

MỤC LỤC

Những đặc tính cơ bản bệnh ung thư	2
Dịch tễ học mô tả bệnh ung thư	10
Cơ chế sinh bệnh ung thư.....	17
Quá trình tiến triển tự nhiên của ung thư	21
Nguyên nhân ung thư	25
Dự phòng ung thư.....	36
Chẩn đoán bệnh ung thư.....	45
Nguyên tắc điều trị bệnh ung thư.....	56
Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư.....	60
Xạ trị bệnh ung thư.....	71
Các phương pháp điều trị nội khoa bệnh ung thư.....	83
Điều trị đau do ung thư	94
Ung thư vòm mũi họng	99
Ung thư thanh quản	112
Ung thư lưỡi.....	124
Ung thư giáp trạng.....	135
Ung thư phế quản phổi	147
Ung thư thực quản.....	165
Ung thư dạ dày	180
Ung thư đại trực tràng	193
Ung thư gan.....	214
Ung thư vú.....	222
Ung thư cổ tử cung.....	242
Ung thư nội mạc tử cung.....	255
Ung thư buồng trứng	265
Bệnh Hodgkin	280
U lympho ác tính không Hodgkin.....	289
Ung thư da.....	302
Ung thư phần mềm.....	312
Ung thư xương	316
Ung thư trẻ em.....	324

NHỮNG ĐẶC TÍNH CƠ BẢN BỆNH UNG THƯ

1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM CƠ BẢN

- Định nghĩa: ung thư là bệnh lý ác tính của tế bào, khi bị kích thích bởi các tác nhân sinh ung thư, tế bào tăng sinh một cách vô hạn độ, vô tổ chức không tuân theo các cơ chế kiểm soát về phát triển của cơ thể.

- Đa số tổ chức ung thư có sự hình thành các khối u.

- Một số thuật ngữ chuyên ngành:

+ Cancer: theo nghĩa La tinh, tiếng Anh hay tiếng Pháp đều có ý nghĩa là “con cua”, thể hiện đặc tính của ung thư là xâm lấn vào các tổ chức lành xung quanh giống như hình “con cua” với các càng cua bám vào các tổ chức lành trong cơ thể hoặc giống như rễ cây lan trong đất.

+ Oncology: là thuật ngữ tiếng Anh chuyên ngành về khối u bao gồm nghiên cứu sự phát sinh, phát triển, chẩn đoán, điều trị và dự phòng ung bướu.

+ Neoplasm: thuật ngữ chỉ khối u ác tính.

2. CÁC ĐẶC TÍNH CƠ BẢN BỆNH UNG THƯ

2.1. Tổn thương đa hình thái tế bào

Ung thư không phải là một bệnh mà là nhiều bệnh, người ta biết được có đến hơn 200 loại ung thư khác nhau. Phần lớn các bệnh là tên của cơ quan hoặc loại tế bào mà bệnh khởi phát. Ví dụ ung thư bắt đầu từ đại tràng gọi là ung thư đại tràng, ung thư bắt đầu từ tế bào hắc tố gọi là ung thư hắc tố. Những loại ung thư này tuy có những đặc điểm giống nhau về bản chất nhưng chúng cũng có nhiều điểm khác nhau, ví dụ như khác nhau về nguyên nhân, tiến triển và tiên lượng bệnh.

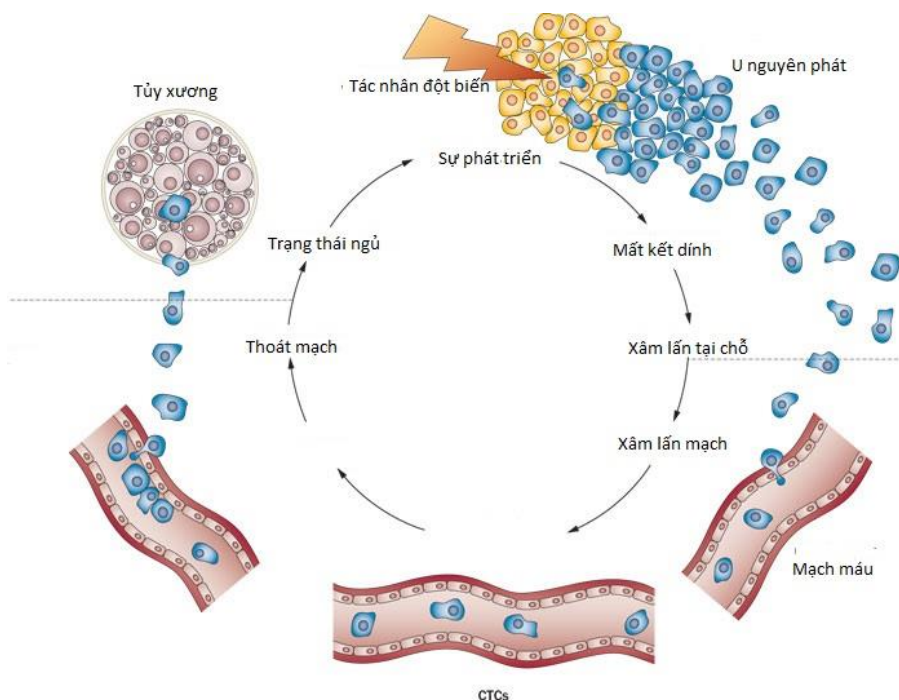
Tế bào ung thư với đặc điểm tổn thương đa hình thái. Nhân tế bào ung thư không đều nhau, chất màu không đều, tỷ lệ nhân trên nguyên sinh chất cao, bờ nhân không đều, hạt nhân rõ, nhiều nhân quái nhân chia. Nguyên sinh chất thâm màu, kiềm tính. Tế bào ít biệt hóa, chỉ gọi lại các tế bào cơ sở bình thường ban đầu, sắp xếp hỗn độn, tế bào non chiếm ưu thế, các tế bào rất không giống nhau về khối lượng, màu sắc, hình thái.

2.2. Tính chất xâm lấn

Khối u xâm lấn vào các tổ chức xung quanh giống như hình “con cua” với các càng cua bám chặt vào tổ chức xung quanh, phá hủy tổ chức lành, không di động khi sờ nắn. Cũng vì thế người ta lấy biểu tượng chống ung thư là một người cầm kiếm chiến đấu với con cua.

Đây là đặc tính quan trọng nhất của bệnh ung thư giúp phân biệt với các u lành tính là các u vỏ bọc, ranh giới rõ, không xâm lấn, di động khi sờ nắn. Đồng thời xâm lấn cũng là tiêu chuẩn quan trọng trong chẩn đoán giải phẫu bệnh ung thư.

Tế bào ung thư có khả năng xâm lấn là nhờ có 3 đặc tính quan trọng: tính di động, khả năng tiêu diệt ở các cấu trúc nâng đỡ của mô và cơ quan, mất ức chế tiếp xúc của các tế bào. Nhờ các đặc tính trên mà tế bào ung thư dễ dàng xâm lấn qua mô đệm vào mạch máu, bạch huyết.



Hình 1. Hình ảnh các giai đoạn quá trình xâm lấn di căn

2.3. Tính chất di căn

Di căn là hiện tượng một hay nhiều tế bào ung thư di chuyển từ vị trí nguyên phát sang vị trí mới, cách vị trí nguyên phát một khoảng cách nào đó, tiếp tục quá trình tăng trưởng tại vị trí mới và cuối cùng gây tử vong. Tế bào ung thư có thể di căn theo các đường sau:

- Theo đường bạch huyết: thường hay gặp trong tế bào ung thư biểu mô, đây là con đường quan trọng nhất mà ung thư biểu mô thường lan theo. Các tế bào ung thư lan tràn vào hệ thống bạch mạch tại chỗ, đôi khi làm tắc chúng và sau đó lan vào các hạch lympho tại vùng. Hạch bạch huyết thường bị di căn từ gần đến xa qua các trạm hạch, nhưng đôi khi có hiện tượng nhảy cóc bỏ qua các hạch gần.

- Theo đường máu: thường hay gặp ung thư tế bào liên kết. Các tế bào ung thư thường phá vỡ các tĩnh mạch vì vách mỏng, từ đó hình thành những huyết khối trong đó các tế bào ung thư tiếp tục phát triển thành những nhú sùi rồi bị tách rời đi theo dòng máu gây nghẽn mạch và tiếp tục nhân lên.

- Di căn theo đường kế cận: tế bào ung thư di căn dọc theo mạch máu, thần kinh, hoặc theo các khoảng trống tự nhiên. Ví dụ: ung thư vú di căn theo các ống tiết.

- Di căn theo đường đặc biệt: ví dụ ung thư dạ dày lan qua lớp thanh mạc vào ổ bụng di căn tới buồng trứng (u Krukenberg).

- Dao mổ, dụng cụ phẫu thuật cũng có thể cấy tế bào ung thư ra nơi khác nếu các dụng cụ này mổ trực tiếp vào khối u.

Đây là triệu chứng cơ bản của bệnh song chỉ xuất hiện ở giai đoạn muộn. Trong thực tế rất nhiều bệnh nhân đến khám vì triệu chứng di căn nên đây cũng là những triệu chứng giúp chẩn đoán bệnh, đồng thời giúp đánh giá giai đoạn bệnh làm cơ sở xây dựng phác đồ điều trị và đánh giá tiên lượng.

2.4. Ung thư là bệnh mạn tính

Ung thư là một bệnh mạn tính, phát triển trong thời gian dài, trải qua từng giai đoạn. Trừ một số nhỏ ung thư như ung thư ở trẻ em có thể do đột biến gen từ lúc bào thai, leukemia cấp, còn phần lớn các ung thư đều có giai đoạn tiềm tàng, có khi hàng chục năm không có triệu chứng. Chỉ khi u phát triển nhanh mới có các triệu chứng của bệnh.

Dưới tác động của các tác nhân gây ung thư, các tế bào có thể bị đột biến và ảnh hưởng đến sự phân chia và trưởng thành bình thường của tế bào. Các tế bào bất thường này không chết theo chương trình mà tiếp tục nhân lên không tuân theo sự kiểm soát của cơ thể. Từ một tế bào ác tính ban đầu, trải qua khoảng 30 lần nhân đôi mới tạo được 10^9 tế bào tương đương với khối u khoảng 1g và khi đó mới phát hiện được trên lâm sàng. Mỗi loại tế bào ung thư có thời

gian nhân đôi khác nhau, thời gian nhân đôi tùy thuộc chỉ số phân bào, tỷ lệ tế bào chết, chu kỳ tế bào...

Ví dụ:

- Trong ung thư phổi thời gian nhân đôi của ung thư biểu mô tuyến là 221 ngày, ung thư biểu mô vảy là 115 ngày, ung thư tế bào nhỏ là 86 ngày.
- Thời gian nhân đôi của tế bào bạch cầu cấp là 4 ngày.
- Thời gian nhân đôi của ung thư vú khoảng từ 100-200 ngày tùy thuộc vào từng loại tế bào.

2.5. Tính chất hay tái phát

Một trong những đặc tính căn bản của ung thư là hay tái phát sau điều trị dù đã điều trị triệt căn, bệnh có thể khởi song có tỷ lệ tái phát nhất định. Tùy từng bệnh và giai đoạn bệnh mà tỷ lệ tái phát khác nhau. Tái phát sau điều trị có thể là tái phát tại chỗ, tại vùng, di căn xa ở các vị trí khác.

Tái phát sau điều trị luôn là vấn đề trở ngại đối với các bác sĩ điều trị, ảnh hưởng tới kết quả điều trị và tâm lý người bệnh. Tuy nhiên một số trường hợp tái phát vẫn có thể điều trị khỏi. Tái phát thường xảy ra vào những năm đầu sau điều trị, nên theo dõi định kỳ sau điều trị trong thời gian 5 năm đầu là rất quan trọng nhằm phát hiện sớm tái phát để điều trị kịp thời, hy vọng mang lại hiệu quả cao hơn.

3. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM RIÊNG THEO TỪNG BỆNH UNG THƯ

Ung thư không phải 1 bệnh mà là một nhóm bệnh gồm hơn 200 loại ung thư khác nhau. Ngoài những đặc tính chung, mỗi loại ung thư có những đặc điểm riêng biệt.

3.1. Khác nhau về nguyên nhân

Qua các nghiên cứu dịch tễ học của R.Doll và Petro trên 80% tác nhân sinh ung thư bắt nguồn từ môi trường sống. Trong đó hai nhóm nguyên nhân lớn nhất là do chế độ ăn uống chiếm tới 35% và khoảng 30% ung thư do thuốc lá (gây ung thư phổi, ung thư đường hô hấp trên.v.v).

Các tác nhân khác bao gồm nhiều loại như:

- Tia phóng xạ có thể gây ung thư máu, ung thư tuyến giáp.

- Bức xạ tử ngoại có thể gây ung thư da.
- Virut Epstein - Barr gây ung thư vòm họng, u lymphô ác tính; Virút viêm gan B (HBV), viêm gan C (HCV) dẫn đến gây ung thư gan...
- Nhiều loại hóa chất được sử dụng trong công nghiệp, trong thực phẩm, trong chiến tranh, các chất thải ra môi trường nước và không khí là tác nhân của nhiều loại ung thư khác nhau...

3.2. Khác nhau về tiến triển của bệnh

Mỗi loại ung thư có hướng tiến triển khác nhau. Trong từng loại, mỗi bệnh ung thư ở mỗi cá thể khác nhau xu hướng tiến triển cũng rất khác nhau.

Có loại ung thư tiến triển rất nhanh (ung thư máu, ung thư hắc tố, các ung thư liên kết...).

Có loại ung thư tiến triển chậm: ung thư da tế bào đáy, ung thư giáp trạng, ung thư cổ tử cung....

Loại ung thư biểu mô thường di căn theo đường bạch mạch tới các hạch khu vực.

Loại ung thư liên kết (xương, phần mềm) thường di căn theo đường máu tới các tạng ở xa (vào gan, phổi, xương).

Thông thường bệnh ở giai đoạn muộn hay có di căn ra hạch khu vực và di căn xa nhưng đôi khi di căn rất sớm thậm chí từ lúc chưa phát hiện thấy u nguyên phát.

Tốc độ phát triển của bệnh cũng tùy thuộc vào từng giai đoạn bệnh, giai đoạn sớm (insitu, giai đoạn 1) thường tiến triển chậm, ở các giai đoạn muộn (giai đoạn 3, 4) tiến triển thường rất nhanh và gây tử vong.

Ung thư ở người trẻ thường tiến triển nhanh hơn ở người già.

3.3. Khác nhau về bệnh cảnh lâm sàng

Tùy vào vị trí tổn thương ác tính mà bệnh nhân đến viện với những bệnh cảnh lâm sàng khác nhau. Ví dụ đối với ung thư vòm bệnh cảnh lâm sàng thường gặp là đau đầu, ù tai 1 bên, đôi khi bệnh nhân lại đến khám vì xuất hiện hạch góc hàm. Ung thư đại trực tràng thì đa phần có rối loạn tiêu hóa, thay đổi thói quen đại tiện, đi ngoài phân nhày máu mũi... Ngay cả trong cùng một loại

ung thư bệnh cảnh lâm sàng cũng rất đa dạng. Ví dụ trong u lympho ác tính đa phần bệnh nhân đến vì xuất hiện hạch ngoại vi, song nhiều trường hợp bệnh nhân đi khám vì u ở những vị trí khác như u lách, u trung thất, u đường tiêu hóa, u não, sau khi phẫu thuật có kết quả mô bệnh học mới chẩn đoán được là u lympho, hoặc có bệnh nhân xuất hiện triệu chứng B rầm rộ, có bệnh nhân lại hoàn toàn không có triệu chứng toàn thân.

3.4. Khác nhau về chẩn đoán

Có những bệnh chỉ dựa vào lâm sàng để chẩn đoán bệnh như ung thư da, hắc tố. Có những bệnh chẩn đoán dựa vào chẩn đoán hình ảnh như ung thư xương, ung thư phổi. Có những bệnh dựa vào nội soi như ung thư ống tiêu hóa (dạ dày, đại trực tràng). Trong khi đó chẩn đoán một số ung thư có thể dựa vào xét nghiệm máu, ví dụ xét nghiệm sinh hóa xác định nồng độ AFP trong ung thư gan, công thức máu với bệnh bạch cầu cấp. Mỗi bệnh khác nhau sẽ có những phương pháp chẩn đoán khác nhau, tuy nhiên đa số các bệnh chẩn đoán đều dựa vào mô bệnh học.

3.5. Khác nhau về điều trị

Trong y văn có nói đến một tỷ lệ rất nhỏ (1/10.000) ung thư tự khỏi. Có thể ở những cơ thể cá biệt có hệ thống miễn dịch tự điều chỉnh, tiêu diệt được các tế bào ung thư sau khi đã phát sinh. Nhưng căn bản nếu không điều trị thì chắc chắn bệnh nhân sẽ sớm dẫn đến tử vong. Điều trị ở giai đoạn sớm của bệnh sẽ có nhiều cơ may khỏi bệnh, ở giai đoạn muộn hơn điều trị để có thể tạm thời ổn định hoặc kéo dài thời gian sống hoặc làm giảm các triệu chứng của bệnh.

Mỗi loại ung thư, mỗi giai đoạn có những phương pháp điều trị khác nhau.

- *Phẫu thuật*: thường áp dụng cho ung thư ở các giai đoạn sớm, chưa có di căn.

- *Xạ trị*: thường áp dụng cho những ung thư ở giai đoạn muộn hơn, hoặc xạ trị thu nhỏ bớt khối u tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật (xạ trước mổ) hoặc diệt nốt những tế bào u tại chỗ và hạch khu vực mà khi mổ nghi ngờ không lấy

hết tổ chức khối u (xạ trị sau mổ, trong mổ...), hoặc áp dụng xạ trị cho những ung thư ở các vị trí không thể mổ được.

- *Điều trị hóa chất*: trước đây thường áp dụng cho những loại ung thư có tính chất toàn thân hoặc ở giai đoạn muộn, có di căn xa, tuy nhiên ngày nay một số ung thư ở giai đoạn sớm trên lâm sàng nhưng tính chất ác tính cao, sớm xuất hiện vi di căn (ung thư vú, ung thư tinh hoàn, ung thư buồng trứng, ung thư rau...) người ta cũng sử dụng hóa chất để phòng ngừa nhằm nâng cao hiệu quả điều trị.

- *Điều trị miễn dịch*: là một trong nhiều phương pháp điều trị toàn thân, còn đang được nghiên cứu và có nhiều hy vọng. Có nhiều thử nghiệm đã áp dụng như điều trị kích thích miễn dịch không đặc hiệu, điều trị bằng Interferon, các lymphokin và gần đây là các nghiên cứu dùng kháng thể đơn dòng đã điều trị một số bệnh ung thư có kết quả tốt.

Trong điều trị ung thư, người thầy thuốc sẽ căn cứ vào từng loại bệnh, giai đoạn, tính chất của tế bào u, từng cá thể mà áp dụng một hay nhiều phương pháp.

3.6. Khác nhau về tiên lượng

Tiên lượng bệnh phụ thuộc rất nhiều yếu tố trên từng bệnh nhân, những yếu tố chính là:

- Giai đoạn bệnh: giai đoạn sớm tiên lượng tốt và ngược lại.
- Loại bệnh: ung thư ở bề mặt tiên lượng tốt do dễ phát hiện, dễ điều trị (ví dụ như ung thư da, ung thư cổ tử cung, ung thư vú, ung thư giáp trạng, ung thư khoang miệng).

Ung thư ở các tạng khó phát hiện sớm, khó điều trị, tiên lượng thường xấu như ung thư phổi, gan, não, tụy, xương...

- Tính chất ác tính của tế bào ung thư: cùng 1 loại ung thư, cùng giai đoạn lâm sàng nhưng độ ác tính càng cao tiên lượng càng xấu.

- Thể trạng người bệnh: ở người già ung thư thường tiến triển chậm hơn nhưng thể trạng yếu nên khó thực hiện được phác đồ điều trị một cách triệt để nên tiên lượng xấu. Ngược lại, ở người trẻ tuổi do thể trạng tốt nên có thể thực

hiện được phác đồ một cách triệt để, tuy nhiên bệnh thường có độ ác tính cao hơn.

4. PHÂN LOẠI CÁC KHỐI U ÁC TÍNH

Bệnh ung thư được phân ra làm 3 nhóm chính: ung thư biểu mô, ung thư mô liên kết và ung thư tổ chức đặc biệt.

- Ung thư biểu mô (carcinoma): từ các tế bào biểu mô của các tạng, các cơ quan và được chia làm 2 loại chính:
 - + Ung thư biểu mô phủ:
 - Ung thư dạng thượng bì: tế bào đáy, tế bào trung gian, tế bào vảy (sừng hóa hoặc không sừng hóa)
 - Ung thư biểu mô trụ
 - + Ung thư biểu mô tuyến
- Ung thư tổ chức liên kết (sarcoma): từ các tế bào của tổ chức liên kết của cơ thể. Ung thư tổ chức liên kết bao gồm ung thư tế bào xơ, ung thư tế bào mỡ, ung thư tế bào sụn, ung thư xương,... Ung thư của cơ quan tạo huyết (máu, hạch lympho) là một dạng đặc biệt của ung thư tổ chức liên kết (hematosarcoma).
- Ung thư tổ chức đặc biệt:
 - + Màng não
 - + Thần kinh
 - + Sợi thần kinh
 - + Ung thư nguyên bào thần kinh
 - + Ung thư máu
 - + Ung thư hắc tố
 - + Ung thư tổ chức bào thai: chửa trứng xâm nhập, ung thư nguyên bào nuôi

DỊCH TỄ HỌC MÔ TẢ BỆNH UNG THƯ

1. KHÁI NIỆM

Dịch tễ học là một khoa học nghiên cứu sự phân bố tần số mắc hoặc chết đối với các bệnh trong vùng với những yếu tố qui định sự phân bố đó.

Dịch tễ học bao gồm 2 bộ phận chủ yếu là dịch tễ học mô tả và dịch tễ học phân tích:

- Dịch tễ học mô tả: mô tả bệnh trạng với sự phân bố tần số của chúng với các góc độ chủ thể con người, không gian và thời gian trong mối quan hệ tương tác thường xuyên của cơ thể với các yếu tố nội sinh, ngoại sinh nhằm bộc lộ ra những yếu tố căn nguyên của bệnh trong quần thể để có thể phác thảo, hình thành những giả thuyết về quan hệ nhân quả giữa yếu tố nguy cơ của bệnh.

- Dịch tễ học phân tích: có nhiệm vụ phân tích, kiểm định những giả thuyết hình thành từ dịch tễ học mô tả từ đó có những kết luận rõ ràng về nguyên nhân.

Những khái niệm trên là những khái niệm quan trọng, được sử dụng rất thường xuyên và chính thống trong các mô tả dịch tễ học về ung thư.

2. TỈ LỆ MỚI MẮC

Được tính bằng số ca mới mắc trong quần thể trên 100.000 dân tính trong 1 năm, đây là cách tính cách tốt nhất của tần xuất mắc ung thư. Hiện nay trên thế giới có khoảng 200 trung tâm ghi nhận ung thư quần thể đang hoạt động. Trong đó IARC (International Agency for Research on Cancer) là trung tâm ghi nhận ung thư toàn cầu, ước tính tỉ lệ mắc, tỉ lệ tử vong của ung thư trên toàn thế giới.

Ví dụ: ở khối cộng đồng Châu Âu (EC) có khoảng 70 trung tâm ghi nhận ung thư cho 1/3 trong số 310 triệu dân của khối, trong đó theo Globocan 2012 các trung tâm này ghi nhận tỉ lệ mới mắc mỗi năm 3,737 triệu người.

Cũng theo IARC (năm 2012), trên toàn thế giới có khoảng 14,090 triệu người mắc mới, trong đó 8,202 trường hợp tử vong do ung thư.

Tại Việt Nam (năm 2012) có 126.307 ca ung thư mới mắc ở cả hai giới trong đó nam là 71.940 ca, ở nữ là 54.367 ca.

Tỉ lệ mới mắc thường được dùng để cung cấp những dữ liệu về sự xuất hiện ung thư trong quần thể dân cư theo nhóm tuổi, giới tính và chủng tộc.

Người ta có thể tính tỉ lệ mắc cho toàn bộ dân cư hoặc từng bộ phận của quần thể dân cư với những đặc trưng phân bố khác nhau.

Qua các bảng thống kê ung thư trên thế giới và Hà Nội hàng năm, thấy có sự giống nhau và khác nhau như sau:

- Giống nhau về tỉ lệ các ung thư ở các vị trí: phổi, dạ dày, vú, đại trực tràng, thân tử cung.

- Nhiều hơn thế giới: các ung thư gan, miệng họng, vòm, lympho, bệnh bạch cầu.

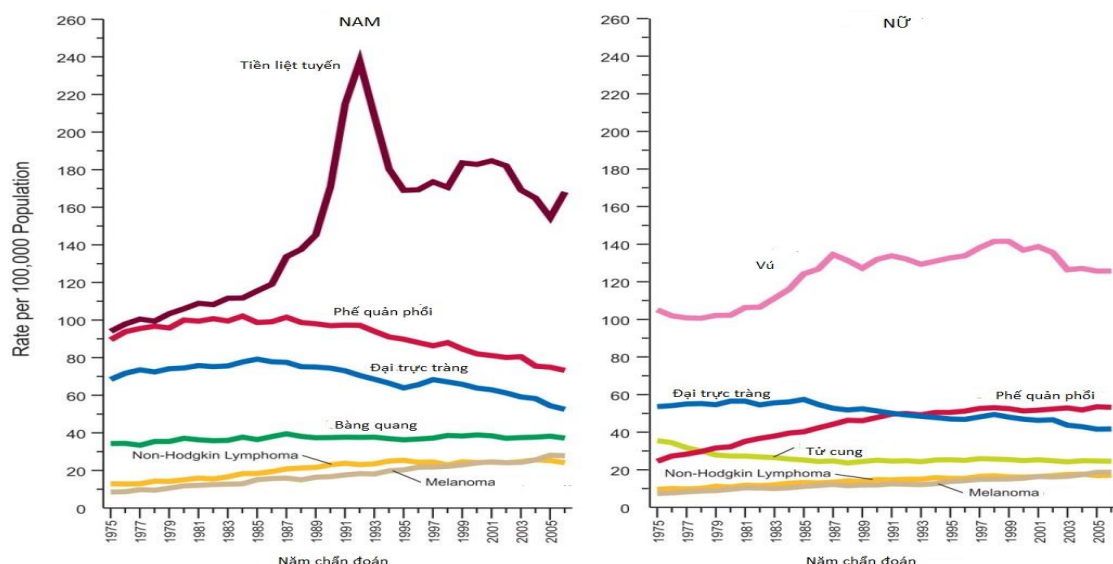
- Ít hơn: các ung thư tiền liệt tuyến, bàng quang, cổ tử cung và thực quản.

Ở thành phố Hồ Chí Minh, các ung thư hay gặp là cổ tử cung, gan, phổi, vú, vòm. So sánh Hà Nội (miền Bắc) với miền Nam cũng thấy có nhiều điểm khác biệt. Ở Hà Nội hay gặp ung thư dạ dày (14%), ít gặp ung thư cổ tử cung (6%). Ở thành phố Hồ Chí Minh hay gặp ung thư cổ tử cung (40%), ít gặp ung thư dạ dày (2%).

Theo số liệu năm 2012 tại Việt Nam tỉ lệ mắc thô với tất cả các ung thư ở nam giới là 163,5/100.000 dân/năm, ở nữ giới là 121,9/100.000 dân/năm.

Tỷ lệ mắc ung thư ở Việt Nam so một số nước xung quanh (Thái Lan, Trung Quốc, Singapore, Malaysia...), qua thống kê tỷ lệ còn thấp, song tỷ lệ này cũng tăng dần hàng năm.

Xu hướng mắc của một số loại ung thư gần đây có sự thay đổi. Ví dụ trong giai đoạn từ 1975 đến 2005 ở nữ giới, tỷ lệ mắc ung thư phổi xu hướng tăng lên, trong khi ở nam giới xu hướng giảm, tỉ lệ mắc ung thư tiền liệt tuyến xu hướng giảm, trong khi tỉ lệ ung thư vú ở nữ có xu hướng tăng, tỉ lệ mắc ung thư bàng quang, tử cung thay đổi không đáng kể.



Biểu đồ tỉ lệ mắc một số loại ung thư trên 100.000 dân theo năm

3. TỈ LỆ TỬ VONG

Được tính bằng số ca tử vong trên 100.000 dân mỗi năm.

Tỉ lệ này cũng được phản ánh cho toàn bộ dân cư hay cho từng giới tính, nhóm tuổi.

Ở nhiều nước, đa số ca tử vong do bệnh ung thư phụ thuộc đáng kể vào cấu trúc tuổi (sự gia tăng của tỉ lệ già, mà phần lớn ung thư gặp ở lứa tuổi này), và một mức độ nào đó phụ thuộc vào những tiến bộ chẩn đoán, nhờ đó mà bệnh ung thư được chẩn đoán trước lúc chết.

Ở một vài nước, tỉ lệ tử vong do ung thư (ở tất cả các vị trí) ở nam cao hơn ở nữ, do nam giới có tỉ lệ mắc ung thư khó chữa khỏi cao hơn (phổi, dạ dày, thực quản) trong khi đó những ung thư thường gặp ở nữ có tiên lượng tốt hơn (vú, tử cung).

Chỉ số đo thời gian rút ngắn của lâm sàng (PYLL- potential years of life lost): đánh giá số năm sống trung bình của một người mà không phải chết do nguyên nhân tự nhiên.

Dùng để đo ảnh hưởng của bệnh với sức khỏe cộng đồng, nó đem lại những hình ảnh chính xác của vấn đề tử vong bởi lẽ tử vong ở người trẻ tuổi có ý nghĩa trầm trọng hơn ở người lớn tuổi.

VD: ở Nhật Bản, ung thư dạ dày đứng hàng thứ nhất cho cả hai giới: 26% tổng số các PYLL ở nam; 26% tổng số các PYLL ở nữ.

Ung thư vú ở phụ nữ Mỹ có tỉ lệ cao nhất (24%)

4. TỈ LỆ MẮC BỆNH TOÀN BỘ

Là con số ước tính về số người mắc ung thư (ở tất cả các vị trí ung thư hay gộp lại ở một vị trí nào đó) những người này sống tại một thời điểm nhất định hoặc vào một thời điểm trong khoảng một thời gian xác định.

Dùng để đánh giá gánh nặng về bệnh tật của cộng đồng.

Được tính bằng tổng số ca ung thư trên 100.000 dân nếu căn cứ vào số dân nói chung hoặc được biểu thị như một tỉ lệ nếu căn cứ vào số ca bệnh được thống kê ở bệnh viện. Tăng theo tỉ lệ mới mắc và khoảng thời gian trung bình mà bệnh kéo dài.

Tỷ lệ mắc bệnh toàn bộ ước tính bằng tỉ lệ mới mắc nhân với khoảng thời gian bệnh kéo dài.

Ví dụ: $18,8 \times 2 = 37,6/100.000$ dân, trong đó 18,8 là tỉ lệ mới mắc, 2 là thời gian sống thêm toàn bộ.

5. SỰ DAO ĐỘNG CỦA TỈ LỆ MỚI MẮC

Sự khác biệt về tỉ lệ mới mắc của các loại ung thư đặc trưng giữa những quần thể hoặc giữa những cá thể được xác định bởi những yếu tố như chủng tộc, tôn giáo thường cung cấp những căn cứ có giá trị trong việc tìm nguyên nhân.

5.1. Tuổi

Là yếu tố quan trọng nhất xác định nguy cơ mắc bệnh ung thư. Đối với hầu hết các ung thư biểu mô thì tỉ lệ mới mắc tăng rõ rệt theo năm tháng.

Dùng đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa tuổi và tỉ lệ mới mắc dùng thang logarit, ta được một đường gần như đường thẳng.

Mối quan hệ giữa tuổi và tỉ lệ mới mắc được đoán nhận như là tuổi biểu thị hiệu quả lũy qua quá trình tiếp xúc với các tác nhân sinh ung thư.

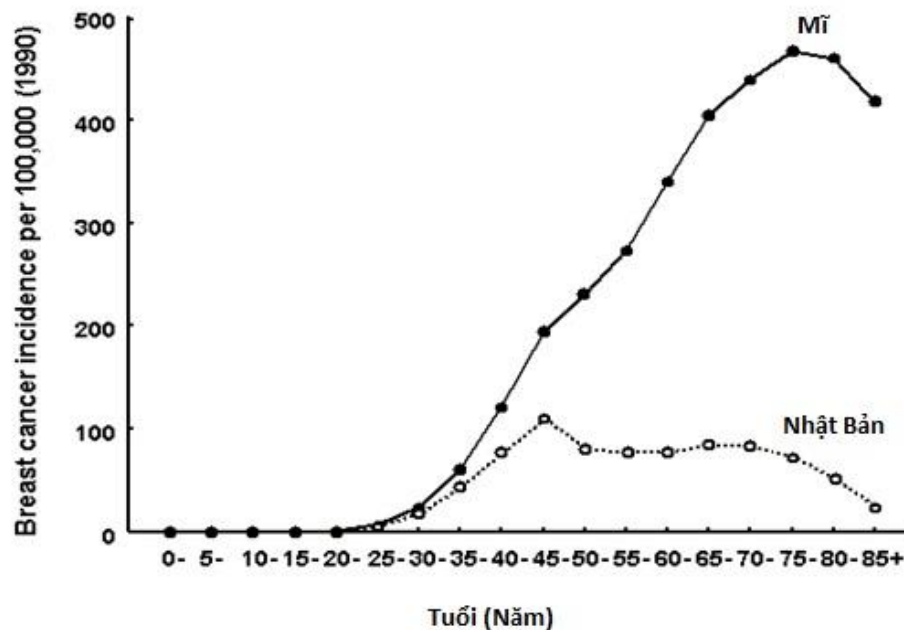
Tuy nhiên không phải tất cả các ung thư đều phù hợp với mô hình này.

Tỉ lệ mới mắc của bệnh bạch cầu lymphô có đỉnh cao ở tuổi 3-4.

Với ung thư tinh hoàn thì lại ở độ tuổi 20 - 29 và hình dạng đồ thị biểu diễn tỉ lệ mới mắc ở người da đen và da trắng lại khác nhau.

Tỉ lệ mới mắc ở người lớn tuổi thường có xu hướng tăng chậm hơn so với tuổi trẻ và mô hình này có thể khác nhau giữa các quốc gia.

Ví dụ: tỉ lệ mới mắc của ung thư vú sau mãn kinh tăng liên tục ở Mỹ, không tăng ở Nam Tư và giảm ở Nhật Bản.



Biểu đồ biểu diễn tỉ lệ mắc ung thư vú theo tuổi tại Mỹ và Nhật Bản

Khi so sánh tỉ lệ mới mắc của các bệnh ung thư giữa các Quốc gia đòi hỏi các tỉ lệ này phải được chuẩn hóa theo một quần thể dân cư thuần nhất và cấu trúc tuổi của dân số các nước rất khác nhau, dân số chuẩn được sử dụng rộng rãi nhất là dân số thế giới đây là một quần thể dân cư giả định có cấu trúc tuổi nằm giữa quần thể "già" của các nước phát triển và quần thể trẻ của các nước đang phát triển.

Tỉ lệ mới mắc đã được chuẩn hóa (thế giới) có thể minh họa một cách đơn giản mô hình ung thư qua việc so sánh trực tiếp giữa 2 dân số trên.

5.2. Giới tính

Tỉ lệ mới mắc đặc trưng theo nhóm tuổi của hầu hết các vị trí ung thư ở nam thường cao hơn ở nữ. Chỉ có một số ít khác biệt này có thể được giải thích do liên quan đến quá trình tiếp xúc khác nhau với các yếu tố sinh ung thư, nên người ta có thể kết luận rằng sự khác nhau đó thể hiện sự khác biệt về sự nhạy cảm của từng cá thể.

5.3. Địa lý

Mỗi loại ung thư đều có sự phân bố địa lý riêng biệt. Chỉ số của một số loại ung thư được phân bố đồng đều trên thế giới, một số khác lại có sự khác biệt rõ rệt về sự phân bố ở các vùng. Có sự khác biệt nổi bật về tỉ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi (ASR) của một số loại ung thư:

Ở nam giới	Ung thư phổi	Ung thư dạ dày
Người Mỹ da đen	109,0	19,2
Bom Bay (Ấn Độ)	15,7	8,9
Nhật Bản	29,6	79,6

Ta thấy tỉ lệ mới mắc ung thư phổi rất cao ở người Mỹ da đen (ASR= 190), rất thấp ở Bom Bay (ASR = 15,7); tỉ lệ mới mắc ung thư dạ dày rất cao ở Nhật (ASR = 79,6), thấp ở Bom Bay (ASR = 8,9).

Ở nữ giới: Phụ nữ da trắng Mỹ có ASIR của ung thư vú là 82,7; ở Nhật có ASIR của ung thư vú là 22.

Người ta có thể tóm tắt thống kê ung thư của một quần thể dân cư bằng cách biểu diễn nó dưới dạng nguy cơ xuất hiện bệnh ung thư của một nhóm tuổi (thường từ 0 - 74): cộng dồn tất cả các tỉ lệ mới mắc đặc trưng của mỗi nhóm tuổi mỗi năm từ khi sinh ra cho đến 74 tuổi.

Người ta đã tính được rằng 1/3 dân số sẽ có nguy cơ mắc bệnh ung thư trước 75 tuổi ở hầu hết các nước đang phát triển.

5.4. Các yếu tố khác

- Nhóm dân tộc: các nhóm dân tộc khác nhau không chỉ bởi di truyền mà còn bởi lối sống, mức độ pha lẫn với dân tộc khác, trong nhiều trường hợp lại liên quan với giai cấp. Ví dụ ung thư phổi ở người Mỹ da trắng ASR = 72,6; người Mỹ da đen là 109,0

- Tôn giáo: các tín ngưỡng tôn giáo gắn với các luật lệ qui định lối cư xử và tạo ra lối sống đặc trưng. Ví dụ ung thư dương vật và ung thư cổ tử cung rất thấp ở người Do Thái được quy cho là do việc cắt bao quy đầu khi mới sinh.

- Hoàn cảnh xã hội: gồm nhiều biến cố có quan hệ tương hỗ như nền giáo dục, mức thu nhập, chế độ ăn uống... khó chứng minh rõ ràng các chỉ số hoàn cảnh ảnh hưởng rõ rệt đến sự khác biệt về nguy cơ mắc bệnh ung thư.

Dịch tễ học mô tả đã có nhiều tiến bộ trong những năm gần đây, cho chúng ta nhận thức ngày một rõ hơn về sự phân bố của ung thư và các yếu tố ảnh hưởng. Điều rất cần thiết là phải phát triển những trung tâm ghi nhận ung thư ở Châu Á, Châu Phi và có những hướng nghiên cứu mới sâu hơn về sự phát triển của ung thư trong quần thể.

CƠ CHẾ SINH BỆNH UNG THƯ

Cơ chế sinh bệnh ung thư cho đến nay vẫn còn nhiều điều chưa được biết rõ, có thể có nhiều cơ chế tham gia sinh bệnh ung thư. Nghiên cứu cơ chế sinh bệnh ung thư cần phải đi sâu tìm hiểu về quá trình sinh học của tế bào ung thư và sinh học phân tử của ung thư.

1. CƠ CHẾ GEN

Quá trình sinh bệnh ung thư liên quan chặt chẽ đến tổn thương 2 nhóm gen là gen sinh ung thư (oncogene) và gen kháng ung thư (tumor suppressor gene). Hai loại gen này bình thường trong tế bào đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát quá trình sinh sản tế bào, sự biệt hoá tế bào và quá trình chết theo chương trình của tế bào, giúp cho sự ổn định sinh học của cơ thể. Gen sinh ung thư, kiểm soát theo hướng tích cực, mã hoá những protein truyền những tín hiệu phân bào. Khi các gen này bị tổn thương như bị đột biến sẽ truyền tín hiệu phân bào sai lạc mà cơ thể không kiểm soát được dẫn đến sinh ung thư. Trái với các gen sinh ung thư, các gen kháng ung thư mã hoá cho những protein kiểm soát phân bào theo hướng ức chế, làm chu kỳ phân bào bị dừng ở một pha, thường ở pha G₁, các gen kháng ung thư còn có chức năng làm biệt hoá tế bào, hoặc mã hoá tế bào chết theo chương trình, khi các gen kháng ung thư bị bất hoạt do đột biến sẽ làm biến đổi tế bào lành thành tế bào ác tính.

Cho tới nay đã tìm ra trên 50 loại oncogene và có 3 giả thuyết cho việc hình thành Oncogen.

- Oncogen là những gen để phát triển tế bào, hoạt hóa nhờ yếu tố tăng trưởng (growth factor). Do rối loạn cơ chế điều hành, yếu tố tăng trưởng hoạt hóa mạnh kích thích Oncogen sinh ung thư.

- Oncogen là những đoạn ADN bị thương tổn bởi tác nhân gây bệnh như hóa học, sinh học, vật lý. Cơ thể đã sửa chữa những ADN này nhưng không hoàn hảo, nên cùng tác nhân ung thư, có người bị ung thư có người không bị ung thư.

- Oncogen là do các genome của virus bơm vào cơ thể người vì thấy các Oncogen này giống với ADN của virus. Ví dụ: HPV (cổ tử cung, dương vật), EBV (Burkitt) và HBV (ung thư gan).

Một số loại gen ung thư:

Gen	Vị trí	Sai lạc	Loại ung thư
Apc	5q	Khuyết đoạn	Hội chứng Gardner, ung thư trực tràng
mcc	5q		Đa polyp trực tràng
raa	1p		Ung thư đại tràng, hội chứng Lynch
p53			Ung thư đại tràng
Abl	9q	+ (9; 22)	Bạch cầu kinh thể tủy
myl	6q	+ (6; 14)	Bạch cầu cấp lymphô, ung thư buồng trứng
myc	8q	+ (8; 14)	U lympho Burkitt, ung thư nguyên bào thần kinh, bạch cầu cấp
Hạ ras	11p	Khuyết đoạn	U Wilm, carcinoma
fms	5q		Nhiều loại ung thư

(p: nhánh ngắn nhiễm sắc thể; q: nhánh dài nhiễm sắc thể; +: nối đoạn)

2. CƠ CHẾ TẾ BÀO

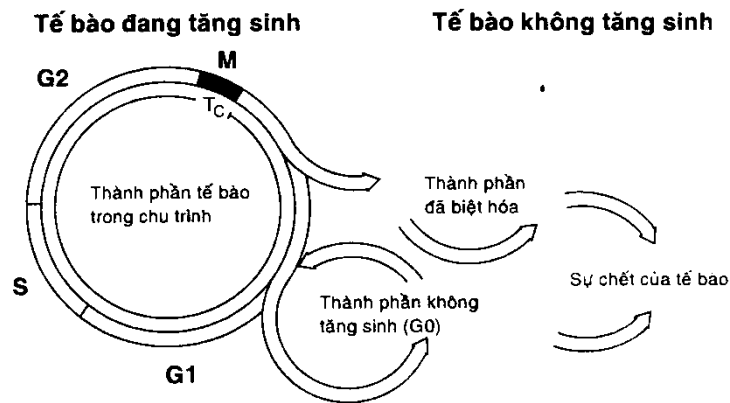
Người trưởng thành bình thường trung bình có khoảng 1 triệu tỷ tế bào xuất phát từ một trứng được thụ tinh. Số lượng tế bào mới trong cơ thể được tạo ra bằng số lượng tế bào chết đi và luôn giữ ở mức hằng định (khoảng 10^{12} tế bào chết mỗi ngày và cần được thay thế). Khi ung thư, tế bào sinh sản vô hạn độ đã phá vỡ mức hằng định (tế bào sinh nhiều hơn tế bào chết). Mỗi quần thể tế bào gồm 3 quần thể nhỏ:

- Tế bào trong chu trình nhóm 1, sinh sản liên tục và đi từ lần gián phân này đến lần gián phân kế tiếp.

- Tế bào trong chu trình nhóm 2, tế bào cuối cùng được biệt hoá, rời khỏi chu trình tăng trưởng, chết đi không phân chia nữa (chết theo chương trình)

- Nhóm quần thể thứ 3 là gồm tế bào ở pha Go, không tăng sinh, không theo chu trình, không phân chia. Các tế bào ở pha Go có mặt trong hầu hết các

mô như đa số tế bào trong gan, tủy, xương ở pha Go. Những tế bào ở pha Go có thể trở lại chu trình nếu có tác nhân thúc đẩy thích ứng.



Hình minh họa chu trình tế bào: tế bào không ngừng phân chia (T_c) từ lần gián phân này (M) đến lần gián phân kế tiếp qua các pha G1, S (tổng hợp ADN), G2. Một số tế bào tạm thời rời khỏi chu trình tế bào để đi vào trạng thái G0 (thành phần không tăng sinh), và có thể thoát khỏi trạng thái G0 nhờ tác nhân thúc đẩy thích ứng gây phân bào. Một số tế bào khác vĩnh viễn rời khỏi chu trình tế bào, và trở thành một phần của thành phần đã hoàn thành xong quá trình biệt hóa. Tế bào từ thành phần đã biệt hóa cũng như thành phần không tăng sinh sẽ đi đến hủy diệt tế bào theo chu trình sinh học (Theo Tannock, 1992).

Ung thư là bệnh lý ác tính của tế bào mà tế bào tăng sinh vô hạn độ ngoài sự kiểm soát của cơ thể. Cơ chế của tăng trưởng số lượng của các quần thể tế bào có thể do chu trình tế bào được rút ngắn dẫn đến tăng số lượng tế bào được tạo ra trong một đơn vị thời gian, hoặc do giảm vận tốc tế bào chết đi cũng đưa đến kết quả có nhiều tế bào được tạo ra hơn. Một cơ chế khác là tế bào Go trở lại chu trình làm tăng thêm số lượng tế bào trong một đơn vị thời gian. Sự tăng trưởng của tế bào ung thư đặc trưng bởi thời gian nhân đôi, trong ung thư thời gian nhân đôi tế bào và thể tích khối u rất khác nhau. Có loại ung thư phát triển nhanh ví dụ như u lympho Burkitt có thời gian nhân đôi khoảng 3 ngày, trong khi ung thư đại trực tràng có thời gian nhân đôi trên 600 ngày.

Sự tăng sinh vô hạn độ của tế bào ung thư còn liên quan đến cơ chế mất sự ức chế tiếp xúc: tế bào bình thường khi đang ở quá trình phân chia nếu tiếp xúc với tế bào bình thường khác cũng đang phân bào thì quá trình phân bào chấm

dứt. Trong ung thư cơ chế này không còn. Các tế bào ung thư giảm hoặc mất tính kết dính. Tế bào ung thư có thể tiết ra một số enzym có thể gây tiêu collagen ở cấu trúc nâng đỡ của các mô.

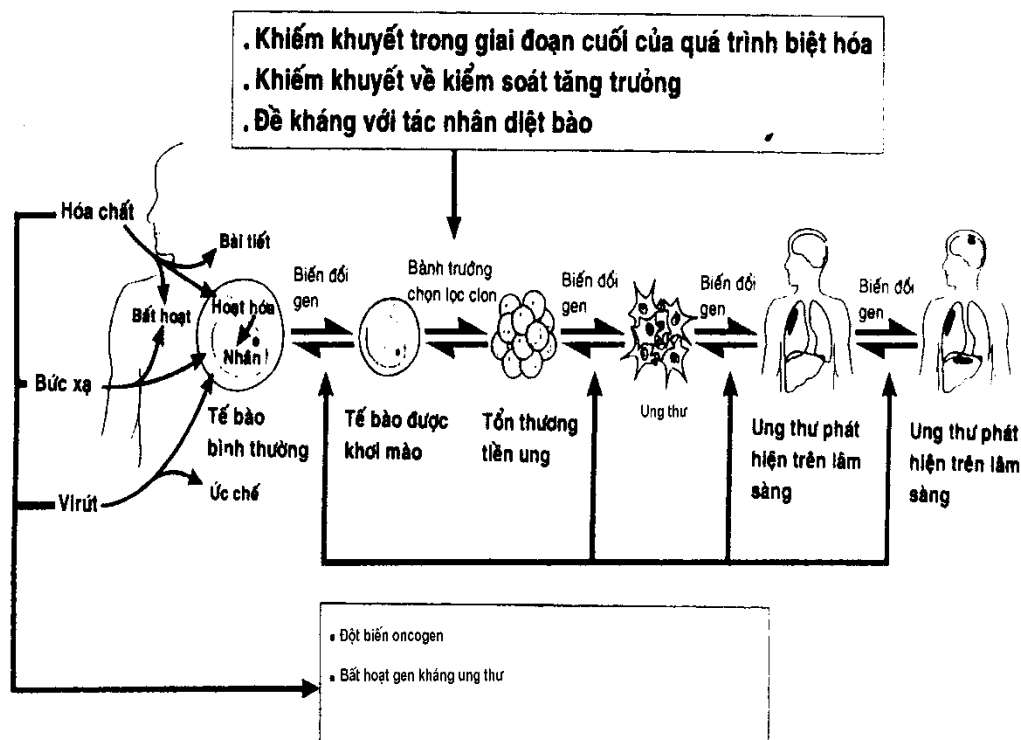
Có những giả thuyết khác nhau về nguồn gốc tế bào ung thư. Thuyết đơn dòng, ung thư sinh ra từ một tế bào; thuyết đa dòng, tổ chức ung thư gồm nhiều loại tế bào.

3. CƠ CHẾ KHÁC

Rối loạn quá trình nhân đôi ADN như giảm methyl hoá ADN; Gen hMSH₂, hMLH₁ là những gen có chức năng kiểm soát sửa chữa ADN, khi bị tổn thương các gen này sẽ làm kém bền vững ADN, thúc đẩy đột biến gen ung thư và gen kháng ung thư.

Rối loạn kiểm soát quá trình tăng trưởng cũng có thể góp phần sinh bệnh ung thư.

Sinh ung thư còn liên quan tới cơ chế suy giảm miễn dịch: ung thư hay gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV hoặc những người dùng thuốc ức chế miễn dịch.



Sơ đồ tóm tắt tiến triển tự nhiên và sinh bệnh học của ung thư

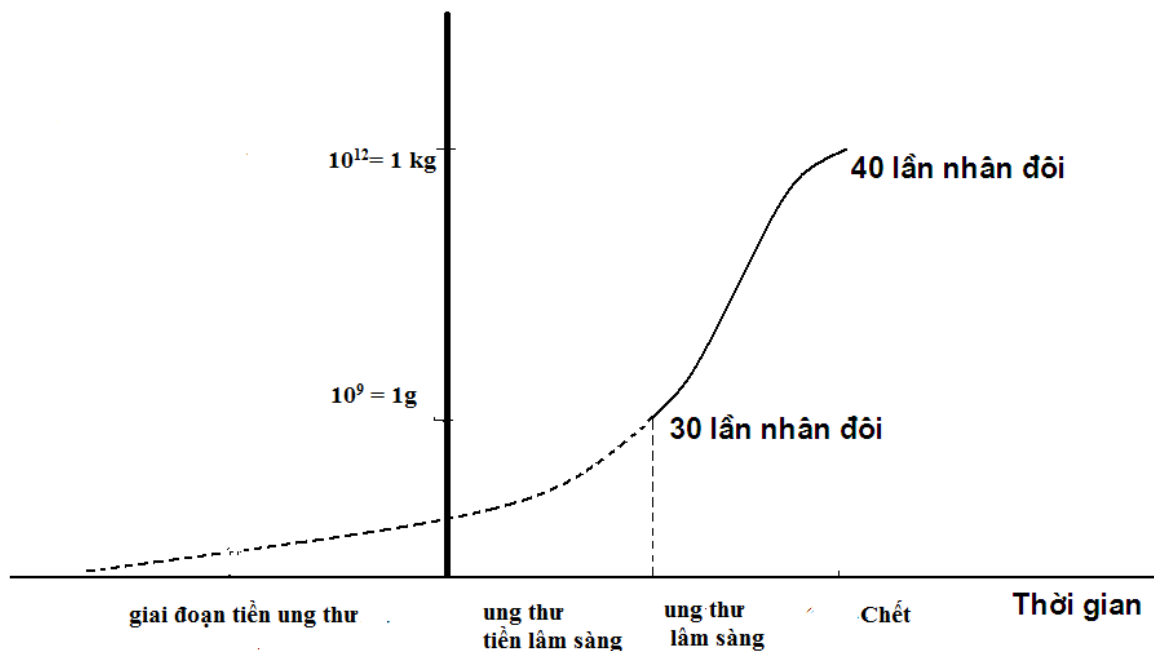
QUÁ TRÌNH TIẾN TRIỂN TỰ NHIÊN CỦA UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư là bệnh mạn tính. Mỗi loại ung thư đều trải qua nhiều biến cố theo thứ tự thời gian. Từ 1 tế bào, qua quá trình khởi phát dẫn đến những biến đổi mà không thể khôi phục kết quả là hình thành ung thư. Nếu không có sự sửa chữa hoặc có nhưng không kết quả thì cuối cùng ung thư sẽ có biểu hiện trên lâm sàng và dẫn đến tử vong. Bệnh sử tự nhiên của ung thư chính là tổng những quá trình diễn biến theo thời gian, trong đó tiến triển tự nhiên của ung thư có thể chia thành 2 giai đoạn chính:

- Giai đoạn tiền ung thư và tiền lâm sàng: chiếm 75% thời gian bệnh sử tự nhiên với 30 lần nhân đôi tế bào đạt số lượng 10^9 tế bào tương đương với thể tích 1 cm^3 trước khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng.

- Giai đoạn lâm sàng: chiếm 25% thời gian tiến triển tự nhiên với sự xuất hiện các triệu chứng lâm sàng.



Theo thứ tự thời gian quá trình tiến triển tự nhiên của ung thư trải qua 6 giai đoạn: khởi phát, tăng trưởng, thúc đẩy, chuyển biến, lan tràn và tiến triển. Giai đoạn tiến triển bao gồm quá trình xâm lấn và di căn

2. CÁC GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN

2.1. Giai đoạn khởi phát

Giai đoạn này bắt đầu thường là từ tế bào gốc, do tiếp xúc với chất sinh ung thư gây ra những đột biến làm thay đổi không hồi phục của nhân tế bào. Các tế bào đột biến biểu hiện sự đáp ứng kém với môi trường và ưu thế tăng trưởng chọn lọc ngược với tế bào bình thường ở xung quanh. Quá trình này diễn ra rất nhanh và hoàn tất trong khoảng vài phần giây và có đặc điểm là không thể đảo ngược được.

Hiện nay chưa xác định được ngưỡng gây khởi phát. Những tế bào được khởi phát thường đáp ứng kém với tín hiệu gian bào và nội bào. Các tín hiệu này có tác dụng giữ vững cấu trúc nội mô. Trong cuộc đời của con người thì nhiều tế bào trong cơ thể có thể trải qua quá trình khởi phát, nhưng không phải tất cả các tế bào đều sinh bệnh.

Đa số tế bào được khởi phát thì hoặc là không tiến triển thêm, hoặc là chết đi, hoặc bị cơ chế miễn dịch vô hiệu hóa.

2.2. Giai đoạn tăng trưởng

Giai đoạn tăng trưởng hay bành trướng chọn lọc dòng tế bào khởi phát có thể tiếp theo quá trình khởi phát và được tạo điều kiện với thay đổi vật lý của vi môi trường bình thường.

2.3. Giai đoạn thúc đẩy

Bao gồm sự thay đổi biểu hiện gen, sự bành trướng đơn dòng có chọn lọc, và sự tăng sinh tế bào khởi phát.

Giai đoạn này biểu hiện đặc tính phục hồi, kéo dài có thể trải qua nhiều bước và phụ thuộc vào ngưỡng của tác nhân. Giai đoạn này không có tác dụng liên hợp và đưa đến quan sát ung thư đại thể. Mức độ tiếp xúc của con người với những tác nhân thúc đẩy là khác nhau.

Từ 50 năm nay, người ta đã biết đặc trưng của quá trình khởi phát và thúc đẩy là rất khác nhau. Sinh ra ung thư gồm 2 giai đoạn, giai đoạn khởi phát và

thúc đẩy, trong đó giai đoạn khởi phát xảy ra trước và có thể phân biệt sự khác nhau của hai giai đoạn này qua bảng tóm tắt sau:

So sánh đặc điểm của giai đoạn khởi phát và thúc đẩy (Theo Pitot, 1985).

Đặc điểm	Khởi phát	Thúc đẩy
Quá trình	Đột biến	Thay đổi gen Tăng sinh tế bào
Khả năng hồi phục	Bất hồi phục	Hồi phục
Thời gian	Ngắn	Kéo dài
Số bước	Một	Nhiều
Ngưỡng	Không	Có
Mức độ tiếp xúc ở người	Rất khó tránh	Thay đổi
Tính tích tụ	Tích tụ	Không tích tụ
Tính quan sát	Không quan sát được	Quan sát về đại thể

2.4. Giai đoạn chuyển biến

Giai đoạn này hiện nay vẫn còn là giả thuyết. Chuyển biến là giai đoạn kế tiếp của quá trình phát triển ung thư, cho phép sự thâm nhập hay xuất hiện những ổ tế bào ung thư nhỏ, có tính phục hồi bắt đầu đi vào tiến trình không hồi phục về hướng ác tính lâm sàng.

2.5. Giai đoạn lan tràn

Sau giai đoạn chuyển biến, ung thư vi thể trải qua giai đoạn lan tràn. Giai đoạn này được đặc trưng bởi sự tăng trưởng nhóm tế bào cư trú ở một mô nào đó đang bành trướng. Giai đoạn lan tràn có thể ngắn, chỉ kéo dài vài tháng, nhưng cũng có thể trong nhiều năm. Trong giai đoạn này, khối lượng đang bành trướng gia tăng từ 1000 tế bào đến 1.000.000 tế bào, nhưng vẫn còn quá nhỏ để có thể phát hiện bằng những phương pháp phân tích được.

2.6. Giai đoạn tiến triển (xâm lấn - di căn)

Giai đoạn này đặc trưng bằng sự tăng lên về kích thước của khối u do tăng trưởng của nhóm tế bào ung thư cư trú ở một nơi nào đó. Giai đoạn tiến triển bao gồm các quá trình xâm lấn và di căn.

Quá trình xâm lấn là nhờ tế bào ung thư có các đặc tính sau:

- Tính di động của các tế bào ác tính.
- Khả năng tiêu diệt ở cấu trúc nâng đỡ của mô và cơ quan (chất Collagen).

- Mất sự ức chế tiếp xúc của các tế bào. Sự lan rộng tại chỗ của u có thể bị hạn chế bởi xương, sụn và thanh mạc.

Quá trình di căn: di căn là một hay nhiều tế bào ung thư di chuyển từ vị trí nguyên phát đến vị trí mới và tiếp tục quá trình tăng trưởng tại đó và cách vị trí nguyên phát một khoảng cách. Nó có thể di căn theo các đường sau:

- Theo đường máu (hay gặp trong ung thư của tế bào liên kết). Khi lan bằng đường qua dòng máu, tế bào di căn kết thúc ở mao mạch và tăng trưởng. Số lượng tế bào di căn tỉ lệ với kích thước của khối u.

- Theo đường bạch huyết (hay gặp trong các ung thư loại biểu mô). Khi lan bằng đường bạch huyết, tế bào ung thư lan tràn vào hệ thống bạch mạch tại chỗ, đôi khi làm tắc chúng và sau này lan vào các hạch lymphô tại vùng. Hạch bạch huyết thường bị di căn đi từ gần đến xa, qua các trạm hạch, có khi nhảy cóc bỏ qua hạch gần.

Di căn theo đường kế cận và mắc phải: di căn hay đi dọc theo mạch máu và thần kinh, theo lối ít bị cản trở như ung thư dạ dày lan qua lớp thanh mạc vào ổ bụng di căn tới buồng trứng.

Dao mổ, dụng cụ phẫu thuật có thể gây cấy tế bào ung thư ra nơi khác trong phẫu thuật.

Vị trí của di căn: vị trí di căn của ung thư khác nhau tùy theo ung thư nguyên phát.

- Cơ quan hay di căn: phổi, gan, não, xương.

- Cơ quan ít di căn: cơ, da, tuyến ức và lách.

NGUYÊN NHÂN UNG THƯ

Ngày nay người ta biết rõ ung thư không phải do một nguyên nhân gây ra. Tùy theo mỗi loại ung thư mà có những nguyên nhân riêng biệt. Một tác nhân sinh ung thư có thể gây ra một số loại ung thư và ngược lại một loại ung thư có thể do một số tác nhân khác nhau. Có 3 nhóm tác nhân chính gây ung thư là vật lý, hoá học và sinh học.

1. TÁC NHÂN VẬT LÝ

1.1. Bức xạ ion hóa

Bức xạ ion hóa chính là nguồn tia phóng xạ phát ra từ các chất phóng xạ tự nhiên hoặc từ nguồn xạ nhân tạo được dùng trong khoa học và y học có khả năng ion hóa vật chất khi bị chiếu xạ. Người ta biết rằng có nhiều cơ quan xuất hiện ung thư sau khi bị chiếu xạ nhưng loại nguyên nhân này chỉ chiếm 2 đến 3% trong số các trường hợp ung thư, chủ yếu là ung thư tuyến giáp, ung thư phổi và bệnh bạch cầu.

Từ thế kỷ 16, người ta thấy nhiều công nhân mỏ ở Joachimstal (Tiệp Khắc) và ở Schneeberg (Đức) mắc một loại bệnh phổi và chết. Về sau cho thấy đó chính là ung thư phổi do chất phóng xạ trong quặng đen có chứa uranium. Điều này còn được ghi nhận qua tỷ lệ mắc ung thư phổi khá cao ở các công nhân khai mỏ uranium giữa thế kỷ 20.

Những nhà X quang đầu tiên của thế giới đã không biết tác hại to lớn của tia X đối với cơ thể. Họ đã không biết tự bảo vệ và nhiều người trong số họ mắc ung thư da và bệnh bạch cầu cấp.

Bệnh bạch cầu cấp có tỷ lệ khá cao ở những người sống sót sau vụ thả bom nguyên tử của Mỹ ở 2 thành phố Nagasaki và Hiroshima năm 1945. Người ta đã ghi nhận khoảng 200 thiếu niên bị ung thư tuyến giáp và Leucemie sau vụ nổ ở nhà máy điện nguyên tử ở Chernobyl. Tác động của tia phóng xạ gây ung thư ở người phụ thuộc 3 yếu tố, một là tuổi tiếp xúc (càng nhỏ càng nguy hiểm, nhất là bào thai), hai là mối liên hệ liều - đáp ứng, ba là cơ quan bị chiếu xạ (các cơ quan như tuyến giáp, tủy xương rất nhạy cảm với tia xạ).

1.2. Bức xạ cực tím

Tia cực tím có trong ánh sáng mặt trời, càng gần xích đạo tia cực tím càng mạnh. Tác nhân này chủ yếu gây ra ung thư ở da. Những người làm việc ngoài trời như nông dân, thợ xây dựng, làm đường sá có tỷ lệ ung thư tế bào đáy và tế bào vảy ở vùng da hở (đầu, cổ) cao hơn người làm việc trong nhà. Đối với những người da trắng sống ở vùng nhiệt đới, tỷ lệ ung thư hắc tố cao hơn người da màu.

2. TÁC NHÂN HÓA HỌC

2.1. Thuốc lá

Thuốc lá là nguyên nhân của khoảng 90% ung thư phế quản. Tính chung thuốc lá gây ra khoảng 30% trong số các trường hợp ung thư chủ yếu là ung thư phế quản và một số ung thư vùng mũi họng, ung thư tụy, ung thư đường tiết niệu. Trong khói thuốc lá chứa rất nhiều chất Hydrocarbon thơm, trong đó phải kể đến chất 3 - 4 Benzopyren là chất gây ung thư trên thực nghiệm.

Qua thống kê cho thấy người hút thuốc có nguy cơ mắc ung thư phế quản gấp 10 lần người không hút. Nếu hút trên 20 điếu 1 ngày, nguy cơ cao gấp 15 đến 20 lần người không hút. Hút thuốc ở tuổi càng trẻ càng có nguy cơ cao. Hút thuốc lá nâu có nguy cơ cao hơn thuốc lá vàng. Ở Việt Nam, hút thuốc Lào, ăn trầu thuốc cũng có nguy cơ cao hơn, kể cả ung thư khoang miệng.

Đối với người đang hút thuốc mà bỏ hút thuốc, nguy cơ ung thư cũng giảm đi.

Với những người không hút nhưng sống trong một khoảng không gian hẹp với người hút có thể hút phải khói thuốc cũng có nguy cơ ung thư (hút thuốc thụ động). Điều lưu ý đặc biệt là trẻ em nhiễm khói thuốc lá rất nguy hại.

Mặc dù biết rõ tác hại sinh ung thư của thuốc lá nhưng việc xóa bỏ thuốc lá, giảm sản xuất và buôn bán thuốc lá là vấn đề khó khăn.

2.2. Dinh dưỡng

- Dinh dưỡng chiếm khoảng 35% trong các nguyên nhân gây bệnh ung thư. Nhiều bệnh ung thư có liên quan đến dinh dưỡng như ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư gan, ung thư đại trực tràng, ung thư vòm mũi họng, ung thư vú, ung thư nội tiết.

Mối liên quan giữa dinh dưỡng với ung thư được thể hiện ở hai khía cạnh chính, trước hết là sự có mặt của các chất gây ung thư có trong các thực phẩm, thức ăn, vấn đề thứ hai có liên quan đến sinh bệnh học ung thư là sự hiện diện của các chất đóng vai trò làm giảm nguy cơ sinh ung thư (vitamin, chất xơ...) đồng thời sự mất cân đối trong khẩu phần ăn cũng là một nguyên nhân sinh bệnh.

Các chất gây ung thư chứa trong thực phẩm, thức ăn:

+ Nitrosamin và các hợp chất N-Nitroso khác, là những chất gây ung thư thực nghiệm trên động vật. Những chất này thường có mặt trong thực phẩm với một lượng nhỏ. Các chất Nitrit và Nitrat thường có tự nhiên trong các chất bảo quản thịt, cá và các thực phẩm chế biến. Tiêu thụ nhiều thực ăn có chứa Nitrit, Nitrat có thể gây ra ung thư thực quản, dạ dày. Những nghiên cứu đã chỉ ra rằng các loại thực phẩm ướp muối, hay ngâm muối như cá muối, có hàm lượng Nitrosamin cao. Các nước khu vực Đông Nam Á thường tiêu thụ loại thực phẩm này có liên quan đến sinh bệnh ung thư vòm mũi họng. Các nhà khoa học Nhật chỉ ra việc tiêu thụ nước mắm, chứa một hàm lượng Nitrosamin cao, liên quan đến ung thư dạ dày.

+ Aflatoxin sinh ra từ nấm mốc *Aspergillus flavus*. Đây là một chất gây ra bệnh ung thư gan, bệnh phổ biến ở các nước nhiệt đới. Loại nấm mốc này thường có trong các ngũ cốc bị mốc nhất là lạc mốc.

+ Sử dụng một số phẩm nhuộm thực phẩm, có thể gây ra ung thư, như chất Paradimethyl Amino Benzen dùng để nhuộm bơ thành “bơ vàng” có khả năng gây ung thư gan. Tại các nước này sử dụng các phẩm nhuộm thức ăn cũng như các chất phụ gia được kiểm duyệt rất nghiêm ngặt để đảm bảo an toàn thực phẩm. Các thực phẩm có chứa các dư lượng, tàn tích của các thuốc trừ sâu, không chỉ có thể gây ra ngộ độc cấp tính mà còn khả năng gây ung thư.

+ Một số cách nấu thức ăn và bảo quản thực phẩm có thể sẽ tạo ra chất gây ung thư. Những thức ăn hun khói có thể bị nhiễm Benzopyrene. Việc nướng trực tiếp thịt ở nhiệt độ cao có thể sẽ tạo ra một số sản phẩm có khả năng gây đột biến gen.

+ Khẩu phần bữa ăn đóng một vai trò quan trọng trong gây bệnh ung thư nhưng ngược lại, có thể lại làm giảm nguy cơ gây ung thư. Có mối liên quan giữa bệnh ung thư đại trực tràng với chế độ ăn nhiều mỡ, thịt động vật. Chế độ ăn mỡ, thịt gây ung thư qua cơ chế làm tiết nhiều axit mật, chất ức chế quá trình biệt hoá của các tế bào niêm mạc ruột.

+ Trong hoa quả và rau xanh chứa nhiều vitamin và chất xơ. Các chất xơ làm hạn chế sinh ung thư do chất xơ thúc đẩy nhanh lưu thông ống tiêu hoá làm giảm thời gian tiếp xúc của các chất gây ung thư với niêm mạc ruột, mặt khác bản thân chất xơ có thể gắn và cố định các chất gây ung thư để bài tiết theo phân ra ngoài cơ thể. Các loại vitamin A, C, E làm giảm nguy cơ ung thư biểu mô, ung thư dạ dày, ung thư thực quản, ung thư phổi...thông qua quá trình chống oxy hoá, chống gây đột biến gen.

2.3. Ung thư nghề nghiệp

Khi làm việc trong môi trường nghề nghiệp, con người tiếp xúc với cả bức xạ ion hóa và virus, nhưng những tác nhân sinh ung thư quan trọng nhất liên quan đến nghề nghiệp chính là các hóa chất được sử dụng. Ước tính nhóm nguyên nhân này gây ra khoảng từ 2 đến 8% số ung thư tùy theo mỗi khu vực công nghiệp. Ngày nay do công nghiệp hóa phát triển mạnh mẽ, ung thư nghề nghiệp không chỉ có ở các nước đã phát triển mà còn ở các nước đang phát triển. Các ung thư do nghề nghiệp thường xảy ra ở các cơ quan tiếp xúc trực tiếp như da và đặc biệt là cơ quan hô hấp, ngoài ra phải kể đến ung thư ở cơ quan có nhiệm vụ bài tiết các chất chuyển hóa còn hoạt tính như ở đường tiết niệu.

Ung thư nghề nghiệp đã được đề cập từ lâu. Năm 1775, Percival Pott, bác sĩ người Anh đã lưu ý các trường hợp ung thư biểu mô da búi ở người làm nghề nạo ống khói hoặc khi ở tuổi thiếu niên làm nghề này. Những công nhân thường mặc một loại quần kiểu bảo hộ lao động có các chất bồ hóng dính bết ở quần áo là nguyên nhân sinh ra loại ung thư trên. Ngày nay do xã hội phát triển nên nhiều ngành công nghiệp khác có liên quan với một số ung thư chẳng hạn như sử dụng asbestos có nguy cơ xuất hiện ung thư màng phổi do người thợ hút bụi amian gây xơ hóa phổi lan tỏa và dày màng phổi. Sợi asbestos là nguyên nhân

chính gây ung thư trung mô màng phổi. Ung thư bàng quang cũng là loại ung thư hay gặp trong nhóm nguyên nhân nghề nghiệp. Cuối thế kỷ 19 người ta đã gặp các trường hợp ung thư bàng quang ở những người thợ nhuộm do tiếp xúc với anilin. Anilin có lẫn tạp chất chứa 4 - amindiphenye, và 2 - aphthylamin gây ung thư. Các chất này được hít vào qua đường thở và thải qua đường niệu gây ung thư bàng quang. Chất benzen có thể gây chứng suy tủy và trong số đó có 1 số biểu hiện bệnh bạch cầu tủy cấp. Ngoài ra nó có thể gây bệnh đa u tủy xương và u lympho ác tính. Còn nhiều loại chất hóa học nghề nghiệp khác có nguy cơ ung thư, đặc biệt là các nghề liên quan với công nghiệp hóa dầu, khai thác dầu do tiếp xúc các sản phẩm thô của dầu mỏ hoặc chất nhờn có chứa hydrocacbon thơm.

2.4. Một số thuốc

Người ta thấy có nhiều thuốc hóa chất điều trị ung thư khác nhau đã làm tăng nguy cơ bệnh bạch cầu cấp ở những bệnh nhân còn sống hơn một năm sau khi được chẩn đoán.

Người	Động vật*
Busulphan	BCNU ⁺
Chlorambucil	CCNU ^{&}
Cyclophosphamid	Cisplatin
Melphalan	Dacarbazin
Methyl – CCNU ^{&}	Mitomycin C
Treosulphan	Nitrogen mustard
	Procarbazine HCl
	Thio – Tapa
	Adriamycin
	Uracil mustard

* Chưa chứng minh được ung thư trên người.

⁺ 1.3 bis 2 – chlorethylnitrorea

[&] 1 – (-2 – chloroethyl) – 3 – cyclohexyl – 1 -1 nitrosoarea

Các hoá chất có hoạt tính sinh ung thư (IARC 1988)

Các thuốc thuộc nhóm ankyl như melphatan, chlorambucil và cyclophosphamide có liên quan rõ nhất mặc dù sự sử dụng thường xuyên các

loại thuốc hoá trị phối hợp đôi khi làm người ta khó xác định loại thuốc nào có vai trò chính.

Các thuốc chống ung thư quan trọng khác như adriamycin và cisplatin cũng có tính sinh ung thư ở động vật thực nghiệm, nhưng cho đến nay vẫn không thấy khả năng làm tăng phát sinh ung thư trên người. Mặc dù nguy cơ bệnh bạch cầu tăng cao sau khi điều trị một số ung thư cụ thể như bệnh bạch cầu lympho ở trẻ em, bệnh Hodgkin và ung thư tinh hoàn loại tế bào mầm, nhưng người ta vẫn chấp nhận điều này khi so sánh với lợi ích và hiệu quả của điều trị.

Tuy nhiên, cần chú ý quan tâm đánh giá nguy cơ mắc bệnh ác tính thứ hai trong một thời gian dài các phác đồ hoá trị ung thư và tìm kiếm các cách điều trị xen kẽ giúp làm giảm mỗi nguy cơ này.

Vị trí/loại ung thư nguyên phát	Tỷ số nguy cơ RR	Hóa chất
Buồng trứng	100*	Melphatan, cyclophosphamid
Vú	24	Melphatan
Phổi (tế bào nhỏ)	130	Nhiều loại tiêu biểu nhất là nhóm alkylant
U lymphom	65	Nhiều loại tiêu biểu nhất là nhóm alkylant
Đa u tuỷ xương	210	Nhiều loại tiêu biểu nhất là nhóm alkylant

(* Nguy cơ phát triển AML đối với phụ nữ bị ung thư buồng trứng đã chữa thành công bằng melphatan và cyclophosphamide là 100 lần cao hơn 1 phụ nữ cùng tuổi trong cộng đồng. AML có thể xuất hiện từ 1-2 năm sau khi điều trị nhưng đỉnh cao là 5-7 năm sau đợt điều trị đầu tiên bằng hoá chất.)

Các ung thư khác được báo cáo ở những bệnh nhân sống sót lâu dài sau hoá trị ung thư như u lympho không Hodgkin sau bệnh Hodgkin và ung thư phổi, bàng quang sau điều trị bằng cyclophosphamid bệnh u lymphom không Hodgkin.

Các loại thuốc khác gây ung thư ở các bệnh nhân được điều trị là các hỗn hợp giảm đau chứa phenacetin, chúng làm tăng nguy cơ ung thư thận và ung thư

biểu mô đường niệu khác; thuốc ức chế miễn dịch azaathioprien gây các ung thư da, lymphoma không Hodgkin và các bệnh ác tính hiếm gặp khác; sự phối hợp 8-methoxy-proralen và tia cực tím loại A có thể gây ung thư da sau khi dùng để điều trị các rối loạn ở da như bệnh vẩy nến. Các nghiên cứu trên động vật đã xác định tính sinh ung thư của một số thuốc điều trị khác như metronidazole, griseofulvin, phenobarbital, phenoxybenzamin và phenytoin.

Sự ức chế miễn dịch sau khi cấy ghép cơ quan, cũng làm bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh ung thư. Tuy nhiên, vai trò sinh ung thư của các thuốc dùng để làm ức chế miễn dịch vẫn còn được bàn cãi.

Một số loại nội tiết tố được dùng trong các lĩnh vực thực hành y khoa khác nhau. Người ta thấy một số nhóm nội tiết tố làm tăng nguy cơ ung thư sau khi dùng chúng. Người ta xác định rằng thuốc diethylstilbestrol (DES) mà đã từng được dùng rộng rãi vào đầu thai kỳ để làm giảm cơn buồn nôn và ngừa dọa sảy thai, thì có thể gây ung thư âm đạo ở các con gái của bệnh nhân được điều trị và làm tăng nguy cơ bị ung thư tinh hoàn đối với các con trai của họ.

Điều trị thay thế estrogen để giảm các triệu chứng mãn kinh, giảm nguy cơ bệnh tim do mạch vành bằng cách làm tăng lipoprotein cholesterol tỷ trọng cao và để bảo tồn nồng độ muối khoáng trong xương ngừa chứng loãng xương và gãy xương. Liệu pháp này làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung cũng như khi sử dụng thuốc ngừa thai uống thường xuyên. Mặt khác, các thuốc uống ngừa thai loại phối hợp có lẽ liên quan với nguy cơ thấp bị ung thư nội mạc tử cung và buồng trứng nhưng cũng có thể gây tăng nhẹ nguy cơ bị các lành và ác tính. Việc sử dụng thuốc uống ngừa thai có gây ung thư vú hay không vẫn đang còn tranh luận, mặc dù có vẻ nguy cơ ung thư vú tăng cao ở các phụ nữ trẻ và các phụ nữ sớm sử dụng thuốc ngừa thai đường uống loại phối hợp trong đời sống tình dục của họ.

3. CÁC TÁC NHÂN SINH HỌC

3.1. Virus sinh ung thư

Có 4 loại virus liên quan đến bệnh ung thư:

- Virus Epstein - Barr

Loại ung thư đầu tiên thấy có mặt virus Epstein – Barr là bệnh ung thư xương hàm dưới của trẻ em vùng Uganda (loại bệnh này do Epstein và Barr phân

lập nên virus này được mang tên virus Epstein - Barr). Về sau người ta còn phân lập được loại virus này ở trong ung thư vòm mũi họng, bệnh có nhiều ở các nước ven Thái Bình Dương đặc biệt là ở Quảng Đông - Trung Quốc và một số nước Đông Nam Á trong đó có Việt Nam. Ở nhiều trường hợp ung thư vòm mũi họng còn thấy kháng thể chống lại kháng nguyên của virus Epstein - Barr. Tuy nhiên người ta chưa khẳng định vai trò gây bệnh trực tiếp của virus Epstein - Barr đối với ung thư vòm mũi họng. Trong dân chúng tỉ lệ nhiễm loại virus này tương đối cao nhưng số trường hợp ung thư vòm không phải là nhiều. Hướng nghiên cứu về virus Epstein - Barr đang còn tiếp tục và đặc biệt ứng dụng phản ứng IgA kháng VCA để tìm người có nguy cơ cao nhằm chủ động phát hiện sớm ung thư vòm mũi họng.

- Virus viêm gan B gây ung thư gan nguyên phát hay gặp ở Châu Phi và Châu Á trong đó có Việt Nam. Virus này khi thâm nhập cơ thể gây viêm gan cấp, kể cả nhiều trường hợp thoáng qua. Tiếp theo là một thời kỳ dài viêm gan mãn tiến triển không có triệu chứng. Tổn thương này qua một thời gian dài sẽ dẫn đến xơ gan toàn bộ và ung thư tế bào gan. Điều này phần nào giải thích sự xuất hiện nhiều ổ nhỏ trong ung thư gan và tính chất tái phát sớm sau cắt gan. Ngoài ra xơ gan đã làm cho tiên lượng của bệnh ung thư gan xấu đi rất nhiều. Việc khẳng định virus viêm gan B gây ung thư gan đã mở ra một hướng phòng bệnh tốt bằng cách tiêm chủng chống viêm gan B.

- Virus gây u nhú ở người (HPV) thường truyền qua đường sinh dục. Loại này được coi là có liên quan đến các ung thư vùng âm hộ, âm đạo và cổ tử cung, ống hậu môn, khoang miệng

- Virus HTLV1 là loại virus (retrovirus) liên quan đến bệnh bạch cầu tế bào T, gặp ở Nhật Bản và vùng Caribê.

3.2. Ký sinh trùng và vi khuẩn có liên quan đến ung thư

Chỉ một loại ký sinh trùng được coi là nguyên nhân ung thư, đó là sán Schistosoma. Loại sán này thường có mặt với ung thư bàng quang và một số ít ung thư niệu quản ở những người Ả Rập vùng Trung Đông, kể cả người Ả Rập di cư. Cơ chế sinh ung thư của loại sán này chưa được giải thích rõ.

Loại vi khuẩn đang được đề cập đến vai trò gây viêm dạ dày mãn tính và ung thư dạ dày là vi khuẩn Helicobacter Pylori. Các nghiên cứu đang được tiếp

tục nhằm mục đích hạ thấp tác hại *Helicobacter Pylori* và giảm tần số ung thư dạ dày, đặc biệt là ở các nước Châu Á.

4. YẾU TỐ DI TRUYỀN VÀ SUY GIẢM MIỄN DỊCH

4.1. Yếu tố di truyền

Những ung thư có liên quan đến di truyền như ung thư võng mạc mắt, u Wilms, đa polyp u ở đại tràng, ung thư vú. Thêm vào đó có một số hội chứng mang tính di truyền, thường có 10% gây ác tính như:

- Hội chứng u mô thừa (bệnh đa u xơ thần kinh, xơ cũ, bệnh Hippel – Lindau, đa u lõi của xương, hội chứng Peutz – Jeghers): tính trội của nhiễm sắc thể với các dị dạng giả u ở một số cơ quan với một số biểu hiện của sự biệt hoá không đầy đủ và ngả về các loại u khác nhau.

- Bệnh da có nguồn gốc gen (xeroderma và pigmentosum, bạch tạng loạn sản biểu bì dạng mụn cóc, loạn sản sừng bẩm sinh và hội chứng Werner): tính lặn của nhiễm sắc thể, với nhiều rối loạn của da làm tiền đề cho ung thư da. Hội chứng loạn sản nevoi là hội chứng trội được khám phá mới đây tiền đề của melanôm ác.

- Hội chứng dễ vỡ của nhiễm sắc thể trong nuôi cấy tế bào (hội chứng Bloom và thiếu máu bất sản Fanconi): tính lặn của nhiễm sắc thể đặc thù làm tiền đề cho bệnh bạch cầu.

- Hội chứng suy giảm miễn dịch đưa đến lymphô thể võng (hội chứng Wiscott – Aldrich, tính trội liên kết với tia X, giảm mạch máu điều hoà, tính lặn của nhiễm sắc thể, các dị dạng bẩm sinh ít gặp với sự suy giảm miễn dịch trầm trọng phối hợp).

Trước đây, phương pháp khảo sát các bất thường về cấu trúc liên quan đến ung thư còn bị giới hạn ở việc khám phá những bất thường nhiễm sắc thể như ba nhiễm sắc 21, 13q, del, dính với u nguyên bào võng mạc mắt hoặc 11q, del, liên hệ với u Wilm. Ở thời điểm hiện tại con người có thể tìm đặc điểm đa dạng của oncogen hay các chuỗi DNA đặc hiệu tiêu biểu cho các chất đánh dấu tính “nhảy” của ung thư. Các hệ thống mang tính tương đối của các chất đánh dấu di truyền dựa trên sự phát hiện trực tiếp tính đa dạng của chuỗi DNA với các men ức chế (RFLP). Người ta có thể thiết lập bản đồ liên kết gen chi tiết ở người bằng cách dựa vào các hệ thống vừa nêu. Thể di truyền mới xác lập bởi các

mảnh của dòng DNA với những biểu hiện của gen đặc thù hoặc không mà chức năng thì không được biết. Người ta có thể định vị gen trong bệnh đa pólíp mang tính gia đình ở nhiễm sắc thể số 5, trong bệnh Von Reclinghausen ở nhiễm sắc thể số 17, trong ung thư đa ổ có nguồn gốc nội tiết ở nhiễm sắc thể số 10 (MEN - 2A) hoặc nhiễm sắc thể số 11 (MEN -1). Những người mang gen trong các hội chứng trên có thể được xác định bằng sàng lọc DNA qua phân tích mối liên kết gen với nhau. Thí dụ ở u nguyên bào võng mạc mắt người ta xác định được gen gây bệnh và được chỉ rõ cho một phần của một lớp gen mới (gen kháng ung thư) và chính gen này kiểm chế sự tạo lập tế bào.

Bước nhảy trong lĩnh vực di truyền và các nghiên cứu về nhiễm sắc thể sẽ cho nhiều điều hiểu biết tuyệt diệu hơn về mối liên hệ qua lại giữa môi trường và yếu tố di truyền.

4.2. Suy giảm miễn dịch và AIDS

Trên động vật thực nghiệm sự gia tăng về mối nguy cơ bị ung thư đi đôi với sự suy giảm miễn dịch. Người bị suy giảm miễn dịch mang tính di truyền hay mắc phải thường dễ bị ung thư và thời gian ủ bệnh ngắn hơn, chủ yếu là bệnh u lympho.

Ở những bệnh nhân ghép cơ quan - sự suy giảm miễn dịch do thuốc rõ nhất. Theo dõi trong một thời gian dài 16.000 bệnh nhân ghép thận và được điều trị bằng các loại thuốc ức chế miễn dịch người ta thấy nguy cơ bệnh u lympho không Hodgkin tăng 32 lần, ung thư gan và đường mật trong gan tăng 30 lần, ung thư phổi tăng 2 lần, ung thư bàng quang hơn 5 lần, ung thư cổ tử cung gần 5 lần, các melanôm ác và ung thư tuyến giáp tăng lên 4 lần.

Sự gia tăng các tế bào lympho B ác tính, biến chứng của sự suy giảm miễn dịch là hậu quả của sự nhân lên hỗn độn của các tế bào B nhiễm EBV gia tăng rối loạn tạo nhiều dòng tế bào lympho và được xếp vào limphôm không Burkitt loại lan tỏa. Chủ yếu bệnh xảy ra sau suy giảm miễn dịch thứ phát, trong ghép cơ quan là do dùng thuốc, trong suy giảm miễn dịch là do nhiễm HIV, AIDS. Bệnh sinh của loại bệnh này được hiểu rõ trong những năm gần đây. Nhưng nó vẫn là một trong những biến chứng chủ yếu liên hệ với sự ức chế miễn dịch.

Người có HIV dương tính có nguy cơ cao bị sarcôm Kaposi và limphôm không Hodgkin (NHL). Sarcôm Kaposi có thể xảy ra bất cứ lúc nào sau khi bị

nhiễm HIV, trái lại NHL có khuynh hướng xuất hiện trên cơ địa suy giảm miễn dịch trầm trọng. Ở người bị nhiễm HIV, nguy cơ này gia tăng khoảng 6% mỗi năm trong vòng 9 - 10 năm.

Điều này được biết rõ qua những nghiên cứu theo dõi những người nhiễm HIV (nam đồng tính luyến ái, người mắc bệnh máu không đông bị nhiễm HIV do truyền máu) và qua các dữ kiện tương ứng về nhiễm HIV và ghi nhận ung thư. Nguy cơ xuất hiện sarcôm Kaposi cũng có liên quan đến cách thức nhiễm HIV mắc phải. Trong khi một phần năm nam đồng tính luyến ái có nguy cơ bị sarcôm Kaposi thì chỉ có khoảng một phần ba mươi người bị nhiễm HIV qua người mẹ hoặc trong thời kỳ chu sinh. Nhận định này và các quan sát dịch tễ học khác giúp đưa đến kết luận là sarcôm Kaposi có liên quan đến tác nhân thường lây nhiễm qua quan hệ tình dục và có lẽ cùng cùng một tác nhân như trong các ca xuất hiện riêng lẻ hoặc các ca có liên hệ AIDS (SIDA).

Có một số thông tin mang tính chất bên lề gợi ý nhiễm HIV có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh Hodgkin (loại tế bào hỗn hợp), ung thư hậu môn, ung thư gan và ung thư cổ tử cung. Điều này cần được làm rõ thêm. Điều quan trọng cần lưu ý là sự gia tăng mỗi loại ung thư riêng lẻ kể trên đã chứng minh hoặc gợi ý có thể có mối liên quan đến việc nhiễm virus, và có thể có một cơ chế qua đó cơ địa suy giảm miễn dịch ở người nhiễm HIV có thể làm tăng khả năng mắc ung thư do virus.

Các quan sát mới đây về sự gia tăng nguy cơ mắc limphôm Burkitt trong quá trình nhiễm HIV gợi nghĩ có yếu tố khác hơn là sự suy yếu của chức năng tế bào T như việc kích hoạt kháng nguyên mạn tính chẳng hạn.

DỰ PHÒNG UNG THƯ

Mặc dù gần đây có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư cũng như sự hiểu biết về nguyên nhân và cơ chế sinh bệnh, nhưng số mắc và tử vong do ung thư còn rất lớn. Ngay cả khi việc phát hiện sớm đã có hiệu quả, nhiều bệnh nhân được cứu sống hơn thì hậu quả về tài chính, thể xác và tình cảm vẫn bao trùm quăng đời còn lại của người bệnh.

Những thành công của y học hiện đại chống lại các bệnh nhiễm trùng, nguyên nhân chính gây tử vong trong quá khứ chủ yếu nhờ vào những biện pháp y tế công cộng hơn là tìm thêm những thuốc kháng sinh hữu hiệu. Do đó việc phòng ngừa ban đầu đối với bệnh ung thư là biện pháp tích cực hơn là chẩn đoán và điều trị.

1. KHÁI NIỆM VỀ DỰ PHÒNG UNG THƯ

Dự phòng ung thư bao gồm phòng bệnh bước 1, bước 2, bước 3 trong đó quan trọng là bước 1 và bước 2.

1.1. Phòng bệnh bước 1

Là phòng ngừa ban đầu nhằm cố gắng loại trừ hoặc giảm tối đa sự tiếp xúc với các chất gây ung thư để phòng không cho xảy ra sự khởi phát và khởi động bệnh ung thư như không hút thuốc, không uống rượu, bảo hộ lao động tốt khi làm công tác phóng xạ.

Đây là bước phòng bệnh tích cực nhất.

Các nhà dịch tễ học đã ước tính có khoảng 80% các bệnh ung thư là do các nguyên nhân môi trường. Vì vậy đây là một tín hiệu lạc quan cho việc phòng ngừa ung thư.

1.2. Phòng bệnh bước 2

Là sàng lọc và phát hiện sớm những dấu hiệu của bệnh, thậm chí những dấu hiệu của một tình trạng tiền ung thư như sàng lọc phát hiện ung thư cổ tử cung, ung thư vú, ung thư đại trực tràng...

Quá trình sàng lọc này chỉ có hiệu quả ở trên một số bệnh có những phản ứng (test) đặc hiệu, nhưng là chiến lược duy nhất có khả năng làm giảm tỷ lệ tử vong trong ung thư.

Việc thực hiện đòi hỏi phải động viên các cán bộ y tế, chuyên gia dịch tễ học và thống kê.

1.3. Phòng bệnh bước 3

Là tìm biện pháp điều trị có kết quả nhằm mục đích kéo dài số năm sống thêm của bệnh nhân.

2. NHỮNG VẤN ĐỀ CỤ THỂ CẦN PHẢI LÀM TRONG DỰ PHÒNG BƯỚC 1

Muốn dự phòng ung thư tốt nhất phải có chiến thuật dự phòng và phải dựa vào 2 yếu tố dịch tễ học và nguyên nhân sinh ung thư.

2.1. Dịch tễ học ung thư

Áp dụng biện pháp dự phòng cho những loại ung thư có tỷ lệ mắc bệnh cao trong cộng đồng.

2.2. Những nguyên nhân gây ung thư

a. Hút thuốc lá:

- Gây 30% ung thư các loại, trong đó 90% ung thư phổi, 75% ung thư miệng, thanh quản, thực quản, 5% ung thư bàng quang.

- Nguy cơ gây ung thư tăng theo thời gian hút thuốc, hút thuốc lá thụ động cũng là một yếu tố nguy cơ.

- Do đó cần phải:

- + Tuyên truyền tác hại của thuốc lá
- + Chống hút thuốc lá nơi công cộng
- + Khuyến những người đang hút thuốc ngừng hút thuốc
- + Hỗ trợ cho người bệnh ngừng hút
- + Tổ chức thăm khám theo dõi định kỳ

Chú ý tuyên truyền đối với những thanh thiếu niên chưa bao giờ hút thuốc, phụ nữ mang thai.

b. Dinh dưỡng:

- Yếu tố dinh dưỡng được xếp là nguyên nhân quan trọng thứ hai gây bệnh ung thư.

- Tránh ăn nhiều mỡ, gia vị, ăn các loại thức ăn bị mốc (trong đó sản sinh chất aflatoxin gây ung thư) và tránh uống nước hoặc ăn thức ăn quá nóng.

- Rượu: gây ung thư gan, khoang miệng, thực quản và phần trên thanh quản. Quan tâm hơn cả là mối liên kết giữa thuốc lá và rượu có tác dụng cộng hưởng trên ung thư vùng đầu - cổ.

- Cân bằng dinh dưỡng trong khẩu phần ăn

- Cần tăng cường ăn nhiều hoa quả, rau và các loại vitamin. Các chất vitamin nhất là β Carôten trong các rau quả màu đỏ (cà rốt, cà chua...) có tính chất chống ung thư.

c. Tia xạ:

Bức xạ cực tím (UV) do phơi nắng quá độ được xem là tác nhân gây ung thư da (có và không có sắc tố). Cần thận che chắn đầy đủ khi làm công tác X quang, phóng xạ, tránh phơi nắng quá lâu

d. Các virus:

Một số virus được biết là nguyên nhân gây ung thư ở người, virus viêm gan B, virus Epstein - Barr, virus bươu gai (HPV) và virus gây bệnh bạch cầu dòng lympho T ở người (HTLV). Vì vậy để phòng nhiễm virus viêm gan bằng cách tiêm chủng vacxin, ung thư cổ tử bằng cách tiêm vacxin phòng một số typ HPV đặc biệt là typ 16, 18, 31 và 45.

e. Tác dụng phụ do dùng thuốc:

Rất cẩn thận khi dùng thuốc nội tiết nữ, các chất chống ung thư nhóm có nhân Alkyl, đối với trẻ em cần tuyệt đối tránh.

f. Yếu tố di truyền:

Tiền sử gia đình cũng xem là yếu tố nguy cơ của một số loại ung thư như ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư võng mạc mắt, bệnh khô da nhiễm sắc tố. Ở một số nước có phòng khám gen để tìm gen gây ung thư.

Phòng bệnh bằng một số biện pháp như bệnh xơ da nhiễm sắc thì không nên ra ánh nắng hoặc cắt polyp, cắt đại tràng trong bệnh đa polyp gia đình.

g. Nguyên nhân khác:

- Sinh đẻ có kế hoạch và vệ sinh sinh dục, quan hệ tình dục an toàn

- Phòng bệnh nghề nghiệp và môi trường xung quanh: chống ô nhiễm không khí, nước sinh hoạt, nước thải,...

3. DỰ PHÒNG BƯỚC 2

Sàng lọc là cách đánh giá mỗi cá thể hay cộng đồng khoẻ mạnh về mặt lâm sàng, nhằm phát hiện ung thư tiền ẩn hay thương tổn tiền ung thư để điều trị khỏi. Mục tiêu của sàng lọc nhằm giảm tỷ lệ tử vong do ung thư.

3.1. Những nguyên tắc sàng lọc ung thư

Nguyên tắc sàng lọc trước tiên phụ thuộc vào bệnh ung thư: dịch tễ học, sinh bệnh học, chẩn đoán và điều trị.

- Dịch tễ: bệnh ung thư sàng lọc phải là bệnh phổ biến và là nguyên nhân ảnh hưởng đến sức khoẻ cộng đồng. Sàng lọc phải làm giảm tỷ lệ tử vong về mặt dịch tễ.

- Lịch sử tự nhiên: ung thư sàng lọc phải có giai đoạn tiền lâm sàng kéo dài, có thể phát hiện trước khi có các triệu chứng hoặc di căn của bệnh.

- Điều trị: bệnh ung thư sàng lọc chỉ có ý nghĩa khi bệnh điều trị có kết quả ở giai đoạn sớm.

- Chẩn đoán: bệnh ung thư muốn sàng lọc có thể phát hiện bằng khám lâm sàng hoặc cận lâm sàng được gọi là test sàng lọc.

3.2. Các tiêu chuẩn của test sàng lọc ung thư

- Test sàng lọc phải đơn giản, thích hợp, được bệnh nhân và cộng đồng chấp nhận.

- Giá thành hạ.

- Ít tác dụng phụ.

- Độ nhạy (khả năng phát hiện ung thư đặc hiệu), độ đặc hiệu (khả năng loại trừ ung thư tốt), dự báo dương tính càng cao càng tốt.

Trong thực tế chúng ta rất mong muốn độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm cao, nhưng khi độ nhạy tăng lên thì độ đặc hiệu sẽ giảm đi. Chính vì vậy một test lý tưởng có thể áp dụng vào sàng lọc thì phải đảm bảo độ nhạy và độ đặc hiệu trên 80%.

3.3. Ưu, nhược điểm của sàng lọc ung thư

- Ưu điểm:

- + Phát hiện sớm ung thư.

- + Giảm tử vong do ung thư.

- + Kéo dài thời gian sống.

- + Tăng tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bảo tồn.

- + Yên tâm loại trừ ung thư.

- Nhược điểm:

- + Phiền toái của các test sàng lọc

- + Dương tính giả dẫn đến can thiệp không cần thiết, gây lo lắng.

- + Âm tính giả dẫn đến bỏ sót ung thư.

- + Tồn kém kinh tế.

3.4. Ví dụ về sàng lọc một số bệnh ung thư

a. Sàng lọc ung thư vú

Có các phương pháp sàng lọc sau:

- *Tự khám vú:*

Là một kỹ thuật ít tốn kém và vô hại đối với tuyến vú. Thực hiện tự khám vú một tháng một lần và khám sau khi sạch kinh khoảng 5 ngày. Thường chẩn đoán ra bệnh khi u nhỏ, hạch di căn ít hơn những người không thực hành tự khám vú. Do vậy, cần phải phổ biến rộng rãi cách tự khám vú qua các phương tiện thông tin đại chúng.

- *Khám lâm sàng tuyến vú:*

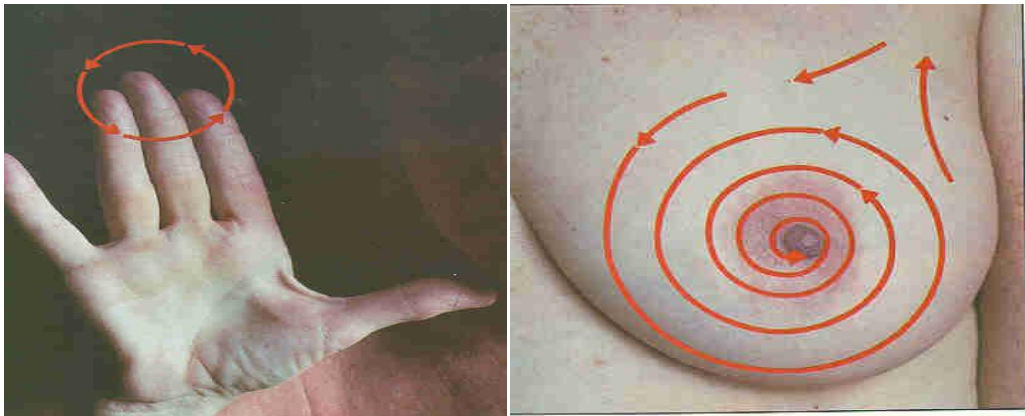
Là một phương pháp thông dụng để khám cho tất cả phụ nữ trên 40 tuổi ít nhất một năm một lần.

- *Chụp tuyến vú:*

Chụp vú không chuẩn bị được sử dụng rộng rãi trong việc xác định bệnh cũng như cho việc sàng lọc ung thư vú.

Với phụ nữ trên 40 tuổi nằm trong diện "nguy cơ cao", một năm nên chụp vú không chuẩn bị 1 lần.

Đối với phụ nữ trên 50 tuổi, việc sàng lọc bằng chụp tuyến vú cũng có hiệu quả tốt.



Hướng dẫn các bước tiến hành cách tự khám vú

b. Sàng lọc ung thư cổ tử cung

Ung thư xâm lấn cổ tử cung có thể được phòng ngừa nếu sàng lọc được tiến hành bởi sự chính xác của Pap test hay tế bào học âm đạo mỗi năm một đến hai lần ở phụ nữ trên 30 tuổi đã có gia đình.

Nếu không có chương trình sàng lọc có hiệu quả được tổ chức bởi hệ thống y tế cộng đồng, các bác sĩ có thể chọn lọc các bệnh nhân để sàng lọc. Bởi ích lợi của việc sàng lọc ung thư cổ tử cung đã làm giảm 30% các trường hợp ung thư xâm lấn. Ở nhiều nước đã áp dụng các chương trình sàng lọc có tổ chức.

Tại các địa phương không có phương tiện xét nghiệm để làm Pap test, có thể khám cổ tử cung bằng mắt với mỏ vịt và đủ ánh sáng cho các phụ nữ có gia đình, trên 30 tuổi. Nếu có bất thường sẽ đưa sang bộ phận xác định bệnh và điều trị.

Các phương pháp:

- + Khám CTC bằng mỏ vịt là một phần không tách rời của chương trình sàng lọc cùng với xét nghiệm tế bào cổ tử cung.

- + Nghiệm pháp acid acetic.

- + Nghiệm pháp lugol (còn gọi là nghiệm pháp Schiller hoặc VILI – visual inspection with Lugol’s iodine).

- + Soi cổ tử cung để phóng đại các tổn thương ở cổ tử cung.

- + Khoét chóp cổ tử cung: vừa chẩn đoán vừa điều trị các ung thư tiền xâm lấn.

c. Sàng lọc ung thư đại tràng và trực tràng

Chiến lược sàng lọc nhằm vào các đối tượng có nguy cơ cao, đặc biệt tập trung vào những người có tuổi khoảng 50 đến 70.

Các nghiệm pháp sàng lọc

- *Xét nghiệm máu tiềm ẩn trong phân (FOBT)*

Phát hiện hoạt động Peroxidase của huyết cầu tố.

Các xét nghiệm sàng lọc cho thấy khoảng 2% FOBT dương tính và giá trị dự đoán của test cho cả u tuyến lành và ung thư từ 20 - 30%. Chú ý có xét nghiệm dương tính giả.

- *Nội soi*: việc soi đại tràng và trực tràng đã sử dụng như một xét nghiệm sàng lọc đơn độc hay kết hợp với FOBT. Việc theo dõi các đối tượng có nguy cơ cao nên dùng test FOBT nếu FOBT dương tính sẽ có nguy cơ cao bị ung thư đại trực tràng vì vậy cần soi đại tràng toàn bộ.

d. Sàng lọc các ung thư khác

• Ung thư gan nguyên phát

Sàng lọc bằng cách định lượng α foetoprotein trong huyết thanh những đối tượng đã bị viêm gan virus B.

Siêu âm được dùng để theo dõi các trường hợp có kết quả bất thường.

- *Ung thư vòm mũi họng:*

Sàng lọc bằng cách đo lượng kháng thể IgA của virus Epstein - Barr cho dân ở vùng hay mắc loại ung thư này.

- *Ung thư vùng khoang miệng:*

Tự khám hoặc thăm khám bởi nhân viên y tế các đối tượng có nguy cơ cao, cần kết hợp với các chương trình giáo dục cho dân chúng (các đối tượng nhai thuốc lá, nhai trầu, hút thuốc, uống rượu) sẽ làm tăng lợi ích của việc phát hiện ung thư sớm và các tình trạng tiền ung thư.

Các tổn thương có thể gặp khi tự thăm khám hoặc khi khám sàng lọc như các mảng trắng, mảng đỏ, các tổn thương loét, các u cục hoặc vùng dày lên bất thường.

Một số biện pháp sàng lọc khác đã được nghiên cứu như khám bằng đèn huỳnh quang hoặc xét nghiệm tế bào học qua chải họng miệng.

- *Ung thư tiền liệt tuyến:*

Cả 3 xét nghiệm có khả năng phát hiện bệnh khi chưa có triệu chứng lâm sàng (thăm khám trực tràng bằng tay, siêu âm qua đường trực tràng, kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt- PSA).

- *Ung thư tuyến giáp:*

Các đối tượng đã chiếu xạ vào vùng đầu cổ khi còn thơ ấu sẽ có nguy cơ cao cần phải được khám lâm sàng định kỳ, xét nghiệm Calcitonin và Thyroglobulin.

- *Ung thư phế quản phổi:*

Nên chụp X quang phổi định kỳ hàng năm cho những người hút thuốc trên 45 tuổi để phát hiện sớm tổn thương khi các khối u còn nhỏ.

- *Ung thư dạ dày:*

Cần làm X quang dạ dày và nội soi trên những bệnh nhân có nguy cơ cao (tuổi, tiền sử bệnh viêm loét dạ dày mãn tính).

- *Ung thư da (hắc tố và không hắc tố):*

- Khám toàn thân một cách kỹ lưỡng bởi các thầy thuốc để phát hiện ra các tổn thương nghi ngờ, nếu phát hiện ra các tổn thương nghi ngờ cần phải gửi tới bác sĩ chuyên khoa ung thư.

- Người bệnh có thể tự khám để phát hiện ra các thay đổi bất thường trên da, đặc biệt những người phải làm việc ngoài trời khi phát hiện các tổn thương nghi ngờ cần phải đến khám tại các cơ sở y tế chuyên khoa.

CHẨN ĐOÁN BỆNH UNG THƯ

1. CÁC NGUYÊN TẮC CHẨN ĐOÁN BỆNH UNG THƯ

- Chẩn đoán bệnh ung thư cần phải tiến hành qua các bước chẩn đoán sơ bộ, chẩn đoán phân biệt, chẩn đoán xác định.

- Cần thăm khám kỹ lưỡng và quan tâm tới tiền sử bản thân, gia đình, nghề nghiệp và các yếu tố dịch tễ.

- Chẩn đoán ung thư cần phải đúng và chính xác trước điều trị

- Chẩn đoán giai đoạn TNM là đặc thù riêng của bệnh ung thư, giúp lựa chọn phương pháp điều trị, tiên lượng và nghiên cứu khoa học.

- Có nhiều phương pháp chẩn đoán mà giá trị của mỗi phương pháp tùy thuộc từng bệnh ung thư và từng mục đích. Phải có sự phối hợp giữa các phương pháp, trong đó chẩn đoán lâm sàng là quan trọng, chẩn đoán giải phẫu bệnh là quyết định.

- Chẩn đoán sớm bệnh ung thư là một trong những mục tiêu quan trọng vì bệnh có thể được điều trị khỏi nếu được chẩn đoán ở giai đoạn sớm.

2. CÁC TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Triệu chứng lâm sàng thay đổi theo mỗi loại ung thư và được chia làm hai nhóm chính, triệu chứng báo hiệu ung thư và các triệu chứng rõ rệt.

2.1. Triệu chứng báo hiệu ung thư

Là những dấu hiệu lâm sàng xuất hiện tương đối sớm có thể giúp chẩn đoán sớm được một số bệnh ung thư. Các dấu hiệu này thường nghèo nàn, ít đặc hiệu, ít ảnh hưởng tới người bệnh nên dễ bị bỏ qua.

- Ho kéo dài là triệu chứng báo hiệu của ung thư phế quản.

- Xuất huyết, tiết dịch bất thường báo hiệu nhiều bệnh ung thư như chảy máu bất thường âm đạo báo hiệu ung thư cổ tử cung; ỉa ra máu, nhầy báo ung thư đại trực tràng; chảy dịch bất thường đầu vú báo động ung thư vú.

- Thay đổi thói quen đại, tiểu tiện báo động ung thư đại trực tràng, ung thư tiết niệu sinh dục.

- Rối loạn tiêu hóa kéo dài là triệu chứng sớm của ung thư đường tiêu hóa.

- Đau đầu, ù tai 1 bên là dấu hiệu sớm của ung thư vòm mũi họng.

- Nói khó báo động ung thư thanh quản, nuốt khó báo động ung thư thực quản.
- Nổi u, cục cứng, phát triển nhanh báo động ung thư vú, ung thư phần mềm.
- Vết loét dai dẳng khó liền báo động ung thư môi, lưỡi, dạ dày..
- Thay đổi tính chất, kích thước nốt ruồi báo hiệu ung thư hắc tố.
- Nổi hạch bất thường, cứng, ít đau báo động hạch ác tính.

2.2. Triệu chứng rõ rệt

- Sụt cân: bệnh ung thư ở giai đoạn rõ rệt và muộn thường gây sụt nhanh chóng có thể sụt 5 - 10 kg trong vài tháng.

- Đau: do tổ chức ung thư xâm lấn, phá hủy các tổ chức xung quanh, các dây thần kinh, người bệnh có thể chết vì đau, suy kiệt.

- Hội chứng bí tắc: do khối u thuộc các tạng rỗng phát triển gây bí tắc như ung thư đại tràng gây tắc ruột, khối u hang môn vị dạ dày gây hẹp môn vị, ung thư tiền liệt tuyến gây bí đái...

- Triệu chứng chèn ép: do tổ chức ung thư xâm lấn, chèn ép vào cơ quan lân cận, ung thư phế quản chèn ép vào tĩnh mạch chủ trên gây phù áo khoác. Khối u vòm mũi họng chèn ép vào các dây thần kinh sọ gây liệt dây thần kinh sọ. Ung thư cổ tử cung chèn ép niệu quản gây phù, vô niệu, urê huyết cao.

- Triệu chứng di căn: theo đường bạch mạch di căn hạch, theo đường máu di căn đến các tạng gan, phổi. Di căn màng phổi gây tràn dịch màng phổi, di căn phúc mạc gây cổ chướng, di căn xương gây gãy xương bệnh lý.

2.3. Hội chứng cận ung thư

Là một nhóm các triệu chứng lâm sàng và sinh học do hoạt động mang tính chất nội tiết của một số ung thư gây ra. Sốt kéo dài không rõ nguyên nhân là triệu chứng cận ung thư (hội chứng B) gặp trong bệnh u lymphô ác tính. Ung thư phế quản nhất là loại tế bào nhỏ hay tiết ra các chất nội tiết như STH gây ra phù đại đầu chi, tiết ra hormone dạng Estrogen gây ra vú to ở nam giới, hoặc tiết ra ADH (AntiDiuretic Hormon) gây ra hội chứng Schwartz – Bartter gồm triệu chứng phù, nhiễm độc da.

Một số ung thư như ung thư tụy, ung thư giáp trạng, ung thư tuyến vú...có thể tiết ra ACTH gây ra hội chứng Cushing.

Hội chứng Thyroxin huyết cao trong ung thư giáp trạng, canxi huyết cao là hội chứng cận ung thư hay gặp trong nhiều ung thư như ung thư thận, ung thư phổi dạng biểu bì, ung thư phụ khoa, ung thư tiêu hóa.

Hội chứng cận ung thư thường gặp trong ung thư giai đoạn muộn hoặc ung thư có độ ác tính cao và tiên lượng thường xấu khi có hội chứng này.

3. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN CẬN LÂM SÀNG

3.1. Chẩn đoán nội soi

- Nội soi là phương pháp thăm khám các hốc tự nhiên và một số tạng rỗng của cơ thể nhờ phương tiện quang học như máy nội soi. Kỹ thuật nội soi phát triển nhanh chóng, ngày càng hiện đại, hoàn thiện và phát triển nhờ sự tiến bộ của kỹ thuật quang học, công nghệ điện tử vi mạch.

Nội soi đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, ung thư thực quản, ung thư thanh quản, ung thư phế quản, ung thư bàng quang...

Nội soi cho phép tiến hành một số thủ thuật như sinh thiết, cắt polyp, điều trị một số tổn thương, bơm thuốc cản quang để chụp X quang (chụp ngược dòng, chụp phế quản). Nội soi can thiệp đang phát triển nhanh chóng mang lại nhiều hứa hẹn. Qua nội soi người ta có thể tiến hành các phẫu thuật như: cắt buồng trứng, cắt túi mật, cắt ruột thừa, vét hạch chậu, cắt tử cung và cắt đại tràng...phẫu thuật nội soi là phẫu thuật của thế kỷ 21.

- Siêu âm nội soi: được ứng dụng trong chẩn đoán ung thư trực tràng, ung thư thực quản. Phương pháp này cho phép đánh giá mức độ xâm lấn của khối u và các hạch xung quanh tốt hơn các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác.

3.2. Chẩn đoán điện quang

1896 Konrad Von Rontgen phát hiện ra tia X, từ đó tia X được ứng dụng vào y học, đặc biệt trong chẩn đoán bệnh. Cho đến nay có nhiều kỹ thuật X quang từ cổ điển đến hiện đại dùng để chẩn đoán ung thư.

- Chụp phổi, chụp xương là phương pháp quan trọng nhất để chẩn đoán ung thư xương, ung thư phế quản - phổi hoặc các ung thư khác di căn vào xương, phổi.

- Chụp tuyến vú không chuẩn bị cho phép phát hiện được ung thư ở giai đoạn rất sớm với dấu hiệu vôi hóa rất nhỏ (Microcalcification). Phương pháp này đã được sử dụng để khám sàng lọc và chẩn đoán ung thư vú

- Kỹ thuật chụp điện quang có thuốc cản quang: chụp hàng loạt phim dạ dày để khám xét dạ dày, hành tá tràng. Chụp khung đại tràng khi không có nội soi hoặc khi nội soi thất bại. Người Nhật phát minh ra phương pháp chụp đôi quang kép cho phép phát hiện những thương tổn nhỏ của dạ dày, đại trực tràng.

- Kỹ thuật chụp mạch máu: chụp động, tĩnh mạch chi định trong một số ung thư như: ung thư thận. Chụp bạch mạch để chẩn đoán hạch ác tính hoặc hạch di căn sâu.

- Chụp cắt lớp vi tính (CT scan) là phương pháp hiện đại với kỹ thuật điện quang gắn với máy vi tính, cho phép nghiên cứu toàn bộ cơ thể và có thể phát hiện được những khối u rất nhỏ ở sâu như u não, u trung thất, u sau phúc mạc, u khung chậu.

Chụp cắt lớp vi tính đa dãy là một tiên bộ mới của y học cho phép đánh giá chính xác hơn cắt lớp vi tính thường, đặc biệt có thể dựng lại hình ảnh giống như thật trên phim không những giúp chẩn đoán mà còn đóng vai trò quan trọng khi quyết định chiến lược điều trị đặc biệt trước khi phẫu thuật.

- Chụp cộng hưởng từ: phương pháp chụp cộng hưởng từ là phương pháp hiện đại cho những hình ảnh tốt hơn chụp cắt lớp vi tính mà không gây độc hại cho người bệnh. Nguyên lý của phương pháp phụ thuộc vào từ học của nhân tế bào, phụ thuộc vào độ tập trung của ion hydro, do có thể phân biệt được các tổn thương tùy theo mức độ cộng hưởng từ trường hạt nhân.

Chụp cộng hưởng từ trường còn cho phép nghiên cứu các khối u về phương diện sinh học và hóa học. Hiện nay chụp cộng hưởng từ đã được sử dụng ở nhiều trung tâm ung thư và đã mang lại hiệu quả tốt trong chẩn đoán, nhất là khối u phần mềm, ung thư trực tràng, u não, u tủy sống.

- Chụp cộng hưởng từ quang phổ (MRS-Magnetic Resonance Spectroscopy): Bằng việc kết hợp sử dụng P31 với chụp cộng hưởng từ theo nguyên tắc hóa mô

tế bào, kỹ thuật MRS cho phép xác định chính xác những vùng lan tỏa, xâm lấn vào tổ chức xung quanh mà bằng kỹ thuật chụp CT Scan và MRI không xác định được. Nó đặc biệt có hiệu quả tốt với các ung thư biểu mô, u lympho và một số loại ung thư khác.

3.3. Siêu âm

Phương pháp chẩn đoán siêu âm ứng dụng nhiều trong chẩn đoán ung thư, phát hiện các khối u gan, u buồng trứng, u thận, u giáp trạng.

Siêu âm cho biết được tính chất của u: u đặc hay u nang. Với những đầu dò có giải tần cao, siêu âm đánh giá được mức xâm lấn của ung thư vào tổ chức xung quanh (trong ung thư trực tràng, ung thư thực quản...)

Chẩn đoán siêu âm kinh tế, không độc hại, nhưng rất khó thực hiện đối với các tạng có không khí và phụ thuộc vào kinh nghiệm của người đọc.

3.4. Đồng vị phóng xạ

- Kỹ thuật thăm dò một số cơ quan bằng những chất đồng vị phóng xạ đã mang lại một số lợi ích trong chẩn đoán ung thư. Chụp xạ hình đồ giáp trạng bằng I^{131} giúp chẩn đoán ung thư giáp trạng. Người ta có thể chẩn đoán và phát hiện di căn xương bằng kỹ thuật chụp nhấp nháy xương.

- Chụp hình qua kháng thể đơn dòng: kháng thể đơn dòng là loại kháng thể chỉ phản ứng đặc hiệu với một loại kháng nguyên nhất định. Việc gắn các đồng vị phóng xạ các kháng thể đơn dòng có thể chẩn đoán sớm các ung thư. Khi được tiêm vào cơ thể người bệnh, các kháng thể đơn dòng sẽ tìm đúng đối tượng là các kháng nguyên đặc hiệu nằm trên bề mặt các tế bào ung thư. Lượng đồng vị phóng xạ gắn trên kháng nguyên đơn dòng sẽ được ghi bằng máy Gamma. Kỹ thuật sử dụng những kháng thể đơn dòng có gắn đồng vị phóng xạ như một đầu dò để chụp nhấp nháy phát hiện những khối u đặc hiệu, những ổ di căn nhỏ li ti trong cơ thể. Phương pháp này mới được nghiên cứu, hy vọng sẽ mang lại nhiều hứa hẹn.

3.5. Chụp PET – CT:

CT sử dụng nguồn tia X từ bên ngoài cơ thể truyền qua cơ thể người bệnh, tạo nên các hình ảnh cắt lớp. Còn PET cũng tạo nên những hình ảnh cắt lớp

nhưng dựa trên sự phát xạ của dược chất phóng xạ từ trong cơ thể người bệnh sau khi được đưa vào. Việc kết hợp giữa PET và CT cho biết chính xác vị trí giải phẫu và đặc điểm tổn thương với các hình ảnh chuyển hóa ở giai đoạn rất sớm trong cơ thể bệnh nhân, do đó nâng cao độ chính xác trong chẩn đoán bệnh.

3.6. Chụp SPECT

Cắt lớp vi tính bằng bức xạ đơn photon (Single Photon Emission Computed Tomography). Sau khi tiêm dược chất phóng xạ phát tia gamma (^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{32}P ...) vào cơ thể một thời gian nhất định, một đầu dò phóng xạ sẽ quét lần lượt từ đầu tới chân bệnh nhân theo các chu trình xác định, ghi nhận lại thông tin về mức độ phát xạ ở mọi điểm trên toàn bộ cơ thể bệnh nhân. Nhưng thông tin này sẽ được máy tính thu thập, xử lý và dựng hình. SPECT rất hữu ích trong việc đánh giá giai đoạn và xác định di căn xương của nhiều bệnh ung thư khác nhau.

3.7. Chất chỉ điểm ung thư

Là những chất xuất hiện và thay đổi nồng độ trong cơ thể liên quan tới sự phát sinh và phát triển của ung thư. Chất chỉ điểm ung thư chia làm 2 loại chính:

- *Chất chỉ điểm tế bào:*

Các kháng nguyên tập trung trên bề mặt của màng tế bào (như trong bệnh Loxêmi) và các cơ quan thụ cảm nội tiết trong ung thư vú.

- *Chất chỉ điểm dịch thể:*

Những chất xuất hiện trong huyết thanh, nước tiểu, hoặc các dịch khác của cơ thể. Các chất này được tổng hợp và bài tiết từ khối u hoặc tạo ra do sự phản ứng lại của cơ thể với tế bào ung thư.

Protein Bence Jonnes là chất chỉ điểm đầu tiên được ứng dụng chẩn đoán đa u tủy xương.

1938 Gutman chẩn đoán ung thư tiền liệt tuyến bằng xét nghiệm phosphatase acide.

1948 định lượng HCG được sử dụng để chẩn đoán ung thư rau thai (choriocarcinome).

1964 ABELIN tìm ra α FP chẩn đoán ung thư gan.

1965 GOLD Freedman tìm ra CEA trong ung thư đại trực tràng.

1979 Wang tìm ra PSA có giá trị phát hiện sàng lọc ung thư tiền liệt tuyến.

Hiện nay nhờ việc sử dụng các kháng thể đơn dòng, người ta đã tìm ra nhiều kháng nguyên đặc biệt được xem là các chất chỉ điểm ung thư có giá trị như CA 15.3 đặc hiệu với ung thư vú, CA 19.9 với ung thư dạ dày, đại trực tràng, CA 72.4 với ung thư dạ dày, SCC với ung thư biểu mô vảy cổ tử cung.

Chất chỉ điểm ung thư còn có giá trị đánh giá tiên lượng, hiệu quả điều trị và giúp theo dõi tái phát, di căn sau điều trị.

Bệnh ung thư	Thể giải phẫu bệnh	Chất chỉ điểm
Phế quản	Ung thư dạng biểu bì và ung thư biểu mô tuyến	CEA
Rau		HCG, β HCG
Đại trực tràng		CEA
Gan	Tế bào	α FP
	Di căn gan	Gamma GT, phosphat kiềm, 5'nucléotidase
Myélome		Immunoglobulines monoclonales
Neuroblastome		VMA, HVA, DA urinaires
Thực quản	Ung thư biểu bì, ung thư biểu mô tuyến	CEA
Xương		Phosphatase kiềm (Phosphatases alkalines)
Buồng trứng	Ung thư biểu mô tuyến	CA 12.5
Tụy	Ngoại tiết	CA 19.9

	Nội tiết	Insuline, glucagon, gastrine, VIP, somatostatine
Tuyến tiền liệt	Ung thư biểu mô tuyến	Phosphatase axít, PSA
Vú	Ung thư biểu mô tuyến	CA 15.3, CEA
Thượng thận	Vỏ (corticosurrénalome)	Cortisol máu và nước tiểu, 17 OH, 17 CS
	Tuỷ (phéochromcytome)	MN, NA
Tinh hoàn	Séminomes	
	Non séminomateuses	α FP, β HCG, LDH
Giáp trạng	Thể nang (vésiculaire)	Thyroglobuline
	Thể tuỷ (carcinome médullaire)	CEA, thyrocalcitonine
Tử cung	Cổ	CEA
	Thân	CA 19.9

Một số chất chỉ điểm khối u và những bệnh ung thư tương ứng

3.5. Chẩn đoán tế bào học

Xét nghiệm tìm tế bào ác tính từ tế bào bong của cơ thể: xét nghiệm phiến đồ âm đạo (test pap) rất có giá trị trong phát hiện ung thư cổ tử cung. Tìm tế bào ung thư trong các dịch màng phổi, dịch màng bụng, dịch rửa dạ dày...

Xét nghiệm tìm tế bào ung thư từ chọc hút các khối u hoặc các hạch.

Chẩn đoán tế bào học cho nhiều ưu điểm như: nhanh, đơn giản, kinh tế...Tuy nhiên vẫn còn tồn tại một tỷ lệ dương tính hoặc âm tính giả.

3.6. Chẩn đoán giải phẫu bệnh

Chẩn đoán giải phẫu bệnh là phương pháp quyết định nhất để khẳng định bệnh ung thư. Phân loại thể giải phẫu bệnh là yếu tố quan trọng để đánh giá tiên lượng và là cơ sở chọn lựa phác đồ điều trị. Để có mẫu bệnh phẩm, người ta có thể tiến hành bấm sinh thiết, mổ sinh thiết, sinh thiết kim... Các mẫu bệnh phẩm còn giúp làm những xét nghiệm khác như: khảo sát miễn dịch học của các tế bào u lymphô ác tính, khảo sát yếu tố thụ cảm nội tiết trong ung thư vú. Phương

pháp sinh thiết tức thì (cắt lạnh) cho kết quả nhanh (15 phút) đã giúp ích rất nhiều cho phẫu thuật ung thư.

4. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN

Chẩn đoán giai đoạn là đánh giá sự xâm lấn và lan tràn của ung thư, bao gồm đánh giá tình trạng tại chỗ, tại vùng và tình trạng di căn xa. Bước chẩn đoán giai đoạn cần thiết cho hai mục đích:

- Đối với bệnh nhân: giúp đánh giá được tiên lượng bệnh và chọn lựa phác đồ điều trị tối ưu nhất.

- Đối với cộng đồng: thuận lợi cho công việc nghiên cứu khoa học, trao đổi thông tin giữa các trung tâm điều trị, so sánh và đánh giá các phương pháp điều trị.

4.1. Phân loại TNM

T (U nguyên phát)

T0: không tìm thấy u nguyên phát

Tis: ung thư tại chỗ (insitu): u chưa phá vỡ màng đáy.

T1 - 4: theo kích thước tăng dần hoặc mức xâm lấn tại chỗ của u nguyên phát.

Tx: không thể đánh giá được u nguyên phát.

N (hạch tại vùng)

N0: chưa có dấu hiệu xâm lấn hạch vùng.

N1 - 3: mức độ tăng dần sự xâm lấn hạch vùng.

NX: không thể đánh giá được hạch vùng.

M (Di căn xa)

M0: chưa di căn xa.

M1: có di căn xa.

Mx: không đánh giá được di căn.

- Ví dụ: Phân loại giai đoạn TNM trong ung thư vú (theo UICC 2010)

T: u nguyên phát

- Tx: không xác định được u nguyên phát

Ví dụ về phân loại giai đoạn theo TNM đối với ung thư vú

- T0: không có dấu hiệu về u nguyên phát.

- Tis: ung thư biểu mô tại chỗ / không xâm nhập (tiểu thùy, ống, bệnh Paget).

- T1: đường kính lớn nhất ≤ 2 cm.
 - T1mic: vi xâm nhập nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 cm.
 - T1a: $0,1 \text{ cm} < U \leq 0,5 \text{ cm}$.
 - T1b: $0,5 \text{ cm} < U \leq 1 \text{ cm}$.
 - T1c: $1 \text{ cm} < U \leq 2 \text{ cm}$.
- T2: đường kính lớn nhất $> 2 \text{ cm}$, $\leq 5 \text{ cm}$.
- T3: đường kính lớn nhất $> 5 \text{ cm}$.
- T4: khối u bất kỳ kích thước nhưng có xâm lấn thành ngực hoặc da gồm:
 - T4a: u xâm lấn thành ngực.
 - T4b: u xâm lấn da bao gồm sần da cam hoặc loét da vú hoặc nhiều nốt vệ tinh ở da.
 - T4c: bao gồm T4a và T4b nhưng giới hạn ở một bên vú (*Thành ngực bao gồm xương sườn cơ liên sườn và cơ răng trước không tính cơ ngực lớn*).
 - T4d: ung thư vú thể viêm.

N: Hạch vùng

- Nx: không xác định được hạch vùng
- No: không có di căn hạch vùng
- N1: di căn hạch nách cùng bên di động.
- N2: di căn hạch nách cùng bên dính hoặc cố định hoặc di căn hạch vú trong rõ ràng trên lâm sàng mà không có biểu hiện hạch nách.
- N3: di căn hạch hạ đòn cùng bên hoặc di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng kèm theo di căn hạch nách hoặc di căn hạch thượng đòn cùng bên có hoặc không kèm theo di căn hạch vú trong.

M: Di căn xa

- Mx: không xác định được di căn xa.
- Mo: không có di căn xa.
- M1: di căn xa bao gồm cả di căn tới hạch bạch huyết thượng đòn đối bên.

Trên thực tế lâm sàng, nhất là trong nghiên cứu khoa học, các nhà khoa học hay áp dụng T và N sau phẫu thuật (pT, pN) khi đã có kết quả chính xác của giải phẫu bệnh để đánh giá chính xác mức độ xâm lấn tổ chức ung thư.

4.2. Phân loại theo giai đoạn

- Theo sự tiến triển của ung thư: tại chỗ, tại vùng, toàn thân.

- Ví dụ:

- + Phân loại giai đoạn của Ann Arbor trong bệnh Hodgkin (lách được coi như một hạch):

Giai đoạn 1: tổn thương 1 vùng hạch duy nhất hoặc 1 cơ quan hay 1 vị trí ngoài hạch duy nhất (IE).

Giai đoạn 2: tổn thương từ 2 vùng hạch trở lên cùng 1 phía cơ hoành, hoặc tổn thương khu trú ở 1 cơ quan hay vị trí ngoài hạch (IIE) và 1 hay nhiều vùng hạch cùng 1 phía cơ hoành.

Giai đoạn 3: tổn thương nhiều vùng hạch ở cả 2 phía của cơ hoành, có thể đi kèm với tổn thương ở lách (IIIS) hoặc cả 2 (IIIES).

Giai đoạn 4: tổn thương lan tràn 1 hay nhiều vị trí ngoài hạch có hoặc không có tổn thương hạch đi kèm.

- + Phân loại giai đoạn Dukes cải tiến áp dụng cho ung thư trực tràng

Giai đoạn A: u giới hạn ở niêm mạc, chưa di căn hạch.

Giai đoạn B1: u xâm lấn giới hạn ở lớp cơ, chưa di căn hạch.

Giai đoạn B2: u xâm lấn hết lớp cơ, chưa di căn hạch.

Giai đoạn C1: u chưa xâm lấn hết thành trực tràng nhưng có di căn hạch.

Giai đoạn C2: u xâm lấn qua thành trực tràng và có di căn hạch.

Trong các phương pháp phân loại giai đoạn thì phân loại theo TNM của Tổ chức chống ung thư quốc tế (UICC) chính xác hơn và nhiều thông tin hơn, do vậy được áp dụng nhiều nhất.

NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ

Trước hết chúng ta phải biết rằng ung thư cũng như nhiều bệnh khác, có thể chữa khỏi nếu bệnh được phát hiện sớm. Hiện nhiều nước đã chữa khỏi được trên 50% cho toàn bộ bệnh ung thư và có những bệnh đạt trên 80% (ung thư rau, u lympho ác tính Hodgkin....).

Điều trị ung thư khác với điều trị các bệnh khác đó là ung thư có nhiều loại, mỗi loại đều khác nhau về nguyên nhân, vị trí, sự phát triển và tiên lượng. Do vậy phương pháp điều trị áp dụng cũng khác nhau, nó phải được chỉ định cụ thể trên từng trường hợp, song phải tuân thủ các nguyên tắc sau:

1. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ ĐA MÔ THỨC

Đặc tính của tổ chức và tế bào ung thư là phát triển mạnh tại chỗ, xâm lấn ra các vùng xung quanh, di căn xa vào hệ thống bạch huyết và các cơ quan. Vì thế để điều trị bệnh có hiệu quả, thường phải phối hợp nhiều biện pháp điều trị. Tuy nhiên mỗi phương pháp đều có chỉ định điều trị riêng của nó, song có thể tóm tắt một cách ngắn gọn: phẫu thuật là phương pháp điều trị tại chỗ, xạ trị là phương pháp điều trị tại vùng, hoá chất - nội tiết - miễn dịch là những phương pháp điều trị toàn thân.

Mặt khác, phần lớn bệnh nhân đến viện khi bệnh ở giai đoạn muộn khi bệnh đã lan rộng việc điều trị một phương pháp không mang lại hiệu quả cao.

Hơn nữa, sự đáp ứng của mỗi loại ung thư với từng phương pháp điều trị (kể cả trong một loại bệnh ung thư) cũng rất khác nhau. Vì vậy, sự phối hợp nhiều phương pháp điều trị với nhau càng trở nên cần thiết.

Vì những lý do trên, việc điều trị bệnh ung thư là công việc của một tập thể các thầy thuốc (còn gọi là các tiểu ban) thuộc nhiều chuyên khoa sâu trong chuyên ngành ung thư. "Tiểu ban" này có thể gồm tối thiểu 4 chuyên khoa là đủ cho chẩn đoán và điều trị đa số các bệnh ung thư đó là phẫu thuật viên, nhà xạ trị, nhà nội khoa và bác sỹ khám ban đầu. Song cũng có thể được bổ sung thêm các bác sỹ chuyên khoa khác như giải phẫu bệnh lý, tai mũi họng, chẩn đoán hình ảnh, dinh dưỡng... Tập thể chuyên gia này sẽ bàn bạc thảo luận, phối hợp

cùng nhau chẩn đoán, xây dựng và thực hiện phác đồ điều trị thích hợp, hoàn chỉnh, kể cả việc theo dõi bệnh nhân sau điều trị.

Tuy nhiên, chúng ta cũng biết rằng chỉ ở những trung tâm điều trị ung thư hoặc các khoa ung thư mới có thể thành lập được những tiểu ban này. Ở nhiều địa phương và các trung tâm y tế không đủ các thầy thuốc chuyên khoa ung thư thì việc phải gửi bệnh nhân lên tuyến trên, hoặc hội chẩn với thầy thuốc chuyên ngành ung thư là những giải pháp tốt nhất, có lợi nhất cho người bệnh.

2. XÁC ĐỊNH RÕ MỤC ĐÍCH ĐIỀU TRỊ

Muốn thực hiện được nguyên tắc này, vấn đề cốt lõi là phải có được chẩn đoán cụ thể, xác định cho từng bệnh nhân. Chẩn đoán đó bao gồm:

- Chẩn đoán loại bệnh ung thư nguyên phát.
- Chẩn đoán chính xác bằng giải phẫu bệnh lý có phân chia thành các nhóm nhỏ với mức độ ác tính khác nhau. Chẩn đoán này giúp ta hiểu rõ bản chất và tiên lượng của bệnh. Từ đó có chỉ định điều trị thích hợp cho từng bệnh nhân.
- Xác định giai đoạn bệnh: việc xếp giai đoạn bệnh khác nhau với mỗi loại ung thư. Xếp loại theo hệ thống TNM của tổ chức chống ung thư quốc tế (UICC) là thông dụng nhất. Người thầy thuốc cần phải dựa vào thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng để xếp giai đoạn bệnh.
- Không quên đánh giá tình trạng sức khỏe chung của người bệnh, bởi lẽ phần lớn các phương pháp điều trị ung thư đều phức tạp và gây ảnh hưởng lớn đến sức khỏe người bệnh.

Chỉ trên cơ sở chẩn đoán đúng, chính xác mới có thể xác định được mục đích điều trị bệnh. Mục đích điều trị bệnh ung thư có thể là:

- Triệt căn: nhằm giải quyết tận gốc toàn bộ bệnh với hy vọng chữa khỏi bệnh, kéo dài đời sống và không để lại hậu quả do điều trị gây ra cho người bệnh. Chỉ định này thường áp dụng đối với những trường hợp bệnh ở giai đoạn tương đối sớm, tổn thương còn khu trú, sức khỏe người bệnh tốt.
- Tạm thời: với những bệnh ở giai đoạn muộn không còn khả năng chữa khỏi, chỉ định này nhằm làm cho bệnh nhân sống thêm trong một thời gian với chất lượng sống tốt nhất có thể đạt được.

3. LẬP KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ

Tiếp theo việc chẩn đoán và xác định mục đích điều trị, việc lập kế hoạch điều trị và chăm sóc bệnh nhân toàn diện, chi tiết trong từng giai đoạn có một vai trò quyết định, đảm bảo hiệu quả điều trị.

Căn cứ vào những chẩn đoán đã có (đặc biệt là dựa vào tiến triển của bệnh, cũng như chẩn đoán giải phẫu bệnh). Tập thể các thầy thuốc sẽ chọn lựa những phương pháp điều trị thích hợp, có hiệu quả để áp dụng cho từng bệnh nhân.

Đối với phần lớn các ung thư, sự phối hợp ba vũ khí chủ yếu là phẫu thuật, xạ trị, hoá chất luôn thích hợp và đưa lại hiệu quả cao. Tuy nhiên, cần phải tính toán đến trình tự thực hiện các phương thức điều trị nhằm đạt hiệu quả và giảm tối đa sự tổn thương các tổ chức.

Một vấn đề khác cũng cần phải quan tâm khi thiết lập kế hoạch điều trị đó là lựa chọn phương pháp điều trị đầu tiên ở người bệnh, điều này nhiều khi quyết định thành công hay thất bại của cả quá trình điều trị.

Khi có nhiều phương pháp điều trị cho ta kết quả như nhau. Việc chọn lựa các phương pháp điều trị cần dựa vào những hậu quả, những tổn thương mà phương pháp đó mang lại cho người bệnh. Tất nhiên là chúng ta phải chọn những phương pháp ít gây tổn thương nhất cho bệnh nhân.

4. BỔ SUNG KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ

Sau khi có kế hoạch điều trị, người thầy thuốc phải giải thích cho bệnh nhân và người nhà của họ thấy rõ lợi ích và trở ngại cũng như tiến trình của kế hoạch điều trị. Việc làm này nhằm mục đích tạo sự đồng thuận và phối hợp của người bệnh để thực hiện kế hoạch điều trị đã đề ra.

Trong quá trình thực hiện, nếu thấy trong kế hoạch có những điểm, những biện pháp điều trị không phù hợp hoặc bệnh có diễn biến bất thường thì phải bổ sung vào kế hoạch điều trị nhằm đưa lại hiệu quả điều trị cao nhất, tốt nhất cho người bệnh.

Thái độ của người thầy thuốc trong suốt quá trình điều trị là phải luôn uyển chuyển, ân cần với người bệnh. Thể hiện cho họ thấy rằng thầy thuốc luôn sẵn sàng hỗ trợ trong mọi vấn đề, từ đó giúp họ tìm thấy được vai trò tích cực

của bản thân trong việc thực hiện liệu trình điều trị. Bệnh ung thư luôn làm cho người ta khiếp sợ và người bệnh ung thư hay cảm thấy bất lực trong việc chống lại căn bệnh này. Vì vậy, người thầy thuốc phải giải thích và đưa ra những lời khuyên rõ ràng cụ thể đối với mọi sinh hoạt của bệnh nhân, giúp họ nhanh chóng hồi phục sức khỏe, giảm thiểu các biến chứng, di chứng do các phương pháp điều trị gây ra bằng cách luyện tập thể lực, giữ gìn vệ sinh, dinh dưỡng.

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Ung thư là bệnh dễ tái phát và di căn sau điều trị. Khám, theo dõi sau điều trị là việc làm bắt buộc đối với bệnh nhân ung thư.

Mục đích theo dõi sau khi điều trị nhằm:

- Phát hiện và kịp thời sửa chữa những biến chứng do các phương pháp điều trị gây ra.

- Phát hiện sớm các tái phát ung thư

- Phát hiện những di căn ung thư và có hướng xử trí thích hợp.

Trong 2 năm đầu sau điều trị phải khám định kỳ 2 - 3 tháng một lần. Trong những năm tiếp theo có thể khám 6 tháng một lần. Thời gian theo dõi càng kéo dài càng tốt, nếu có thể được cho toàn bộ cuộc sống của bệnh nhân sau này.

Công việc cụ thể khi thực hiện theo dõi bệnh nhân ung thư.

- Khám lâm sàng một cách kỹ lưỡng, toàn diện bệnh nhân kể cả việc thực hiện các thủ thuật nếu thấy cần thiết.

- Làm các xét nghiệm cận lâm sàng (chụp Xquang, siêu âm, xét nghiệm máu..) định kỳ 3 đến 6 tháng một lần.

- Xét nghiệm tế bào, sinh thiết tổn thương làm chẩn đoán mô bệnh học khi nghi ngờ có tái phát hoặc di căn.

Đối với các bệnh nhân ở giai đoạn cuối, không can thiệp bằng các phương pháp điều trị đặc hiệu được thì việc chăm sóc và điều trị triệu chứng là việc cần phải làm cho đến khi người bệnh tử vong trong đó bao gồm cả việc chăm sóc tâm lý, tinh thần.

ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT BỆNH UNG THƯ

1. MỞ ĐẦU

Phẫu thuật là phương pháp điều trị cơ bản, cho phép loại bỏ các tổ chức ung thư, song chỉ thực hiện triệt để được khi bệnh ở giai đoạn sớm, tổ chức khối u còn khu trú. Với giai đoạn muộn, phẫu thuật không lấy hết được tổ chức ung thư đã xâm lấn rộng ra xung quanh, do vậy bệnh có nguy cơ tái phát tại chỗ hoặc di căn xa nếu người bệnh chỉ được phẫu thuật đơn thuần.

Nhiều thế kỷ trước đây, phẫu thuật là phương pháp duy nhất điều trị bệnh ung thư. Theo thời gian điều trị phẫu thuật ung thư đã có nhiều thay đổi, phẫu thuật ung thư phải rộng rãi, điển hình theo trường phái Halsted, Miles, phẫu thuật ung thư chuyển dần theo hướng phẫu thuật vừa đủ, hợp lý như trường phái Patey. Xu hướng hiện nay là tăng cường phẫu thuật bảo tồn tối đa, có phối hợp với các phương pháp điều trị khác (xạ trị, hoá trị) nhằm cải thiện chất lượng sống cho người bệnh. Ngày nay những tiến bộ về khoa học kỹ thuật góp phần làm thay đổi phẫu thuật ung thư như ứng dụng nội soi can thiệp, vi phẫu, ghép tạng...

Hiện nay theo thống kê trên thế giới khoảng 60% bệnh nhân ung thư được chữa khỏi bằng phương pháp phẫu thuật đơn thuần

2. CÁC NGUYÊN TẮC PHẪU THUẬT UNG THƯ

2.1. Tuân theo các nguyên tắc chung của điều trị bệnh ung thư

Phẫu thuật ung thư phải tuân theo những nguyên tắc chung của điều trị bệnh ung thư như nguyên tắc điều trị phối hợp, lập kế hoạch và bổ sung kế hoạch điều trị, phải có theo dõi định kỳ sau điều trị.

- Ung thư là bệnh lý của tế bào và tổ chức. Vì vậy trong cơ thể có bao nhiêu cơ quan, bao nhiêu tổ chức thì từng đó bộ phận đều có thể bị ung thư. Hơn nữa, mỗi cơ quan đều được cấu tạo bởi nhiều loại tế bào, do vậy khi ung thư một cơ quan thì cũng có nghĩa là tổn thương của một trong nhiều loại ung thư có nguồn gốc từ các dòng tế bào khác nhau với mức độ biệt hoá cao thấp khác nhau. Sự

đáp ứng của mỗi loại ung thư với từng phương pháp điều trị cũng rất khác nhau. Do đó, sự phối hợp nhiều phương pháp điều trị đã đưa lại kết quả tốt hơn.

Mặt khác, phần lớn bệnh nhân đến viện khi bệnh ở giai đoạn muộn, bệnh đã lan rộng việc điều trị bằng một phương pháp không mang lại hiệu quả cao. Vì vậy, phối hợp các phương pháp điều trị là chỉ định gần như là thường quy và bắt buộc đối với các ung thư giai đoạn muộn. Chỉ có như vậy mới có thể mang lại kết quả tốt khi điều trị bệnh ung thư.

Điều trị bệnh ung thư là công việc của một tập thể các thầy thuốc thuộc nhiều lĩnh vực chuyên khoa sâu trong chuyên ngành ung thư, được bổ sung thêm các thầy thuốc chuyên khoa khác như giải phẫu bệnh, tai mũi họng, chẩn đoán hình ảnh, dinh dưỡng... Tập thể thầy thuốc này sẽ bàn bạc thảo luận, phối hợp cùng nhau chẩn đoán, xây dựng và thực hiện phác đồ điều trị thích hợp, hoàn chỉnh, kể cả việc theo dõi bệnh nhân sau điều trị. Tập thể này cũng là nơi trao đổi thông tin, bổ xung và cập nhật những kiến thức mới nhất nhằm gia tăng khả năng chữa khỏi bệnh ung thư.

- Phải xác định rõ mục đích điều trị:

+ Triệt căn: nhằm hy vọng chữa khỏi bệnh hoặc kéo dài đời sống cho người bệnh. Chỉ định điều trị triệt căn này chỉ áp dụng được đối với những trường hợp bệnh ở giai đoạn tương đối sớm, tổn thương còn khu trú, chưa có sự xâm lấn rộng và di căn xa. Sức khỏe người bệnh tốt, cho phép thực hiện đầy đủ các phương pháp điều trị khi có chỉ định.

+ Tạm thời: với những bệnh ở giai đoạn muộn, không còn khả năng chữa khỏi bệnh thì chỉ định tạm thời nhằm làm cho bệnh nhân sống thêm trong một thời gian dài nhất và với chất lượng sống tốt nhất có thể đạt được kể cả việc chuẩn bị cho cái chết trong tương lai.

- Lập kế hoạch điều trị

Tiếp theo việc chẩn đoán và xác định mục đích điều trị, việc lập kế hoạch điều trị và chăm sóc bệnh nhân toàn diện, chi tiết trong từng giai đoạn có một vai trò quyết định, đảm bảo hiệu quả điều trị.

Căn cứ vào những chẩn đoán loại bệnh ung thư, giai đoạn bệnh, giải phẫu bệnh lý..., tập thể các thầy thuốc sẽ chọn lựa những phương pháp điều trị thích hợp, có hiệu quả nhất để áp dụng cho từng bệnh nhân.

- Bổ sung kế hoạch điều trị

Trong quá trình điều trị, nếu có những điểm, những biện pháp điều trị không phù hợp hoặc bệnh có diễn biến bất thường thì phải bổ sung vào kế hoạch điều trị nhằm đem lại hiệu quả điều trị cao nhất, tốt nhất cho người bệnh.

- Theo dõi sau điều trị

Ung thư là bệnh dễ tái phát và di căn sau điều trị. Khám, theo dõi sau điều trị là việc làm bắt buộc đối với bệnh nhân ung thư. Quá trình theo dõi này phải kéo dài cho đến khi bệnh nhân tử vong.

Phát hiện và kịp thời sửa chữa những di chứng và biến chứng do các phương pháp điều trị gây ra.

Phát hiện sớm các tái phát ung thư để điều trị bổ xung một cách kịp thời

Phát hiện những di căn ung thư và có hướng xử trí thích hợp.

Trong 2 năm đầu sau điều trị phải khám định kỳ 2 - 3 tháng một lần. Trong những năm tiếp theo có thể khám 6 tháng một lần. Thời gian theo dõi càng kéo dài càng tốt và cho toàn bộ cuộc sống của bệnh nhân sau này.

Khám lâm sàng tỷ mỉ toàn diện bệnh nhân kể cả việc thực hiện các thủ thuật nếu thấy cần thiết.

Làm các xét nghiệm cận lâm sàng tùy theo từng loại bệnh định kỳ 3 đến 6 tháng một lần.

Xét nghiệm tế bào, sinh thiết tổn thương làm chẩn đoán mô bệnh học khi nghi ngờ có tái phát hoặc di căn.

2.2. Tuân theo các nguyên tắc chung của ngoại khoa và gây mê hồi sức

Phẫu thuật ung thư phải tuân theo các nguyên tắc chung của ngoại khoa cũng như những yêu cầu, đòi hỏi về gây mê hồi sức như có thêm bệnh nặng phối hợp, thể trạng bệnh nhân quá kém, tuổi quá cao không nên điều trị phẫu thuật.

Đánh giá trước mổ: đánh giá trước mổ là việc làm đầu tiên ở bất cứ bệnh nhân nào được phẫu thuật. Phần lớn các bệnh ung thư xảy ra trên người cao tuổi, do vậy nguy cơ rất cao về bệnh tim mạch và một số bệnh khác. Các thông tin đánh giá bao gồm cả tiền sử, bệnh sử của các phương pháp đã dùng là quan trọng trong lập kế hoạch phẫu thuật triệt để và tái tạo lại.

2.3. Phải có chẩn đoán bệnh chính xác, đúng giai đoạn trước phẫu thuật

Chẩn đoán được định nghĩa là nhận định chính thức về bản chất bệnh lý của bệnh nhân. Chẩn đoán được đưa ra sau khi thầy thuốc nhận toàn bộ bệnh sử, thăm khám lâm sàng và những kết quả xét nghiệm cận lâm sàng.

Chẩn đoán bệnh ung thư cần phải tiến hành 3 bước: bước chẩn đoán ban đầu, bước chẩn đoán xác định, bước chẩn đoán giai đoạn.

Có rất nhiều phương pháp được áp dụng trong chẩn đoán bệnh ung thư mà giá trị của mỗi phương pháp tùy thuộc vào từng loại bệnh ung thư, và tùy thuộc vào từng mục đích. Phải có sự phối hợp giữa các biện pháp trong đó lâm sàng giữ vai trò quan trọng và chẩn đoán giải phẫu bệnh đóng vai trò quyết định.

Chẩn đoán bệnh ung thư phải đúng và chính xác trước điều trị vì ung thư là bệnh hiểm nghèo, các phương pháp điều trị đều rất nặng nề, phức tạp và nhiều biến chứng. Chẳng hạn ung thư xương ở trẻ em chẩn đoán nhầm, chỉ định cắt cụt nếu giải phẫu bệnh không phải ung thư xương thì hậu quả để lại rất nặng nề.

Chẩn đoán giai đoạn (TNM) là một đặc thù riêng của ung thư giúp đánh giá tiên lượng bệnh và lựa chọn phác đồ điều trị.

2.4. Phẫu thuật ung thư phải đúng chỉ định

Điều trị phẫu thuật là phương pháp điều trị căn bản cho nhiều bệnh ung thư như ung thư phổi, dạ dày, đại trực tràng, vú, cổ tử cung, da, phần mềm...Chỉ định phẫu thuật triệt căn thường cho những ung thư tại chỗ hoặc tại vùng.

Một số ung thư chống chỉ định phẫu thuật như ung thư vú thể viêm, khi khối u đang viêm nóng mà can thiệp phẫu thuật sẽ nguy hiểm vì làm tăng di bào.

2.5. Phẫu thuật ung thư phải đúng mục đích.

• Phẫu thuật dự phòng bệnh ung thư

Trong công tác phòng bệnh ung thư, phẫu thuật cũng giữ vai trò hết sức quan trọng và cần thiết. Cùng với việc phòng tránh các yếu tố gây ung thư, phẫu

thuật cắt bỏ những thương tổn tiền ung thư sẽ góp phần tích cực làm hạ thấp tỷ lệ mắc bệnh. Những phẫu thuật dự phòng có thể áp dụng như:

- Cắt bỏ chít hẹp bao quy đầu trước 10 tuổi.

- Khoét chóp cổ tử cung ở những trường hợp ung thư cổ tử cung giai đoạn Tis là biện pháp điều trị và phòng ung thư cổ tử cung xâm lấn.

- Phẫu thuật cắt tuyến vú dự phòng ở những phụ nữ mang đột biến gen BRCA 1-2.

Theo khuyến cáo của tổ chức y tế thế giới thì trong cơ thể có bất kỳ một khối u nào hoặc những tổn thương viêm loét điều trị dài ngày không khỏi cũng nên cắt bỏ đi để tránh ung thư.

• ***Phẫu thuật chẩn đoán ung thư***

Chẩn đoán bệnh ung thư chỉ đầy đủ, chính xác và có giá trị khi có kết quả chẩn đoán mô bệnh học. Vì thế phẫu thuật là phương tiện duy nhất để lấy mẫu bệnh phẩm. Phẫu thuật chẩn đoán ung thư bao gồm nhiều loại, nhiều mức độ khác nhau song chúng phải tuân thủ nguyên tắc.

- Đường kim, đường rạch sinh thiết trùng với đường mổ sau này để có thể cắt gọn tổ chức ung thư.

- Kích thước bệnh phẩm phải đủ, phù hợp với yêu cầu xét nghiệm, phải lấy ở nhiều vị trí, không lấy ở vùng hoại tử nhằm đưa lại tỷ lệ dương tính cao nhất.

- Quá trình thực hiện thủ thuật nhẹ nhàng, gọn gẽ nhằm tránh lây lan, cấy tế bào ung thư trên đường sinh thiết.

Các phương pháp:

- Sinh thiết kim: là thủ thuật thường được áp dụng trong chẩn đoán các khối u vú, hạch, u phần mềm, gan, phổi...Ngày nay, được sự hướng dẫn của siêu âm, sinh thiết kim đã lấy được bệnh phẩm ở khối u nhỏ kích thước chỉ vài centimet.

- Sinh thiết khoét chóp hoặc lấy toàn bộ u: với những khối u, hạch nhỏ gọn, tốt nhất lấy bỏ toàn bộ khối u - hạch, làm như vậy sẽ tránh làm gieo rắc tế bào ung thư vào tổ chức lành, đồng thời sẽ giúp cho việc chẩn đoán mô bệnh học dễ dàng và chính xác hơn. Với những khối u lớn, dính, không thể lấy gọn được, ta có thể lấy đi một phần khối u để làm chẩn đoán. Tuy nhiên, thủ thuật này là hết

sức hạn chế, quá trình phẫu thuật phải nhẹ nhàng và sau khi có kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh phải xử lý ngay khối u bằng xạ trị, hoá chất hoặc phẫu thuật rộng rãi.

- Mở bụng thăm dò hoặc soi ổ bụng: chỉ định này áp dụng cho những trường hợp có tổn thương ổ bụng song chưa có chẩn đoán chính xác bệnh cũng như giai đoạn bệnh. Việc mở bụng cho phép người thầy thuốc được nhìn tận mắt, sờ tận tay tổn thương, qua đó đưa ra những chẩn đoán chính xác, khách quan về loại bệnh, giai đoạn bệnh, đồng thời có thể tiến hành sinh thiết hoặc đánh dấu các vị trí tổn thương giúp cho việc điều trị sau này. Với một số ung thư (như ung thư buồng trứng), người ta còn tiến hành mở bụng lại để đánh giá tổn thương "phẫu thuật second look". Trước đây, mở bụng thăm dò được chỉ định tương đối rộng rãi, song hiện một số trường hợp đã được thay thế bằng soi ổ bụng và chụp cắt lớp vi tính (CT Scanner) hay chụp cộng hưởng từ (MRI).

• ***Phẫu thuật điều trị ung thư***

Có hai loại chỉ định chính là điều trị phẫu thuật triệt căn và tạm thời. Việc áp dụng chỉ định nào hoàn toàn phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Tuy nhiên, nhiều ung thư khi phát hiện ra bệnh đã ở giai đoạn muộn (giai đoạn III và IV) do đó hạn chế nhiều đến kết quả điều trị. Vì vậy, trước khi mổ, người phẫu thuật viên phải có chẩn đoán chính xác về giai đoạn bệnh cũng như phải hiểu rõ quá trình tiến triển tự nhiên của loại ung thư mà mình đang điều trị, từ đó mới có thái độ xử lý đúng.

- Phẫu thuật điều trị triệt căn trong ung thư có thể là phẫu thuật đơn thuần (với những trường hợp bệnh ở giai đoạn sớm - tổn thương khu trú chưa di căn xa) hoặc nằm trong kế hoạch điều trị phối hợp nhiều phương pháp. Chiến lược, chiến thuật phối hợp như thế nào hoàn toàn phụ thuộc vào từng loại bệnh và từng giai đoạn bệnh một cách cụ thể, chính xác trên mỗi trường hợp. Phẫu thuật là phương pháp chính để điều trị triệt căn cho nhiều bệnh ung thư như ung thư dạ dày, đại trực tràng, vú, cổ tử cung, phổi, phần mềm...

- Phẫu thuật điều trị tạm thời chỉ định cho những trường hợp bệnh ở giai đoạn muộn, tổn thương đã lan rộng. Căn cứ vào các biến chứng do ung thư gây ra mà phẫu thuật tạm thời cũng có các mục đích khác nhau:

+ Phẫu thuật lấy bỏ u tối đa: khi khối u lớn, dính, việc cắt bỏ khối u triệt để khó thực hiện, có thể thực hiện việc cắt bỏ u tối đa. Việc làm này sẽ làm giảm đáng kể khối lượng tổ chức ung thư, tạo điều kiện thuận lợi để áp dụng các phương pháp điều trị bổ sung khác (xạ trị, hoá trị...). Ví dụ như trong ung thư buồng trứng, ung thư tinh hoàn...

+ Phẫu thuật phục hồi sự lưu thông: làm hậu môn nhân tạo, nối vị tràng, nối tắt hồi tràng - đại tràng, mở thông dạ dày, mở khí quản, mở thông bàng quang....

+ Phẫu thuật cầm máu: thắt động mạch chậu trong ung thư cổ tử cung, thắt mạch cảnh ngoài trong ung thư vòm.

+ Phẫu thuật sạch sẽ chỉ định cho nhiều trường hợp như ung thư vú giai đoạn muộn, có vỡ loét...

+ Phẫu thuật giảm đau: phẫu thuật cắt cụt chi, tháo khớp trong ung thư xương, cắt thần kinh chi phối vùng tổn thương...

• ***Phẫu thuật với ung thư tái phát và di căn***

- Tái phát là một đặc tính của bệnh ung thư. Tuy nhiên trong một số trường hợp ung thư tái phát sau điều trị như ung thư đại tràng, giáp trạng... Việc phẫu thuật lại vẫn có thể cho kết quả tốt.

- Chỉ định mổ lại tùy thuộc vào từng loại bệnh, cũng như khả năng lấy bỏ hết những tổn thương tái phát đó.

- Di căn ung thư là giai đoạn cuối cùng của bệnh, nhưng nhiều trường hợp vẫn có thể điều trị phẫu thuật cho kết quả chẳng hạn như ung thư đại tràng có di căn gan một ổ, nếu phẫu thuật cắt đại tràng và cắt nhân di căn vẫn cho kết quả khả quan. Nói chung, thường chỉ định phẫu thuật cho các di căn hạch vùng. Còn với các trường hợp di căn khác, chỉ định phẫu thuật phải được cân nhắc dựa trên những tiêu chí sau:

+ Thời gian xuất hiện di căn muộn (tính theo năm).

+ U di căn khu trú, đơn độc ở một cơ quan.

+ Sức khoẻ bệnh nhân có cho phép không, tai biến do phẫu thuật là tối thiểu

• ***Phẫu thuật trong điều trị đa mô thức***

Do những đặc tính của bệnh ung thư, một trong những nguyên tắc là điều trị phối hợp. Phẫu thuật nhằm cắt giảm khối u tạo điều kiện tốt nhất cho điều trị hoá chất hoặc xạ trị. Ví dụ như phẫu thuật công phá u trong điều trị ung thư buồng trứng. Phẫu thuật cắt bỏ những tổ chức ung thư hoại tử, thiếu oxy như ở trung tâm ở các khối u có kích thước lớn nhằm làm tăng thêm nhạy cảm của xạ trị do những tổ chức thiếu oxy rất kháng tia. Điều trị phẫu thuật còn có vai trò là phương pháp hỗ trợ cho xạ trị, hoá trị như trong trường hợp ung thư vòm, sau xạ trị liều triệt căn mà vẫn còn tồn tại khối hạch cổ, cần thiết phải điều trị bổ sung bằng phẫu thuật lấy hạch. Trường hợp u lymphô ác tính biểu hiện ở ống tiêu hoá, phương pháp điều trị là phối hợp giữa phẫu thuật với hoá chất.

Trong một số trường hợp như cắt buồng trứng, cắt tinh hoàn trong điều trị ung thư vú, tuyến tiền liệt, việc phẫu thuật là nhằm mục đích điều trị nội tiết.

• ***Phẫu thuật tạo hình và phục hồi chức năng***

Phẫu thuật tạo hình là một công đoạn trong quy trình phẫu thuật điều trị ung thư, có vai trò quan trọng trong sự hồi phục sau phẫu thuật. Phẫu thuật tạo hình vú bằng vật da - cơ hoặc bằng một loại túi silicon chứa nước muối sinh lý, được thực hiện sau cắt tuyến vú của phụ nữ nhằm cải thiện chất lượng sống cho người phụ nữ.

Trong phẫu thuật ung thư đầu cổ nhờ có kết hợp với phẫu thuật tạo hình sẽ cho phép cắt rộng rãi khối u làm tăng thêm tỷ lệ điều trị khỏi bệnh.

• ***Các phẫu thuật khác***

Phẫu thuật đông lạnh, đốt điện, tia laser thường được ứng dụng cho ung thư đa loại tế bào đáy. Đốt điện hoặc laser ứng dụng để cầm máu, giảm bớt khối u chống bí tắc như ung thư thực quản, ung thư trực tràng không mổ được.

Phẫu thuật nội soi là ứng dụng những tiến bộ của nội soi can thiệp, ngày càng có vai trò trong phẫu thuật điều trị ung thư.

2.6. Phẫu thuật triệt căn ung thư phải theo nguyên tắc

- Lấy đủ rộng u và tổ chức quanh u (vùng mà tế bào ung thư có thể xâm lấn tới) đảm bảo ở diện cắt không còn tế bào ung thư, muốn vậy phải kiểm tra diện cắt bằng soi vi thể mô bệnh học theo kỹ thuật sinh thiết cắt lạnh. Diện cắt an toàn tùy theo loại ung thư như ung thư da, vú: cách u khoảng 2 cm; ung thư đại tràng: cách u khoảng 5 cm; ung thư trực tràng diện cắt dưới cách u khoảng 2 cm; ung thư dạ dày cách u khoảng 6 cm; ung thư hắc tố mỏng dưới 0,75 mm đòi hỏi diện cắt an toàn phải cách u 1 cm trong khi dày hơn 1,0 mm thì diện cắt là 3 cm. Phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi bao gồm cắt bỏ bản thân khối u và ranh giới bình thường của tổ chức lành, thông thường là 1 cm mọi hướng của u, ranh giới cắt cần rộng và bao gồm cả bệnh phẩm và điểm hạn chế là cắt tiếp cận giữa tổ chức lành và bệnh. Mép của cắt bỏ rộng rãi được nhắc đến trong u nguy cơ tái phát tại chỗ cao và với những khối u không lựa chọn điều trị hỗ trợ đáng tin cậy nào. Ví dụ:

+ Ung thư vú: điều trị hỗ trợ được thực hiện trong phẫu thuật bảo tồn vú, bản thân phẫu thuật có đường rạch hạn chế.

+ Ung thư đại trực tràng: đối với ung thư đại trực tràng, độ rộng rãi của đường rạch dọc của bụng và cả tổ chức kế cận. Nguyên tắc rạch rộng ở phẫu thuật này là 5 cm đến tổ chức lành, lá mạc treo liên quan và tổ chức mỡ quanh trực tràng (mạc treo trực tràng). Nguyên tắc chung này có thể sửa đổi và khoảng cách 2 cm theo chiều dọc là có thể chấp nhận. Việc thay đổi này có ảnh hưởng đến kết quả chức năng (duy trì chức năng cơ thắt hậu môn) và khả năng xạ trị hỗ trợ để tăng cường kiểm soát tại chỗ.

- Kỹ thuật không chạm khối u (No touch technique): nguyên tắc này phụ thuộc vào việc chạm trực tiếp vào khối u trong khi phẫu thuật có thể dẫn tới tăng cấy ghép ung thư tại chỗ và tắc mạch do tế bào ung thư, do vậy trong mổ không được reo rất tế bào ung thư, không cấy tế bào ung thư ở diện mổ. Một số quan điểm cho là các di căn u nguyên phát tiến vào hệ bạch huyết tại chỗ và khoang mạch. Một số quan điểm khác cho rằng khối u xâm lấn trực tiếp mạch máu (ví dụ: u tế bào thận xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới) hoặc liên quan đến đường tĩnh mạch (ung thư tế bào gan lan rộng). Sự co kéo hay động chạm khối u đại trực

tràng trong mổ, hậu quả trực tiếp là gieo rắc tế bào u trong lòng ống tiêu hoá. Một chiến lược truyền thống để giảm thiểu nguy cơ này là khâu đầu gần và đầu xa đoạn ống tiêu hoá chứa u sớm trước khi cắt bỏ. Việc làm này cần nhắc đến diện phẫu tích, đòi hỏi phải lấy hết tổn thương cũng như kế hoạch lập lại lưu thông tiêu hóa.

- Nạo vét hạch bạch huyết: nạo vét triệt để hệ thống hạch vùng, nhất là khi đã có hạch bị xâm lấn ung thư, thường áp dụng với các ung thư biểu mô, ví dụ như nạo vét hạch nách trong điều trị ung thư vú, nạo vét hạch mạc treo trong điều trị ung thư đại trực tràng... Lý thuyết kinh điển của phẫu thuật ung thư cho rằng ung thư vú tiến triển từ u nguyên phát tới hạch nách rồi đến hạch thượng đòn rồi tới hạch cổ. Lý thuyết này dẫn tới phương pháp phẫu thuật triệt căn bao gồm phẫu thuật cắt toàn bộ tổ chức vú và vài hay toàn bộ vùng dẫn lưu bạch huyết nêu trên (phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biên). Phác đồ điều trị hiện đại xem phẫu tích hạch với 3 mục đích: phẫu thuật loại bỏ di căn tại vùng, tiên lượng bệnh, và kế hoạch điều trị hỗ trợ. Kỹ thuật phẫu thuật để nạo vét hạch phụ thuộc vào chằng hạch, cấu trúc hạch. Ví dụ: phẫu thuật vùng cổ xác định phẫu thuật liên quan đến xương hàm dưới, xương đòn, cơ thang, động mạch cảnh, thần kinh 10, đám rối thần kinh cánh tay và cân cổ nông. Sửa đổi kỹ thuật kinh điển: mỗi sửa đổi phẫu thuật lấy hạch dọc theo đường đã cân nhắc tiên lượng dương tính và chức năng của vùng. Sử dụng phẫu thuật triệt căn ở cổ, phẫu thuật bao gồm phẫu tích xương móng đối với các khối u của sàn miệng (một vùng nguy cơ cao) và bảo tồn thần kinh sống (chức năng ngăn chặn xệ vai và mất dạng vai ra hết cỡ).

- Sinh thiết hạch cửa: kỹ thuật sinh thiết hạch cửa được phát triển với bản đồ hạch. Cùng với kỹ thuật này, bản đồ hạch hay nhóm hạch dẫn lưu bạch huyết từ u nguyên phát và giúp cho phẫu thuật chính xác. Chất đánh dấu bao gồm chất liệu đánh dấu đồng vị phóng xạ và chất nhuộm ngấm vào đường đi của hệ bạch huyết. Các chất đánh dấu bản đồ và định khu, sử dụng đơn thuần hay kết hợp xác định dòng bạch huyết vào hạch (ví dụ: melanoma thân mình có thể di căn hạch nách, thượng đòn hay vùng bẹn). Một nghiên cứu 200 bệnh nhân ung thư

vú được sinh thiết hạch cửa nhuộm hạch và đánh dấu trên vú và da. Các tác giả tin tưởng rằng kỹ thuật tiêm trong da đơn giản hơn và dễ dàng hơn là tiêm vào vú. Tiêm chất đánh dấu trong nhóm 1 trong nhu mô hạch, và nhóm thứ 2 trong da. Kết hợp cả thuốc nhuộm xanh và đồng vị đánh dấu đạt thành công 92% ở nhóm 1 và 100% ở nhóm 2. Các tác giả kết luận rằng hệ bạch huyết trong da và nhu mô vú tương tự của hạch và một phác đồ giản đơn là tiêm vào da có thể đơn giản và tiện dụng xác định vị trí hạch cửa. Đối ung thư hắc tố: các kỹ thuật này đang được phát triển, các nhà nghiên cứu đang tìm giải pháp khả thi và sự liên quan lâm sàng của chất liệu dùng cho hạch với kỹ thuật khuếch đại enzym (PCR). Các kỹ thuật này cũng đang được nghiên cứu cho ung thư vú, để xác liên quan lâm sàng với sự xuất hiện của vi di căn nhưng đang còn tranh cãi, do vậy câu hỏi cần thiết là quan sát mức độ mô bệnh học. Phẫu thuật hạch lymphô hạn chế giá trị trong mức độ dày của u hắc tố. Trên bệnh nhân có hạch âm tính, sử dụng sinh thiết hạch cửa cần tránh các biến chứng sau mổ, gia tăng độ tin cậy bằng tiên lượng tốt hơn, và tránh tác dụng phụ có ý nghĩa do trị liệu hỗ trợ. Tuy nhiên, việc xác định hạch dương tính bằng tổ chức học bởi kỹ thuật sinh thiết hạch cửa được kỳ vọng mang lại hiệu quả, cũng như kết quả trong kết hợp phẫu thuật và trị liệu hỗ trợ với interferon α (Intron A, Roferon-A).

XẠ TRỊ BỆNH UNG THƯ

Xạ trị là phương pháp sử dụng các tia bức xạ ion hoá có năng lượng cao. Đó là các sóng điện từ (tia X, tia Gamma,...) hoặc các hạt nguyên tử (electron, neutron...) để điều trị bệnh ung thư.

Phương pháp này đã được sử dụng từ 100 năm nay song nó vẫn là một trong ba phương pháp chính trong điều trị ung thư.

Hiện nay trong điều trị tia xạ, máy Coban dần được thay thế bằng máy gia tốc năng lượng cao làm tăng hiệu quả điều trị mà ít ảnh hưởng tới tổ chức lành.

1. NGUYÊN TẮC XẠ TRỊ

- Tia bức xạ là một trong những nguyên nhân gây ung thư. Bởi vậy người ta khuyến khích chỉ dùng tia xạ để điều trị bệnh ung thư, còn đối với các bệnh khác (không phải ung thư) nên dùng các phương pháp điều trị khác (phẫu thuật, thuốc...).

- Chỉ định xạ trị cho bệnh nhân phải được cân nhắc cụ thể trong từng trường hợp. Trước khi điều trị phải có một chẩn đoán thật chính xác (loại bệnh, giai đoạn, loại tổ chức học).

- Phải xác định rõ mục đích của xạ trị: điều trị triệt căn, điều trị phối hợp hay điều trị triệu chứng.

- Điều trị phải đúng chỉ định:

- + Có loại ung thư nhạy cảm với tia xạ như ung thư vòm mũi họng, ung thư tinh hoàn loại seminoma, u lympho ác tính.

- + Có loại không nhạy cảm với tia xạ như u hắc tố, ung thư xương không có chỉ định xạ trị.

- + Chỉ định xạ trị thường chỉ định cho những ung thư còn khu trú tại vùng.

- Tôn trọng các nguyên tắc điều trị chung của bệnh ung thư bao gồm nguyên tắc phối hợp, lập kế hoạch và bổ sung kế hoạch điều trị, theo dõi sau điều trị.

- Việc tính toán liều lượng chiếu xạ phải cụ thể, tỷ mỉ, chính xác đảm bảo nguyên tắc liều tại u là tối đa, liều tại tổ chức lành là tối thiểu nhằm hạn chế tới

mức thấp nhất các ảnh hưởng không mong muốn của tia xạ. Việc tính toán liều lượng, trường chiếu phụ thuộc nhiều vào mục đích điều trị: triệt căn, hỗ trợ hay triệu chứng. Do vậy người thầy thuốc phải có một kế hoạch điều trị rõ ràng.

- Trong quá trình điều trị phải theo dõi liên tục, sát sao. Theo dõi các biến chứng sớm hoặc muộn của tia xạ như hạ bạch cầu, tổn thương tổ chức lành...

- Đảm bảo quy tắc an toàn phóng xạ cho thầy thuốc, bệnh nhân và môi trường.

2. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA TIA XẠ

2.1. Đối với tế bào

Để đưa ra các kỹ thuật, chỉ định xạ trị người ta dựa trên các giai đoạn phân chia của chu kỳ tế bào, bởi lẽ sự nhạy cảm tia phụ thuộc vào các giai đoạn trong chu kỳ phân chia của tế bào (ở giai đoạn tế bào phân chia - M, tế bào nhạy cảm với tia bức xạ nhất) và phụ thuộc vào các nhóm tế bào khác nhau (tế bào u, tế bào lành). Tác dụng của tia xạ lên tế bào theo 2 cơ chế chủ yếu: tác dụng trực tiếp (chỉ vào khoảng 20 %) còn lại chủ yếu do tác dụng gián tiếp (chiếm 80%).

- Tác dụng trực tiếp: xạ trị sẽ tác động ngay đến các chuỗi AND của tế bào, làm cho chuỗi nhiễm sắc thể này bị tổn thương. Đa số các trường hợp, tổn thương được hàn gắn và tế bào hồi phục bình thường, không để lại hậu quả. Một số trường hợp gây nên tình trạng sai lệch nhiễm sắc thể như gãy đoạn, đảo đoạn, đứt đoạn từ đó tạo ra các tế bào đột biến, làm biến đổi chức năng tế bào, dẫn tới tế bào bị tiêu diệt. Tần suất tổn thương phụ thuộc vào cường độ, liều lượng chiếu xạ và thời gian nhiễm xạ.

- Tác dụng gián tiếp: khi bức xạ tác dụng lên cơ thể chủ yếu gây ra tác động ion hoá, tạo ra các cặp ion có khả năng phá hoại cấu trúc phân tử của các tế bào, làm tế bào biến đổi hay bị huỷ diệt. Trên cơ thể con người chủ yếu là nước (trên 85% là H_2O). Khi bị chiếu xạ, H_2O phân chia thành H^+ và OH^- các cặp ion này tạo thành các cặp bức xạ thứ cấp, tiếp tục phá huỷ tế bào, sự phân chia tế bào sẽ bị chậm đi hoặc dừng lại.

Năng lượng và cường độ của tia bức xạ khi đi qua cơ thể con người hoặc cơ thể sinh vật bị giảm đi do sự hấp thụ năng lượng của các tế bào. Sự hấp thụ năng lượng này dẫn tới hiện tượng ion hoá các nguyên tử của vật chất sống và

hậu quả là tế bào sẽ bị phá huỷ. Năng lượng bức xạ càng lớn, số cặp ion do chúng tạo ra càng nhiều. Thường các hạt mang điện có năng lượng như nhau thì tạo ra các cặp ion bằng nhau xong tùy theo vận tốc của hạt nhanh hay chậm mà mật độ ion hoá nhiều hay ít.

Đối với các hạt như neutron, ngoài hiện tượng ion hoá, chúng còn gián tiếp thu được một động năng lớn, nguyên nhân của quá trình này là khi đi vào cơ thể, neutron chuyển động chậm lại và sau đó bị các hạt nhân của vật chất trong cơ thể hấp thụ. Những hạt nhân ấy trở thành những hạt nhân phóng xạ phát ra tia beta và gamma. Những tia này lại có khả năng gây ra hiện tượng ion hoá trong một thời gian nhất định.

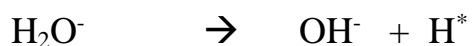
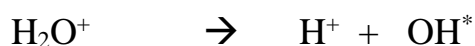
Nước là thành phần chủ yếu trong tế bào. Các phân tử nước bị ion hoá và kích thích gây ra một loạt các phản ứng khác nhau:



Electron có thể bị các phân tử nước khác hấp thụ để tạo ra ion âm của nước:



Các ion H_2O^+ và H_2O^- đều không bền và bị phân huỷ ngay sau đó:



Kết quả của phản ứng là tạo ra các gốc tự do H^* và OH^* cùng hai ion bền H^+ , OH^- ; chúng có thể kết hợp với nhau tạo thành phân tử nước hoặc xảy ra một số các phản ứng khác:



(Đây là gốc tự do peroxy được tạo ra với sự có mặt của O_2)

Các gốc tự do không có cấu hình của một phân tử bền vững, chúng chính là nguyên nhân gây nên các phản ứng mạnh và tác động trực tiếp tới các phân tử sinh học như protein, lipid, DNA, từ đó tạo nên những rối loạn về cấu trúc và hoá học ở các phân tử này. Những rối loạn đó có thể là:

- Ngăn cản sự phân chia tế bào.
- Sai sót của bộ nhiễm sắc thể (DNA).
- Tạo ra các đột biến gen.
- Làm chết tế bào.

Quá trình hấp thụ năng lượng bức xạ chỉ xảy ra trong khoảng thời gian rất ngắn (10^{-10} s) nhưng hiệu ứng sinh học lại xuất hiện muộn sau vài giây thậm chí sau nhiều năm. Điều này lý giải vì sao sau một thời gian dài bị nhiễm xạ mới xuất hiện dấu hiệu bệnh.

2.2. Đối với tổ chức

Tổ chức ung thư là một tập hợp gồm nhiều tế bào (u có kích thước $1\text{cm}^3 = 10^9$ tế bào), sự teo nhỏ tổ chức ung thư sau chiếu xạ là kết quả quá trình làm chết tế bào. Quá trình này xảy ra nhanh chóng ở tổ chức ung thư do nhạy cảm với tia xạ.

Mặt khác người ta thấy có một số yếu tố có ảnh hưởng đến mức độ nhạy cảm của tế bào và của tổ chức ung thư đối với tia xạ.

Việc cung cấp oxy tốt sẽ làm tăng độ nhạy cảm của tế bào với tia xạ. Thực tế lâm sàng cho thấy những tổ chức nào được tưới máu tốt, giàu oxy thì nhạy cảm với tia hơn là những tổ chức được tưới máu kém. Vì vậy, một số nghiên cứu đã áp dụng phương pháp điều trị cho bệnh nhân ở trong phòng có hàm lượng oxy cao áp.

Mức độ biệt hoá của tế bào ung thư cũng có vai trò to lớn quyết định sự đáp ứng của tổ chức ung thư với tia xạ. Người ta thấy rằng các tế bào càng kém biệt hoá thì càng nhạy cảm với tia xạ (u lympho ác tính, sêminome, ung thư vòm mũi họng loại không biệt hoá...) ngược lại các tổ chức mà tế bào ung thư thuộc loại biệt hoá cao thì rất trơ với tia xạ (Schwannome malin, ung thư tuyến giáp trạng).

3. CÁC TIA BỨC XẠ SỬ DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

3.1. Các loại tia phóng xạ dạng sóng điện từ

- **Tia X:** tia này được tạo ra khi các điện tử âm được gia tốc trong các máy phát tia X hoặc các máy gia tốc Betatron, gia tốc thẳng...

- **Tia Gamma:** được phát ra trong quá trình phân rã các nguyên tố phóng xạ hoặc đồng vị phóng xạ. Hiện y học thường dùng một số nguồn sau:

- + Radium (Ra) là nguyên tố phóng xạ tự nhiên, chu kỳ bán rã dài song hiện nay ít dùng vì khó bảo quản và gây hại nhiều khi sử dụng.
- + Cobal 60 (Co^{60}) và Cesium 137 (Cs^{137}) cho tia gamma có cường độ từ 1,7 MeV đến 1,33 MeV.
- + Iod 125 và Iridium 192 (Ir^{192}) là những nguồn mềm, có thể uốn nắn theo ý muốn tùy theo vị trí và thể tích u nên được sử dụng rộng rãi.

- **Tia β :** là những tia yếu thường dùng để chẩn đoán và điều trị tại chỗ một số ung thư. Nó thường được gắn vào những chất keo, chất lỏng để bơm vào vùng u hoặc vào cơ thể (dưới dạng dược chất phóng xạ). Hiện nay có 2 nguồn hay được sử dụng là Iod 131 (I^{131}) và phospho 32 (P^{32}).

3.2. Các tia phóng xạ dạng hạt

Là các tia có năng lượng cao, khả năng đâm xuyên lớn và được tạo ra bởi các máy gia tốc.

Đây chính là thành tựu của nền khoa học kỹ thuật hiện đại nên ngày càng được sử dụng nhiều ở các nước phát triển, bởi lẽ khi sử dụng rất an toàn, chính xác và dễ bảo quản, không gây nguy hại đến các môi trường và sức khỏe con người.

Tùy theo loại máy phát mà ta có được các loại tia với cường độ khác nhau.

Ví dụ:

- Chùm photon: có năng lượng 5 - 18 MeV
- Chùm electron: có năng lượng 4 - 22 MeV

4. CÁC KỸ THUẬT XẠ TRỊ

4.1. Các phương pháp chiếu xạ

4.1.1. Xạ trị ngoài

- Nguồn xạ đặt ngoài cơ thể người bệnh. Máy sẽ hướng các chùm tia một cách chính xác vào vùng thương tổn (vùng cần xạ trị) để tiêu diệt các tế bào ung thư.

- Ưu điểm:

Kỹ thuật thực hiện nhanh, gọn, ít gây khó chịu cho người bệnh.

Có thể điều trị ở diện tương đối rộng và ở nhiều vùng tổn thương khác nhau.

- Trước khi điều trị phải xác định một cách cụ thể, chính xác vị trí và thể tích vùng cần chiếu xạ. Việc tính toán liều lượng phải chính xác tỷ mỷ vừa đủ để tiêu diệt tế bào ung thư bởi lẽ các tổ chức lành, tế bào lành nằm trong vùng chiếu cũng bị tổn thương do tia.

- Các máy xạ trị ngoài:

+ Máy xạ trị Cobalt: hiện nay ở nhiều nước phát triển việc sử dụng máy cobalt đã giảm dần và không sử dụng nữa. Tuy nhiên ở một số nước đang phát triển máy Cobalt vẫn giữ vai trò quan trọng trong xạ trị bệnh ung thư. Máy Cobalt là loại thiết bị dùng nguồn phóng xạ nhân tạo Co60. Nguồn có dạng hình những đồng xu (đường kính khoảng 2 cm) xếp chồng lên nhau trong một ống hình trụ với 2 lớp vỏ bằng thép, toàn bộ nguồn được đặt trong khối chì hay uran nghèo, khối chì này có thể chuyển động hoặc cố định để đóng mở nguồn. Nguồn Co60 phát ra tia gamma với hai mức năng lượng là 1,17 MeV và 1,33 MeV, thời gian bán huỷ của nguồn là 5,27 năm, như vậy cứ sau 1 tháng cường độ của nguồn sẽ giảm 1% và sau 5 - 7 năm sử dụng, người ta phải thay nguồn khác.



Máy xạ trị Cobal 60

+ Máy gia tốc: là một loại thiết bị tăng tốc chùm hạt (điện tử, proton, alpha...) đến một giá trị năng lượng nào đó theo yêu cầu mình đã đặt ra. Trong thực tế lâm sàng, hiện nay người ta sử dụng các máy có dải năng lượng từ vài MeV đến vài chục MeV (5-40 MeV) và thường sử dụng 2 loại bức xạ: chùm Electron và chùm Photon (còn gọi là tia X). Máy gia tốc có 2 loại: máy gia tốc thẳng và máy

gia tốc vòng. Hiện nay máy gia tốc thẳng thường được sử dụng nhiều hơn vì cấu tạo máy gọn hơn.



Xạ trị ngoài bằng máy gia tốc

4.1.2. Xạ trị áp sát (Brachytherapy)

- Các nguồn xạ (như radium, Cesium, Iridium) được đặt áp sát hoặc cắm trực tiếp vào vùng thương tổn. Một số các đồng vị phóng xạ dạng lỏng như Iod 131, Phospho 32 có thể dùng bơm trực tiếp vào trong cơ thể để nhằm chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư.

- Ưu điểm: phương pháp này giúp nâng liều tại chỗ lên cao trong khi các tổ chức lành xung quanh ít bị ảnh hưởng hơn là chiếu xạ từ ngoài vào do sự giảm liều nhanh xung quanh nguồn.

- Nhược điểm: khi thực hiện phải có sự chuẩn bị cụ thể cả thầy thuốc và bệnh nhân. Phương pháp này chỉ áp dụng được đối với một số u ở một số vị trí nhất định (da, hốc tự nhiên) và chỉ thực hiện được khi bệnh còn ở giai đoạn tương đối sớm, với những trường hợp tổn thương đã lan rộng thì xạ trị áp sát không điều trị được (do cường độ tia giảm nhanh ở vùng xung quanh).

- Một số kỹ thuật xạ áp sát:

+ Tắm áp bề mặt: các kim hoặc tuýp Radium gắn vào các tấm áp bề mặt rồi đặt vào vùng tổn thương. Hiện còn dùng tấm áp phốt pho 32 (P^{32}).

+ Xạ trị trong các khoang, hốc, khe kẽ, trong mô bằng các máy xạ trị nạp nguồn sau (Afterloading) suất liều thấp hoặc cao, nguồn xạ được đưa vào các khuôn (applicator) sau khi đã đặt hoặc cắm ổn định, chính xác vào vùng tổn

thương (kiểm tra qua phim xquang). Kỹ thuật này đang được sử dụng ngày càng rộng rãi hơn, nó cho phép nâng liều cao vào một vùng nhất định mà không gây ảnh hưởng nhiều đến các tổ chức liền kề.

4.1.3. Một số kỹ thuật mới: xạ phẫu định vị (Stereotactic radiosurgery - SRS) và xạ trị định vị (stereotactic radiotherapy - SRT) với nguồn xạ Cobal 60 (the leksell gamma knife).

- SRS: sử dụng tia xạ với một liều cao, như một “lưỡi dao” mổ loại bỏ tổn thương. Điều trị các tổn thương nhỏ trong não, dị tật động-tĩnh mạch, u dây thần kinh thính giác, điều trị động kinh, Parkinson...

- SRT: dùng nhiều liều thấp, cho các u lớn nguyên phát, thứ phát trong não.

- Tại một số nước phát triển như Mỹ, Nhật Bản đã chế tạo các máy xạ trị bằng các ion nặng (Proton, Neutron), máy đã cho phép điều trị được một số các ung thư có độ biệt hoá cao trong khi các máy xạ trị khác điều trị không mang lại kết quả rõ rệt.

- Kỹ thuật xạ trị với ống chuẩn trực nhiều lá và xạ trị theo thể tích khối u (kỹ thuật điều biến liều IMRT) đã được nhiều nước áp dụng và đã hạn chế tới mức thấp nhất các tác dụng phụ do tia bức xạ mang lại.

4.2. Đơn vị đo lường và liều lượng

Có 2 loại đơn vị theo phân loại quốc tế.

- + *Liều xuất:* là một lượng tia xạ đã được xuất sau khi tia ra khỏi nguồn xạ.

Đơn vị được tính bằng ronghen (R = Roentgen).

- + *Liều hấp thụ:* đây có thể coi là liều xạ sinh học. Nó đo được tại một vị trí, một tổ chức nào đó trong cơ thể ở vùng chiếu xạ. Đơn vị tính là Rad (Radioactive Absorber Dose) ngày nay người ta thường dùng đơn vị mới là Gray (1 Gray = 100 Rad = 100 centigray).

Có sự khác nhau giữa 2 loại đơn vị đo liều trên bởi lẽ khi vào cơ thể, tia xạ sẽ bị giảm dần liều do có sự tương tác giữa các tổ chức với tia xạ. Bởi vậy khi tính toán liều lượng người ta phải xác định rõ vị trí, thể tích, và độ sâu của khối u để từ đó mới tính được liều xuất cần chiếu bao nhiêu để đạt được liều tại khối u như dự kiến.

Với sự trợ giúp của máy chụp cắt lớp vi tính, máy tính điện tử, máy mô phỏng... Hiện người ta đã vẽ được các bản đồ đường đồng liều. Do vậy người thầy thuốc xạ trị có khả năng điều trị được một cách chính xác các khối u ở nhiều vị trí hóc hiểm trong cơ thể.

4.3. Liều lượng chiếu xạ

Liều lượng chiếu xạ hoàn toàn phụ thuộc vào loại bệnh, loại tổ chức học, giai đoạn bệnh. Song bên cạnh đó chúng ta còn phải chú ý đến sự tái tạo của tế bào cũng như sự phân bố của chúng. Vì vậy chỉ định liều lượng chiếu xạ hoàn toàn phụ thuộc vào từng bệnh nhân cụ thể.

Nhìn chung người ta thấy rằng, nếu liều xạ ở mức dưới 40 Gy thì tia ít có tác dụng, nếu liều đạt trên 80 Gy thì dễ gây ra các biến chứng cho người bệnh. Bởi vậy liều lượng trung bình đủ diệt tế bào ung thư là khoảng 55 Gy đến 65 Gy.

Vì phụ thuộc vào tác dụng không mong muốn của tia xạ, cũng như sự tái tạo của tế bào, đồng thời để tăng hiệu quả của tia và hạn chế tới mức thấp nhất sự tổn thương của tế bào lành, theo quy định quốc tế người ta tia 200 centigray (cGy) trong một ngày và 1000 cGy trong một tuần. Như vậy toàn bộ tổng liều xạ để đạt sự thoái lui của bệnh sẽ được tia trải ra trong khoảng 6 - 8 tuần. Vấn đề này còn phụ thuộc vào loại tia xạ sử dụng, kinh nghiệm điều trị của từng nước và từng thầy thuốc.

Hiện nay, người ta đã sử dụng máy tính điện tử kết hợp các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh hiện đại để tính liều theo thể tích không gian 3-4 chiều, nhờ vậy liều lượng chiếu xạ cho bệnh nhân đã đảm bảo và có độ chính xác cao.

5. CÁC CHỈ ĐỊNH XẠ TRỊ

Trong điều trị ung thư, đây là phương pháp điều trị có chỉ định tương đối rộng, có hiệu quả và nhằm nhiều mục đích khác nhau.

5.1. Điều trị triệt căn

Để đạt được mục đích này, khi chiếu xạ phải đảm bảo 2 yêu cầu sau:

- Vùng chiếu phải bao trùm toàn bộ khối u và những nơi mà tế bào ung thư có khả năng xâm lấn tới.

- Tia toàn bộ hệ thống hạch khu vực. Đó là những hạch bạch huyết có nguy cơ cao bị di căn ung thư.

Do vậy người thầy thuốc xạ trị cần phải lập ra cho được phương án, chiến thuật và kỹ thuật thì mới có thể điều trị triệt để cho người bệnh. Điều trị triệt để có thể là:

- *Điều trị đơn độc*: ví dụ ung thư vòm mũi họng giai đoạn I, II.

- *Điều trị phối hợp với phẫu thuật*: cách phối hợp tùy theo loại bệnh và giai đoạn bệnh. Tia có thể thực hiện trước hoặc sau phẫu thuật, cũng có thể phối hợp xen kẽ. Một điểm đặc biệt quan trọng là xạ trị đã góp phần làm cho nhiều bệnh nhân ung thư từ chỗ không phẫu thuật được trở thành phẫu thuật được. Ví dụ ung thư trực tràng, ung thư cổ tử cung... ở giai đoạn muộn, sau xạ trị u thu nhỏ lại sẽ có khả năng phẫu thuật triệt căn, do vậy tăng hiệu quả điều trị lên rất nhiều.

- *Xạ trị phối hợp với hoá chất*: sự phối hợp xạ trị và hoá chất nhiều khi đem lại kết quả tốt hơn là điều trị đơn độc một phương pháp đối với một số loại ung thư. Xạ trị trực tiếp vào khối u nguyên phát sẽ làm giảm thể tích của một khối u quá lớn, vì vậy sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho hoá chất tiêu diệt tế bào ung thư còn lại. Ngược lại, một số loại hoá chất sẽ làm tăng sức chịu đựng của tế bào lành đối với tia xạ (như cyclophosphamide, cytosine arabinoside...) do vậy có thể nâng liều xạ lên cao để điều trị triệt để khối ung thư. Bên cạnh đó, hoá chất sẽ tiêu diệt tất cả các tế bào ung thư đã di căn xa mà tia không với tới được.

5.2. Xạ trị triệu chứng

Áp dụng với những trường hợp bệnh ở giai đoạn muộn, không thể điều trị triệt căn được. Ở Việt Nam, tỷ lệ bệnh nhân đến bệnh viện ở giai đoạn muộn còn cao. Theo ước tính của bệnh viện K thì có khoảng 70 - 80% bệnh nhân đến viện ở giai đoạn muộn, bệnh đã lan rộng và có biến chứng. Vì vậy xạ trị tạm thời thường được chỉ định, xong tùy từng trường hợp cụ thể mà việc điều trị nhằm các mục đích khác nhau.

Xạ trị nhằm giảm và chống lại các biến chứng của ung thư như điều trị chống đau, chống chèn ép - bí tắc, chống chảy máu.

Ví dụ:

- Khối u trung thất gây chèn ép trung thất.
- Hạch lớn chèn ép đường tuần hoàn máu và bạch huyết
- Di căn vào xương của các ung thư gây đau đớn dữ dội.
- Chèn máu trong ung thư cổ tử cung giai đoạn muộn.

Xạ trị để đề phòng các biến chứng ung thư có thể xảy ra, làm chậm tốc độ phát triển của bệnh, cải thiện chất lượng đời sống cho bệnh nhân. Từ đó phần nào kéo dài thêm đời sống và làm cho họ sống thoải mái hơn trong những ngày còn lại.

6. CÁC PHẢN ỨNG VÀ BIẾN CHỨNG DO TIA BỨC XẠ GÂY RA

Xạ trị gây nên nhiều ảnh hưởng tới sức khỏe con người, vì vậy khi điều trị có thể gặp một số tác dụng không mong muốn của tia xạ như sau:

6.1. Các phản ứng sớm

- Vài ngày sau khi xạ trị người bệnh sẽ có hiện tượng mệt mỏi chán ăn, đôi khi thấy choáng váng ngầy ngất, buồn nôn. Các hiện tượng này sẽ mất dần do cơ thể thích nghi với tia xạ. Do vậy, trong thời gian đầu mới xạ trị phải yêu cầu người bệnh nghỉ ngơi và bồi dưỡng tốt.

- Phản ứng da và niêm mạc tùy thuộc vào liều xạ: thời kỳ đầu có hiện tượng viêm đỏ. Liều tăng lên, da sẽ khô và bong, niêm mạc viêm loét. Vì vậy đòi hỏi người bệnh phải giữ vệ sinh tốt da và niêm mạc, không được làm tổn thương da vì sẽ rất khó liền sẹo. Người ta cũng có thể làm tăng sức chịu đựng của da bằng cách thoa nhẹ một lớp kem dưỡng da và làm mềm da.

- Tiêu chảy: hiện tượng này thường xảy ra khi tia vào vùng bụng và vùng chậu vùng gây viêm niêm mạc ruột. Bởi vậy có thể cho bệnh nhân dùng một đợt kháng sinh nhẹ và thuốc làm săn niêm mạc ruột.

- Các phản ứng viêm đường tiết niệu sinh dục xảy ra khi chiếu xạ vào vùng chậu. Điều trị bằng cách dùng kháng sinh hoạt phổ rộng với uống nước nhiều và giữ vệ sinh sinh dục tốt. Dặn bệnh nhân cần đi tiểu trước khi vào máy xạ trị.

- Hệ thống máu và cơ quan tạo máu: sau khi tia, công thức máu của bệnh nhân thường bị thay đổi, sớm nhất là các dòng bạch cầu bị giảm, kể đến là tiểu cầu và hồng cầu. Khi số lượng bạch cầu và hồng cầu giảm nặng cần phải ngừng tia, nâng cao thể trạng và dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu và hồng cầu.

- Các cơ quan tạo máu rất dễ bị tổn thương do đó khi chiếu xạ cần phải che chắn và bảo vệ (lách, tủy sống và tủy xương...).

6.2. Các phản ứng và biến chứng muộn

- Về lâu dài: các tổ chức phân mềm vùng chiếu xạ sẽ bị xơ hoá và teo nhỏ các tổ chức đó kể cả các tuyến.

- Chiếu xạ liều cao gây tổn thương hệ thống mạch máu, điều đó ảnh hưởng lớn đến cuộc phẫu thuật nếu cần phải áp dụng xạ trị. Liều xạ quá cao gây hoại tử các tổ chức.

- Một số cơ quan trong cơ thể khi bị chiếu xạ khó hồi phục và ảnh hưởng tới các chức năng của chúng như mắt, thanh quản, tủy sống, buồng trứng, và tinh hoàn, do vậy cần được chú ý bảo vệ.

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA BỆNH UNG THƯ

Hiện nay, khoảng 1/3 số bệnh nhân ung thư khi được khám phát hiện, bệnh còn ở giai đoạn tại chỗ, chưa có di căn xa, nên có thể chỉ cần điều trị bằng các phương pháp tại chỗ - tại vùng như phẫu thuật hay tia xạ. Nhưng khoảng 2/3 số bệnh nhân ung thư khi phát hiện được đã ở giai đoạn muộn, đã có di căn xa hay khả nghi đã có di căn tiềm tàng (gọi là vi di căn) mà trên lâm sàng chưa thấy được, những trường hợp này cần có những phương pháp điều trị toàn thân (điều trị nội khoa), đó là: điều trị hoá chất (Chemotherapy), điều trị nội tiết (Hormonotherapy) và điều trị miễn dịch (Immunotherapy), điều trị đích (Targeted therapy).

Lịch sử của phương pháp điều trị nội khoa bệnh ung thư đã có từ lâu, được ghi lại trong y văn từ thời cổ Hy Lạp và Ai Cập bằng việc sử dụng các muối Arsen điều trị các bệnh máu ác tính. Năm 1895, Beatson đã mô tả việc cắt bỏ tuyến nội tiết (buồng trứng) làm thoái lui một số ung thư vú ở phụ nữ. Phương pháp điều trị toàn thân được phát triển từ năm 1940 và đến nay đã trở thành một phương pháp được áp dụng rộng rãi trong điều trị ung thư. Quan niệm về điều trị hoá chất cũng thay đổi từ điều trị các giai đoạn muộn sang xu hướng điều trị phòng ngừa hay hỗ trợ. Nhờ đó trong vòng 2 thập kỷ qua, điều trị hoá chất kết hợp với phẫu thuật, xạ trị đã cải thiện và điều trị khỏi nhiều loại bệnh ung thư.

1. ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BỆNH UNG THƯ

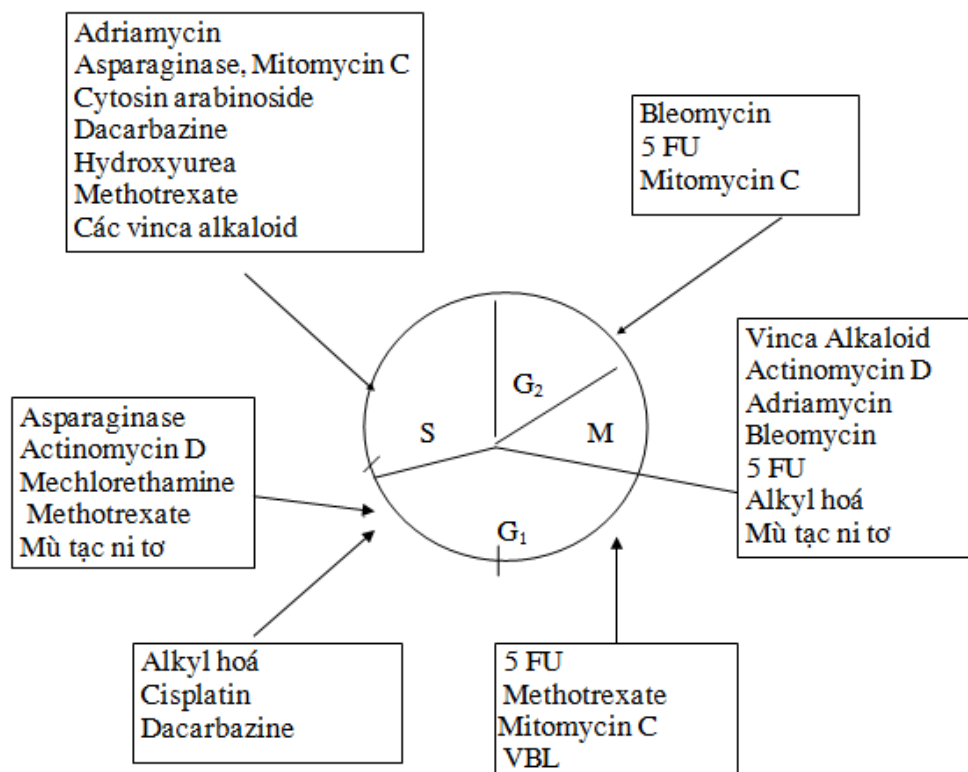
Điều trị hoá chất là phương pháp sử dụng các thuốc gây độc tế bào nhằm tiêu diệt các tế bào ác tính trong cơ thể người bệnh ung thư.

Bên cạnh các phương pháp điều trị tại chỗ, tại vùng như phẫu thuật và xạ trị, điều trị toàn thân trong đó có hoá trị liệu đã trở thành một vũ khí quan trọng. Hoá trị liệu ngày càng phát triển và có hiệu quả nhờ những nỗ lực không ngừng trong việc tìm kiếm, phát minh những thuốc mới với những cơ chế mới với tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư mạnh mẽ hơn trong khi độc tính với cơ thể được giảm thiểu.

1.1. Phân loại các nhóm thuốc hóa chất

Các tác nhân hóa học có thể tác động lên các pha của chu kỳ tế bào (ngừng chu kỳ tế bào) hay gây độc tế bào (thúc đẩy các tế bào ung thư chết theo chương trình).

Phân loại các hóa chất theo cơ chế tác dụng



Các thuốc hóa chất tác động chủ yếu vào ADN và thoi vô sắc.

Một số loại thuốc hóa chất chỉ tác dụng khi tế bào đang ở trong giai đoạn nào đó trong quá trình phân bào.

Các thuốc hóa chất không chỉ tác dụng chọn lọc trên các tế bào ung thư mà còn ảnh hưởng đến các tế bào lành, gây ra các độc tính của hóa chất.

Nhóm hóa chất	Cơ chế tác dụng	Chỉ định
Alkyl hóa - Mù tạc nitơ: Chlorambucil, Cyclophosphamide, Melphalan, Ifosfamide - Aziridines: Mitomycin C, Thiotepa - Nitrosourea: Carmustine, Fotemustine, Lomustine, Estramustine - Khác: Temozolomide, Dacarbazine	Gắn nhóm alkyl vào các phân tử ADN ức chế quá trình sao chép hoặc sai sót trong quá trình sao mã, gây đột biến hoặc làm chết tế bào.	Bệnh máu ác tính, ung thư vú, sarcoma, ung thư bàng quang và ung thư tinh hoàn

Muối kim loại Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin	Giống nhóm Alkyl hóa	Ung thư phổi, bàng quang, tinh hoàn, sarcoma, buồng trứng, cổ tử cung Đại tràng (oxaliplatin)
Các chất ức chế men topoisomerase -TopoisomeraseI: Irinotecan, Topotecan, Camptothecin -TopoisomeraseII: Intercalants (Anthracyclines: Doxorubicin, Epirubicin) và Espipodophyllotoxines (Etoposide)	Ức chế Topoisomerase enzym có vai trò ổn định cấu trúc ADN trong quá trình sao chép và phiên mã, dẫn đến đứt gãy ADN	Ung thư đại trực tràng (Irinotecan, Camptothecin) Ung thư cổ tử cung, ung thư phổi tế bào nhỏ (Topotecan) Ung thư vú, sarcoma, lymphoma, ung thư bàng quang (Anthracyclines)
Nhóm chống chuyển hóa: -Kháng acid folic: Methotrexat, Raltrexed và Pemetrexed -Chất tương tự purin: 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Cladirin, Fludarabin, Pentostatin -Chất tương tự pyrimidin: Cytarabine, Gemcitabine, 5 Fluorouracil, Capecitabine, Tegafur	Ức chế tổng hợp acid nucleic	Ung thư vú, đại trực tràng, tụy, Leucemia Ung thư phổi
Nhóm tác động vào thoi vô sắc Nhóm Taxane Paclitaxel và Docetaxel Alcaloid dừa cạn Vincristin, Vinblastin, Vindesin, Vinorelbin	Gây rối loạn hoạt động ống vi thể (thoi vô sắc, trung thể) dẫn đến ức chế phân bào Gây phá vỡ cấu trúc ống vi thể, dẫn đến ức chế phân bào	Ung thư vú, phổi, buồng trứng Ung thư vú, ung thư bàng quang, ung thư tinh hoàn
Nhóm kháng sinh kháng ung thư Bleomycin, D-Actinomycin	Gây đứt gãy phân tử ADN	Ung thư tinh hoàn, ung thư tế bào mầm

1.2. Hiệu quả của hóa chất

Thuốc hóa chất có tác dụng chống lại hầu hết các loại ung thư. Mức độ nhạy cảm với điều trị hóa chất thay đổi theo mỗi bệnh ung thư, thể mô bệnh học của mỗi bệnh ung thư hay từng loại hóa chất khác nhau.

Nhạy cảm hóa chất	Loại ung thư
Rất nhạy cảm, hóa chất có khả năng chữa khỏi	Ung thư tế bào mầm, ung thư nguyên bào nuôi, bệnh bạch cầu cấp, lymphoma biệt hóa cao, u lympho Hodgkin, u nguyên bào thận, u nguyên bào thần kinh
Nhạy cảm hóa chất nhưng hóa chất không điều trị khỏi	Ung thư biểu mô tuyến vú, buồng trứng Ung thư đại trực tràng Ung thư phổi tế bào nhỏ Ung thư tiền liệt tuyến
Ít nhạy cảm hơn	Ung thư dạ dày Ung thư phổi không tế bào nhỏ Ung thư biểu bì nhày tai mũi họng Ung thư bàng quang
Kháng hóa chất	Ung thư tụy Ung thư thận U hắc tố

1.3. Các nguyên tắc điều trị hóa chất

- Theo nguyên tắc chung của điều trị bệnh ung thư:
 - o Chỉ điều trị khi có chẩn đoán xác định là ung thư
 - o Nguyên tắc phối hợp
 - o Xác định rõ mục đích điều trị
 - o Lập kế hoạch điều trị
 - o Bổ sung kế hoạch điều trị
 - o Theo dõi sau điều trị
- Lựa chọn thuốc thích hợp theo bệnh ung thư, loại tế bào ung thư.

- Phải nắm vững cơ chế dược động học, liều lượng, cách dùng và tác dụng phụ của thuốc.
- Liều và liệu trình điều trị theo nguyên lý liều cao ngắt quãng, liều được dùng theo phác đồ, không tùy tiện hạ thấp liều hay hoãn điều trị so với thời gian quy định, trừ trường hợp thể trạng bệnh nhân không cho phép hoặc độc tính nặng.
- Phối hợp các thuốc hóa chất: phối hợp các thuốc có cơ chế tác dụng khác nhau, liều mỗi hóa chất khi phối hợp nên thấp hơn liều khi dùng đơn độc.
- Đánh giá toàn trạng bệnh nhân trước điều trị: thể trạng chung, chức năng gan, thận ... và các bệnh phối hợp.
- Thông báo cho bệnh nhân và gia đình những thông tin cần thiết về hiệu quả, độc tính, tác dụng không mong muốn của hóa chất.
- Theo dõi, xử lý và dự phòng các độc tính, biến chứng và tác dụng không mong muốn của điều trị hóa chất.

1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT

1.4.1. Điều trị hóa chất triệt căn:

Hóa trị được áp dụng đơn thuần, có hiệu quả trong một số bệnh ung thư hệ tạo huyết:

- Bệnh bạch cầu
- U lympho ác tính không Hodgkin
- Bệnh Hodgkin

1.4.2. Điều trị bổ trợ:

Hóa trị được thực hiện sau điều trị triệt căn bằng các phương pháp điều trị tại chỗ, tại vùng (phẫu thuật, xạ trị), nhằm mục đích tiêu diệt các tế bào ung thư còn sót lại, những tổn thương vi di căn không phát hiện được để ngăn ngừa tái phát sau điều trị, kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

Một số bệnh áp dụng hóa trị bổ trợ: ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng.

1.4.3. Điều trị bổ trợ trước:

Điều trị hóa chất được thực hiện trước các phương pháp điều trị tại chỗ, tại vùng như phẫu thuật hay xạ trị, nhằm ba mục đích chính:

- Thu nhỏ kích thước khối u nguyên phát, hạ giai đoạn bệnh tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật hoặc xạ trị.
- Đánh giá mức độ nhạy cảm của tế bào ung thư với hóa trị, giúp lựa chọn phác đồ điều trị bổ trợ sau phẫu thuật hoặc xạ trị.
- Tiêu diệt tổn thương vi di căn đã xuất hiện.

Một số bệnh áp dụng hóa trị bổ trợ trước: ung thư vú, ung thư khoang miệng, ung thư dạ dày...

1.4.4. Điều trị bệnh ung thư giai đoạn di căn, lan tràn:

Với giai đoạn này, hóa trị nhằm giảm nhẹ các triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và thời gian sống thêm của bệnh nhân. Phương pháp này được chỉ định cho hầu hết các loại ung thư.

1.4.5. Các phương pháp điều trị hóa chất khác

- Hóa chất trong gan (TACE): sử dụng catheter qua đường động mạch, tiếp cận nhánh động mạch cấp máu cho khối u để đưa một liều cao hóa chất vào khối u.
- Hóa trị trong tủy sống: phương pháp này để điều trị một số bệnh ung thư hệ thống tạo huyết và ung thư biểu mô có thâm nhiễm màng não.
- Hóa chất trong ổ bụng: phương pháp này ít được áp dụng, tuy nhiên đôi khi được chỉ định trong ung thư buồng trứng và ung thư phúc mạc thể nhầy.
- Hóa chất nội bàng quang: áp dụng cho những ung thư bàng quang nông, sau phẫu thuật cắt u nội soi.

1.5. Độc tính và biến chứng của hóa trị và cách xử lý

* Các độc tính cấp tính

Độc tính	Loại hóa chất	Thời gian	Điều trị
Trên hệ thống tạo huyết Hạ bạch cầu Hạ tiểu cầu	Hầu hết toàn bộ các tác nhân gây độc tế bào: Nhóm alkyl hóa, các taxane, nhóm ức chế men topoisomerase (+++) bleomycin, vincristin	<i>Hạ bạch cầu:</i> 10-15 ngày sau điều trị hóa chất (nói chung, <5 ngày với khối u đặc, thời gian dài hơn với bệnh máu ác tính) Nguy cơ nhiễm trùng (+++) <i>Hạ tiểu cầu:</i> rất nhanh trong 10 ngày <i>Thiếu máu:</i> tiến triển trong nhiều tuần	<i>Hạ bạch cầu:</i> dự phòng bằng thuốc tăng bạch cầu. <i>Hạ tiểu cầu:</i> truyền máu nếu có xuất huyết hoặc tiểu cầu < 20.000 G/l <i>Thiếu máu:</i> truyền máu hoặc sử dụng erythropoietin
Buồn nôn/Nôn	Cisplatin, desticene, cyclophosphamide (++) bleomycin và vincristin	Xảy ra sớm trong 24h đầu và muộn sau 24h	Sử dụng Corticoid, chất đồng vận 5HT3, kháng thụ thể NK1 của chất P (chất dẫn truyền thần kinh), kháng dopaminergic
Rụng tóc	Các taxan, anthracyclin, irinotecan	Thường xuất hiện sau điều trị 2-3 tuần, một phần hoặc toàn bộ, có thể hồi phục	Đội mũ lạnh
Viêm niêm mạc miệng	Các tác nhân làm hạ bạch cầu trung tính		Dự phòng bằng các biện pháp giữ ẩm và vệ sinh miệng hàng ngày
Tiêu chảy	5-FU, Irinotecan	Xảy ra sớm (hội chứng cường phó giao cảm liên quan với irinotecan) hoặc muộn hơn	Giảm tiết hoặc ngăn chặn tiết dịch ruột
Rát bong tại chỗ/ Hoại tử da	Hầu hết các loại hóa chất, đặc biệt nhóm Anthracycline, Etoposide	Do thoát mạch	Ngừng truyền, chườm mát tại chỗ, corticoid
Độc tính tim cấp	5-FU Anthracyclin	Bệnh mạch vành cấp Rối loạn nhịp tim	Đánh giá chức năng tim mạch trước mỗi lần điều trị, ngừng sử dụng thuốc khi có độc tính
Độc tính thần kinh	Một số muối platin (trừ carboplatin) và nhóm Taxane	Viêm đa dây thần kinh ưu thế ở các nhánh cảm giác như là: dị cảm, rối loạn cảm giác nông và sâu, giảm phản xạ gân xương. Dị cảm cấp tính bởi thời tiết lạnh. Ủ tại và giảm tri giác, nhận thức.	
Hoại tử ống thận cấp	Cisplatin và methotrexat		Dự phòng bằng cách truyền nhiều dịch khi điều trị
Dị ứng	Carboplatin, paclitaxel và oxaliplatin		Dự phòng bằng corticoid, kháng H2. Ngừng truyền khi có dị ứng thuốc.
Hội chứng bàn tay - chân	5-FU, Capecitabine, Cytarabine	Ban đỏ, bong tróc lòng bàn tay, bàn chân	Giữ ẩm, chườm mát, dùng các kem bôi ngoài da hỗ trợ

* Các độc tính muộn

Độc tính và biến chứng		Loại hóa chất
Hệ thống tạo huyết	Leucemia cấp thứ phát	Nhóm alkyl hóa (sau 5-10 năm), etoposide và anthracyclin (sau 2 năm)
Thận	Suy thận mạn	Cisplatin và ifosfamide
Tim mạch	Suy tim	Adriamycin (liều tích lũy, không quá 550mg/m ² , 900 mg/m ² với epirubicin)
Thần kinh	Viêm đa dây thần kinh cảm giác, vận động	Muối platin, alkaloid dừa cạn và các Taxanes
Thính giác	Giảm thính lực	Cisplatin
Phổi	Xơ phổi	Bleomycin
Nội tiết	Giảm khả năng sinh sản	Nhóm alkyl hóa, procarbazin, nitroso-urea và chống chuyển hóa Phụ thuộc vào liều dùng, thời gian dùng và tuổi của bệnh nhân.

2. Điều trị nội tiết bệnh ung thư

Điều trị ung thư bằng nội tiết đã được áp dụng từ lâu, gần 2/3 ung thư tiền liệt tuyến di căn, 1/3 ung thư vú di căn điều trị nội tiết có tác dụng làm bệnh thoái lui và kéo dài thời gian sống thêm của bệnh nhân. Một số bệnh ung thư khác cũng đáp ứng với điều trị nội tiết, như ung thư nội mạc tử cung, ung thư giáp trạng.

Một số ung thư không liên quan đến nội tiết cũng có kết quả tốt khi sử dụng corticosteroid (như bệnh bạch cầu và u lympho không Hodgkin), đồng thời cũng làm giảm những hội chứng cận ung thư như tăng canxi máu, sốt...

2.1. Cơ chế tác dụng

Có nhiều cơ chế khác nhau khi điều trị bằng phương pháp nội tiết như ngăn chặn sản xuất Estrogen bằng phẫu thuật cắt buồng trứng, xạ trị hoặc bằng thuốc hóa chất, thuốc ức chế men Aromatase... Ức chế gắn Estrogen vào thụ thể bằng các thuốc kháng estrogen (Tamoxifen). Hoặc cơ chế ngăn chặn sản xuất Androgen bằng phẫu thuật cắt tinh hoàn hoặc hóa chất hoặc các thuốc đồng vận LH-RH (Goserelin, Leuprorelin...), hoặc cơ chế ngăn chặn gắn Androgen lên các thụ thể của nó (các thuốc kháng Androgen: bicalutamide, nilutamide...).

2.2. Chỉ định điều trị

Cách thức điều trị				
Bệnh ung thư	Phương pháp cắt bỏ	Các hormon	Thuốc kháng nội tiết	Các thuốc khác
Tuyến tiền liệt	Cắt bỏ tinh hoàn bằng phẫu thuật	Testosteron	Kháng Androgen	Kháng LH RH
Vú	Cắt bỏ buồng trứng bằng phẫu thuật hoặc xạ trị	Estrogen Progesteron	Kháng thụ thể Estrogen (TAM) Điều hòa thụ thể Estrogen (Fulvestrant)	Kháng LH RH Thuốc ức chế men aromatase
Nội mạc tử cung		Progesteron		
Tuyến giáp		Hormon tuyến giáp		

3. Điều trị đích

Cùng với việc phát hiện ra ngày càng nhiều các gen gây ung thư, các liệu pháp gen và các kháng thể đơn dòng ngày càng được áp dụng rộng rãi. Kháng thể đơn dòng là các kháng thể gắn với các kháng nguyên đặc hiệu trên bề mặt tế bào u có thể phá hủy tế bào u qua một số cơ chế khác nhau. Mỗi loại kháng thể đơn dòng có những cơ chế tác dụng riêng trong việc tiêu diệt tế bào ung thư hoặc ngăn chặn sự phân bào của các tế bào này. Thêm vào đó một số kháng thể đơn dòng có thể được sử dụng như phương tiện vận chuyển các đồng vị phóng xạ, hóa chất, các cytokin để tiêu diệt tế bào u; làm tăng phân phối thuốc đến khối u trong khi giảm tiếp xúc toàn thân. Có nhiều kháng thể đơn dòng đã được ứng dụng trong điều trị bệnh ung thư:

3.1. Các kháng thể đơn dòng

Các loại kháng thể đơn dòng chính trong điều trị ung thư

Thuốc	Đích tác dụng và chỉ định
Cetuximab (<i>Erbitux</i>) Panitumumab (<i>Vectibix</i>)	Kháng thể chống thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR) Chỉ định: ung thư đại trực tràng di căn, ung thư đầu mặt cổ.
Bevacizumab (<i>Avastin</i>)	Kháng thể chống yếu tố phát triển nội mạc mạch máu (VEGF) Chỉ định: ung thư đại trực tràng và ung thư phổi di căn.
Trastuzumab (<i>Herceptin</i>)	Kháng thể kháng thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (Her-2) Chỉ định: điều trị hỗ trợ ung thư vú hoặc ung thư vú di căn có biểu lộ thụ thể Her-2 trên hóa mô miễn dịch hoặc có khuếch đại gen trên FISH.
Rituximab (<i>Mabthera</i>)	Kháng thể chống kháng nguyên CD-20 Chỉ định: u lympho không Hodgkin tế bào B (CD20 +)
Alemtuzumab (<i>Mabcampath</i>)	Kháng thể chống kháng nguyên CD-56 Chỉ định: bệnh bạch cầu lympho mạn

3.2. Các chất ức chế tyrosin kinase

Các chất ức chế tyrosin kinase

Thuốc	Đích tác dụng và chỉ định
Erlotinib (<i>Tarceva</i>) Gefitinib (<i>Iressa</i>)	Kháng EGFR Ung thư phổi loại biểu mô tuyến có đột biến EGFR.
Sorafenib (<i>Nexavar</i>), Sunitinib (<i>Sutent</i>)	Kháng thụ thể VEGF Ung thư gan, thận
Imatinib (<i>Glivec</i>)	Kháng cKit, kháng BCR-ABL Bệnh bạch cầu kinh dòng tủy và khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST)

4. Các tác nhân điều hòa đáp ứng sinh học

- Các Interferon (INF)

Có 3 loại Interferon chủ yếu là INF α , β và gama, trong đó INF α được sử dụng rộng rãi nhất và có hoạt tính rõ rệt trong bệnh bạch cầu tế bào tóc, bạch cầu mãn tính thể tủy, bệnh đa u tủy và một số u lympho ác tính không Hodgkin;

ngoài ra cũng có tác dụng giới hạn trong một số ung thư thận, ung thư hắc tố, sarcom Kaposi và một số ung thư biểu mô khác.

- Các Interleukin (IL)

Là sản phẩm của các lympho bào hoạt hoá và đóng vai trò trung tâm trong sự điều hoà các tế bào miễn dịch.

Trong nhóm này cần chú ý đến Interleukin 2 (IL2), IL2 là một lymphokin, sản phẩm của các tế bào T được hoạt hóa, có khả năng gắn với các thụ thể bề mặt tế bào đặc hiệu nằm trên các tế bào lympho. Ngoài ra IL2 còn có khả năng hoạt hóa các tế bào diệt tự nhiên. IL2 đã được sử dụng vào điều trị ung thư có hiệu quả trong một số ung thư biểu mô tế bào thận và ung thư hắc tố.

Interleukin-1(IL-1), Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-7 (IL-7) và Interleukin-12 (IL-12): cũng đang được nghiên cứu trong điều trị và hỗ trợ cho các phương pháp điều trị ung thư.

ĐIỀU TRỊ ĐAU DO UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

Đau là triệu chứng phổ biến của bệnh ung thư, người bệnh có thể chết vì suy kiệt, đau. Hiện nay đã có nhiều biện pháp giảm đau, có thể kiểm soát được trên 90% đau đớn do ung thư. Tuy nhiên, khi khảo sát tại Mỹ mới chỉ có 40% đau đớn do ung thư được điều trị đúng mức. Ở những nước đang phát triển và ở nước ta việc điều trị giảm đau mới chỉ là bước đầu, chưa được quan tâm đúng mức.

Một số khối u gây đau nhức rất sớm như u thần kinh, ung thư xương, u não.

Đa số bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối bị đau đớn, 60-80% bị đau nặng.

Nhiều bệnh nhân ung thư bày tỏ cảm giác không sợ chết bằng sự dằn vặt của đau đớn.

Đau do ung thư là đau mãn tính, dai dẳng, có khi kéo dài vài tháng đến vài năm nếu như không có biện pháp kiểm chế.

2. CƠ CHẾ ĐAU DO UNG THƯ

Đau xuất hiện khi ung thư xâm lấn vào xương, thần kinh, phần mềm, tạng, đặc biệt trong ung thư vú, tiền liệt tuyến, phổi, thận, hắc tố.

Khi có loét u, viêm xung quanh u đau tăng lên. Đôi khi đau do các biện pháp điều trị ung thư như: đau sau mổ lồng ngực, đau do viêm cơ bị xạ trị, đau do viêm các rễ thần kinh trong điều trị hoá chất.

Đau của các tạng có thể do khối u chèn ép hoặc bít tắc, thường hay gặp ở các tạng rỗng như tắc ruột, niệu quản.

Đau tạng có thể đỡ khi dùng các thuốc chống đau thông thường. Trong trường hợp không đỡ phải điều trị chống chèn ép, bít tắc bằng phẫu thuật, xạ trị.

Đau nguồn gốc thần kinh gọi là đau loạn cảm hay lạc đường dẫn truyền vào do chấn thương các thần kinh ngoại vi. Loại đau này bỏng rát, như cấn xé da thịt, hay phối hợp với loạn cảm và tăng cảm. Loại đau này phải dùng các thuốc chống co thắt, chống âu sầu, thuốc tê hoặc các biện pháp phẫu thuật thần kinh mới cắt được.

Cảm giác đau của bệnh nhân ung thư chịu tác động bởi nhiều yếu tố tâm lý, xã hội. Vì vậy phải đánh giá đau trong một bối cảnh chung gọi là đau tổng thể.

3. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ ĐAU

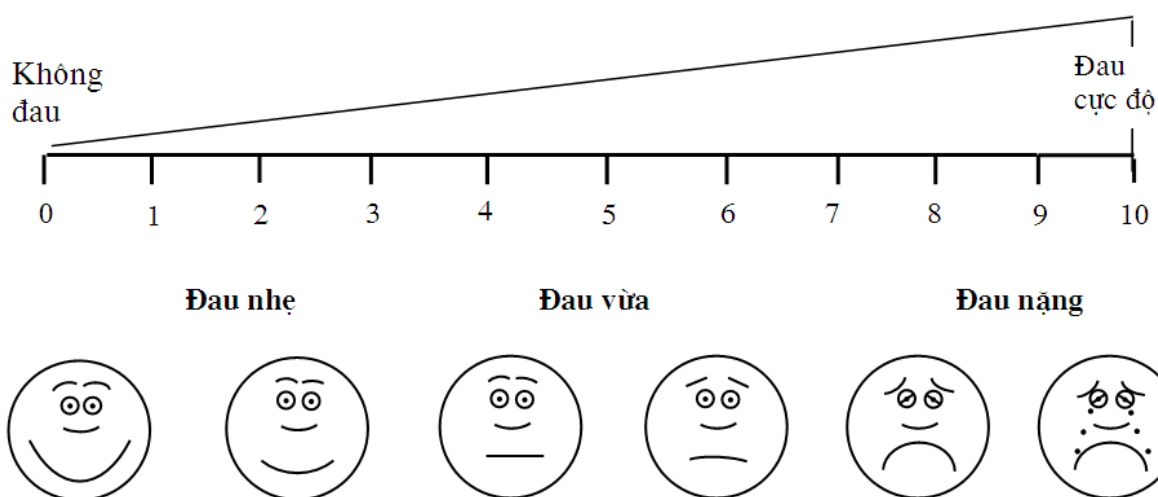
Mối quan hệ giữa bệnh nhân và thầy thuốc: đây là yếu tố quan trọng nhất. Đau là cảm giác chủ quan mà hiện nay chưa có test chẩn đoán và chưa có phương pháp để đo đếm. Thầy thuốc phải thực sự thông cảm với bệnh nhân, phải bỏ thì giờ lắng nghe, phải tin rằng đau đớn là thực sự, và cũng đảm bảo cho bệnh nhân rằng có thể không chế được đau đớn đó. Một số phương pháp đánh giá đau như sau:

- Dựa vào các hình nét mặt để bệnh nhân đánh giá mức đau đớn của mình
- Dựa hoàn toàn vào chủ quan bệnh nhân qua hỏi về thời gian đau trong ngày, các giờ không đau, hoạt động hàng ngày và tác dụng phụ của thuốc.
- Dựa vào quan sát khách quan của thầy thuốc: phải quan sát sự thiếu yên tĩnh, mất ngủ, kém ăn, liệt giường, sự phàn nàn của người nhà, những yêu cầu dùng thuốc của bệnh nhân.
- Dựa vào cả cảm giác chủ quan của bệnh nhân và sự quan sát khách quan của thầy thuốc. Phương pháp này hiện nay được dùng phổ biến nhất

Thăm dò diễn biến đau đớn: đánh giá về mức độ, vị trí, thời gian đau và thăm dò các hoạt động sinh hoạt hàng ngày như ngủ, ăn, hoạt động và giao tiếp. Cần lượng hoá mức độ đau và mức độ ảnh hưởng tới sinh hoạt hàng ngày bằng thang điểm từ 0-10.

Thăm dò hiệu quả giảm đau của các lý liệu pháp và thuốc: cùng với những tác dụng của thuốc, cần xác định thời gian tối đa giảm được đau và liều lượng của các loại thuốc thích hợp.

Để đánh giá đau chi tiết thường dựa vào bộ câu hỏi thang 10 điểm của nhóm nghiên cứu Madison.



4. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ ĐAU BẰNG THUỐC

- Bước đầu tiên là nắm bắt được bệnh sử chi tiết, khám xét bệnh nhân cẩn thận để xác định nguồn gốc của đau, mức độ đau:

+ Do ung thư gây ra, hoặc có liên quan đến ung thư, do điều trị ung thư hay do những rối loạn khác.

+ Do bộ phận nhận cảm đau, do bệnh thần kinh hoặc cả hai.

- Điều trị bắt đầu bằng giải thích tỉ mỉ và thực hiện các phương pháp kết hợp thể chất với tâm lý người bệnh. Các phương pháp điều trị có dùng thuốc và không dùng thuốc.

- Dùng thuốc có tác dụng giảm đau do ung thư phải được dùng đúng liều, đúng khoảng thời gian:

+ Đường uống là đường được ưa chuộng hơn cả khi dùng các thuốc giảm đau, bao gồm cả morphine.

+ Đối với đau kéo dài, thuốc nên được dùng đều đặn theo từng khoảng thời gian thời gian và không phải nhất thiết chỉ dùng khi cần.

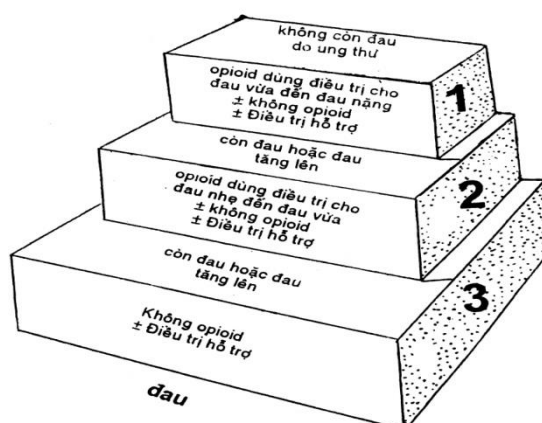
Liều thuốc tương đương so với 10mg Morphin đường tiêm

Tên thuốc	Liều uống (mg)	Liều tiêm (mg)	Thời gian không chế cơn đau (giờ)
Codeine*	180-200	60	3-4
Meperidine (Demerol)	300	100	3
Morphine	45	10	3-4
Morphine (time-release) (MS Contin)	90-120		8-12
Hydrocodone (Vicodin, etc)	30	10	3-4
Oxycodone (Percodan, etc)	30	10	3-4
Oxycodone (time-release) (Oxycontin)	60		8-12
Methadone (Dolophine)	20	10	6-8
Hydromorphone (Dilaudid)	7,5	1,5	3-4
Levorphanol (Levodromoran)	4	2	6-8
Oxymorphone (Numorphan)	1	1	3-4

- Điều trị chống đau theo bậc thang: trừ khi bệnh nhân đau nặng, điều trị ban đầu thường dùng những thuốc không có opioid và điều chỉnh liều, nếu cần thiết có thể tăng đến liều lớn nhất:

- + Nếu dùng thuốc không có opioid không đủ để giảm đau, khi đó nên sử dụng 1 thuốc có opioid kết hợp với thuốc không có opioid.
- + Nếu khi dùng một thuốc có opioid cho trường hợp đau nhẹ đến đau vừa (ví dụ codein) không đủ để giảm đau trong thời gian dài hơn, nên dùng một thuốc có opioid dùng cho trường hợp đau vừa đến đau nặng thay thế (ví dụ morphine).

Ba bậc thang của thuốc giảm đau



- Đối với từng cá thể: liều đúng là liều có tác dụng giảm đau. Liều uống morphine có thể trong phạm vi ít nhất là 5mg đến liều lớn nhất 1000mg.

- Các thuốc dùng cho điều trị hỗ trợ nên được dùng đúng chỉ định, có tác dụng hiệp đồng với thuốc giảm đau hay tác dụng đối ngược. Ví dụ thuốc an thần seduxen làm tăng tác dụng thuốc giảm đau loại không steroid. Ngoài ra, dùng thuốc điều trị các tác dụng phụ của thuốc giảm đau như táo bón do morphin, viêm dạ dày do thuốc giảm đau không phải steroid. Đối với đau do bệnh nhân thần kinh nên dùng phối hợp thuốc chống trầm cảm tricyclic hoặc một thuốc chống co giật.

- Quan tâm đến từng chi tiết: cần theo dõi đáp ứng của bệnh nhân với điều trị để đảm bảo thu được hiệu quả cao nhất mà tác dụng phụ lại hạn chế ở mức thấp nhất nếu có thể.

- Đánh giá và điều trị đau do ung thư có kết quả nhất khi phối hợp với các phương pháp điều trị khác như phẫu thuật, xạ trị, hoá chất, corticoid, tâm lý trị liệu.

5. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ CHỐNG ĐAU KHÁC

- Xạ trị chống đau: xạ trị là một trong những biện pháp chống đau có hiệu quả với ung thư, đặc biệt là những ung thư khu trú tại chỗ. Xạ trị vừa có tác dụng giảm đau tại u, vừa có tác dụng chống chèn ép, chống bí tắc (ung thư xương, di căn xương...). Với liều 30 Gy có thể khống chế trên 80% các loại đau tại xương.

- Hoá chất chống đau: có tác dụng khống chế các triệu chứng đau, có hiệu quả phá huỷ các tế bào ung thư giảm bớt chèn ép. Sử dụng liều hoá chất thường thấp hơn so với liều điều trị triệt căn, có thể dùng đơn hoá chất hoặc đa hoá chất phối hợp. Thông thường dùng hoá chất có tác dụng phụ ít, dễ sử dụng (5FU, Cyclophosphamide dạng uống....).

- Thuốc chống hủy xương: được sử dụng đối với trường hợp ung thư di căn vào xương, có tổn thương tiêu xương (Ví dụ: axit zoledronic với ung thư vú, ung thư tiền liệt tuyến di căn xương).

- Phẫu thuật triệu chứng: với các trường hợp ung thư gây biến chứng mà không còn khả năng điều trị triệt để, lúc này phẫu thuật là phương pháp giải quyết nhanh nhất, hiệu quả nhất (Ví dụ: mở thông đại tràng trong ung thư đại tràng bị tắc ruột.)

UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư vòm mũi họng gặp chủ yếu loại ung thư biểu mô không biệt hóa của vòm mũi họng (phân loại type 3 theo WHO hay UCNT: undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type) là một trong những loại ung thư phổ biến và mang tính khu vực.

1.1. Dịch tễ học

Tỷ lệ mắc bệnh: sự phân bố ung thư vòm mũi họng có đặc thù theo địa dư với tỷ lệ mắc bệnh thấp ($<1/100.000$ dân) tại Châu Âu và các nước phương Tây, trung bình ($3-7/100.000$ dân) tại các nước xung quanh vùng Địa Trung Hải và cao nhất ($10-30/100.000$ dân) ở vùng Đông-Nam Trung Quốc và Hồng Kông. Tại Việt Nam, số liệu năm 2010, ở Nam đứng hàng thứ 6 với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là $7,5/100.000$ dân và đứng hàng thứ 10 ở nữ với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là $3,2/100.000$ dân.

Tuổi và giới: trong vùng dịch tễ, ung thư vòm mũi họng hay gặp ở những bệnh nhân trẻ hơn (trong đó có 5-10% trẻ em dưới 18 tuổi), thường có mối liên quan đặc biệt với virus Epstein-Barr (EBV). Ở các nước Đông-Nam Châu Á, ung thư vòm mũi họng được quan sát thấy từ lứa tuổi 20 tuổi với đỉnh cao mắc bệnh xung quanh độ tuổi 50. Tại các vùng nguy cơ trung bình như các nước Ả Rập, tỷ lệ mắc bệnh được phân bố thành 2 đỉnh cao, một ở khoảng 10-24 tuổi và đỉnh cao thứ 2 là 50 tuổi. Tại Hoa Kỳ, tuổi trung bình mắc bệnh cao hơn, thường sau 50 tuổi, được giải thích do tỷ lệ tếp ung thư biểu mô vảy biệt hóa cao, đặc trưng cho nhóm tuổi này. Nam giới mắc bệnh nhiều hơn nữ giới, với tỷ lệ nam/nữ vào khoảng 2-3/1.

1.2. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ

1.2.1. *Virus Epstein-Barr (EBV):*

EBV thuộc họ virus Herpesviridae, có bộ gene ADN chuỗi kép. Dựa trên sự tăng cao của kháng huyết thanh anti-EBV và sự có mặt của ADN virus trong

nhân các tế bào u cùng với vai trò sinh u của protein tiềm ẩn màng type 1 hay LMP-1 (LMP: latent membrane protein).

1.2.2. Yếu tố môi trường:

Các số liệu dịch tễ học gợi ý vai trò của chế độ ăn trong bệnh sinh ung thư vòm mũi họng. Thức ăn truyền thống ở miền nam Trung Quốc (cá khô muối, ướp muối kiểu Quảng Châu) giàu các chất nitrosamine dễ bay hơi là một tác nhân sinh ung thư đã được biết tới, gây ung thư biểu mô mũi, xoang trên thực nghiệm. Trong khi đó, tỷ lệ mắc bệnh ung thư vòm mũi họng ở người Trung Quốc di cư tới Mỹ với chế độ ăn khác thấp hơn hẳn so với người dân sống tại Trung Quốc.

1.2.3. Bất thường nhiễm sắc thể:

Nhiều trường hợp bệnh trong cùng gia đình đã được báo cáo ở những vùng có tỷ lệ mắc bệnh cao gợi ý bệnh có tính di truyền. Các nghiên cứu về biến đổi di truyền ở những bệnh nhân ung thư vòm mũi họng đã phát hiện những tổn thương trên các NST 3p, 9p, 11q, 13a, 14q và 16q có ảnh hưởng tới vùng chứa các gene ức chế hình thành u. Mô hình ung thư hóa nhiều giai đoạn đã được đề xuất, gây chuyển dạng các tế bào bình thường của biểu mô vòm mũi họng thành các tổn thương tiền xâm lấn rồi phát triển thành tổn thương ung thư.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Các tình huống phát hiện bệnh

Các dấu hiệu sớm thường nghèo nàn, dễ bỏ qua vì hay bị nhầm với các triệu chứng của bệnh viêm nhiễm vùng tai mũi họng, cũng có thể xuất hiện hạch cổ ngay từ đầu nhưng thường hạch nhỏ, không đau nên dễ bị bỏ sót. Các triệu chứng lúc đầu thường xuất hiện ở một bên hay một vị trí, sau đó tăng dần theo kiểu vết dầu loang. Bệnh thường được phát hiện trong những tình huống sau đây:

- **Hạch cổ:** gặp ở trên 50% trường hợp bệnh, vị trí hay gặp là hạch cổ cao (đáng chú ý có hạch Kuttner), hoặc xuất hiện nhiều hạch ở 1 hay 2 bên cổ.

- **Các triệu chứng tai:** 40-60% trường hợp, thường biểu hiện 1 bên như điếc dẫn truyền phối hợp với một viêm tai giữa thanh dịch do u làm tắc vòi Eustache, ù tai hoặc hiếm gặp hơn là đau tai hay chảy dịch ở tai.

- **Các triệu chứng mũi:** ngạt tắc mũi một hoặc 2 bên hoặc chảy nhầy máu mũi dai dẳng điều trị nội khoa không cải thiện

- **Các triệu chứng thần kinh:** gặp khoảng 10-15% trường hợp và là bằng chứng của một tổn thương xâm lấn nền sọ, có giá trị định khu, xuất hiện đơn lẻ hoặc tổn thương nhiều dây thần kinh tạo nên các hội chứng thần kinh, theo tần suất xuất hiện có thể gặp: nhìn đôi và lác trong do xâm lấn dây VI (cơ thẳng ngoài), đau nửa mặt hoặc đau họng do xâm lấn dây V hoặc dây IX, đau đầu hoặc đau nửa đầu khi u xâm lấn nội sọ.

- **Các triệu chứng mắt:** xâm lấn ổ mắt hiếm gặp (5% trường hợp), chủ yếu gặp lồi mắt hoặc liệt vận nhãn

2.1.2. Thăm khám lâm sàng

- **Soi mũi:** mọi hạch cổ cao đều phải tập trung thăm khám vùng vòm mũi họng. Soi mũi sau bằng gương là động tác khó, đặc biệt ở trẻ nhỏ, bệnh nhân có phản xạ nôn mạnh hoặc bị khít hàm vì vậy việc quan sát tổn thương khó khăn. Nội soi mũi họng ống mềm cho phép quan sát rõ tổn thương, đánh giá vị trí tổn thương, hình dạng, kích thước, mức độ lan rộng của bệnh và kết hợp sinh thiết giúp chẩn đoán mô bệnh học.

- **Khám tai:** cần được tiến hành một cách hệ thống, dù có thể bình thường khi u khu trú trên vòm. Thính đồ có thể cho thấy hình ảnh điếc dẫn truyền, tuy nhiên không phải là thăm khám thường quy.

- **Khám họng miệng:** tìm kiếm tổn thương xâm lấn thành sau họng hoặc các dấu hiệu xâm lấn thần kinh (dấu hiệu rúm màn hầu và mất phản xạ nôn).

- **Thăm khám hạch cổ:** là động tác không thể thiếu, có thể phát hiện hạch di căn trong hơn 75% trường hợp ung thư vòm mũi họng. Cần đánh giá chính xác và chỉ rõ trên sơ đồ hạch về vị trí, kích thước, số lượng, tính chất để giúp cho đánh giá phân loại N theo hệ thống phân loại TNM.

- **Thăm khám các dây thần kinh sọ:** tổn thương các dây thần kinh sọ gặp 10-15% trường hợp. Nhiều hội chứng, triệu chứng thần kinh quan sát được có thể giúp định khu vị trí tổn thương.

- Thăm khám toàn trạng

+ **Đánh giá thể trạng chung:** theo chỉ số toàn trạng của Karnofsky hoặc theo thang điểm của WHO

+ **Tìm kiếm các triệu chứng gợi ý di căn xa:** dưới 10% trường hợp có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, thường gặp nhất là di căn xương gây đau hoặc gãy xương bệnh lý, hiếm hơn có thể gặp di căn gan hoặc di căn phổi

+ **Hội chứng cận u:** hội chứng cận u gặp dưới 5% các trường hợp.

Các hội chứng thần kinh chính do xâm lấn của ung thư vòm mũi họng

Các hội chứng	Dây thần kinh bị tổn thương	Vị trí u xâm lấn
HC khe ổ mắt trên (khe bướm)	III, IV, V1, VI	Trước trên
HC đá bướm (Jacob)	III, IV, V1, VI và II	
HC đỉnh hốc mắt	II	
HC thành ngoài xoang hang	III, IV, V1, VI, thường gặp lỗi mắt	
HC đỉnh xương đá (Gradenigo-Lannois)	Cả 3 dây V (đau), VI	Trước trên và bên
HC Garcin	Toàn bộ 12 dây thần kinh sọ cùng bên	
HC Vernet (lỗ tĩnh mạch cảnh hay lỗ rách sau)	IX, X, XII	
HC ngã tư tĩnh mạch cảnh-hạ thiết (HC lỗi cầu-lỗ rách sau) của Collet – Sicard	IX, X, XI, XII	Bên
HC Villaret (sau mỏm trâm hay sau dưới tuyến mang tai)	IX, X, XI, XII và giao cảm cổ	Hạch chèn ép xoang cảnh (hạch Kuttner)

2.1.3. Các xét nghiệm cận lâm sàng

*** Chẩn đoán hình ảnh**

- **Chụp cắt lớp vi tính (CT-scan):** cho phép đánh giá thể tích u, mức độ xâm lấn tại vùng, qua đó giúp đánh giá phân loại T và N. Dựa trên các lớp cắt

ngang và đứng ngang, đi từ đỉnh sọ đến hết hố thượng đòn, trên cả cửa sổ xương và mô mềm. Chụp đa dãy với các lớp cắt siêu mỏng cho phép tái dựng các cấu trúc trong không gian 3 chiều, có giá trị trong phân tích vỏ xương cũng như phát hiện sớm các xâm lấn xương nền sọ.

- **Cộng hưởng từ (MRI):** do có độ phân giải tương phản cao hơn, MRI cho phép đánh giá xâm lấn u tốt hơn CT-scan trong những trường hợp tổn thương sớm giai đoạn T1 và T2a, các trường hợp xâm lấn thần kinh, xâm lấn nền sọ, nội sọ và hố sau, cũng như nhạy hơn trong phát hiện hạch cổ. Trong theo dõi sau xạ trị, MRI cũng có giá trị hơn CT-scan giúp phân biệt giữa một tổn thương xơ hóa sau xạ trị với tổn thương tái phát tại chỗ.

- **Các xét nghiệm đánh giá di căn xa:** chụp X-quang ngực, siêu âm bụng và xạ hình xương là các xét nghiệm cần thiết trong tìm kiếm di căn xa đặc biệt ở những giai đoạn T và N tiến triển. PET/CT-scan là phương pháp hiện đại có giá trị cao trong tìm kiếm các di căn xa với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu đạt trên 90%.

*** Xét nghiệm máu**

- Các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu giúp đánh giá tình trạng toàn thân và chức năng gan, thận,..

- Các phản ứng huyết thanh: tăng cao đặc hiệu các kháng thể kháng EBV, type IgA/antiEA và IgA/antiVCA xuất hiện trong huyết thanh người bệnh từ tháng thứ 6 đến 1 năm với độ nhạy đạt 84%.

- Chất chỉ điểm u: Cyfra 211 là một trong những chất chỉ điểm u được hứa hẹn nhất với độ nhạy đạt hơn 80%.

- **Định liều tải lượng virus huyết thanh:** được xác định với kỹ thuật PCR trên vùng Bam H1-W, có mối tương quan với tiến triển lâm sàng, xác định ADN virus tự do trong huyết thanh hiện là chất chỉ điểm nhạy cảm nhất (96%) và đặc hiệu nhất (93%) trong chẩn đoán và theo dõi sau điều trị ở những bệnh nhân ung thư vòm mũi họng.

*** Mô bệnh học**

Phân loại mô bệnh học của WHO là phân loại được sử dụng rộng rãi nhất, dựa trên mức độ biệt hóa hình thái của các tế bào biểu mô và sự có mặt của các cầu nối liên bào và của chất sừng.

- Các ung thư biểu mô biệt hóa cao (týp1 theo phân loại của WHO): type này hiếm gặp ở các vùng dịch tễ của bệnh (< 5-10%) nhưng lại hay gặp ở các nước có tỷ lệ mắc bệnh thấp (chiếm 30-40% trường hợp).

- Các ung thư biểu mô không sừng hóa (týp 2 theo phân loại của WHO): chiếm 15-20% trường hợp, với mức độ biệt hóa vảy không rõ nét, các tế bào u xếp dạng lát tầng.

- Các ung thư biểu mô không biệt hóa hay (týp 3 theo phân loại của WHO hay UCNT): là dạng phổ biến nhất ở các vùng dịch tễ của bệnh (80-90%), có mối liên quan với EBV có thể nhận định trên nhuộm hóa mô miễn dịch với bằng chứng của LMP-1 (latent membrane protein-1).

2.2. Chẩn đoán giai đoạn

Phân loại giai đoạn được sử dụng phổ biến nhất hiện nay là phân loại TNM của AJCC/UICC, phiên bản mới nhất năm 2010.

T - Khối u nguyên phát

Tx: không đánh giá được u nguyên phát

T0: không có bằng chứng của u nguyên phát

Tis: ung thư biểu mô tại chỗ

T1: u giới hạn tại vòm và/hoặc xâm lấn họng miệng, hốc mũi nhưng chưa xâm lấn khoảng cạnh hầu

T2: u xâm lấn khoảng cạnh hầu

T3: u xâm lấn các cấu trúc xương và/hoặc các xoang cạnh mũi

T4: u xâm lấn nội sọ, kèm theo có hay không xâm lấn các dây thần kinh sọ, hạ họng, hốc mắt, hoặc kèm theo xâm lấn hố dưới thái dương/khoảng cơ nhai

N - Hạch vùng

Nx: không đánh giá được hạch vùng

N0: không có di căn hạch vùng

N1: hạch cổ cùng bên có đường kính ≤ 6 cm nằm trên hố thượng đòn, và/hoặc hạch sau hầu cùng bên hay cả 2 bên có đường kính ≤ 6 cm

N2: hạch cổ 2 bên đường kính ≤ 6 cm nằm trên hố thượng đòn

N3: di căn hạch có đường kính trên 6 cm (N3a) và/hoặc xâm lấn hạch thượng đòn (N3b) *

** Hố thượng đòn là một vùng tam giác được xác định bởi 3 điểm: bờ trên của đầu trong xương đòn, bờ trên của đầu ngoài xương đòn, và điểm giao thoa giữa cổ và vai (chú ý rằng phần dưới của nhóm IV và Vb cũng nằm trong hố thượng đòn). Mọi trường hợp có hạch (toàn bộ hoặc một phần) nằm trong hố thượng đòn đều phải được xếp vào phân loại N3b.*

M – Di căn xa

M0: không có di căn xa

M1: có di căn xa

Phân nhóm giai đoạn

Giai đoạn 0: Tis N0 M0

Giai đoạn I: T1 N0 M0

Giai đoạn II: T2 N0 M0, T1-2 N1 M0

Giai đoạn III: T1-2 N2 M0, T3 N0-2 M0

Giai đoạn IVA: T4 N0-2 M0

Giai đoạn IVB: T bất kỳ N3 M0

Giai đoạn IVC: T bất kỳ N bất kỳ M1

3. CÁC THỂ LÂM SÀNG

3.1. Thể lâm sàng theo tuổi

- *Ung thư vòm mũi họng ở trẻ em:* chiếm khoảng 10% ở vùng Địa Trung Hải, giải thích cho sự phân bố theo tuổi thành 2 đỉnh cao tại các nước này với đỉnh cao thứ nhất nằm khoảng giữa 15-25 tuổi. Ở những bệnh nhân dưới 15 tuổi, ung thư vòm mũi họng tiến triển nhanh với các hạch cổ lớn và

tỷ lệ cao xuất hiện các hội chứng cận u. Tuổi mắc bệnh cũng gây nhiều vấn đề về các biến chứng lâu dài sau hóa xạ trị.

- **Ung thư vòm mũi họng ở người cao tuổi:** hay gặp tại các nước phương Tây với tuổi mắc bệnh trung bình 55 tuổi. Thể giải phẫu bệnh hay gặp nhất là WHO type 1 biệt hóa cao.

3.2. Thể lâm sàng theo tiến triển bệnh

- **Thể khu trú:** các khối u T1-2 N0 gặp dưới 10% các ung thư vòm mũi họng. Thể này có tiên lượng tốt hơn và có thể điều trị bằng xạ trị đơn thuần. Tuy nhiên, các thể dưới niêm mạc đôi khi cũng gây khó khăn cho chẩn đoán, có thể cần sinh thiết vòm lặp lại nhiều lần.

- **Thể di căn xa:** thường ít gặp tại thời điểm chẩn đoán ban đầu (dưới 5-10%), chủ yếu di căn xương, ít gặp di căn gan và phổi. Di căn xương đơn độc tiên lượng tốt hơn di căn gan, phổi.

4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

4.1. Phương pháp xạ trị

Xạ trị là phương pháp cơ bản trong điều trị ung thư vòm mũi họng do bản chất nhạy cảm tia xạ của bệnh, cùng với những tiến bộ về kỹ thuật xạ trị cũng như các kỹ thuật hình ảnh trong chẩn đoán và điều trị, phối hợp với điều trị hóa chất đã mang lại những kết quả khả quan. Kết quả kiểm soát tại chỗ nói chung đạt được trên 75% trường hợp, trên 90% với các khối u khu trú. Sau xạ triệt căn, chủ yếu thường gặp di căn xa hơn là tái phát tại chỗ tại vùng.

4.1.1. Xạ trị ngoài: là điều trị cơ bản tại chỗ tại vùng với phân liều chuẩn từ 1,8 tới 2 Gy mỗi buổi chiều và 5 ngày mỗi tuần, trong vòng 6-7 tuần tùy theo liều chỉ định, bằng các chùm tia gamma của máy Cobalt hay các chùm tia X của máy gia tốc thẳng năng lượng cao.

- **Liều xạ:** tổng liều tại u nguyên phát và hạch di căn là 70 Gy, liều xạ dự phòng hạch cổ tối thiểu là 50 Gy, dưới liều này không đảm bảo điều trị triệt căn các tế bào u. Việc tính liều được tiến hành trên các phần mềm mô phỏng, kết quả được quan sát với các đường cong liều-thể tích, cần đánh giá liều tối đa, trung bình và tối thiểu trên các thể tích đích và các cơ quan nguy cấp.

- **Các cơ quan cần chú ý:** thân não, tủy sống, các thần kinh thị giác, giao thoa thị giác, các tuyến nước bọt mang tai, tuyến yên, khớp thái dương-hàm, tai trong và tai giữa, da (tại vùng có các thể tích đích), khoang miệng, xương hàm dưới, mắt, thùy não thái dương, đám rối cánh tay, thực quản, thanh quản tăng thanh môn, tuyến giáp.

- **Các biến đổi phân liều xạ:** kỹ thuật xạ phân liều cao (hyperfractional radiation) như xạ 2 phân liều 1,6 Gy mỗi ngày, 5 ngày/tuần tới liều 38,4 Gy sau đó nghỉ 2 tuần rồi tiếp tục xạ bổ sung cho tới tổng liều 70-72 Gy, hay xạ 2 phân liều 1,5 Gy mỗi ngày với khoảng cách phân liều tối thiểu là 6 giờ, 5 ngày/tuần vào tuần đầu tiên, tuần thứ 5 và tuần thứ 6 cùng với xạ trị theo phân liều kinh điển trong 3 tuần còn lại của quá trình xạ trị đã được áp dụng.

4.1.2. Xạ trị điều biến liều (IMRT): kỹ thuật xạ trị này đã mang lại sự cải thiện đáng kể về khả năng bao phủ thể tích lập kế hoạch xạ trị cũng như bảo vệ tốt hơn các cơ quan quan trọng, đem lại kết quả kiểm soát tại chỗ tại vùng đạt 100% trong khi làm giảm rõ rệt biến chứng nhờ hạn chế liều xạ đến các cấu trúc lân cận như các tuyến nước bọt, thùy thái dương, tuyến yên, giao thoa thị giác, ... so với xạ 2 chiều cũng như xạ mô phỏng 3 chiều.

4.1.3. Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT): thường được tiến hành song song với IMRT trong kiểm soát độ chính xác của thiết lập và trong cân nhắc điều chỉnh tái lập kế hoạch khi có thay đổi đáng kể về giải phẫu trên bệnh nhân do u đáp ứng tốt với xạ trị.

4.1.4. Xạ áp sát: thực hiện dưới gây tê tại chỗ, với một ống sonde có mang nguồn phóng xạ Radium hoặc bằng kỹ thuật nạp nguồn sau với Iridium-192 đưa qua đường mũi tới tiếp xúc tới trần vòm, liều được tính ở độ sâu 1 cm từ nguồn xạ. Liều xạ thay đổi từ 6-24 Gy trong 2-5 phân liều. Có thể được chỉ định phối hợp với xạ ngoài để nâng liều xạ tại vòm trong những trường hợp u tồn dư sau xạ ngoài, đem lại tỷ lệ kiểm soát tại chỗ đạt trên 90% với khả năng dung nạp tốt.

4.2. Điều trị hóa chất:

Hóa trị liệu trong ung thư vòm mũi họng được biết đến từ những năm 1980 trong điều trị các tái phát, di căn xa ở những bệnh nhân xạ trị đơn thuần

trước đó. Các hóa chất có hoạt tính trong điều trị ung thư vòm mũi họng gồm có: cisplatin, 5-fluorouracil, bleomycin, methotrexate, adriamycin và gần đây hơn có ifosfamide, các taxane và gemcitabine.

- Hóa chất hỗ trợ trước:

Hiện là xu hướng điều trị được khuyến cáo ở những trường hợp bệnh tiến triển tại chỗ tại vùng vòm với hạch cổ N2-3 và khối u T4, đặc biệt trên những bệnh nhân trẻ có sức khỏe tốt. Phác đồ điều trị có Cisplatin trong 2-3 chu kỳ trước khi xạ trị (hoặc hóa xạ đồng thời) đã được chứng minh là làm giảm tái phát, di căn xa cũng như tăng thời gian sống thêm với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ lên tới 75% (đáp ứng hoàn toàn đạt 20-30%) chủ yếu trên hạch cổ hơn là khối u nguyên phát. Các phác đồ hiện được sử dụng gồm có: Cisplatin/5FU; Docetaxel/Cisplatin/5-FU; Cisplatin/Epirubicin/Paclitaxel.

- Hóa xạ đồng thời:

Xạ trị ngoài tới liều 70 Gy với phân liều chuẩn trong vòng 7-8 tuần cùng lúc với hóa chất Cisplatin 100 mg/m² được truyền tĩnh mạch vào ngày 1, 22 và 43 của quá trình xạ. Sau hóa xạ trị, bệnh nhân được điều trị hỗ trợ tiếp theo với 3 chu kỳ hóa chất Cisplatin 80mg/m² ngày 1 và 5-Fluorouracil 1.000 mg/m² truyền tĩnh mạch liên tục từ ngày 1-4, được nhắc lại sau mỗi 4 tuần. Thường áp dụng trong trường hợp N2-3 hoặc T3-4.

Các phác đồ hóa chất phối hợp:

- + Cisplatin 100 mg/m² ngày 1, 22, 43 của quá trình xạ trị.
- + Carboplatin 100 mg/m² ngày 1, 8, 15, 22, 29, 36 của quá trình xạ trị (sau đó điều trị hỗ trợ với 3 chu kỳ Carboplatin AUC 5 ngày 1 và Fluorouracil 1000 mg/m² truyền liên tục trong 96 giờ, chu kỳ mỗi 4 tuần, bắt đầu 4 tuần sau khi kết thúc tia xạ).
- + Phác đồ Cisplatin hàng tuần (40 mg/m²).
- + Oxaliplatin hàng tuần (70 mg/m² truyền trong 2 giờ).

- Hóa chất hỗ trợ: hiện chưa có bằng chứng rõ ràng về vai trò của hóa chất hỗ trợ sau hóa xạ trị đồng thời.

- *Hóa chất trước tiếp nối bằng hóa xạ trị đồng thời*: đây là một trong những hướng điều trị được nghiên cứu gần đây, có thể thay thế cho chiến lược điều trị hóa xạ đồng thời rồi hóa chất bổ trợ như hiện nay, với khả năng dung nạp tốt hơn.

4.3. Chỉ định điều trị theo từng giai đoạn

4.3.1. Giai đoạn sớm (giai đoạn I)

Ung thư giai đoạn sớm (giai đoạn I) được điều trị bằng xạ trị đơn thuần với kết quả tốt về kiểm soát tại chỗ tại vùng, đặc biệt với các tiền bộ trong lập kế hoạch và tính liều. Xạ ngoài với tổng liều 70-72 Gy đối với khối u nguyên phát và 50 Gy với các nhóm hạch cổ không di căn và 66-70 Gy nếu hạch di căn với các phân liều 2,0 Gy mỗi ngày, 5 ngày mỗi tuần trong 6-7 tuần.

4.3.2. Giai đoạn II

Chiến lược điều trị phối hợp như trong các trường hợp bệnh giai đoạn III-IV, do tỷ lệ di căn xa tăng cao bắt đầu từ giai đoạn II. Những bệnh nhân T1N1 và T2N1 điều trị xạ đơn thuần có kết quả điều trị xấu hơn những bệnh nhân giai đoạn T2N0. Việc thêm hóa chất trong điều trị cho bệnh nhân giai đoạn sớm và trung gian đã giúp cải thiện kết quả điều trị, chủ yếu do làm giảm tỷ lệ di căn xa.

4.3.3. Giai đoạn III và IVA-B

Việc thêm hóa chất vào điều trị xạ trị triệt căn làm tăng tỷ lệ sống thêm từ 4-6%, những lợi ích này đạt được nhờ làm giảm di căn xa; hóa xạ đồng thời cho thấy hiệu quả cao nhất, so với hóa chất trước và hóa chất bổ trợ, mặc dù độc tính trên da, niêm mạc và đường tiêu hóa là không hề nhỏ. Vì vậy, hóa xạ đồng thời có hoặc không có hóa chất trước hoặc hóa chất bổ trợ sau hóa xạ trị, hiện là điều trị chuẩn cho những bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn tiến triển (giai đoạn III, IVA, IVB).

4.3.4. Giai đoạn IV C

Ung thư vòm mũi họng cũng nhạy cảm với hóa chất, với tỷ lệ đáp ứng đạt tới 80% với các phác đồ có Cisplatine. Vì vậy, hóa chất toàn thân thường được chỉ định ở những bệnh nhân tái phát hoặc di căn xa, sống thêm trung bình đạt khoảng 12-15 tháng, thậm chí tới 2 năm hoặc hơn ở những bệnh nhân di căn xương hoặc di căn phổi đơn độc.

Các phác đồ hóa chất:

- Đơn hóa chất: cisplatin, carboplatin, 5-fluorouracil, adriamycin hay epirubicin, ifosfamid, methotrexat, và bleomycin. Các thuốc mới, gồm các taxane, gemcitabine, irinotecan, vinorelbine, và oxaliplatin.

- Đa hóa chất: cisplatin + 5-Fluorouracil; cisplatin và gemcitabine; cisplatin với capecitabine; paclitaxel với carboplatin; gemcitabine với oxaliplatin, và gemcitabine với vinorelbine.

- Các phác đồ hóa chất tăng cường hơn phối hợp từ 3 hóa chất, như paclitaxel, carboplatin, và gemcitabine giúp cải thiện đáp ứng điều trị.

Điều trị đích:

- Cetuximab phối hợp carboplatin đã được thử nghiệm ở những bệnh nhân thất bại điều trị với phác đồ hóa chất có muối platinum với kết quả đáp ứng khiêm tốn và có tới 50% bệnh nhân xuất hiện các độc tính nặng độ 3-4 do điều trị.

- Các đơn chất gefitinib, erlotinib, các phân tử nhỏ ức chế tyrosine kinase EGFR và sorafenib, một chất ức chế kinase đa mục tiêu, chỉ có hoạt tính rất nhỏ trong các trường hợp ung thư vòm mũi họng di căn.

Điều trị miễn dịch: EBV xuất hiện chủ yếu trong các ung thư biểu mô vòm mũi họng biệt hóa kém và không biệt hóa (WHO type II và III), các kháng nguyên virus bộc lộ trên tế bào u là các đích cho liệu pháp miễn dịch. Có 2 hướng điều trị đang được nghiên cứu:

- Liệu pháp miễn dịch thích ứng: bỏ qua khâu trình diện kháng nguyên mà hoạt hóa trực tiếp các tế bào cảm ứng (các tế bào lympho T-CD4 và -CD8).

- Liệu pháp miễn dịch phản ứng: sử dụng vaccine chống EBV để kích thích nhận diện kháng nguyên trên tế bào u bởi hệ thống miễn dịch của vật chủ.

4.3.5. Tái phát tại chỗ và/hoặc tại vùng

Tiến bộ về điều trị với hóa xạ trị đã giảm đáng kể các tái phát tại chỗ tại vùng. Các lựa chọn điều trị tái phát tại chỗ tại vùng của ung thư vòm mũi họng gồm xạ trị lại hoặc phẫu thuật. Vị trí giải phẫu của vòm mũi họng, nằm liền kề các cơ quan quan trọng, liều xạ cao tới u trong điều trị ban đầu, cũng như các

trường hợp kháng hóa xạ trị do điều trị trước đó đã gây nhiều trở ngại trong việc điều trị ở những bệnh nhân tái phát.

Đặc điểm u, hạch tại thời điểm tái phát và khoảng thời gian từ khi điều trị ban đầu đến khi tái phát là các yếu tố tiên lượng quan trọng. Những bệnh nhân có khoảng thời gian không bệnh ngắn với giai đoạn tái phát của T/N cao có thể là lựa chọn phù hợp cho hóa chất giảm nhẹ, với hiệu quả khiêm tốn nhưng có tác động tích cực trên chất lượng sống khi đạt đáp ứng. Trước khi chỉ định những biện pháp điều trị tại chỗ, cần loại trừ khả năng di căn xa do khoảng một nửa bệnh nhân tái phát tại chỗ tại vùng sẽ có di căn xa kèm theo.

5. TIÊN LƯỢNG VÀ THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

5.1. Tiên lượng:

Sống thêm toàn bộ sau 5 năm theo giai đoạn bệnh của ung thư vòm mũi họng từ giai đoạn I đến giai đoạn IV tương ứng là 90%, 84%, 75%, 58%.

5.2. Theo dõi sau điều trị

Theo dõi sau điều trị giúp phát hiện sớm tái phát tại chỗ, tại vùng hay di căn xa và theo dõi biến chứng điều trị. Việc theo dõi định kỳ gồm thăm khám tại vòm và vùng cổ, đánh giá chức năng các dây thần kinh sọ, các dấu hiệu toàn thân. ung thư vòm mũi họng có khả năng tái phát muộn hơn nhiều so với các ung thư đầu cổ khác. Việc khám định kỳ cần phải được tiến hành thường xuyên, mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 4-6 tháng trong 2 năm tiếp theo, sau đó mỗi năm 1 lần. Các xét nghiệm X-quang ngực, siêu âm bụng, xét nghiệm hình ảnh vùng đầu cổ (CT hoặc MRI) khi có nghi ngờ; nồng độ EBV-ADN sau điều trị có giá trị tiên lượng dù chưa có sự thống nhất về ngưỡng giá trị hay thời điểm lấy mẫu sau điều trị.

UNG THƯ THANH QUẢN

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư thanh quản là loại ung thư tương đối phổ biến, chiếm khoảng 2% trong tổng số các loại ung thư. Theo GLOBOCAN năm 2012, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi của ung thư thanh quản ở nam là 3,9/100.000 dân/ năm và đứng thứ 13, ở nữ đứng thứ 24 với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 0,5/100.000 dân/năm. Nếu tính chung cả 2 giới, ung thư thực quản đứng thứ 21 với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 2,1/100.000 dân/năm. Ở Việt Nam, theo ghi nhận ung thư giai đoạn 2011-2014, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi của ung thư thanh quản ở nam là 2,8/100.000 dân/năm và đứng hàng thứ 3 trong ung thư vùng đầu cổ.

Ung thư thanh quản thường gặp ở lứa tuổi 50-70, đỉnh cao ở tuổi 60. Nam gặp nhiều hơn nữ, tỉ lệ nam/nữ khoảng 4-8/1.

Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ: thuốc lá, rượu, nếu vừa hút thuốc vừa uống rượu nguy cơ tăng gấp nhiều lần so với hút thuốc hoặc uống rượu đơn thuần. Bệnh có thể gặp ở những người tiếp xúc với bụi gỗ, hóa chất, khí thải, khí đốt lò, nhựa đường. Tổn thương tăng sản, bạch sản hoặc các u lành tính như polyp, u nhú ở vùng thanh quản-hạ họng cũng là các yếu tố thuận lợi.

Do vị trí và cấu trúc giải phẫu của vùng thanh quản- hạ họng hết sức phức tạp, hơn nữa các triệu chứng khởi đầu thường âm thầm và ít được người bệnh quan tâm. Việc thăm khám ban đầu thường khó phát hiện các tổn thương sớm và khi phát hiện bệnh thường ở giai đoạn muộn vì vậy việc điều trị gặp nhiều khó khăn.

2. LÂM SÀNG

Ung thư thanh quản gồm:

- Ung thư thượng thanh môn: chiếm khoảng 35% các trường hợp, gồm ung thư tiền đình thanh quản và buồng thanh quản.
- Ung thư thanh môn: hay gặp nhất, gồm ung thư dây thanh và mép trước
- Ung thư hạ thanh môn: chiếm từ 1%-8% các trường hợp, gồm ung thư dưới dây thanh đến dưới sụn nhẫn

2.1. Triệu chứng cơ năng

Tùy thuộc vào vị trí u xuất hiện ban đầu mà triệu chứng khác nhau, tuy nhiên bệnh nhân thường đến viện khi khối u đã lan rộng nên gặp khó khăn trong việc xác định vị trí u ban đầu xuất hiện.

- Khàn tiếng: kéo dài, ngày càng tăng và dẫn đến phát âm khó khăn, khàn đặc, mất tiếng. Triệu chứng này thường gặp u ở vùng thanh môn.

- Nuốt vướng: cảm giác như có dị vật ở bên trong.

- Nuốt nghẹn, nuốt đau tăng dần.

- Khó thở: khi u lớn chèn ép thanh môn, khó thở khi hít vào, muộn hơn có thể khó thở kiểu hen. Triệu chứng này thường gặp u ở vùng hạ thanh môn

2.2. Toàn thân: lúc đầu bình thường, về sau có thể gầy sút, suy kiệt

2.3. Triệu chứng thực thể

*** Thăm khám bằng nội soi:**

- Hình ảnh nội soi vùng hạ họng – thanh quản có thể thấy u sùi, sùi loét, thâm nhiễm hoặc dưới niêm kích thước lớn chiếm gần toàn bộ hoặc toàn bộ vùng hạ họng thanh quản và rất khó phân biệt được vị trí xuất phát ban đầu.

- Ở giai đoạn sớm có thể thấy u sùi nhỏ, vết loét hoặc một vùng bị thâm nhiễm dày không có ranh giới.

*** Hạch cổ:** hạch cổ có thể cùng bên với khối u, hoặc lan sang bên đối diện. Vị trí hạch thường gặp ở cảnh trên, cảnh giữa, cảnh dưới, trước khí quản. Hạch có tính chất rắn, di động kém hoặc dính, không đau

- Ung thư thượng thanh môn: di căn hạch sớm, khoảng 2/3 trường hợp di căn hạch ở thời điểm chẩn đoán và phổ biến là hạch nhóm II, III, IV.

- Ung thư thanh môn: hiếm khi di căn hạch, nếu di căn thì nhóm hạch hay gặp là II, III, IV và thường ở giai đoạn T3, T4 với tỷ lệ khoảng 20%-25%.

- Ung thư hạ thanh môn: khoảng 20%-30% trường hợp di căn hạch ở thời điểm chẩn đoán và nhóm hạch thường gặp là trước khí quản và cạnh khí quản.

*** Di căn xa:** di căn xa của ung thư thanh quản ít gặp và thường gặp ung thư vùng hạ thanh môn. Các vị trí có thể di căn là phổi, xương, gan.

3. CẬN LÂM SÀNG

3.1. Nội soi thanh quản trực tiếp

Đây là phương pháp bắt buộc, để đánh giá trực tiếp khối u, vị trí tổn thương, sự lan tràn và sinh thiết khối u để làm giải phẫu bệnh

3.2. Chẩn đoán hình ảnh:

Hiện nay nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh hiện đại đã góp phần quan trọng trong chẩn đoán và đưa ra chỉ định điều trị. Mỗi phương pháp đều có những ưu điểm cũng như hạn chế riêng, xong chúng có tính chất bổ sung lẫn nhau.

- *Chụp X quang thường quy*

+ Chụp phim cổ nghiêng: thấy được sơ bộ vị trí có tổn thương bị mờ, dị hình. Tuy nhiên phương pháp này hiện nay ít dùng.

+ Chụp phổi thẳng, nghiêng: tìm di căn phổi hoặc xác định các bệnh phổi mạn tính kèm theo.

- *Nội soi thực quản và phế quản:* giúp phát hiện ung thư thứ hai và có khoảng từ 10% đến 15% các trường hợp ung thư vùng họng miệng có ung thư thứ hai xuất hiện cùng lúc hoặc tiếp theo.

- *Chụp cắt lớp vi tính vùng cổ:* giúp đánh giá xâm lấn u qua quan sát hình ảnh khoang trước nắp thanh quản, khoang mỡ cận thanh môn, vùng đáy lưỡi, sụn giáp, nhẫn. Độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác lần lượt là 92%, 100% và 93%. Đánh giá di căn hạch: xác định vị trí, kích thước, tính chất hạch.

- *Chụp cộng hưởng từ (MRI):* so với chụp cắt lớp vi tính, MRI có độ nhạy hơn khi tìm kiếm sự bất thường dưới niêm hay tổn thương sụn. Quan sát chi tiết được những thay đổi bất thường dù là nhỏ ở hạ họng- thanh quản và cho phép đánh giá mức độ xâm lấn của u tốt hơn từ đó xếp giai đoạn chính xác hơn.

- *Siêu âm:*

+ Siêu âm vùng cổ: phát hiện hạch cổ.

+ Siêu âm ổ bụng: phát hiện di căn đến gan, hạch ổ bụng.

- *Xạ hình xương:* xác định di căn xương khi có triệu chứng lâm sàng gợi ý.

- *Chụp PET-CT:* là phương pháp ghi hình hiện đại kết hợp sử dụng các hoạt chất phóng xạ có đời sống cực ngắn, gắn kết với các chất tham gia vào quá trình

chuyển hóa tế bào. Phương pháp này có thể phát hiện được khi các khối u còn rất nhỏ và các ổ di căn mà các phương pháp chụp khác không phát hiện được. Đặc biệt trong việc đánh giá u tái phát tại chỗ khi bệnh nhân đã được điều trị bằng xạ trị trước đó.

3.3. Chẩn đoán tế bào - giải phẫu bệnh lý

- **Chẩn đoán tế bào:** sử dụng chọc hút tế bào hạch để đánh giá di căn hạch
- **Chẩn đoán giải phẫu bệnh:** là phương pháp quan trọng để quyết định việc điều trị. Ung thư thanh quản gặp chủ yếu loại ung thư biểu mô vảy với 95%, ngoài ra có thể gặp ung thư biểu mô tuyến, Sarcome, Melanome,...

Độ mô học:

- Gx: không đánh giá được
- G1: biệt hoá tốt
- G2: biệt hoá trung bình
- G3: kém biệt hoá
- G4: không biệt hoá

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán xác định

Dựa vào lâm sàng + Nội soi và hình ảnh + Mô bệnh học

4.2. Chẩn đoán phân biệt

- *Viêm thanh quản cấp và mãn tính:* bệnh nhân khàn tiếng đột ngột sau sốt, cảm cúm, đau họng. Khám thấy hai dây thanh phù nề, xung huyết đỏ, kèm theo tổn thương cả vùng niêm mạc họng miệng.

- *Lao thanh quản:*

- + Loét do lao thường nông, trắng, bản.
- + Thực thể: họng nhiều xuất tiết ứ đọng, bản, thanh quản tổn thương các mảng trắng, bản, hoại tử.
- + Toàn thân: gầy sút, sốt về chiều, máu lắng tăng cao, Mantoux (+)
- + X-quang phổi: thường có hình ảnh lao phổi; chẩn đoán xác định bằng bệnh phẩm sinh thiết.

- *Bạch sản thanh quản*: tổn thương do loạn sản tại chỗ gây ra những ổ xâm lấn nhỏ, sau đó tiến triển thành ung thư. Khám thấy tổn thương là đám nhạt màu và dày lên hơn so với tổ chức xung quanh.
- *Giang mai thanh quản*: dựa vào tiền sử, phản ứng B.W và sinh thiết chẩn đoán xác định.
- *Các khối u lành tính thanh quản*:
 - + Hạt xơ, u xơ thanh quản, u nhú, u nang thanh quản.
 - + Các khối u lành tính sẽ thấy rất rõ khi nội soi, tiến hành lấy toàn bộ khối u, cầm máu và bệnh phẩm được làm xét nghiệm nếu ung thư phải điều trị tiếp theo phác đồ điều trị ung thư thanh quản.
- *Dây thanh một bên không di động cần phân biệt với liệt hồi quy do các nguyên nhân khác.*

4.3. Chẩn đoán giai đoạn (Theo AJCC 2010)

Phân loại không bao gồm các loại u không biểu mô như u lympho, phần mềm, xương, sụn.

T: u nguyên phát

- Tx: u nguyên phát không thể đánh giá được.
- T0: không có bằng chứng của u nguyên phát.
- Tis: ung thư biểu mô tại chỗ.

Trên thanh môn

- T1: u giới hạn đối với một vị trí trên thanh môn với sự di động bình thường của dây thanh.
- T2: u xâm nhập niêm mạc nhiều hơn một vị trí kế bên của trên thanh môn, thanh môn hay vùng ngoài của thanh môn (ví dụ niêm mạc đáy lưỡi, vách ngăn giữa xoang lê), không có sự cố định của thanh quản.
- T3: u giới hạn ở thanh quản với sự cố định của dây thanh âm và/hoặc xâm nhập bất kỳ mô nào sau đây: vùng sụn thanh quản, mô trước thanh thiệt, vùng sau sụn nhẫn, khoang cạnh thanh môn và/hoặc phá hủy sụn giáp.

- T4a: u xâm nhập qua sụn giáp và/hoặc xâm nhập mô xa hơn thanh quản ví dụ khí quản, mô mềm vùng cổ bao gồm các cơ sâu/ bên ngoài lưỡi (cằm móng, móng lưỡi, khẩu cái lưỡi, trâm thiệt), tuyến giáp, thực quản.

- T4b: u xâm nhập vào bao cân trước đốt sống, bao quanh động mạch cảnh hoặc xâm nhập cấu trúc trung thất.

Thanh môn:

- T1: u giới hạn ở dây thanh (có thể mép trước hoặc mép sau) với sự di động bình thường.

+ T1a: u giới hạn ở một dây thanh.

+ T1b: u ở cả hai dây thanh.

- T2: u lan rộng tới trên và/hoặc dưới thanh môn và/hoặc làm suy yếu dây thanh.

- T3: u giới hạn tới thanh quản với sự cố định dây thanh và/hoặc xâm nhập bao cân cạnh thanh quản và/hoặc phá hủy sụn giáp.

- T4a: u xâm nhập qua sụn giáp và/hoặc xâm nhập mô xa ngoài thanh quản ví dụ khí quản, mô mềm vùng cổ bao gồm các cơ sâu/bên ngoài lưỡi (cằm lưỡi, móng lưỡi, khẩu cái lưỡi, trâm thiệt), tuyến giáp, thực quản.

- T4b: u xâm nhập vào bao cân trước đốt sống, bao quanh động mạch cảnh hoặc xâm nhập cấu trúc trung thất.

Dưới thanh môn:

- T1: u giới hạn ở dưới thanh môn

- T2: u lan rộng tới dây thanh, với sự di động bình thường hoặc hạn chế.

- T3: u giới hạn ở thanh quản với các dây thanh bị cố định

- T4a: u xâm nhập qua sụn nhẫn hoặc sụn giáp và/hoặc xâm nhập các mô khác xa thanh quản ví dụ khí quản, mô mềm cổ bao gồm các cơ sâu/bên ngoài lưỡi (cằm lưỡi, móng lưỡi, khẩu cái lưỡi, trâm thiệt), tuyến giáp, thực quản.

- T4b: u xâm lấn vào bao cân trước đốt sống, bao quanh động mạch cảnh hoặc xâm nhập cấu trúc trung thất.

N: hạch vùng

- Nx: không thể đánh giá được hạch vùng.

- N0: không có di căn hạch vùng.

- N1: di căn hạch cùng bên có đường kính lớn nhất $\leq 3\text{cm}$.
- N2: di căn 1 hạch cùng bên có đường kính lớn nhất $>3\text{cm}$ nhưng không $> 6\text{cm}$, hoặc nhiều hạch cùng bên đường kính lớn nhất không $> 6\text{cm}$ hoặc hạch hai bên, đối bên đường kính lớn nhất không $> 6\text{cm}$.
 - + N2a: di căn 1 hạch cùng bên có đường kính lớn nhất $>3\text{cm}$ nhưng không $>6\text{cm}$.
 - + N2b: di căn nhiều hạch cùng bên đường kính lớn nhất không $>6\text{cm}$.
 - + N2c: di căn hai bên, đối bên, đường kính lớn nhất không $> 6\text{cm}$.
- N3: di căn hạch có đường kính lớn nhất $> 6\text{cm}$. Di căn hạch nhóm VII vẫn là di căn hạch vùng. Các hạch ở đường giữa được xem như hạch cùng bên.

M: di căn xa

- Mx: không xác định được có di căn xa.
- M0: không có di căn xa.
- M1: có di căn xa.

Giai đoạn bệnh:

Giai đoạn 0:	Tis	N0	M0
Giai đoạn I:	T ₁	N0	M0
Giai đoạn II:	T ₂	N0	M0
Giai đoạn III:	T ₁ , T ₂	N1	M0
	T ₃	N0,N1	M0
Giai đoạn IVA:	T ₁ , T ₂ , T ₃	N2	M0
	T _{4a}	N0, N1, N2	M0
IVB:	T _{4b}	N bất kỳ	M0
	T bất kỳ	N3	M0
IVC:	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

5. ĐIỀU TRỊ

Thái độ điều trị hoàn toàn phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và vị trí tổn thương, song chủ yếu vẫn phải phối hợp các phương pháp điều trị phẫu thuật, xạ trị và hoá trị.

5.1. Phẫu thuật

Vẫn được xem như phương pháp ưu tiên hàng đầu trong điều trị ung thư thanh quản. Tuy nhiên, xu hướng điều trị bảo tồn, giữ lại cơ quan cả về thẩm mỹ

lẫn chức năng được quan tâm. Có 2 loại phẫu thuật chính là phẫu thuật đơn thuần và phẫu thuật kết hợp. Tùy thuộc vào sự lan rộng của khối u và tình trạng của mỗi bệnh nhân, thầy thuốc sẽ chỉ định cụ thể loại phẫu thuật thích hợp.

Ngoài phẫu thuật triệt căn, phẫu thuật còn dùng điều trị triệu chứng như khai thông đường thở, đường ăn nhằm giải quyết những triệu chứng trong giai đoạn cuối mang lại chất lượng sống cho bệnh nhân.

- ***Ưu điểm của các loại phẫu thuật:*** lấy bỏ khối u, kiểm soát được về mặt tế bào học khi phân tích được toàn bộ khối u, dễ dàng theo dõi tái phát và phát hiện ung thư thứ 2, duy trì được giọng nói nếu là phẫu thuật cắt bán phần, giữ được khứu giác khi phẫu thuật bảo tồn.

- ***Hạn chế của các loại phẫu thuật:***

+ Cắt thanh quản bán phần chỉ dành cho khối u nhỏ, kỹ thuật phức tạp, thời gian hậu phẫu kéo dài, nguy cơ bị sặc trước và sau khi bệnh nhân bắt đầu tập ăn.

+ Cắt thanh quản toàn phần làm mất chức năng nói.

+ Giảm chức năng khứu giác

+ Nguy cơ rò nước bọt, rò họng.

+ Mất chức năng liên quan đến việc không còn thanh môn đóng khi làm các động tác ho, mang vác nặng.

- ***Một số phương pháp phẫu thuật đối với u***

Phẫu thuật cắt bán phần thanh quản qua mặt phẳng đứng dọc (Vertical partial laryngectomy: VPL):

+ Phẫu thuật cắt thanh quản trán bên (Phương pháp Leroux- Robert: Frontolateral partial laryngectomy).

+ Các hình thức phẫu thuật cắt bán phần thanh quản:

• Cắt nửa thanh quản (Hemilaryngectomy).

• Cắt thanh quản bán phần trán trước (Anterior partial laryngectomy).

• Cắt thanh quản bán phần trán bên (Frontolateral partial laryngectomy).

Phẫu thuật cắt thanh quản toàn bộ (Total laryngectomy)

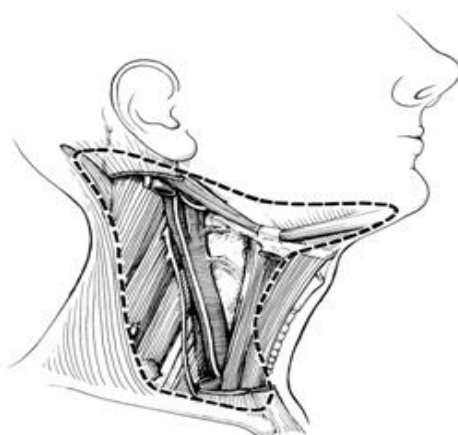
Đây là phương pháp cắt bỏ toàn bộ thanh quản, bao gồm tuyến giáp, sụn nhẫn và xương móng.

Vì phẫu thuật ung thư thanh thiệt giai đoạn sớm (Phonomycrosurgery)

- Phẫu thuật hạch cổ

Để điều trị triệt căn ung thư, ngoài việc lấy bỏ u nguyên phát, việc kiểm soát hạch vùng là hết sức quan trọng. Trong phân loại ung thư khi đã xuất hạch vùng tiên lượng bệnh xấu đi rất nhiều. Trong điều trị cũng vậy, hạch di căn ảnh hưởng nhiều đến kiểm soát bệnh vì thế điều trị hạch cổ là một phần quan trọng. Nguyên tắc điều trị nói chung đặc biệt khi đã di căn hạch là phải tiến hành phẫu thuật đối với u nguyên phát kết hợp vét hạch cổ. Tùy vào từng trường hợp cụ thể mà có các chỉ định vét hạch cổ thích hợp.

Nạo vét hạch cổ triệt căn



Nạo vét hạch cổ triệt căn

Nạo vét hạch cổ triệt căn bao gồm lấy bỏ hết cấu trúc lympho của nhóm hạch I-V, kèm theo thần kinh XI, cơ ức đòn chũm, tĩnh mạch cảnh trong, tuyến dưới hàm. Không bao gồm hạch sau tai, hạch vùng dưới cằm, hạch quanh tuyến mang tai, hạch cơ mút, hạch sau và quanh khí quản.

Nạo vét hạch cổ triệt căn cải biên

Nạo vét hạch cổ cải biên bao gồm lấy bỏ các cấu trúc lympho có giữ lại 1 hay nhiều cấu trúc không phải mô lympho: thần kinh XI, tĩnh mạch cảnh trong, cơ ức đòn chũm.

Phân loại:

- Týp I: chỉ giữ lại thần kinh XI.
- Týp II: giữ lại thần kinh XI và tĩnh mạch cảnh trong hoặc giữ lại thần kinh XI và cơ ức đòn chũm.

- Týp III: giữ lại tất cả cấu trúc: thần kinh XI, tĩnh mạch cảnh trong và cơ ức đòn chũm (nạo vét hạch cổ chức năng).

Nạo vét hạch cổ chọn lọc

- Nạo vét hạch cổ trên cơ vai móng: nạo vét hạch nhóm I, II, III.
- Nạo vét hạch cổ nhóm ngoài: nạo vét hạch nhóm II, III, IV.
- Nạo vét hạch cổ nhóm sau ngoài: nạo vét hạch nhóm II-IV, hạch dưới vùng cằm và sau tai.
- Nạo vét hạch khoang cổ trước: nạo vét hạch nhóm VI.

Nạo vét hạch cổ mở rộng

Là nạo vét hạch cổ triệt căn kèm theo lấy bỏ các nhóm hạch khác như nhóm khí quản, nhóm khoang sau họng và bên họng, nhóm trung thất, nhóm hạch nách hoặc cấu trúc ngoài hạch (mạch máu, thần kinh hoặc cơ), hoặc tuyến dưới hàm, tuyến giáp.

5.2. Điều trị hóa chất

Điều trị hóa chất trong ung thư đầu cổ mang tính chất phối hợp, bổ trợ. Khi phối hợp điều trị đều thấy tăng tỷ lệ kiểm soát tại chỗ - vùng, hạn chế di căn xa đồng thời tăng thời gian sống thêm, tuy nhiên cũng kèm theo tăng độc tính. Chính vì vậy người ta chỉ dùng cho các loại ung thư ở giai đoạn muộn. Trước đây điều trị bệnh nguyên phát của ung thư vùng đầu cổ không mổ được là xạ trị. Ngày nay, việc phối hợp hóa xạ trị cải thiện sống thêm cho ung thư vùng đầu cổ tiến triển tại chỗ - vùng không mổ được.

5.2.1. Điều trị hoá chất bổ trợ trước

Điều trị hóa chất một số đợt (chu kỳ) trước một phương pháp điều trị chính tiếp theo (phẫu thuật, xạ trị). Hóa chất bổ trợ trước không làm tăng biến chứng của điều trị phẫu thuật hay xạ trị tiếp theo, không làm tăng thời gian sống thêm so với điều trị phẫu thuật hay xạ trị đơn thuần nhưng làm tăng tỷ lệ bảo tồn cơ quan và chất lượng sống của bệnh nhân.

5.2.2. Hóa-xạ trị đồng thời

Lợi ích của hóa-xạ đồng thời thường được giải thích bằng sự tăng tác động hiệp lực của hóa-xạ, tăng tỷ lệ giết tế bào, giảm tỷ lệ sống sót tế bào kháng chéo.

Dùng hóa-xạ đồng thời để đạt mục đích tăng hiệu quả kiểm soát tại chỗ và hạn chế di căn xa, cũng như nỗ lực cải thiện thời gian sống thêm.

5.2.3. Hóa chất hỗ trợ

Hóa chất hỗ trợ được dùng sau khi bệnh nhân đã được điều trị ổn định tại chỗ-tại vùng. Mục tiêu của hóa chất hỗ trợ là nhằm giảm tỷ lệ thất bại do di căn xa và phần nào giảm tái phát tại chỗ-tại vùng. Hóa chất hỗ trợ có vai trò trong nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao tái phát tại chỗ, tại vùng hay di căn xa như có xâm lấn diện cắt, diện cắt gần tổn thương, có 2 hoặc nhiều hơn hạch vùng bị xâm lấn, hay tổn thương xâm lấn ra ngoài vỏ hạch.

5.3. Điều trị xạ trị

Trường hợp bệnh nhân không phẫu thuật hoặc không điều trị hóa xạ đồng thời, có thể lựa chọn xạ trị đơn thuần trường chiếu u và hạch với liều tùy theo vị trí và giai đoạn bệnh.

5.4. Điều trị theo giai đoạn

5.4.1. Khối u T1 và T2

- Với khối u:

- U thanh môn: cắt thanh quản bán phần bảo tồn chức năng thanh quản: cắt dây thanh bằng laser qua nội soi, cắt dây thanh qua mổ mở, cắt thanh quản bán phần trên sụn nhẫn, cắt thanh quản trán bên.
- Khối u thượng thanh môn:
 - Phẫu thuật cắt thanh quản bán phần, bảo tồn chức năng thanh quản: cắt thanh quản bán phần trên thanh môn.
 - Xạ trị ngoài có thể được lựa chọn.
 - Hóa xạ trị đồng thời cho một số trường hợp.
- Khối u hạ thanh môn: phẫu thuật cắt thanh quản tùy theo vị trí khối u.

- Với hạch cổ:

- Phẫu thuật vét hạch cổ rộng rãi hay chọn lọc (hạch xâm lấn tĩnh mạch cảnh, các dây thần kinh sống cổ, cơ ức đòn chũm), một bên hoặc hai bên.
- Hoặc xạ trị ngoài vùng cổ.

5.4.2. Khối u T3 và T4

- Với khối u:

○ Với mọi vị trí khối u, các lựa chọn điều trị gồm:

▪ Hóa trị hỗ trợ trước

+ Nếu đáp ứng hoàn toàn, tiến hành hóa xạ trị đồng thời

+ Đáp ứng không hoàn toàn, xạ trị tiếp theo hoặc thực hiện phẫu thuật vét vét (cắt thanh quản toàn bộ và mở khí quản vĩnh viễn)

+ Trường hợp u lan rộng đến họng, phẫu thuật rộng rãi gồm cắt toàn bộ họng thanh quản cùng với tạo hình bằng vật da cơ có cuống mạch hay tự do.

+ Xạ trị sau mổ tùy theo diện cắt của phẫu thuật.

▪ Hóa xạ trị đồng thời

- Với hạch cổ:

○ Phẫu thuật vét hạch cổ hoặc xạ trị ngoài vùng cổ.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ VÀ TIỀN LƯỢNG

6.1. Theo dõi

- Mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 6 tháng trong 3 năm tiếp theo, sau đó mỗi năm /lần.

- Theo dõi bằng khám lâm sàng hệ thống, kỹ lưỡng, soi tai mũi họng.

- Chụp cắt lớp vi tính hoặc MRI đầu cổ mỗi 6 tháng đến 1 năm.

6.2. Tiên lượng

- *Tiên lượng tốt*: khi không có hạch

+ 90% sống trên 5 năm với ung thư thanh quản giai đoạn T₁ và T₂

+ 60% sống 5 năm với ung thư tiền đình thanh quản.

+ 30% sống 5 năm với ung thư hạ thanh môn.

- *Tiên lượng xấu*: trong những trường hợp u ở giai đoạn T₃, T₄, hạch di căn, tỷ lệ sống trên 5 năm giảm đi một nửa.

UNG THƯ LƯỖI

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Dịch tễ học

Ung thư lưỡi là ung thư thường gặp nhất trong các ung thư vùng khoang miệng. Theo GLOBOCAN 2012, nam giới có 198.975 ca ung thư khoang miệng mới mắc chiếm 2,7% và 97.940 ca tử vong chiếm 2,1%. Ở nữ, có 101.398 trường hợp mới mắc chiếm 1,5% và 47.413 trường hợp tử vong, chiếm 1,3%. Tại Việt Nam, theo ghi nhận ung thư năm 2010, số ca mới mắc của ung thư khoang miệng ở nam là 1716 trường hợp với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 4,6/100000 dân. Ở nữ giới là 669 ca mới mắc và tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 1,7/100.000 dân. Ung thư khoang miệng gặp ở nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ rất khác nhau tùy từng vùng dân cư và có xu hướng thay đổi. Tỷ lệ ở nam có xu hướng giảm, tỷ lệ ở nữ có xu hướng tăng. Ở Mỹ cách đây 40 năm tỷ lệ nam/nữ là 4/1, hiện nay là 3/1. Ở Pháp 12/1 gần đây là 3,7/1. Ấn Độ và Đông Nam Á, tỷ lệ mắc ung thư khoang miệng cao nhất trong các bệnh gặp ở người cao tuổi. Ở Ấn Độ tùy vùng mà ung thư khoang miệng xếp từ thứ nhất đến thứ 6.

1.2. Yếu tố nguy cơ

- **Thuốc lá:** liên quan đến hầu hết các ung thư khoang miệng ở nam và hơn nửa đối với nữ. Tỷ lệ ung thư khoang miệng tăng cùng với số lượng thuốc hút hàng ngày và thời gian hút thuốc. Các hình thức sử dụng thuốc lá đều làm tăng nguy cơ gây ung thư khoang miệng (xi gà, tẩu, thuốc lá nhai ...). Cần sa có nguy cơ gây ung thư khoang miệng cao hơn hút thuốc lá vì lượng hắc ín cao hơn gấp 4 lần và tăng khả năng tiếp xúc với benzopyrin và carbua hydro thơm. Những người hút thuốc lá từ 1-19 năm có nguy cơ ung thư đường hô hấp trên cao gấp 4,2 lần những người không hút thuốc. Nếu hút trên 40 năm nguy cơ tăng lên 10 lần.

- **Rượu:** người ta cho rằng rượu có vai trò hoà tan các chất sinh ung thư, nhất là các chất sinh ung thư trong thuốc lá. Vai trò kích thích tại chỗ của éthanol cũng được chú ý, chất này làm mất khả năng sửa chữa ADN sau tiếp xúc với nitrosamin. Nguy cơ gây ung thư khoang miệng phụ thuộc vào số lượng và thời

gian uống rượu. Ở những người vừa hút thuốc lá vừa uống rượu, 2 loại này có tính chất hiệp đồng. Một yếu tố đơn độc có thể gây tăng nguy cơ ung thư lên 2-3 lần, nhưng khi kết hợp lại nguy cơ có thể tăng gấp 15 lần.

- **Ăn trầu:** một hỗn hợp gồm thuốc, vôi, hạt cau, lá trầu gây ung thư khoang miệng, đặc biệt là niêm mạc má, lưỡi di động và vòm khẩu cái. Người ăn trầu có nguy cơ ung thư khoang miệng cao từ 4-35 lần so với người không ăn trầu.

- **Vi sinh vật:**

+ Chất N-Nitroscelzyl méthylanine tạo ra từ nấm *Candida Albicans* là một chất sinh ung thư.

+ Một số loại virus có thể liên quan đến ung thư khoang miệng như Herpes simplex virus (HSV-1) cùng với các virus khác hoặc với tác nhân hoá học có thể là yếu tố gây ung thư.

+ ADN của papillomavirus ở người được tìm thấy trong các ung thư miệng.

- **Các tổn thương tiền ung thư:** hay gặp là các loại bạch sản, hồng sản, xơ viêm dưới niêm mạc. Các tổn thương này dễ chuyển thành ung thư khi có các tác nhân tác động vào. Bạch sản có nguy cơ trở thành ác tính là 6%, dạng phẳng khoảng 5%, dạng mụn cơm là 10%, dạng loét là 15-20%, dạng liken phẳng thoái hoá là 5%. Một nghiên cứu hơn 3000 trường hợp có bạch sản khoang miệng có 12,2% loạn sản nhẹ và vừa, 4% loạn sản này là ung thư biểu mô tại chỗ và 3,1% là ung thư biểu mô xâm lấn. Với hồng sản tỷ lệ ung thư hoá là 1/3.

- **Chế độ dinh dưỡng:** vitamin A, β caroten trong hoa quả tươi làm giảm nguy cơ ung thư khoang miệng.

- **Hội chứng Plummer – Vinson:** biểu hiện ở phụ nữ trung niên, có tình trạng thiếu máu do sắt, kèm theo các thương nứt kẽ ở môi, mép, lưỡi đỏ, đau, teo niêm mạc có nguy cơ gây ung thư khoang miệng rất cao.

- **Kích thích tại chỗ:** vệ sinh răng miệng kém, răng bị mẻ sắc nhọn, mang hàm giả không thích hợp, kích thích niêm mạc miệng kéo dài là các yếu tố nguy cơ gây ung thư khoang miệng.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Triệu chứng lâm sàng

2.1.1. Giai đoạn đầu

Triệu chứng nghèo nàn hay bị bỏ qua.

- Cơ năng: thường người bệnh có cảm giác như có dị vật hoặc xương cá cắm vào lưỡi, rất khó chịu nhưng qua đi nhanh.

- Thực thể:

+ Khám lưỡi: tìm thấy ở lưỡi có một điểm nổi phồng với sự thay đổi màu sắc, niêm mạc trắng, xơ hoá hoặc tổn thương là vết loét nhỏ. Sờ thấy tổn thương chắc, rắn, không mềm mại như bình thường.

+ Khám hạch: xuất hiện sớm, khoảng 50% bệnh nhân có hạch ngay từ đầu. Hạch hay gặp là hạch dưới cằm, dưới hàm, cảnh cao. Hạch nhóm I có tần suất bị di căn cao, sau đó đến nhóm II, III, IV.

Ba loại thương tổn ở giai đoạn sớm có thể gặp:

+ Thể nhú sùi: tạo thành thương tổn hình đồng xu, màu ghi hồng, sờ vào thấy mềm và không thâm nhiễm.

+ Thể nhân: tạo thành một nhân nhỏ cứng, nằm dính dưới niêm mạc, niêm mạc hơi bị đội lên, đôi khi mất nhãn bóng hoặc vỡ ra.

+ Thể loét: là một đám loét rất nông khó nhận thấy, giới hạn không rõ, được bao bọc bởi một vùng đỏ xung huyết, tổn thương này thường đau và không thâm nhiễm.

2.1.2. Giai đoạn toàn phát

Giai đoạn toàn phát được phát hiện do đau khi ăn uống, đau kéo dài gây khó khăn khi nói, nuốt.

- Toàn thân: sốt do nhiễm trùng, không ăn được nên cơ thể suy sụp rất nhanh.

- Cơ năng:

+ Đau: tăng lên khi nói, nhai và nhất là khi ăn thức ăn cay, nóng, đôi khi đau lan lên tai.

+ Tăng tiết nước bọt.

+ Chảy máu: nhổ ra nước bọt lẫn máu.

+ Hơi thở hôi thối: do hoại tử tổn thương gây ra.
+ Một số trường hợp gây khít hàm, cố định lưỡi khiến bệnh nhân nói và nuốt khó khăn.

- Thực thể.

+ Khám lưỡi: ổ loét ở lưỡi, trên ổ loét phủ giả mạc dễ chảy máu, loét phát triển nhanh, lan rộng làm lưỡi bị hạn chế vận động hoặc không di động được.

- Thương tổn thường sùi loét, được tạo thành từ một vết loét không đều ở đáy có mủ, máu, bờ nham nhở, chảy máu khi va chạm. Đôi khi không có dấu hiệu loét, đó là một nhân lớn gắn chặt xuống lớp dưới, nhô lên dưới lớp niêm mạc căng nhẵn, có màu tím nhạt, lớp niêm mạc lỗ rỗ những lỗ nhỏ, khi ấn vào sẽ làm rỉ ra một chất trắng, sản phẩm của hoại tử ở phía dưới.
- Ở giai đoạn tiến triển, thể loét chiếm ưu thế, loét sâu lan rộng xuống bề mặt hoặc vào mặt dưới, gây đau đớn, gây bội nhiễm, có mùi hôi, rất dễ chảy máu, thậm chí có thể gây chảy máu trầm trọng. Thường phải khám bệnh nhân ở trạng thái đã gây tê để hạn chế phản ứng của bệnh nhân do đau đớn.
- Việc thăm khám bằng ngón tay rất quan trọng để đánh giá độ thâm nhiễm xuống phía dưới, độ xâm lấn vào các mô tiếp cận: sàn miệng, trụ amidan, amidan, rãnh lưỡi,... và đo kích thước khối u.

+ Khám hạch: khoảng 40 - 50% các trường hợp có hạch ngay từ lần khám đầu tiên, trong đó 3/4 là hạch di căn. Hạch dưới cằm, dưới hàm hay gặp, hiếm gặp các hạch cảnh giữa và dưới.

+ Vị trí và hình thái tổn thương hay gặp:

- Vị trí: 80% gặp ở bờ tự do của lưỡi, 10% gặp ở mặt dưới lưỡi, 8% gặp ở mặt trên lưỡi, 2% gặp ở đầu lưỡi.
- Hình thái tổn thương: sùi, loét, thâm nhiễm hoặc kết hợp.

2.2. Cận lâm sàng

2.2.1. Tế bào học và mô bệnh học

- *Chọc hút kim nhỏ*: chọc hút hạch bất thường ở cổ bằng kim nhỏ để tìm tế bào ác tính hoặc tìm tế bào ác tính tại tổn thương ở lưỡi bằng áp lam.

- *Mô bệnh học:*

+ Chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học qua mảnh sinh thiết tại u trước khi điều trị. Đa số các trường hợp là dạng ung thư biểu mô vảy (chiếm tỷ lệ 95%-99%), còn lại 1-5% là ung thư biểu mô tuyến hoặc tuyến nang, ung thư dạng biểu bì nhầy, u lympho không Hodgkin, u hắc tố.

+ *Độ mô học:*

- Độ I: u có xu hướng biệt hoá với 75% hoặc hơn nữa tế bào biệt hoá.
- Độ II: có 50% tới 75% các tế bào biệt hoá.
- Độ III: có 25% tới 50% các tế bào biệt hoá.
- Độ IV: có dưới 25% các tế bào biệt hoá.

2.2.2. Chụp X quang

- Chụp xương hàm dưới: đánh giá tổn thương xâm lấn xương.
- Chụp tim phổi: đánh giá di căn và các bệnh phổi phối hợp.

2.2.3. Chụp CLVT và cộng hưởng từ

Chụp CLVT:

- U nguyên phát: CLVT có tiêm thuốc cản quang giúp xác định mức độ xâm lấn của khối u vào lớp cơ sâu của lưỡi, tổ chức xung quanh, có hoặc không có liên quan tới xương hàm dưới.

- Hạch vùng: việc bổ sung CLVT cải thiện khả năng phát hiện di căn hạch cổ, khi một hạch lớn hơn 10mm đường kính hoặc có hoại tử trung tâm thường là hạch di căn. Hạn chế của CT scan là khó phát hiện các hạch có kích thước giáp ranh, các hạch không có hoại tử trung tâm, hoặc chưa xâm lấn vỏ hạch.

Chụp cộng hưởng từ: có giá trị bổ sung cho CLVT nhờ ưu thế trong đánh giá tổn thương mô mềm và phân biệt khối u dưới niêm.

2.2.4. Siêu âm

- Siêu âm ổ bụng: phát hiện tổn thương di căn gan, các vị trí khác trong ổ bụng.
- Siêu âm hạch cổ: phát hiện di căn hạch mà lâm sàng không sờ thấy, định hướng chọc hút làm xét nghiệm tế bào hạch.

2.2.5. Xạ hình xương: nhằm xác định di căn xương nếu trên lâm sàng có triệu chứng nghi ngờ.

2.2.6. Các xét nghiệm khác: công thức máu, sinh hoá máu, nhóm máu,... để đánh giá bilan trước điều trị.

2.2.7. Chụp PET-CT

Phương pháp này thường được sử dụng trong theo dõi sau điều trị nhằm phát hiện tái phát, di căn. Đặc biệt là khi các tổn thương tái phát nhỏ, thậm chí không phát hiện trên lâm sàng, siêu âm và CT scan hoặc MRI.

2.3. Chẩn đoán

2.3.1. Chẩn đoán xác định

Để chẩn đoán ung thư lưỡi cần phải kết hợp nhiều phương pháp như hỏi kỹ bệnh sử, thăm khám lâm sàng một cách tỉ mỉ, phối hợp với cận lâm sàng, đặc biệt là sinh thiết vùng rìa tổn thương để chẩn đoán mô bệnh học.

2.3.2. Chẩn đoán phân biệt

Viêm loét lưỡi do chấn thương, chứng viêm miệng - lưỡi nhiều ô, loét lưỡi do lao, giang mai, tổn thương thâm nhiễm trong bệnh nấm actinomyces.

2.3.3. Chẩn đoán giai đoạn

*** Phân loại TNM:**

Theo Hiệp hội Quốc tế chống ung thư (UICC) năm 2010, ung thư lưỡi được phân loại như sau

T: u nguyên phát

- T_x: không đánh giá được u nguyên phát.
- T₀: không có bằng chứng của u nguyên phát.
- Tis: ung thư tại chỗ.
- T₁: đường kính u ≤ 2cm.
- T₂: 2cm < đường kính u ≤ 4 cm.
- T₃: đường kính u > 4 cm.
- T₄: u xâm lấn cấu trúc cơ, xương, da.
 - T4a: u xâm lấn màng xương, xâm lấn sâu xuống các cơ của lưỡi, xoang hàm, trụ trước Amidal.
 - T4b: u xâm lấn động mạch cảnh trong, cơ nhai, xoang bướm, nền sọ.

N: hạch vùng

- Nx: không đánh giá được hạch vùng.
- No: không có di căn hạch vùng.
- N1: di căn một hạch duy nhất cùng bên, đường kính lớn nhất bằng hoặc dưới 3cm.
- N2: $3\text{cm} < \text{Hạch} \leq 6\text{cm}$
 - N2a: di căn 1 hạch cùng bên.
 - N2b: di căn nhiều hạch cùng bên.
 - N2c: di căn hạch 2 bên hay đối diện.
- N3: hạch $> 6\text{cm}$.

M: Di căn xa

- Mx: không xác định di căn xa.
- Mo: không có di căn xa.
- M1: có di căn xa.

*** Xếp loại giai đoạn bệnh**

- Giai đoạn 0: Tis, No, Mo
- Giai đoạn I: T1, No, Mo
- Giai đoạn II: T2, No, Mo
- Giai đoạn III: T3, No, Mo
T1 N1 Mo
T2 N1 Mo
T3 N1 Mo
- Giai đoạn IVa: T4a, No,1, Mo
T1-T4a, N2 Mo
- Giai đoạn IVb: Bất kỳ T, N3 Mo
T4b, bất kỳ N, M0
- Giai đoạn IVc: Bất kỳ T, bất kỳ N, M1

3. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ LƯỠI PHẦN DI ĐỘNG

3.1. Phẫu thuật

3.1.1. Đối với u nguyên phát

Khối u nguyên phát ở lưỡi di động có thể được phẫu thuật cắt nửa lưỡi ở đường giữa từ đầu lưỡi đến V lưỡi. Những khối u có kích thước lớn hoặc xâm lấn sàn miệng có thể cắt nửa lưỡi kết hợp với cắt nửa sàn miệng, xương hàm dưới và tạo hình bằng vật cân cơ.

Phẫu thuật triệt căn phải đảm bảo cắt bỏ khối u với diện cắt an toàn, với khối u T1 thì diện cắt cách rìa khối u $> 1\text{cm}$ là an toàn. Điều này khó thực hiện với những khối u thể thâm nhiễm hoặc u có kích thước lớn.

3.1.2. Vết hạch trong ung thư lưỡi

Trong ung thư lưỡi di động, di căn hạch cổ thường đến nhóm I, II cùng bên, di căn hạch cổ đối bên có thể xảy ra nhưng hiếm gặp. Nạo vét hạch cổ một hoặc hai bên có thể theo các phương pháp sau đây:

- Vết hạch cổ triệt căn: vét toàn bộ hệ thống hạch cổ từ nhóm I đến nhóm V cùng bên, cắt bỏ dây thần kinh XI, tĩnh mạch cảnh trong, cơ ức đòn chũm và các cơ quan hạch xâm lấn tới.

- Vết hạch cổ chức năng: bao gồm vét các nhóm hạch cùng bên từ I đến V nhưng bảo tồn thần kinh XI hoặc bảo tồn thần kinh XI và tĩnh mạch cảnh trong hoặc bảo tồn thần kinh XI, tĩnh mạch cảnh trong và cơ ức đòn chũm. Vết hạch chức năng được thực hiện trong những trường hợp di căn hạch tiềm ẩn hoặc di căn hạch trên lâm sàng không xâm lấn các cấu trúc trên.

- Vết hạch cổ chọn lọc: bao gồm vét một hay nhiều nhóm hạch có nguy cơ cao di căn tới. Các nhóm hạch vét chọn lọc dựa trên vị trí u nguyên phát và giải phẫu hệ thống dẫn lưu bạch huyết tương ứng.

- Vết hạch cổ mở rộng: là vết hạch cổ triệt căn kèm theo vét hạch nhóm khí quản, khoang sau họng,... Tuy nhiên hiện nay nhờ tiến bộ của điều trị hóa chất, xạ trị nên phương pháp này ít được áp dụng.

3.1.3. Vấn đề tạo hình sau cắt lưỡi

Vấn đề tạo hình phải đảm bảo được về mặt thể tích, hình dạng, độ di động và chức năng của lưỡi (nhai, phát âm, động tác nuốt).

3.1.4. *Biến chứng của phẫu thuật.*

- Với u nguyên phát: chảy máu, phù nề đường thở.
- Biến chứng và di chứng do vết hạch:
 - Chảy máu, phù nề thanh quản dẫn đến khó thở, phù bạch huyết.
 - Tràn khí dưới da, tràn khí màng phổi.
 - Yếu mồm vai, không thể giơ tay lên được do việc cắt bỏ dây thần kinh vai và nhánh nối của nó với đám rối cổ.
 - Đau vùng cổ tồn tại dai dẳng.

3.2. Xạ trị

- Xạ trị có thể đóng vai trò điều trị triệt căn hoặc hỗ trợ hoặc tạm thời, tuy nhiên xạ trị cũng gây ra một số tác dụng phụ như khô miệng, viêm miệng, xạ da, cháy da, loét da, khít hàm.

- Xạ trị đơn thuần được áp dụng trong các trường hợp ung thư lưỡi giai đoạn III, IV không còn chỉ định phẫu thuật. Liều xạ tại u là 70 Gy, liều xạ dự phòng hạch cổ nếu hạch không sờ thấy trên lâm sàng là 50 Gy. Khi hạch sờ thấy trên lâm sàng thì xạ trị dự phòng toàn cổ 50 Gy, nâng liều tại vùng hạch sờ thấy trên lâm sàng đến 60 -70 Gy.

- Xạ trị hậu phẫu:

+ Tại u: khi phẫu thuật triệt căn liều xạ hậu phẫu trung bình 50 Gy; khi diện cắt tiếp cận, liều xạ trung bình 70 Gy.

+ Tại hạch: xạ trị toàn hạch cổ 45-55Gy, nếu hạch đã phá vỡ vỏ thì nâng liều thêm từ 10-15Gy trên vùng hạch tương ứng.

- Xạ từ ngoài vào (máy Cobalt 60, máy quang tuyến X, máy gia tốc): đây là phương pháp đặt nguồn phóng xạ cách cơ thể một khoảng cách nhất định.

- Xạ trị áp sát: xạ trị áp sát là kỹ thuật xạ dùng máy phát tia gamma được đặt ở bên trong mô tổn thương hoặc trên bờ diện cắt khối u. Iridium 192 là

nguồn xạ được sử dụng với mức năng lượng photon 380 keV. Xạ trị áp sát có thể được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với xạ ngoài.

- Xạ trị kết hợp hóa chất phác đồ có nhóm platinum.

Hóa xạ trị đồng thời đã chứng minh lợi ích cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ hoặc không bệnh so với xạ trị đơn thuần.

3.3. Hoá chất

- Có thể dùng đường toàn thân hoặc đường động mạch lưới, sử dụng đa hoá chất cho kết quả đáp ứng tốt hơn đơn hoá chất.

- Điều trị hoá chất hỗ trợ trước là điều trị hoá chất trước phẫu thuật hoặc xạ trị nhằm mục đích thu nhỏ tổn thương tạo thuận lợi cho phẫu thuật và xạ trị. Hoá trị trước phẫu thuật hoặc xạ trị thường áp dụng cho ung thư lưỡi giai đoạn muộn.

- Một số phác đồ hoá chất dùng trong điều trị ung thư đầu mặt cổ:

- + Phác đồ CF:

- Cisplatin 100 mg/ m², tĩnh mạch, ngày 1.

- 5-fluorouracil 1000 mg/m², tĩnh mạch, ngày 1-4, chu kỳ 21 ngày.

- + Phác đồ TCF:

- Docetaxel 75mg/m² hoặc Paclitaxel 175mg/m², tĩnh mạch, ngày 1.

- Cisplatin 75 mg/ m², tĩnh mạch, ngày 2.

- 5-fluorouracil 750 mg/m², tĩnh mạch, ngày 2-6, chu kỳ 21 ngày.

3.4. Chỉ định điều trị cụ thể

3.4.1. Đối với u giai đoạn T1, T2 N0

- Tổn thương loét thâm nhiễm phần lớn được điều trị bằng phẫu thuật cắt nửa lưỡi và vét hạch cổ chọn lọc nhóm I, II, III. Vét hạch cùng bên với u trong trường hợp u nằm ở 2/3 sau lưỡi di động, vét hạch 2 bên khi u nằm ở 1/3 trước lưỡi và/ hoặc u xâm lấn qua đường giữa.

- Xạ trị hỗ trợ vào diện cắt u nếu diện cắt tiếp cận, còn tế bào ung thư bằng xạ trị áp sát hoặc xạ ngoài và xạ trị dự phòng vùng hạch cổ.

3.4.2. Đối với u giai đoạn T1, T2 N1-3

- Điều trị bằng phẫu thuật cắt nửa lưỡi và vét hạch cổ.

- Xạ trị bổ trợ liều cao trong trường hợp hạch phá vỡ vỏ hoặc diện cắt u dương tính.

- Giai đoạn này có thể điều trị hóa chất bổ trợ trước sau đó phẫu thuật và/hoặc xạ trị hoặc điều trị hóa xạ đồng thời sau mổ.

3.4.3. Đối với u giai đoạn T3, T4 N0 hoặc N1-3

- Nếu tổn thương có thể phẫu thuật được, phẫu thuật cắt nửa lưỡi + sàn miệng và xương hàm dưới kèm theo nạo vét hạch cổ.

- Xạ trị bổ trợ vào diện cắt u bằng xạ áp sát và/hoặc xạ ngoài và xạ trị vùng hạch cổ.

- Nếu tổn thương không phẫu thuật được, điều trị hóa xạ đồng thời hoặc xạ trị ngoài đơn thuần được chỉ định.

- Ở giai đoạn này, xu hướng điều trị hóa chất bổ trợ trước sau đó phẫu thuật và/hoặc xạ trị hoặc điều trị hóa xạ đồng thời.

4. THEO DÕI VÀ TIỀN LƯỢNG

4.1. Theo dõi :

- Khám định kỳ 3 tháng/ lần trong 2 năm đầu tiên, sau đó 6 tháng/lần cho đến hết 5 năm.

- Khám lâm sàng tại chỗ, tại vùng, toàn thân.

- Chụp CLVT và MRI mặt-cổ 6 tháng hoặc 1 năm/ lần.

4.2. Tiên lượng

- Khả năng kiểm soát tại chỗ : 90% với giai đoạn I, 70% với giai đoạn II, 50% với giai đoạn III.

- Kích thước u: sống thêm 5 năm đối với T1 là 70-80%, T2 là 50-60%, T3 là 10-25%.

- Hạch: sống thêm 5 năm với No là 59%, N1 là 35%, N2 là 27% và N3 là 8%.

UNG THƯ GIÁP TRẠNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Trên thế giới cũng như ở Việt Nam, ung thư tuyến giáp chiếm 1-2% trong tất cả các loại ung thư nhưng chiếm đến 90% ung thư của các tuyến nội tiết. Theo GLOBOCAN 2012, ung thư tuyến giáp đứng hàng thứ 8 trong số các loại ung thư ở nữ giới với khoảng 229.923 ca mới mắc hàng năm và tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 6,1/100.000 dân/năm, đứng hàng thứ 18 trong số các loại ung thư ở nam giới (khoảng 68.179 ca), tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 1,9/100.000 dân/năm và đứng hàng thứ 16 chung cho cả 2 giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 4,0/100.000 dân/năm. Nữ gặp nhiều hơn nam, tỷ lệ nam/nữ khoảng 1/3. Việt Nam là một trong số các nước có tỉ lệ mắc ung thư tuyến giáp cao. Theo ghi nhận ung thư năm 2000, tỉ lệ mắc ung thư tuyến giáp ở nữ xếp thứ 12 trong các loại ung thư nói chung với 2,3/100.000 dân, và ở nam xếp hàng thứ 13 với tỉ lệ 1,3/100.000 dân. Ghi nhận ung thư giai đoạn 2011-2014, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nữ là 8,4/100.000 dân/năm và đứng thứ 6.

Ung thư tuyến giáp chia làm hai nhóm khác nhau về lâm sàng và tiên lượng, đó là ung thư tuyến giáp thể biệt hóa và ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa. Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tiến triển chậm, bệnh nhân thường đến viện ở giai đoạn chưa di căn xa, u tại chỗ và hạch di căn còn có thể cắt bỏ được và tiên lượng tốt. Ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa tiến triển nhanh, bệnh nhân thường đến viện khi khối u và hạch đã xâm lấn rộng, không cắt bỏ được, di căn xa sớm và tiên lượng xấu.

Trong điều trị ung thư tuyến giáp, phẫu thuật đóng vai trò quan trọng nhất có tính chất quyết định đến kết quả điều trị. Sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ, bệnh nhân có thể được điều trị I^{131} và hormon thay thế vừa có tác dụng bổ sung hormon duy trì hoạt động của cơ thể vừa có tác dụng làm giảm nồng độ TSH giúp duy trì bệnh ổn định lâu dài. Xạ trị có vai trò hỗ trợ đối với ung thư tuyến giáp không biệt hóa và ung thư tuyến giáp thể tủy. Hóa chất toàn thân hiện tại chưa chứng tỏ được vai trò trong điều trị ung thư tuyến giáp.

Ung thư tuyến giáp là bệnh lý tiên lượng rất tốt, tỉ lệ sống thêm 10 năm trung bình của nhóm biệt hóa khoảng gần 90%. Thở tùy tỉ lệ sống thêm 5 năm khoảng 50% và thể không biệt hóa thời gian sống thêm trung bình từ 6-8 tháng.

2. NGUYÊN NHÂN VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Hiện nay người ta chưa tìm thấy nguyên nhân rõ ràng trong cơ chế sinh bệnh ung thư tuyến giáp. Hầu hết các nghiên cứu đều chỉ đưa ra các yếu tố nguy cơ cao dễ mắc bệnh. Một số yếu tố sau liên quan tới ung thư tuyến giáp hay gặp:

- Tiền sử điều trị các bệnh lý vùng cổ bằng phương pháp xạ trị.

- Chế độ ăn thiếu iod làm tăng nguy cơ mắc các khối bướu giáp đơn thuần cũng như ung thư tuyến giáp và trong nhóm này thường gặp ung thư tuyến giáp thể nang.

- Tiền sử mắc các bệnh tuyến giáp mạn tính như viêm tuyến giáp mạn tính Hashimoto hoặc viêm tuyến giáp bán cấp De Quervain.....có nguy cơ cao mắc ung thư tuyến giáp.

- Đối với ung thư tuyến giáp thể tùy, có tính chất gia đình và di truyền. Những bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể tùy thường nằm trong bệnh cảnh đa u nội tiết MEN 2, trong đó có 2 dưới nhóm MEN 2a và MEN 2b.

- MEN 2a bao gồm ung thư tuyến giáp thể tùy, u tế bào ưa chrom và u tuyến cận giáp

- MEN 2b bao gồm ung thư tuyến giáp thể tùy, u tế bào ưa chrom, u xơ thần kinh hay gặp ở niêm mạc, đường tiêu hóa và triệu chứng tương tự hội chứng Marfan (Marfanoid features)

- Yếu tố di truyền: hiện nay người ta đã biết đến một số đột biến gen trong ung thư tuyến giáp, tuy nhiên vai trò của các gen này liên quan tới sinh bệnh ung thư tuyến giáp chưa được chứng minh. Các đột biến mới được nghiên cứu là cơ sở cho điều trị nhắm trúng đích trong ung thư tuyến giáp giai đoạn tiên triền và di căn. Một số đột biến gen đã và đang được nghiên cứu như gen RET, RAS, BRAF, ... Phần lớn các đột biến chủ yếu xảy ra trên các đoạn ADN kiểm soát sự sao chép và nhân đôi tế bào.

- Một số yếu tố nguy cơ khác như người sống ở vùng biển, nơi có đủ iod trong thực phẩm, tỷ lệ bướu nhân giáp là ung thư cao hơn hoặc người có tiền sử Basedow khi có u đặc tuyến giáp thì khả năng khối u là ung thư cao.

3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Triệu chứng ung thư tuyến giáp thường nghèo nàn, bệnh nhân thường đến viện với triệu chứng đầu tiên là nhìn thấy hoặc sờ thấy khối u vùng cổ hoặc phát hiện tình cờ qua siêu âm tuyến giáp. Cũng có khi bệnh nhân đến viện vì sờ thấy hạch cổ hoặc di căn xa trước khi sờ thấy u tuyến giáp.

3.1. Triệu chứng cơ năng

Ở giai đoạn sớm, ít gặp các triệu chứng cơ năng. Tuy nhiên ở giai đoạn muộn hoặc khối u xâm lấn có thể xuất hiện triệu chứng như:

- Chèn ép, xâm lấn dây thần kinh quặt ngược gây nói khàn. Đây là đặc điểm có thể gợi ý khối u giáp là ung thư, bởi khối u giáp lành tính hiếm khi gây khàn tiếng.

- Chèn ép thực quản gây khó nuốt.

- Khó thở do u xâm lấn vào khí quản.

- Một số bệnh nhân đến viện vì triệu chứng của di căn xa, qua thăm khám mới phát hiện được u tuyến giáp.

3.2. Triệu chứng thực thể

- Khối u và hạch cổ lớn có thể nhìn thấy nổi gồ trên da. Rất hiếm gặp khối u và hạch cổ tuyến giáp vỡ vỡ xâm lấn ra ngoài da.

- Thông thường các khối ung thư tuyến giáp thường biểu hiện 1 khối đơn độc ở 1 thùy hoặc eo giáp hơn là ung thư đa ổ hoặc ung thư cả 2 thùy. Khối ung thư tuyến giáp thường cứng, còn di động khi u nhỏ, nhưng dính và di động hạn chế khi u to, xâm lấn rộng. U tuyến giáp thường di động theo nhịp nuốt của bệnh nhân. Thăm khám đánh giá mật độ, xâm lấn, ranh giới có thể nghi ngờ u lành hoặc ác tính. Tình trạng cường giáp ít khi gặp trên các bệnh nhân ung thư tuyến giáp.

- Hạch cổ: hay gặp di căn chuỗi hạch cảnh, hạch trước khí quản, hạch chuỗi quặt ngược. Các hạch cổ nhóm khác cũng có thể gặp nhưng với tỉ lệ thấp hơn.

Thông thường hay gặp hạch cổ 1 bên hơn là hạch cổ 2 bên. Hạch thường cứng, di động được khi hạch chưa xâm lấn, di động hạn chế khi hạch to hoặc xâm lấn.

- Các triệu chứng của di căn xa tới các cơ quan khác như phổi, xương, não và thường gặp ở ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa hơn ung thư tuyến giáp biệt hóa.

* Đánh giá lâm sàng cần quan tâm tới một số yếu tố nguy cơ có khả năng ung thư:

<i>Nguy cơ thấp</i>	<i>Nguy cơ cao</i>
Tuổi: trẻ hơn 15 hoặc lớn hơn 45	U giáp lớn nhanh
Giới nam	Mật độ cứng khi khám
U giáp lớn hơn 4 cm đường kính	Dính vào các cấu trúc lân cận
Tiền sử xạ trị vùng cổ	Tiền sử gia đình có ung thư tuyến giáp
Tiền sử gia đình	Khàn tiếng
	Khó nuốt, nuốt vướng do u chèn ép
	Da vùng cổ có thể bị thâm nhiễm hoặc sùi loét chảy máu
	Có hạch cổ

4. CẬN LÂM SÀNG

4.1. Chẩn đoán tế bào học (chọc hút kim nhỏ - FNA)

Là xét nghiệm cho kết quả nhanh, an toàn, giá trị cao và có thể làm tế bào học tại u hoặc tại hạch. Thông thường tế bào học tại u có giá trị cao đối với ung thư tuyến giáp thể nhú, độ nhạy không cao trong ung thư tuyến giáp thể nang.

4.2. Sinh thiết kim tuyến giáp

Đây là phương pháp cho phép có chẩn đoán xác định trước mổ và được tiến hành dưới sự hướng dẫn của siêu âm, nhưng chưa được tiến hành rộng rãi bởi nguy cơ chảy máu.

4.3. Sinh thiết tức thì trong mổ

Ngày nay phương pháp sinh thiết tức thì được áp dụng rộng rãi vì dễ tiến hành, độ nhạy, độ đặc hiệu cao ngay cả đối với ung thư tuyến giáp thể nang và tế bào Hurthle. Nếu như kết hợp thăm khám lâm sàng, hình ảnh đại thể của khối u

trong mô và sinh thiết tức thì cho phép chẩn đoán đúng gần như 100% ung thư tuyến giáp. Tuy nhiên không phải bất cứ bệnh nhân nào có chỉ định phẫu thuật tuyến giáp cũng tiến hành sinh thiết tức thì.

4.4. Siêu âm vùng cổ

Cho phép xác định vị trí, số lượng, kích thước, tính chất, sự xâm lấn của u tuyến giáp và hạch cổ. Trên hình ảnh siêu âm khối ung thư tuyến giáp thường có hình ảnh nhân đặc giảm âm, ranh giới không rõ, có tăng sinh mạch máu, có thể có vôi hóa trong khối, hạch cổ to và tính chất hạch bất thường.

Hiện nay việc sử dụng TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) đánh giá các khối u tuyến giáp khá phổ biến, đây là hệ thống phân loại đã được đề xuất bởi Horvath et al, với một đề nghị sửa đổi từ Jin Kwak et al (2011). Hệ thống này được chia làm 6 loại từ Tirads I – Tirads VI.

- TIRADS 1: tuyến giáp bình thường
- TIRADS 2: tổn thương lành tính
- TIRADS 3: có thể tổn thương lành tính
- TIRADS 4: tổn thương đáng ngờ (4a, 4b, 4c với sự gia tăng nguy cơ ác tính)
- TIRADS 5: có thể tổn thương ác tính (nguy cơ hơn 80% bệnh ác tính)
- TIRADS 6: bệnh ác tính đã được chứng minh bằng giải phẫu bệnh.

4.5. Chụp CT scan và chụp MRI vùng cổ

Theo các nghiên cứu nước ngoài, đa số tác giả trước đây đều nhận định cộng hưởng từ ít khi được chỉ định trong chẩn đoán phân biệt bướu nhân giáp lành tính và ác tính mà thường được chỉ định với mục đích đánh giá giai đoạn xâm lấn tại chỗ của ung thư tuyến giáp và di căn hạch vùng cổ hoặc di căn xa. Tuy nhiên gần đây bắt đầu có một số tác giả nghiên cứu giá trị chuỗi xung khuếch tán Diffusion và bản đồ khuếch tán ADC trong chẩn đoán phân biệt bướu nhân giáp lành tính và ác tính. Trong quá trình theo dõi sau điều trị, CT và MRI được chỉ định rộng rãi hơn nhằm mục đích xác định vị trí tái phát nếu bệnh nhân có Tg cao mà lâm sàng, siêu âm và cả xạ hình không phát hiện vị trí tổn thương.

4.6. Xạ hình tuyến giáp và PET-CT với 18F-FDG

Trong chẩn đoán với I^{131} , phần lớn ung thư tuyến giáp thường không hoặc ít bắt xạ, và biểu hiện bởi các nhân lạnh trên xạ hình. Xạ hình tuyến giáp có giá trị cao xác định tuyến giáp lạc chỗ cũng như là đánh giá khối lượng mô giáp còn lại sau phẫu thuật. Nếu như xạ hình tuyến giáp bắt xạ ở hệ thống hạch cổ hoặc các cơ quan khác như gan, phổi... thì có thể nghĩ tới đó là tổn thương di căn của tuyến giáp.

Hoạt chất phóng xạ hay được dùng nhất trong PET- CT là 18F-FDG. 18F-FDG bắt rất nhiều vào các tế bào ung thư tuyến giáp, kể cả vùng hạch di căn và tổ chức di căn xa, trong khi chúng lại bắt rất ít vào các tế bào tuyến giáp lành tính và các tế bào khác của cơ thể. Chính vì vậy mà trong PET- CT với 18F-FDG tại mô ung thư tuyến giáp thường biểu hiện với nồng độ hoạt chất phóng xạ (SUV) cao hơn bình thường đặc biệt là với những tổn thương di căn xa.

Hai phương pháp này mặc dù ý nghĩa trong chẩn đoán xác định không cao nhưng có ý nghĩa trong theo dõi sau điều trị và phát hiện tái phát, di căn.

4.7. Chỉ điểm sinh học, các xét nghiệm hormon tuyến giáp

Với ung thư tuyến giáp người ta dùng chất chỉ điểm Tg và anti Tg. Với ung thư thể tủy người ta sử dụng Calcitonin.

- Định lượng thyroglobulin huyết thanh (Tg): Tg tăng trong các bệnh lý tuyến giáp như Basedow, viêm tuyến giáp, ung thư tuyến giáp và đặc biệt trong ung thư tuyến giáp di căn xa. Mặc dù độ nhạy và độ đặc hiệu của Tg trong chẩn đoán xác định không cao nhưng có ý nghĩa trong tiên lượng và theo dõi sau điều trị.

- Trong ung thư tuyến giáp nồng độ các hormon tuyến giáp T3, T4, FT3, FT4 trong giới hạn bình thường.

4.8. Chẩn đoán mô bệnh học

Trong thực hành lâm sàng thường chia thành 4 loại sau: ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang, ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy và ung thư biểu mô tuyến giáp thể không biệt hóa.

- Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa: chiếm khoảng 90% gồm thể nhú, thể nang (bao gồm cả loại ung thư tế bào Hurthe) và loại kết hợp cả thể nhú và nang.

- Ung thư tuyến giáp thể tủy: chiếm khoảng từ 1- 5%.

- Ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa: chiếm khoảng 5%.

5. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH: thường dựa vào:

- Thăm khám lâm sàng.

- Các phương pháp cận lâm sàng và quan trọng nhất là chẩn đoán mô bệnh học.

6. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT: trước một khối u ở tuyến giáp, cần phải phân biệt với u nang tuyến giáp, u tuyến nang, viêm tuyến giáp, bướu cổ đơn thuần, Basedow.

7. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN

Đánh giá TNM theo UICC sửa đổi lần thứ 7 và AJCC 2010.

T: khối u nguyên phát

- Tx: khối u nguyên phát không đánh giá được.

- T0: không phát hiện khối u nguyên phát trên lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh.

- T1: khối u nguyên phát có kích thước theo chiều lớn nhất $\leq 2\text{cm}$, còn khu trú trong bao tuyến.

+ T1a: Khối u có kích thước chiều lớn nhất $\leq 1\text{cm}$.

+ T1b: Khối u có kích thước chiều lớn nhất $> 1\text{cm}$ và $\leq 2\text{cm}$.

- T2: khối u có kích thước chiều lớn nhất $> 2\text{cm}$ nhưng không quá 4cm và còn khu trú trong bao tuyến giáp.

- T3: khối u có kích thước $> 4\text{cm}$ hoặc bất kì kích thước nhưng có xâm lấn tối thiểu qua vỏ bao tuyến giáp nhưng chưa xâm lấn các cơ quan lân cận.

- T4: khối u xâm lấn các cơ quan lân cận.

+ T4a: khối u xâm lấn vào khí quản, thực quản, thần kinh quặt ngược thanh quản

+ T4b: khối u xâm lấn xuống trung thất, động mạch và tĩnh mạch cảnh.

- Tất cả các khối u ung thư tuyến giáp không biệt hóa đều được xếp T4 trong đó:

- + T4a: Khối u còn khu trú trong tuyến giáp
- + T4b: Khối u vỡ vỏ tuyến xâm lấn các cơ quan lân cận

N: hạch vùng

- Nx: hạch vùng không đánh giá được
- N0: không có di căn hạch vùng
- N1: có di căn hạch vùng trong đó bao gồm
 - +N1a: hạch cổ nhóm VI hạch trước và cạnh khí quản, cạnh hạ họng (hạch Delphian) cùng bên
 - +N1b: hạch cổ nhóm I, II, III, IV, V, hạch trung thất trên cùng bên, hạch cổ đối bên hoặc hạch cổ 2 bên

M: di căn xa

- M0: không có di căn xa.
- M1: có di căn xa.

Xếp giai đoạn TNM

**** Thẻ nhú và nang***

- Bệnh nhân dưới 45 tuổi

• Giai đoạn I:	Bất kỳ T	Bất kỳ N	Mo
• Giai đoạn II:	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

- Bệnh nhân trên 45 tuổi

• Giai đoạn I:	T1	No	Mo
• Giai đoạn II:	T2	No	Mo
• Giai đoạn III:	T3	No	Mo
	T1	N1a	Mo
	T2	N1a	Mo
	T3	N1a	Mo
• Giai đoạn IVA:	T4a	No	Mo
	T4a	N1a	Mo
	T1-T4a	N1b	Mo
• Giai đoạn IVB:	T4b	Bất kỳ N	Mo
• Giai đoạn IVC:	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

T4a: U kích thước bất kỳ, vượt qua bao giáp xâm lấn tới phần mềm dưới da, thanh quản, khí quản, thực quản, hoặc dây thanh quản quặt ngược.

T4b: U xâm lấn bao cân trước sống hoặc bao bọc xung quanh động mạch cảnh hoặc mạch trong trung thất.

** Thở tùy (mọi lứa tuổi):*

Giai đoạn I:	T1	No	Mo
Giai đoạn II:	T2, T3	No	Mo
Giai đoạn III:	T1, T2, T3	N1a	Mo
Giai đoạn IVA:	T4a	No, N1a	Mo
	T1, T2, T3, T4	N1b	Mo
Giai đoạn IVB:	T4b	Bất kỳ N	Mo
Giai đoạn IVC:	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

** Thở không biệt hóa (tất cả ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa đều phân loại ở giai đoạn IV)*

Giai đoạn IVA:	T4a	Bất kỳ N	Mo
Giai đoạn IVB:	T4b	Bất kỳ N	Mo
Giai đoạn IVC:	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

8. ĐIỀU TRỊ

Phẫu thuật là phương pháp được lựa chọn đầu tiên đối với ung thư giáp trạng, mặc dù mức độ rộng của phẫu thuật còn bàn cãi. Tuy nhiên hầu hết các tác giả đều cho rằng phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp kết hợp với nạo vét hạch cổ là phương pháp điều trị tối ưu nhất. Liệu pháp nội tiết dựa trên cơ sở sinh lý bệnh, cũng như việc dùng đồng vị phóng xạ thường áp dụng cho loại ung thư biệt hóa, hay xạ ngoài được chỉ định cho loại ung thư không biệt hóa hoặc loại biệt hóa nhưng ở giai đoạn muộn không thể phẫu thuật được. Điều trị bằng hóa chất và điều trị đích thường áp dụng ở giai đoạn muộn và ít hiệu quả.

8.1. Phẫu thuật

Chỉ định phẫu thuật

* Với ung thư tuyến giáp biệt hóa, chỉ định cắt giáp toàn bộ trong những trường hợp:

- U kích thước >4cm.
- U xâm lấn vỏ bao giáp hoặc xâm lấn các cơ quan lân cận.
- Tuổi dưới 16 hoặc trên 45 tuổi.
- Di căn hạch cổ di căn xa.
- Tiền sử xạ trị vùng cổ.
- Ung thư tuyến giáp tái phát.
- Tổn thương thùy đối bên.

Ngoài những trường hợp chỉ định cắt giáp toàn bộ (đánh giá giai đoạn T1,2N0M0 và đồng thời không có các yếu tố nguy cơ cao như trên) bệnh nhân được chỉ định cắt thùy và eo giáp. Vết hạch cổ trong ung thư giáp trạng biệt hóa thường áp dụng phương pháp vết hạch cổ chọn lọc, chỉ vét những hạch sờ được thấy trên lâm sàng, trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh và thăm khám kiểm tra đánh giá tổn thương trong mổ.

* Với ung thư tuyến giáp thể u ác: do tính chất đa ổ, mức độ ác tính, hay tái phát và di căn hạch cổ sớm. Chỉ định cắt giáp toàn bộ + vét hạch cổ + xạ trị ngoài áp dụng cho mọi trường hợp.

* Với ung thư giáp trạng không biệt hóa: chỉ định cắt giáp toàn bộ + vét hạch cổ triệt căn nếu như còn khả năng phẫu thuật. Tuy nhiên thể mô bệnh học này thường đến viện ở giai đoạn muộn và không còn khả năng phẫu thuật.

8.2. Điều trị I¹³¹

- Mục đích: hủy mô giáp còn lại sau phẫu thuật.

- Chỉ định: hầu hết các tác giả đồng ý không nên điều trị I¹³¹ một cách thường qui sau mổ mà chỉ dành cho các loại ung thư thể biệt hóa (nhú, nang), nhiều ổ, có xâm lấn tại chỗ, có nồng độ Tg cao sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ và đặc biệt có di căn xa. Dùng I¹³¹ làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ nhưng không kéo dài thời gian sống thêm.

8.3. Điều trị học môn thay thế

Theo khuyến cáo của các nhà ung thư học Mỹ, liều hormon từ 50 - 200 μg hàng ngày uống 1 lần vào 8h sáng tùy theo từng bệnh nhân sao cho đạt được chỉ số TSH mong muốn duy trì trong khoảng 0.1-2 mUI/l.

8.4. Xạ trị

- Trong ung thư tuyến giáp biệt hóa chỉ định xạ trị là rất hạn chế bởi tế bào ung thư của thể này ít nhạy cảm với xạ trị. Xạ trị được chỉ định cho những bệnh nhân không có khả năng phẫu thuật hoặc di căn xa tại những vị trí tổn thương không cắt bỏ được nhưng không bắt I¹³¹.

- Trong ung thư tuyến giáp thể tủy và thể không biệt hóa xạ trị sau phẫu thuật là chỉ định gần như bắt buộc với mục đích kiểm soát tái phát tại chỗ và hệ thống hạch.

8.5. Hóa chất

Thường được chỉ định trong ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa. Có thể hóa chất đơn thuần (đơn hóa chất hoặc đa hóa chất) hoặc điều trị hóa xạ đồng thời. Hóa chất thường được dùng là Doxorubicin, Doxorubicin + Cisplatin, Paclitaxel.

8.6. Điều trị đích

Hiện nay trên thế giới có một số nghiên cứu về vai trò của các thuốc điều trị đích trong ung thư tuyến giáp biệt hóa giai đoạn tiến triển tại chỗ không có khả năng phẫu thuật hoặc di căn xa, ung thư tuyến giáp thể tủy và thể không biệt hóa. Các thuốc kháng TKI như sorafenib, pazopanib, carbozopanib. Tuy nhiên chỉ định sử dụng còn hạn chế do hiệu quả chưa được rõ ràng trong khi chi phí lại rất lớn.

9. TIỀN LƯỢNG VÀ THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

9.1. Tỷ lệ sống thêm theo mô bệnh học

- Thể nhú sống sau 10 năm là: 74% - 93%.
- Thể nang sống sau 10 năm là: 43% - 90%.
- Thể tủy sống sau 5 năm là: 40%.
- Thể không biệt hóa sau 5 năm là dưới 5%.

9.2. Các yếu tố tiên lượng

Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về yếu tố tiên lượng của ung thư tuyến giáp, các tác giả đã đưa ra nhiều hệ thống phân loại các nhóm yếu tố tiên lượng.

Hệ thống AMES được xây dựng năm 1988 bởi 2 tác giả CADNy và Rossi (Lahey Clinic), dựa trên cơ sở 4 yếu tố tiên lượng được đưa ra, đó là: A (age) tuổi, M (metastasis) di căn, E (extension) xâm lấn, S (size) kích thước u.

Hệ thống MACIS của Mayo Clinic công bố năm 1994 được sử dụng một cách rộng rãi nhất.

Phân định yếu tố nguy cơ theo nghiên cứu của Mayo Clinic

Điểm MACIS	< 6	6-6,99	7-7,99	≥ 8
Mức độ	Thấp	Trung bình	Cao	Rất cao
Tỉ lệ sống thêm 20 năm	99%	89%	56%	24%

Cách thức tính điểm tiên lượng theo thang điểm MACIS

Yếu tố	Nội dung
M: di căn xa	+ 3 nếu có di căn xa
A: tuổi (năm)	= 3,1 nếu tuổi ≤ 40 tuổi, = 0,08 x tuổi nếu tuổi > 40
C: diện cắt âm tính	+1 nếu diện cắt dương tính
I: sự xâm lấn khối u	+1 nếu u phá vỡ vỏ
S: kích thước u (cm)	+ 0.3 x kích thước u
Tổng điểm MACIS	Tổng điểm của các yếu tố trên

9.3. Theo dõi sau điều trị

- Khám lâm sàng: phát hiện tái phát u, hạch, các dấu hiệu của di căn xa
- Cận lâm sàng:

- + Xét nghiệm FT3, FT4, TSH, Tg huyết thanh
- + Đối với thể tuyến, xét nghiệm Calcitonin và CEA
- + Chụp X-quang phổi phát hiện di căn
- + Siêu âm phần mềm vùng cổ và xạ hình tuyến giáp với I^{131}

+ Trong trường hợp với bệnh nhân Tg ở mức cao >10ng/ml. Xạ hình tuyến giáp, khám lâm sàng, siêu âm và CT Scan không phát hiện tổn thương tái phát, di căn có thể được chỉ định chụp PET-CT với $18F$ -FDG.

UNG THƯ PHẾ QUẢN PHỔI

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư phế quản phổi nguyên phát là ung thư xuất phát từ niêm mạc phế quản, phế nang.

Ung thư phế quản phổi chẩn đoán sớm thường khó khăn và tốn kém. Phần lớn được chẩn đoán ở giai đoạn muộn. Chẩn đoán ung thư phế quản phổi cần phối hợp nhiều phương pháp: lâm sàng, X-quang, chụp cắt lớp vi tính, nội soi, xét nghiệm tế bào, mô bệnh học.

Dựa vào mô bệnh học, ung thư phế quản phổi chia hai thể bệnh chính: ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào nhỏ. Trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm đa số với 85%. So với ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ thời gian tiến triển nhanh gấp đôi, sớm phát triển di căn xa.

1.1. Dịch tễ học

Ung thư phổi là loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới trong nhiều thập kỷ qua. Theo thống kê của Globocan năm 2012, có 1,8 triệu trường hợp mới mắc (chiếm 12,9% tổng số bệnh nhân ung thư), 58% trong số đó xảy ra ở các khu vực kém phát triển. Đây là bệnh ung thư phổ biến nhất ở nam giới trên toàn thế giới (1,2 triệu trường hợp, chiếm 16,7% tổng số ung thư ở nam giới). Tỷ lệ mắc chuẩn hóa theo tuổi cao nhất ở Trung và Đông Âu (53,5/100.000 nam giới), Đông Á (50,4/100.000 nam giới). Đáng chú ý là tỷ lệ mắc thấp được quan sát thấy ở Trung và Tây Phi (2,0 và 1,7 trên 100.000 nam giới). Ở phụ nữ, tỉ suất thường thấp hơn và khác nhau tùy theo địa dư, chủ yếu là phản ánh mối liên quan với hút thuốc lá. Do đó, tỷ lệ cao nhất là ở Bắc Mỹ (33,8/100000 nữ giới) và Bắc Âu (23,7/100000 nữ giới) và tỷ lệ thấp nhất ở Tây và Trung Phi (1,1 và 0,8 trên 100000 nữ giới, tương ứng).

Ung thư phổi là nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới, ước tính chiếm gần 1/5 các trường hợp tử vong do ung thư hàng năm (1,59 triệu người chết, 19,4% của tổng số tử vong do ung thư).

Tại Việt nam, theo thống kê giai đoạn 2000-2010, tỷ lệ mắc ung thư phổi không ngừng gia tăng ở cả hai giới. Năm 2000, tỷ lệ mắc chuẩn hoá theo tuổi ở nam và nữ tương ứng là 29,3/100000 và 6,5/100000. Đến năm 2010, tỷ lệ mắc chuẩn hoá theo tuổi ở nam và nữ đều tăng rõ rệt, tương ứng là 35,1/100000 và 13,9/100000.

1.2. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ

- Thuốc lá: là yếu tố nguyên nhân quan trọng nhất. Gấp hơn 90% trường hợp ung thư phổi ở nam giới có nghiện thuốc lá, khoảng 80% trường hợp mắc ở nữ giới có liên quan đến thuốc lá.

- + Nguyên nhân quan trọng nhất chiếm 90%.
- + Trong khói thuốc lá bao giờ cũng có các chất hydro carbon thơm, đặc biệt là chất 3-4 benzopyren (0,5 mcg/điếu).
- + Gây ung thư biểu mô vảy & tuyến.

- Amiăng: gặp ở những công nhân sản xuất tấm lợp fibro xi măng.

- Yếu tố môi trường: trong khí quyển các thành phố công nghiệp có nhiều chất gây ung thư như 3-4 benzopyren, hydrocarbon thơm nhiều vòng, nhiễm các muối như thạch tín, arsen, Niken, Crôm.

- Ung thư phổi nghề nghiệp:

- + Phóng xạ: tỷ lệ mắc ung thư phổi thường cao hơn ở những công nhân làm việc liên quan đến phóng xạ.
- + Bệnh bụi phổi.

- Yếu tố di truyền

- + Bệnh u nguyên bào vồng mạc làm tăng nguy cơ mắc ung thư phổi tế bào nhỏ.
- + Đột biến gen p53 làm tăng nguy cơ mắc nhiều bệnh ung thư, trong đó có ung thư phổi.
- + Đột biến vùng gen EGFR làm tăng nguy cơ mắc ung thư phổi loại biểu mô tuyến ở nữ giới không hút thuốc.

2. LÂM SÀNG

2.1. Giai đoạn sớm

Triệu chứng sớm của ung thư phế quản phổi rất nghèo nàn và ít đặc hiệu nên thường bị bỏ qua. Triệu chứng báo động ung thư có thể gặp trong giai đoạn này là ho khan: ho kéo dài, điều trị kháng sinh không kết quả, dễ nhầm với bệnh nhân viêm phế quản.

2.2. Giai đoạn rõ rệt

-Các triệu chứng hô hấp

- + Ho tăng lên, có thể ho đờm lẫn máu.
- + Khó thở: gặp ở giai đoạn muộn khi u to, chèn ép, bít tắc đường hô hấp.
- + Đuôi khái huyết.
- + Khò khè, thở rít do u chèn ép phế quản lớn.

-Các triệu chứng do u xâm lấn và chèn ép

+ Các triệu chứng xâm lấn thành ngực

- Đau ngực: vị trí điểm đau thường tương ứng với khối u
- Hội chứng tràn dịch màng phổi.
- Hội chứng Pancoast – Tobias xuất hiện khi khối u đỉnh phổi chèn ép rễ đám rối thần kinh cánh tay với triệu chứng đau kèm theo rối loạn cảm giác vùng trên xương đòn, bả vai lan ra mặt trong cánh tay, đau liên tục,.
- Hội chứng giao cảm (Claude- Bernard-Horner): sụp mi mắt, sâu hõm mắt, co đồng tử, da nửa mặt bên đau nề, đỏ.

+ Hội chứng trung thất

- Nấc và khó thở: do chèn ép dây thần kinh hoành.
- Khàn tiếng: khối u ở phổi trái lan vào trung thất hoặc do hạch di căn ở sát mặt dưới đoạn ngang quai động mạch chủ chèn ép dây thần kinh quặt ngược. Khi soi thanh quản thấy dây thanh âm trái bị liệt.
- Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên: khối u thùy trên phổi phải xâm lấn trực tiếp vào tĩnh mạch chủ trên hoặc hạch di căn ở trung thất. Phù nề ở cổ, mặt về sau lan xuống phần trên ngực → phù áo khoác. Ngoài ra có thể thấy các triệu chứng xanh tím nhẹ ở môi, mũi...,tĩnh mạch cảnh ngoài nổi rõ.
- Hội chứng chèn ép tim cấp: do tràn dịch màng tim.
- Nuốt nghẹn: u chèn ép thực quản gây nuốt nghẹn → cần chụp thực quản để biết liên quan của u với thực quản.

- Các triệu chứng di căn
 - + Di căn não: hội chứng tăng áp lực nội sọ & liệt thần kinh khu trú.
 - + Di căn xương: đau xương, gãy xương bệnh lý.
 - + Di căn gan, di căn tuyến thượng thận cũng rất hay gặp.
 - + Hạch: thượng đòn, nách.
 - + Nốt di căn dưới da vùng ngực.
- Các hội chứng cận u
 - + Hội chứng Pierre – Marie:
 - Các đầu ngón tay & ngón chân to (dùi trông).
 - Đau các khớp ở chi như: Cổ tay, khuỷu, gối, cổ chân.
 - Các đầu chi trên & dưới to lên, nhất là cổ tay, cổ chân.
 - Dấu hiệu rối loạn vận mạch & cường giao cảm – phế vị như: xanh tím cục bộ, da nóng, tiết mồ hôi, tê bì.
 - Một dấu hiệu được coi là đặc trưng của hội chứng Pierre-Marie đó là sự tăng sinh màng xương ở các xương dài.
 - + vú to 2 bên (gynecomastie).
 - + Đau nhức xương khớp.
 - + Đái tháo nhạt.

3. CẬN LÂM SÀNG

3.1. Chẩn đoán hình ảnh

3.1.1. X quang phổi

Chụp X quang lồng ngực là phương pháp cơ bản để phát hiện tổn thương ở phổi. Qua đó xác định được vị trí, kích thước, hình thái u, hạch rốn phổi, trung thất. Một số hình ảnh X quang hay gặp: bóng mờ nham nhở, bờ tua gai, bóng mờ có những bờ cong tạo thành nhiều vòng cung...

3.1.2. Chụp cắt lớp vi tính (CT)

Là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được chỉ định thường quy trong chẩn đoán ung thư phổi. Ngoài vai trò xác định đặc điểm của khối u, đánh giá giai đoạn, tình trạng hạch trung thất, CT còn có vai trò rất lớn hướng dẫn sinh thiết xuyên thành chẩn đoán mô bệnh học.

3.1.3. Siêu âm ổ bụng: đánh giá di căn gan, tuyến thượng thận.

3.1.4. Chụp MRI não: khi nghi ngờ có di căn não (đau đầu, buồn nôn, liệt khu trú).

3.1.5. Xạ hình xương: khi nghi ngờ có di căn xương.

3.1.6. Chụp PET-CT: là phương pháp tốt nhất đối với ung thư phổi trong phát hiện di căn xa ngoài não.

3.2. Nội soi chẩn đoán

3.2.1. Soi phế quản

- Chỉ định cho những trường hợp u trung tâm.

- Qua nội soi cho phép xác định tổn thương và sinh thiết làm mô bệnh học.

3.2.2. Nội soi màng phổi: khi nghi ngờ có di căn màng phổi, nội soi màng phổi giúp khẳng định chẩn đoán giai đoạn trước điều trị.

3.2.3. Nội soi trung thất: trong những trường hợp có hạch trung thất bất thường đối bên, thủ thuật soi trung thất giúp sinh thiết hạch trung thất làm mô bệnh học, xác định chính xác giai đoạn trước điều trị, tránh chỉ định phẫu thuật quá mức.

3.3. Mô bệnh học: không những cho phép chẩn đoán xác định bệnh mà còn xác định thể mô bệnh học, độ mô học giúp cho lựa chọn điều trị và tiên lượng bệnh. Bệnh phẩm có thể được lấy qua sinh thiết xuyên thành ngực hoặc qua soi phế quản, sinh thiết tổn thương di căn (hạch thượng đòn).

Phân loại mô bệnh học

- Ung thư phổi tế bào nhỏ
- Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:
- Ung thư biểu mô tế bào vảy
- Ung thư biểu mô tuyến
- Ung thư biểu mô tế bào lớn
- Ung thư biểu mô tuyến – vảy
- Ung thư biểu mô tuyến với các phân tít hỗn hợp
- U carcinoid
- Ung thư biểu mô không xếp loại.

Đánh giá mô bệnh học:

- Gx: không thể đánh giá được mô bệnh học

- G1: biệt hóa cao
- G2: biệt hóa kém
- G4: không biệt hóa

3.4. Các xét nghiệm khác

3.4.1. Các chất chỉ điểm khối u: CYFRA 211, CEA với ung thư biểu mô tuyến, SCC với ung thư biểu mô vảy. Tuy nhiên chỉ điểm u trong ung thư phổi ít có giá trị

3.4.2. Xét nghiệm gen: hiện nay, kỹ thuật giải trình tự gen dựa trên bệnh phẩm mô bệnh học giúp xác định đột biến gen EGFR trong các trường hợp ung thư biểu mô tuyến giúp chỉ định thuốc điều trị đích.

3.4.3. Test chức năng hô hấp: đánh giá chức năng hô hấp trước phẫu thuật.

3.4.4. Các xét nghiệm huyết học và sinh hoá máu: giúp đánh giá toàn trạng trước, trong và sau điều trị. Ngoài ra các xét nghiệm này còn giúp phát hiện một số hội chứng cận ung thư gặp trong ung thư phổi.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán xác định: dựa trên

- Lâm sàng
- XQ và CT ngực
- Mô bệnh học

4.2. Chẩn đoán phân biệt

- Viêm phổi thùy, viêm phổi mạn tính, áp xe phổi
- Nấm phổi
- Lao phổi: khoảng 20% trường hợp ung thư phế quản chẩn đoán nhầm là lao phổi trong những tháng đầu.
- Các khối u lành của phổi: u sụn, u xơ, u loạn sản phổi.
- Ung thư di căn phổi.

4.3. Chẩn đoán giai đoạn bệnh

4.3.1. Ung thư phế quản không phải tế bào nhỏ:

Phân loại TNM theo UICC 2010

T: u nguyên phát

Tx: khi không đánh giá được u nguyên phát

Hoặc những trường hợp tìm thấy tế bào ác tính trong đờm hoặc dịch rửa phế quản nhưng không thấy u trên hình ảnh chụp phổi hoặc nội soi phế quản.

T0: không có bất kì bằng chứng nào của khối u nguyên phát.

Tis: ung thư biểu mô tại chỗ.

T1: u có kích thước lớn nhất $\leq 3\text{cm}$, được bao quanh bởi nhu mô phổi hoặc lá tạng màng phổi, khi nội soi phế quản không thấy u xâm lấn vào các phế quản trung tâm.

T1a: kích thước $u \leq 2\text{cm}$.

T1b: kích thước $2\text{cm} < u \leq 3\text{cm}$.

T2: kích thước lớn nhất của u $> 3\text{cm}$ nhưng $\leq 7\text{cm}$

Hoặc u với mọi kích thước nhưng có 1 trong các yếu tố sau:

+ U xâm lấn vào phế quản chính nhưng cách carina $\geq 2\text{cm}$.

+ Xâm lấn lá tạng màng phổi.

+ Có xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc nghẽn mà có lan rộng tới rốn phổi nhưng không chiếm bộ 1 bên phổi.

T2a: $u \leq 5\text{cm}$.

T2b: $u > 5\text{cm}$ nhưng $\leq 7\text{cm}$.

T3: u có kích thước lớn nhất $\geq 7\text{cm}$.

Hoặc 1 u bất kì có xâm lấn 1 trong các thành phần sau: lá thành màng phổi, rãnh liên thùy, cơ hoành, thần kinh hoành, màng phổi trung thất, màng ngoài tim.

Hoặc những u phế quản chính cách carina $< 2\text{cm}$ nhưng chưa xâm lấn carina.

Hoặc xẹp phổi, viêm phổi tắc nghẽn toàn bộ 1 bên phổi.

Hoặc có nhiều hơn 1 nốt tổn thương trên cùng 1 thùy phổi.

T4: u với mọi kích thước nhưng xâm lấn 1 trong các cấu trúc sau: trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh thanh quản quặt ngược, thực quản, xương cột sống, carina.

Hoặc 1 hoặc vài nốt di căn thùy khác cùng bên phổi.

N: hạch vùng

Nx: không đánh giá được hạch vùng.

N0: không di căn hạch vùng.

N1: di căn hạch quanh phế quản cùng bên và/hoặc hạch rốn phổi cùng bên và hạch trong phổi, bao gồm cả sự lan rộng trực tiếp.

N2: di căn hạch trung thất cùng bên và/ hoặc hạch dưới carina.

N3: di căn hạch trung thất đối bên, rốn phổi đối bên, cơ thang cùng bên hoặc đối bên, hạch thượng đòn.

M: di căn xa

Mx: không đánh giá được di căn xa.

M0: không có bằng chứng di căn xa.

M1: di căn xa.

M1a: có tổn thương phổi đối bên xâm lấn màng phổi hoặc tìm thấy tế bào ung thư trong dịch màng phổi (màng tim).

M1b: di căn xa tới các cơ quan khác.

Giai đoạn	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	MO
IV	Bất kì T	Bất kì N	M1

4.3.2. Ung thư phổi tế bào nhỏ.

- Chia thành 2 giai đoạn:

+Giai đoạn khu trú

+Giai đoạn lan tràn.

- Giai đoạn khu trú được định nghĩa khi bệnh ở giới hạn có thể bao phủ bởi một trường chiếu xạ trị, thường được đánh giá giới hạn ở 1/2 lồng ngực và hạch vùng, bao gồm hạch trung thất và hạch thượng đòn cùng bên. Giai đoạn lan tràn được định nghĩa khi bệnh vượt quá giới hạn của các vùng trên, bao gồm cả tràn dịch màng phổi, màng tim ác tính hoặc di căn theo đường máu.

- Đánh giá giai đoạn theo TNM: phân giai đoạn giống ung thư phổi không tế bào nhỏ.

5. ĐIỀU TRỊ

5.1.Các phương pháp điều trị

5.1.1. Phẫu thuật

- Mục đích của phẫu thuật là cắt bỏ hoàn toàn khối u và hạch di căn, nếu cần thì mở rộng cắt bỏ các cấu trúc bị xâm lấn bên cạnh.

- Phẫu thuật ung thư phổi bao gồm cắt bỏ cấu trúc theo giải phẫu nhu mô phổi (cắt thùy, cắt toàn bộ một phổi), kèm theo nạo vét hạch hệ thống.

- Phẫu thuật cắt toàn bộ một bên phổi là một phẫu thuật nặng nề, với tỉ lệ tử vong khoảng 1 đến 5 %, so với cắt thùy phổi là 1-3%.

- Phải ngừng hút thuốc lá trước khi phẫu thuật lồng ngực, để giảm nguy cơ biến chứng sau phẫu thuật (nhiễm trùng vị trí phẫu thuật, rò khí quản).

- Phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn duy nhất với ung thư phổi không tế bào nhỏ.

- Phẫu thuật là điều trị được chỉ định cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I và II, trong giai đoạn IIIa (kèm theo điều trị hóa chất) và trong giai đoạn IV (trường hợp di căn ổ đơn độc có khả năng phẫu thuật).

- Trong đa số các trường hợp, phẫu thuật không áp dụng điều trị cho ung thư phổi tế bào nhỏ. Hóa chất là điều trị được chỉ định cho ung thư phổi tế bào nhỏ.

- Thực tế, phẫu thuật cho ung thư phổi tế bào nhỏ có thể áp dụng với dạng khu trú, không xâm lấn trung thất, không di căn xa, ở bệnh nhân trẻ, với tình trạng toàn thân tốt.

5.1.2. Hóa trị

- Với ung thư phổi không tế bào nhỏ, mục đích của hóa trị là điều trị khi bệnh lan ra toàn thân (hệ lympho, vi di căn xa, di căn xa) từ vị trí nguyên phát của bệnh, hóa trị gồm:

- +Hóa chất tân bổ trợ trong giai đoạn IIIA.
- +Hóa chất bổ trợ trong giai đoạn II và IIIA.
- +Kết hợp với xạ trị lồng ngực trong giai đoạn IIIB.
- +Hóa chất triệu chứng cho giai đoạn IV.

- Ung thư phổi tế bào nhỏ được xem như một bệnh toàn thân ngay từ đầu, điều trị hóa chất bao gồm:

- +Kết hợp với tia xạ lồng ngực trong giai đoạn khu trú.
- +Hóa chất đơn thuần trong giai đoạn lan tỏa.

- Tác dụng phụ của điều trị

+Với nhóm platin (cả ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ): độc tính thận (suy thận cấp), độc tính thần kinh (viêm đa dây thần kinh và độc tính ở tai) và độc tính huyết học (giảm tế bào máu).

+Etoposid (ung thư phổi không tế bào nhỏ): độc tính huyết học (giảm tế bào máu).

+Vinorelbine (ung thư phổi không tế bào nhỏ): độc tính thần kinh (viêm đa dây thần kinh) và độc tính huyết học (giảm tế bào máu).

+Gemcitabine (ung thư phổi không tế bào nhỏ): rối loạn tiêu hóa, hội chứng giả cúm.

+Taxane (ung thư phổi không tế bào nhỏ): tiêu chảy, thay đổi vị giác , độc tính thần kinh, viêm và mất móng.

5.1.3. Xạ trị

- Với ung thư phổi không tế bào nhỏ, tia xạ được chỉ định cho:

- + Trường hợp không thể phẫu thuật, giai đoạn IIIA sau phẫu thuật không triệt để, giai đoạn IIIB.
- + Điều trị hạch trung thất với trường hợp N2 không thể lấy bỏ hoặc làm vỡ hạch trong khi phẫu thuật triệt căn.
- + Điều trị di căn xương khi có triệu chứng (đau, nguy cơ gãy xương).
- + Đỉ xương) di căn não trong trung (đúng thất với trường hợp N2 không thể lấy bỏ ho.
- Với ung thư phổi không tế bào nhỏ, tia xạ được chỉ định cho:
 - + Vào ngực trong trường hợp điều trị cho giai đoạn khu trú
 - + Vào não để dự phòng di căn não với giai đoạn khu trú
- Tác dụng phụ của tia xạ lồng ngực:
 - + Cấp tính:
 - Xạ vào thực quản gây khó nuốt.
 - Bệnh phổi sau xạ có thể tiến triển thành xơ hóa phổi.
 - Viêm da sau tia xạ dẫn đến nổi ban đỏ ở da.
 - Viêm tủy sau tia xạ có thể dẫn đến rối loạn thần kinh.
 - +Biên chứng muộn:
 - Xơ hóa phổi.
 - Nguy cơ ung thư thứ phát: sarcoma, leucemie.

5.1.4. Điều trị đích

- Với ung thư phổi không tế bào nhỏ, thuốc ức chế đặc hiệu một vài protein trong tế bào là hướng điều trị mới đang được đánh giá.
- Các thuốc ức chế gồm:
 - + Ức chế phân tử nhỏ (có đuôi là –ib)
 - + Kháng thể đơn dòng (có đuôi là - ab)
 - + Kháng thể đơn dòng ở người (có đuôi là –umab)
- Hiện nay, thuốc ức chế EGFR (erlotinib, Tarceva; gefitinib, Iressa) và ức chế tiệnmạch máu (bevacizumab, Avastin) được chỉ định cho điều trị ung thư không tế bào nhỏ di căn.

- Không có thuốc điều trị đích nào được dùng trong thực tế cho điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ.

5.1.5. Điều trị triệu chứng

- Chống đau.
- Liệu pháp hô hấp, thở oxy trong trường hợp cần.
- Làm dính màng phổi chủ động để tránh tràn dịch màng phổi:
 - +Thực hiện phẫu thuật gây dính màng phổi bằng gây tê hoặc nội soi lồng ngực.
 - +Dẫn lưu dịch màng phổi và sinh thiết màng phổi, khi có tràn dịch màng phổi.
 - +Trường hợp phổi nở tốt, đặt bột talc gây dính màng phổi và ngăn chặn tái tràn dịch màng phổi.
 - +Trường hợp ngược lại, không thể gây dính màng phổi.
 - +Bệnh nhân xuất hiện tràn dịch màng phổi phải nhanh chóng được gửi đến cơ sở chuyên khoa, trước khi phổi bị nghẹt ở trong màng phổi bị viêm dính, khi đó phẫu thuật gây dính không còn hữu dụng.

5.2. Phác đồ điều trị

5.2.1. Ung thư phổi không tế bào nhỏ có thể phẫu thuật

- Giai đoạn IA: phẫu thuật đơn thuần.
- Giai đoạn IB, II: phẫu thuật + hóa chất bổ trợ.
- Giai đoạn IIIA: phẫu thuật + hóa chất bổ trợ hoặc hóa chất tân bổ trợ + phẫu thuật; xạ ngoài trong trường hợp không thể phẫu thuật triệt để.
- Giai đoạn IV: phẫu thuật với u có di căn xa + hóa chất bổ trợ.

5.2.2. Ung thư phổi không tế bào nhỏ không được phẫu thuật

- Giai đoạn 0: điều trị laser, liệu pháp nucleit phóng xạ, liệu pháp lạnh, tia xạ.
- Giai đoạn I và II: xạ ngoài.
- Giai đoạn III: hóa xạ đồng thời.
- Giai đoạn IV: hóa trị + điều trị đích (kháng TKI, bevacizumab).

5.2.3. Ung thư phổi tế bào nhỏ

- Giai đoạn khu trú: hóa xạ đồng thời điều trị triệt căn.
- Giai đoạn triệt căn.hóa xạ đơn

5.3. Theo dõi và tiên lượng

5.3.1. Tiên lượng

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

- Bệnh có tiên lượng xấu.
- Sau phẫu thuật, nguy cơ tái phát di căn xa cao hơn tái phát tại chỗ, tại vùng.
- Chỉ có thể điều trị khỏi khi phẫu thuật triệt căn được.

Ung thư phổi tế bào nhỏ

- Là ung thư có tiên lượng rất xấu.
- Nhạy cảm với hóa chất ngay từ đầu thường cho phép đáp ứng bệnh hoàn toàn, nhưng chỉ t ngay trong thời gian ngắn. Bn. anái phát thuđầu thường cho phép
- Th phát thuđầu thường cho phép đáp ứng bệnh hoàn toàn, nhưng chỉchỗ, tại vùng.hóa xạ trị đồng thời hoặc phẫu thuật

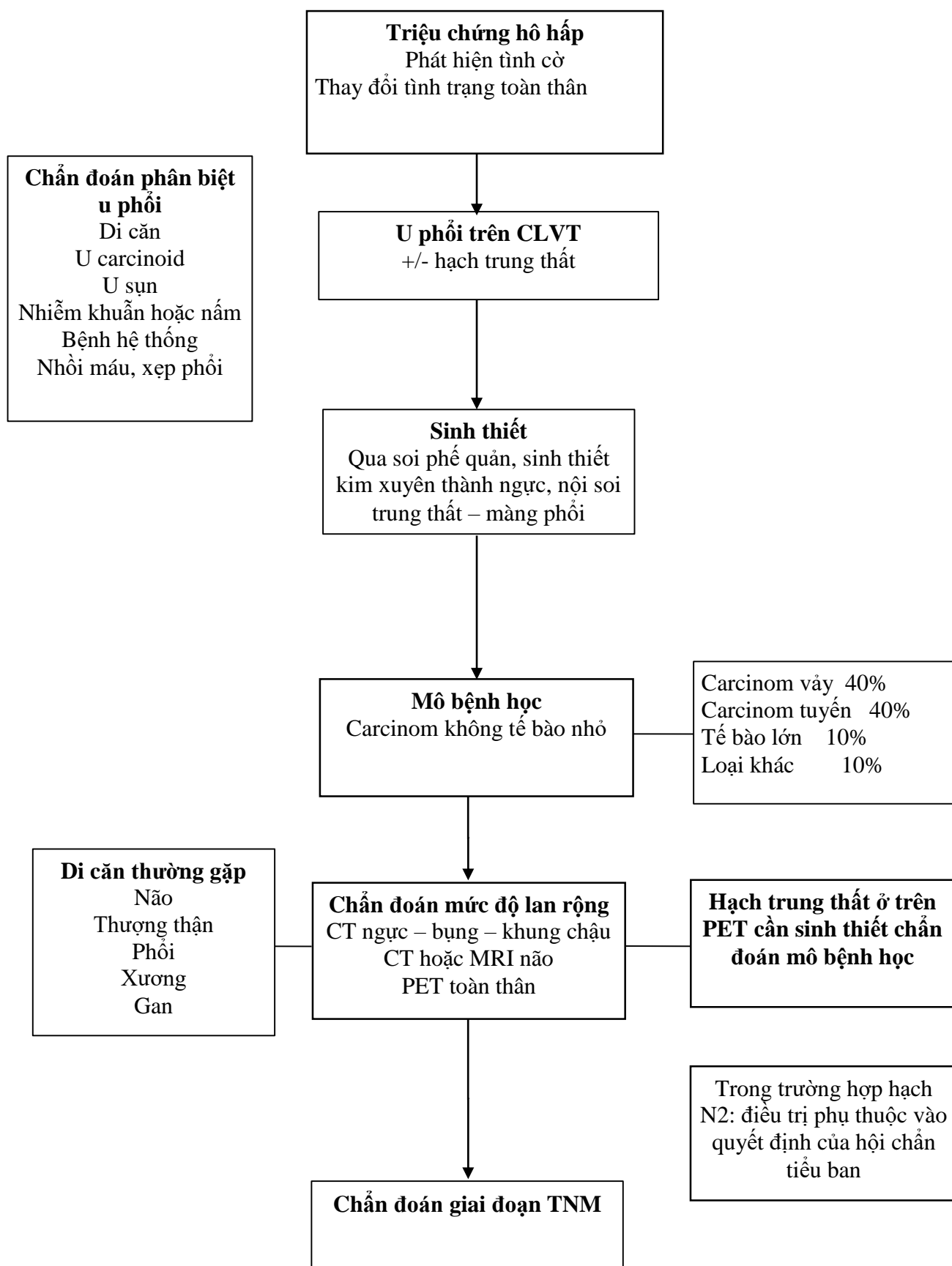
5.3.2. Trường hợp điều trị triệt căn

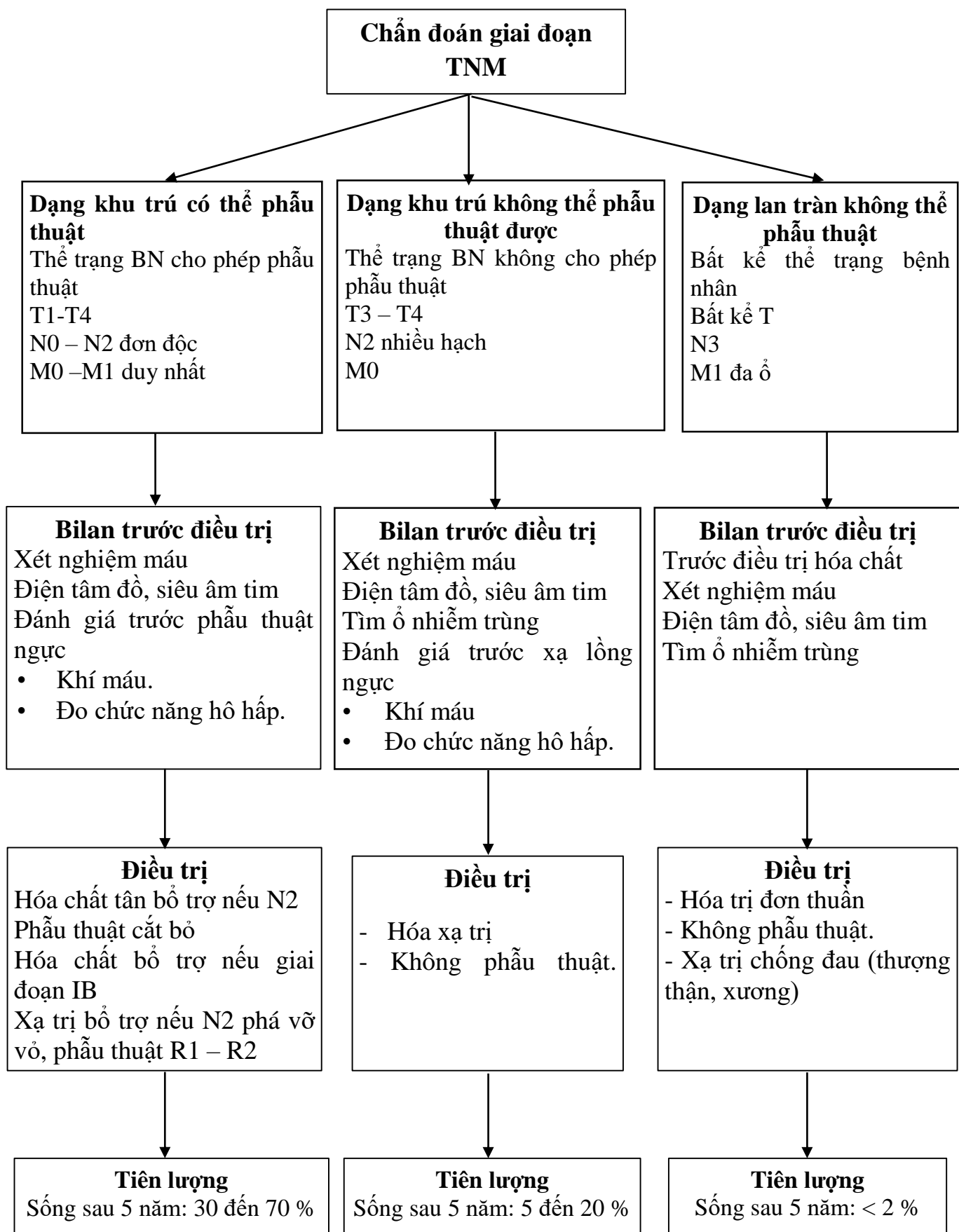
- Khám định kỳ: 3 tháng 1 lần trong 2 năm đầu, sau đó 1 năm 1 lần.
- Khám lâm sàng, CT ngực – bụng – khung chậu, nội soi ống mềm phế quản
- Đôi khi cần bổ sung một số điều trị hỗ trợ (đau mạn tính sau phẫu thuật, điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, cai thuốc lá).

5.3.3. Trường hợp điều trị không triệt căn

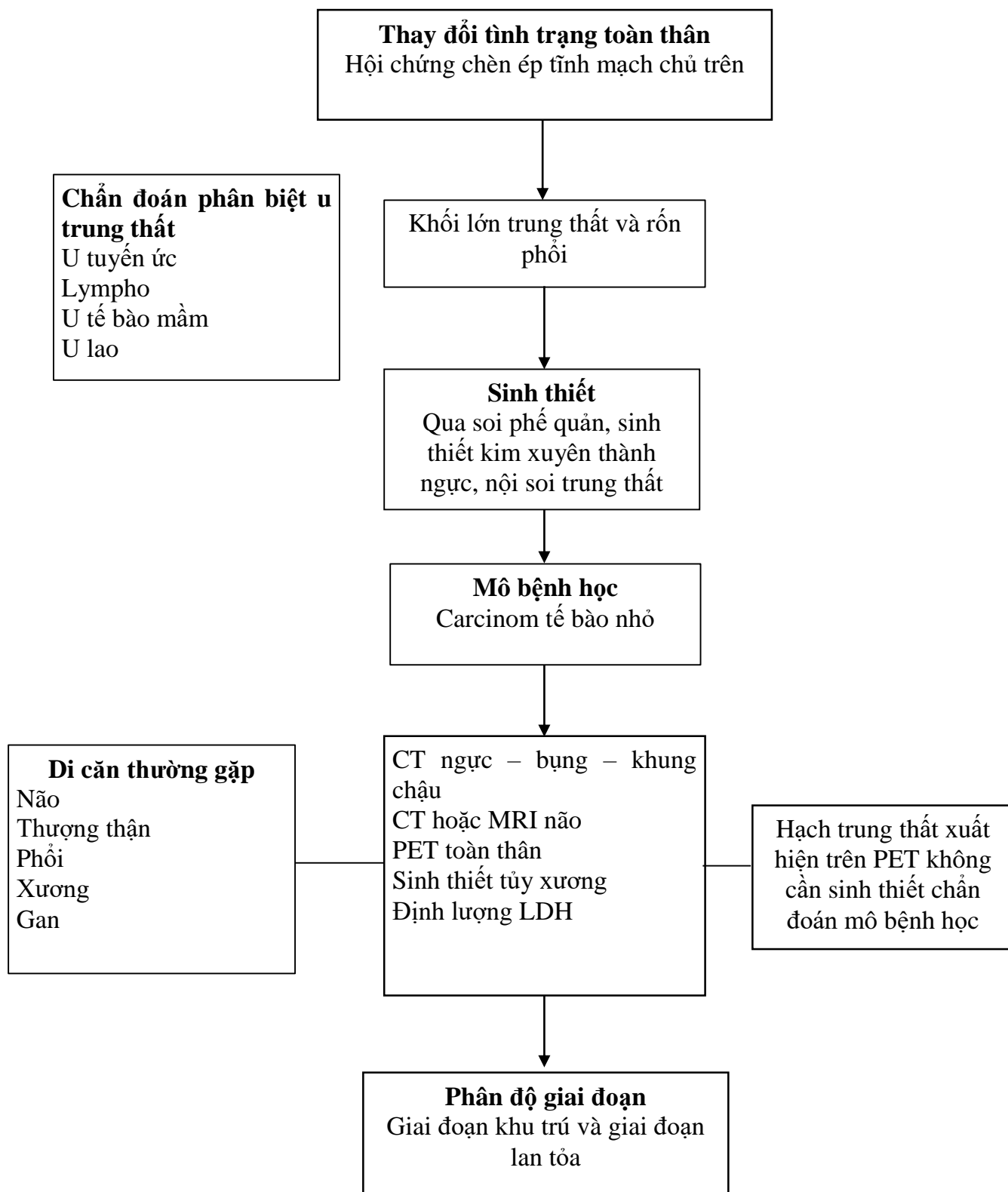
- Khám định kỳ: làm lại bilan sau 2 đến 4 chu kỳ hóa chất, rồi đánh giá lại
- Khám lâm sàng, CT ngực – bụng – khung chậu, và theo triệu chứng (MRI sọ và tủy sống, xạ hình xương).
- Sau khi thất bại với điều trị ban đầu, có thể thay đổi phương thức điều trị (hóa chất bậc 2, các thử nghiệm lâm sàng, chăm sóc triệu chứng)

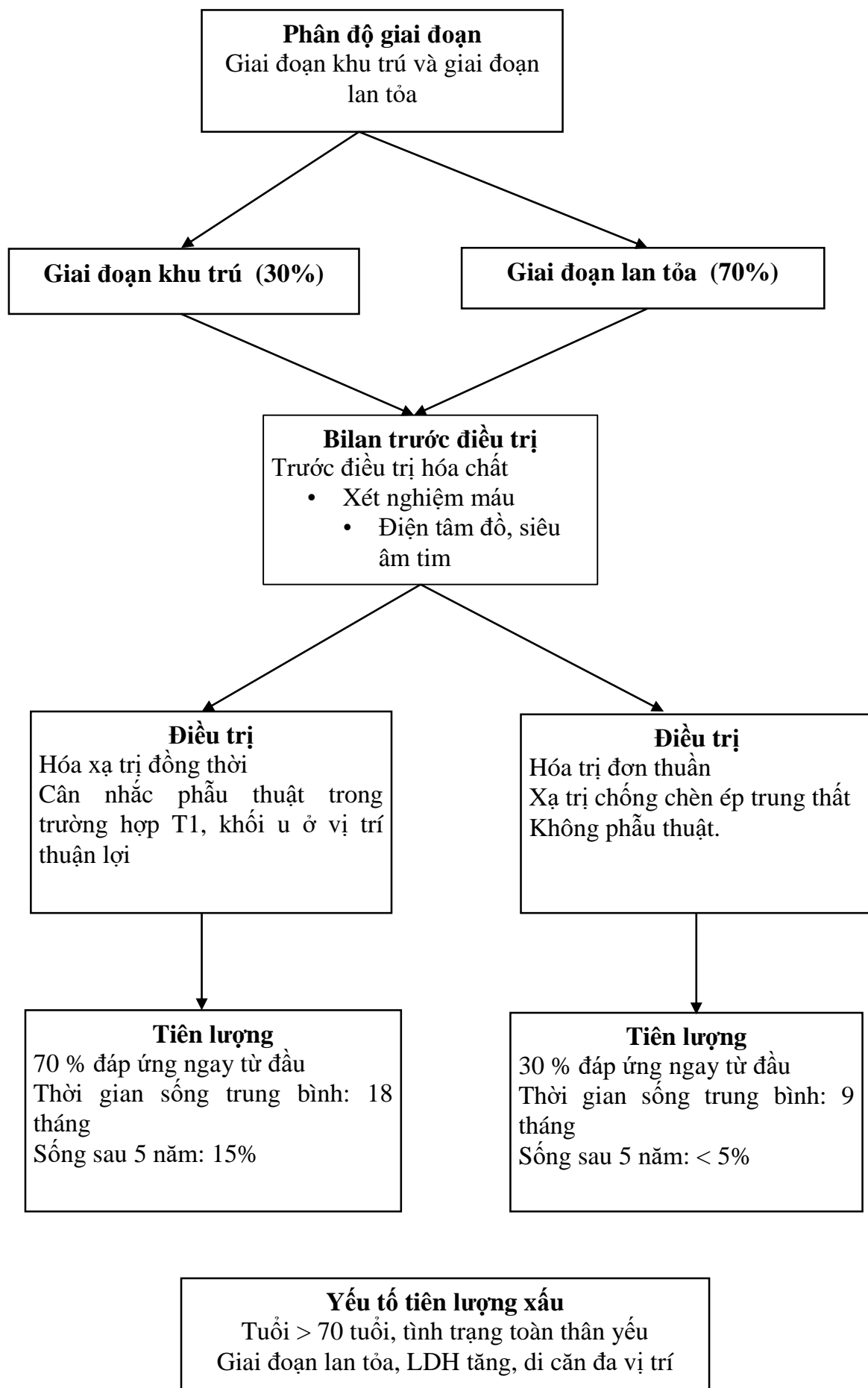
Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ





Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ





UNG THƯ THỰC QUẢN

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Dịch tễ học

Trên toàn thế giới, năm 2008 có 482,300 ca mới mắc và 406,800 ca tử vong. Tỷ lệ mắc ung thư thực quản khác nhau giữa các vùng, nơi có tỷ lệ mắc cao nhất là Nam Phi, Đông Phi và Đông Á, trải dài từ Bắc Iran qua các nước châu Á tới Bắc-Trung Trung Quốc (còn gọi là vành đai ung thư thực quản). Ở những vùng này, 90% ung thư thực quản là ung thư biểu mô vảy. Tỷ lệ mắc thấp nhất ở Tây Phi, Trung Phi và Trung Mỹ. Ở các nước châu Âu, trong những năm gần đây, ung thư thực quản biểu mô tuyến có chiều hướng tăng lên, liên quan tới béo phì, trong khi ung thư biểu mô vảy có xu hướng giảm xuống do tỷ lệ uống rượu và hút thuốc đã giảm xuống.

Ung thư thực quản biểu mô tuyến xảy ra chủ yếu ở nam giới da trắng (4,2/100 000 dân năm). Tỷ lệ nam nữ là 6:1, da trắng gấp đôi châu Mỹ Latinh, gấp 4 lần châu Phi và châu Á. Ngược lại, ung thư thực quản biểu mô vảy chủ yếu xảy ra ở da đen (8,8/100 000 dân năm) và châu Á (3,9/100 000 dân năm).

1.2. Yếu tố nguy cơ

Có sự khác biệt về yếu tố nguy cơ giữa ung thư biểu mô vảy và tuyến của thực quản:

- Rượu là yếu tố nguy cơ của ung thư biểu mô vảy, nhưng không phải của biểu mô tuyến.

- Béo phì là yếu tố nguy cơ của ung thư biểu mô tuyến, nhưng không phải của biểu mô vảy.

1.2.1. Yếu tố nguy cơ của ung thư thực quản biểu mô vảy

- Rượu và thuốc lá: là nguyên nhân hàng đầu gây ung thư thực quản biểu mô vảy ở châu Âu và Mỹ. Ở châu Á, thuốc lá cũng là nguyên nhân chính gây ra ung thư thực quản biểu mô vảy. Hút xì gà và tẩu cũng tăng nguy cơ ung thư biểu mô vảy nhưng mức độ thấp hơn thuốc lá. Rượu mạnh làm tăng nguy cơ ung thư biểu mô vảy hơn so với bia và rượu vang.

- Thói quen ăn uống:

- + Mỗi liên quan này được quan sát rõ nhất ở châu Á với chế độ ăn nhiều Nitrosamin như thịt nướng và một số thực phẩm địa phương như dưa cà muối, tương. Nitrosamin đã được chứng minh là yếu tố sinh ung thư với khả năng gắn gốc Alkyl vào phân tử ADN của tế bào.
- + Uống đồ uống nóng làm tăng nguy cơ ung thư thực quản, cả biểu mô vảy và tuyến. Riêng uống nước chè nóng (từ 60-64 độ) hoặc rất nóng (trên 65 độ), hoặc uống chè trong vòng 3 phút sau khi pha làm tăng đáng kể nguy cơ ung thư thực quản biểu mô vảy.

1.2.2. Yếu tố nguy cơ ung thư thực quản biểu mô tuyến

- Trào ngược dạ dày - thực quản làm tăng nguy cơ ung thư thực quản: triệu chứng xuất hiện mỗi tuần một lần làm tăng nguy cơ ung thư thực quản biểu mô tuyến lên 5 lần, xuất hiện mỗi ngày một lần làm tăng nguy cơ này lên 7 lần.

- Những người bị bệnh thực quản Barrette có nguy cơ mắc ung thư thực quản biểu mô tuyến cao gấp 30 lần so với bình thường; 0,12% số người bị bệnh này xuất hiện ung thư thực quản. Khi kết hợp với hút thuốc lá làm tăng nguy cơ ung thư thực quản biểu mô tuyến lên 2,08 lần.

- Rượu: không có mối liên quan với ung thư thực quản biểu mô tuyến, thậm chí uống rất nhiều.

- Béo phì: không có mối liên quan với ung thư thực quản biểu mô vảy nhưng làm tăng nguy cơ ung thư biểu mô tuyến lên 1,52 lần (CI 95%: 1.147-2.0) với BMI 25-30, nguy cơ tăng lên khi BMI tăng lên.

- Nồng độ huyết thanh của yếu tố phát triển biểu mô (EGF) tỉ lệ thuận với nguy cơ ung thư thực quản biểu mô tuyến, nhất là trên bệnh nhân có bệnh thực quản Barrette.

- Các bệnh tăng tiết acid dạ dày làm tăng nguy cơ ung thư thực quản biểu mô tuyến.

- Dùng các thuốc giảm trương lực cơ thắt tâm vị (Nitroglycerine, kháng Cholinergic: atropin, đồng vận beta giao cảm, benzodiazepin...) trên 5 năm làm tăng nguy cơ ung thư thực quản biểu mô tuyến lên 3,8 lần (CI 95%: 2.2-6.4).

- Cắt túi mật có thể làm tăng nguy cơ ung thư thực quản biểu mô tuyến.

- Chế độ ăn giàu cholesterol, đạm động vật và vitamin B12 làm tăng nguy cơ mắc ung thư. Ngược lại, một số loại thức ăn và thuốc có tác dụng làm giảm nguy cơ mắc ung thư thực quản biểu mô tuyến: chế độ ăn giàu chất xơ từ hạt ngũ cốc, beta-caroten, folate, vitamin C, B6, chất chống oxi hóa làm giảm nguy cơ bệnh Barrette thực quản và ung thư thực quản biểu mô tuyến.

2. LÂM SÀNG

Ung thư thực quản thể ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến đều có biểu hiện lâm sàng giống nhau. Ngoại trừ, ung thư thực quản biểu mô tuyến thường xuất hiện ở 1/3 dưới thực quản, gần chỗ nối thực quản - dạ dày.

- Ở giai đoạn đầu, triệu chứng báo hiệu thường không đặc hiệu. Bệnh nhân có thể có cảm giác thức ăn dính, khó nuốt, nhưng vẫn nuốt được nếu nhai kỹ. Một số bệnh nhân có cảm giác nóng rát, khó chịu sau xương ức.

- Ở những bệnh giai đoạn tiến triển tại chỗ:

+ Nghẹn thức ăn đặc tăng dần gây ra bởi khối u bít tắc lòng thực quản. Dấu hiệu này thường xảy ra khi lòng thực quản bé hơn 13 mm. Sút cân liên quan tới nuốt nghẹn, tới thay đổi chế độ ăn và sự phát triển của khối u.

+ Trào ngược nước bọt hoặc thức ăn chưa có dịch vị gặp ở một số bệnh nhân giai đoạn tiến triển, ít gặp hơn là viêm phổi do trào ngược.

+ Khàn tiếng nếu dây thần kinh thanh quản quặt ngược bị xâm lấn.

+ Thiếu máu, thiếu sắt do mất máu mạn tính từ khối u là dấu hiệu rất thường gặp. Tuy nhiên, bệnh nhân ít khi có biểu hiện đi ngoài phân đen, nôn ra máu hay trào ngược ra dịch có máu. Xuất huyết đường tiêu hóa trên ồ ạt cũng ít gặp, xảy ra khi u ăn mòn động mạch chủ, phổi hay động mạch phế quản.

+ Rò khí quản là biến chứng muộn của bệnh, xảy ra khi ung thư xâm lấn trực tiếp từ lòng thực quản vào lòng khí quản. Bệnh nhân ho không kiểm soát được và thường xuyên viêm phổi. Thời gian sống thêm của những bệnh nhân này là dưới 4 tuần.

3. CẬN LÂM SÀNG

3.1. Nội soi

Nội soi thực quản - dạ dày

Nội soi thực quản giúp phát hiện khối u, đánh giá kích thước u, mức lan của u trong lòng thực quản, vị trí u so với cung răng trên, u 1 ổ hay nhiều ổ. Sinh thiết bờ tổn thương để chẩn đoán giải phẫu bệnh, phân loại ung thư biểu mô vảy hay ung thư biểu mô tuyến, mức độ độ biệt hoá cao, vừa hay thấp của ung thư. Lưu ý sinh thiết có thể gặp âm tính giả do ung thư hoại tử nhiều, lấy bệnh phẩm là mô hoại tử. Nhằm tránh nhầm lẫn này cần sinh thiết nhiều mảnh, ở rìa tổn thương. Người soi phải quan sát đại thể bệnh phẩm, phân biệt mô u, mô hoại tử, mô lành để quyết định chọn mẫu sinh thiết đúng. Nhuộm Lugol khi soi để phát hiện các tổn thương nhỏ, giúp xác định vị trí và độ rộng của miếng sinh thiết, đặc biệt hữu ích với ung thư thực quản biểu mô vảy.

Siêu âm nội soi

Siêu âm nội soi chẩn đoán giai đoạn T chính xác tới 80-90%. Tuy nhiên độ chính xác sẽ giảm nếu tổn thương hẹp lòng thực quản làm cho máy soi không qua được. Nếu siêu âm nội soi có bờ ngoài u không đều thì gợi ý dấu hiệu xuyên qua các thành thực quản của ung thư. Thêm vào đó, đo chiều dày lớn nhất của u thực quản có thể biết được hiện tượng xuyên thủng thành thực quản, trong một nghiên cứu, các u T3-T4 dày hơn đáng kể so với u T1, T2 (16 so với 8 mm). Đo độ dày này cho phép chẩn đoán hiện tượng xuyên thủng thành thực quản chính xác hơn so với dấu hiệu lớp cơ bị phá vỡ.

Siêu âm nội soi chẩn đoán di căn hạch chính xác tới 80 - 90%. Sự chính xác cao nhất đối với các hạch: hạch cổ, hạch xung quanh thực quản ở phần trên trung thất, dưới carina, cạnh trái khí quản và xung quanh dây thần kinh quặt ngược. Mức độ chính xác còn có thể cao hơn nhờ sự hỗ trợ của chọc hút hạch qua siêu âm nội soi.

Siêu âm nội soi đánh giá kết quả đáp ứng sau điều trị hóa xạ bổ trợ trước: độ chính xác kém hơn khi đánh giá trước điều trị.

Nội soi phế quản

Nội soi phế quản sinh thiết xuyên thành được nghiên cứu đánh giá giai đoạn cho những khối u nằm trên mức carina. Phương pháp này đã làm thay đổi chiến lược điều trị cho 10% số bệnh nhân được đánh giá trước đó bằng chụp cắt lớp vi tính.

3.2.Chẩn đoán hình ảnh

3.2.1. Chụp thực quản cản quang

Chụp thực quản có uống thuốc cản quang rất cần thiết. Dùng ba rýt pha tương đối đặc, uống ngậm lớn rồi chụp ngay sau khi nuốt. Đối với bệnh nhân ho khạc nhiều, nghi rò thực quản – khí phế quản thì dùng thuốc cản quang tan trong nước, không dùng ba rýt.

Hình ảnh Xquang có thể thấy u lồi vào lòng thực quản, nhiễm cứng thành thực quản, ổ loét. Đoạn thực quản trên u có thể bị giãn to, lệch trục so với trục của thực quản bình thường.

Chụp thực quản cho phép nhận định được tổn thương vị trí khối u ở 1/3 trên, giữa hay dưới. Phim thực quản còn có ích khi chuẩn bị soi thực quản, tránh biến chứng khi soi. Bên cạnh hình ảnh thực quản, phim chụp còn cho phép phát hiện di căn phổi, hình ảnh viêm phế quản phổi, rò thực quản – khí phế quản.

3.2.2. Chụp cắt lớp vi tính

Mặc dù được sử dụng rộng rãi hiện nay nhưng giá trị chẩn đoán T, N, M của chụp cắt lớp vi tính tương đối hạn chế. Trong một nghiên cứu, chụp cắt lớp vi tính chỉ chẩn đoán chính xác giai đoạn T trong 42% trường hợp. Một nhược điểm nữa của chụp cắt lớp vi tính là chẩn đoán các ổ di căn xa nhỏ tương đối kém, nhất là di căn phúc mạc và độ nhạy trong chẩn đoán di căn hạch xung quanh động mạch thân tạng thấp.

3.2.3. Chụp PET

- PET nhạy hơn chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán các ổ di căn xa. Các nghiên cứu cho thấy PET làm thay đổi chiến lược điều trị cho 20% bệnh nhân đánh giá trước điều trị bằng chụp cắt lớp vi tính.

- Hiện nay, một số nghiên cứu cho rằng PET/CT là công cụ hữu hiệu để đánh giá đáp ứng sau hóa xạ tân bổ trợ cũng như để lựa chọn bệnh nhân phẫu thuật. Tuy nhiên, PET/CT vẫn chưa trở thành một xét nghiệm thường quy cho ung thư thực quản bởi những lý do như sau:

PET/CT đánh giá T và N không tốt, có lẽ ^{18}F -FDG (đồng vị phóng xạ trong chụp PET) được hấp thu mạnh ở u nguyên phát và do đó hấp thu kém ở các hạch vùng, đặc biệt là các hạch nhỏ.

- Phương pháp đánh giá đáp ứng dựa vào mức độ hoạt động phóng xạ của khối u vẫn chưa tốt. Đánh giá dựa vào SUV (standard uptake value) và định lượng mức độ hấp thu ^{18}F -FDG được chứng minh là độ nhạy và độ đặc hiệu thấp.

- PET/CT gặp phải dương tính giả do phản ứng viêm sau hóa xạ tân bổ trợ. Vì lý do này nên người ta yêu cầu chụp PET/CT ít nhất 4 tuần sau hóa xạ, nếu tổn thương nào được phát hiện thì cần sinh thiết chẩn đoán.

3.3.Mô bệnh học

- Ung thư biểu mô vảy: chiếm khoảng 80- 90% trong tổng số ung thư thực quản.

- Ung thư biểu mô tuyến: chiếm khoảng 10 - 20%.

- Một số loại mô bệnh học hiếm gặp là: ung thư biểu mô vảy có đặc điểm sarcom; ung thư tế bào nhỏ (1%)...

4. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN

Chẩn đoán giai đoạn bệnh TNM theo UICC-2010

Xếp loại	Tiêu chuẩn
Xếp loại u nguyên phát (T)	
Tx	Chưa đánh giá được khối u
T0	Chưa thấy u nguyên phát.
Tis	Loạn sản nặng
T1	U xâm lấn lớp đệm niêm mạc hoặc dưới niêm mạc
T1a:	U xâm lấn lớp đệm niêm mạc hoặc cơ niêm
T1b:	U xâm lấn lớp dưới niêm mạc
T2	U xâm lấn đến lớp cơ
T3	U xâm lấn lớp áo ngoài cơ (chứ không phải thanh mạc-thực quản không có lớp thanh mạc)
T4	U xâm lấn cơ quan quanh thực quản
T4a:	U xâm lấn màng phổi, màng ngoài tim và cơ hoành nhưng có thể cắt được
T4b:	U xâm lấn khí quản, động mạch chủ hoặc thân đốt sống mà không có khả năng phẫu thuật
Xếp loại hạch khu vực (N)	
Nx	Chưa đánh giá được hạch di căn
N0	Chưa di căn hạch khu vực
N1	Di căn 1-2 hạch khu vực
N2	Di căn 3-6 hạch vùng
N3	Di căn trên 7 hạch vùng
Xếp loại di căn xa (M)	
Mx	Chưa đánh giá được di căn xa
M0	Chưa di căn xa
M1	Có di căn xa
ĐỘ MÔ HỌC	
Gx	Không đánh giá được độ mô học
G1	Biệt hóa tốt
G2	Biệt hóa vừa
G3	Biệt hóa kém
G4	Không biệt hóa- phân giai đoạn như G3

Xếp giai đoạn bệnh cho ung thư thực quản tế bào vảy

Giai đoạn	T	N	M	Độ mô học	Vị trí u
0	Tis	N0	M0	1, X	bất kỳ
IA	T1	N0	M0	1, X	bất kỳ
IB	T1	N0	M0	2-3	bất kỳ
	T2-3	N0	M0	1, X	1/3 dưới, X
IIA	T2-3	N0	M0	1, X	1/3 trên, giữa
	T2-3	N0	M0	2-3	1/3 dưới, X
IIB	T2-3	N0	M0	2-3	1/3 trên, giữa
	T1-2	N1	M0	bất kỳ	bất kỳ
IIIA	T1-2	N2	M0	bất kỳ	bất kỳ
	T3	N1	M0	bất kỳ	bất kỳ
	T4a	N0	M0	bất kỳ	bất kỳ
IIIB	T3	N2	M0	bất kỳ	bất kỳ
IIIC	T4a	N1-2	M0	bất kỳ	bất kỳ
	T4b	bất kỳ	M0	bất kỳ	bất kỳ
	bất kỳ	N3	M0	bất kỳ	bất kỳ
IV	bất kỳ	bất kỳ	M1	bất kỳ	bất kỳ

Xếp giai đoạn bệnh cho ung thư thực quản tế bào biểu mô tuyến

Giai đoạn	T	N	M	Độ Mô Học
0	Tis	N0	M0	1, X
IA	T1	N0	M0	1-2, X
IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1-2, X
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3	N0	M0	bất kỳ
	T1-2	N1	M0	bất kỳ
IIIA	T1-2	N2	M0	bất kỳ
	T3	N1	M0	bất kỳ
	T4a	N0	M0	bất kỳ
IIIB	T3	N2	M0	bất kỳ
IIIC	T4a	N1-2	M0	bất kỳ
	T4b	bất kỳ	M0	bất kỳ
	bất kỳ	N3	M0	bất kỳ
IV	bất kỳ	bất kỳ	M1	bất kỳ

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Các phương pháp điều trị

5.1.1. Phẫu thuật

- Chỉ định phẫu thuật: nếu u ở giai đoạn còn cắt được (T1- T3) trên bệnh nhân có đủ điều kiện phẫu thuật, tiến hành cắt thực quản, vét hạch trung thất sau và tạo hình thực quản bởi phẫu thuật viên chuyên khoa có kinh nghiệm.

- Chống chỉ định phẫu thuật:

+ Chống chỉ định tương đối:

- Tuổi > 75.
- Sút cân trên 15% trọng lượng cơ thể.
- Bệnh tim mạch mức độ nặng.

+ Chống chỉ định tuyệt đối:

- U xâm lấn các cấu trúc của trung thất (T4): cây khí phế quản, dây quặt ngược, động mạch chủ.
- Di căn tạng hoặc hạch xa phân nhóm M1 (M1a,b).
- Suy hô hấp ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$, $\text{VEMS} = 1000 \text{ ml/s}$).
- Xơ gan mất bù (cổ trướng, vàng da, giãn tĩnh mạch thực quản).
- Suy thận (creatinin $> 1,25 \text{ N}$).
- Nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng trở lại hoặc bệnh lý tim mạch đang tiến triển.

- Mục đích của phẫu thuật là lấy toàn bộ u và hạch di căn, nếu cần có thể cắt các cơ quan lân cận bị xâm lấn.

- Các phương pháp phẫu thuật:

+ Điều trị ngoại khoa ung thư thực quản bao gồm cắt thực quản bán phần theo giải phẫu (oesophagectomie subtotal), kèm theo vét hạch hệ thống ở trung thất sau (mediastinectomie postérieure)

+ Phương pháp Lewis-Santý: tạo hình dạ dày thành hình ống kéo lên thay thế đoạn thực quản đã cắt bằng đường mở ngực và mở bụng bên phải.

+ Phương pháp Akiyama: đường mở bụng, ngực phải và đường mở cổ.

+ Phương pháp phẫu tích mù Oringer: mở bụng và cổ không kèm mở ngực.

- Hội nghị đồng thuận Munich khuyến cáo vét ít nhất 15 hạch.

- Phẫu thuật thực quản là một phẫu thuật nặng nề, nhưng vẫn là điều trị chủ yếu của ung thư thực quản. Trong một số trường hợp, phẫu thuật có thể thay thế bằng hóa xạ trị đồng thời triệt căn.

5.1.2. Hóa xạ trị đồng thời

- Hóa xạ trị đồng thời với mục đích điều trị triệt căn. Trong đó tia xạ tiêu diệt tế bào ung thư ở khối u và hạch trung thất, còn hóa chất có vai trò tăng nhạy

cảm tia xạ. Chỉ định trong những trường hợp bệnh còn khu trú nhưng u không có khả năng cắt bỏ hoặc bệnh nhân có chống chỉ định phẫu thuật.

- Hóa xạ kết hợp với phẫu thuật:

- + Xạ trị bổ trợ hoặc tân bổ trợ: hiện nay không được chỉ định nữa
- + Hoá xạ tân bổ trợ: hiện nay được chỉ định rộng rãi hơn.
- + Với u tiến triển tại chỗ: hoá xạ trị đồng thời cho kết quả bằng với phẫu thuật đơn thuần ở những bệnh nhân có đáp ứng. Nếu không đáp ứng, xem xét phẫu thuật cắt u.

- Biến chứng của xạ ngoài vùng cổ:

+ Cấp:

- Viêm thực quản do xạ trị gây khó nuốt.
- Viêm phổi sau xạ trị có thể tiến triển thành xơ phổi.
- Viêm da do tia xạ.
- Viêm tủy sống gây các rối loạn thần kinh.

+ Muộn:

- Xơ phổi do tia xạ
- Nguy cơ ung thư thứ hai: Sarcome, Leucemie

5.1.3. Hoá chất

- Hoá trị triệu chứng với ung thư thực quản giai đoạn muộn:

- + Các hóa chất kinh điển có hiệu quả tốt nhất là Cisplastin và 5FU.
- + Hoá trị triệu chứng là phương pháp điều trị được khuyến cáo cho bệnh nhân thể trạng tốt.

- Hoá trị tân bổ trợ hoặc bổ trợ.

+ Hoá trị tân bổ trợ là điều trị chuẩn cho ung thư thực quản biểu mô tuyến và là một lựa chọn điều trị với ung thư thực quản biểu mô vảy.

+ Hoá trị bổ trợ (2 chu kỳ 5FU và cisplastin) được cân nhắc điều trị cho những bệnh nhân có di căn hạch và thể trạng tốt.

- Tác dụng phụ đặc trưng của hóa trị trong ung thư thực quản:

+ Muối platine: độc tính thận, thần kinh (viêm đa dây thần kinh, độc tính trên tai) và độc tính huyết học.

- + 5FU: độc tính tiêu hóa.
- + Taxane: dị ứng, độc tính thần kinh (viêm đa dây thần kinh).

5.1.4. Điều trị đích

Hiện nay, chưa có thuốc điều trị đích nào có hiệu quả trong ung thư thực quản.

5.1.5. Nội soi can thiệp

- Cắt hớt niêm mạc được chỉ định điều trị triệt căn cho:

+ Ung thư bề mặt: khu trú ở niêm mạc (m1) và hoặc hạ niêm mạc (m2) (theo phân loại của Nhật Bản được đánh giá bằng siêu âm nội soi đầu dò nhỏ với tần số cao 20-30HZ.

+ Kích thước tổn thương không quá 2 cm.

+ Chống chỉ định cho: u đã xâm lấn cơ niêm hoặc u dạng loét.

- Một số phương pháp khác được dùng để điều trị triệt căn: nội soi đốt u bằng laser, hoặc quang liệu pháp và xạ trị áp sát suất liều cao. Nhược điểm của các phương pháp này là không kiểm tra được diện cắt bằng mô bệnh học.

- Một số phương pháp điều trị triệu chứng:

+ Đốt u bằng laser, điện đông một cực hoặc 2 cực, xạ trị áp sát suất liều cao, tiêu hoá chất trực tiếp vào khối u... Mục đích là cải thiện triệu chứng nuốt khó.

+ Nong thực quản.

+ Đặt stent thực quản, có thể đặt stent để bít rò khí-thực quản. Stent kim loại tự giãn nở đã thay thế stent chất dẻo do hiệu quả tương đương nhưng dễ đặt hơn và ít biến chứng. Loại stent không bọc hóa chất có nguy cơ bị khối u tăng sinh lan tràn vào lòng stent còn loại có bọc hóa chất thì có thể bị tụt.

+ Mở thông dạ dày bằng nội soi.

+ Các kỹ thuật này được thực hiện khi chờ biện pháp điều trị khác hoặc khi các biện pháp khác đã thất bại.

- Các chống chỉ định tuyệt đối

+ Không đặt stent nếu cực trên u cách cơ giáp hầu ít hơn 2cm.

+ Không dùng laser nếu u thâm nhiễm.

5.1.6. Điều trị triệu chứng

- Giảm đau

- Nuôi dưỡng hỗ trợ:
 - + Nuôi dưỡng đường miệng: ăn lỏng
 - + Nuôi dưỡng qua mở thông dạ dày hoặc hồng tràng
 - + Nuôi dưỡng tĩnh mạch bằng tĩnh mạch trung tâm
- Liệu pháp hô hấp: thở oxy khi cần

5.2. Phác đồ điều trị

- Ung thư bề mặt: u tại chỗ (m1) hoặc xâm lấn lớp đệm niêm mạc (m2) không phải dạng loét và kích thước < 2 cm được chỉ định cắt hết niêm mạc nội soi. Nếu mảnh niêm mạc cắt ra có tổn thương xâm lấn cơ niêm hoặc lớp dưới niêm thì nguy cơ xâm lấn hạch vào khoảng 10% và 30-40%, do đó cần cắt thực quản hoặc hoá xạ trị đồng thời với những trường hợp không cho phép phẫu thuật.

- Ung thư xâm lấn có thể mổ được:

+ T1, T2 N0 (ung thư thực quản đoạn ngực): phẫu thuật cắt thực quản

+ T1 N1, T2 N1, T3 N0: có nhiều lựa chọn: hoá xạ trị trước mổ, hoá trị trước mổ hoặc hoá xạ trị đồng thời triệt căn nếu chống chỉ định phẫu thuật.

+ T3 N1, T4 N0/N1:

- Đối với ung thư biểu mô vảy: hoá xạ trị đồng thời triệt căn. Phẫu thuật cắt thực quản nếu còn u hóa xạ trị đồng thời hoặc tái phát sớm.

- Đối với ung thư biểu mô tuyến: hóa trị hỗ trợ trước rồi phẫu thuật cắt thực quản.

- Ung thư thực quản cổ: chưa có phác đồ điều trị chuẩn.

+ Hoá xạ trị đồng thời triệt căn được ưu tiên lựa chọn, đặc biệt là những trường hợp nếu phẫu thuật thì phải cắt hầu – thanh quản toàn bộ.

+ Phẫu thuật cắt thực quản được đặt ra nếu không đáp ứng hoàn toàn và nếu có thể cắt được R0.

- Ung thư thực quản không phẫu thuật được chưa di căn

+ Chưa xâm lấn niêm mạc khí phế quản: hoá xạ trị đồng thời

+ Xâm lấn niêm mạc khí phế quản nhưng chưa rò khí-phế quản: chưa có điều trị chuẩn. Các biện pháp gồm:

- Hoá trị trước, sau đó hoá xạ trị, đặc biệt là các trường hợp không còn tổn thương xâm lấn khí phế quản sau điều trị hóa chất.
- Xạ trị trước chia nhiều lần liều thấp, sau đó đánh giá và xem xét hoá xạ trị nếu không còn xâm lấn khí phế quản.
- Điều trị triệu chứng bằng nội soi can thiệp (nếu có tắc nghẽn thực quản hoặc khí phế quản).

+ Trường hợp có rò khí phế quản: đặt stent thực quản bịt lỗ rò. Cần nhắc đặt stent khí phế quản nếu xâm lấn làm tắc nghẽn khí phế quản.

- Ung thư di căn: mục tiêu chính là nâng cao chất lượng sống

+ Thể trạng tốt (PS 0, 1, 2):

- Khó nuốt nhiều: hoá xạ trị đồng thời (xạ trị chia nhiều giai đoạn) rồi hoá trị đơn thuần nếu đáp ứng ở tổn thương di căn và u thực quản. Có thể nội soi can thiệp để giải quyết khó nuốt.
- Không khó nuốt: hoá trị, kèm theo xạ trị.
- Nếu nuốt khó trầm trọng hơn: điều trị triệu chứng.

+ Thể trạng kém (PS 3, 4): nội soi can thiệp điều trị triệu chứng khó nuốt.

6. Theo dõi

- Trường hợp điều trị mục đích triệt căn

+ Nhịp độ: 3 tháng một lần trong 2 năm đầu , sau đó hàng năm.

+ Khám lâm sàng, cắt lớp ngực bụng chậu, nội soi thực quản.

+ Điều trị triệu chứng (đau mạn tính sau khi mở ngực, nuôi dưỡng, ngừng hút thuốc).

- Trường hợp điều trị triệu chứng

+ Nhịp độ: bilan đánh giá sau 2 đến 4 chu kì hoá chất.

+ Kiểm tra: lâm sàng, chụp ngực bụng chậu và tùy theo các dấu hiệu gợi ý (MRI não tủy, xạ hình xương...).

+ Nếu thất bại với điều trị chính, thay đổi liệu pháp điều trị (hoá chất bước 2, chăm sóc giảm nhẹ)

7. TIÊN LƯỢNG

Sống thêm 5 năm của ung thư thực quản theo phân loại TNM

Giai đoạn	Sống thêm 5 năm
0	>95%
I	>80%
IIA	50-80 %
IIB	10-30%
III	10-15%
IV	<5%

UNG THƯ DẠ DÀY

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Dịch tễ học

Ung thư dạ dày là một trong số bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Theo số liệu GLOBOCAN năm 2012, ung thư dạ dày đứng thứ 6 trong số các bệnh ung thư thường gặp. Hơn 70% trường hợp xảy ra ở các nước đang phát triển, 50% trường hợp gặp ở các nước Đông Á (phần lớn gặp ở Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc). Tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam giới gấp 2 lần nữ giới (ở nam là 3.9-42.4; nữ là 2.2-18.3). Ung thư dạ dày đứng thứ 2 trong các nguyên nhân gây tử vong ở cả 2 giới (736000 ca/năm, chiếm 9.7%). Tỷ lệ tử vong cao nhất ở cả hai giới gặp ở khu vực Trung Âu và Đông Âu, Trung Mỹ và Nam Mỹ. Trong vòng 30 năm nay tỷ lệ mắc ung thư dạ dày có xu hướng giảm.

Tại Việt Nam, ung thư dạ dày đứng thứ 4 sau ung thư phổi, gan, vú (GLOBOCAN 2012). Tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam là 24.26; nữ là 10.95. Tỷ lệ mắc cũng khác nhau giữa 2 miền Nam – Bắc.

1.2. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ

- Nhiễm *Helicobacter Pylori*
- Polyp tuyến dạ dày
- Viêm dạ dày thể teo loét mạn tính và dị sản ruột
- Thiếu máu do thiếu vitamin B12
- Tiền sử cắt dạ dày bán phần do loét
- Chế độ ăn: nhiều muối, thực phẩm hun khói, nhiều mỡ động vật
- Yếu tố di truyền và gia đình:

Tiền sử gia đình ung thư dạ dày

Nhóm máu A

Hội chứng ung thư đại trực tràng không polyp có tính chất gia đình

Hội chứng đa polyp có tính chất gia đình

Hội chứng Peutz-Jeghers

Hội chứng Li-Fraumeni

Polyp dạ dày tăng sản

Ung thư dạ dày thể lan toả có tính chất gia đình

2. LÂM SÀNG

Triệu chứng lâm sàng của ung thư dạ dày thường không đặc hiệu, dễ nhầm với các triệu chứng của bệnh lành tính. Khi triệu chứng lâm sàng điển hình thường bệnh đã ở giai đoạn muộn.

2.1. Triệu chứng cơ năng

Giai đoạn sớm các triệu chứng thường không đặc hiệu:

- Chán ăn
- Đầy hơi, ậm ạch, khó tiêu
- Đau thượng vị ở nhiều mức độ khác nhau (thoảng qua hoặc liên tục, có hoặc không có liên quan đến bữa ăn)
- Nôn và buồn nôn
- Mệt mỏi

Giai đoạn muộn hơn có thể khám phát hiện các triệu chứng:

- Xuất huyết tiêu hoá: nôn máu, ỉa phân đen
- Đau thượng vị kiểu loét điển hình
- Đầy hơi: buồn nôn, chướng bụng
- Nuốt nghẹn, đau sau xương ức đối với ung thư tâm vị
- Nôn do hẹp môn vị

2.2. Triệu chứng toàn thân

- Suy kiệt
- Thiếu máu
- Sốt do hội chứng cận u
- Mệt mỏi

2.3. Triệu chứng thực thể

- Khám bụng: phát hiện u vùng thượng vị, cổ trướng do di căn phúc mạc, hội chứng hẹp môn vị, di căn gan, di căn buồng trứng đối với nữ (u Krukenberg), biến chứng như thủng dạ dày.

- Khám hạch ngoại vi: ung thư dạ dày thường di căn hạch thượng đòn trái (hạch Troisier)

- Khám tim phổi: phát hiện tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim

- Khám thần kinh: phát hiện liệt khu trú hoặc hội chứng tăng áp lực nội sọ do di căn não

- Khám xương: phát hiện điểm đau xương bất thường do di căn

3. CẬN LÂM SÀNG

3.1.Chụp X-quang dạ dày có thuốc cản quang

Đây là phương pháp kinh điển chẩn đoán ung thư dạ dày. Tổn thương dạ dày sẽ tồn tại thường xuyên trên các phim chụp dạ dày hàng loạt. Hình ảnh X-quang điển hình của ung thư dạ dày là hình khuyết, hình cắt cụt tương ứng với thể sùi, hình thấu kính tương ứng với thể loét, hình mảng cứng và mất nhu động tương ứng với thể thâm nhiễm.

Chụp đôi quang kép có thể phát hiện các tổn thương dạ dày sớm hơn so với phim chụp dạ dày thông thường. Ngày nay, X-quang dạ dày đã được thay thế bằng nội soi dạ dày.

3.2.Nội soi dạ dày

Chẩn đoán ung thư dạ dày được khẳng định qua nội soi. Nội soi cho phép biết được vị trí tổn thương, các hình ảnh đại thể của khối u như thể sùi, thể loét, thể thâm nhiễm, thể loét - thâm nhiễm hoặc thể xơ chai. Qua nội soi, sinh thiết tổn thương để có kết quả mô bệnh học.

Hiện nay, các hệ thống nội soi dạ dày sử dụng các nguồn ánh sáng đơn sắc và khuếch đại hình ảnh, giúp cho việc chẩn đoán ung thư dạ dày sớm và hạn chế bỏ sót tổn thương.

3.3.Siêu âm nội soi

Là phương pháp kết hợp nội soi và siêu âm đầu dò có tần số cao (7.5-12MHz) cho phép quan sát hình ảnh các lớp của thành ống tiêu hóa, các hạch lân cận và tổ chức xung quanh, do đó xác định được mức độ xâm lấn của ung thư dạ dày qua các lớp thành dạ dày.

3.4.Chụp CT Scanner: phương pháp này có thể phát hiện khối u tại dạ dày, đánh giá mức độ xâm lấn trước mổ và phát hiện di căn hạch vùng, di căn gan, phúc mạc hay buồng trứng ở phụ nữ...

3.5.Siêu âm ổ bụng: phát hiện các tổn thương di căn hạch ổ bụng, di căn phúc mạc hay buồng trứng ở phụ nữ.

3.6.Nội soi ổ bụng: giúp xác định mức xâm lấn của ung thư vào các cấu trúc lân cận, đặc biệt là di căn xa trong ổ bụng, giúp đánh giá giai đoạn và khả năng phẫu thuật trước khi quyết định điều trị.

3.7.Các chất chỉ điểm khối u có nhiều hạn chế trong chẩn đoán ung thư dạ dày. Tuy nhiên, có giá trị trong theo dõi sau điều trị và tiên lượng bệnh. Các chất chỉ điểm khối u hay được sử dụng là CEA, CA72.4, CA19.9.

3.8.Tế bào học và mô bệnh học: xét nghiệm dịch rửa dạ dày, độ chính xác đạt 75-80%, tuy nhiên hiện nay ít sử dụng. Mô bệnh học giúp chẩn đoán xác định.

3.9. PET: là phương pháp tốt để phát hiện di căn xa, bổ sung cho các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác. Tuy nhiên, vì giá thành đắt nên việc áp dụng trong thực tế còn hạn chế.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán xác định:

Dựa vào triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, quan trọng nhất là soi dạ dày thấy u, bấm sinh thiết kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô dạ dày.

4.2. Chẩn đoán giai đoạn:

*** Phân loại giai đoạn ung thư dạ dày theo Adachi (1994)**

-Dukes A: ung thư ở niêm mạc, dưới niêm mạc, hoặc vào lớp cơ thành dạ dày.

-Dukes B: ung thư đã lan tới lớp thanh mạc

-Dukes Ca: di căn từ 1-6 hạch

-Dukes Cb: di căn từ 7 hạch trở lên

-Dukes D: di căn xa

*** Xếp giai đoạn TNM theo UICC 2010:**

T (Primary Tumor)	
T _X	Không đánh giá được u nguyên phát
T ₀	Không có u nguyên phát
T _{is}	Ung thư tại chỗ
T ₁	U khu trú ở lớp niêm mạc, cơ niêm và dưới niêm mạc
T _{1a}	U khu trú ở niêm mạc và cơ niêm
T _{1b}	U xâm lấn hạ niêm mạc
T ₂	U lan tới lớp cơ
T ₃	U xâm lấn mô liên kết dưới thanh mạc, chưa xâm lấn phúc mạc tạng và cấu trúc lân cận
T ₄	U xâm lấn thanh mạc (phúc mạc tạng) hoặc cấu trúc lân cận
T _{4a}	U xâm lấn thanh mạc (phúc mạc tạng)
T _{4b}	U xâm lấn cấu trúc lân cận
N (Regional Lymph Nodes): hạch lympho vùng	
N _X	Không đáng giá được hạch vùng
N ₀	Không di căn hạch vùng
N ₁	Di căn 1-2 hạch vùng
N ₂	Di căn 3-6 hạch vùng
N ₃	Di căn từ 7 hạch vùng trở lên
N _{3a}	Di căn từ 7 -15 hạch vùng
N _{3b}	Di căn từ 16 hạch trở lên.
M (Distant Metastasis): Di căn xa	
M _X	Không đánh giá được di căn xa
M ₀	Không có di căn xa
M ₁	Di căn xa

*** Xếp giai đoạn ung thư dạ dày theo UICC 2010**

Giai đoạn	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIB	T1	N3	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
IIIA	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
IIIB	T3	N3	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0,1	M0
IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2,3	M0
IV	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

4.3.Chẩn đoán mô bệnh học (theo WHO 2000)

- Ung thư biểu mô tuyến (chiếm 95%)
 - ✓ Ung thư biểu mô tuyến nhú
 - ✓ Ung thư biểu mô tuyến ống nhỏ
 - ✓ Ung thư biểu mô tuyến nhày
 - ✓ Ung thư biểu mô tế bào nhẵn

- ✓ Ung thư biểu mô tuyến vảy
 - ✓ Ung thư biểu mô tế bào vảy
 - ✓ Ung thư biểu mô tế bào nhỏ
 - ✓ Ung thư biểu mô không biệt hoá
- Các loại ung thư khác có thể gặp như u thần kinh nội tiết, sarcoma, u mô đệm đường tiêu hóa (GIST), u lympho ác tính...

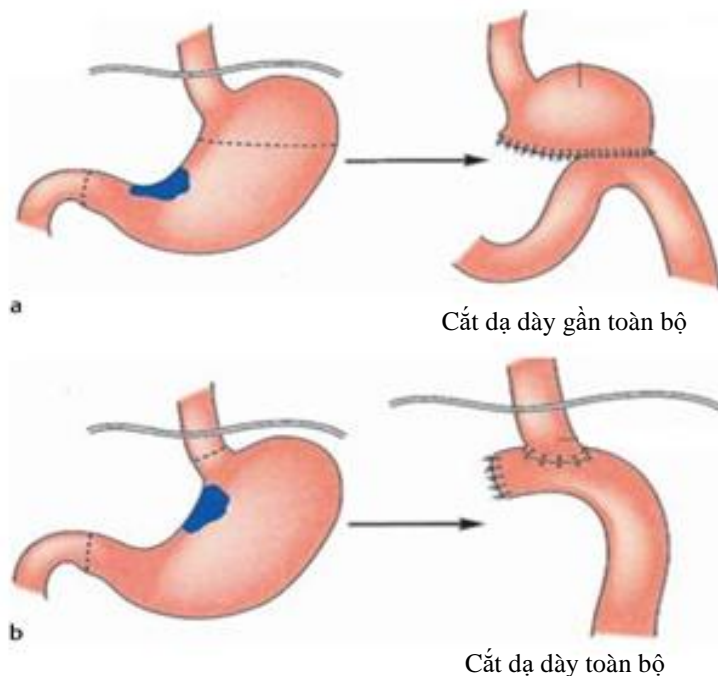
5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính đối với ung thư dạ dày. Điều trị tốt nhất là cắt rộng tổn thương và vét hạch khu vực tối đa trong điều kiện có thể được.

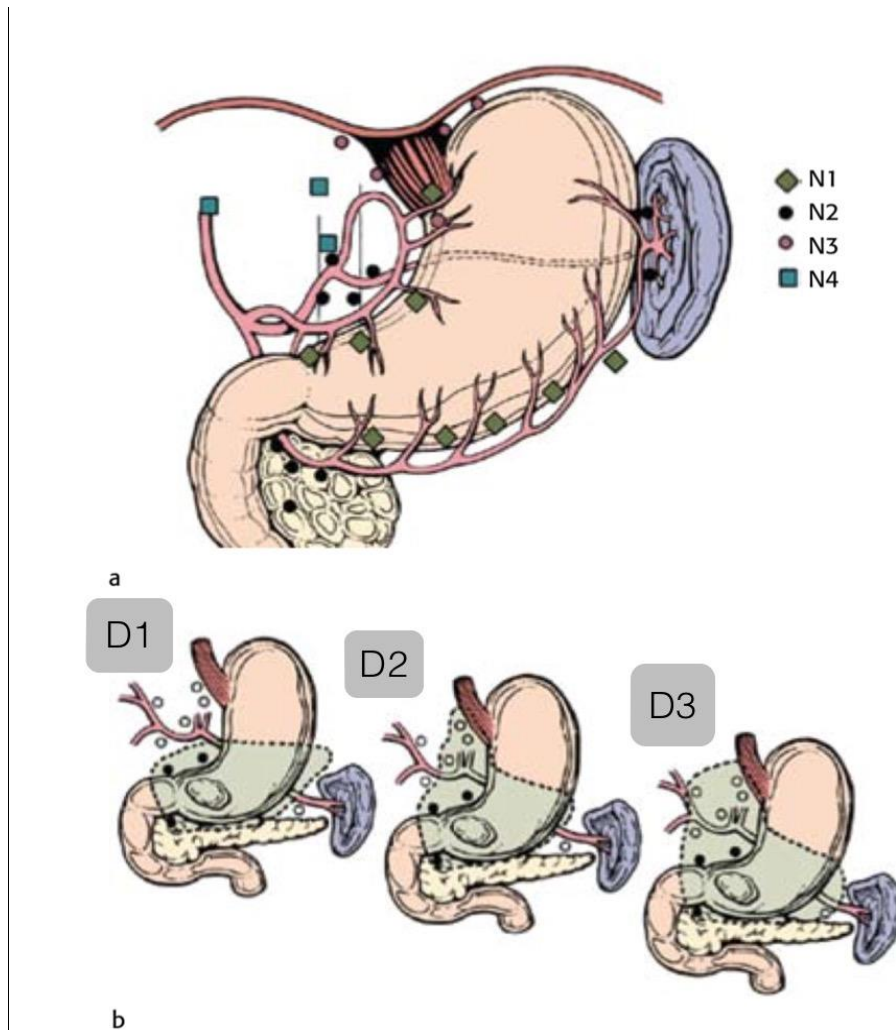
Ở giai đoạn muộn, phẫu thuật là phương pháp điều trị triệu chứng nhằm cải thiện chất lượng sống của người bệnh và tạo điều kiện thuận lợi cho các phương pháp điều trị tiếp theo hy vọng kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân.

Nguyên tắc trong phẫu thuật dạ dày bao gồm: phẫu thuật cắt rộng tổn thương u, vét hạch khu vực và lập lại lưu thông tiêu hoá.



Đối với tổn thương u: diện cắt phía trên cách bờ trên tổn thương tối thiểu từ 6 cm, phía dưới được cắt tá tràng qua môn vị 2-3cm.

Đối với hạch khu vực: vết hạch trong điều trị ung thư dạ dày là một chủ đề còn nhiều tranh luận. Khác với trường phái Âu-Mỹ, các phẫu thuật viên Nhật Bản ủng hộ quan điểm vết hạch rộng rãi. Các nhà ung thư Nhật Bản phân chia hạch khu vực của ung thư dạ dày thành 16 nhóm và vết hạch chia thành các chặng D1, D2, D3 với các nhóm hạch tương ứng tùy thuộc vào vị trí u nguyên phát.



Hình minh họa các nhóm hạch và các chặng vết hạch D1, D2, D3 với u ở hang vị
Phẫu thuật điều trị ung thư dạ dày chia làm 3 mức độ:

- R0: không còn tế bào ung thư sót lại về mặt vi thể.
- R1: còn tế bào ung thư trên vi thể.
- R2: còn tế bào ung thư sót lại mức độ đại thể.

Chỉ định:

- Cắt dạ dày bán phần kèm vết hạch: được chỉ định cho những khối u vùng môn vị, hang vị hoặc bờ cong lớn.

- Cắt toàn bộ dạ dày kèm vét hạch: được chỉ định cho những khối u ở 1/2 trên của dạ dày, ung thư dạ dày thể thâm nhiễm lan tỏa.

- Giai đoạn Ia: cắt bỏ niêm mạc dạ dày (EMR: Endoscopic Mucosal Resection) hoặc cắt dạ dày bảo tồn thần kinh, cơ thắt môn vị.

- Giai đoạn Ib-II: cắt dạ dày chuẩn + vét hạch D2.

- Giai đoạn III: cắt dạ dày chuẩn, vét hạch D2 hoặc cắt dạ dày mở rộng với u giai đoạn T4.

- Giai đoạn IV: phẫu thuật triệu chứng (cắt đoạn dạ dày không vét hạch, phẫu thuật nội vị tràng...) với các trường hợp có hẹp môn vị, xuất huyết tiêu hóa...

5.2. Hóa trị

Hóa chất đóng vai trò điều trị bổ trợ bệnh ung thư dạ dày giai đoạn xâm lấn và điều trị triệu chứng giai đoạn muộn. Các phác đồ hoá trị ung thư dạ dày dựa trên nền tảng 5FU.

Hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật (Neoadjuvant chemotherapy): được coi là biện pháp điều trị bổ sung trước mổ với ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ. Phương pháp này có tác dụng giảm giai đoạn chuyển từ ung thư không mổ được sang mổ được, mặt khác làm tăng cơ hội điều trị triệt căn cho những bệnh nhân có khả năng phẫu thuật bằng cách tiêu diệt các ổ vi di căn.

Một số phác đồ áp dụng trong điều trị bổ trợ trước phẫu thuật:

- ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5FU)

- Các phác đồ cải biên của ECF: ECX (Epirubicin, Cisplatin, Capecitabine), EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabine), EOF (Epirubicin, Oxaliplatin, 5FU)

- 5FU và Cisplatin

Hóa trị bổ trợ (adjuvant chemotherapy): chỉ định cho bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II-III đã được phẫu thuật triệt căn.

Phác đồ hóa chất bổ trợ cho bệnh nhân sau phẫu thuật cắt đoạn dạ dày triệt căn có nạo vét hạch D2:

- Capecitabine và Oxaliplatin (XELOX)

- Capecitabine và Cisplatin

Hóa trị triệu chứng: được áp dụng cho các ung thư dạ dày tiến triển không có khả năng phẫu thuật triệt căn hoặc các bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát, di căn xa với mục đích giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện thời gian sống cho người bệnh.

Đơn hóa trị liệu: từ những năm 1990, một số phác đồ đơn chất được áp dụng cho ung thư dạ dày và thực quản giai đoạn muộn như bleomycin, mitomycin-C, methotrexate, 5FU, etoposide, cisplatin và doxorubicin, mang lại kết quả thoái lui bệnh trong thời gian ngắn dưới 6 tháng. Gần đây một số thuốc mới như nhóm taxane (paclitaxel và docetaxel), irinotecan, vinorelbine, fluoropyrimidine đường uống (capecitabine và S1) cải thiện đáng kể thời gian sống cho người bệnh nhưng cũng không quá 9 tháng.

Đa hóa trị liệu: cho kết quả tỷ lệ đáp ứng cao hơn, song thời gian sống được cải thiện không đáng kể so với đơn trị liệu.

Một số phác đồ:

+Phác đồ có platinum: Cisplatin + S1, ECF, ECX, EOF, EOX, FOLFOX cho tỷ lệ đáp ứng từ 40-50%, thời gian sống có xu hướng cải thiện ở phác đồ có sử dụng capecitabine, oxaliplatin, độc tính ít hơn ở phác đồ có oxaliplatin.

+Phác đồ có Taxane (Paclitaxel và Docetaxel): như TCF, Docetaxel và 5FU.

+Phác đồ có Irinotecan: Irinotecan + cisplatin, Irinotecan + docetaxel, Irinotecan + Leucovorin + 5-FU (FOLFIRI), Irinotecan + Capecitabine (XELIRI) cho tỷ lệ đáp ứng từ 26% đến 58%, thời gian sống thêm trung bình từ 7-12 tháng.

Một số phác đồ cụ thể trong điều trị ung thư dạ dày

+*Hóa trị bổ trợ:*

S1 40mg/m² x 2 lần/ngày x 28 ngày uống, 14 ngày nghỉ, chu kỳ 6 tuần, sử dụng thuốc trong 1 năm.

Phác đồ XELOX

+ *Hóa trị bổ trợ trước*

Sử dụng phác đồ ECF-ECX

+ Phác đồ điều cho ung thư giai đoạn muộn tại chỗ và di căn

Phác đồ Cisplatin + S₁

S₁ 25mg/m² x 2 lần/ngày x 21 ngày uống

Cisplatin 75mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 28 ngày

Epirubicin + Cisplatin + 5-FU (ECF)

Epirubicin 50mg/m² tiêm tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin (CDDP) 60mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 200mg/m²/ngày truyền tĩnh mạch liên tục 21 ngày

Chu kỳ 21 ngày, trong 8 chu kỳ

Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX)

Epirubicin 50mg/m² tiêm tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin (CDDP) 60mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabin (Xeloda) 625mg/m², 2 lần/ngày, uống liên tục 21 ngày

Chu kỳ 21 ngày x 8 chu kỳ

Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU (EOF)

Epirubicin 50mg/m² tiêm tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin (Eloxatin) 130mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 200mg/m²/ngày truyền tĩnh mạch liên tục 21 ngày

Chu kỳ 21 ngày, trong 8 chu kỳ

Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX)

Epirubicin 50mg/m² tiêm tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin (Eloxatin) 130mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabin (Xeloda) 625mg/m², 2 lần/ngày, uống liên tục 21 ngày

Chu kỳ 21 ngày, trong 8 chu kỳ

Phác đồ 5-FU + Cisplatin

5-FU 1000mg/m²/ngày truyền tĩnh mạch từ ngày 1-5

Cisplatin (CDDP) 100mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21-28 ngày.

Cisplatin + Paclitaxel

Cisplatin (CDDP) 75mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 2

Paclitaxel (Taxol) 175mg/m² truyền tĩnh mạch chậm ngày 1
chu kỳ 21 ngày

Docetaxel + Cisplatin + 5 FU

Cisplatin (CDDP) 75mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1
Docetaxel (Taxol) 75mg/m² truyền tĩnh mạch chậm ngày 1
5 FU 750mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1-5
chu kỳ 21 ngày

Oxaliplatin + Capecitabine

Oxaliplatin (Eloxatin) 130mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1
Capecitabine (Xeloda) 850-1000mg/m², 2 lần/ngày, uống liên tục 14 ngày
chu kỳ 21 ngày

Cisplatin + Irinotecan

Cisplatin (CDDP) 80mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1
Irinotecan (Camptosar, CPT-11) 80mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1,8
chu kỳ 21 ngày.

Irinotecan + Oxaliplatin

Irinotecan (Camptosar, CPT-11) 125 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1
Oxaliplatin (Eloxatin) 85mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 2 tuần

+ *Hóa xạ trị đồng thời sau mổ*: chỉ định cho ung thư dạ dày từ T2-4 và không được vét hạch hoặc N2-3 hoặc phẫu thuật R1/R2.

5.3. Xạ trị

Vai trò xạ trị trong điều trị ung thư dạ dày còn nhiều hạn chế. Xạ trị được chỉ định để tiêu diệt nốt tế bào ung thư còn sót lại hoặc không thể lấy hết bằng phẫu thuật. Một số trường hợp áp dụng hóa xạ trị đồng thời cho những tổn thương dạ dày tiến triển tại chỗ không có khả năng phẫu thuật triệt căn (R1,R2) có thể kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng cuộc sống. Xạ trị có thể áp dụng để điều trị triệu chứng như giảm đau, giảm chảy máu hoặc hẹp môn vị...Tuy nhiên, ở Việt Nam chỉ định xạ trị ung thư dạ dày ít được áp dụng do những tác dụng không mong muốn của xạ trị còn nhiều.

Liều xạ khuyến cáo: 36-50Gy, 2Gy/ngày, 5 ngày/tuần.

5.4. Điều trị đích

Trastuzumab: là kháng thể đơn dòng kháng lại yếu tố phát triển biểu mô Her-2/neu. Với những bệnh nhân ung thư dạ dày có xét nghiệm yếu tố phát triển biểu mô dương tính 3+ (Her2/neu 3+) với nhuộm hóa mô miễn dịch và dương tính với nhuộm FISH có thể điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể phát triển biểu mô Trastuzumab (Herceptine).

Cetuximab: kháng thể đơn dòng ức chế thụ thể yếu tố phát triển biểu mô EGFR. Trong 1 thử nghiệm lâm sàng pha II, sử dụng kết hợp cetuximab với hóa chất trên bệnh nhân ung thư dạ dày thực quản giai đoạn muộn cho tỷ lệ đáp ứng trung bình 10 tháng.

Bevacizumab: kháng thể đơn dòng ức chế yếu tố phát triển mạch máu VEGF, gần đây cũng được áp dụng điều trị ung thư dạ dày giai đoạn muộn, ở phác đồ phối hợp hóa chất irinotecan và cisplatin cho tỷ lệ đáp ứng 65%, thời gian sống trung bình 12,3 tháng.

Một số thuốc khác: lapatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib: là những phân tử nhỏ ức chế men tyrosine kinase cũng đang được nghiên cứu trong điều trị ung thư dạ dày giai đoạn muộn.

6. THEO DÕI VÀ TIÊN LƯỢNG

- Theo dõi định kỳ 3 tháng/ lần trong vòng 2 năm đầu, sau đó 6 tháng/lần trong các năm tiếp theo.

- Khám lâm sàng, chụp X quang phổi, siêu âm ổ bụng, XN chỉ điểm khối u (CEA, CA 19.9, CA72.4). Nội soi dạ dày nếu có nghi ngờ tái phát miệng nối.

- Tỷ lệ sống thêm 5 năm tính chung cho tất cả các giai đoạn là 15%, khi không có di căn hạch, tỷ lệ sống thêm 5 năm là 60%, tương ứng với trường hợp hạch N1 là 35%, hạch N2 là 10%.

UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư đại trực tràng là một trong những bệnh ung thư phổ biến trên thế giới. Theo GLOBOCAN năm 2012, ung thư đại trực tràng đứng thứ 3 về tỷ lệ mắc (10%) và thứ 4 về tỷ lệ tử vong (8,5%) do ung thư. Ở Mỹ, ung thư đại trực tràng đứng thứ 4 về tỷ lệ mắc và thứ 2 về tỷ lệ tử vong do ung thư. Thống kê năm 2013, toàn nước Mỹ có 136.830 trường hợp mắc mới và có 50.310 ca tử vong do ung thư đại trực tràng. Tuy nhiên, ung thư đại trực tràng có xu hướng giảm về cả tỷ lệ mắc lẫn tỷ lệ tử vong.

Ở Việt Nam, ung thư đại trực tràng nằm trong số 5 bệnh ung thư thường gặp. Bệnh có xu hướng gia tăng, theo thống kê năm 2000, tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng chuẩn hoá theo tuổi ở nam và nữ tương ứng là 11,4/100.000 và 8,3/100.000, đến năm 2010 các tỷ lệ này tăng rõ rệt, tương ứng là 19/100.000 và 14,5/100.000.

1.1. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ ung thư đại trực tràng

1.1.1. Yếu tố dinh dưỡng

Ung thư đại trực tràng liên quan chặt chẽ với chế độ ăn nhiều thịt, mỡ động vật. Thực phẩm có nhiều mỡ, thịt động vật làm tăng lượng axit mật, làm thay đổi và thúc đẩy sự phát triển của các vi khuẩn trong ruột, nhất là những vi khuẩn yếm khí như Clostridia. Các vi khuẩn này có thể biến đổi các axit mật thành các chất chuyển hoá có khả năng tác động tới sự sinh sản của các tế bào biểu mô ruột.

Những thực phẩm có nhiễm các hoá chất gây ung thư như benzopyren, nitrosamin... cũng có khả năng gây ung thư. Chế độ ăn ít chất xơ, làm giảm khối lượng của phân và kéo dài thời gian phân ở lại trong ruột, tạo cơ hội cho sự sản xuất các chất sinh ung thư nội sinh, làm niêm mạc ruột phải tiếp xúc lâu hơn với các chất gây ung thư. Chế độ ăn thiếu các Vitamin A, B, C, E, thiếu canxi làm tăng nguy cơ ung thư.

1.1.2. Các thương tổn tiền ung thư

Viêm đại trực tràng chảy máu và bệnh Crohn: khoảng 20-25% bệnh nhân viêm đại trực tràng chảy máu có nguy cơ bị ung thư hoá sau thời gian trên 10 năm.

Polyp đại trực tràng là những thương tổn tiền ung thư. Có nhiều loại polyp: polyp tuyến, polyp tăng sản và polyp loạn sản phôi (Hamartomatous polyp).

Các polyp tuyến lại được chia làm ba loại theo đặc tính mô học: polyp ống tuyến thường là những polyp có cuống, vi thể có cấu trúc nhung mao <25%. Polyp nhung mao thành phần có > 50% nhung mao. Polyp tuyến ống nhung mao với 25-50% cấu trúc nhung mao.

Nguy cơ ung thư hoá của polyp tùy theo kích thước và loại mô học. Loại polyp tăng sản ít ác tính hoá hơn trong khi polyp nhung mao có nguy cơ ung thư hoá 25 - 40%. Những polyp có kích thước > 2 cm, nguy cơ ung thư cao.

1.1.3. Yếu tố di truyền

Yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh ung thư đại trực tràng, với gen sinh ung thư và các hội chứng di truyền bao gồm: bệnh đa polyp đại trực tràng gia đình (FAP: Familial Adenomatous Polyposis) và hội chứng ung thư đại trực tràng di truyền không có polyp (HNPCC: Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer).

Các hội chứng di truyền trong ung thư đại trực tràng bao gồm:

Hội chứng ung thư đại trực tràng di truyền không polyp (hội chứng Lynch): tiền sử gia đình có nhiều người mắc ung thư đại trực tràng, hoặc những ung thư biểu mô như ung thư dạ dày, ruột non, thận, buồng trứng...

Bệnh đa polyp đại trực tràng gia đình (FAP): di truyền gen trội nhiễm sắc thể thường, gồm rất nhiều polyp trong lòng đại trực tràng (>100), phần lớn ung thư hoá trước 40 tuổi.

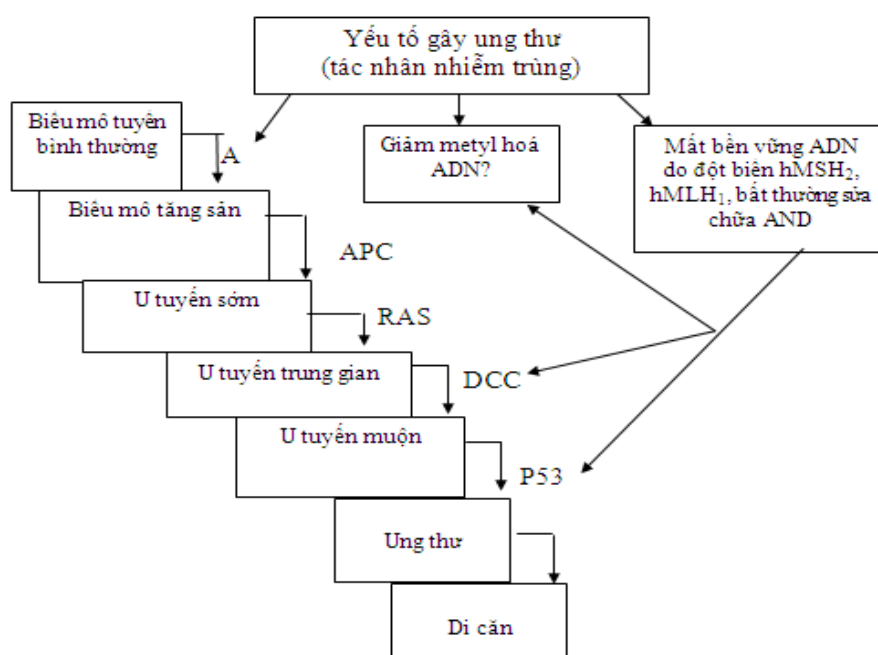
Hội chứng Peutz-Jeghers: di truyền gen trội nhiễm sắc thể thường. Bệnh nhân có nhiều polyp trong ống tiêu hoá kèm theo các vết sắc tố ở da, niêm mạc miệng.

Hội chứng Gardner: gồm đa polyp kèm theo u bó sợi (desmoid tumor)

1.2. Cơ chế sinh ung thư đại trực tràng

Cơ chế sinh ung thư đại trực tràng hiện nay đã được sáng tỏ qua cơ chế gen sinh ung thư. Quá trình sinh bệnh của ung thư đại trực tràng trải qua nhiều giai đoạn, liên quan đến tổn thương nhiều gen sinh ung thư do tác động của các yếu tố gây ung thư. Những nghiên cứu còn cho thấy, gen hMSH₂ và hMLH₁ là những gen kiểm soát sửa chữa ADN, khi bị đột biến đã làm các gen sinh ung thư bị mất bền vững, trở nên dễ bị đột biến khi có tác động của các yếu tố gây ung thư.

Cơ chế sinh ung thư đại trực tràng



APC: gen kháng ung thư

RAS: gen sinh ung thư (Oncogen)

DCC: gen kháng ung thư

P53: gen kháng ung thư

hMSH₂, hMLH₁: gen kiểm soát sửa chữa ADN

2. SÀNG LỌC UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

2.1. Khái niệm

Sàng lọc ung thư đại trực tràng là tiến hành khám, phát hiện các thương tổn tiền ung thư và các ung thư sớm để có thể điều trị khỏi nhằm giảm tỷ lệ tử vong do ung thư đại trực tràng.

2.2. Quy trình sàng lọc

Bước 1: Xác định nhóm đối tượng nguy cơ

Nhóm có nguy cơ thấp

Tuổi ≥ 50

Không có tiền sử u biểu mô tuyến hoặc ung thư đại trực tràng

Không có tiền sử viêm nhiễm đường tiêu hóa

Không có tiền sử gia đình có người mắc ung thư

Nhóm có nguy cơ cao

Bao gồm những người có tiền sử bản thân bị u biểu mô tuyến hoặc polyp đại trực tràng.

Có các bệnh liên quan đến tổn thương ở đại trực tràng: viêm đại trực tràng mạn tính, viêm đại tràng chảy máu, bệnh Crohn...

Nhóm có nguy cơ rất cao

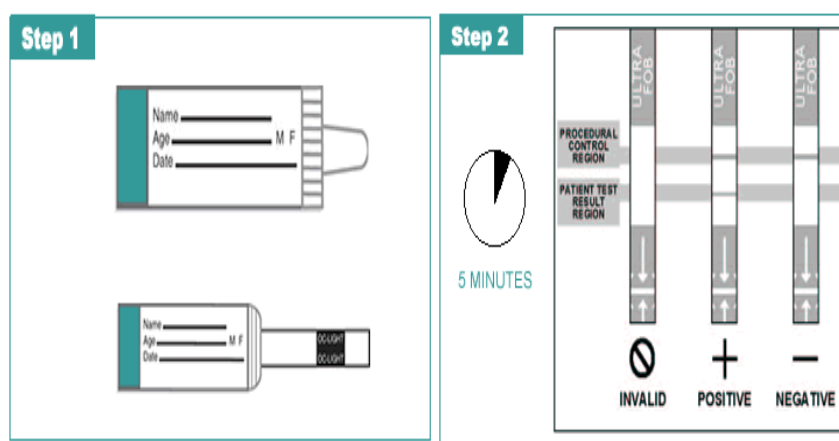
Gia đình có người bị ung thư đặc biệt là ung thư đại trực tràng (hội chứng Lynch 1,2)

Hội chứng đa polyp đại trực tràng có tính gia đình (polyposis).

Bước 2: Tiến hành làm xét nghiệm tìm máu tiềm ẩn trong phân (Fecal Occult Blood Test- FOBT) cho nhóm đối tượng nguy cơ thấp tại tuyến cơ sở hoặc tại cộng đồng.

Bước 3: Tiến hành nội soi đại trực tràng cho những trường hợp xét nghiệm FOBT (+) và/ hoặc nhóm nguy cơ cao tại tuyến huyện hoặc tại bệnh viện.

Bước 4: Xác định và điều trị các tổn thương tiền ung thư được phát hiện qua nội soi và sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học. Trường hợp phát hiện ung thư, bệnh nhân cần được điều trị tại cơ sở y tế có đủ điều kiện hoặc tuyến trung ương.



Hình 1. Xét nghiệm tìm máu tiềm ẩn trong phân.

3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

3.1. Triệu chứng cơ năng

Rối loạn lưu thông ruột: đây là dấu hiệu sớm, báo động ung thư nhưng hay bị bỏ qua. Sớm nhất có thể chỉ là những thay đổi thói quen đại tiện, thay đổi giờ giấc đi ngoài, số lần đi ngoài từ vài lần đến hàng chục lần trong ngày. Bệnh nhân có khi bị táo bón, bị đi ngoài phân lỏng, hoặc xen kẽ cả táo bón và đi ngoài phân lỏng.

Đi ngoài nhầy máu là triệu chứng hay gặp nhất của ung thư đại trực tràng. Đây là triệu chứng quan trọng báo hiệu ung thư trực tràng. Bệnh nhân có thể đi ngoài ra máu đỏ tươi, hoặc lờ lờ máu cá, từng đợt hoặc kéo dài. Dấu hiệu đi ngoài ra máu có thể nhầm sang bệnh lý hoặc viêm đại trực tràng, trĩ.

Đau vùng hạ vị, buồn đi ngoài, cảm giác đi ngoài không hết phân... là những dấu hiệu hay gặp.

Hội chứng ỉa lỏng hay gặp ung thư đại tràng phải trong khi hội chứng táo bón tắc ruột gặp ở đại tràng trái.

Thay đổi khuôn phân: phân có thể bị dẹt, vệt góc, hoặc có những rãnh, những vết trên khuôn phân được tạo ra do khối u ở trực tràng.

Một số bệnh nhân ung thư đại trực tràng đến khám vì những biến chứng của u như bán tắc, tắc ruột, thủng u gây viêm phúc mạc.

3.2. Triệu chứng toàn thân

Thiếu máu: bệnh nhân bị mất máu do chảy máu trực tràng kéo dài, da xanh, niêm mạc nhợt, xét nghiệm thấy giảm hồng cầu, huyết sắc tố.

Gầy sút: bệnh nhân có thể gầy sút 5-10kg trong vòng 2-4 tháng.

Suy nhược: bệnh tiến triển lâu làm suy mòn.

3.3. Triệu chứng thực thể

Thăm trực tràng: là phương pháp thăm khám quan trọng không chỉ để chẩn đoán bệnh mà còn để sàng lọc ung thư trực tràng trong cộng đồng. Thăm trực tràng cho phép phát hiện được khối u trực tràng, vị trí, kích thước u so với chu vi, mức độ di động hay cố định của u.

Thăm khám bụng có thể sờ thấy khối u đại tràng phải và đại tràng xích-ma. Ngoài ra, có thể phát hiện các biến chứng của ung thư đại trực tràng: các dấu hiệu tắc ruột, viêm phúc mạc.

4. CẬN LÂM SÀNG

4.1. Nội soi

Soi trực tràng ống cứng:

Soi trực tràng ống cứng cho đến nay vẫn là phương pháp quan trọng nhất để chẩn đoán ung thư trực tràng. Phương pháp có ưu điểm là rẻ tiền, kỹ thuật đơn giản, nhưng lại cho biết chính xác u về hình dạng, kích thước và vị trí u cách rìa hậu môn để quyết định cắt cụt trực tràng hay cắt đoạn trực tràng bảo tồn cơ tròn hậu môn. Qua nội soi, thực hiện bấm sinh thiết để có chuẩn đoán bệnh lý giải phẫu và có thể thực hiện một số thủ thuật như cắt polyp, hoặc giúp đặt đầu dò siêu âm nội soi trực tràng để đánh giá mức xâm lấn của ung thư. Tuy nhiên soi ống cứng chỉ có thể phát hiện và đánh giá tổn thương ở trực tràng và đoạn thấp của đại tràng xích-ma.

Soi ống mềm:

Có hai loại máy soi ống mềm:

- Máy nội soi nhìn trực tiếp: Fibroendoscopie.
- Máy soi truyền hình điện tử: Video-endoscopie-electronique (VEE).

Hai loại máy có cùng đặc tính về kích thước máy, cách vận hành. Tuy nhiên máy soi truyền hình lại có ưu việt hơn, thuận tiện cho thầy thuốc, cho phép chẩn đoán chính xác hơn, khách quan hơn vì máy có độ phân giải hình ảnh

cao hơn, có khả năng phóng đại rõ hơn, cho phép nhiều người cùng tham gia đánh giá tổn thương, có khả năng lưu trữ và chụp lại ảnh.

Do giá thành và sự phức tạp hơn về kỹ thuật, nên ống soi mềm chủ yếu để chẩn đoán ung thư đại tràng. Trong ung thư trực tràng, ống soi mềm được chỉ định để thăm khám khung đại tràng, tìm tổn thương phối hợp như ung thư đa ổ hoặc polyp phối hợp (10-30%). Tuy nhiên, tỷ lệ biến chứng soi đại tràng ống mềm cao hơn soi trực tràng ống cứng.

4.2. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp X-quang

Chụp bụng không chuẩn bị được chỉ định trong cấp cứu để chẩn đoán tắc ruột hoặc thủng ruột do u.

Chụp khung đại tràng cản quang (lavement barite) là một trong những phương pháp quan trọng để chẩn đoán ung thư đại tràng. Do ung thư trực tràng được chẩn đoán chủ yếu bằng lâm sàng và nội soi nên phương pháp chụp X-quang ít được ứng dụng, chỉ được thực hiện trong một số trường hợp ung thư trực tràng cao, phương pháp chẩn đoán nội soi thất bại. Phương pháp chụp đối quang kép (Double contraste) sẽ cho hình ảnh tốt hơn, cho phép phát hiện được những ung thư sớm và những polyp nhỏ.

Một số trường hợp ung thư trực tràng thể thâm nhiễm (thể chai) rất khó được chẩn đoán bằng nội soi, do lòng ruột chít hẹp nên khó đặt được máy nội soi. Trong những trường hợp này chụp X-quang là phương pháp quan trọng. So với nội soi tỷ lệ biến chứng của chụp khung đại tràng ít hơn, kinh tế hơn, ngoài ra chụp khung đại tràng giúp cho phẫu thuật viên thêm những thông tin về giải phẫu định khu.

Chụp cắt lớp vi tính (CT Scanner)

Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng đánh giá các tổn thương nguyên phát, hạch vùng và di căn xa ở phúc mạc, gan, buồng trứng... với độ chính xác về khối u từ 50% đến 90%, di căn hạch là 70% đến 80%.

Chụp cộng hưởng từ (MRI)

Chụp cộng hưởng từ tiêu khung: kỹ thuật chụp cộng hưởng từ tiêu khung hiện đại ngày nay hiển thị mạc treo trực tràng rất rõ nét. Cộng hưởng từ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh tốt nhất để đánh giá xâm lấn tại chỗ và di căn

hạch vùng đối với ung thư trực tràng. Chụp cộng hưởng từ tiêu khung có giá trị cao hơn cắt lớp vi tính trong đánh giá giai đoạn xâm lấn khối u (T) và di căn hạch (N) với độ nhạy là 95%, độ đặc hiệu 90%.

Siêu âm nội trực tràng

Tương tự MRI, siêu âm nội trực tràng là phương pháp rất có giá trị giúp đánh giá mức xâm lấn u nguyên phát và di căn hạch mạc treo đối với ung thư trực tràng. Tuy nhiên, kết quả của siêu âm nội trực tràng phụ thuộc rất nhiều vào người siêu âm. Mặt khác, đối với các khối u trực tràng lớn, việc siêu âm nội trực tràng khó thực hiện.

Chụp PET

Giúp bổ sung thêm thông tin cho CT và MRI, nhất là giúp phát hiện tổn thương di căn xa.

4.3. Xét nghiệm sinh hóa – huyết học

Xét nghiệm CEA:

CEA (Carcino – embryonnaire antigene) là kháng nguyên ung thư biểu mô phôi, một trong những chất chỉ điểm khối u chính của ung thư đại trực tràng.

Những nghiên cứu xét nghiệm CEA trong huyết thanh người cho thấy nồng độ CEA huyết thanh 5ng/ml là giới hạn cao nhất ở người bình thường. Hiện nay xét nghiệm CEA huyết thanh đã mang lại nhiều lợi ích trong chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng. Trong ung thư đại trực tràng có sự tương quan giữa tỉ lệ CEA và phân loại giai đoạn Dukes. Theo T.Conroy độ nhạy của CEA thay đổi từ 7%-64% tùy theo giai đoạn Dukes.

CEA rất có giá trị để đánh giá hiệu quả điều trị, theo dõi và chẩn đoán ung thư tái phát, di căn sau điều trị.

Xét nghiệm tìm máu tiềm ẩn trong phân: Test FOB (Faecal occult blood)

Xét nghiệm tìm máu tiềm ẩn trong phân đã trở thành một test sàng lọc có giá trị lớn trong phòng chống ung thư đại trực tràng. Nguyên lý của xét nghiệm là phân tích xem trong phân người bệnh có chứa Hemoglobin không. Cho đến nay có 3 phương pháp thử test FOB.

- Test thử giấy thấm bão hòa Guanac (Test Hemocult II)

- Phương pháp hóa mô miễn dịch
- Thử nghiệm Papanicolaou – Hem: Hemoquant test

4.4. Giải phẫu bệnh

Chẩn đoán giải phẫu bệnh là phương pháp quyết định nhất để khẳng định bệnh ung thư.

Bệnh lý giải phẫu không chỉ giúp cho chẩn đoán xác định mà còn cho biết thể mô bệnh học, độ biệt hóa để giúp điều trị và đánh giá tiên lượng bệnh.

Phân tích bệnh phẩm sau mổ cho phép đánh giá đúng giai đoạn bệnh để quyết định phác đồ điều trị bổ trợ.

Phân loại mô bệnh học của ung thư đại trực tràng (WHO-2010)

Ung thư biểu mô chiếm 85-90%, gồm các loại sau:

Ung thư biểu mô tuyến

Ung thư biểu mô tuyến trứng cá dạng sàng

Ung thư biểu mô tủy

Ung thư vi nhú

Ung thư biểu mô dạng keo

Ung thư biểu mô tuyến răng cưa

Ung thư tế bào nhẵn

Ung thư biểu mô tuyến vảy

Ung thư biểu mô tế bào hình thoi

Ung thư biểu mô vảy

Ung thư biểu mô không biệt hóa

Ngoài ra còn có thể gặp các loại mô bệnh học khác như u thần kinh nội tiết, u lympho, các u trung mô...

Phân độ mô học

+ Biệt hoá cao: >95% tế bào tạo cấu trúc ống tuyến.

+ Biệt hoá vừa: 50-95% tế bào tạo cấu trúc ống tuyến.

+ Kém biệt hoá: 5-50% tế bào tạo cấu trúc ống tuyến.

+ Không biệt hoá: <5% tế bào tạo cấu trúc ống tuyến.

Ngoài ra ung thư biểu mô tuyến nhầy, ung thư biểu mô tế bào nhẵn được

xếp loại như ung thư biểu mô kém biệt hóa, ung thư biểu mô thể tủy có MSI-H được xếp loại ung thư biểu mô không biệt hóa.

4.5. Xét nghiệm gen

Xét nghiệm gen được chỉ định cho các đối tượng có hội chứng di truyền gia đình như: xét nghiệm gen APC trong hội chứng đa polyp đại tràng gia đình (FAP), xét nghiệm gen hMLH1 và hMSH2 trong hội chứng ung thư đại tràng di truyền không polyp (HNPCC).

Tuy nhiên, xét nghiệm các gen này ở Việt Nam còn mới mẻ và hy vọng sẽ được triển khai thường quy trong thời gian tới.

5. CHẨN ĐOÁN

5.1. Chẩn đoán xác định

- Dựa vào lâm sàng
- Tổn thương nội soi
- Giải phẫu bệnh: là xét nghiệm quyết định chẩn đoán bệnh ung thư

5.2. Chẩn đoán phân biệt

- Trĩ
- Bệnh Crohn
- Viêm túi thừa hồi manh tràng
- Viêm loét đại trực tràng
- Lao đại trực tràng
- Các khối u lành của đại trực tràng
- Ung thư đại trực tràng thứ phát

5.3. Chẩn đoán giai đoạn

Phân loại Dukes

Dukes A: u xâm lấn tới lớp cơ giới hạn ở thành trực tràng, chưa di căn hạch.

Dukes B: u xâm lấn thanh mạc đến tổ chức xung quanh nhưng chưa di căn hạch.

Dukes C: có di căn hạch.

Theo Dukes biến đổi (Astler - Coller)

Dukes A: khối u còn giới hạn ở niêm mạc ruột.

Dukes B1: khối u xâm lấn vượt qua lớp cơ niêm và xâm lấn lớp cơ

Dukes B2: khối u xâm lấn vượt quá lớp cơ thành ruột

Dukes C1: ung thư giai đoạn B1 có hạch vùng bị di căn

Dukes C2: ung thư giai đoạn B2 có hạch vùng bị di căn

Dukes D: di căn xa

Đánh giá giai đoạn theo hệ thống TNM (UICC 2010)

- Khối u nguyên phát (T)

TX: không thể đánh giá khối u nguyên phát

T0: không có bằng chứng về khối u nguyên phát

Tis: ung thư tại chỗ

T1: khối u đã xâm lấn lớp dưới niêm mạc

T2: khối u xâm lấn lớp cơ

T3: khối u xâm lấn quá lớp cơ vào lớp dưới thanh mạc hoặc đến vùng mô quanh đại tràng hay trực tràng không được phủ phúc mạc

T4: khối u xâm lấn trực tiếp vào cơ quan khác hoặc cấu trúc kế cận và hoặc thủng phúc mạc tạng

T4a: u xâm lấn qua thanh mạc

T4b: u xâm lấn cơ quan kế cận

- Hạch vùng (N)

NX: không thể đánh giá được di căn hạch vùng

N0: không có di căn hạch vùng

N1: di căn 1-3 hạch vùng

N1a: di căn 1 hạch

N1b: di căn 2-3 hạch

N1c: nhân lắng đọng dưới thanh mạc hoặc mạc treo

N2: di căn ≥ 4 hạch vùng

N2a: di căn 4-6 hạch

N2b: di căn từ 7 hạch trở lên

- Di căn xa (M)

MX: không thể đánh giá được di căn xa

M0: không có di căn xa

M1: di căn xa

M1a: di căn xa chỉ ở một cơ quan

M1b: di căn từ 2 cơ quan/vùng hoặc di căn lan tràn phức tạp

Xếp giai đoạn theo TNM (theo UICC 2010)

Giai đoạn	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4b	N1-N2	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N2b	M0
IVA	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1a
IVB	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1b

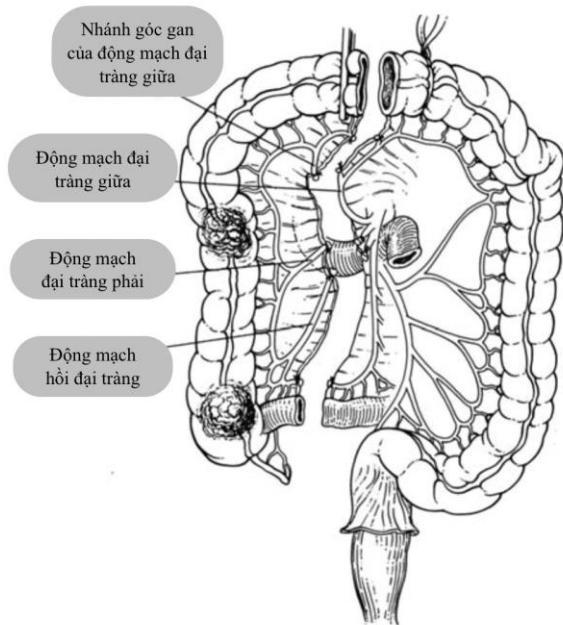
6. ĐIỀU TRỊ

6.1. Phẫu thuật

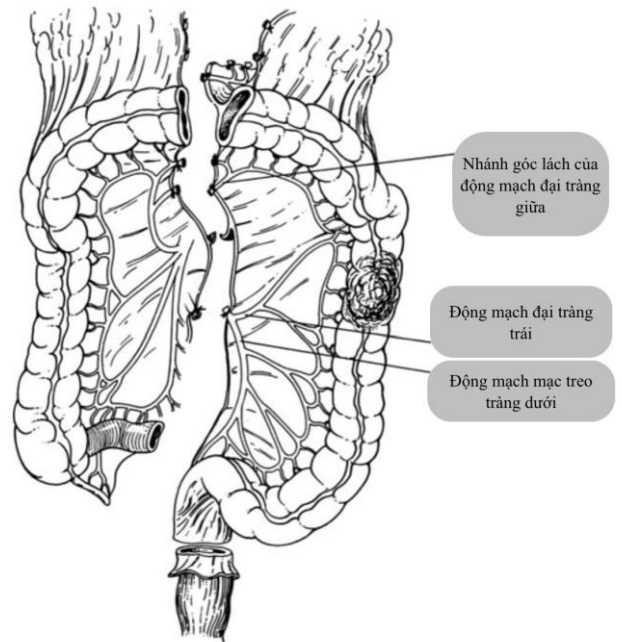
Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính bệnh ung thư đại trực tràng. Nguyên tắc phẫu thuật ung thư đại trực tràng là lấy hết tổ chức ung thư, đảm bảo diện cắt an toàn, nạo vét hạch vùng, lập lại lưu thông tiêu hoá. Ngày nay, điều trị phẫu thuật ung thư đại trực tràng đang thay đổi và áp dụng nhiều kỹ thuật mới: kỹ thuật nối máy, phẫu thuật nội soi. Xu hướng là tăng cường điều trị bảo tồn và điều trị phối hợp với xạ trị, hoá trị, miễn dịch, liệu pháp nhắm trúng đích.

6.1.1. Phẫu thuật ung thư đại tràng

Đối với ung thư đại tràng, phẫu thuật có vai trò quan trọng, người ta thấy rằng phẫu thuật viên là một yếu tố tiên lượng rõ ràng. Khác với ung thư trực tràng, khả năng phẫu thuật triệt căn ung thư đại tràng thường cao hơn, kể cả trường hợp khối u xâm lấn cơ quan kế cận vẫn có thể cắt đại tràng mở rộng "en bloc", trừ khi u xâm lấn vùng đầu tụy hoặc xâm lấn mạc treo ruột non. Phẫu thuật triệt căn phải đảm bảo diện cắt trên và diện cắt dưới đủ rộng và vét triệt để hạch vùng. Diện cắt trên và dưới cách rìa u ít nhất 5cm mới đảm bảo an toàn, tuy nhiên với diện cắt cách 10 cm đảm bảo giảm thiểu nguy cơ sót hạch cạnh đại tràng. Vết hạch vùng phụ thuộc vào phân bố cấp máu của đoạn đại tràng có u. Kỹ thuật "No touch" khi giải phóng đại tràng và thắt mạch sát gốc trước đó được cho là làm nguy cơ di bào của tế bào ung thư. Ung thư đại tràng phải cần phải thắt động mạch hồi đại tràng, động mạch đại tràng phải, nhánh phải của động mạch đại tràng giữa kèm theo mạc treo tương ứng. Đối với ung thư đại tràng ngang, cần thắt mạch đại tràng giữa và mạc treo đại tràng ngang. Ung thư đại tràng xuống, thắt động mạch đại tràng trái và nhánh trái của động mạch đại tràng giữa. Ung thư đại tràng xích-ma, thắt động mạch mạc treo tràng dưới ngay phía dưới động mạch đại tràng trái.



Hình 2: Cắt đại tràng phải



Hình 3: Cắt đại tràng trái

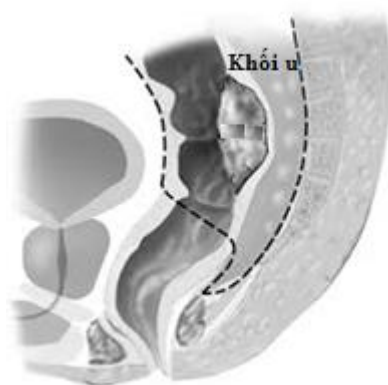
Phẫu thuật nội soi ung thư đại tràng: kể từ khi Jacob thực hiện ca mổ nội soi cắt túi mật đầu tiên, phẫu thuật nội soi đã có những bước tiến dài không chỉ đối với các bệnh lý lành tính mà còn áp dụng thành công đối với một số bệnh ung thư, trong đó có ung thư đại tràng. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy, phẫu thuật nội soi đối với ung thư đại tràng hạn chế biến chứng, giúp giảm đau, thời gian nằm viện ngắn hơn, lưu thông ruột nhanh hơn và thẩm mỹ hơn, trong khi đó không làm giảm kết quả về mặt ung thư.

6.1.2. Phẫu thuật ung thư trực tràng

Khác ung thư đại tràng, đối với ung thư trực tràng việc đánh giá và xếp giai đoạn trước điều trị hết sức quan trọng trong việc lựa chọn phác đồ điều trị cụ thể cũng như phương pháp phẫu thuật phù hợp.

Kỹ thuật cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) được công bố bởi Heald vào thập kỷ 80 của thế kỷ trước đã tạo thay đổi lớn trong phẫu thuật trực tràng. Kỹ thuật TME đã làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, cải thiện thời gian sống thêm. Đối với phẫu thuật trực tràng hiện nay đòi hỏi phải phẫu tích giải phóng toàn bộ trực tràng và mạc treo trực tràng theo lớp giải phẫu, trong quá trình phẫu tích cố gắng bảo tồn hệ thần kinh tự động vùng tiểu khung nhằm giữ chức năng tiêu tiện

và sinh dục. Với việc giải phóng đầy đủ, sẽ tối ưu hoá diện cắt, tăng khả năng bảo tồn cơ thắt và giảm thiểu nguy cơ tái phát tại chỗ.



Hình 4: Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME)

Các phương pháp phẫu thuật bảo tồn cơ thắt

Cắt trực tràng đường bụng: áp dụng đối với đoạn cao và trung bình của trực tràng. Sau khi giải phóng trực tràng và mạc treo trực tràng. Tiến hành cắt trực tràng với diện cắt dưới cách cực dưới u là 2 cm. Đối với mạc treo trực tràng, tác giả Heald ủng hộ quan điểm cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (tới cơ nâng hậu môn) cho tất cả các vị trí của ung thư trực tràng, trong khi đó nhiều nghiên cứu cho thấy diện cắt mạc treo cách cực dưới u 5 cm là an toàn. Lập lại lưu thông tiêu hoá với miệng nối đại tràng – trực tràng tận tận bằng khâu chỉ hoặc máy cắt nối tròn.

Phẫu thuật Babcock-Bacon: năm 1932, W. W. Babcock thực hiện phẫu thuật cắt trực tràng đường bụng. Năm 1971, H.E. Bacon cải tiến thành kỹ thuật Babcock - Bacon: phẫu tích trực tràng đến cơ nâng hậu môn. Nong hậu môn, cắt vòng niêm mạc từ các dải lược lên qua cơ tròn, cắt trực tràng, kéo đại tràng lồng vào ống hậu môn dài 3 cm, đính vài mũi chỉ. 15 ngày sau cắt lại đại tràng sát hậu môn. Hiện nay, ít thực hiện vì nhược điểm dễ hẹp hậu môn và són phân.

Phẫu thuật cắt đoạn trực tràng Parks- Malafosse: năm 1972, A. G. Park công bố kỹ thuật cắt trực tràng bảo tồn cơ tròn hậu môn. Năm 1987, M. Malafosse bổ sung hoàn thiện kỹ thuật Park. Trực tràng được phẫu tích sâu đến tận cơ nâng hậu môn và cắt bỏ qua đường bụng, ống hậu môn được banh rộng, tiêm dung dịch Adrenalin loãng tách lớp niêm mạc với lớp cơ để dễ dàng cắt bóc lớp niêm mạc đến dải lược hậu môn. Đưa đại tràng xuống hậu môn nối với

cơ tròn tạo lại hậu môn. Đây là một phẫu thuật khó, được chỉ định cho những ung thư trực tràng cách rìa hậu môn 4-5 cm.

Phẫu thuật cắt trực tràng xuyên cơ thắt (ISR): trực tràng kèm mạc treo được phẫu tích sâu đến tận cơ nâng hậu môn, ống hậu môn được banh rộng bằng các mũi chỉ khâu quanh chu vi hoặc bằng dụng cụ chuyên biệt (vòng Lone star), cắt qua lớp niêm mạc rồi cơ thắt trong cách cực dưới u khoảng 2 cm, sau đó phẫu tích ngược lên giải phóng hoàn toàn trực tràng, kéo trực tràng cùng mạc treo qua ống hậu môn đã được banh rộng. Sau đó cắt trực tràng và mạc treo và nối đại tràng với ống hậu môn/cơ thắt ngoài.

Phẫu thuật cắt u qua đường hậu môn (TAE) hoặc cắt u dưới niêm mạc qua nội soi trực tràng (TEMS): phẫu thuật cắt u qua hậu môn được chỉ định cho những ung thư trực tràng sớm ($T_1N_0M_0$) hoặc những trường hợp không thích hợp với những cuộc mổ lớn. Phẫu thuật không phức tạp lại cho kết quả tốt.

Các phương pháp phẫu thuật phá huỷ cơ thắt

Cắt trực tràng đường bụng tầng sinh môn (APR): năm 1860 - 1890, hai phẫu thuật viên nổi tiếng: Edouard Quenu (Pháp) và W. E. Miles (Anh) đã thực hiện cắt cụt trực tràng đường bụng tầng sinh môn, phẫu thuật đã trở thành kỹ thuật chủ yếu điều trị ung thư trực tràng. Ngày nay, phẫu thuật này được chỉ định cho những ung thư trực tràng, u cách rìa hậu môn từ dưới 5 cm. Phẫu thuật thực hiện cắt ngang đại tràng xích ma lấy toàn bộ trực tràng, mạc treo trực tràng, tổ chức mỡ quanh trực tràng, cơ nâng hậu môn, cơ thắt hậu môn, kèm theo nạo vét hạch vùng. Thực hiện làm hậu môn nhân tạo đại tràng xích ma ở hố chậu trái. Phẫu thuật gồm hai thì: thì bụng và thì tầng sinh môn.

Phẫu thuật Hartmann: năm 1921, Hartmann trình bày kỹ thuật cắt đoạn trực tràng, làm hậu môn nhân tạo đại tràng xích ma đầu dưới đóng lại. Ngày nay, phẫu thuật Hartmann ít được ứng dụng, có thể thực hiện phẫu thuật trong những trường hợp cấp cứu hoặc cho những bệnh nhân gặp khó khăn về gây mê hồi sức như bệnh nhân cao tuổi.

6.2. Xạ trị

Xạ trị trước được chỉ định trong các trường hợp ung thư trực tràng trung bình và đoạn thấp, khi tổn thương T3-4/N(+) dựa trên chẩn đoán trước điều trị (khám lâm sàng, cộng hưởng từ, siêu âm nội soi).

Xạ trị hậu phẫu được chỉ định cho các trường hợp khối u đã vượt qua thanh mạc, di căn hạch.

✓ Liều xạ:

- 45-50Gy trong 25-28 buổi chiếu cho toàn khung chậu.
- Các trường hợp cắt bỏ được, xạ trị hậu phẫu 45Gy, nâng liều vào diện u 6-10Gy.
- Khối u nhỏ có thể xạ trị liều tối thiểu 45Gy.
- Đối với các trường hợp không cắt bỏ được: xạ trị liều cao trên 54Gy.

6.3. Hóa trị

6.3.1. Hoá trị hỗ trợ ung thư đại tràng

Hóa trị hỗ trợ được chỉ định cho ung thư đại trực tràng giai đoạn III và giai đoạn II có yếu tố nguy cơ cao. Các yếu tố nguy cơ cao bao gồm khối u dính vào cấu trúc xung quanh, thủng ruột, tắc ruột hoàn toàn, các yếu tố sinh học khác như mất nhiễm sắc thể 18q, tỷ lệ tế bào pha S cao... Phác đồ có Oxaliplatin kết hợp với leucovorin và 5FU có kết quả tốt hơn so với leucovorin và 5FU đối với bệnh giai đoạn III và giai đoạn II có nguy cơ cao.

Phác đồ hoá trị thường sử dụng là một trong các phác đồ sau đây:

- FUFA (Mayor Clinic)

Leucovorin 20mg/m² tĩnh mạch ngày 1-5

5-FU 425mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Khoảng cách giữa các đợt là 28 ngày x 6 chu kỳ.

- **Capecitabine** 1250mg/m² uống 2 lần/ngày x 14 ngày liên tục, nghỉ 1 tuần rồi đến chu kỳ tiếp theo thời gian điều trị 24 tuần.

- FOLFOX4

Oxaliplatin 85mg/m² tĩnh mạch ngày 1,

Leucovorin 200mg/m² tĩnh mạch trong 2 giờ; ngày 1 và 2

5-FU 400mg/m² truyền bolus, sau đó 5-FU 600mg/m² truyền trong 22 giờ liên tục ngày 1 và 2

Khoảng cách giữa các đợt là 14 ngày x 12 chu kỳ.

- FOLFOX6

Oxaliplatin 100mg/m² tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 400mg/m² tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1

5-FU 400mg/m² truyền tĩnh mạch bolus ngày 1 sau đó 5-FU 2,4-3g/m² truyền trong 46 giờ liên tục, chu kỳ 2 tuần x 8-12 chu kỳ.

- FOLFOX7

Oxaliplatin 130mg/m² tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 400mg/m² tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1

5-FU 2,4g/m² truyền tĩnh mạch trong 46 giờ liên tục.

Chu kỳ 3 tuần x 6 chu kỳ.

- mFOLFOX6

Oxaliplatin 85mg/m² tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 400mg/m² tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1

5-FU 400mg/m² tĩnh mạch bolus ngày 1 sau đó 5-FU 2,4g/m² truyền trong 46 giờ liên tục, chu kỳ 2 tuần x 12 chu kỳ.

6.3.2. Hoá trị ung thư trực tràng

Phác đồ hoá - xạ trị đồng thời

- Xạ trị + 5-FU

Xạ trị + truyền 5-FU tiếp theo: 5-FU 225mg/m² trong 24 giờ x 7 ngày/tuần trong thời gian xạ trị.

Hoặc

- Xạ trị + 5-FU/leucovorin:

5-FU 400mg/m² + Leucovorin 20-mg/m² tĩnh mạch 4 ngày/tuần, tuần 1 và 5 của thời gian xạ trị.

Hoặc

- Xạ trị + Capecitabine:

Capecitabin 825mg uống 2 lần/ngày x 5-7 ngày/tuần x 5 tuần cùng với xạ trị.

Điều trị hỗ trợ ung thư trực tràng đã hoá - xạ trị tiền phẫu

- FOLFOX4

Oxaliplatin 85mg/m² tĩnh mạch ngày 1,

Leucovorin 200mg/m² tĩnh mạch trong 2 giờ; ngày 1 và 2

5-FU 400mg/m² truyền bolus, sau đó 5-FU 600mg/m² truyền trong 22 giờ liên tục ngày 1 và 2

Khoảng cách giữa các đợt là 14 ngày x 12 chu kỳ.

- mFOLFOX6

Oxaliplatin 85mg/m² tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 400mg/m² tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1

5-FU 400mg/m² tĩnh mạch bolus ngày 1 sau đó 5-FU 2,4g/m² truyền trong 46 giờ liên tục, chu kỳ 2 tuần x 12 chu kỳ.

- XELOX

Oxaliplatin 130 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabine 1000mg/m² x 2 lần/ngày x 14 ngày

Chu kỳ 3 tuần x 8 chu kỳ

Điều trị hỗ trợ ung thư trực tràng không xạ trị tiền phẫu

- mFOLFOX6/FOLFOX4 x 4 chu kỳ → Xạ trị + Capecitabine → mFOLFOX6

- XELOX x 3 chu kỳ → Xạ trị + Capecitabine → XELOX x 3 chu kỳ

6.3.3. Điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn IV và tái phát

Tùy từng trường hợp cụ thể mà có thể áp dụng các phương pháp điều trị khác nhau hoặc phối hợp nhiều phương pháp như:

- Phẫu thuật cắt bỏ tổn thương tái phát

- Phẫu thuật cắt tổn thương di căn gan, phổi, buồng trứng...

- Phẫu thuật để điều trị triệu chứng như nổi táo, tắc ruột, chảy máu, viêm phúc mạc...
- Xạ trị triệu chứng
- Hoá trị triệu chứng: phác đồ FOLFOX (phần trên), XELOX, FOLFIRI, ILF...

• **Phác đồ FOLFIRI**

Irinotecan 180mg/m² truyền tĩnh mạch 2h ngày 1

Leucovorin 200mg/m² tĩnh mạch trong 2 giờ, tiếp theo

5-FU 400mg/m² truyền bolus, sau đó 5-FU 600mg/m² truyền trong 22 giờ liên tục ngày 1 và 2

Khoảng cách giữa các đợt là 14 ngày x 12 chu kỳ.

• **Phác đồ ILF**

Irinotecan 125mg/m² truyền tĩnh mạch 2 giờ ngày 1

Leucovorin 20mg/m² truyền tĩnh mạch

5-FU 500mg/m² truyền bolus

Truyền tĩnh mạch hàng tuần x 4 tuần, chu kỳ 6 tuần

• **Phác đồ XELOX**

• **Phác đồ FOLFOXIRI**

Irinotecan 180mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin 85mg truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 200mg/m² tĩnh mạch trong 2 giờ,

5-FU 4800mg/m² truyền trong 48 giờ liên tục ngày 1 và 2

Khoảng cách giữa các đợt là 14 ngày x 12 chu kỳ.

Điều trị đích bằng các kháng thể đơn dòng: cetuximab, panitumumab, ức chế tạo mạch bevacizumab kết hợp với các phác đồ hoá chất.

6.3.4. Điều trị đích

- Bevacizumab (Avastin): là kháng thể đơn dòng gắn vào yếu tố phát triển nội mô mạch máu (VEGF) và bất hoạt thụ thể này ức chế sự hình thành mạch tân tạo nuôi u.

- Cetuximab (Erbitux): là kháng thể đơn dòng khi gắn với phần ngoài màng của yếu tố phát triển biểu mô (EGFR – một receptor xuyên màng loại glycoprotein thuộc họ HER) làm bất hoạt thụ thể này.

- Panitumumab: tương tự cetuximab với đích là EGFR

7. THEO DÕI VÀ TIỀN LƯỢNG

7.1. Theo dõi

- Năm đầu tiên sau mổ: 3 tháng khám lại một lần. Khám lâm sàng các vùng u, hạch và các vị trí hay gặp di căn như gan, phổi. Siêu âm ổ bụng, X-quang phổi, xét nghiệm CEA.
- Năm thứ 2 và những năm tiếp theo: 6 tháng khám lại 1 lần. Từ năm thứ 3 trở đi 1 năm một lần theo trình tự trên.

7.2. Tiên lượng

Ung thư đại tràng tiên lượng tốt hơn trực tràng do tỷ lệ phẫu thuật triệt căn cao hơn. Tỷ lệ khỏi bệnh sau 5 năm là từ 40-60%. So với các ung thư đường tiêu hoá, ung thư đại trực tràng có tiên lượng tốt hơn và được coi là bệnh ưu tiên chữa khỏi.

Tiên lượng phụ thuộc vào giai đoạn bệnh: tỷ lệ sống 5 năm - giai đoạn I >90%, giai đoạn II > 60%, giai đoạn III > 30% và giai đoạn IV < 5%.

Một số yếu tố khác cũng ảnh hưởng đến tiên lượng như: thể giải phẫu bệnh, độ mô học...

UNG THƯ GAN

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư gan nguyên phát gồm 2 loại lớn là ung thư biểu mô tế bào gan và ung thư nguyên bào gan, trong đó ung thư biểu mô tế bào gan hay gặp hơn.

Ung thư biểu mô tế bào gan là tổn thương ác tính của các tế bào biểu mô nhu mô gan. Trên thế giới, ung thư biểu mô tế bào gan đứng thứ 5 về tỷ lệ mắc và thứ 4 về nguyên nhân tử vong do các bệnh ung thư hằng năm. Tại Việt Nam theo số liệu của GLOBOCAN 2012 tỷ lệ mắc ở nam giới là 21,98/100.000 dân và nữ giới là 5,88/100.000 dân với xấp xỉ 12.000 ca mới mắc hằng năm. Nguyên nhân của bệnh có liên quan rõ rệt với virus viêm gan B, viêm gan C, sán lá, vai trò của Aflatoxin, Mycotoxin và rượu. Tại Việt Nam theo số liệu thống kê của Bộ Y Tế có 70% các ca ung thư biểu mô tế bào gan có nhiễm HBV và 7% nhiễm HCV. Chính vì vậy, tiêm vắc xin phòng viêm gan đóng vai trò then chốt trong dự phòng ung thư gan. Tổn thương ung thư gan thường xuất hiện trên nền gan xơ làm cho việc điều trị khó khăn và tiên lượng của bệnh nhân ung thư gan xấu đi.

Ung thư nguyên bào gan là ung thư xuất phát từ nguyên bào gan, hay gặp ở trẻ em. Ung thư này không liên quan đến viêm gan B. Nguyên bào gan là tế bào dạng bào thai của gan trẻ em, gần như không biệt hóa. Tính chất không biệt hóa làm cho ung thư nguyên bào gan phát triển rất nhanh, độ mô học cao nhưng rất nhạy cảm với hóa chất chống ung thư. Đặc điểm trái ngược với ung thư biểu mô tế bào gan gần như không đáp ứng với hóa chất. Hầu hết ung thư nguyên bào gan xuất hiện ở trẻ nhỏ, tỷ lệ mắc 11,2 / 1.000.000 trẻ sơ sinh. Trẻ em càng lớn tỷ lệ mắc càng giảm. Bệnh nhân < 4 tuổi chiếm 95%, còn lại 5% là bệnh nhân > 4 tuổi. Thời điểm chẩn đoán bệnh trung bình khoảng 19 tháng tuổi.

Dưới đây chúng ta chủ yếu đề cập đến ung thư biểu mô tế bào gan.

2. LÂM SÀNG

- Hoàn cảnh phát hiện:

Thay đổi tình trạng toàn thân: suy nhược cơ thể, chán ăn, gầy sút, sốt kéo dài

Những dấu hiệu do u chèn ép tại chỗ: đau hạ sườn phải, xuất hiện vàng da hay hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa (tuần hoàn bàng hệ, lách to)

Những dấu hiệu của di căn: đau xương, khó thở

Những dấu hiệu của biến chứng hoặc do tình trạng xơ gan kết hợp: cổ chướng, xuất huyết tiêu hóa.

Suy gan: hội chứng não gan, phù toàn thân;

Phát hiện tình cờ trong quá trình theo dõi định kỳ bệnh xơ gan: xuất hiện khối ở gan, tăng α FP

- Khám lâm sàng:

Đánh giá tình trạng toàn thân: thang điểm PS, mức độ gầy sút cân, sốt

Đánh giá yếu tố nguy cơ: uống rượu bia nhiều, béo phì (gan nhiễm mỡ)

Phát hiện triệu chứng gan to, vàng da hay cổ chướng

Tìm những triệu chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa (tuần hoàn bàng hệ, lách to)

Tìm những triệu chứng suy chức năng gan (vàng da, phù do giảm áp lực albumin máu, hồng ban ở lòng bàn tay, sao mạch, ngón tay dùi trống, móng tay trắng, dẹt và có khía)

Tìm những triệu chứng của di căn: đau xương mới xuất hiện, tràn dịch màng phổi, khám hạch ngoại vi.

3. CẬN LÂM SÀNG

3.1. Chẩn đoán hình ảnh

3.1.1. Siêu âm

Có thể dùng siêu âm thường, siêu âm Doppler màu để phát hiện khối u gan và tình trạng xơ gan. Khả năng phát hiện khá cao với kích thước $u \geq 1$ cm. Dấu hiệu quanh giảm âm quanh u tương đối đặc hiệu. Bên cạnh phát hiện ung thư, siêu âm còn cho thấy có hay không tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa. Siêu âm có giá trị cao trong các chương trình phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan cho cộng đồng. Siêu âm Doppler màu có giá trị chẩn đoán phân biệt ung thư biểu mô tế bào gan với u máu lành tính của gan.

3.1.2. Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng

Hình ảnh u gan trên phim chụp cắt lớp vi tính biểu hiện ở 3 thì: thì nhu mô, thì động mạch, thì tĩnh mạch.

- Trước tiêm: ung thư biểu mô tế bào gan biểu hiện hình ảnh khối u giảm hoặc đồng tỷ trọng.

- Sau tiêm: dấu hiệu quan trọng nhất gợi ý ung thư biểu mô tế bào gan là hình ảnh khối tăng ngấm thuốc thì động mạch và thải thuốc chậm thì tĩnh mạch cửa.

Ở những bệnh nhân xơ gan, một tổn thương dạng khối có tăng sinh mạch, kích thước trên 2 cm gần như luôn là ung thư biểu mô tế bào gan.

Ngoài ra, chụp cắt lớp vi tính cũng cho phép mô tả các đặc điểm của khối u: số lượng, hình thái, kích thước; phát hiện huyết khối hay dấu hiệu xâm lấn nhánh tĩnh mạch cửa hay tĩnh mạch trên gan; tìm dấu hiệu xâm lấn hạch vùng, dịch ổ bụng.

3.1.3. Chụp cộng hưởng từ gan mật với tiêm thuốc đối quang từ (gadolinium)

- Chụp cộng hưởng từ có giá trị hơn so với chụp cắt lớp vi tính trong phát hiện và mô tả những khối tổn thương dạng nốt ở gan, đặc biệt cho phép phân biệt nốt tân tạo và tổn thương ung thư.

- Chụp cộng hưởng từ rất có ích khi chụp cắt lớp vi tính không giúp khẳng định chẩn đoán.

- Thường cho hình ảnh nốt giảm tín hiệu ở xung T1 (50% trường hợp) và tăng tín hiệu ở xung T2 (80% trường hợp).

- Tắc tĩnh mạch là một dấu hiệu gợi ý ung thư biểu mô tế bào gan.

3.2. Sinh thiết kim

Sinh thiết kim Menghini dưới hướng dẫn siêu âm được chỉ định khi có khối u nghi ngờ ung thư biểu mô tế bào gan nhưng α FP âm tính. Sinh thiết kim dễ làm, chi phí thấp, kết quả chính xác cao, an toàn khi có biện pháp phòng tránh tai biến chảy máu.

Một số trường hợp đặc biệt, u nhỏ hoặc vị trí u khó sinh thiết chính xác có thể chỉ định mô thăm dò kết hợp với sinh thiết tức thì, chẩn đoán và điều trị trong cùng một cuộc mổ.

3.3. Các xét nghiệm sinh hóa

3.2.1. Chỉ điểm u α FP (Alpha Foetoprotein)

Xét nghiệm α FP rất có giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.

- Nồng độ α FP > 200 ng/ml được coi là dương tính. Thông thường, khoảng 70% bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có nồng độ α FP cao.

- Nếu α FP dương tính trong khi bệnh nhân có kháng nguyên bề mặt viêm gan B dương tính (HBsAg+) thì giá trị chẩn đoán càng cao.

- Trường hợp α FP âm tính nhưng HBsAg + thì không loại trừ chẩn đoán ung thư nếu siêu âm có khối u gan.

- α FP cũng có thể tăng trong trường hợp u tế bào mầm không phải seminoma hay trong nhiều bệnh lý gan không phải u.

Tuy nhiên, xét nghiệm α FP có độ nhạy thấp. Ngưỡng 20 ng/ml được xem là ngưỡng giá trị để sàng lọc. Có giá trị trong theo dõi điều trị ung thư biểu mô tế bào gan có α FP cao trước điều trị.

3.2.2. Các xét nghiệm đánh giá chức năng gan

- Tắc mật: GGT và phosphatase kiềm, bilirubin máu

- Chức năng đông máu (PT, định lượng yếu tố V): PT kéo dài, tăng nồng độ yếu tố V

- Giảm Albumin máu

- Dấu hiệu hủy hoại tế bào gan: định lượng men gan ALT, AST

- Đánh giá tình trạng viêm: tăng tốc độ máu lắng, CRP, β 2globuline máu

- Hội chứng cận u có thể kèm theo: đa hồng cầu thứ phát do u tiết Erythropoietine, tăng canxi máu, hạ đường huyết

- Tìm nguyên nhân của xơ gan: xét nghiệm huyết thanh virus viêm gan B, C, ferritine, định lượng đồng trong máu, tự kháng thể (viêm gan tự miễn)

- Đánh giá mức độ xơ gan: thang điểm Child Pugh và điểm mô bệnh học (điểm Knodell hay Metavir trong trường hợp viêm gan C).

3.4. Các xét nghiệm khác

Các xét nghiệm đánh giá bilan toàn thân trước điều trị như: cắt lớp vi tính ngực, cắt lớp vi tính não và xạ hình xương, chức năng thận, tim mạch...

4. CHẨN ĐOÁN

4.2. Chẩn đoán xác định

Theo hướng dẫn của Bộ Y Tế Việt Nam dựa trên hướng dẫn của The Barcelona Clinic Liver Cancer có bổ sung, chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan có thể dựa trên 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:

- Hình ảnh khối u + α FP > 400 ng/ml = ung thư biểu mô tế bào gan
- Hình ảnh khối u + Giải phẫu bệnh sinh thiết: ung thư biểu mô tế bào gan = ung thư biểu mô tế bào gan.
- α FP tăng (thường trên 200ng/ml) + HbsAg (+) = ung thư biểu mô tế bào gan

4.3. Chẩn đoán phân biệt

- Áp xe gan
- U máu gan lành tính
- U nang gan
- Ung thư đường mật
- Ung thư thứ phát

4.4. Chẩn đoán giai đoạn (theo UICC 2010)

Khối u nguyên phát của gan (T):

T1: U đơn độc ≤ 2 cm chưa xâm lấn mạch máu.

T2: U đơn độc ≤ 2 cm có xâm lấn mạch máu hoặc u > 2 cm chưa xâm lấn mạch máu, hoặc nhiều u nhỏ nằm cùng 1 thùy gan.

T3: U đơn độc > 2 cm có xâm lấn mạch máu hoặc hoặc nhiều u nhỏ có xâm lấn mạch máu nằm cùng 1 thùy, hoặc nhiều u > 2 cm chưa xâm lấn mạch máu nằm cùng 1 thùy.

T4: Nhiều khối u không cùng 1 thùy, hoặc u xâm lấn tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch trên gan, u xâm lấn tổ chức ngoài gan và túi mật, u vỡ lan tràn phúc mạc.

Hạch khu vực (N):

N0: Chưa di căn hạch vùng

N1: Có di căn hạch vùng

Di căn xa (M):

M0: Chưa di căn xa

M1: Có di căn xa

5. ĐIỀU TRỊ

Khi điều trị cần lưu ý

- Chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tế bào gan và mô tả đặc điểm khối u (hình thái, số lượng, kích thước, xâm lấn mạch)
- Chẩn đoán giai đoạn dựa trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh
- Đánh giá tình trạng xơ gan
- Đánh giá toàn trạng và các bệnh lý kèm theo. Các yếu tố làm nặng bệnh như u lan rộng vào mạch máu tại chỗ, u dạng thâm nhiễm, AFP > 1000μg/l hoặc sự tăng nhanh về kích thước trên chẩn đoán hình ảnh và/hoặc AFP
- Xác định phương pháp điều trị

Điều trị triệt căn

+ Phẫu thuật cắt thùy gan hoặc cắt u

+ Ghép gan

Điều trị không triệt căn

+ Nút mạch hoá chất

+ Đốt sóng cao tần

+ Sorafenib

+ Xạ trị

+ Điều trị triệu chứng

5.1.Trường hợp ung thư gan chưa có di căn trên nền gan xơ (Child pugh A)

- Ung thư gan <5cm hoặc 2-3 nốt <3cm (tiêu chuẩn Milan)

+ Ghép gan được khuyến cáo nếu không có chống chỉ định (huyết khối thân hoặc nhánh thủy của hệ cửa): điều trị được cả ung thư gan và nguyên nhân gây ra bệnh. Sống thêm 5 năm tới 70%.

+ Nếu bệnh nhân không ghép gan được:

- Phẫu thuật cắt gan: chỉ định cho u một khối, bilirubin máu bình thường, các transaminase nhỏ hơn 2 lần giá trị bình thường, không có tăng áp lực tĩnh mạch cửa.
- Đốt u qua da bằng còi hoặc tốt hơn là sóng cao tần: chỉ định cho u < 5cm, u có thể tiếp cận được bằng đường chọc qua da dưới hướng dẫn siêu âm/cắt lớp, ở sâu trong nhu mô hoặc xa rốn gan/đường mật lớn và không có nhiều dịch ổ bụng.

- Trường hợp ung thư gan kích thước lớn (>5cm hoặc > trên 3 khối)

- Ưu tiên nút mạch hoá chất lipiodol
- Kỹ thuật: tiêm vào động mạch cấp máu cho u lipiodol chứa hoá chất (muối platin, anthracyclin) gây ra tắc mạch
- Nút mạch hoá chất chống chỉ định trong trường hợp xâm lấn mạch cửa hoặc đường mật lớn.

5.2.Trường hợp ung thư gan chưa di căn trên nền gan lành

- Phẫu thuật cắt gan sau khi có kết quả giải phẫu bệnh của vùng nhu mô gan không có u.

- Nếu không cắt được, xem xét nút mạch hoá chất và đốt u qua da.

5.3.Trường hợp di căn

- Nếu thể trạng bệnh nhân tốt: dùng sorafenib

+ Sorafenib là nhắm trúng đích đường uống nhắm vào các tyrosine kinase đặc biệt là các receptor VEGFR2, VEGFR3, PDGFR vai trò tăng sinh mạch u

+ Sorafenib giúp tăng sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân di căn nhưng chưa dùng phổ biến.

+ Chỉ định điều trị palliative với ung thư gan nhiều nốt không cải thiện sau nút mạch hoá chất ở bệnh nhân thể trạng tốt và Child-Pugh A

+ Tác dụng phụ: tăng huyết áp, protein niệu, ban da, hội chứng tay chân (đỏ và đau gan bàn tay, bàn chân)

- Nếu thể trạng bệnh nhân không tốt: điều trị đau, chọc dịch cổ trướng nhiều lần, điều trị bệnh kèm theo và điều trị mất dinh dưỡng.

6. PHÒNG BỆNH

- Dự phòng bước 1:

+ Vaccin phòng viêm gan B

+ Tìm cách phòng viêm gan C

+ Cai rượu

- Dự phòng bước 2:

+ Theo dõi AFP mỗi 6 tháng (ngưỡng 20 ng/ml)

+ Siêu âm Doppler gan mỗi 6 tháng

+ Theo dõi bệnh nhân xơ gan và viêm gan mạn tính

UNG THƯ VÚ

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới. Theo số liệu của cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế có khoảng 1,67 triệu trường hợp mới mắc năm 2012 (chiếm 25% tổng số bệnh ung thư). Tại Việt Nam, theo thống kê giai đoạn 2001 - 2004, tỷ lệ mắc ung thư vú các tỉnh phía Bắc là 19,6/100.000 dân, đứng đầu trong các loại ung thư ở nữ và ở các tỉnh phía Nam là 16,3/100.000 đứng hàng thứ hai sau ung thư cổ tử cung.

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

Các phương pháp sàng lọc phát hiện sớm ung thư vú bằng tự khám vú hàng tháng, khám thầy thuốc định kỳ sau tuổi 40 và đặc biệt là chụp X-quang tuyến vú có vai trò rất quan trọng trong giảm tỷ lệ chết do ung thư vú.

Cho tới nay, việc nghiên cứu điều trị căn bệnh này vẫn đang được tiếp tục và ngày càng hoàn thiện. Điều trị ung thư vú là sự phối hợp điển hình giữa phương pháp điều trị tại chỗ (phẫu thuật, xạ trị) và toàn thân (hóa trị, nội tiết, miễn dịch) cùng với thay đổi quan niệm ung thư vú không phải là bệnh tại chỗ mà là bệnh toàn thân, các phương pháp điều trị hệ thống ngày càng được áp dụng rộng rãi và đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư vú.

2. LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng cơ năng

- Đau vùng vú: bệnh nhân có thể có cảm giác đau dầm dứ không thường xuyên, đau kiểu kim châm.

- Chảy dịch đầu vú: một số bệnh nhân biểu hiện chảy dịch đầu vú, có thể chảy dịch máu.

- Bệnh nhân có thể tự sờ thấy u cục vùng vú hoặc hạch nách.

2.2. Triệu chứng thực thể

- Khám vú có thể phát hiện khối u vú có tính chất chắc, cứng, ranh giới không rõ, có thể dính da, cơ. Quan sát hai vú có thể thấy mất cân xứng hai vú, nổi tĩnh mạch dưới da. Khi khối u ở gần núm vú có thể gây tụt núm vú, lệch núm vú, loét núm vú.

- Hạch nách cùng bên: giai đoạn đầu có thể chưa sờ thấy hạch, giai đoạn muộn hơn có thể sờ thấy hạch nách to, cứng chắc đôi khi dính nhau, dính tổ chức xung quanh, di động hạn chế.

- Có thể khám thấy hạch thượng đòn.

- Biểu hiện ung thư vú giai đoạn muộn: tại chỗ có thể xâm lấn gây lở loét, hoại tử ra ngoài da gây chảy dịch, mùi hôi thối, xâm lấn thành ngực gây đau nhiều. Có thể di căn xa như xương, não, phổi, gan... Bệnh nhân có thể gầy sút một mức, đau nhiều.

3. CẬN LÂM SÀNG

3.1. Chẩn đoán hình ảnh

- **Chụp X quang tuyến vú (mammography)**

+ Đây là phương pháp hữu hiệu với độ chính xác từ 80-90%. Cần chụp cả vú đối bên để phát hiện các tổn thương nếu có.

+ Các hình ảnh ung thư vú trên phim: đám mờ bờ không đều với đuôi sao, co kéo tổ chức xung quanh, vôi lắng đọng canxi.

- **Chụp X quang ngực:** phát hiện di căn phổi, màng phổi.

- **Chụp cộng hưởng từ tuyến vú (MRI):** được chỉ định trong các trường hợp như ung thư vú nhiều ổ, sarcom tuyến vú và bổ sung cho chụp XQ vú trong những trường hợp khó.

- **Chụp cắt lớp vi tính ngực, bụng:** phát hiện các tổn thương di căn

- **Siêu âm tuyến vú:** có giá trị trong chẩn đoán các khối u nang vú. Siêu âm có giá trị bổ xung và kết hợp chẩn đoán XQ vú. Siêu âm giúp định hướng cho sinh thiết hoặc chọc tế bào với các khối u nhỏ.

- **Siêu âm ổ bụng:** phát hiện di căn gan

- **Chụp xạ hình xương:** chỉ làm khi nghi ngờ di căn xương hoặc tăng phosphatase kiềm.

3.2. Tế bào học: là một trong 3 phương pháp chẩn đoán xác định bệnh ung thư vú. Chọc hút khối u, hạch nách bằng kim nhỏ hoặc lấy dịch tiết núm vú tìm tế bào ác tính.

3.3. Sinh thiết: có thể sử dụng sinh thiết kim có hoặc không có hướng dẫn siêu âm, có thể sinh thiết mở lấy khối u hoặc có thể mổ lấy khối u làm sinh thiết tức thì. Sinh thiết là một phương pháp quan trọng giúp chẩn đoán mô bệnh học.

3.4. Mô bệnh học:

Mô bệnh học là phương pháp quyết định để chẩn đoán xác định bệnh ung thư vú. Mô bệnh học còn cho biết type mô bệnh học, độ mô học. Phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch cho biết tình trạng thụ thể nội tiết và mức độ bộc lộ Her-2/neu và Ki-67 giúp cho tiên lượng và điều trị.

Phân loại ung thư biểu mô tuyến vú của Tổ chức Y tế Thế giới 2003

U biểu mô

Tại chỗ

- Ung thư ống tại chỗ
- Ung thư thùy tại chỗ

Xâm nhập

Carcinoma ống xâm nhập không phải loại đặc biệt

- Carcinoma hỗn hợp
- Carcinoma đa hình
- Carcinoma với tế bào khổng lồ dạng hủy cốt bào
- Carcinoma với hình ảnh carcinoma màng đệm
- Carcinoma với hình ảnh u hắc tố

Carcinoma tiểu thùy xâm nhập
Carcinoma ống nhỏ
Carcinoma mặt sàng xâm nhập
Carcinoma tủy
Carcinoma nhầy và các u chế nhầy khác
U thần kinh nội tiết
Carcinoma nhú xâm nhập
Carcinoma vi nhú xâm nhập
Carcinoma bán hủy
Carcinoma dị sản
Carcinoma giàu lipid
Carcinoma chế tiết
Carcinoma tế bào toan
Carcinoma dạng tuyến nang
Carcinoma tế bào túi
Carcinoma tế bào sáng giàu glycogen
Carcinoma tuyến bã
Carcinoma viêm

Hóa mô miễn dịch

- *Thụ thể Estrogen và Progesteron*: các protein thụ thể hormon steroid trong tế bào gồm estrogen (ER) và progesteron (PR) đã được nghiên cứu nhiều như những yếu tố tiên lượng và hướng dẫn cho điều trị nội tiết.

- *Heu-2/Neu*: ý nghĩa của phản ứng hoá mô miễn dịch phát hiện Heu-2/neu rất khác nhau. Một số tác giả cho rằng sự bộc lộ quá mức của Heu-2/neu phản ánh tiên lượng xấu. Sự bộc lộ đồng thời p53 và các protein c-erbB-2 là yếu tố tiên đoán mạnh mẽ tái phát sớm ở bệnh nhân ung thư vú. Xét nghiệm Her2/neu giúp chỉ định điều trị kháng thể đơn dòng.

- *Protein P53*: đột biến gen p53 chiếm khoảng 14-26% các ung thư vú. Loại gen đột biến này hay gặp ở những ung thư vú có tính chất gia đình hơn là những loại khác.

- *Ki-67 và Mib-1*: Ki-67 là một kháng thể xác định một kháng nguyên nhân bội lộ bởi các tế bào trong các pha tăng sinh (G1, G2, S, M). Ki-67 không được phát hiện trong các pha nghỉ ngơi. Tỷ lệ Ki-67 cao liên quan với sự biệt hoá mô học kém và di căn hạch. Có sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống thêm không bệnh giữa các bệnh nhân có Ki-67 dương tính / ER âm tính so với những bệnh nhân Ki-67 âm tính / ER dương tính.

3.5. Các xét nghiệm khác:

- Chất chỉ điểm u CA 153: có giá trị trong theo dõi về sau.

- Phản ứng lai tại chỗ huỳnh quang (fluorescence in situ hybridization-FISH) xác định khuếch đại gen HER-2/neu nếu cơ sở có điều kiện. Được chỉ định khi nhuộm hóa mô miễn dịch kết quả HER-2/neu (++). Nếu FISH (+) thì khẳng định có bội lộ quá mức HER-2/neu.

- Các xét nghiệm thường quy đánh giá chức năng, đánh giá bilan toàn thân

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán ung thư vú dựa trên 3 phương pháp kinh điển có tính chất định hướng giúp chẩn đoán ung thư vú, đó là:

- Lâm sàng
- Tế bào học
- Chụp X quang tuyến vú

Nếu một trong 3 phương pháp này nghi ngờ phải sinh thiết tức thì để chẩn đoán xác định hoặc sinh thiết 48 giờ (sinh thiết kim, sinh thiết mở).

4.2. Chẩn đoán phân biệt

- Viêm xơ tuyến vú

- Viêm giãn tuyến vú
- Áp xe tuyến vú
- Lao tuyến vú
- U nang
- U xơ tuyến vú
- U phyloide
- Ung thư thứ phát tại vú
- U lympho ác tính biểu hiện tại vú

4.3. Chẩn đoán giai đoạn

Xếp giai đoạn TNM theo Hiệp hội phòng chống Ung thư Quốc tế (UICC) 2010.

T: u nguyên phát

Tx: không xác định được u nguyên phát

To: không có dấu hiệu về u nguyên phát

Tis: ung thư biểu mô tại chỗ / không xâm nhập (thùy, ống, bệnh Paget)

T1: đường kính lớn nhất ≤ 2 cm

T1 vi thể: u có đường kính lớn nhất $\leq 0,1$

T1mic: vi xâm nhập nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 cm

T1a: $0,1 \text{ cm} < U \leq 0,5 \text{ cm}$

T1b: $0,5 \text{ cm} < U \leq 1 \text{ cm}$

T1c: $1 \text{ cm} < U \leq 2 \text{ cm}$

T2: đường kính lớn nhất $> 2 \text{ cm}, \leq 5 \text{ cm}$

T3: đường kính lớn nhất $> 5 \text{ cm}$

T4: khối u bất kỳ kích thước nhưng có xâm lấn thành ngực hoặc da gồm

. T4a: u xâm lấn thành ngực

. T4b: u xâm lấn da bao gồm sần da cam hoặc loét da vú hoặc nhiều khối

u dạng vệ tinh ở da

. T4c: bao gồm T4a và T4b nhưng giới hạn ở một bên vú

(Thành ngực bao gồm xương sườn, cơ liên sườn và cơ răng trước không tính cơ ngực lớn)

. T4d: ung thư vú thể viêm

N: hạch vùng

Nx: không xác định được hạch vùng

No: không có di căn hạch vùng

N1: di căn hạch nách cùng bên di động

N2: di căn hạch nách cùng bên dính hoặc cố định hoặc di căn hạch vú trong rõ ràng trên lâm sàng mà không có biểu hiện hạch nách trên lâm sàng

N3: di căn hạch hạ đòn cùng bên hoặc di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng kèm theo di căn hạch nách trên lâm sàng hoặc di căn hạch thượng đòn cùng bên có hoặc không kèm theo di căn hạch vú trong.

Phân loại hạch sau phẫu thuật (pN)

pNX: hạch vùng không thể đánh giá được.

pN0: không di căn hạch về mô bệnh học, không có xét nghiệm thêm về các tế bào u biệt lập.

pN0(i-): không di căn hạch về mô bệnh học, nhuộm hóa mô miễn dịch âm tính.

pN0(i+): không di căn hạch về mô bệnh học, nhuộm hóa mô miễn dịch dương tính nhưng không có đám tế bào nào trên 0,2mm.

pN0(mol-): không di căn hạch về mô bệnh học, xét nghiệm phân tử âm tính.

pN0(mol+): không di căn hạch về mô bệnh học, xét nghiệm phân tử dương tính.

pN1: di căn vào 1 đến 3 hạch nách và/hoặc hạch vú trong không thấy rõ trên lâm sàng nhưng sinh thiết hạch cửa vú trong cho thấy vi di căn.

pN1mi: vi di căn trên 0,2mm nhưng không quá 2mm.

pN1a: di căn vào 1 đến 3 hạch nách.

pN1b: hạch vú trong không thấy rõ trên lâm sàng nhưng sinh thiết hạch cửa vú trong cho thấy vi di căn.

pN1c: di căn vào 1 đến 3 hạch nách kèm theo hạch vú trong không thấy rõ trên lâm sàng nhưng sinh thiết hạch cửa vú trong cho thấy vi di căn.

pN2: di căn vào 4 đến 9 hạch nách, hoặc có di căn hạch vú trong rõ trên lâm sàng mà không kèm theo di căn hạch nách.

pN2a: di căn vào 4 đến 9 hạch nách.

pN2b: di căn hạch vú trong rõ trên lâm sàng mà không kèm theo di căn hạch nách.

pN3: di căn hạch nách từ 10 hạch trở lên, hoặc di căn hạch hạ đòn, hoặc di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng kèm theo di căn hạch nách, hoặc di căn trên 3 hạch nách kèm theo vi di căn hạch vú trong khi sinh thiết hạch, hoặc di căn hạch thượng đòn cùng bên.

pN3a: di căn hạch nách từ 10 hạch trở lên, hoặc di căn hạch hạ đòn cùng bên.

pN3b: di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng kèm theo di căn hạch nách, hoặc di căn trên 3 hạch nách kèm theo vi di căn hạch vú trong.

pN3c: di căn hạch thượng đòn cùng bên.

M: di căn xa

Mx: không xác định được di căn xa

Mo: không có di căn xa

M1: di căn xa bao gồm cả di căn tới hạch bạch huyết thượng đòn vùng bên.

Trên thực tế lâm sàng, nhất là trong nghiên cứu khoa học, các nhà khoa học hay áp dụng phân loại T và N sau phẫu thuật (pT, pN = post operated) khi đã có kết quả chính xác của giải phẫu bệnh để đánh giá chính xác mức độ xâm lấn tổ chức ung thư.

Giai đoạn

Giai đoạn	U	Hạch vùng	Di căn xa
0	Tis	N0	M0
IA	T ₁	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
II _A	T0	N ₁	M0
	T ₁	N ₁	M0
	T ₂	N0	M0
II _B	T ₂	N ₁	M0
	T ₃	N ₀	M0
III _A	T0	N ₂	M0
	T ₁	N ₂	M0
	T ₂	N ₂	M0
	T ₃	N ₁ ,	M0
	T ₃	N ₂	M0
III _B	T ₄	N ₀	M0
	T ₄	N ₁	M0
	T ₄	N ₂	M0
III _C	Bất kỳ T	N ₃	M0
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M ₁

N1mi: *hạch di căn vi thể (micrometastases) kích thước hạch trên 0,2mm và không lớn hơn 2mm.*

5. ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc điều trị chung

- Chẩn đoán xác định bệnh bằng mô bệnh học
- Chẩn đoán giai đoạn bệnh để lựa chọn phương pháp và lập kế hoạch điều trị
- Phát hiện các bệnh lý phối hợp và các chống chỉ định với điều trị
- Giải thích cho bệnh nhân về tình trạng bệnh
- Lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp

- Kiểm soát các biến chứng của bệnh và biến chứng do điều trị
- Đảm bảo chất lượng cuộc sống tốt nhất cho bệnh nhân

5.1. Điều trị ung thư biểu mô thể nội ống

- Ung thư biểu mô thể nội ống thường được phát hiện bằng hình ảnh vi vôi hóa trên phim chụp XQ tuyến vú

- Chẩn đoán ung thư biểu mô thể nội ống là chẩn đoán mô bệnh học

- Điều trị lý tưởng của ung thư biểu mô thể nội ống là phẫu thuật bảo tồn sau đó xạ trị

- Chỉ định điều trị cụ thể:

+ Nếu diện cắt tiếp cận u: phẫu thuật cắt lại hoặc cắt tuyến vú

+ Tổn thương vi vôi hóa lan tỏa toàn bộ tuyến vú: phẫu thuật cắt tuyến vú toàn bộ

+ Phẫu thuật bảo tồn không còn tổn thương vi vôi hóa sau mổ: chỉ định xạ trị tuyến vú

+ Phẫu thuật sinh thiết hạch cửa chỉ định khi sờ thấy u trên lâm sàng hoặc khi nghi ngờ ung thư vi xâm lấn trên chẩn đoán hình ảnh hoặc trên giải phẫu bệnh.

+ Bệnh nhân có chống chỉ định phẫu thuật bảo tồn (không đảm bảo diện cắt, bệnh nhân từ chối): phẫu thuật cắt tuyến vú không vét hạch nách, có hoặc không tạo hình tuyến vú đồng thời

*** Ung thư biểu mô tiểu thùy tại chỗ (LIN)**

Chỉ định điều trị theo phân độ LIN (WHO 2003)

- LIN 1: theo dõi

- LIN 2: phẫu thuật sinh thiết u

- LIN 3: phẫu thuật lấy rộng u

+ LIN 3 typ 1: theo dõi và thậm chí không cần phẫu thuật lại nếu diện cắt dương tính

+ LIN 3 typ 2: đảm bảo diện cắt âm tính cho loại giải phẫu bệnh đa hình thái hoặc có hoại tử hoặc tế bào nhẵn và cân nhắc tia xạ bổ trợ

5.2. Ung thư còn khu trú

Phương pháp chính điều trị ung thư vú giai đoạn khu trú bao gồm phẫu thuật vú và vét hạch.

5.2.1. Phẫu thuật

a) *Phẫu thuật cắt tuyến vú*

- Chỉ định: bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư vú giai đoạn I-III (trừ N2)

- Chống chỉ định phẫu thuật ngay:

- + Có dấu hiệu nhiễm trùng
- + U cố định vào thành ngực/ hạch kèm di động
- + Ung thư vú thể viêm

- Kỹ thuật được thực hiện:

- + Phẫu thuật cắt thùy tuyến vú: với u kích thước $\leq 3\text{cm}$, cần đảm bảo diện cắt âm tính.
- + Phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi (bảo tồn cơ ngực): u kích thước $\geq 3\text{cm}$, hoặc khối u đa ổ.
- + Khối u kích thước lớn đã được hóa chất tiền phẫu có thể được điều trị bằng phẫu thuật cắt thùy tuyến vú.

- Phẫu thuật tạo hình tuyến vú có thể được thực hiện theo nhiều cách thức khác nhau (có chỉ định xạ trị thường quy sau phẫu thuật tạo hình tuyến vú). Trong trường hợp ung thư vú thể nội ống, có thể phẫu thuật tạo hình ngay tức khắc.

b) *Phẫu thuật vét hạch nách*

- Phẫu thuật sinh thiết hạch cửa (hạch cửa là hạch đầu tiên nhận bạch huyết từ vú, được coi là chặng hạch đầu tiên di căn của ung thư vú): chỉ định khi u kích thước $< 2\text{cm}$:

- + Hạch cửa (-) không vét hạch nách
- + Hạch cửa (+) vét hạch nách

- Phẫu thuật vét hạch nách nếu u kích thước $> 2\text{cm}$, hoặc khi ung thư vú đã điều trị hóa chất tiền phẫu.

5.2.2. Xạ trị

Chỉ định xạ trị sau mổ:

- Sau phẫu thuật bảo tồn tuyến vú: chỉ định xạ trị sau mổ thường quy với liều từ 45-50Gy trong 5 tuần, nâng liều tại giường u lên 10-16Gy khi bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ cao.

- Sau phẫu thuật cắt tuyến vú, chỉ định xạ trị trong những trường hợp sau:

- + Di căn hạch
- + Giai đoạn T3,T4
- + Diện cắt dương tính
- + Chỉ định xạ trị sau phẫu thuật ở bệnh nhân có điều trị hóa chất hỗ trợ trước
- + Độ mô học III
- + U xâm lấn mạch máu, hệ bạch huyết
- + U đa ổ
- + Phá vỡ mạch máu
- + Tuổi trẻ

- Xạ trị hạch nách:

- + Hạn chế xạ trị vào vùng hạch nách đã phẫu thuật
- + Thường xạ trị vào hạch vú trong nếu khối u ở vị trí $\frac{1}{2}$ trong, u ở trung tâm
- + Xạ trị hạch hạ đòn trong trường hợp hạch dương tính > 2mm trên giải phẫu bệnh

5.2.3. Điều trị hóa chất

Ung thư vú là một bệnh toàn thân. Bệnh đáp ứng với thuốc hóa chất. Gần đây đã ra đời nhiều loại thuốc mới làm thay đổi đáng kể kết quả điều trị so với trước kia.

- Chỉ định hóa chất hỗ trợ sau phẫu thuật cho những trường hợp ung thư vú có nguy cơ cao tái phát, di căn:

- + Di căn hạch
- + U kích thước > 1,5cm
- + Thụ thể nội tiết âm tính
- + Độ mô học II-III

+ Tuổi dưới 35:

- Nếu nguy cơ tái phát cao (hạch dương tính), sử dụng đa hóa trị liệu Anthracycline phối hợp với Taxane và Cyclophosphamide.
- Nguy cơ tái phát thấp hoặc trung bình: có thể sử dụng Anthracycline kết hợp với Cyclophosphamide.

- Chỉ định điều trị hóa chất tân bổ trợ trước phẫu thuật:

+ U kích thước lớn (>3cm), hóa chất tân bổ trợ cho phép giảm kích thước u để có thể điều trị bảo tồn

+ Ung thư vú thể viêm

Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học khoảng 15%

5.2.4. Điều trị nội tiết

- Là phương pháp điều trị toàn thân, chỉ định khi bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính (ER và/hoặc PR (+))

- Đối với bệnh nhân chưa mãn kinh:

+ Điều trị Tamoxifen 20mg/ngày trong vòng 5 năm

+ Điều trị phối hợp thuốc đồng vận LH-RH nếu bệnh nhân vẫn còn kinh sau điều trị hóa chất và bệnh nhân trẻ tuổi

- Bệnh nhân đã mãn kinh: Điều trị thuốc ức chế aromatase (letrozole, anastrozole, exemestane) trong vòng ít nhất 5 năm.

- Mãn kinh có thể được chẩn đoán xác định bằng việc đo nồng độ hormone trong máu (FSH, LH, Oestradiol).

- Các tác dụng phụ:

+ Tamoxifen: huyết khối, dày nội mạc tử cung lành tính, ung thư nội mạc tử cung, nóng bừng mặt, sút cân.

+ Cần khám phụ khoa và siêu âm tiểu khung trước khi chỉ định điều trị Tamoxifen, theo dõi các bilan về chức năng gan trong quá trình điều trị.

+ Thuốc ức chế aromatase: sút cân, nóng bừng mặt, đau khớp, tăng cholesterol máu, loãng xương.

+ Cần đo mật độ xương trước điều trị kháng aromatase. Nếu bệnh nhân loãng xương (T-score <2,5) => chỉ định dùng Biphosphonate.

5.2.5. Điều trị đích

- Chỉ định điều trị Trastuzumab (Herceptin) đường tĩnh mạch khi có bộc lộ quá mức Her-2/neu (+++) trên hóa mô miễn dịch hoặc tăng khuếch đại gen trên FISH.

- Không nên dùng phối hợp với Anthracyclin nếu bệnh nhân có nguy cơ suy tim.

5.3. Ung thư vú di căn

- Mục tiêu điều trị là cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ (trung bình là 3 năm).

- Mục đích khác là tăng chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân

- Điều trị chủ yếu là điều trị nội khoa

- Các phương pháp điều trị toàn thân ung thư vú di căn bao gồm: điều trị hóa chất, điều trị nội tiết, điều trị đích, điều trị miễn dịch, xạ trị và chăm sóc giảm nhẹ.

- Việc lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào đặc điểm mô bệnh học của khối u, các yếu tố dự đoán đáp ứng điều trị (thụ thể nội tiết ER, PR, Her-2/neu), điều trị trước đó của bệnh nhân, khả năng dung nạp thuốc, cơ quan di căn ung thư...

5.3.1. Điều trị hóa chất

- Lựa chọn loại hóa chất nào phụ thuộc vào thể trạng chung của bệnh nhân, loại hóa chất bệnh nhân đã được điều trị trước đó (đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân đã được điều trị hóa chất tân bổ trợ), khoảng thời gian bệnh tái phát...

- Một số loại hóa chất thường được sử dụng: anthracyclin, taxane, vinorelbine, cyclophosphamid, 5-FU, methotrexate, capecitabine.

- Có thể sử dụng đơn hóa trị liệu hoặc đa hóa trị liệu

5.3.2. Điều trị nội tiết

- Chỉ định khi bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính

- Bệnh nhân chưa mãn kinh: có thể sử dụng Tamoxifen, chất đồng vận LH-RH và các progestatif

- Bệnh nhân đã mãn kinh: điều trị bằng thuốc ức chế aromatase

- Bệnh nhân ung thư vú di căn vẫn có chỉ định điều trị nội tiết nếu không có di căn nội tạng như gan, não...

5.3.3. Điều trị đích

- Her-2/neu là receptor màng tế bào cho phép tế bào ung thư tăng sinh nếu nó có bộc lộ quá mức receptor này
- Trastuzumab (Herceptin) là kháng thể đơn dòng ức chế receptor này
- Có thể được sử dụng trong ung thư vú di căn nếu khối u có bộc lộ quá mức Her-2/neu (+++) trên hóa mô miễn dịch hoặc tăng khuếch đại gen HER2 trên FISH
- Tác dụng phụ chủ yếu là suy tim

5.3.4. Phẫu thuật

- Ít có chỉ định ở bệnh nhân ung thư vú di căn
- Cân nhắc phẫu thuật nếu di căn đơn ổ, thể trạng bệnh nhân cho phép

5.3.5. Xạ trị

- Xạ trị giảm đau do ung thư vú di căn xương
- Xạ trị giảm nhẹ trong trường hợp ung thư vú di căn não
- Trong trường hợp tổn thương di căn xa giảm nhiều sau điều trị toàn thân, có thể điều trị u vú nguyên phát tại chỗ bằng tia xạ

5.3.6. Các phương pháp điều trị kèm theo

- Phát hiện và điều trị bệnh lý phối hợp
- Điều trị các tác dụng phụ của hóa chất (thuốc chống nôn, điều trị viêm loét miệng...)
- Điều trị tâm lý
- Giáo dục điều trị

6. THEO DÕI

- Theo dõi bệnh nhân ung thư vú đã điều trị cần phối hợp đa mô thức giữa các nhà lâm sàng về ung thư học, sản phụ khoa, xạ trị và nội khoa.
- Mục đích theo dõi:
 - + Phát hiện tái phát tại chỗ (có triệu chứng hoặc không), phát hiện di căn xa
 - + Phát hiện các tác dụng phụ do điều trị
 - + Phát hiện ung thư thứ 2
 - + Đưa ra kế hoạch chăm sóc bệnh nhân nếu cần thiết
 - + Tăng chất lượng cuộc sống

- Thời gian: khám định kỳ mỗi 3 tháng trong năm đầu tiên, mỗi 6 tháng trong các năm tiếp theo cho đến 5 năm, sau đó khám lại hàng năm.

- Khám định kỳ: hỏi bệnh, khám lâm sàng, các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh (chụp mammo tuyến vú, siêu âm tuyến vú, ổ bụng, chụp X quang tim phổi, MRI tuyến vú...), chỉ điểm khối u CA 153.

- Theo dõi ung thư vú xâm nhập

+ Khám lâm sàng mỗi 6 tháng cho đến 5 năm ở mọi lứa tuổi

+ Chụp X quang tuyến vú 2 bên hàng năm: 1 năm sau lần chụp vú đầu tiên và ít nhất 6 tháng sau xạ trị

+ Chụp X quang tim phổi thẳng mỗi 6 tháng

+ Siêu âm vùng tiểu khung hàng năm nếu bệnh nhân sử dụng Tamoxifen (nguy cơ ung thư nội mạc tử cung)

+ Xét nghiệm huyết học, chức năng gan, mỡ máu

+ Không theo dõi CA 153 một cách thường quy.

- Theo dõi ung thư vú thể nội ống:

+ Khám lâm sàng hàng năm

+ Chụp X quang tuyến vú lần đầu 6 tháng sau xạ trị bổ trợ

+ Chụp X quang tuyến vú và siêu âm tuyến vú hàng năm

+ Bệnh nhân trẻ tuổi: theo dõi bằng lâm sàng trong vòng 5 năm đầu tiên

+ Bệnh nhân có đột biến BRCA1/ BRCA2 hoặc bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ cao: khuyến cáo theo dõi bằng MRI vú 2 bên

+ Bệnh nhân trẻ < 40 tuổi, mô vú dày khó theo dõi trên chụp X quang tuyến vú và siêu âm tuyến vú, cân nhắc theo dõi bằng MRI tuyến vú

*** Một số phác đồ hóa chất sử dụng trong điều trị ung thư vú**

a. Các phác đồ sử dụng trong điều trị bổ trợ

Các phác đồ không chứa Trastuzumab (Her 2 âm tính)

- Phác đồ TAC

Doxorubicin 50mg/m² Tĩnh mạch ngày 1

Docetaxel 75mg/m² Tĩnh mạch ngày 1

Cyclophosphamid 500mg/m² Tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 3 tuần x 6 đợt

(Tất cả các chu kỳ đều dùng G-CSF hỗ trợ)

- *Phác đồ AC → Paclitaxel hàng tuần*

Doxorubicin 60mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1
Cyclophosphamid 600mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ, tiếp sau đó là	
Paclitaxel 80mg/m ²	Tĩnh mạch (trong 1 giờ)
Chu kỳ hàng tuần x 12 tuần	

- *Phác đồ TC*

Docetaxel 75mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1
Cyclophosphamid 600mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 3 tuần x 4 đợt	

- *Phác đồ AC*

Doxorubicin 60mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1
Cyclophosphamid 600mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1,
Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ	

- *Phác đồ CEF*

Cyclophosphamid 75mg/m ²	Uống ngày 1- 14
Epirubicin 60mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1 và 8
5-Fluorouracil 500mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1 và 8
Dùng Cotrimoxazol hỗ trợ	
Chu kỳ 28 ngày x 6 chu kỳ	

- *Phác đồ CMF*

Cyclophosphamid 100mg/m ²	Uống ngày 1- 14
Methotrexat 40mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1 và 8
5-Fluorouracil 600mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1 và 8
Chu kỳ 28 ngày x 6 chu kỳ	

- *Phác đồ FEC- T*

5-Fluorouracil 500mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1
Epirubicin 100mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1
Cyclophosphamid 500mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày x 3 chu kỳ, tiếp sau đó là	

Docetaxel 100mg/m²

Tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày x 3 chu kỳ

Các phác đồ chứa Trastuzumab (Her 2 dương tính)

- *AC-T + Trastuzumab (Doxorubicin/Cyclophosphamid tiếp sau là Paclitaxel phối hợp với Trastuzumab, nhiều cách điều trị)*

Doxorubicin 60mg/m²

Tĩnh mạch ngày 1

Cyclophosphamid 600mg/m²

Tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ, tiếp sau đó là

Paclitaxel 80mg/m²

Tĩnh mạch (trong 1 giờ)

Chu kỳ hàng tuần x 12 tuần, cùng với

Trastuzumab 4mg/kg tĩnh mạch với chu kỳ đầu tiên dùng Paclitaxel(liều loading) tiếp sau đó 2mg/kg hàng tuần liên tục trong 01 năm.

Hoặc, sau khi đã kết thúc 12 tuần Paclitaxel, Trastuzumab 6mg/kg tĩnh mạch mỗi 03 tuần liên tục trong 01 năm.

Theo dõi chức năng tim mạch khi bắt đầu điều trị và sau 3, 6, 9 tháng.

- *TCH (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab)*

Docetaxel 75mg/m²

Tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin AUC 6

Tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ, cùng với

Trastuzumab 4mg/kg

Tĩnh mạch tuần 1, sau đó

Trastuzumab 2mg/ kg tĩnh mạch x 17 tuần, sau đó

Trastuzumab 6mg/kg tĩnh mạch mỗi 3 tuần x liên tục trong 1 năm

Theo dõi chức năng tim mạch khi bắt đầu điều trị và sau 3, 6, 9 tháng.

b. Các phác đồ hoá chất dùng trong ung thư vú tái phát và di căn xa

Các phác đồ phối hợp thuốc hay dùng

- *Phác đồ FEC*

Cyclophosphamid 400mg/m²

Tĩnh mạch ngày 1 và 8

Epirubicin 50mg/m²

Tĩnh mạch ngày 1 và 8

5-Fluorouracil 500mg/m²

Tĩnh mạch ngày 1 và 8

Chu kỳ 28 ngày

-Phác đồ AC

Doxorubicin 60mg/m² Tĩnh mạch ngày 1

Cyclophosphamid 600mg/m² Tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

- Phác đồ AT

Doxorubicin 60mg/m² Tĩnh mạch ngày 1

Paclitaxel 125 - 200mg/m² Tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

- Phác đồ CMF

- Phác đồ Docetaxel/Capecitabine

Docetaxel 75mg/m² Tĩnh mạch ngày 1

Capecitabin 950mg/m²/lần, uống 2 lần/ngày x 14 ngày

Chu kỳ 21 ngày

- Phác đồ GT

Paclitaxel 175mg/m² Tĩnh mạch ngày 1

Gemcitabin 1250mg/m² Tĩnh mạch ngày 1 và 8

Chu kỳ 21 ngày

Các phác đồ phối hợp thuốc khác

- Phác đồ VDC

Vinorelbin (Navelbin) 25mg/m² Tĩnh mạch ngày 1, 8

Doxorubicin 50mg/m² Tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

Các phác đồ đơn chất hay dùng

- Anthracyclin

Doxorubicin 60 - 75mg/m² Tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

- Taxane

Paclitaxel 175mg/m² Tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

- Nhóm kháng chuyển hoá

Capecitabine 1000 - 1250mg/m²/lần, uống 2 lần/ngày x 14 ngày

Chu kỳ 21 ngày

Gemcitabin 800- 1200mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
Chu kỳ 28 ngày	
- <i>Ức chế vi ống</i>	
Vinorelbine 25mg/m ²	Tĩnh mạch hàng tuần
<i>Các phác đồ phối hợp với Trastuzumab (Her 2/neu dương tính)</i>	
<i>- Phác đồ TCH hàng tuần</i>	
Paclitaxel 80mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
Carboplatin AUC 2	Tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
Chu kỳ 28 ngày, phối hợp với	
Trastuzumab 4mg/kg	Tĩnh mạch tuần đầu tiên, sau đó
Trastuzumab 2mg/kg	Tĩnh mạch hàng tuần
Hoặc	
Trastuzumab 8mg/kg	Tĩnh mạch ngày 1, sau đó
Trastuzumab 6mg/kg	Tĩnh mạch mỗi 3 tuần.
Đơn chất khác + Trastuzumab	
Paclitaxel 175mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày	
Hoặc	
Paclitaxel 80 - 90mg/m ²	Tĩnh mạch hàng tuần
Hoặc	
Docetaxel 80 - 100mg/m ²	Tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày	
Hoặc	
Docetaxel 35mg/m ²	Tĩnh mạch hàng tuần
Trastuzumab 4mg/kg	Tĩnh mạch tuần đầu tiên, sau đó
Trastuzumab 2mg/kg	Tĩnh mạch hàng tuần
Hoặc	
Trastuzumab 8mg/kg	Tĩnh mạch ngày 1, sau đó
Trastuzumab 6mg/kg	Tĩnh mạch mỗi 3 tuần.

UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Tình hình mắc bệnh

Theo GLOBOCAN năm 2012 (IARC), ung thư cổ tử cung chiếm khoảng 7,9% (527.624) trong tổng số các trường hợp ung thư mới chẩn đoán và 7,5% (265.672) tổng số tử vong do ung thư ở phụ nữ trên toàn thế giới. Đứng hàng thứ 4 ở nữ giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 14/100.000 dân/năm. Tỷ lệ mắc và tử vong của bệnh phụ thuộc vào chương trình sàng lọc các tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung, chương trình tiêm vaccin phòng chống HPV (human papillomavirus - virus gây u nhú ở người) đang được ứng dụng rộng rãi tại các nước phát triển.

Tại các nước phát triển vào năm 2008, ung thư cổ tử cung đứng thứ 10 trong các ung thư hay gặp ở phụ nữ (9/100.000 nữ giới) và không nằm trong 10 nguyên nhân hàng đầu tử vong do ung thư (3,2/100.000). Ngược lại, tại những nước đang phát triển, ung thư cổ tử cung đứng thứ hai về tỷ lệ mắc (17,8/100.000) và tử vong (9,8/100.000) trong các ung thư thường gặp. Tại châu Phi và Trung Mỹ, ung thư cổ tử cung là nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư ở nữ giới.

Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc bệnh (20,2/100.000 dân) và tử vong (11/100.000 dân) bệnh ung thư cổ tử cung còn tương đối cao. Theo số liệu báo cáo của Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế năm 2012 (IARC), hàng năm ở Việt Nam có khoảng 5.100 trường hợp mới mắc ung thư cổ tử cung, và 2.400 phụ nữ tử vong vì căn bệnh này.

1.2. Tuổi mắc bệnh

Ung thư cổ tử cung thường gặp ở phụ nữ từ 40 đến 70 tuổi. Độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán ung thư cổ tử cung là 48 tuổi. Chỉ có 5,7% trường hợp chẩn đoán mới ở những phụ nữ từ 85 tuổi trở lên. Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ mắc bệnh chuẩn theo tuổi ở phụ nữ dưới 20 tuổi là 0,1/100.000 dân, tăng lên 1,5/100.000 dân ở phụ nữ từ 20-24 tuổi, sau đó từ 11-15,8/100.000 dân ở phụ nữ tuổi từ 30 đến 85.

1.3. Các yếu tố nguy cơ

- HPV (Human papilloma virus): HPV là một yếu tố nguy cơ gây ung thư cổ tử cung, thường lây nhiễm qua đường tình dục. Hiện nay đã tìm thấy nhiều nhóm HPV trong đó có 3 dưới nhóm HPV16, 18, 31 được quan tâm nhiều đến sinh bệnh học ung thư cổ tử cung. HPV có liên quan đến các tổn thương cổ tử cung như loạn sản, ung thư tại chỗ, ung thư xâm lấn trải qua thời gian dài (trung bình khoảng 20 năm).

- Nhiều bạn tình và bạn tình nguy cơ cao (ví dụ: bạn tình bị nhiễm HPV đã biết hoặc có tiền sử mắc ung thư dương vật). Ung thư cổ tử cung ít gặp hơn ở những phụ nữ có người bạn tình đã được cắt bỏ bao quy đầu.

- Tuổi bắt đầu quan hệ tình dục từ sớm (dưới 17 tuổi).
- Sinh con đầu lòng sớm và đẻ nhiều (trên 5 lần).
- Đời sống kinh tế xã hội thấp, vệ sinh sinh dục kém.
- Thuốc lá liên quan với ung thư biểu mô tế bào vảy của cổ tử cung.
- Một số bệnh lý, thương tổn tại cổ tử cung như hồng sản, bạch sản...

2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Các triệu chứng lâm sàng gắn liền với mức độ tiến triển của bệnh.

2.1. Giai đoạn tại chỗ, giai đoạn vi xâm nhập:

- Bệnh thường không có biểu hiện lâm sàng gì đặc biệt
- Chỉ có thể được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học

2.2. Giai đoạn ung thư xâm nhập:

- Ra máu âm đạo bất thường: là triệu chứng hay gặp nhất; thường là ra máu sau giao hợp, ra máu giữa kỳ kinh hoặc sau thụt rửa âm đạo, ra máu sau mãn kinh. Nếu ra máu kéo dài, bệnh nhân có thể xuất hiện mệt mỏi hay các triệu chứng liên quan đến thiếu máu.

- Chảy dịch âm đạo, dịch lỏng trong, lẫn máu hoặc nhày mủ, có mùi hôi. Các biểu hiện không đặc hiệu và có thể bị nhầm với viêm âm đạo hay viêm cổ tử cung.

- Thăm khám cổ tử cung bằng mỏ vịt: phát hiện các tổn thương cổ tử cung nhìn thấy được. Các hình thái tổn thương cổ tử cung có thể gặp là:

- + Khối u lớn có thể chiếm hết toàn bộ cổ tử cung
- + Tổn thương dạng loét bề mặt
- + Khối u sùi lồi ra ở cổ ngoài cổ tử cung
- + Tổn thương thâm nhiễm cổ trong cổ tử cung. Các khối u hướng nội có thể làm cổ tử cung trở nên to hơn, cứng trong khi bề mặt vẫn mềm mại, tạo nên hình ảnh “cổ tử cung dạng thùng”
- + Khoảng 15% không có tổn thương nhìn thấy do ung thư phát triển từ bên trong ống cổ tử cung
- Thăm khám âm đạo-trực tràng với đánh giá kích thước u và tình trạng xâm lấn âm đạo, parametre giúp chẩn đoán giai đoạn ung thư cổ tử cung.
- Khi ung thư lan rộng:
 - + Triệu chứng chèn ép: đau hông, đau thắt lưng, phù chi
 - + Xâm lấn bàng quang: đái máu hay mất tự chủ do rò bàng quang-âm đạo
 - + Chèn ép trực tràng từ bên ngoài do khối u lớn có thể gây táo bón, nhưng niêm mạc trực tràng hiếm khi bị xâm lấn tại thời điểm chẩn đoán ban đầu.
 - + Xâm lấn trực tràng: đi ngoài ra máu
 - + Giai đoạn muộn có thể khám phát hiện hạch bẹn, hạch thượng đòn và di căn xa.

3. CẬN LÂM SÀNG

3.1.Chẩn đoán hình ảnh

X-quang:

- X-quang ngực đánh giá di căn phổi
- Niệu đồ tĩnh mạch: hiện được thay thế bằng CT-scan bụng chậu có tiêm cản quang.
- Chụp đại tràng có thụt cản quang được chỉ định ở những bệnh nhân giai đoạn IIB, III và IVA hoặc có triệu chứng nghi tới tổn thương đại trực tràng.

CT-scan: CT-scan có tiêm cản quang tĩnh mạch hiện được sử dụng phổ biến đánh giá di căn hạch và thay thế cho niệu đồ tĩnh mạch.

MRI tiểu khung:

MRI được sử dụng trong đánh giá xâm lấn u ngoài cổ tử cung, di căn hạch, rất có ích ở những bệnh nhân dị ứng chất cản quang iode hay rối loạn chức năng thận.

- Trên xung T2: ung thư cổ tử cung có thể thấy là một khối tín hiệu tỷ trọng trung gian, thường tăng tỷ trọng hơn mô xơ cổ tử cung. Xâm lấn parametre được xác định dễ dàng trên chuỗi xung T2 khác biệt so với cổ tử cung và các dây chằng tử cung giảm tỷ trọng.

- Trên xung T1, khối u thường đồng tín hiệu với cổ tử cung bình thường và khó quan sát.

¹⁸FDG-PET/CT: là phương pháp có giá trị đánh giá phát hiện các di căn xa. Tuy nhiên giá thành còn đắt nên chưa được áp dụng rộng rãi.

3.2. Tế bào học cổ tử cung

Tế bào học cổ tử cung là phương pháp chính trong sàng lọc ung thư cổ tử cung nên được thực hiện với mọi phụ nữ có nghi ngờ ung thư cổ tử cung. Phương pháp này có giá trị định hướng chẩn đoán.

3.3. Soi cổ tử cung và sinh thiết cổ tử cung

Soi cổ tử cung giúp phóng đại cổ tử cung để quan sát tổn thương cổ tử cung. Mọi tổn thương nghi ngờ nhìn thấy được phải tiến hành sinh thiết. Sinh thiết nên được lấy ở rìa tổn thương tại vị trí chuyển tiếp giữa cổ ngoài và ống cổ tử cung.

- Nếu không quan sát thấy tổn thương qua khám bằng mỏ vịt nhưng bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm tế bào học cổ tử cung bất thường nên soi cổ tử cung và sinh thiết trực tiếp dưới soi cổ tử cung.

- Khoét chóp cổ tử cung hay sinh thiết vòng ở những trường hợp có nghi ngờ ác tính nhưng không phát hiện được với sinh thiết trực tiếp (ví dụ: CIN độ cao, soi cổ tử cung không đầy đủ và những người có nạo cổ trong dương tính với loạn sản trung bình đến nặng). Khoét chóp cũng được thực hiện khi có ung thư vì xâm lấn để xác định điều trị với phẫu thuật bảo tồn hay phẫu thuật triệt căn.

3.4. Mô bệnh học

- Ung thư biểu mô tế bào vảy chiếm 80-85% và đang có xu hướng giảm.
- Ung thư biểu mô tuyến: chiếm 15-20% và có xu hướng gia tăng.
- Các thể mô học khác: ung thư biểu mô tuyến vảy, ung thư biểu mô dạng tuyến nang, u thần kinh nội tiết (carcinoid, tế bào nhỏ, tế bào lớn), ung thư biểu

mô không biệt hóa, các khối u hỗn hợp thành phần biểu mô và trung mô, các ung thư hiếm gặp khác và ung thư di căn.

3.5.Xét nghiệm máu

- Các chất chỉ điểm u: SCC-Ag (Squamous Cell Carcinoma Angtigen) kháng nguyên polypeptide mô (TPA), CEA, CA-125, và Cyfra 21-2 để tiên lượng bệnh, đánh giá kết quả điều trị và theo dõi tái phát, di căn sau điều trị.

4. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Chẩn đoán xác định ung thư cổ tử cung bằng sinh thiết cổ tử cung làm xét nghiệm mô bệnh học hoặc dựa vào bệnh phẩm khoét chóp cổ tử cung.

5. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Viêm lộ tuyến cổ tử cung
- Lao cổ tử cung
- Giang mai
- U lành tính cổ tử cung, polyp cổ tử cung
- Ung thư thứ phát

6. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN

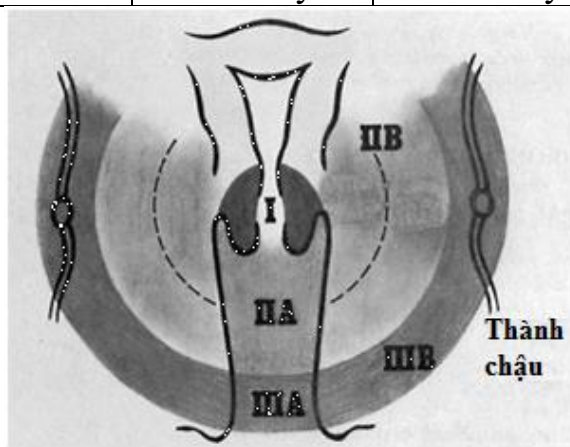
Hiện có hai hệ thống phân loại giai đoạn được áp dụng song song: theo FIGO và theo TNM. Hệ thống giai đoạn FIGO đa phần dựa trên thăm khám lâm sàng, dẫn đến hạn chế trong việc đánh giá chính xác xâm lấn parametre, thành chậu cũng như di căn hạch.

Bảng phân loại giai đoạn ung thư cổ tử cung (theo TNM và FIGO)

TNM	FIGO	
U nguyên phát (T)		
Tx		Không đánh giá được u nguyên phát
T0		Không có bằng chứng u nguyên phát
Tis		Ung thư biểu mô tại chỗ (ung thư biểu mô tiền xâm lấn)
T1	I	Ung thư biểu mô cổ tử cung khu trú tại tử cung (không tính xâm lấn thân tử cung)
T1a	IA	ung thư biểu mô xâm lấn chẩn đoán qua vi thể. Xâm lấn nhu mô với chiều sâu tối đa là 5,0 mm đo từ đáy của biểu mô và xâm lấn theo chiều ngang $\leq 7,0$ mm. Xâm lấn mạch (tĩnh mạch hay bạch huyết) không làm thay đổi quyết định phân loại
T1a1	IA1	Xâm lấn nhu mô theo chiều sâu $\leq 3,0$ mm và theo chiều ngang $\leq 7,0$ mm
T1a2	IA2	Xâm lấn nhu mô theo chiều sâu $> 3,0$ mm nhưng $\leq 5,0$ mm và theo chiều ngang $> 7,0$ mm
T1b	IB	Tồn thương nhìn thấy trên lâm sàng khu trú tại cổ tử cung hoặc tổn thương vi thể lớn hơn T1a2/IA2
T1b1	IB1	Tồn thương nhìn thấy trên lâm sàng có đường kính lớn nhất ≤ 4 cm
T1b2	IB2	Tồn thương nhìn thấy trên lâm sàng có đường kính lớn nhất > 4 cm
T2	II	Ung thư biểu mô cổ tử cung xâm lấn ngoài tử cung nhưng không tới thành chậu hay 1/3 dưới của âm đạo
T2a	IIA	Khối u không xâm lấn parametre hay lan tới 1/3 dưới của âm đạo
T2a1	IIA1	Tồn thương nhìn thấy trên lâm sàng có đường kính lớn nhất ≤ 4 cm xâm lấn dưới 2/3 trên của âm đạo
T2a2	IIA2	Tồn thương nhìn thấy trên lâm sàng có đường kính lớn nhất > 4 cm xâm lấn dưới 2/3 trên của âm đạo
T2b	IIB	Khối u xâm lấn parametre
T3	III	Khối u lan tới thành chậu và/hoặc 1/3 dưới của âm đạo, và/hoặc gây thận ứ nước hay mất chức năng
T3a	IIIA	Khối u lan tới 1/3 dưới âm đạo, không lan tới thành chậu
T3b	IIIB	Khối u lan tới thành chậu và/hoặc gây thận ứ nước hoặc mất chức năng
T4	IVA	Khối u xâm lấn niêm mạc bàng quang hay trực tràng
Hạch vùng (N): gồm hạch quanh cổ tử cung, parametre, hạch hố bịt, hạch chậu góc, chậu trong, chậu ngoài, trước xương cùng.		
Nx		Không đánh giá được hạch vùng
N0		Không di căn hạch vùng
N1	IIIB	Di căn hạch vùng
Di căn xa (M)		
M0		Không có di căn xa
M1	IVB	Di căn xa (gồm lan tràn phúc mạc, di căn hạch thượng đòn, trung thất hay hạch cạnh động mạch chủ, di căn phổi, gan, xương)

Bảng phân loại giai đoạn lâm sàng

Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
Giai đoạn I	T1	N0	M0
Giai đoạn IA	T1a	N0	M0
Giai đoạn IA1	T1a1	N0	M0
Giai đoạn IA2	T1a2	N0	M0
Giai đoạn IB	T1b	N0	M0
Giai đoạn IB1	T1b1	N0	M0
Giai đoạn IB2	T1b2	N0	M0
Giai đoạn II	T2	N0	M0
Giai đoạn IIA	T2a	N0	M0
Giai đoạn IIA1	T2a1	N0	M0
Giai đoạn IIA2	T2a2	N0	M0
Giai đoạn IIB	T2b	N0	M0
Giai đoạn III	T3	N0	M0
Giai đoạn IIIA	T3a	N0	M0
Giai đoạn IIIB	T3b	N bất kỳ	M0
	T1-3	N1	M0
Giai đoạn IVA	T4	N bất kỳ	M0
Giai đoạn IVB	T bất kỳ	N bất kỳ	M1



Hình mô tả các giai đoạn của ung thư cổ tử cung theo phân loại FIGO

7. ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc điều trị:

- Chẩn đoán xác định bệnh bằng mô bệnh học
- Chẩn đoán giai đoạn bệnh để lựa chọn phương pháp và lập kế hoạch điều trị
- Phát hiện các bệnh lý phối hợp và các chống chỉ định với điều trị
- Giải thích cho bệnh nhân về tình trạng bệnh
- Lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp
- Kiểm soát các biến chứng của bệnh và biến chứng do điều trị
- Đảm bảo chất lượng cuộc sống tốt nhất cho bệnh nhân

7.1. Giai đoạn ung thư tại chỗ (Tis)

- Điều trị bảo tồn: nếu bệnh nhân trẻ, có mong muốn duy trì khả năng sinh đẻ, và bệnh nhân có điều kiện theo dõi sát sau điều trị có thể lựa chọn cắt LEEP, khoét chóp, áp lạnh hay laser CO₂.

- Cắt bỏ tử cung qua đường âm đạo hay type I theo đường bụng hiện dành cho những phụ nữ có kèm tình trạng bệnh lý phụ khoa khác. Quyết định bảo tồn buồng trứng phụ thuộc vào tuổi và chức năng buồng trứng tại thời điểm điều trị.

7.2. Ung thư biểu mô vi xâm lấn (giai đoạn IA1 và IA2)

- Những bệnh nhân có nhu cầu sinh đẻ điều trị bảo tồn bằng khoét chóp cổ tử cung hoặc bằng cắt cụt qua đường âm đạo.

- Những bệnh nhân không có nhu cầu sinh đẻ: cắt tử cung toàn bộ (giai đoạn IA1); cắt tử cung toàn bộ kèm vét hạch chậu (giai đoạn IA2).

7.3. Ung thư biểu mô xâm lấn

Điều trị đa mô thức phối hợp giữa phẫu thuật, xạ ngoài, xạ áp sát và hóa trị.

7.3.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật triệt căn bao gồm phẫu thuật cắt tử cung toàn bộ mở rộng (cắt tử cung toàn bộ, cắt dây chằng rộng, cắt buồng trứng 2 bên, nạo vét hạch chậu).

Cắt tử cung triệt căn

Điều trị phẫu thuật chuẩn cho các ung thư biểu mô cổ tử cung giai đoạn IB và IIA gồm cắt tử cung triệt căn (Wertheim-Meigs type III) kèm theo nạo vét hạch

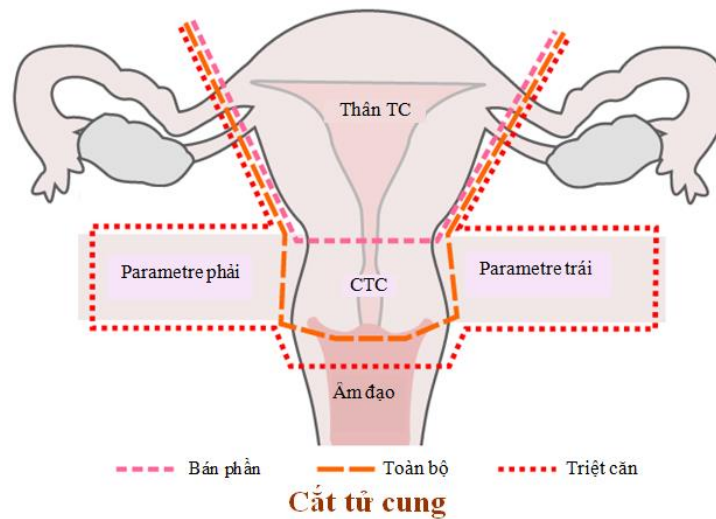
chậu hai bên. Cắt tử cung triệt căn biến đổi (Wertheim-Meigs type II) có thể được áp dụng cho những tổn thương IB nhỏ (< 2 cm). Phương pháp này gồm lấy bỏ một khối tử cung, cổ tử cung, mô quanh cổ tử cung, parametre tới tận thành chậu hai bên, kèm theo lấy bỏ tối đa dây chằng tử cung-cùng, các mạch máu tử cung được cắt tại gốc, 1/3 trên của âm đạo và mô quanh âm đạo cũng được cắt bỏ.

Quyết định cắt bỏ buồng trứng tùy thuộc độ tuổi, và chức năng buồng trứng tại thời điểm phẫu thuật.

Bảng các kiểu cắt tử cung đường bụng

	Trong phúc mạc	Ngoài phúc mạc type I	Type II	Triệt căn type III
Mạc cổ tử cung	Một phần	Lấy bỏ toàn bộ	→	→
Cắt bỏ vành âm đạo	Không	Cắt bỏ mép nhỏ	Cắt bỏ 1-2 cm đoạn trên ÂĐ	Cắt bỏ đoạn 1/3 đến 1/2 trên âm đạo
Bàng quang	Di động một phần	→	→	Di động
Trực tràng	Không di động	Di động 1 phần thành TT-ÂĐ	→	Di động
Các niệu quản	Không di động	→	Phẫu tích đến niệu quản	Phẫu tích hoàn toàn tới chỗ đổ vào bàng quang
Các dây chằng rộng	Cắt bỏ hướng tới các NQ	→	Cắt bỏ tới đúng niệu quản	Cắt bỏ tới thành bên chậu hông
Các d/c tử cung cùng	Cắt bỏ tới cổ tử cung	→	Cắt bỏ một phần	Cắt bỏ tới chỗ bám vào thành chậu sau
Tử cung	Cắt bỏ	→	→	→
Cổ tử cung	Cắt bỏ một phần	Cắt bỏ hoàn toàn	→	→

* *Type IV: cắt tử cung triệt căn mở rộng (cắt bỏ thêm một phần bàng quang và/hoặc niệu quản so với type III).*



Hình minh họa các kiểu cắt tử cung đường bụng

Xạ trị sau cắt tử cung triệt căn

Xạ trị làm giảm nguy cơ tái phát nhưng không tăng thời gian sống thêm ở những bệnh nhân nguy cơ cao bao gồm di căn hạch > 2 hạch chậu, xâm lấn sâu trong nhu mô (độ sâu xâm lấn > 1/3 chiều dày của nhu mô), đường kính u lâm sàng > 4 cm, diện cắt gần < 3 mm hoặc dương tính vi thể R1, hoặc xâm lấn parametre, xâm lấn mạch/bạch huyết. Với những bệnh nhân nguy cơ tái phát cao (di căn hạch, diện cắt dương tính, xâm lấn parametre), hóa chất kết hợp đồng thời với xạ trị giúp cải thiện kiểm soát tại chỗ và cả sống thêm.

Ở những bệnh nhân được xạ áp sát sau mổ, cần đặc biệt cẩn thận trong lập kế hoạch điều trị do phẫu thuật đã lấy bỏ tử cung, nên các cơ quan nguy cấp như bàng quang, trực tràng - đại tràng sigma có thể tiến lại gần hơn tới các nguồn phóng xạ so với những bệnh nhân còn tử cung nguyên vẹn, mặt khác dính ruột sau mổ có thể làm giảm di động các quai ruột non và có thể gây cố định trong khung chậu.

Điều trị xạ ngoài được chỉ định khi bệnh nhân có di căn hạch chậu, với tổng liều 50 Gy toàn khung chậu với kỹ thuật 4 trường chiếu. Những bệnh nhân có di căn hạch chậu chung hoặc hạch cạnh động mạch nên được xạ trị tổng liều 50 Gy tới cả vùng cạnh động mạch với các trường chiếu mở rộng.

7.3.2. Xạ trị triệt căn

Xạ trị cũng đạt được tỷ lệ sống thêm và kiểm soát bệnh tại vùng khung chậu tương đương phẫu thuật ở những bệnh nhân giai đoạn IB, kiểm soát u tại chỗ đạt tới 98%, sống thêm không bệnh đạt trên dưới 90% sau 5 năm, tương quan mật thiết với kích thước u. Với những khối u lớn trên 4 cm, kết quả cũng cải thiện hơn khi điều trị xạ trị phối hợp đồng thời với hóa chất.

Bệnh nhân thường được điều trị phối hợp xạ ngoài và xạ áp sát. Xạ áp sát là một phương pháp quan trọng trong điều trị triệt căn cho ung thư cổ tử cung.

7.3.3. Xạ trị tiên phẫu

Xạ trị tiên phẫu có thể làm giảm nguy cơ tái phát sau phẫu thuật với những khối u giai đoạn IB kích thước lớn.

Sau xạ trị tiên phẫu, điều trị chuẩn là phẫu thuật cắt tử cung ngoài phúc mạc (type I) hoặc cắt tử cung triệt căn biến đổi (type II) với ít nguy cơ liên quan đến niệu quản và bàng quang, cần tránh cắt tử cung triệt căn (type III) sau xạ trị liều cao do làm tăng nguy cơ biến chứng đường tiết niệu.

7.3.4. Hóa trị

Trong một số trường hợp có thể sử dụng hóa trị bổ trợ hoặc bổ trợ trước dựa trên các phác đồ có platinum (Cisplatin), nhóm Alkyl hóa...

Chỉ định điều trị:

- Giai đoạn IB1: chưa có điều trị chuẩn (phẫu thuật đơn thuần hoặc phối hợp giữa xạ áp sát và phẫu thuật hoặc xạ ngoài phối hợp xạ áp sát và phẫu thuật)

- Giai đoạn \geq IB2: hóa xạ trị triệt căn

- Giai đoạn di căn: điều trị hóa chất với phác đồ có platinum (Cisplatin)

Cisplatin 50mg/m², chu kỳ 3 tuần

hoặc phác đồ đa hóa trị có platinum như:

- + Gemcitabine 1000 mg/m² ngày 1, 8 ; Cisplatin 50 mg/m² ngày 1 ; chu kỳ 21 ngày

- + Paclitaxel 135 mg/m² ngày 1 truyền trong 24 giờ ; Cisplatin 50 mg/m² ngày 2 ; chu kỳ mỗi 21 ngày

- + Khi phối hợp điều trị đích: Bevacizumab 15 mg/kg ngày 1

+ Topotecan 0,75 mg/m² ngày 1, 2, 3 ; Cisplatin 50 mg/m² ngày 1 ; chu kỳ 21 ngày

7.4.Điều trị tái phát của ung thư biểu mô cổ tử cung

7.4.1. Sau xạ trị triệt căn

Xạ trị ở những bệnh nhân đã từng được xạ trị trước đó phải được tiến hành rất cẩn thận. Việc phân tích các kỹ thuật đã được sử dụng trong điều trị ban đầu (năng lượng chùm tia, thể tích, liều phân bố với xạ ngoài hoặc xạ áp sát) là cực kỳ quan trọng, khoảng thời gian giữa hai lần điều trị cũng phải được cân nhắc, cũng không thể giả thiết rằng các mô đã xạ trước đó sẽ có cùng mức dung nạp như các mô mới xạ. Nhìn chung, xạ ngoài cho các khối u tái phát phải được giới hạn trong một thể tích nhỏ (40-45 Gy, liều tới u 1,8 Gy mỗi phân liều, ưu tiên sử dụng kỹ thuật với các trường chiếu bên). Đôi khi, xạ áp sát có thể được sử dụng trong điều trị các tái phát tương đối giới hạn.

Những bệnh nhân tái phát chậu giới hạn không cố định tới thành chậu và không có di căn ngoài khung chậu có thể được điều trị phẫu thuật cứu cánh bằng cắt tử cung triệt căn hoặc đoạn chậu. Tuy nhiên, các biến chứng do phẫu thuật là tương đối cao do những thay đổi giải phẫu và tưới máu vùng chậu sau xạ.

Điều trị hóa chất các phác đồ có nền tảng platin với những trường hợp tái phát di căn lan tràn.

7.4.2. Tái phát hạch cạnh động mạch chủ

Các tái phát đơn độc ở hạch cạnh động mạch chủ sau xạ trị vùng chậu đã được mô tả ở khoảng 3% bệnh nhân và có thể điều trị tương đối tích cực bằng xạ trị. Với tiến bộ của IMRT và IGRT giúp việc điều trị trở nên dễ dàng hơn, với ít biến chứng hơn.

7.4.3. Tái phát sau phẫu thuật

Về căn bản việc điều trị các tái phát sau phẫu thuật dễ dàng hơn với điều trị tia xạ, có thể cứu cánh cho khoảng 50% bệnh nhân tái phát khu trú sau phẫu thuật đơn thuần. Phối hợp xạ ngoài khung chậu (20-40 Gy), phụ thuộc thể tích u, và liều bổ sung parametre với che chắn đường giữa tới tổng liều 50-60 Gy là cần

thiết. Có thể cân nhắc xạ áp sát LDR (hoặc HDR với liều tương đương) để che phủ mỗm cụt âm đạo hoặc toàn bộ âm đạo, phụ thuộc thể tích u.

Phẫu thuật phối hợp với IORT (intraoperative radiation: xạ trị trong mổ) cũng là một lựa chọn trong điều trị các ung thư biểu mô cổ tử cung tái phát, đặc biệt là những tái phát trung tâm. Các biến chứng đáng kể là tổn thương thần kinh ngoại vi và hẹp niệu quản.

8. TIỀN LƯỢNG VÀ THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

8.1. Tiên lượng sống thêm 5 năm

Giai đoạn 0 > 90%; giai đoạn I: 80%-90%; giai đoạn II: 58-63%; giai đoạn III: 25-35%; giai đoạn IV: < 16%.

8.2. Theo dõi sau điều trị

Khám định kỳ 3 tháng trong vòng 2 năm đầu. Tiếp theo khám định kỳ 6 tháng trong vòng 3 năm tiếp theo; sau đó mỗi năm một lần.

- Khám lâm sàng
- Chụp CT-scan ngực, bụng, chậu mỗi năm một lần.
- Tử cung còn nguyên vẹn: MRI vào tháng thứ 6 sau đó 1 lần/năm trong vòng 2 năm + phiên đồ cổ tử cung âm đạo hàng năm (nếu không xạ trị).
- Nguy cơ biến chứng tiết niệu lâu dài, cần chú ý kỹ trong quá trình theo dõi.
- Xét nghiệm SCC huyết thanh nếu có tăng trước điều trị.
- Các xét nghiệm định hướng theo chỉ điểm lâm sàng (hình ảnh, sinh thiết), theo giai đoạn bệnh ban đầu, theo nguy cơ tái phát.

UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư nội mạc tử cung là loại ung thư phụ khoa phổ biến nhất ở Mỹ với tỷ lệ mắc từ 10-20/100.000 người (chiếm 6% các ung thư ở nữ). Ở Việt Nam, theo ghi nhận ung thư giai đoạn 2001-2004 ung thư nội mạc tử cung có tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở Hà nội là 1,5/100.000 và ở thành phố Hồ Chí Minh là 2,7/100.000.

Bệnh gặp chủ yếu ở người đã mãn kinh (chiếm 75%) với đỉnh cao ở khoảng tuổi 60-70. Hiếm gặp ở độ tuổi dưới 40 tuổi (5%). Nguy cơ tăng ở những người béo phì, có các chu kỳ kinh không phóng noãn. Phụ nữ chưa sinh đẻ, có kinh sớm, mãn kinh muộn, điều trị nội tiết thay thế bằng estrogen, mất cân bằng estrogen trong thời gian dài, dùng thuốc tamoxifen kéo dài đều làm tăng nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung. Tiền sử mắc bệnh cao huyết áp, đái tháo đường, ung thư đại tràng có nguy cơ cao hơn mắc ung thư nội mạc tử cung so với phụ nữ bình thường. Bên cạnh đó, tiền sử gia đình mắc ung thư buồng trứng, ung thư đại trực tràng, hội chứng Lynch II, ung thư nội mạc tử cung và ung thư vú cũng góp phần làm tăng nguy cơ mắc bệnh.

Về mô bệnh học, ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung chiếm 90% ung thư thân tử cung. Tiên lượng của bệnh liên quan chặt chẽ tới giai đoạn và phân loại mô bệnh học của u.

2. LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng cơ năng

- Ra máu âm đạo bất thường là triệu chứng thường gặp trong ung thư nội mạc tử cung (75- 90%).

- Nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung ở bệnh nhân có ra máu âm đạo thay đổi theo độ tuổi. Theo các nghiên cứu tại Mỹ, độ tuổi dưới 45 tuổi có nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung thấp hơn so với độ tuổi trên 45 tuổi. Nguy cơ mắc tăng dần sau độ tuổi này.

+ Ở bệnh nhân đã mãn kinh với triệu chứng ra máu âm đạo có 3-20% trường hợp là ung thư nội mạc tử cung; 5-15% trường hợp là quá sản nội mạc tử cung.

+ Từ 45 tuổi đến tuổi mãn kinh: ra máu âm đạo bất thường là ra ngoài chu kỳ kinh hoặc trong chu kỳ kinh nhưng có các đặc điểm kinh dày (chu kỳ nhỏ hơn 21 ngày), kinh nhiều (tổng số lượng trên 80ml), kinh kéo dài (trên 7 ngày). Những trường hợp ra máu âm đạo với 2 đặc điểm trên hoặc mất kinh hơn 6 tháng hoặc có kinh nhưng không phóng noãn đều phải nghi ngờ ung thư nội mạc tử cung. Tỷ lệ gặp ung thư nội mạc tử cung ở độ tuổi 45-54 khoảng 19%.

+ Dưới 45 tuổi: những trường hợp ra máu bất thường dai dẳng, ra máu bất thường ở những phụ nữ béo phì và thường xuyên có vòng kinh không phóng noãn (cả 2 trường hợp này đều tăng thời gian cơ thể tiếp xúc với oestrogen), ra máu nhưng dùng thuốc không đỡ hoặc ra máu bất thường ở những bệnh nhân có nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung cao (ví dụ hội chứng Lynch). Tỷ lệ gặp ung thư nội mạc tử cung ở độ tuổi 35-44 tuổi khoảng 6%.

+ Phần lớn các trường hợp ra máu âm đạo bất thường là do các bệnh lành tính. Tuy nhiên, các trường hợp ra máu bất thường nêu trên đặc biệt là ra máu bất thường sau mãn kinh phải được làm xét nghiệm loại trừ ung thư nội mạc tử cung.

2.2.Triệu chứng thực thể

- Khám tiểu khung nhằm xác định: kích thước, độ di động và trực tử cung. Những thông tin này sẽ giúp thầy thuốc tránh những biến chứng khi sinh thiết nội mạc tử cung (ví dụ thủng tử cung). Các trường hợp khám có tử cung to, cố định thường là u xơ tử cung hoặc các u ác tính vùng tiểu khung mà thầy thuốc cần làm các xét nghiệm khác để chẩn đoán.

- Khám tiểu khung còn giúp xác định vị trí chảy máu từ buồng tử cung hoặc nguyên nhân chảy máu (ví dụ: u xơ tử cung).

- Khám tiểu khung còn giúp lên kế hoạch điều trị. Ví dụ: một tử cung to, cố định sẽ gây khó khăn khi cắt tử cung toàn bộ, mổ mở sẽ thuận lợi hơn mổ nội soi.

3. CẬN LÂM SÀNG

3.1. Chẩn đoán hình ảnh

- *Siêu âm ổ bụng*: phát hiện di căn gan, các tạng khác trong ổ bụng.
- *Siêu âm đầu dò âm đạo*: để đo độ dày nội mạc tử cung, ở phụ nữ đã mãn kinh nếu chiều dày nội mạc ở ngưỡng < 4 mm thì có thể trì hoãn việc sinh thiết nội mạc tử cung. Siêu âm đầu dò nên được thực hiện vào ngày 4,5,6 sau sạch kinh vì thời điểm này nội mạc tử cung là mỏng nhất. Hiện nay cũng chưa có giá trị ngưỡng của chiều dày nội mạc ở phụ nữ còn kinh. Việc đánh giá ở phụ nữ còn kinh phải kết hợp với đặc điểm chảy máu và kết quả khám lâm sàng.
- *Chụp MRI tiểu khung*: có giá trị đánh giá di căn hạch chậu bịt (tốt hơn so với CT và PET/CT).

3.2. Phiên đồ âm đạo

Những trường hợp có bất thường trên phiên đồ âm đạo dưới đây cần phải nghi ngờ ung thư nội mạc tử cung và làm thêm các xét nghiệm khác để chẩn đoán xác định.

- Có tế bào ung thư biểu mô tuyến: u nguyên phát có thể ở ống cổ tử cung hoặc nội mạc tử cung.
- Có các tế bào tuyến không điển hình.
- Có tế bào nội mạc tử cung trên phiên đồ âm đạo ở những phụ nữ có nguy cơ ung thư nội mạc tử cung cũng cần làm xét nghiệm loại trừ ung thư nội mạc tử cung.

3.3. Xét nghiệm máu

- Beta HCG: cần làm cho những phụ nữ nghi ngờ ung thư nội mạc tử cung còn trong độ tuổi sinh đẻ. Mục đích nhằm loại trừ nguyên nhân ra máu do thai sản và an toàn khi sinh thiết nội mạc tử cung.
- Làm công thức máu và đông máu cơ bản: để kiểm tra mức độ thiếu máu và kiểm tra chức năng đông máu trước khi sinh thiết nội mạc tử cung.

3.4. Sinh thiết nội mạc tử cung

- Là xét nghiệm thường quy cho tất cả các phụ nữ nghi ngờ ung thư nội mạc tử cung, được thực hiện nhiều hơn thủ thuật nạo buồng tử cung.
- Nạo buồng tử cung được chỉ định khi:

- + Chảy máu mức độ nhiều.
- + Không chịu được thủ thuật sinh thiết nội mạc tử cung.
- + Nguy cơ ung thư nội mạc tử cung rất cao (ví dụ: hội chứng Lynch).
- + Sinh thiết nội mạc tử cung lần thứ 2 mà vẫn cho bệnh phẩm quá bé.
- Nên soi buồng tử cung trước khi nạo để định vị tổn thương.

3.5. Mô bệnh học

Ung thư nội mạc tử cung có 2 type mô bệnh học:

- Type 1: ung thư dạng nội mạc tử cung (độ mô học 1 và 2), chiếm 80%, có thụ thể estrogen dương tính, thường có tiên lượng tốt.
- Type 2: gồm ung thư dạng nội mạc tử cung độ mô học 3 và không phải dạng nội mạc tử cung (tế bào sáng, vảy, chuyên tiếp, chế nhày, dạng thanh mạc, dạng nguyên thủy (mesonephric) và không biệt hóa). Loại này thụ thể estrogen âm tính, tiên lượng xấu.

3.6. Các xét nghiệm khác

- Định lượng CA 125: có ích trong chẩn đoán giai đoạn. Khi CA 125 > 40 U/ml thì 75%-80% trường hợp có di căn hạch vùng.
- Các xét nghiệm gen: những ung thư nội mạc tử cung có tiền sử gia đình gợi ý hội chứng Lynch cần làm xét nghiệm gen để chẩn đoán chắc chắn. Ung thư nội mạc tử cung có liên quan chặt chẽ với đột biến gen MSH6.

4. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Chẩn đoán xác định ung thư nội mạc tử cung dựa vào kết quả giải phẫu bệnh lấy từ sinh thiết nội mạc tử cung/nạo buồng tử cung.

Đôi khi ung thư nội mạc tử cung được phát hiện dựa vào kết quả sinh thiết tức thì trong mổ hoặc kết quả giải phẫu bệnh sau khi cắt tử cung vì một bệnh lành tính.

5. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Ung thư nội mạc tử cung cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh sau:

- Các bệnh gây ra máu bất thường từ buồng tử cung:
Ra máu liên quan thai sản.

Ra máu liên quan kinh nguyệt: vòng kinh không phóng noãn, kinh nguyệt không đều thời tiền mãn kinh, rối loạn nội tiết (cường hoặc suy giáp, Cushing,...)

Bất thường giải phẫu: polyp, u xơ tử cung...

Ung thư vòi trứng, ung thư nguyên bào nuôi, buồng trứng.

Các thuốc tránh thai, hormone thay thế sau mãn kinh.

U nang buồng trứng vỡ.

- Các nguyên nhân khác có kết quả phiên đồ âm đạo bất thường: u lành tính nội mạc tử cung hoặc cổ tử cung.

6. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN

Để chẩn đoán giai đoạn chính xác cần dựa vào phẫu thuật.

Phân loại giai đoạn bệnh theo FIGO

Bảng phân loại giai đoạn ung thư nội mạc tử cung theo FIGO 2014.

Giai đoạn	Tiêu chuẩn
I	U giới hạn ở nội mạc tử cung
I _A	U xâm lấn dưới 50% cơ tử cung
I _B	U xâm lấn trên 50% cơ tử cung
II	U xâm lấn tới mô liên kết cổ tử cung nhưng không lan ra khỏi tử cung
III	U lan ra ngoài tử cung nhưng còn khu trú trong khung chậu
III _A	U xâm lấn tới thanh mạc và/hoặc xâm lấn trực tiếp (hoặc di căn) phần phụ
III _B	U xâm lấn hoặc di căn tới âm đạo hoặc parametre.
III _C	U di căn hạch chậu bịt (IIIC1) và/hoặc hạch cạnh động mạch chủ (IIIC2).
IV	U xâm lấn tới niêm mạc bàng quang và/hoặc niêm mạc ruột hoặc di căn xa
IV _A	U xâm lấn niêm mạc bàng quang và/hoặc niêm mạc ruột (phù nề đỏ niêm mạc bàng quang/ruột thì chưa được xem là FIGO IVA)
IV _B	Di căn xa, bao gồm cả hạch trong ổ bụng và hạch bẹn

7. ĐIỀU TRỊ

Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng giúp chẩn đoán giai đoạn và là phương pháp điều trị chính.

Phẫu thuật áp dụng cho tất cả bệnh nhân là cắt tử cung toàn bộ (týp I) và hai phần phụ. Chỉ cắt tử cung týp II khi u xâm lấn cổ tử cung vì có nguy cơ cắt u R1.

Sau khi cắt tử cung toàn bộ, bắt buộc phải bỏ đôi tử cung để đánh giá mức độ xâm lấn các lớp thành tử cung cũng như cổ tử cung và âm đạo. Sinh thiết tức thì nếu đại thể không chắc chắn là có xâm lấn hay không. Đánh giá đại thể (có kết hợp sinh thiết tức thì) rất quan trọng giúp quyết định việc vét hạch chậu bịt và hạch cạnh động mạch chủ. Việc vét hạch không chỉ có ý nghĩa điều trị mà còn góp phần đánh giá giai đoạn bệnh. Giới hạn vét được khuyến cáo: bên phải là vùng tổ chức mỡ phủ và xung quanh tĩnh mạch chủ dưới từ nguyên ủy động mạch mạc treo tràng dưới tới giữa động mạch chậu gốc phải, bên trái là vùng tổ chức mỡ giữa động mạch chủ bụng với niệu quản trái từ động mạch mạc treo tràng dưới tới giữa động mạch chậu gốc trái.

Dựa vào đánh giá đại thể ngay trong mổ (giai đoạn FIGO) và thông tin trước mổ (loại mô học, độ mô học) người ta phân ra 3 nhóm ung thư nội mạc tử cung: nguy cơ tái phát thấp, trung bình và cao. Chiến lược điều trị của 3 nhóm là khác nhau.

Điều trị ung thư nội mạc tử cung có nguy cơ tái phát thấp

Nhóm nguy cơ tái phát thấp được định nghĩa khi thỏa mãn đồng thời 2 điều kiện sau:

- Mô học là dạng nội mạc tử cung, độ 1 và 2.
- Ung thư chưa xâm lấn lớp cơ (một phần của giai đoạn IA).

Chỉ định điều trị: cắt tử cung toàn bộ type I nhưng không vét hạch chậu bịt. Không điều trị hỗ trợ sau mổ.

Với một số bệnh nhân có nguyện vọng sinh con và chẩn đoán được nguy cơ tái phát thấp trước mổ thì có thể dùng liệu pháp Progestin thay cho mổ. Dùng Megastrol acetat trong 3 tháng, theo dõi bằng siêu âm tiểu khung mỗi 3 tháng và cắt tử cung sau khi sinh.

Điều trị ung thư nội mạc tử cung có nguy cơ tái phát trung bình

Nhóm ung thư nội mạc tử cung có nguy cơ tái phát trung bình được định nghĩa khi thỏa mãn đồng thời 2 điều kiện sau:

- Mô học dạng nội mạc tử cung.

- Ung thư xâm lấn lớp cơ hoặc cổ tử cung (nghĩa là một phần giai đoạn IA, giai đoạn IB & II).

Người ta còn chia thêm nhóm nguy cơ tái phát trung bình cao dựa theo tuổi và yếu tố nguy cơ (độ mô học 2 hoặc 3, xâm lấn trên 2/3 lớp cơ, xâm lấn bạch mạch)

Nguy cơ tái phát trung bình cao là:

- Trên 70 tuổi và có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ.
- Hoặc từ 50 đến 69 tuổi và 2 yếu tố nguy cơ.
- Hoặc trên 18 tuổi và 3 yếu tố nguy cơ.

** Với những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tái phát trung bình thấp (giai đoạn I hoặc II nhưng không thuộc nhóm nguy cơ tái phát trung bình cao-được định nghĩa ở trên):*

Khuyến cáo điều trị là cắt tử cung toàn bộ typ I và vét hạch chậu bịt & cạnh động mạch chủ. Không tia xạ bổ trợ.

** Với những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tái phát trung bình cao:*

Khuyến cáo cắt tử cung toàn bộ typ I và vét hạch chậu bịt & cạnh động mạch chủ kèm tia xạ bổ trợ.

Tia xạ làm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ từ 9% xuống còn 2% nhưng không làm cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ. Kết hợp hóa chất và tia xạ (xạ ngoài hoặc xạ trong) vẫn đang được nghiên cứu.

** Với những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ trung bình nhưng không được đánh giá giai đoạn bằng phẫu thuật một cách đầy đủ (ví dụ: chưa được vét hạch chậu bịt/hạch cạnh động mạch chủ)*

Khuyến cáo sử dụng tia xạ hơn là mổ lại vét hạch.

Điều trị ung thư nội mạc tử cung có nguy cơ tái phát cao

Nhóm ung thư nội mạc tử cung có nguy cơ tái phát cao được định nghĩa là khi có 1 trong 2 yếu tố (1) Mô bệnh học typ II (tế bào dạng thanh mạc hoặc tế bào sáng-giai đoạn I hoặc II). (2) Hoặc giai đoạn FIGO III (bất kể loại mô học, độ mô học).

Khuyến cáo điều trị là cắt toàn bộ tử cung typ I và vét hạch chậu bịt & hạch cạnh động mạch chủ. Phương pháp điều trị bổ trợ của nhóm bệnh nhân này được đề cập cụ thể như sau:

Điều trị ung thư nội mạc tử cung tế bào dạng thanh mạc giai đoạn I và II

- Ung thư nội mạc tử cung dạng thanh mạc khu trú tại nội mạc tử cung (chưa xâm lấn lớp cơ-một phần giai đoạn IA): nguy cơ tái phát thấp (2% so với 9%-khi đã xâm lấn lớp cơ) -> Khuyến cáo tia xạ áp sát.

- Ung thư nội mạc tử cung dạng thanh mạc đã xâm lấn lớp cơ: khuyến cáo điều trị tia xạ và hóa chất sau mổ.

- Sự kết hợp hóa chất và tia xạ được khuyến cáo dựa vào kết quả của nghiên cứu về ung thư nội mạc có mô học là nhú thanh mạc (Uterine papillary serous carcinoma consortium study). Trong đó sự kết hợp này giảm tỉ lệ tái phát xuống còn 11% (so với 30% của phẫu thuật đơn thuần, 25% của phẫu thuật kết hợp xạ sau mổ), cải thiện thời gian sống thêm không bệnh sau 5 năm lên 82% (so với 64% của phẫu thuật đơn thuần, 65% của phẫu thuật kết hợp xạ trị), cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ lên 88% (so với 60% của phẫu thuật đơn thuần và 70% của phẫu thuật kết hợp xạ sau mổ).

- Ung thư nội mạc tử cung dạng thanh mạc giai đoạn II: khuyến cáo điều trị hóa chất bổ trợ kết hợp xạ áp sát. So với tia xạ, kết hợp thêm hóa chất làm giảm tỉ lệ tái phát xuống còn 10% so với 50%, cải thiện thời gian sống thêm không bệnh một cách có ý nghĩa thống kê lên 88% so với 64%, thời gian sống thêm toàn bộ lên 86% so với 41% (mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê).

Điều trị ung thư nội mạc tử cung tế bào sáng giai đoạn I hoặc II

Khuyến cáo sử dụng tia xạ áp sát hơn là điều trị hóa chất đơn thuần hay hóa xạ trị kết hợp.

Điều trị ung thư nội mạc giai đoạn III

Giai đoạn III được xếp vào nhóm nguy cơ tái phát cao.

Khuyến cáo dùng hóa chất bổ trợ hơn là xạ trị bổ trợ. Trong đó hóa chất bổ trợ làm giảm tỉ lệ tử vong HR: 0.74, CI 95%: 0.62-0.89, giảm tỉ lệ tái phát HR: 0.75, CI 95%: 0.62-0.89. Các phác đồ có thể sử dụng bao gồm phác đồ Paclitaxel/Carboplatin (TP); Doxorubicin/Cisplatin.

Nội tiết bổ trợ cũng chưa được khuyến dùng.

Điều trị ung thư nội mạc tử cung giai đoạn IV

- Với ung thư nội mạc tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ: khuyến cáo phẫu thuật giảm thiểu số lượng tế bào (cytoreduction surgery).

- Với ung thư nội mạc tử cung tái phát khuyến cáo phương pháp điều trị tại chỗ (phẫu thuật hoặc tia xạ), với những bệnh nhân không còn chỉ định điều trị tại chỗ thì điều trị hóa chất toàn thân.

- Với ung thư nội mạc tử cung di căn xa thì lựa chọn điều trị gồm: đa hóa chất, nội tiết hoặc đơn hóa chất. Sự lựa chọn được cân nhắc dựa trên: độ mô học, sự biểu hiện thụ thể nội tiết, thể trạng bệnh nhân và bệnh nhân đã được điều trị trước đó hay chưa.

Điều trị toàn thân được trình bày cụ thể như sau:

** Điều trị bước 1:* bao gồm các bệnh nhân chưa điều trị hóa chất trước đó.

- Khuyến cáo sử dụng đa hóa trị liệu phác đồ có Platinum hơn là đơn hóa chất hoặc điều trị nội tiết. Hai phác đồ thường được sử dụng là Taxol-Carbo và Taxol-Cisplatin-Doxorubicin (TAP). Trong đó khuyến cáo sử dụng Taxol-Carborplatin vì hiệu quả tương đương và ít độc tính hơn.

- Sự lựa chọn đa hóa trị liệu được khuyến cáo dựa vào kết quả của một phân tích gộp năm 2012. Trong phân tích này, khi so sánh với đơn hóa chất, đa hóa trị liệu cải thiện cả thời gian sống thêm không tiến triển (DFS): HR 0.82, CI 95% 0.74-0.9 và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) HR: 0.86, CI 95% 0.77-0.96. Tuy nhiên, đa hóa trị liệu cũng gắn liền với tỉ lệ nôn/buồn nôn và tiêu chảy cao hơn.

- Điều trị nội tiết cũng có thể là sự lựa chọn bước 1. Chỉ định sử dụng nội tiết dành cho ung thư nội mạc tử cung:

- + Mô học là dạng nội mạc tử cung độ 1 hoặc 2.
- + Có biểu lộ thụ thể nội tiết.
- + Không có triệu chứng hoặc ít triệu chứng.

Megestrol acetat (160mg dạng uống trong 3 tuần) xen kẽ với Tamoxiphen (40mg/ngày trong 3 tuần được khuyến cáo sử dụng. Trong đó tỉ lệ đáp ứng là 27%, DFS: 2.7 tháng, OS: 14 tháng.

Một số lựa chọn khác có thể:

+ Progestin: tỉ lệ đáp ứng 15-20%. Liều khuyến dùng: 200 mg/ngày

+ Tamoxiphen đơn thuần: tỉ lệ đáp ứng 10-46%.

* *Điều trị bước 2*: bao gồm những bệnh nhân đã từng được điều trị hóa chất trước đó (với mục đích hỗ trợ). Sự lựa chọn phác đồ phụ thuộc vào khoảng thời gian tái phát.

- Nếu khoảng thời gian này trên 6 tháng, có thể sử dụng lại phác đồ lần trước.

- Nếu khoảng thời gian này dưới 6 tháng, khuyến cáo sử dụng đơn hóa chất.

+ Doxorubicin: 60 mg/m² mỗi 3 tuần hoặc 20 mg/m² hằng tuần nếu chưa từng điều trị Doxorubicin.

+ Paclitaxel: 175mg/m² mỗi 3 tuần hoặc 60-80 mg/m² hằng tuần.

+ Ifosfamid: 1.2 g/m² x 5 ngày, mỗi 4 tuần, đáp ứng 15%.

+ Docetaxel: 36mg/m² ngày 1, 8, 15, mỗi 4 tuần, đáp ứng 7.7%.

+ Topotecan: 0.8-1 mg/m², đáp ứng 20%.

+ Oxaliplatin: 130mg/m² mỗi 3 tuần, đáp ứng 14%.

Một số hướng điều trị khác:

- Sử dụng đơn chất: Bevacizumab, Erlotinib, Gefitinib hoặc Temsirolimus đang được đánh giá trong các nghiên cứu pha II.

- Điều trị kết hợp hóa trị với nội tiết: Thêm medroxyprogesteron vào phác đồ kết hợp doxorubicin, cyclophosphamid và 5 FU tiếp theo bằng tamoxifen hàng ngày trong 3 tuần đã được thực hiện ở một thử nghiệm nhỏ trên 46 bệnh nhân. Thời gian sống toàn bộ là 14 tháng so với 11 tháng khi chỉ hóa trị.

UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư buồng trứng là một trong những loại ung thư phụ khoa hay gặp ở phụ nữ Việt Nam cũng như ở nhiều nước khác trên thế giới, chỉ sau ung thư vú và ung thư cổ tử cung. Tại Việt Nam, năm 2010 có khoảng 2.185 ca mới mắc trong đó tỷ lệ mắc là 4,9/100.000 phụ nữ. Ước tính đến năm 2020 số ca mắc mới tại Việt Nam là 5.548. Tại Mỹ, tỷ lệ ung thư biểu mô buồng trứng đứng hàng thứ năm và chiếm 53% tổng số tử vong do ung thư phụ khoa gây nên, năm 2006 có khoảng 25000 ca mới mắc và khoảng 16000 trường hợp tử vong vì bệnh này.

Do buồng trứng có vị trí nằm sâu trong tiểu khung và là tạng duy nhất nằm hoàn toàn trong ổ phúc mạc. Với việc giải phóng và phân phối các tế bào ung thư vào ổ phúc mạc sau mỗi lần phóng noãn và sức hút của cơ hoành, sau mỗi động tác thở, kèm theo các triệu chứng của ung thư buồng trứng ở giai đoạn đầu thường mờ nhạt và không đặc trưng dễ bị bỏ qua, do vậy phần lớn các trường hợp khi được phát hiện thì đã ở giai đoạn muộn. Ngay tại Mỹ thì hầu hết các trường hợp ung thư buồng trứng lúc được chẩn đoán đã ở giai đoạn muộn (khoảng 70% đến 75 % ở giai đoạn III).

2. LÂM SÀNG

Phần lớn, khoảng 70% đến 75% ung thư buồng trứng được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, khi bệnh đã lan tràn ra ổ phúc mạc. Triệu chứng hay gặp nhất là khó chịu hoặc đau vùng bụng dưới tiếp đó là cảm giác căng chướng bụng do việc xuất hiện nhiều dịch và sự lớn lên của các khối u trong ổ bụng.

Các triệu chứng liên quan đến hệ tiêu hóa cũng thường gặp như buồn nôn, mất cảm giác ăn ngon, ăn chóng no, táo bón và có thể gặp những dấu hiệu của tắc ruột.

Đái buốt, đái rắt và ra máu âm đạo bất thường cũng thường gặp.

Đối với các ung thư buồng trứng có nguồn gốc tế bào mầm thường có thời gian tiến triển dài và hay gặp ở nhóm người trẻ. Nhiều trường hợp được chẩn đoán tình cờ sau cắt khối u buồng trứng lớn đơn độc trong ổ bụng, mà không có các tổn thương nào khác.

3. CẬN LÂM SÀNG

3.1.Chẩn đoán hình ảnh

3.1.1. Siêu âm ổ bụng

Thường được sử dụng để đánh giá tính chất các khối u buồng trứng. Ở những khối u ác tính trên hình ảnh siêu âm hay gặp những dấu hiệu sau: có bờ không đều, đậm độ âm khác nhau bởi có sự hiện diện của các thành phần dịch, đặc, nhú trong u, u có tính chất xâm lấn vào các tạng lân cận.

Siêu âm ổ bụng cũng có giá trị trong việc đánh giá tình trạng dịch ổ bụng cũng như tìm kiếm bằng chứng về sự di căn xa tới các cơ quan khác trong ổ bụng.

3.1.2. Chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ, PET CT

Giúp cung cấp thêm các thông tin về tình trạng lan tràn của bệnh trước điều trị cũng như đánh giá đáp ứng điều trị hóa trị và xác định tái phát, di căn sau điều trị.

3.1.3. Nội soi

Nội soi dạ dày, đại trực tràng giúp loại trừ các ung thư tiêu hóa di căn buồng trứng.

3.2.Mô bệnh học

Xét nghiệm mô bệnh học của bệnh phẩm sau mổ giúp chẩn đoán xác định bệnh, chẩn đoán type mô bệnh học và độ mô học để lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp.

Phân loại mô bệnh học:

- Ung thư biểu mô buồng trứng

- + Ung thư biểu mô tuyến
- + Ung thư biểu mô tuyến nhú
- + Ung thư biểu mô tuyến nang nhày
- + Ung thư biểu mô tuyến xơ nang nhày
- + Ung thư biểu mô tuyến nang
- + Ung thư biểu mô tuyến vảy
- + Ung thư biểu mô vảy
- + Ung thư biểu mô tế bào sáng
- + Ung thư biểu mô không biệt hóa
- + Các khối u giáp biên ác

- *Các ung thư có nguồn gốc tế bào mầm*

- + U nghịch mầm
- + U túi noãn hoàng
- + Ung thư biểu mô dạng bào thai
- + U quái ác tính
- + Các khối u carcinoid
- + Các khối u dạng hỗn hợp

- *Các khối u mô đệm sinh dục (u dây sinh dục)*

- + Các khối u tế bào hạt
- + Các khối u xơ mô vàng
- + Nhóm các ung thư có nguồn gốc tế bào Sertoli và Leydig
- + Nhóm không xếp loại

3.3.Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u

- **CA125**: khoảng 80%- 85% bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng có nồng độ CA125 huyết thanh tăng cao. Đối với những ung thư biểu mô buồng trứng dạng thanh dịch có xu hướng tăng nồng độ CA 125 cao hơn (> 85%), trong khi ở thể chế nhầy tỷ lệ tăng CA125 thấp hơn.

- **HE4 (Human Epididymis Protein 4)**: có độ nhạy tương tự CA125, được áp dụng trong theo dõi tái phát và di căn sớm. Thêm vào đó có một số thử nghiệm lâm sàng chứng minh việc sử dụng HE4 đơn thuần hoặc phối hợp CA125 có thể áp dụng trong sàng lọc phát hiện sớm, và đã được cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp nhận năm 2008.

- **Alpha FP, Beta HCG...** được chỉ định cho các trường hợp ung thư buồng trứng có nguồn gốc tế bào mầm và dây sinh dục.

3.4.Các xét nghiệm khác

Các xét nghiệm và bilan đánh giá toàn trạng trước điều trị.

4. CHẨN ĐOÁN

4.3.Chẩn đoán xác định

Dựa vào lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, chỉ điểm u tăng cao, đánh giá tổn thương trong mổ, giải phẫu bệnh, trong đó kết quả giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán xác định bệnh.

4.4. Chẩn đoán phân biệt

- Lao màng bụng
- Các khối u lành tính của buồng trứng như u nang buồng trứng, u quái trưởng thành...
- Các khối u thuộc các cơ quan lân cận: u xơ tử cung (đặc biệt là u xơ tử cung thể dưới thanh mạc), u xơ dây chằng rộng, u mạc treo, thận lạc chỗ trong tiểu khung...
- Ung thư thứ phát: như ung thư đường tiêu hóa di căn buồng trứng

4.5. Chẩn đoán giai đoạn bệnh

4.3.1. Lan tràn tự nhiên của ung thư buồng trứng: Theo ổ phúc mạc, theo đường bạch huyết và theo đường máu.

- Theo ổ phúc mạc: giai đoạn đầu, phần lớn tổ chức ung thư phát triển dưới dạng nang bên trong lớp biểu mô hình thành lên các nang nằm dưới các bề mặt buồng trứng, có xu hướng tiến về phía bề mặt buồng trứng, kết hợp với việc phóng noãn mỗi chu kỳ kinh nguyệt, mà phân tán các tế bào ung thư vào ổ phúc mạc. Bên cạnh đó tác động của nhu động ruột, sự di chuyển của cơ hoành và vai trò thu dọn của mạc nối lớn, làm tăng cường thêm khả năng lan tràn của các tế bào u theo rãnh đại tràng hướng tới vòm hoành, mạc nối lớn và đi khắp ổ bụng.

- Di căn theo đường bạch huyết sau phúc mạc cũng thường thấy đối với ung thư buồng trứng: theo dẫn lưu bạch huyết của bó mạch buồng trứng tới các hạch dọc động mạch chủ bụng và tĩnh mạch chủ bụng. Theo dây chằng rộng tới các hạch vùng vách chậu gồm hạch chậu ngoài, hạch chậu trong và hạch hố bịt, hạch bẹn hai bên.

- Di căn theo đường máu: ít gặp hơn hai con đường di căn trên nhưng thực tế có thể gặp di căn theo đường máu tới gan, não, phổi...

- Xâm lấn tại chỗ và tại vùng: xâm lấn vòi trứng, dây chằng rộng và thân tử cung. Bên cạnh đó phải kể đến các tạng khác như ruột thừa, manh tràng, đại tràng sigma, trực tràng, bàng quang ...

4.3.2. Chẩn đoán giai đoạn theo TNM (UICC 2010) và FIGO 2008

TNM	FIGO	Tiêu chuẩn
TX T0		Không đánh giá được tình trạng u nguyên phát Không có dấu hiệu của u nguyên phát
T1	I	U còn giới hạn trong một hoặc 2 buồng trứng
T1a	IA	U giới hạn trong 1 buồng trứng, chưa vỡ vỏ, không có tế bào ung thư trong dịch, hoặc dịch rửa ổ bụng
T1b	IB	U giới hạn trong 2 buồng trứng, chưa vỡ vỏ, không có tế bào ung thư trong dịch, hoặc dịch rửa ổ bụng
T1c	IC	U giới hạn trong 1 hoặc cả 2 buồng trứng, vỡ vỏ, có tế bào ung thư trong dịch, hoặc dịch rửa ổ bụng
T2	II	U giới hạn trong 1 hoặc 2 buồng trứng, kết hợp với xâm lấn vách chậu
T2a	IIA	U xâm lấn hoặc di căn tới tử cung và/hoặc vòi trứng. Không có tế bào ung thư trong dịch, hoặc dịch rửa ổ bụng
T2b	IIB	U xâm lấn và/hoặc di căn tới các tạng khác trong tiểu khung. Không có tế bào ung thư trong dịch, hoặc dịch rửa ổ bụng
T2c	IIC	U xâm lấn và/hoặc di căn như T2a hoặc T2b. Có tế bào ung thư trong dịch, hoặc dịch rửa ổ bụng
T3	III	U tại 1 hoặc cả 2 buồng trứng, kèm theo tổn thương di căn ổ bụng ngoài chậu hông
T3a	IIIA	U tại 1 hoặc cả 2 buồng trứng, kèm theo tổn thương vi di căn ổ bụng ngoài chậu hông
T3b	IIIB	U tại 1 hoặc cả 2 buồng trứng, kèm theo tổn thương di căn ổ bụng ngoài chậu hông trên đại thể, kích thước ≤ 2 cm
T3c	IIIC	U tại 1 hoặc cả 2 buồng trứng, kèm theo tổn thương di căn ổ bụng ngoài chậu hông trên đại thể, kích thước >2 cm.
NX		Không đánh giá được tình trạng hạch vùng
N0		Chưa di căn hạch vùng
N1	IIIC	Di căn hạch vùng
M0		Chưa có di căn xa
M1	IV	Có tổn thương di căn xa ngoài ổ phúc mạc và/hoặc di căn nhu mô gan

5. ĐIỀU TRỊ

Ung thư buồng trứng là bệnh cần điều trị phối hợp nhiều phương pháp trong đó phẫu thuật và hóa chất là hai phương pháp chính.

5.1. Phẫu thuật

5.1.1. Mục tiêu điều trị

- Điều trị ung thư buồng trứng là điều trị đa mô thức.

- Một số ung thư tế bào mầm buồng trứng phát hiện sớm có thể phẫu thuật bảo tồn được buồng trứng và chức năng sinh sản cho các bệnh nhân trẻ.

- Với các trường hợp còn lại phẫu thuật chỉ chiếm vai trò tạo điều kiện thuận lợi cho hóa trị đạt hiệu quả tốt hơn (giảm thiểu tế bào u), góp phần đánh giá đáp ứng điều trị (phẫu thuật thăm dò đánh giá lại) và phẫu thuật điều trị triệu chứng.

- Mục tiêu vô cùng quan trọng của phẫu thuật là giúp cung cấp các thông tin quan trọng cho việc chẩn đoán giai đoạn bệnh.

5.1.2. Phẫu thuật giảm thiểu tế bào u tối đa

Phẫu thuật là ưu tiên hàng đầu trong điều trị ung thư buồng trứng, trừ khi bệnh ở giai đoạn IV mà thể trạng bệnh nhân quá suy kiệt hoặc điều kiện y tế cũng như kinh nghiệm phẫu thuật viên không cho phép.

Phẫu thuật cắt tử cung toàn bộ, cắt buồng trứng hai bên, cắt mạc nối lớn, công phá u tối đa, lấy các nhân di căn ổ bụng được càng nhiều càng tốt, đặc biệt các nhân di căn có kích thước lớn hơn 1 cm. Đây là phẫu thuật nhằm mục đích giảm khối lượng u và tạo tiền đề cho điều trị bằng hoá chất và tia xạ. Kích thước u còn lại liên quan chặt chẽ tới kết quả đáp ứng với hóa trị liệu và thời gian sống thêm sau điều trị của bệnh nhân.

Khối u buồng trứng nếu có thể nên được cắt gọn và làm xét nghiệm giải phẫu bệnh tức thì. Nếu khối u chỉ giới hạn ở buồng trứng hoặc vùng tiểu khung thì việc định giai đoạn phải được tiến hành một cách tỉ mỉ theo các bước sau:

- Nếu có dịch tự do trong ổ bụng, đặc biệt ở vùng tiểu khung thì phải được lấy làm xét nghiệm tế bào học.

- Khi không có dịch tự do trong ổ bụng phải rửa ổ bụng nhiều vị trí như vùng tiểu khung, rãnh đại tràng hai bên, hố gan, hố lách mỗi nơi từ 50- 100 ml sau đó hút ra làm xét nghiệm.

- Thăm dò một cách hệ thống toàn bộ bề mặt phúc mạc và bề mặt các tạng trong ổ bụng. Thăm dò theo chiều kim đồng hồ để tránh bỏ sót tổn thương, bắt đầu từ hồi manh tràng, theo đại tràng phải lên thận phải, gan, túi mật, vòm hoành phải, tiến vào vùng cạnh động mạch chủ, ngang theo đại tràng ngang tới vòm hoành trái, xuống rãnh đại tràng trái, theo đại tràng trái đến đại tràng sigma.

Toàn bộ ruột non và mạc treo ruột non từ góc Trietz đến góc hồi manh tràng phải được xem xét kỹ.

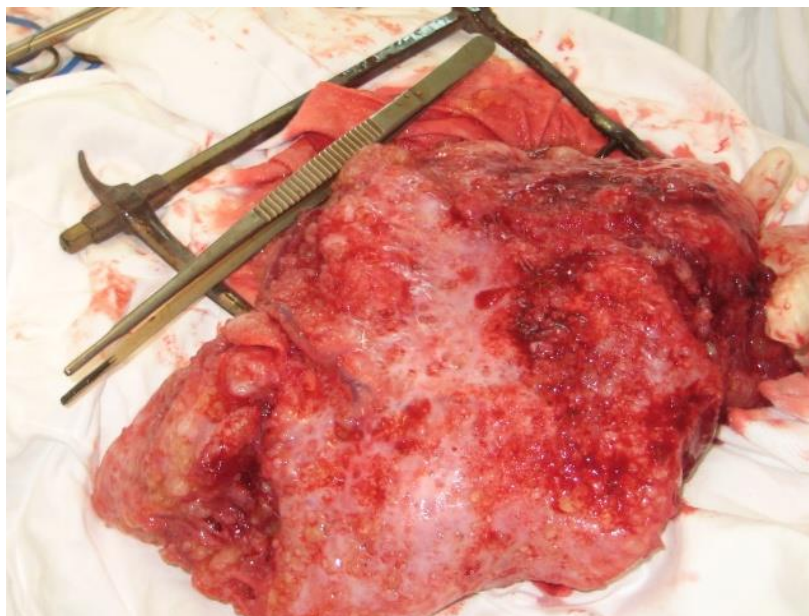
- Mọi chỗ dính hoặc có tổn thương nghi ngờ trên bề mặt phúc mạc cần phải được tiến hành sinh thiết làm giải phẫu bệnh. Nếu không có tổn thương nghi ngờ cần tiến hành sinh thiết phúc mạc tại nhiều vị trí như vùng túi cùng, rãnh đại tràng hai bên, mạc treo.

- Vòm hoành cũng cần phải được sinh thiết, lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm giải phẫu bệnh và tế bào học.

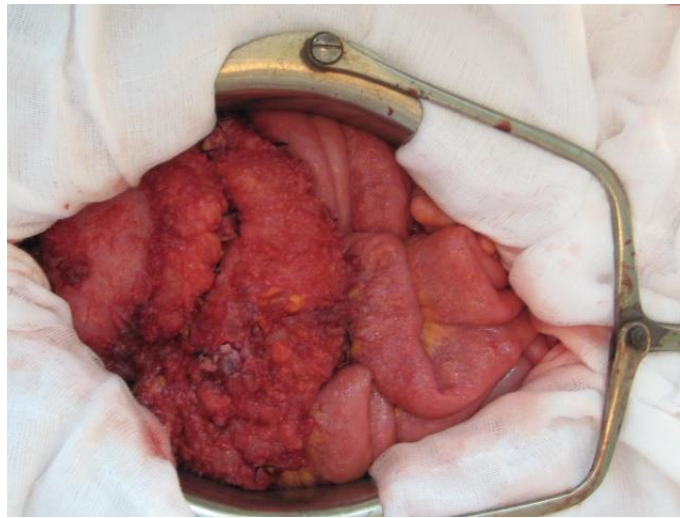
- Mạc nối lớn phải được cắt bỏ dưới đại tràng. Quá trình này bắt đầu từ phía dưới mạc nối lớn.

- Thăm dò khoang sau phúc mạc, đánh giá hạch chậu. Đường mở trên phúc mạc cơ thắt lưng chậu, có thể chỉ thực hiện một bên nếu khối u chỉ có một bên. Các hạch lớn phải được lấy bỏ làm xét nghiệm tức thì. Nếu không có di căn thì nên vét hạch chuẩn mực.

- Thăm dò vét hoặc và lấy sinh thiết hạch chậu bịt 2 bên, hạch dọc động mạch và tĩnh mạch chủ bụng.



Hình 1. Hình ảnh mạc nối lớn bị thâm nhiễm ung thư



Hình 2. Hình ảnh sau phẫu thuật giảm thiểu u

5.1.3. Phẫu thuật thăm dò đánh giá lại (second look)

Phẫu thuật second look là phẫu thuật nhằm mục đích đánh giá đáp ứng của các tổn thương trong ổ bụng sau một số đợt điều trị hoá chất mà các tổn thương này không còn thấy được bằng các phương pháp đánh giá thường quy trên lâm sàng.

Tiến hành mở bụng, lấy dịch ổ bụng làm xét nghiệm tế bào, cần thiết phải tiến hành sinh thiết nhiều vị trí đặc biệt là các vị trí trước kia tồn tại khối u. Bất cứ tổn thương nào nghi ngờ hay dính đều nên sinh thiết chẩn đoán, thêm vào đó các vị trí khác nên sinh thiết thường quy như 2 bên thành chậu, túi cùng douglas, bàng quang, rãnh đại tràng, mạc nối lớn còn lại, cơ hoành. Vết hạch chậu và hạch cạnh động mạch chủ ở những bệnh nhân trước đó các tổ chức hạch này chưa được vét.

Đối với các trường hợp còn khối u trên đại thể, phẫu thuật lấy tối đa các tổn thương nếu có thể để thuận lợi cho điều trị hoá chất sau này.

Phẫu thuật second look qua nội soi

Phẫu thuật nội soi thường ít gây tổn thương hơn phẫu thuật mở, hạn chế của phẫu thuật nội soi là vì trường phẫu thuật đôi khi hạn hẹp do dính nên khó quan sát rõ các tổn thương.

5.1.4. Phẫu thuật điều trị bảo tồn

- Chỉ định:

- + Bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IA.
- + Khối u giáp biên ác khu trú tại 1 bên buồng trứng.
- + Các khối u buồng trứng ác tính có nguồn gốc tế bào mầm.

- Yêu cầu kỹ thuật:

+ Cạo vòm hoành, rãnh thành đại tràng 2 bên và phúc mạc tiểu khung, sau đó lấy dịch ổ bụng hoặc dịch rửa ổ bụng ly tâm xét nghiệm tế bào.

+ Thăm dò kỹ toàn bộ các vị trí và các tạng trong ổ bụng.

+ Lấy tất cả các tổn thương, các nốt xơ dính nghi ngờ.

+ Sinh thiết nhiều vị trí: vòm hoành 2 bên, rãnh thành đại tràng 2 bên, mạc nối lớn, phúc mạc tiểu khung.

+ Cắt bên phần phụ có u, sinh thiết các vị trí nghi ngờ của buồng trứng đối bên và tử cung.

+ Việc bảo tồn chỉ thực sự được áp dụng khi xét nghiệm tế bào dịch rửa ổ bụng và xét nghiệm giải phẫu bệnh tất cả các vị trí sinh thiết đều âm tính.

5.1.5. Phẫu thuật điều trị triệu chứng

- Thăm dò, gỡ dính, nối tắt hoặc làm hậu môn nhân tạo cho các trường hợp ung thư buồng trứng tiến triển có biến chứng tắc ruột hoặc tắc ruột do dính sau phẫu thuật.

5.2. Hóa chất

5.2.1. Ung thư biểu mô

Chỉ định điều trị:

- Giai đoạn sớm, nguy cơ thấp (giai đoạn IA,B; độ mô học I, II) nguy cơ tái phát thấp, không cần điều trị hóa chất bổ trợ.

- Giai đoạn sớm, nguy cơ cao (giai đoạn IA,B độ mô học III hoặc ung thư biểu mô tế bào sang hoặc giai đoạn IC, II): hóa trị bổ trợ dựa trên phác đồ có Platinum.

- Giai đoạn III, IV: hóa chất sau phẫu thuật là chỉ định bắt buộc. Đối với những bệnh nhân không thể mổ được do vị trí và khối u quá lớn không thể lấy được hoặc do toàn trạng và bệnh lý kèm theo tại thời điểm chẩn đoán, điều trị hóa chất trước mổ có thể cân nhắc.

Một số phác đồ hóa trị:

Hóa chất cơ bản trong điều trị ung thư buồng trứng là phác đồ có chứa platinum (cisplatin, carboplatin) có thể sử dụng đơn hóa chất hoặc phối hợp với

các nhóm alkyl hóa, paclitaxel hoặc gemcitabine. Hiện nay trên lâm sàng có sử dụng một số nhóm thuốc mới trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng tái phát như Topotecan, Liposomal doxorubicin (Lipodox),...

Một số phác đồ điều trị bổ trợ

- Paclitaxel + Carboplatin:

Paclitaxel	175mg/m ²	TM (3h)	Ngày 1
------------	----------------------	---------	--------

Carboplatin	AUC=5-7.5	TM (30-60p)	Ngày 1
-------------	-----------	-------------	--------

Chu kỳ 3 tuần x 6 chu kỳ

Hoặc

Paclitaxel	80mg/m ²	TM (1h)	Ngày 1,8,15
------------	---------------------	---------	-------------

Carboplatin	AUC= 6	TM (1h)	Ngày 1
-------------	--------	---------	--------

Chu kỳ 3 tuần x 6-9 chu kỳ

- Paclitaxel + Cisplatin

Paclitaxel	135mg/m ²	TM (3h hoặc 24h)	Ngày 1
------------	----------------------	------------------	--------

Cisplatin	75mg/m ²	TM (1mg/ phút)	Ngày 1 hoặc 2
-----------	---------------------	----------------	---------------

Chu kỳ 3 tuần

- Carboplatin

Carboplatin	AUC=5-6	TM (1h)	Ngày 1
-------------	---------	---------	--------

Chu kỳ 3 tuần

Một số phác đồ hóa trị cho trường hợp tiến triển, tái phát

- Paclitaxel + Carboplatin

- Paclitaxel

Paclitaxel	175mg/m ²	TM (3h hoặc 24h)	Ngày 1
------------	----------------------	------------------	--------

Chu kỳ 3 tuần

Hoặc

Paclitaxel	80mg/m ²	TM (1h)	Hàng tuần
------------	---------------------	---------	-----------

- Docetaxel + Carboplatin

Docetaxel	60-80mg/m ²	TM	Ngày 1
-----------	------------------------	----	--------

Carboplatin	AUC=5-6	TM (1h)	Ngày 1
-------------	---------	---------	--------

Chu kỳ 3 tuần x 6 chu kỳ

- Phác đồ kết hợp với Bevacizumab

Paclitaxel	175mg/m ²	TM (3h)	Ngày 1
Carboplatin	AUC=5-6	TM (1h)	Ngày 1
Bevacizumab	7.5mg/kg	TM (30-90 phút)	Ngày 1

Chu kỳ 3 tuần x 5-6 chu kỳ

Tiếp tục duy trì Bevacizumab đến 12 chu kỳ

- Topotecan

Topotecan	1,0-1,5mg/m ²	TM (10 - 30 phút)	Ngày 1-5
-----------	--------------------------	-------------------	----------

Chu kỳ 3 tuần

- Poylated Liposomal doxorubicin (doxorubicin dạng vi cầu mỡ): Lipodox

Lipodox	40(-50)mg/m ²	TM (1h)	Ngày 1
---------	--------------------------	---------	--------

Chu kỳ 4 tuần (dùng đến khi bệnh tiến triển hoặc trên 1 năm)

- Lipodox + Carboplatin

Carboplatin	AUC=5	TM	Ngày 1
Lipodox	30mg/m ²	TM	Ngày 1

Chu kỳ 4 tuần

- Gemcitabine

Gemcitabine	1000mg/m ²	TM (30 phút)	Ngày 1, 8, 15
-------------	-----------------------	--------------	---------------

Chu kỳ 4 tuần

- Gemcitabine + Carboplatin

Gemcitabine	1000mg/m ²	TM (30 phút)	Ngày 1+8
Carboplatin	AUC= 4 hoặc 5	TM	Ngày 1

Chu kỳ 3 tuần (tối đa 10 chu kỳ)

- Etoposide

Etoposide	100mg/m ²	Uống	Ngày 1-14
-----------	----------------------	------	-----------

Chu kỳ 3 tuần (đến khi bệnh tiến triển)

- Ifosfamide và các phác đồ kết hợp có ifosfamide

Ifosfamide	5000mg/m ²	TM (24h) mesna bảo vệ	Ngày 1
------------	-----------------------	--------------------------	--------

Chu kỳ 3 tuần

Hoặc

Ifosfamide	1000mg/m ² /ngày	TM (duy trì) mesna bảo vệ	Ngày 1-7
------------	-----------------------------	------------------------------	----------

Chu kỳ 4 tuần

Hoặc Ifosfamide + Paclitaxel

Ifosfamide	1500mg/m ² /ngày	TM (1h) mesna bảo vệ	Ngày 2-5
Paclitaxel	175mg/m ²	TM (3h)	Ngày 1

Chu kỳ 3 tuần

- *Vinorelbine*

Vinorelbine	30mg/m ²	TM	Ngày 1,8 và 15
-------------	---------------------	----	----------------

Chu kỳ 4 tuần

Hóa chất màng bụng

Paclitaxel	135mg/m ²	TM (24h)	Ngày 1, 8
Paclitaxel	60mg/m ²	Bơm màng bụng	Ngày 1, 8
Cisplatin	100mg/m ²	Bơm màng bụng	Ngày 2

Chu kỳ 3 tuần (6 chu kỳ)

Hoặc

Paclitaxel	120mg/m ²	Bơm màng bụng	Ngày 8,14
Cisplatin	100mg/m ²	Bơm màng bụng	Ngày 1

Chu kỳ 3 tuần (6 chu kỳ)

Điều trị nội tiết: Tamoxifen 20mg, uống, 2 lần/ ngày.

5.2.2. U tế bào mầm ác tính

Chỉ định điều trị: tất cả các u tế bào mầm đều có chỉ định điều trị hóa chất hỗ trợ trừ trường hợp u quái không trưởng thành, độ 1, giai đoạn IA.

Một số phác đồ hóa chất:

Phác đồ BEP

Bleomycin	20UI/m ² (tối đa 30UI)	TM	Ngày 1,8,15
Etoposide	100mg/m ² / ngày	TM	Ngày 1-5
Cisplatin	20mg/m ² /ngày	TM	Ngày 1-5

Chu kỳ 3 tuần

Phác đồ VAC

Vincristine	1,5mg/m ² (tối đa 2mg)	TM	Ngày 1, 15
Actinomycin-D	350µg/m ²	TM	Ngày 1-5
Cyclophosphamide	15mg/m ²	TM	Ngày 1-5
Chu kỳ 4 tuần			

Phác đồ PVB

Bleomycin	20UI/m ² (tối đa 30UI)	TM	Hàng tuần x 7 tuần sau đó nghỉ 2 tuần sau đó truyền vào tuần thứ 10
Vinblastin	12mg/m ²	TM	Ngày 1
Cisplatin	20mg/m ² /ngày	TM	Ngày 1-5

Chu kỳ 4 tuần x 3-4 chu kỳ

5.2.3. U đệm dây sinh dục

- Chỉ định hóa trị sau mổ:

+ Giai đoạn 1 + tuổi ≥ 40

+ Giai đoạn II trở lên

- Phác đồ hóa chất thường dùng là phác đồ BEP, PVB hoặc các phác đồ có chứa nhóm platinum và taxane (như phân điều trị ung thư biểu mô buồng trứng).

5.3. Xạ trị

Xạ trị khung chậu, xạ trị toàn ổ bụng trong trường hợp còn u sau phẫu thuật, khi không thể hóa trị. Xạ trị não trong trường hợp di căn não.

5.4. Điều trị bệnh tái phát

Đối với ung thư buồng trứng giai đoạn III-IV, có khoảng 80-90% bệnh nhân sẽ tái phát về sau; tùy từng trường hợp cụ thể mà lựa chọn các phương pháp điều trị.

- Điều trị hoá chất

- Phẫu thuật lấy gọn u hoặc lấy u tối đa tùy theo mức độ lan rộng của u, di căn xa, thể trạng bệnh nhân + hóa trị sau phẫu thuật.

- Hoá trị trong trường hợp không phẫu thuật được, sau đó xem xét khả năng phẫu thuật.

- Phẫu thuật tạm thời: giải phóng tắc ruột...

- Xạ trị cũng giúp ích giảm bớt triệu chứng trong một số trường hợp.

- Các phương pháp khác: hoá chất màng bụng, hoá chất liều cao kết hợp ghép tế bào gốc tự thân hoặc thử nghiệm thuốc mới là các lựa chọn khác.

Hóa trị liệu trong bệnh tái phát: khi bệnh tái phát trong vòng 6 tháng sau hóa trị ban đầu có platin được coi là bệnh kháng với platin. Những trường hợp còn lại được coi là nhạy cảm với platin. Những trường hợp bệnh nhạy cảm với platin có thể điều trị nhắc lại phác đồ có platin (\pm taxan). Có tới 70% bệnh nhân tái phát ≥ 2 năm sau điều trị ban đầu có đáp ứng với điều trị platin nhắc lại. Đối với các trường hợp tái phát trong vòng 6-12 tháng được coi là ở khoảng giáp ranh, thường điều trị như bệnh kháng với platin.

Hóa trị liệu đơn chất thường được sử dụng trong ung thư biểu mô buồng trứng tái phát. Các thuốc thường được chọn bao gồm gemcitabin, liposomal doxorubicin, docetaxel, topotecan, etoposide dạng uống, paclitaxel.

Trong những năm gần đây, người ta quan tâm tới điều trị đích, đặc biệt là các thuốc chống tăng sinh mạch. Bevacizumab, kháng thể đơn dòng kháng VEGF, có ít tác dụng trong ung thư buồng trứng tái phát, cả ở các trường hợp nhạy cảm và kháng với platin. Ngoài ra sorafenib, một thuốc ức chế tyrosin kinase cũng được nghiên cứu trong ung thư buồng trứng tái phát.

6. THEO DÕI VÀ TIỀN LƯỢNG

6.1.Theo dõi

- Khám định kỳ 3 tháng/ lần trong 2 năm đầu, 6 tháng/ lần trong 3 năm tiếp theo và 1 năm/ lần từ sau 5 năm.

- Bao gồm khám lâm sàng, siêu âm ổ bụng, chụp X-quang phổi, định lượng các chất chỉ điểm khối u

6.2.Tiền lượng

- Các yếu tố tiên lượng tốt trong ung thư biểu mô buồng trứng bao gồm thể giải phẫu bệnh là loại tế bào sáng, độ ác tính thấp, không có triệu chứng lâm

sàng, toàn trạng tốt, tuổi trẻ, giai đoạn sớm và không có dịch cổ chướng. Tỷ lệ sống sau 5 năm ở giai đoạn I là 73%, giai đoạn II là 46%, giai đoạn III là 19% và giai đoạn IV là 5%.

- Trong u tế bào mầm ác tính, tiên lượng rất khác nhau giữa các thể mô bệnh học. U quái trưởng thành có thời gian sống không bệnh khá dài, u quái không trưởng thành có tiên lượng phụ thuộc vào độ mô học. U nghịch mầm có tiên lượng khá tốt, đặc biệt là u dưới 10 cm, nguyên vỏ, không có dịch cổ chướng có tỷ lệ sống 10 năm sau điều trị là 88,6%. U túi noãn hoàng rất ác tính, hơn 50% bệnh nhân tử vong trong vòng 1 năm sau chẩn đoán. U tế bào mầm hỗn hợp tiên lượng phụ thuộc vào kích thước u và thành phần mô bệnh học.

- Trong u đệm dây sinh dục, tiên lượng phụ thuộc vào thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh, tuổi bệnh nhân, kích thước u, tình trạng vỏ nguyên vẹn hay đã vỡ.

BỆNH HODGKIN

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh Hodgkin là một trong hai bệnh thuộc nhóm u lymphô ác tính - Bệnh phát sinh từ các tế bào lymphô trong cơ thể. Bệnh được Thomas Hodgkin tìm ra từ năm 1832.

Bệnh Hodgkin là một bệnh tương đối hiếm gặp ở các nước phương Tây, bệnh chỉ chiếm hơn 1% trong tổng số các loại bệnh ung thư. Ở nước ta theo GLOBOCAN 2012, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam là 0,3/100.000 dân/năm và ở nữ là 0,2/100.000 dân/năm, ở cả hai giới là 0,3/100.000 dân. Trên thế giới, năm 2012, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam là 1,1/100.000 dân, ở nữ là 0,7/100.000 dân và 0,9/100.000 dân ở cả hai giới.

Nguyên nhân của bệnh Hodgkin hiện nay chưa được sáng tỏ.

2. LÂM SÀNG

-Thời kỳ khởi phát:

+ Thông thường bệnh nhân đến khám vì xuất hiện hạch ngoại vi. Dấu hiệu lâm sàng đặc trưng nhất cần phải được nghĩ tới bệnh Hodgkin là trên những người trẻ tuổi có hạch sưng to bất thường ở vùng cổ, thượng đòn, nách và hiếm gặp hơn ở hạch bẹn, hạch này thường mềm, khá di động, da vùng hạch ít khi bị thay đổi.

+ Bệnh Hodgkin thường có trình tự xuất hiện hạch như sau: hạch từ 1 bên cổ lan xuống trung thất rồi lan sang hạch cổ đối bên. Sau đó hạch lan xuống dưới cơ hoành.

+ Bệnh Hodgkin ít khi biểu hiện bệnh ngoài hạch.

-Thời kỳ toàn phát:

+ Nếu bệnh nhân đến muộn, ngoài các hạch ngoại vi, có thể có các triệu chứng do hạch chèn ép như đau bụng, hội chứng bí tắc đường niệu, chèn ép tĩnh mạch thận, hoặc có dịch cổ trướng, vàng da...Hội chứng chèn ép trung thất.

+ Các triệu chứng toàn thân cũng hay gặp trên những bệnh nhân đến khám ở giai đoạn muộn như sút cân >10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng, sốt > 38°C không có nguyên nhân nhiễm trùng và ra mồ hôi về đêm, ngứa.

3. CẬN LÂM SÀNG

- **Sinh thiết:** đóng vai trò quan trọng xác định chẩn đoán tủy mô bệnh học. Yêu cầu của sinh thiết hạch là phải lấy trọn 1 hạch mới đánh giá được chính xác nhất thể mô bệnh học bệnh Hodgkin.

- **Xquang thường quy:** cho kết quả nhanh, rẻ, giúp có cái nhìn tổng quát về phổi hay hạch trung thất...

- **Chụp bạch mạch (lymphography):** gần đây ít sử dụng, nhưng đây là phương pháp hình ảnh duy nhất cho thấy những thay đổi cấu trúc bên trong hạch và rất có giá trị chẩn đoán, với các dấu hiệu hạch bệnh lý là ổ, điểm khuyết hay bọt, ngay cả khi kích thước hạch còn bình thường.

- **Siêu âm**

Siêu âm có thể phát hiện ra những tổn thương ở lách, gan, hệ hạch dọc động mạch chủ bụng..., hạch bệnh lý khi có kích thước hơn 1cm, giảm âm, chạy dọc theo động mạch chủ bụng, động mạch chậu, quanh rốn gan, lách, thận... Dùng siêu âm để phát hiện ra tràn dịch màng phổi, màng tim, u thành ngực, u của tiểu khung. Tuy nhiên siêu âm phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm người làm, đồng thời có thể vướng hơi các quai ruột nên việc đánh giá hạch không thật sự chính xác.

- **Chụp cắt lớp vi tính (CLVT):**

Chụp CLVT ổ bụng, lồng ngực đánh giá giai đoạn bệnh: khi kích thước hạch trên 1,5cm được coi là bệnh lý.

- **Chụp cộng hưởng từ (MRI)**

Vai trò MRI tương tự như CLVT trong việc phát hiện hạch bệnh lý và các ổ tổn thương cơ quan ngoài hạch, đặc biệt rất nhạy trong phát hiện tổn thương tủy xương.

- **Chụp PET-CT**

Đánh giá giai đoạn rất có giá trị, tuy nhiên đây là xét nghiệm đắt tiền và hiện nay vẫn chưa được áp dụng rộng rãi.

- **Công thức máu:** đánh giá tình trạng máu ngoại vi.

- **Tủy đồ:** đánh giá tình trạng phát triển của tủy xương, sự xâm lấn của tế bào ung thư trong tủy, và để phân biệt với các bệnh máu ác tính khác.

- **Sinh thiết tủy xương:** có độ nhạy cao hơn xét nghiệm tủy đồ.

- **Tốc độ lắng máu:** không có giá trị chẩn đoán, tốc độ máu lắng tăng cao có tiên lượng xấu

- **Xét nghiệm các dịch:** dịch não tủy khi có hội chứng màng não, dịch các màng phổi, màng tim, màng tinh hoàn cũng có thể thấy tế bào ác tính.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1.Chẩn đoán xác định: dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, quan trọng nhất là sinh thiết trọn một hạch để chẩn đoán mô bệnh học.

4.2.Chẩn đoán giai đoạn:

Phân loại theo Ann-Arbor: Ra đời năm 1970 chia thành 4 giai đoạn lấy cơ hoành làm ranh giới

Giai đoạn	Mô tả
I	Tổn thương 1 vùng hạch duy nhất hoặc 1 cơ quan hay 1 vị trí ngoài hạch duy nhất (IE).
II	Tổn thương từ 2 vùng hạch trở lên cùng 1 phía cơ hoành, hoặc tổn thương khu trú ở 1 cơ quan hay vị trí ngoài hạch (IIE) và 1 hay nhiều vùng hạch cùng 1 phía cơ hoành.
III	Tổn thương nhiều vùng hạch ở cả 2 phía của cơ hoành, có thể đi kèm với tổn thương ở lách (IIIS) hoặc cả 2 (IIIES).
IV	Tổn thương lan tràn 1 hay nhiều vị trí ngoài hạch có hoặc không có tổn thương hạch đi kèm.

Phân nhóm:

A: Không có triệu chứng toàn thân.

B: Có một trong những triệu chứng sau: sốt ($>38^{\circ}\text{C}$) và, hoặc ra mồ hôi về đêm và, hoặc sút cân $> 10\%$ trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng.

X: Tổn thương $>10\text{ cm}$ (bulky tumor) hoặc một tổn thương ở trung thất $<1/3$ đường kính lồng ngực.

E: Tổn thương vị trí ngoài hạch.

4.3.Chẩn đoán mô bệnh học:

Theo WHO, bệnh Hodgkin được chia thành 2 thể chính dựa vào sự khác biệt về mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch

+ Hodgkin thể kinh điển (Classical HL): 95%, chia làm 4 phân nhóm, có tiên lượng giảm dần:

- HK kinh điển giàu lympho bào
- Thể xơ nốt
- Thể hỗn hợp lympho bào
- Thể mất lympho bào

+ Hodgkin thể nốt trội lympho bào (Nodular lymphocyte predominant HL- NLPHL): 5% (có tiên lượng tốt nhất)

	HK kinh điển	NLPHL
CD45	(-)	(+)
CD30	(+)	Thay đổi (yếu)
CD15	(+) (80% trường hợp)	(-)
CD20	Thay đổi	(+)

5. ĐIỀU TRỊ

- Bệnh Hodgkin là bệnh có thể chữa khỏi đặc biệt với bệnh nhân giai đoạn sớm.

- Bệnh Hodgkin giai đoạn sớm: có thể xạ trị đơn thuần với trường hợp bệnh nhân có yếu tố tiên lượng tốt, hóa chất phối hợp xạ trị hoặc hóa chất đơn thuần.

- Bệnh Hodgkin giai đoạn lan tràn: thường điều trị hóa chất đơn thuần.

- Xạ trị củng cố có thể được áp dụng với tổn thương đơn độc còn lại sau điều trị hết liệu trình hóa chất mà trên PET (+), thường áp dụng với tổn thương ban đầu >10 cm hoặc >1/3 đường kính lồng ngực trên X quang thông thường, tuy nhiên nếu PET sau điều trị (-) không nên xạ củng cố.

5.1. Phẫu thuật: chỉ được dùng trong sinh thiết chẩn đoán.

5.2. Hóa trị:

Là phương pháp điều trị chính trong bệnh Hodgkin.

Một số phác đồ hóa trị hay sử dụng: ABVD, MOPP, BEACOPP, COPP-ABVD, Stanford V

ABVD được coi là phác đồ chuẩn trong điều trị bệnh Hodgkin vì nguy cơ leukemia và vô sinh sau điều trị thấp hơn MOPP.

BEACOPP và COPP-ABVD áp dụng với bệnh Hodgkin giai đoạn lan tràn, nhưng nhiều độc tính.

Stanford V (3 chu kỳ): được áp dụng với tất cả các giai đoạn trừ giai đoạn IA, IIA tổn thương hạch nhỏ. Với phác đồ Stanford V độc tính tích lũy của Doxorubicin và Bleomycin lên tim mạch và phổi ít hơn ABVD.

Một số phác đồ hóa chất cụ thể:

ABVD: Adriamycin 25mg/m² tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15

Bleomycin 10mg/m² tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15

Vinblastin 6mg/m² tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15

Dacarbazin 375mg/m² tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15

28 ngày lặp lại một đợt

MOPP: Mechlorethamin 6mg/m² tĩnh mạch ngày 1 và ngày 8

Oncovin 1,4mg/m² tĩnh mạch ngày 1 và ngày 8

Procacbazin 100mg/m² uống ngày 1 đến ngày 14

Prednisolon 100mg/ngày uống ngày 1 đến ngày 14 (chỉ đợt 1 và đợt 4)

28 ngày lặp lại một đợt x 6 đợt

Phác đồ lai MOPP-ABV:

Mechlorethamin 6mg/m² tĩnh mạch ngày 1

Oncovin 1,4mg/m² tĩnh mạch ngày 1

Adriamycin 25mg/m² tĩnh mạch ngày 8

Bleomycin 10mg/m² tĩnh mạch ngày 8

Vinblastin 6mg/m² tĩnh mạch ngày 8

Procacbazin 100mg/m² uống ngày 1 đến ngày 8

Prednisolon 100mg/ngày uống ngày 1 đến ngày 8 (chỉ đợt 1 và đợt 4)

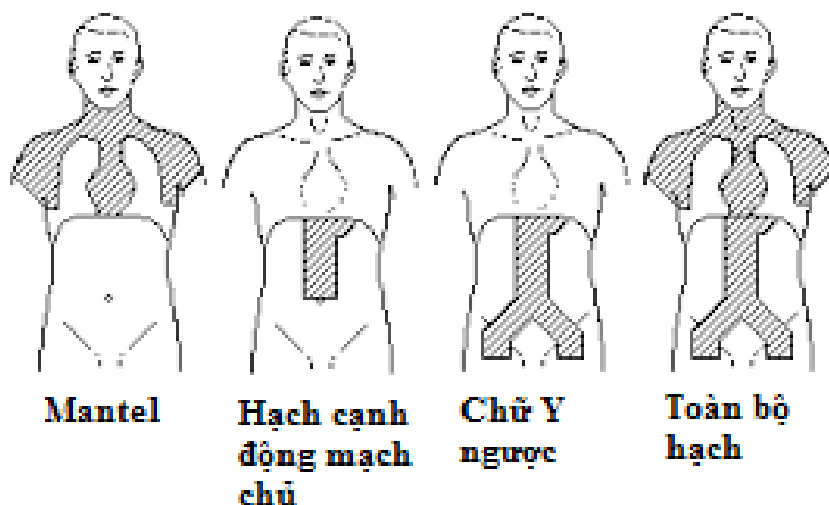
21 ngày lặp lại một đợt x 6 đợt

5.3. Xạ trị

+ Có thể xạ trị đơn thuần hoặc phối hợp hóa chất.
+ Khi phối hợp với hóa chất, hóa xạ trị kết hợp làm giảm tỷ lệ tái phát nhưng không thay đổi thời gian sống toàn bộ so với hóa chất đơn thuần. Xạ trị được chỉ định trong vòng 4 tuần sau kết thúc hóa chất

+ Các loại trường chiếu:

○ Trường chiếu kinh điển: Trường chiếu Mantel bao trùm lên tất cả các vùng hạch phía trên cơ hoành, trường chiếu Y ngược là trường chiếu bao trùm các vùng hạch từ cơ hoành trở xuống.



○ Trường chiếu cải tiến:

Trường chiếu những vùng liên quan (involved field- IF): gồm những vị trí tổn thương nguyên ủy trên lâm sàng

Trường chiếu mở rộng (extended field- EF): mở rộng ra những vùng hạch kế cận.

- Liều xạ trị:

○ Xạ trị đơn thuần: ít áp dụng, liều từ 30-44Gy.

- Với trường chiếu kinh điển: 30- 36 Gy, sau đó tăng cường tại hạch ban đầu 10 Gy

- Trường chiếu cải tiến: 20-30Gy

○ Xạ trị kết hợp hóa chất:

- GD I-IV, bulky (sau hóa chất): từ 20-36Gy

- GD I-IV, nonbulky (sau hóa chất): từ 20-30Gy

Chú ý: Liều thấp được sử dụng cho bệnh Hodgkin thể nốt trội lympho bào.

5.4. Phác đồ điều trị theo giai đoạn

5.4.1. Điều trị bệnh Hodgkin thể kinh điển theo giai đoạn và yếu tố tiên lượng

GIAI ĐOẠN SỚM (I-II)

GD IA, IIA, tổn thương hạch nhỏ: hóa chất ABVD 4-6 đợt sau đó xạ trị vùng liên quan. Tỷ lệ khỏi > 90%

GD I, II có các yếu tố tiên lượng không thuận lợi: ABVD 6-8 đợt hoặc ABVD 4-6 đợt phối hợp xạ trị. Xạ trị thường chỉ định với tổn thương hạch lớn. Với bệnh nhân có triệu chứng B điều trị ít nhất 6 đợt ABVD. Có thể dùng PET để xác định những tổn thương còn lại sau hóa chất cần phải tia xạ.

GĐ LAN RỘNG (III và IV)

Điều trị: hóa chất ABVD, khuyến cáo 4-6 đợt, sau đó làm thêm 2 đợt nữa khi có đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. BEACOPP là phác đồ có thể lựa chọn thay thế đặc biệt khi có ≥ 4 yếu tố không thuận lợi.

Cân nhắc xạ trị sau hóa chất

5.4.2. Điều trị bệnh Hodgkin thể nốt trội lympho bào

+ Chiếm 5%, khác với bệnh Hodgkin kinh điển, bệnh Hodgkin thể nốt trội lympho bào có CD 20 dương tính mạnh và gần giống u lympho không Hodgkin thể tiến triển chậm (indolent).

+ Điều trị:

- GD IA: Xạ trị đơn thuần. Có thể để theo dõi trong một số trường hợp
- GD IIA: Xạ trị đơn thuần hoặc ABVD \pm Xạ trị. Có thể để theo dõi trong một số trường hợp
- GD IB, IIB, III, IV: ABVD \pm Xạ vùng liên quan với giai đoạn sớm

5.5. Điều trị khác: hóa trị liều cao kết hợp ghép tế bào gốc

Chỉ định: cho các trường hợp sau

Tái phát sớm (dưới 12 tháng sau điều trị lần đầu) chứng tỏ bệnh kháng thuốc

Tái phát lại sau khi đã được hóa trị lần thứ hai

Có triệu chứng toàn thân rõ ở lần tái phát sau

Bệnh kháng thuốc

Hầu hết những bệnh nhân có dấu hiệu kháng thuốc với hóa trị liều thông thường của lần điều trị đầu tiên sẽ đáp ứng với hóa trị liều cao, có kết hợp hay không với xạ trị, sau đó được ghép tủy hoặc ghép tế bào gốc ngoại vi. Cho tới hiện nay, chưa có phác đồ chuẩn của hóa trị liều cao vì trước đó bệnh nhân đã được hóa trị với rất nhiều phác đồ, đôi khi cả xạ trị. Mặc dù vậy, hóa trị liều cao kết hợp với truyền tế bào gốc có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 50-80%. Khoảng 40%-80% bệnh nhân có đáp ứng, bệnh ổn định trong một thời gian đáng kể.

Bệnh nhân có nguy cơ cao tái phát sau lần điều trị đầu tiên

Không chỉ định ghép tủy cho những bệnh nhân này bởi vì có khoảng 5-10% trong số họ sẽ có hội chứng rối loạn sinh tủy hoặc bệnh bạch cầu cấp thể tủy khi được điều trị bằng hóa trị liều cao và truyền tế bào gốc.

Ghép tủy dị gen

Ghép tủy dị gen không có lợi ích về mặt sống thêm so với ghép tự thân. Sử dụng các yếu tố tăng sinh dòng bạch cầu sau ghép tủy làm giảm tỷ lệ tử vong, rút ngắn ngày điều trị, giảm chi phí nằm viện, tuy nhiên nó không làm tăng thời gian sống cho người bệnh.

6. THEO DÕI VÀ TIỀN LƯỢNG

6.1. Tiên lượng: chia thành 2 nhóm, giai đoạn sớm (I-II) và giai đoạn lan rộng (III-IV)

- Giai đoạn I-II: các yếu tố không thuận lợi là

- + Triệu chứng B
- + U lớn: đường kính >10 cm hoặc >1/3 đường kính lồng ngực
- + ESR (tốc độ máu lắng) >50
- + Trên 3 vị trí tổn thương

- Giai đoạn III và IV: các yếu tố tiên lượng theo IPS

- + Gđ IV
- + Tuổi >45
- + Giới nam
- + Số lượng Bạch cầu $\geq 15.000/\text{mm}^3$
- + Bạch cầu lympho thấp ($<600/\text{mm}^3$ hoặc $<8\%$ tổng số bạch cầu)

- + Hb < 10,5 mg/dl
- + Albumin < 4mg/dl

- Thời gian sống không bệnh tại thời điểm 5 năm như sau:

- + Không có yếu tố nào: 84%
- + Một yếu tố: 77%
- + Hai yếu tố: 67%
- + Ba yếu tố: 60%
- + Bốn yếu tố: 51%
- + Năm hoặc trên năm yếu tố: 42%

6.2. Theo dõi

Mục đích phát hiện tái phát và những biến chứng muộn liên quan đến điều trị

- XN công thức máu, máu lắng, sinh hóa mỗi 3 tháng/ 2 năm đầu, sau đó mỗi 6 tháng/ 5 năm tiếp theo.
- CLVT ngực, bụng, tiểu khung mỗi 3-6 tháng trong 3 năm đầu, sau đó hàng năm cho đến 5 năm. Theo dõi bằng PET đang còn tranh cãi vì dương tính giả cao.
- Tiêm phòng cúm định kỳ hàng năm cân nhắc với những bệnh nhân đã điều trị với bleomycin hoặc xạ trị vùng ngực.
- Kiểm tra TSH hàng năm nếu xạ vùng cổ.
- Chụp X quang vú sàng lọc nên bắt đầu sau điều trị 8 năm hoặc từ 40 tuổi với những bệnh nhân có xạ trị trên cơ hoành. Khuyến khích bệnh nhân tự khám vú.

U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

1. ĐẠI CƯƠNG

U lympho ác tính không Hodgkin là nhóm bệnh tăng sinh ác tính dòng tế bào lympho, với biểu hiện phức tạp về lâm sàng, mô bệnh học, tiên lượng bệnh và điều trị.

Ở Mỹ ước tính năm 2010 có 65.980 trường hợp mới mắc và có khoảng 19.500 trường hợp tử vong và đứng hàng thứ 5 trong các loại ung thư.

Tại Việt Nam, năm 2012, bệnh đứng thứ 9 ở nam giới với tỷ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi là 3,7/100.000 dân, đứng thứ 13 ở nữ với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 2,4/100.000 (949 người). Trên thế giới, theo GLOBOCAN 2012 bệnh xếp thứ 12 ở cả hai giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 5,1/100.000 dân, xếp thứ 10 ở nữ với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 4,1/100.000 dân và thứ 8 ở nam với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 6,0/100.000 dân.

Bệnh có tỉ lệ mắc cao ở các nhóm tuổi 35-40 và 50-55, 2/3 u lymphô ác tính không Hogkin là loại tế bào B.

Nguyên nhân sinh bệnh u lympho ác tính không Hodgkin chưa được chứng minh rõ ràng. Tuy nhiên qua các nghiên cứu về dịch tễ học và di truyền học cho thấy có sự liên quan của bệnh đến một số yếu tố sau:

- Nhóm người có hội chứng suy giảm miễn dịch di truyền hoặc mắc phải (nhiễm virus HIV) thì tỷ lệ mắc u lympho ác tính không Hodgkin cao hơn nhóm còn lại.

- Một số loại virút như Epstein – Barr (EBV) có liên quan đến u lympho Burkitt ở trẻ em châu Phi. Các nghiên cứu cho thấy hàm lượng kháng thể kháng virút EBV cao làm tăng nguy cơ mắc u lympho ác tính không Hodgkin.

- Virút HTLV I (Human T lymphotropic virus type I) có thể là tác nhân liên quan đến u lympho T ở da (Mycosis Fungoides).

- Vi khuẩn *Helicobacter Pylori* liên quan tới u lympho ác tính không Hodgkin độ ác tính thấp tế bào B ở dạ dày. Khi điều trị bằng kháng sinh chống vi khuẩn này thì bệnh sẽ thuyên giảm.

- Bất thường nhiễm sắc thể hay gặp nhất là chuyển đoạn vị trí số 32 và 21 trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 14 và 18.

- Nghề nghiệp có tiếp xúc với chất phóng xạ, hoá chất. Tỷ lệ mắc u lympho ác tính không Hodgkin và bạch cầu cấp tăng cao sau vụ ném bom nguyên tử xuống hai thành phố Hiroshima và Nagasaki của Nhật Bản và sự cố ở nhà máy điện nguyên tử Chernobyl của Nga.

- Yếu tố địa lý: bệnh có tỉ lệ mắc cao ở Tây Âu, Mỹ, Trung Đông, châu Phi và Nagasaki (Nhật Bản).

2. LÂM SÀNG

U lympho không Hodgkin có biểu hiện lâm sàng đa dạng.

Hạch to: là triệu chứng phổ biến nhất. Hạch có thể xuất hiện ở nhiều vị trí, thường là hạch vùng cổ, nách, bẹn. Hạch u lympho mang đầy đủ tính chất của hạch ác tính: chắc, không nóng, không đỏ, không đau, không hóa mủ trừ khi bị bội nhiễm, ranh giới rõ. Hạch lúc đầu nhỏ, có thể đơn độc, về sau thường có xu thế dính với nhau thành chùm, chuỗi, kém di động hơn. Hạch to nhanh, giai đoạn muộn tùy vị trí hạch có thể gây đau do chèn ép.

Khoảng 20% số bệnh nhân có các triệu chứng toàn thân: sốt không rõ nguyên nhân, vã mồ hôi về đêm, mệt mỏi, sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể, sẩn ngứa trên da.

U lympho không Hodgkin thường có tổn thương ngoài hạch. Tùy vào vị trí biểu hiện sẽ có những triệu chứng lâm sàng kèm theo. Bệnh nhân có thể đau bụng, rối loạn tiêu hóa nếu biểu hiện tại đường tiêu hóa, đau đầu buồn nôn với u lympho nguyên phát tại thần kinh trung ương, ngạt tắc mũi, ù tai với u lympho tại vòm. Hội chứng chèn ép trung thất sau khi hạch biểu hiện ở trung thất. Ngoài ra, còn gặp một số vị trí ngoài hạch khác: amidan, hốc mắt (gây lồi nhãn cầu), tinh hoàn...

3. CẬN LÂM SÀNG

- **Sinh thiết:** đóng vai trò quan trọng xác định chẩn đoán tủy mô bệnh học. Yêu cầu của sinh thiết hạch là phải lấy trọn 1 hạch mới đánh giá được chính xác nhất thể mô bệnh học u lympho không Hodgkin.

- **X quang thường quy:** cho kết quả nhanh, rẻ, giúp có cái nhìn tổng quát về phổi hay trung thất...

- **Chụp bạch mạch (lymphography)**

Gần đây ít sử dụng, nhưng đây là phương pháp duy nhất cho thấy những thay đổi cấu trúc bên trong hạch và rất có giá trị chẩn đoán, với các dấu hiệu hạch bệnh lý là ổ, điểm khuyết hay bọt, ngay cả khi kích thước hạch còn bình thường.

- **Siêu âm:** có thể phát hiện ra những tổn thương ở lách, gan, hệ hạch dọc động mạch chủ bụng..., hạch bệnh lý khi có kích thước hơn 1 cm, giảm âm, chạy dọc theo động mạch chủ bụng, động mạch chậu, quanh rốn gan, lách, thận... Dùng siêu âm để phát hiện ra tràn dịch màng phổi, màng tim, u thành ngực, u của tiểu khung. Tuy nhiên siêu âm phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm người làm, đồng thời có thể vướng hơi các quai ruột nên việc đánh giá hạch không thật sự chính xác.

- **Chụp cắt lớp vi tính (CLVT):** chụp CLVT ổ bụng, lồng ngực đánh giá giai đoạn bệnh.

- **Chụp cộng hưởng từ:** có vai trò tương tự như CLVT trong việc phát hiện hạch bệnh lý và các ổ tổn thương cơ quan ngoài hạch, đặc biệt rất nhạy trong phát hiện tổn thương tủy xương.

- **Chụp PET-CT:** là phương pháp rất có giá trị trong đánh giá giai đoạn, tuy nhiên đây là xét nghiệm đắt tiền và hiện nay vẫn chưa được áp dụng rộng rãi.

- **Công thức máu:** đánh giá tình trạng máu ngoại vi. Có ý nghĩa phát hiện một số hội chứng kèm theo bệnh u lympho ác tính không Hodgkin như: hội chứng thực bào máu, tan máu.

- **Tủy đồ:** đánh giá tình trạng phát triển của tủy xương, sự xâm lấn của tế bào ung thư trong tủy.

- **Sinh thiết tủy xương:** có giá trị hơn nhiều so với tủy đồ trong đánh giá xâm lấn tủy xương, chẩn đoán phân biệt với leucemie dòng lympho và đánh giá chức năng tủy xương. Hiện nay, xét nghiệm này được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin.

- **Tốc độ lắng máu:** không có giá trị chẩn đoán, tốc độ máu lắng tăng cao có tiên lượng xấu.

- **Xét nghiệm các dịch tìm tế bào lympho ác tính:** dịch não tủy khi xâm lấn thần kinh trung ương (đặc biệt là u lympho biểu hiện ở tinh hoàn và trên cơ địa nhiễm HIV), dịch các màng phổi, màng tim, màng tinh hoàn.

- **Chất chỉ điểm u:** LDH có giá trị tiên lượng bệnh và theo dõi. Khi LDH cao cũng làm tăng nguy cơ xảy ra hội chứng ly giải u.

- **Các chỉ số đánh giá chức năng gan thận, điện giải đồ** nhằm đánh giá trước điều trị và phát hiện hội chứng ly giải u.

- **Các xét nghiệm HIV, HbsAg, antiHCV** là một phần không thể thiếu của bilan trước điều trị.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán xác định

Dựa vào lâm sàng, cận lâm sàng, quan trọng nhất là kết quả mô bệnh học.

4.2. Chẩn đoán phân biệt

Bệnh u lympho cần chẩn đoán phân biệt với:

- Ung thư biểu mô di căn vào hạch, đặc biệt là di căn ung thư biểu mô không biệt hóa vì hình ảnh mô bệnh học rất giống nhau. U lympho ác tính không Hodgkin khi biểu hiện đường tiêu hóa có thể nhầm với ung thư biểu mô không biệt hóa của đường tiêu hóa. Cần nhuộm hóa mô miễn dịch để phân biệt.

- Viêm hạch không đặc hiệu
- Viêm hạch đặc hiệu: Lao hạch, hạch giang mai
- Hạch to trong bệnh bạch cầu lympho cấp, mạn tính.
- Hạch trong bệnh lý tăng đơn nhân nhiễm khuẩn

4.3. Chẩn đoán giai đoạn

Theo hệ thống Ann Arbor

Giai đoạn I: tổn thương một vùng hạch hoặc tổn thương khu trú ở một vị trí hoặc một cơ quan ngoài hạch.

Giai đoạn II: tổn thương hai vùng hạch trở lên ở cùng phía với cơ hoành hoặc tổn thương khu trú ở một vị trí hoặc một cơ quan ngoài hạch và hạch

lympho vùng của nó, kèm theo hoặc không tổn thương vùng lympho khác ở một phía của cơ hoành.

Giai đoạn III: tổn thương nhiều vùng hạch lympho ở cả hai phía của cơ hoành, có thể kèm theo tổn thương khu trú ở một vị trí hoặc cơ quan ngoài hạch hoặc kèm theo tổn thương lách.

Giai đoạn IV: tổn thương lan toả nhiều ổ ở một hay nhiều cơ quan ngoài hạch kèm theo hoặc không tổn thương hạch lympho phối hợp, hoặc tổn thương một cơ quan ngoài hạch kèm với tổn thương hạch ở xa.

A: không có triệu chứng toàn thân

B: có ít nhất một trong các triệu chứng toàn kèm theo:

- Sút cân > 10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng
- Đổ mồ hôi về đêm (ướt đẫm quần áo lót)
- Sốt nhiệt độ trên 38 độ loại trừ các nguyên nhân khác

4.4. Chẩn đoán mô bệnh học

Trước đây phân loại công thức thực hành (Working Formulation 1982) được áp dụng rộng rãi. Những năm gần đây, nhờ những hiểu biết về hoá mô miễn dịch, sinh học tế bào và sinh học phân tử giúp cho phân loại chính xác hơn các dòng tế bào T, B, và các thể mô học mới mà trước đây không phân loại được đó là phân loại của tổ chức y tế thế giới năm 2001.

4.4.1. Phân loại mô bệnh học U lympho ác tính không Hodgkin theo Working Formulation:

U lymphô có độ ác tính thấp (low-grade lymphomas):

WF1: thể tế bào lymphô nhỏ.

WF2: thể nang, tế bào nhỏ, nhân khía.

WF3: thể nang, hỗn hợp tế bào lớn và tế bào nhỏ nhân khía.

U lymphô có độ ác tính trung bình (medium-grade lymphomas):

WF4: thể nang, tế bào lớn.

WF5: thể lan toả, tế bào nhỏ nhân khía.

WF6: thể lan toả, hỗn hợp tế bào lớn và nhỏ.

WF7: thể lan toả, tế bào lớn (nhân khía hoặc không khía).

U lymphô có độ ác tính cao (high-grade lymphomas)

WF8: thể nguyên bào miễn dịch, tế bào lớn.

WF9: thể nguyên bào lymphô.

WF10: thể tế bào nhỏ nhân không khía, tế bào Burkitt hoặc lan tỏa không biệt hóa không phải tế bào Burkitt.

Nhóm không xếp loại: U lympho ác tính không Hodgkin thể bất thực sản tế bào lớn, thể Mycosis fungoides, thể Sézary, thể MALT-oma...

Bảng danh mục WF đơn giản, phân loại chỉ dựa vào hình thái học đơn thuần nên có thể được áp dụng rộng rãi tại bất kỳ cơ sở xét nghiệm giải phẫu bệnh. Tuy nhiên, tất cả các hướng dẫn điều trị hiện nay đều dựa vào phân loại của WHO 2001.

4.4.2. Phân loại mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin theo WHO 2001

*** Độ ác tính thấp (Indolent NHL)**

1. U lympho ác tính không Hodgkin thể nang (thường gặp nhất trong nhóm này)
2. U lympho ác tính không Hodgkin dạng tương bào
3. U lympho ác tính không Hodgkin vùng rìa
4. U lympho ác tính không Hodgkin vùng rìa ở lách
5. U lympho ác tính không Hodgkin bất thực sản tế bào lớn nguyên phát ở da

*** Độ ác tính cao (Aggressive NHL)**

1. U lympho ác tính không Hodgkin thể lan tỏa tế bào lớn (thường gặp nhất trong nhóm này)
2. U lympho ác tính không Hodgkin thể lan tỏa tế bào lớn nguyên phát ở trung thất
3. U lympho ác tính không Hodgkin thể nang tế bào lớn
4. U lympho ác tính không Hodgkin thể bất thực sản tế bào lớn
5. U lympho ác tính không Hodgkin loại tế bào NK/T ngoài hạch
6. U lympho ác tính không Hodgkin dạng u hạt

7. U lympho ác tính không Hodgkin tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch máu
8. U lympho ác tính không Hodgkin tế bào T ngoại vi
9. U lympho ác tính không Hodgkin tế bào T type ruột
10. U lympho ác tính không Hodgkin tế bào lớn nội mạc máu tb B
11. U lympho ác tính không Hodgkin lan toả tế bào nhỏ không khía
12. U lympho ác tính không Hodgkin loại nguyên bào lym phô
13. U lympho ác tính không Hodgkin loại tế bào T người lớn
14. U lympho ác tính không Hodgkin tế bào mantle
15. Rối loạn tăng sinh dòng lym phô sau ghép tủy
16. U lympho ác tính không Hodgkin loại mô bào thực sự
17. U lympho ác tính không Hodgkin thể tràn dịch nguyên phát

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Nguyên tắc chung

- Hai tiêu chuẩn chính để xác định chiến lược điều trị u lympho ác tính không Hodgkin là: kết quả chẩn đoán mô bệnh học và giai đoạn bệnh. Trong đó xếp loại phân nhóm mô bệnh học quan trọng hơn giai đoạn bệnh. Ngoài ra, hội chứng B cũng có vai trò trong vấn đề này.

- Điều trị u lympho ác tính không Hodgkin cần kết hợp nhiều mô thức. Trong đó, hóa trị đóng vai trò chủ đạo, nhất là với nhóm có độ ác tính cao.

5.2. Phẫu thuật

Vai trò của phẫu thuật chỉ được sử dụng để sinh thiết chẩn đoán. Trong một số trường hợp phẫu thuật được chỉ định để cắt bỏ khối u lympho ngoài hạch như ở dạ dày, ruột, lách. Đối với u lympho ác tính không Hodgkin thể ác tính thấp ở dạ dày có thể chữa khỏi bằng phẫu thuật. Ngoài ra u lympho biểu hiện ở dạ dày, ruột có nguy cơ chảy máu, thủng khi điều trị hoá chất, hoặc khi kích thước u quá lớn (hoá chất khó ngấm vào) người ta có thể cắt bỏ tổn thương trước khi hoá trị.

5.3. Xạ trị

Trước khi tiến hành xạ trị cần thiết phải đánh giá chính xác giai đoạn của bệnh. Với liều xạ 40 Gy có thể đạt được tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 90%. Xạ trị được

coi là một phương pháp hữu hiệu trong điều trị triệt căn u lympho giai đoạn sớm và điều trị phối hợp với hoá trị.

Xạ trị đơn thuần được chỉ định các trường hợp chống chỉ định với hoá chất. Liều xạ trung bình từ 35-50 Gy. Máy chiếu xạ sử dụng là máy Cobalt hoặc máy gia tốc với lập trình điều trị bằng máy mô phỏng. Phạm vi trường chiếu được qui định như sau:

- U, hạch ở phía trên cơ hoành: tia trường chiếu Maltelet đầy đủ hoặc Maltelet thu bớt một phần trung thất.

- U, hạch ở dưới cơ hoành: tia toàn bộ ổ bụng, khung chậu và hạch bẹn có che chì bảo vệ gan thận.

- Đối với những trường hợp xạ trị bổ sung sau hoá trị thì tia khu trú vào những vùng hạch lớn ban đầu hoặc ở những vùng hạch còn lại sau hoá trị.

5.4. Hoá trị

Đóng vai trò quan trọng nhất vì u lympho ác tính không Hodgkin là bệnh toàn thân.

Lựa chọn phác đồ hoá trị dựa trên các yếu tố như thể mô học, giai đoạn bệnh, có hay không có hội chứng B, chỉ số toàn trạng và các bệnh phối hợp. Trong các phác đồ điều trị, phác đồ có Adriamycine có hiệu quả nhất. Việc thêm kháng thể đơn dòng (Rituximab) phối hợp với hóa chất với những bệnh nhân u lympho tế bào B có CD 20(+) nâng cao thời gian sống không bệnh và toàn bộ cho người bệnh.

Ngày nay hoá trị liều cao kết hợp ghép tế bào gốc đạt kết quả cao trong việc kiểm soát bệnh này đặc biệt u lympho ác tính không Hodgkin kháng với hoá trị hoặc tái phát.

5.5. Điều trị cụ thể

5.5.1. U lympho ác tính không Hodgkin độ ác tính thấp

Giai đoạn I,II (hạch liền nhau)

- Chỉ điều trị khi có triệu chứng trên lâm sàng hoặc cận lâm sàng.

- Xạ trị tổn thương liều xạ 2500-4000 cGy, hoặc xạ trị mở rộng dự phòng cho vùng hạch lân cận.

Giai đoạn II (hạch xa nhau), III, IV

- Chỉ điều trị khi có triệu chứng trên lâm sàng hoặc cận lâm sàng.

- Phác đồ điều trị có Rituximab (R)

+ Rituximab đơn thuần

+ R-CVP

+ R-CHOP

+ R- FCM

(CVP: cyclophosphamide, vincistin, prednisolon; CHOP: doxorubicin, cyclophosphamide, vincistin, prednisolon; FM: fludarabin, mitoxantron; FCM: fludarabin, mitoxantron, cyclophosphamide)

- Thuốc đồng vận nhân purin

+ Fludarabin

+ 2-chlorodeoxyadenosin

- Thuốc uống nhóm alkylant (có hoặc không có steroid)

+ Cyclophosphamide

+ Chlorambucil

- Phác đồ hoá chất phối hợp

+ CVP

+ CHOP

+ COPP

+ FMD Điều trị u lymphô thể ác tính thấp tái phát

U lymphô độ ác tính thấp thường không chữa khỏi và bệnh thường tái phát. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể sống chung với bệnh trong một thời gian dài. Người ta cũng chỉ điều trị khi bệnh nhân có triệu chứng trên lâm sàng hoặc cận lâm sàng.

Khi điều trị phải dựa vào các yếu tố tiên lượng bệnh, bao gồm: tuổi trên hoặc dưới 60, đáp ứng với điều trị trước đó hoàn toàn hay một phần, thời gian đáp ứng kéo dài trên 1 năm tiên lượng tốt hơn.

Phương pháp điều trị có thể là xạ trị hoặc hoá trị, kháng thể kháng CD-20, hoá trị liều cao kết hợp ghép tế bào gốc.

Cần lưu ý là trong khoảng thời gian theo dõi 10 năm, có khoảng 30% số bệnh nhân u lymphô thể nang khi tái phát thì chuyển sang thể ác tính cao do đó việc sinh thiết lại là cần thiết để có chẩn đoán chính xác và có phác đồ phù hợp. Thời gian sống của nhóm chuyển thể trung bình từ 1-2 năm.

5.5.2. U lympho ác tính không Hodgkin độ ác tính cao

Giai đoạn I,II

- CHOP + xạ trị 3500 - 5000cGy
- Tồn thương ngoài hạch: ống tiêu hoá, tuyến giáp, xương...
- Phẫu thuật để chẩn đoán và điều trị + hóa chất, xạ trị

Giai đoạn II hạch kích thước lớn và III, IV

- Đa hoá trị liệu các phác đồ sau:

CHOP, CHOEP, ESHAP, IMVP16, EPOCH (không có sự khác biệt về thời gian sống thêm 3 năm giữa các phác đồ này).

- R-CHOP: cải thiện thời gian sống thêm không bệnh cho u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B, CD 20(+).

- Ghép tế bào gốc tự thân hoặc dị gen cho các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tái phát cao đang được nghiên cứu.

Điều trị u lymphô không Hodgkin độ ác tính cao tái phát

- Hoá trị liệu cao kết hợp với ghép tế bào gốc là sự lựa chọn tốt nhất cho u lymphô độ ác tính cao tái phát. Những bệnh nhân tái phát sau 1 năm và đáp ứng với hóa trị trước khi ghép tủy có tiên lượng sống tốt hơn với tỷ lệ sống 5 năm tới 46%.

- Điều trị bằng các phác đồ kinh điển rất khó có thể chữa khỏi khi bệnh tái phát.

- Những bệnh nhân chưa sử dụng kháng thể đơn dòng trước đó thì kết hợp hoá chất và kháng thể kháng CD20 cho u lymphô tế bào B.

- Chăm sóc triệu chứng cho các trường hợp thể trạng yếu không còn khả năng hoá trị.

5.5.3. Một số phác đồ hoá trị:

Phác đồ: CVP

- ✓ Cyclophosphamid 400mg/m² diện tích da cơ thể, uống hoặc truyền tĩnh mạch, ngày 1-5.
- ✓ Vicristin 1,4mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1.

- ✓ Prednisolon 100mg uống từ ngày 1-5 sau khi ăn no.

Chu kỳ 3 tuần.

Phác đồ: CHOP

- ✓ Cyclophosphamid 750mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1.
- ✓ Doxorubicin 50mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1.
- ✓ Vicristin 1,4mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1.
- ✓ Prednisolon 100mg uống từ ngày 1-5 sau khi ăn no.

Chu kỳ 3 tuần.

Phác đồ: R-CHOP

- ✓ Cyclophosphamid 750mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1.
- ✓ Doxorubicin 50mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1.
- ✓ Vicristin 1,4mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1.
- ✓ Prednisolon 100mg uống từ ngày 1-5 sau khi ăn no.
- ✓ Rituximab 375mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1.

Chu kỳ 3 tuần.

Phác đồ: CHOEP

- ✓ Cyclophosphamid 750mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1.
- ✓ Doxorubicin 50mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1.
- ✓ Vicristin 1,4mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1.
- ✓ Etoposid 100/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1-3.
- ✓ Prednisolon 100mg uống từ ngày 1-5 sau khi ăn no.

Chu kỳ 3 tuần.

Phác đồ: ESHAP

- ✓ Etoposid 50/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1-4.
- ✓ Methylprednisolon 500/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1-4.
- ✓ Cytarabin 2000m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 5.
- ✓ Cisplatin 25/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1-4.

Chu kỳ 3 tuần.

Phác đồ: EPOCH

- ✓ Etoposid 100/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch liên tục, ngày 1-4.
- ✓ Vicristin 0,4mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch liên tục, ngày 1-4.

✓ Doxorubicin 10mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch liên tục, ngày 1-4.

✓ Prednisolon 60mg uống từ ngày 1-6 sau khi ăn no.

Chu kỳ 3 tuần.

Phác đồ: IMVP16

✓ Ifosfamid 1.000/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1.

✓ Methotrexat 30/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 3,10.

✓ Etoposid 100/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch, ngày 1-3.

Phác đồ: FC

✓ Fludarabin 20mg/m² diện tích da cơ thể, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, ngày 1-3.

✓ Cyclophosphamid 1000mg/m² diện tích da cơ thể, uống hoặc truyền tĩnh mạch, ngày 1-3.

Phác đồ R-ICE

✓ Rituximab 375mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1.

✓ Ifosfamid 5.000mg/m², truyền tĩnh mạch liên tục 24, ngày 2 cùng với Mesna.

✓ Etoposid 100mg/m², tĩnh mạch, ngày 3-5.

✓ Carboplatin 5AUC (tối đa 800mg) truyền tĩnh mạch, ngày 4.

5.5.4. Điều trị u lympho ở những vị trí đặc biệt khác

U Lympho tế bào T, tế bào NK biểu hiện hóc mũi giai đoạn I-II được điều trị hóa xạ đồng thời với cisplatin (30mg/m²) hàng tuần trước sau đó điều trị hóa chất toàn thân. Giai đoạn III-IV: điều trị hóa chất toàn thân trước rồi xem xét xạ trị nếu có đáp ứng.

6. TIỀN LƯỢNG VÀ THEO DÕI

6.1. Tiên lượng: Tiên lượng có thể chia thành hai nhóm: nhóm ác tính thấp tỉ lệ sống trung bình giai đoạn sớm khoảng 10 năm, và ác tính cao tỉ lệ sống thêm thấp hơn trung bình 5 năm khoảng 50%-60%.

*** Chỉ số tiên lượng quốc tế với u lympho ác tính không Hodgkin độ ác tính thấp (FLIPI)**

Tuổi >60

Tăng LDH máu

Giai đoạn III, IV

Hemoglobin <120 mg/l

Số vùng hạch tổn thương >4

- Nếu có 0-1 yếu tố, tỷ lệ sống thêm 5 năm, 10 năm tương ứng là 91% và 71%.

- Nếu 2 yếu tố, tỷ lệ trên tương ứng là 78% và 51%.

- Có 3-5 yếu tố, tỷ lệ trên tương ứng là 53% và 36%.

**** Chỉ số tiên lượng quốc tế với u lympho ác tính không Hodgkin độ ác tính cao (IPI)***

Tuổi >60

Tăng LDH máu

Chỉ số toàn trạng theo ECOG 2- 4

Giai đoạn III, IV

Có hơn 1 tổn thương ngoài hạch

- Có 0-1 yếu tố, tỷ lệ sống thêm 5 năm đạt 73%.

- Có 2-3 yếu tố, tỷ lệ tương ứng là 51-43%.

- Có 4-5 yếu tố, tỷ lệ sống thêm 5 năm xuống dưới 26%.

6.2. Theo dõi

Khám lại định kỳ 2 tháng một lần trong hai năm đầu, mỗi 6 tháng trong 3 năm tiếp theo và sau đó được thực hiện mỗi năm một lần.

Khám lâm sàng và làm các xét nghiệm: siêu âm ổ bụng, chụp phổi, công thức máu, LDH.

UNG THƯ DA

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư da bao gồm ung thư xuất phát từ biểu mô da che phủ mặt ngoài cơ thể và từ các tuyến phụ thuộc da.

Ung thư da tế bào đáy xuất phát từ lớp tế bào đáy, bình diện ngay trên màng đáy của da. Ung thư này hay gặp ở người già, vị trí phổ biến ở vùng mặt, chiếm 65% tổng số các ung thư da. Đặc điểm ung thư da tế bào đáy là phát triển chậm, hầu như không di căn hạch, không di căn xa, có tiên lượng tốt.

Ung thư da tế bào vảy xuất phát từ lớp tế bào vảy, lớp này gồm vài hàng tế bào đa diện. Ung thư này thường xuất hiện trên nền sẹo cũ, sẹo bỏng vôi, sẹo bỏng do cháy xăng dầu. Vị trí hay gặp ở tứ chi, chiếm 25% trong tổng số các ung thư da. Đặc điểm ung thư da tế bào vảy là phát triển nhanh, có di căn hạch, di căn xa, tiên lượng xấu hơn ung thư da tế bào đáy.

Ung thư tuyến phụ thuộc da xuất phát từ các tế bào của tuyến mồ hôi hoặc tuyến bã. Vị trí hay gặp ở vùng da đầu, nách, mông, chiếm khoảng 10% trong tổng số các ung thư da. Đặc điểm ung thư tuyến phụ thuộc da là phát triển nhanh, hay di căn hạch, di căn xa, tiên lượng xấu.

Về dịch tễ học, ung thư da chủ yếu gặp ở người già, nam nhiều hơn nữ. Bệnh thường xuất hiện ở vùng da hở, 90% ở vùng mặt. Tỷ lệ mắc ung thư da ở Việt Nam khoảng 2,9 – 4,5/100.000 dân.

Về nguyên nhân sinh bệnh, ung thư da chủ yếu do tia cực tím. Một số nguyên nhân khác như tia phóng xạ, chất thạch tín, hoá chất diệt cỏ. Sẹo bỏng lâu ngày, mụn cơm, xơ da nhiễm sắc được coi là tổn thương tiền ung thư. Các tổn thương này có thể biến đổi từ lành tính sang ác tính sau một thời gian dài tồn tại và tiến triển.

2. LÂM SÀNG

Các triệu chứng sớm ung thư da: ổ loét lâu liền hoặc loét rớm máu; ổ dày sừng có loét, nổi cục, dễ chảy máu; ổ loét hoặc u trên nền sẹo cũ; nốt đỏ mạn tính có loét.

2.1. Ung thư da tế bào đáy

Vị trí: ung thư da tế bào đáy hay gặp ở vùng da hở, đặc biệt là mũi, má, thái dương và rất ít khi ở niêm mạc.

Đặc điểm lâm sàng: thể điển hình là những tổn thương dạng hạt nổi gồ lên bề mặt da, màu đỏ hồng, căn sáng có đường kính khoảng vài milimet và có giãn mạch (hình 1).



Hình 1. Ung thư da tế bào đáy

Ngoài ra còn có các dạng khác như sau:

- Dạng nốt: tổn thương dạng nốt to màu trắng.
- Dạng sẹo phẳng: được hình thành từ vùng trung tâm của sẹo trên da với vùng bờ nổi gồ lên, thường ở má.
- Dạng loét: tổn thương dạng loét, không nổi gồ, tiến triển nhanh.
- Dạng có màu sắc: các hạt nổi gồ trên da có màu sắc.
- Dạng xơ cứng bì: tổn thương thâm nhiễm không rõ ranh giới.
- Dạng tổn thương đỏ da, ranh giới rất rõ với bờ nổi gồ.

Tính chất di căn hạch: ung thư da tế bào đáy hầu như không di căn hạch vùng, không di căn xa.

2.2. Ung thư da tế bào vảy

Vị trí: ung thư da tế bào vảy gặp nhiều nhất ở vùng mặt, mu bàn tay và mặt lưng cẳng tay, là những vị trí có cường độ tiếp xúc với ánh nắng cao nhất.

Đặc điểm lâm sàng:

- Tổn thương tiền ung thư: dày sừng ánh sáng (keratose actinique): là các tổn thương không nổi gồ, nhưng sờ sờ kích thước bé hơn 1 cm thường màu đen và tăng sừng hóa, thường gặp ở mặt, mu bàn tay và vùng da đầu có tóc.

Những tổn thương này có thể thoái triển một cách tự nhiên, nhưng có khoảng 5-20% tiến triển tiếp thành ung thư da tế bào vảy.

- Ung thư da tế bào vảy tại chỗ (bệnh Bowen): là tổn thương ung thư chưa vượt qua lớp màng đáy, thường gặp ở những phụ nữ trên 70 tuổi. Tổn thương thường dạng ovan, ranh giới rõ, bề mặt sần sùi, màu đỏ, tiến triển chậm và thường ở chi dưới.

- Ung thư da tế bào vảy xâm nhập:

- + Thường xuất phát trên vùng da bất thường, có thể trên nền của bệnh dày sừng ánh sáng hoặc bệnh Bowen hay trên nền sẹo cũ như sẹo bỏng cháy nhà, cháy xăng dầu, hổ vôi, bom napan.

- + Tổn thương ung thư thường có cả 3 đặc điểm: nổi sùi, loét và thâm nhiễm. Thể loét sùi, là thể thường gặp nhất, có đặc điểm: u sùi, thâm nhiễm, bề mặt không đều, ở giữa có loét, dễ chảy máu (hình 2)



Hình 2. Ung thư da tế bào vảy thể loét-sùi

- + Đôi khi u lớn thể hiện như một khối loét sùi kiểu súp lơ, mùi hôi khó chịu.

- + Ở giai đoạn muộn, khối u bội nhiễm, nề đỏ quanh u, đau, nghẽn tĩnh mạch nông. Khối u tiến triển nhanh, loét sùi lan rộng, xâm lấn xuống lớp sâu, ở vùng bàn tay bàn chân có thể làm rụng ngón, ở vùng gần khớp gây hạn chế vận động chi. Khối u vùng da đầu có thể làm lộ xương sọ, biến dạng và bội nhiễm trầm trọng.

- Ung thư da tế bào vảy hay di căn hạch khu vực. U vùng đầu mặt di căn hạch cổ. U chi trên và nửa trên thân mình di căn hạch nách. U chi dưới và nửa dưới thân mình di căn hạch bẹn, hạch chậu ngoài. Hạch di căn thường to, chắc, đơn độc hoặc dính thành đám, di động hoặc cố định. Da trên bề mặt của hạch bình thường, thâm nhiễm hoặc vỡ loét. Ung thư da tế bào vảy độ ác tính càng cao, càng ít biệt hoá thì càng sớm di căn theo đường bạch huyết vào hạch và di căn theo đường máu vào phổi, xương, gan, não.

- Ung thư da tế bào vảy thể không điển hình, u xuất hiện trên nền tổn thương tiền ung thư, trên nền sẹo xơ hoá lâu ngày, tiến triển chậm. Bề mặt khối u có gai, sừng hóa hoặc sùi không rõ rệt. Bệnh phát triển tại chỗ là chính, ít di căn hạch khu vực và di căn xa. Thể ung thư này thường có độ ác tính mô học thấp, tế bào biệt hoá cao. Ngoài ra, có thể gặp Paget của da ở vùng bẹn, bộ phận sinh dục và tầng sinh môn.

2.3. Ung thư tuyến phụ thuộc da

Tuyến phụ thuộc da gồm tuyến mồ hôi, tuyến bã. Các tuyến này nằm ngay dưới da nên khi xuất hiện ung thư thường nằm dưới mặt da, đẩy lồi da lên cao, dễ nhầm ung thư phần mềm. U vùng nách dễ nhầm với ung thư tuyến vú phụ hay di căn hạch nách của ung thư vú. U vùng mông dễ nhầm với u tuyến bã lành tính.

Đặc điểm u: Khối u chắc, dính, di động kém, nề đỏ, đau khi khám như một khối viêm. U vùng trên lồi cầu trong xương cánh tay dễ nhầm với hạch viêm. U phát triển nhanh, xâm lấn xuống lớp sâu vào cơ và xương kế cận.

Ung thư tuyến phụ thuộc da sớm di căn hạch và di căn xa.

3. CẬN LÂM SÀNG

Sinh thiết tổn thương chẩn đoán mô bệnh học.

Chụp Xquang, chụp MRI để đánh giá xâm lấn xương (đối với ung thư tuyến phụ thuộc da).

Chụp Xquang để phát hiện di căn phổi, xương, chụp MRI phát hiện di căn não. Siêu âm để tìm di căn gan.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định ung thư da dựa vào triệu chứng lâm sàng và sinh thiết.

4.1.1. Chẩn đoán xác định ung thư da tế bào đáy

Thường dựa vào các triệu chứng lâm sàng như đã mô tả để chẩn

đoán. Trường hợp u màu đen nghi ung thư hắc tố thì nên sinh thiết trọn u.

Ung thư da tế bào đáy hầu như không di căn hạch khu vực, không di căn xa. Nếu có di căn, cần chẩn đoán mô bệnh học thận trọng, phân biệt với thể hỗn hợp vừa có tế bào đáy, vừa có tế bào vảy.

4.1.2. Chẩn đoán xác định ung thư da tế bào vảy

Chẩn đoán xác định ung thư da tế bào vảy dựa vào sinh thiết tổn thương. Sinh thiết đủ sâu, tại vùng giáp ranh giữa mô lành và u, không nên sinh thiết tại trung tâm u, vùng này thường hoại tử nhiều, kết quả âm tính giả. Sinh thiết lần đầu âm tính có thể sinh thiết lại nhiều mảnh, sâu và to hơn. Sinh thiết giúp chẩn đoán mô bệnh học, phân loại u, xếp độ mô học ung thư. Đối với hạch to, cần cân nhắc nên hay không nên chọc hút tế bào vì dễ làm vỡ hạch, lan tràn tế bào ung thư ra xung quanh.

4.1.3. Chẩn đoán xác định ung thư tuyến phụ thuộc da

Dựa vào lâm sàng và cận lâm sàng.

4.2. Chẩn đoán phân biệt ung thư da

Ung thư da tế bào đáy cần được chẩn đoán phân biệt với u nhú, mụn cơm, viêm nốt ruồi, u máu nhiễm trùng, loét mãn tính.

Ung thư da tế bào vảy chẩn đoán phân biệt với loét mãn tính căng bàn chân, u nhú nhiễm trùng, ung thư khác di căn hạch cổ, nách, bẹn.

Ung thư tuyến phụ thuộc da cần được chẩn đoán phân biệt với ung thư phần mềm, hạch viêm, ung thư vú, u lymphô ác tính, u Malherbe. Chẩn đoán bằng sinh thiết mở, sinh thiết trọn u, sinh thiết kim lớn khi u nằm sâu.

4.3. Chẩn đoán giai đoạn bệnh ung thư da

Chẩn đoán giai đoạn bệnh ung thư da dựa vào xếp loại lâm sàng TNM theo Hiệp hội Chống Ung thư Quốc tế UICC 2010. Về nguyên tắc, xếp loại này dành cho ung thư biểu mô nên cần chẩn đoán mô bệnh học trước khi xếp. Xếp loại TNM sau mổ gọi là pTNM.

U nguyên phát (T) ở da. Hạch khu vực (N) của u vùng đầu mặt là hạch cổ, của u ở chi trên, ở nửa trên thân mình là hạch nách, của u ở chi dưới ở nửa dưới thân mình là hạch bẹn. Di căn xa (M) là di căn phổi /gan/ não.

Xếp loại	Tiêu chuẩn
Khối u nguyên phát (T)	
Tx	Chưa thể đánh giá u nguyên phát
T0	Chưa rõ u nguyên phát
Tis	Ung thư tiền xâm lấn, u tại chỗ chưa qua màng đáy
T1	Đường kính u 2 cm hoặc < 2 cm với < 2 yếu tố nguy cơ
T2	Đường kính 2 cm hoặc kích thước bất kỳ với trên 2 yếu tố nguy cơ
T3	U xâm lấn xương hàm trên, xương hàm dưới, hốc mắt, xương thái dương
T4	U xâm lấn vào cơ, sụn, xương trục và xương chi hoặc xâm lấn thần kinh nền sọ
Hạch khu vực (N)	
Nx	Chưa thể đánh giá di căn hạch khu vực
N0	Chưa di căn hạch
N1	Di căn 1 hạch cùng bên ≤ 3 cm
N2a	Di căn 1 hạch cùng bên >3 cm và ≤ 6 cm
N2b	Di căn nhiều hạch cùng bên ≤ 6 cm
N2c	Di căn hạch đối bên hoặc hai bên, kích thước hạch ≤ 6 cm
N3	Di căn hạch kích thước >6 cm
Di căn xa (M)	
M0	M0: Chưa di căn xa
M1	M1: Có di căn xa phổi/ xương/ gan/não
Xếp giai đoạn bệnh (GĐ)	
GĐ 0	Tis N0 M0
GĐ I	T1 N0 M0
GĐ II	T2 N0 M0
GĐ III	T3 N0 M0 hoặc T1-3, N1 M0
GĐ IV	T1-3 N2 M0 hoặc T bất kỳ N3M0 hoặc T,N bất kỳ M1
Xếp độ mô học (độ ác tính mô học của ung thư da tế bào vảy)	

Gx	Chưa xếp được độ mô học
G1	Ung thư biểu mô biệt hoá cao
G2	Ung thư biểu mô biệt hoá vừa
G3	Ung thư biểu mô biệt hoá thấp
G4	Ung thư biểu mô không biệt hoá
Các yếu tố nguy cơ của T	
Độ dày hoặc độ xâm lấn	Dày >2mm
	Độ Clark ≥ 4
	Xâm lấn thần kinh ngoại biên
Vị trí giải phẫu	U nguyên phát tại tai
	U tại vùng môi không có lông (non-hair-bearing lip)
Độ biệt hóa	Độ biệt hóa thấp hoặc không biệt hóa

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ:

Điều trị ung thư da dựa vào loại mô bệnh học, vị trí u, mức độ lan rộng, giai đoạn bệnh của ung thư. Riêng ung thư da tế bào vảy còn dựa vào xếp độ ác tính mô học.

Điều trị triệt căn ung thư da chủ yếu bằng phẫu thuật, trong đó có phẫu thuật cắt rộng u và phẫu thuật tạo hình.

Điều trị ung thư da tế bào đáy cần cắt u cách bờ $u \geq 5$ mm, kiểm tra vi thể diện cắt sạch tế bào ung thư, không cần vét hạch trừ trường hợp đặc biệt có di căn hạch nhưng rất hiếm. Tia xạ điều trị ung thư da tế bào đáy có kết quả tương đương phẫu thuật nhưng thời gian điều trị dài, thẩm mỹ kém, hay tái phát.

Điều trị ung thư da tế bào vảy cần cắt u với diện cắt cách bờ $u > 2$ cm, kiểm tra vi thể diện cắt sạch tế bào ung thư, vét hạch khu vực một cách hệ thống. Điều trị bổ trợ tia xạ tại vùng liều cao nếu có di căn hạch pN1. Điều trị hoá chất bổ trợ chống vi di căn đối với G3, G4.

Ung thư tuyến phụ thuộc da ít đáp ứng với tia xạ hoặc hoá chất nên vai trò phẫu thuật rất lớn. Phẫu thuật gồm cắt bỏ u rộng rãi và vét hạch khu vực một cách hệ thống. Cần nhắc chỉ định điều trị bổ trợ, thường ít hiệu quả như mong muốn.

Điều trị không triệt căn ung thư da nhằm giảm triệu chứng, chống chảy máu, hạn chế nhiễm khuẩn, chống đau. Đối với ung thư da tế bào vảy G3, G4 có thể hóa trị toàn thân, kéo dài thời gian sống thêm và duy trì chất lượng sống nhờ sự đáp ứng hoá chất.

Đối với những bệnh nhân giai đoạn muộn, bên cạnh hóa chất điều trị kháng thể đơn dòng Cetuximab- ức chế yếu tố phát triển biểu bì (EGFR) cho tỷ lệ đáp ứng khả quan 28%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 69%.

Vismodegib: là một kháng thể đơn dòng ức chế SMO (receptor smoothened homolog trên bề mặt tế bào) đang được nghiên cứu pha II trong điều trị ung thư da.

5.2. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ:

5.1.1. UNG THƯ DA TẾ BÀO ĐÁY

- GĐ 0 (Tis N0 M0): phẫu thuật đơn thuần.
- GĐ I (T1 N0 M0), giai đoạn II (T2, T3 N0 M0): phẫu thuật đơn thuần. T3 có chỉ định tia xạ liều khoảng 55 Gy, bảo vệ mắt trước khi tia.
- Giai đoạn III (T4 N0 M0): chỉ định tia xạ liều 55 Gy, bảo vệ mắt trước khi tia.

5.1.2. UNG THƯ DA TẾ BÀO VẢY VÀ TUYẾN PHỤ THUỘC DA

Ung thư da tế bào vảy và tuyến phụ thuộc da có đặc điểm tương tự nhau nên được chỉ định điều trị gần như nhau..

- GĐ 0 (Tis N0 M0): phẫu thuật cắt rộng u.
- GĐ I (T1 N0 M0), GĐ II (T2, T3 N0 M0): cắt rộng u, vét hạch khu vực. Vét hạch cổ đối với u đầu mặt cổ; vét hạch nách đối với ở u chi trên, nửa trên thân mình; vét hạch bẹn đối với ở u chi dưới, da bìu bẹn, tầng sinh môn, nửa dưới thân mình. Thường vét 1 bên, nếu u ở đường giữa phải vét hai bên. Xạ trị bổ trợ tại chỗ liều 55-60 Gy đối với G3,G4, diện cắt tiếp cận u. Xạ trị bổ trợ tại hạch đối với pN1.
- GĐ III (T4 N0 M0): khối u ở chi, chỉ định cắt cụt chi hoặc tháo khớp, vét hạch khu vực. Nếu u ở đầu cổ và thân mình, phẫu thuật cắt u tối đa, đục bặt một phần xương nếu bị u xâm lấn. Nên tạo hình bằng vật da-cơ che phủ khuyết. Xạ trị bổ trợ tại chỗ liều 55-60 Gy đối với G3,G4, diện cắt tiếp cận u. Xạ trị bổ trợ tại hạch đối với pN1.

- GD III (mọi T có N1 M0): đối với u, cắt bỏ rộng tuỳ theo T1,T2,T3,T4. Đối với hạch nên vét xa hơn 1 chặng hạch, ví dụ N1 hạch bẹn thì vét hạch bẹn + hạch chậu ngoài, N1 hạch nách thì vét hạch nách, hạch dưới đòn. Xạ trị bổ trợ tại chỗ liều 55-60 Gy đối với G3,G4, diện cắt tiếp cận u, tại hạch. Hoá trị bổ trợ chống vi di căn.
- GD IV (mọi T, mọi N, có M1): bệnh đã tiến xa, nên điều trị triệu chứng. Phẫu thuật sạch sẽ khối u nguyên phát phối hợp với hoá chất toàn thân nếu toàn trạng bệnh nhân cho phép, tuổi < 70, độ mô học G3, G4.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ VÀ TIỀN LƯỢNG

6.1. THEO DÕI

6.1.1. Khám định kỳ

Khám định kỳ mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, 6 tháng/ lần trong 3 năm tiếp theo, sau đó 1 năm/lần. Mỗi lần khám cần làm:

- Khám lâm sàng tại vùng mổ, khám hạch khu vực. Khám toàn thân để phát hiện một số dấu hiệu di căn xa âm thầm như da xanh lợt, sút cân nhiều, ho khan, đau ngực.
- Siêu âm gan, siêu âm hạch dọc theo động mạch chủ, động mạch chậu.
- Chụp phổi thẳng, nghiêng phát hiện di căn phổi.

6.1.2. Điều trị tái phát

Tái phát sau mổ ung da tế bào đáy có thể phẫu thuật lại hoặc tia xạ, kết quả tốt. Tái phát sau mổ ung da tế bào vảy hoặc tuyến phụ thuộc da thường rất khó khăn do bệnh ác tính cao. Tái phát ung thư da ở chi nên chỉ định cắt cụt hoặc tháo khớp. Tái phát tại hạch cần cắt bỏ khối hạch. Nếu trước đây chưa xạ trị thì nên xạ trị bổ trợ sau mổ. Ung da tế bào vảy G3, G4 có chỉ định hoá trị nếu tái phát. Hầu hết các trường hợp di căn xa rất khó điều trị khỏi, vậy nên điều trị triệu chứng.

7. Tiên lượng

Ung thư da tế bào đáy có tiên lượng tốt do tiến triển chậm, hầu như không di căn hạch và di căn xa. Kết quả sống thêm 5 năm đạt 98%. Nếu tái phát tại chỗ có thể phẫu thuật lại hoặc xạ trị, sống thêm 5 năm đạt 96%.

Ung thư da tế bào vảy biệt hoá cao, chưa di căn hạch có tiên lượng tốt, kết quả điều trị cao. Trường hợp ung thư da tế bào vảy có di căn hạch, ung thư ít

hoặc không biệt hoá thường di căn xa, kết quả sau điều trị thường xấu. Sống thêm 5 năm khoảng 70%.

Ung thư tuyến phụ thuộc da tiên lượng xấu, do ung thư xâm lấn sâu và rộng, sớm di căn hạch, di căn xa, ít đáp ứng với xạ và hoá trị. Tỷ lệ sống thêm 5 năm < 50%.

UNG THƯ PHẦN MỀM

1. MỞ ĐẦU

Ung thư phần mềm là những khối u xuất phát từ trung mô và mô liên kết (mô mỡ, mạch, bao hoạt dịch, cơ và vỏ thần kinh). Các khối u này hiếm gặp, chiếm 1% các loại ung thư với tỉ lệ 2/100.000 dân. Tuy có các hình thái mô bệnh học khác nhau nhưng có chung một số đặc điểm tiến triển. U có thể xuất hiện trên bất cứ cơ quan, bộ phận nào của cơ thể nhưng chủ yếu là các chi và sau phúc mạc.

2. NGUYÊN NHÂN GÂY BỆNH

Người ta chưa xác định được nguyên nhân gây bệnh. Tuy nhiên, ung thư phần mềm thường xuất hiện trên các vùng cơ thể đã xạ trị trước đó để điều trị các tổn thương lành tính hoặc các bệnh ung thư khác, thời gian xuất hiện bệnh thường sau khoảng 5-15 năm. Các ung thư phần mềm cũng có thể phát sinh từ các bệnh lành tính như là bệnh u xơ thần kinh, rất hiếm khi xuất hiện trên các vùng bị phù bạch huyết mạn tính. Người ta cũng đã xác định mối liên quan của các loại thuốc trừ sâu với sự tăng tỉ lệ một số loại ung thư phần mềm. Bệnh nhân thường được phát hiện trong những tình huống liên quan đến chấn thương, tuy nhiên người ta chưa tìm được bất kỳ mối liên quan giữa chấn thương với ung thư phần mềm.

3. MÔ BỆNH HỌC

Dựa vào các mô xuất phát, người ta phân ung thư phần mềm thành các loại sau:

Nguồn gốc	Loại ung thư
Mô xơ	Sarcom xơ U mô bào xơ ác tính
Mô mỡ	Sarcom mỡ
Thần kinh ngoại vi	U tế bào Schwann ác tính Sarcom xơ thần kinh
Cơ	Sarcom cơ trơn Sarcom cơ vân
Bao hoạt dịch	Sarcom bao hoạt dịch

Mạch máu và mạch bạch huyết	Sarcom mạch Sarcom Kaposi U tế bào quanh mạch máu Sarcom bạch huyết
Trung mô chưa biệt hóa	U trung mô ác tính

Chẩn đoán mô bệnh học đôi khi có thể rất khó và cần làm thêm một số kỹ thuật riêng biệt như hóa mô miễn dịch để xác định.

4. CHẨN ĐOÁN

Trong đa số các trường hợp, bệnh biểu hiện bằng các nốt hoặc khối u ở phần mềm. Có thể xuất hiện các dấu hiệu chèn ép tùy thuộc vào vị trí của khối u.

Trong các xét nghiệm cận lâm sàng, siêu âm giúp phân biệt khối u đặc với những u nang và u máu.

Chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ cần thiết để có được những thông tin chính xác hơn về tổn thương và mức độ xâm lấn tổ chức xung quanh.

Chụp cắt lớp vi tính ngực để phát hiện di căn.

Khi nghi ngờ di căn xương, cần làm xạ hình xương.

Xét nghiệm tế bào có giá trị định hướng chẩn đoán.

Sinh thiết u cho phép chẩn đoán xác định, cho biết loại mô bệnh học và độ mô học.

5. PHÂN LOẠI GIAI ĐOẠN

Bên cạnh phân loại mô bệnh học ở trên, có nhiều hệ thống phân loại sự lan rộng của khối u. Các hệ thống này chủ yếu dựa vào kích thước khối u, mức độ xâm lấn tại chỗ, tại vùng, toàn thân và đặc biệt là độ mô học (G1: biệt hóa cao, G2: biệt hóa vừa và G3: kém biệt hóa). Độ mô học dựa vào số lượng phân bào, sự đa hình thái, xâm lấn mạch và đặc biệt là xuất hiện các ổ hoại tử.

Di căn hạch đối với ung thư phần mềm được xem là di căn xa.

Phân loại giai đoạn ung thư phần mềm theo AJCC 2010

T: u nguyên phát

TX: không đánh giá được u nguyên phát

T0: không có bằng chứng của u nguyên phát

T1: u có đường kính lớn nhất < 5cm*

T1a: u ở lớp nông

T1b: u ở lớp sâu

T2: u có đường kính lớn nhất > 5cm*

T2a: u ở lớp nông

T2b: u ở lớp sâu

*U ở lớp nông là u nằm trên và không xâm lấn lớp cân nông, u ở lớp sâu nằm dưới lớp cân nông hoặc xâm lấn lớp cân nông hoặc u từ lớp nông xâm lấn quá cân nông vào lớp sâu.

N: hạch vùng

Nx: không đánh giá được xâm lấn hạch vùng

N0: không có di căn hạch vùng

N1: có di căn hạch vùng

M: di căn xa

M0: không có di căn xa

M1: có di căn xa

Giai đoạn	T	N	M	Độ mô học
IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
III	T2a, T2b	N0	M0	G3
	Bất kỳ T	N1	M0	Bất kỳ G
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1	Bất kỳ G

6. ĐIỀU TRỊ

6.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật rộng rãi, đôi khi phải cắt cụt chi. Trong một số trường hợp có thể cắt khối di căn phổi nếu thời gian xuất hiện di căn tương đối dài tính từ thời điểm phẫu thuật khối u nguyên phát.

6.2. Xạ trị

Xạ trị có vai trò quan trọng trong việc kiểm soát bệnh tại chỗ mặc dù ung thư phần mềm tương đối kháng với tia xạ. Xạ trị thường được chỉ định bổ trợ sau mổ và sử dụng trường chiếu rộng rãi, một số trường hợp khối u kích thước lớn cần được xạ trị bổ trợ trước giúp thu nhỏ khối u nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật.

6.3. Hóa trị

Ung thư phần mềm thường không nhạy cảm với hóa chất. Các thuốc thường được sử dụng bao gồm: Adriamycine, Ifosfamide, Vincristin và Deticene.

6.4. Phác đồ điều trị

- Giai đoạn khu trú:

- Phẫu thuật rộng rãi đơn thuần cho những trường hợp giai đoạn sớm hoặc xem xét tia xạ bổ trợ cho những trường hợp có nguy cơ tái phát cao hoặc diện cắt tiếp cận.
- Điều trị bổ trợ bằng hóa chất cho các trường hợp có yếu tố tiên lượng xấu như u to trên 10 cm, độ mô học III.
- Xạ trị hoặc hóa trị trước mổ được chỉ định cho các trường hợp u kích thước lớn, không mổ được.

- Giai đoạn di căn: điều trị hóa chất toàn thân, tỷ lệ đáp ứng khoảng 40%.

7. TIÊN LƯỢNG

Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm chung cho các giai đoạn là 53%. Thời gian sống thêm phụ thuộc phần lớn vào độ mô học và mức độ lan rộng của bệnh (75% cho giai đoạn I và 30% cho giai đoạn III). Một số thể mô bệnh học thường ác tính hơn so với các loại khác. Các ung thư phần mềm xuất hiện sau xạ trị thường tiên lượng kém hơn các loại khác.

UNG THƯ XƯƠNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư xương xuất phát từ các loại tế bào của xương như tế bào tạo xương, tế bào tạo sụn, tế bào mô liên kết của xương.

Tần suất thường gặp của các loại ung thư xương: sarcoma xương 45%, sarcoma sụn 25%, sarcoma Ewing 13%, sarcoma xơ 7%, u mô bào xơ ác 2%, sarcoma mạch máu 1%, các loại khác 1%.

Nhìn chung, ung thư xương hiếm gặp, tỷ lệ khoảng 0,5% trong toàn bộ bệnh ung thư, phụ thuộc vào lứa tuổi. Sarcoma xương và sarcoma sụn thường gặp ở thanh thiếu niên, nam nhiều hơn nữ; các loại khác hay gặp ở trung niên, ít gặp ở người già.

Theo vị trí u, ung thư xương thường gặp ở “gần gối, xa khuỷu”, nghĩa là hay gặp ở đầu trên xương chày, đầu dưới xương đùi (gần gối), đầu trên xương cánh tay, đầu dưới xương quay (xa khuỷu). Về loại xương, ung thư xương gặp chủ yếu ở xương dài, một số ở xương dẹt như xương chậu, xương bả vai.

Về nguyên nhân, rối loạn di truyền là tác nhân bên trong, liên quan đến quá trình phân bào có gen biến dị. Điều đó giải thích tại sao ung thư xương xuất hiện chủ yếu ở người trẻ 12 – 20 tuổi, là độ tuổi xương phát triển mạnh. Ung thư liên bào vồng mạc mắt là bệnh ung thư di truyền có thể kèm theo ung thư xương. Rối loạn gen P53, một gen ức chế ung thư làm mất khả năng kiểm soát các gen biến dị. Hậu quả là các tế bào di sản nặng, phân bào nhiều lần rồi biến dạng thành tế bào ung thư. Một số bệnh lành tính của xương có thể chuyển dạng thành ung thư xương như chồi xương sụn, quá phát bản sụn đầu xương dài, bệnh Paget của xương, loạn sản xơ. Một số yếu tố bên ngoài có thể gây ung thư xương chưa được chứng minh rõ ràng. Xạ trị thời niên thiếu có thể xuất hiện ung thư xương ngoài 40 tuổi. Đôi khi ung thư xuất hiện một thời gian ngắn sau khi bị va đập hoặc gãy xương. Có thể chấn thương làm bong màng xương, khởi động tế bào

xương quá sản. Tuy nhiên, chưa khẳng định được chấn thương là nguyên nhân gây ra ung thư xương hay chỉ là trùng hợp ngẫu nhiên.

2. LÂM SÀNG

Ung thư xương hay gặp ở thanh thiếu niên từ 15 đến 25 tuổi, chiều cao phát triển nhanh hơn trẻ cùng lứa. Trẻ nam gặp nhiều hơn nữ. Bệnh thường xuất hiện ở đầu trên hoặc đầu dưới xương đùi, đầu trên xương chày, đầu trên xương cánh tay, xương chậu, xương bả vai.

Đau là triệu chứng hay gặp nhất. Lúc đầu, đau mơ hồ trong xương, sau đó đau rõ từng đợt ngắn, rất khó chịu. Giai đoạn rõ rệt, đau liên tục, dùng thuốc giảm đau thông thường không đỡ.

Khối u có thể được phát hiện trước, đồng thời hoặc sau triệu chứng đau. U khởi đầu là một khối sưng, chắc, nổi gồ mặt da, bờ không rõ, sờ không đau. Về sau, u to nhanh, gây biến dạng, xâm lấn phần mềm, đau khi khám. U gây tăng sinh mạch, da ấm nóng hơn nơi khác. Mật độ u nơi mềm, nơi cứng, nơi căng do tụ máu. Hình ảnh lâm sàng giai đoạn này có sưng – nóng – đau dễ nhầm với viêm xương tủy cấp. Muộn hơn, u phá vỡ ra da, gây chảy máu, bội nhiễm.

Có thể gặp gãy xương bệnh lý. Ung thư tiêu hủy xương, gãy xương tự phát gây nên đau chói và giảm cơ năng. Một số trường hợp gãy xương do va chạm nhẹ, có thể nhầm gãy xương do chấn thương.

Ung thư xương hay di căn phổi, phát hiện bằng chụp Xquang phổi.

3. CẬN LÂM SÀNG

3.1. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp X-quang xương thẳng nghiêng xác định số lượng, vị trí, ranh giới tổn thương và xâm lấn phần mềm.

Vị trí: sarcoma xương, sarcoma sụn hay thấy ở vùng nối xương với bản sụn, ít thấy ở tận cùng đầu mút của xương. Sarcoma Ewing, đa u tủy xương, u lympho ác thường xuất hiện ở thân xương; tế bào không lồ thường biểu hiện ổ tiêu xương ở đầu xương dài.

Hình ảnh: đánh giá bờ khối u, phản ứng màng xương, các hình ảnh tạo xương, tiêu xương hoặc hỗn hợp. Phản ứng màng xương là dấu hiệu có giá trị chẩn đoán, dạng vỏ hành, gai màng xương hoặc cựa gà.

Màng xương phản ứng, tương đối mỏng, nhiều lá kế tiếp nhau kiểu màng xương bị bong ra thành nhiều lá. Trong sarcoma xương thấy màng xương không đều, khó xác định giới hạn, bờ bị phá vỡ hoặc không nhìn thấy do ung thư xâm lấn phần mềm, hình ảnh Xquang nham nhở như khói rơm.

U lành thường có bờ đều, can xi hoá rõ, tạo nên bờ dày, chắc. Về chất nền trong u, nang xương đơn độc không có chất nền bên trong như sarcoma xương. U tế bào khổng lồ lành tính có bờ hình gặm nhấm can xi, đôi khi thấy đường gãy đi qua ổ tiêu xương. U tế bào khổng lồ ác tính (độ III, IV) có bờ rất mỏng, yếu, bị phá hủy hoàn toàn hoặc một phần, không tạo canxi.

Hình ảnh vừa tạo xương vừa tiêu xương hay gặp trong sarcom xương, dễ nhầm với viêm xương tủy. Tuy nhiên, sarcom xương không có hình ảnh xương chết như trong viêm xương.

Hình ảnh tiêu xương đơn thuần có thể gặp trong di căn xương, u lymphô ác tính ở xương, u tế bào khổng lồ, u tế bào ái toan, u tương bào, loạn sản xơ của xương.

Chụp cắt lớp vi tính cho phép đánh giá mức độ lan rộng của tổn thương trong xương, trong tủy xương, ngoài xương. Cho thấy sự hủy xương dưới vỏ, các gãy xương khó thấy, sự liên quan với mô mềm xung quanh. Có giá trị hơn cộng hưởng từ hạt nhân trong đánh giá tổn thương vỏ xương và màng xương vôi hóa.

Chụp cộng hưởng từ hạt nhân cho phép phát hiện sự lan rộng của khối u trong xương, trong tủy xương, vào mô mềm, xâm lấn thần kinh, mạch máu, vào khớp dọc theo các dây chằng, phát hiện các di căn nhảy cóc. Đánh giá mức độ nhạy cảm với hóa trị dựa vào tỷ lệ hoại tử của mô u.

Chụp xạ hình xương giúp xác định giới hạn tổn thương, theo dõi tiến triển của các tổn thương và hiệu quả của hóa trị, giúp tìm ra các ổ di căn, đặc biệt di căn xương.

Chụp PET CT: có thể phát hiện và theo dõi sarcoma phần mềm, sarcoma xương tái phát, di căn xa; phân biệt tổn thương xương ác tính và lành tính, giá trị hấp thụ phóng xạ tăng cao trong các tổn thương xương ác tính.

3.2. Sinh thiết

❖ Sinh thiết mở

Sinh thiết mở được coi là sinh thiết chuẩn. Phương pháp này có nhiều ưu điểm về chẩn đoán, phân loại, xếp độ ác tính mô bệnh học. Các kết quả này cần thiết để chuẩn bị trước mổ, chỉ định phẫu thuật bảo tồn hay cắt chi, phạm vi cuộc mổ đến đâu, dự định điều trị bổ trợ ra sao. Nhược điểm của sinh thiết mở là đường rạch rộng, tổn thương nhiều da và phần mềm, biến chứng tụ máu, nhiễm khuẩn, tác hại đáng kể đến phẫu thuật. Thậm chí, một số trường hợp do sinh thiết mở gây biến chứng mà không thể phẫu thuật bảo tồn chi. Vì vậy, sinh thiết mở cần tuân thủ nguyên tắc chặt chẽ, người sinh thiết phải có hiểu biết về phẫu thuật xương.

❖ Sinh thiết kim lớn

Nhằm tránh các nhược điểm quan trọng của sinh thiết mở, có thể dùng sinh thiết kim lớn để chẩn đoán mô bệnh học ung thư xương. Kim sinh thiết lớn, kiểu tru-cut, đường kính vỏ ngoài 2 mm, dài 15 cm, có thể lấy được bệnh phẩm lớn kích thước 1mm × 2 cm. Bệnh phẩm lớn này đủ cho chẩn đoán, phân loại mô bệnh học ung thư xương. Ưu điểm của sinh thiết kim lớn là phá vỡ mô lành quanh u rất ít, tạo thuận lợi và an toàn cho phẫu thuật. Ngoài ra, sinh thiết kim lớn dễ dàng sinh thiết ung thư xương ở vùng đầu trên xương đùi, xương chậu và những nơi mà sinh thiết mở khó thực hiện. Nhược điểm của sinh thiết kim lớn là bệnh phẩm tương đối nhỏ, khó phân loại mô bệnh học so với sinh thiết mở. Vì vậy, trường hợp bệnh phẩm mủn nát cần chỉ định sinh thiết mở.

❖ Phương pháp tế bào học kim nhỏ chẩn đoán ung thư xương ít được sử dụng.

❖ Không nên dùng sinh thiết tức thì vì khó làm tiêu bản, khó đọc kết quả. Đặc biệt, kết quả sinh thiết tức thì khó bảo đảm y lý cho việc chỉ định phẫu thuật ung thư xương, thường liên quan đến di chứng nặng, thậm chí tàn phế.

3.3. Mô bệnh học

Ung thư xương được phân thành 8 loại:

1. Sarcoma xương (Osteosarcoma)
2. Sarcoma sụn (Chondrosarcoma)
 - 2.1. Sarcoma sụn (Chondrosarcoma)
 - 2.2. Sarcoma sụn trung mô (Mesenchymal chondrosarcoma)
3. U tế bào khổng lồ ác tính (Giant cell tumor, malignant)
4. Sarcoma Ewing (Ewing's sarcoma)
5. Ung thư mạch máu
 - 5.1. Ung thư tế bào nội mạch (Hemangioendothelioma)
 - 5.2. Ung thư tế bào quanh mạch (Hemangiopericytoma)
 - 5.3. Sarcoma mạch máu (Angiosarcoma)
6. Ung thư tế bào liên kết xương
 - 6.1. Sarcoma sợi (Fibrosarcoma)
 - 6.2. Sarcoma mỡ (Liposarcoma)
 - 6.3. U trung mô ác tính (Malignant mesenchymoma)
 - 6.4. Sarcoma không biệt hóa (Undifferentiated sarcoma)
7. U nguyên sừng (Chordoma)
8. U men xương dài (Adamantinoma of long bones)

3.4. Các xét nghiệm khác:

Siêu âm ổ bụng, chụp X quang phổi: xác định di căn xa

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán xác định:

Dựa vào lâm sàng có u, X quang hình ảnh điển hình, quan trọng nhất là mô bệnh học

4.2. Chẩn đoán phân biệt

Ung thư xương cần được chẩn đoán phân biệt với một số bệnh:

- ❖ Viêm xương tủy xương thể bán cấp và mạn tính.
- ❖ Lao xương.

- ❖ U lành của xương như nang xương đơn độc, dị sản xơ của xương, u tế bào ái toan, u tế bào không lồ lành tính, chồi xương sụn, quá phát mào xương chày.
- ❖ U lymphô ác tính biểu hiện ở xương, u tương bào, di căn xương.

4.3. Chẩn đoán giai đoạn

Chẩn đoán giai đoạn bệnh của ung thư xương dựa vào phân loại khối u (T), hạch khu vực (N), di căn xa (M), độ mô học (G = Grading) của Ủy ban phòng chống ung thư Hoa Kỳ (AJCC) năm 1993, cập nhật năm 2010.

Tx: Không đánh giá được u

T0: Không có u nguyên phát

T1: Khối u nhỏ hơn hoặc bằng 8 cm

T2: Khối u lớn hơn 8 cm

T3: Khối u nhảy cóc trong vị trí nguyên phát

Hạch vùng (Nodes-N)

Nx: Hạch vùng không đánh giá được

N0: Hạch vùng không có di căn

N1: Hạch vùng có di căn

Di căn xa (Metastasis-M)

Mx: Không đánh giá được di căn xa

M0: Không có di căn xa

M1: Có di căn xa

M1a: Di căn phổi

M1b: Di căn các vị trí khác

Độ biệt hoá (Grade-G)

Gx: Không đánh giá được

G1: Rất biệt hoá - độ ác tính thấp

G2: Biệt hoá trung bình - độ ác tính thấp

G3: Kém biệt hoá - độ ác tính cao

G4: Không biệt hoá - độ ác tính cao

Hệ thống phân loại các giai đoạn của ung thư xương theo AJCC 2010

Giai đoạn	Độ mô học	U nguyên phát	Hạch vùng	Di căn
IA	G1 hoặc G2	T1	N0	M0
IB	G1 hoặc G2	T2	N0	M0
IIA	G3 hoặc G4	T1	N0	M0
IIB	G3 hoặc G4	T2	N0	M0
III	Bất kỳ G	T3	N0	M0
IVA	Bất kỳ G	Bất kỳ T	N1	M0
IVB	Bất kỳ G	Bất kỳ T	Bất kỳ N0	M1

Sarcoma Ewing và u lympho ác tính ở xương luôn xếp G4 (từ giai đoạn T1 trở lên).

Xếp loại của Enneking với sarcoma tạo xương: tác giả Enneking và cộng sự trường đại học Florida đã đưa ra cách phân loại cho sarcoma xương như sau:

Grading- độ mô học (G) G0: lành tính, G1: ác tính thấp, G2: ác tính cao.

Khối u nguyên phát (Tumor: T) gồm có T1: u tại chỗ, T2: u phá vỡ vỏ và xâm lấn ra phần mềm, khớp. Di căn: M0: không di căn tại vùng và di căn xa. M1: có di căn tại vùng hoặc di căn xa. Độ mô học trong sarcoma xương dựa trên cơ sở phạm vi của tế bào và khu vực loạn sản.

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Phẫu thuật

- Nguyên tắc của phẫu thuật là lấy hết tổn thương ung thư và lấy rộng tổ chức cân cơ bị ung thư xâm lấn.

- Độ rộng của phẫu thuật tùy thuộc vào mô bệnh học và độ mô học của khối u.

- Chỉ định cắt cụt được thực hiện trong những trường hợp không thể bảo tồn.

5.2. Điều trị hóa chất

- Chỉ định hóa chất tiền phẫu ngày càng rộng rãi trong ung thư nguyên phát ở xương.

- Chỉ định hóa chất hỗ trợ cho những bệnh nhân có nguy cơ cao.

5.3. Xạ trị

Hầu hết ung thư xương không đáp ứng với xạ trị, tuy nhiên sarcoma Ewing tương đối nhạy cảm với xạ trị.

- Xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật cho những bệnh nhân có nguy cơ cao, diện cắt tiếp cận.

- Xạ trị triệu chứng: chống đau, chống gãy xương.

- Trường hợp bệnh nhân từ chối phẫu thuật, có thể điều trị xạ trị với liều 60Gy, phân liều 2Gy/ngày, 5 buổi/tuần.

- Thể tích chiếu xạ bao gồm:

○ Trường hợp xạ trị các xương dài: thể tích khối u thô, cộng với 4-5cm theo chiều dài xương, 3cm chiều bên, nếu u không xâm lấn xung quanh, trường chiếu xạ cần tránh các khớp gần u. Ngoài ra, cũng cần tránh xạ trị vòng quanh ngang mức các chi.

○ Xạ trị các xương dẹt: xạ trị vùng u và khoảng rìa an toàn 3cm.

- Thường sử dụng phối hợp tia photon và neutron hơn là chỉ dùng tia photon.

- Sử dụng dược chất phóng xạ ^{153}Sm - EDTMP (Samarium 153-etylen diamin tetramethylen phosphonat) cho các bệnh nhân đau do di căn hoặc do tái phát tại chỗ không phẫu thuật hoặc xạ trị được.

5.4. Điều trị triệu chứng

- Giảm đau

- Liệu pháp vận động

- Xạ trị chống đau

- Phẫu thuật hoặc xạ trị nếu có nguy cơ gãy xương cao

6. Tiến triển bệnh và theo dõi

6.1. Tiến triển và tiên lượng

a) Sarcoma xương và sarcoma sụn

- Tiên lượng thường tốt

- Thời gian sống thêm 5 năm từ 70-80%

- Đa số các bệnh nhân đều không phải cắt cụt chi

b) Sarcoma Ewing

- Tiên lượng xấu

- Thời gian sống kéo dài thêm ở 65% trẻ em, 40% ở người lớn

6.2. Theo dõi

a) Nếu điều trị triệt căn

- Khám định kỳ 3 tháng 1 lần trong vòng 2 năm đầu, sau đó mỗi năm một lần.

- Khám: lâm sàng, chụp Xquang, CT ngực

b) Điều trị triệu chứng

- Cần làm bilan sau mỗi 2-4 chu kỳ hóa chất, sau đó đánh giá lại

- Khám: lâm sàng, chụp x quang, CT hoặc CHT, CT ngực,

- Sau thất bại hóa chất bước một, chuyển phác đồ hóa chất bước 2, điều trị thử, hoặc điều trị triệu chứng.

UNG THƯ TRẺ EM

1. Dịch tễ

Ung thư ở trẻ em thường hiếm gặp, tại Pháp mỗi năm có khoảng 2000 trẻ em mắc bệnh ung thư, tương ứng 01/600 trẻ.

Ung thư trẻ em hay gặp nhất là bệnh của hệ tạo máu (30%), hệ thần kinh trung ương (20%), u lympho ác tính (10%), sarcoma (10%), u nguyên bào thần kinh (10%) và nguyên bào thận (10%).

Phân bố theo giới tính:

- Tỷ lệ nam/nữ là 1.2/1.
- U lympho (nhất là u lympho Burkitt), u nguyên bào tủy, sarcoma mô mềm và u xương hay gặp ở trẻ nam.
- Những khối u tế bào mầm và u biểu mô (melanoma, ung thư tuyến giáp) thì hay gặp trẻ nữ.

Phân bố ung thư theo tuổi:

- < 1 tuổi: những khối u của hệ thần kinh giao cảm (SNS, u nguyên bào thần kinh), bệnh leucemie và khối u của hệ thần kinh trung ương (SNC);
- 1-5 tuổi: leucemie và u của SNC, u của SNS và u thận;
- 5-9 tuổi: leucemie, u của SNC và u lympho;
- 10-14 tuổi: leucemie, u của SNC và u lympho hay gặp hơn u xương.

Bảng phân bố ung thư theo tuổi

Độ tuổi	< 1 tuổi	1-4 tuổi	5-9 tuổi	10-14 tuổi	Thiếu niên
Rất thường gặp	U SNS	Leucemie	Leucemie U SNC	Leucemie U lympho U SNC	U lympho Ung thư biểu mô U trung mô
Thường gặp	Leucemie U SNC	U SNC	U lympho	U xương	U tế bào mầm U SNC Leucemie
Hiếm gặp	U nguyên bào vồng mạc U thận	U lympho U SNS	Sarcoma mô mềm U xương	Sarcoma mô mềm U tế bào mầm U biểu mô	

SNC: hệ thống thần kinh trung ương; SNS: hệ thống thần kinh giao cảm

Ung thư là nguyên nhân đứng thứ 2 gây tử vong ở trẻ em trên một tuổi.

2. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ

Nguyên nhân chính của bệnh ung thư ở trẻ em còn chưa rõ ràng.

Yếu tố virus: EBV (Epstein-Barr virus) có liên quan với u lympho Burkitt.

Yếu tố di truyền:

- Ung thư nguyên bào thận di truyền (3% ung thư ở trẻ em) liên quan đến đột biến của gen loại bỏ khối u RB.

- Hội chứng Li-Fraumeni (dưới 1% ung thư ở trẻ em): liên quan đến đột biến gen P53, protein gây chết tế bào theo chương trình, thường gặp ở một vài sarcoma ở trẻ em.

Vai trò của các yếu tố môi trường chưa rõ ràng. Tiếp xúc một vài tác nhân gây ung thư trong thời kỳ phôi thai: phơi nhiễm với chất distilbène trong khi có thai gây ung thư biểu mô tuyến tế bào biệt hóa ở tế bào âm đạo và cổ tử cung ở trẻ em.

3. Mô bệnh học:

Những thể ung thư biểu mô, ung thư dạng biểu bì hay ung thư biểu mô tuyến rất hiếm gặp, thay vào đó, phổ biến các khối u thể bào thai, nguyên bào thận, nguyên bào thần kinh, nguyên bào tủy, ngoài ra các sarcoma phần mềm, sarcoma xương (sarcome xương và sarcoma Ewing) rất thường gặp.

4. Lâm sàng

Ung thư ở trẻ em thường có tiến triển nhanh với 2 đặc điểm chính:

- Các tế bào u phân chia mạnh mẽ, thời gian tăng gấp đôi thể tích u ngắn.
- Ung thư thường lan tràn và di căn sớm.

Các triệu chứng lâm sàng có giá trị định hướng chẩn đoán, tùy theo vị trí khối u:

- Những khối u não được phát hiện chủ yếu bởi hội chứng tăng áp lực nội sọ, dấu hiệu liệt vận động và/ hoặc cảm giác hoặc những cơn co giật.

- Khối u ở bụng:

- Thay đổi tình trạng toàn thân với sốt, đau, gầy sút hướng đến u nguyên bào thần kinh hoặc u lympho.

- Những triệu chứng thần kinh: rung giật cơ-nhân cầu hướng đến u nguyên bào thần kinh;

- Những triệu chứng tiết niệu: đái máu hướng đến khối u ở thận;

- Những triệu chứng tiêu hóa:

+ Ỉa chảy kéo dài hướng đến u nguyên bào thần kinh (tiết VIP-Vasoactive Intestinal Peptide).

+ Vàng da hướng đến sarcoma đường mật, hay khối u hoặc hạch chèn ép.

- Những triệu chứng nội tiết:

+ Chứng nam hóa hướng đến u vỏ thượng thận.

+ Dây thì sớm hướng đến u tinh hoàn.

+ Tăng huyết áp hướng đến u nguyên bào thận hoặc u tế bào ưa crom.

- Khối ở bụng: cứng, chắc, to nhanh hướng đến u nguyên bào thận.

• Đau xương hướng đến:

- U nguyên bào thần kinh di căn

- Sarcoma xương (sarcoma xương, sarcoma Ewing)

• U phần mềm hướng đến:

- U lympho

- Sarcoma cơ vân

5. Chẩn đoán

Chẩn đoán xác định dựa trên kết quả mô bệnh học, đôi khi dựa trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, đặc biệt với ung thư nguyên bào thận.

Bilan trước điều trị

• Bilan đánh giá giai đoạn bệnh: đánh giá mức độ xâm lấn tại chỗ, tại vùng và di căn xa.

• Bilan đánh giá toàn trạng bệnh nhân.

- Những xét nghiệm về di truyền không chỉ có ý nghĩa tìm ra cơ sở phân tử (đột biến gen) gây ung thư mà còn góp phần quyết định chiến lược điều trị.

6. Điều trị

Những phương thức điều trị chính bao gồm phẫu thuật, xạ trị và hoá trị với một vài điểm khác biệt so với điều trị ung thư ở người lớn.

- Phẫu thuật: mục đích của phẫu thuật giống như trong điều trị bệnh ung thư nói chung, bao gồm phẫu thuật chẩn đoán (sinh thiết), điều trị triệt căn (cắt bỏ khối u nguyên phát), phẫu thuật mang tính chất giảm nhẹ triệu chứng và phẫu thuật chỉnh hình.

- Xạ trị: chỉ định xạ trị với ung thư trẻ em dần hạn chế nhờ những tiến bộ của điều trị hoá chất và nguy cơ xuất hiện những biến chứng muộn sau xạ trị.

- Hoá trị: đóng vai trò quan trọng nhất trong điều trị ung thư ở trẻ em nhờ tính nhạy cảm với hoá chất. Trong thực tiễn lâm sàng, điều trị hoá chất vẫn cần phải phối hợp với các phương pháp khác.

7. Chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư trẻ em

7.1. U nguyên bào thận (u Wilms)

7.1.1. Một số đặc điểm của u Wilms

- Là khối u bụng thường gặp nhất ở trẻ em.
- Là u thận hay gặp nhất ở trẻ em (90%).
- Thường gặp ở độ tuổi 1 đến 5 tuổi với đỉnh cao nhất là lúc 3 tuổi.
- Hiếm khi có yếu tố gia đình (1%).
- Nó tồn tại kết hợp với hội chứng đa dị tật bẩm sinh:
 - Hội chứng WAGR (Wilms, không móng mắt, dị tật sinh dục-tiết niệu, chậm phát triển trí tuệ)
 - Hội chứng Wiedemann-Beckwith (phì đại cơ quan, chứng lười to, giảm calci máu, giảm glucose máu)
 - Hội chứng SOTOS: não khổng lồ
 - Phì đại nửa người

- Thường có sự thay đổi của gen WT1 được tìm thấy bằng kỹ thuật khuếch đại gen (PCR).

7.1.2. Chẩn đoán lâm sàng

- Thường gặp đái máu đại thể (tổn thương đường bài xuất)
- Đau bụng
- Rối loạn tiêu hóa
- Chảy máu trong khối u gây ra hội chứng thiếu máu cấp tính
- Tăng huyết áp
- Khối ở bụng rắn, không đau, to nhanh nhưng dễ vỡ (nguy cơ vỡ khối u khi sờ nắn quá mạnh)
- Di căn phổi không có triệu chứng, được phát hiện ra tình cờ khi chụp X-quang ngực

7.1.3. Cận lâm sàng

- Chụp bụng không chuẩn bị: thường không thấy tổn thương, có thể thấy vôi hóa trong khối u.
- Siêu âm bụng
 - Là xét nghiệm được chỉ định đầu tiên
 - Thấy khối sau phúc mạc, khối bên trong nhu mô thận, không đồng nhất với nhu mô lành, thận đối bên tăng kích thước trừ khi khối u mới xuất hiện.
 - Cần chú ý tìm di căn gan, di căn thận đối bên, di căn hạch và huyết khối tĩnh mạch vùng.
- Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng không và có tiêm thuốc cản quang giúp đánh giá khối u trong nhu mô thận, chú ý các dấu hiệu sau:
 - Phá vỡ bao thận
 - Hạch di căn
 - Huyết khối tĩnh mạch
 - Di căn sang thận đối bên
 - Di căn gan thường hiếm
- Cộng hưởng từ ổ bụng có thể thay thế chụp cắt lớp tuy nhiên gặp khó khăn khi chụp đối với trẻ em dưới 4 tuổi.
- Chụp cắt lớp ngực: tìm khối di căn phổi.

- Xạ hình xương: chỉ định khi bệnh nhân có đau xương.
- Cần tránh sinh thiết khi bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết, tuy nhiên sinh thiết nên được thực hiện khi:

- Tuổi > 6
- Khối u lớn và có vôi hoá trong u
- Dấu hiệu nhiễm trùng với sốt và tăng bạch cầu
- Khối u ở cực trên thận có hình ảnh nghi ngờ u tuyến thượng thận.
- Hạch to
- Khối u có thành phần đặc và không giảm sau điều trị hóa chất.

- Giải phẫu bệnh

- Đại thể:
 - Thường gặp một bên (95%)
 - Đa phần phát triển từ một cực của thận
- Vi thể:
 - Là khối u phôi đa hình với rất nhiều tít mô học kết hợp
 - Mô biệt hóa từ biểu mô
 - Mô biệt hóa từ trung mô
 - Mô tế bào mầm không biệt hóa
 - Dạng kém biệt hóa có tiên lượng xấu hơn
- Độ mô học chia thành nhóm nguy cơ thấp, trung bình và nguy cơ cao.

7.1.4. Phân loại giai đoạn và tiên lượng u nguyên bào thận

Phân loại	Mức độ lan rộng của khối u
Giai đoạn I (sống sau 5 năm: 90%)	Khối u giới hạn ở thận không phá vỡ bao thận
Giai đoạn II N0 N1	Phá vỡ bao thận (phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn) Không có di căn hạch Có di căn hạch
Giai đoạn III	Phẫu thuật cắt bỏ không hoàn toàn hoặc hoàn toàn nhưng phá hủy khối u
Giai đoạn IV (sống sau 5 năm: 50%)	Di căn tạng
Giai đoạn V	Di căn sang thận đối bên

7.1.5. Điều trị

- Hóa trị hỗ trợ trước để có thể phẫu thuật cắt bỏ triệt căn hơn (cắt bỏ thận rộng rãi kèm lớp mỡ quanh thận và hạch vùng).

- Điều trị hóa chất hỗ trợ.

- Xạ trị được chỉ định ở giai đoạn III hoặc có di căn hạch.

7.2.U nguyên bào thần kinh

Tuổi thường gặp là 1 đến 6 tuổi với đỉnh cao nhất là 2 tuổi

Nó thường kèm theo với :

- Bệnh u xơ thần kinh Recklinghausen
- Bệnh đại tràng Hirschsprung (giãn đại tràng bẩm sinh)

7.2.1. Chẩn đoán

- Thay đổi toàn trạng: suy nhược, sốt
- Khối ở bụng ranh giới rõ, phát triển chậm
- Hội chứng cận u:
 - Tiêu chảy do u tiết VIP
 - Hội chứng Cushing
 - Mất điều hòa và rung giật cơ-nhãn cầu (nhược cơ, hội chứng tiểu não, rung giật cơ chi trên)
- Vị trí di căn hay gặp (80% các trường hợp):
 - Di căn gan: là hội chứng Pepper được thấy ở trẻ còn bú và đôi khi thấy nốt dưới da kèm theo
 - Di căn xương: biểu hiện bằng đau xương
 - Hội chứng Hutchinson kèm theo lồi mắt, bầm tím quanh hốc mắt
 - Chèn ép tủy trong trường hợp di căn cột sống
 - Di căn dưới da

7.2.2. Cận lâm sàng

- Chụp bụng không chuẩn bị thấy một khối ở bụng với những nốt vôi hóa nhỏ, mịn trong khối u (50%)
- Siêu âm ổ bụng:

- Thấy một khối sau phúc mạc, không đồng nhất, độc lập với thận, đè đẩy, giới hạn không rõ
- Có thể thấy vôi hóa trong khối u
- Tìm di căn gan

●Chất chỉ điểm sinh học:

- Thường tăng (trong 95% các trường hợp)
- Định lượng nước tiểu 24h sau chế độ ăn không trà, socola và chuối:

- Acid homo-vanylique
- Acid vanyl-mandilique
- Adrenalin và noradrenalin
- Dopamine

●Chẩn đoán hình ảnh:

- Cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ ổ bụng:
 - Thấy khối sau phúc mạc, xuất hiện các nốt vôi hóa
 - Xâm lấn cơ quan lân cận
 - Tìm di căn gan, xương và hạch
- Cắt lớp ngực: tìm di căn phổi
- Chụp xạ hình toàn thân với metaiodobenzylguanidine (MIBG):
 - U nguyên bào thần kinh cố định MIBG trong 90% trường hợp
 - Tìm di căn xương và phổi
- Xét nghiệm chức năng tủy xương bằng huyết tủy đồ và sinh thiết nhiều lần một cách hệ thống để tìm sự khuếch đại của gen sinh ung thư N-MYC.

7.2.3. Phân loại giai đoạn và tiên lượng

- Trẻ em dưới 1 tuổi tiên lượng tốt hơn
- Sự khuếch đại gen sinh ung thư N-MYC và sự khuyết đoạn của chromosome 1p có tiên lượng xấu hơn
- U ở ngực có tiên lượng tốt hơn

- Tiên lượng tốt ở trường hợp u khu trú (tỉ lệ sống thêm là 90%) và tiên lượng trung bình ở giai đoạn IV (30% sống thêm)

Giai đoạn	Sự phát triển của u
Giai đoạn I	U giới hạn ở vị trí nguyên phát
Giai đoạn II	U vượt qua vị trí nguyên phát nhưng không vượt qua đường giữa
Giai đoạn III	U vượt qua đường giữa kèm theo tổn thương ở mạch máu hoặc hạch bệnh lý bên đối diện
Giai đoạn IV	Di căn hạch, xương hoặc di căn nội tạng ở xa
Giai đoạn Ivs	Hội chứng Pepper: thường tự khỏi

7.2.4. Điều trị

- Với khối u có thể phẫu thuật ngay từ đầu, phẫu thuật là đủ cho việc điều trị; với khối u không thể phẫu thuật ngay từ đầu, cần điều trị hóa chất trước phẫu thuật.
- Khi có di căn hoặc trường hợp có khuếch đại gen N-MYC, điều trị bằng hóa chất liều cao kết hợp với ghép tế bào gốc thường được chỉ định. Xạ trị được chỉ định cho những trường hợp có tiên lượng xấu. Tỉ lệ sống thêm dao động từ 50 đến 85% các trường hợp.

7.3. U nguyên bào gan

- Khối u bụng to nhanh
- Thay đổi tình trạng toàn thân thường gặp ở những trẻ dưới 4 tuổi
- Chụp bụng không chuẩn bị thấy nốt vôi hóa nhỏ ở vùng hạ sườn phải
- Siêu âm bụng thấy khối đặc ở các phân thùy gan

- Chụp cắt lớp hoặc tốt hơn là cộng hưởng từ cho thấy số lượng và kích thước của nốt ở gan, đồng thời cũng giúp phát hiện huyết khối tĩnh mạch gan
- α FP tăng trong 95% các trường hợp
- Sinh thiết làm mô bệnh học giúp khẳng định chẩn đoán.
- Điều trị:
 - Phẫu thuật cắt gan là phương pháp căn bản trong điều trị ung thư nguyên bào gan.
 - Hoá trị: ung thư nguyên bào gan nhạy cảm với hoá chất, được chỉ định bổ trợ sau phẫu thuật hoặc điều trị bổ trợ trước phẫu thuật với các khối u ở giai đoạn tiến triển.

7.4. Khối u khác ở bụng

Trước một bệnh nhân có khối u ở bụng, cần phải phân biệt với các trường hợp sau:

- Những khối u ở tiểu khung chủ yếu là u nang buồng trứng
- Hạch bệnh lý thứ phát
- Lách to (bệnh máu, loạn sản phôi)
- U nang của mạc treo ruột
- Khối u sau phúc mạc:
 - Thường là của thận:
 - Ung thư biểu mô tế bào biệt hóa (hiếm)
 - Sarcoma thận
 - U lympho
 - Ung thư thận trung mô: khối u ác tính chủ yếu ở trẻ em dưới 6 tuổi, chỉ chẩn đoán được bằng mô bệnh học
 - Dị tật thận (thận đa nang, hội chứng hẹp đài bể thận)
 - Viêm đài bể thận mãn tính
 - Có thể khối u ngoài thận:
 - U tế bào mầm
 - U vỏ thượng thận

7.5. U lympho ác tính không Hodgkin

- Chiếm 10% ung thư ở trẻ em
- Tuổi trung bình là 8 tuổi
- Tỷ lệ theo giới tính: nam/nữ = 3/1
- Vị trí chủ yếu ở bụng
- U lympho chủ yếu là tủy tế bào B, thường là u lympho Burkitt
- U lympho Burkitt do đột biến chuyển đoạn ở vị trí đặc biệt t(8;14) – các biến thể: t(8;22) và t(2;8)
- Gen sinh ung thư C-MYC chịu sự chi phối bởi gen mã hoá chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch.

Chẩn đoán

- Tiến triển thường nhanh
- Thay đổi tình trạng toàn thân thường kết hợp với đau bụng và rối loạn tiêu hóa
- Bụng to nhanh
- Cổ chướng thường thấy
- Khám lâm sàng:
 - Sờ nắn toàn bộ hệ hạch
 - Sờ nắn tinh hoàn
 - Sờ nắn bụng tìm dấu hiệu gan to, lách to, cổ chướng
 - Nghe phổi tìm dấu hiệu tràn máu, tràn khí màng phổi
 - Kiểm tra hệ thần kinh tìm dấu hiệu liệt vận động và cảm giác
- Xét nghiệm tế bào học
 - Xét nghiệm dịch các màng (màng phổi, dịch cổ chướng), hạch, khối ở bụng
 - Tủy đồ: phát hiện xâm lấn tủy xương
 - Chọc hút dịch não tủy: tìm xâm lấn màng não
- Chẩn đoán hình ảnh: chụp cắt lớp ngực-bụng-khung chậu:
 - Tìm di căn hạch dưới và trên cơ hoành
 - Phát hiện tổn thương ngoài hạch

Điều trị

- Chủ yếu là đa hóa trị liệu
- Tỷ lệ khỏi bệnh đạt gần 90% với u lympho Burkitt

7.6. Sarcoma

- Sarcoma cơ vân là loại thường gặp nhất ở trẻ em
- Vị trí chủ yếu ở bàng quang - tuyến tiền liệt

Chẩn đoán

- Dấu hiệu lâm sàng tùy thuộc vị trí.
- Sarcom cơ vân bàng quang-tuyến tiền liệt chủ yếu biểu hiện bởi các triệu chứng của đường tiết niệu.
- Bilan đánh giá tại chỗ, tại vùng gồm có cộng hưởng từ, siêu âm và chụp X-quang xương.
- Bilan toàn thân gồm chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, cộng hưởng từ sọ não, xạ hình xương và siêu âm gan.

Điều trị

- Sarcoma ở trẻ em nhạy cảm với hóa chất hơn so với ở người lớn, điều trị hóa chất là điều trị triệt căn.
- Với những sarcoma không phải sarcoma cơ vân thì tiên lượng phụ thuộc vào tuổi xuất hiện và tít mô bệnh học.
- Với những khối u nhỏ: phẫu thuật trước tiên rồi điều trị hóa chất bổ trợ.
- Với khối u giai đoạn tiến triển: điều trị hóa chất bổ trợ trước sẽ tạo thuận lợi cho phẫu thuật và/hoặc xạ trị.
- Xạ trị thường được chỉ định hạn chế vì nguy cơ biến chứng và có thể gây ung thư thứ 2.
- Ung thư giai đoạn đã di căn được điều trị bằng hóa chất.

Sơ đồ chẩn đoán khối u bụng ở trẻ em

