiện tượng rò rỉ mao mạch bởi các tế bào u hoặc các tế bào có hiệu lực miễn dịch cũng có thể là một yếu tố góp phần.

Một số loại ung thư hay gây tràn dịch màng bụng ác tính là ung thư biểu mô buồng trứng (thường gặp nhất), ung thư biểu mô ống tiêu hóa, ung thư biểu mô không rõ nguyên phát, u lympho ác tính, u trung mô ác tính, ung thư nội mạc tử cung và ung thư vú. Ung thư gan, nếu không phải ở giai đoạn muộn, ít khi gây tràn dịch màng bụng có triệu chứng.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

- Người bệnh có thể hoàn toàn không có triệu chứng hoặc thấy căng bụng, đau bụng, khó thở khi có quá nhiều dịch.

- Khi ung thư di căn màng bụng có thể gây nhu động ruột bất thường hoặc liệt ruột, mất cảm giác thèm ăn, chán ăn, buồn nôn, nôn.

- Khám bụng dưới và mạng sườn bên ra khi người bệnh nằm ngửa; gõ đục vùng thấp, có dấu hiệu sóng vỗ hoặc dấu hiệu vũng nước (đục vùng quanh rốn khi người bệnh quỳ và chống thân trên bằng khuỷu tay).

3.2. Cận lâm sàng

- Siêu âm ổ bụng: dịch trong ổ bụng số lượng nhiều hay ít có thể thấy tổn thương di căn màng bụng.

- CT và MRI: thấy dịch ổ bụng, tổn thương di căn màng bụng, các khối u trong ổ bụng hoặc khung chậu, di căn gan, di căn hạch.

- Chụp PET/CT: tìm u nguyên phát, di căn hạch và di căn xa, tổn thương di căn màng bụng.

- Chọc hút ra dịch ổ bụng có màu vàng sẫm hoặc màu đỏ sậm như nước rửa thịt, lấy dịch làm xét nghiệm sinh hóa, xét nghiệm tìm tế bào ác tính.

3.3. Chẩn đoán xác định

Người bệnh tràn dịch ổ bụng đã có chẩn đoán xác định về ung thư nguyên phát. Nhiều khi dịch ổ bụng không thấy tế bào ung thư.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

Tràn dịch ổ bụng do các nguyên nhân khác như suy tim ứ huyết, xơ gan, viêm màng bụng...

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Đây là phương thức điều trị dùng keo phóng xạ ^{90}Y đưa vào khoang màng bụng, để làm giảm nhẹ mức độ tràn dịch do ung thư gây nên. Các hạt keo phóng xạ ^{90}Y có kích thước lớn tồn tại trong khoang màng bụng, tia β do ^{90}Y phát ra có năng lượng cực đại là 2,23 MeV với quãng chạy trong tổ chức 9-11 mm sẽ tác dụng trực tiếp lên các mao mạch, tế bào thanh mạc, tổ chức viêm, tế bào ung thư di căn phát huy tác dụng điều trị. Tác dụng của bức xạ β có khả năng:

- Tiêu diệt các tế bào ung thư trong dịch ổ bụng.
- Tác dụng trực tiếp lên bề mặt khối u di căn trên mặt thanh mạc, phúc mạc.
- Xơ hoá mạch máu nhỏ của màng bụng gây giảm xuất tiết dịch.

4.2. Chỉ định

Tràn dịch ổ bụng do ung thư di căn.

4.3. Chống chỉ định

Người bệnh nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Tràn dịch khu trú (encapsulated).

Bạch cầu trung tính < 2 G/L.

4.4. Các bước tiến hành

- Chuẩn bị thuốc phóng xạ:

$^{90}\text{YCl}_3$ dung dịch, $T_{1/2} = 64$ giờ; phát tia beta năng lượng cực đại 2,23 MeV, năng lượng trung bình 0,93 MeV.

Liều dùng: 80-120 mCi. Có thể chia làm 2 hoặc 3 lần.

- Chuẩn bị người bệnh: cần giải thích cho người bệnh hiểu rõ để có sự đồng ý của người bệnh và người nhà, để phối hợp điều trị và thực hiện an toàn bức xạ.

- Bước 1:

+ Siêu âm xác định mức dịch ổ bụng, xác định vị trí chọc hút dịch và bơm ^{90}Y .

+ Sát khuẩn. Vô cảm bằng xylocain hoặc lidocain.

+ Chọc tháo hết dịch ổ bụng tại điểm giao giữa 1/3 ngoài và 2/3 trong đường thẳng nối từ rốn đến gai chậu trước trên bên trái.

- Bước 2: Tiêm vào khoang màng bụng dung dịch keo ^{90}Y hòa trong 100-150 ml nước muối sinh lý.

Trong giờ đầu sau tiêm người bệnh phải thường xuyên thay đổi tư thế để thuốc phân tán đều trong khoang màng bụng.

- Theo dõi người bệnh và xử lý kịp thời các tác dụng không mong muốn nếu có.

- Đánh giá kết quả điều trị qua lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng:

+ Đáp ứng tốt: hết dịch ổ bụng.

+ Đáp ứng một phần: giảm lượng dịch $\geq 50\%$ so với trước điều trị.

+ Đáp ứng kém: giảm lượng dịch $< 50\%$ so với trước điều trị.

+ Không đáp ứng: dịch ổ bụng không thay đổi hoặc tăng thêm.

4.5. Biến chứng và xử trí

- Buồn nôn, nôn: primperan viên 10mg, uống lần 1viên, ngày 2 lần hoặc primperan ống 10 mg hoặc odansetron ống 8 mg, tiêm tĩnh mạch lần 1 ống, ngày 1-2 lần.

- Giảm bạch cầu: khi số lượng bạch cầu trung tính $< 2 \text{ G/l}$ cho kháng sinh dự phòng: cephalosporin lọ 1g, tiêm tĩnh mạch ngày 2 lọ. Thuốc kích bạch cầu filgrastim, liều 5mcg/kg tiêm dưới da ngày 1 lần, cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính $\geq 2 \text{ G/l}$.

- Tại chỗ: viêm do bức xạ.

Xử trí: chống viêm, giảm đau, corticoid.

Paracetamol viên 0,5g uống lần 1-2 viên/ ngày 2-3 lần),

Corticoid (medrol viên 16 mg uống 2 viên buổi sáng x 2-3 ngày sau đó uống 1 viên x 2-3 ngày) nếu nặng methylprednisolon 40 mg x 2 lọ, tiêm tĩnh mạch.

An thần: diazepam 5mg uống lần 1 viên buổi tối khi đi ngủ.

5 . TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân*. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
2. Aktolun, Cumali; Goldsmith, Stanley J: *Nuclear Medicine Therapy: Principles and Clinical Applications*. (2013). p177.
3. Cuno Winkler: *Nuclear Medicine in Clinical Oncology*. (1986). p362-364.
4. Gary JFt Cook, Micheal N Maisey, Kelth E Britton and Vaseem Chengazai. (2002). *Clinical Nuclear Medicine 4th edition*.
5. NCCN Guidelines version 2.2013 *Hepatobiliary Cancers*.

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ GAN BẰNG HẠT VI CẦU PHÓNG XẠ ⁹⁰Y

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư gan có thể xuất phát từ tế bào nhu mô gan (ung thư gan nguyên phát) hoặc có thể do di căn ung thư từ nơi khác đến (ung thư gan thứ phát).

Ung thư gan là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba trong các loại ung thư. Điều trị ung thư gan có thể sử dụng các phương pháp: phẫu thuật cắt bỏ phần gan mang khối u, ghép gan; phá hủy u tại chỗ bằng sóng cao tần (RFA), bằng vi sóng, bằng điện đông, hoặc tiêm cồn (PEI); cắt nguồn máu nuôi khối u phối hợp diệt tế bào ung thư bằng hóa chất (tắc mạch TACE). Tắc mạch phóng xạ (TARE) bằng vi cầu ⁹⁰Y (còn gọi là **Selective Internal Radiotherapy: SIR**) được áp dụng lần đầu tiên ở Mỹ năm 2000, ứng dụng lâm sàng đang ngày càng mở rộng.

2. NGUYÊN NHÂN

Ung thư gan nguyên phát có mối liên quan chặt chẽ với tình trạng nhiễm vi rút viêm gan B, vi rút viêm gan C và bệnh lý xơ gan do rượu. Ngoài ra, còn có một số yếu tố nguy cơ khác như nhiễm độc tố aflatoxin, dioxin...

Ung thư gan thứ phát là do di căn ung thư từ nơi khác đến (ung thư đại trực tràng, ung thư phổi, ung thư dạ dày...).

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

a). *Cơ năng:*

Giai đoạn sớm hầu như không có triệu chứng. Muộn hơn có thể gặp: mệt mỏi, chán ăn, đau tức bụng vùng hạ sườn phải, đầy bụng, chàm tiêu, vàng da...

b). *Khám lâm sàng:*

- Khám tổng thể, đánh giá toàn trạng, dấu hiệu sinh tồn, tình trạng vàng da niêm mạc.

- Khám bụng, chú ý có sờ thấy gan to, u gan hay không.

Một số triệu chứng có thể gặp ở giai đoạn muộn : sần ngứa, vàng da, lách to, giãn tĩnh mạch, chảy máu, suy kiệt, cổ trướng, gan to, sao mạch, phù mềm...

c). *Hỏi tiền sử:*

- Nhiễm vi rút viêm gan B hay vi rút viêm gan C, hay cả hai.

- Truyền máu hay từng sử dụng kim tiêm chung với người khác.

- Sử dụng rượu, bia (số lượng, tần suất, thời gian,...).
- Tiếp xúc với các loại độc tố hay hóa chất (loại, thời gian tiếp xúc,...).
- Các bệnh lý khác đi kèm.

3.2. Cận lâm sàng

- Công thức máu, chức năng đông máu toàn bộ.
- Chức năng gan thận.
- Các xét nghiệm về viêm gan B, C: HBsAg, HBeAg, HbeAb, HBV-DNA, Anti HCV, HCV-RNA
- Chất chỉ điểm ung thư gan: AFP; loại khác: CEA, CA 19-9, CA 72-4, CA-125, CA 15-3, PSA.
- X quang tim phổi.
- Siêu âm gan, siêu âm Doppler mạch máu gan.
- Nội soi dạ dày, đại trực tràng (tìm ổ nguyên phát).
- CT , MRI ổ bụng.
- Xạ hình - SPECT gan với Phytat đánh dấu ^{99m}Tc đánh giá cấu trúc gan
- Xạ hình gan với HIDA đánh dấu ^{99m}Tc đánh giá chức năng bài tiết mật, lưu thông đường mật.
- Chụp PET/CT giúp đánh giá tình trạng di căn, xếp giai đoạn bệnh.

3.3. Chẩn đoán xác định

a) Ung thư gan nguyên phát:

- Có bằng chứng giải phẫu bệnh ung thư tế bào gan nguyên phát.
- Hình ảnh điển hình trên CT scan ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ (MRI) ổ bụng có cản từ và có AFP > 400 ng/ml.
- Hình ảnh điển hình trên CT scan ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ (MRI) ổ bụng có cản từ và AFP tăng cao nhưng chưa đến 400 ng/ml ở người bệnh viêm gan B hoặc C. Có thể làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định nếu bác sĩ lâm sàng thấy cần thiết.

Các trường hợp không đủ các tiêu chuẩn nói trên đều phải làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.

b) Ung thư gan thứ phát: có chẩn đoán xác định về ung thư nguyên phát (ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi, ung thư vú...). Trên CT, MRI tổn thương u gan ngấm thuốc cản quang mạnh, các dấu ấn ung thư tương ứng tăng cao, nếu có điều kiện chụp PET/CT tổn thương di căn gan thường tăng hấp thu FDG mạnh max SUV > 2,5.

Trường hợp tổn thương di căn gan không điển hình cần sinh thiết để chẩn đoán xác định.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

- U máu ở gan (hemangioma): Khối u ngấm thuốc dần từ thì động mạch gan đến thì chậm, không có hiện tượng thoát thuốc; chụp SPECT u máu ở gan với hồng cầu tự thân đánh dấu đồng vị phóng xạ có hình ảnh u máu trong gan; AFP bình thường, có thể có hoặc không nhiễm vi rút viêm gan B hay C.

- Các u lành ở gan (adenoma, tăng sinh dạng nốt, apxe gan, nốt vôi hóa ở gan...) hình ảnh CT, MRI không điển hình, chụp xạ hình - SPECT gan mật với ^{99m}Tc - HIDA rất có giá trị xác định u gan tăng sinh dạng nốt. Chủ yếu xác định nhờ MRI hoặc sinh thiết gan.

- Ung thư đường mật trong gan: ngấm thuốc cản quang không đồng đều, không có hiện tượng thoát thuốc, dấu ấn ung thư CA-19.9 tăng cao.

4. ĐIỀU TRỊ BẰNG VI CẦU PHÓNG XẠ ^{90}Y

4.1. Nguyên tắc chung

Khối ung thư gan được nuôi dưỡng bởi máu từ các nhánh động mạch gan (90%) và từ tĩnh mạch cửa (10%). Hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y có kích thước 20-40 micromet bơm vào động mạch nuôi u sẽ gây tắc mạch cắt nguồn dinh dưỡng nuôi u, mặt khác bức xạ beta với mức năng lượng cực đại 2,23 MeV do ^{90}Y gắn trên các hạt vi cầu phát ra sẽ tiêu diệt các tế bào ung thư, hiệu quả chung sẽ làm giảm thể tích hoặc tiêu hoàn toàn khối ung thư gan mà rất ít ảnh hưởng đến tổ chức lành xung quanh. Đây là phương pháp xạ trị trong chọn lọc (Selective Internal Radiotherapy: SIR) hay còn gọi là phương pháp tắc mạch phóng xạ (Transarterial Radioembolization: TARE).

4.2. Chỉ định

Ung thư gan nguyên phát hoặc thứ phát, không có chỉ định phẫu thuật hoặc không muốn phẫu thuật.

Trong đó:

- Tổng trạng người bệnh còn tốt: ECOG 0-2 hoặc Karnofsky ≥ 70
- Chức năng gan còn bù
 - Bilirubin toàn phần $< 2.0\text{mg/dl}$
 - Albumin huyết tương $> 3.0\text{g/dl}$
- Shunt lưu thông hoạt độ phóng xạ lên phổi $< 20\%$ trên xạ hình ^{99m}Tc -MAA.
- Tiên lượng thời gian sống của người bệnh 2 tháng.

4.3. Chống chỉ định

a). Chống chỉ định tuyệt đối

- Có luồng thông (shunt) lớn động mạch gan - phổi (> 20%).
- Trào ngược hạt phóng xạ vào các động mạch cấp máu nuôi dưỡng dạ dày ruột, tụy tạng mà không thể kiểm soát trước được bằng nút coils.
- Dị ứng thuốc cản quang.

b). Chống chỉ định tương đối

- Người bệnh trước đó đã có xạ trị vào vùng gan.
- Cổ trướng tự do hoặc có dấu hiệu của suy gan mất bù
- Có tắc nghẽn đường mật, huyết khối toàn bộ thân tĩnh mạch cửa.
- Các chống chỉ định liên quan đến can thiệp mạch: suy thận, rối loạn đông máu, creatinin máu >176,8 mmol/l; tiểu cầu <100 G/l.
- Dị ứng thuốc cản quang.
- Người bệnh có di căn ngoài gan, có dấu hiệu dọa vỡ khối u gan.
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.
- Tiên lượng thời gian sống của người bệnh <2 tháng.

4.4. Các bước tiến hành điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu phóng xạ ⁹⁰Y

a). Chụp mạch gan trước điều trị

Chụp mạch đánh giá bản đồ mạch máu của gan cũng như mạch nuôi khối u gan trước điều trị, đánh giá khả năng di chuyển của các hạt phóng xạ vào các cơ quan có nguồn cấp máu từ động mạch thân tạng. Cần nhắc nút tắc dự phòng động mạch tá tụy, động mạch vành vị trí trái để giảm thiểu nguy cơ di chuyển các hạt phóng xạ vào các nhánh mạch này gây loét đường tiêu hóa trên, viêm tụy cấp.

b. Chụp xạ hình đánh giá luồng thông mạch máu (shunt) gan – phổi:

- Đặt Catheter động mạch gan.
- Đặt người bệnh lên bàn máy SPECT, tư thế nằm ngửa, tiêm ^{99m}Tc – MAA (Macroaggregated albumin), liều 5-10 mCi qua catheter động mạch gan.
- Ghi hình động (Dynamic): ngay sau tiêm, 3 giây/hình x 20 hình.
- Ghi hình tĩnh (Static): ngay sau ghi hình động, 5 phút/hình hoặc 700 kcounts/hình với các tư thế: thẳng trước - thẳng sau (Ant - Post), nghiêng phải, nghiêng trái 90° (RL – LL), chéch trước phải - chéch trước trái (RAO – LAO).
- Tính tỷ lệ phần % hoạt độ phóng xạ ở phổi = hoạt độ phóng xạ phổi/ (hoạt độ phóng xạ phổi + hoạt độ phóng xạ gan) x 100.

Nếu tỷ lệ bắt giữ phóng xạ ở phổi >10% cần giảm liều ⁹⁰Y và nếu > 20% thì không chỉ định điều trị tắc mạch xạ trị với ⁹⁰Y.

- Đánh giá khả năng di chuyển của hạt phóng xạ ^{90}Y vào vùng dạ dày ruột.

c. Tính toán liều phóng xạ ^{90}Y điều trị

Sử dụng MSCT hoặc MRI để tính thể tích gan, là thể tích vùng gan được bơm dược chất phóng xạ qua động mạch nuôi. Sau đó chuyển đổi thành trọng lượng gan điều trị bằng tỷ lệ $1,03\text{g}/\text{cm}^3$.

Hoạt độ phóng xạ ^{90}Y điều trị được tính bằng 1 trong 2 phương pháp sau:

$$A_{\text{resin}} = (\text{BSA} - 0,2) + (\text{TI}/100).$$

Trong đó:

- A resin là liều (GBq) thực tế các hạt vi cầu nhựa mang ^{90}Y .

- BSA là diện tích da toàn bộ cơ thể.

- TI là tỷ lệ phần trăm của khối u trong gan, được tính bằng công thức:

$$\text{TI} = (\text{TV} \times 100) / (\text{TV} + \text{LV})$$

(trong đó TV là thể tích của khối u và LV là thể tích của gan).

Tính liều ^{90}Y theo kinh nghiệm:

Tính liều ^{90}Y theo tích khối u		Giảm liều theo luồng thông gan-phổi	
Thể tích u/gan (%)	Liều ^{90}Y khuyến cáo (GBq)	Shunt gan-phổi (%)	Giảm liều theo khuyến cáo (%)
< 25	2	< 10	0
25-50	2,5	10-15	20
> 50	3	15-20	40
		> 20	100

d. Tiến hành tắc mạch xạ trị

- Sử dụng hình ảnh dẫn đường để đặt ống thông và bơm hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y với liều đã chỉ định chọn lọc vào động mạch nuôi khối u gan.

- Người bệnh nằm trên bàn chụp mạch, dưới màn hình tăng sáng.

- Đặt catheter qua da vào động mạch gan, chụp mạch, chọn nhánh động mạch nuôi khối u gan

- Lọ hỗn dịch ^{90}Y microsphere đặt trong thiết bị cản tia được nối với ống thông vào động mạch gan.

- Tiến hành kích bơm ^{90}Y microsphere trong dung dịch nước cất vô trùng chậm, ít một qua ống thông vào nhánh động mạch chọn lọc nuôi khối u gan.

4.5. Theo dõi người bệnh và đánh giá kết quả

- Sau khi bơm ^{90}Y microsphere vào gan, người bệnh được theo dõi qua đêm tại phòng riêng biệt.

- Theo dõi lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận trong 48 giờ đầu.

- Thuốc giảm đau hạ sốt, ức chế bơm proton, corticoid, kháng sinh được chỉ định để dự phòng biến chứng sau can thiệp.

- Ghi hình bức xạ hãm (Bremsstrahlung Radiation) được thực hiện trong vòng 30 giờ sau can thiệp, bằng chụp PET/CT hoặc chụp SPECT đánh giá phân bố ^{90}Y trong gan.

- Người bệnh tái khám sau 1 tháng, sau đó định kỳ cách 3 tháng: đánh giá hiệu quả điều trị qua các chỉ số lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận, AFP, siêu âm, chụp CT ổ bụng, PET/CT.

- Đánh giá đáp ứng của khối u: qua sự thay đổi kích thước u theo RECIST hoặc đánh giá mức độ hoại tử u (Necrosis).

5. BIẾN CHỨNG VÀ XỬ TRÍ

Điều trị ung thư gan với ^{90}Y microsphere có độ dung nạp tốt và an toàn. Hội chứng sau tắc mạch (sốt, đau vùng gan, mệt mỏi, chán ăn, nôn, buồn nôn, tăng men gan) có thể gặp nhưng thường ít và nhẹ nhàng hơn so với TACE. Tuy nhiên cũng có thể gặp một số biến chứng nặng sau:

+ *Viêm gan mật và suy gan:*

Viêm gan, viêm đường mật do bức xạ có thể xảy ra trong vòng 4-8 tuần sau can thiệp với tần suất 0-4%. Cổ trướng, vàng da là các triệu chứng đe dọa suy gan tối cấp. Về lâu dài, tắc mạch xạ trị có thể thúc đẩy quá trình gan xơ.

Xử trí: corticoid liều cao (hydrocortison 40-80 mg tiêm truyền tĩnh mạch).

+ *Viêm phổi do tia xạ:*

Tỷ lệ gặp dưới 1% nếu tuân thủ chặt chẽ quy trình điều trị. Nguy cơ cao xuất hiện biến chứng khi có tỷ lệ shunt phổi (LSF) > 13%.

Xử trí: đảm bảo thông khí (thở ôxy), khí dung corticosteroid, giảm đau, điều trị các triệu chứng đi kèm nếu có.

+ *Các biến chứng dạ dày ruột:*

Biến chứng xảy ra do sự di chuyển các hạt phóng xạ vào tuần hoàn dạ dày ruột. Tỷ lệ biến chứng $\leq 5\%$ nếu tuân thủ kỹ thuật bơm hạt phóng xạ chậm có kiểm soát và thực hiện tắc dự phòng các động mạch chi phổi ống tiêu hóa bằng coils.

Xử trí: thuốc ức chế bơm proton giảm tiết dịch dạ dày. Kiểm soát đau. Chống nôn. Điều trị triệu chứng đi kèm nếu có. Viêm loét nặng có hoại tử phải tính tới khả năng phẫu thuật nhưng rất hiếm.

6. PHÒNG BỆNH

- Tiêm vaccin phòng bệnh viêm gan siêu vi B cho những người chưa nhiễm, đặc biệt là cho trẻ sơ sinh.

- Chủ động tầm soát định kỳ ung thư gan nguyên phát trên những người có nhiễm vi rút viêm gan B và C.

- Tuyên truyền giáo dục tránh lây nhiễm vi rút viêm gan B và C qua đường tình dục và từ mẹ sang con, kiểm soát chặt chẽ việc truyền các chế phẩm máu.

7. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân*. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
2. Aktolun, Cumali; Goldsmith, Stanley J.: *Nuclear Medicine Therapy: Principles and Clinical Applications*. (2013). p177.
3. Memon K., Lewandowski RL., Kulik L., et al. (2010). “Radioembolization for primary and metastatic liver cancer”, *Semin Radiat Oncol*; 21(4): 294-302.
4. Murthy R., Kamat D. Salem R., Nunes R. (2006). “Radioembolization of Yttrium-90 for Hepatic Malignancy”, *Semin Intervent Radiol*; 25:48-57.
5. NCCN Guidelines version 2.2013 *Hepatobiliary Cancers*.
6. Sad M Ibrahim, Robert J Lewandowski, Ken T Salo, et al. (2008). “Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A clinical review”, *World J Gastroenterol*, 14(11): 1664-1669.
7. Salem R, Thurston KG. (2006). “Radioembolization with Yttrium-90 microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 2: special topics”, *J Vasc Interv Radiol*; 17: 1425-1539.

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT

BẢNG ¹³¹I GẮN LIPIODOL

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là bệnh lý ác tính của tế bào gan, hiện nay HCC là nguyên nhân đứng hàng thứ ba gây tử vong vì ung thư trên toàn thế giới. Tỷ lệ mắc HCC là cao nhất ở châu Á và châu Phi, nơi có tỉ lệ mắc viêm gan vi rút B và C cao.

Tại Việt Nam, HCC là bệnh phổ biến, ghi nhận ung thư tại Hà Nội giai đoạn 2001-2010, tỷ lệ mắc HCC chuẩn theo tuổi ở nam giới là 22,6/100.000 dân, đứng hàng thứ 3; Ở nữ giới là 6,3/100.000 dân, đứng hàng thứ 8.

2. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân của bệnh liên quan rõ rệt với viêm gan vi rút B, viêm gan vi rút C cũng như với bệnh lý xơ gan do rượu. Ngoài ra còn có một số yếu tố nguy cơ khác như nhiễm độc tố aflatoxin, dioxin.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

3.1.1. Lâm sàng

a. Cơ năng:

Giai đoạn sớm hầu như không có triệu chứng. Muộn hơn có thể gặp: mệt mỏi, chán ăn, đau tức bụng vùng hạ sườn phải, đầy bụng, chàm tiêu, vàng da...

b. Khám lâm sàng:

- Khám tổng thể, đánh giá toàn trạng, dấu hiệu sinh tồn, tình trạng vàng da niêm mạc.

- Khám bụng, chú ý có sờ thấy gan to, u gan hay không.

Một số triệu chứng có thể gặp ở giai đoạn muộn : sản ngứa, vàng da, lách to, giãn tĩnh mạch, chảy máu, suy kiệt, cổ trướng, gan to, sao mạch, phù mềm...

c. Hỏi tiền sử:

- Nhiễm vi rút viêm gan B hay vi rút viêm gan C, hay cả hai.

- Truyền máu hay từng sử dụng kim tiêm chung với người khác.

- Sử dụng rượu, bia (số lượng, tần suất, thời gian,...).

- Tiếp xúc với các loại độc tố hay hóa chất (loại, thời gian tiếp xúc,...).
- Các bệnh lý khác đi kèm.

3.1.2. Cận lâm sàng

- Công thức máu: giảm hemoglobin có thể liên quan đến chảy máu giãn tĩnh mạch hoặc từ các vị trí khác. Giảm tiểu cầu: Số lượng tiểu cầu dưới 100.000 / ml.
- Giảm natri huyết thường gặp ở những bệnh nhân bị xơ gan cổ trướng và có thể là dấu hiệu của bệnh gan tiến triển.
- Tăng creatinine huyết thanh có thể do bệnh lý thận hoặc hội chứng gan thận.
- Kéo dài PT / INR, thời gian prothrombin giảm trong xơ gan, suy giảm chức năng gan.
- Tăng men gan (AST/ALT) do viêm gan vi rút, rượu hoặc nguyên nhân khác.
- Tăng bilirubin thường gặp do bệnh gan tiến triển.
- Hạ đường huyết có thể do bệnh gan giai đoạn cuối (không có tích trữ glycogen).
- Xét nghiệm HBsAg / anti-HBc, anti-HCV đánh giá tình trạng nhiễm vi rút HBC, HCV.
- Tăng sắt bão hòa (> 50%) - tiềm ẩn bệnh hemochromatosis.
- Tăng calci máu - tuyến cận giáp tăng sản xuất hormon có thể gặp trong khoảng 5-10% bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.
- Albumin giảm trong xơ gan, suy gan.
- Xét nghiệm Alpha -fetoprotein (AFP) thường tăng cao trong các trường hợp ung thư gan nguyên phát . Khi AFP ≥ 400 ng/ml kết hợp hình ảnh CT hoặc MRI điển hình có thể chẩn đoán xác định HCC.
- Siêu âm: xác định số lượng, vị trí, kích thước u gan, tính chất xâm lấn. Siêu âm Doppler giúp phát hiện huyết khối tĩnh mạch cửa.
- Chụp CT, MRI gan: giúp phát hiện u nguyên phát, các tổn thương di căn và huyết khối tĩnh mạch cửa. CT có độ nhạy 68% và độ đặc hiệu khoảng 93% với MRI độ nhạy 81% và độ đặc hiệu khoảng 85% với u gan nguyên phát.
- Chụp xạ hình - SPECT gan với ^{99m}Tc -Sulfur Colloid: hình ảnh khối choán chỗ trong gan.
- Chụp xạ hình xương với ^{99m}Tc -MDP: phát hiện các tổn thương di căn xương.

- Chụp PET/CT: hình ảnh không đặc hiệu cho ung thư gan nguyên phát , nhưng rất có giá trị trong phát hiện các tổn thương di căn trong toàn bộ cơ thể . Các vị trí di căn thường gặp là phổi, tuyến thượng thận, xương, ổ bụng, não...

- Nội soi ổ bụng khi cần để phát hiện các tổn thương và tiến hành sinh thiết

- Sinh thiết u gan dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc CT để xét nghiệm mô bệnh học xác định chẩn đoán, khi cần.

3.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định:

Chẩn đoán xác định HCC khi có một trong ba tiêu chuẩn sau:

- Có bằng chứng giải phẫu bệnh lý là ung thư tế bào gan nguyên phát.

- Hình ảnh điển hình* trên CT bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ (MRI) bụng có cản từ + AFP \geq 400 ng/ml.

- Hình ảnh điển hình* trên CT bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ (MRI) bụng có cản từ + AFP tăng cao nhưng chưa đến 400 ng/ml + có nhiễm vi rút viêm gan B hoặc C. Có thể làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định nếu bác sĩ lâm sàng thấy cần thiết.

- Các trường hợp không đủ các tiêu chuẩn nói trên đều phải làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định.

3.2. Chẩn đoán giai đoạn

Phân loại TNM (AJCC 2010):

-Khối u nguyên phát (T):

+ T1 - Khối u không xâm lấn mạch máu

+ T2 - Khối u xâm lấn mạch máu hoặc các khối u kích thước nhỏ hơn 5 cm

+ T3 - Nhiều khối u lớn hơn 5 cm hoặc khối u liên quan đến một nhánh lớn của tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan.

+ T4 - Khối u xâm lấn trực tiếp của các cơ quan lân cận khác ngoài túi mật hoặc thủng nội tạng màng bụng.

-Tình trạng hạch vùng (N):

+ N0 - Không có di căn hạch

+ N1 - Di căn hạch

-Di căn xa (M):

+ M0 - Không có di căn xa

Phân loại giai đoạn theo TNM

- Giai đoạn I: T1, N0, M0

- Giai đoạn II: T2, N0, M0

- Giai đoạn IIIA: T3, N0, M0
- Giai đoạn IIIB: T4, N0, M0
- Giai đoạn IIIC: Bất kỳ T, N1, M0
- Giai đoạn IV: Bất kỳ T, Bất kỳ N, M1

3.3. Phân chia giai đoạn bệnh:

Giai đoạn	PS	Tình trạng u	Chức năng gan (Child-Pugh)
0 (rất sớm)	0	một u đơn độc < 2cm	A
A (sớm)	0	một u đơn độc ≤ 5 cm hoặc ≤ 3 u, mỗi u ≤ 3 cm	A-B
B (trung gian)	0	u lớn, nhiều u	A-B
C (tiến triển)	1-2	u mọi kích thước, huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc di căn ngoài gan	A-B
D (cuối)	3-4	bất kỳ	C

(PS: Performance Status): chỉ số toàn trạng theo ECOG

- Hệ thống điểm Child-Pugh đánh giá chức năng gan:

Thông số	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Bilirubin huyết thanh (mg%)	< 2	2 - 3	> 3
Albumin huyết thanh (g%)	> 3.5	2.8 - 3.5	< 2.8
INR	< 1.70	1.71 – 2.2	> 2.2
Bảng bụng	không	Kiểm soát được bằng thuốc	khó kiểm soát
Bệnh lý não gan	không	Kiểm soát được bằng thuốc	khó kiểm soát

(INR: International Normalised Ratio)

Tổng số điểm	Phân loại Child-Pugh
5 – 6	A (xơ gan còn bù)
7 – 9	B (xơ gan mất bù)
10 - 15	C (xơ gan mất bù)

- Chỉ số đánh giá hoạt động cơ thể (Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG)

ECOG mức 0: không triệu chứng, hoạt động bình thường

ECOG mức 1: có triệu chứng nhưng vẫn đi lại tương đối bình thường

ECOG mức 2: có triệu chứng, nằm giường bệnh, <50% thời gian trong ngày

ECOG mức 3: có triệu chứng, nằm giường bệnh >50% thời gian trong ngày

ECOG mức 4: nằm liệt giường.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

- U máu ở gan (hemangioma): khối u tăng quang dần từ thì động mạch gan đến thì chậm, không có hiện tượng thoát thuốc, AFP bình thường, có thể có hoặc không nhiễm vi rút viêm gan B hay C.

- Các u lành ở gan (adenoma, tăng sinh dạng nốt, áp xe gan, nốt vôi hóa ở gan,...): hình ảnh không điển hình, chủ yếu xác định nhờ MRI hoặc sinh thiết gan.

- Ung thư đường mật trong gan: tăng quang không đồng đều, không có hiện tượng thoát thuốc, dấu ấn ung thư CA 19.9 tăng cao.

- Di căn gan của các ung thư khác (ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi, ung thư vú,...): hình ảnh tăng quang viền, các dấu ấn ung thư tương ứng tăng cao, có tổn thương nguyên phát, ...

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Bơm dược chất phóng xạ ^{131}I -Lipiodol qua ống thông (catheter) vào động mạch nhánh nuôi khối u gan. Phức hợp dược chất phóng xạ lipiodol này có cấu trúc phân tử lớn đến tổ chức ung thư, lưu lại đó nhiều mà thoát ra rất ít. Tia beta từ các hạt nhân phóng xạ ^{131}I sẽ tiêu diệt các tế bào bệnh. Đồng thời ở thời điểm đó, liều phóng xạ tối đa đối với tổ chức gan lành, phổi, tuỷ xương ở mức cho phép và chấp nhận được.

4.2. Chỉ định

Người bệnh có chẩn đoán xác định ung thư gan nguyên phát không còn chỉ định phẫu thuật.

4.3. Chống chỉ định

a) Chống chỉ định tuyệt đối

- Phụ nữ mang thai và đang cho con bú.
- Thời gian sống thêm ít hơn 1 tháng
- Tiền hôn mê gan
- Ung thư gan giai đoạn cuối
- Dị ứng với thuốc cản quang.

b) Chống chỉ định tương đối

- Không thể cách ly người bệnh
- Rối loạn đông máu không kiểm soát được
- Suy thận cấp hoặc mãn tính với mức lọc cầu thận < 30ml/phút.

4.4. Các bước tiến hành

- Chuẩn bị người bệnh: các thầy thuốc cần giải thích những lợi ích có thể mang lại do được điều trị bằng phương pháp này, thông báo các tai biến và tác dụng phụ có thể có của việc bơm thuốc vào động mạch gan. Người bệnh phải đồng ý và ký cam kết xin được điều trị bằng phương pháp này.

- Bác sỹ điện quang can thiệp thực hiện chụp động mạch gan. Bác sỹ Y học hạt nhân làm kỹ thuật can thiệp trực tiếp bơm thuốc phóng xạ chậm qua ống thông vào động mạch gan tới động mạch nuôi u.

- Liều điều trị trung bình là 2,22 GBq (60 mCi).
- Đánh giá kết quả
 - + Giảm kích thước khối u,
 - + Thời gian sống thêm
 - + Các tác dụng phụ toàn thân cũng như tại chỗ
 - + Xét nghiệm: men gan sau 24 giờ, 1 tuần, 1 tháng hoặc 3 tháng; nồng độ AFP

- Về an toàn phóng xạ: người bệnh cần cách ly 1-2 tuần. Tránh mang thai trong thời gian ít nhất là 4 tháng từ khi điều trị.

4.5. Biến chứng và xử trí

- Biến chứng sớm: sốt (29%), đau vị trí tiêm (12,5%), viêm phổi cấp (0,5%). Xử trí: hạ sốt, giảm đau, corticoid, kháng sinh.

- Biến chứng muộn: Hạ bạch cầu vừa và nặng. Xử trí: kháng sinh, corticoid, thuốc kích bạch cầu.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân*. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
2. *EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer with intra-arterial radioactive compounds* (2011).
3. Aktolun, Cumali; Goldsmith, Stanley J. (2013). *Nuclear Medicine Therapy: Principles and Clinical Applications*. p177.
4. NCCN Guidelines version 2.2013 *Hepatobiliary Cancers*.

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT BẰNG ¹⁸⁸Re-Lipiodol

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tế bào gan (HCC: Hepato Cellular Carcinoma) là ung thư nguyên phát tại gan và là nguyên nhân gây tử vong được xếp hạng thứ 3 trong các bệnh ung thư. Tỷ lệ mắc bệnh ung thư gan tập trung cao nhất ở châu Á và châu Phi, là những vùng có tỷ lệ nhiễm vi rút viêm gan B và C cao, dẫn đến bệnh gan mãn tính và sau đó tiến triển thành HCC.

Đối với những người bệnh đã vượt khả năng điều trị triệt để (phẫu thuật, ghép gan) một số phương pháp được ứng dụng nhằm điều trị giảm nhẹ như hóa trị gây thuyên tắc qua động mạch gan (TACE: Transcatheter Arterial Chemo Embolisation) hay dùng thuốc phóng xạ bơm vào động mạch gan (Trans-arterial metabolic radiotherapy). Dược chất phóng xạ được sử dụng đầu tiên và hiện đang còn được ứng dụng rộng rãi là Lipiodol được gắn với ¹³¹I, ngoài ra hiện nay đã phát triển thêm một số thuốc như các vi hạt được đánh dấu với ⁹⁰Y hay Lipiodol ¹⁸⁸Re.

2. NGUYÊN NHÂN

a) Viêm gan do vi rút. Có sự liên quan chặt chẽ giữa viêm gan mãn do siêu vi B với HCC, ngoài ra viêm gan vi rút C cũng ngày càng rõ vai trò trong việc sinh HCC và thường xảy ra trên cơ địa xơ gan nặng.

b) Yếu tố gen. Các gen chủ yếu bị biến đổi sẽ gây HCC bao gồm p53, PIK3CA và b-catenin.

c) Rượu gây stress do oxy hóa (oxidative stress), viêm và xơ gan do Acetaldehyde được tạo ra từ quá trình chuyển hóa Ethanol sẽ gắn trực tiếp vào protein và DNA gây tổn thương ty lạp thể và khởi phát quá trình chết theo chương trình (Apoptosis), tạo môi trường để HCC phát triển.

d) Nguyên nhân khác như viêm gan mãn tiến triển tự miễn (Autoimmune chronic active hepatitis), xơ gan căn nguyên ẩn (Cryptogenic cirrhosis), bệnh chuyển hóa, gan nhiễm mỡ không do rượu.

e) Hóa chất sinh ung thư: Aflatoxin B₁ từ nấm *Aspergillus*.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Triệu chứng cơ năng: Thường gặp với các triệu chứng đau bụng, sụt cân, mệt mỏi, đầy hơi và chán ăn. Ngoài ra, có thể gặp chướng bụng, vàng da và nôn ói.

Triệu chứng thực thể: gan to (50-90%, kích thước có thể rất lớn, đặc biệt ở vùng dịch tễ), bàng bụng (30-60%), lách to (rất thường xảy ra, do hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa), âm thổi ở gan (6-25%), vàng da và có thể sốt (10-50%, nguyên nhân chưa rõ, có thể do hoại tử tế bào gan).

3.2. Cận lâm sàng

Định lượng AFP trong huyết thanh, tăng ở 70% người bệnh bị ung thư gan ở vùng châu Á. Nồng độ PIVKA-2 trong huyết thanh cũng tăng cao ở 80% người bệnh, tuy nhiên xét nghiệm này lại không đặc hiệu do PIVKA-2 huyết thanh cũng tăng ở người bị thiếu vitamin K.

Xét nghiệm chức năng gan (định lượng Albumin, Bilirubin và thời gian Prothrombin) để đánh giá người bệnh đã được xác định hay nghi ngờ ung thư gan.

Tất cả người bệnh đều phải xét nghiệm HbsAg và anti-HCV, nếu dương tính thì phải xét nghiệm thêm HBV DNA và HCV RNA .

Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh : Siêu âm, CT, MRI đều hữu ích để định vị và xác định kích thước cũng như số lượng khối u.

FDG PET có giá trị trong 64% trường hợp ung thư gan nguyên phát.

3.3. Chẩn đoán xác định

- Có bằng chứng giải phẫu bệnh lý là ung thư tế bào gan nguyên phát.

- Hình ảnh điển hình trên CT scan ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ (MRI) ổ bụng có cản từ + AFP > 400 ng/ml.

- Hình ảnh điển hình trên CT scan ổ bụng có cản từ + AFP tăng cao hơn bình thường (nhưng chưa đến 400 ng/ml) + có nhiễm vi rút viêm gan B hoặc C. Có thể làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định nếu bác sĩ lâm sàng thấy cần thiết.

Các trường hợp không đủ các tiêu chuẩn nói trên đều phải làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

- U máu ở gan (hemangioma): Khối u tăng quang dần từ thì động mạch gan đến thì chậm, không có hiện tượng thoát thuốc, chụp SPECT: u máu ở gan với hồng cầu tự than đánh dấu đồng vị phóng xạ có hình ảnh u máu trong gan, AFP bình thường, có thể có hoặc không nhiễm vi rút viêm gan B hay C.

- Các u lành ở gan (adenoma, tăng sinh dạng nốt, apxe gan, nốt vôi hóa ở gan...) hình ảnh không điển hình, chủ yếu xác định nhờ MRI hoặc sinh thiết gan.

- Ung thư đường mật trong gan: Tăng quang không đồng đều, không có hiện tượng thoát thuốc, dấu ấn ung thư CA 19.9 tăng cao.

- Di căn của các ung thư khác (ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi, ung thư vú...): hình ảnh tăng quang viền, các dấu ấn ung thư tương ứng tăng cao, có tổn thương nguyên phát...

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

^{188}Re với $T_{1/2}$ là 16,9 giờ, phát tia β năng lượng 2,1 MeV phù hợp cho điều trị và tia γ với năng lượng chủ yếu là 155 keV cho phép ghi hình và đo liều bức xạ dễ dàng giúp đánh giá phân bố của dược chất phóng xạ trong gan khi theo dõi điều trị. ^{188}Re - Lipiodol được sử dụng với nguyên tắc chung như sau:

- Thuốc được đưa vào khối u bởi nhánh động mạch gan chọn lọc.
- Khả năng tích tụ Lipiodol cao trong tổ chức HCC.
- Ít độc đối với tế bào gan bình thường.
- Cải thiện tỉ lệ đáp ứng của u và tỉ lệ sống còn.
- Ít độc hơn so với phương pháp TACE.

4.2. Chỉ định

- + HCC có thể có huyết khối nhánh tĩnh mạch cửa.
- + Điều trị hỗ trợ tại vùng đã được cắt bỏ u.
- + Điều trị giảm đau trong trường hợp không phẫu thuật được hoặc không dung nạp với các thuốc giảm đau thông thường hay điều trị bằng sóng cao tần, chưa có di căn xa
- + Điều trị triệt để với u tuy có kích thước nhỏ nhưng không thể phẫu thuật được. Trên hình ảnh CT, u gan nếu là một khối thì đường kính không quá 5 cm, từ 2-3 khối thì đường kính lớn nhất cho một khối phải dưới 3 cm.
- + Giảm kích thước khối u để chuẩn bị cho phẫu thuật. Điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật ghép gan.

4.3. Chống chỉ định

- + Có thai hay đang cho con bú.
- + Đã có bằng chứng di căn xa.
- + Suy gan mất bù hoặc đã có xơ gan.
- + Suy tim nặng ở giai đoạn III, IV (theo tiêu chuẩn của Hội tim mạch New York, Mỹ).
- + Dị ứng với các loại thuốc cản quang tĩnh mạch.
- + Có dấu hiệu dọa vỡ khối u gan.

+ Bệnh về phổi: hen đòi hỏi phải điều trị bằng thuốc giãn phế quản, nhiễm trùng nặng đang được điều trị bằng thuốc kháng sinh.

+ Suy thận hay suy hô hấp nặng.

+ Bạch cầu trung tính < 1,5 G/L, tiểu cầu < 100 G/L.

+ Dị ứng với Iod.

+ Có bệnh lý nặng tại động mạch đùi hay động mạch chủ, bị chống chỉ định chụp động mạch gan.

+ Không thể sống cách ly với người xung quanh do rối loạn tâm thần kinh.

4.4. Các bước tiến hành

a/ Chuẩn bị người bệnh:

- Ngừng điều trị bằng hoá chất hoặc thuốc miễn dịch ít nhất 4 tuần và các thuốc giãn phế quản hoặc steroid ít nhất 8 tuần trước khi điều trị ^{188}Re - Lipiodol.

- Chụp động mạch gan sau khi khám toàn diện

- Xạ hình gan đánh giá hình thể, chức năng gan và thể tích khối u trên máy Gamma Camera.

- Giải thích về lợi ích, thông báo các tai biến và tác dụng phụ có thể có khi điều trị bằng ^{188}Re - Lipiodol.

- Người bệnh phải đồng ý và ký cam kết xin được điều trị bằng phương pháp này.

b/ Tiến hành:

- Tách chiết ^{188}Re từ generator Tungsten/Renium, cô đặc xuống còn 6 ml dịch chiết bằng cách đun hoặc cho chảy qua cột cô đặc. Kit đồng khô 4 - hexadecyl 1 - 2, 9, 9 - tetramethyl - 4, 4 - diaza - 1, 10 - decanethiol (N2S2 SnCl₂-2H₂O:HDD) mỗi lọ có thể dùng 200 mCi ĐVPX ^{188}Re để đánh dấu. Bơm dịch chiết chứa phóng xạ vào lọ kit lắc trộn đều trong 10 phút rồi ly tâm để tách ^{188}Re - HDD và loại Lipiodol tự do ra. Kiểm tra độ tinh khiết hoá phóng xạ. Rút một lượng ^{188}Re - HDD tinh khiết theo liều hoạt độ phóng xạ được chỉ định của ^{188}Re -Lipiodol để tiêm cho người bệnh.

- Thầy thuốc điện quang can thiệp đặt catheter vào nhánh động mạch nuôi khối u gan, chụp mạch. Thầy thuốc Y học hạt nhân bơm liều ^{188}Re - Lipiodol vào động mạch nuôi u gan, liều thăm dò 200 MBq, được bơm chậm trong 5 phút. Nếu có nhiều khối u, liều thăm dò này được đưa vào động mạch nuôi 2 khối u lớn nhất, ghi hình để làm căn cứ tính liều điều trị. Liều trung bình là 4 đến 4,5 GBq ($27 \times 4 = 108 \text{ mCi}$).

- Sau khi nhận liều điều trị, người bệnh được chuyển về các phòng bệnh cách ly để theo dõi các triệu chứng, các tác dụng phụ và các bất thường bằng các xét nghiệm về sinh hoá, huyết học...

- Sau 3, 4 ngày nếu ổn định, người bệnh có thể xuất viện, sau khi được chụp xạ hình để kiểm tra:

+ Khả năng bắt giữ thuốc của u gan.

+ Tình trạng hấp thu thuốc phóng xạ của phổi.

- Đối với người bệnh có u lớn hay có nhiều u, có thể phải điều trị nhiều lần, cách khoảng 2-3 tháng. Việc điều trị lặp lại phải dựa vào nhiều yếu tố:

+ Suất liều.

+ Khả năng dung nạp và hiệu quả của thuốc.

+ Khả năng hấp thu dược chất phóng xạ tại u, nếu hấp thu quá kém thì không có chỉ định điều trị lặp lại.

4.5. Hiệu quả điều trị

Người bệnh được cải thiện về chất lượng cuộc sống rõ rệt, nồng độ AFP giảm, khối u trên CT giảm kích thước. Người bệnh chỉ nằm viện trong một thời gian ngắn do thời gian bán rã của đồng vị phóng xạ ngắn.

4.6. Biến chứng và xử trí

Các tác dụng phụ toàn thân cũng như tại chỗ xảy ra trong quá trình điều trị là không đáng kể.

-Toàn thân: người bệnh buồn nôn, chán ăn, giảm bạch cầu. Xử trí: kháng sinh, chống viêm, chống nôn, corticoid, thuốc kích bạch cầu.

-Tại chỗ: tổn thương viêm do bức xạ. Xử trí: kháng sinh, chống viêm, corticoid.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Quy trình kỹ thuật YHHN*, Bộ Y tế.
2. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *CANCER Principles & Practice of Oncology*, 8th Edition. (2008). (P.1130).
3. NCCN guidelines version 1.2011, *Hepatocellular Carcinoma*.
4. *Nuclear Medicine Therapy, Principles and clinical applications*, Cumali Aktolun Tirocenter Nuclear Medicine Center, Istanbul, Turkey. ISBN 978-1-4614-4021-5 (eBook). (2013).
5. *Nuclear medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, P.J.Ell-S.S.Gambhir, 3rd edition, volume 1, P.478.

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ BẰNG CÂY HẠT PHÓNG XẠ ¹²⁵I

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư vú là bệnh ung thư phổ biến ở phụ nữ ở nhiều nước trên thế giới. Ung thư vú ở nam giới chỉ chiếm dưới 1% trong tổng số người bệnh mắc căn bệnh này. Ở Việt Nam, ung thư vú là loại ung thư hay gặp nhất ở nữ.

Chẩn đoán ung thư vú dựa vào khám lâm sàng, siêu âm, chụp X-quang tuyến vú, chụp CT, MRI, xạ hình tuyến vú, các xét nghiệm đánh giá toàn thân.

Điều trị ung thư vú là sự phối hợp các phương pháp điều trị tại chỗ (phẫu thuật, xạ trị) và toàn thân (hóa trị, nội tiết, miễn dịch, điều trị đích). Xạ trị có thể là trước mổ, trong mổ hoặc sau mổ; xạ trị chiếu ngoài hoặc xạ trị áp sát suất liều thấp với các hạt phóng xạ ¹²⁵I.

2. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân ung thư vú không rõ. Trong các yếu tố nguy cơ gây ung thư vú, yếu tố nổi bật nhất là tiền sử gia đình có người mắc ung thư vú, đặc biệt trong gia đình có từ 2 người mắc ung thư vú trở lên ở lứa tuổi trẻ. Người ta tìm thấy sự liên quan giữa đột biến gen ức chế u BRCA-1 và BRCA-2 nằm trên nhiễm sắc thể 17 và 13 với ung thư vú, ung thư buồng trứng và một số loại ung thư khác. Một số yếu tố nguy cơ khác đó là có kinh lần đầu tiên sớm, sinh con đầu lòng muộn, bệnh vú lành tính.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

- Giai đoạn sớm triệu chứng mơ hồ. Người bệnh thường tự phát hiện thấy khối u ở vú.

- Triệu chứng đau tại vú thường không rõ, hay lẫn với dấu hiệu cường tuyến vú theo chu kỳ kinh.

- Hiếm gặp hơn là: chảy dịch, chảy máu bất thường tại đầu núm vú kèm theo hạch nách, hạch thượng đòn. Đôi khi người bệnh đến với một viêm tấy toàn bộ tuyến vú.

- Triệu chứng đau xương khi có di căn vào xương.

- Khám vú: sờ thấy u vú, rắn, chắc, ít di động, thường ở 1 bên (ung thư vú 2 bên chỉ chiếm khoảng 1%), da bị co kéo, dạng “vỏ cam”, hoặc trường hợp muộn có loét.

- Khám hạch nách hạch thượng đòn.

3.2. Cận lâm sàng

- Siêu âm vú: phát hiện khối u vú, vị trí, kích thước, hạch nách.
- X-quang tuyến vú hai bên (mammography): hình khối với đuôi sao, dấu hiệu co kéo tổ chức xung quanh, ngoài ra có hình ảnh canxi hóa.
- Chụp X-quang tim phổi, siêu âm ổ bụng, CT, MRI: phát hiện tổn thương di căn xa.
- Xạ hình xương phát hiện tổn thương di căn xương
- Xạ hình khối u với ^{99m}Tc -MIBI: phát hiện u nguyên phát, phát hiện di căn.
- Chụp PET/CT: phát hiện u nguyên phát, phát hiện di căn xa và đánh giá giai đoạn.
- Xét nghiệm máu: CA-153 có thể tăng
- Xét nghiệm tế bào học bằng kim nhỏ hoặc sinh thiết kim phát hiện tế bào ác tính.
- Nhuộm hóa mô miễn dịch xét nghiệm ER, PR và Her-2-neu.

3.3. Chẩn đoán xác định

Qua sinh thiết u làm giải phẫu bệnh.

Phân loại TNM theo UICC 2002 và giai đoạn bệnh I-IV.

3.4. Phân loại thể

Ung thư biểu mô ống tuyến xâm lấn chiếm 75-80%

Ung thư biểu mô thể thùy xâm lấn chiếm 4%

Ung thư thể phổi hợp chiếm 4%

Ung thư thể tửy chiếm 2%.

3.5. Chẩn đoán phân biệt

- Các bệnh u vú lành tính: u xơ, nang
- Áp xe tuyến vú.

4. ĐIỀU TRỊ BẰNG PHƯƠNG PHÁP CẮY HẠT PHÓNG XẠ

4.1. Nguyên tắc chung

Cấy hạt phóng xạ ^{125}I điều trị ung thư là phương pháp xạ trị áp sát suất liều thấp. Các hạt phóng xạ ^{125}I kích thước nhỏ (4,5x0,8 mm), được cấy vào trong tổ chức khối u, phát tia gamma năng lượng 35 keV, vì vậy nó chỉ có tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư tại chỗ mà không ảnh hưởng tới mô lành xung quanh.

4.2. Chỉ định

Ung thư vú giai đoạn khu trú, chưa có di căn.

4.3. Chống chỉ định

- Phụ nữ có thai, cho con bú.
- Ung thư vú đã có di căn.
- Người bệnh ung thư kèm bệnh lý suy tim, suy hô hấp nặng, thể trạng kém.

4.4. Các bước tiến hành

+ Người bệnh và gia đình người bệnh được giải thích kỹ về bệnh, quy trình điều trị, tiên lượng, phương pháp và thời gian xạ trị. Ký giấy cam kết chấp nhận cấy hạt phóng xạ điều trị.

+ Liệu pháp điều trị được tiến hành trong phòng mổ với các thiết bị phương tiện gây mê, thuốc gây tê, gây mê, hồi sức, thuốc giảm đau, kháng sinh, corticoid...

Hệ thống thiết bị cấy hạt phóng xạ chuyên dụng bao gồm: Máy siêu âm đa hệ, máy định vị luân kim cấy hạt phóng xạ, kim cấy hạt phóng xạ, máy đo chuẩn liều phóng xạ, máy đo rà phóng xạ.

Hạt phóng xạ ^{125}I kích thước 4,5 x 0,8 mm, 0,5 mCi x 80 hạt (160 Gy)

+ Tiến hành

- Siêu âm xác định vị trí, ranh giới, hình dạng, thể tích u
- Xác định liều xạ, lập kế hoạch xạ trị
- Đặt thiết bị định vị luân kim cấy hạt phóng xạ
- Tiến hành cấy hạt phóng xạ ^{125}I khoảng 80 hạt tổng liều 160 Gy.
- Kết thúc cấy hạt phóng xạ siêu âm hoặc chụp CT xác định phân bố các hạt phóng xạ trong u.

- Kiểm tra bảo đảm không có tổn thương cơ quan lân cận, đưa người bệnh về phòng hồi sức, chăm sóc và theo dõi.

Đánh giá đáp ứng điều trị qua các chỉ số:

- Giảm kích thước khối u.
- Thay đổi độ ngấm thuốc của khối u.

4.5. Biến chứng và xử trí

Toàn thân: người bệnh buồn nôn, chán ăn, giảm bạch cầu. Xử trí: kháng sinh, chống viêm, chống nôn, corticoid, thuốc kích bạch cầu.

Tại chỗ: tổn thương viêm do bức xạ. Xử trí: kháng sinh, chống viêm, corticoid.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân*. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
2. Anthony S.Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. (2012). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition.
3. Gary JFt Cook, Micheal N Maisey, Kelth E Britton and Vaseem Chengazai. (2002). *Clinical Nuclear Medicine 4th edition*.
4. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition. (2012).
5. Janet F Early, Winfried Brenner. (2007). *Nuclear Medicine Therapy*.
6. Robert M. Kliegman MD, Richard E. Bêhman MD, Hal B. Jenson MD, Bonita M.D. Stanton MD. (2007). *Nelson Textbook of pediatrics*, 1^{8th} edition.

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TIỀN LIỆT TUYẾN

BẰNG HẠT PHÓNG XẠ ¹²⁵I

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tuyến tiền liệt (TTL) là ung thư phát triển trong tuyến tiền liệt, một tuyến trong hệ sinh dục nam. Ung thư tuyến tiền liệt phát triển chậm, tuy nhiên có thể di căn sang các bộ phận khác của cơ thể, đặc biệt là vào xương, phổi và các hạch bạch huyết. Ung thư tuyến tiền liệt có thể gây đau đớn và đi tiểu khó khăn, quan hệ tình dục gặp vấn đề do rối loạn chức năng cương dương.

Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt ngày càng tăng. Theo Globocan 2008, Ung thư tuyến tiền liệt đứng thứ 8 về tỉ lệ mắc và ước tính có 1.208 ca mới mắc, 726 ca tử vong. Khoảng 2/3 các trường hợp ung thư tiền liệt là phát triển chậm, 1/3 còn lại phát triển nhanh chóng và di căn.

Điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt cho người bệnh chưa bị di căn bao gồm: phẫu thuật triệt căn, xạ trị, phẫu thuật lạnh (Cryosurgery), đốt sóng siêu âm tập trung cường độ mạnh (High Intensity Focused Ultrasound-HIFU), điều trị bằng liệu pháp hormone, cắt bỏ tinh hoàn (orchiectomy), hóa trị liệu...

Cấy hạt phóng xạ vào khối u để điều trị ung thư đã được nhiều nước trên thế giới áp dụng. Hiện nay tại các nước phát triển như Hoa Kỳ, Đức, Nhật Bản... đã áp dụng rộng rãi phương pháp điều trị này. Một số nước trong khu vực như Thái Lan, Singapore, Trung Quốc cũng đã bước đầu phổ biến và áp dụng.

2. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân chưa rõ, nhưng có một số bằng chứng dịch tễ học cho thấy ung thư tuyến tiền liệt liên quan đến chế độ ăn và gen: nguy cơ mắc bệnh tăng lên cùng với hàm lượng chất béo trong chế độ ăn; những người có cha hoặc anh em ruột mắc ung thư tuyến tiền liệt có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 2-4 lần so với người thường.

Theo khuyến cáo của Hiệp hội phòng chống ung thư Hoa Kỳ, để sàng lọc phát hiện sớm ung thư tuyến tiền liệt nên tiến hành thăm khám trực tràng bằng tay hàng năm kết hợp với định lượng PSA ở đàn ông 50 tuổi trở lên.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Ở giai đoạn đầu của ung thư tuyến tiền liệt thường không có triệu chứng. Các triệu chứng xuất hiện ở giai đoạn sau khi khối u phát triển lan rộng gây hẹp niệu đạo và khi di căn tới các cơ quan khác.

Một số triệu chứng không đặc hiệu như: đi tiểu nhiều ban đêm, tiểu khó, đau rát khi tiểu, máu trong nước tiểu, máu trong tinh dịch, đau vùng lưng, hông hoặc vùng chậu, đau khi xuất tinh.

3.2. Cận lâm sàng

- Thăm dò trực tràng bằng tay (DRE): sờ thấy tuyến tiền liệt có dấu hiệu bất thường.

- Xét nghiệm máu: PSA toàn phần, PSA tự do tăng.

- Chụp MRI vùng chậu: đánh giá mức độ xâm lấn của khối u, tình trạng di căn hạch.

- Xạ hình xương: phát hiện sớm di căn xương.

- PET/CT: đánh giá u và mức độ di căn toàn thân.

- Sinh thiết u dưới hướng dẫn của siêu âm nội soi trực tràng xét nghiệm mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định.

3.3. Chẩn đoán xác định

Khi thăm khám trực tràng bằng tay thấy dấu hiệu bất thường hoặc xét nghiệm PSA cao, cần tiến hành siêu âm nội soi trực tràng và sinh thiết vùng nghi ngờ tổn thương qua thành trực tràng để làm giải phẫu bệnh (sinh thiết 12 mẫu, đánh giá theo thang điểm Gleason).

Chẩn đoán TNM và giai đoạn theo AJCC 1997 (4 giai đoạn).

3.4. Phân loại thể

G1: Biệt hóa cao (Gleason 2-4 điểm)

G2: Biệt hóa vừa (Gleason 5-6 điểm)

G1: Kém biệt hóa (Gleason 7-10 điểm)

3.5. Chẩn đoán phân biệt

- Phì đại tuyến tiền liệt

- Viêm tuyến tiền liệt.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Cấy hạt phóng xạ điều trị ung thư là phương pháp xạ trị áp sát suất liều thấp với các hạt phóng xạ ^{125}I kích thước nhỏ 4,5 x 0,8 mm, phát tia gamma năng lượng 35 keV. Hạt phóng xạ ^{125}I được 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 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.

Đặc điểm của hạt phóng xạ ^{125}I : thời gian bán hủy: 60 ngày, năng lượng tia gamma 35 keV, tỷ lệ liều: 8 cGy/h, kích thước 4,5 x 0,8mm. Các hạt này chứa ^{125}I được bọc trong vỏ kín không cho ^{125}I đó thoát ra ngoài, xâm nhập lan rộng ra các mô và tế bào.

4.2. Chỉ định

Ung thư tuyến tiền liệt có:

- PSA < 10
- Điểm Gleason ≤ 6
- Không có bất thường trên phim chụp trực tràng
- Giai đoạn T1-T2

4.3. Chống chỉ định

- Ung thư giai đoạn muộn, đã di căn, tổn thương rộng.
- Tắc nghẽn đường bài niệu nặng
- Chống chỉ định của gây mê
- Người bệnh ung thư kèm bệnh lý suy tim, suy hô hấp nặng, thể trạng kém thời gian sống thêm dưới 5 năm.
- Cần cân nhắc khi kích thước toàn tuyến tiền liệt lớn, kích thước thùy giữa của tuyến tiền liệt lớn thì khả năng cấy không đạt tối ưu.

4.4. Các bước tiến hành

+ Kỹ thuật được thực hiện trong phóng mổ, bởi bác sĩ và điều dưỡng, kỹ thuật viên chuyên khoa y học hạt nhân; ung bướu, chẩn đoán hình ảnh, thận tiết niệu, gây mê.

+ Hệ thống cấy hạt phóng xạ chuyên dụng gồm có:

- Máy siêu âm đa hệ với nhiều đầu dò chuyên dụng, giá đỡ, máy định vị luân kim cấy hạt phóng xạ, kim cấy hạt phóng xạ, hệ thống tải nạp hạt, hệ thống lập kế hoạch, máy đo chuẩn liều phóng xạ, máy đo rà phóng xạ.

- Hạt phóng xạ ^{125}I , số lượng 80-100 hạt tổng liều 160-200 Gy.

+ Tiến hành:

- Người bệnh và gia đình được giải thích kỹ về tình trạng bệnh, quy trình điều trị và thời gian điều trị, tiên lượng, ký giấy cam kết chấp nhận điều trị theo phương pháp cấy hạt phóng xạ. Tối trước ngày làm thủ thuật ăn nhẹ và sử dụng thuốc thụt tháo theo hướng dẫn. Không ăn hay uống bất kỳ thứ gì sau 12 giờ đêm trước ngày thực hiện thủ thuật. Sáng hôm làm thủ thuật: không ăn sáng. Thụt tháo sạch đại trực tràng. Vệ sinh sạch sẽ da vùng tăng sinh môn.

- Bác sỹ gây tê/gây mê thăm khám trước thủ thuật, đặt ống thông (sond) niệu đạo, dẫn lưu nước tiểu bàng quang. Đặt đường truyền tĩnh mạch. Bộc lộ vùng tăng sinh môn. Tiến hành gây mê nội khí quản hay gây tê tùy trường hợp cụ thể.

- Cấy hạt phóng xạ: Siêu âm xác định vị trí, ranh giới, hình dạng, thể tích u. Xác định liều xạ, lập kế hoạch xạ trị. Liều xạ đối với thể tích lập kế hoạch PTV: 108-110 Gy. Đặt thiết bị định vị luồn kim cấy hạt phóng xạ. Tiến hành cấy hạt phóng xạ theo kế hoạch dưới hướng dẫn của siêu âm. Siêu âm xác định lại phân bố các hạt phóng xạ trong u. Kiểm tra bảo đảm không có tổn thương cơ quan lân cận: trực tràng, bàng quang. Chuyển người bệnh về phòng hồi tỉnh.

+ Hướng dẫn người bệnh sau thủ thuật ra viện:

- Những trường hợp cần quay lại bệnh viện: đau tăng lên, sưng phù vùng điều trị; đau khi đi tiểu mà không mất dần đi; nhiều cục máu đông trong catheter, cảm giác đầy bàng quang mà không có nước tiểu trong túi/không đi tiểu được; sốt.

- Tránh leo cầu thang nhiều, nâng vật nặng, tập thể thao nặng.

- Uống nhiều nước để làm sạch bàng quang và tránh máu cục nhưng không sử dụng đồ uống có chứa carbonat, cafein hay chứa cồn.

- Uống thuốc theo chỉ dẫn (kể cả khi không đau).

- Chườm lạnh vào vùng điều trị khi nghỉ ngơi.

+ Tái khám sau điều trị 2-4 tuần: chụp CT xác định lại phân bố các hạt phóng xạ. Tái khám định kỳ sau 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng:

- Khám lâm sàng ghi nhận các triệu chứng cơ năng, thực thể

- Làm các xét nghiệm: công thức máu, sinh hóa máu, PSA, chụp XQ, siêu âm, CT Scanner, chụp cộng hưởng từ hay chụp PET/CT và các xét nghiệm cần thiết khác.

- Đánh giá: Tình trạng toàn thân mức độ cải thiện triệu chứng, đáp ứng sau điều trị.

- Đánh giá sự tái phát, di căn của ung thư sau điều trị: tái phát tại chỗ, di căn gần, di căn xa.

+ Đánh giá hiệu quả điều trị

- Dấu hiệu lâm sàng

- Xét nghiệm PSA
- Xét nghiệm đánh giá thay đổi kích thước u qua siêu âm, CT, MRI.

4.5. Biến chứng và xử trí.

- Viêm do bức xạ tại u: sưng, đau, nóng, bông rớt. Dùng các thuốc giảm đau, chống viêm, chăm sóc tại chỗ.

- Triệu chứng kích thích trực tràng gây mót, đại tiện nhiều lần. Dùng thuốc giảm kích thích.

- Triệu chứng rối loạn tiểu tiện: tiểu khó thoáng qua trong vài ngày đầu: Nếu bí tiểu đặt sond niệu đạo.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế, *Quy trình kỹ thuật bệnh viện*.
2. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân*. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
3. ACR-ASTRO. (2010). *Practice Guideline for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer*. American College of Radiology, American Society of Therapeutic Radiology and Oncology, American Brachytherapy Society. Resolution 2.
4. Brian J Davis, Eric M Horwitz, W. Robert Lee, Juanita M Crook, Richard G Stock, Gregory S Merrick, Wayne M Butler, Peter D Grimm, Nelson N Stone, Louis Potters, Anthony L Zietman, Micheal J Zelefsky. (2012). *American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound guided permanent prostate brachytherapy*. *Brachytherapy* 11 (2012) 6-19.
5. The Royal College of Radiologists. (2012). *Quality assurance practice guidelines for transperineal LDR permanent seed brachytherapy of prostate cancer*. London: The Royal College of Radiologists, 2012.

ĐIỀU TRỊ VIÊM BAO HOẠT DỊCH BẰNG KEO PHÓNG XẠ ⁹⁰Y

1. ĐẠI CƯƠNG

Viêm bao hoạt dịch là tình trạng túi hoạt dịch đệm giữa các xương, dây chằng và cơ gân khớp xương bị viêm. Viêm bao hoạt dịch thường xảy ra gần khớp thực hiện các chuyển động lặp đi lặp lại thường xuyên như khuỷu tay, vai, hông, đầu gối, gót chân. Về điều trị viêm bao hoạt dịch có thể dùng một số thuốc chống viêm, giảm đau, vật lý trị liệu, phẫu thuật (khi cần thiết).

Gần đây phương pháp điều trị viêm bao hoạt dịch không do nhiễm khuẩn bằng thuốc phóng xạ đã mở ra triển vọng đối với những người bệnh sau một thời gian dài áp dụng các phương pháp điều trị khác nhau không có kết quả. Kỹ thuật này được gọi là “cắt” bao hoạt dịch bằng bức xạ (Radiation Synovectomy). Kết quả điều trị tùy thuộc vào giai đoạn bệnh, độ dày bao hoạt dịch và sự phá huỷ của xương. Với các bệnh nhân khớp không có phá huỷ xương nghiêm trọng, phương pháp “cắt” bao hoạt dịch bằng bức xạ có thể cải thiện 70 - 80% các trường hợp, gần tương tự như kết quả điều trị bằng ngoại khoa.

2. NGUYÊN NHÂN

Viêm bao hoạt dịch có thể do nhiễm khuẩn hoặc không do nhiễm khuẩn và do các chấn thương hay các chuyển động thường xuyên tác động lên túi hoạt dịch trong một thời gian dài gây viêm.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

- Sưng, đỏ và đau khớp.
- Sốt khi viêm do nhiễm khuẩn.
- Hạn chế vận động.

3.2. Cận lâm sàng

- Xét nghiệm máu hoặc phân tích chất lỏng từ dịch viêm để xác định nguyên nhân gây viêm và đau khớp.

- Chụp X quang, CT khớp thẳng và nghiêng: cho các thông tin về tình trạng xương, khớp.

- Siêu âm khớp: đánh giá về khe khớp, cấu trúc bao hoạt dịch, độ dày và mức độ tràn dịch của khớp.

- Xạ hình xương với ^{99m}Tc-MDP.

+ Pha sớm (sau 10 phút): đánh giá tình trạng khớp viêm.

+ Pha muôn (sau 3 giờ): phát hiện tổn thương xương vùng khớp viêm.

- Chụp cộng hưởng từ: cho những thông tin về tình trạng khớp, xương, phần mềm giúp loại trừ các bệnh lý xương khớp khác.

4. ĐIỀU TRỊ VIÊM BAO HOẠT DỊCH BẰNG ^{90}Y

4.1. Nguyên tắc chung

Sau khi tiêm thuốc phóng xạ Yttrium - 90 (^{90}Y) vào nội khớp, thuốc phóng xạ xâm nhập vào màng hoạt dịch và phân bố bên trong bề mặt của bao hoạt dịch, bức xạ beta với mức năng lượng phù hợp có tác dụng tại chỗ gây viêm tắc các vi mạch cấp máu cho màng hoạt dịch làm giảm xung huyết và xơ hóa, phá hủy dịch viêm nhưng không ảnh hưởng đến sụn khớp.

4.2. Chỉ định

^{90}Y dạng keo thường được chỉ định cho các khớp có kích thước lớn (khớp gối)

- Viêm đa khớp dạng thấp.
- Các bệnh viêm khớp mạn không do nhiễm khuẩn và lao.
- Tràn dịch khớp tái phát (sau nội soi khớp).
- Tràn dịch bao hoạt dịch kéo dài (khớp gối giả).
- Viêm bao hoạt dịch thể lỏng, nốt sắc tố.
- Bệnh khớp ưa chảy máu (biến chứng của bệnh Hemophily).

4.3. Chống chỉ định

- Người bệnh có thai hoặc đang cho con bú.
- Các bệnh viêm khớp mạn do nhiễm khuẩn và lao.
- U nang bao hoạt dịch (kén Beker).
- Cứng khớp.

4.4. Các bước tiến hành

a) Chuẩn bị người bệnh

- Người bệnh và gia đình người bệnh được giải thích kỹ về bệnh, quy trình điều trị, tiên lượng, phương pháp và thời gian điều trị.

- Người bệnh, gia đình người bệnh ký giấy cam kết chấp nhận tiêm thuốc phóng xạ điều trị.

b) Thuốc phóng xạ và liều dùng

- Thuốc phóng xạ Yttrium - 90 (^{90}Y) dạng dung dịch keo (colloid) tiêm nội khớp, có thời gian bán hủy vật lý 64 giờ, phát tia beta với mức năng lượng cực

đại (E_{\max}) 2,23 MeV, đường đi trung bình trong mô mềm 3,4 mm, tối đa 11,0 mm.

- Liều dùng tùy theo tuổi, liều tiêm 01 lần cho 01 khớp như sau:
 - + Người lớn: 5-7,5 mCi (185-277,5 MBq).
 - + Trẻ 6 tuổi liều dùng là 1,5-2,5 mCi (60 -92,5 MBq), 1/3 liều người lớn.
 - + Trẻ 6 -10 tuổi: 2,5-3,75 mCi (92 -138,75 MBq), 1/2 liều người lớn.
 - + Từ 10 -16 tuổi: 3,5-5,5 mCi (138-203,5 MBq), 2/3 liều người lớn.

c) Quy trình thực hiện

- Bước 1: Sát khuẩn. Tiêm thuốc gây tê lidocain hoặc xylocain. Dùng kim số 19 hoặc 21 tiêm nội khớp, hút dịch hoặc máu và để lại dịch đủ để trộn lẫn ^{90}Y . Tiêm thuốc phóng xạ. Vận động khớp để phân bố tốt thuốc phóng xạ.

- Bước 2: Rút kim (khi rút kim phải khóa van ba chiều để tránh viêm xung quanh và thoát mạch). Dán băng vô khuẩn và nẹp. Đặt túi đá trên khớp gối. Bất động khớp ít nhất 48 - 72 giờ để giảm nguy cơ rò. Theo dõi yếu tố VIII trong 48 giờ.

d) Đánh giá kết quả điều trị

Kết quả điều trị được đánh giá qua các chỉ số:

- Triệu chứng đau bằng thang điểm VAS.
- Đo chu vi khớp.
- Khả năng đi lại và vận động.
- Xạ hình xương với $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$.
- Chụp X quang, siêu âm khớp, chụp MRI.

4.5. Biến chứng và xử trí

- Chảy máu: dùng thuốc cầm máu.
- Nhiễm trùng: dùng thuốc kháng sinh, chống viêm.
- Viêm sưng đau khớp do bức xạ: dùng các thuốc chống viêm, giảm đau.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân*. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
2. Clunie G., Fischer M. (2003). *EANM procedure guidelines for radiosynovectomy*. Eur J Nucl Med 30.

3. Ell P.J., S.S. Gambir. (2004). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Churchill Livingstone.
4. Hans. Jyrgen Biersack Leonard. M. Freeman. (2007). *Clinical Nuclear Medicine*; Springer - Verlag Berlin Heidelberg.
5. Modder G., Langer H. E. (2006). *Evidence of the efficacy of radiation synovectomy with yttrium-90*. Arthritis Rheum.

ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐA HỒNG CẦU NGUYÊN PHÁT BẰNG ³²P

1. ĐẠI CƯƠNG

Đa hồng cầu nguyên phát (polycythemia vera) hay còn gọi là bệnh Vaquez, nguyên nhân chưa rõ, được xem là hậu quả của tình trạng loạn sản tế bào tuỷ xương tạo huyết, được biểu hiện bằng tăng giá trị tuyệt đối của thể tích hồng cầu do tăng số lượng hồng cầu (thường gấp 2 - 3 lần so với bình thường) với đời sống hồng cầu bình thường. Bệnh này có nhiều cách điều trị. Trong trường hợp cấp tính, để tránh tắc mạch có thể chích huyết. Phương pháp điều trị thông thường là phối hợp giữa cắt lách và dùng thuốc hoá chất để làm giảm số lượng hồng cầu, giảm sự sinh sản hồng cầu. Phospho phóng xạ (³²P) là một phương thức hữu hiệu để điều trị bệnh đa hồng cầu nguyên phát.

2. NGUYÊN NHÂN

Đa hồng cầu nguyên phát là một trong những bệnh thuộc nhóm bệnh lý tăng sinh tuỷ mạn tính. Tăng sinh quá mức của tế bào gốc sinh máu vạn năng, nghiên về dòng hồng cầu làm tăng thể tích khối hồng cầu toàn thể. Bệnh chưa rõ nguyên nhân.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Bệnh thường gặp ở người có tuổi với các đặc điểm: tăng độ nhớt máu; tăng khối lượng máu hoặc tăng chuyên hóa. Các triệu chứng thường gặp: đau đầu; ngứa, nhất là sau khi tắm nước nóng; ra mồ hôi đêm; mờ mắt; da đỏ tím, niêm mạc đỏ tím nhất là niêm mạc lưỡi, môi, mắt; có thể có xuất huyết dạ dày, tiết niệu, não hoặc tắc nghẽn mạch; lách to: khoảng 2/3 người bệnh có lách to; hội chứng tắc mạch: lách, dương vật, chi dưới, chảy máu từng mức độ; tăng huyết áp: chiếm 1/3 số người bệnh; có thể bị Goutte. Về lâu dài, bệnh đa hồng cầu có thể chuyển thể bệnh bạch cầu cấp với tỷ lệ 5 ÷ 15% số người bệnh trong vòng 10 năm. Nếu không được điều trị, thời gian sống sót của người bệnh rất ngắn, khoảng 1,5 năm. Nếu được điều trị tốt, đời sống có thể kéo dài trên 10 năm.

3.2. Cận lâm sàng

a). Máu

- Số lượng hồng cầu tăng, hematocrit tăng > 55% với nam và >47% với nữ, huyết sắc tố tăng trên 170 g/l; hồng cầu > 6 T/l.

- Tiểu cầu tăng >400g/l, chức năng tiểu cầu giảm.

- Bạch cầu tăng > 12 G/l, bạch cầu ưa acid tăng, bạch cầu non tăng.

- Rối loạn đông máu: thời gian prothrombin và thromboplastin bình thường, fibrinogen tăng.

b). Tủy

- Tủy đỏ: tăng sinh tế bào, bao gồm cả hồng cầu, bạch cầu hạt và tiểu cầu.
- Sinh thiết tủy: thấy tế bào tủy lán át tổ chức mỡ, mẫu tiểu cầu tăng.

c). Hóa sinh máu

- Ure tăng.
- B₁₂ máu tăng.
- Dự trữ sắt giảm hoặc mất.
- Acid Uric tăng.

d). Chẩn đoán bằng Y học hạt nhân

Đo khối hồng cầu bằng hồng cầu đánh dấu ⁵¹Cr, đo thể tích máu toàn phần hoặc thể tích huyết tương bằng ¹²⁵I-albumin tăng: nam >36 ml/kg, nữ >33 ml/kg.

e). Xét nghiệm nhiễm sắc thể

Khoảng 15% có nhiễm sắc thể bất thường: thường thấy trisomy 1, 8, 9 và mất 13q, 20q.

3.3. Chẩn đoán xác định

Dựa vào các tiêu chuẩn sau:

Các tiêu chuẩn A:

- Khối lượng hồng cầu: >36 ml/kg với nam;
>33 ml/kg với nữ.
- Hematocrit : >55% với nam;
>47% với nữ.

- Độ bão hòa oxy động mạch: >92%
- Lách to.

Các tiêu chuẩn B:

- Tăng sinh tiểu cầu: >400 x10⁹/lít
- Tăng bạch cầu: >12x10⁹/lít
- Tăng phosphatase kiềm
- Tăng B₁₂: >900 pg/ml

Đa hồng cầu nguyên phát khi:

Đủ 3 tiêu chuẩn A hoặc có 2 tiêu chuẩn A (1, 2) và 2 tiêu chuẩn B bất kỳ.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

a). Với tăng hồng cầu giả: t

Tăng thể tích hồng cầu nhưng giảm thể tích huyết tương. Thường gặp trong: chấn thương; bỏng; sốt xuất huyết Dengue; tiêu chảy mất nước.

b). Với tăng hồng cầu thứ phát:

- Tăng sinh hồng cầu sinh lý – bù trừ vì nguyên nhân thiếu oxy tổ chức:
- + Giảm áp lực oxy tổ chức.
- + Bệnh phổi mạn.
- + Tạo shunt trong hệ tuần hoàn.
- + Không bình thường của phân giải Hb-oxy: bệnh lý của Hb, carboxy hemoglobin.
- Tăng Erythropoietin:
 - + Bệnh thận: u thận; kén thận. ứ nước thận; ghép thận; cường vỏ thượng thận.
 - + Các ung thư gây tăng erythropoietin: ung thư gan, u xơ tử cung.
 - + Tăng sản xuất hoặc tiêm androgen.

4. ĐIỀU TRỊ ĐA HỒNG CẦU NGUYÊN PHÁT BẰNG ^{32}P

Thời gian $T_{1/2}$ sinh học tồn tại của ^{32}P trong tuỷ xương là từ 7 ÷ 9 ngày. Phospho là thành phần cần thiết cho tổng hợp các axit nhân nên ^{32}P thâm nhập nhiều vào nhân của tế bào bệnh và ức chế quá trình phân chia tế bào, tính nhạy cảm phóng xạ của các tế bào máu bệnh cao hơn các tế bào máu bình thường. Tính nhạy cảm của tế bào máu xếp theo thứ tự giảm dần: lympho bào trong bệnh bạch cầu > bạch cầu hạt trong bệnh bạch cầu > hồng cầu trong bệnh đa hồng cầu > lympho bào bình thường > hồng cầu bình thường > bạch cầu hạt bình thường > monocyct bình thường. Tiểu cầu nhạy cảm tương đương bạch cầu hạt bình thường.

4.1. Nguyên tắc chung

- Chỉ điều trị khi hematocrit tăng >55% với nam, >50% với nữ.
- Điều trị nhằm duy trì hematocrit khoảng trên dưới 45% và số lượng tiểu cầu >400 G/lít.

4.2. Chỉ định

Người bệnh được chẩn đoán xác định là đa hồng cầu nguyên phát.

4.3. Chống chỉ định

- Với người bệnh đa hồng cầu giả, đa hồng cầu thứ phát.
- Người bệnh đang có thai hoặc đang cho con bú.

4.4. Quy trình điều trị

a). Kỹ thuật tiến hành

- Người bệnh nhịn ăn trước khi uống ^{32}P ít nhất 4 giờ.
- Kiểm tra các chỉ số mạch, huyết áp người bệnh bảo đảm trong giới hạn bình thường.
- Tính liều ^{32}P điều trị: liều trung bình 1-1,5 mCi/ 10 kg cân nặng cơ thể hoặc 2,3 mCi/ m² diện tích da.
- Người bệnh nhận liều bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch chậm.
- Liều uống được pha trong 20-30 ml dung dịch nước cất
- Uống tráng cốc 2-3 lần
- Sau khi uống ^{32}P người bệnh nằm theo dõi trong buồng bệnh, quản lý chất thải (nước tiểu) theo quy định.
- Xử lý các dụng cụ nhiễm ^{32}P theo quy định xử lý chất thải phóng xạ rắn.

b). Kết quả điều trị

Trên thế giới, kể từ 1938 đến nay hàng chục ngàn người bệnh đa hồng cầu đã được điều trị bằng ^{32}P . Theo Lawrence, nhóm điều trị bằng ^{32}P tuổi thọ kéo dài trung bình 13,3 năm so với các nhóm khác chỉ được 6 - 7 năm. Najean cũng thấy đời sống kéo dài trên 10 năm, mỗi đợt lui bệnh đạt 24 - 30 tháng. Trong một nghiên cứu so sánh Stroebel thấy người bệnh được điều trị bằng ^{32}P có biến chứng tắc mạch ở 4,2%, còn các phương pháp khác là 25,7%.

4.5. Biến chứng và xử trí

Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu nhưng không quan trọng vì nhẹ và có thể hồi phục. Có thể ngăn ngừa biến chứng này bằng việc dùng phối hợp với các thuốc chống gốc tự do. Việc ^{32}P có thể gây biến chứng chuyển sang bệnh bạch cầu đã không được các tác giả nhất trí. Hiện nay, đây vẫn là một phương pháp điều trị hữu hiệu, kinh tế, đáng được lựa chọn đối với bệnh đa hồng cầu nguyên phát.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân. Sách dùng cho sau đại học*. Nhà Xuất bản Y học.
2. Đỗ Trung Phần. (2003). *Đa hồng cầu thật, Bệnh lý tế bào nguồn tạo máu – chẩn đoán, phân loại, điều trị*, Nhà xuất bản y học, tr.287-294.

3. Nguyễn Xuân Phách, Nguyễn Anh Tuấn, Nguyễn Hữu Vãng. (2002). *Đa hồng cầu, Bài giảng Y học hạt nhân*, Học viện Quân y, tr.222-223.
4. Bain B.J., Clark D.M., Lampert I.A. Wilkins B.S. (2001). *Disorders of erythropoiesis, granulopoiesis and thrombopoiesis*. In: Bone Marrow Pathology. p: 360 – 390.
5. Hoffman R., Boswell S. (1995). *Polycythemia Vera*. In: (Basic principles and Practices). p:1121-1140.

ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU MẠN THỂ LYMPHO BẰNG ³²P

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh bạch cầu lympho mạn (CML - Chronic Myeloid Leukemia) là một bệnh tăng sinh ác tính bạch cầu lympho trưởng thành về hình thái học, có xu hướng tích lũy ở trong máu ngoại vi, tủy xương, hạch, lách và gan dẫn đến suy giảm chức năng tủy xương và phì đại các cơ quan nói trên. Trong số các trường hợp mắc bệnh, 98% thuộc dòng lympho B và chỉ có 2% thuộc dòng lympho T.

Bệnh chủ yếu gặp ở các nước Âu, Mỹ, tỉ lệ mắc hàng năm ở Hoa Kỳ từ 1,8 đến 3/100.000 dân, chiếm 20% số người bệnh bị bệnh bạch cầu. Ở châu Á bệnh ít gặp hơn, tại Trung Quốc, Nhật Bản và Việt Nam bệnh chỉ chiếm khoảng 5% số trường hợp bị bệnh bạch cầu. Bệnh ít thấy ở người dưới 30 tuổi, tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 64. Sau lứa tuổi này, tỉ lệ mắc tăng dần. Tỉ lệ nam: nữ xấp xỉ 2:1.

2. NGUYÊN NHÂN

Chưa xác định. Hiện chưa có bằng chứng về nguyên nhân do virus retro. Có tính gia đình, những người cận huyết thống thế hệ thứ nhất của người bệnh bệnh bạch cầu lympho mạn có nguy cơ bị bệnh bạch cầu lympho mạn và các bệnh ác tính khác thuộc hệ lympho tăng gấp 3 lần so với dân số chung.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Bệnh xuất hiện một cách âm thầm với giai đoạn không có triệu chứng khá dài, vì vậy, có đến 25-30% trường hợp được phát hiện tình cờ qua xét nghiệm công thức bạch cầu vì một bệnh khác hoặc khi khám sức khỏe định kỳ.

Sau thời kỳ không có triệu chứng bệnh bắt đầu với những triệu chứng không điển hình như:

- Mệt mỏi, suy nhược, gầy sút, giảm khả năng lao động.
- Hay bị nhiễm vi khuẩn, nhiễm virustái diễn nhiều lần.

Ở giai đoạn muộn hơn, bệnh có biểu hiện:

- Sút cân nhiều
- Hạch to, đây là triệu chứng và dấu hiệu được lưu tâm đặc biệt. Vị trí hay gặp ở cổ, thượng đòn và nách. Hạch thường chắc, di động, không đau. Một số ít trường hợp hạch tạo khối lớn, chèn ép gây phù chi, cản trở đường mật, đường tiết niệu, hoặc đường hô hấp.

- Khoảng 50% số trường hợp có lách và gan to với mức độ nhẹ và vừa.
- Xuất huyết dưới da, ở một số trường hợp có giảm tiểu cầu nặng.

3.2. Cận lâm sàng

- Xét nghiệm công thức máu (hoặc huyết đồ)
 - + Bạch cầu tăng từ 15 - 200 G/L. Bạch cầu lympho tăng từ 5-150.000 G/L (bình thường ≤ 4 G/L) và chiếm tới 70-95% số lượng bạch cầu. Trên phiến đồ máu ngoại vi thấy dày đặc các lympho bào có hình dạng tương đối bình thường.
 - + Hồng cầu và tiểu cầu bình thường hoặc giảm nhẹ, mức độ giảm tùy theo giai đoạn bệnh.
- Chọc hút tủy (tủy đồ): tủy xương bị xâm nhập các lymphô nhỏ, biệt hóa cao, chiếm từ 40-50% số tế bào tủy.
- Sinh thiết tủy xương: có vai trò quan trọng, không những cho chẩn đoán xác định mà còn giúp tiên lượng bệnh. Cấu trúc tủy bị biến đổi do sự xâm nhập các lymphô theo một số dạng khác nhau với tiên lượng khác nhau.
- Phân tích tế bào dòng chảy (flow cytometry): là phương pháp sử dụng kháng thể đơn dòng gắn huỳnh quang để xác định các kháng nguyên bề mặt tế bào. Mỗi loại tế bào lymphô (như tế bào lành, tế bào tủy, tế bào trong bệnh bạch cầu lympho mạn...) có những bộ kháng nguyên đặc trưng. Phương pháp giúp chẩn đoán phân biệt chính xác bệnh bạch cầu lympho mạn với các bệnh khác như u lymphô ác tính không Hodgkin loại lymphô bào nhỏ, u lymphô ác tính chuyển dạng lymphô cấp và các bệnh bạch cầu khác.
- Sinh thiết hạch: Hạch bị xâm nhập lan tỏa các lymphô bào nhỏ giống với hạch trong u lymphô ác tính không Hodgkin loại lymphô bào nhỏ (WF1).
- Siêu âm ổ bụng: đánh giá mức độ xâm lấn của bệnh vào các cơ quan nhất là tình trạng và kích thước của gan, lách, hạch ổ bụng.
- X quang ngực hoặc chụp cắt lớp ngực và ổ bụng: giúp phát hiện các hạch trung thất, rốn phổi, hạch ổ bụng, gan, lách to.
- Chụp bạch mạch: Nhằm phát hiện thêm các hạch sau phúc mạc. Khoảng 20 -30% số người bệnh không có hạch ngoại vi.
- Các xét nghiệm sinh hóa
 - + Chức năng gan: AST, ALT, Bilirubin
 - + Chức năng thận: Urê, Creatinin huyết.
 - + Xét nghiệm nồng độ của lactate dehydrogenase (LDH)
- Các xét nghiệm khác
 - + Nồng độ $\beta 2$ -microglobulin.
 - + Xét nghiệm Coombs.

- + Điện di protein, điện di miễn dịch.
- + Định lượng globulin miễn dịch.
- + Xét nghiệm gen, phản ứng lai tại chỗ huỳnh quang (FISH).

3.3. Các tiêu chuẩn chính để chẩn đoán:

- Tăng lymphô trong máu ngoại vi (>4000 G/L) trong ít nhất 4 tuần, liên quan với tăng lymphô trong tủy xương (> 40 %) hoặc sinh thiết tủy xương hoặc sinh thiết hạch phù hợp với bệnh bạch cầu lympho mạn.

- Nhiều hạch to có thể kèm theo lách to, gan to.

- Người bệnh thường >50 tuổi.

3.4. Chẩn đoán giai đoạn:

Hệ thống xếp giai đoạn theo Rai

Giai đoạn	Đặc điểm	Thời gian sống trung bình (năm)
0	Chỉ tăng lymphô (ở máu và tủy)	> 10
1	Tăng lymphô và hạch to	> 8
2	Tăng lymphô và lách to. Hạch có thể to hoặc không	6
3	Tăng lymphô và thiếu máu (Hemoglobin <11g/dl) Hạch, gan, lách có thể to hoặc không	2
4	Tăng lymphô và giảm tiểu cầu (Tiểu cầu < 100 G/L) thiếu máu có thể có hoặc không. Hạch, gan, lách có thể to hoặc không	2

Hệ thống xếp giai đoạn theo Binet

Giai đoạn	Đặc điểm	Thời gian sống trung bình (năm)
A	Số vùng bị xâm lấn (*) < 3. Không thiếu máu và giảm tiểu cầu.	> 10
B	Số vùng bị xâm lấn từ 3 trở lên. Không thiếu máu và giảm tiểu cầu.	6
C	Thiếu máu (Hemoglobin < 10g/dl) và/ hoặc giảm tiểu cầu (tiểu cầu < 100 G/L).	2

(*) vùng bị xâm lấn gồm: hạch cổ, hạch nách, hạch bẹn - đùi và gan, lách.

4. THEO DÕI VÀ ĐIỀU TRỊ

4.1. Theo dõi giai đoạn sớm

Bệnh bạch cầu lympho mạn ở giai đoạn sớm (0, 1, 2 theo Rai và A,B theo Binet) hầu như không cần điều trị. Việc điều trị bằng các thuốc hóa chất ở giai đoạn này có thể còn làm thời gian sống của người bệnh giảm đi do biến chứng của hóa chất.

Người bệnh chỉ cần được theo dõi sát về lâm sàng và xét nghiệm. Đặc biệt lưu ý đến các yếu tố sau:

- Lâm sàng:
 - + Kích thước của gan, lách.
 - + Số lượng, vị trí, kích thước hạch.
- Xét nghiệm:
 - + Số lượng bạch cầu, đặc biệt là số lượng và tỉ lệ % của lympho bào ở máu ngoại vi.
 - + Có hiện tượng non hóa các lymphô bào không?
 - + Mức độ thiếu máu và giảm tiểu cầu.

4.2. Điều trị khi bệnh tiến triển

Việc điều trị chỉ nên bắt đầu khi người bệnh có các biểu hiện sau:

- Hạch to gây các rối loạn chức năng các cơ quan: gây liệt, gây đau, gây tắc bạch mạch, động, tĩnh mạch ...
- Hoạch lách to gây khó thở, đầy tức khó chịu.
- Hoạch có các diễn biến toàn thân nặng lên: sút cân (>10% trong vòng 6 tháng), mệt mỏi nhiều, sốt (trên 38⁰ C trong hơn 2 tuần).
- Hoạch có các biến đổi về huyết học:
 - + Bạch cầu lymphô tăng quá cao hoặc có hiện tượng non hóa (ví dụ chuyển thành prolymphocyte), hoặc bạch cầu lymphô tăng hơn 50% trong 2 tháng hoặc thời gian nhân đôi số lượng ước tính dưới 6 tháng.
 - Thiếu máu (Hb < 11g/dl).
 - Giảm tiểu cầu (tiểu cầu < 100.000/ mm³).

a) Điều trị hóa chất

- Phác đồ phối hợp chlorambucil và prednisolon. Tỉ lệ đáp ứng dao động từ 38% - 74% và thời gian sống trung bình khoảng 5 năm.

- Phác đồ CVP cũng cho tỉ lệ đáp ứng và thời gian sống tương đương với phác đồ chlorambucil + prednisolon. Phác đồ còn có tác dụng cả với các người

bệnh trước đó đã điều trị bằng chlorambucil + prednisolon. Độc tính với tủy xương của phác đồ CVP cao hơn chlorambucil + prednisolon.

- Phác đồ CHOP được sử dụng khi bệnh tiến triển mạnh, cần sự lui bệnh nhanh, cho tỉ lệ đáp ứng cao hơn nhưng thời gian sống sau điều trị không khác với các phác đồ nói trên.

- Phác đồ các dẫn chất purin: Hiện có 3 thuốc Fludarabin, Cladribin, Pentostatin. Trong đó, fludarabin tỏ ra có hiệu quả cao nhất và được coi là thuốc có tác dụng nhất trong điều trị vớt vát.

b) Kháng thể đơn dòng

Alemtuzumab là kháng thể đơn dòng chống CD52 có mặt trên cả tế bào B và tế bào T. Hiện thuốc đã được công nhận trong điều trị bệnh bạch cầu lympho mạn tế bào B kháng với các thuốc hoá chất. Do thuốc ức chế tế bào T có nguy cơ nhiễm trùng khá cao nên phải sử dụng các thuốc kháng sinh và kháng vi rút kèm theo.

Rituximab là kháng thể đơn dòng đặc hiệu với CD20. CD20 bộc lộ ít hơn trên tế bào bệnh bạch cầu lympho mạn so với u lympho ác tính do đó rituximab đem lại lợi ích thấp hơn khi điều trị bệnh bạch cầu lympho mạn. Khi sử dụng điều trị ban đầu cho bệnh bạch cầu lympho mạn, rituximab cho tỷ lệ đáp ứng 51% với đáp ứng hoàn toàn 4%. Phối hợp rituximab với hoá chất cho kết quả cao hơn khi sử dụng riêng rẽ từng loại.

c) Tia xạ

Trong các trường hợp hạch quá to gây đau, gây chèn ép, bí tắc hoặc làm biến dạng ảnh hưởng đến thẩm mỹ, hoặc lách to gây khó chịu cho người bệnh thì cần tia xạ tại chỗ (liều thấp: 20 Gy) để giảm bớt triệu chứng.

Tia xạ vào lách còn có tác dụng giảm số lượng bạch cầu máu ngoại vi và cải thiện tình trạng thiếu máu.

d) Điều trị thiếu máu tan máu tự miễn hoặc giảm tiểu cầu miễn dịch

Trong bệnh bạch cầu lympho mạn hay xảy ra các biểu hiện của bệnh tự miễn gây thiếu máu, tan máu hoặc giảm tiểu cầu. Nếu chỉ có hiện tượng này xảy ra thì chỉ nên điều trị cho người bệnh bằng các phác đồ cho bệnh tự miễn, chưa cần sử dụng tới hóa chất. Thuốc cơ bản trong điều trị tan máu tự miễn và giảm tiểu cầu miễn dịch là prednison 60-100mg/ngày trong 3-6 tuần cho đến khi hiện tượng tan máu giảm xuống, sau đó sẽ giảm liều dần. Cyclosporin A một thuốc ức chế miễn dịch, cũng có hiệu quả cả trong trường hợp kháng với steroid. Một số trường hợp có thể cần thiết phải cắt lách hoặc tia xạ vào lách.

e) Các biện pháp điều trị hỗ trợ

- Chống nhiễm trùng: người bệnh bị bệnh bạch cầu lympho mạn hay bị nhiễm trùng cơ hội.

- Truyền máu hoặc các sản phẩm từ máu, khi có chỉ định.
- Sử dụng các yếu tố kích thích: Làm tăng sinh bạch cầu hạt G-CSF, GM-CSF góp phần tăng hiệu quả điều trị hóa chất.
- Tách lọc bạch cầu: Có tác dụng làm giảm số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi, giảm bớt sự cản trở sản sinh hồng cầu và tiểu cầu. Biện pháp này được chỉ định khi bạch cầu máu ngoại vi tăng cao hoặc ở những người bệnh bị suy tủy sau dùng hóa chất mà bệnh vẫn không thoái lui. Gan bạch cầu chỉ có tác dụng cải thiện tạm thời, không được coi là biện pháp điều trị triệt để.

f) Các phương pháp điều trị khác

- Ghép tế bào gốc tạo máu, có thể thực hiện một trong hai phương pháp:
 - + Ghép tế bào gốc dị gen hoặc ghép tế bào gốc tự thân.
 - + Ghép tế bào gốc được thực hiện tốt hơn ở các người bệnh < 60 tuổi.

Tỉ lệ tử vong do ghép còn khá cao, các người bệnh sau ghép tế bào gốc có thể kéo dài được thời gian sống (40% đạt được thời gian sống 4 năm không tái phát).

- Interferon alpha: Interferon alpha (IFN- α) làm giảm số lượng lymphô bào và cho đáp ứng một phần ở giai đoạn sớm nhưng không có hiệu quả khi bệnh tiến triển. Thuốc có thể dùng điều trị duy trì sau khi bệnh lui với hoá chất.

4.3. Điều trị bằng đồng vị phóng xạ

- Đặc tính vật lý của ^{32}P : là đồng vị phóng xạ phát tia beta đơn thuần, có chu kỳ bán rã là 342 giờ ($T_{1/2} = 14,3$ ngày), năng lượng cực đại $E_{\beta} = 1,71$ MeV, quãng đường đi trong mô mềm là 8 mm và trong xương là 3 mm.

- Khoảng 5 - 10% ^{32}P tiêm vào đường tĩnh mạch sẽ thải qua thận trong 24 giờ đầu, 20 - 50% thải ra trong vòng 1 tuần và thải ra theo phân không đến 2%. Khoảng 1/3 ^{32}P tồn lưu ở trong xương cho đến khi phân rã hoàn toàn. Điều trị bằng đường uống, liều điều trị chỉ đạt khoảng 75% của đường tiêm, trong một tuần lượng thải ra qua phân và nước tiểu là 25% - 50%.

- Chỉ định điều trị ^{32}P cho những người bệnh bệnh bạch cầu lympho mạn sau:

- + Điều trị hóa chất hiệu quả kém.
- + Người bệnh có thể trạng yếu, không có khả năng chịu đựng được hóa trị.
- + Người bệnh mắc các bệnh mạn tính như: viêm gan mạn, xơ gan, suy thận, suy tim, COPD...
- Chống chỉ định: số lượng tiểu cầu < 100G/L, đang trong đợt nhiễm trùng cấp.
- Quy trình điều trị bệnh bệnh bạch cầu lymphô mạn bằng ^{32}P :

Chuẩn bị người bệnh: ăn chế độ ít sắt và calci vì nó làm giảm hấp thu ^{32}P .
Nhịn ăn trước khi uống dung dịch ^{32}P ít nhất 2 giờ.

+ Điều trị:

Liều dùng: 1- 2,5 mCi/kg cân nặng tiêm tĩnh mạch, có thể chia làm nhiều lần. Đường uống dùng 1 lần duy nhất.

Hiệu quả điều trị theo đường uống và đường tiêm là tương đương, nhưng giá thành điều trị bằng đường uống có giá thành thấp hơn. Kết quả đáp ứng tốt đạt 60-90%.

4.5. Biện chứng và xử trí:

- Giảm tiểu cầu: tùy theo mức độ số lượng tiểu cầu trong máu ngoại vi để xử trí. Giảm tiểu cầu mức độ nhẹ và vừa dùng corticoid (methylprednisolon) 40-80 mg/ngày/ tiêm truyền tĩnh mạch). Giảm tiểu cầu nặng số lượng <20 G/L nguy cơ xuất huyết cần truyền khối tiểu cầu bổ sung.

- Chuyển thể thành bệnh bạch cầu cấp tính: chưa có số liệu thống kê cụ thể. Nếu có điều trị như bệnh bạch cầu cấp thể lympho.

4.6. Tiên lượng

Ngoài giá trị tiên lượng của giai đoạn bệnh nói trên, một số yếu tố khác cũng có ý nghĩa tiên lượng. Sự có mặt của các yếu tố sau đi cùng với tiên lượng xấu:

- Xâm nhập tuỷ xương lan toả.
- Thời gian nhân đôi của lymphô bào nhanh (<12 tháng).
- Tuổi cao
- Nam giới
- Có các bất thường về nhiễm sắc thể.
- Nồng độ β 2-microglobulin, LDH tăng.
- Bộc lộ CD38 trên tế bào bệnh bạch cầu.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phan Văn Duyệt. (2000). *Y học hạt nhân cơ sở và lâm sàng, điều trị bệnh bằng phospho-32*, 237-242. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức. *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, bệnh bạch cầu lymphô mạn*. Nhà xuất bản y học. (2007). 467-475.
3. Học viện Quân y. *Giáo trình Y học Hạt nhân*, Nhà xuất bản QĐND. (2010).
4. Binet J-L, Auquier A, Dighiero G, et al. (1981). *A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis*. Cancer;48:198.

5. Janet F. *Nuclear Medicine Therapy*. INFORMA Healthcare USA Inc. (2007).
6. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. (2003). *Cancer statistics*. CA Cancer J Clin 2003;53:5.
7. Mauro FR, Foa R, Cerretti C, et al . (2000). *Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features*. Blood: 95(9):2786.
8. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. (1975). *Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia*. Blood; 46:219.

ĐIỀU TRỊ U MÁU NÔNG BẰNG TẮM ÁP ^{32}P

1. ĐẠI CƯƠNG

U máu nói chung được chia thành 3 loại: U máu dạng mao mạch hay dạng phẳng (Capillary hemangioma); U máu dạng chồi (Immature hemangioma); U máu dạng hang (Cavernous hemangioma).

Các kỹ thuật điều trị hiện đang được áp dụng có: phẫu thuật (áp dụng cho u máu sâu: dạng chồi, dạng hang, hình thái phức tạp); chiếu tia X mềm (áp dụng cho u máu nông: dạng phẳng); tiêm hóa chất gây xơ vào khối u (áp dụng cho u máu nông, dễ gây viêm, hoại tử vùng tiêm, ảnh hưởng đến thẩm mỹ); điều trị bằng tia laser (áp dụng cho u máu nông, đang được nghiên cứu);

Điều trị xạ áp sát da nơi có u bằng tắm áp ^{32}P áp dụng cho u máu nông, hiệu quả cao, an toàn, ít tai biến.

2. NGUYÊN NHÂN

U máu là bệnh bẩm sinh, nguyên nhân chưa rõ ràng. Bệnh có liên quan đến yếu tố gia đình.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

- Bệnh xuất hiện ngay khi sinh hoặc trong vài tuần, vài tháng sau sinh, tổn thương có xu hướng lan rộng dần từ tháng thứ 6 đến tháng thứ 10. Sau đó, 80 % trường hợp bệnh phát triển chậm lại và một số có thể sẽ mất hẳn.

- Vị trí: 60%: đầu-cổ; 20%: thân mình; 15%: chi.

- Tổn thương cơ bản: dạng bột máu: đó là các vết, mảng da màu hồng hoặc đỏ, hình thù đa dạng, ranh giới rõ với da lành, mặt độ mềm.

3.2. Cận lâm sàng

Có thể tiến hành một số thăm dò cận lâm sàng sau để đánh giá thêm:

- Siêu âm: đánh giá xem có u máu trong gan không.

- Siêu âm Doppler: đánh giá xem có dị dạng hệ mạch máu sâu dưới da không.

- MRI, CT, Angiography: đánh giá xem có dị dạng hệ mạch máu não hoặc cơ quan khác không.

3.3. Chẩn đoán xác định

Dựa trên quan sát lâm sàng, bệnh sử.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

Naevi sắc tố: tổn thương ranh giới không rõ, bề mặt phẳng, ít tiến triển.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Chỉ áp tẩm áp ở tổn thương dưới da, không áp dụng với tổn thương vùng niêm mạc. Khi điều trị vùng mặt lưu ý che chắn mắt nếu áp xạ gần hốc mắt.

4.2. Chỉ định

U máu phẳng, nông (u mao mạch) dưới da.

4.3. Chống chỉ định

- Người bệnh đang bị nhiễm khuẩn tại vùng u máu; cần phải điều trị hết nhiễm khuẩn mới tiến hành điều trị bằng tẩm áp ^{32}P .

- Tổn thương u máu lan đến niêm mạc mắt, mũi, miệng, hậu môn, âm đạo; chỉ điều trị phần u máu ở da, phía ngoài niêm mạc.

4.4. Các bước tiến hành

- Kiểm tra hồ sơ: họ tên, tuổi, chẩn đoán, liều lượng áp xạ ^{32}P , liệu trình điều trị.

- Kiểm tra người bệnh: tình trạng cơ thể, tình trạng u máu.

- Duyệt liều, liệu trình điều trị do bác sỹ chuyên ngành y học hạt nhân đảm nhiệm.

- Thực hiện kỹ thuật:

+ Điều dưỡng viên: dùng kẹp dài để gấp và áp tẩm áp ^{32}P theo bề mặt u máu, lưu ý che chắn vùng da lành cho người bệnh (dùng mảnh bìa mỏng).

+ Liều chiếu xạ áp sát ^{32}P : 30 - 32 Gy.

+ Liệu trình: 2 Gy/ ngày x 5 ngày/ tuần.

+ Lịch áp xạ cụ thể (*trình bày ở trang sau*)

- Đánh giá kết quả:

+ Tốt: xóa hết tổn thương.

+ Khá: xóa được 50-70% tổn thương, tiếp tục theo dõi, nếu cần có thể điều trị tiếp liệu trình thứ 2 sau 3 tháng.

+ Trung bình: xóa được < 50% tổn thương, tiếp tục điều trị áp xạ cho đến khi xóa hết tổn thương.

+ Lịch áp xạ cụ thể như sau (với tấm áp ^{32}P kích thước 2x4cm/120 mCi-Viện nghiên cứu hạt nhân Đà Lạt sản xuất):

Ngày	Thời gian áp (giờ)	Ngày	Thời gian áp (giờ)
1	220	9	380
2	240	10	400
3	260	11	420
4	280	12	440
5	300	13	460
6	320	14	480
7	340	15	500
8	360	16	520

4.5. Biến chứng và xử trí

- Biến chứng: viêm, loét tại chỗ; mất sắc tố da tại vị trí áp xạ.

Viêm, loét: cần điều trị kháng sinh, chống viêm, chống phù nề, thay băng...

Mất sắc tố da tại vị trí áp xạ: dùng kem thẩm mỹ để khắc phục.

* Lưu ý: không dùng tay không để cầm; không cắt nhỏ tấm áp.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Amanda Oakley (1997). *Infantile haemangioma*, NZDSI, New Zealand.
2. C.J.Furst, M Lundell, L.E. Holm (1987). *Radiation therapy of Heamangioma, 1909-1959, a cohort based on 50 years of clinical practice at Radiumhemmet*, Stockholm, Acta Oncologica, Vol 26, pages 33-36.
3. Genie M. Bang, Pete Setabutr. (2010). *Periocular Capillary Hemangiomas: Indications and Options for Treatment*, Middle East Afr J Ophthalmol. Apr-Jun; 17(2): 121–128.
4. Odile Enjolras, Francisc Gellbert (2008). *Superficial Hemagiomas: associatiations and management*, pediatric dermatology, Vol 14, issue 3, p. 173-179.
5. Stuart Seiff, Hampton Roy. (2011). *Capillary Hemangioma Treatment & Management*.

ĐIỀU TRỊ GIẢM ĐAU DO UNG THƯ DI CĂN XƯƠNG

BẢNG THUỐC PHÒNG XẠ

1. ĐẠI CƯƠNG

Di căn xương là một trong những biến chứng nghiêm trọng của bệnh ung thư, gặp với tỷ lệ khác nhau ở các bệnh ung thư khác nhau. Di căn xương là do các tế bào ung thư từ nơi khác di chuyển đến theo đường mạch máu, đường bạch huyết hoặc theo cơ chế khác, u di căn phát triển trong cấu trúc xương. Nhiều loại ung thư có thể di căn vào xương, đặc biệt là ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi có tỷ lệ di căn vào xương rất cao. Cột sống là nơi thường có di căn xương nhiều nhất. Mặc dù di căn xương hiếm khi là nguyên nhân gây tử vong nhưng thường dẫn đến các biến chứng nặng nề cho người bệnh: 30-60% có triệu chứng đau ở các mức độ khác nhau, 8% gây xương bệnh lý, 8-10% có hội chứng tăng canxi máu với các biểu hiện như chán ăn, mệt mỏi, buồn nôn.

Đau là triệu chứng thường gặp nhất của ung thư di căn xương, làm ảnh hưởng đến chất lượng sống của người bệnh. Các phương pháp điều trị giảm đau thường dùng: thuốc giảm đau, thuốc chống hủy xương, hormon và xạ trị. Xạ trị giảm đau có thể xạ trị chiếu ngoài hoặc xạ trị trong (thuốc phóng xạ). Điều trị giảm đau bằng thuốc phóng xạ được chứng minh là có hiệu quả, không gây quen thuốc, giúp cải thiện chất lượng sống và kéo dài thời gian sống cho người bệnh.

Hiệu quả và thời gian duy trì giảm đau bằng thuốc phóng xạ tùy thuộc vào nhiều yếu tố như: mức độ tổn thương xương, mức độ nhạy cảm phóng xạ, vị trí xương di căn, khả năng đáp ứng điều trị của từng người bệnh.

2. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân gây đau xương có thể do: khối u tồn tại trong xương gây chèn ép, kích thích hoặc làm thay đổi cấu trúc tại đó (tuỷ sống, dây thần kinh), sự thâm nhiễm, lan toả của khối u ra các tổ chức xung quanh, kích thích các dây thần kinh và chịu tác dụng của prostaglandin, bradykinin, do sự quá sản của các màng xương nơi có nhiều đầu của các dây thần kinh...

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

- Đau xương là triệu chứng thường gặp nhất nghĩ đến do di căn xương ở người bệnh đã được chẩn đoán ung thư. Đau do ung thư di căn xương thường có đặc điểm: lúc đầu thoáng qua, nhẹ nhàng, đôi khi người bệnh không để ý đến. Tiếp theo đau tăng dần lên, đau liên tục, mức độ đau ngày càng trầm trọng, thường đau nhiều vào ban đêm, không giảm khi nghỉ ngơi, có thể trở nên đau

buốt khi cử động. Điều trị bằng các loại thuốc giảm đau phải ngày một tăng liều nhưng hiệu quả kém, khả năng kiểm soát đau ngày càng hạn chế.

Đã có các phương pháp cho điểm đánh giá mức độ và tính chất đau.

- Gãy xương bệnh lý thường xảy ra với loại di căn hủy xương.
- Xẹp đốt sống, triệu chứng chèn ép tủy sống.

3.2. Cận lâm sàng

- Xét nghiệm máu: tăng canxi máu gặp ở 5-10% các trường hợp khi có sự hủy xương nhiều.

- X- quang xương khớp: hình tiêu xương (vùng không cản quang và ranh giới không rõ), hình đặc xương (điểm mờ hoặc đám mờ đường viền không rõ) hoặc hỗn hợp.

- CT scanner và cộng hưởng từ: thay đổi cấu trúc (phá hủy xương, tiêu xương, đám mờ trong xương). Có thể phát hiện được với kích thước thường từ 1cm trở lên.

- Xạ hình xương toàn thân với $^{99m}\text{Tc-MDP}$: khảo sát được toàn bộ hệ thống xương. Tổn thương di căn xương là hình ảnh tăng hoặc khuyết hoạt độ phóng xạ hoặc cả hai, đơn ổ hoặc đa ổ, phân bố không đối xứng trên hệ thống xương.

- Chụp PET/CT với ^{18}F FDG hoặc với ^{18}F Na: phát hiện di căn xương ở giai đoạn rất sớm. Tổn thương di căn xương là hình ảnh tăng hấp thu ^{18}F FDG đơn ổ hoặc đa ổ trên hệ thống xương.

3.3. Chẩn đoán xác định

Sinh thiết xương làm giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán di căn xương. Sinh thiết có thể thực hiện dưới hướng dẫn của CT hoặc MRI. Tuy nhiên, đây là phương pháp xâm lấn, khó thực hiện nếu tổn thương ở sâu hoặc ở những vị trí khó sinh thiết. Ngoài ra, nếu lấy mẫu không chính xác vị trí tổn thương sẽ cho kết quả âm tính giả.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

Với các tổn thương do gãy xương cũ, bệnh u xương lành tính và ác tính nguyên phát, viêm xương, chấn thương xương, ung thư xương nguyên phát, đa u tủy xương...

4. ĐIỀU TRỊ GIẢM ĐAU DO UNG THƯ DI CĂN XƯƠNG BẰNG THUỐC PHÓNG XẠ

4.1. Nguyên tắc chung

Dựa vào các đặc tính chuyển hoá đặc hiệu của tổ chức xương đối với canxi và phospho nên thường dùng các đồng vị phóng xạ phát tia β hoặc các hợp chất đánh dấu thuộc hai nhóm này. Tia β với mức năng lượng phù hợp có tác dụng tại

chỗ làm giảm đau, giảm quá trình huỷ xương, làm chậm quá trình tiến triển của bệnh.

4.2. Chỉ định

Người bệnh có chẩn đoán xác định ung thư bằng mô bệnh học (ung thư phổi, vòm mũi họng, tuyến tiền liệt...) và có dấu hiệu lâm sàng di căn xương. Các căn cứ để chỉ định gồm:

- Xạ hình xương: các tổn thương xương tương ứng với vùng bị đau, đồng thời có thể có hoặc không các biểu hiện về hình ảnh tổn thương xương trên các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh khác như X- quang, CT, MRI.

- Đau xương đã dùng thuốc giảm đau không đỡ hoặc không còn tác dụng (nhờn thuốc).

- Xét nghiệm máu: Bạch cầu $\geq 3,5$ G/l. Bạch cầu đa nhân $\geq 1,5$ G/l. Tiểu cầu ≥ 100 G/l.

- Chức năng thận bình thường.

4.3. Chống chỉ định

- Người bệnh nữ có thai hoặc đang cho con bú.

4.4. Các bước tiến hành

- Có thể dùng 1 trong các thuốc phóng xạ sau:

- + Phospho - 32 (^{32}P): dung dịch uống. Liều dùng một lần 5 - 7 mCi hoặc uống 4 liều mỗi liều 3 mCi (tổng liều 12 mCi) uống cách ngày.

- + Stronti - 89 (^{89}Sr): dung dịch tiêm tĩnh mạch. Liều dùng: 0,3 - 0,4 mCi/kg cân nặng. Tổng liều có thể tới 4,0 mCi.

- + Rhenium - 186 (^{186}Re): dung dịch tiêm tĩnh mạch. Liều dùng 30 - 35 mCi.

- + Rhenium - 188 (^{188}Re): dung dịch tiêm tĩnh mạch thường được chiết từ bình sinh phóng xạ (generator). Liều dùng: 31 ± 6 mCi.

- + Samarium - 153 (^{153}Sm): dung dịch tiêm tĩnh mạch. Liều dùng: 0,6-1,0 mCi/kg cân nặng.

- Chuẩn bị người bệnh: giải thích cho người bệnh hiểu rõ để có sự đồng ý của người bệnh hoặc người nhà, để phối hợp điều trị và thực hiện an toàn bức xạ.

- Cho người bệnh uống thuốc phóng xạ theo đúng liều chỉ định vào lúc đói hoặc cách xa bữa ăn tối thiểu 2 giờ.

- Theo dõi người bệnh và xử lý kịp thời các phản ứng không mong muốn nếu có.

- Đánh giá kết quả điều trị qua lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng, thang điểm đau.

4.5. Biến chứng và xử trí

Điều trị giảm đau bằng thuốc phóng xạ hầu như không có biến chứng nặng nề. Tác dụng độc tính đối với tủy xương có thể gây giảm số lượng tế bào máu hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, thường xuất hiện từ 4-5 tuần sau khi nhận liều điều trị. Sau 6 -7 tuần, các thành phần của máu có thể tự hồi phục, hầu như không cần can thiệp gì. Tác dụng phụ gây suy tủy, thiếu máu cần cân nhắc nếu điều trị nhiều đợt và thời gian sống thêm của người bệnh còn dài.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân*. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
2. Christiaan Schiepers. (2006). *Diagnostic Nuclear Medicine*. Springer - Verlag Berlin Heidelberg.
3. Ell P.J., S.S. Gambir. (2004). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Churchill Livingstone.
4. Hans. Jyrgen Biersack Leonard. M. Freeman. (2007). *Clinical Nuclear Medicine*; Springer - Verlag Berlin Heidelberg.
5. Vincent T, Devita, Jr Theodone S. Lawrence Steven A, Rosenberg Wolters Kluwer. (2010). *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Annual Advances, Volume 1. Lippincott William & Wilkins; Philadelphia, USA.

ĐIỀU TRỊ U NGUYÊN BÀO THẦN KINH BẰNG ¹³¹I - MIBG

1. ĐẠI CƯƠNG

U nguyên bào thần kinh xuất phát từ các tế bào mào thần kinh nguyên thủy (primordial neural crest cells) ở tuyến thượng thận, cổ, ngực hoặc tủy sống, thường chỉ xảy ra ở trẻ em nhỏ hơn 5 tuổi, và tần xuất 9,5/triệu trẻ em. Tiên lượng tùy thuộc vào tuổi, giai đoạn bệnh, vị trí khối u và tốc độ phát triển của u.

80% u nguyên bào thần kinh được phát hiện ở giai đoạn bệnh đã di căn (giai đoạn IV), điều này ảnh hưởng rất xấu đến tiên lượng.

2. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân chính xác gây ra u nguyên bào thần kinh đến nay vẫn chưa được biết rõ. Nhưng có 1-2% người bệnh bị mắc loại ung thư này đã tìm thấy yếu tố gia đình.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Triệu chứng của u nguyên bào thần kinh là do chèn ép của u vào mô xung quanh và do u đã di căn vào xương. Người bệnh thường đến khám với các triệu chứng:

- U ở vùng cổ, ngực hay bụng, thường gặp là u xuất hiện ở bụng.
- Lòi mắt.
- Viên đen xung quanh mắt (do xuất huyết).
- Đau xương.
- Trẻ em hay có dấu hiệu chướng vùng dạ dày và rối loạn hô hấp.
- Yếu hoặc liệt chi. Rung cơ.
- Hiếm gặp hơn: sốt, khó thở, mệt mỏi, dễ dàng bị bầm ở da hay xuất huyết, tăng huyết áp hay tiêu chảy nước.

3.2. Cận lâm sàng

- Định lượng HMA và VMA/mg, Creatinine trong nước tiểu: tăng cao.
- Không cần thiết phải định lượng catecholamine trong huyết tương một cách thường quy, trừ những tình huống đặc biệt.
- Siêu âm, chụp X-quang cắt lớp hoặc chụp cộng hưởng từ với thuốc cản quang để xác định u nguyên phát, di căn.

- Xạ hình với ^{123}I -MIBG hoặc ^{131}I -MIBG giúp xác định bệnh, vị trí u và mức độ hấp thu dược chất phóng xạ của u.

- Sinh thiết khối u: cần thiết phải làm để phân loại nhóm nguy cơ.

3.3. Chẩn đoán xác định

Tiêu chuẩn tối thiểu để chẩn đoán phải có 1 trong những dấu hiệu sau:

- Hình ảnh mô bệnh học điển hình

- Kết quả tế bào không rõ ràng kèm/hoặc không kèm với kết quả miễn dịch tế bào, hoặc tăng catecholamin trong huyết thanh, hoặc tăng VMA (hay HVA) trong nước tiểu.

- Kết quả tế bào không rõ ràng khi chọc hút tủy hay sinh thiết xương và tăng catecholamine trong huyết thanh, hoặc tăng VMA (hay HVA) trong nước tiểu.

3.4. Phân loại thể bệnh

- Các thể sinh học: Loại 1, 2A và 2B.

- Các thể phân tử: Đột biến gene ALK, PTPN 11, ATRX, MYCN, MRAS.

3.5. Chẩn đoán phân biệt

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Cần kết hợp giữa hóa trị, phẫu thuật và xạ trị. Nếu người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao thường không đáp ứng với các biện pháp điều trị cổ điển trên. Nhiều phương pháp điều trị mới đã được đề xuất như: kháng thể kháng GD2, ^{131}I -MIBG.

^{131}I -MIBG được sử dụng để kiểm soát các triệu chứng và tình trạng đau nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống, hạn chế việc sử dụng thuốc khác, và ổn định bệnh, ngoài ra DCPX giúp giảm thể tích khối u và giảm tái phát.

4.2. Chỉ định

- U tủy thượng thận ác tính.

- U hạch cận giao cảm ác tính (malignant paraganglioma).

- U nguyên bào thần kinh giai đoạn 3 và 4.

4.3. Chống chỉ định

-Tuyệt đối:

+ Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

+ Ức chế tủy.

+ Suy thận.

- Tương đối: tăng huyết áp hay bệnh đi kèm chưa ổn định.

4.4. Các bước tiến hành

- Chuẩn bị người bệnh:
 - + Phong bế tuyến giáp: dung dịch potassium iodid (KI) 100-200 mg/ngày (uống), một ngày trước điều trị và kéo dài 2 tuần sau đó.
 - + Phòng ngừa cơn tăng huyết áp: thuốc ức chế α và ức chế β .
 - + Một số thuốc cần ngưng trước đó 2 tuần: labetalol, reserpin, ức chế canxi, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, ephedrin, amphetamin, dopamin và guanethidin.
- Liều lượng: có thể áp dụng liều cố định hay tính liều theo trọng lượng cơ thể.
 - + Liều cố định: Khởi đầu với liều 200 mCi, sau đó có thể lập lại với liều 100 mCi, tổng liều trong khoảng 0,6-1Ci.
 - + Một xu hướng điều trị khác là sử dụng một liều duy nhất 2,6-18 mCi/kg cân nặng. Nhưng cần lưu ý, với liều lớn hơn 12 mCi/kg cân nặng là phải chấp nhận biến chứng độc cho tủy xương và cần phải chuẩn bị cấy tế bào gốc.

4.5. Biến chứng và xử trí

- Buồn nôn và nôn: thuốc chống nôn.
- Độc cho tủy xương gây giảm các tế bào máu, đặc biệt là giảm tiểu cầu.
- Suy thận tạm thời (hiếm gặp).
- Biến chứng lâu dài có thể gặp là suy giáp nếu phong bế tuyến giáp trước điều trị không tốt và bất thường các tế bào máu do tổn thương tủy xương kéo dài.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A concise guide to Nuclear Medicine - *Therapeutics applications of Nuclear Medicine*.
2. EANM guidelines issued date: December 29. (2002). *Guideline for radiiodinated MIBG scintigraphy in children*.
3. National Cancer Institute at the National Institutes of Health: *General information about Neuroblastoma*.
4. *Nuclear Oncology, Pathophysiology and clinical applications*. H. William Strauss- Giuliano Mariani- Duccio Volterrani- Steven M. Larson Editors. ISBN 978-0-387-48893-6 (ebook).
5. Williams *Textbook of Endocrinology*, 12th Edition, 2011.

ĐIỀU TRỊ U TỦY THƯỢNG THẬN BẰNG ¹³¹I - MIBG

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh được mô tả đầu tiên vào năm 1886. Tủy thượng thận được cấu tạo bởi các tế bào ưa sắc (bắt màu các muối crôm), trong lòng tế bào chứa nhiều hạt tiết trong đó tích tụ các catecholamin. U tủy thượng thận và u hạch cận giao cảm đều xuất phát từ loại tế bào này và phần lớn tổng hợp và bài tiết nor-epinephrin và/hoặc epinephrin, tuy nhiên 23% u cận giao cảm chỉ sản xuất dopamin. Hai loại tổn thương này thường được gọi chung với tên Pheochromocytoma do có biểu hiện lâm sàng và được điều trị như nhau.

Một đặc điểm căn bản của u tủy thượng thận là “nguyên tắc số 10”: 10% là ác tính, 10% có u ở 2 bên, 10% mang tính gia đình và 10% có u ở ngoài vị trí của tuyến thượng thận.

Phương pháp điều trị chủ yếu là phẫu thuật cắt bỏ khối u, nhưng trước đó phải được chuẩn bị bằng thuốc Phenoxybenzamin, có thể kết hợp với propranolol. Khi bệnh tái phát hoặc u đã di căn thì phương pháp điều trị được lựa chọn là sử dụng thuốc phóng xạ ¹³¹I-MIBG sau khi dùng các thuốc hạ huyết áp và cắt bỏ u.

2. NGUYÊN NHÂN

15-20% người bệnh tăng tiết catecholamin mang yếu tố di truyền và được biểu hiện trong các hội chứng tăng sinh nội tiết như MEN 2A, 2B.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Tăng huyết áp gặp ở 80-90% người bệnh có pheochromocytoma (55% tăng huyết áp liên tục, chỉ có 45% tăng huyết áp cơn kịch phát) và lưu ý có 5-15% bệnh nhân không có dấu hiệu tăng huyết áp.

Tam chứng: nhức đầu, hồi hộp và vã mồ hôi là bệnh cảnh thường gặp.

Ngoài ra còn có các triệu chứng của tổn thương đáy mắt do tăng huyết áp, hạ huyết áp tư thế, đau ngực, buồn nôn, táo bón (có thể do phì đại trực tràng).

Tăng đường huyết, đái tháo đường, tăng can-xi máu, hiện tượng Raynaud và các dấu hiệu gây ra do u chèn ép cũng thường xảy ra.

3.2. Cận lâm sàng

- Định lượng trong nước tiểu: vanillylmandelic acid (VMA), Metanephrin.
- Định lượng trong huyết tương: metanephrin và normetanephrin tự do.

- Chẩn đoán định vị: bằng các xét nghiệm hình ảnh như chụp cắt lớp (CT), cộng hưởng từ (MRI), xạ hình với ^{123}I -MIBG (hay ^{131}I -MIBG).

3.3. Chẩn đoán xác định

Pheochromocytomas phải được nghĩ đến khi BN có \geq một trong các dấu hiệu sau:

- Những cơn cường giao cảm.
- Tăng huyết áp kháng trị.
- Hội chứng mang tính gia đình gây tăng tiết catecholamin (như MEN2, NF1, VHL).
- Trong gia đình đã có người được chẩn đoán Pheochromocytoma.
- U tụy tuyến thượng thận được phát hiện ngẫu nhiên.
- Tăng huyết áp và đái tháo đường.
- Khởi phát tăng huyết áp ở tuổi trẻ (<20 tuổi).
- Bệnh cơ tim dẫn nỡ vô căn.

Khi đó phải làm các xét nghiệm cận lâm sàng để chẩn đoán xác định và định vị tổn thương (đã đề cập ở phần trên).

3.4. Phân loại thể

Pheochromocytomas ở phụ nữ có thai: có thể gây tử vong cho cả mẹ lẫn thai nhi.

Nếu phát hiện u những tháng cuối của thai kỳ thì phải tiến hành 2 loại phẫu thuật cùng một lúc: phẫu thuật lấy thai và cắt bỏ u.

3.5. Chẩn đoán phân biệt

- Bệnh lý nội tiết: thiếu năng sinh dục nguyên phát (primary hypogonadism) như hội chứng tiền mãn kinh.
- Bệnh lý tim mạch: hạ huyết áp tư thế vô căn.
- Bệnh lý tâm thần: rối loạn hoảng sợ (panic disorder).
- Do thuốc: ngưng đột ngột các thuốc ức chế giao cảm.
- Bệnh lý thần kinh: hội chứng nhịp nhanh do thay đổi tư thế (postural orthostatic tachycardia syndrome).
- Bệnh tương bào.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Phương pháp điều trị lý tưởng và được lựa chọn là phẫu thuật cắt bỏ u (tỉ lệ sống còn sau phẫu thuật là 98-100% tùy vào khả năng của phẫu thuật viên, bác sỹ gây mê và bác sỹ chuyên khoa nội tiết).

Dược chất phóng xạ được sử dụng đối với những trường hợp nghi ngờ ác tính hay tái phát sau phẫu thuật.

4.2. Chỉ định

- U tủy thượng thận ác tính.
- U hạch cận giao cảm ác tính (malignant paraganglioma).
- U nguyên bào thần kinh giai đoạn 3 và 4.

4.3. Chống chỉ định

Tuyệt đối:

- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.
- Ức chế tủy.
- Suy thận.

Tương đối: tăng huyết áp hay bệnh đi kèm chưa ổn định.

4.4. Các bước tiến hành

Chuẩn bị người bệnh:

- Phong bế tuyến giáp: dung dịch potassium iodid (KI) 100-200 mg/ngày (uống), một ngày trước điều trị và kéo dài 2 tuần sau đó.
- Phòng ngừa cơn tăng huyết áp: thuốc ức chế α và ức chế β .
- Một số thuốc cần ngưng trước đó 2 tuần: labetolol, reserpin, ức chế can-xi, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, ephedrin, amphetamin, dopamin và guanethidin.

Liều lượng ^{131}I -MIBG:

- Liều cố định 100-300 mCi, truyền tĩnh mạch trong vòng 30 phút - 4 giờ, qua hệ thống truyền được che chắn phóng xạ an toàn. Có thể dùng ngay steroids, thuốc chống nôn và thuốc ức chế bơm proton để ngăn ngừa các tác dụng phụ.

- Có thể lập lại liều (nếu cần thiết) sau 4-5 tuần, tuy nhiên phần lớn các tác giả khuyên nên trì hoãn sau 3-6 tháng để đánh giá chính xác liều thuốc đã được dùng.

4.5. Biến chứng và xử trí

- Buồn nôn và nôn: thuốc chống nôn.
- Độc cho tủy xương gây giảm các tế bào máu, đặc biệt là giảm tiểu cầu.
- Suy thận tạm thời (hiếm gặp).
- Cơn tăng huyết áp (do phóng thích nhiều catecholamin): thuốc ức chế α .

- Biến chứng lâu dài có thể gặp là suy giáp (nếu phong bế tuyến giáp trước điều trị không tốt) và bất thường các tế bào máu do tổn thương tủy xương kéo dài.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Thế Trạch - Nguyễn Thy Khuê: *Nội tiết học đại cương*; Bộ môn Nội tiết, trường ĐH Y Dược TP Hồ Chí Minh.
2. Cumali Aktolun- Stanley J. *Nuclear Medicine therapy, principles and clinical applications*. GoldSmith Editors. (2013). P.76.
3. DeVita, Hellman, and Rosenberg's. (2008). *Cancer Principles & Practice of Oncology*, 8th Edition, (P.1697).
4. *Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment*. Endocrinol Metab Clin N Am 40. (2011), published by Elsevier Inc.
5. Williams *Textbook of Endocrinology*, 12th Edition, (2011). p.545.

ĐIỀU TRỊ U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

BẰNG KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG GẮN ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ

(¹³¹I-Rituximab)

1. ĐẠI CƯƠNG

U lympho ác tính không Hodgkin (Non Hodgkin Lymphoma: NHL) là nhóm bệnh ác tính của tổ chức lympho, bệnh có thể biểu hiện tại hạch hoặc ngoài hạch. Việt Nam NHL đứng hàng thứ 5 về tỷ lệ mắc bệnh và thứ 6 về tỷ lệ tử vong sau ung thư phổi, vú, gan, dạ dày, đại trực tràng.

Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, phổ biến từ 45-55 tuổi, hiếm gặp ở trẻ em. Nam giới mắc bệnh nhiều hơn nữ.

Bệnh có thể điều trị bằng các phương pháp nội khoa (thuốc hóa chất, tác nhân sinh học, điều trị đích bằng kháng thể đơn dòng...); xạ trị (đối với trường hợp khối u ban đầu kích thước lớn, u còn lại sau hóa trị...); phẫu thuật (u đường tiêu hóa, u gây chảy máu, chèn ép...).

Điều trị u lympho ác tính không Hodgkin bằng kháng thể gắn đồng vị phóng xạ là phương pháp điều trị đích “kép” dựa trên tác dụng gây chết tế bào u của kháng thể đơn dòng và tác dụng tiêu diệt tế bào u của tia bức xạ do đồng vị phóng xạ phát tia beta như ¹³¹I, ⁹⁰Y... do đó làm tăng hiệu quả điều trị đặc biệt ở những trường hợp người bệnh tái phát bệnh hoặc bệnh tồn tại dai dẳng sau điều trị bằng các phương pháp khác.

2. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân chưa rõ ràng. Người ta chỉ đưa ra các giả thuyết sau đây:

2.1. Yếu tố nhiễm khuẩn

Các vi rút bao gồm: HIV (gây suy giảm miễn dịch ở người), Epstein-Barr vi rút (EBV), human T-leukemia/lymphoma vi rút-1 (HTLV-1) có khả năng làm bất tử tế bào lympho và gây ung thư hóa; human herpes vi rút 8 (HHV8) tác động lên quá trình chuyển dạng của tế bào lympho gây ra bệnh lý.

Các vi khuẩn: *Helicobacter Pylori* (HP), *Chlamydophila psittaci*, *Campylobacter jejuni*... gây phản ứng tăng sinh lympho, tạo điều kiện hình thành bệnh.

2.2. Yếu tố miễn dịch

Những người bị suy giảm miễn dịch tự nhiên (hội chứng Wiskott-Aldrich, SCID...) hoặc mắc phải (HIV/AIDS, nhiễm EBV, sau ghép tạng...) hoặc bệnh lý tự miễn có nguy cơ cao mắc bệnh.

2.3. Môi trường

Một số tác nhân như: thuốc trừ sâu, thuốc nhuộm tóc, dioxin, phóng xạ... được coi là bệnh nguyên NHL.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

- Hạch to (gặp >60% các trường hợp): hay gặp ở các vị trí cổ, thượng đòn, nách, bẹn. Hạch to trong ổ bụng thì đau bụng âm ỉ liên tục hoặc từng cơn, nếu hạch quá to có thể sờ thấy khối rắn chắc trong ổ bụng, biểu hiện ở gan lách thì có thể sờ thấy gan to hoặc lách to; nếu hạch to trong lồng ngực có thể tức ngực, ho, cổ bạnh to (phù áo khoác) do hạch chèn ép vào mạch máu. Hạch to thường không có biểu hiện đau, viêm.

- Biểu hiện u ngoài hạch: có thể xuất hiện từ đầu hoặc kết hợp thể tại hạch, các vị trí ngoài hạch như: vùng mũi họng (ngạt mũi, chảy máu mũi, amygdal sưng to, u ở thành họng, hốc mũi, vòm...); da (các ban sẩn, u ngoài da có thể gây sùi loét hoại tử, tổn thương lâu liền); đường tiêu hóa (đau bụng, rối loạn phân, triệu chứng bán tắc hay tắc ruột...). Bệnh có thể biểu hiện ở bất kỳ cơ quan, bộ phận trong cơ thể.

- Các triệu chứng toàn thân khác: sốt >38⁰C không rõ nguyên nhân; ra mồ hôi đêm; sút cân không rõ nguyên nhân, đây là các dấu hiệu có tiên lượng xấu.

- Khi bệnh ở giai đoạn tiến triển, có thể xuất hiện các triệu chứng chèn ép, xâm lấn của hạch, u như: lồi mắt; liệt mặt, tê, liệt tay chân, liệt do chèn ép tủy sống; tắc ruột, chảy máu đường tiêu hóa nếu u thuộc ống tiêu hóa...

3.2. Cận lâm sàng

a). *Chẩn đoán hình ảnh*

- Siêu âm: vùng cổ, nách, bẹn, ổ bụng... để phát hiện số lượng, vị trí, kích thước của hạch, u.

- Chụp X- quang tim phổi: hình ảnh trung thất rộng (hạch to trong trung thất).

- Chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ: lồng ngực, ổ bụng, sọ não, cột sống: đánh giá kích thước của u, hạch, vị trí, mức độ xâm lấn. Vị trí hay gặp: vùng cổ, trung thất, dọc động mạch chủ, mạc treo, sau phúc mạc, rốn gan..., u lách); Thể ngoài hạch: tùy vị trí u.

- Nội soi dạ dày, soi đại trực tràng: phát hiện các u lympho biểu hiện tại đường tiêu hóa. Thường gặp dạng u sùi và/hoặc có loét. Giúp sinh thiết u chẩn đoán mô bệnh học

- Chụp PET/CT: có giá trị cao để phát hiện các tổn thương hạch u. Đánh giá chính xác vị trí, kích thước của hạch, u, tổn thương di căn giúp xác định giai đoạn bệnh, theo dõi tiến triển, đánh giá đáp ứng điều trị, theo dõi tái phát.

b). Sinh thiết hạch, u làm xét nghiệm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch

Sinh thiết hạch, u để chẩn đoán xác định bệnh và phân loại dòng tế bào.

c). Tủy đồ và sinh thiết tủy xương

Xác định tình trạng xâm lấn của tế bào u vào tủy xương giúp phân loại giai đoạn và tiên lượng

d). Các xét nghiệm khác

- Xét nghiệm sinh hóa chất chỉ điểm u: men Lactate dehydro genase (LDH) máu tăng cao, beta2-microglobulin máu tăng có ý nghĩa tiên lượng bệnh xấu.

3.3. Chẩn đoán xác định

Dựa vào các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng để chẩn đoán, tuy nhiên bệnh được chẩn đoán xác định bằng kết quả mô bệnh học qua sinh thiết hạch, u.

3.4. Phân loại mô bệnh học

a. Phân loại theo bảng công thức thực hành WF (1982)

	Phân loại	Đặc điểm
Độ ác tính thấp	WF1	U lympho tế bào nhỏ
	WF2	Thể nang tế bào nhỏ, nhân chẻ
	WF3	Thể nang hỗn hợp tế bào nhỏ, nhân chẻ và tế bào lớn
Độ ác tính trung bình	WF4	Thể nang, ưu thế tế bào lớn
	WF5	Lan tỏa, tế bào nhỏ, nhân chẻ
	WF6	Lan tỏa, hỗn hợp tế bào lớn, nhỏ
Độ ác tính cao	WF7	Lan tỏa, tế bào lớn (nhân khía và không khía)
	WF8	Tế bào lớn, nguyên bào miễn dịch
	WF9	Lymphoblastic
	WF10	U lympho Burkitt's, tế bào nhỏ nhân không chẻ

b. Phân loại theo WHO 2001

Tế bào B	Tế bào T
<i>U lympho tế bào B tiền thân</i> U lympho/ lơ xê mi tiền B	<i>U lympho tế bào T/NK tiền thân</i> U lympho/ lơ xê mi tiền T U lympho tế bào nguyên bào NK
<i>Tế bào B trưởng thành</i> Lơ-xê-mi kinh dòng lympho (CLL)/ U lympho lympho bào nhỏ(SLL) U lympho lymphoplasmatic U lympho vùng rìa (hạch, lách) U lympho thể MALT U lympho tế bào áo nang U lympho thể nang (FL) U lympho lan tỏa, tế bào lớn (DLBCL) U lympho tế bào lớn, trung thất U lympho tế bào lớn, mạch máu U lympho tràn dịch nguyên phát U lympho Burkitt's	<i>Tế bào T/NK trưởng thành</i> U lympho NK/T ngoài hạch, thể mũi U lympho typ bệnh lý đường ruột U lympho tế bào T ở gan lách U lympho giống viêm mô mỡ dưới da U lympho nguyên bào miễn dịch mạch U lympho tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu U lympho tế bào lớn kém biệt hóa U lympho tế bào lớn kém biệt hóa, da nguyên phát U sùi dạng nấm Hội chứng Sezary/ Mycosis fungoides U lympho/ lơ xê mi tế bào T, người lớn.

3.5. Chẩn đoán phân biệt

Lao hạch, viêm hạch, ung thư di căn hạch...

4. ĐIỀU TRỊ U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN BẰNG KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG GẮN ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ ¹³¹I-Rituximab

4.1. Nguyên tắc chung

Điều trị bằng kháng thể đơn dòng gắn đồng vị phóng xạ là phương pháp điều trị phối hợp đồng thời 2 cơ chế tác động lên tổ chức u ác tính:

- Cơ chế tác động của kháng thể đơn dòng: gây chết tế bào theo chương trình, gây độc qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể, gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể, ức chế tăng sinh mạch, chẹn thụ thể...

- Năng lượng bức xạ của tia β có tác dụng làm:

+ Chết, phá hủy, ức chế, kìm hãm... cho các tế bào ác tính.

+ Xơ hóa, ức chế sự phát triển... các mạch máu trong khối u ác tính.

Như vậy, tế bào ung thư cùng lúc đồng thời bị tiêu diệt, ức chế... một cách chọn lọc bởi kháng thể đơn dòng và năng lượng của tia bức xạ nhưng cơ quan lành được bảo vệ tối đa.

4.2. Chỉ định

- Chẩn đoán xác định u lympho ác tính không Hodgkin bằng mô bệnh học, CD20 (+), bệnh tái phát hoặc tồn tại dai dẳng sau điều trị bằng hoá chất, miễn dịch.

- Chưa có xâm lấn tủy xương hoặc xâm lấn tủy xương dưới 25%.

4.3. Chống chỉ định

- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

- Dị ứng với iod, rituximab.

- Suy tủy xương nặng

4.4. Các bước tiến hành

- Chuẩn bị người bệnh:

+ Giải thích cho người bệnh hiểu rõ để có sự đồng ý của người bệnh hoặc người nhà, ký cam kết điều trị, phối hợp điều trị và thực hiện an toàn bức xạ.

+ Bảo vệ tuyến giáp: người bệnh uống dung dịch KI (Kaliiodua) 6mg/kg cân nặng 1 ngày trước ngày điều trị, sau đó liều 1mg/kg mỗi 4h trong 7 ngày tiếp; sau đó 1mg/kg/ngày liên tục 14 ngày sau đó.

- Cụ thể:

+ Truyền kháng thể đơn dòng rituximab không gắn đồng vị phóng xạ ^{131}I liều 375mg/m² cho người bệnh theo phác đồ.

+ Tiếp theo tiến hành truyền tĩnh mạch ^{131}I -Ritubximab 1-2 mCi/kg cho mỗi đợt, liều dùng phụ thuộc vào kết quả ghi hình miễn dịch phóng xạ.

+ Trong vòng 1 giờ sau khi truyền ^{131}I -Ritubximab tiến hành ghi hình miễn dịch phóng xạ. Liều hấp thụ toàn thân là 0,75 Gy.

+ Ghi hình lại vào ngày thứ 3 và ngày thứ 7.

+ Rituximab không gắn ^{131}I liều 375mg/m² tiếp tục được truyền tĩnh mạch vào tuần 3 và tuần 4.

- Theo dõi người bệnh và xử lý kịp thời các phản ứng không mong muốn nếu có.

- Đánh giá kết quả điều trị qua triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng.

4.5. Biến chứng và xử trí

- Giảm sinh máu: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu

Xử trí:

Thiếu máu: dùng thuốc kích thích tuỷ xương tạo hồng cầu Erythropoietin 2000UI /ngày/ tiêm dưới da, truyền khối hồng cầu khi lượng HBG <90g/l.

Hạ tiểu cầu: không có thuốc kích thích đặc hiệu dòng tiểu cầu, dùng Methylprednisolon 40-80 mg/ ngày/ tiêm hoặc truyền tĩnh mạch. Truyền khối tiểu cầu khi số lượng tiểu cầu <20 G/l có nguy cơ xuất huyết.

Hạ bạch cầu: dùng thuốc kích thích tuỷ xương tạo bạch cầu Filgrastim 300 mg tiêm dưới da/ ngày cho đến khi bạch cầu trung tính đạt ≥ 2 G/l. Truyền khối bạch cầu khi số lượng bạch cầu trung tính giảm <1,5 G/l, nguy cơ nhiễm trùng.

- Suy tuyến giáp trạng: dùng hormon tuyến giáp thay thế, thyroxin (T_4) 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cân nặng/ngày, uống hàng ngày.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân*. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa. (2012). *Nghiên cứu công nghệ kháng thể đơn dòng Rituximab gắn đồng vị phóng xạ ^{131}I dùng để điều trị u lympho các tính không Hodgkin*. Đề tài nghiên cứu khoa học cấp nhà nước.
3. Drew Provan, Charles R J Singer, Trevor Baglin, Inderjeet Dokal. (2007). *Oxford Handbook Hematology*. (2004). *Nuclear Medicine Therapy*.
4. Ell P.J., S.S. Gambir. (2004). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Churchill Livingstone.
5. Hans. Jyrgen Biersack Leonard. M. Freeman. (2007). *Clinical Nuclear Medicine*; Springer - Verlag Berlin Heidelberg.
6. Janet F. Eary, Winfried Brenner. (2007). *Nuclear Medicine Therapy*.

ĐIỀU TRỊ U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

BẰNG KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG GẮN ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ

(⁹⁰Y-Ibritumomab)

1. ĐẠI CƯƠNG

U lympho ác tính không Hodgkin (NHL: Non Hodgkin Lymphoma) là nhóm bệnh ác tính của tổ chức lympho, biểu hiện có thể tại hạch hoặc ngoài hạch. Việt Nam và nhiều nước khác trên thế giới, NHL đứng hàng thứ 5 về tỷ lệ mắc bệnh và thứ 6 về tỷ lệ tử vong sau ung thư phổi, vú, gan, dạ dày và ung thư đại trực tràng.

Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, phổ biến từ 45-55 tuổi. Trung bình 52 tuổi. Bệnh hiếm gặp ở trẻ em. Nam có tỷ lệ mắc bệnh nhiều hơn nữ.

2. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân sinh bệnh chưa được chứng minh một cách rõ ràng. Cho đến nay, người ta chỉ đưa ra các giả thuyết sau đây:

2.1 Yếu tố nhiễm khuẩn

Các vi rút bao gồm: HIV (vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người), Epstein-Barr vi rút (EBV), human T-leukemia/lymphoma vi rút-1 (HTLV-1) có khả năng làm bất tử tế bào lympho và gây ung thư hóa; human herpes vi rút 8 (HHV8) tác động lên quá trình chuyển dạng của tế bào lympho gây ra bệnh lý.

Các vi khuẩn: *Helicobacter Pylori* (HP), *Chlamydomphila psittaci*, *Campylobacter jejuni*... gây phản ứng tăng sinh lympho, tạo điều kiện hình thành bệnh.

2.2. Yếu tố miễn dịch

Những người bị suy giảm miễn dịch tự nhiên (hội chứng Wiskott-Aldrich, SCID...) hoặc mắc phải (HIV/AIDS, nhiễm EBV, sau ghép tạng...) hoặc bệnh lý tự miễn có nguy cơ cao mắc bệnh.

2.3. Môi trường

Một số tác nhân môi sinh như: thuốc trừ sâu, thuốc nhuộm tóc, dioxin, phóng xạ... được coi là nguyên nhân của u lympho ác tính. Sau vụ ném bom nguyên tử tại Hiroshima tại Nhật Bản hay sau vụ nổ nhà máy điện hạt nhân Chernobyl, tỷ lệ u lympho tăng cao.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

Dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trong đó tiêu chuẩn vàng là mô bệnh học qua sinh thiết hạch, hoặc sinh thiết tổn thương ngoài hạch.

a) Lâm sàng

- Hạch to (gặp ở 60-100% trường hợp): Là triệu chứng điển hình, có thể gặp ở các vị trí cổ, thượng đòn, nách, bẹn, ổ bụng, trung thất. Với tính chất hạch to, nhiều hạch nhưng không có biểu hiện đau, viêm.

- Biểu hiện u ngoài hạch: có thể nguyên phát hoặc gặp trong quá trình diễn biến bệnh. Vị trí tổn thương ngoài hạch có thể biểu hiện ở bất kỳ cơ quan nào như: vùng tai mũi họng (ngạt mũi, amydal sưng to, u ở thành họng...); da (ban sẩn, u ngoài da); mắt (lồi mắt, giảm thị lực); đường tiêu hóa (đau bụng, rối loạn phân...); thần kinh trung ương (đau đầu, buồn nôn, liệt vận động...).

- Biểu hiện toàn thân (hội chứng B): có 1 trong 3 dấu hiệu sau: Sốt > 38°C không rõ nguyên nhân; Ra mồ hôi đêm; Giảm cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng. Người bệnh có hội chứng B thì xếp vào nhóm có tiên lượng xấu.

- Khi bệnh ở giai đoạn tiến triển, có thể xuất hiện các biểu hiện chèn ép, xâm lấn của tổ chức lympho như: hội chứng trung thất (phù áo khoác, liệt thần kinh quặt ngược...); lồi mắt; tê, liệt vận động, liệt do chèn ép tủy sống; tắc ruột nếu u thuộc ống tiêu hóa...

b) Cận lâm sàng

Sinh thiết hạch hoặc tổ chức lympho xét nghiệm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch:

- Thẻ hạch: sinh thiết hạch để chẩn đoán thể bệnh từ WF1-WF10, xác định dòng tế bào lympho T hay B, dấu ấn CD20...

- Thẻ ngoài hạch: sinh thiết u, tùy vị trí u ngoài hạch có thể u ở hốc mũi, amydal, đường tiêu hoá, da, não...

Tủy đồ và sinh thiết tủy xương.

Xác định tình trạng xâm lấn của tế bào u vào tủy xương, hình ảnh thường gặp giảm sinh các dòng tế bào sinh hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, xuất hiện các tế bào non bất thường trong tủy.

Chẩn đoán hình ảnh

- Chụp CT, chụp MRI:

Thẻ hạch: hình ảnh hạch to, ngấm thuốc đối quang từ, vị trí hay gặp: vùng cổ, trung thất, dọc động mạch chủ, mạc treo, sau phúc mạc, rốn gan..., u lách.

Thẻ ngoài hạch: tùy vị trí u và hay gặp ở vùng vòm họng, hốc mũi (u thành họng, hốc mũi, amydal...), tại não (khối u não, ngấm thuốc đối quang từ mạnh,

có viền phù não xung quanh), hốc mắt (u thường ở vị trí hậu nhãn cầu, ngấm thuốc đối quang từ)...

-Siêu âm ổ bụng : hình ảnh hạch dọc động mạch chủ bụng, mạc treo, rốn gan, sau phúc mạc.

- Nội soi dạ dày, soi đại trực tràng: phát hiện các u lympho biểu hiện tại đường tiêu hóa với tính chất thường gặp dạng u sùi và/ hoặc có loét. Sinh thiết u chẩn đoán mô bệnh học.

- Chụp PET, PET/CT toàn thân với ¹⁸FDG: có độ nhạy và độ đặc hiệu cao để phát hiện các tổn thương hạch, u. Đánh giá chính xác vị trí, kích thước của hạch, u, tổn thương di căn giúp xác định chính xác giai đoạn bệnh, theo dõi tiến triển, đánh giá đáp ứng điều trị, giúp mô phỏng để lập kế hoạch xạ trị.

Các xét nghiệm khác

- Xét nghiệm sinh hóa chất chỉ điểm u : Lactate dehydro genase (LDH) máu tăng cao, beta 2-microglobulin máu tăng có tiên lượng bệnh xấu.

3.2. Chẩn đoán phân biệt

- Lao hạch, viêm hạch
- Bệnh Hodgkin
- Ung thư di căn hạch

3.3. Chẩn đoán mô bệnh học

- Thường phân loại theo bảng thực hành lâm sàng WF (Working Formulation) chia thành 10 thể bệnh từ WF1 đến WF10, với độ ác tính thấp (WF1, WF2, WF3); độ ác tính trung bình (WF4, WF5, WF6, WF7); độ ác tính cao (WF8, WF9, WF10).

- Phân loại theo WHO 2001: dựa vào mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phân thành các dòng tế bào B, T, NK.

Tế bào B	Tế bào T
<i>U lympho tế bào B tiền thân</i>	<i>U lympho tế bào T/NK tiền thân</i>
U lympho/lơ xê mi tiền B	U lympho/ lơ xê mi tiền T
	U lympho tế bào nguyên bào NK

Tế bào B trưởng thành	Tế bào T/NK trưởng thành
Lơ-xê-mi kinh dòng lympho (CLL)/ U lympho lympho bào nhỏ(SLL)	U lympho NK/T ngoài hạch, thể mũi
U lympho lymphoplasmatic	U lympho typ bệnh lý đường ruột
U lympho vùng rìa (hạch, lách)	U lympho tế bào T ở gan lách
U lympho thể MALT	U lympho giống viêm mô mỡ dưới da
U lympho tế bào áo nang	U lympho nguyên bào miễn dịch mạch
U lympho thể nang (FL)	U lympho tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu
U lympho lan tỏa, tế bào lớn (DLBCL)	U lympho tế bào lớn kém biệt hóa
U lympho tế bào lớn, trung thất	U lympho tế bào lớn kém biệt hóa, da nguyên phát
U lympho tế bào lớn, mạch máu	U sùi dạng nấm
U lympho tràn dịch nguyên phát	Hội chứng Sezary/ Mycosis fungoides
U lympho Burkitt's	U lympho/ lơ xê mi tế bào T, người lớn.

3.4. Chẩn đoán giai đoạn

Phân loại của Ann Arbor, UICC năm 1997

- Giai đoạn I: Tổn thương một vùng hạch duy nhất hoặc tổn thương khu trú ở một cơ quan hay một vị trí ngoài hạch duy nhất (I_E).

- Giai đoạn II: Tổn thương từ hai vùng hạch trở lên cùng một phía cơ hoành, hoặc tổn thương khu trú ở một cơ quan hay vị trí ngoài hạch (II_E) và một hay nhiều vùng hạch cùng một phía cơ hoành.

- Giai đoạn III: Tổn thương nhiều vùng hạch ở cả hai phía của cơ hoành, có thể đi kèm với tổn thương ở lách (III_S) hoặc ở một vị trí ngoài hạch (III_E) hoặc cả hai (III_{ES}).

- Giai đoạn IV: Tổn thương lan tràn nhiều ổ ở một hay nhiều cơ quan ngoài hạch có hoặc không có tổn thương hạch đi kèm, hoặc tổn thương ở một cơ quan ngoài hạch kèm với tổn thương hạch ở xa.

Ngoài ra còn chia thêm giai đoạn A và B

A : Không có triệu chứng toàn thân.

B: Có triệu chứng toàn thân

E: Tổn thương ngoài hạch.

S: Tổn thương ở lách

4. ĐIỀU TRỊ U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN BẰNG KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG GẮN ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ ⁹⁰Y - Ibritumomab

4.1. Nguyên tắc chung

Điều trị bằng kháng thể đơn dòng gắn đồng vị phóng xạ là phương pháp điều trị phối hợp đồng thời 2 cơ chế tác động lên tổ chức u ác tính:

- Cơ chế tác động của kháng thể đơn dòng: gây chết tế bào theo chương trình, gây độc qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể, gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể, ức chế tăng sinh mạch, chẹn thụ thể...

- Năng lượng bức xạ của tia β có tác dụng:

+ Phá hủy, ức chế, kìm hãm, làm chết các tế bào ác tính.

+ Xơ hóa, ức chế sự phát triển các mạch máu trong khối u ác tính.

Như vậy, tế bào ung thư cùng lúc bị tiêu diệt một cách chọn lọc bởi kháng thể đơn dòng và năng lượng của tia bức xạ nhưng cơ quan lành được bảo vệ tối đa.

4.2. Chỉ định

- Người bệnh có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin và có dấu ấn CD20 dương tính, độ ác tính thấp hoặc thể nang, bệnh tái phát hoặc tồn tại dai dẳng sau điều trị bằng hoá chất, miễn dịch...

- Người bệnh chưa có xâm lấn tủy xương hoặc xâm lấn tủy xương dưới 25%.

4.3. Chống chỉ định

- Người bệnh nữ có thai hoặc đang cho con bú

- Tiền sử dị ứng với thành phần của thuốc

- Suy tủy xương nặng

4.4. Các bước tiến hành

- Chuẩn bị người bệnh:

+ Cần giải thích cho người bệnh hiểu rõ để có sự đồng ý của người bệnh hoặc người nhà, ký cam kết điều trị, phối hợp điều trị.

+ Giải thích qui trình điều trị và cách thực hiện an toàn bức xạ.

- Cụ thể:

+ Ngày 1: Thực hiện truyền kháng thể đơn dòng rituximab không gắn phóng xạ, liều 250 mg/m² da, sau đó tiêm tĩnh mạch ¹¹¹In-Ibritumomab tiuxetan (180 MBq) trong 10 phút, tiến hành ghi hình miễn dịch phóng xạ 24 giờ và ngày 7 sau tiêm. Đánh giá phân bố liều làm cơ sở tính liều ⁹⁰Y-Ibritumomab cho người bệnh.

+ Ngày 8 hoặc ngày 9 truyền kháng thể đơn dòng Rituximab 250 mg/m² da, sau đó truyền tĩnh mạch chậm liều ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan đã chỉ định.

+ Liều ^{90}Y -Ibritumomab tiuxetan có thể được tính trung bình 0,3-0,4 mCi/kg trọng lượng cơ thể phụ thuộc vào số lượng tiểu cầu máu ngoại vi của người bệnh. Liều tối đa 32 mCi.

- Theo dõi người bệnh và xử lý kịp thời các phản ứng không mong muốn nếu có.

- Đánh giá kết quả điều trị qua triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng.

4.5. Biến chứng và xử trí

- Giảm sinh máu: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Xử trí:

Thiếu máu: dùng thuốc kích thích tuỷ xương tạo hồng cầu Erythropoietin 2000UI /ngày/ tiêm dưới da, truyền khối hồng cầu khi lượng HBG <90g/l.

Hạ tiểu cầu: không có thuốc kích thích đặc hiệu dòng tiểu cầu, dùng Methylprednisolon 40-80 mg/ ngày/ tiêm hoặc truyền tĩnh mạch. Truyền khối tiểu cầu khi số lượng tiểu cầu <20 G/l có nguy cơ xuất huyết.

Hạ bạch cầu: dùng thuốc kích thích tuỷ xương tạo bạch cầu Filgrastim 300 mg tiêm dưới da/ ngày cho đến khi bạch cầu trung tính đạt ≥ 2 G/l. Truyền khối bạch cầu khi số lượng bạch cầu trung tính giảm <1,5 G/l, nguy cơ nhiễm trùng.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa. (2012). *Y học hạt nhân* - sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa. (2012). *Nghiên cứu công nghệ kháng thể đơn dòng Rituximab gắn đồng vị phóng xạ ^{131}I dùng để điều trị u lympho các tính không Hodgkin*. Đề tài nghiên cứu khoa học cấp nhà nước.
3. Drew Provan, Charles R J Singer, Trevor Baglin, Inderjeet Dokal: *Oxford Handbook Hematology*. (2004).
4. Ell P.J., S.S. Gambir. (2004). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Churchill Livingstone.
5. Hans. Jyrgen Biersack Leonard. M. Freeman. (2007). *Clinical Nuclear Medicine*; Springer - Verlag Berlin Heidelberg.
6. Janet F. Eary, Winfried Brenner. (2007). *Nuclear Medicine Therapy*.