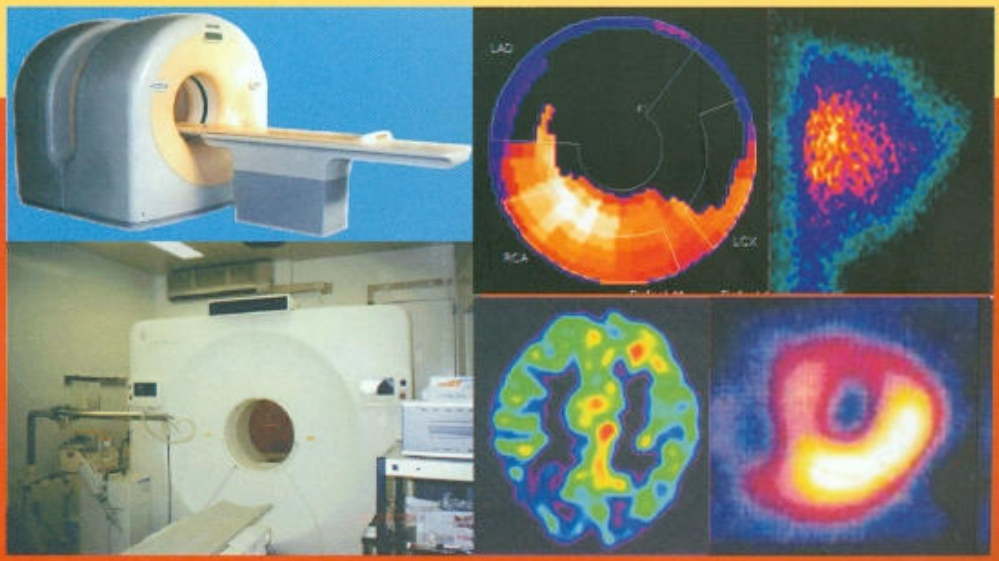
YH2.260

BỘ Y TẾ

Y HỌC HẠT NHÂN

SÁCH DÙNG ĐÀO TẠO BÁC SĨ ĐA KHOA

Chủ biên: PGS. TSKH. Phan Sỹ An



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Bộ môn Y học hạt nhân

Y học hạt nhân

Trường Đại học y hà nội
- 2005 -

CHỦ BIÊN

PGS. TSKH. Phan Sỹ An

Nhà giáo ưu tú

Tham gia biên soạn:

PGS. TSKH. Phan Sỹ An

PGS. TS. Trần Xuân Trường

PGS. TS. Mai Trọng Khoa

Ths. GVC. Nguyễn Đắc Nhật

Ths. GVC. Nguyễn Thị The

Ths. GV. Nguyễn Thành Chương

BS CK I.GV. Đào Thị Bích Thuỷ

TS. Trần Đình Hà (BV. Bạch Mai)

Thư ký biên soạn:

Ths. GVC. Nguyễn Thị The

Lời Giới thiệu

Nói tới năng lượng hạt nhân, tia phóng xạ, người ta thường hình dung ra các tổn thương ghê gớm do các quả bom nguyên tử và các sự cố như Trec-nô-bưn gây ra. Đúng là tác dụng của năng lượng hạt nhân rất lớn nhưng khoa học kỹ thuật ngày nay đã cho phép con người tận dụng được mặt tốt, khắc phục mặt xấu để đảm bảo an toàn và kiểm soát được các bức xạ hạt nhân, mang lại lợi ích cho con người: trong công nghiệp, thuỷ văn khí tượng, địa chất tài nguyên, nông nghiệp và nhất là trong y sinh học.

Bằng kỹ thuật đánh dấu phóng xạ với những liều lượng tuy rất nhỏ nhưng có thể ghi đo, theo dõi được các đồng vị phóng xạ đến tận cùng ở các mô và tế bào. Y học hạt nhân đã sáng tạo ra nhiều phương pháp thăm dò chức năng, định lượng và ghi hình rất hữu ích. Ghi hình phóng xạ đã có những bước tiến vượt bậc và mang lại giá trị chẩn đoán rất sớm bởi vì (khác hẳn các phương pháp ghi hình y học khác như X quang, siêu âm, cộng hưởng từ) ghi hình phóng xạ mang đến không chỉ những thông tin về cấu trúc, hình thái mà còn những thông tin về chức năng. Thật vậy, các dược chất phóng xạ được hấp phụ vào các mô, tạng để ghi hình đã tập trung vào đó theo các cơ chế về hoạt động chức năng, chuyển hoá. Ta biết rằng các thay đổi chức năng thường xảy ra sớm hơn các thay đổi về cấu trúc. Vì vậy ngày nay các kỹ thuật SPECT, PET hay hệ liên kết SPECT/CT và PET/CT đã trở thành nhu cầu rất bức thiết cho các cơ sở lâm sàng hiện đại.

Các kỹ thuật điều trị bằng các nguồn phóng xạ hở cũng đang phát huy nhiều hiệu quả, mang lại nhiều lợi ích thiết thực cho bệnh nhân.

Chính vì vậy, môn YHHN được đưa vào giảng dạy ở bậc đại học và trên đại học ở các trường đại học trên thế giới. ở nước ta, do các khó khăn khách quan và chủ quan, chuyên ngành này chưa phát triển đồng đều và sâu rộng theo yêu cầu. Tuy nhiên, đã từ lâu nó là môn học chính thức trong chương trình đại học và sau đại học của Trường Đại học Y Hà Nội.

Biên soạn giáo trình "Y học hạt nhân" lần này, chúng tôi muốn đạt mục tiêu là làm cho sinh viên y khoa có được:

- Hiểu biết nội dung cơ bản của YHHN.
- Nắm vững nguyên lý và ưu điểm của một số phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ RIA, IRMA và ứng dụng của chúng.
- Hiểu kỹ cơ chế, nguyên lý và ưu điểm chẩn đoán YHHN thường dùng.
- Biết cách sử dụng các kỹ thuật YHHN thích hợp trong công tác NCKH chuyên ngành của mình.
- Nắm vững cơ chế, nguyên lý và khả năng ứng dụng một số phương pháp điều trị phổ biến bằng YHHN.
- Hiểu biết nguyên lý, cơ chế, các biện pháp kiểm soát an toàn bức xạ.

Từ đó họ cũng học hỏi được một số kỹ năng cần thiết:

- Biết chỉ định đúng và chống chỉ định làm xét nghiệm in vitro, in vivo, điều trị bằng kỹ thuật YHHN đối với một số bệnh thường gặp.
- Phân tích, đánh giá đúng kết quả xét nghiệm YHHN đối với chẩn đoán, theo dõi sau điều trị một số bệnh thông thường.

- Biết xây dựng mô hình nghiên cứu với việc sử dụng các kỹ thuật YHHN thích hợp để giải quyết các vấn đề chuyên môn của ngành mình.
- Biết phòng tránh, giữ vệ sinh an toàn phóng xạ cho bản thân, đồng nghiệp, bệnh nhân và môi trường đối với bức xạ ion hoá.

Hơn thế nữa, chúng tôi hi vọng sau khi học xong, các bác sỹ đa khoa tương lai sẽ có một thái độ:

- Trân trọng, yêu thích môn YHHN.
- Có thái độ và hành vi đúng đắn khi làm việc tiếp xúc với các nguồn phóng xạ.
- Có thể tiếp tục tự học thêm YHHN và biết cách tìm đến YHHN trong NCKH khi cần thiết.
- Giải thích cho bệnh nhân và mọi người những kiến thức về YHHN cơ bản khi họ đề cập đến.

Do thời lượng có hạn, nội dung lại phong phú nên chúng tôi chỉ lựa chọn những vấn đề cơ bản nhất của YHHN. Để hiểu được thấu đáo, các sinh viên cần ôn tập lại một số kiến thức vật lý hạt nhân ở các chương trình trước đây và tham khảo một số tài liệu liên quan.

Chúng tôi chân thành cảm ơn sự góp ý của các đồng nghiệp để cuốn sách giáo khoa được hoàn thiện hơn.

Hà nội*, tháng 4 năm 2005*

Trưởng Bộ môn
Y học hạt nhân
Kiêm Trưởng
Bộ môn Y vật lý

Trường Đại học Y Hà Nội
PGS.
TSKH. Phan Sỹ An

CHƯƠNG I:

MỞ ĐẦU

MUC TIÊU:

1. *Nêu được định nghĩa, nội dung chủ yếu của chuyên ngành y học hạt nhân.*
2. *Biết được những ưu điểm chính của 2 kỹ thuật đánh dấu phóng xạ và chiếu xạ mà một bác sĩ đa khoa cần biết để vận dụng khi cần thiết.*

1. Định nghĩa và lịch sử phát triển

1.1. Định nghĩa

Việc ứng dụng bức xạ ion hóa vào y sinh học đã có từ lâu nhưng thuật ngữ y học hạt nhân (Nuclear Medicine) mới được Marshall Brucer ở Oak Ridge (Mỹ) lần đầu tiên dùng đến vào năm 1951 và sau đó chính thức viết trong tạp chí Quang tuyến và Radium trị liệu của Mỹ (The American Journal of Roentgenology and Radium Therapy). Ngày nay người ta định nghĩa y học hạt nhân (YHHN) là một chuyên ngành mới của y học bao gồm việc sử dụng các đồng vị phóng xạ (ĐVPX), chủ yếu là các nguồn phóng xạ hở để chẩn đoán, điều trị bệnh và nghiên cứu y học.

Việc ứng dụng các đồng vị phóng xạ này chủ yếu dựa theo hai kỹ thuật cơ bản: kỹ thuật đánh dấu phóng xạ hay chỉ điểm phóng xạ (Radioactive Indicator, Radiotracer) và dùng bức xạ phát ra từ các ĐVPX để tạo ra các hiệu ứng sinh học mong muốn trên tổ chức sống.

1.2. Lịch sử phát triển

Sự ra đời và phát triển của YHHN gắn liền với thành tựu và tiến bộ khoa học trong nhiều lĩnh vực, đặc biệt là của vật lý hạt nhân, kỹ thuật điện tử, tin học và hóa dược phóng xạ. Điểm qua các mốc lịch sử đó ta thấy:

- Năm 1896, Becquerel đã phát minh ra hiện tượng phóng xạ qua việc phát hiện bức xạ từ quặng Uran. Tiếp theo là các phát minh trong lĩnh vực vật lý hạt nhân của ông bà Marie và Pierre Curie và nhiều nhà khoa học khác.
- Một mốc quan trọng trong kỹ thuật đánh dấu phóng xạ là năm 1913, George Hevesy bằng thực nghiệm trong hóa học đã dùng một ĐVPX để theo dõi phản ứng. Từ đó có nguyên lý Hevesy: ***sự chuyển hóa của các đồng vị của một nguyên tố trong tổ chức sinh học là giống nhau.***
- Năm 1934 được đánh giá như một mốc lịch sử của vật lý hạt nhân và YHHN. Năm đó 2 nhà bác học Irena và Frederick Curie bằng thực nghiệm dùng hạt α bắn phá vào hạt nhân nguyên tử nhôm, lần đầu tiên tạo ra ĐVPX nhân tạo ^{30}P và hạt nơtron :

$$_{13}Al^{27} + _{2}He^{4} \rightarrow _{15}P^{30} + _{0}N^{1}$$

Với hạt nơtron, đã có được nhiều tiến bộ trong xây dựng các máy gia tốc, một phương tiện hiện nay có ý nghĩa to lớn trong việc điều trị ung thư và sản xuất các đồng vị phóng xạ ngắn ngày.

- Thành tích to lớn có ảnh hưởng trong sử dụng ĐVPX vào chẩn đoán bệnh là việc tìm ra đồng vị phóng xạ ^{99m}Tc từ ^{99}Mo của Segre và Seaborg (1938). Tuy vậy mãi 25 năm sau, tức là vào năm 1963 người ta mới hiểu hết giá trị của phát minh đó.
- Năm 1941 lần đầu tiên Hamilton dùng ^{131}I để điều trị bệnh của tuyến giáp, mở đầu việc sử dụng rộng rãi các ĐVPX nhân tạo vào điều trị bệnh.

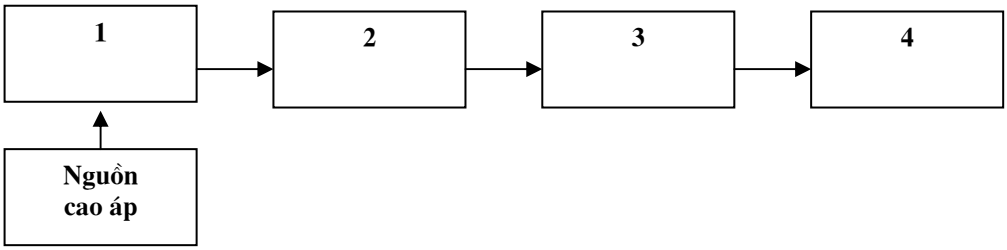
- Các kỹ thuật ghi đo cũng đã được phát triển dựa vào các thành tựu về vật lý, cơ học và điện tử. Các máy đếm xung, ghi dòng, phân tích biên độ, các loại đầu đếm Geiger Muller (G.M) đến các đầu đếm nhấp nháy, máy đếm toàn thân ngày càng được cải tiến và hoàn thiện.

Đầu tiên YHHN chỉ có các hợp chất vô cơ để sử dụng. Sự tiến bộ của các kỹ thuật sinh hóa, hóa dược làm xuất hiện nhiều khả năng gắn các ĐVPX vào các hợp chất hữu cơ phức tạp, kể cả các kỹ thuật sinh tổng hợp (Biosynthesis). Ngày nay chúng ta đã có rất nhiều các hợp chất hữu cơ với các ĐVPX mong muốn để ghi hình và điều trị kể cả các enzym, các kháng nguyên, các kháng thể phức tạp...

Việc thể hiện bằng hình ảnh (ghi hình phóng xạ) bằng bức xạ phát ra từ các mô, phủ tạng và tổn thương trong cơ thể bệnh nhân để đánh giá sự phân bố các dược chất phóng xạ (DCPX) cũng ngày càng tốt hơn nhờ vào các tiến bộ cơ học và điện tử, tin học.

2. Hệ ghi đo phóng xạ và thể hiện kết quả trong y học

Để chẩn đoán và điều trị bệnh cần phải ghi đo bức xạ. Một hệ ghi đo bình thường cần có các bộ phận như sau:



Hình 1.1: Hệ ghi đo phóng xạ
1) Đầu đếm; 2) Bộ phận khuếch đại; 3) Phân tích phổ và lọc xung;
4) Bộ phận thể hiện kết quả: xung, đồ thị, hình ảnh.

2.1. Đầu dò (Detector)

Đây là bộ phận đầu tiên của hệ ghi đo. Tuỳ loại tia và năng lượng của nó, đặc điểm của đối tượng được đánh dấu và mục đích yêu cầu chẩn đoán mà ta lựa chọn đầu đếm cho thích hợp. Nếu tia beta có năng lượng mạnh hơn hoặc nếu là tia gamma, có thể dùng ống đếm G.M làm đầu đếm. Đầu đếm này thấy ở các thiết bị cảnh báo hoặc rà ô nhiễm phóng xạ. Các ống đếm tỷ lệ, các buồng ion hoá cũng thường được dùng như một Detector để tạo nên liều lượng kế. Hiện nay trong lâm sàng, hầu hết các thiết bị chẩn đoán đều có các đầu đếm bằng tinh thể phát quang rắn INa(Tl). Tinh thể đó có thể có đường kính nhỏ như máy đo độ tập trung iốt tuyến giáp, hình giếng trong các liều kế hoặc máy đếm xung riêng rẽ hay trong máy đếm tự động các mẫu của xét nghiệm RIA và IRMA. Đầu đếm cũng có thể là một tinh thể nhấp nháy lớn có đường kính hàng chục cm hoặc được ghép nối lại để có đường kính đến 40 ÷ 60 cm trong các máy ghi hình phóng xạ .

2.2. Nguồn cao áp (Hight voltage)

Các đầu đếm hoạt động dưới một điện thế nhất định. Đa số đầu đếm cần đến nguồn cao áp và được gọi là nguồn nuôi. Điện thế hoạt động của chúng có khi lên đến hàng nghìn vôn. Vì vậy trong hệ ghi đo cần có bộ phận để tăng điện thế từ nguồn điện lưới lên đến điện thế hoạt động xác định riêng cho mỗi loại đầu đếm.

2.3. Bao định hướng (Collimators)

Gắn liền với đầu dò là hệ thống bao định hướng. Có thể coi nó như một phần không thể thiếu được của đầu dò. Mục đích của bao định hướng là chọn lựa tia, chỉ cho một số tia từ nguồn xạ lọt qua trường nhìn của bao vào đầu dò và ngăn các tia yếu hơn hoặc lệch hướng (tia thứ cấp) bằng cách hấp thụ chúng. Nhờ vậy hiệu suất đo, độ phân giải của hình ảnh thu được sẽ tốt hơn và xác định rõ trường nhìn của đầu dò. Do vậy nó đặc biệt quan trọng trong ghi đo in vivo. Tuỳ thuộc năng lượng bức xạ và độ sâu đối tượng quan tâm (tổn thương bệnh lí) mà lựa chọn bao định hướng. Hình dạng có thể là cửa sổ tròn, sáu cạnh hoặc vuông. Chiều dày của vách ngăn phụ thuộc vào năng lượng bức xạ γ cần định hướng để đo. Vách ngăn rất mỏng thích hợp cho đo các bức xạ có năng lượng thấp của ^{125}I, ^{197}Hg, ^{99m}Tc. Góc nghiêng của vách ngăn với bề mặt tinh thể của đầu dò được làm theo chiều dài của tiêu cự. Bao định hướng được cấu tạo tuỳ thuộc vào từng máy. Hầu hết các phép đo phóng xạ đếu cần đến bao định hướng nhưng đặc biệt quan trọng trong ghi hình phóng xạ. Có 4 loại bao định hướng :

- Loại một lỗ, hình chóp cụt (loe tròn) dùng trong các nghiệm pháp thăm dò chức năng.
- Loại nhiều lỗ tròn chụm dần (hội tụ), thường dùng trong ghi hình vạch thẳng.
- Loại nhiều lỗ tròn thẳng (song song) hoặc loe dùng cho Gamma Camera.
- Loại đặc biệt, có chóp nhọn một lỗ tròn, gọi là "pinhole" .

Việc chọn bao định hướng phụ thuộc vào mức năng lượng của các photon sẽ đo ghi và tuỳ thuộc vào từng máy. Bao định hướng thường làm bằng chì vì ngăn tia tốt và dễ dát mỏng, dễ đúc khuôn. Chúng được gọi tên theo số cửa sổ: một cửa hay nhiều cửa. Độ nhạy chúng khác nhau. Độ phân giải tương đối của chúng cũng cao thấp khác nhau. Mức năng lượng thích hợp với chúng được quy định là cao, trung bình và thấp. Khoảng cách tiêu cự thường là 3 ÷ 5 inches. Góc nghiêng của vách ngăn với bề mặt tinh thể của đầu dò phụ thuộc chiều dài của tiêu cự.

2.4. Bộ phận khuếch đại (Amplifier)

Xung điện được tạo ra qua đầu đếm thường rất bé, khó ghi nhận. Do vậy cần phải khuếch đại chúng. Có thể có nhiều tầng khuếch đại và cũng có nhiều kỹ thuật để khuếch đại. Nhờ các tiến bộ về điện tử học, các kỹ thuật khuếch đại bằng đèn điện tử thông thường ngày nay đã được thay thế bằng các bóng bán dẫn và các kỹ thuật vi mạch có nhiều ưu điểm hơn. Bộ phận khuếch đại này không những làm tăng điện thế và biên độ của xung mà còn làm biến đổi hình dạng xung cho sắc nét để dễ ghi đo hơn.

2.5. Máy phân tích phổ năng lượng bức xạ (Spectrometer)

Chùm bức xạ phát ra từ nguồn phóng xạ thường bao gồm nhiều tia với những năng lượng khác nhau. Mỗi một ĐVPX có một phổ xác định với những đặc điểm của giải năng lượng, đỉnh (peak) của phổ. Một thiết bị đặc biệt để phân biệt năng lượng tia beta hoặc gamma và xác định phổ của chùm tia được gọi là máy phân tích phổ. Nhờ máy phân tích phổ chúng ta có thể xác định được đồng vị qua dạng phổ năng lượng.

Kèm theo máy phân tích phổ có thể có bộ phận chọn xung trong hệ ghi đo. Bộ chọn xung (dyscriminator) là thiết bị điện tử để cho những xung điện có biên độ nhất định lọt qua và đi vào bộ phận đếm. Tùy yêu cầu có thể chúng ta chỉ chọn những xung có biên độ nhất định, không quá lớn và không quá bé. Vì vậy có thể xác định ngưỡng trên hoặc ngưỡng dưới của biên độ xung. Trong các máy đếm xung thông thường người ta chỉ sử dụng một ngưỡng dưới nghĩa là cắt bỏ những xung quá yếu có biên độ quá thấp. Giá trị ngưỡng này phải lựa chọn tuỳ theo năng lượng phát ra của từng ĐVPX.

2.6. Thể hiện kết quả

2.6.1. Đếm xung:

Yêu cầu lâm sàng trong YHHN rất phong phú. Để ghi đo hoạt độ phóng xạ trong phần tủa (B) và phần tự do (F) khác nhau trong định lượng RIA, người ta đo các ống nghiệm và kết quả được thể hiện bằng số xung (imp/min). Những mẫu bệnh phẩm trong nghiên cứu huyết học, hấp thu qua đường ruột, chuyển hoá các chất trong cơ thể cũng thường được đo bằng xung.

Trong môi trường xung quanh chúng ta bao giờ cũng có một số bức xạ nhất định đang tồn tại. Chúng tác động vào các hệ ghi đo và tạo nên một số xung nhất định được gọi là phóng xạ nền (phông). Hoạt độ phóng xạ nền đó cao thấp tuỳ nơi, tuỳ lúc và tuỳ thuộc loại bức xạ. Cần lựa chọn thời gian đo thích hợp tuỳ theo độ lớn của phông so với hoạt độ phóng xạ có trong mẫu để đạt độ tin cậy và độ chính xác nhất định của phép ghi đo.

Vì vậy phải xử lý số liệu đo theo thuật toán thống kê. Những máy móc hiện đại có thể kèm theo những chương trình phần mềm chuyên dụng để xử lý tự động. Có thể xác định thời gian cần đo hoặc dung lượng xung tối đa muốn có rồi máy tự động dừng lại khi đạt yêu cầu. Máy đếm xung rất cần trong các Labo nghiên cứu và mong muốn độ chính xác cao với hàng loạt các ĐVPX khác nhau. Kỹ thuật đếm xung có thể áp dụng cho cả tia beta và tia gamma. Nó thường được dùng trong các kỹ thuật in vitro, nghĩa là đo các mẫu bệnh phẩm.

2.6.2. Đo dòng trung bình:

Bức xạ tác dụng vào vật chất gây nên các phản ứng tại đó mà trước hết là kích thích hoặc ion hoá vật chất. Tuỳ theo cấu trúc của đầu đếm mà tác dụng đó tạo ra xung điện và đếm xung như vừa nêu ở trên. Cũng có thể tạo ra thiết bị để ghi tổng cộng hiệu quả các tác dụng. Nếu tính theo một đơn vị thời gian đó là đo dòng trung bình. Ví dụ điển hình của kỹ thuật đo này là thiết bị ion hoá các chất khí. Khi có bức xạ tác dụng vào không khí, các phân tử khí bị ion hoá tạo ra các cặp ion âm và dương. Dưới tác động của điện trường trong buồng, các ion đó dịch chuyển về 2 cực. Tại cực chúng trung hoà bớt điện tích của 2 điện cực và gây nên sự sụt giảm điện thế. Đo độ giảm điện thế hay đo cường độ dòng điện của các ion chuyển dịch chính là đo liều lượng phóng xạ. Vì vậy chúng ta gọi đó là đo tốc độ đếm trung bình hay đo cường độ dòng điện trung bình (dòng trung bình).

Để ghi đo dòng trung bình thường có một bộ phận tích phân (ratemeter). Mỗi ratemeter có một hằng số thời gian nhất định tùy thuộc giá trị điện dung của tụ điện C và điện trở R trong đó. Kết quả dòng trung bình đo được thể hiện trên một đồng hồ chia độ với kim chỉ thị. Giá trị đọc được là giá trị về liều lượng chùm tia. Nếu nó được tiếp nối với bộ phận vẽ đồ thị trên giấy, trên màn hình thì chúng ta có đồ thị. Nếu không có thiết bị vẽ đồ thị, ta có thể đo bằng kim chỉ thị tại từng điểm riêng biệt hoặc tại một vị trí nhất định trên cơ thể nhưng theo những mốc thời gian (thời điểm) khác nhau. Từ đó kết nối các kết quả thu được để có đồ thị biểu diễn sự biến đổi hoạt độ theo không gian (vị trí) hoặc thời gian. Chính vì thế kỹ thuật đo dòng trung bình có ích lợi nhiều trong việc theo dõi sự biến đổi hoạt độ phóng xạ theo thời gian hoặc không gian. Các máy đo đồ thị phóng xạ của thận, tim v.v... được cấu tạo theo kỹ thuật này.

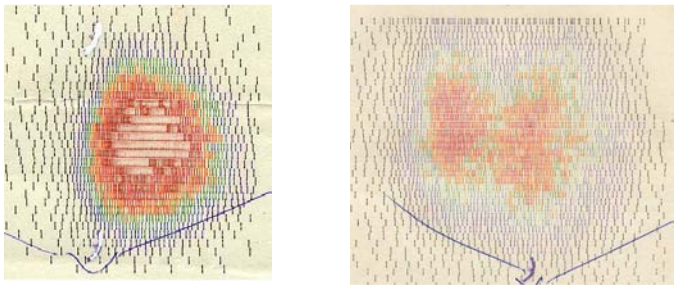
Kỹ thuật đo dòng trung bình thường được áp dụng đối với tia gamma, có khả năng đâm xuyên lớn. Vì vậy thiết bị này được dùng trong các nghiệm pháp thăm dò in vivo, tức là đánh dấu phóng xạ bằng cách đưa vào trong cơ thể và khi đo ta đặt đầu đếm từ bên ngoài cơ thể.

2.6.3. Đo toàn thân (Whole body counting):

Trong YHHN và an toàn bức xạ, nhiều lúc cần biết hoạt độ phóng xạ chứa đựng trong toàn cơ thể, chứ không phải chỉ riêng một mô hay phủ tạng. Đó là các trường hợp sau:
- Theo dõi sự biến đổi hoạt độ phóng xạ sau khi được đưa vào cơ thể. Thông tin đó có thể giúp để tính toán sự hấp thu và sự đào thải của hợp chất đánh dấu. Thiết bị này vừa chính xác vừa đỡ phiền hà hơn cách đo hoạt độ phóng xạ ở nước tiểu, phân, mồ hôi thải ra và các mẫu bệnh phẩm như máu, huyết tương, xương v.v...
- Theo dõi liều điều trị thực tế đang tồn tại trong cơ thể sau khi nhận liều.
- Xác định liều nhiễm phóng xạ vào bên trong cơ thể qua các đường khác nhau (ống tiêu hoá, hô hấp, da...).
- Xác định một số yếu tố cần thiết với độ chính xác cao như thuốc, vitamin, protein, các chất điện giải trao đổi (exchangeable) và đặc biệt là hàm lượng Kali trong toàn cơ thể.

Năm 1956, Marinelli lần đầu tiên đã tạo ra máy đo toàn thân bằng cách ghép nhiều đầu đếm lại với nhau. Chúng được kết nối với nhau và sắp xếp sao cho trường nhìn khắp toàn cơ thể và có khoảng cách tương đương nhau. Để đạt được độ chính xác cao, các Detector phải đặt trong một phòng có hoạt độ nền thấp (che chắn kỹ). Độ nhạy của máy phụ thuộc vào tinh thể, độ cao của phông, sự đồng nhất của các tín hiệu từ các đầu đếm khác nhau. Do đó có nhiều loại máy đo toàn thân với các độ nhạy khác nhau.

Hình 1.2: Nhân độc tự trị trước và sau điều trị.
Xạ hình thu được trên cùng một bệnh nhân bằng máy quét thẳng tại bệnh viện Bạch Mai.



2.6.4. Ghi hình:

Ghi hình là một cách thể hiện kết quả ghi đo phóng xạ. Các xung điện thu nhận từ bức xạ được các bộ phận điện tử, quang học, cơ học biến thành các tín hiệu đặc biệt. Từ các tín hiệu đó ta thu được bản đồ phân bố mật độ bức xạ tức là sự phân bố đồng thời DCPX theo không gian của mô, cơ quan khảo sát hay toàn cơ thể. Vai trò và ứng dụng kỹ thuật ghi hình trong y học sẽ được đề cập kỹ ở các phần sau.

3. Các kỹ thuật cơ bản trong áp dụng đvpx vào yhhn

3.1. Kỹ thuật đánh dấu phóng xạ

Cho đến nay việc ứng dụng ĐVPX vào chẩn đoán và điều trị đã khá phát triển, bao gồm nhiều kỹ thuật. ứng dụng rộng rãi nhất vẫn là kỹ thuật đánh dấu phóng xạ. Kỹ thuật này dựa vào những đặc điểm sau đây:
- Đồng vị phóng xạ và đồng vị bền chịu mọi quá trình sinh lý và sinh hóa như nhau trong tổ chức sống. Nói một cách khác là tổ chức sống từ mức độ phân tử đến toàn cơ thể hay cả quần thể nhiều vi sinh vật cũng không phân biệt được đồng vị bền và ĐVPX trong hoạt động sinh học của mình.
- Khối lượng các chất đánh dấu thường rất nhỏ và không gây nên một ảnh hưởng nào đến hoạt động của tổ chức sống.
- Các kỹ thuật áp dụng trong YHHN thường là không gây thương tổn (Non-invasive) bởi vì cao nhất cũng chỉ là thủ thuật tiêm tĩnh mạch.

- Liều chiếu xạ cho bệnh nhân thường là nhỏ hơn hoặc bằng của nghiệm pháp tương đương khi dùng tia X. Hơn thế nữa với một liều chiếu nhất định từ ĐVPX chúng ta có thể khảo sát hoặc ghi hình nhiều lần trong khi dùng tia X liều xạ sẽ tăng lên theo số lần chiếu chụp. Chất đánh dấu (Tracer) lý tưởng nhất cần có các đặc điểm sau:

+ Có tính chất hoàn toàn giống như đối tượng cần khảo sát.

+ Chất đánh dấu được hấp thụ hoàn toàn, nhanh chóng và chỉ riêng ngay tại cơ quan, mô cần khảo sát (Target Organ).

+ Nồng độ ít thay đổi tại chỗ trong suốt quá trình khảo sát.

+ Sau khi khảo sát xong, nhanh chóng và hoàn toàn được đào thải ra khỏi cơ thể.

+ Bức xạ phát ra (loại tia, năng lượng tia) từ chất đánh dấu dễ dàng ghi đo được bằng các phương tiện sẵn có .

+ Tạo ra liều hấp thụ thấp nhất.

Phải hiểu sự đánh dấu ở đây tuy giống nhau về nguyên lý nhưng khác nhau về mục đích so với sự đánh dấu trong sản xuất DCPX. Đánh dấu trong ghi hình là đưa DCPX vào tận các phần tử của tế bào, mô, tạng, hệ thống hoặc toàn bộ cơ thể sinh vật.

3.2. Kỹ thuật dùng nguồn chiếu xạ để chẩn đoán và điều trị

3.2.1.Chiếu xạ để tạo ra các phản ứng hạt nhân thích hợp:

Cũng có thể coi kỹ thuật định lượng kích hoạt bằng nơtron (Neutron Activization Analysis) là một kỹ thuật YHHN bởi vì bằng kỹ thuật đó chúng ta có thể định lượng các yếu tố vi, đa lượng trong các mẫu sinh học (máu, da, tóc...) để chẩn đoán bệnh. Nguyên lý của kỹ thuật này là có thể biến một đồng vị bền thành ĐVPX bằng cách bắn các nơtron thích hợp vào hạt nhân của đồng vị bền. Người ta xác định hàm lượng đồng vị bền bằng cách đo đếm phóng xạ phát ra từ ĐVPX mới được tạo ra sau khi chiếu nơtron:

Ví dụ: ^{55} Mn (n, γ) ^{56} Mn

^{16} O (n, P) ^{16} N

trong đó: ^{55} Mn, ^{16} O là những đồng vị bền (đồng vị mẹ), ^{56} Mn và ^{16} N là những ĐVPX (đồng vị con).

Tất nhiên hoạt độ phóng xạ thu được phụ thuộc nhiều yếu tố như:

- Nồng độ của đồng vị mẹ có trong mẫu.
- Thông lượng và đặc điểm của chùm nơtron. Che chắn bức xạ nơtron rất phức tạp vì dải năng lượng của nó rất rộng, có khả năng đâm xuyên lớn và gây hiệu ứng sinh học cao.
- Tiết diện của hiệu ứng.
- Thời gian chiếu.

Khi chiếu nơtron vào mẫu có thể xảy ra nhiều loại phản ứng và có nhiều ĐVPX con được tạo ra. Vì vậy cần phải phân tách, tinh sạch bằng các kỹ thuật hóa học và vật lý khác nhau. Tuy vậy nó cho phép xác định rất chính xác những yếu tố vi lượng trong cơ thể như: Fe, Sc, Zn, Rb, Mn, Cr, Co, Cu, Cs, K, Th, Au, Mg, Na, Br, As, I... hoặc những yếu tố đa lượng như C, O, N, Ca...

3.2.2. Chiếu xạ để điều trị:

Từ lâu người ta đã thấy rõ tác dụng diệt tế bào của bức xạ ion hóa và sử dụng nó trong nhiều phân ngành khác nhau của sinh học và y học (diệt khuẩn và diệt tế bào bệnh). Với những hiểu biết ngày càng sâu sắc về cơ chế truyền năng lượng, cơ chế diệt bào, các đặc điểm vật lý của bức xạ, các yếu tố ảnh hưởng của môi trường (nhiệt độ, nồng độ ôxy...) ngày càng có nhiều cải tiến về kỹ thuật xạ trị. Đây là sử dụng tác dụng sinh học các bức xạ ion hóa lên các mầm bệnh, tế bào bệnh. Nội dung này đã làm cho

YHHN như một khoa lâm sàng, bởi vì có thể có bệnh nhân điều trị ngoại trú nhưng hầu hết đòi hỏi giường bệnh nội trú cho bệnh nhân. Nó cũng tạo ra những lợi ích thiết thực và luôn luôn đổi mới trong y học .

4. Nội dung của y học hạt nhân

Từ hai kỹ thuật đánh dấu và chiếu xạ dùng trong YHHN, có 4 nội dung lớn sau đây:

4.1. Thăm dò chức năng tế bào, mô, cơ quan hay hệ thống trong cơ thể

bao gồm cả:

- Chức năng hấp thụ, chuyển hóa, đào thải...
- Động học của các quá trình như hệ tuần hoàn, tiết niệu.
- Hàm lượng và nồng độ của các yếu tố thành phần, các hợp chất sinh học trong một đối tượng khảo sát nào đó như hàm lượng các chất điện giải, nồng độ các enzym, các hormon, thể tích các dịch trong cơ thể, thể tích máu, thể tích hồng cầu... hoặc nồng độ các dược chất đưa vào trong máu, trong mô.

Từ các giá trị và nồng độ đó ta có thể đánh giá được các chức năng cơ bản của tổ chức sống. Các giá trị thu được có thể là các đồ thị, biểu đồ, số xung hoặc giá trị tuyệt đối của hàm lượng. Để thu được các nồng độ đó có thể đo từng mẫu ở từng thời điểm khác nhau, đếm xung hoặc đo hoạt độ tổng cộng; có thể đo ở mẫu rời (in vitro) hoặc đo ngay trên cơ thể bệnh nhân (in vivo), có thể bằng những phép so sánh đối chiếu hoặc xác định giá trị tuyệt đối từ các mẫu đo.

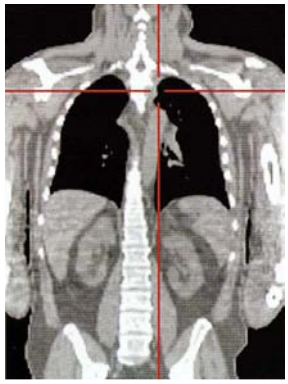
4.2. Ghi hình phóng xạ

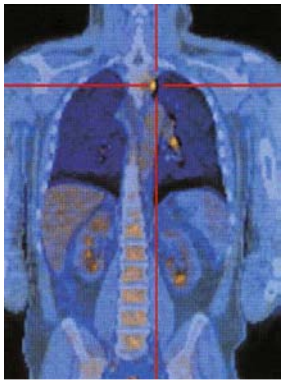
Ghi hình phóng xạ đã có những bước tiến dài:

- Khởi đầu là ghi lại bằng hình ảnh sự phân bố phóng xạ tại tuyến giáp hoặc lớp cắt của nó bằng kỹ thuật tự chụp hình phóng xạ (Autoradiography). Về sau kỹ thuật này phát triển đến mức có thể theo dõi sự nắm bắt phóng xạ của các tế bào trên các tiêu bản mô học và vì vậy được chia ra chụp hình vĩ mô và vi mô (Microautoradiography và Macroautoradiography).
- Tiếp theo là các máy móc và kỹ thuật ghi hình tĩnh, động và cắt lớp.

Muốn ghi hình phóng xạ khâu đầu tiên là phải đánh dấu các đối tượng ghi hình (mô, cơ quan, hệ thống...) bằng các DCPX thích hợp. Các hợp chất thích hợp có thể nhanh chóng tập trung về các đối tượng ghi hình, lưu lại đó đủ lâu để ghi hình, không gây phản ứng phụ và tạo ra được một tỷ số chênh lệch cao về mức độ phóng xạ giữa tổ chức đích và tổ chức xung quanh hoặc toàn cơ thể.

Sau đây là các đặc điểm cần lưu ý của ĐVPX dùng để ghi hình :





Hình 1.3:
Hình chụp PET *Hình chụp CT - Scanner* *Hình chụp PET + CT*

- Phát ra bức xạ gamma với năng lượng thích hợp. Với các đầu dò nhấp nháy thì năng lượng tốt nhất là 100 ÷ 300 KeV.
- Tốt nhất là không phát ra bức xạ beta và tuyệt đối không phát ra bức xạ alpha. Các bức xạ đó không giúp ích gì cho ghi hình với các đầu dò in vivo mà có thể làm cho liều hấp thụ tăng lên.
- Có thời gian bán rã sinh học ($T_{1/2}$) đủ để ghi hình và theo dõi mà không gây nên liều chiếu cao và khó khăn trong xử lý chất thải.
- Không độc, có độ sạch cao.
- Liên kết phóng xạ và hoá họcvững bền trong cấu trúc phân tử của dược chất được sử dụng.
- Dễ được cung cấp và giá rẻ. Ta biết rằng thông thường các ĐVPX được sản xuất từ lò phản ứng rẻ hơn các ĐVPX được sản xuất bằng Cyclotron.

4.3. Định lượng bằng kỹ thuật RIA và IRMA

Hình 1.4: Một số thiết bị ghi đo theo phương pháp RIA và IRMA tại BV Bạch mai.

Kỹ thuật này cũng là để đánh giá và thăm dò chức năng của các tuyến nội tiết, mô hay phủ tạng và sự biến đổi của một số chất như chất chỉ điểm ung thư (tumor marker) chẳng hạn. Tuy vậy do cơ sở khoa học của kỹ thuật và khả năng ứng dụng rộng rãi của nó trong chẩn đoán và nghiên cứu của kỹ thuật này, người ta đặt riêng thành một nội dung của YHHN. Ngày nay nhiều cơ sở y học và khoa học có thể chỉ xây dựng riêng Labo RIA và IRMA để phục vụ cho công việc của mình.

4.4. Điều trị bằng bức xạ ion hóa

Một ứng dụng nữa trong YHHN là tác dụng sinh học của tia phóng xạ khi được hấp thụ vào tổ chức sinh học. Chúng bao gồm:

4.4.1. Điều trị chiếu ngoài (Teletherapy):

Với việc sử dụng các tia X, tia gamma cứng và cả các máy gia tốc để diệt các tế bào ung thư.

4.4.2. Điều trị áp sát (Brachytherapy):

Bao gồm cả lưỡi dao gamma (Gamma Knife), các nguồn kín (kim, hạt...) và tấm áp (Applicator) phủ nguồn hở với các ĐVPX phát ra beta cứng hoặc gamma mềm. Nó bao gồm cả kỹ thuật đơn giản để điều trị bệnh ngoài da hoặc kỹ thuật phức tạp như đưa cả nguồn ^{90}Y vào khối u tuyến yên hay kết hợp với phẫu thuật để đưa các nguồn xạ kín vào tận các hốc tự nhiên.

Kỹ thuật điều trị áp sát đã được cải tiến rất nhiều làm xuất hiện các phương pháp mới như điều trị nạp nguồn sau (After Loading Therapy), lập kế hoạch điều trị theo kích thước khối u (Dimentional Treatment Planing) hoặc dùng thiết bị đắt tiền (Gamma Knife) để chữa các bệnh về mạch máu trong hộp sọ.

Ngoài các ĐVPX cổ điển như ^{222}Ra, ^{60}Co, ^{90}Y ngày nay người ta còn dùng nhiều ĐVPX mới trong điều trị áp sát như Palludium - 107, Samarium - 145, Americum-241, Yterbrium - 169.

4.4.3. Điều trị bằng các nguồn hở (Curietherapy):

Đây thực sự là một bước tiến dài và làm thay đổi về bản chất kỹ thuật xạ trị. Dựa vào các hoạt động chuyển hóa bình thường (tế bào tuyến giáp hấp thụ iốt) hoặc thay đổi bệnh lý (khối ung thư hấp thụ những phân tử hữu cơ đặc hiệu), người ta cho các nguồn hở phóng xạ vào đến các tổ chức đích (target tissue) bị bệnh để điều trị. Các ĐVPX còn được đưa vào các tổ chức đích nhờ vào quá trình cơ học như đưa vào khí phế quản và phổi nhờ sự thông khí (ventilation), vào dạ dày (nhờ động tác nuốt), vào các tế bào máu (nhờ tuần hoàn máu)...

Bằng các nguồn phóng xạ hở thích hợp ngày nay chúng ta có thể điều trị được một số bệnh tuyến giáp, bệnh máu, cơ xương khớp, tắc mạch vành và nhiều bệnh ung thư cùng di căn của nó. Đây là sử dụng tác dụng sinh học các bức xạ ion hóa lên các mầm bệnh, tế bào bệnh.

5. Vai trò YHHN trong các chuyên khoa khác

Với 4 nội dung chủ yếu đã nêu ở trên, kỹ thuật YHHN có thể đóng góp vào chẩn đoán và điều trị của hầu hết các chuyên khoa của y học. Tuy nhiên nó phát huy mạnh mẽ vai trò của mình trong chẩn đoán bệnh do rối loạn chức năng, thay đổi trên hình ảnh ghi được và trong điều trị của các chuyên khoa sau đây:

- Nội tiết, đặc biệt là tuyến giáp.
- Tim mạch, nhất là chẩn đoán sớm thiếu máu cơ tim từ khi đang là tạm thời và cục bộ.
- Ung thư học.
- Hoạt động chức năng và động học của hệ tiết niệu.
- Tiêu hoá: Các bệnh rối loạn về hấp thụ và các khối u.
- Các bệnh máu và hệ thống tạo máu.
- Thần kinh và tâm thần.

Ngoài các bệnh về mạch máu, chấn thương và khối u trong não bộ, kỹ thuật ghi hình PET cho phép đánh giá hoạt động của các tế bào thần kinh thông qua việc đánh giá khả năng sử dụng Glucoza (dùng DCPX 18-FDG) của các tế bào đó.

Vì vậy các bài giảng về YHHN có thể phân chia theo các hệ thống đó.

6. Tình hình y học hạt nhân ở nước ta và trên thế giới

Bức xạ gamma và tia X đã được ứng dụng vào ngành y tế nước ta từ lâu khi hình thành ngành quang tuyến y học và thành lập viện Radium ở Hà Nội. Các nguồn đồng vị phóng xạ hở được đưa vào sử dụng ở nước ta từ những năm 1970 với các cơ sở ở Hà

Nội và Sài Gòn cũ. Từ đó đến nay chuyên ngành YHHN được phát triển khá nhanh. Cho đến nay nước ta có hơn 20 cơ sở YHHN với các quy mô khác nhau. Tuy chưa được trang bị đầy đủ nhưng họ đã góp phần chẩn đoán cho hàng chục ngàn bệnh nhân và điều trị cho hàng ngàn bệnh nhân trong một năm. Hiện có hơn 10 cơ sở trong cả nước dùng các nguồn phóng xạ hở và hàng chục cơ sở khác dùng nguồn phóng xạ kín trong điều trị. Chúng ta có Hội chuyên khoa YHHN kết hợp với Hội chẩn đoán hình ảnh y học.

Trên thế giới mức độ phát triển của YHHN các nước tuỳ thuộc vào trang bị ghi đo phóng xạ, khả năng cung cấp DCPX và cán bộ chuyên môn. Trong chẩn đoán, việc ghi hình phát triển mạnh, định lượng miễn dịch phóng xạ phát huy rộng rãi. Ngày nay việc phát triển điều trị ung thư không thể không sử dụng bức xạ ion hóa. Tuy nhiên trình độ phát triển chuyên ngành YHHN các nước rất khác nhau:

- Mức độ cao ở các nước tiên tiến.
- Mức độ trung bình ở các nước đang phát triển.
- Mức độ thấp hoặc chưa sử dụng các nguồn phóng xạ hở ở các nước nghèo và khó khăn.

Tuy vậy tình hình đó sẽ thay đổi nhanh chóng theo sự phát triển của kinh tế và khoa học kỹ thuật ở từng nước.

Việc sử dụng bức xạ ion hóa luôn luôn cần phải gắn liền với an toàn bức xạ (ATBX). Mục đích của công tác ATBX là để không gây nên những bệnh tật, thương tổn hoặc giảm sức khoẻ cho bệnh nhân, nhân viên sử dụng bức xạ, dân cư và môi trường. Phải đảm bảo không xảy ra các sự cố trước mắt và lâu dài. Từ đó đòi hỏi có các quy định pháp lý, các quy chế làm việc chặt chẽ và cụ thể. Con người cần được đào tạo để có các kiến thức cần thiết không những cho nghiệp vụ chuyên môn mà cả về ATBX. Cơ sở vật chất và trong thiết bị chuyên dùng của YHHN, phương tiện đảm bảo ATBX cũng có những đòi hỏi riêng biệt.

Nếu tuân thủ tốt công việc an toàn và kiểm soát bức xạ, với những tiến bộ không ngừng của khoa học và kỹ thuật, chuyên ngành YHHN sẽ ngày càng phát triển và đóng góp lớn cho việc nâng cao và bảo vệ sức khoẻ con người

6.1. Các phương hướng phát triển chính của YHHN hiện nay

* Ghi hình phóng xạ:
- Planar Gamma Camera
- SPECT
- PET
- CT scanner của tia X kết hợp với PET, SPECT trên cùng một máy.

* Thăm dò chức năng (ghi đo in vivo).

* Định lượng bằng kỹ thuật RIA và IRMA (ghi đo in vitro).

* Điều trị :
- Các bệnh tuyến giáp.
- Ung thư và di căn.
- Bệnh xương khớp.
- Một số bệnh tim mạch.

6.2. Đặc điểm tình hình Y học hạt nhân Việt nam hiện nay

1. Có vai trò và hoạt động tốt ở một số bệnh viện lớn.
2. Có một đội ngũ cán bộ chuyên khoa tuy chưa nhiều.
3. Trang bị chưa đồng bộ và còn nghèo.
4. Dược chất phóng xạ phải nhập là chủ yếu.
5. Kiểm chuẩn, sửa chữa, sản xuất trang thiết bị còn yếu.

CÂU HỎI ÔN TẬP:

1. Y học hạt nhân là gì ? Nêu vai trò và giá trị của nó trong y sinh học ?
2. Một hệ ghi đo phóng xạ trong YHHN có những bộ phận gì ? Nêu công dụng của các bộ phận đó ?
3. Nêu ý nghĩa của kết quả đo hoạt độ phóng xạ bằng xung ? Cho ví dụ.
4. Nêu ý nghĩa của các đồ thị phóng xạ ghi đo trong lâm sàng ?
5. Tại sao cần ghi đo phóng xạ toàn thân ?
6. Hai kỹ thuật cơ bản của y học hạt nhân áp dụng trong lâm sàng là gì ? Cho ví dụ.
7. Các chất đánh dấu có những đặc điểm gì ? Vì sao cần có các đặc điểm đó ?
8. Định lượng kích hoạt nơtron là gì ? Người ta thường áp dụng kỹ thuật đó để định lượng gì ?
9. Các nội dung chính của chuyên khoa y học hạt nhân ?
10. Mối liên quan của y học hạt nhân và các chuyên khoa khác của y học ?

CHƯƠNG 2:
GHI ĐO PHÓNG XẠ TRONG Y HỌC HẠT NHÂN

MỤC TIÊU:

1. *Hiểu được nguyên lý cấu tạo và hoạt động một số loại đầu dò phóng xạ.*
2. *Vẽ và hiểu sơ đồ cấu tạo một hệ ghi đo phóng xạ trong y học hạt nhân, các bộ phận chính và công dụng của chúng.*
3. *Phân biệt được 4 loại máy ghi hình phóng xạ và nguyên lý hoạt động của chúng: vạch thẳng, Gamma Camera, SPECT và PET.*

1. Nguyên lý và các thiết bị ghi đo bức xạ ion hóa

Cơ sở của việc ghi đo bức xạ ion hoá là các phản ứng hoá học hoặc hiệu ứng vật lí của sự tương tác giữa bức xạ và vật chất hấp thụ. Về phương diện vật lí, khi khảo sát hệ ghi đo, người ta lưu ý 3 yếu tố sau đây:
- Dạng của vật chất hấp thụ (đặc, lỏng, khí).
- Bản chất của các hiệu ứng vật lí: kích thích hay ion hoá.
- Cách thể hiện kết quả ghi đo, nếu là xung điện thì biên độ xung là cố định hay tỉ lệ với năng lượng hấp thụ được.

Dưới tác dụng của tia phóng xạ, các nguyên tử và phân tử của vật chất bị kích thích và ion hoá, từ đó gây ra các hiệu ứng khác nhau. Mức độ các hiệu ứng đó xảy ra tuỳ thuộc vào bản chất và năng lượng chùm tia. Vì vậy chúng ta có thể dựa vào các hiệu ứng đó để ghi và đo bức xạ ion hoá.

1.1. Ghi đo phóng xạ dựa vào sự biến đổi hoá học và tạo quang ảnh trên phim

Đặc tính của một số hoá chất bị biến đổi khi chịu tác dụng của bức xạ ion hoá. Hiện tượng đó ngày nay ít được áp dụng vì kém nhạy ngoại trừ việc áp dụng rộng rãi các phim ảnh để ghi đo phóng xạ. Tia phóng xạ gây các biến đổi ở tinh thể muối Halogen bạc trong nhũ tương. Cấu tạo của phim và nhũ tương ảnh bao gồm các tinh thể muối Halogen bạc phân bố đều trong nhũ tương. Độ nhạy của phim phụ thuộc vào mật độ và kích thước của tinh thể muối và bề dày của nhũ tương

Khi tia phóng xạ tương tác vào nhũ tương, các điện tử có thể bị bứt ra khỏi nguyên tử cấu tạo. Các điện tử này có xu hướng tập trung về một điểm trong mạng tinh thể muối bạc. Sau đó các ion Ag^+ cũng bị lôi cuốn về các điểm này và nhận các điện tử để trở thành nguyên tử bạc Ag. Số lượng nguyên tử Ag trong điểm đó phụ thuộc vào số điện tử có mặt tức là phụ thuộc vào cường độ chùm tia. Sau khi tráng rửa, có thể quan sát được quá trình đó bằng các dụng cụ đo mật độ quang học. Ngày nay người ta dùng các loại phim và nhũ tương trong công việc đo liều hấp thụ cá nhân bằng test - phim, trong kĩ thuật phóng xạ tự chụp (autoradiography), ghi hình phóng xạ v.v...

1.2. Ghi đo dựa vào hiện tượng nhiệt huỳnh quang và đặc tính của chất bán dẫn

Một số chất như Liti Florid (LiF), Canci Sunfat ($CaSO_4$), Canci Florid (CaF_2) hoạt hoá bằng Mn, Liti Borat có cấu trúc đặc biệt trong mạng tinh thể. Chúng sẽ trở thành trung tâm phát huỳnh quang dưới tác dụng của bức xạ ion hoá khi được kích thích bằng nhiệt. Cường độ chùm photon huỳnh quang đó tỷ lệ với liều bức xạ được hấp thụ. Đó là nguyên lý của kỹ thuật ghi đo nhiệt huỳnh quang (TLD).

Tính chất đặc biệt của một số chất bán dẫn là tạo ra miền điện kép ở bề mặt tiếp xúc giữa 2 tấm bán dẫn p và n, nghĩa là có 1 cực dương và 1 cực âm. Do vậy khi môi trường giữa 2 tấm đó có tia phóng xạ đi qua sẽ gây ra một dòng các ion chuyển dịch về 2 bản đó như trong buồng ion hoá. Do đó có thể ghi đo được chùm tia phóng xạ. Đầu đếm bán dẫn có độ phân giải cao, tiêu thụ năng lượng ít và có thể tạo ra các đầu dò rất nhỏ để đưa vào bên trong cơ thể.

1.3. Ghi đo dựa vào sự ion hoá các chất khí

Đây là kĩ thuật ghi đo quan trọng nhất. Có các loại thiết bị sau đây:

- Buồng ion hoá dùng để đo liều cá nhân, chuẩn liều (Calibrator) và báo hiệu phóng xạ (Laboratory Monitor).
- ống đếm tỉ lệ.
- ống đếm Geiger - Muller (G.M).

Sau đây là một vài dung cụ ghi đo phóng xạ thường dùng:

1.3.1. Buồng ion hoá:

Các buồng ion hoá đều có cấu tạo như trong hình 2.1b. Điện thế được cung cấp bằng pin, acquy hoặc điện lưới. Trong bình chứa không khí khô ở áp suất bình thường. Buồng ion hoá thường được dùng để đo liều lượng bằng các tĩnh điện kế có bảng thể hiện kết quả là R/h hoặc mR/s. Mỗi loại buồng ion hoá có thể đo được một phạm vi liều lượng khác nhau và được chế tạo với nhiều dạng khác nhau: loại lớn đặt ở phòng thí nghiệm, loại xách tay đi dã ngoại, loại bút cài để đo liều cá nhân v.v...

Một dụng cụ đo quan trọng thuộc loại này là buồng chuẩn liều (Dose Calibrator). Đó là một buồng ion hoá có điện kế chính xác và một bộ phận chứa đựng các ống nghiệm cần xác định liều lượng phóng xạ.

1.3.2. ống đếm tỉ lệ:

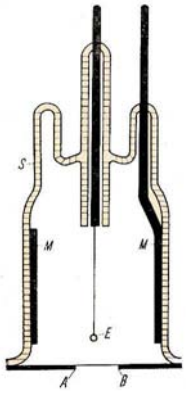
Cấu tạo của ống đếm tỉ lệ như hình 2.2. Có rất nhiều loại ống đếm tỉ lệ và thường được dùng để đo các tia alpha và beta. Độ lớn của xung tỉ lệ với năng lượng và mật độ bức xạ tới. Loại đơn giản nhất gồm một vỏ bằng thuỷ tinh, ở giữa có một sợi dây bằng vonfram làm cực dương, một lớp kim loại tráng mặt trong ống làm cực âm. Sau khi rút hết không khí bên trong ống, người ta nạp khí metan (CH_4) với áp suất khoảng 10 mmHg. ống đếm tỉ lệ để đo nơtron chậm thường nạp khí BF_3. Khi nơtron va chạm với nguyên tử Bor sẽ gây ra phản ứng sau:

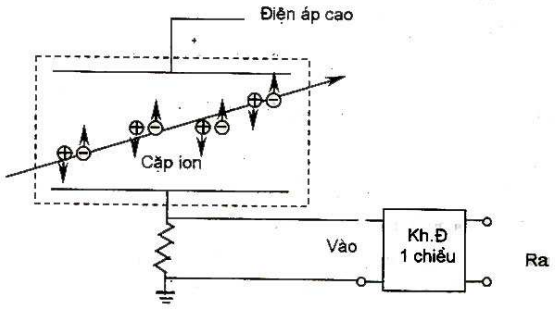
$$^{10}B + n \text{ — } ^{7}Li + \alpha$$

Hạt alpha đó sẽ gây ra sự ion hoá để ghi đo được.

1.3.3. ống đếm G.M:

<u>*Hình 2.1a:*</u>
Ống đếm G.M
M: cực âm;
E: cực dương
S:thành thuỷ tinh
AB: cửa sổ mỏng





<u>*Hình 2.1b*</u>*: Buồng ion hoá*

ống đếm G.M là dụng cụ ghi đo phóng xạ được sử dụng rất rộng rãi. Có nhiều loại ống đếm G.M với công dụng và tính chất khác nhau nhưng nguyên tắc làm việc đều giống nhau. Có hai loại thông dụng là ống đếm khí hữu cơ và ống đếm khí Halogen.

a) ống đếm khí hữu cơ:

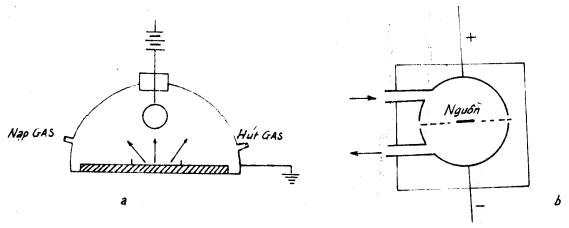
Vỏ ngoài ống đếm hữu cơ thường bằng thuỷ tinh, hình chuông, đường kính khoảng 20 mm. Chính giữa có một cực dương làm bằng sợi Vonfram rất mảnh với đường kính khoảng 0,1mm. Cực âm là một lá đồng cuộn ở trong lòng ống thủy tinh nối với một sợi Vonfram ra ngoài. Đáy ống làm bằng lá mica mỏng thường được gọi là cửa sổ để cho các bức xạ beta yếu có thể lọt qua. Sau khi hút hết không khí bên trong, người ta nạp các khí hữu cơ (hơi rượu Etylic, Benzen, Isopentan v.v...) với áp suất khoảng 1 mmHg và khí trơ (thường là Argon) áp suất khoảng 9 mmHg.

Các khí Halogen như Brom, Clo v.v... được bơm vào trong ống thay cho khí hữu cơ ở loại trên. Loại ống đếm Halogen để đo tia beta và gamma.

b) ống đếm Halogen: Cực dương của ống đếm G.M loại Halogen ở giữa cũng là sợi dây Vonfram. Cực âm là một ống thép không gỉ cuộn bên trong hoặc dùng kĩ thuật phun muối $SnCl_2$ vào mặt trong ống. Các khí hữu cơ hoặc Halogen có tác dụng hấp thụ bớt năng lượng được sản sinh ra trong quá trình ion hoá để dập tắt nó, tạo ra các xung điện ngắn.

Một yếu tố quan trọng của ống đếm G.M là thời gian chết. Thời gian giữa 2 lần ống đếm có thể ghi nhận được gọi là thời gian chết của ống đếm. Nó có ý nghĩa là lúc này nếu có một tia khác lọt vào ống đếm thì sẽ không ghi nhận được. Độ dài của nó khoảng 100 ÷ 300 μs đối với ống đếm G.M.

Hình2.2: Ống đếm tỷ lệ



Một đặc trưng nữa của ống đếm G.M là hiệu suất đếm. Đó là xác suất để một bức xạ lọt và ống có thể được ghi nhận. Hiệu suất đối với tia beta là 100% nhưng với tia gamma chỉ khoảng 1%. Sở dĩ thế vì sự ion hoá trực tiếp các phân tử khí của tia gamma rất nhỏ.

1.4. Ghi đo phóng xạ dựa vào đặc tính phát quang của tinh thể và dung dịch

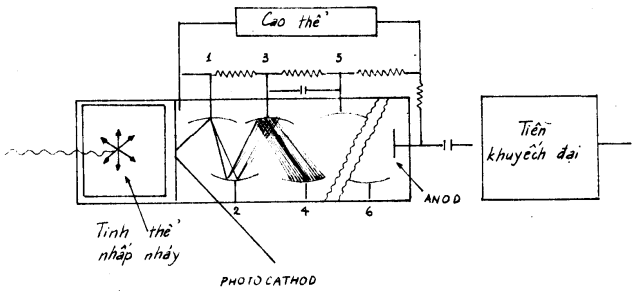
Khi hấp thụ năng lượng từ chùm tia phóng xạ, một số tinh thể có khả năng phát quang. Mật độ và năng lượng bức xạ phát ra phụ thuộc vào năng lượng hấp thụ được. Do vậy có thể đo được năng lượng chùm tia đã truyền cho tinh thể bằng cách đo năng lượng chùm tia thứ phát từ tinh thể đó.

Hiện nay tinh thể có đặc tính phát quang thường dùng là:

- Tinh thể muối ZnS phát quang dưới tác dụng của tia X, tia gamma.
- Tinh thể Antraxen phát quang khi hấp thụ năng lượng từ chùm tia beta.
- Dung dịch hỗn hợp PPO (2,5 diphenil oxazol) và POPOP (2,5 phenyloxazol- benzen) hoà tan trong dung môi toluen hay dioxan, phát quang khi hấp thụ năng lượng yếu của các tia beta phát ra từ ^{3}H và ^{14}C. Dung dịch này là thành phần chính của kĩ thuật ghi đo đặc biệt gọi là kĩ thuật nhấp nháy lỏng, thường dùng trong các nghiên cứu y sinh học.
- Tinh thể Iodua Natri (NaI) trong đó có trộn lẫn một lượng nhỏ Tali (Tl) hoặc tinh thể KI(Tl), CsI(Tl), LiI v.v... có khả năng phát ra một photon thứ cấp (phát quang) khi có

bức xạ gamma tác dụng vào được dùng trong các thiết bị dựa vào đặc tính phát quang đặc biệt là ống đếm nhấp nháy.

Quan trọng nhất trong loại này là tinh thể muối NaI được hoạt hoá bằng Tl, phát quang dưới tác dụng của tia gamma. Các tinh thể này thường được dùng để tạo ra đầu dò. Số lượng các photon phát quang (thứ cấp) đó tỉ lệ với năng lượng các tinh thể nhấp nháy hấp thụ được từ tia tới. Trung bình cứ 30 ÷ 50 eV năng lượng hấp thụ được sẽ tạo ra một photon phát quang thứ cấp. Như vậy, một tia gamma có năng lượng khoảng 0,5 MeV được hấp thụ sẽ tạo ra khoảng 10^4 photon thứ cấp trong tinh thể. Vì năng lượng của chùm tia phát quang rất yếu nên phải được khuyếch đại bằng các ống nhân quang. Nếu các photon huỳnh quang đó được tiếp xúc với bản photocatod thì sẽ tạo ra một chùm các điện tử (Hình 2.3). Bộ phận tiếp theo của đầu đếm nhấp nháy là ống nhân quang. ống nhân quang được cấu tạo bởi nhiều bản điện cực có điện thế tăng dần để khuếch đại từng bước vận tốc của chùm điện tử phát ra từ photocatot. Một ống nhân quang có 10 ÷ 14 đôi điện cực, có thể khuếch đại vận tốc điện tử lên 10^6 đến 10^9 lần. Tuy vậy đó vẫn chỉ là những xung điện yếu cần phải khuếch đại nữa mới ghi đo được.



Hình 2.3: Ống nhân quang điện tử (MPT)

Đầu dò nhấp nháy không những ghi đo được cường độ bức xạ mà còn cho phép ghi đo được phổ năng lượng của chất phóng xạ. Muốn đo phổ năng lượng cần có thêm máy phân tích biên độ. Đầu dò nhấp nháy dùng tinh thể vô cơ NaI (Tl) ngày nay được dùng rất phổ biến và đạt được hiệu suất đo 20% ÷ 30% đối với tia gamma và 100% với các hạt vi mô. Thời gian chết của chúng cũng rất ngắn (khoảng vài μs). Kĩ thuật ghi đo bằng tinh thể phát quang có hiệu suất lớn, nên ngày càng được sử dụng rất rộng rãi. Với các kĩ thuật hiện đại, người ta có thể tạo được các tinh thể nhấp nháy có kích thước lớn và những hình dạng thích hợp. Từ đó có thể tạo ra các máy móc ghi đo hiện đại sử dụng cho các mục đích khoa học khác nhau. Trong y sinh học có các máy đo bức xạ phát ra từ trong cơ thể, từ toàn thân, từ các phủ tạng sâu kể cả ghi hình hoặc từ các mẫu bệnh phẩm.Trong y học có các loại máy ghi đo như sau:

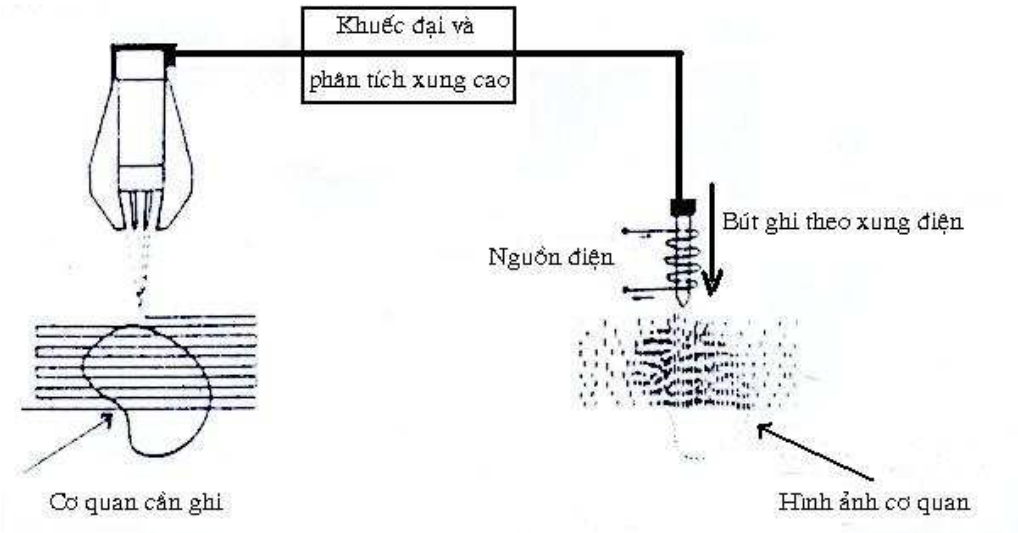
- Máy ghi đo đối với tia beta, gamma các mẫu bệnh phẩm trong các xét nghiệm in vitro. Có thể đo riêng lẻ, chuyển mẫu bằng tay hoặc chuyển mẫu tự động, hàng loạt.
- Hệ ghi đo tĩnh hay động học hoạt độ phóng xạ trong phép đo in vivo để thăm dò chức năng.
- Hệ ghi đo chuyên dụng đối với tia gamma trong lâm sàng và nghiên cứu.
- Máy xạ hình vạch thẳng (Scintigraphe).
- Gamma Camera để ghi đo sự phân bố tĩnh hoặc biến đổi động hoạt độ phóng xạ tại một mô tạng cụ thể.
- Gamma Camera toàn thân, chuyên biệt.
- Máy chụp cắt lớp bằng đơn quang tử (Single Photon Emision Computered Tomography: SPECT) và chụp cắt lớp bằng Positron (Positron Emission Tomography: PET).

2. Các loại máy và kỹ thuật ghi hình

Ghi hình là một cách thể hiện kết quả ghi đo phóng xạ. Các xung điện thu nhận từ bức xạ được các bộ phận điện tử, quang học, cơ học biến thành các tín hiệu đặc biệt. Từ các tín hiệu đó ta thu được bản đồ phân bố mật độ bức xạ tức là sự phân bố DCPX theo không gian của mô, cơ quan khảo sát hay toàn cơ thể.

Việc thể hiện bằng hình ảnh (ghi hình) bức xạ phát ra từ các mô, phủ tạng và tổn thương trong cơ thể bệnh nhân ngày càng tốt hơn nhờ vào các tiến bộ cơ học và điện tử, tin học. Ghi hình phóng xạ là áp dụng kỹ thuật đánh dấu, do đó cần phải có các DCPX thích hợp để đánh dấu các mô tạng trước khi ghi hình. Có các loại máy ghi hình sau đây:

2.1. Ghi hình nhấp nháy bằng máy vạch thẳng (Scintilation Rectilinear Scanner)



<u>Hình 2.4</u>: Máy xạ hình vạch thẳng (Rectilinear Scanner) với Collimator hội tụ và bộ bút ghi theo tín hiệu xung điện tỷ lệ với hoạt độ phóng xạ trên cơ quan cần ghi, kích thước hình theo tỷ lệ 1:1.

Năm 1951, lần đầu tiên B. Cassen đã chế tạo ra máy ghi hình cơ học (Rectilinear Scintigraphe). Trong YHHN thường dùng các loại máy quét thẳng theo chiều từ trên xuống, trái sang phải và ngược lại. Người ta đã dùng các cách thể hiện trên giấy, trên phim sự phân bố phóng xạ bằng mật độ nét gạch, con số, màu sắc hoặc độ sáng tối khác nhau. Loại này có khả năng phân giải tốt đối với việc ghi hình những cơ quan nhỏ nhưng bị hạn chế khi dùng cho các cơ quan lớn. Tuyến giáp đã được ghi hình đầu tiên bằng máy này. Nowell đã thiết kế một loại máy có đầu dò với tinh thể nhấp nháy làm bằng NaI(Tl) có kích thước lớn từ 3,5 ÷ 8 inches và chiều dày 1 inch (hình 2.4). Độ phân giải tại tiêu điểm là tốt nhất. Những điểm trên và dưới tiêu điểm có khả năng phân giải kém hơn, hình bị mờ. Hình ảnh thu được so với cơ quan cần ghi có thể theo tỷ lệ 1:1 hay nhỏ hơn theo vị trí của đầu dò. Scanner vạch thẳng bị hạn chế bởi thời gian ghi hình phải kéo dài. Đây là loại máy ghi hình đơn giản trong YHHN.

2.2. Ghi hình nhấp nháy bằng Gamma Camera (Scintillation Gamma Camera)

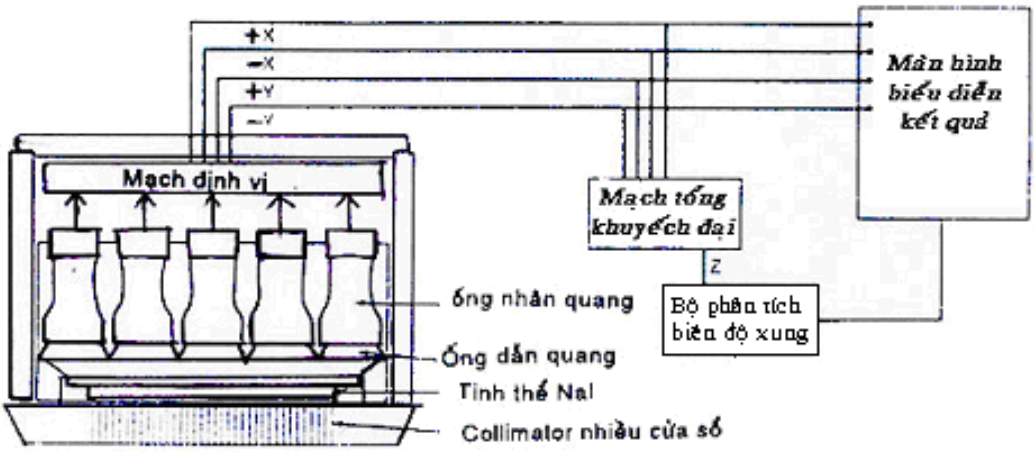
Ghi hình theo phương pháp quét thẳng thì phân bố hoạt độ phóng xạ được ghi lại theo thứ tự từng phần. Ngược lại, ghi hình bằng phương pháp Gamma Camera thì mật

độ phân bố và các thông số khác được ghi lại cùng một lúc. Nó còn được gọi là Planar Gamma Camera. Lúc này độ nhạy tại mọi điểm sẽ như nhau trong toàn bộ trường nhìn của đầu dò ở cùng thời điểm. Vì vậy, nó ghi lại được các quá trình động cũng như là sự phân bố tĩnh của DCPX trong đối tượng cần ghi hình. Có nhiều loại Camera khác nhau với các ưu nhược điểm khác nhau và ngày càng được hoàn thiện.

2.2.1. Camera nhấp nháy Anger (Anger Scintillation Camera):

Camera nhấp nháy Anger là camera cổ điển, đầu tiên. Loại này vẫn còn được áp dụng rộng rãi hiện nay ở những nước còn kém phát triển. Mặc dù các bộ phận quan trọng của máy đã được cải tiến nhiều trong những năm gần đây, nhưng tên gọi vẫn còn được giữ lại để kỷ niệm người sáng chế ra nó vào năm 1957 là H.O. Anger. Camera nhấp nháy như mô tả trong hình 2.5. bao gồm những thành phần chính như bao định hướng, đầu dò phóng xạ, dòng điện vào bộ phận khuyếch đại và bộ phận biểu diễn hình ghi được. Đầu đếm phóng xạ của Camera nhấp nháy cổ điển ban đầu bao gồm một đơn tinh thể NaI(Tl) có đường kính 25 cm nối với 19 ống nhân quang điện.

Các photon từ mô tạng đánh dấu phát ra lọt vào ống định hướng đến tác dụng vào tinh thể nhấp nháy NaI(Tl) sẽ gây ra hiện tượng phát quang. Các photon thứ cấp này sẽ đập vào ống nhân quang. Cường độ chùm photon đó giảm dần do hiện tượng hấp thụ, phụ thuộc vào cự li của điểm phát sáng đến ống nhân quang. Thông tin đó là cơ sở để xác định vị trí phát ra các tín hiệu (mạch định vị). Tín hiệu từ ống nhân quang lại được chuyển vào hệ xử lý (logic system) của đầu dò. Tại đây mỗi tín hiệu được phân thành 2 giá trị x và y trên trục toạ độ của một điểm. Dòng điện tổng ở đầu ra gọi là xung điện z, được sử dụng để phân biệt mức năng lượng bằng bộ phận phân tích biên độ. Nếu tổng tín hiệu của x và y đủ lớn, vượt qua một ngưỡng nhất định sẽ kích thích màn hình và tạo ra một chấm sáng trên dao động ký điện tử (oscyloscope). Thông thường chấm sáng đó kéo dài khoảng 0,5 giây. Dĩ nhiên tập hợp nhiều điểm sáng (khoảng 500.000 điểm) sẽ tạo ra trên màn hình ảnh của đối tượng quan sát. Người ta chụp hình ảnh đó bằng các phim Polaroid cực nhạy. Hình ảnh này cho ta thấy sự phân bố tĩnh cũng như quá trình động của thuốc phóng xạ di chuyển trong cơ thể. Có một một mâu thuẫn là nếu tăng tốc độ đếm lên thì thời gian chết của máy bị kéo dài nên hiệu suất đếm giảm đi. Độ phân giải không gian của nó cũng kém, vì vậy nó không phù hợp với ghi hình tĩnh có độ phân giải cao. Để khắc phục điều này cần có Collimator với độ phân giải cao và một giá đỡ di động điều khiển bằng máy vi tính tự động. Trong ghi hình bằng Gamma Camera nhấp nháy, các tia phóng xạ xuyên qua tất cả cấu trúc ở phía trước Camera để tạo thành hình ảnh. Hình ảnh này phản ánh toàn bộ hoạt độ phóng xạ của mô tạng quan sát mà không cho phép xác định theo từng lát cắt. Đó là yếu điểm của các loại Camera đã dùng với các Collimator có tiêu cự.



Hình 2.5: Sơ đồ khối của Camera nhấp nháy Anger cho thấy những phần chính của hệ thống ghi hình.

Nhờ các tiến bộ của nhiều ngành khoa học kỹ thuật khác nhau càng về sau càng có nhiều cải tiến để có nhiều loại Camera khác nhau như :

a) Camera có trường nhìn lớn:

Đường kính tinh thể nhấp nháy là 28 ÷ 41cm, có chiều dày 0,64 ÷ 1,25 cm. Tiếp sau tinh thể là từ 37 ÷ 91 ống nhân quang. Do vậy trường nhìn được mở rộng nên có thể ghi hình được các tạng lớn như phổi, tim, lách đồng thời, thậm chí còn dùng để quan sát sự biến đổi hoạt độ phóng xạ toàn thân. Nhưng trường nhìn rộng kéo theo sự suy giảm độ phân giải. Để cải thiện nhược điểm đó thường sử dụng các ống định hướng nhiều lỗ và chụm (hội tụ) để khắc phục.

b) Camera di động

Để tăng cường các kỹ thuật chẩn đoán bệnh tim, phổi người ta đã tạo ra Camera có trường nhìn nhỏ khoảng 25 cm, dùng năng lượng bức xạ thấp khoảng 70 ÷ 140 keV (thường dùng ^{201}Tl và ^{99m}Tc) và dễ di chuyển tới các nơi trong bệnh viện. Vì năng lượng thấp như vậy nên bao định hướng của đầu đếm Camera được làm với chì mỏng hơn, giảm trọng lượng Camera. Trọng lượng loại này chỉ khoảng 550 kg so với 1300 kg của Camera cổ điển. Kích thước máy do vậy giảm nhiều, chỉ còn khoảng 160 x 83 cm .

c) Camera digital có hệ vi xử lí (microprocessor computer system)

Hệ thống xử lý phân tích các tín hiệu dựa vào kỹ thuật số (digital) để xác định vị trí xuất phát tín hiệu thu được. Kỹ thuật số giúp cho lưu giữ và lấy các thông số ra tốt hơn.

Bộ phận điều khiển của máy Camera thường được thay thế bằng bảng kiểm định (calibration) hoặc bảng tra tìm cho mỗi vị trí. Hình ảnh trên màn hình là do kết hợp giữa Camera và Computer. Nó không những chỉ thu thập các thông số mà còn làm giảm những tín hiệu nhiễu khác. Những Camera này không những có khả năng ghi hình tĩnh mà còn tiến hành ghi hình động như hoạt động của tim.

2.3. Ghi hình cắt lớp cổ điển (Tomography)

Chụp cắt lớp là ghi hình ảnh phân bố phóng xạ của một lớp vật chất trong mô tạng nào đó của cơ thể. Điều đó có nghĩa là phải dùng các kỹ thuật loại bỏ các tín hiệu ghi nhận từ các tổ chức trên và dưới lớp cắt đó. Khởi đầu cũng giống như trong chụp cắt

lớp cổ điển bằng tia X, người ta tìm cách làm rõ hình ảnh mặt phẳng tiêu cự và làm mờ các mặt phẳng khác nhờ vào sự di chuyển tiêu điểm của ống định hướng. Nhờ ống định hướng chụm, người ta đặt sao cho tiêu điểm của nó nằm đúng vào mặt phẳng lát cắt cần quan sát rồi di chuyển đầu dò. Như vậy các tín hiệu của lát cắt trên và dưới cũng được ghi nhận đồng thời nhưng chỉ tạo ra các xung điện yếu hơn và được gọi là nhiễu (noise). Các nhiễu này làm giảm độ tương phản và độ phân giải của ảnh. Vì vậy, kỹ thuật này trước đây chỉ áp dụng với các máy ghi hình vạch thẳng, dùng các ống định hướng chụm và hiện nay ít được sử dụng. Qua nhiều bước cải tiến đã tạo ra nhiều máy ghi hình cắt lớp phóng xạ cổ điển khác nhau.

2.4. Ghi hình cắt lớp vi tính bằng đơn photon (Single Photon Computed Tomography - SPECT)

Camera quét cắt lớp dọc, ngang cổ điển chỉ dựa vào tính chất quang hình học thuần tuý chưa loại trừ được triệt để các xung phát ra ở vùng ngoài mặt phẳng tiêu cự. Chúng giống như những bức xạ nền (phông) cao làm mờ hình ảnh các lớp ở mặt phẳng quan tâm. Khả năng của máy vi tính (PC) và các tiến bộ về tin học đã tạo ra kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính bằng tia X và chụp cắt lớp vi tính bằng đơn photon. Kỹ thuật tia X thực chất là chụp cắt lớp truyền qua (Transmission Computered Tomography: TCT) còn SPECT là chụp cắt lớp phát xạ (Emission Computered Tomography: ECT). Kuhl và Edwards chế tạo hệ SPECT đầu tiên là MARK – I vào năm 1963.

2.4.1. Nguyên lí chụp cắt lớp vi tính bằng tia X (CT- Scanner) và SPECT:

Kỹ thuật SPECT phát triển trên cơ sở CT- Scanner. Nhưng trong SPECT không có chùm tia X nữa mà là các photon gamma của các ĐVPX đã được đưa vào cơ thể bệnh nhân dưới dạng các DCPX để đánh dấu đối tượng cần ghi hình. Trong SPECT các tín hiệu cũng được ghi nhận như trong đầu dò của Planar Gamma Camera và đầu dò các kỹ thuật YHHN thông thường khác, nhưng trong SPECT đầu dò được quay xoắn với góc nhìn từ 180°÷360° (1/2 hay toàn vòng tròn cơ thể), được chia theo từng bậc ứng với từng góc nhỏ (thông thường khoảng 3°). Tuy mật độ chùm photon được phát ra khá lớn, nhưng đầu dò chỉ ghi nhận được từng photon riêng biệt nên được gọi là chụp cắt lớp đơn photon. Tia X hoặc photon trước khi đến được đầu dò bị các mô tạng của cơ thể nằm trên đường đi hấp thụ. Do vậy năng lượng của chúng bị suy giảm tuyến tính. Công thức chung về định luật hấp thụ được biểu diễn : $I = I_0 . e^{-\mu.x}$, với μ là hệ số hấp thụ, có giá trị phụ thuộc vào năng lượng chùm tia và bản chất, mật độ lớp vật chất hấp thụ. Sự hấp thụ làm cho cường độ chùm tia giảm dần và có thể tính ra hệ số suy giảm đó (attenuation coefficient) của chùm tia. Giá trị đó ngược với giá trị truyền qua. Gọi T là độ truyền qua thì $I/I_0 = T$. Từ công thức trên ta có thể tính được là $T = e^{-\mu.x.}$. Giá trị T có thể biết được bởi vì ứng với một cấu trúc vật chất nhất định (mô, tạng) có độ dầy x nào đó sẽ có một giá trị μ xác định. Nếu hiệu chỉnh được độ suy giảm sẽ có được giá trị thật cường độ chùm tia truyền qua hoặc hấp thụ. Nếu không hiệu chỉnh được hệ số suy giảm thì số liệu thu được từ một góc nhìn sẽ là tổng cộng số liệu của tất cả các đơn vị thể tích nằm trên đường đi của tia. Cho máy quét trên cơ thể hoặc bệnh nhân quay thì góc quay và góc nhìn của chùm tia quyết định hướng, mật độ chùm tia đến đầu dò và giá trị hấp thụ của nó. Ta hình dung giả sử chia lát cắt thành nhiều đơn vị vật chất với kích thước nhất định. Khi chùm tia X hoặc photon quét qua lớp vật chất đó (ngang hoặc dọc) thì nó sẽ lần lượt xuyên qua các đơn vị vật chất. Tín hiệu phát ra từ mỗi đơn vị vật chất sẽ khác nhau do có độ suy giảm tuyến tính khác nhau, tuỳ thuộc vào góc quay, độ lớn của góc nhìn trong mặt phẳng quét và khoảng

cách của nó tới đầu dò. PC với các phần mềm thích hợp có khả năng hiệu chỉnh hệ số suy giảm đó và loại bỏ cả các bức xạ từ các mặt phẳng khác gọi là lọc nền (filtered back projection). Như thế nghĩa là PC loại bỏ các tín hiệu tạo ra từ các lớp vật chất trước, sau (hoặc trên, dưới) đối với mặt phẳng lát cắt. Các tín hiệu đó gọi là xung nhiễu. Vì vậy sẽ thu nhận được hàng loạt các tín hiệu của từng đơn vị thể tích một lớp vật chất nhất định (ta hình dung như một lát cắt). Do vậy, các tín hiệu chỉ được ghi nhận theo từng thời điểm một. Số lượng góc nhìn cần chọn đủ để tái tạo ảnh một cách trung thực tuỳ thuộc vào độ phân giải của đầu dò. Các tín hiệu đó được đưa vào hệ thống thu nhận dữ liệu (Data Acquisition System: DAT) để mã hoá và truyền vào PC. Khi chuyển động quét kết thúc, bộ nhớ đã ghi nhận được một số rất lớn những số đo tương ứng với những góc khác nhau trong mặt phẳng tương ứng. Các tín hiệu thu được là cơ sở để tái tạo hình ảnh. Việc tái tạo ảnh dựa vào các thuật toán phức tạp mà PC có khả năng giải quyết nhanh chóng. Đó là các thuật toán về ma trận (matrix). Các số liệu ghi đo được từ các lớp cắt tạo ra ma trận này. Hiểu đơn giản ra, ma trận là một tập hợp số được phân bổ trên một cấu trúc gồm các dãy và cột. Mỗi ô như vậy là một đơn vị của ma trận và được gọi là đơn vị thể tích cơ bản (volume element, sample element) hay là Voxel. Chiều cao của mỗi Voxel phụ thuộc vào chiều dày lớp cắt. Từ mỗi Voxel sẽ tạo ra một đơn vị ảnh cơ bản (picture element) gọi là Pixel. Tổng các ảnh cơ bản đó tạo ra một quang ảnh (Photo Image). Các Voxel có mật độ hay tỷ trọng quang tuyến (Radiologic Density) khác nhau do trước đó tia đã bị hấp thụ bớt năng lượng. Cấu trúc hấp thụ tia càng nhiều thì mật độ quang tuyến càng cao. Ma trận tái tạo có đơn vị thể tích cơ bản càng lớn thì kích thước lát cắt càng mỏng cho ảnh càng chi tiết. Thông thường trong CT - Scanner người ta dùng các ma trận: (64x64), (128x128), (252 x 252) hoặc lớn hơn nữa, còn trong SPECT thường dùng ma trận 64x64 là đủ vì năng lượng các photon gamma cao hơn. Công thức cho biết số lượng các lát cắt N_p cần có là : $N_p \geq \pi M / 2$.

M là số lượng thể tích cơ bản (sample element) trong lát cắt (ví dụ: 64, 128...). Nếu lớp cắt được chia ô nhiều hơn (128 thay vì 64) thì số lượng lớp cắt sẽ nhiều lên nghĩa là lát cắt mỏng hơn và phát hiện được các chi tiết nhỏ hơn; N_p còn được tính theo công thức: $N_p = \pi . D / (\Delta x/2)$; D là kích thước lớp cắt (field); Δx là độ phân giải của máy.

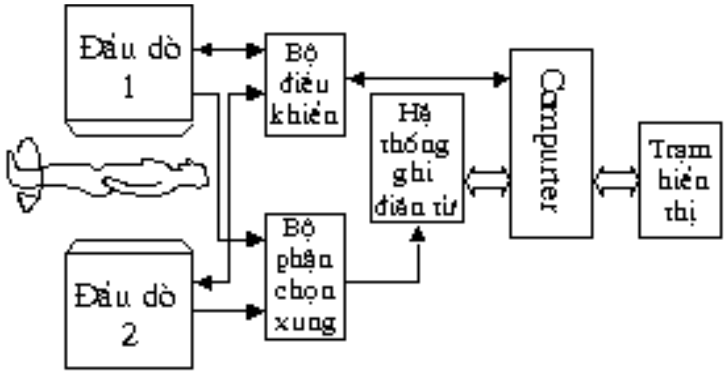
2.4.2. Cấu tạo của máy SPECT:

Máy SPECT bao gồm các bộ phận chính như trong hình 2.6, mô hình SPECT 2 đầu (dual head)

a. Đầu dò và bàn điều khiển (Control Console): Cấu tạo và hoạt động của đầu dò giống như một Planar Gamma Camera đã mô tả ở trên. Từ trước đến nay các đầu dò của SPECT vẫn thường dùng tinh thể NaI(Tl). Bức xạ phát ra từ tinh thể phát quang được khuếch đại bởi ống nhân quang và các mạch điện tử khác. Để có được hình ảnh tốt, đầu dò cần có độ phân giải cao, đo trong thời gian ngắn (độ nhạy lớn), ống định hướng thích hợp và khoảng cách từ đầu dò đến mô tạng ghi hình ngắn nhất. SPECT hiện đại dùng hệ đầu dò ghép bởi nhiều tinh thể cho hình ảnh tốt hơn. Để tăng độ phân giải và tốc độ đếm (giảm thời gian ghi hình) người ta tạo ra loại SPECT 2 hoặc 3 đầu dò. Gắn liền với đầu dò là ống định hướng.

b. Khung máy (Gantry): Các đầu dò được lắp đặt trên một giá đỡ (khung máy) thích hợp có các môtơ cho phép điều khiển đầu dò quay được góc 180 ÷ 360° quanh bệnh nhân theo những góc nhìn thích hợp (khoảng 3-6°).

c. Hệ thống điện tử: Các tín hiệu thu được từ tinh thể nhấp nháy, được đưa vào mạch điện tử để lựa chọn, khuếch đại và ghi nhận. Hệ thống điện tử, ghi đo của SPECT phức tạp hơn ở Gamma Camera nhấp nháy nhiều. Trên Gamma Camera hình ảnh được tạo ra nhờ tập hợp một loạt các chấm sáng còn ở đây cần phải phân tích, chuyển đổi sang tín hiệu số (digital) để lưu giữ. Có thế PC mới làm được chức năng lọc và tái tạo ảnh.
d. Máy tính (PC) với các phần mềm thích hợp, bàn điều khiển (Computer Console) và Bộ nhớ các dữ liệu: Các kỹ thuật lọc và hiệu chỉnh dựa trên các thuật toán tin học (algebric recontruction technique) như lọc nền (back projection technique), xoá bỏ nhiễu (substraction) do một phần trường chiếu trùng lặp đè lên nhau (star artifact) khi thu nhận tín hiệu theo từng đơn vị thể tích. Từ đó cho phép ghi hình cắt lớp .
e. Trạm hiển thị (Display Station): Cho thấy hình ảnh cụ thể và lưu giữ.



Hình 2.6: Mô hình máy SPECT 2 đầu.

2.4.3. Một số chi tiết về kỹ thuật SPECT:

- Trước khi tiến hành ghi hình với từng loại ống định hướng, DCPX hoặc bệnh mới, các thông số kỹ thuật trên bàn điều khiển của máy cần thử trên các mẫu hình nộm (phantom) để có được kinh nghiệm và các hình ảnh tối ưu.
- Luôn luôn cần một sự phối hợp lựa chọn tốt giữa tốc độ đếm, thời gian đo, kích thước ma trận và dung lượng bộ nhớ. Có khi chúng mâu thuẫn nhau và không đáp ứng tối ưu cho tất cả các thông số kỹ thuật. Thời gian ghi hình cho mỗi bệnh nhân không nên quá 30 phút. Muốn có tốc độ đếm nhanh, dung lượng lớn nhưng không muốn dùng liều phóng xạ cao cần lựa chọn các thông số kỹ thuật trên máy kể cả kích thước ma trận thích hợp để cho hình ảnh đẹp nhất. Tăng kích thước ma trận cho hình ảnh tốt hơn nhưng kèm theo đòi hỏi tăng thời gian và dung lượng lưu trữ (tăng từ ma trận 64x64 lên 128x128 phải tăng gấp 4 lần dung lượng đĩa từ). Trong SPECT ma trận 64 x 64 thường là đủ vì đã tương ứng với pixel của lát cắt là 6 x 10 mm.
- Góc quay của đầu dò rất quan trọng cần lựa chọn cho thích hợp. Ghi hình những tạng sâu đòi hỏi quay 360 độ. Điều đó làm giảm chất lượng ảnh so với quay 180 độ (vì chu vị thân người không tròn mà hình ellip). Thông thường góc quay 180° cho kết quả tốt hơn 360°, nhưng hình ảnh có thể có nhiều lỗi (artefact) hơn.
- Góc nhìn của mỗi phép đo (bước dịch chuyển của đầu dò khi quay) cần phải < 6°. Góc nhìn lớn dễ tạo ra các hình ảnh giả (artifact). Cần chú ý rằng nếu giảm độ lớn của góc nhìn sẽ dẫn đến tăng thời gian thu thập số liệu để có được độ phân giải tốt nhất.
- Muốn có độ phân giải tốt cần lưu ý các bước sau đây:

+ Tăng thời gian đo hoặc tăng liều phóng xạ để có số xung lớn. Số xung lớn giảm bớt các sai số thống kê.

+ Xác định khoảng cách tối ưu giữa đầu dò và đối tượng ghi hình phù hợp với ống định hướng.

+ Giảm thiểu sự tái xuất hiện vì các DCPX quay vòng do các hoạt động chức năng sinh lý, bệnh lý bằng cách đo đếm trong từng thời gian ngắn nhất.

+ Hạn chế sự dịch chuyển của bệnh nhân.

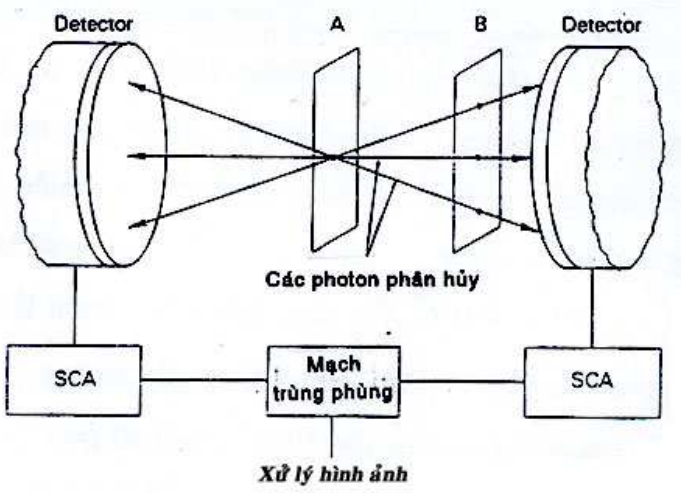
+ Chọn đúng các ống định hướng để có kết quả đo tốt nhất. Lưu ý rằng thông thường loại ống định hướng nào cho số xung lớn nhất (độ nhạy cao nhất) thì lại có độ phân giải kém nhất.

- Trong thực hành, để có được hình ảnh với độ tương phản tốt nhất còn phải chọn số xung sao cho hệ số của tỉ lệ xung/nhiễu (signal-to-noise rate: NSR) thích hợp với độ phân giải của đầu dò và cửa sổ ma trận tái tạo hình ảnh. Người ta gọi đó là kỹ thuật khuếch đại tín hiệu (signal amplication technique: SAT). Gần đây khó khăn đó được khắc phục phần nào bằng các máy nhiều đầu dò (multihead). Với máy đa đầu có thể thu được số xung lớn trong thời gian ngắn ở một độ phân giải nhất định hoặc đạt được số xung lớn và độ phân giải cao mà không cần tăng thời gian đếm.

2.5. Ghi hình cắt lớp bằng positron (positron Emission Tomography: PET)

2.5.1. Nguyên lí:

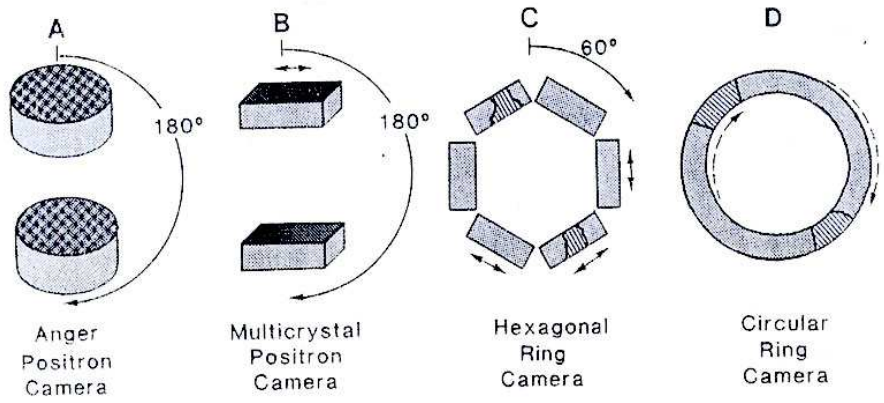
Một Positron phát ra từ hạt nhân nguyên tử tồn tại rất ngắn, chỉ đi được một quãng đường cực ngắn rồi kết hợp với một điện tử tự do tích điện âm trong mô và ở vào một trạng thái kích thích gọi là positronium. Positronium tồn tại rất ngắn và gần như ngay lập tức chuyển hoá thành 2 photon có năng lượng 511 keV phát ra theo 2 chiều ngược nhau trên cùng một trục với điểm xuất phát. Người ta gọi đó là hiện tượng huỷ hạt (annihilation). Nếu đặt 2 detector đối diện nguồn phát positron và dùng mạch trùng phùng (coincidence) thì có thể ghi nhận 2 photon γ đồng thời đó (hình 2.7). Do vậy các đầu đếm nhấp nháy có thể xác định vị trí phát ra positron (cũng tức là của các photon đó). Vị trí đó phải nằm trên đường nối liền 2 detector đã ghi nhận chúng. Người ta gọi đó là đường trùng phùng (coincidence line). Trong cùng một thời điểm máy có thể ghi nhận được hàng triệu dữ liệu như vậy, tạo nên hình ảnh phân bố hoạt độ phóng xạ trong không gian của đối tượng đã đánh dấu phóng xạ trước đó (thu thập dữ liệu và tái tạo hình ảnh) theo nguyên lí như trong SPECT. Sự tái tạo các hình ảnh này được hoàn thành bởi việc chọn một mặt phẳng nhất định (độ sâu quan tâm trong mô, tạng). Vì vậy được gọi là chụp cắt lớp bằng Positron (Positron Emission Tomography: PET). Nguyên lí và kỹ thuật giống như trong SPECT nhưng các photon của các ĐVPX trong SPECT không đơn năng mà trải dài theo phổ năng lượng của nó, còn trong PET là các photon phát ra từ hiện tượng huỷ hạt của positron và electron, đơn năng (511 keV).



Hình 2.7: Sơ đồ ghi hình Positron bằng cặp đầu đếm trùng phùng với các tia γ511 keV.

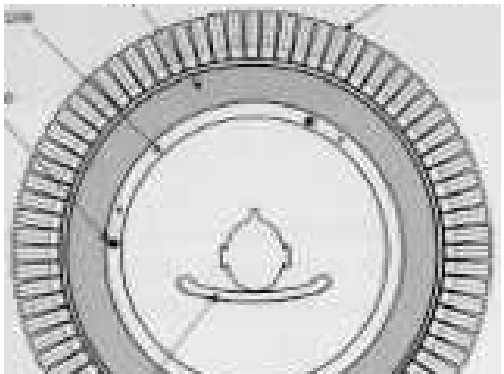
2.5.2. Cấu tạo:

Nhìn chung cấu tạo của PET cũng có các bộ phận như SPECT nhưng phức tạp hơn. Sự khác nhau chủ yếu là đầu dò và từ đó kéo theo các đòi hỏi hoàn thiện hơn ở các bộ phận khác. Khởi đầu phần lớn các loại PET đều có detector thẳng, đơn tinh thể và độ phân giải thấp. Về sau loại đầu đếm đa tinh thể được ra đời, gồm 18 detector có tinh thể nhấp nháy NaI(Tl), tạo thành 2 cột, mỗi cột có 9 tinh thể. Loại này ghi được 36 hình, mỗi hình rộng 20 x 25cm. Muốn quét một hình rộng hơn với thời gian ngắn phải có Camera đa tinh thể gồm 127 tinh thể NaI(Tl). Mỗi tinh thể được tạo thành cặp với một tinh thể đối diện. Hình 2.8 cho thấy một số đầu đếm khác nhau về hình dạng. Người ta có thể sắp xếp được 2549 cặp tinh thể trên một đầu máy có đường kính 50 cm. Nó có độ phân giải khoảng 1cm. Máy có độ nhạy khá lớn, có thể đo được 1000 xung/ phút trên 1 μCi. Cả 2 dạng detector giới thiệu trong phần C và D là loại có độ nhạy cao hơn. Dạng có 6 góc tạo thành vòng khép kín như hình C là kiểu ghi hình cắt lớp bức xạ Positron theo trục dọc của cơ thể (Positron Emission Transaxial Tomography: PETT). Mỗi băng của đầu đếm gồm 44 ÷ 70 tinh thể NaI(Tl).



Hình 2.8: Bốn dạng Detector dùng trong ghi hình cắt lớp Positron.

Một kiểu detector thứ 4, phổ biến nhất hiện nay là detector vòng tròn hoàn chỉnh nhất (D). Kiểu đầu tiên chứa 32 detector NaI(Tl) trong một vòng tròn. Hệ này đã ghi hình cắt lớp não và tái tạo được hình trong vòng 5 giây nếu dùng ^{68}Ga đánh dấu vào EDTA. Gần đây Brooks đã mô tả một loại detector gồm 128 detector tinh thể Bismuth Germanate ($Bi_4Ge_3O_{12}$ viết tắt là GBO) được tạo thành 4 vòng, có đường kính bên trong là 38cm (hình 2.9). Hệ thống này có tốc độ đếm cực đại là 1,5 x 10^6 xung/giây và chụp được bảy lát cắt chỉ trong 1 giây. Đây là loại máy PET hiện đại thông dụng nhất. Gần đây tinh thể nhấp nháy mới là Lutetium Oxyorthosilicate (LSO) đã được phát hiện. GBO và LSO có nhiều tính chất ưu việt hơn so với NaI.



Hình 2.9: Đầu dò máy PET hiện đại: Các tinh thể GBO ghép thành 4 vòng tròn bao quanh bệnh nhân khi ghi hình.

2.5.3. ưu nhược điểm nổi bật của PET so với SPECT:

- PET không cần bao định hướng bởi vì chùm tia ở đây có năng lượng lớn và đơn năng (511 keV) nên độ nhạy của máy ghi hình rất lớn, tốc độ đếm cao do đó không cần dùng liều phóng xạ cao mà vẫn có độ phân giải tốt so với kỹ thuật SPECT. Sự ghi nhận bức xạ thực hiện trên 2 mặt phẳng đối xứng làm cho có thể sử dụng được nhiều loại đầu đếm khác nhau về hình dạng và việc ghi hình cắt lớp được thuận tiện hơn.
- PET cho hình ảnh chức năng, độ phân giải và độ tương phản cao, rõ nên mang lại rất nhiều ích lợi trong chẩn đoán và theo dõi, đánh giá đáp ứng và kháng thuốc trong điều trị ung thư... Nó giúp ích rất nhiều trong hầu hết các chuyên khoa lâm sàng như tim mạch, ung thư, nội, ngoại khoa... Vì vậy những năm gần đây số lượng PET tăng nhanh trên thế giới nhất là ở các nước phát triển.
- Tuy nhiên cấu trúc của PET phức tạp hơn, dữ liệu nhiều hơn nên quá trình xử lí và dung lượng lưu giữ cũng lớn hơn. Đặc biệt kỹ thuật PET cần phải dùng các ĐVPX phát positron.

Dưới đây là các ĐVPX với các đặc điểm vật lý và các phản ứng xẩy ra trong Cyclotron khi sản xuất chúng:

^{18}F ($t_{1/2}$ = 109,7 min) $^{18}O(p,n)$ ^{18}F $[^{18}F]$ F -
^{18}F ($t_{1/2}$ = 109,7 min) $^{20}Ne(d,a)$ ^{18}F $[^{18}F]$ F_2
^{11}C ($t_{1/2}$ = 20,4 min) $^{14}N(p,a)$ ^{11}C $[^{11}C]CO_2$
^{13}N ($t_{1/2}$ = 9,96 min) $^{16}O(p,a)$ ^{13}N $[^{13}N]$ NO_x
^{15}O ($t_{1/2}$ = 2,07 min) $^{14}N(d,n)$ ^{15}O $[^{15}O]$ O_2

Các DCPX thường dùng trong ghi hình PET là:

a. Ghi hình theo cơ chế chuyển hoá:

- Glucose : $[^{18}F]$ FDG
- Acid Amin : $[^{11}C]$ methionine, $[^{18}F]$ fluorotyrosine
- Nucleosides : $[^{18}F]$ FLT, $[^{11}C]$ thymidine
- Choline : $[^{11}C]$ choline, $[^{18}F]$ fluorocholine
- TCA vòng : $[^{11}C]$ acetate
- Hypoxia : $[^{18}F]$ FMISO, $[^{18}F]$ FETNIM

b. Các Receptor đánh dấu:

- Estrogen : $[^{11}C, ^{18}F]$ estrogen derivatives, $[^{18}F]$ tamoxifen
- Somatostatin : $[^{18}F]$ octreotide

c. Các thuốc chống ung thư:

- Cisplatin v.v.

Trong số các ĐVPX trên, ^{18}F là quan trong nhất vì thời gian bán rã khá dài của nó so với các ĐVPX phát positron khác và vì khả năng gắn tốt của nó vào phân tử Desoxyglucose để tạo ra 18 - FDG, một DCPX rất hữu ích trong lâm sàng và nghiên cứu y sinh học.

Tuy nhiên các ĐVPX này có thời gian bán rã ngắn nên bên cạnh máy PET phải có Cyclotron để sản xuất ĐVPX. Điều đó gây thêm khó khăn cho việc phổ cập PET cả về kỹ thuật và tài chính. Vì vậy hiện nay số lượng PET không nhiều như SPECT.

Kết luận lại có thể nói ưu điểm nổi bật của SPECT và PET là cho những thông tin về thay đổi chức năng nhiều hơn là những hình ảnh về cấu trúc ở các đối tượng ghi hình. Chúng ta biết rằng sự thay đổi về chức năng thường xảy ra sớm hơn nhiều trước khi sự thay đổi về cấu trúc được phát hiện. Vì vậy không những nó góp phần cùng các kỹ thuật phát hiện bằng hình ảnh của tia X, siêu âm hay cộng hưởng từ để chẩn đoán các thay đổi về kích thước, vị trí, mật độ cấu trúc của các đối tượng bệnh lý mà còn cho người thầy thuốc các thông tin về thay đổi chức năng tại đó như tưới máu ở cơ tim, khả năng thải độc của tế bào gan, thận, tốc độ sử dụng và chuyển hóa glucose ở các tế bào não... Từ đầu những năm 1980 việc ghi hình phóng xạ chung đã chiếm đến 60 ÷ 70% khối lượng công việc chẩn đoán bằng kỹ thuật YHHN ở các cơ sở tiên tiến.

Gần đây người ta đã nghiên cứu tạo ra hệ thống kết hợp PET với SPECT tạo ra máy PET/SPECT lai ghép (Hybrid). Máy này dùng tinh thể NaI dày hơn hoặc LSO cho PET và YSO (Ytrium Orthosilicate) cho SPECT. Hệ thống kết hợp PET với CT - Scanner hoặc SPECT/CT tức là ghép 2 loại đầu dò trên một máy và dùng chung hệ thống ghi nhận lưu giữ số liệu, các kỹ thuật của PC. Hệ thống này cho ta hình ảnh như ghép chồng hình của CT và xạ hình lên nhau nên có thể xác định chính xác vị trí giải phẫu (do hình CT là chủ yếu) các tổn thương chức năng (do xạ hình là chủ yếu). Hệ thống này mang lại nhiều màu sắc phong phú cho kỹ thuật ghi hình phóng xạ nói riêng và ghi hình y học nói chung.

CÂU HỎI ÔN TẬP:

01. Giải thích cơ chế tác dụng của bức xạ ion hoá lên phim ảnh, từ đó có thể dùng phim để ghi đo phóng xạ như thế nào ?
02. Kỹ thuật ghi đo phóng xạ nhiệt huỳnh quang là gì ?
03. Mô tả cấu tạo và giải thích cơ chế hoạt động của buồng ion hoá ?
04. Mô tả cấu tạo và giải thích cơ chế hoạt động của một loại ống đếm Geiger Muller (G.M) ?
05. Nguyên lý hoạt động của đầu dò phóng xạ bằng tinh thể nhấp nháy ?
06. Thành phần cấu tạo chính và cơ chế khuếch đại tín hiệu của ống nhân quang điện trong đầu dò nhấp nháy ?
07. Mô tả cách thức hoạt động của máy ghi hình vạch thẳng ?
08. Ưu, nhược điểm của máy ghi hình vạch thẳng ?
09. Giải thích cơ chế ghi hình phóng xạ bằng Gamma Camera nhấp nháy ? Ưu, nhược điểm của nó ?
10. Cấu tạo của máy chụp cắt lớp bằng đơn photon (SPECT) ?
11. Giải thích cơ chế hoạt động của máy SPECT ? Ưu, nhược điểm của nó ?
12. Giải thích cơ chế hoạt động của máy ghi hình cắt lớp bằng Positron (PET) ? Ưu, nhược điểm của nó ?

CHƯƠNG 3:

HOÁ DƯỢC PHÓNG XẠ

MUC TIÊU:

1. *Nhớ các phương pháp điều chế các hạt nhân phóng xạ: điều chế từ tự nhiên, từ lò phản ứng, từ máy gia tốc và từ nguồn sinh đồng vị phóng xạ (Generator).Nắm được nguyên lý các cách thức chính để sản xuất các hợp chất đánh dấu phóng xạ.*
2. *Biết các đặc trưng quan trọng của dược chất phóng xạ (DCPX) và cơ chế tập trung DCPX trong chẩn đoán và điều trị.*
3. *Biết cách kiểm tra đánh giá DCPX trước khi sử dụng cho bệnh nhân.*

MỞ ĐẦU

Hoá dược phóng xạ (Radiopharmachemistry) được hình thành từ những năm 1910 do A. Cameron sáng lập. Ban đầu, chuyên ngành này mới chỉ nghiên cứu điều chế một số hợp chất vô cơ đánh dấu đồng vị phóng xạ dưới dạng đơn giản. G.Henvesy và F. Paneth là những người đầu tiên ứng dụng các hợp chất đánh dấu hạt nhân phóng xạ nghiên cứu in vitro và in vivo ngay từ đầu những năm 1913. Sau đó, nhiều nhà y học đã dùng thuốc phóng xạ, hoá chất phóng xạ làm chẩn đoán và điều trị bệnh. Mãi đến những năm 1950, chuyên ngành hoá dược học phóng xạ mới phát triển toàn diện, nhanh và mạnh. Các trung tâm nghiên cứu hoá dược phóng xạ luôn tìm ra các hợp chất đánh dấu mới ngày càng đáp ứng theo yêu cầu của y học hạt nhân. Ngày nay, nội dung chính của hoá dược học phóng xạ là nghiên cứu sản xuất hạt nhân phóng xạ, hợp chất đánh dấu hạt nhân phóng xạ, hoá chất và dược chất phóng xạ theo mong muốn của y học hạt nhân.

PHẦN I:

Hoá phóng xạ

1. Các phương pháp điều chế hạt nhân phóng xạ

1.1. Điều chế từ tự nhiên

Có nhiều hạt nhân phóng xạ sẵn có trong tự nhiên đã được phát hiện và đưa vào ứng dụng trong nhiều ngành khoa học. Trong y học cũng đã ứng dụng một số đồng vị phóng xạ lấy từ quặng có trong bề mặt trái đất. Nhờ những kỹ thuật vật lý, hoá học người ta đã làm "phong phú" các mẫu quặng phóng xạ. Sau đó, các mẫu quặng này được tách chiết, tinh chế ra các mẫu đồng vị phóng xạ có độ tinh khiết cao. Các hạt nhân phóng xạ đó thường là Radium, Uranium được làm thành dạng kim dùng trong điều trị các khối u nông. Phương pháp điều chế này vẫn không giải quyết được những yêu cầu đa dạng trong y học hạt nhân.

1.2. Điều chế từ lò phản ứng hạt nhân

1.2.1. Tinh chế từ sản phẩm do phân hạch hạt nhân

Trong buồng lò phản ứng hạt nhân có chứa những thanh nhiên liệu phân hạch, thường là ^{238}U và ^{235}U. Thông thường người ta dùng ^{235}U, có chu kỳ phân huỷ $T_{1/2} = 7 \times 108$ năm. Trong quá trình phân hạch sẽ tạo ra nhiều hạt nhân phóng xạ khác nhau. Những sản phẩm do phân hạch còn được gọi là "tro" của lò phản ứng hạt nhân. Sau khi phân lập và tinh chế theo ý định cần lấy, ta thu được một số hạt nhân phóng xạ

cần dùng trong y học hạt nhân như ^{90}Sr, ^{99}Mo , ^{131}I và cả dạng khí ^{133}Xe. Điều chế hạt nhân phóng xạ theo phương pháp này vẫn bị hạn chế bởi hiệu suất thấp và vẫn không đủ loại hạt nhân theo yêu cầu.

1.2.2. Điều chế bằng phương pháp bắn phá hạt nhân bia

Như đã biết trong quá trình phân hạch của những thanh nhiên liệu trong lò sẽ sinh ra những tia nơtron. Những nơtron này lại kích thích những mảnh phân hạch mới sinh tạo ra phản ứng dây chuyền. Những bức xạ nơtron sinh ra có năng lượng rất lớn nên có vận tốc rất nhanh. Để hạn chế tốc độ phải dùng các thanh điều khiển. Các thanh điều khiển này có chứa các nguyên liệu hấp thụ nơtron cao như Boron, Cadmiam và một số chất khí nhẹ. Các thanh điều khiển này có tác dụng làm cho nơtron đi chậm lại thành chuyển động nhiệt với năng lượng khoảng 0,3 eV. Với tốc độ này sẽ làm giảm tốc độ phân hạch. Những chùm tia nơtron nhiệt này được ứng dụng vào mục đích bắn phá các hạt nhân bia bền để tạo ra các hạt nhân phóng xạ mới. Quá trình bắn phá bằng nơtron vào nhân hạt nhân bia sẽ xảy ra những phản ứng sau:

a. Phản ứng nhận neutron phát tia gamma:

Gọi X là hạt nhân bia (hạt nhân bền); A là số khối; Z là số electron (hay số thứ tự). Ta có phản ứng tóm tắt sau:

$$^{A}_{Z}X \ (n, \gamma) \longrightarrow {}^{A+1}_{Z}X^{*}$$

Trong phản ứng này, hạt nhân bia nhận thêm một nơtron chuyển sang trạng thái kích thích : $^{A+1}X^{*}$. Từ trạng thái kích thích chuyển sang trạng thái cân bằng, hạt nhân này phải phát ra tức thời một hạt nhân phóng xạ mới và thường có phân rã beta. Sản phẩm này không có chất mang vì nó không phải là đồng vị của hạt nhân bia. Dùng phương pháp tách chiết hoá học sẽ thu được hạt nhân phóng xạ tinh khiết. Bằng phương pháp điều chế này chỉ thu được hoạt tính riêng thấp mà thôi. Ví dụ: I^{131} được điều chế theo phản ứng nhận nơtron sau:

$$^{130}_{52}Te(n,\gamma) \quad ^{131}_{52}Te(*) \quad \rightarrow \quad ^{131}_{53}I$$

b. Phản ứng neutron phát proton:

Trong phản ứng này, nơtron phải có năng lượng từ 2 MeV đến 6 MeV. Trong phản ứng (n, p) nguyên tử số của hạt nhân tạo thành giảm đi một, số khối vẫn giữ nguyên. Công thức tóm tắt của phản ứng :

$$^{A}_{Z}X(n,p) \quad ^{A}_{Z-1}X$$

Ví dụ một số hạt nhân được điều chế theo phản ứng này :

^{14}N (n, p) ^{14}C hoặc ^{32}S (n, p) ^{32}P.

c. Phản ứng nhận neutron phát tia alpha

Phản ứng này hạt nhân tạo thành có nguyên tử số giảm đi 2 và khối lượng giảm đi 3. Ta có công thức:

$$^{A}_{Z}X(n,\alpha) \quad ^{A-3}_{Z-2}X$$

Phương pháp này ít được sử dụng.

1.3. Điều chế hạt nhân phóng xạ từ máy gia tốc hạt

Các máy gia tốc các hạt tích điện được chia thành hai nhóm là gia tốc thẳng và gia tốc vòng.

a. Máy gia tốc thẳng có các đoạn ống gia tốc xếp thẳng hàng dài tuỳ ý. Nguồn điện xoay chiều tần số cao cung cấp cho từng đoạn ống. Các đoạn gần kề tích điện trái dấu nhau. Khi các hạt tích điện được phun vào ống gia tốc sẽ được tăng tốc dần do các đầu ống tích điện trái dấu kéo đi và tăng tốc theo lực hút tĩnh điện quy định. Quá trình càng kéo dài thì có gia tốc càng lớn. Máy gia tốc thẳng có thể làm tăng tốc hạt ρ đến mức năng lượng 800 MeV.

b. Máy gia tốc vòng có cấu tạo hình xoắn ốc. Các đoạn ống vòng chứa các đĩa hình bán nguyệt, tích điện trái dấu. Các hạt tích điện cần tăng tốc đi qua mỗi đĩa cực này lại được tăng tốc một lần. Ví dụ, năng lượng hạt ρ có thể tăng tốc 30 MeV với bán kính quỹ đạo nhỏ hơn 40 cm.

Các hạt tích điện α, ρ, d được tăng tốc tới mức đủ năng lượng để bắn phá các hạt nhân bia để tạo ra các hạt nhân phóng xạ mới. Phản ứng bắn phá hạt nhân bia trong máy gia tốc hạt được ký hiệu như sau:

$$ {}^{A}_{Z}X(p,2n)\ {}^{A-1}_{Z}X \quad \textit{hoặc} \quad {}^{A}_{Z}X(p,3n)\ {}^{A-2}_{Z}X $$

Ví dụ một số hạt nhân điều chế từ máy gia tốc hạt:

$$ {}^{11}B(p,n)\,{}^{11}C\ ;\ {}^{14}N(d,n)\,{}^{15}O\ ;\ {}^{16}O(\alpha,pn)\,{}^{18}F\ ;\ {}^{12}C(d,n)\,{}^{13}N. $$

1.4. Sản xuất hạt nhân phóng xạ bằng Generator (nguồn sinh đồng vị phóng xạ)

a. Nguyên lý cấu tạo và hoạt động của một nguồn sinh đồng vị phóng xạ (Radioisotope - Generator) là: hạt nhân phóng xạ cần điều chế được chiết ra từ cột sắc ký, trong đó hạt nhân phóng xạ "mẹ" hấp phụ lên chất giá sắc ký trong cột sắc ký, hạt nhân phóng xạ "con" sinh ra trong quá trình phân rã của "mẹ" tan vào dung môi sắc ký trong cột. Dùng dung môi sắc ký chiết ra ta thu được hạt nhân phóng xạ cần dùng.

b. Những yêu cầu cơ bản của một hệ Generator:

1. Hạt nhân "con" được sinh ra với độ tinh khiết phóng xạ và tinh khiết hạt nhân phóng xạ cao.
2. Phải an toàn, đơn giản trong thao tác.
3. Sản phẩm chiết ra phải thuận tiện trong điều chế dược chất phóng xạ.
4. Hệ Generator phải vô khuẩn, không có chất gây sốt, gây sốc.
5. Khả năng tách chiết phải đa dạng, dễ dàng.
6. Đời sống hạt nhân phóng xạ con phải ngắn hơn 24 giờ.

Trong ứng dụng hàng ngày tại các khoa y học hạt nhân thường dùng các loại Generator ^{99}Mo - ^{99m}Tc, ^{113}Sn - ^{113m}In, ^{68}Ge - ^{68}Ga, ^{83}Y - ^{87m}Sr ... Generator được dùng nhiều nhất hiện nay là ^{99}Mo - ^{99m}Tc.

2. Hợp chất đánh dấu hạt nhân phóng xạ

Định nghĩa

Hợp chất đánh dấu hạt nhân phóng xạ (HCĐD) là một hợp chất vô cơ hay hữu cơ được đánh dấu với một hay nhiều hạt nhân phóng xạ cùng loại hay nhiều loại khác nhau dưới dạng liên kết hoá học bền vững. Ví dụ: NaI^{131}, $NaTc^{99m}O_4$, albumin-I^{131}, MIBI-Tc^{99m}, DTPA-Y^{90}, aa-^{14}C ^{3}H và R - $^{14}CH_2$=$C^{3}H_2$ -.

Các phương pháp điều chế

2.1. Tổng hợp hoá học

2.1.1. Đánh dấu ^{14}C

Từ hợp chất ban đầu lấy từ lò phản ứng hạt nhân là $Ba^{14}CO_3$ điều chế ra 5 chất chính làm nguyên liệu tổng hợp một số HCĐD với ^{14}C. Đó là $^{14}CO_2$, ^{14}CN, $^{14}CNNH_2$, $^{14}C_2H_2$ và $^{14}CH_3OH$.

2.1.2. Đánh dấu ^3H

Dùng ^3H dưới dạng $^3H_2$ hay dạng $^3H^0$ mới sinh để tham gia vào phản ứng cộng hưởng với các nối đôi hoặc nối ba của các hợp chất hữu cơ cần đánh dấu.

2.1.3. Đánh dấu với ^{35}S

Nguyên liệu xuất phát để tổng hợp chất đánh dấu với ^{35}S là dùng dưới dạng nguyên tố hoặc hợp chất acid sulfuric - ^{35}S. Từ đây, tùy theo hợp chất cần đánh dấu mà biến đổi ^{35}S ở các dạng hợp chất thích hợp dùng làm nguyên liệu tổng hợp ra HCĐD có chứa ^{35}S. Ví dụ: $CNNH_2 + H_2\,^{35}S \rightarrow H_2N^{35}SCNH_2$

2.1.4. Đánh dấu các hạt nhân phóng xạ nhóm halogen

Để điều chế các HCĐD với ^{36}Cl, ^{82}Br và ^{131}I có thể đi từ phản ứng halogen hoá với các hợp chất hữu cơ. Nguyên liệu ban đầu có thể là phân tử halogen hay dạng acid halogen, dạng nguyên tử và dạng mang điện tích dương.

Ví dụ: ^{82}Br

$C_6H_5 \rightarrow C_6H_5{}^{82}Br$

Trong nhóm halogen phóng xạ, có iốt phóng xạ là những đồng vị được dùng nhiều nhất trong điều chế các thuốc phóng xạ và các hoá chất phóng xạ trong y học hạt nhân.

Phản ứng đánh dấu của các hạt nhân phóng xạ này có thể thực hiện các phản ứng thế ái nhân, trao đổi đồng vị, cộng hợp với các hợp chất cần đánh dấu. Ví dụ:

- Trao đổi đồng vị: ^{131}I

triiodothyronin - $^{127}I \rightarrow$ triiodothyronin - ^{131}I

- Thế nhân: iod phóng xạ thế một ion H^+ trong nhân của axit amin tyrosin.

Các chất kháng nguyên, kháng thể, các hormon có cấu trúc peptid đều được đánh dấu iốt phóng xạ theo phương pháp này.

2.1.5. Đánh dấu với ^{32}P

Nguyên liệu ban đầu có thể là ^{32}P hoặc bắn phá hạt nhân bia ^{31}P (hạt nhân bền) trong các hợp chất. Thông thường có thể dùng ^{32}P ở dạng hợp chất ion.

Ví dụ: $ROH + H_3{}^{32}PO_4 \rightarrow ROH_2{}^{32}PO_4$

2.2. Tổng hợp HCĐD bằng phương pháp sinh học

Phương pháp tổng hợp sinh học hay còn gọi là sinh tổng hợp chỉ dùng cho những HCĐD không thực hiện được bằng phương pháp tổng hợp hoá học. Dựa vào phản ứng tạo chất trong cơ thể động vật, thực vật hay vi khuẩn để thực hiện đánh dấu. Ví dụ:

- Đánh dấu ^{14}C vào carbonhydrat hay các acid amin, người ta cho $^{14}CO_2$ vào trong môi trường trao đổi chất, môi trường nuôi cấy. Sản phẩm sinh tổng hợp của thực vật hay vi khuẩn trong môi trường trên sẽ có chứa ^{14}C trong cấu trúc phân tử. Làm tách chiết và tinh chế ta sẽ thu được HCĐD - ^{14}C tinh khiết.

- Đánh dấu ^{58}Co vào vitamin B_{12}. Cho nguyên liệu có chứa ^{58}Co vào môi trường nuôi cấy của vi khuẩn tổng hợp B_{12}. Sau quá trình tách chiết và tinh chế ta thu được B_{12} - ^{58}Co.

2.3. Tổng hợp HCĐD bằng phương pháp kích hoạt

Dùng phương pháp chiếu tia phóng xạ thích hợp như nơtron hay tia X vào các hợp chất trong ống nghiệm hoặc trong cơ thể sống có thể tạo ra các hợp chất đánh dấu phóng xạ theo mong muốn. Cơ chế của phương pháp này là chuyển dạng hạt nhân hay các điện tử qũy đạo do tương tác bức xạ. ưu điểm của phương pháp là có thể sản xuất

bất kỳ HCĐD nào bằng ^{14}C với tốc độ nhanh và không có chất mang. Nhưng nhược điểm là không đánh dấu được ở vị trí mong muốn.

2.4. Tổng hợp HCĐD bằng phân rã beta

Các hạt nhân phóng xạ "mẹ" có phân rã beta thường sinh ra các hạt nhân phóng xạ con. Dựa theo tính chất này có thể điều chế được một số HCĐD đặc biệt. Phương pháp này ít được ứng dụng.

3. ứng dụng các HCĐD

Các HCĐD hạt nhân phóng xạ được dùng làm thuốc phóng xạ (xem phần thuốc phóng xạ) và hoá chất phóng xạ.

Hoá chất phóng xạ là các HCĐD phóng xạ được điều chế dưới dạng thuốc thử trong một số phân tích định lượng hoá phóng xạ, vật lý phóng xạ. Đặc biệt, HCĐD dưới dạng tracer để dùng trong định lượng miễn dịch phóng xạ (Radioimmunoassay: RIA), trong phương pháp đo phóng xạ miễn dịch (Immunoradiometricassay: IRMA) hay phương pháp đo chất nhận đặc hiệu phóng xạ (Radioreceptorassay: RRA).

PHẦN II:

DƯỢC PHÓNG XẠ

Định nghĩa

Dược chất phóng xạ hay thuốc phóng xạ là những hợp chất đánh dấu hạt nhân phóng xạ được điều chế dưới dạng thuốc uống hoặc tiêm dùng trong chẩn đoán và điều trị bệnh.

Phân loại: thuốc phóng xạ được điều chế dưới nhiều dạng khác nhau.

- *Dạng khí:* Khí ^{85}Kr và ^{133}Xe. Dạng ^{133}Xe hay được dùng trong thông khí phổi.
- *Dạng khí hòa tan trong dung dịch:* Khí ^{133}Xe hoà tan trong dung dịch NaCl $9^0/_{00}$ dưới áp suất cao.
- *Dạng dung dịch thực:* Các hợp chất đánh dấu hạt nhân phóng xạ hoà tan hoàn toàn vào dung dịch, tạo thành một môi trường trong suốt. Ví dụ: dung dịch $Na^{131}I$, dung dịch vitamin B_{12} - ^{58}Co.
- *Dạng keo hạt:* là dạng keo hạt của các muối vô cơ. Các phân tử muối vô cơ tụ lại bền vững có kích thước cỡ μm. Ví dụ: keo vàng phóng xạ (^{198} Au - colloid) dùng trong ghi hình lách và điều trị các khoang ảo hoặc hệ bạch huyết.
- *Dạng huyền phù, nhũ tương:* Là dạng đông vón của các phân tử hữu cơ. Thông thường là dạng đông vón của các phân tử albumin huyết thanh người. Dưới điều kiện pH, nhiệt độ thích hợp làm biến tính protein tạo ra những thể tụ tập kích thước nhỏ cỡ dưới 20 μm, gọi là các microspheres (dạng vi cầu). Với kích thước lớn hơn 20 μm, gọi là các macroaggregate (thể tụ tập). Các chất này thường dùng ghi hình tươi máu các hệ nhiều vi mạch.
- *Dạng viên nang:* Giống như các dạng viên nang trong thuốc tân dược. Bao nang được làm bằng gelatin. Các thuốc phóng xạ có thể là dạng bột hoặc dạng dầu chứa trong bao nang viên. Ví dụ: dung dịch $Na^{131}I$ trộn trong bột tinh thể anhydratdisodium phosphat. Dùng viên nang - ^{131}I trong điều trị bệnh basedow hay ung thư tuyến giáp thể biệt hoá sau mổ.

1. Các đặc trưng của thuốc phóng xạ

Thuốc phóng xạ khác với thuốc thông thường bởi các khái niệm đặc trưng sau đây:

1.1. Đơn vị liều lượng

Đơn vị tính liều của thuốc phóng xạ dùng trong chẩn đoán và điều trị không giống như thuốc thường. Thuốc phóng xạ được tính liều lượng bằng hoạt độ phóng xạ. Đơn vị hoạt độ phóng xạ được ký hiệu là Ci (viết tắt của chữ Curie, tên của Marie Curie, người tìm ra Radium phóng xạ). Một Ci có hoạt tính phóng xạ như sau:

Ci = 3,7 x 10^{10} phân huỷ / giây (hay Bq/s)

Lượng hoạt tính phóng xạ này tương đương với 1 gam Radium phân rã trong thời gian 1 giây. Để kỷ niệm người tìm ra nguyên tố phóng xạ đầu tiên trên thế giới là Hanrie Becquerel (phát hiện ra Uranium năm 1896), người ta đã thay "phân huỷ trong một giây" bằng Becquerel, do đó ta có:

Ci = 3,7 x 10^{10} Becquerel (Bq)
mCi = 37 x 10^{7} MBq
MBq = 27 μCi

1.2. Không có dược tính

Thuốc phóng xạ là một hợp chất đánh dấu hạt nhân phóng xạ. Hợp chất đó phải đảm bảo một số tính chất sau:

- Không có tác dụng làm thay đổi chức năng của các cơ quan trong cơ thể.
- Không có tác dụng phụ nguy hiểm.
- Mục đích sử dụng thuốc phóng xạ trong chẩn đoán hay điều trị là chỉ dùng hợp chất đánh dấu như một chất mang (chuyên chở) hạt nhân phóng xạ tới nơi cần chẩn đoán hay điều trị. Do đó, thuốc phóng xạ thường là không có tác dụng như thuốc thông thường hay "không có dược tính".

1.3. Nồng độ hoạt độ

Đơn vị đo liều lượng là hoạt độ phóng xạ cho nên nồng độ thuốc phóng xạ được tính từ hoạt độ phóng xạ trong một đơn vị thể tích dung dịch, hoặc nói cách khác là lượng hoạt độ phóng xạ có trong một đơn vị thể tích. Ví dụ: nồng độ hoạt độ phóng xạ của dung dịch $Na^{131}I$ là 5 mCi /ml.

Ký hiệu tổng quát của nồng độ hoạt độ phóng xạ là:

NĐHĐ = HĐPX / V

Nồng độ hoạt độ phóng xạ có ý nghĩa quan trọng trong một số phương pháp chẩn đoán và điều trị. Vì trong một số trường hợp cần phải đưa vào cơ thể một lượng thể tích rất nhỏ mà lại có một lượng hoạt độ phóng xạ rất lớn mới đạt được mục đích chẩn đoán hay điều trị, cho nên cần phải có một nồng độ hoạt độ thích hợp.

1.4. Hoạt độ riêng

Hoạt độ riêng (specific activitive) là hoạt độ phóng xạ có trong một đơn vị khối lượng hợp chất đánh dấu. Gọi m là khối lượng của hợp chất được đánh dấu hạt nhân phóng xạ. Ta có:

$$HĐR = \frac{HĐPX}{m}$$

Trong cùng một hợp chất đánh dấu, nếu biết HĐR và NĐHĐ, có thể tính được nồng độ HCĐD có trong dung dịch chứa nó:

$$HCĐD = \frac{NĐHĐ}{HĐR} = \frac{HĐPX}{V} : \frac{HĐPX}{m} = \frac{HĐPX}{V} x \frac{m}{HĐPX} = \frac{m}{V}(g/l)$$

Vậy nồng độ HCĐD là:

$$HCĐ\ D = \frac{m}{V}(g/l)$$

Khái niệm HĐR và giá trị của nó rất có ý nghĩa trong chẩn đoán và điều trị. Trong một số nghiệm pháp chẩn đoán bằng thuốc phóng xạ, rất cần phải quan tâm đến lượng hợp chất đánh dấu đưa vào cơ thể. Nếu lượng HCĐD đưa vào cơ thể quá lớn có thể làm nhiễu kết quả của nghiệm pháp, hoặc không có khả năng đưa thuốc vào cơ quan cần chẩn đoán hay điều trị.

1.5. Tinh khiết hoá phóng xạ

Đại lượng đánh giá lượng hạt nhân phóng xạ tách ra khỏi thuốc phóng xạ ở dạng tự do trong dung dịch được gọi là độ tinh khiết hoá phóng xạ. Độ tinh khiết hoá phóng xạ được quy định phải đạt từ 98% theo cách tính sau:

$$TKHPX = \frac{S - X^*}{S - X^* + X^{*-}} \text{x}\, 100 \geq 98\%$$

Trong đó: S là hợp chất được đánh dấu.
X* là hạt nhân phóng xạ đánh dấu.

1.6. Tinh khiết hạt nhân phóng xạ

Hạt nhân phóng xạ dùng trong đánh dấu thường hay bị lẫn một số các loại hạt nhân phóng xạ tương tự như cùng đồng vị hoặc cùng nhóm. Các hạt nhân này có thể tham gia vào phản ứng đánh dấu hoặc ở dạng tự do. Đánh giá về tạp chất này được gọi là độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ. Tinh khiết hạt nhân phóng xạ được tính như sau:

$$TKHNPX = \frac{S - X^*}{S - X^* + S - Y^* + Z^* ...} x 100 \geq 98\%$$

Trong đó: Y^*, Z^* ... là các hạt nhân không mong muốn.

1.7. Tinh khiết hoá học

Hợp chất dùng trong đánh dấu thông thường không hoàn toàn tinh khiết. Tạp chất khó tách ra là những đồng đẳng, đồng phân của hợp chất đánh dấu. Do đó, các tạp chất này rất dễ tham gia vào phản ứng đánh dấu. Độ tinh khiết hoá học được quy định và tính toán như sau:

$$TKHH = \frac{S - X^*}{S - X^* + S' - X^* + S'' - X^* ...} x 100 \geq 98\%$$

Trong đó: S', S" ... là các tạp chất hoá học.

1.8. Năng lượng phóng xạ thích hợp

Hạt nhân phóng xạ trong thuốc phóng xạ phải có năng lượng và bản chất của tia phóng xạ thích hợp với mục đích ghi đo và điều trị. Thuốc phóng xạ chẩn đoán thường dùng các hạt nhân phóng xạ đánh dấu phát tia gamma có mức năng lượng từ 100 ÷ 200 keV. Nếu SPECT thì thuốc phóng xạ phát tia gamma đơn thuần là tốt nhất. Nếu PET dùng thuốc phóng xạ phát tia positron là tối ưu. Trong điều trị, thuốc tốt nhất là phát tia beta thuần tuý.

1.9. Đời sống thực thích hợp

Đời sống thực của một thuốc phóng xạ phụ thuộc vào các thời gian đặc trưng sau:

- Chu kỳ bán huỷ vật lý (T_p) của hạt nhân phóng xạ đánh dấu.
- Chu kỳ bán thải sinh học (T_b) của thuốc trong cơ thể.

- Thời gian phân huỷ hoá học (hay phân ly phóng xạ) của thuốc, hay gọi là độ bền vững thuốc phóng xạ (Ts).
- Thời gian hiệu ứng (T_{ef}) của thuốc phóng xạ.

Do đó ta có:

T thực thích hợp = f (T_p, T_b, T_s, T_{ef})

Đời sống thực của thuốc phóng xạ phải thích hợp với mục đích chẩn đoán và điều trị.

1.10. Tập trung đặc hiệu

Tập trung đặc hiệu của thuốc phóng xạ vào nơi chẩn đoán và điều trị là một đặc trưng quan trọng đầu tiên trong yêu cầu của thuốc phóng xạ. Để chẩn đoán và điều trị bằng y học hạt nhân có hiệu quả, các thuốc phóng xạ phải có tính tập trung đặc hiệu cao. Nói cách khác, không có "tính chất tập trung đặc hiệu" thì không phải là thuốc phóng xạ.

2. Cơ chế tập trung thuốc phóng xạ trong chẩn đoán và điều trị

Y học hạt nhân ghi hình hay điều trị tại một cơ quan bị bệnh hoặc một hệ thống sinh học như máu, dịch não tuỷ, dịch trong ngoài tế bào, cơ xương khớp... đòi hỏi phải có những thuốc phóng xạ tập trung đặc hiệu vào đó. Cơ chế tập trung vào những đích trên có thể là một trong những cơ chế sau đây:

2.1. Chuyển vận tích cực

Trong cơ thể sống, sự phân bố nồng độ một số ion vật chất trong và ngoài tế bào có thể có sự chênh lệch rất khác nhau. Đó chính là do cơ chế "chuyển vận tích cực". Dựa vào cơ chế này để đưa iốt phóng xạ tập trung cao hơn hàng trăm lần vào tế bào tuyến giáp làm chẩn đoán và điều trị.

2.2. Khuyếch tán

Ngoài cơ chế vận chuyển tích cực là cơ chế khuyếch tán. Thông thường, sự cân bằng nồng độ chất là do khuyếch tán từ nơi có nồng độ cao tới nơi có nồng độ thấp. Riêng ở não, mạch máu có một hàng rào sinh học ngăn cản sự khuyếch tán những chất không cần cho não từ mạch vào tế bào não. Nhưng khi não có tổn thương, hàng rào sinh học bị phá vỡ, thuốc phóng xạ có thể khuyếch tán từ hệ vi mạch vào vùng não tổn thương. Nhân cơ hội này, y học hạt nhân có thể ghi hình khối u não, thiểu năng tuần hoàn não.

Ví dụ: dùng albumin huyết thanh người đánh dấu ^{131}I hoặc $Na^{99m}TcO_4$ ...

2.3. Chuyển hoá

Một số nguyên tố phóng xạ ở dạng muối vô cơ hoặc hữu cơ dưới dạng thuốc phóng xạ có tham gia vào chuyển hoá trong một số loại tế bào của một số tổ chức trong cơ thể. Dựa vào cơ chế này, y học hạt nhân đã dùng những thuốc phóng xạ để ghi hình những tổn thương đang tăng sinh như đang bị viêm, đang có khối u phát triển hoặc đang cần nhiều năng lượng. Ví dụ: những hạt nhân phóng xạ tham gia chuyển hoá xương (hoặc giống như Ca) như ^{32}P, ^{81}Sr, ^{67}Ga. Những nguyên tố phóng xạ này dùng trong ghi hình xương hoặc điều trị giảm đau trong ung thư di căn vào xương. Một số hợp chất hữu cơ như deoxyglucose đánh dấu ^{18}F dùng trong ghi hình cắt lớp não, các khối u trong cơ thể bằng PET dựa trên cơ chế chuyển hoá đường giải phóng năng lượng.

2.4. Lắng đọng

Một số thuốc phóng xạ dạng keo hạt có trọng lượng phân tử và hạt keo rất nặng. Khi các hạt keo này đi từ động mạch vào vi mạch trong gian bào, do nặng nên bị đọng lại ở đó. Trong thời gian lắng đọng ở các tổ chức liên võng nội mô, ta có thể ghi hình

chẩn đoán hoặc có thể dùng điều trị một số bệnh ác tính. Ví dụ: keo vàng phóng xạ (^{198}Au colloid) dùng trong ghi hình lách, hệ bạch mạch, điều trị ung thư bạch mạch ...

2.5. Đào thải

Trong cơ thể có hai cơ quan làm chức năng đào thải lớn nhất là gan và thận. Dựa vào chức năng này, y học hạt nhân dùng những thuốc phóng xạ thải qua gan để chẩn đoán chức năng gan như Rosebengal - ^{131}I. Những thuốc phóng xạ thải qua thận để chẩn đoán chức năng thận như Hippural - ^{131}I.

2.6. Thực bào

Các tổ chức liên võng nội mô trong cơ thể có nhiệm vụ thực bào. Khi có các chất lạ xâm nhập vào gian bào, các tế bào liên võng giữ các chất lạ lại và ăn theo cơ chế tự tiêu. Y học hạt nhân đã sử dụng cơ chế này để ghi hình chẩn đoán chức năng, vị trí, kích thước và các tổn thương của gan, lách bằng microaggregates - ^{131}I hoặc microspheres - ^{99m}Tc.

2.7. Tắc nghẽn vi mạch tạm thời

Trong ghi hình tưới máu phổi để thăm dò vị trí tắc nghẽn động mạch phổi, tắc nghẽn hệ vi mạch phổi bằng macroaggregates-^{131}I. Thể tụ tập macroaggregates được điều chế từ albumine huyết thanh với kích thước hạt khá lớn (khoảng trên 20 μm). Khi các đám hạt này vào hệ vi mạch trong phổi làm tắc nghẽn tạm thời hệ vi động mạch phổi, do đó có thể ghi hình phổi bằng Scanner, SPECT trên phổi bình thường và bệnh lý. Do hiện tượng các đám hạt protein làm nhồi, tắc vi mạch phổi nên khi ghi hình bệnh phổi nặng phải chuẩn bị cấp cứu hô hấp, phòng khi bệnh nhân bị ngạt thở.

2.8. Chỉ lưu thông trong máu tuần hoàn

Để ghi hình các khối u máu, các khoang, vũng máu lớn, y học hạt nhân dùng các thuốc phóng xạ chỉ lưu thông trong hệ mạch máu tuần hoàn. Cơ chế này rất có hiệu quả trong chẩn đoán phân biệt với u ngoài mạch, không phải u máu. Các thuốc phóng xạ thường dùng là albumin - ^{131}I (hoặc ^{99m}Tc), hồng cầu đánh dấu ^{51}Cr ...

2.9. Chỉ lưu thông trong dịch não tuỷ, dịch sinh học

Các thuốc phóng xạ có kích thước phân tử lớn hoặc nhỏ đều có thể dùng được nếu như chúng không thoát ra ngoài hệ dịch cần ghi hình. Ví dụ: ghi hình dịch não tuỷ để chẩn đoán tắc hay bán tắc do u, chèn ép khác, người ta tiêm thuốc phóng xạ vào vị trí thích hợp để thăm dò. Ví dụ: dùng dung dịch Na^{131}I tiêm buồng não thất thăm dò chẩn đoán não úng thuỷ. Hoặc albumin - ^{131}I ghi hình não tuỷ cột sống.

2.10. Miễn dịch

Một số bệnh tự miễn hoặc một số khối u có các kháng nguyên đặc hiệu, ta có thể đánh dấu hạt nhân phóng xạ vào các kháng thể tương ứng dùng trong ghi hình chẩn đoán. Cơ chế này dựa trên phản ứng kết hợp đặc hiệu giữa kháng nguyên kháng thể trên bề mặt của khối u, do đó ta có được hình ảnh dương tính hơn các phương pháp ghi hình khác.

Ví dụ: dùng kháng thể CEA đánh dấu phóng xạ ghi hình ung thư trực tràng.

2.11. Chất nhận đặc hiệu (receptor)

Dựa theo cơ chế chất nhận đặc hiệu của các phân tử sinh học trong cơ thể mà dược học phóng xạ đã đánh dấu phóng xạ vào một số hormon làm thuốc phóng xạ ghi hình đặc hiệu. Mỗi loại tế bào đều có các receptor trên bề mặt của chúng để nhận tất cả những vật chất chuyển hoá hoặc thực hiện chức năng của tế bào. Hiện nay, người ta đã tổng hợp được một chất có cấu trúc peptid, chất này và dẫn chất của nó có thể kết hợp

được với các receptor của rất nhiều loại khối u. Đó là octreotid và dẫn xuất được đánh dấu với một số hạt nhân phóng xạ dùng trong ghi hình chẩn đoán và điều trị khối u.

2.12. Tập trung đặc hiệu không rõ cơ chế

Có một số chất tập trung vào khối u không theo cơ chế đặc hiệu nào mà lại rất đặc hiệu để phát hiện khối u đó. Những phát hiện này đều là do tình cờ thực nghiệm và thực hành, về cơ chế vẫn chưa giải thích được.

Ví dụ: một số ion kim loại như ^{67}Ga, ^{201}Tl hoặc một số hợp chất hữu cơ như DMSA-^{99m}Tc, MIBG -^{131}I ghi hình thận và ung thư giáp thể tuỷ ...

3. Kiểm tra chất lượng dược chất phóng xạ

Chất lượng thuốc phóng xạ quyết định chất lượng chẩn đoán và điều trị trong y học hạt nhân. Chất lượng thuốc phóng xạ phụ thuộc chủ yếu vào một số đặc trưng của thuốc như tinh khiết hoá phóng xạ, tinh khiết hạt nhân phóng xạ, tinh khiết hoá học, hoạt tính riêng (chính là hiệu suất đánh dấu). Do đó, trước khi dùng thuốc phóng xạ trong chẩn đoán hay điều trị phải tiến hành kiểm tra chất lượng của thuốc phóng xạ.

Phương pháp kiểm tra thông thường và đơn giản là phương pháp sắc ký giấy, sắc ký lớp mỏng làm kiểm tra tinh khiết hoá phóng xạ, tinh khiết hạt nhân phóng xạ, tinh khiết hoá học. Muốn kiểm tra tinh khiết hoá học đối với phân tử vô cơ có trọng lượng phân tử, độ tích điện gần giống nhau thì phải kiểm tra bằng điện di cao áp. Để kiểm tra tinh khiết hạt nhân phóng xạ phải dùng máy đa kênh để đo các phổ bức xạ đặc trưng của từng loại hạt nhân phóng xạ có trong thuốc phóng xạ cần định lượng.

Đối với các hệ generator cần phải kiểm tra lượng hạt nhân mẹ thoát ra trong dịch chiết ở mẻ chiết đầu tiên. Nếu có di chuyển generator đi nơi khác thì cũng phải định lượng lại như mẻ chiết ban đầu. Ví dụ generator Mo-99/Tc-99m, trước khi sử dụng phải định lượng Mo-99 thoát ra trong mẻ chiết đầu tiên. Nếu lượng Mo-99 thoát ra vượt quá 5% tổng hoạt tính phóng xạ của lần chiết thì không thể chấp nhận được.

Các loại thuốc phóng xạ dạng hạt keo (colloid) hay thể tụ tập (aggregate), trước khi dùng cần phải kiểm tra kích thước hạt. Kiểm tra độ đồng đều và cần phải loại bỏ những cục đông vón lớn. Phương pháp kiểm tra thường là soi trên kính hiển vi sau đó dùng màng lọc nếu cần.

Ngoài ra cần phải kiểm tra các chất giá hấp phụ các hạt nhân phóng xạ mẹ bị thoát ra khỏi cột sắc ký trong mỗi lần chiết. Các ion này nếu nhiều có thể gây nhiễm độc hoặc làm ảnh hưởng đến chất lượng đánh dấu. Độ pH của các generator trong cùng một loại cũng có thể thay đổi theo từng lô sản xuất. pH có thể thay đổi từ 4 ÷ 8, do đó phải kiểm tra ngay ở mẻ chiết đầu tiên.

CÂU HỎI ÔN TẬP:

01. Nguyên lý điều chế hạt nhân phóng xạ từ máy gia tốc ?
02. Nguyên lý điều chế hạt nhân phóng xạ từ Generator và tiêu chuẩn của một Generator lý tưởng ?
03. Nguyên lý điều chế hạt nhân phóng xạ từ lò phản ứng hạt nhân ?
04. Thế nào là một hợp chất đánh dấu hạt nhân phóng xạ ? Ví dụ ứng dụng một số HCĐD thường dùng ?
05. Trình bày nguyên lý phương pháp đánh dấu tổng hợp hoá học ? Cho ví dụ.
06. Định nghĩa thuốc phóng xạ, phân tích sự khác biệt thuốc phóng xạ với thuốc thường ?
07. Trình bày các khái niệm tinh khiết hoá phóng xạ, tinh khiết hạt nhân phóng xạ, tinh khiết hoá học, cách tính các độ tinh khiết và cho ví dụ ?
08. Các đặc trưng chung của thuốc phóng xạ ? Cho ví dụ.
09. Cơ chế tập trung thuốc phóng xạ trong YHHN chẩn đoán và điều trị ?
10. Các chỉ tiêu kiểm tra chất lượng DCPX và các phương pháp kiểm tra thông thường?

CHƯƠNG 4:

Y HỌC HẠT NHÂN CHẨN ĐOÁN

Cách đây gần 60 năm, các đồng vị phóng xạ (ĐVPX) đã được sử dụng cho mục đích chẩn đoán và điều trị. Hiện nay các nghiệm pháp chẩn đoán bệnh bằng ĐVPX được chia thành 3 nhóm chính:

- Các nghiệm pháp thăm dò chức năng.
- Ghi hình nhấp nháy các cơ quan, tổ chức hoặc toàn cơ thể.
- Các nghiệm pháp in vitro (không phải đưa các ĐVPX vào cơ thể).

Nguyên tắc chung của chẩn đoán bệnh bằng đồng vị phóng xạ như sau:

Để đánh giá hoạt động chức năng của một cơ quan, phủ tạng nào đó ta cần đưa vào một loại ĐVPX hoặc một hợp chất có gắn ĐVPX thích hợp, chúng sẽ tập trung đặc hiệu tại cơ quan cần khảo sát. Theo dõi quá trình chuyển hoá, đường đi của ĐVPX này ta có thể đánh giá tình trạng chức năng của cơ quan, phủ tạng cần nghiên cứu qua việc đo hoạt độ phóng xạ ở các cơ quan này nhờ các ống đếm đặt ngoài cơ thể tương ứng với cơ quan cần khảo sát. Ví dụ người ta cho bệnh nhân uống ^{131}I rồi sau những khoảng thời gian nhất định đo hoạt độ phóng xạ ở vùng cổ bệnh nhân, từ đó có thể đánh giá được tình trạng chức năng của tuyến giáp ...

Để ghi hình nhấp nháy (xạ hình) các cơ quan người ta phải đưa các ĐVPX vào cơ thể người bệnh. Xạ hình (Scintigraphy) là phương pháp ghi hình ảnh sự phân bố của phóng xạ ở bên trong các phủ tạng bằng cách đo hoạt độ phóng xạ của chúng từ bên ngoài cơ thể. Phương pháp xạ hình được tiến hành qua hai bước:

- Đưa dược chất phóng xạ (DCPX) vào cơ thể và DCPX đó phải tập trung được ở những mô, cơ quan định nghiên cứu và phải được lưu giữ ở đó một thời gian đủ dài.
- Sự phân bố trong không gian của DCPX sẽ được ghi thành hình ảnh. Hình ảnh này được gọi là xạ hình đồ, hình ghi nhấp nháy (Scintigram, Scanogram, Scan).

Xạ hình không chỉ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đơn thuần về hình thái mà nó còn giúp ta hiểu và đánh giá được chức năng của cơ quan, phủ tạng và một số biến đổi bệnh lí khác.

Để ghi hình các cơ quan, có thể sử dụng 2 loại máy xạ hình: xạ hình với máy có đầu dò (detector) di động (hay còn gọi là máy Scanner) và xạ hình với máy có đầu dò không di động (Gamma Camera). Với các máy Scanner, người ta căn cứ vào độ mau thưa của vạch ghi và sự khác nhau của màu sắc để có thể nhận định được các vùng, các vị trí phân bố nhiều hoặc ít phóng xạ. Đối với các máy Gamma Camera do có đầu dò lớn, bao quát được một vùng rộng lớn của cơ thể nên có thể ghi đồng thời hoạt độ phóng xạ của toàn phủ tạng cần nghiên cứu, không phải ghi dần dần từng đoạn như với máy Scanner (đầu dò di động). Việc ghi hình lại được thực hiện với các thiết bị điện tử nên nhanh hơn ghi hình bằng máy cơ của các máy xạ hình (Scanner).

Hiện nay, ngoài Gamma Camera, SPECT, người ta còn dùng kỹ thuật PET (Positron Emission Tomography) để ghi hình.

PHẦN I:

THĂM DÒ CHỨC NĂNG VÀ GHI HÌNH BẰNG ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ

MỤC TIÊU:

1. *Hiểu được nguyên tắc chung của chẩn đoán bệnh bằng đồng vị phóng xạ.*
2. *Nắm được một số phương pháp đánh giá chức năng và ghi hình bằng đồng vị phóng xạ đối với các cơ quan như: tuyến giáp, thận, tiết niệu, não, tim mạch, phổi, xương..*

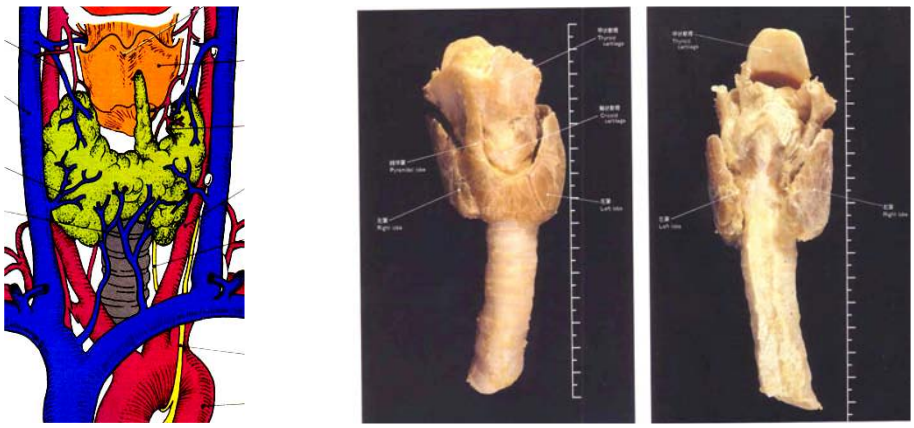
1. chẩn đoán các bệnh tuyến giáp

Việc sử dụng iốt phóng xạ để thăm dò chức năng tuyến giáp được coi là một trong những ứng dụng sớm nhất về đồng vị phóng xạ trong y học. Thực tế đã trở thành một nghiệm pháp không thể thiếu được để chẩn đoán, điều trị các bệnh tuyến giáp, cũng như nghiên cứu sinh lý tuyến giáp.

1.1. Một số đặc điểm cấu tạo, sinh lý tuyến giáp

Tuyến giáp là một tuyến nội tiết nằm ở dưới thanh quản và trước khí quản, gồm hai thuỳ trái và phải, đôi khi có thêm thuỳ tháp có một eo, nhiều khi không thấy được trên xạ hình. Trọng lượng tuyến ở người trưởng thành nặng khoảng 12 ÷ 20g, về già tuyến giáp có xu hướng nhỏ hơn so với tuổi trưởng thành.

Tuyến giáp được phân bố nhiều mạch máu, là một trong những nơi được cung cấp máu nhiều nhất. Các tế bào nang giáp tiết ra hai hormon là T_3 (triiodothyronin) và T_4 (tetraiodothyronin). Các tế bào cạnh nang tiết ra hormon calcitonin.



Hình 4.1: Hình ảnh giải phẫu tuyến giáp người bình thường

Iốt trong thức ăn, nước uống vào cơ thể dạng bất kỳ con đường nào đều được hấp thu vào máu dưới dạng iodua (I^-) sau đó theo máu tuần hoàn tới tuyến giáp và bị giữ lại trong những tế bào tuyến. Quá trình bắt iốt từ huyết tương vào tuyến giáp là một quá trình vận chuyển tích cực ngược gradient nồng độ và tuyến giáp được coi như một cái bơm iốt. Do đó nồng độ iodua ở tuyến giáp có thể đạt tới 250 ÷ 10.000 lần cao hơn nồng độ của nó trong máu, tuỳ thuộc vào tình trạng chức năng tuyến giáp.

Một số ion hoá trị 1 như perclorat, thioxyanat, nitrat ... ức chế cạnh tranh quá trình tập trung iốt vào tuyến giáp. Sau khi uống iốt phóng xạ, nếu uống một liều tương đối lớn các ion này thì quá trình tập trung iốt phóng xạ vào tuyến giáp sẽ bị đình chỉ, còn nếu iốt phóng xạ đã vào tuyến nhưng chưa được hữu cơ hoá (đang còn ở dạng iodua) thì sẽ bị đuổi ra khỏi tuyến.

Techneti (Tc) dưới dạng ion hoá trị một pertechnetat (TcO_4^-) cũng là một chất được tuyến giáp giữ lại một cách tích cực, tuy không tham gia vào quá trình tổng hợp hormon giáp như iốt.

Ngoài tuyến giáp là cơ quan chính có khả năng tập trung iốt thì liên bào tuyến nước bọt, niêm mạc dạ dày và tế bào tuyến yên cũng có khả năng đó nhưng ở mức độ thấp hơn nhiều.

Iodua vào tuyến giáp, nhanh chóng được chuyển thành dạng hữu cơ bằng cách gắn vào tyrozin, tạo ra monoiodotyrosin (MIT) và diiodotyrosin(DIT). Phản ứng gắn này đòi hỏi oxy hoá I^- thành I^0 (iốt nguyên tử) dưới tác dụng của men peroxydaza. Các hormon giáp là thyroxin (T_4) và triiodothyronin (T_3), được tạo thành bởi phản ứng trùng hợp các phân tử MIT, DIT như sau:

$$MIT + DIT \rightarrow T_3$$
$$2\ DIT \rightarrow T_4$$

Toàn bộ quá trình sinh tổng hợp các hormon giáp được thực hiện trên phân tử thyroglobulin, đó là những phân tử lớn đặc hiệu của tuyến giáp, sau đó các hormon này được dự trữ trong lòng các nang tuyến giáp.

Khi các hormon giáp cần được tiết vào máu, phân tử thyroglobulin sẽ được thuỷ phân dưới tác dụng của một số men như proteaza và peptidaza ở trong liên bào tuyến, kết quả là các hormon giáp (T_3, T_4) được giải phóng vào máu. Quá trình thuỷ phân trên để giải phóng các hormon giáp cũng chịu sự kích thích của TSH.

Hormon giáp được giải phóng vào máu có khoảng 93% là T_4 và 7 % là T_3, từ T_4 có thể chuyển thành T_3 (khi T_4 bị mất một nguyên tử iốt). Trong máu tuần hoàn, phần lớn T_3, T_4 được gắn với các protein mang có trong huyết tương (chủ yếu là với TBG: thyroxin binding globulin, một phần nhỏ gắn với prealbumin...), chỉ có một tỷ lệ rất nhỏ ở dạng tự do. Chính dạng tự do (Free T_3: FT_3; Free T_4: FT_4) mới vào được trong tế bào đích và phát huy tác dụng sinh học.

1.2. Thăm dò chức năng tuyến giáp

Đối với tuyến giáp, có nhiều nghiệm pháp thăm dò chức năng như nghiệm pháp hãm với T_3, nghiệm pháp kích thích với TSH... , nhưng nghiệm pháp đo độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp thường được ứng dụng nhiều nhất trong lâm sàng.

1.2.1. Đo độ tập trung iốt phóng xạ tại tuyến giáp:

Năm 1940, Hamilton thông báo những số liệu đầu tiên đo đạc ở bên ngoài tuyến giáp (TG) qua đó đánh giá độ tập trung (ĐTT) iốt ở tuyến giáp. Thiết bị ghi đo là đầu đếm Geiger. Năm 1950, Werner và cộng sự đánh giá chức năng tuyến giáp bằng ĐTT iốt lúc 24h sau khi uống iốt phóng xạ (^{131}I, I-131).

a. Nguyên lý: có hai loại đồng vị phóng xạ thường được sử dụng trong lâm sàng để đo độ tập trung tại tuyến giáp:

- Đo độ tập trung tại tuyến giáp với ^{131}I:

Tuyến giáp (TG) có khả năng "bắt" và cô đặc iốt từ huyết tương ngược gradient nồng độ để hữu cơ hoá và tổng hợp thành các hormon giáp (T_3, T_4). Dùng iốt phóng xạ (chẳng hạn ^{131}I ...) ta có thể đo được ĐTT iốt ở TG, qua đó đánh giá được hoạt động chức năng TG.

Do lượng ^{131}I đưa vào rất ít so với tổng lượng iốt có trong cơ thể, nên tỉ lệ % ^{131}I tập trung tại TG phản ánh chính xác lượng iốt mà TG cô đặc được trong thời gian làm nghiệm pháp.

- Đo độ tập trung tại tuyến giáp với Technetium - 99m (^{99m}Tc, Tc-99m):

Các ion pertechnetat có kích cỡ gần giống như các ion iôđua (iodua) nên cơ chế bắt giữ ở tế bào tuyến giáp cũng giống như nhau. Điểm khác biệt là ion ^{99m}Tc không tham gia vào quá trình hữu cơ hoá ở bên trong tuyến giáp nên sẽ thải ra nhanh. Thời gian tập trung ở tuyến giáp tối ưu là 20 ÷ 30 phút sau khi tiêm.

Lợi ích của phương pháp đo độ tập trung với ^{99m}Tc: ^{99m}Tc không phát ra bêta (β) vì vậy ít gây hại cho tế bào tuyến giáp, thời gian bán rã vật lý của ^{99m}Tc ngắn ($T_{1/2}$ = 6h) nên đỡ hại cho cơ thể, thời gian tiến hành chỉ trong vòng 20 phút kể cả ghi hình, bệnh nhân không phải mất thì giờ chờ đợi.

Nhược điểm: độ tập trung không cao, phóng xạ nền lại khá cao, vì vậy bắt buộc phải trừ số đo ở nền mới đạt độ chính xác .

b. Chỉ định: Đo ĐTT ^{131}I thường được chỉ định trong một số trường hợp sau:

- Để đánh giá hoạt động chức năng tuyến giáp.
- Đánh giá tình trạng háo iốt.
- Tính liều cho bệnh nhân Basedow điều trị bằng ^{131}I .
- Theo dõi bệnh nhân tuyến giáp trước và sau điều trị.

c. Hạn chế và chống chỉ định:

- Các bệnh nhân đang cho con bú, đang có thai (vì ^{131}I có thể qua sữa, rau thai…).
- Bệnh nhân đã dùng các chế phẩm có chứa iốt sẽ làm TG bão hoà iốt, ĐTT rất thấp và không phản ánh đúng hoạt động chức năng của tuyến.
- Bệnh nhân đang dùng các thuốc kháng giáp (PTU, MTU...) sẽ làm cản trở tổng hợp hormon giáp do đó kết quả đo ĐTT ^{131}I trong hoặc ngay sau khi dùng các thuốc trên sẽ không phản ánh đúng tình trạng chức năng của tuyến.
- Bệnh nhân đang dùng các hormon giáp (T_3, T_4) sẽ làm thay đổi độ tập trung tại TG.

d. Chuẩn bị bệnh nhân: Để nghiệm pháp có được kết quả chính xác và phản ánh đúng chức năng TG, cần phải có sự chuẩn bị tốt cho bệnh nhân, cụ thể là:

- Bệnh nhân không được dùng bất kì chế phẩm nào có chứa iốt trước khi làm nghiệm pháp (cả với các thuốc cản quang có iốt, các thuốc ho và các thuốc bôi có iốt). Cụ thể là ngừng ít nhất 2 tuần đối với iốt vô cơ, 6 tuần đối với iốt hữu cơ hoà tan trong nước, 1 năm với dầu iốt, 3 tuần đối với T_3, 6 tuần đối với T_4.
- Bệnh nhân phải nhịn ăn sáng (hoặc ít nhất 2 giờ) trước khi làm nghiệm pháp.

Sau khi cho bệnh nhân uống ^{131}I, tiến hành đo hoạt độ phóng xạ (HĐPX) của chuẩn (Phantom) và tại vùng cổ bệnh nhân ở các thời điểm: 2, 4, 6, 12, 24, 48 giờ. Trong thực tế người ta thường đo ở 2 thời điểm là 2 giờ và 24 giờ.

Kết quả được tính toán như sau:

$$\text{ĐTT } ^{131}I\ (\%) \quad \frac{\text{HĐPX vùng cổ - phông}}{\text{HĐPX của chuẩn - phông}} \quad \text{x } 100$$

e. Thiết bị ghi đo:

Thường dùng các thiết bị đo có đầu dò (detector) NaI(Tl) tinh thể, đường kính 5cm và dày 5cm, với một hệ thống ống nhân quang (photomultiplier tube: PMT) và bao định hướng (collimator). Cự ly từ tuyến giáp tới tinh thể thường là 25 ÷ 30cm. Năng lượng: 364 keV, cửa sổ: 20%.

f. Đánh giá kết quả:

- Độ tập trung ^{131}I của người Việt Nam bình thường, trưởng thành là:

  Sau 2 giờ: 14,5 ± 3,9 %

  Sau 24 giờ: 32,5 ± 7 %

ĐTT ^{131}I tăng trong các trường hợp:
- Cường năng giáp
- Đói iốt
- Một số bệnh ngoài TG: xơ gan, thận hư...

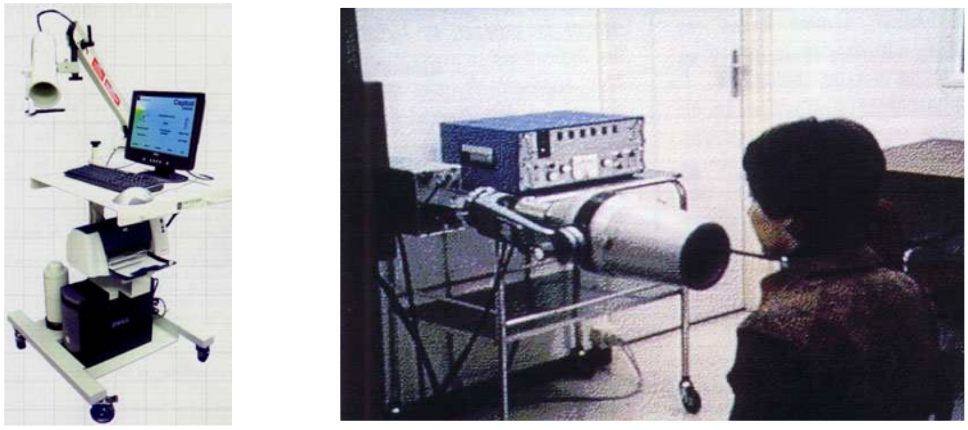
Giảm trong các trường hợp:
- Suy giáp
- Thừa iốt.
- Dùng iodua, các chế phẩm có chứa iốt hữu cơ.
- Dùng một số thuốc kháng giáp, kích tố giáp...
- Một số bệnh ngoài TG: Suy tim.
- Đánh giá kết quả qua đồ thị: Có thể vẽ đồ thị HĐPX ở TG theo từng thời điểm đo:

  + Trong cường giáp:

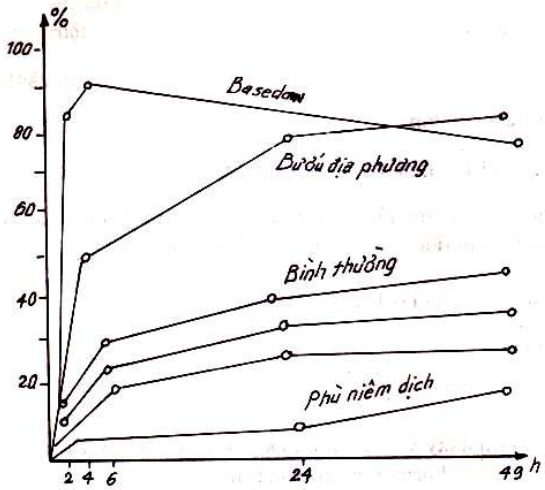
  Dạng 1(loại 1): đồ thị lên nhanh trong những giờ đầu và vẫn giữ ở mức cao. Dạng này thường gặp ở những bệnh nhân mới mắc, dự trữ kích tố giáp còn nhiều.

  Dạng 2 (loại 2): đồ thị lên cao trong những giờ đầu sau đó giảm nhanh và tạo thành *góc thoát*, dạng này thường gặp ở những bệnh nhân Basedow nặng, dự trữ hormon giáp đã cạn. ^{131}I vào tuyến nhiều, được sử dụng để tổng hợp kích tố ngay và đưa nhanh vào máu.

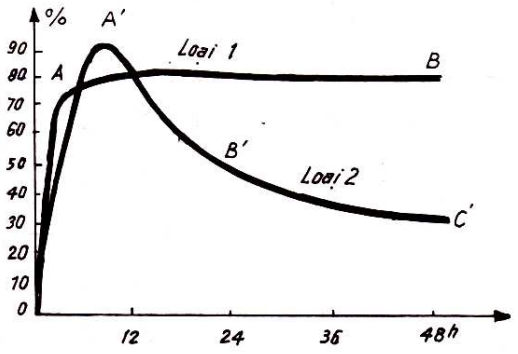
  + Trong suy giáp: Đồ thị luôn ở mức thấp do các liên bào tuyến không hoạt động hoặc hoạt động rất kém (loại 1), hoặc đồ thị lên cao trong những giờ đầu sau đó tụt xuống nhanh, do có sự sai sót trong khâu tổng hợp hormon giáp (loại 2).



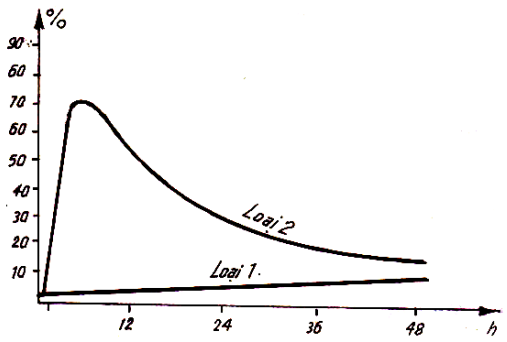
Hình 4.2: Máy đo độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp



Hình 4.3: Đồ thị độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp ở người bình thường và trong một số bệnh tuyến giáp.



Hình 4.4a: Đồ thị tập trung ^{131}I ở bệnh Bawedow



Hình 4.4b: Đồ thị tập trung ^{131}I ở bệnh nhân suy giáp trạng

1.2.2. Một số nghiệm pháp động:

Các nghiệm pháp động (Dynamic Tests) thường được làm để thăm dò mối tương quan của trục "yên - giáp" như nghiệm pháp hãm với T_3, nghiệm pháp kích thích với TSH... hoặc phát hiện các rối loạn tổng hợp hormon giáp bên trong tuyến giáp như nghiệm pháp đuổi bằng thiocyanat hay perclorat...

a. Nghiệm pháp hãm của Werner:

Nghiệm pháp này do S.C. Werner thực hiện năm 1955. Nguyên lí của phương pháp như sau:

Trong điều kiện bình thường, tuyến giáp hoạt động dưới sự kích thích của TSH (một hormon của tiền yên). Khi nồng độ các hormon TG (T_3, T_4) giảm sẽ kích thích tiền yên tăng tiết TSH để tuyến giáp tăng sản xuất và đưa nồng độ T_3, T_4 về mức bình thường. Ngược lại khi nồng độ T_3, T_4 tăng cao, theo cơ chế điều khiển ngược âm tính (negative feed back) sẽ là yếu tố ức chế tiết TSH, kết quả là tuyến giáp giảm hoạt động và nồng độ T_3, T_4 trong máu lại trở về giới hạn bình thường.

Khi bị bệnh cường giáp thực sự (bệnh Basedow, nhân độc tự trị: bệnh Plumer), tổ chức giáp bị bệnh không chịu sự chi phối bởi TSH của tuyến yên mà bởi một số globulin miễn dịch. Do vậy khi cho bệnh nhân uống hormon giáp (T_3) để nâng nồng độ của chúng trong máu vẫn không làm giảm hoạt động chức năng tuyến giáp.

Như vậy, nếu đánh giá chức năng tuyến giáp bằng cách đo độ tập trung ^{131}I ta sẽ thấy ở các bệnh nhân bị cường giáp thực sự ĐTT ^{131}I tại tuyến giáp sau khi uống T_3 vẫn ở mức cao (không hãm được), ngược lại khi không bị cường giáp thì ĐTT ^{131}I sẽ giảm xuống thấp hơn so với trước khi uống T_3 (hãm được), tức là hệ thống điều chỉnh yên - giáp bình thường.

Nghiệm pháp này thường được chỉ định cho các trường hợp sau:

- Những bệnh nhân có ĐTT cao bất thường cần chẩn đoán phân biệt giữa háo iốt với cường giáp thực sự.
- Những bệnh nhân cần được xác định chẩn đoán nhân độc tự trị (autonomous toxic nodule) làm kèm với ghi hình tuyến giáp.
- Những bệnh nhân có mắt lồi nghi mắt lồi nội tiết (endocrine ophtalmos).

Để thực hiện nghiệm pháp này, ta phải đo ĐTT ^{131}I trước (lần một), rồi cho bệnh nhân uống T_3 (L-triiodothyronin), liều và thời gian tùy từng tác giả. Sau đó đo ĐTT ^{131}I lần thứ hai. Kết quả (Chỉ số hãm: CSH) được tính như sau:

$$CSH = \frac{\text{ĐTT lần 1 - ĐTT lần 2}}{\text{ĐTT lần 1}} \quad (\%)$$

Kết quả được đánh giá như sau:
- Chỉ số hãm trên 50%: là Bướu cổ đơn thuần.
- Chỉ số hãm dưới 30%: là cường giáp thực sự.
- Chỉ số hãm từ 30-50%: cần đánh giá thêm.

b. Nghiệm pháp kích thích của Querido:

Nghiệm pháp này cũng dựa trên mối liên hệ hoạt động chức năng của trục nội tiết yên - giáp. Trong điều kiện bình thường, TSH của tiền yên có tác dụng kích thích tuyến giáp tăng cường hoạt động (tăng tổng hợp các hormon giáp), ngược lại nồng độ các hormon tuyến giáp là yếu tố kích thích hay ức chế tiền yên tiết TSH (cơ chế điều hòa ngược).

Đây là nghiệm pháp để chẩn đoán phân biệt nhược năng tuyến giáp nguyên phát và thứ phát. Sau khi đo độ tập trung ^{131}I lần thứ nhất thấy thấp bất thường, ta cho bệnh nhân dùng TSH (tiêm); sau đó đo ĐTT ^{131}I lần thứ hai. Nếu ĐTT tăng cao rõ rệt so với lần đầu ta chẩn đoán là nhược năng tuyến giáp thứ phát (do tuyến yên nhược năng, sản xuất không đủ TSH, trong khi tuyến giáp bình thường). Nếu ĐTT không thay đổi hoặc tăng không đáng kể: đó là nhược năng nguyên phát (tuyến yên bình thường, nhưng tuyến giáp đã bị suy).

Cần lưu ý là trong trường hợp "nhân độc tự trị" thì phần tổ chức tuyến giáp lành có thể ngừng hoạt động, và chỉ sau khi tiêm một đợt TSH thì toàn bộ tuyến mới lên hình.

1.3. Ghi hình nhấp nháy tuyến giáp (xạ hình tuyến giáp)

Là phương pháp rất có giá trị trong chẩn đoán bệnh TG. Năm 1952 H. Allen và W. Goodwin là những người đầu tiên dùng đồng vị phóng xạ để ghi hình tuyến giáp. Về sau phương pháp này ngày càng càng được hoàn thiện và áp dụng rộng rãi trong lâm sàng.

1.3.1. Nguyên lý:

Ghi hình TG dựa trên khả năng bắt iốt với nồng độ cao và giữ lâu dài trong tuyến nên có thể ghi được hình TG sau khi đưa vào cơ thể một lượng iốt phóng xạ (thường dùng ^{131}I). Ngoài ra tuyến giáp cũng có khả năng bắt và cô đặc ion pertechnetat (TcO_4^-) với phương thức tương tự như bắt iốt. Nhưng ion này không được hữu cơ hoá mà chỉ được giữ lại trong tuyến giáp một thời gian dài đủ để ghi được hình TG.

Như vậy để ghi hình TG ta có thể dùng ^{131}I hoặc technetium-99m (^{99m}Tc). ^{99m}Tc với ưu điểm là có liều hấp thụ thấp hơn và chất lượng ghi hình tốt hơn ^{131}I nên được dùng rộng rãi trong ghi hình TG. Song ^{99m}Tc không thay thế hoàn toàn ^{131}I trong ghi hình TG, đặc biệt khi cần đánh giá hoạt động chức năng của các nhân giáp, ung thư tuyến giáp, hoặc trong các trường hợp nghi có TG lạc chỗ (như sau xương ức hoặc dưới lưỡi) thì ^{99m}Tc không cho được một chênh lệch nồng độ tại tuyến và tổ chức xung quanh đủ để lên hình tốt mà vẫn cần dùng ^{131}I.

1.3.2. Chỉ định:

Ghi hình TG thường được *chỉ định* cho các trường hợp cần:
- Xác định vị trí, hình dạng, kích thước và giải phẫu bên trong (internal anatomy) của tuyến giáp.
- Đánh giá các nhân tuyến giáp.
- Xác định tình trạng chức năng của nhân tuyến giáp.

- Đánh giá trước và sau phẫu thuật, các bệnh nhân ung thư tuyến giáp và để theo dõi tác dụng điều trị.
- Các trường hợp đau cấp tính TG và các thể viêm TG.
- Chẩn đoán phân biệt các u vùng cổ và trung thất, tuyến giáp lạc chỗ.

Ghi hình TG có những giá trị to lớn trong chẩn đoán các bệnh TG, tuy nhiên nó vẫn còn những *hạn chế* nhất định như: nghiệm pháp chỉ giúp ta xác định một cách tương đối về chức năng TG, ghi hình với ^{131}I và với ^{99m}Tc có thể cho những kết quả không giống nhau...

1.3.3. Dược chất phóng xạ

Các *dược chất phóng xạ* thường dùng trong ghi TG là ^{131}I, ^{99m}Tc và ^{123}I.

- ^{131}I: phát đồng thời tia gamma (năng lương: 360 kev) và tia beta, $T_{1/2}$ khoảng 8 ngày. Dạng thường dùng là iodua natri (Na^{131}I) ở dạng dung dịch hoặc viên nhộng. Bệnh nhân được uống hoặc tiêm tĩnh mạch với liều thông thường là từ 30 ÷ 100 μCi. Sau 24 giờ tiến hành ghi hình TG (cần kết hợp với đo độ tập trung ^{131}I).
- ^{123}I: là ĐVPX tốt nhất cho ghi hình tuyến giáp, phát tia gamma đơn thuần, năng lượng 160 kev $T_{1/2}$: 13 giờ. Liều dùng: 200 ÷ 400 μCi, tiêm tĩnh mạch hoặc uống.
- ^{99m}Tc: phát tia gamma đơn thuần, năng lương: 140 kev, $T_{1/2}$ = 6 giờ, dùng ở dạng dung dịch, tiêm tĩnh mạch với liều khoảng 2 mCi. Tiến hành ghi hình sau 30 phút.

Ngoài ra có thể ghi hình khối u tuyến giáp với một số ĐVPX khác như: ^{67}Ga, ^{201}Tl...

1.3.4. Thiết bị ghi hình:

- *Ghi hình với máy xạ hình vạch thẳng:* hiện nay ít dùng vì độ phân giải thấp, tốc độ chậm nhưng có ưu điểm là có kích thước đúng như thật (tỷ lệ 1:1).
- *Ghi hình bằng máy Gamma Camera:* thường cho kết quả ghi hình nhanh, tiết kiệm được thời gian, ghi được toàn bộ cơ quan cần nghiên cứu, mà không cần di chuyển đầu dò. các đầu dò có độ phân giải cao, nên hình ảnh đẹp.
- Ghi hình với máy SPECT (Single Photo Emission Computed Tomography: chụp cắt lớp bằng đơn photon), PET (Positron Emission Tomography: Chụp cắt lớp bằng positron)

Hình 4.5: Tư thế bệnh nhân, vị trí và khoảng cách của detector với bao định hướng song song (Paralle hole collimator - hình bên trái) và với bao định hương hình chóp nón (Pinhole collimator - hình bên phải) để ghi hình và đo ĐTT tuyến giáp với Tc-99m.

Hình 4.6: Ghi hình tuyến giáp với máy Gamma Camera.

1.3.5. Đánh giá kết quả:

- Tuyến giáp bình thường có hình con bướm với 2 cánh xoè, bắt hoạt độ phóng xạ đồng đều. Thuỳ phải nhỉnh hơn thuỳ trái.

- Tuyến giáp bình thường có diện tích ≤ 20 cm^2, trẻ em 10 tuổi: 10cm^2, trẻ em 14 tuổi: 14 cm^2.

- Những bất thường trên hình ghi nhấp nháy đồ (Scintigram) là:

+ Tuyến giáp phì đại, biến dạng 1 hoặc 2 thuỳ, eo tuyến nở rộng, khả năng bắt HĐPX cao, dạng này thường gặp ở những bệnh nhân cường giáp trạng.

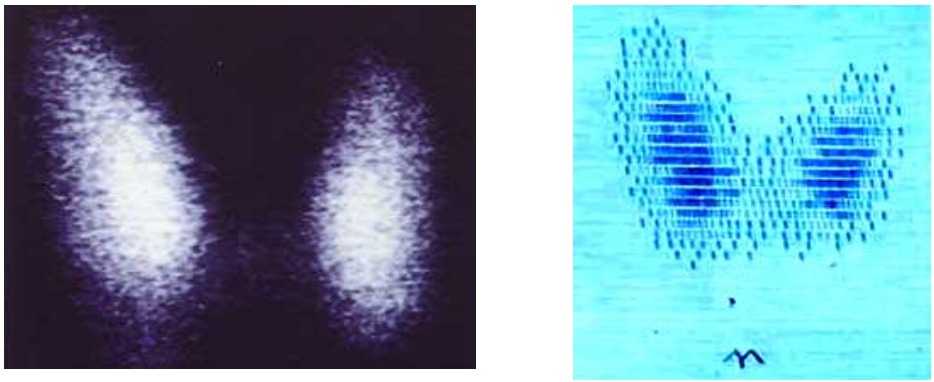
+ *Các* nhân "nóng" (hot nodule): là vùng tập trung DDDPX cao hơn tổ chức xung quanh, thường là các adenom ưu năng.

+ Nhân "độc": trên hình ghi chỉ thấy một nhân bắt HTPX cao bất thường, vì nhân hoạt động quá mạnh gây tình trạng ưu năng tuyến giáp (nhân độc tự trị) ức chế tiền yên tiết TSH nên phần tổ chức tuyến giáp lành xung quanh không còn hoạt động chức năng. Cả tuyến giáp chỉ lên hình sau khi bệnh nhân được tiêm TSH.

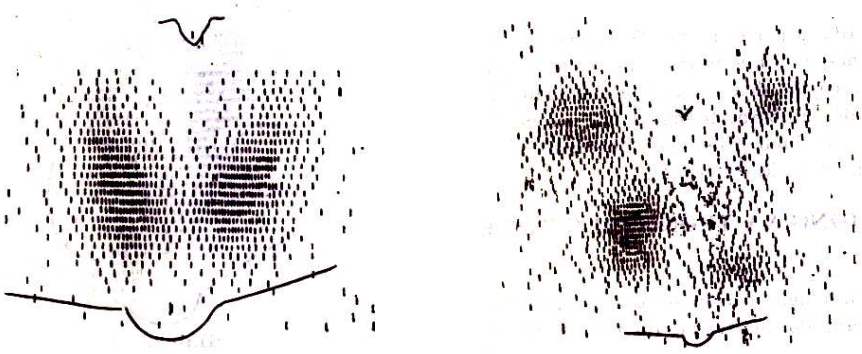
+ Nhân lạnh (cold nodule): là vùng tập trung ^{131}I ít hơn hẳn tổ chức xung quanh, tạo ra một vùng giảm hoặc khuyết HĐPX trên hình nhấp nháy. Nhân lạnh có thể là adenom thoái hoá, nang keo, viêm TG khu trú hay ung thư tuyến giáp (carcinoma). Nhìn chung: trước một nhân lạnh đơn độc, không được quên nghĩ tới "carcinoma" TG.

+ Trong suy giáp hoặc tuyến giáp lạc chỗ: trên hình ghi thấy HĐPX giảm rõ rệt hoặc tuyến giáp nhỏ.

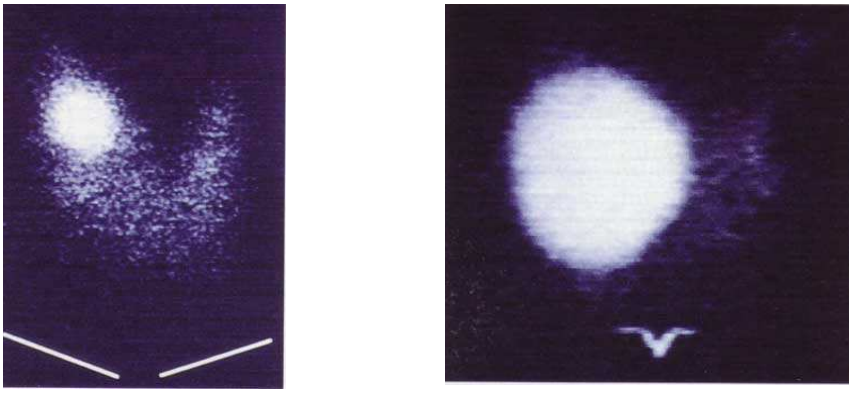
+ Các ổ di căn của carcinoma TG: Do các ổ di căn của ung thư tuyến giáp có thể tập trung đủ iốt phóng xạ và có thể ghi hình được, ngay cả khi u nguyên phát ở TG là một nhân lạnh.



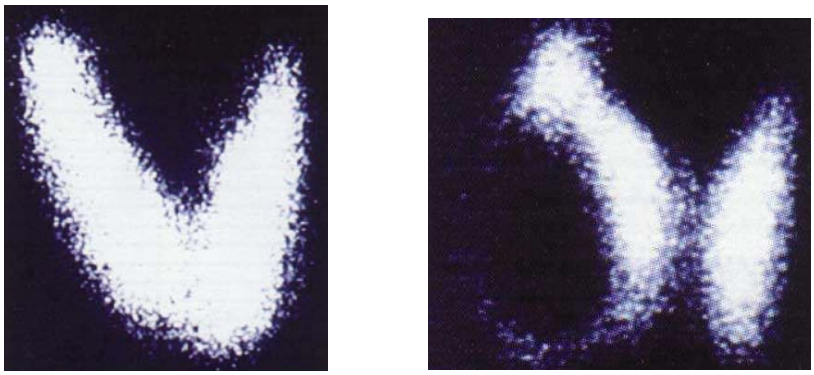
Hình 4.7: Tuyến giáp bình thường ghi hình với ^{99m}Tc (hình trái: ghi hình bằng máy Gamma Camera) và tuyến giáp bình thường ghi hình với ^{123}I (hình phải: ghi hình bằng máy Scanner vạch thẳng).



Hình 4.8: Tuyến giáp bình thường (bên trái); nhiều nhân nóng (bên phải) ghi hình bằng máy Scanner.

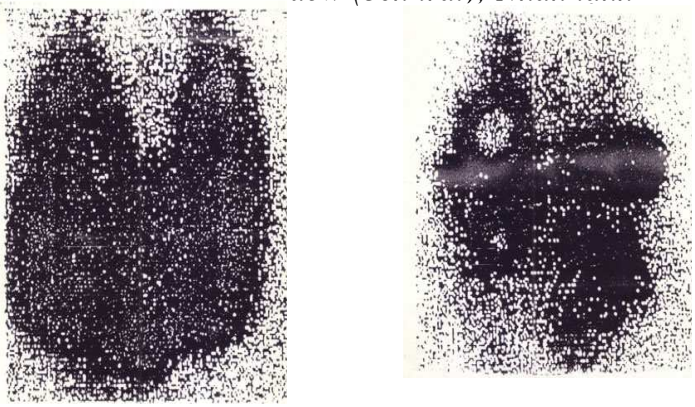


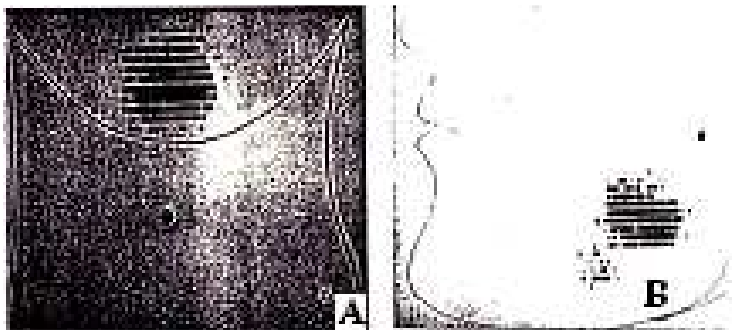
Hình 4.9: Nhân nóng (hot nodule) thuỳ phải tuyến giáp (bên trái – ghi hình với ^{123}I) và nhân độc tự trị (bên phải – ghi hình với ^{99m}Tc)



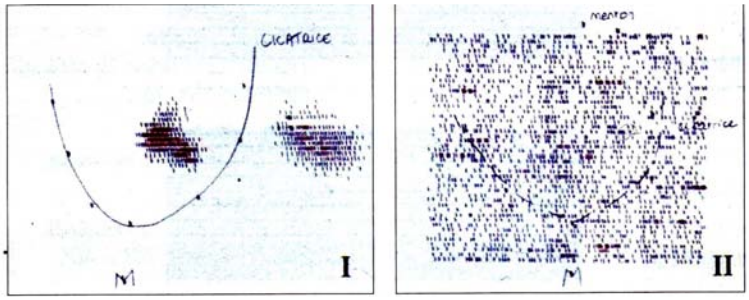
Hình 4.10: Tuyến giáp phì đại ở bệnh nhân Basedow (bên trái); Nhân lạnh thuỳ phải tuyến giáp (bên p

Hình 4.11: Tuyến giáp phì đại ở bệnh nhân Basedow (bên trái); Bướu giáp đa nhân phì đại (bên phải).





Hình 4.12: Tuyến giáp lạc chỗ (A: thẳng; B: nghiêng).



Hình 4.13: Hình ảnh xạ hình tuyến giáp với ^{131}I liều 5 mCi sau 72 giờ của bệnh nhân ung thư tuyến giáp (ghi hình bằng máy Scanner).
(I) Trước khi điều trị ^{131}I: còn ổ tập trung Iốt phóng xạ sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp.
(II) Sau điều trị bằng ^{131}I liều 100 mCi: toàn bộ vùng cổ không còn tập trung Iốt phóng xạ.

CHƯƠNG 4:
Y HỌC HẠT NHÂN CHẨN ĐOÁN

Cách đây gần 60 năm, các đồng vị phóng xạ (ĐVPX) đã được sử dụng cho mục đích chẩn đoán và điều trị. Hiện nay các nghiệm pháp chẩn đoán bệnh bằng ĐVPX được chia thành 3 nhóm chính:

- Các nghiệm pháp thăm dò chức năng.
- Ghi hình nhấp nháy các cơ quan, tổ chức hoặc toàn cơ thể.
- Các nghiệm pháp in vitro (không phải đưa các ĐVPX vào cơ thể).

Nguyên tắc chung của chẩn đoán bệnh bằng đồng vị phóng xạ như sau:

Để đánh giá hoạt động chức năng của một cơ quan, phủ tạng nào đó ta cần đưa vào một loại ĐVPX hoặc một hợp chất có gắn ĐVPX thích hợp, chúng sẽ tập trung đặc hiệu tại cơ quan cần khảo sát. Theo dõi quá trình chuyển hoá, đường đi của ĐVPX này ta có thể đánh giá tình trạng chức năng của cơ quan, phủ tạng cần nghiên cứu qua việc đo hoạt độ phóng xạ ở các cơ quan này nhờ các ống đếm đặt ngoài cơ thể tương ứng với cơ quan cần khảo sát. Ví dụ người ta cho bệnh nhân uống ^{131}I rồi sau những khoảng thời gian nhất định đo hoạt độ phóng xạ ở vùng cổ bệnh nhân, từ đó có thể đánh giá được tình trạng chức năng của tuyến giáp ...

Để ghi hình nhấp nháy (xạ hình) các cơ quan người ta phải đưa các ĐVPX vào cơ thể người bệnh. Xạ hình (Scintigraphy) là phương pháp ghi hình ảnh sự phân bố của phóng xạ ở bên trong các phủ tạng bằng cách đo hoạt độ phóng xạ của chúng từ bên ngoài cơ thể. Phương pháp xạ hình được tiến hành qua hai bước:

- Đưa dược chất phóng xạ (DCPX) vào cơ thể và DCPX đó phải tập trung được ở những mô, cơ quan định nghiên cứu và phải được lưu giữ ở đó một thời gian đủ dài.
- Sự phân bố trong không gian của DCPX sẽ được ghi thành hình ảnh. Hình ảnh này được gọi là xạ hình đồ, hình ghi nhấp nháy (Scintigram, Scanogram, Scan).

Xạ hình không chỉ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đơn thuần về hình thái mà nó còn giúp ta hiểu và đánh giá được chức năng của cơ quan, phủ tạng và một số biến đổi bệnh lí khác.

Để ghi hình các cơ quan, có thể sử dụng 2 loại máy xạ hình: xạ hình với máy có đầu dò (detector) di động (hay còn gọi là máy Scanner) và xạ hình với máy có đầu dò không di động (Gamma Camera). Với các máy Scanner, người ta căn cứ vào độ mau thưa của vạch ghi và sự khác nhau của màu sắc để có thể nhận định được các vùng, các vị trí phân bố nhiều hoặc ít phóng xạ. Đối với các máy Gamma Camera do có đầu dò lớn, bao quát được một vùng rộng lớn của cơ thể nên có thể ghi đồng thời hoạt độ phóng xạ của toàn phủ tạng cần nghiên cứu, không phải ghi dần dần từng đoạn như với máy Scanner (đầu dò di động). Việc ghi hình lại được thực hiện với các thiết bị điện tử nên nhanh hơn ghi hình bằng máy cơ của các máy xạ hình (Scanner).

Hiện nay, ngoài Gamma Camera, SPECT, người ta còn dùng kỹ thuật PET (Positron Emission Tomography) để ghi hình.

PHẦN I:

THĂM DÒ CHỨC NĂNG VÀ GHI HÌNH BẰNG ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ

MUC TIÊU:

1. *Hiểu được nguyên tắc chung của chẩn đoán bệnh bằng đồng vị phóng xạ.*
2. *Nắm được một số phương pháp đánh giá chức năng và ghi hình bằng đồng vị phóng xạ đối với các cơ quan như: tuyến giáp, thận, tiết niệu, não, tim mạch, phổi, xương..*

2. Thăm dò chức năng thận và đường tiết niệu

Để thăm dò chức năng thận và đường tiết niệu bằng đồng vị phóng xạ, hiện có nhiều phương pháp, những nghiệm pháp sau đây là khá thông dụng:
- Thăm dò chức năng thải lọc (Xác định mức lọc cầu thận: glomerular filtration rate: GFR; Đo dòng huyết tương thực tế qua thận: effective renal plasma flow: ERPF...).
- Thận đồ đồng vị (Radiorenography, nephrograme isotopique).
- Xác định lượng nước tiểu cặn.
- Ghi hình nhấp nháy (Scintiimaging) để đánh giá chức năng từng thận, ghi hình tưới máu thận (perfusion imaging)...
- Ghi hình tuyến sinh dục gồm: đo dòng máu tới dương vật (penile blood flow), ghi hình tinh hoàn (testicular scanning) hay ghi hình tưới máu tinh hoàn (testicular perfusion), chụp hình vòi tử cung (salpingography).

Dưới đây chỉ giới thiệu một số nghiệm pháp YHHN thường dùng trong thực tế lâm sàng hiện nay.

2.1. Thận đồ đồng vị (TĐĐV)

Có nhiều nghiệm pháp để thăm dò chức năng thận, tuy nhiên trong thực tế nghiệm pháp thận đồ đồng vị được sử dụng phổ biến nhất và rất có giá trị để thăm dò chức năng thận. Thận đồ đồng vị là nghiệm pháp thăm dò chức năng thận, được Taplin và cộng sự tiến hành từ năm 1956. TĐĐV thường được tiến hành đồng thời với việc ghi hình thận hàng loạt với máy Gamma Camera.

2.1.1. Nguyên lý:

Khá đơn giản, người ta thường sử dụng một số chất mà đường bài xuất duy nhất ra khỏi cơ thể là qua thận. Nếu ta đánh dấu chất này bằng các ĐVPX thích hợp, sau đó tiêm vào tĩnh mạch rồi ghi đồ thị HĐPX của từng thận theo thời gian ta sẽ đánh giá một cách bán định lượng chức năng thận.

2.1.2. Dược chất phóng xạ:

Có nhiều dược chất phóng xạ để thăm dò chức năng thận, bao gồm:
- Hippuran - ^{131}I hoặc ^{123}I(orthoiodohippurate: OIH).
- ^{99m}Tc-diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA).
- ^{99m}Tc-glucoheptonate (GHA).
- ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine (MAG_3).

^{131}I - Hippuran hiện nay không được dùng nhiều, vì phải dùng ống chuẩn trực (bao định hướng) năng lượng cao và liều dùng không được quá 100 μCi (do năng lượng Gamma lớn, chiếu xạ nhiều cho bệnh nhân) nên làm cho hình ảnh ghi được không đạt chất lượng cao. Hippuran là chất kinh điển dùng để nghiên cứu ERPF. Khi Hippuran vào thận được hấp thu nhanh ở thận, tỷ số hoạt độ phóng xạ ở tĩnh mạch thận so với động mạch thận là 0,15, có nghĩa là 85% Hippuran được giữ lại trong thận. Nếu DCPX

dưới dạng hạt nhỏ (microsphere) thì hấp thu có thể đạt tới gần 100%. Hippuran được tiết ra ở tế bào ống thận và không bị tái hấp thu từ trong lòng ống thận.

^{99m}Tc-MAG_3 được dùng ghi hình chức năng thay thế Hippuran. Khác với Hippuran, MAG_3 được hấp thu rất nhanh vào hồng cầu, bài tiết chủ yếu bằng sự bài tiết của ống thận. ^{99m}Tc-MAG_3 có ưu điểm là cho ta hình ảnh với chất lượng cao và ngày nay được sử dụng rộng rãi trên thế giới để thăm dò chức năng thận.

^{99m}Tc-DTPA thoát ra khỏi huyết tương bằng cách hầu như duy nhất là lọc qua cầu thận, vì vậy là chất đo GFR tốt nhất.

2.1.3. Chỉ định:

TĐĐV thường được chỉ định trong việc đánh giá hoạt động chức năng hai thận hoặc riêng rẽ từng thận, như nghi thận một bên, đánh giá và theo dõi sau ghép thận, đánh giá và theo dõi tắc đường tiết niệu, cao huyết áp do mạch thận ...

2.1.4. Thiết bị:

Dùng máy thận kí hai kênh với 2 detector nhấp nháy có độ nhạy tương đương nhau với bao định hướng trường phẳng đặt ở vị trí tương ứng với mỗi thận để ghi lại HĐPX của từng thận. Từ đó đánh giá được chức năng của từng thận.

Trong thực tế hiện nay, người ta thường tiến hành đồng thời ghi thận đồ đồng vị và ghi hình thận bằng máy Gamma Camera hoặc bằng máy SPECT.

2.1.5. Phân tích thận đồ:

Thận đồ bình thường có 3 phần:

- Phần mạch (phần 1): là phần lên nhanh tương ứng với luồng máu đưa chất phóng xạ đi vào thận.
- Phần tiết (phần 2): là phần lên chậm hơn tiếp theo, tương ứng với sự tích luỹ chất phóng xạ trong thận do lọc ở cầu thận và tiết ở ống thận.
- Phần bài tiết (phần 3): là phần đi xuống tương ứng với nước tiểu mang chất phóng xạ rời khỏi thận theo niệu quản xuống bàng quang.

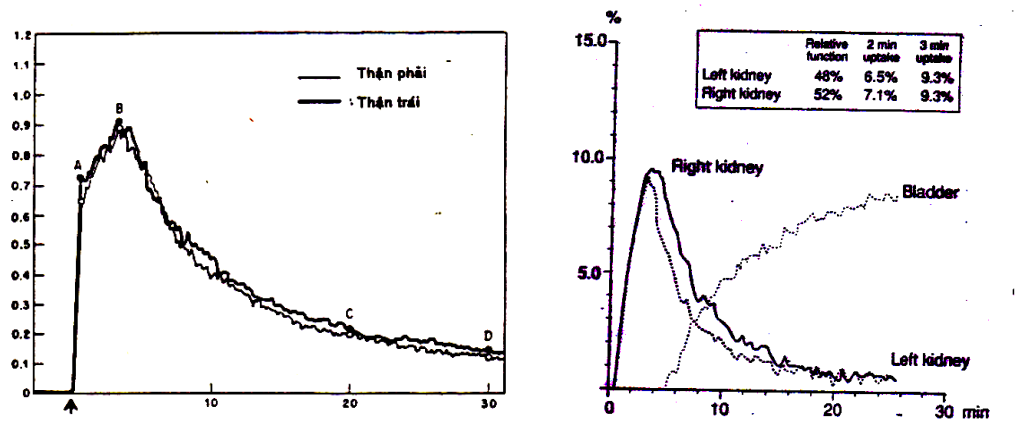
Ngoài ra để đánh giá thận đồ có thể dựa vào một số thông số cơ bản sau:

- T_{max}: Thời gian đồ thị đạt cực đại.
- $T_{1/2}$: Thời gian từ cực đại đến lúc xuống còn 50% cực đại.
- Thời gian từ lúc tiêm cho đến $T_{1/2}$ (T_{max} + $T_{1/2}$) là một chỉ số có giá trị, phản ánh thời gian tổng cộng qua thận.
- Hoạt động chức năng của nhu mô thận (lọc cầu thận, tiết ống thận) có thể đánh giá qua độ dốc của phần 2.

Thận đồ bất thường thể hiện ra bằng phần 2 bẹt, T_{max} kéo dài, $T_{1/2}$ kéo dài. Có trường hợp phần ba không thấy trên thận đồ vì thận tiếp tục tích luỹ hoạt độ do đó đồ thị tiếp tục đi lên (đồ thị dạng tích luỹ).

Thận đồ đồng vị với thuốc lợi tiểu:

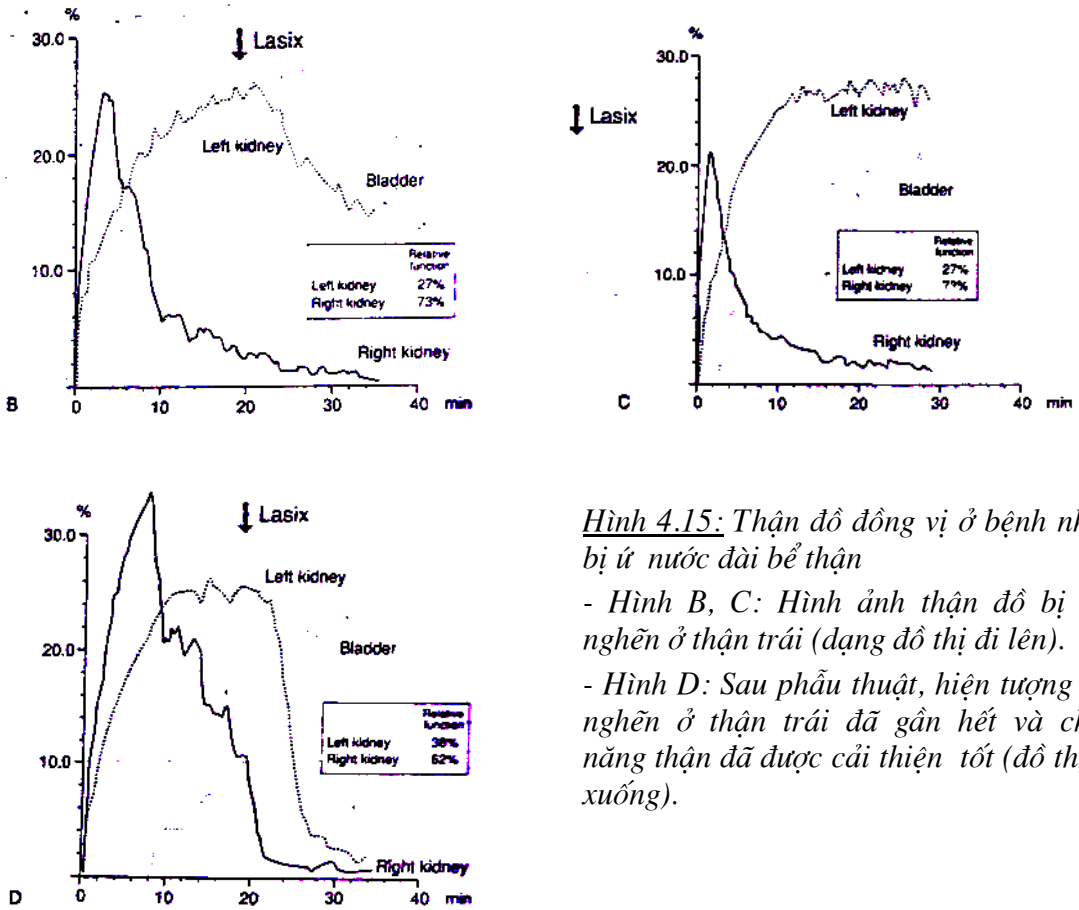
Khi cần phân biệt việc thải nước tiểu khó khăn do hệ thống thu nước tiểu (collecting system) bị dãn hay là bị tắc nghẽn, người ta thường dùng thêm thuốc lợi tiểu: tiến hành làm thận đồ bình thường, nhưng đến phút thứ 20, nếu không thấy đồ thị hạ xuống còn 50%, tiêm tĩnh mạch Lasix 0.5 mg/kg, rồi ghi hình tiếp trong 20 - 30 phút nữa. Nếu do tắc nghẽn thì nước tiểu vẫn không thể thải ra được, nếu chỉ là giãn thì nước tiểu sẽ được thải ra một cách bình thường thể hiện bằng đồ thị đi xuống.



Hình 4.14: - Thận đồ đồng vị ở người bình thường gồm 3 pha: pha mạch, pha tiết, pha bài xuất. Ghi hình bằng máy Gamma Camera (bên trái).

- Thận đồ đồng vị ở người bình thường: được ghi đồng thời hoạt độ phóng xạ ở thận và bài tiết nước tiểu xuống bàng quang (bên phải).

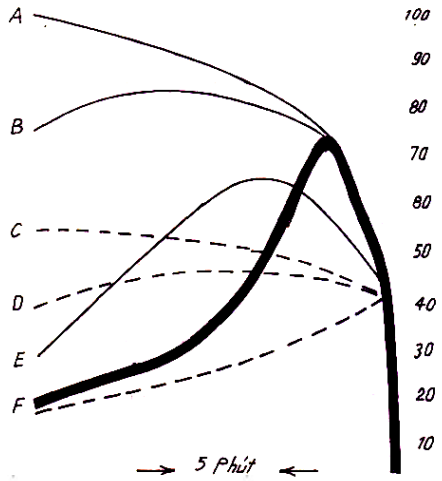
Thận đồ đồng vị là một phương pháp thăm dò có giá trị, nhưng các dạng đồ thị là không đặc hiệu, nên để có một chẩn đoán đúng cần phải kết hợp với các phương pháp thăm dò tiết niệu khác (ghi hình thận, chụp UIV...) và phải đối chiếu với lâm sàng. Hiện nay người ta thường tiến hành đồng thời ghi hình thận với thận đồ đồng vị vì vậy việc đánh giá chức năng và hình thái của thận sẽ thuận lợi và chính xác hơn nhiều.



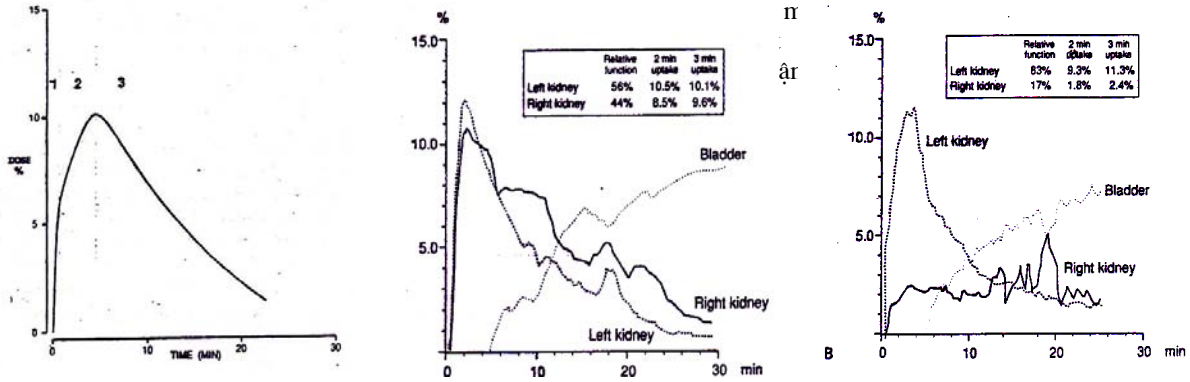
Hình 4.15: Thận đồ đồng vị ở bệnh nhân bị ứ nước đài bể thận

- Hình B, C: Hình ảnh thận đồ bị tắc nghẽn ở thận trái (dạng đồ thị đi lên).

- Hình D: Sau phẫu thuật, hiện tượng tắc nghẽn ở thận trái đã gần hết và chức năng thận đã được cải thiện tốt (đồ thị đi xuống).



Hình4.16: Thận đồ trong các trạng thái thay đổi chức năng thận (theo Rosenthal)
Đường đậm nét: thận đồ bình thường điển hình.
A. Tắc đường tiết niệu hoàn toàn, cấp tính.
B. 1. Tắc đường tiết niệu một phần, cấp tính do:
a) Sỏi, cục máu đông, mảnh tổ chức.
b) Bị ép từ bên ngoài bởi khối u, hay các tạng khác trong ổ bụng, xoắn niệu đạo do tư thế ngồi v.v..
2. Chít hẹp động mạch thận.
C. 1. Tắc đường tiết niệu hoàn toàn từ 3 đến 10 ngày.
2. Chít hẹp động mạch thận vừa hay nặng
3. Bệnh thận sơ phát.
4. Tắc đường tiết niệu cấp tính trùng với bệnh thận sơ phát.
D. 1. Bệnh thận sơ phát nặng.
2. Chít hẹp động mạch thận nặng
3. Mất nước hay giảm thể tích máu,
4. Tắc một phần nhưng kéo dài.



Hình 4.17: Một số dạng thận đồ của người bình thường: 3 pha của một thận đồ bình thường (trái); Pha bài xuất dạng bậc thang (Stepwise - giữa); Pha bài xuất dạng răng

2.2.1. Nguyên lý:

Để ghi hình thận người ta thường sử dụng các ĐVPX hoặc những chất gắn với các ĐVPX phát tia Gamma, những DCPX này sẽ được hấp thu nhanh ở thận, tham gia vào quá trình lọc ở cầu thận, chế tiết và bài xuất ở các ống thận. Chúng được lưu giữ một thời gian đủ dài trong tổ chức thận và ta có thể ghi sự phân bố HĐPX trong thận.

2.2.2. Dược chất phóng xạ:

Năm 1956 Winter đã sử dụng Diodrast - ^{131}I và Hippuran - ^{131}I, sau đó năm 1960 J.Mc. Afee, H. Wagner đã dùng Neohydrin-^{203}Hg (Chlormerodrin) để ghi hình thận trên người. Qua quá trình áp dụng người ta thấy chất này tỏ ra có ưu việt rõ rệt nên phương pháp ghi hình thận ngày càng được áp dụng rộng rãi. Tuy nhiên do ^{197}Hg có thời gian bán rã ngắn nên thường được sử dụng hơn. Gần đây người ta thường ghi hình thận với các hợp chất đánh dấu với các ĐVPX có đời sống ngắn như: ^{99m}Tc, ^{113m}In, ^{111}In....

Hiện nay những DCPX thường được sử dụng trong lâm sàng để ghi hình hình thái thận là DMSA - ^{99m}Tc (Dimercaptosuccinic acid -^{99m}Tc); ^{99m}Tc- glucoheptonate, những DCPX này được tích tụ trong thận nhờ một cơ chế tương tác hỗn hợp: dòng máu đến (GFR: tốc độ lọc cầu thận), chế tiết và hấp thu của ống thận. Phần lớn DMSA

được tiết ra từ tế bào ống lượn gần, hoạt độ phóng xạ ở tế bào ống lượn xa và quai Henle là rất ít. Khoảng 30-50% DMSA được giữ trong nhu mô thận trong vòng 1 giờ, glucoheptonate chỉ được giữ trong nhu mô khoảng 5-10%.

2.2.3. Thiết bị ghi hình thận:

Người ta có thể ghi hình thận với máy ghi hình tĩnh Scanner, ghi hình động bằng Gamma camera và SPECT với một, hai, ba đầu...

Đối với các Gamma Camera, người ta thường dùng bao định hướng (collimator) lỗ song song có độ phân giải cao để có được hình ảnh chất lượng tốt. Ngoài ra có thể dùng collimator hình chóp cụt nếu muốn có hình ảnh phóng đại to.

Tư thế bệnh nhân: bệnh nhân nằm ở tư thế ngửa, đầu dò đặt ở phía dưới lưng, sau đó có thể ghi ở các tư thế khác như nằm sấp, nghiêng phải, nghiêng trái...

2.2.4. Chỉ định:

Ghi hình thận thường được chỉ định cho các trường hợp:

- Cần xác định chính xác về kích thước, vị trí và giải phẫu của thận, đồng thời đánh giá chức năng thận nhất là trong chụp hình hàng loạt.
- Nghi chấn thương thận, u và nang thận.
- Đặc biệt có ích cho những bệnh nhân mẫn cảm với thuốc cản quang có chứa iod, cũng như các bệnh nhân có urê huyết cao không chụp được X quang.
- Cần đánh giá các khối nhu mô thận còn hoạt động trong thận ứ nước.
- Xác định thận lạc chỗ.
- Đánh giá hình ảnh và chức năng quả thận ghép.

Hình 4.18: Ghi hình thận với máy Gamma Camera (bên trái): với máy Gamma Camera - SPECT một đầu (bên phải)

2.2.5. Đánh giá kết quả:

Trên hình ghi nhấp nháy thận (Scintigram), khi thận bình thường HĐPX tập trung đồng đều cả hai thận. Bờ thận có thể hơi nhoè do nhiễu vì cử động hô hấp. Kích thước thận dài khoảng 10 ÷ 12 cm, rộng khoảng: 5 ÷ 6 cm. Có thể lên hình mờ của gan.

Bình thường, hai thận có cùng độ sâu, nhưng trong một số trường hợp bệnh lý có thể độ sâu của hai thận không đồng đều. Khi độ sâu không đồng đều thì số xung phóng xạ ghi được sẽ không giống nhau, thận ở sâu hơn sẽ có số đếm (HĐPX) thấp hơn và ngược lại, vì vậy dễ có nhận định không chính xác về trạng thái của thận.

Ghi ghi hình thận bằng máy SPECT thì thận bình thường khi cắt lớp sẽ có HĐPX phân bố đồng đều ở cả vùng vỏ thận và rìa mép vỏ thận. Tuy nhiên những hình thái dưới đây vẫn được coi là bình thường:

- Một đường viền ở vùng vỏ thận khuyết HĐPX.

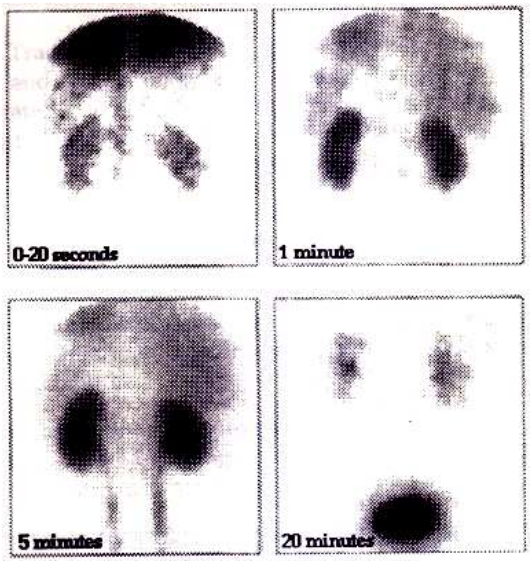
- Hình khuyết HĐPX ở vùng vỏ, từ rốn thận ăn vào vùng nhu mô. Điều này có thể là do vách ngăn trong nhu mô thận.
- Hình ảnh giảm HĐPX ở cực trên thận vùng vỏ thận.

Khi thận bị tổn thương như u, nang (hoặc nhiều nang), nhồi máu, áp xe, vỡ chấn thương, tụ máu trong vỏ thận, lao thận... đều xuất hiện một vùng mờ nhạt hoặc ổ khuyết không có phóng xạ (vùng lạnh) trong nhu mô thận. Như vậy trong ghi hình thận không thể phân biệt từng loại tổn thương, u lành hay ác, nhưng có thể xác định được là khối u hay tổn thương đó nằm ở tại thận hay ngoài thận.

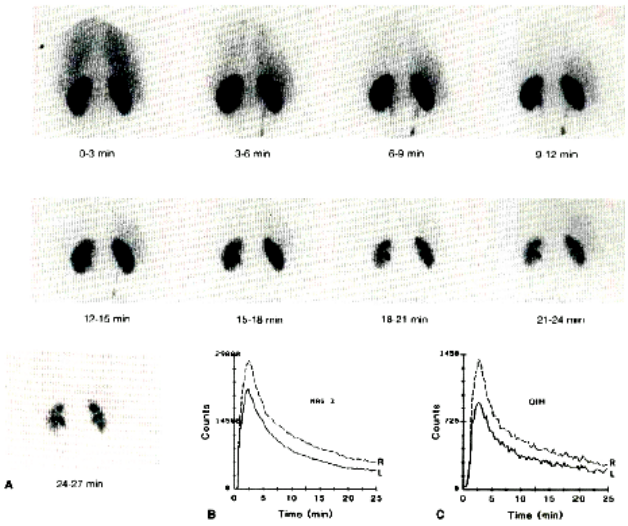
Các bệnh thận lan toả như viêm thận mãn, xơ cứng động mạch hay tiểu động mạch thận sẽ làm giảm tập trung hoạt độ phóng xạ một cách nham nhở, hoặc lan toả và thường đi kèm tăng hoạt độ ở gan.

Tắc động mạch thận một bên thường thể hiện trên Scintigram bằng giảm kích thước và giảm hoạt độ phóng xạ bên đó (do lượng máu tới ít hơn).

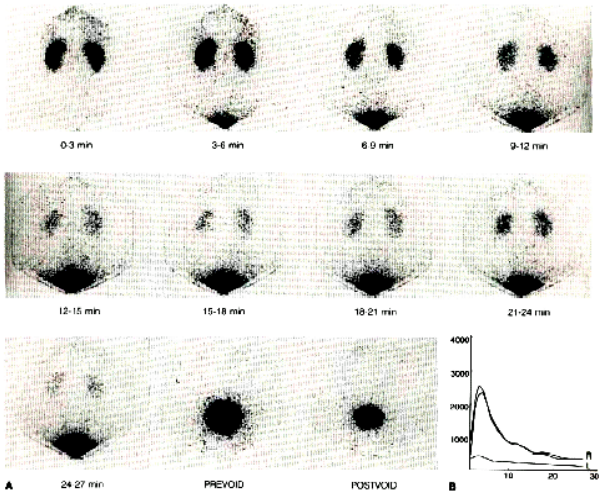
Ghi hình nhấp nháy thận giúp phát hiện các dị tật bẩm sinh như thận lạc chỗ: xác định chính xác vị trí, kích thước, những đặc điểm về cấu trúc và chức năng của thận lạc chỗ.



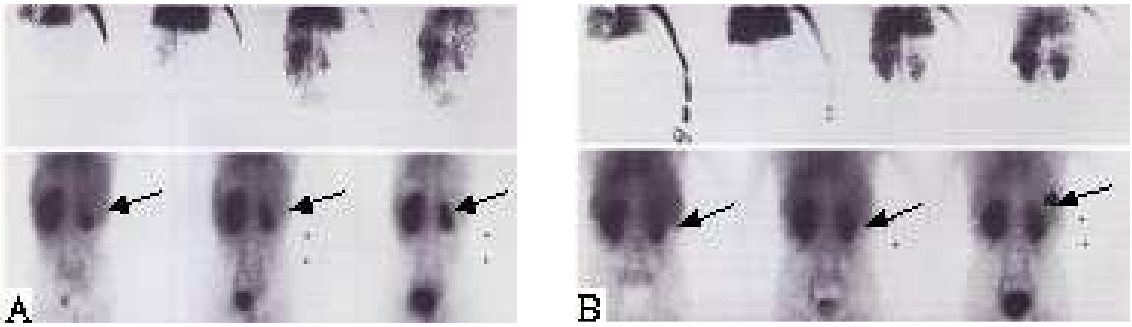
<u>Hình 4.19:</u> Ghi hình động thận và hệ thống tiết niệu ở người bình thường với Tc-99m MAG3. Ghi hình được cả 3 pha: tưới máu, tập trung và bài tiết DCPX:
- Sau 0-20 phút tiêm Tc-99m MAG3: HĐPX bắt đầu tập trung ở cả hai thận.
- Sau 1 phút: Tăng dần tập trung HĐPX ở 2 thận.
- Sau 5 phút: HĐPX tập trung cao ở 2 thận và bắt đầu xuất hiện HĐPX ở cả 2 niệu quản (trái, phải) .
- Sau 20 phút: HĐPX giảm gần hết ở cả 2 thận và tăng ở bàng quang.



<u>Hình 4.20</u>: Ghi hình thận và thận đồ ở trẻ em (ghi hình với MAG3 - ^{99m}Tc, liều từ 3 ÷ 10 mCi). Hình ảnh thận bình thường: hoạt độ phóng xạ ở cả 2 thận giảm dần theo thời gian sau khi tiêm MAG3 – ^{99m}Tc.



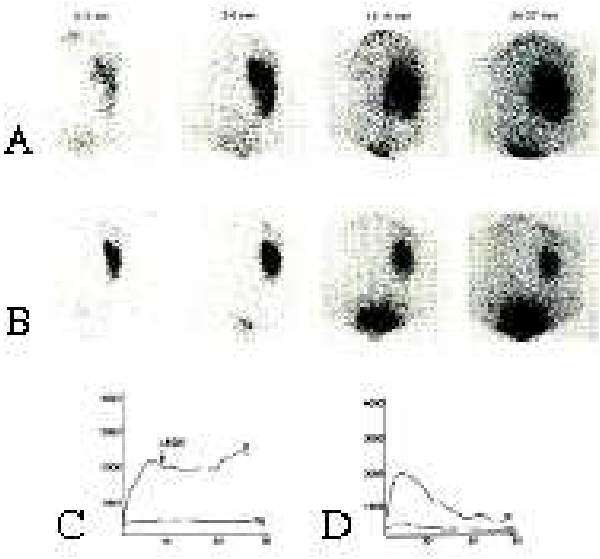
Hình 4.21: Ghi hình thận và thận đồ ở người trưởng thành (ghi hình động với OIH - I-123)
(Hình ảnh thận bình thường: Hoạt độ phóng xạ ở cả 2 thận giảm dần, nhưng lại tăng dần ở bàng quang theo thời gian sau khi tiêm OIH-I-123).

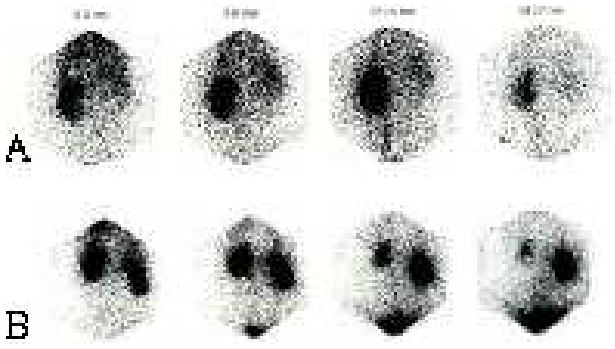


Hình 4.22: Ghi hình thận bằng máy SPECT với Tc-99m DTMA ở bệnh nhân trẻ em được phẫu thuật tạo nối động mạch cực trên thận phải.
- A: Trước khi phẫu thuật nối tạo mạch: Có hiện tượng giảm tập trung HĐPX (Tc-99m DTMA) ở thận phải (Giảm dòng máu tới thận và giảm khả năng bài tiết).
- B: Sau khi phẫu thuật: HĐPX tập trung nhiều hơn, chức năng thận phải được cải thiện rõ rệt.

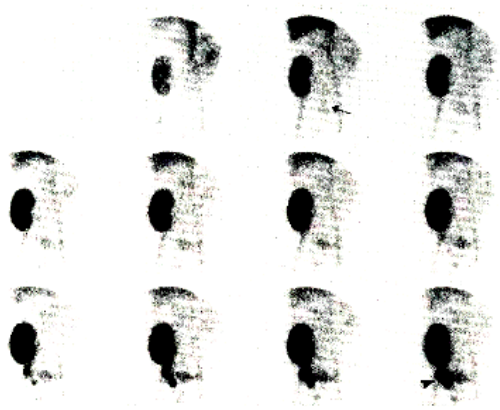
Hình 4.23: Ghi hình thận và thận đồ ở bệnh nhân chỉ còn một thận
- Thận trái: không tập trung HĐPX (do đã bị cắt bỏ vì bị bệnh viêm thận bể thận mãn tính).
- Thận phải: còn tập trung HĐPX, nhưng có hiện tượng ứ nước nên kích thước thận lớn hơn bình thường và chức năng đã giảm (ERPF = 177,7 mL/min), đáp ứng kém với Lasix (A, C).

Một năm sau phẫu thuật tạo hình bể thận: Kích thước thận, khả năng tập trung và bài xuất hippuran phóng xạ trong giới hạn bình thường, dòng huyết tương thực tế đến thận (ERPF) = 359,9 mL/min (B, D)

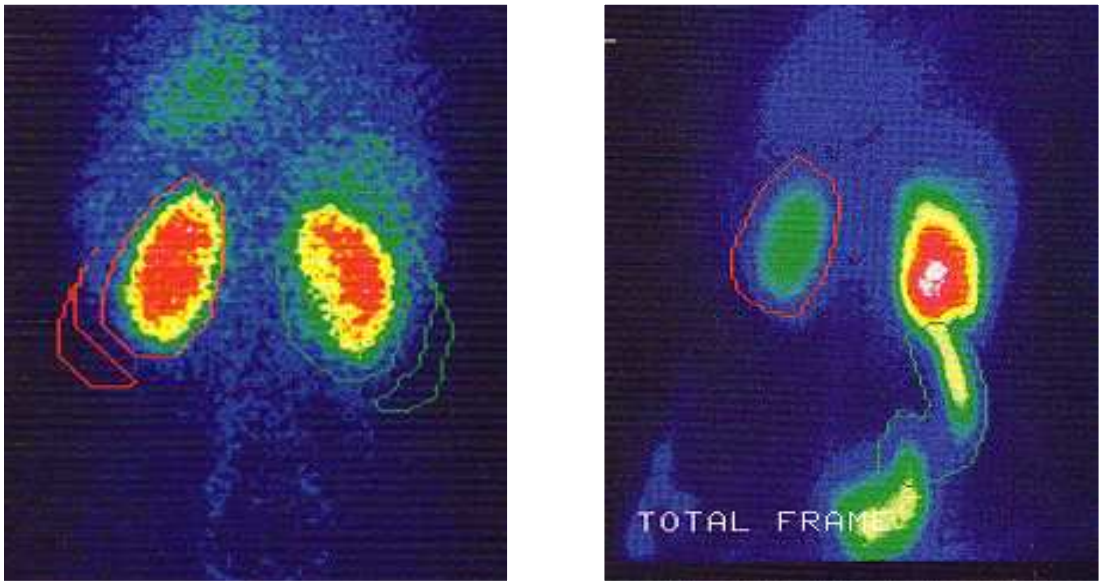




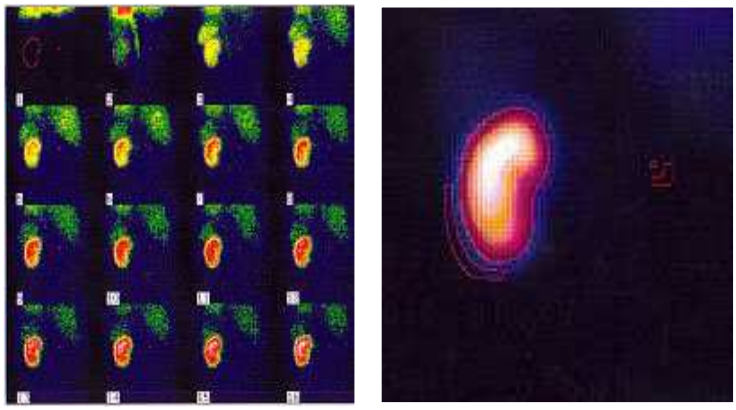
Hình 4.24: Ghi hình thận ở bệnh nhân bị tắc nghẽn tiết niệu cấp tính.
- Thận phải: không tập trung HĐPX (do bệnh thận tắc nghẽn bẩm sinh, thể hiện bằng hội chứng tắc nghẽn cấp tính). Thận trái: tập trung HĐPX, kích thước và chức năng bình thường (tập trung và bài xuất bình thường, ERPF= 493,9 mL/min), (A).
- Sau phẫu thuật tạo hình bể thận: Tập trung HĐPX ở cả hai thận (B).



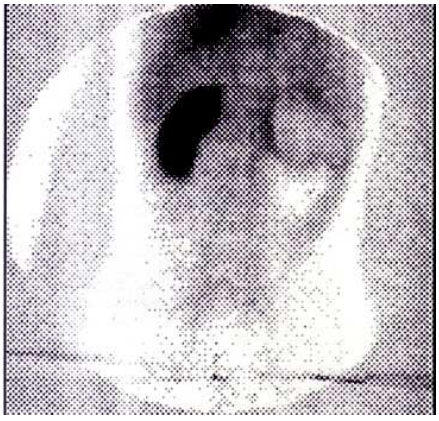
Hình 4.25: Ghi hình thận ở bệnh nhân sau ghép thận trái(ghi hình với MAG3-Tc -99m). Sau 3 tuần phẫu thuật ghép thận: khả năng tập trung phóng xạ (pha mạch), bài tiết, bài xuất ở giới hạn bình thường (ERPF = 321,7 mL/min). HĐPX tập trung ở thận sau đó xuống niệu quản và bàng quang



Hình 4.26: Ghi hình thận bằng máy SPECT hai đầu
- Bên trái: Thận người bình thường (ghi hình với MAG3 - ^{99m}Tc)
- Bên phải: Thận phải tập trung HĐPX bình thường, thận trái không tập trung HĐPX (vị trí mũi tên).

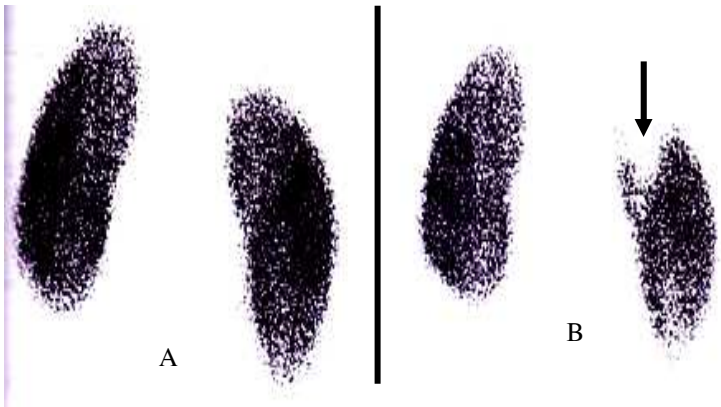


Hình 4.27: Ghi hình thận bằng máy SPECT 2 đầu (ghi hình động với Tc - 99m MAG3)
- Thận trái: tập trung HĐPX và chức năng thận bình thường (ERPF= 254,2 mL/min).
- Thận phải: Không tập trung HĐPX, mất chức năng hoàn toàn.

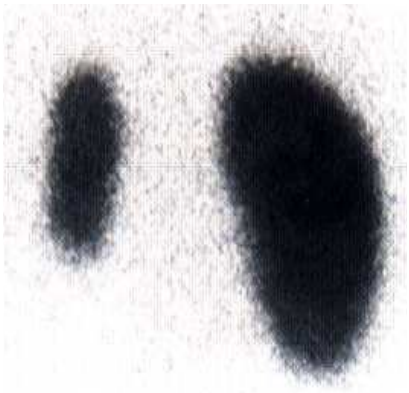


Hình 4.28a: Ghi hình thận bằng máy Gamma Camera với Tc-99m DTPA
- HĐPX chỉ tập trung ở thận trái.
- Thận phải không còn chức năng (không tập trung HĐPX).

Hình 4.28b: Thận hình móng ngựa (Hai cực dưới của hai thận dính liền nhau, tổn thương bẩm sinh)

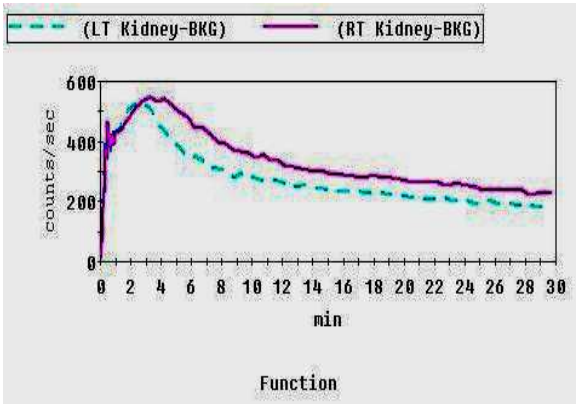


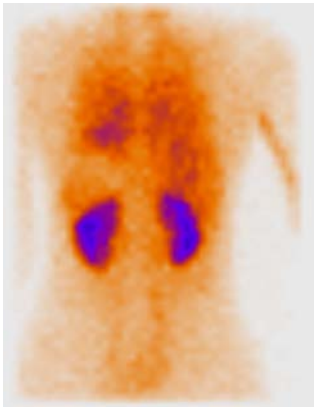
Hình 4.29: Xạ hình thận của bệnh nhân trẻ em 5 tuổi bị cao huyết áp do bệnh mạch thận ở cực trên thận phải, ghi hình với ^{99m}Tc-DMSA .
- Hình A: Hình ảnh xạ hình thận là bình thường (trước khi tiêm captopril).
- Hình B: Sau khi tiêm captopril thấy có hình khuyết HĐPX ở cực trên thận phải (vị trí mũi tên).



Hình 4.30a: Giảm sản thận trái, ghi hình với ^{99m} Tc-DMSA

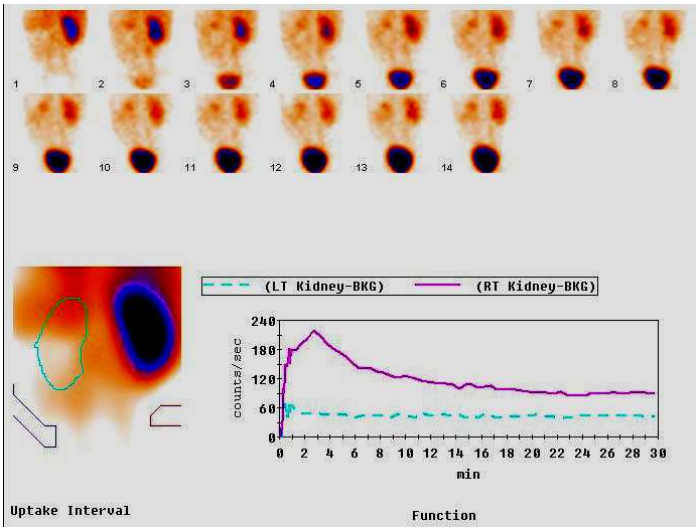
Hình 4.30b: - Mất chức năng thận phải (không tập trung HĐPX), ghi hình với ^{99m} Tc-DMSA.
- Trên siêu âm là hình ảnh thận đa nang.





Hình 4.31: Hình ảnh thận đồ đồng vị (bên trái) và xạ hình thận (bên phải) người bình thường, ghi hình động bằng máy SPECT với ^{99m}Tc - DTPA

Hình 4.32: Hình ảnh thận đồ đồng vị (bên phải) và xạ hình thận (bên trái) bệnh nhân mất chức năng thận trái, ghi hình động bằng máy SPECT với ^{99m}Tc - DTPA



CHƯƠNG 4:
Y HỌC HẠT NHÂN CHẨN ĐOÁN

Cách đây gần 60 năm, các đồng vị phóng xạ (ĐVPX) đã được sử dụng cho mục đích chẩn đoán và điều trị. Hiện nay các nghiệm pháp chẩn đoán bệnh bằng ĐVPX được chia thành 3 nhóm chính:

- Các nghiệm pháp thăm dò chức năng.
- Ghi hình nhấp nháy các cơ quan, tổ chức hoặc toàn cơ thể.
- Các nghiệm pháp in vitro (không phải đưa các ĐVPX vào cơ thể).

Nguyên tắc chung của chẩn đoán bệnh bằng đồng vị phóng xạ như sau:

Để đánh giá hoạt động chức năng của một cơ quan, phủ tạng nào đó ta cần đưa vào một loại ĐVPX hoặc một hợp chất có gắn ĐVPX thích hợp, chúng sẽ tập trung đặc hiệu tại cơ quan cần khảo sát. Theo dõi quá trình chuyển hoá, đường đi của ĐVPX này ta có thể đánh giá tình trạng chức năng của cơ quan, phủ tạng cần nghiên cứu qua việc đo hoạt độ phóng xạ ở các cơ quan này nhờ các ống đếm đặt ngoài cơ thể tương ứng với cơ quan cần khảo sát. Ví dụ người ta cho bệnh nhân uống ^{131}I rồi sau những khoảng thời gian nhất định đo hoạt độ phóng xạ ở vùng cổ bệnh nhân, từ đó có thể đánh giá được tình trạng chức năng của tuyến giáp ...

Để ghi hình nhấp nháy (xạ hình) các cơ quan người ta phải đưa các ĐVPX vào cơ thể người bệnh. Xạ hình (Scintigraphy) là phương pháp ghi hình ảnh sự phân bố của phóng xạ ở bên trong các phủ tạng bằng cách đo hoạt độ phóng xạ của chúng từ bên ngoài cơ thể. Phương pháp xạ hình được tiến hành qua hai bước:

- Đưa dược chất phóng xạ (DCPX) vào cơ thể và DCPX đó phải tập trung được ở những mô, cơ quan định nghiên cứu và phải được lưu giữ ở đó một thời gian đủ dài.
- Sự phân bố trong không gian của DCPX sẽ được ghi thành hình ảnh. Hình ảnh này được gọi là xạ hình đồ, hình ghi nhấp nháy (Scintigram, Scanogram, Scan).

Xạ hình không chỉ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đơn thuần về hình thái mà nó còn giúp ta hiểu và đánh giá được chức năng của cơ quan, phủ tạng và một số biến đổi bệnh lí khác.

Để ghi hình các cơ quan, có thể sử dụng 2 loại máy xạ hình: xạ hình với máy có đầu dò (detector) di động (hay còn gọi là máy Scanner) và xạ hình với máy có đầu dò không di động (Gamma Camera). Với các máy Scanner, người ta căn cứ vào độ mau thưa của vạch ghi và sự khác nhau của màu sắc để có thể nhận định được các vùng, các vị trí phân bố nhiều hoặc ít phóng xạ. Đối với các máy Gamma Camera do có đầu dò lớn, bao quát được một vùng rộng lớn của cơ thể nên có thể ghi đồng thời hoạt độ phóng xạ của toàn phủ tạng cần nghiên cứu, không phải ghi dần dần từng đoạn như với máy Scanner (đầu dò di động). Việc ghi hình lại được thực hiện với các thiết bị điện tử nên nhanh hơn ghi hình bằng máy cơ của các máy xạ hình (Scanner).

Hiện nay, ngoài Gamma Camera, SPECT, người ta còn dùng kỹ thuật PET (Positron Emission Tomography) để ghi hình.

PHẦN I:

THĂM DÒ CHỨC NĂNG VÀ GHI HÌNH BẰNG ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ

MUC TIÊU:

1. *Hiểu được nguyên tắc chung của chẩn đoán bệnh bằng đồng vị phóng xạ.*
2. *Nắm được một số phương pháp đánh giá chức năng và ghi hình bằng đồng vị phóng xạ đối với các cơ quan như: tuyến giáp, thận, tiết niệu, não, tim mạch, phổi, xương..*

3. Chẩn đoán bệnh não

Lịch sử của việc sử dụng và ứng dụng các đồng vị phóng xạ trong nghiên cứu, chẩn đoán các bệnh của não và hệ thần kinh trung ương đã trải qua một thời gian khá dài.

Năm 1943 Sorsby, Wright và Elkeles đã tiêm cho một bệnh nhân u não trước khi mổ một chất màu huỳnh quang. Sau khi mở hộp sọ vùng bị ung thư sáng rực lên, khác hẳn vùng não lành xung quanh. Người đầu tiên sử dụng đồng vị phóng xạ để nghiên cứu về não là Moore, năm 1948 ông đã dùng chất màu diiodfluorescin gắn với chất phóng xạ để tiêm vào bệnh nhân thay cho việc phải mở hộp sọ. Sau đó người ta đã dùng albumin huyết thanh người gắn với ^{131}I để thay thế chất màu. Năm 1964 lần đầu tiên Harper đã dùng ^{99m}Tc để chẩn đoán bệnh não. Từ đó việc nghiên cứu não bằng ^{99m}Tc ngày càng được ứng dụng rộng rãi hơn. Năm 1965, Edwards và Hayes đã dùng ^{67}Ga - citrat, một chất có xu hướng xâm nhập khối u để chẩn đoán các khối u não. Năm 1967 Stern dùng ^{113m}In, một chất phóng xạ có đời sống ngắn ($T_{1/2}$ = 1,69 giờ) làm chất chẩn đoán các bệnh của hệ thần kinh.

Ghi hình não bằng các đồng vị phóng xạ với ưu điểm là không nguy hiểm, dễ thực hiện, nên được sử dụng khá rộng rãi.

Phương pháp y học hạt nhân có thể chẩn đoán được nhiều thể bệnh ở não như: rối loạn tuần hoàn não, u não, động kinh, bệnh Parkinson, bệnh lú lẫn, tình trạng chết não v.v...

3.1. Ghi hình não

3.1.1. Nguyên lý:

Ghi hình não dựa trên cơ sở là mạch não bình thường giữ cho phần lớn các ion từ máu không vào được tổ chức não, thực hiện được những chức năng này là nhờ vào "hàng rào máu não: Blood brain barrier". Hàng rào này có thể bị tổn thương bởi một số tác nhân như: sang chấn, thiếu máu, quanh các tổ chức não bị tổn thương như áp xe, ung thư ... khi đó các chất trong máu có thể thâm nhập vào khoảng dịch ngoài tế bào của vùng tổn thương. Nếu đưa một chất phóng xạ vào máu và khi hàng rào máu não bị thay đổi, chất phóng xạ cũng xuất hiện trong khoảng ngoài tế bào với nồng độ bất thường, tạo thành "điểm nóng" (vùng có hoạt độ phóng xạ cao) so với tổ chức não xung quanh và dễ dàng phát hiện qua ghi hình não.

Hiện nay người ta còn sử dụng các DCPX mà trong điều kiện hàng rào máu não bình thường (tổ chức não bình thường) chúng vẫn đi qua được và kết quả là các ĐVPX sẽ được phân bố đều trong tổ chức não. Như vậy vùng tổn thương sẽ tương ứng với những vùng giảm hoặc khuyết hoạt độ phóng xạ.

Trong ghi hình não bằng máy PET, người ta thường gắn các đồng vị phóng xạ phát bức xạ positron (β+: beta dương) với những chất tham gia vào quá trình chuyển hoá của tế bào não như glucoza... Như vậy ghi hình não bằng máy PET thực chất là ghi lại quá trình chuyển hoá bên trong tế bào não. Trong thực tế những thay đổi về chuyển hoá và chức năng thường xảy ra trước và sớm hơn rất nhiều so với sự thay đổi về cấu trúc giải phẫu. Điều này giải thích tại sao ghi hình bằng máy PET thường phát hiện các tổn thương sớm hơn khi ghi hình bằng CT , MRI (cộng hưởng từ...)

3.1.2. Dược chất phóng xạ:

a. DCPX dùng cho ghi hình não với máy Gamma Camera và SPECT:

Có thể phân ra hai loại: loại DCPX không thâm nhập được vào hàng rào máu não và loại thâm nhập được.

- DCPX không thâm nhập hàng rào máu não (BBB):

+ ^{99m}Tc - pertechnetate , E = 140 keV , $T_{1/2}$ = 6h , ghi hình sau khi tiêm hơn 1 giờ .

+ ^{99m}Tc - DTPA, ghi hình tối ưu 30 - 60 phút sau khi tiêm.

+ ^{99m}Tc - glucoheptonate (GHA), ghi hình tối ưu lúc 1- 4h sau khi tiêm.

+ ^{67}Ga - citrate, E: 92 ;187; 296; 388 keV, $T_{1/2}$ = 78h , liều dùng 3 - 6 mCi, ghi hình tối ưu: 24 - 72h sau khi tiêm.

+ ^{201}Tl - chloride, E: 80 , 135, 167 keV, $T_{1/2}$ = 73 h.

+ ^{99m}Tc - phosphonate (MDP, HDP), liều dùng: 15 - 20 mCi, ghi hình lúc 0,5 – 1 h sau khi tiêm.

+ ^{99m}Tc gắn hồng cầu (in vivo), ghi hình 0,5 – 1 h sau khi tiêm, dùng để chẩn đoán khối lượng máu (bể máu: blood pool).

- DCPX thâm nhập được vào BBB

+ ^{133}Xe, thể khí , E = 81 keV, $T_{1/2}$ = 127 h, liều dùng 0,5 - 10 mCi.

+ ^{123}I - iodoamphetamine (IMP) và ^{123}I - HIPDM, E =159 keV, $T_{1/2}$ = 13.3 h, liều dùng: 3 - 5 mCi, ghi hình tối ưu: 0,5 - 1h sau khi tiêm.

+ ^{99m}Tc - HMPAO (hexamethylpropyleneamine oxime), liều dùng: 20 mCi, ghi hình: 0,25 – 3 h.

+ ^{99m}Tc - N,N' - 1,2 – ethylenediylbis – L - cysteine diethylester (ECD), liều dùng: 30 mCi, ghi hình: 0,25 – 3 h sau khi tiêm.

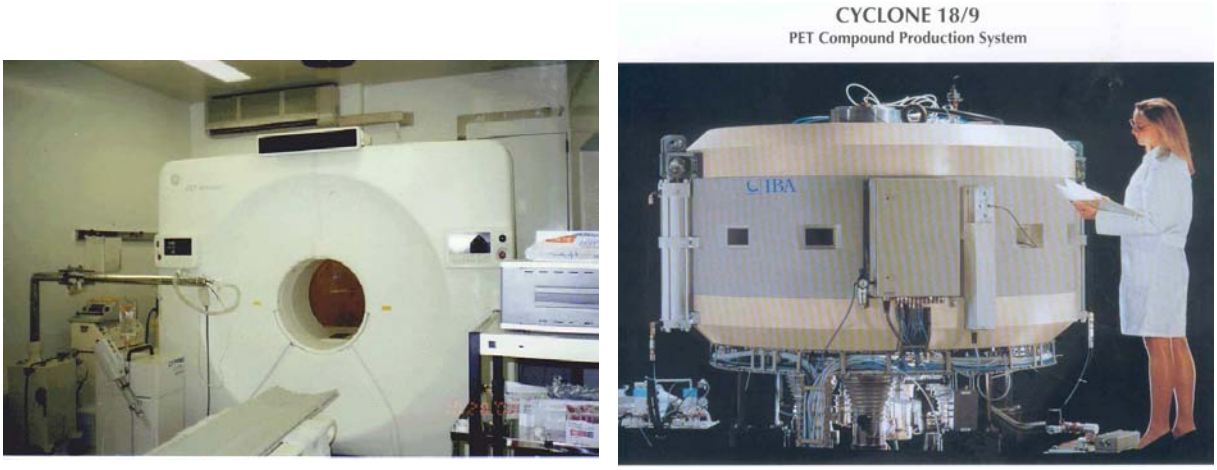
a. DCPX dùng cho ghi hình não bằng máy PET:

Để ghi hình não bằng máy PET người ta phải sử dụng các đồng vị phóng xạ phát ra bức xạ positron có đời sống ngắn như ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F... Vì vậy buộc phải có các Cyclotron để sản xuất ra các ĐVPX này. Chính vì vậy người ta thường bố trí nhiều máy PET hoặc các trung tâm PET gần một Cyclotron để có thể tận dụng và kịp sử dụng các ĐVPX có $T_{1/2}$ rất ngắn này.

3.1.3. Thiết bị ghi hình:

Để ghi hình não, ngoài máy scanner (ghi hình tĩnh) người ta còn dùng máy Gamma Camera, SPECT, PET, PET/CT hoặc SPECT/CT.

Hình 4.33: Ghi hình não bằng máy SPECT 1 đầu (ảnh trái), 2 đầu hình chữ V cố định (ảnh giữa), với máy SPECT-PET 4 đầu (ảnh phải)



Hình 4.34:
Máy PET (bên trái) và Cyclotron (bên phải) để sản xuất các ĐVPX có đời sống ngắn

3.1.4. Một số phương pháp xạ hình não:

a. Xạ hình tưới máu não (Brain perfusion):

Phương pháp xạ hình này nhằm phát hiện sự phân bố máu và sự tưới máu ở nhiều vùng của não nhờ kỹ thuật chụp cắt lớp bằng máy SPECT (với gamma camera quay được và có một, hai, ba đầu).

- Chỉ định:

+ Chẩn đoán bệnh Alzheimer.
+ Xác định khu vực có ổ kích thích (seizure foci).
+ Đánh giá vị trí, kích thước và tiên lượng trong thiếu máu não.
+ Chẩn đoán chết não.
+ Chẩn đoán lú lẫn do AIDS (AIDS dementia).
+ Ghi hình sự phân bố của tưới máu não trong khi can thiệp.
+ Đánh giá tổn thương não.

- Dược chất phóng xạ: sử dụng loại xâm nhập được qua hàng rào máu não là ^{99m}Tc - ECD (Neurolite), hoặc ^{99m}Tc - HMPAO (Ceretec). HMPAO là hợp chất ưa mỡ (lipophilic), dễ bị ôxy hoá. HMPAO có hai dạng đồng phân: d,1 - HMPAO và meso - HMPAO. Loại thứ nhất bắt giữ và tồn đọng ở não nhiều hơn. Sau khi tiêm tĩnh mạch, chất này gắn ngay với protein. Đi qua lần đầu, đã có tới 80% được tách ra để vào não. Sự phân bố của DCPX tỷ lệ thuận với dòng máu não từng vùng (rCBF: regional cerebral blood flow). Tỷ số phân bố này ở chất xám và chất trắng là 2.5 : 1.

HMPAO đi qua hàng rào máu não do cơ chế khuếch tán thụ động. Sau khi đã vào não, hoạt độ phóng xạ có thể tồn lưu đến 24 h.

b. Xạ hình não quy ước (Conventional Brain Scintigraphy):

Người ta thường sử dụng 2 loại ĐVPX sau để tiến hành ghi hình não quy ước:

- Xạ hình với ^{99m}Tc - pertechnetate: phương pháp này không tốn kém, dễ thực hiện nhưng HĐPX trong máu kéo dài và thâm nhập nhiều vào đám rối mạch và tuyến nước bọt. Vì vậy người ta thường phải phong bế bằng cách cho bệnh nhân uống perchlorate Kali.
- Xạ hình với ^{99m}Tc - glucoheptonate: Xạ hình này hiện được áp dụng khá rộng rãi vì chất phóng xạ thanh lọc nhanh khỏi dòng máu, không vào tuyến nước bọt và đám rối mạch. Có thể thâm nhập tốt vào khối u vì có glucose là chất mà tế bào u có nhu cầu sử dụng.

3.1.5. Đánh giá kết quả:

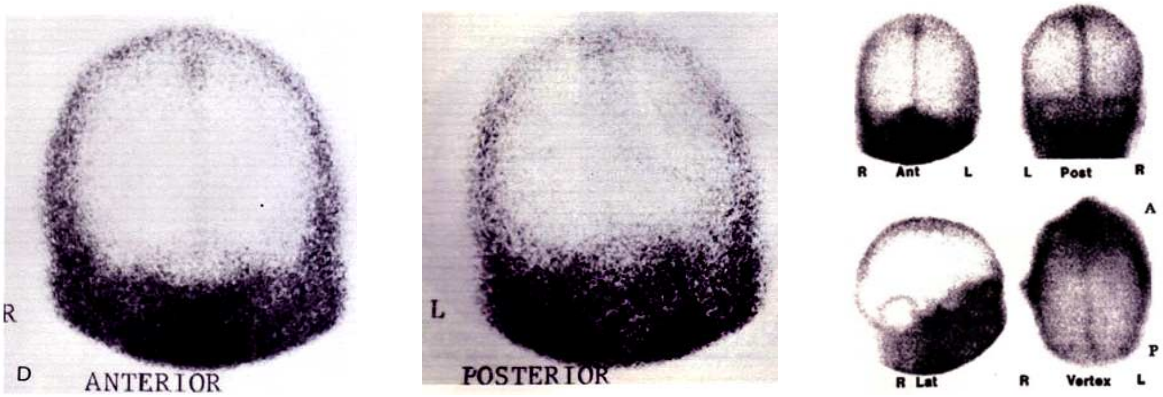
a. Cách đánh giá chung:

- Đối với các DCPX trong điều kiện bình thường không đi qua được hàng rào máu não: Do khi hàng rào máu não bình thường sẽ không cho các chất phóng xạ đi qua do vậy ở người bình thường trên Scintigram là một nền "lạnh", hay còn gọi là "trống" HĐPX. Khi có tổn thương (kết quả hình ghi dương tính) đều cho một điểm "nóng" trên nền lạnh nghĩa là có sự tích tụ chất phóng xạ ở vùng có tổn thương cao hơn tổ chức não lành.

- Đối với các DCPX trong điều kiện bình thường vẫn đi qua được hàng rào máu não: Do hàng rào máu não bình thường vẫn cho một số DCPX đi qua được nên khi tổ chức não bình thường thì chất phóng xạ sẽ phân bố đều khá đồng đều. Khi có tổn thương sẽ xuất hiện những vùng giảm hoặc "trống " HĐPX.

Do đó hình ảnh xạ hình não bình thường (nếu ghi hình với ^{99m}Tc, ghi hình với máy Gamma Camera và ghi hình phẳng) thì:

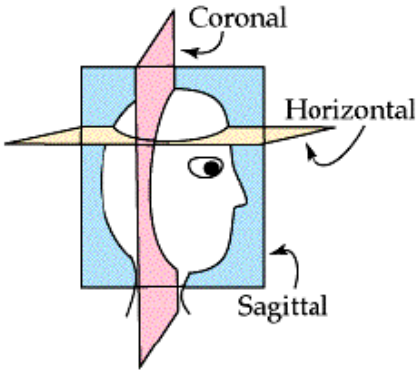
- Mặt trước: Các bán cầu đại não hiện ra cân đối và hầu như không có hoạt độ phóng xạ (khuyết HĐPX). Có đường viền ở trên và ở bên vì có hoạt độ phóng xạ ở xương sọ và ở màng não. Phần dưới bên có nhiều phóng xạ vì có các cơ thái dương. Có một đường giữa đó là xoang tĩnh mạch đỉnh trên (superior sagittal sinus). Nền hộp sọ có hoạt độ cao vì có nhiều mạch máu. Có thể nhận thấy rõ hố mắt (orbit).
- Mặt sau: chia thành hai xoang ngang (transverse sinus), xoang bên phải thường to hơn xoang bên trái.



Hình 4.35: Xạ hình não bình thường (ghi hình tĩnh bằng máy Gamma Ccamera với $^{99m}TcO_4$: Không có tập trung HĐPX ở trong tổ chức não-thể hiện bằng vùng trắng trên xạ hình)

b. Đánh giá kết quả xạ hình não trong một số trường hợp bệnh lý:

Để ghi hình ảnh xạ hình não có thể sử dụng các máy xạ hình vạch thẳng, Gamma Camera ghi hình phẳng (planar), người ta còn dùng các máy SPECT và PET để ghi hình theo kiểu cắt lớp giống như máy CT và MRI. Đối với kiểu cắt lớp này, chúng ta cần cần phân biệt các mặt cắt sau đây: cắt bổ dọc (sagittal), cắt theo chiều trước sau (coronal), cắt ngang hoặc cắt xuyên trục (horizontal, transaxial).



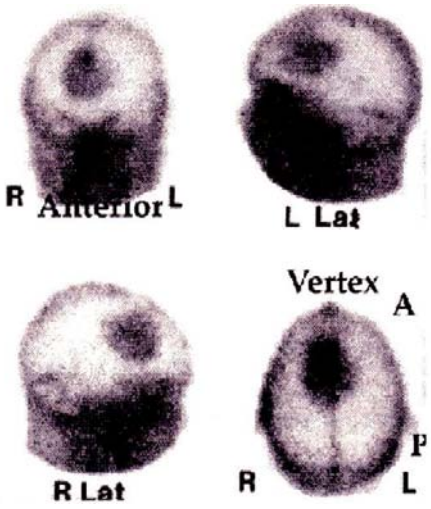
Hình 4.36: Các đường chiếu cắt ngang , dọc và cắt bên

- U não:

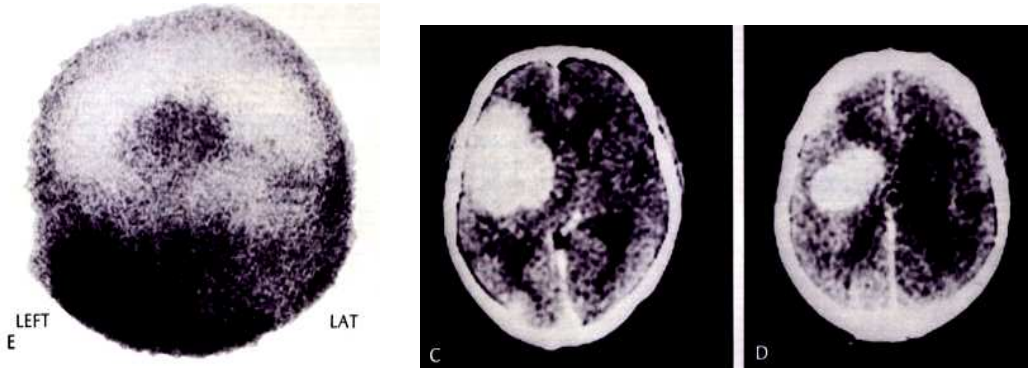
+ U màng não: U màng não (meningioma) phát triển theo bề mặt của màng não và có thể xâm lấn vào bên trong nhu mô não. Nếu là u màng não thì phóng xạ thâm nhập vào khối u tăng theo thời gian còn nếu là u máu thì ghi hình tĩnh sẽ thấy một hình ảnh bình thường. Với u màng não, xạ hình dương tính trong hơn 90% trường hợp.

Ghi hình não giúp ta xác định được vị trí tổn thương, mức độ tập trung HĐPX. Hình dạng tổn thương u màng não điển hình thường là vùng bắt HĐPX rất cao (rất nóng) đồng đều, tròn, đường viền ít gồ ghề, thường ở vùng vòm hoặc mặt nền của não và thường liên quan tới hệ tĩnh mạch ở đó.

+ Các u ác tính: ở bên trong não thường có nhiều điểm, nhiều vùng tập trung HĐPX và phân bố không đồng đều, đường viền không đều, không rõ, lồi lõm. Nguyên nhân là do khối u phát triển sâu vào mô não, trong khối u có vùng hoại tử và các khoang rỗng... các u não ác tính thường nằm sâu trong não...



Hình 4.37: Khối u nguyên bào xốp (Glioblastoma).
Ghi hình với máy gamma camera: Khối u tương ứng với vùng tăng HĐPX bất thường trong tổ chức não (vùng tối)



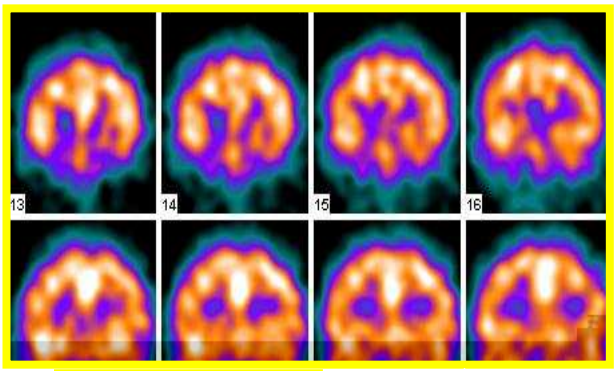
Hình 4.38: Khối u não, ghi hình bằng Gamma Camera (với Tc-99m)
- *Hình ảnh xạ hình (bên trái): có vùng tập trung HĐPX (vùng tối)*
- *Hình ảnh chụp CT (ảnh giữa và bên phải), trên cùng một bệnh nhân: vùng tổn thương tương ứng với vùng trắng.*

- Xạ hình tưới máu não bằng máy SPECT và PET:

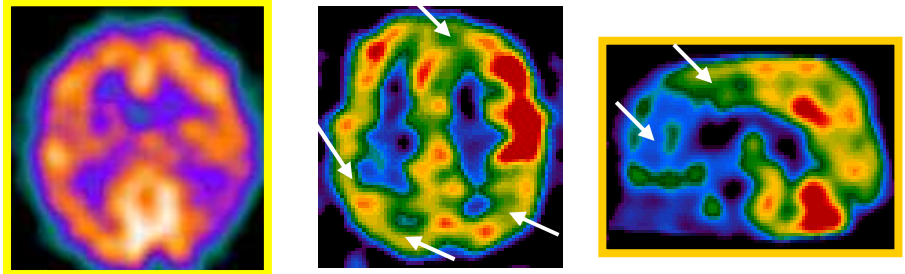
Xạ hình não bằng SPECT và PET cung cấp những hình ảnh động học về quá trình tưới máu não, các tổn thương mạch máu não. Ngoài ra chúng còn giúp chẩn đoán sớm, chính xác các tổn thương mạch não, bổ sung thêm các thông tin về hình ảnh giải phẫu và hình thái của CT và MRI. Thêm vào đó chúng còn giúp theo dõi được sự thay đổi của các tổn thương do tai biến mạch máu não theo thời gian. Các hình ảnh thu được qua xạ hình với máy PET còn cung cấp thêm cho chúng ta hình ảnh chuyển hoá động học (ghi hình chuyển hoá) bên trong tế bào một số cơ quan như não, tim ...

SPECT và PET có thể phát hiện tốt hơn CT và MRI các thiếu máu cục bộ trong những giờ đầu sau khi bị đột quỵ. 8 giờ sau bị nhồi máu chỉ có 20% dương tính trên CT trong khi đó tỉ lệ này là 90% trên SPECT.

Nhiều nghiên cứu cho thấy các kích thước tổn thương trên SPECT thông thường lớn hơn so với CT và MRI.



Hình 4.39: Hình ảnh tưới máu não bình thường (ghi hình bằng SPECT với Tc-99m ECD: Hoạt độ phóng xạ phân bố đồng đều cả 2 bán cầu não)

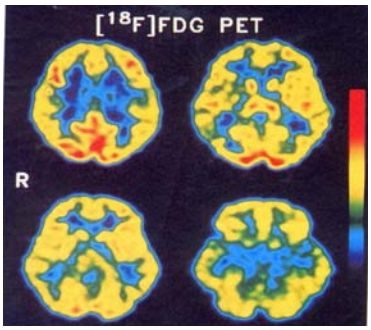


Hình 4.40: Hình ảnh tưới máu não, ghi hình bằng máy SPECT: người bình thường (ảnh trái), bệnh nhân bị tai biến mạch máu não (ảnh giữa và phải) thể hiện bằng nhiều vùng giảm HĐPX..

Hình 4.41:

- Ảnh bên trái (A): Hình ảnh xạ hình tai biến mạch máu não giai đoạn cấp ghi hình với 99m-Tc-Leucocyte (ghi hình với máy SPECT) thể hiện bằng những vùng giảm tưới máu rõ rệt ở bán cầu phải (ảnh trái). Trong khi đó hình ảnh trên CT lại bình thường (ảnh phải).

- Ảnh bên phải (B): Hình ảnh xạ hình tưới máu não ghi hình bằng máy SPECT, 9h sau tai biến mạch máu não: Hình ảnh trên CT bình thường (hàng ảnh trên), nhưng trên SPECT hình ảnh tổn thương rõ thể hiện bằng những vùng giảm HĐPX (vùng trắng) (hàng ảnh dưới)



Hình 4.42: Hình ảnh tưới máu và chuyển hoá (glucose) ở não người bình thường (ghi hình bằng máy PET với ^{18}F - FDG)

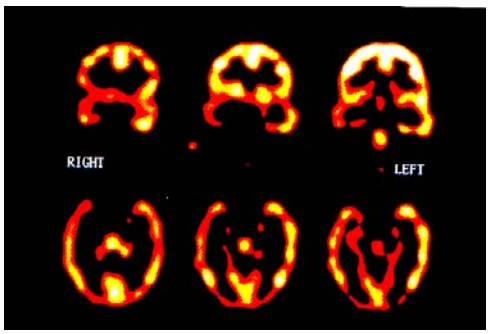
- Ghi hình não trong bệnh động kinh và sa sút trí tuệ (dementia) bằng SPECT và PET:

Nguyên tắc cơ bản là ghi lại sự tưới máu não và mức độ chuyển hoá của một số chất trong tế bào não (như glucose...) hoặc một số receptor dẫn truyền thần kinh...

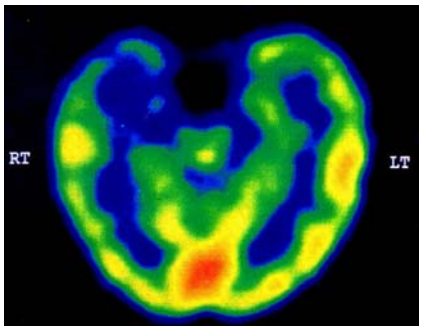
Muốn làm được điều này, người ta phải sử dụng các đồng vị phóng xạ hoặc dược chất phóng xạ thích hợp đánh dấu vào một số chất chuyển hoá và thâm nhập (hoặc không thâm nhập) được qua hàng rào mãu não. Sử dụng kỹ thuật ghi hình bằng máy SPECT hoặc PET sẽ giúp chúng ta phát hiện những vị trí tổn thương thể hiện ở những vùng tăng hoặc giảm tưới máu hay những vùng tăng hoặc giảm chuyển hoá.

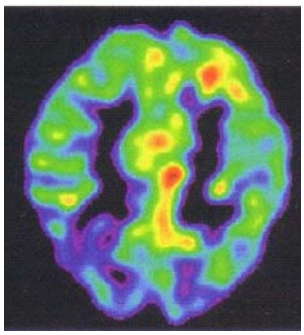
Như vậy hình ảnh của xạ hình não trong các bệnh động kinh và sa sút trí tuệ (bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson) về cơ bản là hình ảnh chức năng (hình ảnh chuyển hoá) nhiều hơn là hình ảnh cấu trúc khi ghi hình bằng SPECT, PET... Trong thực tế, những thay đổi về chuyển hoá và chức năng của tế bào và tổ chức thần kinh thường xảy ra sớm hơn rất nhiều trước khi có những thay đổi về cấu trúc giải phẫu. Điều này giải thích tại sao trong nhiều trường hợp những tổn thương trên xạ hình não thường được phát hiện sớm trên SPECT và PET. Nhưng trên CT và MRI lại cho hình ảnh bình thường, hoặc ở thời gian muộn hơn mới phát hiện thấy.

Trong bệnh động kinh có sự giảm tưới máu và giảm chuyển hoá ở thuỳ thái dương khi ghi hình (gặp trong 70 - 80% các bệnh nhân động kinh). Vùng giảm chuyển hoá thường liên quan tới các ổ động kinh. Ghi hình chuyển hoá glucose bằng máy PET là để định khu các ổ gây động kinh. Giá trị lâm sàng của PET và SPECT đối với bệnh động kinh là định khu tổn thương của ổ động kinh và giúp cho quá trình điều trị (bằng thuốc hoặc bằng phẫu thuật) được chính xác và hiệu quả.



Hình 4.43: Hình ảnh giảm tưới máu ở thuỳ thái dương phải bệnh nhân động kinh (ghi hình bằng SPECT)

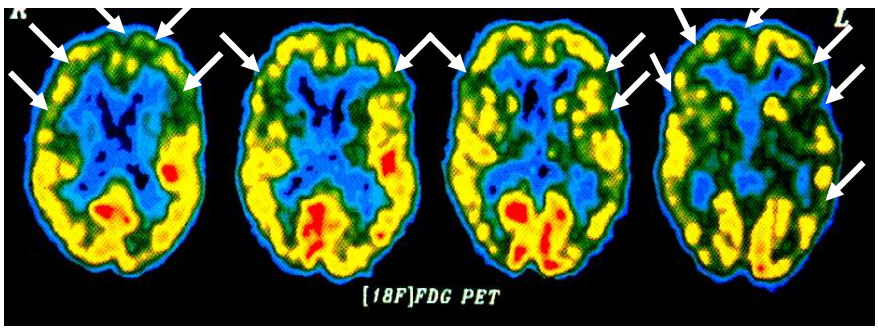


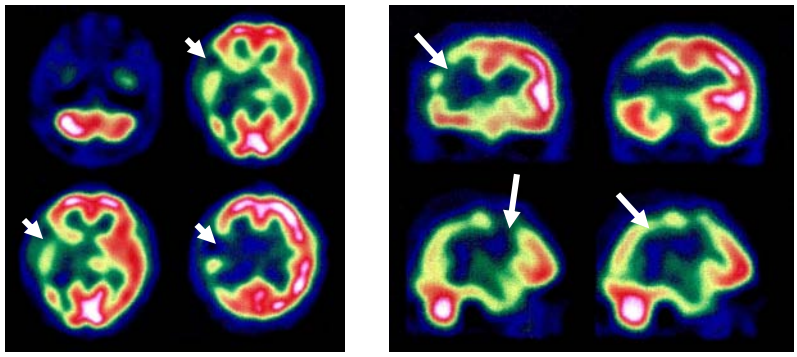


Hình 4.44: Ghi hình não bằng máy PET với ^{18}F - FDG:
- Hình ảnh giảm chuyển hoá (giảm hoạt độ phóng xạ) ở thuỳ thái dương trái ở bệnh nhân động kinh dai dẳng (hình bên trái).
- Hình ảnh giảm chuyển hoá ở vùng thuỳ đỉnh phải phía sau (hình bên phải).

Đối với bệnh Alzheimer và Parkinson thì xạ hình hai loại bệnh này về cơ bản tương tư như nhau: giảm tưới máu (hypoperfusion) vùng thái dương và vùng đỉnh, thường là cả hai bán cầu đại não, có khi không cân đối. Khi bệnh tiến triển nặng mới có hiện tượng giảm tưới máu thuỳ trán.

Hình 4.45: Hình ảnh giảm tưới máu và giảm chuyển hoá glucose đa ổ ở bệnh nhân sa sút trí tuệ (ghi hình bằng máy PET với ^{18}F - FDG)



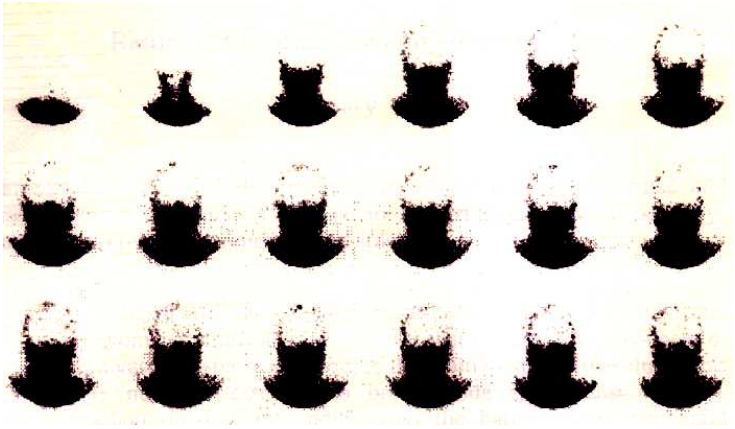


Hình 4.46: Hình ảnh tưới máu não ở bệnh nhân sa sút trí tuệ. Ghi hình bằng máy SPECT với Tc-99m ECD.

- Xạ hình xác định chết não (brain death):

Mục đích là xác định xem máu có vào não để duy trì hoạt động của não hay tuần hoàn não đã hoàn toàn ngừng trệ hay chưa bằng việc ghi hình quá trình tưới máu não. Phương pháp xạ hình não có thể giúp ta xác định não chết, nhất là khi bệnh nhân bị hạ thân nhiệt hoặc bị nhiễm độc thuốc ngủ khó xác định bằng các phương pháp khác kể cả điện não đồ. Nếu DCPX không vào não và không vào các xoang tĩnh mạch chứng tỏ não không được cung cấp máu, não chết thực sự.

Hiện nay xu hướng hay dùng các chất qua được hàng rào máu não như HMPAO để nghiên cứu não chết.



Hình 4.47: Hình ảnh xạ hình não ở bệnh nhân bị chết não (brain death): Không còn HĐPX tập trung ở hai bán cầu đại não.

CHƯƠNG 4:
Y HỌC HẠT NHÂN CHẨN ĐOÁN

Cách đây gần 60 năm, các đồng vị phóng xạ (ĐVPX) đã được sử dụng cho mục đích chẩn đoán và điều trị. Hiện nay các nghiệm pháp chẩn đoán bệnh bằng ĐVPX được chia thành 3 nhóm chính:

- Các nghiệm pháp thăm dò chức năng.
- Ghi hình nhấp nháy các cơ quan, tổ chức hoặc toàn cơ thể.
- Các nghiệm pháp in vitro (không phải đưa các ĐVPX vào cơ thể).

Nguyên tắc chung của chẩn đoán bệnh bằng đồng vị phóng xạ như sau:

Để đánh giá hoạt động chức năng của một cơ quan, phủ tạng nào đó ta cần đưa vào một loại ĐVPX hoặc một hợp chất có gắn ĐVPX thích hợp, chúng sẽ tập trung đặc hiệu tại cơ quan cần khảo sát. Theo dõi quá trình chuyển hoá, đường đi của ĐVPX này ta có thể đánh giá tình trạng chức năng của cơ quan, phủ tạng cần nghiên cứu qua việc đo hoạt độ phóng xạ ở các cơ quan này nhờ các ống đếm đặt ngoài cơ thể tương ứng với cơ quan cần khảo sát. Ví dụ người ta cho bệnh nhân uống ^{131}I rồi sau những khoảng thời gian nhất định đo hoạt độ phóng xạ ở vùng cổ bệnh nhân, từ đó có thể đánh giá được tình trạng chức năng của tuyến giáp ...

Để ghi hình nhấp nháy (xạ hình) các cơ quan người ta phải đưa các ĐVPX vào cơ thể người bệnh. Xạ hình (Scintigraphy) là phương pháp ghi hình ảnh sự phân bố của phóng xạ ở bên trong các phủ tạng bằng cách đo hoạt độ phóng xạ của chúng từ bên ngoài cơ thể. Phương pháp xạ hình được tiến hành qua hai bước:

- Đưa dược chất phóng xạ (DCPX) vào cơ thể và DCPX đó phải tập trung được ở những mô, cơ quan định nghiên cứu và phải được lưu giữ ở đó một thời gian đủ dài.
- Sự phân bố trong không gian của DCPX sẽ được ghi thành hình ảnh. Hình ảnh này được gọi là xạ hình đồ, hình ghi nhấp nháy (Scintigram, Scanogram, Scan).

Xạ hình không chỉ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đơn thuần về hình thái mà nó còn giúp ta hiểu và đánh giá được chức năng của cơ quan, phủ tạng và một số biến đổi bệnh lí khác.

Để ghi hình các cơ quan, có thể sử dụng 2 loại máy xạ hình: xạ hình với máy có đầu dò (detector) di động (hay còn gọi là máy Scanner) và xạ hình với máy có đầu dò không di động (Gamma Camera). Với các máy Scanner, người ta căn cứ vào độ mau thưa của vạch ghi và sự khác nhau của màu sắc để có thể nhận định được các vùng, các vị trí phân bố nhiều hoặc ít phóng xạ. Đối với các máy Gamma Camera do có đầu dò lớn, bao quát được một vùng rộng lớn của cơ thể nên có thể ghi đồng thời hoạt độ phóng xạ của toàn phủ tạng cần nghiên cứu, không phải ghi dần dần từng đoạn như với máy Scanner (đầu dò di động). Việc ghi hình lại được thực hiện với các thiết bị điện tử nên nhanh hơn ghi hình bằng máy cơ của các máy xạ hình (Scanner).

Hiện nay, ngoài Gamma Camera, SPECT, người ta còn dùng kỹ thuật PET (Positron Emission Tomography) để ghi hình.

PHẦN I:

THĂM DÒ CHỨC NĂNG VÀ GHI HÌNH BẰNG ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ

MỤC TIÊU:

1. *Hiểu được nguyên tắc chung của chẩn đoán bệnh bằng đồng vị phóng xạ.*
2. *Nắm được một số phương pháp đánh giá chức năng và ghi hình bằng đồng vị phóng xạ đối với các cơ quan như: tuyến giáp, thận, tiết niệu, não, tim mạch, phổi, xương..*

4. Chẩn đoán bệnh tim mạch

Ngày nay, trên thế giới cũng như ở nước ta bệnh tim mạch có xu hướng ngày càng tăng, bệnh có nguy cơ tử vong cao chỉ đứng sau các bệnh ung thư và nhiễm khuẩn. Việc ứng dụng các kỹ thuật y học hạt nhân vào chẩn đoán các bệnh tim mạch là rất thích hợp và có nhiều giá trị vì các phương pháp này hầu như không xâm hại (non-invasive) và cung cấp các số liệu sinh lý quan trọng khó thu được bằng các phương pháp khác.

Có nhiều kỹ thuật y học hạt nhân được ứng dụng trong lĩnh vực tim mạch. Những phương pháp cổ điển như: Đồ thị phóng xạ tim (radio cardiogramme) và lưu lượng tim; thăm dò tưới máu cơ tim; chẩn đoán các bệnh tim bẩm sinh; đo thời gian tuần hoàn; thăm dò tuần hoàn ngoại vi và tuần hoàn tổ chức; thăm dò thành phần các dịch trong cơ thể… Tuy nhiên phải từ khi các Gamma Camera có sự hỗ trợ của máy tính và sự ra đời của máy SPECT và PET cùng với việc sử dụng một số DCPX như ^{99m}Tc, ^{201}Tl (thalium), ^{18}F-FDG ... các kỹ thuật này mới trở nên đặc biệt hữu ích và thúc đẩy sự ra đời của phân môn *Tim học hạt nhân (nuclear cardiology).*

Hiện nay, người ta thường chia Tim học hạt nhân thành 3 nhóm:

- Nhóm 1: đánh giá tưới máu cơ tim và sinh lực (viability) của tế bào cơ tim. Nhóm này sử dụng các hạt nhân phóng xạ đi vào mạng lưới mao mạch và tập trung ở trong các tế bào cơ tim, cung cấp cho ta các thông tin về luồng máu hay mức độ hoại tử của cơ tim.
- Nhóm 2: Dùng các hạt nhân phóng xạ (tracers) để chụp hình dựa trên hoạt tính sinh học của chúng, đây là một trong những lĩnh vực mới của tim học hạt nhân, ví dụ như chụp hình dùng chất đọng ở vùng nhồi máu cơ tim (infact-avid imaging).
- Nhóm 3: Gồm các kỹ thuật đánh giá hiệu quả chức năng của hoạt động tim mạch.

Các kỹ thuật y học hạt nhân thường dùng để chẩn đoán các bệnh tim mạch là các kỹ thuật pha sớm (First pass), xạ tâm thất ký (Radionuclide venticulography), tưới máu cơ tim (Myocardial perfusion)... . Hiện nay các máy PET đang được sử dụng để làm tăng thêm giá trị chẩn đoán của các phương pháp y học hạt nhân tim mạch, chủ yếu là đánh giá dòng máu từng khu vực (Regional Myocardial blood flow), đánh giá chuyển hoá của cơ tim (Myocardial Metabolism), đánh giá dược học cơ tim (Myocardial Pharmacology)... PET có vai trò quan trọng trong đánh giá khả năng sống của cơ tim thông qua việc xác định mức độ chuyển hoá từng khu vực của cơ tim.

Cùng với các phương pháp chụp hình phóng xạ (kỹ thuật in vivo) dùng trong tim mạch, các phương pháp miễn dịch phóng xạ - RIA và IRMA (kỹ thuật in vitro) cũng được áp dụng để xác định nồng độ Digoxin trong huyết thanh, định lượng Myoglobin men tim CK (Creatine Kinuse, CK- MB, định lượng Renin, Angiotensin II, Aldostense, Catecholamin, định lượng các chất keo trong máu Betathromboglobulin

(bTg), yếu tố IV tiểu cầu và các hormon liên quan đến tuyến giáp đã góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị bệnh tim mạch.

Bài này chỉ giới thiệu một số phương pháp thường dùng trong lâm sàng ở nước ta hiện nay, như phương pháp: đánh giá chức năng tâm thất (pha sớm, xạ tâm thất ký), tưới máu cơ tim, chụp hình ổ nhồi máu cơ tim.

4.1. Đánh giá chức năng tâm thất

4.1.1. Lưu trình đầu tiên (Pha tưới máu đầu tiên, pha sớm: First pass study):

Phương pháp đòi hỏi DCPX phải được tiêm vào theo đường tĩnh mạch với tốc độ nhanh ở dạng đậm đặc (với một thể tích tối thiểu). Quan sát sự dịch chuyển của DCPX này qua đó ta có thể xác định và đánh giá được tốc độ tuần hoàn từ tay phải (hoặc tay trái) đến tim, các luồng thông trong tim, các thông số chức năng tim và vận động thành cơ tim.

Phương pháp này thường được chỉ định cho các trường hợp cần :

- Đánh giá chức năng thất phải và thất trái.
- Phát hiện các luồng thông trong tim (thông liên nhĩ, thông liên thất... trong các bệnh tim bẩm sinh), bệnh lý các van tim.
- Phát hiện rối loạn vận động thành cơ tim (wall motion)...
- Phương pháp thu nhận lưu trình đầu tiên ở trạng thái nghỉ: dùng để chỉ định chẩn đoán biến chứng nhồi máu cơ tim cấp.
- Phương pháp thu nhận lưu trình đầu tiên ở trạng thái gắng sức: chỉ định cho bệnh nhân có cơn đau thắt ngực ...
- Phát hiện và lượng hoá các dòng rẽ (mạch nối tắt: shunt) trái qua phải.

Các loại nghiên cứu lưu trình đầu tiên bao gồm:

- Nghiên cứu dòng huyết động (dynamic flow): theo dõi được nơi xuất phát của các động mạch lớn, ví dụ có bệnh bẩm sinh động mạch chủ khởi nguồn từ thất phải và động mạch phổi lại đi từ thất trái.
- Nghiên cứu về dòng rẽ (shunt study) ví dụ: thông liên nhĩ, thông liên thất.
- Lưu trình đầu động (dynamic first pass) để đo phân số tống máu của thất phải (Right ventricular ejection fraction: RVEF) và thất trái (left ventricular ejection fraction: LVEF).
- Lưu trình đầu (pha sớm: first pass) kết hợp với điện tâm đồ (ECG): để ghi đo LVEF, RVEF, vận động thành tim từng vùng, thời gian đi qua RV và LV.

Dược chất phóng xạ dùng để tiến hành kỹ thuật này gồm:

- ^{99m}Tc - DTPA (Diethylene triamine pentaacctic): được dùng nhiều trong lâm sàng.
- ^{99m}Tc - Sulfur colloid: thường bị giữ nhiều ở gan và lách, thường làm khó khăn trong đánh giá kết quả vì ảnh hưởng đến hình ảnh của tim.
- ^{99m}Tc - Pyrophosphat.

Thiết bị thường được sử dụng cho kỹ thuật này là Gamma Camera hoặc SPECT.

4.1.2. Phương pháp xạ ký tâm thất:

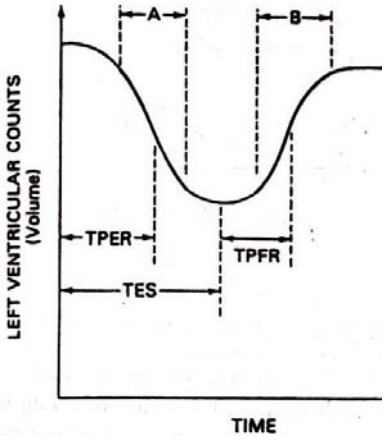
Phương pháp xạ ký tâm thất (XKTT) sử dụng DCPX đã hoà đều trong máu, qua đó cho phép chúng ta ghi lại được hình ảnh tâm thất. Sự thay đổi bể máu trong tâm thất qua các giai đoạn của chu chuyển tim sẽ cho ta biết chức năng tâm thu, tâm trương và các hoạt động của thành tim.

Phương pháp XKTT thường được chỉ định cho các bệnh nhân:

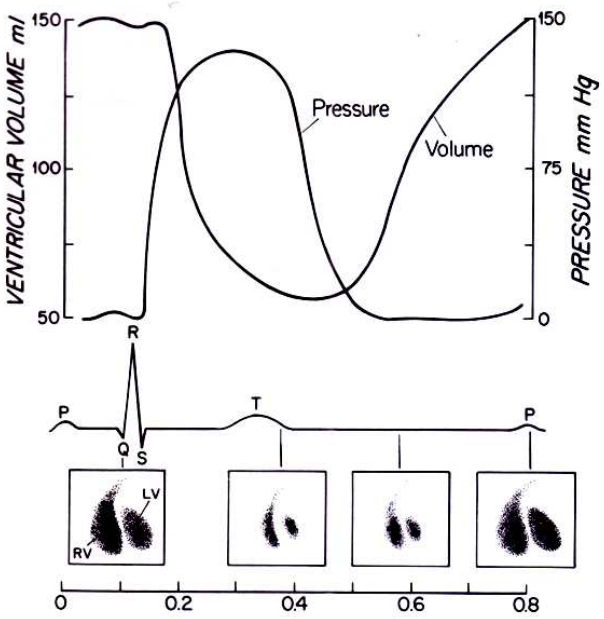
- Sau nhồi máu cơ tim.
- Suy tim bẩm sinh.
- Phình thành thất.

- Chuẩn bị điều trị hoá chất và theo dõi cơ tim bị nhiễm độc (adramicin).
- Yêu cầu đòi hỏi đánh giá chính xác chức năng tâm thất.
- Theo dõi tác dụng của thuốc điều trị và sau can thiệp phẫu thuật tim.

Dược chất phóng xạ dùng trong kỹ thuật xạ ký tâm thất thường được gọi là DCPX hoà đồng (Equibrium Radiopharmaceutical). Yêu cầu của DCPX này là phải phân bố đều ở hệ thống tuần hoàn trong quá trình tiến hành nghiệm pháp. ^{99m}Tc đánh dấu hồng cầu với sự hoạt hoá của ion kẽm đủ thoả mãn các yêu cầu trên. Phương pháp đánh dấu này phải đảm bảo cho ^{99m}Tc thâm nhập được vào trong hồng cầu và gắn với chuỗi beta của Hb.



Hình 4.48: Đồ thị thể tích tâm thất trái theo thời gian (người bình thường).
- *A: Pha tống máu*
- *B: Pha hồi máu tâm trương nhanh*
- *TES: Thời gian đến cuối tâm thu.*
- *TPER: Thời gian tới tốc độ tống máu đỉnh.*
- *TPFR: Thời gian tới tốc độ hồi máu đỉnh.*
(theo R.O. Bonowetal)



Hình 4.49: Mối liên quan về thời gian, sự thay đổi áp lực tâm thất trái (trên), điện tâm đồ (giữa) và hình ảnh của tâm thất (dưới cùng) ở một chu trình tim. Thể tích tâm thất đạt giá trị cực đại sau sóng P và cực tiểu ở phần dốc xuống của sóng T

Để tiến hành kỹ thuật này người ta sử dụng một máy Gamma Cammera có gắn máy tính hoặc máy SPECT. Kết quả của quá trình ghi đo và ghi hình này sẽ tạo ra một chuỗi hình ảnh xuyên suốt cả chu chuyển tim được tạo nên từ số liệu của hàng trăm nhịp tim.

Chương trình máy tính sẽ tái tạo lại để có một chu kỳ tim đặc trưng. Do hoạt độ phóng xạ phản ánh thể tích máu nên đồ thị thu được chính là đồ thị thay đổi thể tích tâm thất trái trong chu chuyển tim.

4.2. Ghi hình tưới máu cơ tim

Phương pháp ghi hình tưới máu cơ tim (sau gắng sức) với ^{43}K, lần đầu tiên được tiến hành vào năm 1973 để chẩn đoán thiếu máu cơ tim. Kali là cation chủ yếu trong tế bào cơ và được tích luỹ trong tế bào cơ tim sống bình thường. Năm 1975, một chất tương đồng với Kali là Thalium - 201, có những đặc trưng phóng xạ thích hợp hơn với các máy chụp hình hiện đại, đã được dùng phổ biến để ghi hình tưới máu cơ tim (Myocardial perfusion scintigraphy) cho đến ngày nay. Hiện nay có nhiều DCPX đã được sử dụng cho kỹ thuật này, mỗi loại đều có những ưu nhược điểm riêng của mình. Ghi hình tưới máu cơ tim được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng để phát hiện, đánh giá, tiên lượng tình trạng tưới máu cơ tim, một số bệnh cơ tim (cardiomyopathy) như phì đại cơ tim, dãn cơ tim... Để thực hiện những mục tiêu này cần phải có các thiết bị ghi hình YHHN như Gamma Camera, SPECT, PET, SPECT- CT, PET- CT.

4.2.1. Nguyên lý chung:

Phương pháp ghi hình tưới máu cơ tim dựa trên nguyên tắc: một số ĐVPX hoặc một số chất được gắn với ĐVPX phát tia gamma (như ^{201}Tl, ^{43}K, ^{99m}Tc gắn sestamibi, ^{99m}Tc gắn teboroxim...), theo dòng máu nuôi dưỡng cơ tim và được phân bố trong đó. Những vùng được tưới máu bình thường sẽ thể hiện trên hình ghi là những vùng có tập trung HTPX. Ngược lại, những vùng được tưới máu kém (máu đến ít) hoặc không được tưới máu sẽ giảm hoặc mất HĐPX do các ĐVPX hoặc các DCPX nói trên không đến được hoặc đến ít. Để đánh giá chính xác tình trạng tưới máu cơ tim, người ta thường tiến hành ghi hình ở hai trạng thái: nghỉ (rest) và gắng sức (stress). Như vậy ghi hình tưới máu cơ tim sẽ giúp ta đánh giá tình trạng tưới máu, tình trạng hoạt động và khả năng sống của từng vùng cơ tim.

Để ghi hình tưới máu cơ tim, hiện có nhiều DCPX khác nhau, mỗi chất có cơ chế thâm nhập, bắt giữ, phân bố và tập trung khác nhau trong cơ tim. Cụ thể là:

a. Thalium - 201 (^{201}Tl): là hạt nhân phóng xạ được sử dụng rất phổ biến để ghi hình tim. Cơ chế bắt giữ và phân bố ^{201}Tl ở tế bào như sau:

Các tác nhân chính quyết định sự phân bố ^{201}Tl trong cơ tim là tưới máu theo vùng cơ tim và sinh lực tế bào. ^{201}Tl thâm nhập tế bào bằng khuếch tán thụ động và phụ thuộc năng lượng ATP. Việc tập trung ^{201}Tl ở cơ tim là kết quả của 2 quá trình ngược nhau liên tục xảy ra, đó là hút và nhả cation này bởi tế bào cơ tim.

Ngay sau khi tiêm ^{201}Tl vào tĩnh mạch các tế bào cơ tim tích luỹ nhanh cation này và chỉ để thoát ra một lượng rất ít. Sau đó tế bào giải phóng ^{201}Tl nhiều hơn là tích luỹ nó. Sự tích tụ ^{201}Tl ở cơ tim còn phụ thuộc vào dòng máu đến và sinh lực của tế bào cơ tim. Nếu dòng máu đến ít có thể thấy ổ khuyết vì máu không cung cấp đủ hoặc vì các mô thiếu máu không bắt giữ được ^{201}Tl do thiếu men ATP. Như vậy đỉnh tập trung ^{201}Tl ở các vùng cơ tim được tưới máu ít hoặc kém sẽ đến chậm hơn và thấp hơn so với vùng cơ tim được tưới máu bình thường.

Ngay sau khi gắng sức (Stress...) thì hình ảnh cơ tim tập trung ^{201}Tl phản ánh tưới máu theo vùng cơ tim: vùng tưới máu kém sẽ tập trung ít ^{201}Tl và ngược lại. Nhưng sau đó vùng tưới máu kém tiếp tục tập trung ^{201}Tl (nếu cơ tim còn hoạt năng), trong khi vùng bình thường đã giải phóng cation này dẫn đến tình trạng cân bằng phân bố ^{201}Tl trong toàn cơ tim, nghĩa là ta có hình ảnh "tái phân bố" (Redistribution). Như vậy nếu ghi hình muộn (2 - 4 giờ sau) ta sẽ thấy ổ khuyết phóng xạ ban đầu (vùng thiếu máu, tập trung ít ^{201}Tl) sẽ giảm dần do sự thâm nhập của ^{201}Tl. Tuỳ theo mạch vành ở đoạn đó hẹp nhiều hay ít mà tái phân bố diễn ra nhanh hay chậm, có khi phải chờ rất lâu mới thấy ổ khuyết ban đầu không còn nữa. Do có sự tái phân bố nên khi dùng ^{201}Tl để ghi hình tưới máu cơ tim người ta không cần phải tiêm nhắc lại khi cần thăm dò pha tưới máu lúc nghỉ (rest) và lúc gắng sức (stress).

b. Các hợp chất đánh dấu với Technetium - 99m:

- ^{99m}Tc-Sestamibi: là một cation hoá trị 1, có thể khuyếch tán thụ động qua huyết tương và màng ty lạp thể (mitochondria) sau đó khu trú vào bên trong các ty lạp thể này. Sestamibi và Tetrofosmine đều tập trung ở cơ tim ít hơn Thallium, nhưng lại tồn đọng lâu hơn trong cơ tim và chậm bị thải ra so với Thallium. Ngược lại, ^{99m}Tc - Teboroxime được hấp thu nhiều trong cơ tim nhưng lại bị thải ra nhanh so với Sestamibi.

Một điểm khác biệt rất quan trọng là Sestamibi không có sự tái phân bố trong cơ tim như Thallium, do đó quy trình làm có khác nhau, cụ thể là: nếu cần nghiên cứu tình trạng cơ tim khi luyện tập gắng sức (stress) và khi nghỉ (rest) bằng Sestamibi thì phải tiêm hai lần, lần một vào lúc gắng sức, hoặc sau khi tiêm thuốc dãn mạch, lần hai trong khi nghỉ yên tĩnh.

- ^{99m}Tc - Teboroxime: là một hợp chất trung tính có thể hoà tan trong lipit, thuộc nhóm hợp chất của acid boronic gắn với dioxime của Technetium. Cũng giống ^{201}Tl và Sestamibi, Teboroxime là một chất ghi hình tưới máu cơ tim tốt. Teboroxime được hấp thu nhanh vào tim và thải nhanh ra khỏi tim. Ngoài ra nó cũng được bắt giữ ở gan và thải qua đường gan - mật, do đó phải tiến hành ghi hình ngay sau khi tiêm .

Sự phân bố của Teboroxime về cơ bản tương tự như Sestamibi: nó được giải phóng bởi phổi kém, nhưng lại được tập trung và bài tiết bởi gan. Sự tập trung của nó ở gan có thể làm nhiễu hình ảnh của tim.

Teboroxime cũng giống như Sestamibi đều không có sự tái phân bố trong cơ tim, do đó phải tiến hành tiêm nhắc lại khi cần tiến hành đánh giá tưới máu cơ tim ở cả hai pha: gắng sức và pha nghỉ.

- ^{99m}Tc - Tetrofosmin: là một chất dễ hoà tan trong mỡ và hấp thu nhanh vào trong cơ tim. Không có sự tái phân bố sau 4 giờ. Gan tập trung DCPX này thấp hơn MIBI. Sự tái phân bố tỷ lệ với dòng máu tới cơ tim tại thời điểm tiêm DCPX.

Tóm lại: so với Tl, các chất gắn với 99mTc như Sestamibi, Tetrofosmin... tập trungvào cơ tim không nhiều (chỉ được 50-60%, trong khi thallium vào cơ tim được 85%), thanh lọc khỏi máu chậm hơn và thường dùng với liều lớn hơn. Nhược điểm của những chất này là không tái phân bố, cho nên phải tiêm hai lần, một lần vào lúc gắng sức và một lần muộn, khi nghỉ ngơi.

4.2.2. Dược chất phóng xạ: một số DCPX sau đây thường dùng trong ghi hình tim:

- Các DCPX phát photon, gamma: ^{201}Tl, ^{99m}Tc - Sestamibi, ^{99m}Tc -Tetrofosmin, ^{99m}Tc - Teboroxime, ^{99m}Tc - Isonitrile, ^{99m}T - MIBI (MethoxyIsoButyl -Isonitrile):...
- Các DCPX dùng cho kỹ thuật PET để ghi hình tưới máu và chuyển hoá cơ tim: ^{82}RbCl, $^{13}NH_3$, $H_2{}^{15}O$, ^{38}K , ^{18}F - FDG, ^{11}C - Palmitate...

4.2.3. Thiết bị: Các máy để tiến hành gồm:

- Gamma Camera, SPECT một đầu, 2 đầu (loại điều chỉnh được góc mở hoặc cố định góc mở của 2 detector) hoặc 3 đầu.
- Máy PET, SPECT - CT.

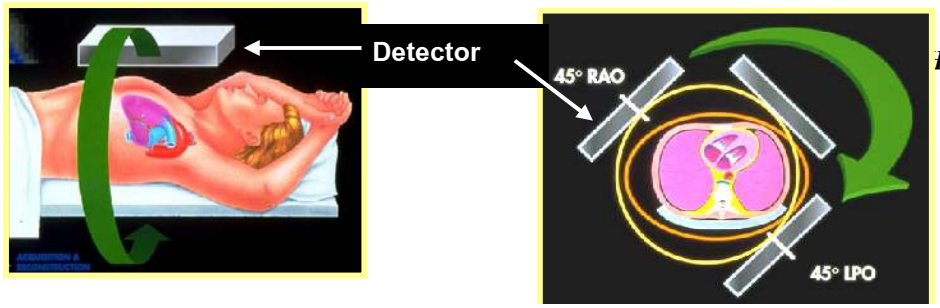
4.2.4. Phân tích kết quả:

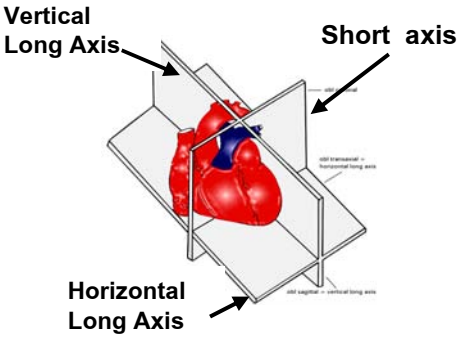
- Khi tim ở tình trạng bình thường thì có sự phân bố hoạt độ phóng xạ đồng đều (thuần nhất) tương đương với vùng cơ tim được tưới máu bình thường, thông thường cả khi ở trạng thái gắng sức và trạng thái nghỉ thì sự phân bố hoạt độ là khá đồng đều.

Riêng đối với ^{201}Tl: ở tim bình thường, hình ảnh tưới máu cơ tim cho ta sự phân bố thuần nhất ở vách tâm thất trái. Có một vùng giảm HĐPX ở trung tâm tương ứng với

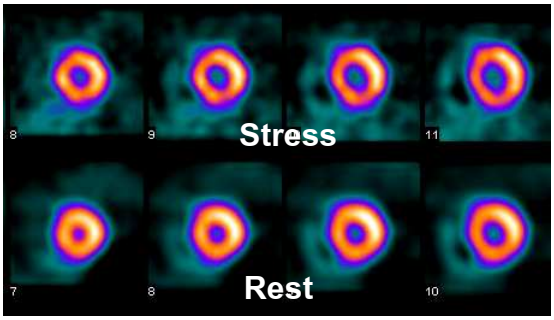
buồng tâm thất trái. Tuy nhiên có trên 20% tim bình thường có thể thấy một vùng khuyết nhỏ ở đỉnh (apecal defect), đó là do biến thiên giải phẫu học của cơ tâm thất trái tương đối mỏng tại vùng đỉnh đặc biệt ở những trường hợp có dãn tâm thất trái. Vùng khuyết đỉnh này không nhất thiết được xem là vùng giảm tưới máu. Tâm thất phải không thấy được khi tiêm ^{201}Tl ở trạng thái nghỉ. Nhưng khi có sự tăng khối lượng tâm thất phải hoặc tăng lưu lượng mạch vành thì có thể thấy được tâm thất phải. ở trạng thái gắng sức, khi ghi hình với ^{201}Tl sẽ thấy HĐPX ở tâm thất phải, do có sự tăng luồng máu vào cơ tim phải, khi gắng sức.

- Vùng giảm HĐPX thường gặp trong thiếu máu cơ tim..., mức độ giảm HĐPX này tỷ lệ với mức độ thiếu máu (mức độ hẹp của lòng động mạch vành...).
- Vùng mất HĐPX tương đương với vùng được tưới máu ít hoặc không được tưới máu, đó là những vùng bị nhồi máu hoặc sẹo cơ tim ...
- Nếu ở trạng thái nghỉ (rest) HĐPX phân bố bình thường, còn ở trạng thái gắng sức thấy giảm hoạt độ, thường là vùng cơ tim giảm hoạt động hoặc không hoạt động (đông miên: hibernation), điều này rất tốt khi chỉ định can thiệp ngoại khoa hoặc can thiệp mạch vành.
- Nếu trạng thái gắng sức và khi nghỉ vẫn thấy mất HĐPX: có thể là do sẹo cơ tim hoặc có ổ nhồi máu... Tuy nhiên cần chú ý ở phụ nữ có thành ngực dầy dễ nhầm với thiếu máu cơ tim vùng vách liên thất, phần đỉnh của vách liên thất do có cấu tạo dạng sợi nên tưới máu kém hơn các vùng khác.
- Nếu khi gắng sức có sự thiếu máu (giảm HĐPX), nhưng trở lại bình thường khi nghỉ thì sự thiếu máu này có thể hồi phục được. Nếu có sự tái phân bố máu được, thường chỉ là giảm lưu lượng, chưa hẳn là thiếu máu...
- Độ nhạy phát hiện của phương pháp ghi hình tưới máu cơ tim đối với ổ nhồi máu cơ tim sau 6 giờ thường ở tỷ lệ rất cao (có trường hợp đạt tới 100%), sau 24 giờ 75%, nhồi máu xuyên thành có độ nhậy 85%, nhồi máu không xuyên thành độ nhậy 50%. Chú ý nhồi máu không xuyên thành nồng độ CK rất thấp, một số bệnh nhân có đau thắt ngực song điện tâm đồ bình thường, nhưng CK rất cao và xạ hình cho ta biết ổ nhồi máu thành bên mà điện tâm đồ bỏ qua. Tuy nhiên ta không phân biệt được ổ nhồi máu cũ hay mới.
- Ghi hình tưới máu cơ tim với máy SPECT có các chương trình phân tích dữ liệu (định tính hoặc định lượng) sẽ cho ta thấy được vùng giảm phân bố máu. Để phân tích định lượng người ta phải tiến hành tái cấu trúc (reconstruction), chương trình máy tính có thể cắt theo ba chiều không gian (tạo ra theo 3 trục cơ tim) là: trục ngắn (Short Axis), trục dài nằm ngang (Horizontal Long Axis), trục dài đứng dọc (Vertical Long Axis). Chương trình định lượng hình ảnh trên máy SPECT lấy trục ngắn làm chuẩn với đỉnh ở giữa, phân chia theo vùng phân bố của động mạch vành. Trong thực hành lâm sàng người ta dùng thuật ngữ cửa sổ tròn hay mắt bò (bull's eye) để chỉ việc định lượng hình ảnh này. Để thuận tiện trong việc đánh giá định lượng các kết quả, người ta thường phân vùng phân bố động mạch vành, phân bố vùng tim theo cấu trúc "cửa sổ tròn", trong đó có các thông số cần lưu ý là các hướng: ANT = anterior (phía trước), INF – POS = Inferoposterior (phía sau dưới), SEP = septal (vách). Phân bố mạch vành: LAD = left anterior descending (nhánh xuống trước trái), LCX = left circumflex (nhánh mũ trái), RCA = right coronary arteries (các động mạch vành phải). Căn cứ vào hình ảnh và các đồ thị ta có thể biết được khu vực thiếu máu, mức độ thiếu máu... khi nghỉ và khi gắng sức.

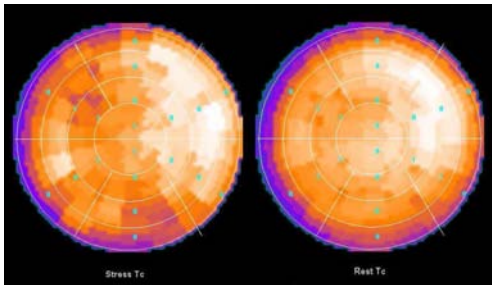




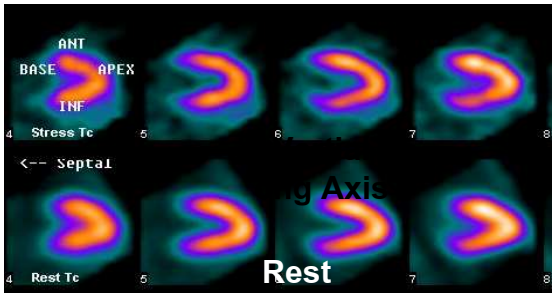
Hình 4.50: - Sơ đồ cách ghi hình bằng máy SPECT. Đầu dò (detector) quay quanh bệnh nhân.
- Ảnh dưới: các hướng cắt theo 3 trục không gian của tim: trục ngắn (Short Axis), trục dài nằm ngang (Horizontal Long Axis), trục dài đứng dọc (Vertical Long Axis)



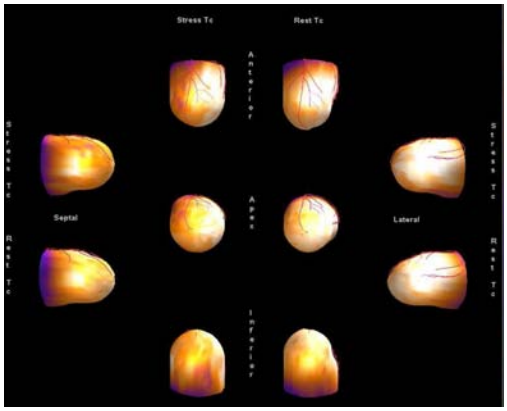
Short Long Axis



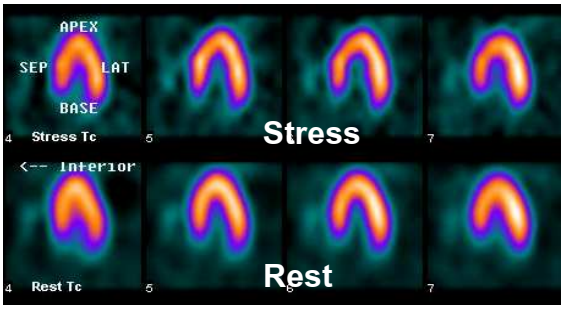
Hình ảnh cửa sổ (bull's eye)



Vertical Long Axis

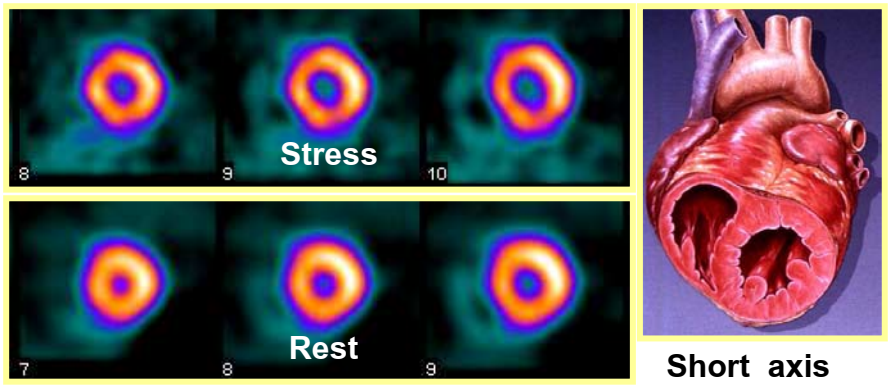


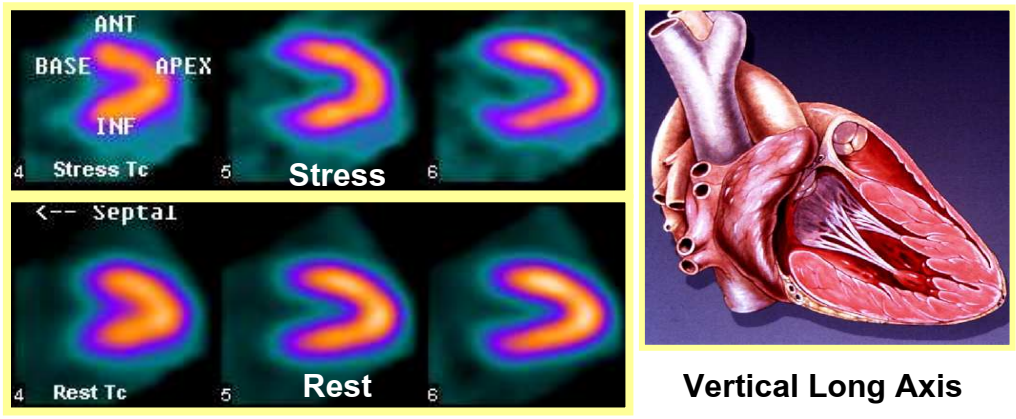
Hình ảnh 3D của tâm thất trái

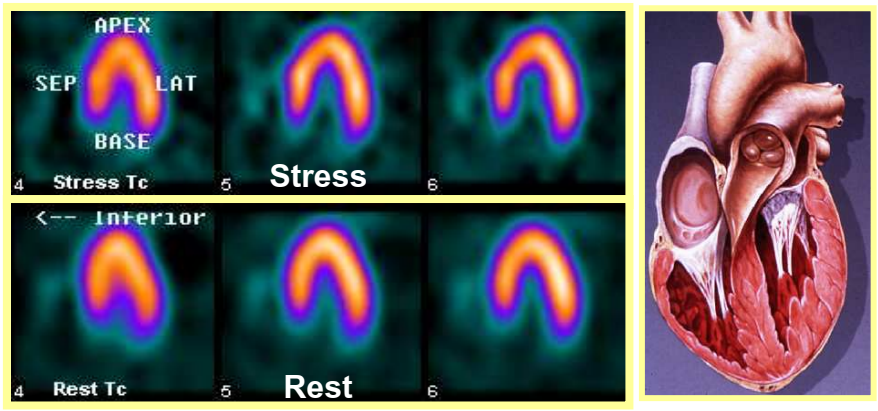


Horizontal Long Axis

Hình 4.51: Hình ảnh tưới máu cơ tim người bình thường. Ghi hình bằng máy SPECT với ^{99m}Tc - MIBI. Hình ảnh 3D của thất trái và hình ảnh "cửa sổ tròn" hay hình mắt bò (bull's eye).





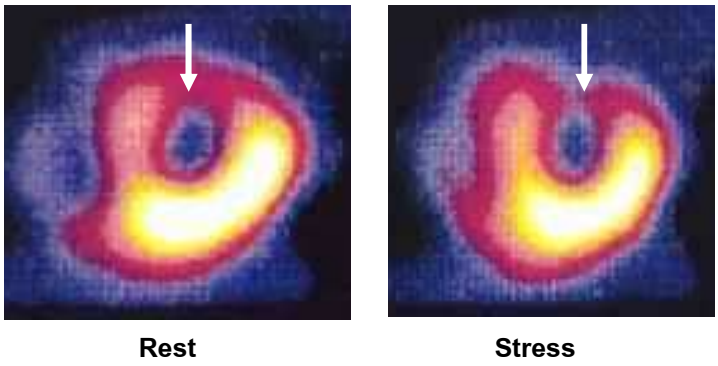


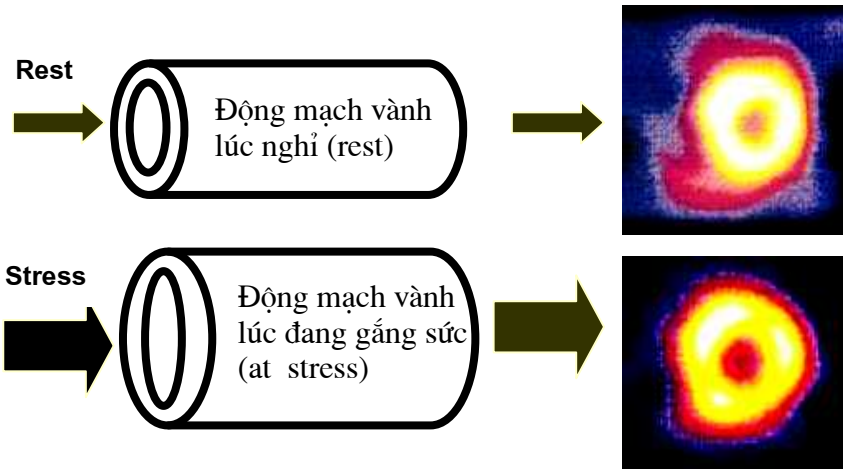
Hình 4.52: Hình ảnh tưới máu cơ tim người bình thường, cắt theo 3 trục không gian:trục ngắn (Short Axis), trục dài nằm ngang (Horizontal Long Axis), trục dài đứng dọc (Vertical Long Axis). Ghi hình bằng máy SPECT với ^{99m}Tc - MIBI, ở hai pha: Pha gắng sức (stress) và pha nghỉ (rest).

A B C D

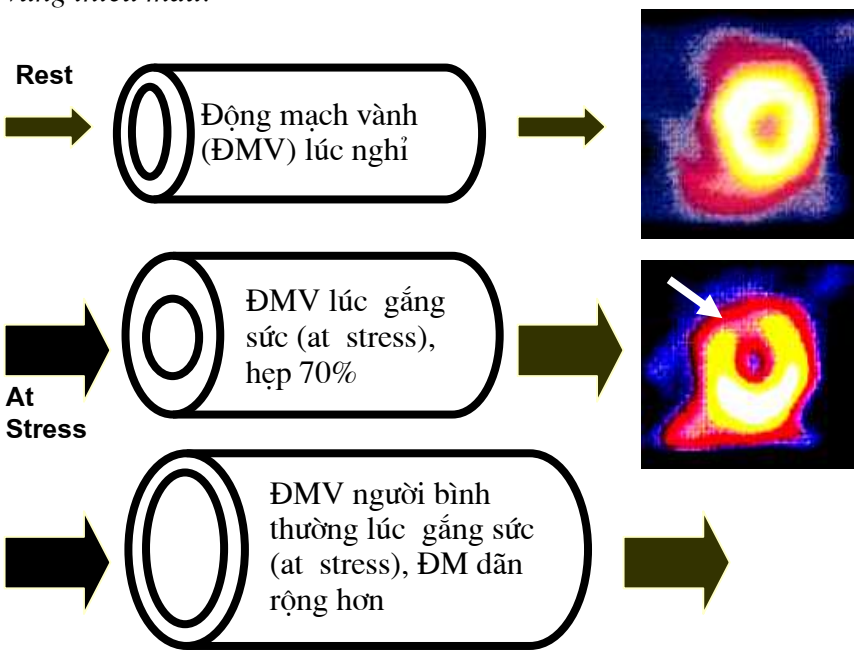
Hình 4.53: Một số loại máy làm xạ hình tim:
A: SPECT 1 đầu; B: SPECT 2 đầu có thể điều khiển được góc mở;
C: SPECT 2 đầu có góc mở cố định; D: SPECT 3 đầu.

Hình 4.54: Hình ảnh ghi hình tưới máu cơ tim ở bệnh nhân bị hẹp động mạch vành (> 95%). Không có sự tái tưới máu khi nghỉ và khi gắng sức (vị trí mũi tên)

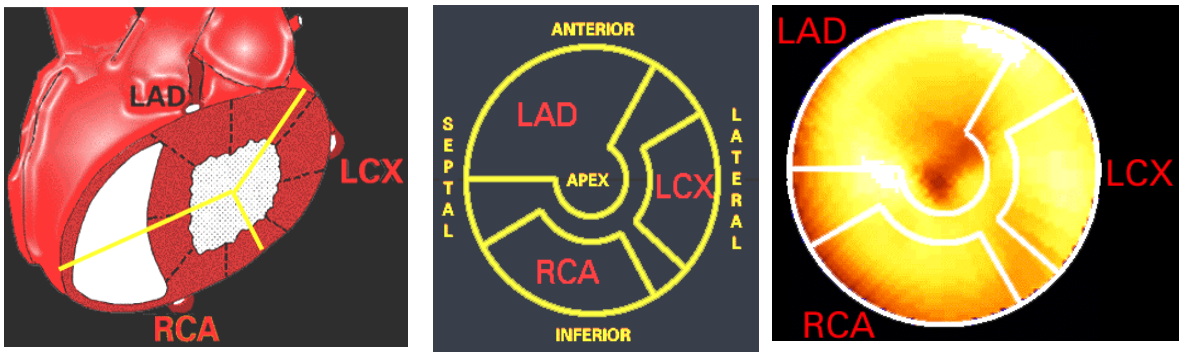




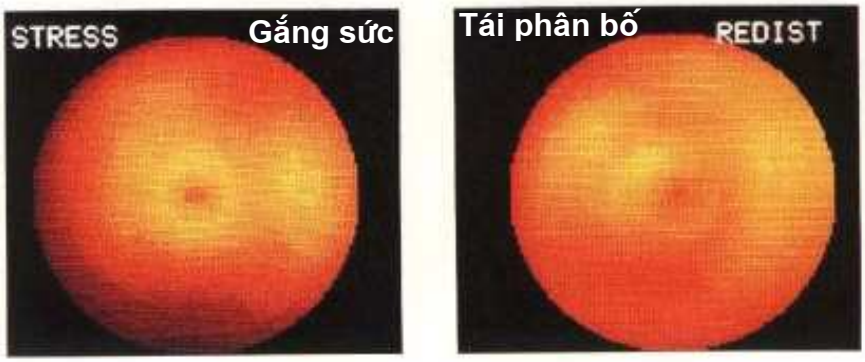
Hình 4.55: Hình ảnh tưới máu cơ tim ở bệnh nhân bị hẹp động mạch vành (khoảng 70% so với người bình thường). HĐPX giảm phân bố khi gắng sức (vị trí mũi tên chỉ), tương ứng vùng thiếu máu.



Hình 4.56: Hình ảnh tưới máu cơ tim bình thường. HĐPX phân bố đồng đều ở cả khi nghỉ và khi gắng sức, nhưng lòng ĐM vành nở to hơn khi gắng sức.



Hình 4.57: Phân vùng phân bố động mạch vành (bên trái), phân bố vùng tim theo cấu trúc "cửa sổ tròn" *(giữa) và hình ảnh cửa sổ tròn (mắt bò) (bên phải).*



Hình 4.58: Hình ảnh cửa sổ tròn (bulls eye) người bình thường.
Ghi chú: - Các hướng: ANT = anterior (phía trước), INF – POS = Inferoposterior (phía sau dưới), SEP = septal (vách).
- Phân bố mạch vành: LAD = left anterior descending (nhánh xuống trước trái), LCX = left circumflex (nhánh mũ trái), RCA = right coronary arteries (các động mạch vành phải).

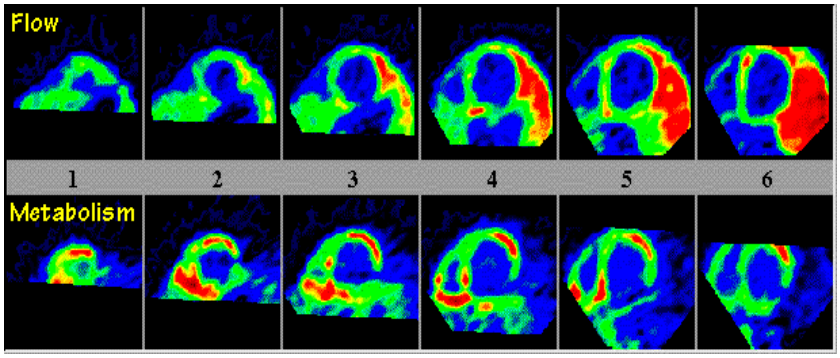
4.3. Ghi hình ổ nhồi máu cơ tim

Nhồi máu cơ tim xảy ra khi một vùng của cơ tim không được cung cấp máu trong khoảng thời gian dài. Nhồi máu thường xảy ra khi một nhánh động mạch bị tắc (bởi một cục máu đông...). Cục máu đông được tạo thành ở nơi bị xơ vữa, chỗ xơ vữa bị vỡ gây nên vật liệu làm nghẽn mạch. Quá trình nhồi máu này sẽ tạo ra nhiều chất, nhưng nhiều chất từ trong tế bào cũng được tiết ra, và nhiều chất cũng thâm nhập được vào trong tế bào cơ tim qua màng tế bào đã bị phá huỷ.

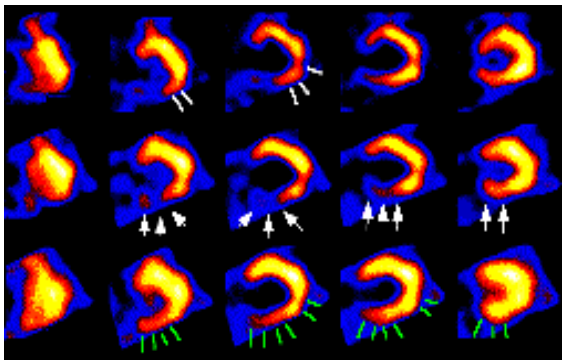
4.3.1. Nguyên tắc chung:

- Ghi hình ổ nhồi máu cơ tim với ^{99m}Tc - pyrophosphat: Trong nhồi máu cơ tim cấp có sự tích luỹ pyrophosphat tạm thời, đồng thời với sự lắng đọng calci. Hai chất này tập trung nhiều nhất ở khu vực xung quanh ổ nhồi máu (vùng chu vi ổ nhồi

máu). Nơi pyrophosphat tập trung chủ yếu trong tế bào cơ tim hoại tử là nguyên sinh chất. Mức độ tập trung pyrophosphat phụ thuộc nhiều bởi luồng máu vào vùng cơ tim. ở những vùng cơ tim bị giảm luồng máu tới chỉ còn 30 - 40% của mức bình thường thì có mức tập trung pyrophosphat cao nhất. Nhưng ở những vùng có mức tưới máu giảm dưới 30% thì độ tập trung pyrophosphat lại giảm đi dù mức độ hoại tử cơ tim có tăng lên. Như vậy độ tập trung pyrophosphat ở các vùng cơ tim không phản ánh mức độ hoại tử.



Hình 4.59: Hình ảnh tưới máu (hàng trên) và hình ảnh chuyển hoá cơ tim (hàng dưới): có sự thiếu máu cơ tim cục bộ ở bệnh nhân bị giãn cơ tim. Ghi hình với máy PET.



Hình 4.60: Hình ảnh thiếu máu cơ tim cục bộ ở bệnh nhân bị bệnh giãn cơ tim (vị trí mũi tên)

Nếu đánh dấu pyrophosphat với ^{99m}Tc (^{99m}Tc - pyrophosphat), thì DCPX này có thể xâm nhập được vào vùng cơ tim bị nhồi máu. Vùng nhồi máu sẽ tập trung HĐPX, kết quả là ta sẽ có một hình ghi dương tính (hot spot imaging).

- Ghi hình ổ nhồi máu với ^{111}In - antimyosin: Khi tế bào cơ tim bình thường thì kháng thể này không vào được bên trong tế bào, nhưng khi bị tổn thương thì kháng thể đơn dòng kháng myosin (antimyosin monoclonal antibody) sẽ vào được bên trong tế bào và gắn với kháng nguyên, vì vậy có thể ghi hình được vùng bị hoại tử nếu ta đánh dấu kháng thể với In - 111. Vùng nhồi máu sẽ tương ứng với vùng tập trung HĐPX.

4.3.2. Dược chất phóng xạ: có hai loại DCPX được dùng để ghi hình nhồi máu cơ tim là ^{99m}Tc - pyrophosphat và ^{111}In – antimyosin (kháng thể kháng myosin). Trong đó ^{99m}Tc - pyrophosphat được dùng rất phổ biến.

4.3.3. Phương pháp ghi hình và đánh giá kết quả:

a. Ghi hình với ^{99m}Tc - pyrophosphat:

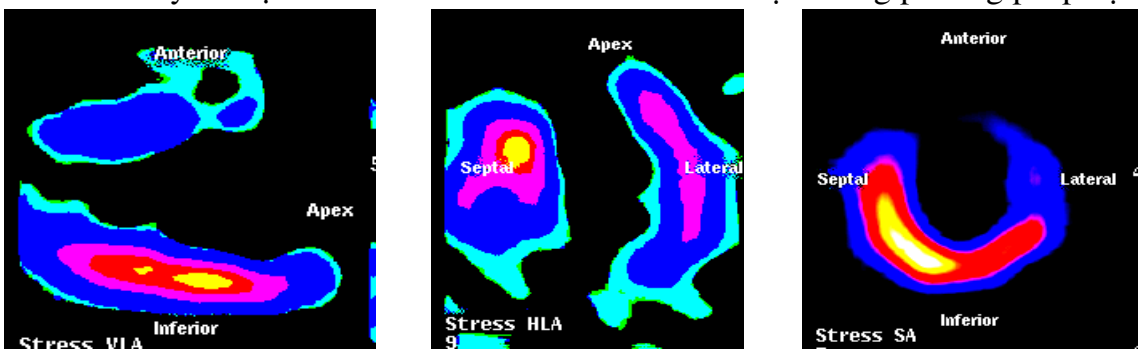
Sau khi nghi bị nhồi máu cơ tim (khoảng 12h đến 10 ngày), người ta tiêm DCPX trên bằng đường tĩnh mạch và tiến hành ghi hình sau 4 ÷ 6 giờ. Đánh giá hình

ảnh dựa vào nơi tập trung pyrophosphat bất thường và cường độ tập trung của nó. Tổn thương có thể có tiêu điểm (focal) hay phân tán. Còn về cường độ của nó người ta đánh giá mức độ tập trung ở vùng tổn thương so với hoạt độ của xương, bởi vì pyrophosphat cũng vào xương và ta xem như đó là hoạt độ nền. Khả năng phát hiện ổ nhồi máu cơ tim tối đa khi nghiệm pháp được tiến hành trong khoảng 36 ÷ 72 giờ kể từ khi xuất hiện cơn đau ngực, ghi hình trước đó khó có khả năng phát hiện được tổn thương. Ghi hình sau 10 ngày thường cho kết quả âm tính và khó phát hiện được tổn thương. Tuy nhiên ở một số bệnh nhân, hình ảnh tổn thương (hình ảnh dương tính) vẫn tồn tại nhiều tháng sau khi bị nhồi máu.

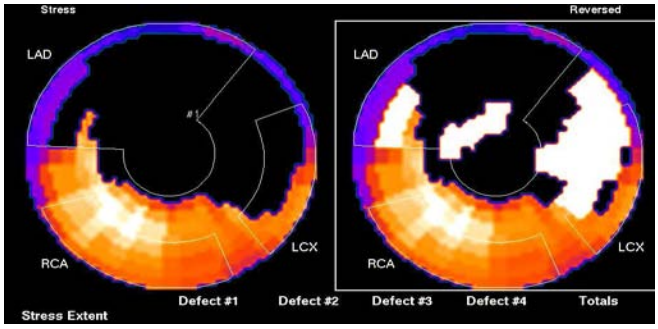
b. Ghi hình với ^{111}In - antimyosin:

Sau khi xuất hiện cơn đau ngực (trong vòng 72 giờ), người ta tiến hành tiêm ^{111}In - antimyosin (liều khoảng 2 mCi) và tiến hành ghi hình sau khi tiêm khoảng 24 ÷ 48 giờ. Có thể phát hiện ổ nhồi máu trong vòng 10 ÷ 14 ngày, sau thời gian này sẽ ít có kết quả. Độ nhạy phát hiện ổ nhồi máu đạt khoảng 88%, độ đặc hiệu khoảng 95%. Hiện nay DCPX này ít được dùng trong ghi hình nhồi máu cơ tim.

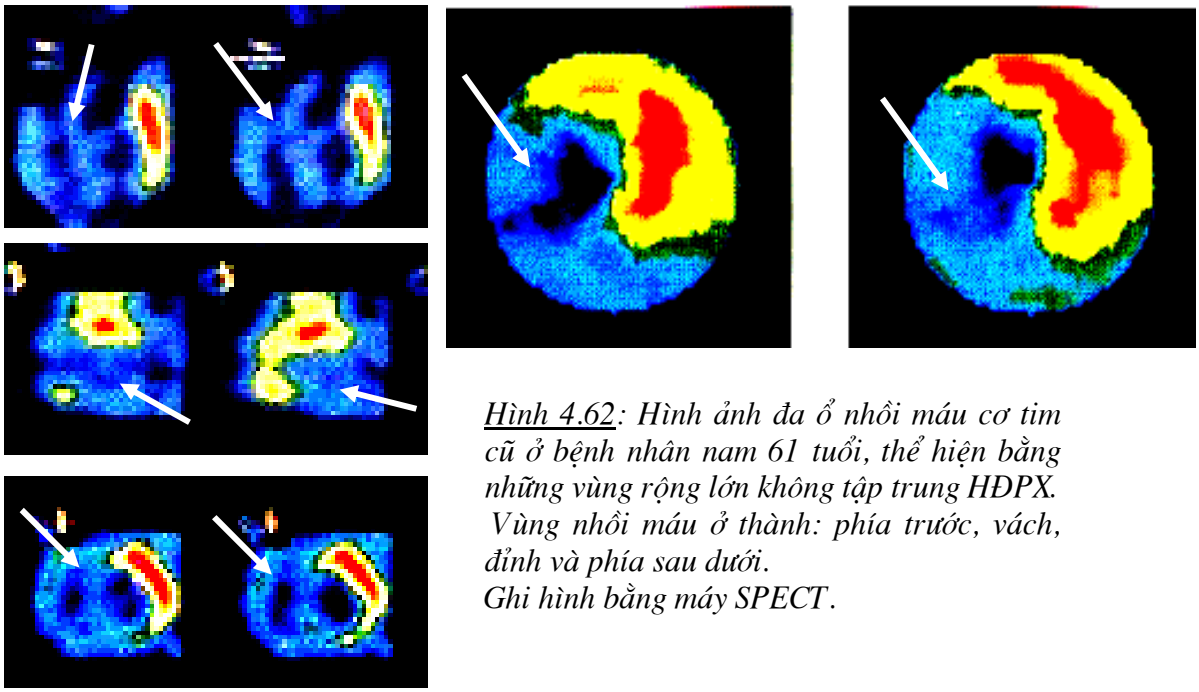
Dưới đây là một số hình ảnh nhồi máu cơ tim xác định bằng phương pháp xạ hình.



Truc đứng dài (VLA) *Truc đứng ngang* *Truc ngắn (SA)*



<u>Hình 5.61</u>: Hình ảnh nhồi máu cơ tim. Ghi hình bằng máy SPECT (ở trạng thái gắng sức).



Hình 4.62: Hình ảnh đa ổ nhồi máu cơ tim cũ ở bệnh nhân nam 61 tuổi, thể hiện bằng những vùng rộng lớn không tập trung HĐPX. Vùng nhồi máu ở thành: phía trước, vách, đỉnh và phía sau dưới.
Ghi hình bằng máy SPECT.

CHƯƠNG 4:
Y HỌC HẠT NHÂN CHẨN ĐOÁN

Cách đây gần 60 năm, các đồng vị phóng xạ (ĐVPX) đã được sử dụng cho mục đích chẩn đoán và điều trị. Hiện nay các nghiệm pháp chẩn đoán bệnh bằng ĐVPX được chia thành 3 nhóm chính:

- Các nghiệm pháp thăm dò chức năng.
- Ghi hình nhấp nháy các cơ quan, tổ chức hoặc toàn cơ thể.
- Các nghiệm pháp in vitro (không phải đưa các ĐVPX vào cơ thể).

Nguyên tắc chung của chẩn đoán bệnh bằng đồng vị phóng xạ như sau:

Để đánh giá hoạt động chức năng của một cơ quan, phủ tạng nào đó ta cần đưa vào một loại ĐVPX hoặc một hợp chất có gắn ĐVPX thích hợp, chúng sẽ tập trung đặc hiệu tại cơ quan cần khảo sát. Theo dõi quá trình chuyển hoá, đường đi của ĐVPX này ta có thể đánh giá tình trạng chức năng của cơ quan, phủ tạng cần nghiên cứu qua việc đo hoạt độ phóng xạ ở các cơ quan này nhờ các ống đếm đặt ngoài cơ thể tương ứng với cơ quan cần khảo sát. Ví dụ người ta cho bệnh nhân uống ^{131}I rồi sau những khoảng thời gian nhất định đo hoạt độ phóng xạ ở vùng cổ bệnh nhân, từ đó có thể đánh giá được tình trạng chức năng của tuyến giáp ...

Để ghi hình nhấp nháy (xạ hình) các cơ quan người ta phải đưa các ĐVPX vào cơ thể người bệnh. Xạ hình (Scintigraphy) là phương pháp ghi hình ảnh sự phân bố của phóng xạ ở bên trong các phủ tạng bằng cách đo hoạt độ phóng xạ của chúng từ bên ngoài cơ thể. Phương pháp xạ hình được tiến hành qua hai bước:

- Đưa dược chất phóng xạ (DCPX) vào cơ thể và DCPX đó phải tập trung được ở những mô, cơ quan định nghiên cứu và phải được lưu giữ ở đó một thời gian đủ dài.
- Sự phân bố trong không gian của DCPX sẽ được ghi thành hình ảnh. Hình ảnh này được gọi là xạ hình đồ, hình ghi nhấp nháy (Scintigram, Scanogram, Scan).

Xạ hình không chỉ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đơn thuần về hình thái mà nó còn giúp ta hiểu và đánh giá được chức năng của cơ quan, phủ tạng và một số biến đổi bệnh lí khác.

Để ghi hình các cơ quan, có thể sử dụng 2 loại máy xạ hình: xạ hình với máy có đầu dò (detector) di động (hay còn gọi là máy Scanner) và xạ hình với máy có đầu dò không di động (Gamma Camera). Với các máy Scanner, người ta căn cứ vào độ mau thưa của vạch ghi và sự khác nhau của màu sắc để có thể nhận định được các vùng, các vị trí phân bố nhiều hoặc ít phóng xạ. Đối với các máy Gamma Camera do có đầu dò lớn, bao quát được một vùng rộng lớn của cơ thể nên có thể ghi đồng thời hoạt độ phóng xạ của toàn phủ tạng cần nghiên cứu, không phải ghi dần dần từng đoạn như với máy Scanner (đầu dò di động). Việc ghi hình lại được thực hiện với các thiết bị điện tử nên nhanh hơn ghi hình bằng máy cơ của các máy xạ hình (Scanner).

Hiện nay, ngoài Gamma Camera, SPECT, người ta còn dùng kỹ thuật PET (Positron Emission Tomography) để ghi hình.

PHẦN I:

THĂM DÒ CHỨC NĂNG VÀ GHI HÌNH BẰNG ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ

MUC TIÊU:

1. *Hiểu được nguyên tắc chung của chẩn đoán bệnh bằng đồng vị phóng xạ.*
2. *Nắm được một số phương pháp đánh giá chức năng và ghi hình bằng đồng vị phóng xạ đối với các cơ quan như: tuyến giáp, thận, tiết niệu, não, tim mạch, phổi, xương..*

5. Ghi hình xương

Đối với các bệnh thuộc hệ thống xương khớp thì chụp X quang quy ước, CT, MRI… rất có giá trị trong chẩn đoán. Bên cạnh những phương pháp này, một phương pháp khác ra đời đã góp phần quan trọng cho công tác chẩn đoán, đặc biệt là phát hiện, theo dõi, tiên lượng các tổn thương ở xương như ung thư xương nguyên phát, di căn xương. Đó là phương pháp ghi hình xương (xạ hình xương).

Lịch sử nghiên cứu ứng dụng các ĐVPX để ghi hình xương được bắt đầu từ đầu những năm 40 của thế kỷ 20. Năm 1942, Treadwell và cộng sự đã sử dụng phương pháp tự chụp phóng xạ bằng tia gamma của ^{85}Sr để nghiên cứu ung thư xương nguyên phát. Năm 1958, Bauer đã nghiên cứu chuyển hóa canci bằng tia gamma của ^{85}Sr. Năm 1961 lần đầu tiên Flemming và cộng sự đã tiến hành ghi hình xương bằng ^{85}Sr. Từ năm 1971, Subramanian, Castronovo và cộng sự đã giới thiệu hợp chất phosphat và diphosphonate đánh dấu ^{99m}Tc để ghi hình xương thì ứng dụng của ghi hình xương bằng đồng vị phóng xạ có một tầm quan trọng đặc biệt trong chẩn đoán bệnh của hệ xương khớp.

5.1. Nguyên lý:

Ghi hình xương bằng đồng vị phóng xạ dựa trên nguyên lý là các vùng xương bị tổn thương hay vùng xương bị phá huỷ thường đi kèm với tái tạo xương mà hệ quả là tăng hoạt động chuyển hoá và quay vòng calci. Nếu ta dùng các ĐVPX có chuyển hoá tương đồng với calci thì chúng sẽ tập trung tại các vùng tái tạo xương với nồng độ cao hơn hẳn so với tổ chức xương bình thường. Như vậy những nơi xương bị tổn thương sẽ có hoạt độ phóng xạ cao hơn so với tổ chức xương lành xung quanh.

5.2. Dược chất phóng xạ:

Có khá nhiều ĐVPX được dùng để ghi hình xương như ^{85}Sr, ^{18}F, ^{99m}Tc... Các DCPX thường được dùng phổ biến hiện nay là các hợp chất phosphate gắn với ^{99m}Tc như pyrophosphate hoặc ethylenehydroxydiphosphonate (EHDP), methylene diphosphonate (MDP), hydroxymethylene diphosphonate (HMDP) ...

5.3. Thiết bị ghi hình:

Có thể ghi hình xương bằng máy ghi hình Scanner vạch thẳng, hoặc bằng máy Gamma Camera, SPECT, PET ...

5.4. Chỉ định:

Ghi hình xương thường được chỉ định cho các trường hợp cần:

- Định khu các tổn thương xương (ghi hình xương thường nhạy hơn trong chụp X quang thông thường).

- Phát hiện các di căn vào xương của các bệnh nhân ung thư vú, tiền liệt tuyến ... trước khi thấy được trên phim X quang và để xác định mức độ lan rộng thực sự của di căn xương khi đã thấy tổn thương xương. Điều này đặc biệt ích lợi để hoạch định phương thức điều trị bằng bức xạ.
- Xác định vị trí để làm sinh thiết và có thể xác định mức độ lan rộng của các tổn thương phá huỷ xương không ác tính trong cốt tuỷ viêm.
- Được chỉ định như nghiệm pháp sàng lọc (Screening Test) để phát hiện di căn của các loại ung thư vú, phổi và vùng chậu trước khi quyết định một chỉ định phẫu thuật điều trị.
- Đánh giá các vùng khó xác định bằng X quang như xương bả vai, xương ức...
- Phát hiện các di căn xương tới các cơ quan khác (trừ các sarcoma xương nguyên phát).

Tuy nhiên ghi hình xương bằng đồng vị phóng xạ vẫn tồn tại một hạn chế là tương đối không đặc hiệu. Một số tổn thương trong bệnh Paget, gãy xương, viêm khớp đều cho hình ghi dương tính và trong nhiều trường hợp không phân biệt được với tổn thương xương ác tính...

5.5. Đánh giá kết quả:

Việc đánh giá kết quả trong ghi hình xương dựa vào nguyên tắc tập trung hoạt độ phóng xạ ở những vùng tổn thương cao hơn so với các tổ chức xương xung quanh. Điều đó có nghĩa là những nơi tập trung hoạt độ phóng xạ không đối xứng hoặc tập trung không đều trên cột sống hoặc các xương dài được xem là hình ghi dương tính. Vùng tăng hoạt độ phóng xạ phù hợp với mức lan toả của tổn thương.

Ghi hình xương toàn thân với các dược chất phóng xạ thích hợp có thể giúp ta phát hiện các di căn ung thư vào xương. Thông thường hay gặp ung thư vú có di căn vào xương, chiếm khoảng 85% các trường hợp, tiếp đến là ung thư tiền liệt tuyến (khoảng 80% bệnh nhân), xếp hàng thứ 3 là ung thư phổi (có khoảng 30 - 50% bệnh nhân).

Ung thư tiên phát ở xương thường gặp khoảng 20% là sarcoma, biểu hiện là những vùng có mật độ phóng xạ cao, đậm đặc. Các di căn vào phổi trên bệnh nhân sarcoma xương có thể lên hình với các dược chất phóng xạ ghi hình xương giúp ta xác định một cách đặc hiệu ung thư nguyên phát của các di căn này.

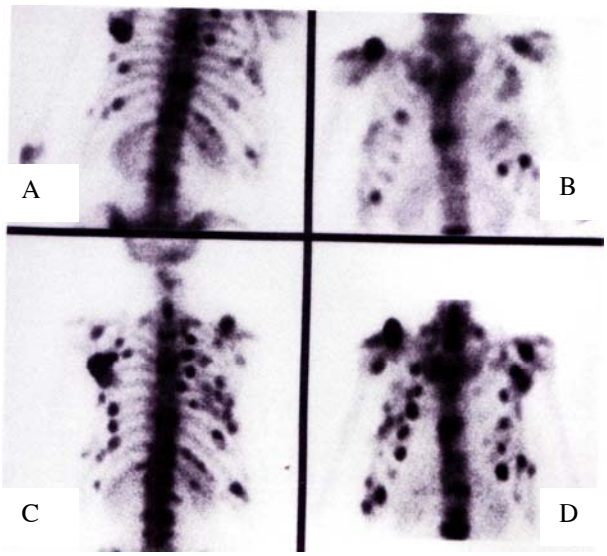
Ngoài ra một số các bệnh về xương có thể phát hiện được qua ghi hình xương, trong viêm khớp (sử dụng MDP - ^{99m}Tc) sẽ thấy tập trung HTPX cao, đậm đặc ở khớp viêm...

Một điểm cần lưu ý là ở người bình thường có sự khác nhau trên kết quả ghi hình xương giữa người trưởng thành và trẻ em. Mật độ HĐPX phụ thuộc vào tuổi và tình trạng của bệnh nhân, các đầu khớp đều có tăng tập trung hoạt độ phóng xạ. Tăng hoạt độ ở cổ, vai, bả vai.

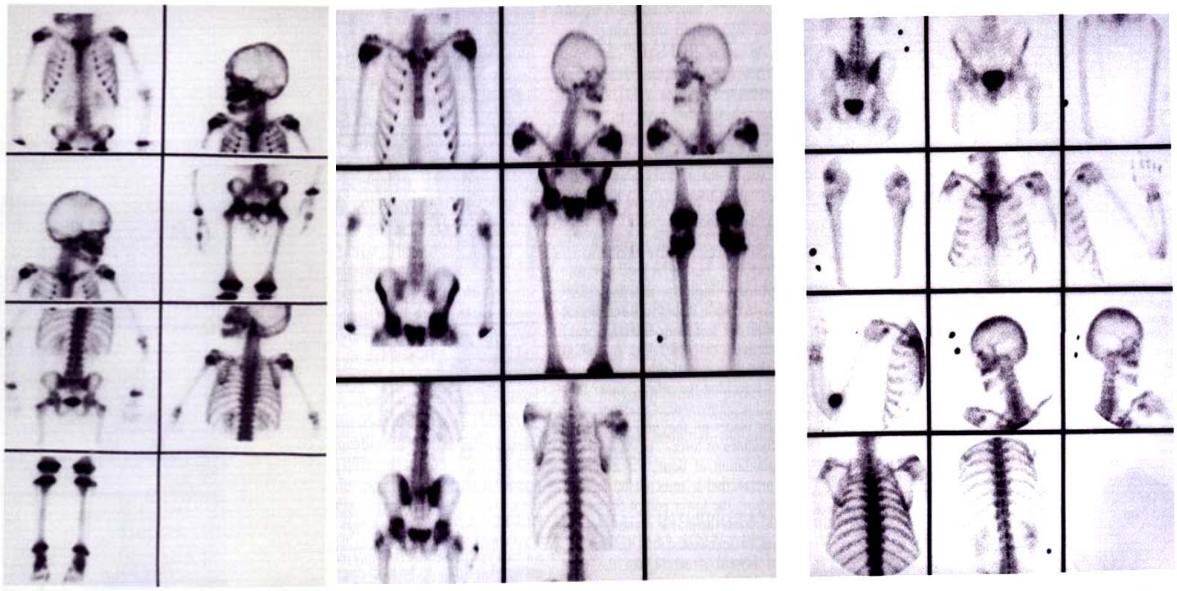
Cần lưu ý đến hoạt độ phóng xạ tại đại tràng (trường hợp ghi với ^{85}Sr), ở dạ dày, thận, bàng quang (trường hợp ghi với ^{18}F và ^{99m}Tc) để tránh nhầm lẫn với các tổn thương xương.

Tóm lại ghi hình xương bằng đồng vị phóng xạ là một nghiệm pháp có giá trị chẩn đoán cao, đặc biệt là khả năng phát hiện sớm các tổn thương nguyên phát hoặc di căn vào xương, trước rất nhiều so với X quang thông thường (thường sớm hơn từ 6 tháng đến 1 năm, trước khi thấy các tổn thương trên phim X quang).

Dưới đây là một số hình ảnh ghi hình xương bình thường và bệnh lý.



Hình 4.63: Hình ảnh ung thư vú di căn xương.
- Hàng trên (A, B): Ghi hình trước điều trị hoá chất.
- Hàng dưới (C, D): Ghi hình sau điều trị hoá chất. Có nhiều ổ tập trung HTPX hơn trước điều trị.
Kết luận: Không đáp ứng điều trị.



A **B** **C**

Hình 4.64: Hình ảnh xạ hình xương người bình thường
- *Hình bên trái (A): trẻ em 3 tuổi.*
- *Hình giữa (B): trẻ em 13 tuổi.*
- *Hình bên phải (C): người bình thường trưởng thành.*

6. Thăm dò chức năng phổi

Phổi là cơ quan rất thích hợp cho việc thăm dò bằng đồng vị phóng xạ, vì nó là một cơ quan lớn, ít cản tia phóng xạ và chỉ bị che bởi thành ngực. Năm 1964, Taplin, Wagner và cộng sự đã đánh dấu các thể tụ tập (Macroaggregated albumin) với ^{131}I để ghi hình phổi và đã thu được những thành công đầu tiên. Sau đó kĩ thuật ghi hình nhấp nháy phổi đã phát triển khá nhanh để phát hiện các vùng phổi không được tưới máu.

Bên cạnh đó người ta cũng đã dùng các chất khí phóng xạ (Xenon - 133, Xenon - 127, Krypton - 81m...) để ghi lại sự thông khí trong phổi.

Như vậy bằng kỹ thuật y học hạt nhân người ta có thể tiến hành chẩn đoán được khá nhiều bệnh phổi, trong đó có hai phương pháp thường được sử dụng trong lâm

sàng là: phương pháp xạ hình tưới máu phổi hay còn gọi là ghi hình lưu huyết phổi hay tưới máu phổi (lung perfusion) và phương pháp xạ hình thông khí phổi (lung ventilation).

6.1. Nguyên lý chung của ghi hình (xạ hình) phổi

6.1.1. Xạ hình tưới máu phổi:

Các tiểu thể vật chất có kích thước 20 ÷ 50 μm sau khi tiêm vào máu sẽ được lọc ra và giữ lại ở các mao mạch đầu tiên mà chúng tới. Nếu vị trí tiêm là một tĩnh mạch ngoại vi thì nơi đầu tiên chúng tới là phổi. Đường kính của mao mạch phổi khoảng 7 - 12 μm. Vì vậy nếu ta tiêm các hạt tiểu thể vật chất (Macroaggregat) đã được đánh dấu phóng xạ vào tĩnh mạch, các hạt này sẽ gây tắc nghẽn (emboly) tạm thời các động mạch nhỏ và mao mạch ở phổi (do đường kính của những hạt này lớn hơn đường kính của mao mạch phổi), do đó ta có thể ghi hình được phổi. Như vậy khi phổi bình thường thì hình ghi nhấp nháy hai phổi sẽ có tập trung đều ở cả hai phế trường do các tiểu thể đánh dấu phóng xạ tập trung tại các mao mạch phổi. Nếu các vùng dòng máu bị nghẽn như nghẽn mạch phổi, các vùng đoản mạch (shunting) gần ổ viêm, xẹp phổi hay tại vùng không có mao mạch như khí phế thũng (emphysematous bled) sẽ không có hoạt độ phóng xạ vì các tiểu thể đánh dấu phóng xạ không được giữ lại tại những nơi đó.

6.1.2. Xạ hình thông khí phổi:

Trong xạ hình thông khí phổi, người ta cho bệnh nhân hít khí phóng xạ sau đó tiến hành ghi hình, qua đó ta xác định được sự phân bố HĐPX trong phổi. Những vùng thông khí phổi kém thì ở đó HĐPX vẫn còn, những vùng thông khí phổi tốt sẽ sạch HĐPX.

6.2. Dược chất phóng xạ: có nhiều loại DCPX, thường chia làm 2 loại sau:

- Loại dùng cho ghi hình tưới máu phổi: ^{99m}Tc - MAA (macroaggregated albumin), ^{131}I - MASA (macroaggregate serum albumin)...
- Loại dùng cho ghi hình thông khí phổi: gồm một số loại khí ga phóng xạ như ^{133}Xe, ^{127}Xe, ^{81m}Kr, và loại khí dung phóng xạ ^{99m}Tc - DTPA (Diethylene triamine pentaacetate).

6.3. Chỉ định:

Ghi hình phổi thường được chỉ định cho các bệnh nhân nghi có nghẽn mạch phổi, tăng huyết áp phổi, u phổi và các trường hợp khó thở, đau ngực không rõ nguyên nhân... Cụ thể là:

6.3.1. Đối với xạ hình tưới máu phổi, thường được chỉ định cho các trường hợp sau:

a. Chẩn đoán nghẽn mạch phổi (embolism)

b. Chẩn đoán lưu huyết phổi từng vùng trước khi dự định phẫu thuật cắt bỏ một phần phổi.

6.3.2. Đối với xạ hình thông khí phổi:

a. Chẩn đoán huyết khối phổi (embolism).

b. Đánh giá thông khí phổi từng vùng (regional ventilation)

6.4. Máy ghi hình phổi: Có thể ghi hình phổi tĩnh bằng máy Scanner hoặc ghi hình động với Gamma Camera trường nhìn rộng, SPECT, PET, SPECT - CT, PET - CT.

6.5. Đánh giá kết quả

6.5.1. Đối với xạ hình tưới máu phổi:

Các vùng giảm hoặc không có tưới máu động mạch phổi (tưới máu chức năng) đều thể hiện một vùng lạnh trên Scintigram.
Các vùng đặc hay khí phế thũng trên phim X quang thường tương ứng với các vùng giảm tưới máu trên scintigram (vùng lạnh). Trên scintigram các vùng nghẽn mạch phổi thường có phân bố theo tiểu thuỳ, với nhiều ổ tổn thương và các vùng tổn thương này không có vùng tương ứng bất thường trên phim X quang.

Giảm hoạt độ nham nhở, không đều (đặc biệt ở đáy phổi) thường không có giá trị chẩn đoán. Hoạt độ phóng xạ ở đáy phổi cũng thường cao hơn ở đỉnh, điều này càng rõ khi tiêm ^{131}I - MASA, ^{99m}Tc - MAA cho bệnh nhân ở tư thế đứng (hay ngồi). Cao huyết áp phổi và suy tim xung huyết cũng thường làm dịch chuyển hoạt độ nhiều hơn lên đỉnh phổi.

6.5.2. Đối với xạ hình thông khí phổi:

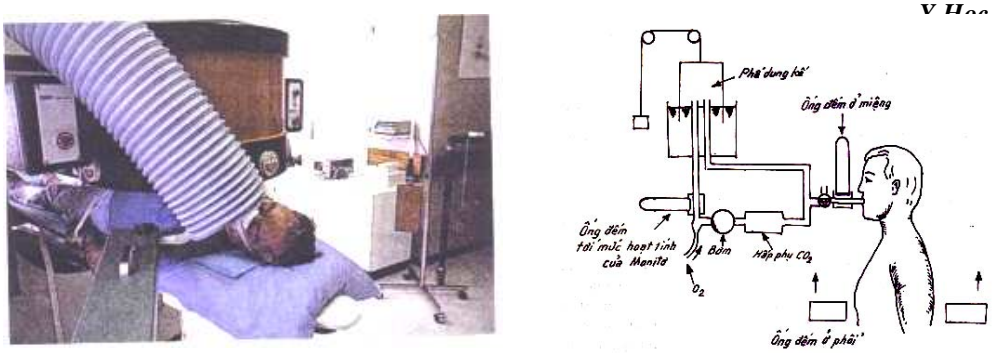
Với những bệnh nhân không có bất thường về thông khí thì chỉ một thời gian ngắn sau khi hít khí phóng xạ sẽ thở ra hết khí này (Xenon...). Nếu bệnh nhân có vùng phổi thông khí kém thì khí phóng xạ vẫn tồn động nên ở đó HĐPX vẫn còn. Trên hình ghi sẽ thể hiện bằng vùng tập trung HĐPX cao hơn vùng xung quanh.

6.5.3. Phối hợp ghi hình tưới máu phổi và thông khí phổi:

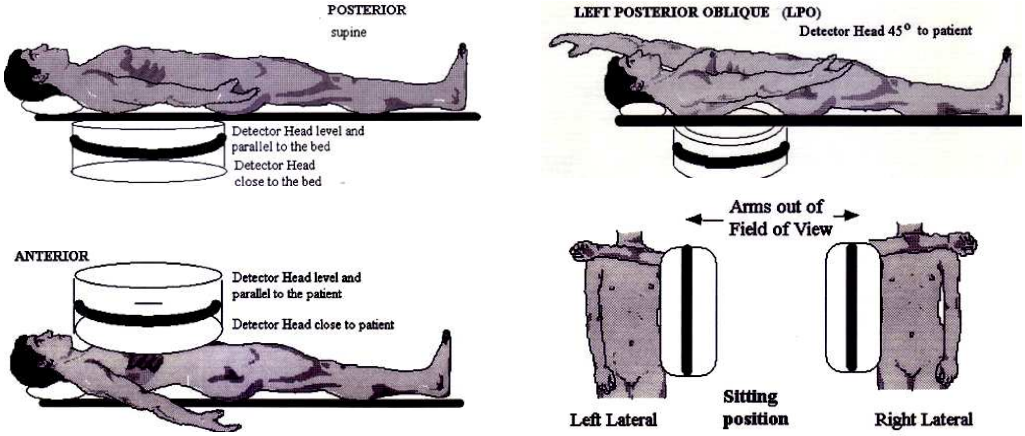
Trong thực tế người ta thường phối hợp ghi hình tưới máu phổi và thông khí phổi đồng thời để giúp cho qúa trình chẩn đoán được chính xác. Việc phối hợp trên rất có giá trị cho việc chẩn đoán tắc mạch phổi (pulmonary embolism). Trong đại đa số các trường hợp tắc mạch phổi là hậu quả của viêm tắc tĩnh mạch vùng chậu và 2 chi dưới. Khi cục máu tĩnh mạch (venous thrombus) bị bong ra sẽ nhanh chóng theo tuần hoàn tĩnh mạch về tim rồi đi vào động mạch phổi. Cục máu lớn có thể bị tách nhỏ ra trong khi đi qua tâm thất phải hoặc sau đó đi vào phổi. Do vậy tắc mạch máu phổi hiếm khi chỉ giới hạn ở một động mạch riêng rẽ. Tắc mạch nhiều nơi, ở cả 2 phổi tại nhiều thuỳ, làm tắc các động mạch kích thước khác nhau ở những mức độ khác nhau thường là có tính quy luật.

Như vậy thực chất quá trình trên là sự phân biệt hình ảnh tắc mạch phổi với hình ảnh tắc nghẽn thông khí phổi. Ghi hình hạt nhân đã giải quyết được bài toán trên. Nguyên lý của phương pháp ghi hình chẩn đoán tắc mạch phổi như sau:

Vùng phổi bị tắc mạch không được tưới máu hoặc giảm tưới máu nhưng vẫn tiếp tục được thông khí. Các phế nang trong vùng này tham gia trao đổi khí và không gian thông khí của chúng là vô ích về mặt chức năng. Khoảng "không gian chết phế nang" này biểu hiện một sự mất cân bằng chức năng giữa thông khí và tưới máu. Biểu hiện lâm sàng là bệnh nhân có triệu chứng khó thở và giảm pO_2 (áp suất ôxy) trong máu động mạch. Để ghi hình sự "không khớp nhau" (mismatch) giữa tưới máu và thông khí, ta chụp nhấp nháy tưới máu phổi (lung perfusion scintigraphy) với MSA - ^{99m}Tc... rồi sau đó chụp nhấp nháy thông khí phổi (lung ventilation scintigraphy) với khí phóng xạ Xenon - 133 (^{133}Xe)... Sau đó so sánh hình ảnh tưới máu phổi với hình ảnh thông khí phổi, nếu tìm thấy vùng tổn thương (vùng giảm hoặc mất hoạt độ phóng xạ) trên hình tưới máu phổi nhưng vùng tương ứng trên hình ghi thông khí phổi vẫn bình thường, ta có thể kết luận vùng đó là vùng tắc mạch. Độ chính xác (accuracy) của phương pháp kết hợp trên có thể đạt từ 95 ÷ 100%.

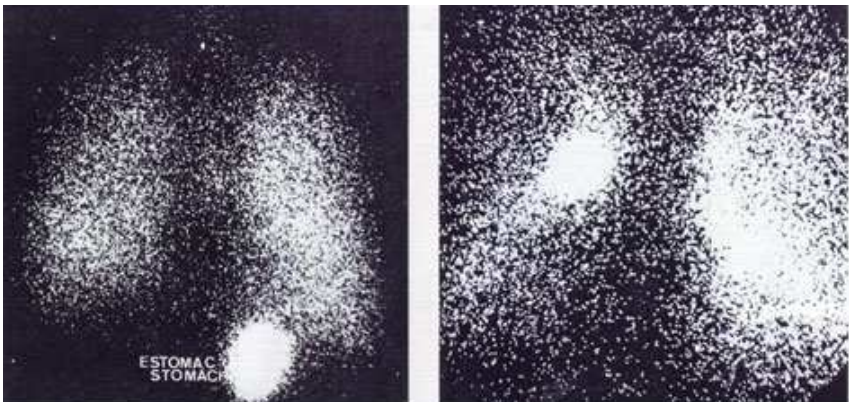


Hình 4.65: Thiết bị và sơ đồ máy hít thở khí phóng xạ dùng trong ghi hình thông khí phổi.

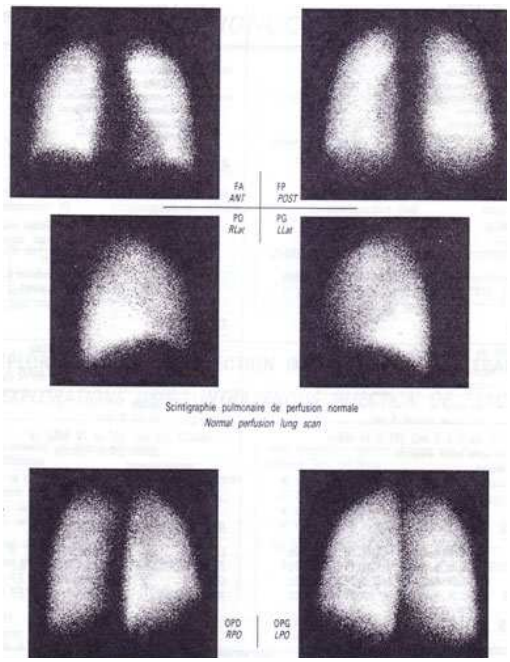


Hình 4.66: Một số tư thế ghi hình phổi

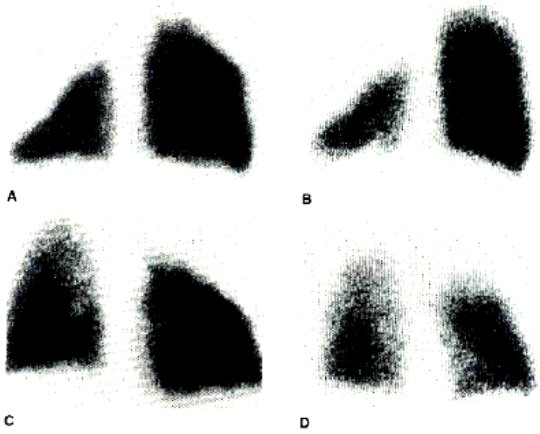
Dưới đây là một số hình ảnh xạ hình phổi bình thường và bệnh lý.



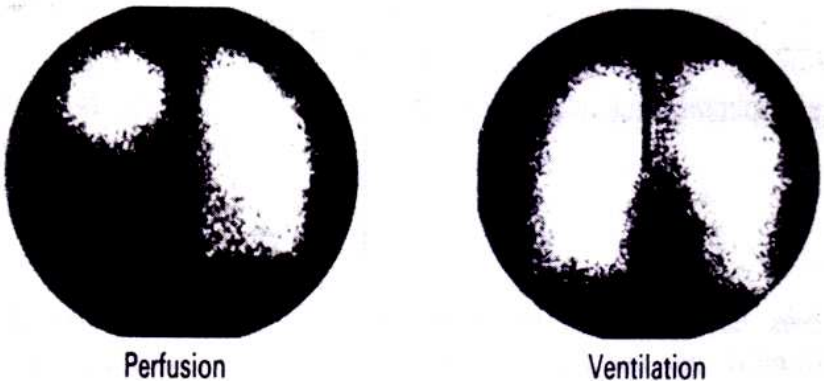
Hình 4.67: Ghi hình thông khí phổi với Tc - 99m polystyrene
Bên trái: Hình ảnh thông khí phổi bình thường
Bên phải: Hình ảnh ung thư phế quản ở phổi phải



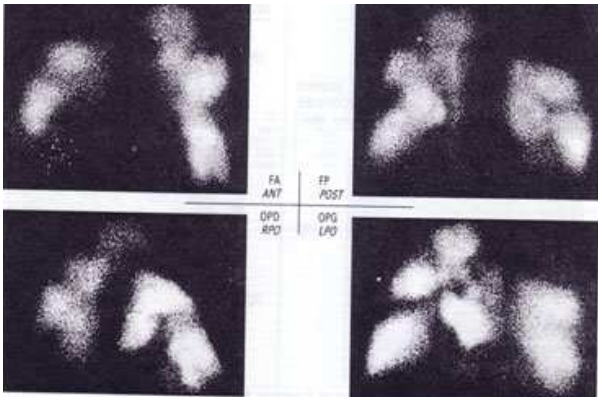
Hình 4.68: Xạ hình tưới máu phổi bình thường (ghi hình ở một số tư thế khác nhau)



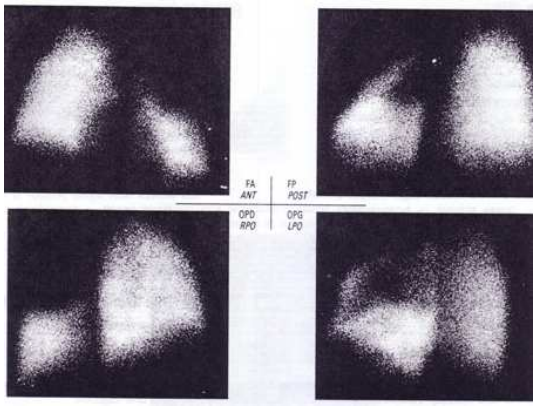
Hình 4.69: Xạ hình tưới máu và thông khí phổi ở bệnh nhân có bóng khí lớn
Hình A và B: Hình ảnh xạ hình tưới máu (A) và thông khí phổi với Xe-133, trước phẫu thuật: Xuất hiện một vùng rộng lớn không tập trung HTPX ở phổi trái.
Hình C và D: Sau phẫu thuật: đã có sự tưới máu và thông khí phổi trở lại ở phổi trái



Hình 4.70: Kết hợp ghi hình tưới máu và thông khí phổi để chẩn đoán tắc mạch phổi.
Hình bên trái: Ghi hình tưới máu phổi: có tổn thương tắc mạch ở thuỳ dưới phổi phải (không tập trung HĐPX)
Hình bên phải: Ghi hình thông khí phổi: tập trung HĐPX bình thường
Kết luận: Có tổn thương tắc mạch ở thuỳ dưới phổi phải



Hình 4.71a: Hình ảnh tắc mạch phổi rải rác ở một bệnh nhân 85 tuổi



Hình 4.71b: Hình ảnh bóng khí phế thũng (Emphysematous bulla) ở cực trên thuỳ trái.
Bệnh nhân nữ 30 tuổi: vị trí bóng tràn khí thể hiện bằng vùng giảm và mất tưới máu phổi (vùng khuyết HĐPX ở cực trên thuỳ trái)

7. Chẩn đoán một số bệnh đường tiêu hoá

Nhìn chung các kỹ thuật y học hạt nhân mới chỉ đóng góp một phần khá khiêm tốn trong chẩn đoán các bệnh thuộc ống tiêu hoá. Nguyên nhân chính là do khó khăn về kỹ thuật: Việc đánh dấu bên trong cơ thể (internal labelling) các chất chuyển hoá phải đảm bảo duy trì được sự chuyển hoá bình thường và trong nhiều trường hợp phải sử dụng ^{14}C và ^{3}H. Đó là những đồng vị phóng xạ phát tia beta năng lượng thấp đòi hỏi phải được đo ngoài cơ thể (in vitro) bằng phương pháp nhấp nháy lỏng chứ không thể đo trên cơ thể sống (in vivo).

Trong thực hành lâm sàng, người ta thường sử dụng các ĐVPX phát tia gamma (^{131}I, ^{57}Co, ^{56}Co, ^{51}Cr, ^{99m}Tc, keo Au - 198, ^{113}In, ^{75}Se...) để thăm dò chức năng ống tiêu hoá như:

- Thăm dò chức năng hấp thu (hấp thu mỡ với acid oleic và triolein gắn ^{131}I hoặc ^{125}I, hấp thu vitamin B_{12} với vitamin B_{12} - ^{57}Co hoặc ^{58}Co).
- Thăm dò mất máu theo đường tiêu hoá với hồng cầu - ^{51}Cr, mất protein theo đường ruột với albumin - ^{51}Cr.
- Thăm dò chức năng gan và tình trạng đường dẫn mật với Rose Bengal - ^{131}I.
- Đánh giá chức năng dạ dày – ruột:

+ Đánh giá chức năng thực quản qua đường uống với nước có chứa chất keo sulfur đánh dấu ^{99m}Tc (^{99m}Tc -sulfur colloid).

+ Đánh giá tình trạng trào ngược dạ dày - thực quản (Gastroesophageal reflux) qua đường uống với sữa có chứa ^{99m}Tc - sulfur colloid. Kỹ thuật này nhằm đánh giá các chất trong dạ dày trào ngược lên thực quản và tính được số lượng trào ngược là bao nhiêu.

+ Đánh giá tình trạng trào ngược ruột - dạ dày (Enterogastric reflux, EGR) với ^{99m}Tc - IDA (tiêm tĩnh mạch), đồng thời với ^{111}In - DTPA trộn với thức ăn có mỡ (qua đường miệng).

+ Đánh giá tình trạng phóng xuất co bóp của dạ dày (gastric emptying, GE) qua đường ăn với ^{99m}Tc - sulfur colloid, ^{99m}Tc - albumin colloid, ^{111}In - DTPA tuỳ theo nghiệm pháp được thực hiện với thức ăn, lỏng hay hỗn hợp.

- Ghi hình một số cơ quan:

+ Ghi hình hệ thống gan – mật (Liver and biliary inmaging) với ^{99m}Tc được đánh dấu với IDA (Iminodiacetic acid) hay HIDA (Hepatobiliary IDA); lidofenin (dimethyl-IDA); dẫn xuất của di-isopropyl, disofenin hay DISIDA, mebrofenin (trimethy-bromo).

+ Ghi hình gan - lách với chất keo phóng xạ (Colloidal liver-spleen scanning): người ta thường sử dụng các chất keo (colloid) đánh dấu với ^{198}Au, hiện nay chủ yếu dùng ^{99m}Tc (keo sulfur: ^{99m}Tc-sulfur colloid).

+ Ghi hình tưới máu gan (Hepatic perfusion imaging) với ^{99m}Tc - MAA hoặc ghi hình kết hợp với keo sulfur - ^{99m}Tc .

+ Chụp hình nhấp nháy túi mật (Cholescintigraphy) với ^{99m}Tc - IDA.

+ Chụp hình túi thừa Mecken (Mecken scanning) với $^{99m}TcO_4^-$.

+ Phát hiện chảy máu dạ dày - ruột với ^{99m}Tc đánh dấu keo sulfure hoặc ^{99m}Tc đánh dấu hồng cầu.

+ Đánh giá tình trạng gan ghép bằng chụp hình nhấp nháy với ^{99m}Tc - IDA.

Dưới đây chỉ giới thiệu phương pháp ghi hình nhấp nháy gan là một trong những phương pháp được áp dụng nhiều trong lâm sàng.

7.1. Ghi hình nhấp nháy gan (Xạ hình gan)

Gan là một trong nbững cơ quan đầu tiên mà người ta thực hiện được việc chụp hình nhấp nháy. Năm 1951 Cassen, Stirrett và Yuht là những người đầu tiên chụp hình nhấp nháy gan với chất keo đánh dấu ^{198}Au để phát hiện các tổn thương của gan. Rose Bengal - ^{131}I cũng sớm được dùng để chụp hình gan dựa vào việc đánh dấu các tế bào nhu mô gan. Sau đó những DCPX mới để đánh dấu vào tế bào liên võng nội mô của gan như keo ^{99m}Tc, keo ^{113m}In, microaggregat albumin huyết thanh - ^{131}I… thì kỹ thuật ghi hình gan đã có những bước tiến quan trọng.

7.1.1. Nguyên lý:

Tổ chức gan bình thường gồm 2 loại tế bào khác nhau là tế bào nhu mô gan và tế bào liên võng nội mô. Các chất màu đánh dấu phóng xạ (Rose Bengal - ^{131}I: Tetra iodotetrachlorofluorescein) hoặc BSP - ^{131}I (Bromsunfophtalein) … sau khi được tiêm v cơ thể sẽ thâm nhập vào tế bào nhu mô gan do có đặc điểm là lọc các chất màu và bài xuất theo đường mật nên sẽ giúp chúng ta ghi hình được gan và đánh giá được chức năng của tế bào nhu mô gan, đồng thời biết được tình trạng túi mật và đường mật, phát hiện được một số rối loạn bệnh lí về gan mật.

Có thể ghi hình gan dựa vào khả năng thực bào của các tế bào liên võng nội mô (tế bào Kupffer). Các tiểu thể keo sau khi tiêm vào tĩnh mạch sẽ được rời khỏi máu do hiện tượng thực bào của các tế bào liên võng nội mô. Trong cơ thể người bình thường thì 85% tế bào liên võng nội mô tập trung tại gan, 5 ÷ 10% tại lách, phần còn lại phân bố trong tuỷ xương. Sự phân bố các tế bào liên võng nội mô trong gan và lách tương đối thuần nhất. Dựa vào các đặc điểm trên người ta đã dùng một số chất đánh dấu bằng ĐVPX phát tia gamma như keo vàng (^{198}Au), keo ^{99m}Tc … xâm nhập vào các tế bào liên võng nội mô để ghi hình gan. Sau khi tiêm hỗn dịch keo phóng xạ vào tĩnh mạch chúng sẽ phân bố đều trong các cơ quan này và cho phép ta ghi hình được các cơ quan đó. Khi có sự phá huỷ kiến tạo bình thường của gan thì các tế bào liên võng nội mô ở vùng tổn thương cũng bị tổn thương hoặc bị thay thế, do vậy tại vùng tổn thương sẽ

không tập trung các chất keo đánh dấu phóng xạ (hoặc tập trung ít hơn). Kết quả sẽ xuất hiện một vùng "lạnh" hay vùng "khuyết" hoạt độ phóng xạ trên hình ghi của cơ quan đó.

7.1.2. Chỉ định:

Ghi hình gan thường được chỉ định trong các trường hợp: cần đánh giá hình dạng, vị trí, kích thước của gan. Phát hiện và định vị các tổn thương khu trú như ung thư gan (nguyên phát hoặc di căn), áp xe, nang..., đánh giá các bệnh gan khuyếch tán như viêm gan, xơ gan. Đánh giá các khối u vùng bụng và để định ranh giới gan trong các bệnh ngoài gan như áp xe dưới cơ hoành, u sau phúc mạc. Theo dõi bệnh nhân ung thư gan sau điều trị hoá chất, phẫu thuật...

Các chất màu đánh dấu phóng xạ (Rose Bengal - ^{131}I...) còn giúp ta chẩn đoán phân biệt hoàng đản tắc mật với hoàng đản không tắc mật, tắc đường mật cấp tính hoàn toàn với không hoàn toàn, giúp phân định ranh giới của gan trái khi hình gan bị lẫn với lách khi ghi hình gan bằng keo Sulfur - ^{99m}Tc hay Phyton - ^{99m}Tc.

Tuy nhiên ghi hình nhấp nháy gan vẫn có những hạn chế nhất định là: chỉ có thể phát hiện được những tổn thương với đường kính 2,5 ÷ 3 cm. Hạn chế này do khả năng phân giải của detector, kích thước lớn của cơ quan và do động tác hô hấp của bệnh nhân. Ngoài ra sự khác biệt giải phẫu học khá lớn ở những người bình thường cũng làm đánh giá sai kết quả.

7.1.3. Dược chất phóng xạ: dùng để ghi hình gan tuỳ thuộc vào việc đánh dấu vào tế bào liên võng nội mô hoặc đánh dấu vào các tế bào nhu mô gan:

Để đánh dấu vào hệ liên võng nội mô có thể sử dụng keo vàng (^{198}Au), keo Sulfua - ^{99m}Tc, Phyton - ^{99m}Tc hoặc microaggregat - ^{131}I ...

Để đánh dấu vào tế bào nhu mô gan thường dùng các chất màu: Rose Bengal - ^{131}I, BSP - ^{131}I...

7.1.4. Thiết bị: Người ta có thể ghi hình gan bằng máy xạ hình vạch thẳng Scanner, ghi hình động bằng Gamma Ccamera, SPECT, PET, SPECT - CT, PET - CT.

7.1.5. Đánh giá kết quả:

a. Đánh dấu bằng các chất keo phóng xạ (keo ^{99m}Tc ...) vào tế bào liên võng nội mô: Sau khi tiêm nếu gan bình thường sẽ thấy HĐPX phân bố đồng đều, gan phải nhiều hơn gan trái (do nhu mô gan phải dày hơn gan trái), lách không lên hình hoặc rất ít hoạt độ phóng xạ. Đánh dấu bằng các chất keo phóng xạ giúp cho ta đánh giá được những bất thường thể hiện qua các vùng giảm hoặc khuyết HĐPX, thay đổi kích thước…

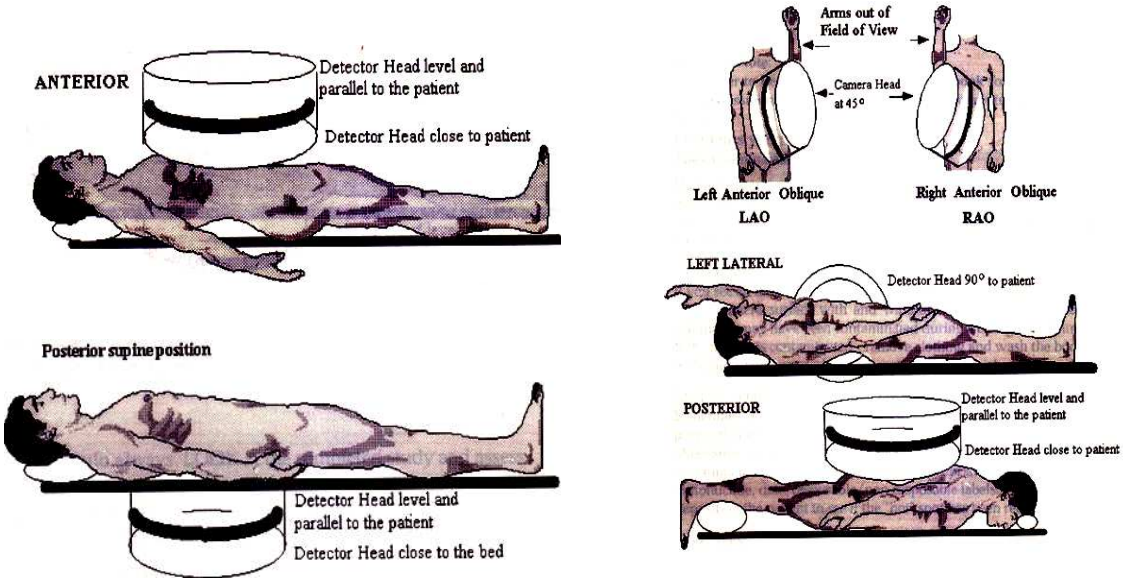
Phát hiện các tổn thương khu trú (choán chỗ) thường gặp trong ung thư gan, áp xe gan, nang trong gan, u máu, dị tật bẩm sinh, sẹo, chấn thương...

Xác định các tổn thương thay đổi kích thước (tăng hoặc giảm). Tổn thương khuyếch tán (HĐPX tập trung không đều), thường gặp trong viêm gan cấp, mãn, xơ gan, các quá trình thâm nhiễm như lymphoma hay bệnh bạch cầu... Ngoài ra có thể thấy giảm hoạt độ chung ở gan hay đi kèm với tăng HĐPX ở lách và tuỷ xương (như trong bệnh xơ gan lách to kiểu Banti).

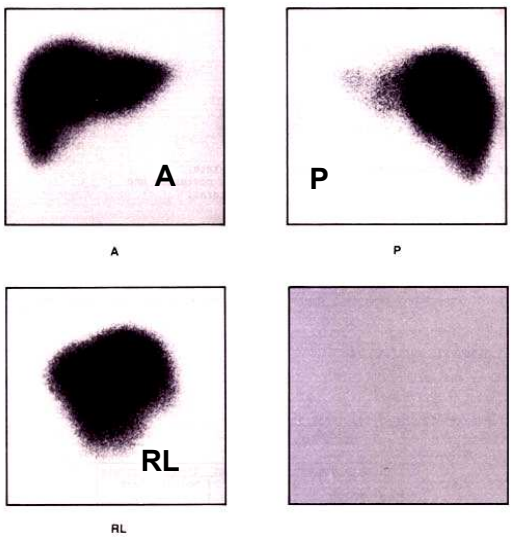
b. Đánh dấu các chất màu vào tế bào nhu mô gan: bình thường 10 ÷ 15 phút sau khi tiêm các chất màu đánh dấu phóng xạ (Rose Bengal - ^{131}I...) thì phần lớn HĐPX tập trung trong tổ chức gan. Sau đó HĐPX bắt đầu xuất hiện ở túi mật và theo mật vào ruột non. ở người bình thường bao giờ cũng thấy hoạt độ ở ruột non sau 1 giờ.

Bất thường thể hiện ở chỗ không thấy hoặc thấy muộn hoạt độ vùng ruột, thanh thải chất màu ra khỏi máu chậm, thể hiện ở hoạt độ vùng tim trên hình ghi sau 1 giờ cũng như có tập trung hoạt độ phóng xạ ở thận.

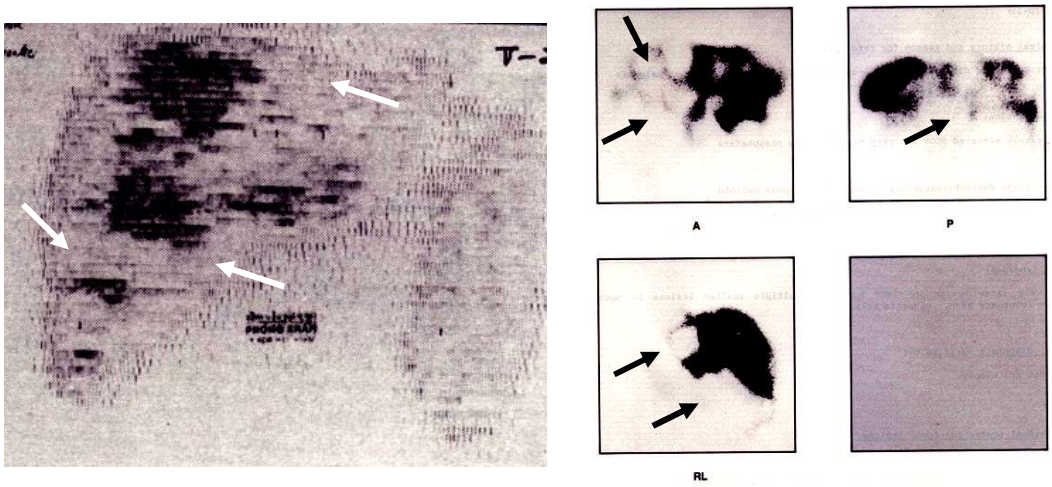
Dưới đây giới thiệu một số hình ảnh ghi hình gan bình thường và bệnh lý.



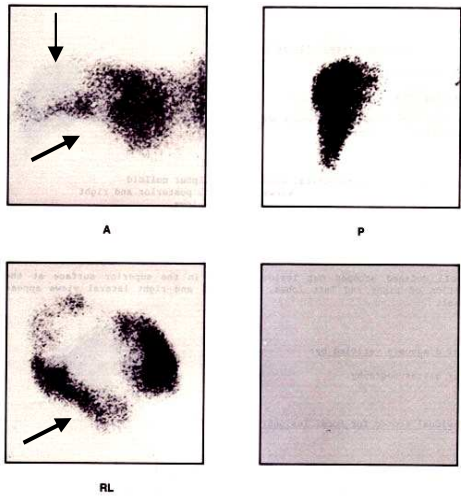
Hình 4.72: Một số tư thế ghi hình gan



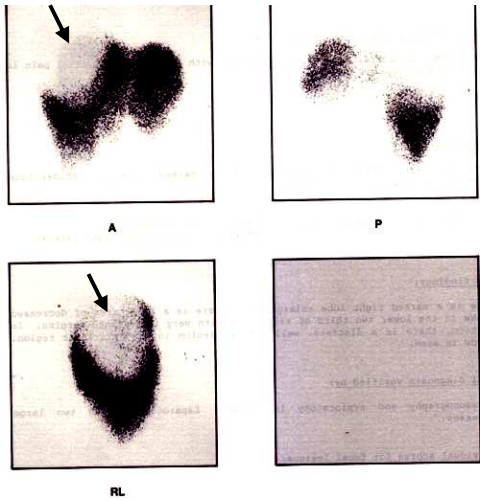
Hình 4.73: Chụp hình gan bình thường Tc-99m-phytate (A: Mặt trước, P: mặt sau, RL: Mặt bên phải)



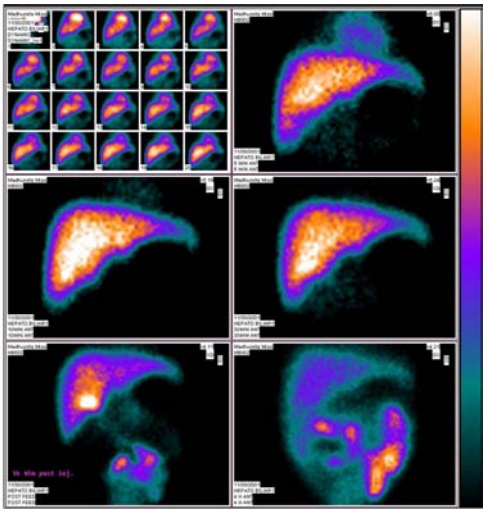
Hình 4.74: - Hình bên trái:Hình ảnh tổn thương gan ở bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết do E - Coli. Ghi hình bằng máy Scanner với chất keo sulphur Tc - 99m
- Hình bên phải: Hình ảnh ung thư đường mũi họng di căn vào gan ở bệnh nhân nữ 78 tuổi. Ghi hình với chất keo sulfur – ^{99m}Tc bằng máy SPECT.



Hình 4.75: Hình ảnh apxe gan do amip ở bệnh nhân nam 20 tuổi. Ghi hình với keo sunphur – ^{99m}Tc.



Hình 4.76: Hình ảnh khối tụ máu trong gan ở bệnh nhân nam 51 tuổi (vùng khuyết HĐPX). Ghi hình với keo sulphur – ^{99m}Tc.



Hình 4.77: Hình ảnh xạ hình hệ thống gan - mật ở người bình thường với ^{99m}Tc-Mebrofenin.

CÂU HỎI ÔN TẬP

01. Nêu nguyên tắc chung của chẩn đoán bệnh bằng đồng vị phóng xạ (ĐVPX) ?
02. Trình bày nguyên lý, hạn chế và chống chỉ định của phương pháp đô độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp ?
03. Nêu cách đánh giá kết quả của phương pháp đo độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp ?
04. Trình bày nghiệm pháp hãm của Werner ?
05. Hãy trình bày nghiệm pháp kích thích của Querido ?
06. Trình bày nguyên lý, chỉ định của phương pháp ghi hình tuyến giáp ?
07. Nêu một số loại đồng vị phóng xạ và thiết bị dùng trong ghi hình tuyến giáp ?
08. Kể tên một số phương pháp thăm dò chức năng và ghi hình thận – hệ thống tiết niệu ?
09. Hãy nêu nguyên lý, dược chất phóng xạ dùng trong thận đồ đồng vị ?
10. Nêu chỉ định và loại thiết bị dùng trong thận đồ đồng vị ?
11. Trình bày cách đánh giá kết quả của phương pháp thận đồ đồng vị ?
12. Nêu chỉ định và thiết bị dùng trong xạ hình thận ?
13. Nêu nguyên lý, dược chất phóng xạ dùng trong xạ hình thận ?
14. Hãy nêu cách đánh giá kết quả của phương pháp xạ hìn thận ?
15. Trình bày nguyên lý của phương pháp xạ hình não ?
16. Nêu một số loại dược chất phóng xạ dùng trong xạ hình não ?
17. Nêu một số phương pháp xạ hình não ?
18. Hãy nêu cách đánh giá chung phương pháp xạ hình não ?
19. Trình bày cách đánh giá kết quả xạ hình não trong bệnh u não và tưới máu não ?
20. Nêu phương pháp ghi hình não trong bệnh động kinh và sa sút trí tuệ, xác định chết não ?
21. Hãy nêu một số loại kỹ thuật YHHN ứng dụng trong lĩnh vực tim mạch ?
22. Trình bày kỹ thuật pha tưới máu đầu tiên (first pass study) ?
23. Nêu phương pháp xạ tâm thất ký ?
24. Hãy nêu nguyên lý chung của phương pháp ghi hình tưới máu cơ tim ?
25. Trình bày cách phân tích kết quả trong ghi hình tưới máu cơ tim ?
26. Nêu nguyên tắc chung của phương pháp ghi hình ổ nhồi máu cơ tim ?
27. Trình bày phương pháp ghi hình và cách đánh giá kết quả của phương pháp ghi hình ổ nhồi máu cơ tim ?
28. Hãy nêu nguyên lý, dược chất phóng xạ dùng trong phương pháp xạ hình xương ?
29. Nêu chỉ định của phương pháp xạ hình xương ?
30. Trình bày cách đánh giá kết quả của phương pháp xạ hình xương ?
31. Nêu nguyên lý của phương pháp xạ hình phổi ?
32. Nêu một số loại dược chất phóng xạ, thiết bị và chỉ định trong xạ hình phổi ?
33. Trình bày cách đánh giá kết quả của phương pháp xạ hình phổi (tưới máu phổi và thông khí phổi) ?
34. Nêu một số phương pháp thăm dò chức năng đường tiêu hoá bằng ĐVPX ?
35. Kể tên một số phương pháp xạ hình đường tiêu hoá ?
36. Trình bày nguyên lý của phương pháp xạ hình gan ?
37. Hãy nêu chỉ định, dược chất phóng xạ dùng trong xạ hình gan ?

Nêu cách đánh giá kết quả của phương pháp xạ hình gan?

CHƯƠNG 4 - PHẦN II:

GHI HÌNH KHỐI U BẰNG ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ

MUC TIÊU:

1. *Nắm được nguyên lý chung của các pháp ghi hình khối u.*
2. *Hiểu được các ứng dụng lâm sàng và cách đánh giá kết quả của các phương pháp ghi hình khối u bằng ĐVPX.*

Phương pháp ghi hình bằng ĐVPX (DCPX - xạ hình) có vai trò quan trọng trong việc phát hiện các khối u, đặc biệt các khối u ác tính, cũng như theo dõi ung thư tái phát và đánh giá hiệu quả của các phương pháp điều trị.

Hiện nay có thể xếp các phương pháp xạ hình khối u theo 3 nhóm chính như sau:

- Ghi hình khối u không đặc hiệu, loại này gồm 2 loại xạ hình:
  + Xạ hình (lên hình) bằng tương phản âm tính (-).
  + Xạ hình (lên hình) bằng tương phản dương tính (+).

  Có thể ghi hình khối u bằng các máy Scanner, Gamma Camera, SPECT.
- Ghi hình khối u đặc hiệu (ghi hình miễn dịch phóng xạ: Radio Immuno Scintigraphy - RIS).
- Ghi hình khối u theo nguyên tắc chuyển hoá (bằng kỹ thuật PET).

Thiết bị ghi hình: để ghi hình khối u, hiện nay người ta có thể sử dụng nhiều loại máy như: Scanner, Gamma Camera, SPECT, PET, PET - CT, SPECT - CT.

1. Một số nguyên tắc chung của ghi hình khối u không đặc hiệu

1.1. Ghi hình khối u theo nguyên tắc tương phản âm tính

Đây là phương pháp ghi hình cổ điển và sớm nhất. Trên hình ghi (Scintigram), nơi tương ứng với khối u, ta thấy có một vùng khuyết hoặc giảm hoạt độ phóng xạ so với tổ chức xung quanh. Nghĩa là chất phóng xạ chỉ tập trung chủ yếu trong tổ chức lành và do đó khối u kém hoạt độ phóng xạ hơn. Nguyên nhân là do có sự thay đổi về mặt chuyển hoá, phân bố mạch, tổn thương hoại tử của tế bào ung thư nên làm cho tổ chức ung thư giảm (hoặc mất hẳn) khả năng bắt, giữ các chất phóng xạ.

1.1.1. Ung thư tuyến giáp:

Nhân ung thư là một nhân lạnh (cold nodule). Dựa vào chuyển hoá, hoạt động chức năng của tế bào ung thư kém hơn bình thường, do vậy chúng mất khả năng bắt hoạt độ phóng xạ nên tạo ra nhân lạnh. Tuy nhiên cũng cần lưu ý là có nhiều nguyên nhân gây ra nhân lạnh như: nang giáp, viêm tuyến giáp...

1.1.2. U gan:

Nếu dùng Rose Bengal - ^{131}I hoặc BSP - ^{131}I… thì những chất màu này sẽ vào được các tế bào nhu mô gan. Khi tế bào gan bị ung thư thì chúng mất hoặc giảm hẳn khả năng bắt giữ các chất màu đánh dấu phóng xạ, do vậy sẽ tạo ra các vùng "giảm" hoặc khuyết hoạt độ phóng xạ và tạo ra các vùng "lạnh".

Nếu dùng các chất đánh dấu vào hệ liên võng nội mô thì tại vùng có u gan, hệ liên võng nội mô bị phá huỷ, kết quả là tạo ra các vùng lạnh (khuyết hoặc mất hoạt độ phóng xạ).

Tuy nhiên, cần lưu ý là dù ung thư gan nguyên phát hoặc di căn nơi khác vào gan đều xuất hiện vùng "lạnh" hay còn gọi là tổn thương "choán chỗ trong không gian".

Ngoài ung thư gan còn có nhiều nguyên nhân gây ra các tổn thương "choán chỗ trong không gian" như áp xe gan do amíp, nang, kén...

1.1.3. Ung thư phổi:

Khi bị ung thư, các tế bào ung thư sẽ phá huỷ hệ mao mạch chức năng của phổi, do vậy các hạt keo thể tụ tập của albumin huyết thanh người (Macroaggregate Serum Albumin ^{131}I: MASA - ^{131}I hoặc Macrosphere - ^{131}I) không tới được những vùng tổ chức phổi bị phá huỷ, và kết quả là tại vùng tổn thương do tế bào ung thư sẽ xuất hiện một vùng "lạnh" hay một vùng tổn thương "choán chỗ".

Tuy nhiên có nhiều nguyên nhân có thể tạo ra một vùng "lạnh" hoạt độ phóng xạ, do vậy nếu chỉ dựa vào hình ảnh trên Scintigram thì không được phép ghi chẩn đoán xác định là có ung thư hay không.

1.2. Ghi hình khối u theo nguyên tắc tương phản dương tính (Positive contrast)

Phương pháp ghi hình này ngày càng được ứng dụng rộng rãi hơn. ở nơi tương ứng với khối u có vùng tập trung hoạt độ phóng xạ cao hơn tổ chức xung quanh.

1.2.1. U não:

ở người bình thường: Hàng rào máu não nguyên vẹn nên các chất phóng xạ như pertechnetat: TcO_4^-... không lọt qua được, do đó hai bán cầu đại não gần như không có hoạt độ phóng xạ.

Khi có khối u: tại đó, hàng rào máu não bị tổn thương, các dược chất phóng xạ dùng để ghi hình não sẽ lọt qua, vào được vùng tổn thương và tạo ra một vùng tập trung hoạt độ phóng xạ cao hơn tổ chức não xung quanh, nghĩa là tạo thành một vùng "nóng" trên Scintigram.

1.2.2. U xương

Tại các vùng xương bị các tế bào ung thư phá huỷ (ung thư nguyên phát hoặc di căn từ nơi khác vào xương) sẽ tập trung hoạt độ phóng xạ cao hơn các tổ chức xương xung quanh. Vì tại nơi ung thư xương đều có sự huỷ xương và xung quanh vùng bị huỷ xương sẽ có sự tái tạo xương mới nên dược chất phóng xạ (các chất có chuyển hoá tương đồng như calci...) sẽ tập trung nhiều hơn bình thường.

1.2.3. Các khối u ở nông:

- Ung thư da, ung thư vú
- U nhãn cầu…

1.2.4. Đồng vị phóng xạ để lên hình khối u theo nguyên tắc ghi hình dương tính:

Hiện có nhiều, trong số đó có Galium - 67 (^{67}Ga) dưới dạng citrat tiêm tĩnh mạch, là một chất được dùng rất rộng rãi, do ^{67}Ga tập trung tương đối đặc hiệu ở một số loại ung thư và cho hình ảnh dương tính nửa đặc hiệu.

Tại các khối u: ^{67}Ga sẽ tập trung và tích tụ cao đặc biệt với carcinoma, nó tập trung ở trong bào tương, nhất là trong nhân tế bào, nơi có nhiều phosphotase acid. ^{67}Ga tích tụ trong carcinoma nguyên phát ở phổi, vú, tuyến giáp, gan, tụy, dạ dày, ruột, đường tiết niệu, tử cung, tích tụ trong các di bào carcinoma, melanom ác tính, sarcoma xương, sarcoma phần mềm, lymphoblastome và tích tụ cả trong u lành, trong viêm cấp tính và áp xe do vi khuẩn.

Như vậy, nếu ta dùng ^{67}Ga - nitrat, nơi có khối u sẽ có sự tích tụ và tập trung chất này, và sẽ cho một hình ghi "dương tính" tương đối đặc hiệu.

Hiện nay, người ta coi ^{67}Ga như là một chất truy tìm khối u (tumor seeking agent).

2. ứng dụng lâm sàng của phương pháp Ghi hình Không đặc hiệu *(ghi hình bằng Gamma Camera và SPECT)*

2.1. Khối u hệ thần kinh trung ương:

Một số loại khối u trong não như u thần kinh đệm (Gliomas), u màng não (Meningiomas), các khối u ở hố sau (Posterior fossa tumors), các khối u di căn trong

sọ… có thể phát hiện được bằng phương pháp xạ hình não với một số loại DCPX như: ^{99m}Tc, ^{99m}Tc - DTPA (diethylenetriamine pentaacetic acid) hoặc glucoheptonate, ^{99m}Tc - HMPAO (hexamethyl propylene amine oxine)... Việc sử dụng các DCPX này tuỳ thuộc vào từng loại khối u.

2.2. Khối u đầu và cổ

Các khối u vùng đầu - cổ thường gặp là loại carcinoma dạng vảy (squamous carcinoma) kém biệt hoá, tiếp đến là các u lympho (lymphoma). Các DCPX thường dùng để ghi hình là ^{67}Ga, ^{99m}Tc- V DMSA (dimercaptosuccinic acid hoá trị 5)...

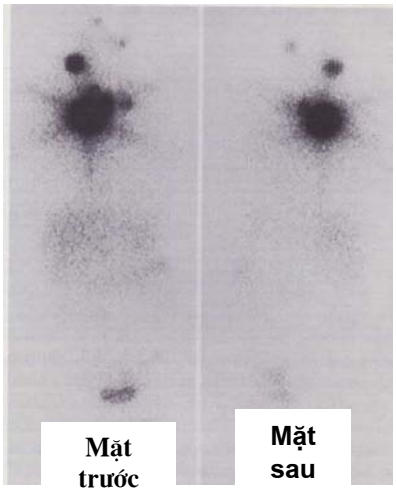
2.3. Khối u tuyến nội tiết

2.3.1. Tuyến giáp:

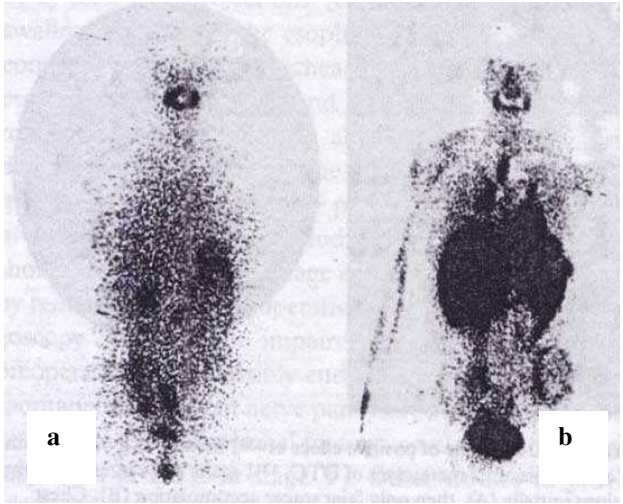
a. Ung thư giáp thể nhú (papillary carcinoma), ung thư giáp thể nang (Follicular carcinoma):

Xạ hình tuyến giáp giúp chúng ta đánh giá được các nhân cả về hình ảnh giải phẫu và hình ảnh chức năng. Có thể sử dụng ^{99m}Tc để ghi hình. Vùng khối u thể hiện là một vùng giảm hoặc không bắt hoạt tính phóng xạ (vùng không có chức năng), tương ứng trên siêu âm là một nhân đặc (solid).

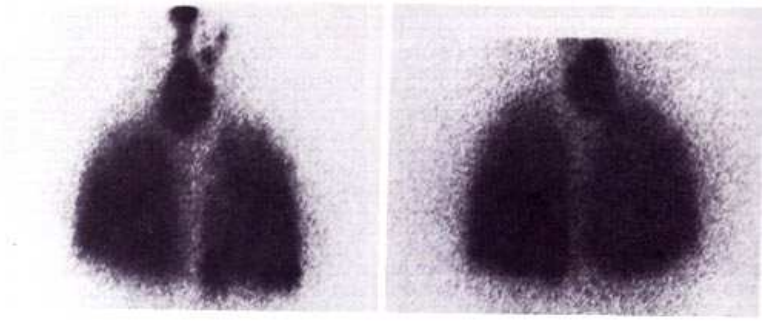
^{131}I thường được dùng để đánh giá tổ chức giáp còn sót lại sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp. Xạ hình toàn thân với ^{131}I có tác dụng đánh giá ung thư giáp tái phát hay di căn... cần lưu ý phải dừng uống thuốc thyroxin trước khi ghi hình 4 - 6 tuần. Có thể dùng Thyrogen (TSH tái tổ hợp, ngoại sinh) thì không cần ngừng thyroxin.



Hình 4.78: Xạ hình toàn thân với ^{131}I. Bệnh nhân ung thư giáp thể biệt hoá, ghi hình sau uống liều điều trị ^{131}I (150 mCi). Tăng tập trung hoạt độ phóng xạ tại cổ bên phải, trung thất, phổi trái.



Hình 4.79: Ung thư giáp thể biệt hoá
a. Xạ hình toàn thân với ^{131}I, sau điều trị ^{131}I: Không thấy hình ảnh di căn.
b. Xạ hình với Tc- 99m - MIBI: Nhiều ổ di căn ở phổi

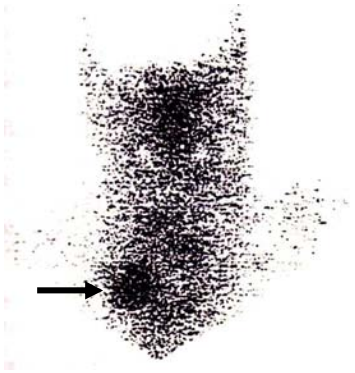


Hình 4.80: Xạ hình với ^{131}I, hình ảnh ung thư tuyến giáp di căn lan toả 2 phổi.

b. Ung thư giáp thể tủy (Medullary carcinoma):

^{99m}Tc - V DMSA để ghi hình tuyến giáp nhằm phát hiện các khối ung thư giáp nguyên phát hoặc tái phát với độ nhạy có thể đạt tới 65%. Loại dược chất phóng xạ này còn có thể tập trung không đặc hiệu tại gan, tuỷ xương...

^{131}I - MIBG cũng được sử dụng để ghi hình ung thư giáp thể tuỷ, nhưng có độ nhạy thấp trong việc phát hiện ung thư nguyên phát hoặc tái phát. ^{201}Tl cũng được dùng để ghi hình cho các thể ung thư tuyến giáp bao gồm cả thể tuỷ.



Hình 4.81: Xạ hình tuyến giáp với Tc - 99m - V DMSA
Bệnh nhân nam, 65 tuổi có tiền sử 5 năm ung thư giáp thể tuỷ, có tăng nồng độ calcitonin, đã phẫu thuật cắt bỏ khối ung thư nguyên phát tại tuyến giáp. Xạ hình TG với Tc - 99m - V DMSA phát hiện ổ di căn tại hố thượng đòn phải.

c. Ung thư giáp thể thoái biến (Anaplastic thyroid cancer):

^{99m}Tc, ^{201}Tl thường được sử dụng để ghi hình. Đối với loại ung thư này, tổ chức giáp di căn không hấp thụ ^{131}I nên nó không dùng để ghi hình.

2.3.2. Khối u tuyến cận giáp (Parathyroid tumors): ^{99m}Tc và ^{201}Tl thường được sử dụng để ghi hình tuyến cận giáp.

2.3.2. Khối u tuyến thượng thận (Adrenal tumors):

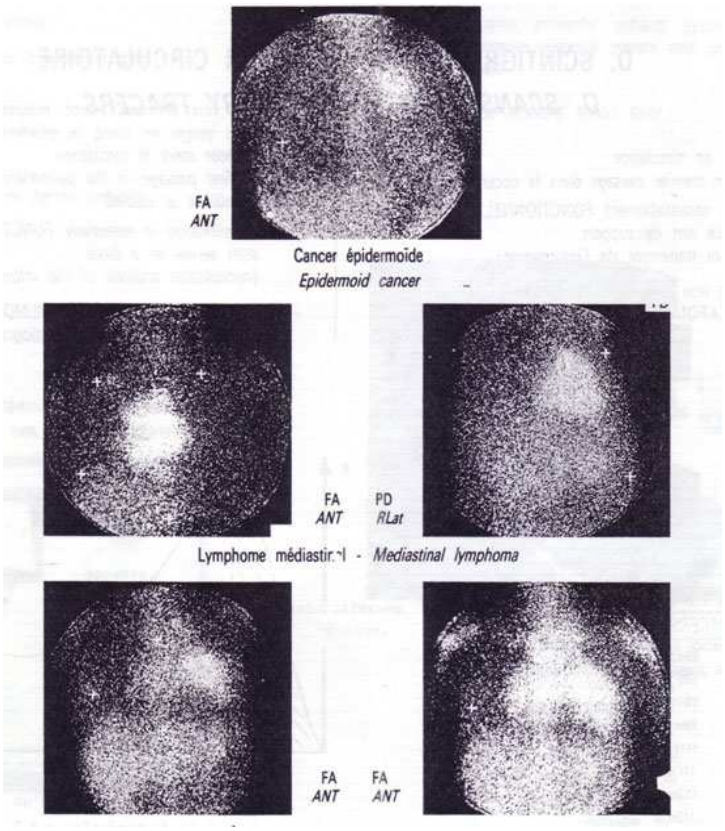
a. Khối u vỏ thượng thận: Có thể sử dụng ^{75}Se - Seleno - cholesterol để ghi hình khối u vỏ thượng thận.

b. *Khối u tuỷ thượng thận:* ^{131}I MIBG thường được dùng để ghi hình khối u tuỷ thượng thận. SPECT cũng làm tăng độ đặc hiệu của ghi hình với ^{131}I - MIBG. Ngoài ra ghi hình với ^{123}I- MIBG cũng làm tăng thêm độ nhạy và độ đặc hiệu.

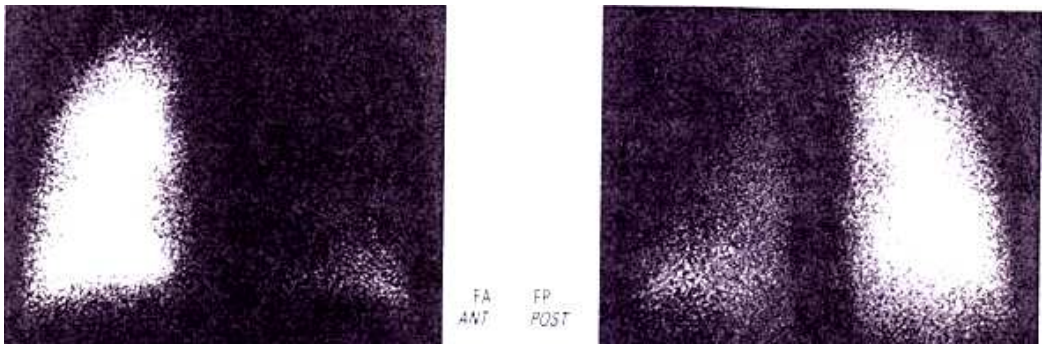
2.4. Ung thư phổi

^{67}Ga thường được sử dụng rộng rãi để ghi hình khối u phổi, các khối u vùng trung thất. Mức độ tập trung ^{67}Ga ở khối u là rất khác nhau theo các thể tế bào học. Độ nhạy của xạ hình trong ung thư phổi đạt được khoảng từ 85 ÷ 95%. Giá trị dự báo dương tính đối với ung thư phổi nguyên phát được ghi hình bằng ^{67}Ga là khoảng 91%, giá trị dự báo âm tính khoảng 76%.

^{201}Tl cũng được sử dụng như là một loại dược chất phóng xạ truy tìm khối u cho các bệnh nhân có khối u ở phổi. Các adenocarcinoma ở phổi có khả năng tập trung ^{201}Tl mạnh hơn ^{67}Ga.



Hình 4.82:
Xạ hình phổi với ^{67}Ga.



Hình 4.83: Ung thư phổi trái (hầu hết phổi trái không tập trung hoạt độ phóng xạ)

2.5. Ung thư gan

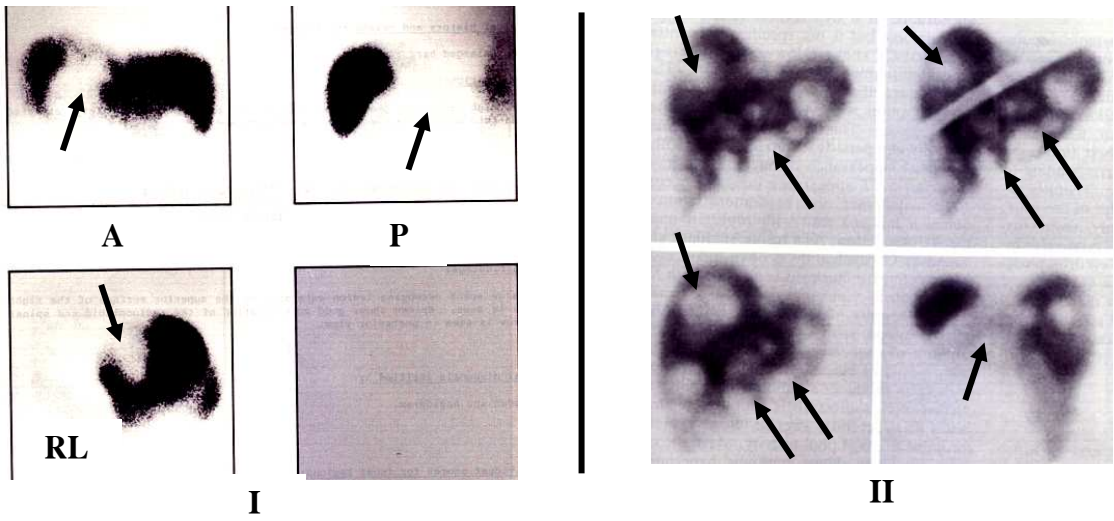
2.5.1. Ung thư gan nguyên phát:

Siêu âm gan kết hợp với xạ hình gan sử dụng các chất keo đánh dấu ^{99m}Tc thường được sử dụng cho sàng lọc để phát hiện các khối u nguyên phát ở gan.

Khoảng 73% các bệnh nhân ung thư gan có hình khuyết hoạt độ phóng xạ trên xạ hình, điều này có thể phân biệt với xơ gan hoặc di căn ung thư gan. Các khối u ung thư gan thường bắt và tập trung ^{67}Ga khá cao, với khoảng trên 90% các trường hợp. Các ổ khuyết hoạt độ phóng xạ (âm tính) khi xạ hình bằng ^{99m}Tc sulfua keo nhưng sẽ bắt xạ (dương tính) khi xạ hình bằng ^{67}Ga.

2.5.2. Ung thư di căn vào gan:

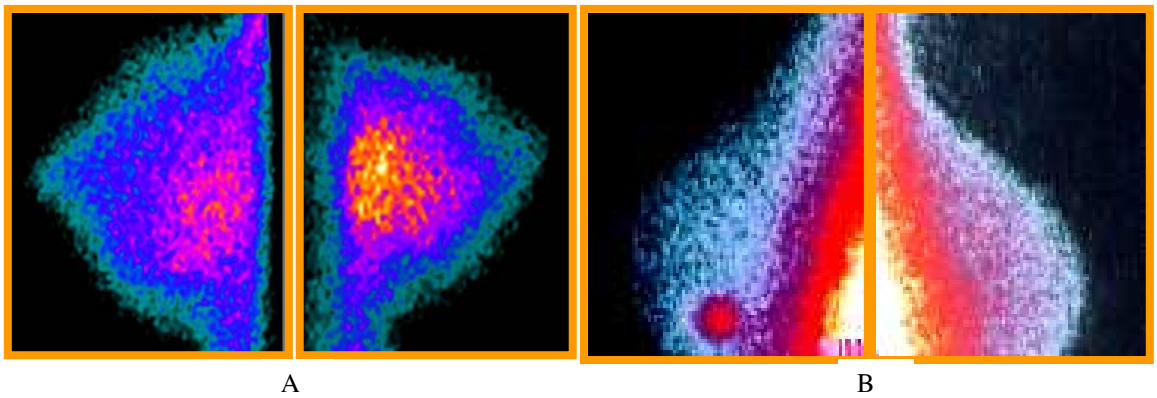
Độ nhạy của xạ hình khối u gan với các chất keo đánh dấu ^{99m}Tc khoảng 75 - 85%. Ghi hình với SPECT có thể làm tăng độ nhạy lên khoảng 10%.



Hình 4.84: - Hình bên trái (I): Khối u ung thư thận di căn vào gan (vùng khuyết HĐPX: vùng màu trắng). Ghi hình với chất keo sulphur - ^{99m}Tc.
- Hình bên phải (II): Hình ảnh ung thư trực tràng di căn nhiều ổ vào gan (vùng tổn thương tương ứng với những vùng khuyết HĐPX).

2.6. Ung thư vú

Ghi hình phóng xạ không có vai trò trong chẩn đoán khối u ung thư vú nguyên phát nhưng nó lại có vai trò quan trọng trong việc phát hiện và theo dõi ung thư vú di căn vào xương và một số nơi khác...



Hình 4.85: Hình ảnh xạ hình vú, ghi hình với ^{99m}Tc - SetaMIBI
- A: Hình ảnh bình thường
- B: Hình ảnh ung thư vú.

2.7. Ung U

ác di căn vào xương thì lại thường gặp. Những tổn thương ác tính ở xương thường tăng tập trung hoạt độ phóng xạ và tăng dòng máu tới đó.

2.7.1. Sacom mô tạo xương (osteogenic sarcoma):

Xạ hình xương là phương pháp có độ chính xác cao trong việc phát hiện mức độ lan rộng của khối u (thường chiếm tới 50% các bệnh nhân được xạ hình xương).

Vai trò chính của xạ hình xương đối với bệnh nhân Sarcom mô tạo xương là phát hiện các di căn xa. Xạ hình với ^{18}F thường được tiến hành để đánh giá hiệu quả của xạ trị cho các bệnh nhân osteocarcinoma. Độ tập trung của ^{18}F thường giảm xuống ở những bệnh nhân đáp ứng với xạ trị, nhưng lại tăng độ tập trung ở những bệnh nhân bị ung thư tái phát hoặc nhiễm trùng tại chỗ.

2.7.2. Sacom sụn (chondrosarcoma):

Vùng tổn thương trên xạ hình xương của những bệnh nhân sacom sụn thường được thể hiện là những vùng tăng tập trung hoạt độ phóng xạ (HĐPX), tuy nhiên mức độ tăng tập trung HĐPX không phải là yếu tố giúp phân biệt u lành hay ác tính.

2.7.3. Đa u tuỷ xương (Multiple myeloma):

Chụp X quang thường quy thường khó phát hiện được các tổn thương nhưng xạ hình thường phát hiện tốt các tổn thương bất thường. ^{67}Ga là đồng vị phóng xạ thường được sử dụng để xạ hình cho các bệnh nhân đa u tuỷ xương.

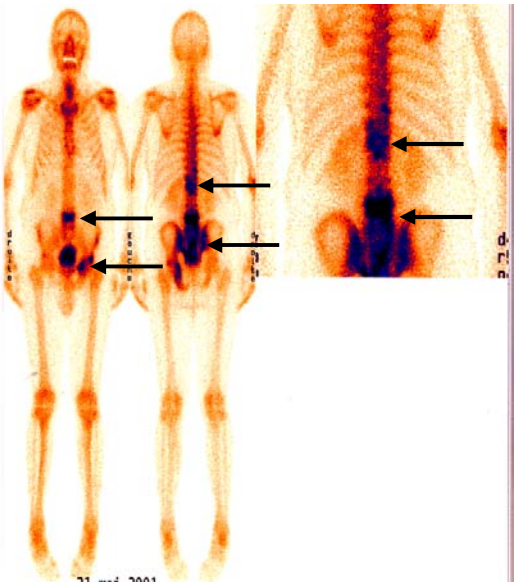
2.7.4. Di căn xương (Skeletal metastates):

Di căn xương chiếm hơn 50% các trường hợp ung thư xương ác tính. Các ung thư thường di căn tới xương thường là ung thư tiền liệt tuyến, vú, tuyến giáp, thận và phế quản...

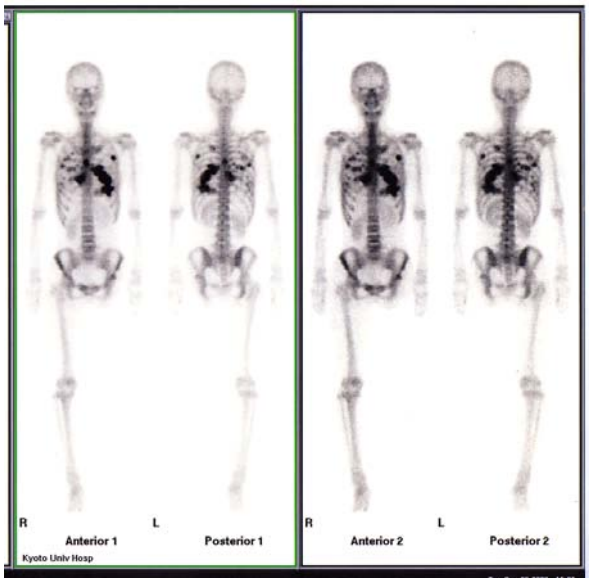
Xạ hình xương khá đặc hiệu và kinh tế, nên có thể trở thành một phương pháp sàng lọc cho bệnh nhân ở thời điểm chẩn đoán ban đầu, hoặc giúp nghiên cứu các hội chứng đau và sự ác tính cũng như đánh giá hiệu quả điều trị với các di căn đã biết.

Độ nhạy của xạ hình xương cao hơn rất nhiều X quang thường quy đối với việc phát hiện các di căn. Tỷ lệ âm tính giả của xạ hình cho di căn xương thường dưới 3%.

Các di căn của hầu hết các khối u thường có hiện tượng tăng hoạt động của các nguyên bào và tăng tích luỹ diphosphonat ở nhiều ổ và không đối xứng.



Hình 4.86: Hình ảnh ung thư phổi di căn vào xương, ghi hình với Tc - 99m - MDP, bằng máy SPECT 2 đầu.



Hình 4.87: Hình ảnh Osteocarcinoma, ghi hình với Tc - 99m. Nhiều ổ tập trung HĐPX, (đã phẫu thuật cắt 1 chân trái).

Tuy nhiên, đôi khi ở một vài vị trí di căn lại có hiện tượng giảm hoặc mất tập trung hoạt độ phóng xạ và tạo nên một ổ hay một vùng lạnh trên xạ hình xương, mà vùng này có thể được bao quanh bởi một đường viền "nóng". Điều này thường xuất hiện với các bệnh nhân đa u tuỷ xương và ung thư thận. Có khoảng 2% các trường hợp di căn có hiện tượng giảm tập trung hoạt độ phóng xạ.

Hiện tượng xuất hiện vùng "lạnh" có lẽ là do các tổ chức di căn xương có sai sót đối với kích thích sự đáp ứng của các nguyên bào xương hoặc do sự phát triển quá nhanh của tổ chức di căn.

Xạ hình xương với ^{99m}Tc đánh dấu diphosphonate sẽ có độ nhạy cao trong việc phát hiện và đánh giá các di căn xương, nhưng độ đặc hiệu lại thấp, vì một số trường hợp chấn thương nhiễm trùng, viêm và các khối u lành tính của xương cũng tăng tập trung hoạt độ phóng xạ tại vùng bị tổn thương.

Trên xạ hình xương có khoảng hơn 17% các tổn thương đơn độc ở xương sườn và khoảng 80% tổn thương ở đốt sống là do di căn từ nơi khác đến....

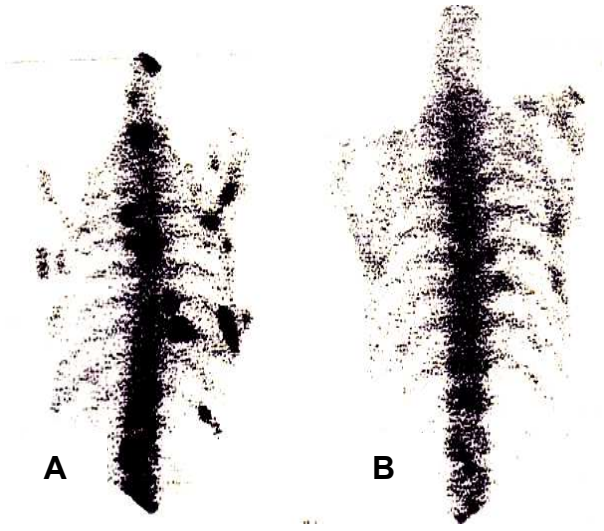
ở các bệnh nhân ung thư vú, trên xạ hình phát hiện thấy khoảng 21% các tổn thương di căn là các ổ tập trung hoạt độ phóng xạ đơn độc, phổ biến nhất là ở cột sống với hơn 52% các trường hợp.

Xạ hình xương với máy SPECT hoặc Gamma Camera có độ phân giải cao sẽ giúp phát hiện tốt hơn các tổn thương xương.

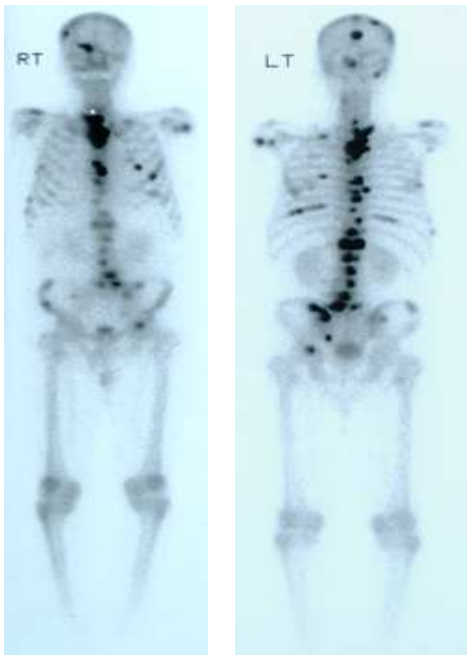
Xạ hình xương là phương pháp đặc biệt có giá trị trong việc đánh giá đáp ứng điều trị bằng xạ trị hay hoá chất các tổn thương di căn.

^{99m}Tc - V DMSA đang được sử dụng để ghi hình cho nhiều loại khối u như ung thư giáp thể tuỷ, carcinoma tế bào vảy vùng đầu - cổ. Đối với DCPX này để phát hiện các tổn thương ở mô mềm và di căn xương có thể đạt độ nhạy tới 80% và độ đặc hiệu là 70%.

^{123}I, ^{131}I - MIBG cũng được sử dụng để phát hiện các tái phát ở tổ chức mô mềm và các di căn xương từ các khối u thần kinh nội tiết, đặc biệt là các u nguyên bào thần kinh...



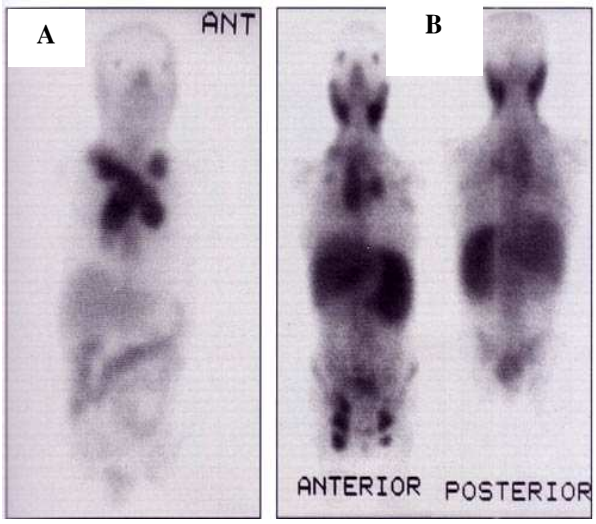
Hình 4.88: Hình ảnh xạ hình xương với Tc - 99m - MDP (SPECT).(Bệnh nhân nữ, 67 tuổi, ung thư vú di căn vào xương):
A: Nhiều ổ di căn vào xương sườn và cột sống.
B: Sau 1 năm điều trị bằng Tamoxiten và prednisolon: Nhiều ổ di căn xương đã mất



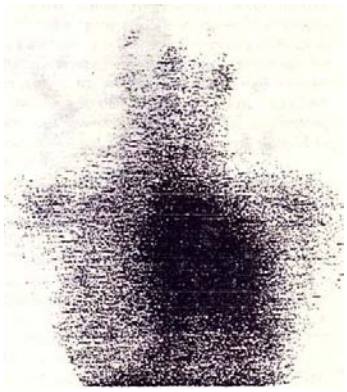
Hình 4.89: Xạ hình xương với Tc- 99m -MDP (ung thư di căn vào xương: cột sống, xương sườn, xương sọ, xương chậu)

2.8. Bệnh Hodgkin và Lymphoma không Hodgkin (NHL)

^{67}Ga là ĐVPX thường được dùng để xạ hình các u lympho (lymphoma) trong bệnh Hodgkin và không Hodgkin (NHL), độ nhạy có thể từ 50 ÷ 70%.



Hình 4.90: Xạ hình toàn thân với Ga-67: A. Sau tiêm Ga-67, 72 giờ (bệnh nhân nam, 45 tuổi, Lymphoma Hodgkin): Tập trung hoạt độ phóng xạ cao ở hố thượng đòn, trung thất, hạch lympho ở rốn phổi 2 bên . B. Sau tiêm Ga-67, 48 giờ (bệnh nhân nữ 18 tuổi, lymphoma): Tập trung hoạt độ cao ở các hạch lympho hố thượng đòn phải, trung thất, hạch bẹn.



Hình 4.91: Xạ hình với Ga-67. (Bệnh nhân nữ, 49 tuổi, Hodgkin với khối u xơ cứng), tăng tập trung hoạt độ phóng xạ ở trung thất.

3. Ghi hình miễn dịch phóng xạ *(Radioimmunoscintigraphy: RIS)*

3.1. Nguyên tắc chung của ghi hình miễn dịch phóng xạ

Các kỹ thuật ghi hình y học hạt nhân đã nêu ở trên với ưu điểm là có độ nhạy cao trong việc đánh giá các thay đổi chức năng hình thái của các cơ quan, nhưng lại không đặc hiệu trong việc đánh giá bản chất của quá trình bệnh lý và bản chất của các tổn thương.

Để giải quyết những tồn tại đó, y học hạt nhân đã có những bước phát triển mới trong các kỹ thuật ghi hình để vừa có thể ghi hình được tổ chức cơ quan đó, lại vừa đánh giá được chức năng của chúng thông qua việc sử dụng kỹ thuật gắn các receptor và phản ứng đặc hiệu giữa kháng nguyên - kháng thể (đơn dòng). Kỹ thuật sử dụng kháng thể đánh dấu phóng xạ để ghi hình và đánh giá một số bản chất quá trình bệnh lý được gọi là kỹ thuật ghi hình miễn dịch phóng xạ (RIS: Radioimmuscintigraphy). Về lý thuyết, RIS có thể áp dụng cho bất kỳ loại bệnh lý nào: lành tính, như phát hiện nhồi máu cơ tim với antimyosin đánh dấu phóng xạ, hay ác tính... Để phát hiện khối u (lành và ác tính) hiện người ta có thể sử dụng các kỹ thuật: X quang thông thường, CT, MRI, siêu âm... Những phương pháp này chỉ giúp ta xác định được có tổn thương hay không, vị trí khối u... nhưng không xác định được bản chất, loại tổn thương của khối u.

Việc sử dụng RIS vừa cho phép xác định được khối u (vị trí, hình dạng, kích thước) và xác định chính xác bản chất của khối u. Đó chính là tính ưu việt của RIS.

3.2. Nguyên lý của RIS

Mỗi khối u có một loại tế bào ung thư, những tế bào này tạo ra những kháng nguyên đặc hiệu (thường nằm ở bề mặt tế bào). Mỗi loại ung thư lại có một loại kháng nguyên đặc hiệu. Kháng nguyên này sẽ kết hợp với kháng thể đặc hiệu với nó.

Nếu dùng các kháng thể đặc hiệu (kháng thể đơn dòng: monoclonal anbibody) đã được đánh dấu bằng một đồng vị thích hợp phát tia gamma (γ) thì kháng thể này sẽ kết hợp với kháng nguyên tương ứng của tổ chức ung thư và tạo thành phức hợp: Kháng nguyên - kháng thể đánh dấu phóng xạ. Như vậy, lúc này khối u sẽ trở thành một nguồn phát tia phóng xạ (tia gamma) và kết quả ta sẽ có một hình ghi dương tính, đó là hình ảnh của khối u ung thư đặc hiệu.

Để tìm và phát hiện khối u ung thư nào đó, người ta thường sử dụng một số đồng vị phóng xạ cho RIS như ^{123}I, ^{111}In, ^{99m}Tc, ^{131}I .... Để biết chính xác bản chất, vị trí của khối u ta chỉ việc tiêm các kháng thể (đã được đánh dấu phóng xạ) đặc hiệu với loại ung thư cần phát hiện mà ta đã biết trước. Nếu lên hình được ta có thể khẳng định đó là hình ghi đặc hiệu của khối u ta cần tìm. Chẳng hạn để phát hiện ung thư buồng trứng người ta dùng kháng thể đơn dòng OC 125 đánh dấu ^{111}In (^{111}In - OC 125)... .

3.3. Kháng nguyên

Nhiệm vụ quan trọng hàng đầu của RIS là ngoài việc ghi được hình của khối u, nó còn phát hiện được loại kháng nguyên đặc hiệu và đặc trưng cho quá trình bệnh mà chúng ta đang cần tìm.

Nhờ các tiến bộ mới trong việc nghiên cứu lý thuyết về gen khối u - kháng thể kháng gen khối u ung thư đã làm tăng khả năng phát hiện chính xác các kháng nguyên gây ung thư có bản chất protein. Sự phát hiện các gen đặc hiệu khối u đã cho phép giải thích sự phát triển không kiểm soát được của tế bào ung thư do các rối loạn bất thường của các gen này. Nguyên nhân của những rối loạn này có thể do các tổn thương di truyền, virus, các chất gây ung thư.

Các kháng nguyên liên quan đến khối u hiện nay đang được lựa chọn theo nhiều cách khác nhau. Có một số loại kháng nguyên hiện đang được sử dụng như carcinoembryonic antigen (CEA), human choriogonadotrophin (HCG), α - fetoprotein (AFP). Chúng thường có với số lượng lớn ở các tế bào ác tính hơn ở các tổ chức lành tính. Các kháng nguyên này được tiết từ các tế bào và dễ dàng phát hiện trong máu và các dịch của cơ thể. Tuy nhiên các kháng nguyên ung thư này thường không đặc hiệu, chẳng hạn CEA xuất hiện cả trong ung thư phổi, ung thư đường tiêu hoá cũng như trong ung thư trực tràng. Chúng có thể tăng lên cả trong các bệnh không ác tính như bệnh Crohn và có mặt cả ở những khối u lành tính bình thường như ở niêm mạc trực tràng... Các kháng nguyên liên quan đến virus cũng thường được sử dụng, chẳng hạn như kháng thể viêm gan đối với ung thư gan. Các tiểu thể chất béo sữa của người (Human milk fat globule: HMFG) là một loại glycoprotein được tìm thấy ở biểu mô của ống dẫn sữa, lớp trong của nang buồng trứng và trong các hốc của đại tràng. Sự phá vỡ cấu trúc do các quá trình tổn thương ác tính làm xuất hiện các các kháng nguyên trên với một nồng độ cao trong máu và các kháng thể kháng lại các kháng nguyên này, như $HMFG_1$, $HMFG_2$ là những loại được sử dụng nhiều trong RIS.

Kháng thể kháng u melanin (melanoma) loại có trọng lượng phân tử lớn là một loại kháng thể được ký hiệu là 225.28S hiện đang được sử dụng rộng rãi cho RIS (cả cho melanoma da và mắt). Kháng thể đơn dòng P - 97 và 96.5 là đặc hiệu cho

melanoma da. Kháng nguyên màng TAG72 kháng lại kháng thể 1372.3 đã được tạo ra và sử dụng rộng rãi cho RIS trong ung thư đại tràng, buồng trứng và vú...

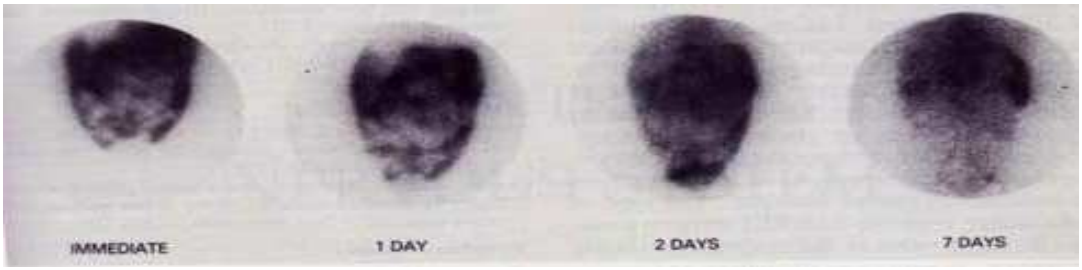
3.4. Kháng thể (antibody) và dược chất phóng xạ đánh dấu kháng thể

3.4.1. Kháng thể: Trong RIS người ta sử dụng kháng thể thể đơn dòng (monoclonal antibody) để kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên ung thư cần tìm.

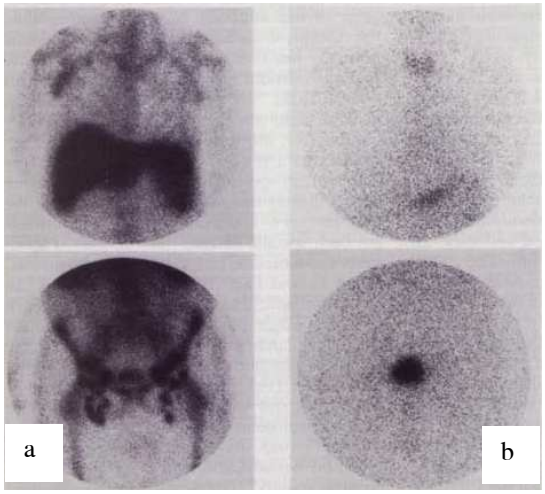
3.4.2. Dược chất phóng xạ đánh dấu kháng thể

Việc sử dụng các đồng vị phóng xạ để đánh dấu kháng thể dùng trong RIS đòi hỏi phải được lựa chọn cho phù hợp với mục đích ghi hình và phát hiện khối u.

Các đồng vị phóng xạ phát tia γ để đánh dấu kháng thể phải có mức năng lượng thích hợp và cần có đời sống ngắn để giảm bớt thời gian và giảm liều bức xạ mà bệnh nhân phải chịu. Chính vì vậy, trong thực tế $^{99m}T_C$ và ^{123}I thường được sử dụng nhiều hơn ^{111}I và ^{131}I...



Hình 4.92: Ghi hình bằng kỹ thuật RIS với kháng thể đơn dòng B72.3 đánh dấu ^{123}I (^{131}I-B72.3) ở bệnh nhân có carcinoma buồng trứng và đại trực tràng. Độ tập trung phóng xạ tăng theo thời gian. Sau 7 ngày: Hoạt độ phóng xạ vẫn tập trung ở lách và gan.



^{111}In -T101 (1,5 mg, 5 mCi) ^{131}I -T101 (1,5 mg, 2 mCi)

Hình 4.93: Ghi hình bằng RIS:đánh dấu kháng thể đơn dòng T - 101 ở bệnh nhân lymphoma.
a) Đánh dấu kháng thể với In - 111: Tập trung hoạt độ phóng xạ tại các hạch lympho nách, bẹn.
b). Đánh dấu kháng thể với I-131: Không thấy tập trung HĐPX bất thường.

3.5. ứng dụng của RIS trong lâm sàng

RIS không có vai trò như một test sàng lọc (Screening test) cho những người khoẻ mạnh để phát hiện ung thư. RIS là một kỹ thuật phức tạp vì đòi hỏi phải tiêm các protein lạ, chất phóng xạ và kháng thể vào cơ thể người bệnh.

RIS có một vai trò quan trọng trong việc đánh giá các bệnh nhân với các kết quả nghiên cứu ban đầu. Ví dụ với một nang (cyst) hoặc một khối u ở vùng hố chậu, người

ta có thể sử dụng RIS để phát hiện và chứng minh nó có phải là một ung thư buồng trứng hay không... .

RIS là một nghiệm pháp bổ sung để làm tăng khả năng phát hiện các dấu ấn ung thư (tumor marker) trong huyết thanh. Tuy nhiên, một kháng nguyên lý tưởng để phát hiện được trong huyết thanh phải được giải phóng (tiết ra) dễ dàng từ các khối u như CEA, AFP. Nhưng hầu hết các marker lại không tăng trong huyết thanh cho tận tới lúc khối u bị hoại tử. Trong khi đó đối với RIS thì kháng nguyên cố định tại khối u nên sẽ cho các kết quả đặc hiệu cao. Chẳng hạn trong ung thư trực tràng, RIS có thể giúp chúng ta phát hiện tốt các khối u nguyên phát hay thứ phát ngay cả khi CEA trong huyết thanh ở mức bình thường. Tuy nhiên các khối u có kháng nguyên trong máu tuần hoàn cao và ít ở khối u thì khó có hình ảnh đặc hiệu nếu ta sử dụng RIS.

RIS có vai trò quan trọng trong đánh giá giai đoạn sơ bộ ban đầu loại ung thư đã biết. Tuy nhiên, đối với các kháng nguyên tiết ra từ khối u như CEA thì sự tập trung của chúng ở các hạch lympho địa phương bình thường sẽ lớn hơn các hạch lympho có liên quan đến ung thư trực tràng.

Hạn chế của RIS trong việc chứng minh các di căn ung thư vào gan là ở chỗ do có sự tập trung cao của kháng thể đánh dấu phóng xạ tại gan và trong trường hợp sử dụng ^{111}In sẽ có sự lắng đọng kim loại này trong gan.

RIS có vai trò quan trọng trong việc đánh giá lại các bệnh nhân sau khi điều trị các ung thư nguyên phát bằng phẫu thuật, đồng vị phóng xạ, hoá chất hoặc kết hợp của các phương pháp điều trị này. RIS không có lợi ích lâm sàng trong việc phát hiện các hình ảnh di căn lớn đã quá rõ ràng khi được phát hiện bằng siêu âm hay CT. Nhưng nó đặc biệt có giá trị trong lâm sàng là chứng minh rằng một khối (mass) xuất hiện trong hố chậu là một khối xơ sau phẫu thuật hay đó là một khối u ung thư tái xuất hiện sau điều trị, một hạch lympho to ra chứ không phải là khối di căn mới xuất hiện...

RIS có thể giúp chúng ta chứng minh các di căn có từ trước đã được khẳng định trong di căn da, màng bụng, sự tái xuất hiện của ung thư buồng trứng trong hố chậu, ở những nơi này thì CT, siêu âm ít có độ tin cậy. Đặc biệt là các phương pháp này không khẳng định được sự tái xuất hiện của ung thư đại trực tràng và di căn tuỷ xương từ ung thư vú...

Hiện nay RIS đã được áp dụng để phát hiện hơn 20 loại ung thư ác tính như ung thư trực tràng, melanoma (u sắc tố), các u thần kinh đệm (glioma) của não...

4. Ghi hình khối u theo nguyên tắc chuyển hoá *(Ghi hình khối u bằng máy PET)*

PET (Positrron Emision Tomography) có vai trò đặc biệt quan trọng trong phát hiện khối u ung thư cũng như theo dõi đánh giá kết quả của các phương pháp điều trị. Nếu như CT, MRT cung cấp hình ảnh giải phẫu rõ nét thì PET vừa cho chúng ta hình ảnh giải phẫu vừa cho hình ảnh chức năng chuyển hoá của khối u. Do vậy, nhìn chung ghi hình khối u bằng PET có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn nhiều so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác.

4.1. Nguyên lý cơ bản của ghi hình khối u bằng PET

Nguyên lý cơ bản của ghi hình khối u bằng PET là cần phải có sự tập trung một cách đặc hiệu DCPX đã lựa chọn. DCPX được lựa chọn dựa trên cơ sở những khác biệt về sinh lý học hoặc chuyển hoá giữa khối u và tổ chức bình thường.

Sự khác biệt về sinh lý học là khá rõ rệt trong hình ảnh của chúng, bao gồm sự khác biệt về phenotyp (kiểu hình) kháng nguyên bề mặt khối u so với tổ chức bình thường.

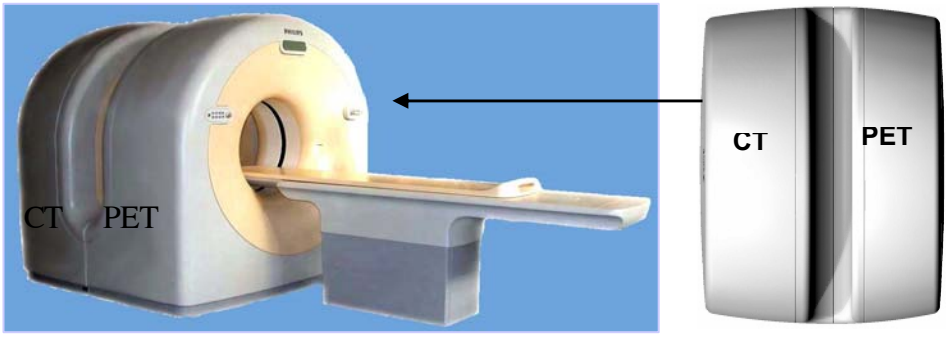
Một số biến đổi thông thường về sinh lý có trong các khối u đã được sử dụng để ghi hình bằng PET, đó là trong đa số các trường hợp, khối u thường phát triển rất nhanh so với tổ chức bình thường. Điều này có ý nghĩa là việc sử dụng các tiền thân (percursor) của DNA (như thymidine...) trong khối u thường tăng hơn nhiều so với tổ chức bình thường.

Thông thường, khối u thường tăng tốc độ tổng hợp protein so với tổ chức lành, do đó việc vận chuyển và kết hợp nhiều typ acid amin trong tổ chức ung thư sẽ tăng lên so với tổ chức bình thường.

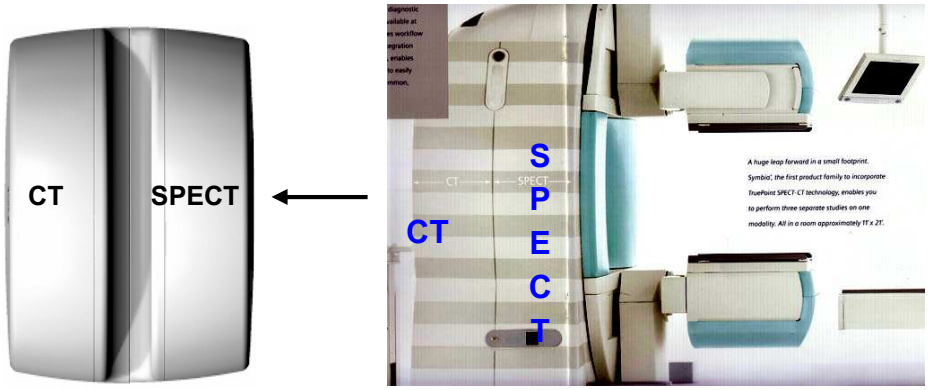
Một điểm đặc biệt nữa là các khối u thường có hiện tượng tăng phân huỷ glucose kị khí và ưa khí hơn so với các tổ chức bình thường. Điều này có nghĩa là rất nhiều khối u có nhu cầu sử dụng glucose cao hơn tổ chức bình thường.

Như vậy nếu ta đánh dấu một số chất là tiền thân của AND, hoặc glucose… với các đồng vị phóng xạ thích hợp như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O..., thì các DCPX này sẽ thâm nhập vào trong tế bào khối u theo cơ chế chuyển hoá. Chính vì vậy chúng ta sẽ ghi hình được khối u một cách khá đặc hiệu với cả thông tin về chuyển hoá và hình ảnh giải phẫu của khối u. Trong đó các thông tin về hình ảnh chuyển hoá chiếm ưu thế nổi trội hơn là các thông tin về hình ảnh giải phẫu.

Do sự phát triển của kỹ thuật ghi hình, nên hiên nay có xu hướng kết hợp 2 phương pháp ghi hình SPECT với CT (SPECT - CT) hoặc PET với CT (PET - CT) trên cùng một máy, nghĩa là bệnh nhân đồng thời vừa được chụp CT vừa được chụp SPECT hoặc PET. Như vậy hình ảnh thu được sẽ cho ta là hình ảnh CT (hình ảnh cấu trúc) và hình ảnh của PET hay SPECT (hình ảnh chức năng và chuyển hoá). Sau đó hai hình ảnh này được trộn lại làm một. Vì vậy trên một lát cắt (slide) chúng ta sẽ có đồng thời hình ảnh cấu trúc và hình ảnh chức năng. Điều này sẽ cung cấp cho thầy thuốc những thông tin chẩn đoán sớm, chính xác với độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác cao.



Hình 4.94: Máy PET - CT



Hình 4.95: Máy SPECT - CT

4.2. DCPX và những biến đổi sinh lý trong khối u

Bảng 4.1: Một số biến đổi sinh lý trong khối u và DCPX dùng trong ghi hình bằng PET

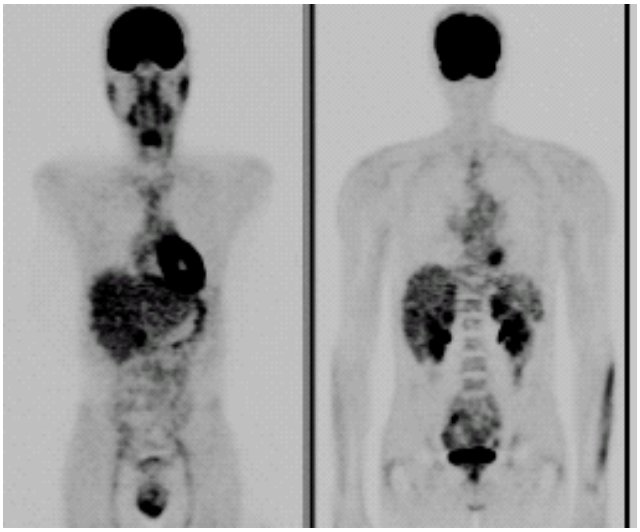
Thay đổi sinh lý học trong khối u	**DCPX (Tracer)**
Tăng sử dụng glucose	FDG , ^{11}C - glucose
Tăng vận chuyển amino acid/ tổng hợp protêin	^{11}C - methionine, ^{11}C - ACHC, ^{11}C - Tyrosine
Tăng tổng hợp DNA	^{11}C - thymidine, ^{11}C - fluorodeoxyuridine
Giảm oxy vào khối u	^{18}F - fluoromisonidazole
Tăng biểu lộ receptor estrogen	^{18}F - β - estradiol
Tăng dòng máu tới khối u	^{15}O - H_2O; ^{62}Cu - PTSM
Tăng kháng nguyên	^{18}F gắn kháng thể đơn dòng kháng khối u
Tăng lưu giữ (duy trì) các thuốc hoá chất dùng cho điều trị	5 - ^{18}F - Fluorouracil; ^{11}C - daunoubicin

4.3. Một số đặc điểm của ghi hình khối u ung thư bằng PET (FDG - PET)

Người ta thấy rằng hoạt động chuyển hoá trong các tổ chức ung thư thường xuất hiện trước những thay đổi về cấu trúc. Vì vậy, hình ảnh ghi được bằng PET với các DCPX thích hợp có thể giúp chúng ta phát hiện rất sớm và chính xác các khối u ung thư so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác như CT, MRI...

PET còn giúp đánh giá sớm, chính xác các đáp ứng điều trị ung thư. Những thay đổi này diễn ra sớm hơn và trước rất nhiều những thay đổi trong cấu trúc giải phẫu. Ngoài ra do ghi hình với PET theo cơ chế chuyển hoá nên rất có ích trong việc phân biệt một số tổ chức ung thư với một chức sẹo xơ, hoại tử... cũng như giúp phát hiện các ung thư tái phát sớm hơn rất nhiều so với những thay đổi về giải phẫu và thể tích khối u được phát hiện bằng các phương pháp ghi hình thông thường (X quang, CT, MRI...).

Về mặt kỹ thuật, PET có thể ghi lại và tái tạo ảnh theo 3 chiều không gian. Độ dày một lớp cắt khoảng 3 - 4mm và có thể cắt theo 3 chiều (nằm ngang, chiều đứng trước - sau và phải - trái). PET có thể ghi hình toàn thân hoặc từng phần của cơ thể.



Hình 4.96: Sự phân bố của FDG ở người bình thường (FDG tập trung ở não, tim, gan, lách, tuỷ sống, thải qua đường thận, bàng quang ...). Ghi hình PET với ^{18}F – FDG.

Một điểm rất quan trọng trong khi đọc và đánh giá kết quả xạ hình toàn thân với FDG PET là: trong điều kiện bình thường, FDG được tập trung ở tổ chức não, tập trung ít ở cơ, nhiều ở cơ tim (chủ yếu theo GLUT1 và GLUT4), ở tuỷ xương và thải chủ yếu qua đường thận.

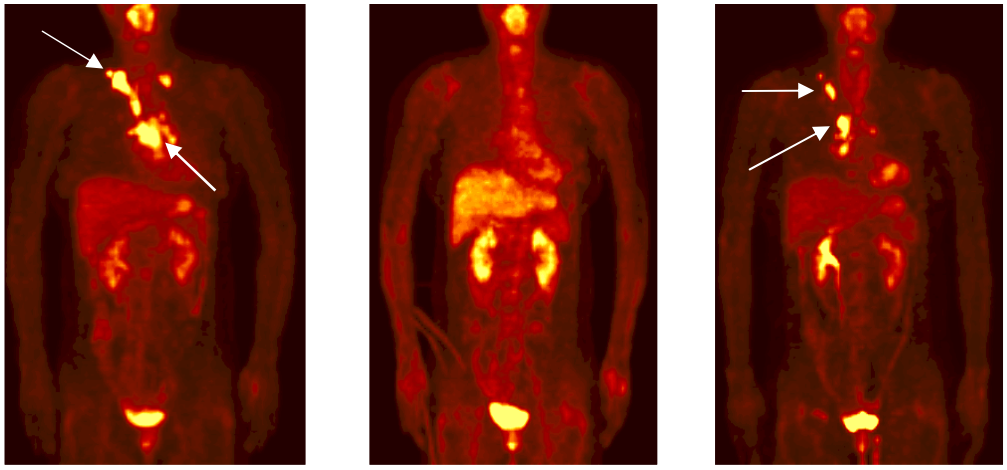
4.4. Ghi hình một số loại khối u ung thư bằng PET, PET - CT

Về lý thuyết, người ta có thể ghi hình cho hầu hết các khối u bằng kỹ thuật PET, ung thư đại trực tràng, lymphoma, melanoma (u hắc tố), ung thư đầu mặt cổ, ung thư phổi, ung thư tuyến giáp, ung thư di căn vào xương, một số loại ung thư khác như các khối u hệ thần kinh trung ương, ung thư tinh hoàn, tiền liệt tuyến, thận...

Giá trị của ghi hình bằng PET (trong hầu hết trường hợp) giúp chúng ta:

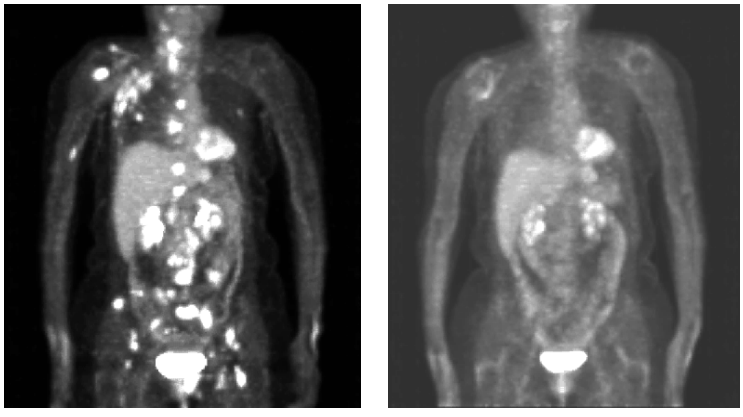
- Phát hiện sớm các khối u.
- Phân loại giai đoạn bệnh.
- Theo dõi sau điều trị và đáp ứng sau điều trị.
- Phát hiện các tái phát và di căn...

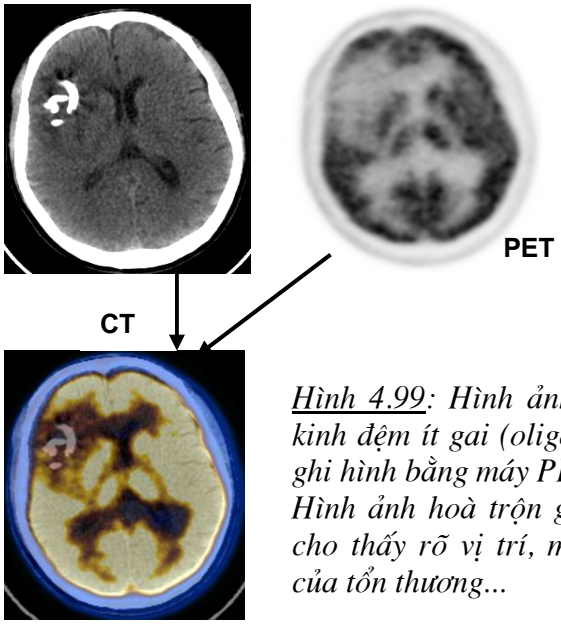
Dưới đây là một số hình ảnh ghi hình khối u bằng kỹ thuật PET, PET - CT:



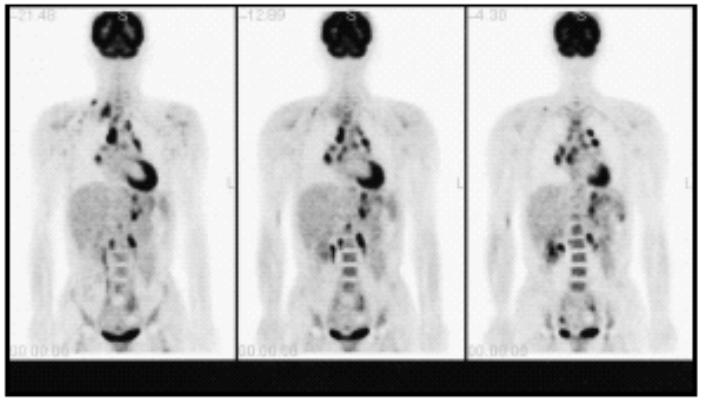
Hình 4.97: Hình ảnh ung thư vùng cổ. Ghi hình toàn thân với máy PET.
- ảnh bên trái: trước điều trị
- ảnh giữa: sau điều trị hoá chất 4 tháng, các tổn thương đã biến mất.
- ảnh bên phải: tái phát sau điều trị hoá chất 8 tháng

Hình 4.98: Ung thư vú di căn. Ghi hình bằng PET.
- Bên trái: trước điều trị hoá chất, nhiều ổ di căn (các điểm sáng)
- Bên phải: sau điều trị, đáp ứng tốt với hoá chất, hầu hết các ổ di căn đã biến mất.

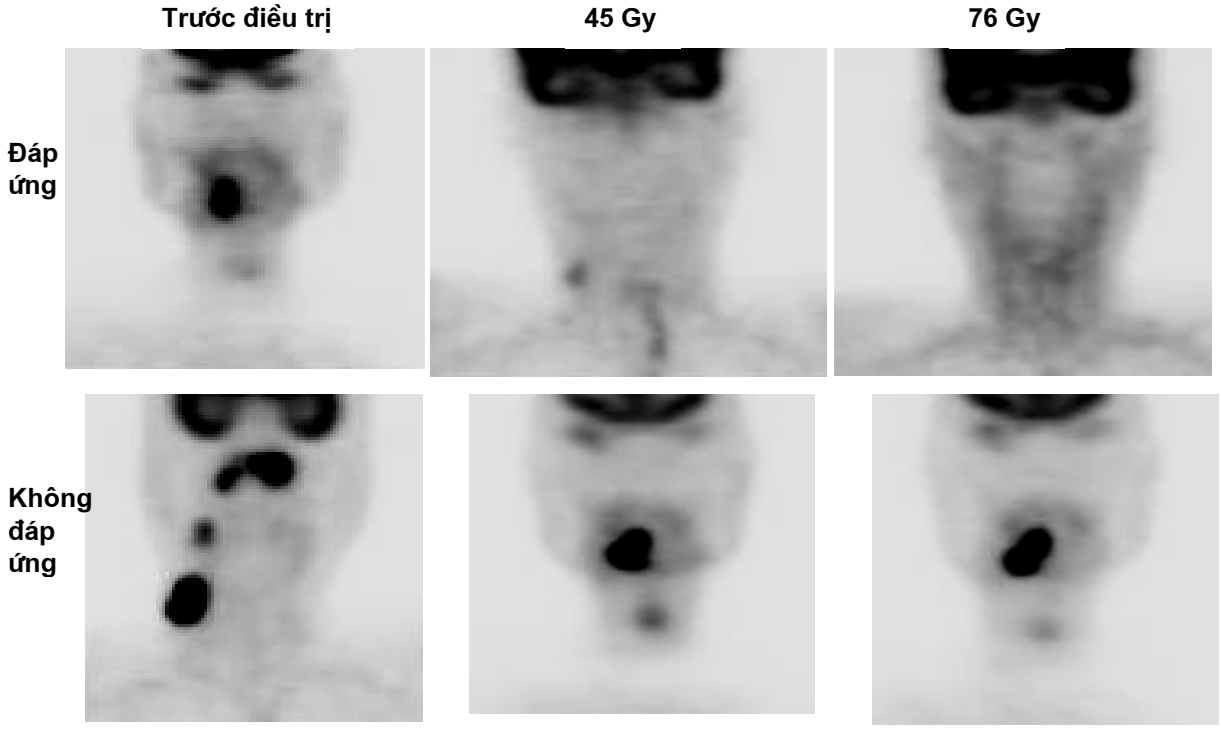




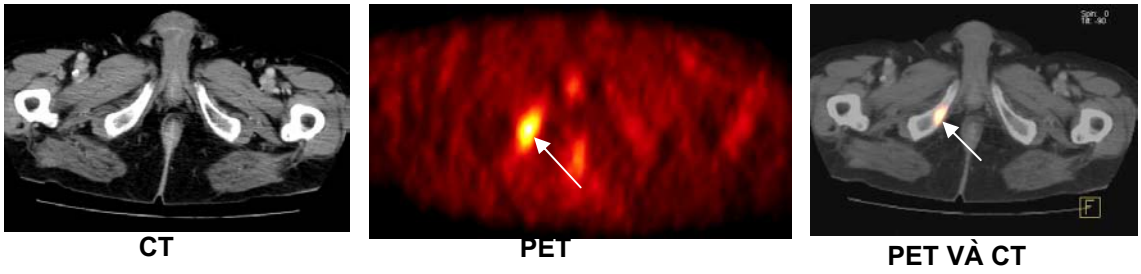
Hình 4.99: Hình ảnh u tế bào thần kinh đệm ít gai (oligodendroglioma), ghi hình bằng máy PET - CT. Hình ảnh hoà trộn giữa PET và CT cho thấy rõ vị trí, mức độ lan rộng của tổn thương...



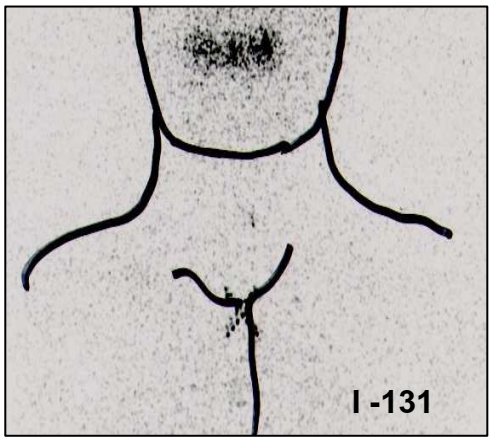
Hình 4.100: Ghi hình với ^{18}F - FDG PET ở bệnh nhân nam, 30 tuổi, chẩn đoán Lymphoma-Hodgkin: nhiều hạch ở cổ, trung thất, hạch cả 2 phía cơ hoành và xung quanh động mạch chủ.



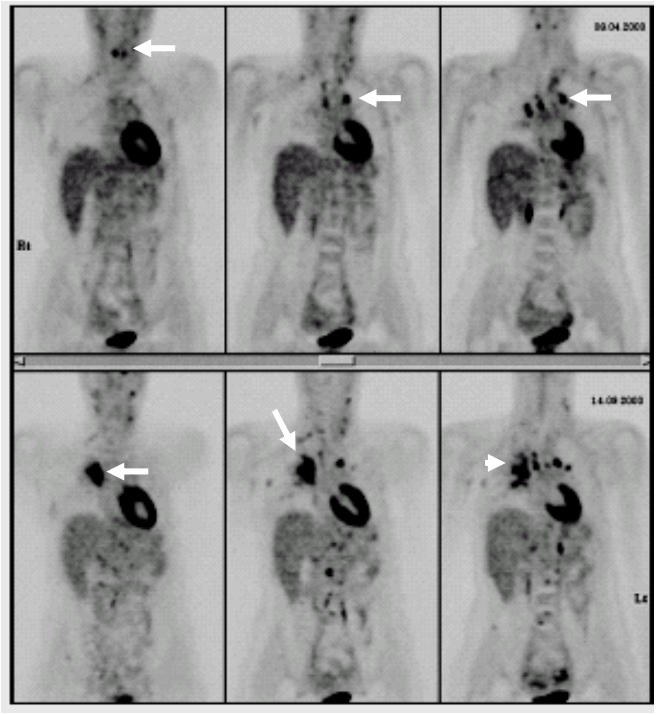
Hình 4.101: Ghi hình PET với ^{18}F – FDG (theo dõi sau điều trị)



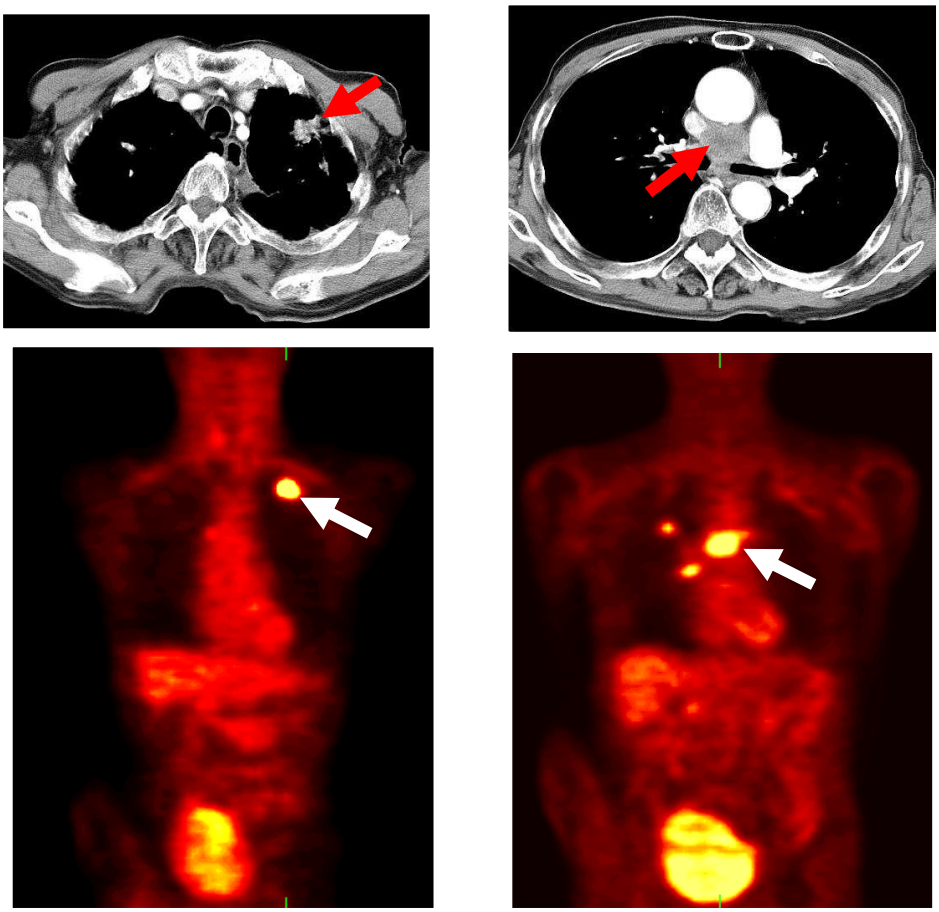
Hình 4.102: Hình ảnh ung thư bàng quang di căn xương. Ghi hình bằng máy PET - CT. Hình ảnh thu được là sự hoà trộn của hình ảnh PET và CT, định vị được chính xác vị trí tổn thương. (Hình ảnh trên CT vị trí tổn thương không rõ ràng).



Hình 4.103: Ung thư tuyến giáp
- Xạ hình tuyến giáp với I-131 âm tính.
- ^{18}F -FDG PET: dương tính (vị trí mũi tên)



Hình 4.104: Ghi hình với FDG PET ở bệnh nhân ung thư vú, 45 tuổi. Nhiều ổ tập trung glucose ở hạch cổ, ở trung thất...



Hình 4.105: Ung thư phổi ghi bằng PET và CT

CÂU HỎI ÔN TẬP:

01. Nêu phương pháp ghi hình khối u theo nguyên tắc tương phản âm tính ?
02. Nêu phương pháp ghi hình khối u theo nguyên tắc tương phản dương tính (ghi hình không đặc hiệu ?
03. Trình bày ứng dụng lâm sàng của phương pháp ghi hình không đặc hiệu đối với các khối u hệ thần kinh trung ương, đầu mặt cổ, tuyến nội tiết, tuyến thượng thận, tuyến cận giáp ?
04. Trình bày ứng dụng lâm sàng của phương pháp ghi hình không đặc hiệu đối với ung thư phổi, ung thư gan nguyên phát ?
05. Trình bày ứng dụng lâm sàng của phương pháp ghi hình không đặc hiệu đối với ung thư xương, bệnh Hodgkin và Non – Hodgkin lymphoma ?
06. Trình bày nguyên lý của ghi hình miễn dịch phóng xạ ?
07. Nêu một số đặc điểm của kháng nguyên, kháng thể và dược chất phóng xạ dùng trong ghi hình RIS ?
08. Trình bày một số ứng dụng của RIS trong lâm sàng ?
09. Nêu nguyên lý chung của ghi hình khối u bằng PET ?
10. Nêu một số biến đổi sinh lý trong khối u ?
11. Trình bày một số đặc điểm của ghi hình khối u bằng PET ?
12. Nêu một số giá trị của ghi hình PET trong lâm sàng ?

CHƯƠNG 5

ĐỊNH LƯỢNG MIỄN DỊCH PHÓNG XẠ

MỤC TIÊU:

1. *Nắm được nguyên lý của phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ (ĐLMDPX). Nêu được những ưu, nhược điểm của phương pháp RIA và IRMA.*
2. *Nắm được cách đánh giá kết quả RIA, IRMA và một số phạm vi ứng dụng trong các bệnh tuyến giáp và một số bệnh ung thư thường gặp.*

Định lượng miễn dịch phóng xạ (Radioimmunoassay: RIA) là một trong những kỹ thuật chẩn đoán y học hạt nhân in vitro (không cần đưa đồng vị phóng xạ vào cơ thể người bệnh) mà chỉ lấy bệnh phẩm (máu, nước tiểu, dịch cơ thể) thêm chất đồng vị phóng xạ thích hợp qua đó xác định bệnh. Những người đầu tiên xây dựng kỹ thuật này là Rosalyn S. Yalow và A. Berson (năm 1956) khi dùng insulin đánh dấu phóng xạ để xác định thời gian tồn lưu của chúng trong máu tuần hoàn ở bệnh nhân đái tháo đường. Kết quả nghiên cứu cho thấy insulin đánh dấu không bị phân huỷ nhanh như giả thuyết của Misky mà tồn tại lâu hơn so với người bình thường. Từ những kết quả trên, các tác giả đã sáng tạo ra kĩ thuật miễn dịch phóng xạ và đã nhận được giải thưởng Nobel năm 1977.

Với độ đặc hiệu và độ chính xác rất cao kỹ thuật này có thể định lượng được hầu hết các nội tiết tố trong cơ thể, góp phần quan trọng trong chẩn đoán các bệnh nội tiết như đái tháo đường, lùn, các rối loạn chức năng tuyết giáp, rối loạn chuyển hoá, rối loạn sinh dục... Ngày nay phương pháp này ngày càng được cải tiến và mở rộng trong nhiều lĩnh vực như: nghiên cứu miễn dịch học, đánh giá tình trạng dinh dưỡng, ung thư học. Đặc biệt việc sản xuất được kháng thể đơn dòng đã làm tăng hơn nữa độ nhạy của kỹ thuật để có thể định lượng những chất có nồng độ cực thấp trong huyết thanh. Và như một số tác giả đã đánh giá "Phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ đã dẫn đến một cuộc cách mạng trong nghiên cứu y học và sinh học".

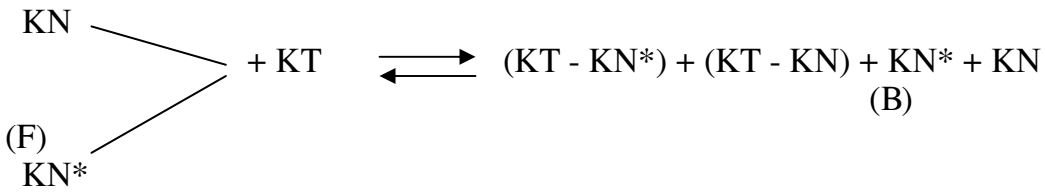
1. Nguyên lí chung

1.1. Nguyên lý

Phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ RIA dựa trên tính đặc hiệu cao của phản ứng miễn dịch, trong đó chất cần định lượng đóng vai trò là kháng nguyên (KN) cùng với kháng nguyên đồng nhất về miễn dịch nhưng được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ (KN*) liên kết với một kháng thể (KT) đặc hiệu để tạo thành các phức hợp (KN*-KT) và (KN-KT).

Nếu trong phản ứng miễn dịch này ta cho một lượng dư thừa KN* và một lượng hạn chế KT mà khả năng liên kết của KN và KN* với KT là như nhau thì sẽ có sự cạnh tranh giữa KN* và KN trong việc kết hợp với KT. Vì vậy phương pháp này còn được gọi là phương pháp định lượng phóng xạ cạnh tranh (Radiocompentitive assay).

Sơ đồ phản ứng xảy ra như sau:

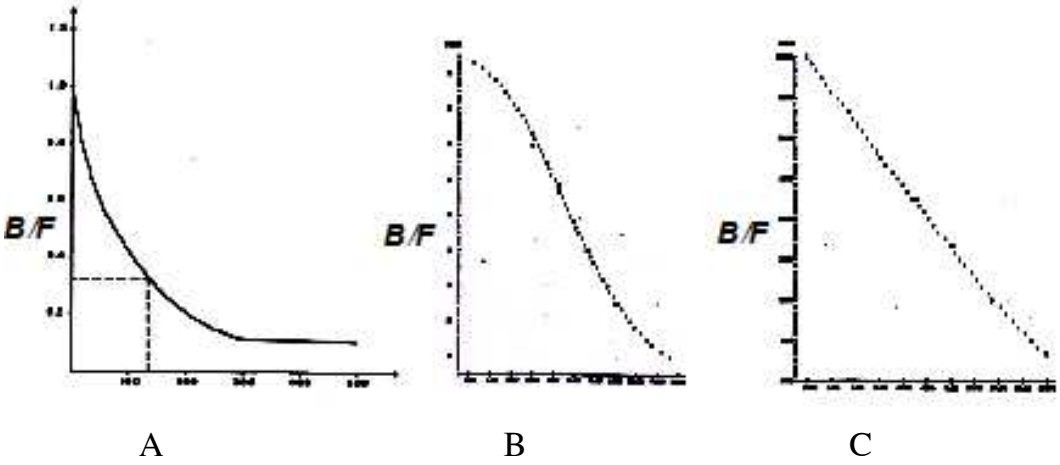


Trong đó:

KN: Kháng nguyên (chất cần định lượng)
KN*: Kháng nguyên đánh dấu
KT: Kháng thể
KT- KN*: Phức hợp kháng thể - kháng nguyên đánh dấu
KT- KN: Phức hợp kháng thể - kháng nguyên không đánh dấu
B (Bound): Dạng liên kết
F (Free): Dạng tự do

- Nếu nồng độ KN tham gia phản ứng càng tăng thì lượng KN* gắn với KT tạo liên kết KT- KN* (B) càng giảm, lượng KN* ở dạng tự do (F) càng tăng.
- Nếu nồng độ KN tham gia phản ứng càng giảm thì lượng KN* gắn với KT tạo liên kết KT- KN* (B) càng tăng, lượng KN* ở dạng tự do (F) càng giảm.

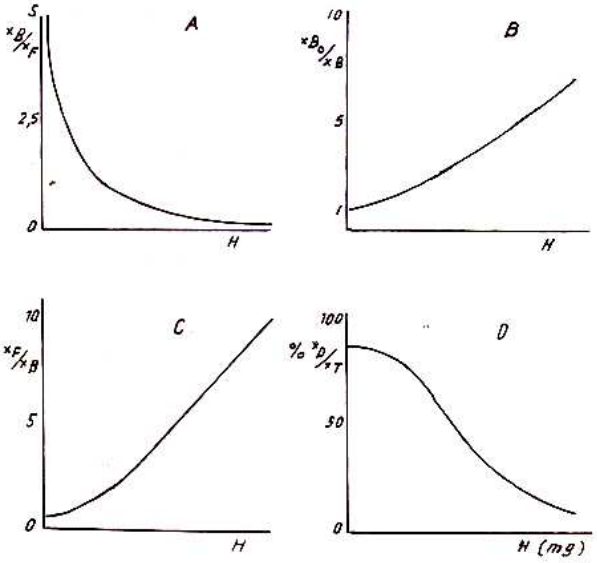
Như vậy hoạt độ phóng xạ của phức hợp (B) sẽ tỉ lệ nghịch với nồng độ của KN cần định lượng. Xây dựng đồ thị chuẩn (Standard curve) ta sẽ xác định nồng độ chất cần định lượng.



A B C

Hình 5.2: Đồ thị chuẩn của RIA

A: Dạng đồ thị kinh điển của RIA với trục hoành và trục tung theo thang tuyến tính (Linear).
B: Dạng đồ thị chuẩn có trục tung (Y) theo thang tuyến tính (Linear) và trục hoành (X) theo thang logarit.
C: Dạng đồ thị chuẩn có trục tung (Y) theo thang logit và trục hoành (X) theo thang logarit.



Hình 5.1: Một số dạng đồ thị chuẩn
A: Đồ thị tổng quát của Berson và Yalow (1959)
B: Đồ thị của Hales và Randles (1963)
C: Đồ thị của Ekins (1968)
D: Đồ thị của Jorgensen (1969)

1.2. Đồ thị chuẩn

Đồ thị chuẩn là đường cong biểu diễn mối tương quan giữa hoạt độ phóng xạ các thành phần (trên trục tung) và nồng độ chất cần định lượng (trên trục hoành). Để xây dựng đồ thị chuẩn cần tách riêng phần liên kết (B) và phần tự do (F), sau đó đo hoạt độ phóng xạ của từng phần.

Hoạt độ phóng xạ có thể biểu thị theo các tỷ số B/F, F/B, B/B_0 hoặc B/TC trong đó:

- B_0 : hoạt độ phần B khi không có chất cần định lượng.
- TC (Total count) : hoạt độ tổng của cả hai phần B + F.

Đồ thị sẽ có các dạng khác nhau tuỳ thuộc vào các tỷ số biểu diễn và thước đo trên trục tọa độ. Hiện nay để tiện cho việc tính toán và xử lý các kết quả bằng các chương trình trên computer người ta đã biểu diễn đồ thị chuẩn bằng giá trị logit trong

$$Logit\,(B/B_0) = \log_e \frac{[B/B_0]}{[1 - B/B_0]}$$

đó:

2. Các thành phần cơ bản trong định lượng miễn dịch phóng xạ

Có 3 thành phần chủ yếu trong hệ thống định lượng phóng xạ miễn dịch:

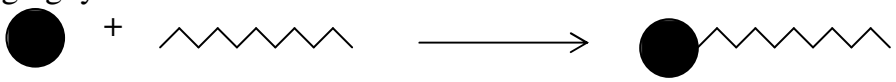
- Kháng nguyên đánh dấu.
- Kháng thể (chất gắn đặc hiệu).
- Hệ thống tách phần F và phần B.

2.1. Kháng nguyên đánh dấu (Tracer)

2.1.1. Kháng nguyên

Protein, glucoprotein, peptit có trọng lượng phân tử 3000 Dalton hay lớn hơn là những kháng nguyên tự nhiên và có tính gây miễn dịch (tạo kháng thể). Các steroid, các hormon giáp, prostaglandin và một số thuốc có trọng lượng phân tử nhỏ tuy có tính kháng nguyên nhưng không có tính gây miễn dịch (kháng nguyên không hoàn toàn) và được gọi là hapten. Để tạo được kháng thể, các kháng nguyên này cần được gắn với một prorotein thích hợp như albumin, globulin, polylysin hoặc các chất có trọng lượng phân tử cao. Trong thực tế protein thường được sử dụng để gắn với hapten là albumin huyết thanh bò.

Sơ đồ dưới đây mô tả sự liên kết của hapten với protein để tạo thành phức hợp có tính kháng nguyên hoàn toàn.



Hapten + Albumin huyết thanh bò (Hapte - albumin) = kháng nguyên

2.1.2. Kháng nguyên đánh dấu phóng xạ

Các kháng nguyên được đánh dấu phóng xạ dùng trong kỹ thuật RIA gọi là tracer. Kháng nguyên đánh dấu phải đặc biệt tinh khiết và có hoạt độ riêng cao vì các tính chất này sẽ quyết định độ đặc hiệu và độ nhạy của phép định lượng.

Các đồng vị phóng xạ (ĐVPX) thích hợp dùng để đánh dấu kháng nguyên cần có 3 đặc tính cơ bản sau đây:

- Có hoạt độ riêng tối thiểu đủ cao để đảm bảo độ nhạy của phản ứng.
- Gắn tương đối dễ dàng vào chất cần đánh dấu.
- Thời gian bán huỷ không quá ngắn hoặc không quá dài.

Các ĐVPX thường được sử dụng để đánh dấu là: ^{125}I, ^{131}I, ^{3}H, ^{57}Co, ^{32}P, ^{35}S. Trong thực tế ^{125}I có thời gian bán rã tương đối dài (60 ngày) nên thông dụng nhất. Các

ĐVPX có thể là các nguyên tố cấu trúc nên phân tử kháng nguyên, trong quá trình đánh dấu chúng có thể thay thế một nguyên tố đã có trong phân tử kháng nguyên hoặc gắn thêm vào trong cấu trúc của chúng.

Đối với các hormon đa peptit, cách đánh dấu chính là dùng ^{125}I hoặc ^{131}I. Để tăng khả năng gắn iốt vào phân tử protein cần oxy hoá iốt với chất xúc tác là cloramin T để tạo I^0 từ I^- (vì chỉ có iốt tự do ở mức oxy hoá cao mới có khả năng gắn chặt với protein). Phương thức đánh dấu này cần phải được tiến hành thận trọng để không làm thay đổi thuộc tính sinh học của hợp chất nhất là thuộc tính miễn dịch hay các thuộc tính sinh học đặc biệt khác.

Với các chất phi peptit, đánh dấu đồng vị phóng xạ vào cấu trúc phân tử bằng phương pháp sinh tổng hợp (Ví dụ: ^{3}H - cortisol, ^{57}Co - cyanocobalamin, ^{125}I hoặc ^{131}I - triodothyronin và thyroxin).

Trong quá trình bảo quản, các hợp chất đánh dấu thường bị hai ảnh hưởng sau:

- Thay đổi cấu trúc do năng lượng bức xạ trong phân tử kháng nguyên, đặc biệt đối với các kháng nguyên có trọng lượng phân tử thấp.
- Các ĐVPX có thể tách khỏi hợp chất đánh dấu làm giảm hoạt độ phóng xạ của chúng và giải phóng các ĐVPX ở dạng tự do dẫn đến sai lệch kết quả chẩn đoán. Vì vậy cần kiểm tra độ tinh khiết hoá phóng xạ của các hợp chất đánh dấu trước khi sử dụng.

Theo lí thuyết để bảo quản các hợp chất đánh dấu phóng xạ chỉ cần pha loãng để tránh bức xạ ion hoá. Nhưng điều này không thể áp dụng cho các hợp chất đánh dấu trong RIA. Vì vậy người ta phải dùng các loại dung môi đặc biệt để bảo quản nhằm giảm hiệu ứng của bức xạ ion hoá. Nhiệt độ cũng rất quan trọng đối với độ bền vững của hợp chất đánh dấu. ở nhiệt độ cao, iốt phóng xạ dễ tách ra khỏi hợp chất đánh dấu, nhiệt độ thấp quá cũng dễ gây biến tính kháng nguyên và phá huỷ liên kết. Do vậy chỉ nên bảo quản ở nhiệt độ + 4 ^0C.

2.2. Kháng thể (chất gắn đặc hiệu)

Hầu hết các mô phát triển cao đều có thể nhận biết một "vật lạ" khi xâm nhập vào cơ thể nếu cấu trúc hoá học của chúng không giống cấu trúc các chất trong cơ thể. Một vật lạ như vậy được gọi là kháng nguyên. Khi vào cơ thể kháng nguyên sẽ kích thích hệ thống miễn dịch tạo kháng thể. Kháng thể bản chất là protein (globulin miễn dịch), khi đó kết hợp với kháng nguyên sẽ tạo thành phức hợp kháng nguyên- kháng thể.

2.2.1. Tạo kháng thể (kháng huyết thanh)

Để tạo kháng thể đặc hiệu, người ta thường dùng kháng nguyên gây miễn dịch cho động vật. Súc vật thích hợp để gây miễn dịch là lợn biển, thỏ, chuột lang, khỉ và các động vật khác. Trên thực tế thỏ và lợn biển thường được dùng nhiều nhất. Những súc vật để gây miễn dịch chọn ở lứa tuổi trung bình. Giới tính của súc vật không có ý nghĩ trong việc tạo miễn dịch.

Có thể gây miễn dịch cho súc vật bằng cách tiêm kháng nguyên vào phúc mạc, cơ, trong da, dưới da hoặc tĩnh mạch. Nhiều tác giả cho rằng mũi đầu tiên nên tiêm ở bàn chân, những mũi sau có thể tiêm ở các vị trí khác trên cơ thể.

Các kháng nguyên đưa vào phải đảm bảo số lượng và chất lượng nhất là tính gây miễn dịch. Lượng kháng nguyên để tạo miễn dịch trên súc vật phụ thuộc vào từng loại hormon và cá thể gây miễn dịch.

Sau khi tiêm kháng nguyên, kháng thể bắt đầu được hình thành. Nồng độ kháng thể trong máu tăng dần và đạt mức cao nhất từ 10 đến 14 ngày sau mũi tiêm đầu tiên, và sau đó giảm dần. Để duy trì lượng kháng thể trong máu cần phải tiêm kháng

nguyên nhắc lại nhiều lần. Khoảng cách giữa các lần tiêm tuỳ thuộc vào mỗi loại kháng nguyên và tính đặc hiệu của chúng.

2.2.2. Các thuộc tính của kháng huyết thanh

Các kháng huyết thanh thu được trong quá trình gây miễn dịch trên động vật cần phải được kiểm tra về độ nhạy, độ đặc hiệu và xác định nồng độ phản ứng thích hợp cho phép định lượng.

Để có được nồng độ thích hợp, kháng huyết thanh cần được pha loãng cho đến khi gắn được 50% kháng nguyên đánh dấu (B/F=1) khi có kháng nguyên không đánh dấu. Mức dộ pha loãng của kháng huyết thanh phụ thuộc vào hoạt độ riêng của kháng nguyên và độ đặc hiệu của kháng thể.

Độ nhạy của kháng huyết thanh được xác định bằng khả năng phát hiện được một lượng nhỏ nhất kháng nguyên cần định lượng.

Tính đặc hiệu của kháng huyết thanh được xác định không chỉ là khả năng gắn của nó với kháng nguyên cần định lượng, mà còn phản ứng chéo với các kháng nguyên khác có cấu trúc tương tự để tạo thành những liên kết không đặc hiệu làm giảm độ nhạy của nghiệm pháp. Chính vì vậy cần phải kiểm tra độ đặc hiệu và độ nhạy của kháng huyết thanh trước khi sử dụng.

2.2.3. Bảo quản kháng huyết thanh

Sau khi thu được kháng huyết thanh thích hợp, việc bảo quản cũng rất cần phải quan tâm đến để chúng không bị thay đổi cho đến khi sử dụng. Phương pháp bảo quản thông thường là làm đông khô, chia thành những lượng nhỏ và giữ ở nhiệt độ -23 ^{0}C. Trước khi dùng, cần để tan đá tự nhiên và sử dụng ngay. Một phương pháp khác là làm tủa gammaglobulin, sau đó làm sạch bằng thấm tích và đông khô. ở dạng này cũng có thể lưu giữ kháng thể được nhiều năm mà không làm thay đổi tính chất của chúng.

2.3. Hệ thống tách phần tự do (F) và phần phức hợp (B)

Đây là một khâu quan trọng trong kỹ thuật định lượng miễn dịch phóng xạ. Có tách được thì mới có thể đo hoạt độ phóng xạ của phần B, phần F để lập các tỷ số và xây dựng đồ thị chuẩn. Có một số kỹ thuật tách như sau:

- Phương pháp tách phần F ra khỏi phần B: bằng các kỹ thuật như sắc ký, điện di trên gel, điện di trên giấy, trao đổi ion, thẩm tích, lọc...
- Phương pháp hấp phụ pha rắn thành phần F: bằng các chất hấp phụ như nhựa Amberlit, than hoạt, Silicat, Dextran, Florisil, bột Sellulose, Sephadex ...
- Phương pháp hấp phụ pha rắn thành phần B bằng các kỹ thuật:

+ Kết tủa hoá học (Chemical precipitation): dùng dung môi hữu cơ như polyethylenglucol (PEG) hoặc các muối (NH4)2SO4, Na2SO4...

+ Kết tủa miễn dịch phóng xạ (Immunological precipitation): dùng kháng thể thứ hai (kỹ thuật Sandwich). Kháng thể thứ nhất được hấp phụ hoặc gắn bằng hoá học lên bề mặt của giá đỡ rắn (thành ống nghiệm hay các hạt nhựa), kháng thể thứ hai ở dạng tự do và được đánh dấu phóng xạ. Kháng nguyên cần định lượng sẽ liên kết với cả hai kháng thể này. Phương pháp này thường được sử dụng trong kỹ thuật định lượng đo phóng xạ miễn dịch (IRMA).

3. Các bước tiến hành

3.1. Chuẩn bị bệnh nhân

Bệnh nhân được lấy máu khi đói hoặc ở những thời điểm khác nhau tuỳ theo yêu cầu của xét nghiệm. Mẫu máu không chống đông được ly tâm để lấy huyết thanh. Các

mẫu huyết thanh cần được định lượng càng sớm càng tốt. Nếu chưa làm ngay có thể lưu giữ được vài ngày ở nhiệt độ 2-8 ^{0}C, để lâu hơn thì cần bảo quản ở nhiệt độ -20 ^{0}C.

3.2. Hóa chất, dụng cụ và thiết bị đo đếm

3.2.1. Hóa chất: các RIA kit được các hãng chế sẵn.

3.2.2. Dụng cụ và thiết bị đo đếm:

- Bộ micropipets, máy trộn mẫu, máy lắc mẫu tự động, máy ly tâm, tủ lạnh.
- Thiết bị đo đếm: Máy đo hoạt độ phóng xạ chuyển mẫu tự động hoặc bán tự động có gắn phần mềm để xử lý số liệu bằng computer theo chương trình đã được gài đặt sẵn.

3.3. Qui trình định lượng

Tuỳ theo chất cần định lượng và Kit của các hãng sản xuất mà trong quy trình thực hiện có các chi tiết khác nhau. Để minh hoạ, sau đây là qui trình định lượng FT_3 với kit RIA – FT_3 của hãng CIS Biointernational (Pháp).

Một bộ RIA – FT_3 kit gồm có:

- 1 lọ 110 ml tracer ^{125}I- FT_3 với hoạt tính <150 kBq trong dung dịch đệm.
- 7 lọ 0,5 ml huyết thanh chuẩn FT_3 có nồng độ từ 0→77 pmol/ l.
- 1 lọ 0,5 ml huyết thanh FT_3 cho trước nồng độ để kiểm tra (Quality Control: QC).
- 100 ống làm xét nghiệm đã được gắn kháng thể kháng FT_3.

Các bước tiến hành:

- Đánh số tất cả các ống nghiệm bao gồm các ống mẫu chuẩn, mẫu kiểm tra, mẫu bệnh nhân.
- Nhỏ 50µl huyết thanh của mẫu chuẩn, mẫu kiểm tra, mẫu bệnh nhân vào từng ống nghiệm đã được đánh số.
- Nhỏ 1000 µl tracer ^{125}I- FT_3 vào tất cả các ống.
- Lắc các ống bằng máy lắc trong 20 phút ở nhiệt độ phòng.
- Loại bỏ dung dịch trong ống (phần F).
- Đo hoạt độ phóng xạ còn lại của từng ống (phần B) trong thời gian 1 phút.
- Xây dựng đồ thị chuẩn. Dựa vào đồ thị chuẩn tính ra nồng độ chất cần định lượng trong mẫu huyết thanh bệnh nhân và mẫu kiểm ra (QC).

Một số điều cần lưu ý:

1. Trong qui trình trên, ngoài các ống làm chuẩn, các ống kiểm tra chất lượng và ống mẫu bệnh nhân cần làm thêm ống hoạt độ phóng xạ tổng cộng (TC) bằng cách cho vào ống 1000 µl ^{125}I - FT_3 sau đó đem đo mà không cần phải làm một thao tác nào khác.
2. Xét nghiệm RIA phải luôn được làm kép, mỗi mẫu 2 ống.
3. Các kết quả thu được chỉ đáng tin cậy khi:
   - TC đo được phải trong khoảng 20.000 - 30.000 xung/phút (cpm).
   - B_0 phải bằng: 65 - 75% của TC.
   - Các giá trị thu được từ mẫu QC sai lệch không quá ± 10% so với giá trị thực.
   - Không có sai khác trên 5% giữa hai ống nghiệm của bất kỳ mẫu kép nào.

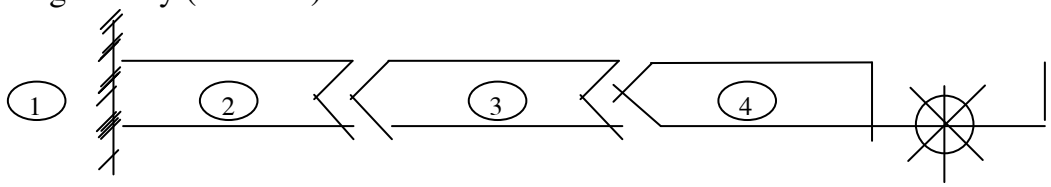
4. Định lượng bằng phương pháp đo phóng xạ miễn dịch

Định lượng bằng kỹ thuật đo phóng xạ miễn dịch (Immunoradiometric assay: IRMA) hay còn gọi là định lượng miễn dịch phóng xạ không cạnh tranh (Non-competitive assay) là phương pháp cải tiến của RIA. Kỹ thuật này do Miles và Hales đề xuất từ năm 1965 nhưng mãi đến những năm 1980 nhờ sản xuất được kháng thể đơn dòng (Monoclonal antibody) phương pháp này mới thể hiện được tính ưu việt trong ứng dụng lâm sàng. Kỹ thuật IRMA có độ đặc hiệu rất cao (không có phản ứng chéo) nhờ sử dụng kháng thể đơn dòng đánh dấu phóng xạ.

4.1. Nguyên lý

Chất cần định lượng đóng vai trò kháng nguyên (KN) được kết hợp với kháng thể tương ứng đã đánh dấu phóng xạ (KT*). Lượng kháng thể tương ứng đưa vào luôn ở mức dư thừa để kết hợp được với tất cả kháng nguyên tham gia phản ứng. Kết quả là nếu lượng KN càng tăng thì phức hợp KN-KT*(phần B) được tạo ra càng nhiều. Như vậy hoạt độ phóng xạ của phần B tỷ lệ thuận với nồng độ chất cần định lượng.

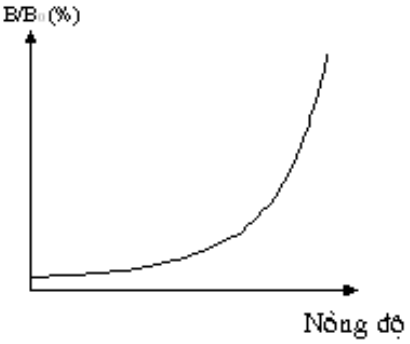
Phổ biến nhất trong phương pháp IRMA là kĩ thuật kháng thể kép (kỹ thuật Sandwich). Trong kỹ thuật này, chất cần định lượng là kháng nguyên được liên kết giữa hai kháng thể. Kháng thể thứ nhất có thể là đơn dòng hoặc đa dòng được gắn vào pha rắn như thành ống nghiệm hoặc các hạt nhựa. Kháng thể thứ hai phải là kháng thể đơn dòng đã được đánh dấu phóng xạ. Kháng nguyên cần định lượng sẽ liên kết giữa hai kháng thể này (hình 5.3).



Hình 5.3: Sơ đồ kỹ thuật Sandwich của phương pháp IRMA
1. Pha rắn (thành ống nhựa)
2. Kháng thể thứ nhất
3. Chất cần định lượng (kháng nguyên)
4. Kháng thể thứ hai đã được đánh dấu phóng xạ.

Đo hoạt tính phóng xạ phần liên kết kháng nguyên-kháng thể đánh dấu (phần B). Xây dựng đồ thị chuẩn dựa trên sự tương quan giữa hoạt độ phóng xạ (phần B) và nồng độ của các mẫu chuẩn, từ đó tính được nồng độ các chất cần định lượng.

4.2. Những điểm khác nhau cơ bản giữa phương pháp RIA và IRMA



Hình 5.4: Đồ thị chuẩn của kỹ thuật IRMA.

Cả hai phương pháp RIA và IRMA đều là phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ nhưng có những điểm khác nhau cơ bản sau:

- Trong kỹ thuật RIA: lượng KN* ở mức dư thừa còn KT ở mức giới hạn do đó có sự cạnh tranh giữa KN* và KN để liên kết với KT. Ngược lại trong IRMA: lượng KT* đưa vào ở mức dư thừa do vậy sau khi KN đã kết hợp hết với KT* thì vẫn còn một lượng nhất định KT* ở dạng tự do. Chính vì vậy mà RIA là kỹ thuật cạnh tranh (Competitive assay) còn IRMA là kỹ thuật không cạnh tranh (Non-competitive assay).
- Trong RIA kháng nguyên được đánh dấu phóng xạ (KN*), trái lại trong IRMA kháng thể được đánh dấu phóng xạ (KT*). Do đó hoạt độ phóng xạ của phần B trong

RIA tỷ lệ nghịch với nồng độ chất cần định lượng, còn trong IRMA thì ngược lại (tỷ lệ thuận).
- Độ đặc hiệu của kỹ thuật IRMA hơn hẳn RIA vì kháng thể được dùng trong IRMA là kháng thể đơn dòng.
- Độ nhạy của IRMA đạt ở mức 10^{-12} mol/l trong khi đó độ nhạy của RIA chỉ đạt cỡ 10^{-10} mol/l.

5. Kiểm tra chất lượng trong định lượng phóng xạ miễn dịch

5.1 Các sai số có thể xẩy ra trong quá trình định lượng

5.1.1. Sai số do pipet (pipeting error): gặp phải khi pipet không ổn định làm cho thể tích mỗi lần sử dụng có thể khác nhau.

5.1.2. Sai số trong quá trình thao tác (performance error): xảy ra do thời gian và điều kiện ủ không chuẩn hoặc ly tâm không cùng một điều kiện (ly tâm nhiều lần trong một mẻ lớn có nhiều mẫu xét nghiệm). Sai số cũng có thể xẩy ra do người thao tác không chuẩn, nhỏ mẫu không đều tay.

5.1.3. Sai số do máy đếm (counting error): nếu hiệu suất đếm của máy không ổn định.

Để hạn chế những sai số trên cần tiến hành các việc sau:
- Kiểm tra tính ổn định của máy đếm.
- Kiểm tra độ chính xác của pipet.
- Kiểm tra tay nghề của người làm.
- Tránh các sai số như sự chênh lệch về thời gian ủ, nhiệt độ trong phòng xét nghiệm, các điều kiện ly tâm mẫu...

Như vậy trong qúa trình làm RIA các sai số kể trên có thể xảy ra làm ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm. Vì vậy tại các Labo RIA ngoài các kiểm tra kể trên, người ta còn phải định kỳ kiểm tra chất lượng thì các số liệu thu được mới đảm bảo độ tin cậy.

5.2. Các phương pháp kiểm tra chất lượng trong định lượng phóng xạ miễn dịch

5.2.1 Kiểm tra nội kiểm

- Kiểm tra trong một mẻ (Intrabatchassay): để xem kết quả xét nghiệm có thể sử dụng được không bằng cách sử dụng các mẫu kiểm tra với nồng độ đã cho trước. Các mẫu này cần được định lượng cùng với các mẫu của bệnh nhân. Nếu kết quả của mẫu kiểm tra chỉ sai lệch khoảng 10% so với giá trị thực của chúng thì xét nghiệm mới đảm bảo độ tin cậy.
- Kiểm tra giữa các mẻ (Interassay) giúp so sánh, đối chiếu kết quả của các lần xét nghiệm khác nhau. Để thực hiện cần phải có một lượng lớn các mẫu kiểm tra chất cần định lượng với các nồng độ khác nhau. Các mẫu này sẽ được làm cùng với các mẫu bệnh phẩm trong từng đợt để đánh giá, so sánh kết quả giữa các lần xét nghiệm.

5.2.2 Kiểm tra ngoại kiểm (External quality assessment-EQAS)

Dùng để đối chiếu, đánh giá kỹ thuật của các phòng xét nghiệm (Labo) ở các vùng, các quốc gia khác nhau. Để làm được việc này phải có một Labo trung tâm gửi mẫu QC cho các Labo thành viên nhưng chỉ có Labo trung tâm biết được giá trị thực của các mẫu. Các Labo thành viên sau khi làm xong sẽ gửi trả kết quả về Labo trung tâm, tại đó sẽ đánh giá kỹ thuật và chất lượng RIA của từng Labo được gửi mẫu.

6. Một số ưu, nhược điểm của phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ

6.1. Ưu điểm

- Phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ là kỹ thuật có độ nhạy và độ chính xác cao, có thể định lượng được các phân tử sinh học ở miền nồng độ rất thấp cỡ 10^{-9}: nanogram, thậm chí tới 10^{-12}: picogram).
- Kỹ thuật đánh dấu phóng xạ tương đối đơn giản.
- Máy đo tia gamma không quá đắt.

6.2. Nhược điểm

- Phương pháp miễn dịch phóng xạ sử dụng hoá chất phóng xạ nên phòng thí nghiệm cần phải được thiết kế phù hợp để đảm bảo các qui định về an toàn phóng xạ.
- Đồng vị phóng xạ bị phân rã nên thời gian sử dụng thường bị hạn chế.

7. ứng dụng trong lâm sàng

7.1. Phạm vi ứng dụng

Ngày nay bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ có thể định lượng được hơn 400 hợp chất khác nhau đang ứng dụng rộng rãi trong rất nhiều lĩnh vực y học như: nội tiết, tim mạch, nhi khoa, sản phụ khoa, di ứng, ung thư... Các loại hormon, các chất sinh học có thể định lượng được:

7.1.1 Các hormon có bản chất peptit:

Insulin, Proinsulin, GH, ACTH, PTH, TSH, LH, FSH, Oxytoxin, Calcitonin...

7.1.2. Các hormon phi peptit:

Estrogen, Testosteron, Cortisol, Aldosteron, Progesteron, T_3, T_4, FT_3, FT_4...

7.1.3. Các chất phi hormon:

- Thuốc: Digitoxin, Digoxin, Morphin, Gentamycin, Atropin. Vitamin...
- Các hormon và protein liên quan đến ung thư: Insulin, Glucagon, Cortisol, Calcitonin, Serotonine, Pancreatic polypeptide, Adrenalin, Noradrenalin... Beta 2 - Microglobulin(B2-M), Thyroglobulin, hCG, hTG.

7.1.4. Các kháng nguyên liên quan đến ung thư:

- TPA (Tissue polypeptide antigen)
- AFP (Alphafetoprotein)
- CEA (Carcinoembryonic antigen)
- SCC (Squamous cell carcinoma antigen)
- PSA (Prostate specific antigen)
- CA (Cancer antigen)19-9, CA 125, CA 50, CA 15-3, CA 19-5, CA 72-4
- TG (Thyroglobulin)
- TPS, Cyfra 21-1...

7.2. Định lượng các hormon liên quan đến tuyến giáp

7.2.1. Định lượng hormon giáp toàn phần (T_3, T_4):

Thường sử dụng kỹ thuật RIA để định lượng T_3 và T_4 toàn phần (bao gồm cả dạng tự do và dạng kết hợp với protein mang: TBG, TBPA...). Do các hormon T_3, T_4 toàn phần chiếm phần lớn trong máu (khoảng 99,95% T_4, và 95,5% T_3 ở dạng kết hợp so với dạng tự do) và nồng độ của chúng cỡ nanomol/l nên việc định lượng ít gặp khó khăn và dễ dàng xử lý về mặt kỹ thuật. Ngoài ra lượng T_4 toàn phần trong máu chiếm tới 93% và chỉ khoảng 7% là T_3 toàn phần, nên việc định lượng T_4 thường dễ thực hiện và ít sai số hơn T_3 bằng kỹ thuật RIA.

Tuy nhiên nồng độ T_3, T_4 toàn phần dễ bị biến động bởi một số yếu tố (tuổi, giới, nhịp ngày đêm ...), bệnh trong và ngoài tuyến giáp nên đôi khi cũng gặp khó khăn để phân biệt được vùng bình giáp và vùng bệnh lý. Ngoài ra T_3, T_4 ở dạng kết hợp không

xâm nhập vào được trong tế bào đích nên nồng độ của chúng chỉ phản ánh gián tiếp hoạt động của tuyến giáp.

7.2.2. Định lượng hormon giáp tự do (FT_3, FT_4):

Hiện nay kỹ thuật RIA vẫn thường được dùng để định lượng FT_3, FT_4. Định lượng FT_3, FT_4 là cách trực tiếp và tốt nhất để đánh giá chức năng tuyến giáp vì chỉ FT_3, FT_4 mới xâm nhập qua màng tế bào và phát huy tác dụng sinh học tại tế bào đích. Hơn nữa những yếu tố làm thay đổi nồng độ các protein mang, một số thuốc... lại ít làm ảnh hưởng tới hàm lượng của các hormon tự do này. Chính vì vậy những thay đổi nồng độ của chúng trong máu thường phản ánh trung thực hoạt động chức năng tuyến giáp.

Do nồng độ của FT_3, FT_4 trong máu ở mức rất thấp cũng như sự cân bằng động giữa hormon dạng tự do và hormon dạng liên kết nên việc định lượng FT_3, FT_4 bằng phương pháp nào cũng đều gặp nhiều khó khăn. Trong những năm gần đây kỹ thuật định lượng các hormon giáp này đã có nhiều tiến bộ song cũng chỉ dựa trên nguyên tắc tách lý hoá hoặc tách hoá miễn dịch các hormon tự do bằng kỹ thuật RIA. Chính vì vậy việc định lượng các hormon giáp dạng tự do thường khó khăn để đảm bảo độ chính xác về mặt kỹ thuật so với định lượng các hormon giáp dạng kết hợp.

7.2.3. Định lượng TSH:

TSH là tham số nhạy nhất trong việc đánh giá chức năng tuyến giáp vì nó phản ánh những thay đổi nhỏ nhất về nồng độ FT_4, FT_3 trong máu. Định lượng TSH là xét nghiệm hàng đầu để phát hiện các bệnh tuyến giáp. Các phương pháp định lượng TSH trong thời gian qua đã có những tiến bộ vượt bậc.

- Định lượng TSH thế hệ 1: Định lượng TSH bằng kỹ thuật RIA đã được ứng dụng từ những năm 60 của thế kỷ trước. Phương pháp này có ngưỡng phát hiện ở mức thấp nhất khoảng 1 mU/l.
- Định lượng TSH thế hệ 2 hoặc siêu nhạy bằng kỹ thuật IRMA vào những năm 1980 nhờ việc sử dụng các kháng thể đơn dòng và kỹ thuật Sandwich đã làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu lên nhiều lần với ngưỡng phát hiện < 0,1 mU/l.
- Định lượng TSH thế hệ 3 bằng kỹ thuật IRMA được áp dụng vào những năm 1990 với ngưỡng phát hiện đến 0,001 mU/l.

7.2.4. Định lượng các tự kháng thể:

Những tự kháng thể như anti Thyroglobulin (anti TG), anti Thyroperoxydase (TPO), anti TRAb, anti T_3, anti T_4,.... thường được tìm thấy trong viêm tuyến giáp, Basedow, suy giáp,...

7.2.5. Định lượng các chất liên quan đến khối u:

Thyroglobuline (TG), Thyrocalcitonine (TCT) được coi như những chất chỉ điểm khối u.

7.3. Nồng độ các hormon trong một số bệnh tuyến giáp

7.3.1. Bệnh cường giáp và Basedow:

Phần lớn các bệnh nhân Basedow có tăng đồng thời cả hai loại T_3, T_4 toàn phần và FT_3, FT_4. Tỷ số T_3 / T_4 tăng cao rõ rệt do nồng độ T_3 tăng mạnh hơn T_4. Bên cạnh những trường hợp Basedow có tăng đồng thời cả T_3, T_4 toàn phần và tự do, cũng có một số bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng điển hình nhưng chỉ tăng hoặc T_3 hoặc T_4. Đó là những trường hợp nhiễm độc do T_3 (T_3-Thyrotoxicosis) hoặc nhiễm độc do T_4 (T_4-Thyrotoxicosis).

Nồng độ TSH ở bệnh nhân Basedow, nhiễm độc do T_3 hoặc T_4 đều giảm hơn so với người bình thường.

ở Việt Nam, tỷ lệ nhiễm độc giáp do T_3 chiếm khoảng 14 %, tỷ lệ nhiễm độc giáp do T_4 chiếm khoảng 4,5 %.

Như vậy trong chẩn đoán bệnh cường giáp cần lưu ý là không phải mọi trường hợp đều có tăng đồng thời cả T_3 và T_4 mà vẫn có một tỷ lệ chỉ tăng đơn độc T_3 hoặc T_4. Tỷ lệ bệnh nhân Basedow tăng T_3 đơn thuần cao hơn so với tỷ lệ bệnh nhân tăng T_4 đơn thuần. Do vậy không nên chỉ định lượng một loại hormon tuyến giáp mà cần cả phức hợp T_3, T_4 (hoặc FT_3, FT_4) và TSH để có chẩn đoán chính xác.

Hiện nay theo quan điểm miễn dịch học thì bệnh Basedow được coi là một rối loạn tự miễn dịch có kháng thể kháng receptor của TSH (TRAb: TSH recepter antibodies). Kháng thể này kích thích tuyến giáp như sự kích thích đặc hiệu của TSH. Nhiều nghiên cứu cho thấy cường chức năng tuyến giáp trong bệnh Basedow thực sự là do TRAb. Nồng độ TRAb của các bệnh nhân Basedow thường tăng rất cao (nhiều khi tăng gấp hàng trăm lần so với người bình thường). TRAb ít có giá trị trong chẩn đoán cường giáp trạng nhưng rất có giá trị trong đánh giá hiệu quả và theo dõi sau điều trị.

Nồng độ TRAb ở người bình thường rất thấp, ở giới hạn không phát hiện được hoặc có giá trị trung bình là 1,4 ± 0,6 U/l. Giá trị này tương đối khác nhau tuỳ theo từng tác giả ở các quốc gia và các phòng xét nghiệm khác nhau.

7.3.2. Suy giáp:

Trong suy giáp trạng tiên phát nồng độ các hormon giáp, TSH đều giảm. Chỉ có khoảng 60 - 70% các trường hợp suy giáp thực sự có giảm T_3, nhưng có tới hơn 80% có giảm T_4, số còn lại thay đổi không rõ rệt trong khi lâm sàng của suy giáp trạng là điển hình.

Như vậy trong suy giáp, T_4 có tỷ lệ phù hợp với lâm sàng và giá trị chẩn đoán cao hơn T_3. Do vậy cần chú ý đến đặc điểm này khi chỉ định xét nghiệm và nhận định các kết quả.

7.3.3. Bướu cổ đơn thuần:

Những người sống ở vùng bướu cổ địa phương có nồng độ T_4 giảm, nồng độ T_3, TSH tăng cao hơn so với người bình thường. Tuy nhiên những thay đổi này thường nhỏ và nồng độ các hormon giáp vẫn nằm trong giới hạn của người bình thường, do đó những người có bướu cổ địa phương vẫn ở trạng thái bình giáp.

7.4. Định lượng một số loại hormon và hợp chất sinh học khác

7.4.1. Kích tố phát triển (Growth hormone: GH):

GH là một loại protein được tổng hợp bởi tế bào α của thuỳ trước tuyến yên. Việc định lượng GH trong máu có giá trị lớn trong chẩn đoán và theo dõi điều trị một số bệnh như: bệnh to đầu chi, chứng khổng lồ, bệnh lùn yên....

Nồng độ GH rất thấp ở trong máu và có thể thay đổi nhiều ngay cả ở người bình thường. Vì vậy định lượng GH bằng kĩ thuật IRMA có một giá trị lớn trong chẩn đoán.

7.4.2. Hormon tuyến cận giáp (Parathyroid hormone: PTH):

PTH là một loại hormon được bài tiết bởi tuyến cận giáp. Bản chất hoá học là một loại polipeptit. Nó có vai trò quan trọng trong chuyển hoá Calci, Phospho.

Ngày nay định lượng PTH bằng kĩ thuật IRMA đang được sử dụng rộng rãi do kĩ thuật này có thể định lượng được PTH ở miền nồng độ rất thấp và đạt độ chính xác cao.

7.4.3. Một số các hormon khác:

Ngoài những hormon kể trên, hiện có nhiều hormon khác được định lượng bằng kĩ thuật IRMA như Cortisol, Insulin, Calcitonin, Osteocalcin, Prolactin, ACTH, ...

7.5. Định lượng một số chất chỉ điểm khối u (Tumor marker)

Tumor marker là các đại phần tử, phần lớn là các protein với thành phần carbohydrat hay lipid. Sự có mặt hoặc thay đổi nồng độ của chúng trong máu ngoại vi hay trong một số dịch của cơ thể thường liên quan tới sự có mặt cũng như sự phát triển của các khối u ác tính. Các chất này được hình thành bên trong hoặc ngay trên các tế bào ung thư hoặc bằng cách kích thích các tế bào khác sinh ra.

Hiện nay kỹ thuật IRMA thường được sử dụng để định lượng các loại tumor marker trong nhiều bệnh ung thư. Việc sử dụng các chất chỉ điểm khối u vào mục đích sàng lọc, phát hiện và chẩn đoán bệnh còn hạn chế vì độ nhạy và độ đặc hiệu thấp nhưng lại rất có giá trị trong việc theo dõi diễn biến bệnh, đánh giá hiệu quả điều trị, tiên lượng bệnh cũng như phát hiện sớm di căn và tái phát.

Vai trò của các chất chỉ điểm khối u trong một số bệnh ung thư:

Bảng 5.1: Nồng độ một số hormon và tumor maker ở người Việt nam bình thường (định lượng bằng kĩ thuật RIA và IRMA)

Loại chất	Đơn vị	Giới hạn bình thường
T3 (toàn phần)	nmol/l	1 - 3
T4 (toàn phần)	nmol/l	50 - 150
FT3	pmol/l	3 - 7
FT4	pmol/l	9 - 25
TSH	mU/l	0,25 - 4
PTH	pg/ml	8 - 76
GH	mg/ml	Nam : ≤ 5 Nữ : ≤ 10
ACTH	pg/ml	8 - 76
Osteocalcin	ng/ml	Nam: 22,65 Nữ : 19,4
AFP	ng/ml	< 20
CEA	ng/ml	< 10
CA15-3	U/ml	< 30
CA19-9	U/ml	< 37
CA72-4	U/ml	< 10
PSA	ng/ml	< 10

7.5.1. Ung thư tuyến giáp:

Thyroglobulin (TG) là một glucoprotein của tuyến giáp. Trong ung thư tuyến giáp, TG được coi như một tumor marker về sự tồn tại của mô giáp bình thường hoặc mô giáp bệnh lý (ung thư giáp tái phát và di căn...).

Định lượng TG trong huyết thanh thường được tiến hành cho các bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hoá. Ung thư giáp thể tuỷ và thể không biệt hoá (Medullary and Anaplastic cancer) không tiết TG. Vì vậy không dùng TG để theo dõi, đánh giá sau điều trị đối với 2 loại ung thư này.

Thyrocalcitonin (TCT) phối hợp với các kháng nguyên ung thư phôi thai (ACE) được sử dụng để phát hiện, chẩn đoán và theo dõi các ung thư giáp biệt hoá thể tuỷ.

7.5.2. Ung thư vú:

Không có loại tumor marker nào dùng được trong phát hiện hoặc chẩn đoán sớm ung thư vú. Ngược lại CA - 15 có thể giúp theo dõi sau điều trị và phát hiện tái phát hoặc di căn. Cũng có thể dùng phối hợp với ACE.

7.5.3. Ung thư phế quản:

Hai chất chỉ điểm khối u được đánh giá tốt để tiên lượng và theo dõi đối với phế quản: Neuro Specifique Enolase (NSE) trong ung thư phế quản tế bào nhỏ và Cyfra 21

trong ung thư không phải tế bào nhỏ. Trong thời kỳ đầu của bệnh nên định lượng cả hai loại trên.

7.5.4. Ung thư tiêu hoá:

AFP giúp phát hiện và theo dõi ung thư tế bào gan sau khi bị xơ hoá do siêu vi trùng hoặc do rượu. ACE và CA 19 - 9 lại rất có giá trị trong chẩn đoán ung thư đại - trực tràng. Trong ung thư dạ dày, CA 72 - 4 có giá trị hơn ACE để theo dõi hiệu quả điều trị. Khi chẩn đoán ung thư tuỵ, CA 19 - 9 đạt được độ nhạy 70%.

7.5.5. Ung thư tuyến tiền liệt:

Chất chỉ điểm khối u PSA được dùng với 3 mục đích: giúp chẩn đoán chính xác, đánh giá đáp ứng trong điều trị tiệt căn hay điều trị tạm thời, theo dõi diễn biến bệnh. Nếu nồng độ PSA trong khoảng 4 - 10 ng/ ml, cần định lượng PSA tự do (PSAL) để tránh làm sinh thiết vô ích.

7.5.6. Ung thư sinh dục:

Với ung thư tinh hoàn AFP, HCG và đặc biệt là β tự do HCG có thể giúp chẩn đoán phân biệt về mô bệnh học, xác định hiệu quả điều trị và theo dõi sau điều trị. Ba loại trên cũng được dùng cho ung thư buồng trứng nguồn gốc tế bào mầm. Với ung thư buồng trứng nguồn gốc liên bào nên dùng CA 12 - 5 phối hợp với siêu âm trước phẫu thuật, sau đó theo dõi và đánh giá sau phẫu thuật và hiệu quả của hoá trị liệu.

CÂU HỎI ÔN TẬP

01. Trình bày nguyên lý của phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ RIA ?
02. Trình bày cách xây dựng đồ thị chuẩn của RIA ?
03. Trình bày kháng nguyên đánh dấu trong RIA ?
04. Trình bày kháng thể (kháng huyết thanh) trong RIA ?
05. Trình bày hệ thống tách phần tự do (F) và phần phức hợp (B) trong RIA ?
06. Trình bày nguyên lý của phương pháp đo phóng xạ miễn dịch IRMA ?
07. Trình bày những điểm khác nhau cơ bản giữa phương pháp RIA và IRMA ?
08. Nêu một số ưu, nhược điểm của phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ ?
09. Nêu ứng dụng của phương pháp miễn dịch phóng xạ trong định lượng các hormon liên quan đến một số bệnh tuyến giáp ?
10. Nêu ứng dụng của phương pháp miễn dịch phóng xạ trong định lượng một số chất chỉ điểm khối u (Tumor marker) ?

CHƯƠNG 6:

Y HỌC HẠT NHÂN ĐIỀU TRỊ

MUC TIÊU:

1. *Nắm vững các nguyên tắc chung của xạ trị và cơ sở khoa học của nó.*
2. *Hiểu rõ nguyên lý, chỉ định, chống chỉ định và kỹ thuật tiến hành điều trị các bệnh tuyến giáp bằng ^{131}I, nhất là đối với bệnh cường giáp và ung thư giáp thể biệt hoá.,bệnh đa hồng cầu….*
3. *Biết chỉ định điều trị bằng các dược chất phóng xạ nguồn hở đối với một số bệnh xương khớp , điều trị giảm đau do di căn ung thư vào xương và một số bệnh ung thư khác.*

1. đạI CƯƠNG

Các đồng vị phóng xạ (ĐVPX) đã được ứng dụng rộng rãi đưa lại nhiều lợi ích trong lĩnh vực chẩn đoán, điều trị bệnh và nghiên cứu y sinh học. Hiện nay các ĐVPX nhân tạo giữ vai trò chính trong điều trị ung thư và một số bệnh khác. Với sự phát triển của khoa học vật lý hạt nhân, ngành điều trị học bằng phóng xạ đang mang lại nhiều triển vọng tốt đẹp.

Cơ sở của việc dùng ĐVPX trong điều trị là hiệu ứng sinh vật học của các bức xạ ion hoá trên cơ thể sống. Ngay sau khi Becquerel và Marie Curie – Sklodowka phát hiện ra hiện tượng phóng xạ, người ta đã biết đến tác dụng sinh học của các bức xạ ion hoá đó. Những kiến thức về hiện tượng ion hoá khi tác dụng đối với vật chất, về liều lượng và về hiệu ứng sinh vật học của các loại bức xạ ion hoá không được trình bày trong bài này.

1.1. Lịch sử phát triển và các loại hình điều trị bằng bức xạ ion hoá

Từ đầu thế kỷ XX, sau khi ông bà Pierre và Marie Curie tìm ra Radium, chất phóng xạ thiên nhiên này đã sớm được áp dụng vào điều trị ung thư. Tiếp theo đó, nhiều đồng vị phóng xạ thiên nhiên hoặc nhân tạo dưới dạng nguồn chiếu ngoài như: nguồn ^{60}Co, ^{137}Cs, hoặc áp lên da (applicator) như tấm áp ^{32}P để điều trị các u máu nông … và kim đặt vào các hốc tự nhiên của cơ thể như: kim Ra đặt vào hốc mũi, miệng, âm đạo … Gần đây còn có phương pháp đưa nguồn phóng xạ tới sát vị trí cần chiếu qua một hệ thống ống dẫn. Phương pháp đó được gọi là điều trị áp sát nạp nguồn sau (after loading brachytherapy).

Vào khoảng những năm 40 của thế kỷ XX, ngành vật lý hạt nhân phát triển mạnh, nhiều ĐVPX nhân tạo ra đời, phạm vi ứng dụng phóng xạ trong điều trị mới được mở rộng. Đó là **kỹ thuật y học hạt nhân điều trị** thực hiện bằng phương pháp chiếu trong, đưa hẳn ĐVPX vào trong cơ thể người bệnh bằng đường uống hoặc đường tiêm.

1.2. Nhiệm vụ của điều trị bằng y học hạt nhân

Y học hạt nhân sử dụng tác dụng sinh học của bức xạ ion hoá lên các mầm bệnh, các tổ chức bệnh. Điều đó đã làm cho y học hạt nhân trở thành chuyên khoa lâm sàng, có thể vừa điều trị ngoại trú vừa điều trị nội trú. Có 3 phương thức điều trị bằng bức xạ iôn hoá (Radio therapy) :

- Điều trị chiếu ngoài (Teletherapy): sử dụng các máy chiếu tia X, tia Gamma cứng và cả các máy gia tốc để huỷ diệt các tổ chức bệnh.
- Điều trị áp sát (Brachytherapy): Dùng lưỡi dao Gamma (Gamma Knife) để chữa các bệnh mạch máu trong sọ, ứng dụng để điều trị các tổ chức ngoài da như các u máu

nông dùng tấm áp ^{32}P (applicator). Phương pháp đưa nguồn tới sát vị trí cần chiếu qua một hệ thống ống dẫn còn gọi là phương pháp điều trị áp sát nạp nguồn sau (after loading therapy) để điều trị ung thư trực tràng, ung thư cổ tử cung… Dùng kim Radi đặt vào các hốc tự nhiên của cơ thể.

- Điều trị chiếu trong hay còn gọi là điều trị bằng nguồn hở: nguyên lý của phương pháp được dựa trên định đề Henvesy (1934): Cơ thể sống không có khả năng phân biệt các đồng vị của cùng một nguyên tố. Điều đó có nghĩa là khi đưa vào cơ thể sống các đồng vị của cùng một nguyên tố thì chúng cùng tham gia vào các phản ứng sinh học và cùng chịu chung một số phận chuyển hoá. Vì vậy, khi biết một nguyên tố hoá học hoặc một chất nào đó tham gia vào quá trình chuyển hoá ở một tổ chức hoặc một cơ quan nào đó của cơ thể, có thể dùng ĐVPX của nguyên tố hoá học đó hoặc chất đó đưa vào cơ thể. Thuốc phóng xạ tập trung tại tổ chức bệnh sẽ phát huy tác dụng điều trị, đồng thời qua các thiết bị ghi đo, xạ hình có thể đánh giá được hoạt động chức năng, hình thể, vị trí của tổ chức hoặc cơ quan cần quan tâm. Đó là nhiệm vụ của y học hạt nhân chẩn đoán in vivo.

So với chẩn đoán, việc sử dụng đồng vị phóng xạ trong điều trị còn có nhiều hạn chế. Điều trị là dùng năng lượng các tia để làm thay đổi chức năng hay huỷ diệt một tổ chức bệnh lý nhất định. Liều điều trị phải lớn gấp hàng ngàn, hàng vạn lần so với liều chẩn đoán. Bức xạ ion hoá tác động lên tổ chức đích (target tissue) nhưng đồng thời cũng tác động lên tổ chức lành. Đó chính là một trong những khó khăn trong điều trị bằng bức xạ. Chính vì vậy, trong chẩn đoán không được gây một tác hại nào cho bệnh nhân thì trong điều trị không thể đặt vấn đề rạch ròi như vậy. Trong điều trị bức xạ cũng có thể gây một tổn hại nhất định cho bệnh nhân. Song cần dự đoán trước và hạn chế tối đa tác hại đó. Cái hại đó là nhỏ so với cái lợi lớn mà bất cứ một phương thức điều trị nào khác cũng có thể như vậy: ví dụ như phẫu thuật, hoá chất…

Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp so với các phương pháp điều trị khác thì YHHN là phương pháp điều trị hữu hiệu, nhanh gọn, đơn giản, kinh tế và không gây phiền hà cho người bệnh.

2 . Những yếu tố ảnh hưởng trong điều trị bằng y học hạt nhân

Những kiến thức cơ bản về tác dụng sinh học của bức xạ cho ta biết rằng yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị là tổng liều và suất liều hấp thụ của mô và tế bào từ bức xạ. Liều hấp thụ đó gây nên bởi hiện tượng ion hoá vật chất tại mô và tế bào là chủ yếu. Vì vậy, tất cả những yếu tố ảnh hưởng đến liều hấp thụ đều trực tiếp tác động đến hiệu quả điều trị. Đó là bản chất loại tia, năng lượng tia và thời gian đồng vị phóng xạ còn lưu lại trong mô, tế bào và phân rã cho tới cùng.

2.1. Bản chất của bức xạ

Các chất phóng xạ phát ra tia sóng Gamma (γ), các tia hạt Alpha (α) và Bêta (β). Gần đây, các hạt vi mô khác như Prôton, Nơtron, các ion nặng được gia tốc còn được nghiên cứu để điều trị. Các tia này có khả năng ion hoá không giống nhau tạo ra những liều hấp thụ khác nhau. Hơn thế nữa, cùng một liều như nhau nhưng các tia khác nhau lại gây nên những hiệu ứng sinh học không giống nhau. Bởi vì ngoài số lượng các ion (liều tổng cộng), mật độ ion được tạo ra trong một đơn vị khối lượng hoặc chiều dài vật chất cũng ảnh hưởng đến hiệu ứng sinh học. Trong phóng xạ sinh học, người ta dùng khái niệm trọng số bức xạ hay yếu tố chất lượng tia (qualitive factor: QF) để diễn đạt sự ảnh hưởng đó của bản chất loại tia đến hiệu ứng sinh học.

Từ đó có khái niệm liều tương đương (Equivalent dose). Liều tương đương là tích số của liều hấp thụ với yếu tố chất lượng tia. Trong hệ SI, liều tương đương được tính bằng J/ kg hay còn gọi là Sievert (Sv).

Bức xạ Alpha (α): có tác dụng phá huỷ mạnh, ít được dùng trong lâm sàng. Các loại đvpx nhân tạo thông dụng đều không phát tia Alpha.

Bức xạ Bêta (β): Bản chất là các điện tử (electron) và thường do ĐVPX nhân tạo phát ra. Chúng dễ bị hấp thụ bởi lớp vật chất đi qua nên có quãng chạy ngắn. Trong các mô sinh học chỉ đi được vài milimet. Loại bức xạ này cho hiệu ứng sinh học đáng kể vì có độ ion hoá lớn. Tính chọn lọc về vị trí trong điều trị cao. Có thể nói, điều trị bằng phương pháp chiếu trong chính là điều trị bằng tia Bêta. Đối với ĐVPX vừa phát Bêta, Gamma thì trên 95% hiệu quả điều trị là do tia Bêta.

Bức xạ Gamma (γ): Bản chất giống tia X, có khả năng đâm xuyên lớn nên có ích lợi nhiều trong điều trị bằng phương pháp chiếu ngoài. Khi đưa ĐVPX vào trong cơ thể, vai trò điều trị của tia Gamma không lớn vì độ ion hoá trong mô thấp, tính đặc hiệu về vị trí tác dụng điều trị ít.

2.2. Năng lượng của bức xạ

Đối với mốt số tổ chức nhất định, hiệu ứng sinh vật học của bức xạ tỉ lệ với năng lượng bức xạ được hấp thụ tại tổ chức đó. Nói cách khác, hiệu quả điều trị tỷ lệ với liều bức xạ. Đơn vị để tính liều hấp thụ là Gray (Gy) hoặc rad (radiation absorbed dose). 1 Gy = 100 rad. 1 Gy là liều bức xạ gây mức hấp thụ năng lượng 1 Jul trong 1 kg vật chất mà nó truyền qua.

2.3. Sự chuyển hoá của đồng vị phóng xạ trong cơ thể

Nếu đưa vào cơ thể dung dịch keo vàng phóng xạ (^{198}Au) hoặc keo phosphat crom ($Cr^{32}PO_4$) bằng đường tiêm, các chất này sẽ được giữ lại chủ yếu ở tổ chức liên võng nội mạc trong gan, lách, tuỷ xương, phổi và gây hiệu ứng sinh học tại các tổ chức này. Trái lại, các chất dưới dạng dung dịch hoà tan, sau khi tiêm vào máu được phân bố đồng đều trong cơ thể, trừ một số chất được tập trung chọn lọc tại cơ quan đặc hiệu (thí dụ $Na^{131}I$ dạng dung dịch, ^{131}I được bắt giữ ở tuyến giáp).

2.4. Thời gian bán rã hiệu dụng

ĐVPX được đưa vào cơ thể một mặt chịu quá trình phân rã vật lý (T_p), một mặt bị chuyển hoá. Do vậy, dưới tác dụng của các chức năng sinh lý và thay đổi bệnh lý, do bản chất và cấu trúc của các chất phóng xạ, có những chất được bài xuất nhanh ra khỏi cơ thể bằng đường thận, đường mật, mồ hôi, tuyến sữa, hơi thở … Có những chất được giữ lâu trong cơ thể, tại các tổ chức, cơ quan đặc hiệu. Ví dụ Stronti ở lâu trong xương, các chất keo phóng xạ bị giữ lại lâu ở các tổ chức liên võng nội mô. Do đó, liều hấp thụ tại mô và tế bào phụ thuộc vào thời gian bán rã hiệu dụng (T_{ef}) của một ĐVPX khi đưa vào cơ thể tức là cả thời gian bán rã vật lý (T_p) và thời gian bán thải sinh học của dược chất phóng xạ (T_b).

Thời gian bán rã hiệu dụng (T_{ef}) là khoảng thời gian qua đó hoạt tính của một ĐVPX giảm đi một nửa vừa do bán thải sinh học (T_b), vừa do bán rã vật lý (T_p). T_{ef} càng ngắn thì hiệu quả điều trị càng ít vì liều hấp thụ giảm. T_{ef} có thể xác định bằng các phép đo hoạt độ phóng xạ ở toàn cơ thể hoặc chỉ ở mô, cơ quan đích.

2.5. Đặc điểm của tế bào mô và cơ thể bệnh nhân

Mục đích của việc điều trị bệnh bằng bức xạ là kìm hãm hoạt động hoặc tiêu diệt tế bào bệnh. Vì vậy, yếu tố rất quan trọng là phản ứng của tế bào với tác dụng của bức xạ ion hoá. Trước hết, đó là độ nhạy cảm phóng xạ tế bào bệnh. Độ nhạy cảm phóng

xạ tuỳ thuộc vào loại tế bào, vào giai đoạn sinh trưởng và mức độ biệt hoá và hoàn chỉnh cấu trúc của nó. Vì vậy, liều lượng cần thiết cho điều trị tuỳ thuộc loại tế bào và mô bị bệnh. Người ta thường phối hợp thêm các thuốc tăng độ nhạy cảm phóng xạ cho tế bào. Độ nhạy cảm phóng xạ tế bào là một yếu tố quan trọng mà cho đến nay mặc dầu có nhiều giả thuyết giải thích cơ chế hấp thụ năng lượng, truyền năng lượng từ tia cũng như cơ chế diệt tế bào, chúng ta chưa có biện pháp để đánh giá được độ nhạy cảm phóng xạ này trước khi quyết định liều. Những điều kiện của môi trường xung quanh tế bào như khối lượng mô tế bào, nồng độ oxy, chất dinh dưỡng, nhiệt độ… ảnh hưởng rất lớn đến kết quả điều trị. Từ đó xuất hiện nhiều cải tiến kỹ thuật trong xạ trị.

Cơ thể là một khối thống nhất. Cho nên tình trạng sức khoẻ chung của toàn thân, của tuần hoàn và dinh dưỡng cũng ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Cơ thể điều hoà tác hại của bức xạ đối với mô và tế bào lành, tạo quá trình hồi phục sau khi bị tổn thương và gián tiếp tác động đến tế bào và mô bệnh.

3. An toàn phóng xạ trong điều trị bằng y học hạt nhân

Phần này được trình bày kỹ trong chương Vệ sinh an toàn phóng xạ, ở đây xin đề cập và nhấn mạnh thêm 3 điểm cần thiết.

3.1. An toàn cho bệnh nhân

Bệnh nhân cần được chẩn đoán xác định đúng bệnh, chỉ định điều trị đúng bằng DCPX thích hợp và được nhận đúng liều.

3.2. An toàn cho nhân viên

Cần chú ý tránh nguy cơ nhiễm xạ nhỏ nhưng thường xuyên. Phải tuân thủ các nguyên tắc làm việc với ĐVPX nguồn hở. Trang bị phòng hộ lao động đầy đủ: găng tay, khẩu trang, thao tác trong Box. Chú ý tận giảm liều chiếu theo 3 cách: Khoảng cách, màn chắn, thời gian tiếp xúc. Ngoài ra còn phải tuyệt đối tránh nhiễm xạ vào trong cơ thể. Cần mang liều lượng kế cá nhân thường xuyên trong khi làm việc và kiểm tra sức khoẻ định kỳ.

3.3. An toàn cho môi trường

Điều đáng chú ý ở đây là tránh đổ vỡ, dây bẩn và thất thoát chất phóng xạ ra ngoài môi trường. Bảo quản, xử lý đúng các chất thải phóng xạ từ lau rửa dụng cụ, chất nôn, chất thải (phân, nước tiểu) của bệnh nhân theo quy chế cụ thể về an toàn phóng xạ. Cần lưu ý đến vấn đề cách ly bệnh nhân trong thời gian thích hợp để đảm bảo an toàn phóng xạ cho người khác và cho môi trường. Bệnh nhân sau khi nhận liều điều trị cần được nằm trong buồng riêng, có che chắn bằng vật liệu thích hợp tùy thuộc liều lượng. Cần hạn chế sự tiếp xúc giữa các bệnh nhân, hạn chế sự thăm hỏi.

4. Một số kỹ thuật điều trị cụ thể

4.1. Điều trị chiếu ngoài (Teletherapy)

Thuật ngữ điều trị chiếu ngoài để chỉ phương pháp điều trị bằng các tia X, tia Gamma phát ra từ một nguồn phóng xạ đặt cách cơ thể một quãng không gian nhất định. Phương pháp này đã được áp dụng từ lâu nhưng không phải với tia Gamma mà với các bóng quang tuyến X. Người ta đã biết chắc chắn rằng các tia X có năng lượng càng lớn, khả năng đâm xuyên càng sâu sẽ tạo nên được liều hấp thụ càng cao và chùm tia càng thuần nhất ở các tổ chức nằm sâu và ít gây các thương tổn không cần thiết ở các tổ chức nông. Vì vậy, các bóng quang tuyến X chạy với điện thế ngày càng cao được sản xuất (200 ÷ 500 kV), kỹ thuật chiếu, lọc được cải tiến. Tuy vậy, các khó khăn kỹ thuật không cho phép đạt được quang tuyến X mạnh theo ý muốn trong điều trị. Vì vậy loài người muốn tìm các khả năng mới, mạnh mẽ hơn để chống trả với bệnh

tật. Năm 1951, khi chất đồng vị phóng xạ nhân tạo Coban – 60 (^{60}Co) được sản xuất và để điều trị thay thế Ra thiên nhiên. ^{60}Co ngoài chu kỳ bán rã ngắn hơn Ra, có đủ các ưu điểm của Ra nhưng rẻ hơn rất nhiều (2500 ÷ 3000 lần). Chu kỳ bán rã của ^{60}Co là 5,3 năm và nó phát ra tia Bêta năng lượng 0,31 MeV và 2 tia Gamma có năng lượng 1,17 và 1,33 MeV.

Nhìn chung, chùm tia Gamma phát ra từ nguồn ^{60}Co tương đương với chùm quang tuyến X phát ra từ các bóng có điện thế đến 30 ÷ 350 kV. So với quang tuyến X, tia Gamma có năng lượng lớn hơn lại dễ xác định liều lượng hấp thụ hơn, sử dụng dễ hơn và giá thành điều trị rẻ hơn. Như vậy, ^{60}Co đã mang lại một bước tiến mới trong điều trị so với quang tuyến X và Ra thiên nhiên. Tuy vậy, ^{60}Co có chu kỳ bán rã không dài, cho nên cứ vài năm một lần lại phải bổ sung nguồn chiếu hoặc hiệu chỉnh bảng tính liều lượng. Vì vậy, về sau chất ĐVPX mới ^{137}Cs được dùng làm nguồn chiếu trong điều trị nguồn xa để thay thế Ra và Co. ^{137}Cs là kim loại kiềm được điều chế dưới dạng hợp chất Clorua (CsCl) và Sulphat (Cs_2SO_4). ở Liên Xô trước đây ^{137}Cs được sản xuất tới mấy triệu Curie (Ci)/năm . ^{137}Cs phát ra 2 loại tia beta có năng lượng 1,17 MeV và 0,51 MeV để phân rã thành 2 đồng vị phóng xạ mới: ^{137}Ba (8%) và ^{137m}Ba (92%). Bari – 137m là ĐVPX phát ra tia gamma có năng lượng 0,662 MeV. Chu kỳ bán rã của ^{137}Cs là 30 năm và của ^{137m}Ba là 2,6 phút. Như vậy, ^{137}Cs có chu kỳ bán rã dài hơn nhiều ^{60}Co nhưng năng lượng gamma yếu hơn. ^{137}Cs được sản xuất thành các nguồn chiếu có hoạt tính riêng đến 1000 Ci/ cm^3. Hiện nay trong điều trị có những nguồn Cs -137 có hoạt lượng tới 2000 Ci và kích thước nguồn chỉ khoảng 1,5 x 3,5 cm đã được dùng tới. Đó là những nguồn điều trị lớn dùng trong điều trị nguồn xa mà không bao giờ có thể mơ ước tới được bằng Ra.

Nguồn điều trị Co hoặc Cs có hoạt tính hàng nghìn Ci như vậy bao giờ cũng được đặt trong những trang bị đặc biệt. Máy chiếu ^{60}Co và ^{137}Cs cần được đặt trong những căn buồng rộng có cấu trúc tường, cửa đặc biệt để tăng cường an toàn phóng xạ và ngăn ngừa mọi biến cố. ở các nước tiên tiến, quá trình theo dõi và điều trị bằng nguồn Co và Cs phóng xạ lớn được tiến hành bằng vô tuyến truyền hình. ở nước ta đã từ lâu sử dụng điều trị nguồn xa và áp sát bằng ^{60}Co.

ứng dụng các máy gia tốc hạt (Accelerators) vào điều trị:

Đây là kỹ thuật điều trị chiếu ngoài hiện đại nhất ở nước ta hiện nay. Sau khi tìm ra phương pháp điều trị bằng các tia γ có năng lượng lớn hơn tia X, người ta vẫn chưa thoả mãn. Các hạt có năng lượng lớn thu được từ các máy gia tốc đã được bước đầu ứng dụng vào điều trị. Có thể sử dụng các chùm điện tử đuợc gia tốc hoặc bức xạ hãm phát ra từ máy gia tốc để điều trị. Nếu một hạt mang điện được làm tăng tốc độ, năng lượng của nó cũng tăng lên có khi đến hàng triệu MeV. Quá trình tăng tốc độ các hạt có thể xảy ra nhờ sự thay đổi của từ trường hoặc điện trường. Do được gia tốc nhiều nên bức xạ hãm ở đây có năng lượng (khả năng đâm xuyên) lớn hơn tia X phát ra từ máy quang tuyến. Các hạt proton, đơtron, hạt α, β … được gia tốc có một năng lượng rất lớn. Khi lao vào vật chất, nó gây ra các hiện tượng như phát ra quang tuyến X, đánh vỡ hạt nhân nguyên tử, ion hoá và phá huỷ tế bào…

Tuy đây không phải là ĐVPX nhưng cũng là những bức xạ ion hoá và liên quan nhiều với việc điều trị bằng phóng xạ. Trước hết người ta dựa vào khả năng diệt bào để điều trị ung thư và diệt các tế bào gây bệnh khác, đồng thời dùng nó để sản xuất tại cơ sở làm việc hoặc ngay tại tổ chức bệnh các ĐVPX ngắn ngày.

Hơn 10 năm nay, các máy gia tốc hạt cùng với phương pháp điều trị bằng ^{60}Co và ^{137}Cs đã trở thành một mô hình điều trị hiện đại ở nhiều nước tiên tiến trên thế giới.

ở nước ta, do hoàn cảnh chung nên gần đây mới có điều kiện để áp dụng máy gia tốc vào thực hành y học. Các máy gia tốc được dùng nhiều nhất trong lâm sàng hiện nay là máy gia tốc tĩnh điện Van de Graff, Cockroft – Walton, máy gia tốc vòng (Cyclotron) và nhất là máy gia tốc điện tử (Betatron).

Nhiều công trình của Pollard, Yale, Warshaw, Oldfield đã chứng tỏ khả năng diệt bào rất cao của proton, đơtron… từ Synchocyclotron. Đến nay việc áp dụng các hạt lớn hơn như ion Cacbon được gia tốc mạnh, có năng lượng lớn để điều trị đang được nghiên cứu và ứng dụng vì khả năng diệt bào rất mạnh của chúng. Hiện nay do cấu trúc cồng kềnh, kỹ thuật đòi hỏi chính xác cao và nhất là giá thành đắt, việc điều trị bằng các máy gia tốc chưa được rộng khắp. Tuy vậy, nó đã mang lại nhiều kết quả khích lệ ở nhiều nước tiên tiến trên thế giới.Việc điều trị bằng ^{60}Co và máy gia tốc là chuyên khoa của các nhà quang tuyến trị liệu. Vì vậy, ở đây chúng tôi không đề cập vấn đề cấu trúc máy, kỹ thuật sử dụng, phương pháp tính liều và thực hành y học của phương pháp điều trị nguồn xa.

4.2. Điều trị áp sát (Brachytherapy)

Chaoul xếp loại điều trị áp sát tất cả các phương pháp dùng ĐVPX để điều trị mà nguồn chiếu tiếp xúc trực tiếp với tổ chức bệnh lý kể cả phương pháp dùng các tia X mềm để điều trị bệnh ngoài da, phương pháp đưa các chất phóng xạ vào hốc thiên nhiên trong cơ thể, tiêm vào các khoang cơ thể, các nhu mô bệnh lý... Tuy vậy, quan niệm chung tại hội nghị của International Atomic Energy Commission họp ở Vienna năm 1967 thống nhất rằng điều trị áp sát (nguồn gần) là phương pháp dùng các nguồn phát xạ Gamma nhỏ, bọc kín đến gần hoặc vào tận các khoang, tổ chức bệnh lý trong cơ thể để điều trị. Như vậy, hầu như không còn một khoảng cách rõ rệt giữa điều trị nguồn chiếu và tổ chức cần điều trị như trong điều trị nguồn xa.

Xuất phát điểm của phương pháp điều trị nguồn gần là đưa được liều điều trị vào các tổ chức bệnh lý cao và không gây hại cho các tổ chức lành ở nông nằm trên đường chiếu như phương pháp điều trị nguồn xa. Đầu tiên, người ta dùng các kim Ra có bọc lớp Platin mỏng để lọc các tia α và β đặt vào các hốc thiên nhiên trong cơ thể để điều trị ung thư cổ tử cung, ung thư lưỡi, da. Tuy vậy, cần phải chú ý đặt các kim sao cho liều hấp thụ đến cả khối ung thư được đồng đều. Phương pháp này đã mang lại một số kết quả vì tổ chức bệnh được chiếu một liều Gamma liên tục và trực tiếp, các tia Gamma đó không cần phải vượt qua những tổ chức lành khác trước khi vào đến tổ chức bệnh. Về sau, ^{60}Co cũng được sản xuất thành kim, hạt, chỉ... để phục vụ cho điều trị nguồn gần. Như vậy, ^{60}Co cũng được thay thế Ra trong điều trị nguồn gần vì rẻ tiền và dễ kiếm. Các hạt ^{90}Y hình trụ có đường kính 1,3mm và chiều dài 4mm được đưa vào tận hạ não bằng phương pháp chọc dò đặc biệt. Ulrich K. Henschke cũng đã thu được kết quả tốt đẹp bằng phương pháp điều trị nguồn gần với Yridi - 192 và ^{125}I bọc bằng Titan.

Ngoài ra các tia phóng xạ cũng còn được sử dụng để điều trị các thương tổn bề mặt da, niêm mạc... Thực ra, để điều trị các thương tổn bề mặt các năng lượng β hoặc γ đều được sử dụng. Năm 1946, Low - Beer đã dùng giấy thấm dung dịch phóng xạ Natri Phosphat (^{32}P) đặt lên cái áp để điều trị ung thư tế bào đáy của da (Superficial Basal Carcinoma), bệnh đa sừng hoá ở da (Hyperkeratosis), u mạch máu (Cavernous Hemangiomata). Nhiều tác giả khác cũng đã dùng các chất phóng xạ ^{90}Sr, ^{90}Y đặt lên cái áp bằng chất dẻo để điều trị các bệnh nấm (Multiple Squamous Carcinomata), u mạch nông (Superficial Angiomata)... Peresleghin I.A. điều trị có kết quả tốt ở 88% trong số 1396 bệnh nhi bị bệnh u mao mạch (Capillary Angiomata) với tổng liều 2000

÷ 3000 rad theo phương pháp dùng cái áp. Với các tia β tương đối cứng của ^{90}Y và ^{90}Sr, người ta có thể đặt nguồn cách thương tổn ở da 30 ÷ 40mm để chiếu và người ta gọi đó là phương pháp điều trị nguồn beta xa (Beta Ray Teletherapy).

Từ năm 1950, Friedell, Thomas và Krohmer đã dùng cái áp bằng ^{90}Sr (Strontium - 90 Applicator) phát ra β để điều trị trong nhãn khoa. ^{90}Sr có chu kỳ bán rã 25 năm và 2 loại tia β 0,6 MeV và 2,2 MeV, cần lọc bỏ tia β mềm. Cái áp bằng ^{90}Sr được dùng để điều trị các thương tổn và các khối u nông, nhỏ ở giác mạc như u gai (Papilloma), Intraepithelial Epitheliomata, Hemangiomata, mộng thịt và màng máu ở giác mạc...

Các DCPX còn được sản xuất thành dạng cái áp, dùng trong tai mũi họng, thần kinh... Fruin cho chất phóng xạ Rutheni - Rhodi - 106 phát ra tia β vào các quả cầu nhỏ và đưa vào dạ dày, gây nên những liều hấp thụ cao ở niêm mạc dạ dày để điều trị các ổ loét và ung thư dạ dày. Simon dùng các cầu bọc có chứa dung dịch ^{32}P liều thấp để làm giảm khả năng tiết xuất axit của niêm mạc dạ dày. Người ta còn dùng cái áp tử cung (Intrauterine Applicator) bằng ^{90}Sr để điều trị chứng xuất huyết trong tử cung nặng không cầm được. Vì vậy, người ta còn gọi đó là phương pháp nạo bằng phóng xạ (Radiation Curettage). Với liều dùng từ 7000 ÷ 10000 r có thể thu được kết quả và không gây hại cho buồng trứng. Để điều trị ung thư niêm mạc bàng quang, Hodt đã đưa các hạt vàng phóng xạ (^{198}Au) vào trong lòng bàng quang. Hạt vàng được sản xuất thành những viên đạn nhỏ hình trụ dài 2,5mm, đường kính 0,8mm, được bọc bằng một lớp Platin dày 0,15mm để lọc tia β. Cũng dựa trên nguyên lý đó, Wallace dùng Tantan - 182 phóng xạ bọc bằng Platin để điều trị ung thư niêm mạc bàng quang. Tantan - 182 có chu kỳ bán rã $T_{1/2}$ là 115 ngày và các tia Gamma năng lượng 0,066 ÷ 1,29 MeV.

Như vậy, phương pháp điều trị nguồn gần và sử dụng các tia β hoặc γ để điều trị các thương tổn bề mặt da, niêm mạc, các phủ tạng đã đưa một liều hấp thụ lớn vào tận tổ chức bệnh. Liều hấp thụ đó hầu như chỉ tập trung vào khối lượng bé nhỏ bị bệnh. Cùng với các phương pháp sử dụng phóng xạ khác, nó cung cấp cho người thầy thuốc phóng xạ y học thêm một phương tiện để chọn lựa tuỳ từng trường hợp bệnh lý cần điều trị .

4.3. Điều trị chiếu trong (Đây là nội dung chính của YHHN điều trị)

A. Điều trị một số bệnh tuyến giáp bằng thuốc phóng xạ ^{131}I

a) Bệnh lý của tuyến giáp rất đa dạng và phức tạp có thể chia thành các nhóm sau:

- Viêm tuyến giáp (do tự miễn, do vi khuẩn, do ký sinh trùng ….).
- Suy tuyến giáp
- Bướu tuyến giáp đơn thuần (bướu cổ đơn thuần).
- Bướu tuyến giáp độc, lan toả (bệnh Basedow).
- Bướu nhân tuyến giáp các loại.
- Ung thư tuyến giáp.

Trong thực tế lâm sàng để điều trị một bệnh của tuyến giáp có thể có nhiều phương pháp khác nhau. Tuỳ theo bệnh, tình trạng bệnh nhân, điều kiện có thể và kinh nghiệm của thầy thuốc mà lựa chọn phương thức điều trị thích hợp.

b) Iốt phóng xạ ^{131}I có thể sử dụng để điều trị một số bệnh tuyến giáp sau đây:

- Bướu giáp độc lan toả
- Bướu nhân độc tuyến giáp
- Ung thư tuyến giáp biệt hoá.
- Điều trị giảm thể tích bướu tuyến giáp đơn thuần
- Điều trị loại bỏ tuyến giáp ở những bệnh nhân suy tim mất bù.

Đây là các kỹ thuật điều trị chiếu trong bằng đồng vị phóng xạ nguồn hở ^{131}I.

c) Iốt phóng xạ ^{131}I:

Là đồng vị phóng xạ của Iốt thường (không phóng xạ) ^{127}I. ^{131}I được sản xuất từ lò phản ứng hạt nhân (Reactor) bằng cách dùng dòng nơtron bắn phá hạt nhân nguyên tử Te, theo phản ứng : $^{130}Te\ (n, \gamma)\ ^{131}I$.

^{131}I có thời gian bán rã vật lý $T_{1/2}$ = 8,04 ngày, đồng vị phóng xạ phát tia với mức năng lượng chủ yếu (80%) là 360 KeV và tia β với mức năng lượng chủ yếu (87%) là 0,61MeV. Tia của ^{131}I có quãng chạy trong tổ chức lớn thường dùng cho ghi đo chẩn đoán, tia β có quãng chạy trong mô mềm (tổ chức tuyến giáp) một vài mm chính là phần đem lại hiệu quả điều trị.

Dạng DCPX sử dụng là Sodium Iodide dung dịch uống hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc đóng thành capsule có hoạt độ phóng xạ theo yêu cầu.

Kỹ thuật điều trị các bệnh tuyến giáp nói trên bằng ^{131}I đều có chung một nguyên lý là dựa trên cơ sở của định đề Hevesy. Iốt là một trong những nguyên liệu để tuyến giáp tổng hợp nên hormon giáp. Iốt có trong thức ăn và nước uống sẽ được hấp thu vào máu rồi tập trung phần lớn vào tuyến giáp. Như vậy khi ta cho bệnh nhân dùng một liều Iốt phóng xạ I-131 bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, I-131 vào máu sẽ được tế bào tuyến giáp hấp thu một cách tự nhiên theo cơ chế hoàn toàn sinh lý như hoạt động chức năng của tuyến giáp. Khi đó hoạt độ I-131 trong tổ chức tuyến giáp cao gấp hàng ngàn lần so với tổ chức khác trong cơ thể, sẽ phát huy hiệu ứng sinh học của bức xạ chủ yếu là bức xạ β huỷ diệt, giảm sinh tế bào tuyến, xơ hoá mạch máu trong tổ chức, tạo nên hiệu quả điều trị như mong muốn.

Tuy nhiên trong thực hành khi dùng ^{131}I để điều trị, với mỗi loại bệnh tuyến giáp lại có phương thức tiến hành riêng như phần trình bày dưới đây.

A.1. Điều trị bệnh bướu giáp độc lan toả (bệnh Basedow) bằng ^{131}I

Bệnh bướu giáp độc lan toả là tình trạng bệnh lý biểu hiện bằng sự tăng sinh, phì đại lan toả tổ chức tuyến, cường chức năng, chế tiết nhiều hormon quá mức bình thường gây ra tình trạng nhiễm độc hormon tuyến giáp.

a) Mục đích điều trị bệnh Basedow bằng ^{131}I

Làm cho bướu tuyến giáp nhỏ lại, đưa chức năng tuyến giáp từ cường năng về bình thường (bình giáp).

b) Cơ chế tác dụng của ^{131}I

Dưới tác dụng ion hoá của tia β tế bào bướu tuyến bị huỷ hoại hoặc tổn thương giảm sinh, chết dần, các mạch máu nhỏ trong tuyến bị xơ hoá, dẫn đến giảm tưới máu cho nhu mô tuyến hậu quả là bướu tuyến nhỏ lại, giảm chức năng.

c) Chỉ định và chống chỉ định

* *Chỉ định:*

- Bệnh nhân có chẩn đoán xác định là Basedow có thể đã qua 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 sinh tuỷ …
- Bệnh nhân có chẩn đoán xác định là Basedow mà không điều trị phẫu thuật được hoặc tái phát sau phẫu thuật.
- Bệnh nhân có chẩn đoán xác định là Basedow chưa điều trị gì, chọn điều trị ^{131}I ngay từ đầu.
- Bệnh nhân phải có độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp đủ cao: Độ tập trung ^{131}I sau 24 giờ: $T_{24} > 50\%$: Điều trị tốt; T_{24} từ 30 đến 50%: Có thể điều trị được; $T_{24} < 30\%$: Phải cho liều cao, hiệu quả kém nên chưa điều trị.

- Bướu tuyến giáp không quá to, nếu bướu quá to gây nuốt nghẹn, sặc, khó thở thì nên chỉ định điều trị phẫu thuật để giải phóng trước.
- Tuổi bệnh nhân: Trước đây do chưa hiểu biết đầy đủ, ngại tác hại của bức xạ nên chỉ điều trị cho các bệnh nhân ngoài độ tuổi sinh đẻ, nay chỉ định rộng rãi hơn. Gần đây chỉ định điều trị cho cả các bệnh nhân tuổi thanh, thiếu niên nếu không thể áp dụng biện pháp điều trị nào khác.

* *Chống chỉ định:*

- Phụ nữ có thai: Vì ^{131}I qua rau thai sẽ tập trung vào tuyến giáp thai nhi gây tổn thương.
- Phụ nữ đang cho con bú: Vì ^{131}I cũng được bài tiết qua sữa, trẻ bú sữa sẽ bị hậu quả xấu. Nếu trường hợp bệnh nặng cần phải điều trị bằng ^{131}I thì buộc phải cai sữa cho con trước khi điều trị.
- Bệnh nhân có tình trạng nhiễm độc nặng, có nguy cơ xảy ra cơn bão giáp *(thyroid storm),* phải điều trị chuẩn bị nội khoa trước, khi tình trạng bệnh nhân ổn định mới điều trị bằng I-131.
- Nếu bệnh nhân đang dùng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp thì phải ngừng thuốc trước 1 ÷ 2 tuần. Nếu bệnh nhân đã - đang dùng các thuốc, chế phẩm có Iốt thì phải ngừng tối thiểu 1 tháng để độ tập trung Iốt ở tuyến giáp tăng cao, điều trị mới hiệu quả.

d) Các bước tiến hành

* *Chuẩn bị bệnh nhân:*

- Bệnh nhân được giải thích về tình hình bệnh tật và các mặt lợi hại của việc dùng thuốc phóng xạ ^{131}I để điều trị bệnh. Người bệnh làm giấy cam kết tự nguyện điều trị bệnh bằng thuốc phóng xạ.
- Bệnh nhân được hướng dẫn thực hiện các quy định về vệ sinh, an toàn phóng xạ khi điều trị bằng ^{131}I.
- Điều trị nâng cao thể trạng, và các triệu chứng: tim mạch, rối loạn tiêu hoá, thần kinh trước khi uống thuốc phóng xạ.

* *Tính liều điều trị:*

Liều ^{131}I điều trị thay đổi tuỳ thuộc: trọng lượng bướu (xác định bằng siêu âm, xạ hình, CT hoặc sờ nắn bằng tay); mức độ cường năng (dựa vào nồng độ hormon, triệu chứng lâm sàng); độ tập trung ^{131}I tuyến giáp; độ nhạy cảm phóng xạ của tế bào tuyến giáp ở mỗi bệnh nhân. Cần phải cân nhắc kỹ lưỡng các yếu tố trên để chỉ định cho bệnh nhân một liều điều trị tối ưu. Có các cách tính liều hiện được áp dụng như sau:

- Phương pháp cho liều cố định:

Người thầy thuốc YHHN cân nhắc các yếu tố nêu trên rồi cho bệnh nhân liều ^{131}I theo kinh nghiệm. Liều trung bình cho một bệnh nhân cường giáp mức độ vừa, bướu độ II là khoảng 6 mCi. Nếu bướu to, độ tập trung thấp thì tăng liều; nếu bướu nhỏ, cường năng nặng độ tập trung cao thì giảm liều, hệ số điều chỉnh là thêm hoặc bớt 1 ÷ 3 mCi.

- Phương pháp chỉ định liều theo liều hấp thụ bức xạ tại tuyến giáp:

Qua các nghiên cứu thấy rằng, để đạt được hiệu quả điều trị bệnh Basedow thì liều cho phải đạt được mức hấp thụ tại tuyến giáp khoảng từ 6.000 ÷ 10.000 rad với liều hấp thụ thấp 4.000 ÷ 5.000 rad thì tỷ lệ nhược giáp thấp, với liều hấp thụ cao 7.500 ÷ 11.000 rad thì tỷ lệ nhược giáp cao hơn song hiệu quả điều trị nhanh hơn. Quimby-Marinelli đề xuất công thức tính liều như sau:

$$D = \frac{L.m}{90.T_{24}} x100$$

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:

Phương pháp này dựa trên các chỉ số của trọng lượng bướu, độ tập trung ^{131}I tại tuyến sau 2giờ, liều chỉ định cho 1 gam tuyến. Công thức tính liều điều trị được Rubenfeld đề xuất:

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

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

Đây là phương pháp tính liều nhanh, dễ áp dụng, đáp ứng được yêu cầu cụ thể cho mỗi bệnh nhân, được áp dụng nhiều hiện nay.

Bệnh nhân nhận liều bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, xa bữa ăn để tăng độ hấp thu ^{131}I vào tuyến giáp.

e) Hiệu quả điều trị bệnh Basedow bằng ^{131}I

Trên lâm sàng hiệu quả điều trị thường bắt đầu thể hiện từ 2 đến 4 tuần sau khi bệnh nhân nhận liều điều trị. Hiệu quả đạt tối đa sau 8 đến 10 tuần, bởi vậy nên đánh giá kết quả điều trị sau 3 tháng. Hiệu quả điều trị được đánh giá dựa trên các chỉ tiêu về triệu chứng cơ năng, thực thể, tình trạng bướu tuyến giáp và các xét nghiệm siêu âm, xạ hình để đánh giá kích thước, cấu trúc, trọng lượng tuyến giáp và các xét nghiệm định lượng hormon T_3, T_4 và TSH để đánh giá tình trạng chức năng tuyến giáp sau điều trị. Tùy theo mức độ đáp ứng điều trị, 3 khả năng sau đây có thể xảy ra :

- 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.
- Bệnh nhân bị nhược giáp: Cần bổ sung hormon tuyến giáp thay thế.
- Bệnh nhân vẫn còn tình trạng cường giáp: Nếu bướu còn to, mức độ cường năng vừa hoặc nặng: cho liều bổ sung lần 2. Trường hợp bướu đã nhỏ nhiều, mức độ cường năng còn nhưng nhẹ cần phải cân nhắc theo dõi thêm. Nếu cần thiết cho liều ^{131}I lần 2 sau 6 tháng.

f) Các biến chứng điều trị bệnh Basedow bằng ^{131}I

** Biến chứng sớm:*

- Viêm tuyến giáp do bức xạ: 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, corticoid, an thần, chườm lạnh vùng bướu giáp bị sưng.
- Cơn bão giáp kịch phát: Nguyên nhân là do tác dụng của tia bức xạ phá huỷ các tế bào, nang tuyến giải phóng ào ạt vào máu một lượng lớn hormon tuyến giáp. Thường xảy ra sau khi nhận liều điều trị 48 ÷ 72 giờ, ở những bệnh nhân bướu mạch, vốn ở tình trạng cường năng giáp nặng. Bệnh nhân thấy buồn nôn, kích thích, nhức đầu, khó ngủ, sốt, tim nhanh, nhịp tim có thể lên đến 140 – 160 lần/phút. Nếu không xử trí kịp

thời bệnh nhân 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 bệnh nhân có những dấu hiệu đầu tiên.

* *Biến chứng muộn:*

- Nhược giáp là biến chứng hay gặp nhất, tỉ lệ thay đổi tuỳ liều ^{131}I đã sử dụng, mức độ nhạy cảm phóng xạ của người bệnh và thường tăng dần theo thời gian. Liều càng cao, tỷ lệ nhược giáp càng nhiều. Thời gian theo dõi càng dài tỉ lệ nhược giáp càng tăng, tuy nhiên biến chứng này có thể giải quyết một cách đơn giản bằng cách cho bệnh nhân dùng chế phẩm hormon Thyroxine (Levothyrox) 2 - 4 microgam/ kg/ ngày là đủ thay thế.
- Các rối loạn di truyền, sinh ung thư do bức xạ: cho đến hiện nay sau hơn 50 năm sử dụng ^{131}I điều trị cho hàng ngàn bệnh nhân theo tổng kết của WHO cũng như tổng kết qua 20 năm điều trị tại bệnh viện Bạch Mai chưa có trường hợp nào được ghi nhận.

Điều trị Basedow bằng ^{131}I là phương pháp điều trị an toàn, kinh tế, dễ thực hiện và rất hiệu quả, cần được phổ biến và áp dụng rộng rãi đúng như tổng kết và khuyến cáo của Uỷ ban năng lượng nguyên tử quốc tế IAEA và của Tổ chức y tế thế giới WHO.

A.2. Điều trị bướu nhân độc tuyến giáp bằng ^{131}I

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 tuyến giáp nhiễm độc (toxic nodular goiter), nhân ung thư tuyến giáp (malignant thyroid nodule).

Bướu có thể là đơn nhân (single nodular goiter) cũng có thể là nhiều nhân (multi nodular goiter). Nhân có khi là thể đặc (solid) cũng có thể là nhân lỏng dạng nang (cyst).

Bài này chỉ đề cập đến một loại là bướu nhân tuyến giáp nhiễm độc (toxic nodular goiter). Trên lâm sàng bướu nhân tuyến giáp nhiễm độc có thể là đơn nhân (Single toxic nodular goiter) cũng có thể là đa nhân (multiple toxic nodular goiter). Với bệnh cảnh lâm sàng là người bệnh có bướu nhân tuyến giáp và có tình trạng nhiễm độc hormon tuyến giáp.

Điều trị bướu nhân tuyến giáp nhiễm độc bằng ^{131}I

a) Mục đích điều trị

Mục đích điều trị bướu nhân tuyến giáp nhiễm độc bằng ^{131}I là nhằm đưa chức năng tuyến giáp trở về bình thường, nhân cường năng mất đi hoặc nhỏ lại.

b) Cơ chế tác dụng

Bệnh nhân dùng một liều ^{131}I bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, ^{131}I vào máu sẽ được tập trung tương đối đặc hiệu vào nhân cường năng của tuyến giáp và tia β do ^{131}I phát ra với quãng chạy trong tổ chức 1 ÷ 2 mm sẽ phát huy tác dụng tại chỗ mà ít ảnh hưởng đến nhu mô tuyến lành xung quanh. Các tế bào ưu năng của nhân sẽ bị phá huỷ, bị tổn thương cấu trúc do tia bức xạ dẫn đến 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.

c) Chỉ định và chống chỉ định

* *Chỉ định:*

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

- Nếu có làm nghiệm pháp kích thích TSH để chẩn đoán thì chỉ tiến hành điều trị sau đó một tuần để ^{131}I không tập trung vào tổ chức giáp bình thường, tránh gây nhược giáp.
- Nếu phần tuyến giáp ngoài nhân trên xạ hình không hoàn toàn bị ức chế bởi nhân cường năng, vẫn lên hình trên Scintigram thì nên cho bệnh nhân dùng thêm T_3 liều 75 microgam /ngày tránh không cho ^{131}I tập trung vào vùng này, đề phòng nhược giáp về sau.

* *Chống chỉ định:*
- Phụ nữ có thai.
- Phụ nữ đang cho con bú.
- Nếu nhân kích thước lớn, cường giáp nặng thì phải được chuẩn bị tốt bằng nội khoa tránh các biến chứng nặng khi điều trị bằng ^{131}I liều cao.

d) Các bước tiến hành

* *Chuẩn bị bệnh nhân:*
- Bệnh nhân được giải thích về tình hình bệnh tật và các mặt lợi hại của việc dùng ^{131}I điều trị bệnh.
- Bệnh nhân làm giấy cam đoan đồng ý tự nguyện được điều trị bệnh bằng thuốc phóng xạ ^{131}I.
- Bệnh nhân được hướng dẫn thực hiện các quy định về vệ sinh an toàn bức xạ khi điều trị bằng ^{131}I.
- Bệnh nhân được điều trị các triệu chứng về tim mạch, thần kinh, tiêu hoá, nâng cao thể trạng trước khi nhận liều ^{131}I điều trị.

* *Chỉ định liều ^{131}I:*

Liều sử dụng thường cao hơn trong điều trị bướu giáp nhu mô lan toả nhiễm độc từ 20 ÷ 50%. Theo Doumith với liều hấp thụ 15.000 ÷ 30.000 rad sẽ đem lại hiệu quả tốt, nhân ưu năng mất đi một cách nhanh chóng. Liều thông thường là 150 ÷ 250 μCi/1g tổ chức bướu. Tổng liều trung bình từ 10 đến 15 mCi ^{131}I một lần cho một bệnh nhân. Dùng đường tiêm tĩnh mạch chậm hoặc bệnh nhân uống khi đói. Tuy nhiên cũng có tác giả đề nghị cho liều cao hơn.

Sau khi nhận liều điều trị bệnh nhân nằm viện nội trú để theo dõi và xử trí các biến chứng nếu có.

e) Hiệu quả điều trị bướu nhân độc tuyến giáp bằng ^{131}I

Kết quả lý tưởng là nhân biến mất, chức năng tuyến giáp từ ưu năng trở về bình thường, bệnh nhân hết tình trạng nhiễm độc giáp. Theo Z. Diensthier thì nhân độc tự trị điều trị bằng ^{131}I đạt kết quả tốt từ 60 ÷ 100% các trường hợp với liều trung bình từ 8 ÷ 10 mCi. F. S. Greenspan với liều 20 mCi kết quả tốt trên 90% số bệnh nhân, chỉ 2% cần điều trị tiếp lần 2.

Đánh giá kết quả điều trị bằng các chỉ tiêu lâm sàng: tình trạng chung của bệnh nhân, bướu - nhân tuyến giáp, các dấu hiệu lâm sàng khác. Các chỉ tiêu xét nghiệm T_3, FT_3, T_4, FT_4 và TSH , xạ hình tuyến giáp với ^{131}I, siêu âm... . Sau 3 ÷ 6 tháng nếu bệnh nhân còn tình trạng cường giáp thì cần điều trị tiếp lần 2.

f) Biến chứng do điều trị nhân độc tuyến giáp bằng ^{131}I

- Biến chứng sớm có thể gặp là viêm tổ chức tuyến giáp do bức xạ. Hay gặp ở các trường hợp nhân lớn, cường năng nặng, điều trị liều cao. Xử trí bằng các thuốc chống viêm giảm đau, corticoid.

- Biến chứng muộn: Nhược năng 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.

A.3. Điều trị bướu tuyến giáp đơn thuần bằng ^{131}I

Bướu cổ đơn thuần là một u lành giáp trạng sinh ra do tổ chức tuyến quá sản, phì đại. Bướu đơn thuần (Simple Goiter) còn gọi là bướu không độc (Nontoxic Goiter) gồm có 2 loại:

- Bướu lẻ tẻ (Sporadic Nontoxic Goiter) sinh ra do 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 không phải do thiếu Iốt, tỉ lệ thấy thấp dưới 10% dân số trong vùng.
- Bướu cổ địa phương (Endemic Nontoxic Goiter) tỉ 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.

a) Mục đích: Làm giảm thể tích bướu .

b) Cơ chế tác dụng:

Đây là bướu giáp nhu mô, lan toả, đơn thuần, háo iốt. Khi bệnh nhân được uống hoặc tiêm tĩnh mạch một liều ^{131}I, vào máu ^{131}I sẽ dần tập trung cao tại bướu. Dưới tác dụng sinh học của bức xạ do ^{131}I phát ra, tế bào tổ chức bướu tuyến 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 nhỏ lại đem đến hiệu quả như mong đợi.

c) Chỉ định và chống chỉ định:

* *Chỉ định:*

- Sử dụng ^{131}I điều trị giảm thể tích bướu giáp đơn thuần nên áp dụng cho những bệnh nhân bướu to, điều trị nội khoa không kết quả, bệnh nhân không mổ được hoặc bệnh nhân không muốn mổ.
- Chọn những trường hợp bướu đơn thuần, nhu mô lan toả. Những trường hợp bướu có nhân, có nang nên điều trị bằng phẫu thuật.

* *Chống chỉ định:*

- Phụ nữ có thai.
- Phụ nữ đang cho con bú.
- Người quá già, thể trạng quá kém.

d) Các bước tiến hành:

* *Chuẩn bị bệnh nhân:*

- Bệnh nhân được giải thích về tình hình bệnh tật và các mặt lợi hại của việc dùng ^{131}I điều trị bệnh.
- Bệnh nhân làm giấy cam đoan đồng ý, tự nguyện được điều trị bằng thuốc phóng xạ ^{131}I.
- Hướng dẫn người bệnh thực hiện các quy định bảo đảm vệ sinh, an toàn bức xạ khi điều trị.

* *Liều điều trị ^{131}I:*

- áp dụng công thức tính liều như trong bệnh Basedow tức là :

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

Trong đó: D là liều uống tính bằng μCi; C là hoạt độ tính bằng μCi cho 1 gam trọng lượng bướu; m là trọng lượng bướu, tính bằng gam; T_{24} là độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp sau 24 giờ tính theo %.

Liều cho bảo đảm liều hấp thụ tại bướu từ 10.000 đến 18.000 rad (100-180Gy).
- Bệnh nhân nhận liều điều trị ^{131}I bằng đường tiêm tĩnh mạch chậm hoặc uống khi đói.
- Có thể cho bệnh nhân dùng các thuốc chống nôn, giảm kích thích khi sử dụng liều cao: Primperan 10 mg x 01 ống, Dimedron 10 mg x 01 ống tiêm tĩnh mạch trước khi nhận liều ^{131}I.
- Sau khi nhận liều ^{131}I người bệnh nằm trong buồng cách li có che chắn phóng xạ để theo dõi. Chất thải như phân và nước tiểu được xử lý theo đúng quy phạm an toàn bức xạ để bảo đảm vệ sinh môi trường.
- Bệnh nhân được xuất viện khi tình trạng chung ổn định, liều lượng phóng xạ còn trong cơ thể < 30mCi tính theo lý thuyết hoặc < 50 μSv/h đo cách 01 mét.
- Cần cho bệnh nhân dùng tiếp T_4 với liều 50-100 μg/ngày để chống tái phát và ổn định chức năng giáp.

e) Kết quả điều trị

Sau điều trị 4 ÷ 8 tuần bướu bắt đầu nhỏ lại, bệnh nhân thấy dễ chịu hơn về các dấu hiệu cơ năng. Kết quả đạt mức tối đa sau 3 ÷ 6 tháng. Sau 6 tháng nếu bướu vẫn còn lớn thì có thể điều trị tiếp lần 2.

* *Biến chứng*
- Biến chứng sớm: Viêm tuyến giáp cấp do bức xạ (ít gặp), nếu có cần xử trí bằng các thuốc chống viêm giảm đau, Corticosteroid.
- Biến chứng muộn: Nhược giáp, tỉ lệ thay đổi tuỳ theo liều điều trị, liều càng cao tỉ lệ nhược giáp càng tăng. Nhìn chung biến chứng này xảy ra với tỉ lệ từ 3 ÷ 10%. Cần theo dõi định kỳ bệnh nhân sau điều trị 3 ÷ 6 tháng/lần để bổ sung hormon giáp khi bị suy giáp.

a.4. Điều trị loại bỏ tuyến giáp bằng ^{131}I

Từ năm 1933 Blumgar và các cộng sự đã đề xuất phương án loại bỏ tuyến giáp ở những bệnh nhân suy tim mất bù, đau thắt ngực do bệnh mạch vành. Năm 1947, Blumgar là tác giả đầu tiên dùng ^{131}I để loại bỏ tuyến giáp ở những bệnh nhân tim mạch như nói trên, từ đó phương pháp đã được phổ biến, áp dụng.

a) Nguyên lí và cơ chế tác dụng của phương pháp

Hormon tuyến giáp Triodothyronin (T_3) và Tetraiodothyronin (T_4) gây ảnh hưởng đến tình trạng tim mạch do T_3 và T_4 gây nhiễm độc thần kinh tim và nhiễm độc cơ tim, kích thích thần kinh giao cảm làm tim đập nhanh, mạnh. Mặt khác T_3 và T_4 làm tăng chuyển hoá cơ bản, tăng nhu cầu oxy tổ chức đòi hỏi tăng cung lượng tim nghĩa là làm tăng gánh nặng cho tim. Hậu quả dẫn đến tình trạng suy tim, suy tuần hoàn, nếu bệnh nhân bị bệnh mạch vành thì những yếu tố trên lại là những tác nhân làm cho bệnh lý nặng nề hơn. Dùng ^{131}I loại bỏ tuyến giáp thì lượng T_3, T_4 trong máu giảm nghĩa là giảm các yếu tố gây độc cơ tim, gây nhiễm độc thần kinh tim, gây tăng chuyển hoá cơ bản buộc tim phải tăng gánh chức năng, do đó tình trạng bệnh lý tim mạch sẽ được cải thiện.

b) Chỉ định và chống chỉ định

* *Chỉ định:*
- Bệnh nhân bị hội chứng tim nhiễm độc giáp.
- Bệnh nhân bị suy tim mãn tính, mất bù mà các phương pháp điều trị khác không kết quả.

* *Chống chỉ định:*
- Nhồi máu cơ tim đang ở trong 6 tuần lễ đầu.

- Bướu giáp quá lớn gây chèn ép nặng thì phải phẫu thuật trước.
- Tình trạng nhiễm độc giáp quá nặng, có nguy cơ cơn bão giáp thì phải điều trị bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp chuẩn bị trước khi tình trạng ổn định mới điều trị bằng ^{131}I.
- Bệnh nhân đã bị nhược năng giáp.
- Bệnh nhân suy chức năng gan, thận.
- Phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú.

c) Các bước tiến hành

* *Chuẩn bị bệnh nhân:*

- Làm các xét nghiệm định lượng hormon, xạ hình, đo độ tập trung ^{131}I tuyến giáp đánh giá tình trạng cấu trúc, chức năng tuyến giáp, tính trọng lượng tuyến giáp.
- Bệnh nhân được giải thích về tình trạng bệnh tật và các mặt lợi, hại của việc dùng ^{131}I loại bỏ tuyến giáp.
- Bệnh nhân làm giấy cam đoan tự nguyện được điều trị bằng thuốc phóng xạ ^{131}I. Bệnh nhân được hướng dẫn thực hiện các quy định về vệ sinh, an toàn bức xạ khi điều trị bằng ^{131}I.

* *Tính liều ^{131}I:*

Liều điều trị được tính theo công thức:

$$D = \frac{C.m}{T_{24}} x100$$

Trong đó: D là tổng liều điều trị tính bằng μCi; C là số μCi cho 1 gam tuyến thường cho 400 - 500 μCi/g; m là trọng lượng tuyến giáp tính bằng gam; T_{24} là độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp sau 24 giờ.

Bệnh nhân được nhận liều ^{131}I qua đường uống khi đói hoặc tiêm tĩnh mạch chậm. Để tránh biến chứng viêm tuyến giáp cấp do phóng xạ, tổng liều ^{131}I có thể phân thành các liều nhỏ, mỗi liều 8 ÷ 10 mCi , uống cách nhau 1 ÷ 2 tuần.

d) Kết quả điều trị

Thường 2 ÷ 4 tuần sau nhận liều điều trị ^{131}I, thấy bắt đầu có tác dụng. Hiệu quả điều trị đạt tối đa sau 3 ÷ 6 tháng. Bệnh nhân cần được khám theo dõi định kỳ chặt chẽ để đánh giá. Nếu có tình trạng nhược giáp rõ, nồng độ hormon giáp đặc biệt T_3 thấp và TSH cao thì cần cho Thyroxin liều vừa phải 50 μg/ngày để duy trì chức năng giáp. Liều T_4 phải vừa đủ, không quá cao để tránh gây tình trạng cường giáp rất nguy hiểm trong trường hợp này.

e) Các biến chứng

- Biến chứng sớm: Viêm tuyến giáp cấp do bức xạ. Tránh biến chứng này bằng cách phân liều điều trị thành từng suất liều nhỏ. Nếu xảy ra thì điều trị bằng các thuốc chống viêm giảm đau, Corticoid.
- Biến chứng muộn: Nhược giáp nặng, cần bổ sung Thyroxin như trên. Công trình nghiên cứu của Blumgar và cộng sự thống kê kết quả điều trị từ 50 bệnh khoa trong nhiều năm cho thấy kết qủa rất tốt ở 39% số trường hợp, tốt 36%, kết quả thường và kém 25%.

Các kết quả đạt được khích lệ các thầy thuốc yên tâm, mạnh dạn hơn trong thực tế khi đứng trước một bệnh nhân có hội chứng tim nhiễm độc giáp nặng, có thể chỉ định loại bỏ tuyến giáp để cứu sống bệnh nhân bằng một kỹ thuật đơn giản mà hiệu quả.

A.5. Điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp trạng biệt hoá bằng ^{131}I

Ung thư tuyến giáp trạng chiếm khoảng 1% trong tổng các loại ung thư nói chung, nhưng chiếm tới 90% của ung thư hệ nội tiết nói riêng. Tỷ lệ bệnh tăng cao ở các nước có bệnh bướu cổ địa phương (endemic goiter). ở Việt Nam tại Hà Nội tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 1,9/100.000 dân, tỉ lệ nam/nữ là 1/2,6. ở thành phố Hồ Chí Minh tỉ lệ mắc là 2,8/100.000 dân và tỉ lệ nam/nữ là 1/3.

Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh chưa rõ ràng.

Theo thể mô bệnh học có thể chia ung thư giáp trạng thành các loại sau:

- Ung thư biểu mô biệt hoá (Differentiated Thyroid Carcinoma): là loại phổ biến nhất chiếm 80% - 85% các trường hợp. Trong đó:
  + Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (Papillary Thyroid Carcinoma): 40 - 50%.
  + Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang (Folliculary Thyroid Carcinoma): 25%.
  + Ung thư biểu mô tuyến giáp hỗn hợp nhú và nang (Mix of PTC and FTC) chiếm 20%.
- Ung thư biểu mô tuyến giáp không biệt hoá hoặc bất thục sản (Anaplastic or Undifferentiated Carcinoma): 15%.
- Ung thư tuyến giáp thể tuỷ (Medullary Carcinoma): 4 - 5%.
- Ung thư tế bào Hurthle (Hurthle Cell Carcinoma): 2-5%.
- Hiếm gặp các loại khác như Sarcoma nguyên phát, Lymphoma tại tuyến.

Điều trị ung thư tuyến giáp phác đồ thay đổi tùy theo thể mô bệnh học:

- Ung thư tuyến giáp thể tuỷ: Bệnh có tính gia đình, u cả 2 thuỳ tuyến, di căn hạch sớm. Nên phẫu thuật cắt giáp toàn phần và vét hạch cổ. Điều trị hoá chất và Iốt phóng xạ (RAI) : ít được sử dụng, chiếu xạ ngoài khi không còn khả năng phẫu thuật.
- Ung thư thể không biệt hoá: Thường chẩn đoán muộn, không phẫu thuật được. Điều trị hoá chất đơn thuần hoặc phối hợp với tia xạ thường được áp dụng.
- Ung thư thể biệt hoá: Mô hình phối hợp đa phương thức: Phẫu thuật + ^{131}I + Hormon liệu pháp hiện được áp dụng phổ biến và cho kết quả tốt. Trong đó phẫu thuật cắt giáp toàn phần và vét hạch là phương thức điều trị cơ bản, ^{131}I và hormon là phương thức điều trị bổ trợ. Một số tác giả cho rằng nếu bệnh ở giai đoạn I, thuộc nhóm yếu tố tiên lượng tốt, nguy cơ thấp (low risk) thì chỉ cần phẫu thuật cắt thuỳ có u là đủ, không cần bổ trợ thêm bằng ^{131}I.

Điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá bằng ^{131}I

a) Nguyên lý

Tế bào ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá có khả năng bắt giữ và tập trung I-131 như tế bào tuyến giáp bình thường, bởi vậy với một liều I-131 đủ cao, có thể tiêu diệt được tế bào và tổ chức ung thư tại chỗ hoặc di căn.

b) Mục đích điều trị

- Huỷ diệt tổ chức tuyến giáp còn lại sau mổ.
- Diệt những tổn thương ung thư nhỏ (Microcarcinoma) còn lại sau mổ.
- Diệt những ổ di căn xa của ung thư tuyến giáp.
- Bảo đảm giá trị của xét nghiệm Thyroglobulin (Tg) trong quá trình theo dõi bệnh tái phát về sau:

c) Chỉ định và chống chỉ định

* *Chỉđịnh:*

- Bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá sau phẫu thuật cắt giáp toàn phần và tạo vét hạch ở mọi giai đoạn.

* *Chống chỉ định*
- Phụ nữ có thai.
- Phụ nữ đang cho con bú.
- Bệnh nặng, tuổi cao (> 75 tuổi), tình trạng thể lực kém.
- Bệnh có di căn vào não nhiều ổ, cần cân nhắc cẩn thận vì nguy cơ gây xung huyết, phù nề não khi lượng I-131 tập trung vào u cao.
- Bệnh có di căn xâm nhiễm làm hẹp tắc lòng khí quản có nguy cơ tắc thở khi tổ chức ung thư này bị phù nề, xung huyết do tác dụng của tia bức xạ . Nếu cần thiết và có thể, xét chỉ định mở khí quản chủ động .

d) Các bước tiến hành

Bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá sau phẫu thuật cắt giáp toàn phần và vét hạch:
- Không dùng các thực phẩm và các chế phẩm có Iốt.
- Nếu đang dùng T_3 phải ngừng trước ít nhất 1 tuần, nếu đang dùng T_4 phải dừng thuốc trước ít nhất 2 tuần.
- Nếu có chụp X quang hoặc các thủ thuật phải tiêm thuốc cản quang vào tĩnh mạch thì phải chờ tối thiểu sau 1 tháng.
- Bệnh nhân được giải thích về tình hình bệnh tật và các mặt lợi hại của việc dùng thuốc phóng xạ ^{131}I điều trị, làm giấy cam đoan tự nguyện, đồng ý điều trị bệnh bằng thuốc phóng xạ.
- Người bệnh được hướng dẫn thực hiện các quy định bảo đảm vệ sinh, an toàn bức xạ.
- Xạ hình toàn thân khảo sát sau mổ với ^{131}I liều 1 ÷ 2mCi. Sau khi uống 48 ÷ 72 giờ với mục đích: đo độ tập trung ^{131}I vùng tuyến giáp, xác định tổ chức giáp còn lại sau mổ: vị trí, khối lượng xác định các ổ tập trung ^{131}I khác ngoài tuyến giáp nếu có.
- Thường sau mổ 4 ÷ 6 tuần khi bệnh nhân ở tình trạng nhược giáp, TSH $\geq 30\mu$UI/ml thì cho liều ^{131}I điều trị.

e) Xác định liều điều trị

- Liều huỷ mô giáp còn sau mổ, bệnh chưa có di căn: 50-100 mCi.
- Khi bệnh đã có di căn vùng, liều cho là: 150-200 mCi
- Khi bệnh đã có di căn xa liều cho là 250 - 300 mCi.

Bệnh nhân nhận liều điều trị qua đường uống, có thể cho bệnh nhân dùng 1 số thuốc ngăn ngừa tác dụng không mong muốn của phóng xạ như thuốc chống nôn (Primperan), thuốc chống viêm (Corticoid) trước khi uống ^{131}I.
- Sau khi nhận liều điều trị người bệnh nằm viện nội trú, trong buồng cách li có che chắn phóng xạ để theo dõi và xử trí các biến chứng nếu có.
- 5 ÷ 7 ngày sau khi nhận liều điều trị, khi hoạt độ phóng xạ trong máu đã thấp tiến hành xạ hình toàn thân để khảo sát sự tập trung ^{131}I tại vùng tuyến giáp và ghi nhận các ổ tập trung ^{131}I, tổn thương di căn ngoài tuyến giáp nếu có.
- 3 ÷ 5 ngày sau nhận liều ^{131}I cần cho bệnh nhân uống Thyroxin để chống suy giáp. Liều T_4 thường dùng là 2-4 μg/kg/ngày. Bệnh nhân cần phải tiếp tục dùng T_4 suốt quãng đời còn lại trừ những đợt tạm ngưng để xét nghiệm theo yêu cầu của thầy thuốc Liều T_4 được điều chỉnh sao cho đủ ức chế TSH $\leq$ 0,01 μUI/ml mà không gây cường giáp.
- Bệnh nhân xuất viện khi hoạt độ phóng xạ trong cơ thể còn < 30mCi tính theo lí thuyết hoặc < 50 μSv/h đo cách tuyến giáp 01 mét.

f) Quản lí, theo dõi bệnh nhân sau điều trị ^{131}I

Sau liều ^{131}I điều trị đầu tiên bệnh nhân được uống T_4 liên tục 5 tháng sau đó ngừng T^4 01 tháng và đến khám lại để đánh giá kết quả qua các chỉ số:
- Lâm sàng: toàn thân, tuyến giáp, hạch …
- Định lượng Tg bằng kỹ thuật RIA hoặc hoá sinh. Tg(-) khi nồng độ trong máu < 10 ng/ml, tổ chức tuyến giáp đã xoá hết không có di căn. Tg(+) khi nồng độ >10 ng/ml, với nồng độ > 20ng/ml giá trị dự báo (+) là 100% còn tổ chức ung thư.
- Xạ hình toàn thân (Whole Body Scan: WBS) với ^{131}I liều 5-10mCi.

Xạ hình (-) khi không có ổ tập trung hoạt độ phóng xạ bất thường sau 48h ÷ 72h trong cơ thể.

Xạ hình (+) khi còn quan sát thấy ở tập trung ^{131}I bất thường trên xạ hình.
- 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 ... để đánh giá chung.

Nếu kết quả Tg(-) và WBS(-): Đã sạch tổ chức giáp, không còn tổ chức ung thư trong cơ thể. Bệnh nhân được dùng lại T_4 với liều 2-4 µg/kg/ngày như trên và theo dõi định kỳ 6 tháng một 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 và/ hoặc còn tổ chức ung thư trong cơ thể, cần điều trị tiếp đợt II với liều 200-250mCi rồi theo dõi tiếp như trên.

Cần phải điều trị tiếp tục nhiều đợt nếu tình trạng bệnh nhân cho phép cho đến khi đạt được kết quả Tg (-) và WBS (-), đã diệt sạch được hoàn toàn tổ chức giáp và di căn ung thư của nó trong cơ thể.

g) Các biến chứng của điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá bằng ^{131}I

* *Biến chứng sớm:*
- Viêm tuyến giáp cấp do bức xạ, gặp với tỉ lệ 20%, có thể xảy ra trong những ngày đầu sau uống ^{131}I. Điều trị bằng chườm lạnh, các thuốc giảm đau, chống viêm và Corticoid.
- Viêm tuyến nước bọt do bức xạ: Xảy ra trong những ngày đầu. Điều trị bằng chườm lạnh, các thuốc giảm đau, chống viêm và Corticoid.
- Viêm dạ dày, thực quản cấp do bức xạ: Cần điều trị triệu chứng bằng các thuốc bọc niêm mạc, trung hoà và giảm tiết acid. Phòng ngừa bằng cách cho bệnh nhân uống nhiều nước sau liều ^{131}I điều trị.
- Viêm bàng quang cấp do bức xạ: Đề phòng bằng cách uống nhiều nước, không nhịn tiểu.
- Phù não, tắc đường thở khi tổn thương ung thư vào não, xâm nhiễm khí quản gây hẹp lòng khí quản từ trước. Phải cân nhắc kỹ trước khi chỉ định điều trị. Nếu xảy ra xử trí bằng các thuốc chống phù não, lợi tiểu và Corticoid.

* *Biến chứng muộn:*
- ảnh hưởng tuỷ xương gây suy tuỷ và bệnh bạch cầu gặp với tỉ lệ ≈ 0,5 %.
- Xơ phổi khi tổn thương ung thư khuếch tán, điều trị với tổng liều > 1000mCi.
- Ung thư bàng quang: do ^{131}I điều trị chủ yếu thải qua đường niệu, có thể gặp ở các bệnh nhân điều trị liều cao với tổng liều > 1000mCi.
- Khô miệng do xơ teo tuyến nước bọt.
- Vô sinh: Hiếm thấy.

h) Hiệu quả điều trị

Phức hợp điều trị phẫu thuật + ^{131}I + hormon liệu pháp là mô hình điều trị hữu hiệu, an toàn nên áp dụng. Việc sử dụng ^{131}I điều trị bổ trợ sau phẫu thuật đã góp phần giảm tỉ lệ tái phát, giảm tỉ lệ tử vong, kéo dài thời gian sống còn của bệnh nhân. Tổng

kết sau 10 năm, trên 1005 bệnh nhân đã được điều trị của khoa Y học hạt nhân bệnh viện Chợ Rẫy cho kết quả: tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn cho nhóm bệnh nhân chưa có di căn là 47,4%; nhóm có di căn hạch là 35,2%; nhóm có di căn xa là 3,4%. Tỷ lệ tái phát sau 5 năm là 3,8%. Tỉ lệ sống còn sau 5 năm cho nhóm chưa có di căn là 95,2% và nhóm bệnh nhân đã có di căn xa là 76,5%

B. Điều trị bệnh tim mạch

Nổi bật của y học hạt nhân điều trị ứng dụng trong tim mạch là điều trị bệnh động mạch vành. Một trong các phương pháp điều trị được coi là hữu hiệu đối với bệnh chít hẹp mạch vành là nong mạch vành và đặt stent tại chỗ chít hẹp. Tuy nhiên, đó chưa phải là biện pháp điều trị triệt để vì vẫn còn một tỷ lệ nhất định tái hẹp dẫn tới phải điều trị lặp đi lặp lại nhiều lần. Cơ chế là do sự tăng sinh của tổ chức nội mạc trong lòng mạch, nơi đặt stent dẫn đến tái hẹp. Các nghiên cứu cho thấy liều phóng xạ từ 10 ÷ 30 Gy có vai trò hữu ích trong việc tái tạo sự thông suốt động mạch, ức chế quá trình tăng sinh của tổ chức nội mạc. Phương pháp này được áp dụng vào thực tiễn từ những năm 1990 và được gọi là phương pháp điều trị áp sát lòng mạch (Intra Vascular Brachytherapy: IVBT). Trong số các nguồn đưa vào để điều trị phóng xạ áp sát trong lòng mạch (^{90}Y, ^{192}Ir và ^{32}P) chỉ có ^{32}P là ưu điểm nổi bật vì thời gian bán rã vật lý rất phù hợp (Tp = 14,3 ngày), năng lượng E_β trung bình tương đối lớn (bằng 0,695 MeV). Đường đi của tia β trong tổ chức là 3 ÷ 8 mm và phát β thuần tuý, do đó ít gây tác hại đến tổ chức xung quanh. Nguồn phóng xạ đưa vào dưới dạng một nguồn kín. Stent được chế bằng Titani nguyên chất, hợp kim Titani-Nitin hay thép không rỉ. Stent này được tráng một lớp Phospho phóng xạ ^{32}P bền vững về mặt hoá học, cứng và chịu được sự ma sát. Kết quả cho thấy thực sự đáng khích lệ. Phương pháp này đang được triển khai ở một số nước có nền khoa học tiên tiến.

C. Y học hạt nhân điều trị các bệnh máu và cơ quan tạo máu

C.1. Điều trị bệnh đa hồng cầu nguyên phát (Vaquez' disease) bằng ^{32}P

Đa hồng cầu là một bệnh chưa rõ nguyên nhân, được xem là hậu quả của tình trạng loạn sản tế bào tuỷ xương tạo huyết và 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) và có đời sống hồng cầu bình thường. Vì số lượng hồng cầu quá nhiều sẽ gây nên sức cản lớn trong lòng mạch dẫn đến các biến chứng suy tim, tắc mạch ở những bệnh nhân này. Bệnh có thể kèm theo tăng tế bào thrombocyte và lách to. Về lâu dài, bệnh đa hồng cầu có thể dẫn đến bệnh bạch cầu cấp với tỷ lệ 5 ÷ 15% số bệnh nhân trong vòng 10 năm.

Nếu không được điều trị, thời gian sống sót của bệnh nhân rất ngắn, khoảng 1,5 năm. Nếu được điều trị tốt, đời sống có thể kéo dài trên 10 năm.

Có nhiều cách điều trị. Trong trường hợp cấp tính, để tránh tắc mạch người ta 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 bằng hoá chất busulphan hoặc hydroxyurea (ức chế men ribonucleotit). Cũng có thể dùng Phospho phóng xạ ^{32}P để điều trị.

a) Nguyên lý điều trị bằng ^{32}P

Quan sát lâm sàng cho thấy thời gian tồn tại của ^{32}P trong tuỷ xương $T_{1/2}$ sinh học 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, dựa vào 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 > monoxyt bình thường. Tiểu cầu nhạy cảm tương đương bạch cầu hạt bình thường.

b) Kỹ thuật tiến hành

Trước khi điều trị cần phải thận trọng loại bỏ bệnh đa hồng cầu thứ phát. Chỉ định cho bệnh nhân trên 40 tuổi, được chẩn đoán xác định là đa hồng cầu nguyên phát. Thể tích hồng cầu trong máu bệnh nhân cao trên 130% so với trị số bình thường. Hematocrit cao trên 47%. Độ bão hoà oxy ở máu động mạch phải lớn hơn hoặc bằng 93,2%. Số lượng bạch cầu, tiểu cầu tăng kèm theo cùng với số lượng hồng cầu.

- Thuốc phóng xạ được sản xuất dưới dạng dung dịch: $Na_2H^{32}PO_4$.
- Tiêm tĩnh mạch chậm .
- Liều lượng: có 2 cách xác định liều ^{32}P.

+ Tính theo thể trạng: cho 1 mCi/ 10 kg thể trạng.

+ Dựa vào đếm số lượng hồng cầu: Nếu số lượng hồng cầu trên 9 triệu/ mm^3 máu thì cho liều 4,5 mCi; 8 ÷ 9 triệu/ mm^3 cho 4 mCi; dưới 8 triệu/ mm^3 cho liều 3,5 mCi.

c) Kết quả điều trị

Kể từ 1938 đến nay hàng chục ngàn bệnh nhân 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 được 24 - 30 tháng.Trong một nghiên cứu so sánh Stroebel thấy bệnh nhân được điều trị bằng ^{32}P còn biến chứng tắc mạch ở 4,2% bệnh nhân, còn các phương pháp khác là 25,7%.

d) Biến chứng

Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu nhưng không quan trọng vì nhẹ và có thể hồi phục. Việc *^{32}P có thể* gây biến chứng chuyển sang bệnh bạch cầu đã không được các tác giả nhất trí. Tới 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.

C.2. Điều trị bệnh bạch cầu mãn tính bằng ^{32}P

Tác dụng điều trị bằng ^{32}P chỉ có hiệu quả trong bệnh bạch cầu mãn tính. Ngược lại, không có hiệu quả mà còn nguy hiểm trong các bệnh bạch cầu cấp tính.

Tổng liều ^{32}P là 12 mCi đối với bệnh bạch cầu thể lympho mãn tính và 22 mCi đối với bệnh bạch cầu thể tuỷ bào mãn tính. Liều điều trị mỗi đợt trung bình là 1 ÷ 2 mCi ^{32}P tiêm tĩnh mạch 2 tuần 1 lần tuỳ theo tốc độ giảm bạch cầu. Nếu tốc độ giảm bạch cầu nhanh trên 3000/ mm^3/ ngày trong vòng 3 ÷ 4 tuần cần giảm liều ^{32}P. Nếu số lượng tiểu cầu giảm từ 1/3 ÷ 1/2 cần đình chỉ điều trị. Điều trị ^{32}P trở lại khi bạch cầu tăng trên 5000/mm^3 trong thời gian 3 ÷ 4 ngày.

Kết quả điều trị: Theo Osgood, với phương pháp này kéo đài thêm đời sống trung bình của bệnh nhân là 4 năm. Diamond và Crawer đã không những kéo dài đời sống bệnh nhân mà còn đưa họ về khả năng lao động trên 5 năm ở 11,3 % bệnh nhân thể tuỷ và 5,1 % bệnh nhân thể lympho.

Biến chứng đáng lo ngại nhất là tình trạng chuyển sang bệnh bạch cầu cấp

C.3. Điều trị Lymphoma Non-Hodgkins

Gần đây, kỹ thuật điều trị bằng nguồn hở trong YHHN đã vươn tới điều trị lymphoma. Từ trước tới nay, bệnh này thường được xạ trị hoặc hoá trị. Tuy vậy, kết quả đạt được rất kém, nhất là trong lymphoma non-Hodgkins. Điều may mắn là trong

bệnh này rất nhiều khi xuất hiện các lymphocyte có thể đánh dấu phóng xạ (lymphocyte markers) như CD-20 và CD-24. Nhờ đó, có thể áp dụng việc điều trị bằng YHHN. Từ giữa những năm 1990, người ta đã tìm ra được những kháng thể chống CD-20 được gọi là ritoximmab. Từ đó có thể ghi hình phóng xạ và đo đạc khả năng kết gắn miễn dịch của các marker đó. Sau đó đã dùng ritoximmab để điều trị những khối u thần kinh nội tiết (neuroendocrine), một bệnh mà hiện nay không có cách chữa nào khác và đã mang lại kết quả tốt ít nhất là trong vòng 12 tháng. Tiếp theo là Bexxar gắn ^{131}I với liều từ 600 ÷ 1000 GBq có thể đạt được kết quả tốt, kéo dài thêm đời sống cho bệnh nhân ít nhất là trong vòng 12 tháng. Tác dụng phụ gây ra chủ yếu là đối với tuỷ xương. Nhưng kỹ thuật điều trị này có một khó khăn là sự phân ly ^{131}I tách khỏi Bexxar nên gây hại cho tuyến giáp, gan và thận. Gần đây, người ta đã dùng kháng thể chống CD - 24 đánh dấu bằng ^{90}Y và gọi là Zevelin đang được thử tại Âu, Mỹ. Chất này có một ưu điểm là tập trung nhiều về các khối ung thư và chỉ phát tia β mà không phát ra tia γ và có cấu trúc ổn định. Thông thường, dùng với liều 700 MBq. Nếu có phản ứng phụ về miễn dịch gây ra do kháng thể thì có thể phải sử dụng đến steroid. Nó cũng gây độc hại cho tuỷ xương nhưng Zevelin mang lại hiệu quả tới 80% trường hợp. Người ta cũng đã thử nghiệm với các kháng thể chống CD-25 trên tế bào lymphocyte T. Hiện nay, việc điều trị lymphoma đang trở thành một triển vọng quan trọng của YHHN.

D. Điều trị bệnh thuộc hệ thống xương khớp

Xương là một tổ chức rất hay gặp di căn của các ung thư nơi khác đến. Các tế bào ung thư rất ưa thích những phần có nhiều mạch máu như tuỷ của các xương dài, phần xốp của đầu xương dài, xương dẹt, các xương sườn và các đốt sống. Di căn có thể xảy ra ở những cơ quan xa do di chuyển theo các dòng máu nuôi dưỡng (chiếm khoảng 30%) nhưng đa số các trường hợp thì mỗi loại ung thư có khả năng di căn riêng của nó. Di căn cũng có thể xảy ra ở giai đoạn sớm của ung thư. Hay có di căn vào xương hàng đầu là ung thư vú (50 ÷ 70% bệnh nhân) sau đó là ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi và myeloma. Sự tồn tại của di căn vào xương phụ thuộc vào thời gian mắc bệnh của bệnh nhân. Do thời gian sống của bệnh nhân ung thư vú dài hơn so với ung thư phổi nên ta thấy di căn của ung thư vú nhiều hơn ung thư phổi. Di căn có 2 dạng tổn thương:

- Tiêu huỷ xương (osteolytic): do tăng hoạt tính của các tế bào osteoclast (tế bào huỷ xương), làm tiêu huỷ xương.
- Tái tạo xương (osteoblastic): do rối loạn quá trình tạo hình xương mới của các tế bào osteoblast. Những tổn thương này hay gặp trong ung thư vú, tuyến tiền liệt và myeloma.

Có thể có tổn thương hỗn hợp giữa tiêu huỷ xương và tái tạo xương.

Cơ chế phá huỷ tổ chức xương của ổ di căn như sau:

- Cơ chế tối thiểu: các tế bào ung thư phá huỷ tổ chức xương trực tiếp, không thông qua các tế bào osteoclast.
- Cơ chế tối đa: Tăng hoạt tính của các tế bào tạo xương (osteoblast). Các tế bào này có cả trong khối ung thư và sản sinh ra những yếu tố tại chỗ. Tất cả các yếu tố đó đã kích thích các tế bào osteoclast và thúc đẩy quá trình tiêu xương. Trong rất nhiều trường hợp, tổ chức xương mới được tạo ra và lấp đầy vào chỗ bị tiêu huỷ. Trên hình ảnh của X quang và ghi hình phóng xạ có thể thấy rõ những hình ảnh tổn thương đặc biệt đó. Bằng phương pháp ghi hình phóng xạ có thể phát hiện các tổn thương di căn sớm hơn so với phim chụp X quang tới 6 tháng.

D.1. Các triệu chứng lâm sàng của di căn xương

*** Đau:** Đau là triệu chứng chủ yếu để chỉ định điều trị và cũng là để đánh giá hiệu quả điều trị. Triệu chứng đau đớn tuỳ thuộc vào vị trí và thời gian di căn. Lúc đầu, đau có thể ở mức độ nhẹ, ngắt quãng nhưng về sau sẽ nặng lên và liên tục. Điều đó làm cho bệnh nhân rất khổ sở, nhất là lúc đau nặng. Các thuốc giảm đau có thể không tác dụng hoặc tác dụng ngắn và mất hẳn tác dụng sau một thời gian sử dụng. Các loại thuốc giảm đau mạnh thuộc nhóm opium có thể gây nghiện và độc. Đặc biệt có thể gây suy hô hấp, nguy hiểm tới tính mạng ở các bệnh nhân có di căn phổi. Lúc này cần phải dùng thuốc phóng xạ để điều trị vì không còn cách nào khác. Hiệu quả tác dụng của phương pháp phóng xạ rõ và kéo dài hàng tháng. Đây là loại điều trị triệu chứng mà không giải quyết triệt để được căn nguyên. Tác dụng xấu của bức xạ đối với cơ thể hoặc các mô bình thường khác không còn là vấn đề lớn nữa.

Nguyên nhân gây đau xương:

- 50 ÷ 60% do có khối u tồn tại trong xương.
- Do thâm nhiễm, lan toả của khối u ra các tổ chức xung quanh.
- Do sự quá sản của các màng xương, nơi có nhiều đầu của các dây thần kinh.
- Do kích thích các dây thần kinh trong xương và chúng thường chịu tác dụng của prostaglandin, tumor necrotizing factor và bradykinin.
- Sự bất ổn về mặt cơ học do xương bị yếu đi.
- Sự xâm lấn của khối u vào trong xương làm thay đổi cấu trúc thần kinh tại đó (tuỷ sống, dây thần kinh).

*** Gãy xương bệnh lý:** thường xảy ra ở khoảng 8% các trường hợp, đặc biệt với loại di căn tuỷ xương (osteolytic). Tỷ lệ gãy xương là 53% đối với ung thư vú, 11% đối với ung thư thận, 8% đối với ung thư phổi, 5% đối với ung thư tuyến giáp, 5% đối với lymphoma và đối với ung thư tuyến tiền liệt là 3%.

*** Tăng canxi máu:** gặp trong khoảng 5 ÷ 10% các trường hợp có di căn vào xương. Hay gặp nhất là ở ung thư vú, chiếm 30% các trường hợp.

D.2. Điều trị chung

a) Mục đích của điều trị là:

- Giảm khối lượng của khối u.
- Giảm toàn bộ những tổn thương khác do ung thư gây ra.
- Giảm đau: được đánh giá theo chỉ số trạng thái chức năng của Karnofsky .
- Tăng cường chất lượng cuộc sống.
- Khuyến khích những hoạt động chức năng.

b) Các phương pháp điều trị:

* *Ngoại khoa:* cắt bỏ, bịt trám bằng ximăng, chỉnh hình, nắn sửa…

* *Hoá trị:*

- Thuốc nội tiết hoặc tiêu diệt tế bào: có thể dùng những thuốc hormon hoặc những chất độc diệt tế bào để điều trị. Hoá trị này có thể là 1 điều trị bổ sung phối hợp.
- Polycamicin: để ức chế các tế bào osteoclast.
- Bisphosphanates: là chất ức chế quá trình tiêu xương, do đó giúp giảm đau, phòng chống gãy xương, làm hạ canxi máu dẫn đến kéo dài tuổi thọ.

* *Dùng thuốc chống đau:* Có thể chia làm 3 bước tuỳ theo mức độ đau nhẹ, vừa và nặng:

- Bước 1: Aspirin, Paracetamol, NSAID.
- Bước 2: Codein, Cyclizin, Amitriptilin.
- Bước 3: Morphin, Hydromorphin, Pethidin.

Điều cần đặc biệt lưu ý trong phương thức này là không được dùng các thuốc giảm đau có dẫn chất của thuốc phiện như Codein, Morphine … cho các bệnh nhân có kèm di căn phổi để tránh suy hô hấp cấp do thuốc giảm đau gây nên.

** Điều trị chống đau bằng phương pháp chiếu ngoài (Teletherapy):*

Thường dùng tổng liều 30 Gy chia làm 10 suất liều trong 2 tuần, thu được kết quả giảm đau trong 50% các trường hợp. Hay đơn thuần dùng liều 8 Gy hoặc tổng liều 24 Gy chia làm 4 suất liều. Phương pháp xạ trị chiếu ngoài cũng có thể được dùng để chiếu rộng và có tính chất hệ thống như chiếu nửa thân. Nhìn chung, phương pháp này không đạt kết quả mong muốn so với phương pháp chiếu trong.

** Điều trị bằng phương pháp chiếu trong:*

Đây là phương pháp sử dụng các ĐVPX hoặc các DCPX đưa vào cơ thể con người bằng đường uống hoặc tiêm nhằm mục đích điều trị.

- Nguyên lý của phương pháp: Dựa vào các đặc tính chuyển hoá đặc hiệu của tổ chức xương đối với canxi và phospho nên thường dùng các nguyên tố phóng xạ hoặc các hợp chất đánh dấu thuộc hai nhóm này mà phát tia β với mức năng lượng phù hợp để điều trị các tổn thương ở xương và khớp.

Bảng 6.1: Các dược chất phóng xạ thường dùng.

DCPX	***$T_{1/2}$ (giờ)***	***Năng lượng β (MeV)***	***Năng lượng γ (keV)***	***Dạng hoá chất***
Arsenic – 76	26,3	2,97	559 (43)	Phosphonate
Holmium – 166	26,8	1,84	806 (6)	Chelate
Iodine – 131	193	0,61	365 (81)	NaI
Phosphorus – 32	343	1,71	—	Phosphates
Rhenium – 186	90,6	1,07	137 (9)	Phosphonate
Rhenium – 188	17,0	2,12	155 (10)	Phosphonate
Samarium – 153	46,7	0,8	103 (28)	Chelate
Tin – 117m	327		159 (86)	Chelate
Strontium – 89	1212	1,46	—	Ionic
Yttriym – 90	64	2,27	—	Citrate

- Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

+ Ghi hình xương dương tính tức là có các tổn thương trong xương tương ứng với vùng bị đau. Nếu không có xạ hình có thể áp dụng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh khác để xác định tổn thương xương do di căn ung thư.

+ Bệnh nhân có đau đớn cần dùng thuốc giảm đau.

+ Công thức máu: Bạch cầu lớn hơn 3500/ ml. Bạch cầu đa nhân lớn hơn 1500/ ml. Tiểu cầu lớn hơn 100.000/ ml. Tuy nhiên trong trường hợp bệnh nhân có các chỉ tiêu này thấp hơn các số liệu trên thì không phải hoàn toàn chống chỉ định điều trị nhưng có là điều trị làm tăng khả năng nhiễm trùng ngẫu nhiên hoặc chảy máu.

+ Creatin máu nhỏ hơn 1,5mg/ dl, đảm bảo chức năng thận bình thường.

+ Bệnh nhân đang được điều trị bằng hormon liên tục ít nhất 3 tháng.

+ Không dùng chiếu xạ ngoài ít nhất 6 tuần.

+ Không hoá trị ít nhất 6 tuần.

+ Không có dấu hiệu hoặc triệu chứng bị chèn ép tuỷ sống.

+ Bệnh nhân sống thêm ít nhất là 6 tuần.

+ Bệnh nhân nữ thì không có thai, lâm sàng và xét nghiệm chẩn đoán sớm có thai âm tính. Bệnh nhân không ở giai đoạn đang cho con bú.

+ Bệnh nhân không mắc bệnh gì khác.

+ Bệnh nhân không dùng các chất phosphonate không phóng xạ ít nhất là 6 tuần.

+ Bệnh nhân phải đồng ý.ưau đây là các phương thức điều trị cụ thể:

D.3. Điều trị chống đau do di căn ung thư vào xương bằng DCPX

a/ Phospho – 32 (^{32}P):

* *Đặc tính:* Là DCPX được ứng dụng đầu tiên trong giảm đau do di căn ung thư vào xương. Thuốc được dùng dưới dạng dung dịch $Na_2H^{32}PO_4$. ^{32}P có thời gian bán rã vật lý $T_{1/2}$ là 14,3 ngày, có năng lượng β trung bình là 0,695 MeV, phù hợp với điều trị bằng phương pháp chiếu trong. Đường đi của tia β trong mô cứng là 2,5 mm, mô mềm tối đa là 8 mm. Tại chỗ di căn ung thư vào xương, ^{32}P tập trung gấp 3 ÷ 5 lần tổ chức bình thường.

* *Kỹ thuật tiến hành:* Để tăng sự bắt giữ ^{32}P vào tổ chức bệnh nên điều trị phối hợp thêm hormon parathyroid hoặc nội tiết tố nam. Có nhiều cách xác định và cung cấp liều. Có thể cho uống 1 liều khoảng 37 ÷ 250 MBq hoặc uống 4 liều liên tiếp, mỗi liều 111 MBq, cách 1 ngày nhận 1 liều. Tổng liều 444 MBq ^{32}P.

* *Hiệu quả điều trị:* Silbertein khi nghiên cứu trên 342 bệnh nhân ung thư vú di căn xương và 449 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương, đã nhận xét: Những bệnh nhân ung thư vú đáp ứng đối với ^{32}P tốt hơn với bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt. 84% số bệnh nhân ung thư vú có giảm đau tốt với ^{32}P trong đó chỉ có 77% số bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt có đáp ứng giảm đau với ^{32}P.

* *Biến chứng:* Tác dụng độc tính đối với máu xuất hiện từ 4 ÷ 5 tuần sau khi nhận liều điều trị ^{32}P. Sau 6 ÷ 7 tuần các thành phần của máu có thể tự hồi phục, không cần can thiệp gì.

b/ Stronti – 89 (^{89}Sr)

Dưới dạng dung dịch $^{89}SrCl_2$, còn được gọi là Metastron. Chất này khi vào cơ thể chuyển hoá giống canxi. Nó được giữ lâu trong tổ chức xương. ^{89}Sr phát tia β với năng lượng là 1,53 MeV. Trong tổ chức xương tia β đi được 2 mm, trong mô mềm đi được 7 mm. Thời gian bán rã vật lý $T_{1/2}$ của ^{89}Sr là 50,5 ngày.

Liều dùng: 1,2 ÷ 1,5 MBq/ kg cân nặng. Tổng liều có thể lên tới 150 MBq, tiêm tĩnh mạch chậm. Hiệu quả điều trị: 80% bệnh nhân hết đau.

Biến chứng: Tạm thời ức chế tủy xương dẫn tới giảm tiểu cầu. Tủy xương tự hồi phục sau 3 ÷ 6 tuần.

Nhiều công trình nghiên cứu cho rằng ^{89}Sr ít độc hơn ^{32}P.

c/ Rhenium – 186 (^{186}Re)

Chất phóng xạ này thường được gắn với HEDP (hydroxy ethyliden diphosphanate). ^{186}Re phát tia β với năng lượng là 1,07 MeV, tia γ với năng lượng là 137 keV. Do có tia γ nên ngoài điều trị giảm đau còn có thể ghi xạ hình để phát hiện các di căn. ^{186}Re có thời gian bán rã vật lý là 89,3 giờ và đạt tỉ lệ độ tập trung phóng xạ cao giữa tổ chức bệnh và tổ chức lành (20/ 1).

Liều cho 30 ÷ 35 mCi (1295 MBq), tiêm tĩnh mạch.

Hiệu lực giảm đau đạt 75 ÷ 86%, ít độc cho tuỷ xương nhưng giá thành cao .

Biến chứng: Với liều cao tới 3515 MBq mới có thể gây độc cho hệ tạo huyết.

d/ Rhenium – 188 (^{188}Re)

^{188}Re có thể là sản phẩm lẫn vào ^{186}Re của lò phản ứng hạt nhân. Gần đây người ta đã tạo được nguồn chiết ĐVPX (Generator) để tách chiết riêng ^{188}Re. Đó là Generator ^{188}W/ ^{188}Re. Thời gian bán rã của ^{188}W là 69,4 ngày còn của ^{188}Re là 16,9 giờ. Vì vậy dùng Generator này khắc phục được sự hao hụt phóng xạ do phân rã của ^{188}Re. ^{188}Re phát ra β năng lượng rất lớn (2,1 MeV) và tia γ năng lượng 155 keV.

Thông thường ^{188}Re được gắn vào trong hợp chất hữu cơ EDTMP (ethylene diamine tetra methylene phosphanate) hoặc DTAP (diethylene triamine penta acetic acid) để điều trị. Liều trung bình là 31 ± 6 mCi (1147 ± 222 MBq). Kết quả rất tốt và ít độc hại cho tuỷ xương.

e/ Samarium – 153 (^{153}Sm)

^{153}Sm phát ra 3 loại tia β với các mức năng lượng khác nhau: 810 keV (20%), 710 keV (50%) và 640 keV (30 %). Ngoài ra nó cũng phát ra tia γ với năng lượng 1,103 MeV.

Các tia β của ^{153}Sm có thể xuyên qua 3 ÷ 4 mm mô mềm. Thời gian bán rã là 1,95 ngày. ^{153}Sm cũng được gắn vào EDTMP để tiêm vào tĩnh mạch khi điều trị. Liều lượng 22 ÷ 36 MBq/ kg cân nặng.

^{153}Sm cho kết quả giảm đau ở tỉ lệ cao và ít xâm hại đến tuỷ xương.

Nhìn chung khi điều trị giảm đau bằng ĐVPX cần phải ngừng chiếu xạ từ ngoài và thuốc hoá chất trị ung thư từ 6 ÷ 12 tuần trước đó để tránh những tác động mạnh cùng một lúc cho sức khoẻ của bệnh nhân. Ngược lại, người ta khuyên nên dùng thêm các chất gây nhạy cảm phóng xạ cho tế bào (radiosensitizer) như carboplatine hoặc cisplatine.

D.4. Cắt bỏ bao hoạt dịch bằng phóng xạ

Trước đây người ta đã cắt bỏ bao hoạt dịch bằng phẫu thuật (Synovectomy) để điều trị một số bệnh xương khớp. Gần đây phương pháp điều trị phóng xạ (Radiation Synovectomy) đã mang lại kết quả tốt trong các bệnh khớp viêm mãn tính không phải do nhiễm trùng. Sau đây là một vài ĐVPX phổ biến áp dụng điều trị cho các thể bệnh này.

Bảng 6.2: Đặc tính vật lý.

Nguyên tố / ***Đặc tính vật lý***	***^{90}Y***	***^{186}Re***	***^{169}Er***
T_p	64 giờ	90,6 giờ	9,4 ngày
Đường đi trung bình trong mô mềm	3,6 mm	1,2 mm	0,3 mm
Đường đi tối đa trong mô mềm	11,0 mm	3,6 mm	0,7 mm

Các chỉ định:

- Viêm đa khớp dạng thấp.
- Các bệnh viêm khớp mãn không do nhiễm khuẩn lao.
- Tràn dịch bao hoạt dịch kéo dài (khớp gối giả).
- Viêm bao hoạt dịch thể lông, nốt sắc tố.
- Bệnh khớp ưa chảy máu.

Liều lượng các DCPX dùng cho các khớp được trình bày ở bảng 6.3 dưới đây.

Bảng 6.3: Liều lượng các DCPX dùng cho các khớp.

Nguyên tố phóng xạ	***^{90}Y***	***^{186}Re***	***^{169}Er***

Vị trí điều trị			
Khớp gối	185 ÷ 222		
Khớp hông		150	
Khớp vai		110	
Khớp khuỷu tay, cổ chân, cổ tay		75	
Đốt ngón bàn tay			20 ÷ 40
Đốt ngón bàn chân			30 ÷ 40
Khớp giữa các đốt ngón			10 ÷ 20

Sau khi cho liều phóng xạ, các khớp điều trị phải được bất động ít nhất là 48 giờ. Các kết quả tuỳ thuộc vào giai đoạn tiến triển của bệnh và sự phá huỷ của xương. Kết quả trong các bệnh khớp không có phá huỷ xương nghiêm trọng được cải thiện 70 ÷ 80% các trường hợp, gần tương tự như các kết quả được điều trị cắt bỏ bao hoạt dịch bằng phương pháp ngoại khoa. Các kết quả sơ bộ bước đầu trong điều trị bệnh nhân bị viêm đa khớp dạng thấp bằng hợp chất đánh dấu ^{153}Sm – EDTMP đang mở ra nhiều hứa hẹn.

E. Y học hạt nhân điều trị bệnh ung thư gan tiên phát

Trong hệ tiêu hóa YHHN điều trị hiên nay chỉ đề cập tới việc ứng dụng các hợp chất đánh dấu trong điều trị bệnh ung thư gan tiên phát. Đó là bệnh có khối u ác tính phát sinh từ tế bào nhu mô gan chiếm 90% (HCC), từ tế bào biểu mô đường mật chiếm 10%. Đây là loại bệnh ác tính phổ biến nhất trên thế giới, gây tử vong cho gần 1 triệu người mỗi năm. Châu á là một vùng có nguy cơ cao, nhất là ở Trung Quốc, Việt Nam, Nhật Bản, Mông Cổ, Singapore và Triều Tiên. Riêng ở Việt Nam, đây là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các trường hợp bị ung thư. Đông Nam á có tỉ lệ mắc bệnh là 315.000 trường hợp một năm, tức là khoảng 5,6% các loại ung thư ở nam giới và 2,7% ở nữ giới.

Các yếu tố nguy cơ chính đối với bệnh ung thư gan tiên phát là:
- Nhiễm virut viêm gan B có AgHBV (+), sau 15 năm có khoảng 35% số bệnh nhân bị ung thư tế bào nhu mô gan.
- Nhiễm virut viêm gan C có HCV (+), sau 15 năm có khoảng 90% bệnh nhân bị ung thư tế bào nhu mô gan.
- Yếu tố di truyền.
- Chất độc do nấm mốc, nhiễm aflatoxin.
- Tắc ống tĩnh mạch ngoài gan, xơ gan
- Một số yếu tố khác như nghiện hút thuốc lá, nghiện uống rượu.

Bệnh được phát hiện qua thăm khám lâm sàng và thăm dò cận lâm sàng. Đặc biệt là định lượng AFP trong máu. Chẩn đoán được xác định dựa trên kết quả sinh thiết mô bệnh học.Với những trang thiết bị kỹ thuật cao về ghi hình, nội soi, CT, cộng hưởng từ hạt nhân… ngày nay, việc phát hiện sớm các khối u nhỏ (đường kính dưới 3 cm) đã có khả năng làm tăng tỉ lệ sống sót.

Ung thư gan là loại bệnh nặng, tiến triển nhanh, tiên lượng rất xấu và tỉ lệ tử vong cao. Tỉ lệ sống sót được 5 năm là dưới 5%. Tỉ lệ sống sót trung bình là dưới 4 tháng đối với những bệnh nhân không có can thiệp gì. Để tiên lượng thời gian sống sót trung bình dựa vào các giai đoạn bệnh theo phân loại của Okuda. Những yếu tố dùng trong phân loại đó như sau:
- Khối u có kích thước lớn trên 50% khối lượng gan.
- Có cổ chướng.

- Vàng da (Bilirubin > 500 mol/ l).
- Albumin huyết tương dưới 30 g/ dl.

Người ta đã xếp độ dựa trên 4 yếu tố trên như sau:

- Okuda độ I: không có bất cứ yếu tố nào trong 4 yếu tố trên.
- Okuda độ II: có 1 đến 2 yếu tố trên.
- Okuda độ III: có 3 đến 4 yếu tố trên.

Những bệnh nhân ở giai đoạn Okuda độ I có tiên lượng tốt nhất, có thể sống được nhiều năm nếu được phẫu thuật cắt bỏ. Những bệnh nhân ở giai đoạn Okuda độ III thì có thể sống thêm nếu được phẫu thuật lớn, cắt bỏ rộng và bệnh ổn định. Tuy nhiên, bệnh nhân cũng thường chỉ sống được trong vòng vài tuần tới vài tháng. Như vậy, bệnh nhân ở giai đoạn Okuda độ I có thể phẫu thuật được còn bệnh nhân Okuda độ III coi như tử vong là tất yếu. Thường chỉ cố gắng điều trị đối với các bệnh nhân ở giai đoạn Okuda độ I hoặc độ II hoặc những bệnh nhân bị tái phát sau mổ.

Bảng 6.4: Bảng phân loại của Child

Điểm / ***Xét nghiệm***	***Điểm 1***	***Điểm 2***	***Điểm 3***
Bihrubin huyết thanh (mg/ dl)	< 0,2	2 ÷ 2,5	> 2,5
Albumin huyết thanh (g / dl)	> 3,0	2,6 ÷ 3,0	< 2,6
Thời gian Prothrombin (giây > mẫu kiểm tra)	< 3 giây	3 ÷ 6 giây	> 6 giây
Có dịch ổ bụng	0	Chỉ có trên siêu âm	Khám thấy
Hội chứng gan não	0	+	++

Về điều trị ung thư gan tiên phát có nhiều phương pháp. Cụ thể là:

E.1. Ngoại khoa:

Có thể mổ để thắt động mạch gan vào từng thuỳ gan. Cắt bỏ thuỳ hoặc phân thuỳ gan có ổ ung thư hoặc cấy ghép gan đúng vị trí.

Tuy nhiên, việc cắt bỏ bằng ngoại khoa chỉ có khả năng thực hiện trong một số ít bệnh nhân bởi vì hầu hết bệnh nhân đến khám ở tình trạng bệnh quá nặng nên việc chỉ định mổ rất hạn chế, chỉ khoảng 10%. Sau khi phẫu thuất cắt bỏ gan an toàn, sự tái phát sớm của khối u gan thường xảy ra. Tỉ lệ biến chứng cao và thời gian sống sót của bệnh nhân không lâu.

E.2. Dùng các tác nhân vật lý

- Chiếu tia gamma từ bên ngoài vào ổ ung thư. Liều cần từ 20 ÷ 30 Gy. Hiệu quả của phương pháp này rất hạn chế vì có những ổ nằm sâu hoặc nhiều ổ ung thư rải rác.
- Dùng các dòng điện cao tần, sóng cực ngắn, tia laser để tạo nên nhiệt độ cao tại ổ ung thư. Kết quả không mấy khả quan vì nhiệt độ tại chỗ chỉ tăng lên vài độ và khó xác định được vùng đích.
- Tiêm nước nóng, rượu ethanol hoặc acid acetic vào giữa ổ ung thư để diệt tế bào bệnh. Đây là kỹ thuật dùng kim dài chọc qua da vào tận khối u gan. Gần đây là nhờ phát triển kỹ thuật siêu âm nên tỉ lệ tiêm đúng ổ ung thư cao hơn. Tuy vậy, cũng không thể giải quyết triệt để bệnh căn.

E.3. Hoá chất trị liệu toàn thân

Tiêm truyền qua đường tĩnh mạch các hoá chất diệt ung thư, các kháng sinh chống ung thư. Kết quả cũng kéo dài được thời gian sống cho bệnh nhân nhưng gây độc cho cơ thể.

E.4. Gây tắc động mạch gan bằng kỹ thuật đặt ống thông, bơm chất gây tắc mạch nuôi khối u

Thông thường, người ta kết hợp với chụp mạch ở gan để xác định vị trí. Sau đó gây tắc mạch nuôi dưỡng khối u để tiêu diệt tổ chức ung thư. Mục đích này được thực hiện bởi vì dòng máu cung cấp cho khối u chủ yếu là động mạch gan, trong khi nhu mô gan bình thường nhận 80% khối lượng máu từ tĩnh mạch cửa. Các chất gây tắc mạch thường là các phân tử hữu cơ lớn… Nếu tiêm hoá chất vào động mạch gây tắc mạch gọi là phương pháp TOCE (Transarterial Oil Chemico Embolization). Các phản ứng phụ có liên quan tới hoá chất gây tắc mạch và các kết quả này không được như ý muốn.

Trước khi gây tắc mạch có thể tiêm hoá chất diệt ung thư vào tại chỗ như Bleomycine, Mitomycine C, Fluorouracyl … Có thể kết hợp tiến hành kỹ thuật này khi đang phẫu thuật mà không cắt bỏ hết được tổ chức ung thư.

E.5. Kỹ thuật y học hạt nhân

Thay vì tiêm các chất gây tắc mạch hoặc hoá chất tại chỗ, người ta tiêm dược chất phóng xạ qua các ống thông vào động mạch gan (hepatic arterial canulation). Các dược chất phóng xạ này đến được tổ chức ung thư, lưu lại đó nhiều mà thoát ra rất ít. Tia Bêta từ các hạt nhân phóng xạ 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 là chấp nhận được.

a. Tiêu chuẩn chỉ định bệnh nhân

- Bệnh nhân phải từ 18 tuổi trở lên.
- Trên ghi hình gan hoặc trên phim CT, khối u gan phải đo được 2 chiều. Nếu một khối thì đường kính lớn nhất cho phép là 5 cm. Từ 2 ÷ 3 khối thì đường kính lớn nhất cho một khối là dưới 3 cm.
- Bệnh nhân phải được ngừng điều trị bằng hoá chất hoặc thuốc miễn dịch ít nhất 4 tuần, các thuốc dãn phế quản hoặc steroid ít nhất là 8 tuần trước khi nhận liều điều trị.
- Đối với bệnh nhân nữ đang ở tuổi sinh đẻ phải làm xét nghiệm chẩn đoán thai sớm, âm tính vào ngày trước khi nhận liều điều trị. Sau đấy, bệnh nhân cần phải sử dụng thuốc tránh thụ thai trong giai đoạn điều trị là 12 tuần.
- Bệnh nhân phải đi lại được, xếp theo chỉ số Karnofsky bênh nhân phải đạt trên 70 điểm (70%).
- Bệnh nhân không có suy thận. Nồng độ Creatine huyết thanh phải ≤ 2mg/ dl.
- Số lượng tiểu cầu ≥ 100.000 / ml.
- Thời gian Thrombin ≤ 1,3.
- Bệnh nhân phải ký một bản cam kết tình nguyện xin được điều trị bằng phương pháp này.

b. Chống chỉ định

- Bệnh nhân ở giai đoạn C theo bảng phân loại tình trạng bệnh của Child.
- Bệnh nhân suy tim nặng ở giai đoạn III, IV (theo tiêu chuẩn của Hội tim mạch New York – Mỹ).
- Bệnh nhân có bệnh về phổi. Ví dụ: hen đòi hỏi phải điều trị bằng thuốc giãn phế quản.
- Nhiễm trùng nặng đang được điều trị bằng thuốc kháng sinh hoặc bệnh nhân đang bị các bệnh nặng khác.
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.
- Tiên lượng thời gian sống của bệnh nhân ít hơn 1 tháng.
- Bệnh nhân có di căn ngoài gan.

- Bệnh nhân có dị ứng đối với các loại thuốc cản quang tĩnh mạch.
- Bệnh nhân có dấu hiệu doạ vỡ khối u gan nguyên phát.

c. Dược chất phóng xạ:

** Điều trị ung thư gan nguyên phát bằng Lipiodol – ^{131}I:*

Thương phẩm thường được gọi là Lipiocis - ^{131}I do hãng Cis- biointernational, Pháp sản xuất. Chất dầu Lipiodol khu trú hạn chế trong mô gan và mạch máu mà không khuyếch tán ra xa, sang tổ chức lành được. Bức xạ bêta phát ra từ ^{131}I sẽ diệt tế bào ung thư. Dược phẩm thường được sản xuất với liều lượng 60 mCi (2220 MBq). Liều đó thường được tiêm trực tiếp vào từng nhánh của động mạch gan sau khi đã luồn ống thông (cannul) vào đúng chỗ. Đôi khi phẫu thuật viên kết hợp kĩ thuật điều trị YHHN này ngay khi mổ, sau khi nhận thấy không cắt bỏ được hết tổ chức ung thư. Kết quả: sau 3 tháng, tỉ lệ sống sót của nhóm chứng là 10%, của nhóm lipiocis là 71%. Sau sáu tháng nhóm chứng không còn ai, nhóm Lipiocis còn 48%. Sau một năm, nhóm Lipiocis còn 7%.

** Điều trị ung thư gan nguyên phát bằng ^{188}Re – lipiodol:*

Đây là một DCPX mới được triển khai mạnh, sử dụng loại DCPX mới ^{188}Re HDD lipiodol (^{188}Re – lipiodol) thay cho Lipiodol – ^{131}I vì dược chất mới có nhiều ưu điểm hơn. Mục tiêu là tăng hệ số an toàn của việc tiêm ^{188}Re – lipiodol vào động mạch gan ở những bệnh nhân ung thư gan tiên phát không có khả năng phẫu thuật. Nhiều nghiên cứu đã thiết lập liều tối đa cho phép đối với gan, phổi và tuỷ xương bình thường. Xác định các tác dụng có hại đối với cơ thể và tỷ lệ đáp ứng đối với điều trị bằng phương pháp này.

** Điều trị ung thư gan nguyên phát bằng vi cầu ^{90}Y (microsphere):*

Ytrium- 90 là ĐVPX phát ra tia bêta với năng lượng cực đại là 2,25 MeV. Thời gian bán rã là 64 giờ. Trước đây, người ta đã chế ra dạng hạt ^{90}Y đưa vào hố yên để điều trị u tuyến yên. Từ 1985, nó được sản xuất dưới dạng microsphere để bơm vào động mạch gan điều trị ung thư gan tiên phát. Nghiên cứu thực nghiệm cho thấy với kĩ thuật này có thể đạt được khoảng 4. 10^4 microsphere trong 1 cm^3 nhu mô gan. Liều dùng cho 1 lần điều trị phải đạt 60 Gy tại chỗ. Người ta có thể phối hợp cả ^{90}Y microsphere và Macro- aggreat albumin (MAA) đánh dấu ^{99m}Tc, hoặc với các hoá chất như 5 - Fluorouracil để điều trị.

** Điều trị ung thư gan nguyên phát bằng ^{166}Ho microsphere:*

Holmium - 166 là ĐVPX phát ra tia bêta có năng lượng yếu hơn của ^{90}Y. Tuy vậy, nó có thời gian bán rã ngắn hơn (26,8 giờ) nên có thể tiêm cho bệnh nhân liều lớn hơn ^{90}Y. ^{166}Ho microsphere tập trung nhanh về mô gan ung thư. Sau 2 giờ đã đạt được tỉ lệ 6/1 giữa mô ung thư và mô lành của gan. Với liều dùng 5800 MBq cho kết quả tốt nhưng khó khăn cho những nơi không sản xuất được ^{166}Ho tại chỗ.

** Điều trị ung thư gan nguyên phát bằng ^{188}Re microsphere:*

Những đặc điểm vật lí của ^{186}Re và ^{188}Re đã nêu trong phần điều trị di căn ung thư vào xương. Chúng cũng được sản xuất dưới dạng microsphere và tiêm vào ổ ung thư qua ống thông động mạch. Kĩ thuật này mới được áp dụng gần đây và nhiều công trình cho thấy kết quả rất đáng khích lệ.

Cho đến nay, chưa có một phương pháp điều trị nào có ưu điểm nổi bật cho ung thư gan. Kĩ thuật YHHN là một phương tiên đóng góp để người thầy thuốc lựa chọn trước những bệnh nhân cụ thể. Nó chưa cho kết quả triệt để nhưng kéo dài được tuổi thọ của bệnh nhân. Nó cũng có những hạn chế trong chỉ định như trước đó phải xác định xem có biến chứng viêm tắc tĩnh mạch cửa, có shunt thông giữa động tĩnh mạch không, khối u còn khu trú không...

d. Kỹ thuật tiến hành - Quy trình điều trị:

Bệnh nhân được nhập viện để chụp động mạch gan và điều trị sau khi khám toàn diện. Chụp CT gan nhằm đánh giá kích thước khối u trước điều trị cũng như đánh giá hình thể, chức năng gan và thể tích khối u. Trước khi điều trị một ngày, bệnh nhân được chuyển tới Khoa YHHN để ghi hình sự di chuyển của DCPX nhằm xác định hệ số điều chỉnh giảm liều đối với gan và phổi dùng trong đo liều cho các ngày sau. Cũng trong ngày điều trị, một thầy thuốc điện quang can thiệp thực hiện chụp động mạch gan qua một điểm chọc ở động mạch đùi. Thầy thuốc YHHN trực tiếp bơm chính xác DCPX vào động mạch theo đúng kỹ thuật. Lượng DCPX truyền ban đầu là liều thăm dò khoảng 200 MBq, được bơm chậm khoảng 5 phút, cẩn thận để không làm trào ngược DCPX vào trong động mạch dạ dày tá tràng, làm giảm nguy cơ gây viêm dạ dày cấp do phóng xạ. Nếu có nhiều khối u, liều này được chỉ định đưa vào động mạch nuôi 2 khối u lớn nhất. Với một ống thông đặt ở động mạch nuôi, bệnh nhân được chuyển tới Khoa YHHN (thường ở sát Khoa Điện quang). Ghi hình liều thăm dò được thực hiện theo phương pháp tĩnh trên gan và phổi. Trong trường hợp cần thiết có thể ghi hình toàn thân. Cả 2 hình ghi mặt trước và mặt sau được thu nhận để tính số xung trung bình. Các vùng quan tâm (ROI) được đặt trên các vùng tương ứng của phổi, gan và khối u. Sử dụng chương trình phần mềm thích hợp để tính liều tối đa cho phép đối với gan và phổi. Sau ghi hình liều thăm dò và tiến hành các kỹ thuật đo liều, các bệnh nhân này được gửi lại Khoa Điện quang (nơi chụp mạch) để xác định lại chắc chắn ống thông không bị xê dịch vị trí và tiêm liều điều trị. Liều DCPX này được các thầy thuốc YHHN tính toán trước. Dần dần cũng loại bỏ việc tính liều điều trị cho từng bệnh nhân, bởi vì người ta thấy việc đo liều điều trị bằng máy Gamma Camera thường không đáng tin cậy. Do đó, dựa vào kinh nghiệm, người ta chỉ định liều điều trị trung bình là 4 GBq đến 4,2 GBq đối với ^{188}Re – lipiodol. Sau khi nhận liều điều trị, bệnh nhân được chuyển về các phòng cách ly trong buồng bệnh để theo dõi các triệu chứng, các tác dụng phụ và các bất thường về sinh hoá, huyết học… Sau 3, 4 ngày bệnh cảnh ổn định, bệnh nhân được xuất viện.

e. Các chỉ tiêu đáp ứng điều trị:

Tiến triển xấu của bệnh sau điều trị là tăng số lượng tổn thương, di căn ngoài gan hoặc giảm các chỉ tiêu của Child hoặc tình trạng Karnofsky tồi tệ đi. Mức độ tổn thương được đánh giá bằng hình ảnh CT trước 2 tuần và sau 6 ÷ 8 tuần sau khi nhận liều điều trị. Sự đáp ứng được đánh giá bằng sử dụng cùng một phương pháp chụp hoặc ghi hình trước và sau để ước tính mức độ của bệnh trong quá trình điều trị. Sau khi nhận liều điều trị, bệnh nhân được khám lại với chu kỳ 3 tháng một lần cho đến khi kết thúc đợt điều trị . Các chỉ tiêu đáp ứng được phân loại như sau:

- Đáp ứng hoàn toàn: Mất hẳn các tổn thương có thể đo được.
- Đáp ứng một phần: Giảm 50% trở lên kích thước 2 đường vuông góc của khối u đã đo hoặc không có tổn thương mới.
- Bệnh ổn định: Không có sự thay đổi về kích thước của tổn thương hoặc có giảm kích thước dưới 50%. Không có tổn thương mới.
- Đáp ứng hỗn tạp: Tăng kích thước của một vài tổn thương và giảm kích thước của các tổn thương khác. Có hoặc không xuất hiện các tổn thương mới.
- Tiến triển bệnh: Xuất hiện các tổn thương mới, tăng trên 25% kích thước của các tổn thương cũ.
- Khoảng thời giai đáp ứng: là khoảng thời gian được tính từ lúc bắt đầu điều trị cho tới lúc đáp ứng.

f. Các tác dụng phụ:

Một tác dụng phụ xảy ra được xem như là một sự cố không mong muốn làm biến đổi tình trạng bệnh lý nặng lên trong hoặc sau khi nhận liều điều trị. Các kết quả xét nghiệm bất thường có vai trò quan trọng, triệu chứng lâm sàng cũng được xem xét bổ trợ.

g. Kết quả điều trị:

Hầu hết các bệnh nhân bị u gan tiên phát không có khả năng phẫu thuật được điều trị bằng DCPX đều có thời gian sống kéo dài hơn bình thường. Các tác dụng phụ toàn thân cũng như tại chỗ xảy ra trong quá trình điều trị là không đáng kể. Bệnh nhân được cải thiện về chất lượng cuộc sống rõ rệt. Cụ thể là không có sự biến đổi đáng kể trong các thành phần hữu hình của máu, men gan sau 24 giờ, 1 tuần, 1 tháng hoặc3 tháng sau khi theo dõi trên tất cả các bệnh nhân. Nồng độ AFP nói chung đều giảm sau điều trị. Một số ít bệnh nhân có tăng AFP trở lại nên được nhận liều bổ sung. Hình ảnh khối u trên phim CT hầu hết là giảm kích thước, một số ít giữ nguyên. Điều quan trọng phải nhắc tới là hầu hết bệnh nhân được điều trị đều ở giai đoạn bệnh đang tiến triển với các khối u lớn mà không có khả năng phẫu thuật nên lợi ích cơ bản của phương pháp điều trị này là bệnh nhân chỉ cần nằm viện một thời gian ngắn và có khả năng tiếp tục công việc của họ sau 1 tuần điều trị. Nếu so sánh với các loại DCPX đã dùng trước đây thì ^{188}Re – lipiodol là loại mới tiện lợi đối với các nước đang phát triển. Nguồn sinh phóng xạ ^{188}W / ^{188}Re có thể được chế tạo sẵn dựa vào đặc tính có thời gian sự dụng dài từ 4 ÷ 6 tháng và giá cả lại phù hợp với điều kiện kinh tế ở các nước đang phát triển. Năng lượng trung bình của tia β ^{188}Re cũng tương tự ^{90}Y và đủ cao đối với hiệu lực để huỷ diệt tế bào ung thư. Đây là kỹ thuật tốt nhất hiện nay đối với việc điều trị ung thư gan tiên phát đáng được lựa chọn.

G. Điều trị di căn ung thư gây tràn dịch các khoang cơ thể

Đây là phương thức điều trị dùng keo phóng xạ đưa vào các khoang màng phổi, màng tim, màng bụng để làm giảm nhẹ mức độ tràn dịch ở các khoang đó do ung thư gây nên. Điều đó làm cho bệnh nhân đỡ mất nước, điện giải và các chất dinh dưỡng. Tác dụng của các bức xạ có khả năng:

- Loại trừ các tế bào ung thư lơ lửng tự do trong dịch.
- Tác dụng trực tiếp lên bề mặt thanh mạc khối u.
- Xơ hoá màng.
- Xơ hoá các mạch máu nhỏ của các màng, gây giảm xuất tiết dịch.

Liều phóng xạ được bơm trực tiếp vào các khoang từ 3 ÷ 6 lần. Các DCPX thường dùng được nêu trong bảng 6.5, tổng liều đưa vào được trình bày ở bảng 6.6.

Kết quả điều trị: 2/3 số bệnh nhân tiến triển tốt, giảm lượng dịch xuất tiết, 1/3 số bệnh nhân hết dịch. Muller kéo dài đời sống trên 5 năm cho 34% số bệnh nhân bị ung thư buồng trứng bằng cách đưa keo ^{198}Au vào màng bụng.

Biến chứng:

- Toàn thân: bệnh nhân buồn nôn, chán ăn, giảm bạch cầu.
- Tại chỗ: viêm, xơ dính các màng được điều trị.

Bảng 6.5: Đặc tính của 3 loại dược chất phóng xạ.

Đặc tính	***Keo ^{198}Au***	***$Cr^{32}PO_4$***	***^{90}YCl***
$T_{1/2}$ (ngày)	2,7	14,3	2,7
E_{max} của tia β (MeV)	0,96	1,73	2,2
Đường đi (mm)	3,6	8,7	11,0

Cỡ hạt (μm)	0,003 ÷ 0,035	0,1	Tan trong nước
Bức xạ khác	Gamma	Bức xạ hãm	Bức xạ hãm

Bảng 6.6: Tổng liều điều trị của các chất keo phóng xạ.

Vị trí	***^{198}Au ($\square_\beta$ = 0,3 MeV, $T_{1/2}$ = 2,7 ngày)***	***$Cr^{32}PO_4$ ($\square_\beta$ =0,69 MeV, $T_{1/2}$ = 14,3 ngày)***	***^{90}YCl ($\square_\beta$ =0,9 MeV, $T_{1/2}$ = 64 giờ)***
Màng phổi	75 ÷ 100 mCi	10 ÷ 15 mCi	15 ÷ 20 mCi
Màng bụng	75 ÷ 150 mCi	15 ÷ 20 mCi	20 ÷ 25 mCi
Màng tim	50 mCi	5 ÷ 10 mCi	5 ÷ 10 mCi

H. Y học hạt nhân điều trị các bệnh thần kinh

Trong bệnh lý thần kinh, đặc biệt là u não việc chẩn đoán và điều trị triệt căn thường rất khó. YHHN đã sử dụng chất Meta iodobenzylguanidin là một chất tương tự chất dẫn truyền thần kinh, Nor – Adrenalin. MIBG được đánh dấu bằng iốt phóng xạ đã được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán ghi hình định vị và điều trị các khối u thần kinh nội tiết như u nguyên bào thần kinh (neuroblastoma), u tế bào ưa crôm (pheochromocytoma). Để điều trị u nguyên bào thần kinh, người ta thường dùng dược chất được đánh dấu bằng ^{131}I vì đường đi của tia β của ^{131}I trong tổ chức, tế bào gần như là tối ưu. Ngoài ra cũng có thể sử dụng đồng vị phát α như ^{211}At vào mục đích điều trị này vì đường đi của hạt α của ^{211}At trong tổ chức chỉ xuyên qua bề dày của một vài tế bào do đó có thể phù hợp với sự lắng đọng liều tối đa trong tổ chức các khối u. Hơn nữa, hạt α có hệ số truyền tuyến tính của năng lượng (LET) phóng xạ cao cho hiệu ứng sinh vật học lớn hơn tia β. Để ứng dụng khả năng ưu việt này, người ta đã tinh chế được Mete – ^{211}At – Astatobenzylguanidine (^{211}At – MABG) đạt hiệu suất hoá phóng xạ rất cao. Cũng đã nghiên cứu tổng hợp được một chất không có chất mang là 4 – Fluoro – 3 ^{131}I iodobenzylguanidin (^{131}I – FIBG) dùng cho điều trị.

Như vậy, việc nghiên cứu ứng dụng các dược chất ^{131}I – MIBG, ^{131}I – FIBG và ^{211}At – MABG vào mục đích điều trị các khối u thần kinh nội tiết như u nguyên bào thần kinh, u tuỷ thượng thận đã mở ra một hướng đầy hứa hẹn. Hy vọng trong tương lai không xa phương pháp này sẽ được triển khai rộng rãi ở nước ta.

I. Điều trị bằng miễn dịch phóng xạ (Radio Immuno Therapy – RIT)

Đây là phương pháp điều trị rất hiện đại. Nguyên lý của phương pháp là dùng một lượng kháng thể đặc hiệu chống khối u (kháng thể đơn dòng) được đánh dấu bằng các hạt nhân phóng xạ như ^{131}I, ^{32}P, ^{90}Y, ^{111}In, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{166}Ho tấn công vào tổ chức ung thư. Lượng kháng thể đánh dấu thâm nhập vào khối u, năng lượng bức xạ của các hạt nhân phóng xạ đó gây hoại tử tế bào (necrosis) và phát huy hiệu quả điều trị. Nguyên lý này cũng giống như phương pháp ghi hình miễn dịch phóng xạ (Radio Immuno Scintigraphy – RIS). Nhưng đối với RIS thì yêu cầu thấp hơn, lượng kháng thể đánh dấu đưa vào chỉ cần tập trung vào một vài phần của tổ chức khối u là được. Thời gian kháng thể đánh dấu tập trung ở khối u trong vòng 24 giờ là đạt yêu cầu cho ghi hình miễn dịch phóng xạ. Với phương pháp điều trị miễn dịch phóng xạ (RIT) thì hiệu quả điều trị phụ thuộc vào lượng kháng thể đánh dấu phóng xạ tập trung ở khối u một cách đồng nhất. Người ta tìm nhiều cách để tăng tỉ lệ chênh lệch của hoạt tính phóng xạ

giữa tổ chức bệnh và tổ chức lành. Thời gian kháng thể đánh dấu tập trung ở khối u càng lâu, càng nhiều thì càng phát huy hiệu quả điều trị.

Độ nhạy cảm phóng xạ của khối u rất quan trọng. Những khối u có khả năng oxy hoá lớn, có độ nhạy cảm phóng xạ cao hơn những khối u giảm oxy. Do đó, hiệu quả điều trị lớn hơn ở những khối u nhỏ (đường kính dưới 2 cm), được tưới máu tốt. Tỷ lệ huỷ diệt của bức xạ ngược với thể tích của khối u: huỷ diệt 10^4 tế bào ở khối u có đường kính 0,3 cm, 10^6 tế bào ở khối u có đường kính 2 cm và 10^9 tế bào ở khối u có đường kính 2cm.

Sau đây là một vài chất đánh dấu được ứng dụng trong điều trị miễn dịch phóng xạ (RIT):

- Kháng thể đơn dòng đánh dấu ^{131}I: điều trị khối u rắn như ung thư hạch lympho.
- HMFG2 hoặc HI7E2 đánh dấu ^{131}I: điều trị ung thư buồng trứng.
- UII3A đánh dấu ^{131}I: điều trị u nguyên bào thần kinh.

Những tiến bộ mới trong lĩnh vực phân tử cho thấy không riêng các kháng thể có thể gắn với kháng nguyên tạo cơ sở cho kỹ thuật điều trị miễn dịch phóng xạ (RIT). Nhiều phân tử peptid, nucleotid, receptor và hormon cũng có khả năng gắn ưu tiên vào các mô ung thư. Sở dĩ thế vì một số tế bào ung thư có các cơ quan cảm thụ đặc hiệu (specific cell receptor) đối với các phân tử hữu cơ đó. Vì vậy, người ta đã đánh dấu hạt nhân phóng xạ vào các phân tử này để điều trị. Ngoài ra, người ta còn có thể đánh dấu các hạt nhân phóng xạ điều trị vào Lipiodol, các phân tử Macroagregat Serum Albumin (MASA) hoặc microphere để điều trị theo cơ chế khuyếch tán chậm hoặc tắc mạch tạm thời. Từ đó khái niệm RIT được mở rộng là điều trị bằng các hợp chất hữu cơ đánh dấu (Radiobioconjugate therapy – RBT).

Một trong số các ví dụ của kỹ thuật này là:

- Dùng ^{131}I – MIBG, ^{131}I – FIBG để điều trị ung thư tuyến giáp thể tuỷ, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh nội tiết, u tế bào ưa crom (u tuỷ thượng thận) …
- Dùng ^{131}I – BDP3 (α amino, α hydroxy benzilidene diphosphonate) để điều trị ung thư xương.
- Dùng ^{131}I – Lipiodol, ^{188}Re – Lipiodol, ^{188}Re microsphere, ^{166}Ho microphere, ^{90}Y microphere để điều trị ung thư gan tiên phát không có khả năng phẫu thuật.
- Dùng chất ^{111}In – DTPA – octreotide: ^{111}In phát ra thuần tuý tia Gamma mềm có khả năng đâm xuyên 10 ÷ 20 mm và phát cả những điện tử Anger. Nếu nó thâm nhập được vào tổ chức ung thư thì sẽ gây nên những tác dụng. Thường dùng liều 4 ÷ 5 GBq trong 4 ÷ 6 tuần/ liều. Kết quả chung là khoảng 25% bệnh nhân có đáp ứng tốt và 50% duy trì được kết quả tốt trong vòng 1 năm, sau đó khoảng 25% bệnh nhân lại tiếp tục tiến triển, không thấy tác dụng độc.
- Dùng chất DOTA gắn vào các mạch peptid và được đánh dấu bằng ^{90}Y: Liều dùng là 6 tuần/ lần với 4,4 GBq thấy có kết quả tốt hơn dùng ^{111}In ở 30% số bệnh nhân được điều trị, trong đó 25% có những tiến bộ rõ rệt. Tuy nhiên, độc tính của nó là một vấn đề lớn cần lưu ý, nhất là đối với thận. Hoạt độ lớn hơn 15 GBq có thể gây tổn thương rõ rệt ở thận, làm suy thận. Để giảm tác hại này, người ta thường tiêm vào tĩnh mạch các axit amin như Lysine hoặc Arginine đồng thời với chất phóng xạ.
- Dùng lanreotide đánh dấu ^{90}Y: tạo ra một sự hấp thụ rất lớn ở các khối u. Liều dùng trong 4 tuần là 1 GBq x 4 thu được kết quả tốt ở 40% trường hợp. Tổn thương ở thận không đáng kể nhưng lại gây tổn thương ở tuỷ xương. Gần đây, ở New York còn dùng octreotide gắn với ^{177}Lu - octreotide thấy có kết quả giống như dùng ^{90}Y mà lại ít độc hơn. Họ cũng dùng ^{188}Re gắn với depreotide được gọi là P2045, tạo ra sự hấp thụ rất cao ở các khối u mà lại ít độc cho thận.

Tuy nhiên kỹ thuật điều trị này gặp khá nhiều khó khăn vì phải đánh dấu kháng thể tại chỗ do phải được sử dụng trong vòng 2 giờ để tránh hiện tượng xạ phân (radiolyse). Kỹ thuật sản xuất hợp chất đánh dấu ở trạng thái sử dụng này rất khó khăn, tốn kém.

ở các nước tiên tiến, người ta còn nghiên cứu áp dụng các hạt nhân phóng xạ phát ra tia α nhưng có thời gian bán rã ngắn để gắn vào các hợp chất sinh học (biomolicule) dùng cho điều trị. Đó là Astatine – 211 (^{211}At), Bismuts – 213 (^{213} Bi). Cụ thể như dùng ^{211}At – MABG (Meta – ^{211}At astatobenzylguanidine) để điều trị u thần kinh nội tiết, u nguyên bào thần kinh, u tuỷ thượng thận. Hiệu ứng sinh học do tia α gây ra rất lớn và do vậy có khả năng tiêu diệt tế bào ung thư mạnh. Vấn đề đáng quan tâm ở đây là liều lượng thích hợp để đạt hiệu quả mà không gây hại cho tổ chức lành và bảo đảm an toàn phóng xạ cho nhân viên, môi trường.

Kết luận

Điều trị bằng DCPX làm cho các nguồn phóng xạ hở phát huy tác dụng và khẳng định ích lợi của việc sử dụng năng lượng hạt nhân vào y tế. Điều đó đã góp thêm một kĩ thuật nữa để người thầy thuốc có thể lựa chọn và áp dụng cho những bệnh nhân thích hợp. Kĩ thuật điều trị YHHN có lúc mang lại hiệu quả hiển nhiên và độc đáo mà không có kĩ thuật điều trị nào cạnh tranh được như dùng ^{131}I để tiêu diệt các ổ ung thư giáp còn sót lại sau mổ và các di căn xa của nó. Cũng có lúc kĩ thuật YHHN chỉ như một biện pháp tình thế trước sự đau khổ của bệnh nhân mà người thầy thuốc phải bó tay nếu không dùng đến ĐVPX. Đó là trường hợp điều trị chống đau do di căn ung thư vào xương mà các thuốc giảm đau đã không còn tác dụng.

Bức xạ ion hoá cũng như điện, lửa, hoá chất... nghĩa là rất có lợi nếu biết sử dụng nó và có thể gây hại nếu áp dụng không đúng đắn. Vì vậy người thầy thuốc cần hiểu rõ bản chất, các qui luật tác dụng và hiệu quả để áp dụng và chế ngự được nó. Người thầy thuốc không bao giờ được lạm dụng và cũng không quá sợ hãi trước các kĩ thuật hạt nhân trong chẩn đoán và điều trị bệnh với mục đích bảo vệ và nâng cao sức khoẻ cho con người.

CÂU HỎI ÔN TẬP

01. Nêu nguyên lý của phương pháp điều trị bệnh bướu giáp lan toả nhiễm độc (bệnh Basedow) bằng ^{131}I ?
02. Nêu cơ chế tác dụng và mục đích của kỹ thuật điều trị bệnh bướu giáp lan toả nhiễm độc (bệnh Basedow) bằng ^{131}I ?
03. Nêu các chỉ định và chống chỉ định của kỹ thuật y học hạt nhân điều trị bệnh bướu giáp lan toả nhiễm độc (bệnh Basedow) bằng ^{131}I ?
04. Trình bày các bước tiến hành của kỹ thuật điều trị bệnh bướu giáp lan toả nhiễm độc (bệnh Basedow) bằng ^{131}I ?
05. Trình bày hiệu quả và cách đánh giá hiệu quả đó ở bệnh nhân điều trị bệnh bướu giáp lan toả nhiễm độc (bệnh Basedow) bằng ^{131}I ?
06. Trình bày các biến chứng và cách xử trí các biến chứng đó trong y học hạt nhân điều trị bệnh bướu giáp lan toả nhiễm độc (bệnh Basedow) bằng ^{131}I ?
07. Trình bày nguyên lý của phương pháp điều trị bướu nhân độc tuyến giáp bằng ĐVPX ^{131}I, nguồn hở chiếu trong ?
08. Trình bày mục đích và cơ chế tác dụng của điều trị bướu nhân độc tuyến giáp bằng ^{131}I ?
09. Trình bày chỉ định và chống chỉ định của điều trị bướu nhân độc tuyến giáp bằng ^{131}I ?
10. Trình bày các bước tiến hành trong điều trị bướu nhân độc tuyến giáp bằng ^{131}I ?
11. Trình bày kết quả và phương pháp đánh giá kết quả điều trị bướu nhân độc tuyến giáp bằng ^{131}I ?
12. Trình bày các biến chứng và cách đề phòng, giải quyết các biến chứng khi điều trị bướu nhân độc tuyến giáp bằng ^{131}I ?
13. Trình bày nguyên lý, cơ chế tác dụng và mục đích điều trị bướu giáp đơn thuần lan toả bằng ^{131}I ?
14. Trình bày chỉ định và các chống chỉ định điều trị giảm thể tích bướu giáp đơn thuần lan toả bằng ^{131}I ?
15. Các bước tiến hành điều trị bướu giáp đơn thuần lan toả bằng ^{131}I ?
16. Kết quả điều trị bướu giáp đơn thuần lan toả bằng ^{131}I ?
17. Các biến chứng và cách xử trí các biến chứng trong điều trị bướu giáp đơn thuần lan toả bằng ^{131}I ?
18. Phân tích những ưu, nhược điểm của việc điều trị bướu giáp đơn thuần lan toả bằng ^{131}I ?
19. Nguyên lý và cơ chế tác dụng của loại bỏ tuyến giáp bằng ^{131}I ở bệnh nhân tim mạch ?
20. Chỉ định và chống chỉ định của loại bỏ tuyến giáp bằng ^{131}I ở bệnh nhân tim mạch ?
21. Chuẩn bị bệnh nhân điều trị loại bỏ tuyến giáp bằng ^{131}I ?
22. Cách tính liều trong loại bỏ tuyến giáp bằng ^{131}I ? Vì sao khi cho bệnh nhân nhận liều lại phải chia thành các suất liều nhỏ ?
23. Kết quả điều trị loại bỏ tuyến giáp bằng ^{131}I ?

24. Các biến chứng và cách xử trí các biến chứng đó ở bệnh nhân điều trị loại bỏ tuyến giáp bằng ^{131}I ?
25. Nguyên lý của điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá bằng ^{131}I ?
26. Chỉ định và chống chỉ định của điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá bằng ^{131}I ?
27. Các bước tiến hành điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá bằng ^{131}I ?
28. Các biến chứng và cách xử trí các biến chứng trong điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp bằng ^{131}I ?
29. Quy trình theo dõi, đánh giá kết quả điều trị và phát hiện tái phát ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá bằng ^{131} ?
30. Nêu nguyên lý của kỹ thuật điều trị bệnh đa hồng cầu nguyên phát bằng ^{32}P ?
31. Nêu kỹ thuật tiến hành của phương pháp điều trị bệnh đa hồng cầu nguyên phát bằng ^{32}P ?
32. Trình bày kết quả và biến chứng của kỹ thuật điều trị đa hồng cầu nguyên phát bằng ^{32}P ?
33. Trình bày điều trị giảm đau do ung thư di căn vào xương bằng ^{32}P ?
34. Trình bày kỹ thuật cắt bỏ bao hoạt dịch bằng DCPX ?
35. Nêu chỉ định bệnh nhân điều trị ung thư gan tiên phát bằng DCPX ?
36. Kể tên và nêu chính xác các đặc điểm của các DCPX dùng trong điều trị ung thư gan tiên phát ?
37. Nêu kỹ thuật điều trị di căn ung thư gây tràn dịch các khoang cơ thể ?
38. Trình bày các đặc điểm vật lý, các dạng chế phẩm và đường dùng của dược chất phóng xạ ^{131}I sử dụng trong điều trị các bệnh tuyến giáp?.
39. Đóng góp của y học hạt nhân trong điều trị bệnh mạch vành như thế nào? Cách tiến hành?
40. Kể tên và nêu các đặc điểm chính của các DCPX có thể dùng để điều trị các bệnh của hệ xương khớp?
41. Hiện nay người ta có thể dùng các nguồn hở phóng xạ để điều trị các bệnh ung thư nào?
42. Điều trị miễn dịch phóng xạ (Radio Immuno Therapy) là gì? Ưu nhược điểm của phương pháp đó?

CHƯƠNG 7:

AN TOÀN PHÓNG XẠ TRONG Y TẾ

MUC TIÊU:

1. *Hiểu được tác dụng của bức xạ ion hoá đối với con người để thận trọng và có ý thức tuân thủ triệt để mọi biện pháp an toàn phóng xạ khi tiếp xúc.*
2. *Hiểu được các loại liều lượng bức xạ và ý nghĩa của chúng. Nêu được các giới hạn liều trong an toàn phóng xạ.*
3. *Trình bày được các biện pháp đảm bảo an toàn phóng xạ cho nhân viên, cho bệnh nhân và môi trường trong chẩn đoán và điều trị bệnh bằng phóng xạ.*

Sau khám phá ra hiện tượng phóng xạ của Bacquerel và việc tìm ra hai chất phóng xạ tự nhiên Radium và Polonium của ông bà Curie, bắt đầu một kỷ nguyên nghiên cứu và ứng dụng đồng vị phóng xạ trong y sinh học. Cho đến nay các chất phóng xạ và các nguồn bức xạ ion hoá đã được sử dụng rộng rãi trong rất nhiều lĩnh vực: công nghiệp, nông nghiệp, y tế, sản xuất điện, nghiên cứu y sinh học... Đặc biệt trong y tế, việc sử dụng bức xạ đã đem lại những hiệu quả vô cùng to lớn trong công tác chẩn đoán và điều trị. Những lợi ích của việc sử dụng bức xạ trong đời sống con người thực sự to lớn nhưng không vì thế mà con người xem nhẹ những tác hại của chúng.

Khi quy mô sử dụng bức xạ trong cuộc sống ngày càng tăng thì con người càng quan tâm nhiều hơn về những tác hại mà chúng có thể gây ra với chính họ và con cháu của họ. Từ những nghiên cứu trên động vật thực nghiệm, quan sát trên những nạn nhân bị chiếu xạ tai nạn, các bệnh nhân xạ trị và những người làm việc tiếp xúc với phóng xạ, những kiến thức về hiệu ứng sinh học của bức xạ ion hoá đã dần được tích lũy. Chính những kiến thức này làm cơ sở khoa học cho Uỷ ban quốc tế về an toàn bức xạ (International Commission on Radiological Protection - ICRP) đưa ra các khuyến cáo có tính khoa học và thực tiễn về an toàn bức xạ. Trên cơ sở những khuyến cáo đó, các quốc gia sẽ tự đề ra các tiêu chuẩn, quy chế về an toàn bức xạ của mình cho phù hợp với tình hình kinh tế, xã hội của mỗi nước.

Nhiệm vụ cơ bản của công tác an toàn phóng xạ là đảm bảo an toàn cho người sử dụng, người được sử dụng cũng như đảm bảo sự trong sạch của môi trường về mặt phóng xạ. Việc sử dụng bức xạ ion hoá trong cuộc sống chỉ thực sự là vấn đề nhân đạo khi con người quan tâm đến công tác an toàn phóng xạ.

1. các nguồn chiếu xạ khác nhau lên cơ thể con người

Chúng ta đang sống trong một thế giới có bức xạ tự nhiên. Hầu hết các chất phóng xạ có đời sống dài đều sinh ra trước khi có trái đất. Bức xạ có ở khắp nơi trong môi trường đã tạo ra một phông (nền) phóng xạ tự nhiên nhất định. Mỗi người chúng ta dù nhiều hay ít hàng ngày đều bị chiếu bởi các nguồn phóng xạ tự nhiên và nhân tạo. Các nguồn chiếu xạ chính lên con người gồm có:

1.1. Chiếu xạ tự nhiên

Các nguồn chiếu xạ tự nhiên chủ yếu:

1.1.1. Bức xạ vũ trụ: đến từ dải thiên hà và mặt trời nhưng hầu hết bị cản lại bởi bầu khí quyển bao quanh trái đất, chỉ một phần nhỏ tới được trái đất. Liều chiếu do bức xạ vũ trụ thường không đồng đều ở các vùng khác nhau trên trái đất mà phụ thuộc vào

cao độ và vĩ độ. Trên đỉnh núi cao cường độ phóng xạ lớn hơn nhiều so với mặt biển. Suất liều trung bình của bức xạ vũ trụ trên mặt nước biển là 0,26 mSv/ năm.

1.1.2. Chiếu xạ nền đất: được tạo ra do trong đất đá có các chất phóng xạ mà chủ yếu là Radium, Thorium, Uranium và Kali - 40... Liều chiếu trung bình do bức xạ của nền đất gây ra cho mỗi cá thể vào khoảng 0,45 mSv/ năm. Một số vùng của ấn độ, Brazil, Trung Quốc chiếu xạ nền đất có thể lên tới 1,8-16 mSv/ năm.

1.1.3. Chiếu xạ không khí: Khí phóng xạ (thành phần chính là Radon) chủ yếu được tạo ra do phân rã một số dòng phóng xạ tự nhiên có trong đất đá. Radon được sinh ra do phân rã của Radi - 226. Trong nhà nồng độ khí Radon có thể lớn gấp nhiều lần so với ngoài trời. Khí phóng xạ khi thâm nhập vào cơ thể sẽ gây chiếu xạ ở phổi và đường hô hấp. Liều trung bình do Radon tạo ra vào khoảng 2 mSv/ năm.

1.1.4. Chiếu xạ do thức ăn và nước uống: được tạo ra do các chất phóng xạ tự nhiên thâm nhập vào cây cối và động vật. Trong thức ăn và nước uống có chứa một lượng nhất định các chất phóng xạ như Potassium, Radium, Thorium, ^{14}C, ^{40}K... Liều chiếu do phần này thường nhỏ, chỉ vào khoảng 0,1 mSv/ năm.

Tổng liều bức xạ tự nhiên trung bình đối với một người vào khoảng 1 - 2 mSv/năm. Radon trong nhà tạo ra liều bổ sung từ 1 - 3 mSv. Loại trừ Radon, bức xạ tự nhiên không có hại đối với sức khoẻ con người. Nó là một phần của tự nhiên và các chất phóng xạ có trong cơ thể con người cũng là một phần của tạo hoá.

1.2. Chiếu xạ nhân tạo

Các hoạt động của con người cũng tạo ra các chất phóng xạ được tìm thấy trong môi trường và cơ thể. Các nguồn chính của chiếu xạ nhân tạo gồm:

1.2.1. Chiếc xạ với mục đích y học:

Trên thực tế đây là nguồn quan trọng nhất của chiếu xạ nhân tạo. Cho đến nay đã hình thành đầy đủ 3 ngành của Y học bức xạ gồm: X quang chẩn đoán, Phóng xạ điều trị và Y học hạt nhân trong đó liều hàng đầu là do X quang chẩn đoán, tiếp đến là Phóng xạ điều trị và Y học hạt nhân.

1.2.2. Chiếu xạ do sử dụng bức xạ trong công nghiệp:

- Sản xuất điện từ năng lượng hạt nhân: Do nhu cầu sử sụng điện ngày càng tăng cùng với sự cạn kiệt dần những nguồn năng lượng tự nhiên, việc sử dụng năng lượng hạt nhân để sản xuất điện đang phát triển và ngày càng có xu hướng mở rộng.
- Các kỹ nghệ hạt nhân: Nguồn chiếu xạ chủ yếu là do các chất thải phóng xạ.

1.2.3. Chiếu xạ do sử dụng các sản phẩm tiêu dùng: Một số sản phẩm tiêu dùng cũng tạo ra một liều chiếu nhất định như các máy thu phát truyền hình, các dụng cụ đo đếm phát quang... tầm quan trọng của chúng không phải liều cao mà là tần số sử dụng.

1.2.4. Chiếu xạ nghề nghiệp: Chiếu xạ ở những người do công việc phải thường xuyên tiếp xúc với các chất phóng xạ và các nguồn bức xạ ion hoá.

1.2.5. Tro bụi phóng xạ: được tạo nên chủ yếu là do các vụ nổ hạt nhân gồm các chất phân hạch và các sản phẩm phân hạch của chúng. Các tro bụi này tung lên khí quyển rồi rơi từ từ xuống mặt đất dưới dạng các hạt nhỏ. Thời gian lưu lại trong khí quyển của chúng có thể kéo dài vài năm đến vài chục năm sau, phụ thuộc vào các vụ nổ và điều kiện khí tượng thời tiết.

2. hiệu ứng sinh học của bức xạ ion hoá

2.1. Cơ chế tác dụng của bức xạ ion hoá

Dưới tác dụng của bức xạ ion hoá, trong tổ chức sống trải qua hai giai đoạn biến đổi: giai đoạn hoá lí và giai đoạn sinh học.

2.1.1. Giai đoạn hoá lí:

Giai đoạn này thường rất ngắn, chỉ xảy ra trong khoảng thời gian từ $10^{-16} \div 10^{-13}$ giây. Trong giai đoạn này các phân tử sinh học chịu tác dụng trực tiếp hoặc gián tiếp của bức xạ ion hoá.

- Tác dụng trực tiếp: Bức xạ ion hoá trực tiếp truyền năng lượng cho các phân tử sinh học (PTSH) gây tổn thương chúng.

- Tác dụng gián tiếp: Khi bức xạ ion hoá tác động lên các phân tử nước gây phân ly nước (xạ phân). Với sự hiện diện của ôxy, quá trình xạ phân đã tạo ra các ion (H^+, OH^-...), các gốc tự do (OH^0, H^0...), các hợp chất có khả năng ôxy hoá cao (HO_2, H_2O_2 ...). Các sản phẩm này trực tiếp gây tổn thương cho các PTSH.

Những tổn thương các PTSH trong giai đoạn này chủ yếu là các tổn thương hoá sinh.

2.1.2. Giai đoạn sinh học:

Những tổn thương hoá sinh ở giai đoạn đầu nếu không được hồi phục sẽ dẫn đến những rối loạn về chuyển hoá, tiếp đến là những tổn thương hình thái và chức năng. Kết quả cuối cùng là những hiệu ứng sinh học trên cơ thể sống được biểu hiện hết sức đa dạng và phong phú. Giai đoạn này có thể kéo dài từ vài giây đến vài chục năm sau chiếu xạ.

2.2. Các vấn đề liên quan đến hiệu ứng sinh học của bức xạ ion hoá

Ngoài các yếu tố của bức xạ ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu ứng sinh học, một số yếu tố dưới đây của cơ thể người có ảnh hưởng đến kết quả của chiếu xạ.

2.2. 1. Diện tích chiếu:

Mức tổn thương sau chiếu xạ còn phụ thuộc rất nhiều vào diện tích chiếu, chiếu một phần (chiếu cục bộ) hay toàn bộ cơ thể. Liều tử vong khi bị chiếu toàn thân thường thấp hơn nhiều so với chiếu cục bộ. ở người, nếu chiếu cục bộ liều 6 Gy chỉ làm đỏ da nhưng lại là LD 50/30 (liều gây tử vong 50% số cá thể bị chiếu trong vòng 30 ngày đầu sau chiếu xạ).

2.2.2. Hiệu ứng nhiệt độ:

Giảm nhiệt độ sẽ làm giảm tác dụng của bức xạ ion hoá. Hiện tượng này được giải thích là khi nhiệt độ xuống thấp, tốc độ vận chuyển các gốc tự do được tạo nên do xạ phân các phân tử nước tới các PTSH giảm, làm giảm số các PTSH bị tổn thương do chiếu xạ. Hiệu ứng này rất có ý nghĩa trong thực tế. Để bảo quản các chế phẩm sinh học có gắn phóng xạ người ta đã hạ nhiệt độ đến mức đóng băng làm giảm cơ chế tác dụng gián tiếp của bức xạ.

2.2.3. Hiệu ứng ôxy:

Độ nhạy cảm phóng xạ của sinh vật tăng lên theo áp suất ôxy, và ngược lại khi áp suất ôxy giảm. Hiệu ứng ôxy tăng dần theo nồng độ ôxy ở điều kiện bình thường (21%), sau đó có tăng cao hơn thì hiệu ứng này cũng không còn nữa. Vì vậy có thể coi ôxy như tác nhân khuyếch đại liều chiếu. Hiệu ứng ôxy thể hiện rõ nét ở những bức xạ có khả năng ion hoá thấp. Với những bức xạ có khả năng ion hoá cao như tia α, proton hiệu ứng này biểu hiện rất ít hoặc không biểu hiện.

2.2.4. Hàm lượng nước:

Hàm lượng nước càng lớn thì các gốc tự do được tạo ra càng nhiều, số các gốc tự do tác động lên phân tử sinh học càng tăng làm hiệu ứng sinh học cũng tăng lên.

2.2.5. Các chất bảo vệ:

Qua nghiên cứu người ta thấy rằng có một số chất khi đưa vào cơ thể bị chiếu có tác dụng làm giảm hiệu ứng của bức xạ ion hoá. Năm 1942, Deili là người đầu tiên

nhận thấy thiourê có tác dụng chống phóng xạ. Sau đó một số chất khác như cystein, MEA (mercaptoethylamin)... cũng được chứng minh có tác dụng như vậy. Ngày nay người ta còn tìm được nhiều chất có nguồn gốc từ động, thực vật cũng có tác dụng bảo vệ phóng xạ. Nhưng đến nay cơ chế tác dụng của chúng vẫn chưa được giải thích đầy đủ.

2. 3. Tổn thương phóng xạ trên cơ thể sống:

2.3.1. Tổn thương ở mức phân tử:

Các phân tử sinh học (PTSH) thường là các phân tử lớn (đại phân tử) có rất nhiều mối liên kết hoá học (Vd: PTSH có trọng lượng phân tử trên 100.000 sẽ có khoảng 10.000 mối liên kết hoá học). Tác dụng trực tiếp hoặc gián tiếp của bức xạ khó có thể làm đứt hết các mối liên kết hoá học hoặc làm phân li các PTSH mà thường chỉ làm mất thuộc tính sinh học của chúng.

2.3.2. Tổn thương ở mức tế bào:

Khi các phân tử sinh học bị tổn thương thì chức năng và đời sống của tế bào cũng sẽ bị đe dọa. Khi bị chiếu, sự thay đổi đặc tính của tế bào có thể xảy ra cả ở trong nhân và nguyên sinh chất. Sau chiếu xạ, tế bào có thể chết, ngừng phân chia hoặc có những thay đổi bất thường trong chất liệu di truyền.

Trên cùng một cơ thể, các tế bào khác nhau có độ nhạy cảm phóng xạ khác nhau. Năm 1902, hai nhà bác học người Pháp là Bergonie và Tribondeau bằng những nghiên cứu thực nghiệm đã đưa ra định luật sau: "Độ nhạy cảm của tế bào trước bức xạ tỉ lệ thuận với khả năng sinh sản và tỉ lệ nghịch với mức độ biệt hoá của chúng''.

Như vậy những tế bào non đang trưởng thành (tế bào phôi), tế bào sinh sản nhanh, dễ phân chia (tế bào của cơ quan tạo máu, niêm mạc ruột, tinh hoàn, buồng trứng...) thường có độ nhạy cảm phóng xạ cao. Tế bào ung thư có khả năng sinh sản mạnh, tính biệt hoá kém nên cũng nhạy cảm cao hơn so với tế bào lành.

Tuy nhiên trong một cơ thể không phải tất cả các tế bào đều tuân theo định luật trên, có một số trường hợp ngoại lệ: tế bào thần kinh thuộc loại không phân chia, tính phân lập cao nhưng lại rất nhạy cảm với phóng xạ, hoặc tế bào lympho không phân chia, biệt hoá hoàn toàn nhưng cũng có độ nhạy cảm cao với phóng xạ.

Định luật này có một ý nghĩa thực tiễn rất quan trọng. Trong công tác an toàn phóng xạ, để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân, các xét nghiệm y học hạt nhân in vivo không chỉ định cho phụ nữ có thai hoặc phụ nữ đang cho con bú, hạn chế sử dụng cho trẻ em nếu không thực sự có nhu cầu cấp bách. Trong điều trị các khối u ác tính người ta đã tận dụng tính nhạy cảm cao với bức xạ của các tế bào ung thư bằng việc dùng các nguồn bức xạ để chiếu ngoài (Teletherapy), áp sát mô bệnh (Brachytherapy) hoặc đưa các chất phóng xạ vào tận mô bệnh (Curietherapy).

2.3.3 Biểu hiện của các hiệu ứng sinh học do tác dụng của bức xạ:

Tổn thương do bức xạ lên cơ thể được thể hiện ở hai hiệu ứng sinh học chính: hiệu ứng xác định và hiệu ứng ngẫu biến

a. Hiệu ứng xác định (Detrimental effect): xảy ra khi cơ thể bị chiếu xạ liều cao trên một diện tích rộng hoặc chiếu toàn thân. Hiệu ứng này được đặc trưng bằng một liều ngưỡng (Threshold dose), nghĩa là dưới liều đó hiệu ứng này không xuất hiện, giai đoạn ẩn ngắn và mức độ tổn thương phụ thuộc vào liều chiếu.

Biểu hiện của các tổn thương trên một số cơ quan:

- Máu và cơ quan tạo máu: Mô lympho và tuỷ xương là những tổ chức nhạy cảm cao với bức xạ. Biểu hiện lâm sàng là các triệu chứng xuất huyết, phù nề, thiếu máu. Trong xét nghiệm máu, số lượng lympho giảm sớm nhất, sau đó là bạch cầu hạt, tiểu cầu và

hồng cầu. Xét nghiệm tuỷ xương thấy giảm sinh sản cả 3 dòng, sớm nhất là dòng hồng cầu.
- Hệ tiêu hoá: Chiếu xạ liều cao làm tổn thương niêm mạc ống vị tràng có thể gây rối loạn tiết dịch, xuất huyết, loét, thủng ruột với các triệu chứng như ỉa chảy, sút cân, nhiễm độc máu, giảm sức đề kháng của cơ thể. Những thay đổi trong hệ thống tiêu hoá thường quyết định hậu quả của bệnh phóng xạ.
- Da: Sau chiếu xạ liều cao thường thấy xuất hiện các ban đỏ trên da, viêm da, xạm da. Các tổn thương này có thể dẫn tới viêm loét, thoái hoá, hoại tử hoặc phát triển các khối u ác tính ở da.
- Cơ quan sinh dục: Các tuyến sinh dục có độ nhạy cảm cao với bức xạ. Liều chiếu 1Gy lên cơ quan sinh dục nam có thể gây vô sinh tạm thời, liều 6 Gy gây vô sinh lâu dài ở cả nam và nữ.
- Phôi thai: Những bất thường có thể xuất hiện trong quá trình phát triển phôi và thai nhi khi người mẹ bị chiếu xạ trong thời gian mang thai, đặc biệt trong giai đoạn đầu. Các tổn thương có thể là: sẩy thai, thai chết lưu, quái thai, hoặc sinh ra những đứa trẻ bị dị tật bẩm sinh.

Bảng 7.1: Đáp ứng liều - hiệu ứng sau chiếu xạ toàn thân

Liều chiếu	***Hiệu ứng sau chiếu xạ***
0,1 Gy	Không có dấu hiệu tổn thương trên lâm sàng. Tăng sai lạc nhiễm sắc thể có thể phát hiện được. Bạch cầu có thể giảm đến 20% nhưng sẽ trở lại bình thường trong một thời gian ngắn.
1 Gy	Xuất hiện triệu chứng nhiễm xạ trong số 5 ÷ 7% cá thể sau chiếu xạ với các biểu hiện như buồn nôn, đau đầu.
2 - 3 Gy	Xuất huyết dưới da, nhiễm khuẩn, mất nước. Giảm 50% số lượng cả hồng cầu và bạch cầu. Bệnh nhiễm xạ gặp ở hầu hết các đối tượng bị chiếu. Tử vong 10 ÷ 30% số cá thể sau chiếu xạ.
3 - 5 Gy	Bán xuất huyết, xuất huyết, nhiễm khuẩn, rụng lông, tóc. Giảm bạch cầu nghiêm trọng. Tử vong 50% số cá thể sau chiếu xạ.
6 Gy	Tổn thương đường tiêu hoá, tuỷ xương. Tỷ lệ hồng cầu và bạch cầu giảm nghiêm trọng, xuất huyết niêm mạc ruột, dạ dày. Tử vong trên 50% số cá thể bị chiếu, thậm chí cả những trường hợp được điều trị tốt nhất.

b. Hiệu ứng ngẫu biến (Stochastic effect): thường xuất hiệu ở các mức liều thấp, không có ngưỡng liều chiếu và xuất hiện sau chiếu xạ một thời gian dài. Hai hiệu ứng điển hình là:
- Hiệu ứng gây ung thư (Carcinogenesis): Bệnh ung thư có thể xuất hiện sớm hoặc muộn sau chiếu xạ. Giai đoạn ung thư tiềm tàng có thể kéo dài đến 30 năm, riêng bệnh máu trắng thì ngắn hơn (2 ÷ 10 năm). Các bệnh ung thư thường gặp là ung thư máu, ung thư xương, ung thư da, ung thư phổi.
- Hiệu ứng gây biến đổi di truyền (Genetic effect): do phóng xạ làm tổn thương tế bào sinh sản, gây biến đổi vật liệu di truyền.

2.4. Bệnh phóng xạ (bệnh nhiễm xạ)

Bệnh phóng xạ có thể sinh ra do bị chiếu ngoài hoặc nhiễm chất phóng xạ vào trong cơ thể hoặc do cả hai. Bệnh phóng xạ được chia làm hai loại: bệnh phóng xạ cấp tính và bệnh phóng xạ mạn tính.

- *Bệnh phóng xạ cấp tính:* xảy ra khi cơ thể bị chiếu toàn thân một liều lớn hoặc những liều không lớn nhưng chiếu liên tiếp trong một thời gian ngắn. Mức độ trầm trọng của bệnh tuỳ thuộc vào liều hấp thụ và tình trạng của cơ thể. Với sự tiến bộ của công tác an toàn phóng xạ như hiện nay, bệnh phóng xạ cấp thường hiếm xảy ra. Bệnh có thể gặp ở hai tình huống: tai nạn hạt nhân và điều trị phóng xạ quá liều.
- *Bệnh phóng xạ mạn tính:* xuất hiện khi cơ thể bị chiếu những liều xạ nhỏ trong một thời gian dài. Bệnh có thể gặp ở những người do nghề nghiệp phải thường xuyên tiếp xúc với phóng xạ.

2.4.1. Chẩn đoán bệnh phóng xạ:

Để chẩn đoán bệnh phóng xạ, việc xác định liều chiếu có ý nghĩa quyết định. Ngoài ra có thể dựa vào bệnh cảnh lâm sàng, tiền sử tiếp xúc với phóng xạ (liều tích luỹ, tính chất công việc, dạng tiếp xúc, thâm niêm công tác phóng xạ...), các tổn thương ở da, niêm mạc, những thay đổi trong xét nghiệm máu và cơ quan tạo máu, xét nghiệm tế bào. Đối với nhiễm xạ trong cần xác định thêm liều toàn thân, đo hoạt tính các chất thải hay dịch sinh học như nước tiểu, phân, máu, mồ hôi, khí thở ra, hoặc một số cơ quan xung yếu như tuyến giáp.

2.4.2. Phòng bệnh phóng xạ:

- Tận giảm liều trong mọi trường hợp chiếu xạ.
- Tránh nhiễm xạ trong.
- Kiểm tra liều chiếu cá nhân thường xuyên.
- Khám sức khoẻ định kì theo quy định.

2.4.3. Điều trị bệnh phóng xạ:

- Những người có triệu chứng nhiễm xạ cần phải tách khỏi công việc có tiếp xúc với phóng xạ và phải được nghỉ ngơi đầy đủ.
- Cần điều trị những tổn thương tại chỗ nếu có.
- Nếu cần có thể điều trị toàn thân.
- Dùng thức ăn nhiều đạm và vitamin.

3. Các đơn vị đo thường dùng trong an toàn phóng xạ

Trong thực hành y học, để đánh giá tác dụng của chùm tia ion hoá lên vật chất nói chung và lên cơ thể sống nói riêng, người ta dùng liều lượng bức xạ. Cơ sở để định nghĩa liều lượng bức xạ là kết quả tương tác giữa tia ion hoá với vật chất. Trong thực tế, tuỳ từng trường hợp cụ thể người ta dùng hai loại: liều chiếu và liều hấp thụ. Ngoài ra trong an toàn phóng xạ còn dùng đến liều tương đương và liều hiệu dụng.

3.1. Liều chiếu

Liều chiếu chỉ dùng cho tia γ và tia X. Liều chiếu (Dc) là đại lượng cho biết tổng số điện tích của các ion cùng dấu (ΔQ) được tạo ra trong một đơn vị khối lượng vật chất (Δm) dưới tác dụng của các hạt mang điện sinh ra do bức xạ tương tác với các nguyên tử, phân tử khối vật chất đó.

Theo đơn vị đặc biệt (Special Unit: SI), liều chiếu là Culông trên kilogam (C/kg). Đơn vị khác của liều chiếu là Rơnghen (R). Giữa R và C/ kg có mối liên hệ sau:

$$1\ R = 2{,}57976.\ 10^{-4}\ C/kg \quad \text{hay} \quad 1\ C/kg \approx 3876\ R$$

Thực chất R là liều chiếu của chùm photon khi chiếu vào $1cm^3$ không khí (tức 1,293 mg) ở điều kiện tiêu chuẩn sẽ tạo ra một số ion mà điện tích tổng cộng các ion cùng dấu là một đơn vị điện tích (tức là khoảng $2,09 \times 10^9$ cặp ion).

3.2. Liều hấp thụ

Liều hấp thụ (D_{ht}) là tỉ số giữa năng lượng mà một đối tượng hấp thụ (ΔE) từ chùm tia chiếu tới và khối lượng của nó (Δm).

$$D_{ht} = \frac{\Delta E}{\Delta m}$$

Trong hệ SI, đơn vị của liều hấp thụ là Jun trên kilogam (J/kg), được đặt tên là Gray (Gy). Gray là liều hấp thụ của một chùm bức xạ ion hoá đối với một đối tượng nào đó, khi đối tượng này bị chiếu bởi chùm tia đó thì cứ mỗi kilogam vật chất của nó nhận được một năng lượng là một Jun. Một đơn vị khác của liều hấp thụ là rad. Giữa rad và Gray có mối liên hệ sau:

1 rad = 0,01 Gy hay 1 Gy = 100 Rad. Có ước số là mGy và mRad.

3.3. Liều tương đương (Equivalent dose)

Liều tương đương ($D_{tđ}$) là đại lượng để đánh giá mức độ nguy hiểm của bất kì loại phóng xạ nào và được tính bằng tích liều hấp thu trung bình trong một cơ quan nhân với hệ số chất lượng bức xạ (Radiation weighting factor: W_R).

$$D_{tđ} = D_{ht} \times W_R$$

Người ta thường dùng khái niệm này vì cùng một liều hấp thụ nhưng các tia khác nhau lại gây những tổn thương khác nhau cho tổ chức sinh học.

Bảng 7.2: Hệ số chất lượng bức xạ W_R (theo ICRP-1990)

Loại bức xạ	***W_R***
Tia X, gamma	1
Hạt beta, điện tử	1
Hạt alpha	20
Neutron nhanh	20
Neutron nhiệt	5

Trong hệ SI, đơn vị đo liều tương đương là Sievert (Sv). Nó có ước số là mSv và μSv. Theo đơn vị cổ điển liều tương đương được dùng là rem (Roentgen equivalent of man). Hiện nay rem được thay thế bằng Sv.

1 Sv =100 rem hay 1 rem = 0,01 Sv.

3.4. Liều hiệu dụng (Effective dose)

Với cùng một liều bức xạ nhưng tác dụng lên các mô khác nhau thì sẽ gây ra các tổn thương khác nhau. Để đặc trưng cho tính chất này người dùng đại lượng được gọi là trọng số mô (Tissue weighting factor: W_T). Liều hiệu dụng (D_{hd}) được tính bằng cách nhân giá trị liều tương đương với giá trị của W_T.

$$D_{hd} = D_{tđ} \times W_T$$

Bảng 7.3: Trọng số mô W_T (Tổng các trọng số mô ($\sum W_T$) = 1)

Mô	W_T	*Mô*	W_T
Thận	0,20	Thực quản	0,05
Tuỷ xương	0,12	Bàng quang	0,05
Phổi	0,12	Vú	0,05
Dạ dày	0,12	Gan	0,05
Ruột non	0,12	Tuyến giáp	0,05
Mặt xương	0,01	Còn lại	0,05

Để tính liều hiệu dụng cho cơ thể, cần tính liều hiệu dụng cho từng mô, sau đó lấy tổng. Đơn vị đo liều hiệu dụng cũng là Sv.

4. tiêu chuẩn về giới hạn liều trong an toàn bức xạ

4.1. Quá trình xây dựng tiêu chuẩn

Ngay từ những ngày đầu sử dụng, tuy biết được mối nguy hiểm do bức xạ đối với cơ thể sống nhưng việc tiêu chuẩn hoá chiếu xạ trên người vẫn chưa được quan tâm. Năm 1928, ủy ban quốc tế về an toàn bức xạ được thành lập. Đây là một tổ chức phi chính phủ của các nhà khoa học về an toàn bức xạ trên thế giới.

Từ những năm 1930, ICRP đã khuyến cáo mọi tiếp xúc với bức xạ vượt quá giới hạn phông bình thường nên giữ ở mức càng thấp càng tốt và đưa ra các giới hạn liều để những người làm việc trong điều kiện bức xạ và dân chúng nói chung không bị chiếu quá liều. Cứ sau một khoảng thời gian, khi đã tích luỹ thêm các thông tin cần thiết về tác động của bức xạ lên con người, ICRP lại xem xét để bổ xung, sửa đổi các khuyến cáo cũ và đưa ra các khuyến cáo mới. Khuyến cáo gần đây nhất của ICRP được đưa ra vào năm 1990.

Các khuyến cáo của ICRP mang tính chất khái quát, vì vậy các quốc gia khác nhau có thể áp dụng vào luật lệ của nước mình. Nhờ có tổ chức này mà hầu hết các quốc gia trên thế giới đều sử dụng những nguyên tắc trong lĩnh vực an toàn phóng xạ như nhau. Bảng 7.4 cho biết giới hạn liều do ICRP đưa ra qua các thời kì.

Bảng 7.4: Giới hạn liều chiếu khuyến cáo của ICRP

Năm	*Nhân viên bức xạ*	*Dân chúng*
1928	200 mRem/ ngày	
1934	100 mRem/ngày	
1950	150 mSv/năm	15 mSv/năm
1977	50 mSv/năm	5 mSv/năm
1990	20 mSv/năm	1 mSv/năm

Các quy chế về an toàn phóng xạ đã được ban hành ở Việt Nam:

1. "Quy chế tạm thời về việc sử dụng, bảo quản và vận chuyển các chất phóng xạ" do liên bộ Lao động, Y tế, ủy ban khoa học kĩ thuật nhà nước ban hành năm 1971.
2. " Quy phạm an toàn bức xạ ion hoá" (TCVN 4397 - 87).
3. " Quy phạm vận chuyển an toàn các chất phóng xạ" (TCVN 4985 - 89).
4. " Pháp lệnh an toàn và kiểm soát bức xạ" năm 1996.
5. "Nghị định của Chính phủ quy định chi tiết việc thi hành Pháp lệnh an toàn và kiểm soát bức xạ" năm 1998.
6. "Thông tư liên bộ hướng dẫn việc thực hiện an toàn bức xạ y tế" năm 1999.

Như vậy từ năm 1971 đến nay các tiêu chuẩn, quy chế an toàn phóng xạ ở nước ta đã hoàn thiện dần cho phù hợp với các khuyến cáo của ICRP .

4.2. Những nguyên tắc để xây dựng tiêu chuẩn an toàn bức xạ

4.2.1. Hợp lí hoá (Justification):

- Mọi công việc chiếu xạ chỉ được chấp nhận nếu việc đó đem lại cho cá nhân và xã hội mối lợi lớn hơn sự thiệt hại mà nó gây ra. Vì vậy khi tiến hành một công việc bức xạ phải tính toán cân nhắc để thiết lập một sự cân bằng đúng đắn giữa lợi ích và thiệt hại.
- Trong thực hành phải đảm bảo là những thiệt hại do bức xạ gây ra ngang bằng hoặc thấp hơn những thiệt hại trong lĩnh vực khác có độ an toàn cao.

4.2.2. Tối ưu hoá (Optimization):

- Các biện pháp an toàn bức xạ phải được tối ưu hoá, liều cá nhân, số người bị chiếu và xác suất chiếu xạ phải giữ ở mức thấp hợp lí phù hợp với mục đính của công việc mà không bị chi phối bởi việc chạy theo lợi ích kinh tế.
- Khi tìm một giải pháp để đạt được mối lợi cực đại phải tính đến tác động lẫn nhau giữa chi phí bảo vệ và chi phí tổn thất.

4.2.3. Giới hạn liều (Dose limites):

- Liều giới hạn phải dưới liều ngưỡng để đảm bảo ngăn ngừa được các hiệu ứng xác định.
- Giới hạn liều phải thấp một cách hợp lý để giảm sự xuất hiện các hiệu ứng ngẫu biến.

4.3. Giới hạn liều trong an toàn bức xạ

4.3.1. Giới hạn liều cho những người làm việc với bức xạ:

Liều giới hạn: **20 mSv/năm (liều chiếu toàn thân)**

Một số điểm cần lưu ý:

- Có thể chấp nhận liều chiếu tối đa là 50 mSv/năm ở một năm bất kì nào đó trong 5 năm liên tiếp nhưng liều chiếu trung bình vẫn phải đảm bảo là 20 mSv/năm.
- Đối với những công việc cứu chữa khẩn cấp để hạn chế tai nạn, liều chiếu có thể cho phép là 500 mSv một lần duy nhất trong suốt quá trình hoạt động nghề nghiệp.
- Giới hạn liều không khác nhau giữa nam và nữ. Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú không tiếp xúc với nguồn phóng xạ hở. Liều giới hạn trong suốt thời gian mang thai là 2 mSv.

Giới hạn liều đối với một số cơ quan được quy định cụ thể như sau:

+ Thuỷ tinh thể: 150 mSv/ năm
+ Da: 500 mSv/năm
+ Tay và chân: 500 mSv/năm

4.3.2. Giới hạn liều cho dân chúng:

Liều giới hạn: **1 mSv/năm**

Trong những trường hợp đặc biệt có thể chấp nhận tăng liều trong 1 năm duy nhất trong vòng 5 năm như vẫn phải đảm bảo liều trung bình là 1mSv/năm.

4.4. Nhiễm xạ trong

Ngoài nguy cơ chiếu xạ ngoài, các chất phóng xạ có thể thâm nhập vào bên trong cơ thể qua đường hô hấp, tiêu hoá và qua da. Vì vậy, ngoài các tiêu chuẩn chiếu xạ cơ bản đề cập ở phần trên cần xác định liều giới hạn hàng năm (GHLN) với từng nguyên tố phóng xạ. Để tính giá trị này cần phải xác lập các đặc trưng của cơ thể người, đường thâm nhập các chất phóng xạ vào cơ thể, sự tích luỹ các nguyên tố phóng xạ trong cơ thể hay trong một số cơ quan riêng biệt nào đó.

5. Các nguyên tắc bảo vệ khi làm việc với nguồn bức xạ kín

Nguồn bức xạ kín là nguồn có kết cấu kín và chắc chắn không để chất phóng xạ lọt ra môi trường bên ngoài khi sử dụng, bảo quản và cả khi vận chuyển. Các nguồn bức xạ kín dùng trong y tế như: máy chụp chiếu X quang, các nguồn Co - 60, Cs - 137, kim Radi để điều trị ung thư. Từ định nghĩa trên ta thấy rằng nhân viên làm việc với nguồn kín chỉ có thể bị chiếu ngoài. Vì vậy *khi làm việc với nguồn kín cần tuân thủ các biện pháp chống chiếu ngoài*.

Các biện pháp an toàn chống chiếu ngoài

5.1. Giảm thời gian tiếp xúc với phóng xạ

Ta biết rằng liều lượng D là tích số giữa suất liều p với thời gian chiếu t. Rút ngắn thời gian tiếp xúc với phóng xạ là biện pháp đơn giản nhưng rất có hiệu quả để giảm liều chiếu. Thạo nghề là yếu tố quan trọng để giảm thời gian tiếp xúc với phóng xạ. Muốn vậy, nhân viên phải luyện tập thao tác rất thành thạo và chuẩn bị kĩ lưỡng trước khi bắt đầu một công việc có tiếp xúc với phóng xạ. Đối với một thao tác mới nên tập trước với mô hình không phóng xạ cho đến mức thành thạo mới bắt đầu làm với phóng xạ.

Trong chụp chiếu X quang, có thể giảm liều chiếu cho cả nhân viên và bệnh nhân nếu phòng X quang thực sự tối và thày thuốc trước đó đã ngồi trong phòng đủ lâu để mắt thích nghi với bóng tối.

Với các chất thải phóng xạ: chất thải rắn thường giữ lại chờ phân rã cho đến lúc hoạt tính xuống ở mức an toàn mới xử lí, đối với chất thải lỏng có thể lưu lại hoặc pha loãng để giảm hoạt độ phóng xạ.

5.2. Tăng khoảng cách từ nguồn tới người làm việc

Đây cũng là một biện pháp đơn giản và đáng tin cậy vì cường độ bức xạ giảm tỷ lệ nghịch với bình phương khoảng cách. Để tăng khoảng cách người ta thường dùng các biện pháp sau: sử dụng cặp dài, dùng các thiết bị thao tác từ xa. Trong những cơ sở đặc biệt có sử dụng nguồn phóng xạ có hoạt tính cao, thường dùng người máy hoặc các thiết bị điều khiển tự động (máy xạ trị).

5.3. Che chắn phóng xạ

Khi không thể kéo dài khoảng cách hơn nữa hoặc một biện pháp dùng khoảng cách không đủ người ta thường dùng các tấm chắn để hấp thụ một phần năng lượng của bức xạ. Theo công dụng, tấm chắn chia làm 5 loại:

- Tấm chắn dạng bình chứa (côngtenơ) chủ yếu dùng để bảo quản và vận chuyển chất phóng xạ trong trạng thái không làm việc.
- Tấm chắn là thiết bị (glove box, tủ hoot) bao bọc toàn bộ nguồn phát trong trạng thái làm việc có tác dụng che chắn và hút khí thải để suất liều ngoài màn chắn không vượt quá mức cho phép.
- Tấm chắn di động dùng để bảo vệ chỗ làm việc của nhân viên và thường di động trong một vùng hoạt động lớn (Vd: Tấm chì di động, gạch chì).
- Tấm chắn bộ phận của các công trình xây dựng: tường, trần, cửa nhà được thiết kế đặc biệt để bảo vệ cho các phòng lân cận.
- Màn chắn bảo hiểm cá nhân như áo giáp chì, kính chì, quần áo, găng tay, ủng pha chì để bảo vệ cho nhân viên và bệnh nhân trong quá trình chẩn đoán và điều trị bằng phóng xạ.

Nguyên liệu dùng để che chắn phóng xạ

- Với tia X và gamma, nguyên liệu tốt nhất để giảm năng lượng của bức xạ là chì. Nhưng để giảm giá thành người ta có thể dùng những vật liệu rẻ hơn như gang, bê tông, bê tông trộn barit, bê tông cốt sắt. Ngay cả nước và gạch cũng có thể được dùng để cản tia nhất là đối với chùm hạt nơtron.
- Với bức xạ beta, vật liệu thường được dùng ở đây là thuỷ tinh thường, thuỷ tinh hữu cơ pha chì, chất dẻo, nhôm.

Suất liều và các dạng bức xạ quyết định việc lựa chọn nguyên liệu và chiều dày của màn chắn. Khi lựa chọn nguyên liệu cần phải phân tích đến cả 3 yếu tố: công nghệ, an toàn và giá thành.

6. Các nguyên tắc bảo vệ khi làm việc với nguồn phóng xạ hở

Nguồn phóng xạ hở là nguồn mà chất phóng xạ có thể làm ô nhiễm môi trường khi sử dụng. Y học hạt nhân là cơ sở sử dụng các nguồn phóng xạ hở dưới dạng các hoá chất phóng xạ và dược chất phóng xạ.

Nhân viên làm việc với nguồn phóng xạ hở không chỉ bị chiếu ngoài mà còn có nguy cơ bị chiếu trong do các chất phóng xạ thâm nhập vào trong cơ thể. Vì vậy, khi làm việc với nguồn phóng xạ hở phải thực hiện đồng thời cả 2 biện pháp: an toàn chống chiếu ngoài và an toàn chống chiếu trong.

6.1. Thực hiện tất cả các biện pháp an toàn chống chiếu ngoài (đã trình bày ở phần trên)

6.2. Các biện pháp bổ sung cho an toàn chống chiếu trong

6.2.1 Các biện pháp bảo vệ tập thể chống chiếu trong:

- Phân vùng làm việc:

Phân vùng làm việc là biện pháp nhằm cách li công việc có tiếp xúc với phóng xạ khỏi những công việc có chức năng khác. Vùng làm việc trong cơ sở có sử dụng chất phóng xạ hở được phân theo nguyên tắc: liều phóng xạ giảm dần từ trong ra ngoài và từ dưới lên trên (nếu cơ sở có nhiều tầng. Một cơ sở y học hạt nhân có thể chia làm 4 vùng theo mức độ nhiễm bẩn phóng xạ có thể xẩy ra:

+ Vùng 1: gồm các phòng pha chế, san liều phóng xạ, phòng xét nghiệm in vitro, phòng cất giữ phóng xạ.

+ Vùng 2: gồm các phòng đưa dược chất phóng xạ vào trong cơ thể bệnh nhân, phòng máy ghi đo trên bệnh nhân, các phòng điều trị.

+ Vùng 3: nơi chứa các chất thải phóng xạ.

+ Vùng 4: các văn phòng.

- Thông khí:

Thông khí tốt nhằm giữ cho nơi làm việc có hoạt độ phóng xạ thấp. Nguyên tắc chung là không khí thổi từ nơi có hoạt độ cao đến nơi có hoạt độ thấp. Có thể kết hợp thông khí với lọc khí để giữ bụi và lọc các khí nếu có hoạt độ phóng xạ.

- Cấp thoát nước:

Tại các cơ sở có sử dụng các nguồn phóng xạ hở, nước luôn phải được cung cấp đầy đủ và phải có hệ thống thải tốt. Chậu rửa có vòi được điều khiển bằng chân hay khuỷu tay hoặc tự động. Phải có lối thoát dành cho nước thải phóng xạ có hoạt độ cao và bể chứa đủ để lưu giữ lâu hoặc pha loãng chúng.

- Dùng vật liệu đặc biệt để bảo vệ trong các phòng làm việc với các chất phóng xạ:

Chiều dày của tường, sàn, trần nhà, cửa ra vào phòng phải được tính toán để che chắn bức xạ nhằm đảm bảo giữ liều chiếu ở mức giới hạn. Tường không gồ ghề, phủ một lớp không thấm nước, dễ tẩy xạ.

Mặt bàn phải làm từ vật liệu không hấp thụ chất phóng xạ, bằng phẳng, không có vết rạn, kẽ nứt, dễ tẩy xạ. Tốt nhất là dùng thép không rỉ, kính. Tuy nhiên gạch sứ, men, nhựa PE cũng là những vật liệu tốt. Sàn nhà cần phải nhẵn, không thấm nước, chịu được chất tẩy xạ.

- Kiểm tra ô nhiễm phóng xạ:

+ Kiểm tra nhiễm xạ bề mặt làm việc

Để kiểm tra nhiễm xạ bề mặt người ta dùng các ống đếm nhấp nháy, buồng ion hoá, G.M rà trên bề mặt làm việc với các chất phóng xạ. Với bức xạ alpha máy đo trên bề mặt không được cao quá 5mm và di chuyển không nhanh hơn 15 cm/giây, với bức xạ beta khoảng cách đó là 2,5 ÷ 5 cm và tốc độ là 10 ÷ 15 cm/giây.

+ Kiểm tra nhiễm xạ không khí: có thể đo trực tiếp bằng buồng ion hoá hoặc gián tiếp qua tấm lọc phóng xạ.

+ Kiểm tra nhiễm xạ cơ thể:

* Đo nhiễm xạ ngoài: dùng máy phát hiện phóng xạ rà trên quần áo và ngoài da.

* Đo nhiễm xạ trong: bằng phương pháp trực tiếp hay gián tiếp. Phương pháp trực tiếp: dùng máy đếm toàn thân (Whole Body Counter). Phương pháp gián tiếp: bằng cách đo hoạt độ các vật phẩm sinh học như máu, nước tiểu, mồ hôi, nước mũi, đờm, khí thở ra...

Ngoài ra còn có phương pháp đo theo nguyên lý phóng xạ sinh học tức là xác định liều xạ qua mức độ biến đổi sinh học của máu, nhiễm sắc thể,...

6.2.2. Các biện pháp bảo vệ cá nhân: Thực hiện đầy đủ các nội quy vệ sinh cá nhân:

- Khi làm việc với phóng xạ phải sử dụng phương tiện phòng hộ cá nhân như quần áo phòng hộ, mũ, găng tay, áo chì, tạp dề chì cho phù hợp với từng loại công việc.
- Không dùng mồm hút pipet phóng xạ.
- Không hút thuốc, ăn uống, trang điểm trong phòng làm việc có chứa chất phóng xạ.
- Trước khi ra khỏi nơi làm việc với phóng xạ, phải kiểm tra nhiễm bẩn phóng xạ ở tay, quần áo. Người bị nhiễm bẩn phóng xạ phải tẩy xạ theo quy định.

6.2.3.Tẩy xạ:

Khi làm việc với nguồn phóng xạ hở việc dây bẩn các chất phóng xạ ra môi trường xung quanh (không khí, nước, sàn nhà và các bề mặt) là điều khó tránh khỏi. Từ các nguồn ô nhiễm này các chất phóng xạ có thể thâm nhập vào bên trong cơ thể hoặc bám trên bề mặt da. Vì vậy tẩy xạ bao gồm cả tẩy xạ cá nhân và tẩy xạ môi trường.

- Tẩy xạ cá nhân:

Khi máy phát hiện thấy có nhiễm xạ ở tay hoặc một vùng da nào đó trên cơ thể phải tiến hành tẩy xạ ngay. Dùng nước và xà phòng rửa kĩ vùng da nhiễm bẩn, sau đó dùng máy để kiểm tra lại. Nếu nhiễm xạ vẫn còn ở mức đáng kể sau khi rửa thì phải tiến hành các biện pháp tẩy xạ đặc biệt.

- Tẩy xạ quần áo, đồ vải:

Khi quần áo, đồ vải nhiễm bẩn phóng xạ có thể dùng nước và xà phòng hoặc một số acid vô cơ loãng để giặt tẩy. Nếu bị nhiễm xạ nhiều với chất phóng xạ ngắn ngày có thể cất giữ trong một thời gian thích hợp chờ hoạt độ giảm rồi mới xử lí tiếp. Nếu tẩy xạ mà không có kết quả thì phải huỷ như các chất thải phóng xạ.

- Tẩy xạ dụng cụ:

Đồ sứ, thuỷ tinh, kim loại nhiễm xạ cần được tẩy rửa với các chất tẩy xạ hoá học phù hợp với từng loại hoặc có thể chờ một thời gian để chất phóng xạ phân rã. Với những dụng cụ nhiễm xạ mà tẩy xạ không có hiệu quả thì có thể xử lí như chất thải phóng xạ.

- Tẩy xạ diện tích làm việc, phòng làm việc:

Phòng làm việc với chất phóng xạ phải được kiểm tra định kỳ và tẩy xạ khi vượt giới hạn qui định. Tẩy xạ bề mặt bằng cách cọ rửa ướt với các chất tẩy thích hợp, tránh cọ khô vì có thể tạo lên hỗn hợp bụi phóng xạ.

Khi một dung dịch phóng xạ đặc bị đổ, phải dùng khăn, vải khô, giấy thấm hoặc mùn cưa thấm ngay để tránh ô nhiễm lan rộng sau đó mới tiến hành tẩy xạ vùng ô nhiễm. Nếu nhiễm bẩn do chất phóng xạ ngắn ngày mà tẩy xạ không có kết quả cần khoanh vùng bị ô nhiễm, tổ chức che chắn cần thiết và chờ đến lúc ô nhiễm giảm tới mức cho phép.

6.2.4. Xử lí các chất thải phóng xạ:

Muốn đảm bảo được sự trong sạch của môi trường về phóng xạ, một trong vấn đề được đặc biệt quan tâm là xử lí các chất thải phóng xạ. Trong y tế có 2 loại chất thải:

- Chất thải rắn: gồm ống kim tiêm dùng một lần, các đồ thuỷ tinh đựng chất phóng xạ bị vỡ, giấy, bông dùng để thấm các vật dụng bị dây bẩn phóng xạ.

Các chất thải rắn được thu gom trong các bao bì bằng chất dẻo và hàng ngày được đưa vào bể thải. Các bể thải này xây cất tại một nơi riêng biệt, được che chắn và bảo vệ chờ phân rã phóng xạ đến mức quy định, sau đó được thải ra môi trường như rác thường.

- Các chất thải lỏng: các dung dịch dược chất phóng xạ thừa, nước rửa các dụng cụ có chứa phóng xạ, chất thải của bệnh nhân chẩn đoán hay điều trị với dược chất phóng xạ, chất nôn của bệnh nhân, nước giặt đồ vải bị nhiễm bẩn phóng xạ.

Theo qui định chất thải lỏng trong chẩn đoán và điều trị với liều nhỏ hơn 30 mCi có thể đưa thẳng vào hệ thống cống thải chung. Trường hợp với liều đặc biệt cao như trong điều trị ung thư giáp bằng ^{131}I phải dùng hố xí có cấu trúc đặc biệt hoặc hệ thống pha loãng tốt để xử lí.

6.2.5. Theo dõi liều chiếu cá nhân:

Theo dõi liều chiếu cá nhân thường xuyên là việc làm cần thiết và rất quan trọng để kiểm tra liều chiếu thực tế của từng người cũng như tạo cảm giác an toàn, yên tâm cho người làm việc. Liều chiếu cá nhân được xác định hàng tháng hoặc hàng quý và tính liều tích luỹ cho cả năm, cho suốt quá trình làm việc với bức xạ. Tuỳ từng loại bức xạ mà có thể dùng các loại liều lượng kế cá nhân sau đây:

- Liều kế dùng phim:

Liều đo được tính qua hiệu ứng làm đen phim ảnh của bức xạ. Phim đo liều cá nhân có thể đo liều bức xạ với giải đo từ 0,1 mSv ÷ 10 Sv.

- Bút đo liều cá nhân:

Đây là một buồng ion hoá nhỏ, được nạp điện trước khi đo liều bức xạ. Có các loại bút đo liều từ 0 ÷ 2 mGy; 0 ÷ 50 mGy; 0 ÷ 100 mGy.

- Liều kế nhiệt phát quang (Thermoluminonescence Dosimetry: TLD):

Phạm vi xác định của loại này từ 0,1 mSv ÷ 100 mSv.

Thời gian gần đây liều lượng kế hoạt động (Operative dosimeter) cấu tạo bằng các linh kiện điện tử đã được sử dụng. Loại này có những ưu điểm vượt trội so với liều kế trên ở những điểm sau:

- Cho thông tin trực tiếp liều lượng đo được.
- Độ nhạy cao, đạt tới 0,5 Sv/giờ.
- Đo được giải năng lượng rộng của gamma (từ 80-500 KeV).
- Lập chương trình cho phép vẽ lại sự phân bố liều lượng trong ngày.
- Có ngưỡng báo động khi quá liều cho phép.
- Nối mạng được với máy tính.
- Máy nhỏ, nhẹ (khoảng 100 g).

Có 3 loại thường được sử dụng là: Dosicard (Euriscys) DMX 2000S, XB (General Electric), EPD (Siemens).

Tuy nhiên loại thiết bị này thường chỉ được dùng bổ xung để đưa ra những thông tin nhanh về mức liều chiếu và những cảnh báo khi liều chiếu vượt ngưỡng cho phép. Chúng dễ bị hỏng hóc và mất số liệu do sự cố, vì vậy không phù hợp cho việc kiểm tra liều cá nhân dài hạn. Các thiết bị này cũng cần chuẩn lại thường xuyên theo định kỳ mới đảm bảo tính chính xác của kết quả đo đạc. Ngoài ra, hiện nay giá thành của chúng còn cao nên vẫn chưa được sử dụng rộng rãi

6.2.6. Kiểm tra sức khoẻ cho nhân viên làm việc với bức xạ:

Tất cả nhân viên được tuyển chọn vào làm các công việc bức xạ và nhân viên làm việc thường xuyên với bức xạ phải được kiểm tra sức khoẻ. Mục đích của việc kiểm tra này là tránh đưa những người không đủ sức khoẻ vào làm công việc có tiếp xúc với phóng xạ và phát hiện sớm các biến đổi để ngăn chặn các tai nạn phóng xạ do không phù hợp sức khoẻ.

- Khám tuyển chọn: trước khi tuyển người vào làm các công việc phóng xạ.
- Khám định kì: trong thời gian làm việc.

Những người làm việc
thường xuyên với bức xạ có thể chia làm 2 nhóm:

- Nhóm làm việc trong điều kiện có thể vượt quá 3/10 giới hạn liều hàng năm
- Nhóm làm việc trong điều kiện không vượt quá 3/10 giới hạn liều hàng năm.

Nhóm đầu cần khám sức khoẻ định kì 1 lần/năm, nhóm sau không cần thiết trừ những trường hợp nghi ngờ. Nội dung khám sức khoẻ giống như khám cho nhân viên nói chung nhưng cần phải lưu ý những điểm quan trọng về mặt vệ sinh an toàn phóng xạ:

- Khám nội chung để biết được tình trạng sức khỏe và khả năng thích hợp với công việc phóng xạ của nhân viên. Ngoài ra, cần phải đặc biệt quan tâm đến các cơ quan nhạy cảm với phóng xạ như máu và cơ quan tạo máu, hệ tiêu hoá, hệ thần kinh, hệ hô hấp, da, mắt và thị lực.
- Xét nghiệm máu ngoại vi cung cấp thông tin để đánh giá tình trạng sức khoẻ chung của nhân viên là chủ yếu. Trong kiểm tra máu không chỉ là đếm số lượng mà còn phải phát hiện những thay đổi về chức năng và hình thái của các tế bào máu. Sự thay đổi số lượng máu được coi như một test nhạy để đánh giá chiếu xạ ở mức liều cao. Trong những trường hợp bị chiếu quá liều cần phải làm thêm một số xét nghiệm để đánh giá tình trạng của cơ quan tạo máu.
- Xét nghiệm tế bào: những thay đổi tế bào học cũng rất có giá trị đối với những người làm việc với phóng xạ. Trong các xét nghiệm tế bào, xét nghiệm nhiễm sắc thể được quan tâm nhiều nhất. Tuy nhiên về mặt thực hành, xét nghiệm nhiễm sắc thể chủ yếu được làm cho những trường hợp bị chiếu xạ tai nạn.
- Khám sức khoẻ đột xuất: khi có những biểu hiện bất thường về sức khoẻ.

7. Bảo vệ bệnh nhân

Bảo vệ bệnh nhân trong chẩn đoán và điều trị bằng bức xạ rất cần được quan tâm. Mục tiêu chính là tránh cho bệnh nhân những chiếu xạ không cần thiết và hạn chế liều ở mức thấp nhất nhưng vẫn đảm bảo được yêu cầu chẩn đoán và điều trị. Để đạt được mục tiêu trên cần phải tuân thủ 3 nguyên tắc sau đây:

7.1. Chỉ định đúng

- Mọi phương pháp chẩn đoán và điều trị bằng bức xạ phải được chỉ định bởi các thầy thuốc phóng xạ và phải cân nhắc kĩ lưỡng xem có thực sự cần thiết hay không dựa trên

việc so sánh với các phương pháp khác về lợi ích và thiệt hại. Khi có hai phương pháp chẩn đoán và điều trị cùng đưa đến một kết quả như nhau thì không dùng phương pháp phóng xạ .
- Tham khảo thông tin lần khám trước để tránh những kiểm tra bổ sung không cần thiết.
- Tránh dùng chất phóng xạ cho phụ nữ có thai, nghi có thai hoặc đang cho con bú trừ khi có chỉ định lâm sàng bắt buộc. Trong trường hợp đó phải sử dụng các biện pháp cần thiết để giảm liều tối thiểu cho thai nhi.
- Chỉ dùng dược chất phóng xạ để chẩn đoán và điều trị cho trẻ em khi không có các phương pháp khác thay thế và hoạt độ phóng xạ phải giảm theo quy định.

7.2. Tận giảm liều chiếu

Trong mọi trường hợp phải chú ý giảm liều chiếu cho bệnh nhân ở mức thấp nhất nhưng vẫn đạt được mục đích khám chữa bệnh. Để giảm liều chiếu cho bệnh nhân có ba cách:
- Máy móc thiết bị chụp chiếu phải đảm bảo các thông số về kĩ thuật. Các máy thế hệ mới sẽ có chất lượng hình ảnh cao hơn và bệnh nhân phải chịu liều chiếu thấp hơn.
- Đảm bảo chất lượng các phim chụp để đưa ra các thông tin chính xác, tránh cho bệnh nhân phải chụp nhiều lần.
- Khư trú trường nhìn trong chụp chiếu ở mức tối thiểu cần thiết là một biện pháp rất có hiệu quả trong việc giảm liều chiếu vô ích cho bệnh nhân.

7.3. Bảo vệ các cơ quan nhạy cảm với phóng xạ

Các cơ quan nhạy cảm với phóng xạ (tuyến sinh dục, thuỷ tinh thể, tuyến giáp, tuyến vú) khi chụp chiếu cần được che chắn bằng các dụng cụ bảo vệ thích hợp. Việc sử dụng các tấm che chắn tốt có thể giảm liều sinh dục từ hàng chục đến hàng trăm lần. Việc chọn tư thế cho bệnh nhân nhằm tránh cho cơ quan sinh dục nằm trong trường chiếu có thể làm giảm liều sinh dục ở mức rất đáng kể.

8. Bảo vệ môi trường

8.1. Nguồn ô nhiễm môi trường

- Các chất phóng xạ được tạo ra do các vụ thử vũ khí hạt nhân có thể lưu lại trong đất, nước và không khí. Thời gian tồn lưu của chúng có thể ngắn và dài tuỳ theo điều kiện các vụ nổ và điều kiện khí tượng.
- Các cơ sở khai thác và sử dụng nguyên liệu hạt nhân (các mỏ khai thác Uran, nhà máy làm sạch, nhà máy làm giàu, nhà máy chế biến nguyên liệu hạt nhân) trong khi sản xuất cũng có thể làm ô nhiễm nước, đất và cả không khí.
- Các cơ quan, xí nghiệp, phòng thí nghiệm có sử dụng đồng vị phóng xạ, các cơ sở y tế có sử dụng chất phóng xạ để chẩn đoán, điều trị bệnh nhân. Các chất thải của các cơ sở này làm ô nhiễm môi trường dưới dạng khí, lỏng, rắn.

8.2. Mối nguy hiểm:

- Tăng số lượng đồng vị phóng xạ quay vòng trong các chu trình sinh học và đi vào cơ thể con người.
- Tăng mức chiếu ngoài lên dân cư hành tinh nói chung.

8.3. Biện pháp bảo vệ

- Sử dụng công nghệ sản xuất hiện đại, đảm bảo tạo ra một lượng chất thải tối thiểu và hạn chế đến mức thấp nhất sự thẩm thấu các chất phóng xạ ra môi trường bên ngoài.
- Làm vô hại, tập trung và bảo quản để lưu giữ hoặc pha loãng chất thải phóng xạ.
- Thực hiện các biện pháp an toàn phóng xạ cả về tổ chức và vệ sinh.

9. Nội quy an toàn khi thao tác với các chất phóng xạ và nguồn bức xạ

9.1. Nội quy an toàn cho phòng chụp chiếu X quang

1. Trước khi chiếu, chụp phải đóng các cửa phòng.
2. Không hướng chùm tia vào cửa ra vào, cửa sổ của phòng, về phía bàn điều khiển hay vào tường phòng tối.
3. Trong khi chụp hoặc chiếu, tất cả nhân viên phải đứng trong cabin bảo vệ và quan sát qua kính chì, hoặc đeo tạp dề bảo vệ và đứng cách xa bệnh nhân nếu không có việc bắt buộc đứng gần. Đeo găng tay bảo vệ khi cần thao tác bệnh nhân trong khi chiếu.
4. Liều chiếu, thời gian chiếu và độ rộng của trường chiếu phải giữ ở mức tối thiểu, vừa đủ cho chẩn đoán.
5. Bệnh nhân được bảo vệ bộ phận sinh dục bằng các dụng cụ bảo vệ khi có chỉ định.
6. Khi cần giữ phim hay giữ bệnh nhân, tận dụng các giá đỡ cơ học trong chừng mực có thể.
7. Bệnh nhân không được đợi hay thay quần áo trong phòng X quang khi đang chiếu, chụp cho một bệnh nhân khác.
8. Trong trường hợp bắt buộc phải có người giữ bệnh nhân hay người giữ phim trong khi chụp, chiếu thì người đó phải mặc tạp dề và đeo găng tay bảo vệ, không đứng trong trục của chùm tia mà đứng về phía bên và xa bóng phát tia.

9.2. Nội quy an toàn khi thao tác với nguồn phóng xạ hở

1. Chỉ tiến hành các công việc với nguồn phóng xạ hở trong những phòng đã được quy định. Ngoài phòng có treo biển báo có phóng xạ.
2. Các dụng cụ làm việc với chất phóng xạ cần được dùng riêng và đánh dấu rõ ràng.
3. Mọi thao tác liên quan đến chất phóng xạ cần phải được tiến hành thận trọng, chính xác và thành thạo.
4. Chuẩn bị đầy đủ các dụng cụ cần thiết và sắp xếp hợp lí trước khi bắt đầu công việc.
5. Đối với những quy trình mới, cần phải tập dượt trước với mô hình không phóng xạ.
6. Kỹ thuật viên phải mặc quần áo riêng và đi găng tay cao su.
7. Không được hút bằng miệng các dụng cụ phóng xạ.
8. Tận dụng việc che chắn các bình có chứa chất phóng xạ.
9. Các nguồn phóng xạ cần trả ngay về nơi cất giữ sau khi đã thao tác xong.
10. Sau khi hoàn tất công việc, kỹ thuật viên cần lau sạch mặt bàn làm việc. Dụng cụ, quần áo cần phải được kiểm tra nhiễm xạ, nếu phát hiện thấy thì cần tiến hành các biện pháp tẩy xạ ngay.

9.3. Nội quy an toàn cho phòng điều trị chiếu xạ với nguồn Co - 60 hoặc Cs - 137

1. Hàng ngày phải kiểm tra các thiết bị an toàn, đặc biệt là hệ thống đèn tín hiệu cho vào phòng chiếu, hệ thống liên lạc với bệnh nhân để đảm bảo các thiết bị đang ở trạng thái hoạt động tốt. Trường hợp máy hoạt động trục trặc, phải báo ngay cho nhân viên phục vụ an toàn biết.
2. Quan sát, theo dõi bệnh nhân trong suốt quá trình chiếu từ bên ngoài phòng chiếu qua cửa an toàn hay qua hệ thống camera.
3. Bảo đảm chính xác liều chiếu, thời gian chiếu và trường chiếu trên bệnh nhân.

4. Trường hợp xảy ra sự cố không thể đưa nguồn trở về vị trí an toàn, cần tiến hành đóng tấm bịt và lá chắn càng nhanh càng tốt. Nếu có bộ phận đẩy cơ học thì khởi động ngay để giải quyết tình thế.

CÂU HỎI ÔN TẬP

01. Nêu các nguồn chiếu xạ tự nhiên và nhân tạo lên cơ thể con người ?
02. Nêu cơ chế tác dụng của bức xạ ion hoá ?
03. Nêu các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu ứng sinh học của bức xạ ion hoá ?
04. Trình bày các tổn thương phóng xạ ở mức phân tử và tế bào ?
05. Trình bày hai hiệu ứng sinh học chính: hiệu ứng xác định (tất yếu) và hiệu ứng ngẫu biến ?
06. Nêu các liều lượng và đơn vị đo thường dùng trong an toàn phóng xạ ?
07. Kể tên các quy chế về an toàn phóng xạ đã được ban hành ở Việt Nam ?
08. Trình bày những nguyên tắc để xây dựng tiêu chuẩn an toàn bức xạ ?
09. Nêu giới hạn liều cho những người làm việc với bức xạ và dân chúng ?
10. Trình bày các biện pháp an toàn chống chiếu ngoài ?
11. Trình bày các lại tấm chắn phóng xạ và nguyên liệu dùng để che chắn phóng xạ ?
12. Nêu các biện pháp bảo vệ tập thể và cá nhân để chống nhiễm xạ vào trong (chiếu trong)?
13. Trình bày các biện pháp tẩy xạ cá nhân và tẩy xạ môi trường làm việc ?
14. Trình bày cách xử lý các chất thải phóng xạ ?
15. Nêu các qui định về nội qui vệ sinh cá nhân khi làm việc với các chất phóng xạ nguồn hở ?
16. Trình bày các loại liều lượng kế dùng để theo dõi liều chiếu cá nhân cho nhân viên bức xạ ?
17. Thực hiện việc kiểm tra sức khoẻ cho nhân viên phóng xạ như thế nào?
18. Nêu những điểm cần lưu ý về mặt vệ sinh an toàn phóng xạ khi kiểm tra sức khoẻ cho nhân viên phóng xạ ?
19. Trình bày các biện pháp bảo vệ bệnh nhân trong chẩn đoán và điều trị bằng phóng xạ ?
20. Nêu các nguồn ô nhiễm môi trường và các biện pháp bảo vệ về phóng xạ?

TÀI LIỆU THAM KHẢO TIẾNG VIỆT

1. Phan Sỹ An. Lý sinh y học. NXB Y học, Hà nội 1998.
2. Phan Sỹ An. Bài giảng Y học hạt nhân, NXB Y học, Hà nội 2002.
3. Phan Sỹ An. Những kỹ thuật Y học hạt nhân phổ biến hiện nay trên thế giới và kết quả ứng dụng ở Việt nam. Thông tin Y học lâm sàng Bệnh viện Bạch mai, số 10 năm 2003.
4. Trịnh Thị Minh Châu: Kinh nghiệm 10 năm điều trị ung thu tuyến giáp bằng đồng vị phóng xạ ^{131}I tại bệnh viện Chợ rẫy. Y học thành phố Hồ Chí Minh, Chuyên đề Ung bướu học, phụ bản, tập 8 số 4- 2004: 154-162.
5. Đặng Trần Duệ. Bệnh tuyến giáp và các rối loạn do thiếu iốt. NXB Y học, Hà nội 1996.
6. Phan Văn Duyệt. Y học hạt nhân : cơ sở và lâm sàng, NXB Y học, Hà nội 2001.
7. Phan Văn Duyệt. An toàn vệ sinh phóng xạ và X quang y tế . NXB Y học, Hà nội 1997.
8. Nguyễn Bá Đức. Thực hành xạ trị bệnh ung thư. NXB Y học, Hà nội 2003..
9. Nguyễn Chấn Hùng. Ung bướu học nội khoa. NXB Y học thành phố Hồ Chí Minh 2004.
10. Hoàng Ngọc Liên, Nguyễn Đức Thuận, Nguyễn Thái Hà. An toàn bức xạ và an toàn điện trong y tế. NXB Khoa học và kỹ thuật, 2002.
11. Nguyễn Xuân Phách, Nguyễn Anh Tuấn, Nguyễn Danh Thanh, Nguyễn Bảo Toàn, Nguyễn Hữu Văng. Y học hạt nhân : Giáo trình giảng dạy sau đại học. Học viện Quân y, 2004.
12. Trần Đức Thọ. Bệnh học tuyến giáp. Bài giảng bệnh học nội khoa tập I. NXB Y học, Hà nội 1999.
13. Trần Xuân Trường: Hoá dược học phóng xạ. Nhà xuất bản Y học, Hà nội 1996.

TÀI LIỆU THAM KHẢO TIẾNG ANH

1. Bairi B.R., Singh B., Rathod N.C., Narurkar P.V. Handbook of Nuclear Medical Instruments. Tata McGraw - Hill publishing company limited, New Delhi, New York, Sidney, Tokyo, 1994.
2. Clerk J. M. H.: Standardized radioiodine therapy in Grave's disease. J. Intern. Med. 1994
3. Clerk J. M. H.: Iodine -131 therapy in sporadic nontoxic goiter. The Journal of Nuclear Medicine, Vol 38, No 3, 1997.
4. Edmund Kim E. Edward Jackson E. Molecular Imaging in Oncology. Spinger - Verlag Berlin Heidelberg, New York, 1999.
5. Eric J. Hall. Radiobiology for the Radiologist. J.B Lippincott Company, Philadelphia, 1994.
6. Friedman A. M. : Radionuclides in therapy. Boca Raton, Florida, America, 1987.
7. Friedman F. S.: Basic and clinical endocrinology. Appleton and Lange, Connecticut America, 1998.
8. Harbert John. Textbook of Nuclear Madicine. Volume I: Basis Science. Lea & Febiger, Philadelphia, 1984.
9. Hennig, Woller, Frenke. Nuclear Medizin. Constav Fischer Verlag, 1991.

10. Immunoassay Internation: số1/1994, 2/1994, 5/1995.
11. Kim E. E.: Nuclear diagnostic imaging. Mac Millan publishing company, New York, America, 1987.
12. Kohler P.O. Clinical Endocrinology. John Wiley & Sons, New York, 1992
13. Malmer E.L. at al. Practical Nuclear Medicine.W.B. Saunders Company, 1992.
14. Padhy A. K.: ^{131}I treatment of thyroid cancer. Lecture notes. Regional training course on nuclear medicine in oncology. Manila, 2002.
15. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Publication 60. Ann. ICRP 21, 1990.
16. Wagner H.N. at al. Diagnostic Nuclear Medicine Patient Studies.Year Book Medical. Publishers, INC, 1986.
17. William J.E., Trinklein F.E., Mercalfe H.C. : Modern Physics. Holt, Rirchart and Winston Publisher. New York, Toronto, London, Sydney, Tokyo 1988.

MỤC LỤC

Trang

Lời giới thiệu 3

Chương I: **Mở đầu**

(PGS. TSKH. Phan Sỹ An, PGS. TS. Trần Xuân Trường)

1. Định nghĩa và lịch sử phát triển 5
2. Hệ ghi đo phóng xạ và thể hiện kết quả trong y học. 6
3. Các kỹ thuật cơ bản trong áp dụng ĐVPX vào YHHN. 9
4. Nội dung của Y học hạt nhân. 10
5. Vai trò của Y học hạt nhân trong các chuyên khoa khác. 13
6. Tình hình Y học hạt nhân ở nước ta và trên thế giới. 13

Chương II: **Ghi đo phóng xạ trong y học hạt nhân**

(PGS. TS. Trần Xuân Trường, PGS. TSKH. Phan Sỹ An)

1. Nguyên lý và các thiết bị ghi đo bức xạ ion hoá. 15
2. Các loại máy và kỹ thuật ghi hình. 18

Chương III: **Hoá dược phóng xạ**

(PGS. TS. Trần Xuân Trường, PGS. TSKH. Phan Sỹ An)

Phần I: Hoá phóng xạ

1. Các phương pháp điều chế hạt nhân phóng xạ. 29
2. Hợp chất đánh dấu hạt nhân phóng xạ. 31
3. ứng dụng các hợp chất đánh dấu. 33

Phần II: Dược phóng xạ

1. Các đặc trưng của thuốc phóng xạ. 33
2. Cơ chế tập trung thuốc phóng xạ trong chẩn đoán và điều trị. 36
3. Kiểm tra chất lượng dược chất phóng xạ. 38

Chương IV: **Y học hạt nhân chẩn đoán**

(PGS. TS. Mai Trọng Khoa, Ths. Nguyễn Thành Chương)

Phần I: Thăm dò chức năng và ghi hình bằng đồng vị phóng xạ

1. Chẩn đoán các bệnh tuyến giáp. 40
2. Thăm dò chức năng thận và đường tiết niệu. 49
3. Chẩn đoán bệnh não. 58
4. Chẩn đoán bệnh tim mạch. 66
5. Ghi hình xương. 78
6. Thăm dò chức năng phổi. 80
7. Chẩn đoán một số bệnh đường tiêu hoá. 84

Phần II: Ghi hình khối u bằng đồng vị phóng xạ

(PGS. TS. Mai Trọng Khoa, BSCKI. Đào Thị Bích Thuỷ)

1. Một số nguyên tắc chung của ghi hình khối u không đặc hiệu. 90
2. ứng dụng lâm sàng của phương pháp ghi hình không đặc hiệu 91
3. Ghi hình miễn dịch phóng xạ. 98
4. Ghi hình khối u theo nguyên tắc chuyển hoá. 101

Chương V: **Định lượng miễn dịch phóng xạ**
(PGS. TS. Mai Trọng Khoa, Ths. Nguyễn Thị The)
1. Nguyên lý chung. 108
2. Các thành phần cơ bản trong định lượng miễn dịch phóng xạ. 110
3. Các bước tiến hành. 112
4. Định lượng bằng phương pháp đo phóng xạ miễn dịch. 113
5. Kiểm tra chất lượng trong định lượng phóng xạ miễn dịch. 115
6. Một số ưu, nhược điểm của phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ 115
7. ứng dụng trong lâm sàng. 116

Chương VI: **Y học hạt nhân điều trị**
(PGS. TSKH. Phan Sỹ An, Ths. Nguyễn Đắc Nhật, TS. Trần Đình Hà)
1. Đại cương. 121
2. Những yếu tố ảnh hưởng trong điều trị bằng Y học hạt nhân. 122
3. An toàn phóng xạ trong điều trị bằng Y học hạt nhân. 124
4. Một số kỹ thuật điều trị cụ thể. 124
   A. Điều trị một số bệnh tuyến giáp bằng thuốc phóng xạ ^{131}I. 127
   B. Điều trị bệnh tim mạch. 138
   C. Y học hạt nhân điều trị các bệnh máu và cơ quan tạo máu. 139
   D. Điều trị bệnh thuộc hệ thống xương khớp. 141
   E. Y học hạt nhân điều trị bệnh ung thư gan tiên phát. 145
   G. Điều trị di căn ung thư gây tràn dịch các khoang cơ thể. 150
   H. Y học hạt nhân điều trị các bệnh thần kinh. 151
   I. Điều trị bằng miễn dịch phóng xạ. 152

Chương VII: **An toàn phóng xạ trong y tế**
(PGS. TSKH. Phan Sỹ An, Ths. Nguyễn Thị The)
1. Các nguồn chiếu xạ khác nhau lên cơ thể con người. 156
2. Hiệu ứng sinh học của bức xạ ion hoá. 157
3. Các đơn vị đo thường dùng trong an toàn phóng xạ. 161
4. Tiêu chuẩn về giới hạn liều trong an toàn bức xạ. 163
5. Các nguyên tắc bảo vệ khi làm việc với nguồn phóng xạ kín. 164
6. Các nguyên tắc bảo vệ khi làm việc với nguồn phóng xạ hở. 165
7. Bảo vệ bệnh nhân. 169
8. Bảo vệ môi trường. 170
9. Nội quy an toàn khi thao tác với các chất phóng xạ và nguồn bức xạ 170

Tài liệu tham khảo. 173