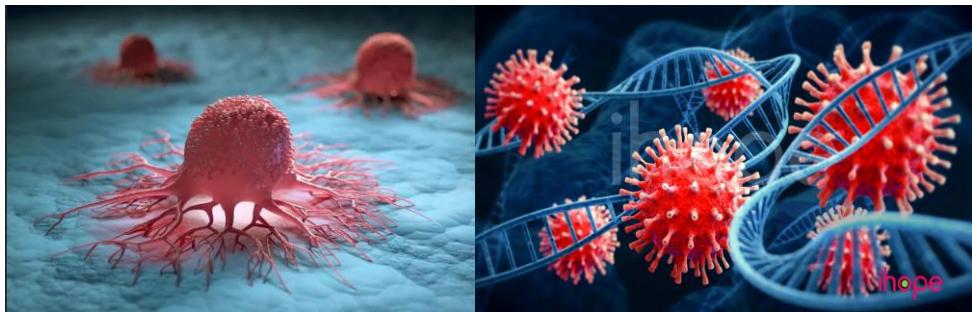


BÀI GIẢNG

UNG THƯ HỌC ĐẠI CƯƠNG



Mục lục	Trang
Bài 1: Khái niệm cơ bản về bệnh ung thư	1
Bài 2: Dịch tễ học mô tả bệnh ung thư	8
Bài 3: Cơ chế sinh bệnh ung thư	13
Bài 4: Quá trình tiến triển tự nhiên của ung thư	18
Bài 5: Nguyên nhân ung thư	22
Bài 6: Dự phòng ung thư	33
Bài 7: Chẩn đoán bệnh ung thư	40
Bài 8: Nguyên tắc điều trị bệnh ung thư	58
Bài 9: Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư	62
Bài 10: Xạ trị bệnh ung thư	72
Bài 11: Các phương pháp điều trị nội khoa bệnh ung thư	83
Bài 12: Điều trị đau do ung thư	95
Bài 13: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư biểu mô tế bào gan	100
Bài 14: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư Dạ dày	125
Bài 15: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư Đại – Trực tràng	156

Bài 1**NHỮNG ĐẶC TÍNH CƠ BẢN BỆNH UNG THƯ****1. ĐẠI CƯƠNG:**

- 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. Tồn 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 tồn 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 đồng nhất về kích thước, 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 đạm 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.

2.3. Tính chất di căn

Di căn là hiện tượng một hay nhiều tế bào ung thư di chuyển từ vị trí khối u 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 tạo nên các khối u thứ phát.

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 chung 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 mô 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, dừng lại tại các mạch máu nhỏ 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, trải qua từng giai đoạn, từ các tổn thương tiền ung thư đến giai đoạn tiềm tàng, giai đoạn có biểu hiện lâm sàng. 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 có giai đoạn tiềm tàng, có khi hàng chục năm không có triệu chứng.

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 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 tuyển 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 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 khỏi 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 trăn trở 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, do đó việc 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 TÙNG 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 - Bat 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 tồn 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 mô bệnh học mới chẩn đoán được là u lympho, hoặc có bệnh nhân xuất quá 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, bắc tủy. 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 khói 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 khói u (xạ 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 ung thư ở giai đoạn

sớm trên lâm sàng nhưng tính chất ác tính 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 tể có thể thực hiện được phác đồ một cách triệt đê, 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 xương, 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; chưa trúng xâm nhập, ung thư nguyên bào nuôi

Bài 2**DỊCH TỄ HỌC MÔ TẢ BỆNH UNG THƯ****1. KHÁI NIỆM**

Dịch tễ học là một khoa học nghiên cứu sự phân bố tần suất mắc hoặc chết đối với các bệnh trong vùng với những yếu tố quy định sự phân bố đó. Ứng dụng rất quan trọng của dịch tễ học trong việc lập kế hoạch và chiến lược phòng chống ung thư bao gồm phòng bệnh ban đầu và phát hiện sớm ung thư.

Dịch tễ học bao gồm hai 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 cẩn 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.

Trong nghiên cứu về dịch tễ học ung thư, thường đề cập tới một số khái niệm quan trọng, được sử dụng rất thường xuyên và chính thống trong các báo cáo về mô tả dịch tễ học.

2. TỶ LỆ MỚI MẮC (INCIDENCE RATE)

Được tính bằng số trường hợp ung thư mới xuất hiện trong quần thể trên 100.000 dân tính trong 1 năm. Tỷ lệ này có thể đề cập của toàn bộ ung thư cho toàn bộ dân cư, hoặc với từng giới tính, hoặc cho từng nhóm tuổi, hoặc cho từng nhóm dân tộc, hoặc với nhóm người trong xã hội. Đây là cách tính tốt nhất của tần suất mắc ung thư. Hiện nay trên thế giới có khoảng 200 trung tâm ghi nhận ung thư quần thể đang hoạt động. Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (International Agency for Research on Cancer) là cơ quan ghi nhận tóm tắt lại về tỷ lệ này trên cơ sở số liệu ghi nhận được từ các trung tâm.

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 các trung tâm này ghi nhận được trên 350.000 ca mới mắc mỗi năm.

Qua ghi nhận ung thư hàng năm cho thấy, tổng số ca ung thư mới mắc trên thế giới như sau: Năm 1980: 6,4 triệu; Năm 1985: 7,6 triệu; Năm 2000: 5,3 triệu ung thư ở nam và 4,7 triệu ung thư ở nữ. Năm 2002 có 10,9 triệu người mới mắc ung thư và tỷ lệ mắc hàng năm là 202/100.000 ở nam, 158/100.000 ở nữ.

Tỷ lệ mới mắc thường được dùng để cung cấp những dữ liệu về sự xuất hiện ung thư trong quần thể dân cư, phân bố theo nhóm tuổi, giới tính và chủng tộc... Người ta có thể tính tỷ lệ mới 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 tỷ lệ ung thư ở các vị trí: phổi, dạ dày, vú, trực tràng, thận tử cung.
- Nhiều hơn thế giới: các ung thư gan, miệng họng, vòm mũi họng, u lympho, bệnh bạch cầu.
- Ít hơn: các ung thư tiền liệt tuyến, bàng quang, cổ tử cung và thực quản.

Tỷ lệ nam nữ = 5/4.

So sánh Hà Nội (miền Bắc) với miền Nam cũng thấy có nhiều điểm khác biệt:

Hà Nội: hay gặp ung thư dạ dày 14%, ít gặp ung thư cổ tử cung 6%.

Thành phố Hồ Chí Minh: hay gặp ung thư cổ tử cung 40%, ít gặp ung thư dạ dày 2%.

Tỷ lệ mắc thô 1 năm với tất cả các ung thư: Nam: 112/100.000 dân/năm; Nữ: 86,4/100.000 dân/năm.

Tính chung cho cả 2 giới 99/100.000 dân/năm.

Nếu đem so sánh tỷ lệ mắc ung thư ở Việt Nam và một số nước xung quanh (Thái Lan, Trung Quốc, Singapore, Malayxia...) thì qua thống kê vẫn còn thấp nhưng nếu suy từ số liệu ghi nhận mắc ung thư của trung tâm tại Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh hàng năm thì ước tính nước ta có khoảng 70.000 ca mới mắc.

3. TỶ LỆ TỬ VONG (MORTALITY RATE)

Được tính bằng số ca tử vong do ung thư trên 100.000 dân mỗi năm. Tỷ 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 của yếu tố dân cư (sự gia tăng của tỷ 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, tỷ lệ tử vong do ung thư (ở tất cả các vị trí) ở nam cao hơn ở nữ. do nam giới có tỷ lệ mắc ung thư khó chữa khỏi cao hơn (phổi, dạ dày, thực quản, tiền liệt tuyến)

trong khi đó những ung thư thường gặp ở nữ lại thường có tiên lượng tốt hơn (vú, cổ tử cung).

Chỉ số đo thời gian rút ngắn của lâm sàng (PYLL/ Potential years of life lost): Dùng để đo ảnh hưởng của bệnh đối với sức khỏe cộng đồng, nó đem lại những hình ảnh chính xác về vấn đề tử vong bởi lẽ tử vong ở người trẻ tuổi có ý nghĩa trầm trọng hơn ở người lớn tuổi. Ở các nước phát triển, bệnh ung thư xếp thứ nhất hoặc thứ hai ảnh hưởng tới vấn đề chỉ số thời gian rút ngắn cuộc sống.

Ví dụ: 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 tỷ lệ cao nhất, khoảng 24% .

4. TỶ LỆ MẮC BỆNH TOÀN BỘ (OVERALL CANCER RATE)

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 (tỷ lệ mắc bệnh toàn bộ tại một thời điểm hoặc vào một thời điểm trong khoảng một thời gian xác định (tỷ lệ mắc bệnh toàn bộ trong một khoảng thời gian.

Tỷ lệ này 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 tỷ lệ nếu căn cứ vào số ca ung thư được thống kê ở bệnh viện. Tỷ lệ mắc bệnh toàn bộ phụ thuộc vào tỷ lệ mắc ung thư và khoảng thời sống trung bình của bệnh.

Ví dụ: năm 2000 ở các nước phát triển là 5.984.000 nam giới có bệnh ung thư và 6.448.000 nữ giới, trong khi đó ở các nước đang phát triển là 4.264.000 nam và 5.710.000 nữ giới có bệnh ung thư.

5. SỰ ĐẠO ĐỘNG CỦA TỶ LỆ MỚI MẮC

Sự khác biệt về tỷ 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 và 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 tỷ lệ mới mắc tăng rõ rệt theo năm tháng.

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

Mỗi quan hệ giữa tuổi và tỷ lệ mới mắc được đoán nhận như là tuổi biểu thị hiệu quả tích 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. Tỷ lệ mới mắc của bệnh bạch cầu lympho 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 tỷ lệ mới mắc ở người da đen và da trắng lại khác nhau.

Tỷ 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: Tỷ lệ mới mắc của ung thư vú sau mạn kinh: tăng liên tục (ở Mỹ); Không tăng (ở Nam Tư); Giảm (ở Nhật Bản).

Khi so sánh tỷ lệ mới mắc của các bệnh ung thư giữa các quốc gia đòi hỏi các tỷ lệ này phải được chuẩn hoá theo một quần thể dân cư thuần nhất. Cấu trúc tuổi của dân số các nước rất khác nhau, do vậy dân số phải được chuẩn hoá theo một quần thể dân cư thuần nhất 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.

Tỷ lệ mới mắc đã được chuẩn hoá có thể minh họa một cách đơn giản mô hình ung thư qua việc so sánh trực tiếp giữa hai dân số trên.

5.2. Giới tính

Tỷ 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. Ví dụ: ung thư túi mật và tuyến giáp ở nữ giới cao hơn nam giới.

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 còn các loại khác lại có sự khác biệt rõ rệt về sự phân bố ở các vùng.

Có sự khác biệt nổi bật về tỷ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi (ASIR/ Age standardised incidence rates) của một số loại ung thư:

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

- Nữ: ung thư vú ở phụ nữ da trắng (Mỹ) có ASR là 82,7; ở Nhật có ASR 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 tỷ 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 Mỹ: Da trắng ASR = 72,6 ; Da đen = 109,0.

- Tôn giáo: các tín ngưỡng tôn giáo gắn với các luật lệ quy 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 định cho việc cắt bao quy đầu).

- Hoàn cảnh xã hội: Gồm nhiều biến cố có quan hệ tương hỗ gồm có nền giáo dục, mức thu nhập, chế độ ăn uống, thói quen sinh hoạt như hút thuốc, ăn trầu .vv... Do vậy rất 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 to lớn trong những năm gần đây, cho chúng ta nhận thức ngày 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.

Bài 3

CƠ CHẾ SINH BỆNH UNG THƯ

Cơ chế sinh bệnh ung thư cho đến nay vẫn còn nhiều điều chưa được biết rõ. Có nhiều cơ chế cùng tham gia sinh bệnh ung thư. Để biết được 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

Các gen đóng vai trò quan trọng trong quá trình phát triển ung thư bao gồm sự phân chia tế bào, biệt hoá, tạo mạch máu, xâm lấn và chết tế bào. Quá trình này liên quan chặt chẽ đến tồn thương hai nhóm gen: gen sinh ung thư (Oncogenes) và gen kháng ung thư (tumor suppressor genes), cả hai loại gen này luôn tồn tại trong mọi tế bào bình thường và 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, đồng thời cả hai gen này liên kết chặt chẽ trong quá trình sinh ung thư giúp cho sự ổn định sinh học của cơ thể.

Gen sinh ung thư: tổng hợp ra protein đóng góp vào sinh ung thư. Gen này được phát hiện cách đây hơn 20 năm. Các gen sinh ung thư có thể thuộc nhóm các yếu tố tăng trưởng bị hoạt hoá bất thường (c-sis); các thụ thể yếu tố tăng trưởng (HER2/neu và FMS); các phân tử dẫn truyền tín hiệu tế bào (c-SRC, Ras và cFMS) hoặc là các yếu tố sao chép của nhân tế bào (c-myc). Bất cứ đột biến hoạt hoá nào trong các gen vừa kể có thể làm gia tăng dẫn truyền tín hiệu làm cho tế bào đi vào chu kỳ không hợp lý và có liên quan đến sự sinh ung thư qua gia tăng biểu hiện cyclin trong tế bào u. Ngoài ra, sự hoạt hoá CdK, CdC25, phosphatase đã cho thấy có sự phối hợp hoạt động của gen sinh ung thư và sự biểu hiện quá mức CdK trong các ung thư vú ở người.

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 nào đó, 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 đến nay người ta đã biết đến các gen ức chế u gồm APC, BRCA1, BRCA2, NF1, NF2, WT1 và VHI, đặc biệt gen RB và p53 có ảnh hưởng đến chu kỳ tế bào. Gen RB ức chế chu kỳ tế bào bằng cách gắn kết với E2F1 và ngăn cản các gen này (gen cần cho tế bào vào pha S). Gen RB bị đột biến trong nhiều loại ung thư, các gen khác có thể có đột biến ở các nơi khác nhau trong chu kỳ tế bào có RB tham gia. Khi mất chức năng dẫn truyền tín hiệu tế bào của RB có thể làm mất sự kiểm soát ngăn cản chu kỳ tế bào. Khi kết hợp với các đột biến khác gây ra mất các tín hiệu gây chết tế bào, do đó làm gia tăng chuyển dạng tế bào ác tính. Gen p53 ngăn cản chu kỳ tế bào bằng cách hoạt hoá sao chép ra CK1, P21 để ngăn cản sự hoạt hoá của CdK để nó không thể phospho hóa RB. Gen này cũng làm cho tế bào dừng lại ở pha G₁ và làm tế bào

chết theo chương trình. Khi đột biến gây bất hoạt gen p53 (khoảng 50% ung thư). Cơ chế gây bất hoạt hoá vai trò p53 như: tăng gắn kết protein vào p53 (mdm2 trong sarcôm) do nhiễm trùng HPV (Human Papiloma Virus) ra tăng protein HIVE6 gắn vào P53 làm phân huỷ gen p53.

Cho tới nay đã tìm ra trên 50 loại Oncogen. Có ba giả thuyết giải thích cho việc hình thành Oncogen.

- Oncogen là những gen để phát triển tế bào, hoạt hoa nhò yếu tố tăng trưởng (growth factor). Do rối loạn cơ chế điều hành, yếu tố tăng trưởng hoạt hoá mạnh kích thích Oncogen sinh ung thư.
- Oncogen là những đoạn DNA bị thương tổn bởi tác nhân gây bệnh như: hoá học, sinh học, vật lý. Cơ thể đã sửa chữa những DNA này nhưng không hoàn hảo, nên cùng tác nhân ung thư, có người bị ung thư có người không bị ung thư.
- Oncogen cũng có thể là do các genome của virus bơm vào cơ thể người vì người ta đã xác định thấy các Oncogen này giống với DNA của virus. Ví dụ: Human Papilloma Virus/HPV (ung thư cổ tử cung, ung thư dương vật), Epstein Barr Virus/EBV (u lympho Burkitt) và Hepatitis B Virus/ HBV (ung thư gan).

Bảng 3.1. Một số loại gen ung thư

Gen	Vị trí	Sai lạc	Loại ung thư
Apc	5q		Hội chứng Gardner, ung thư trực tràng
Mcc	5p	Khuyết đoạn	Đa polip trực tràng
Raa	1p		Ung thư đại tràng, hội chứng Lynch
p53			Ung thư đại tràng
Abl	9q	+(99;22)	Bạch cầu kinh thể tủy
Myl	6q	+(6;14)	Bạch cầu cấp lympho, ung thư buồng trứng
Myc	8q	+(8;14)	U lympho Burkitt, ung thư nguyên bào thần kinh, bạch cầu cấp
Hà 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)

Tế bào chết theo chương trình (Program cell death hay Apoptosis).

Một vài sản phẩm của gen kiểm soát chu kỳ tế bào có ảnh hưởng đến sự chết của tế bào theo chương trình (ví dụ: c-myc, p53, RB). Tế bào chết theo chương trình xảy ra khi có sự xung đột các tín hiệu chu kỳ tế bào hoạt động, cùng một lúc trong tế bào hay các tín hiệu sống còn cho tế bào từ các peptid bên ngoài bị khoá lại.

Điểm quan trọng làm tăng quá trình phát triển khối u là làm giảm tế bào chết theo chương trình khi DNA của virus gây ung thư làm tăng sinh tế bào như biểu hiện c-myc quá mức, mất chức năng RB. Tuy nhiên nếu một số tế bào trong quần thể tế bào tăng sinh

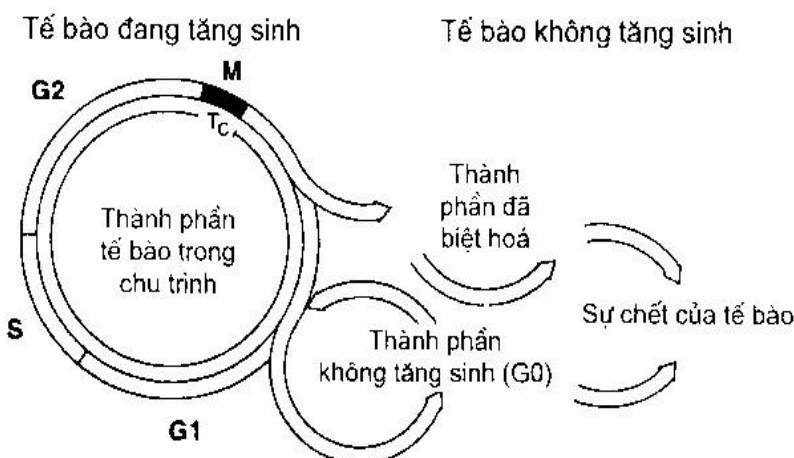
này bị đột biến nó sẽ không đáp ứng với cơ chế gây chết tế bào (do rối loạn chức năng của p53, quá mức BCL2), sau đó người ta thấy có sự gia tăng số lượng tế bào. Các thay đổi di truyền tiếp theo góp phần làm thay đổi kiểu hình làm cho tế bào u xâm lấn mạnh và di căn.

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 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 ba 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 giai đoạn pha Go, không tăng sinh, không theo chu trình, không phân chia. Các tế bào pha Go có mặt trong hầu hết các mô như đa số tế bào trong gan, tuỷ, xương ở pha Go. Những tế bào Go có thể trở lại chu trình nếu có tác nhân thúc đẩy thích ứng.

Hình 3.1. 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 DNA), $G2$. 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 hoá. Tế bào từ thành phần đã biệt hoá 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 có thể có chu trình tế bào 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 lymphom 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

Các yếu tố vi mô trường cũng ảnh hưởng đến sự sống còn của tế bào ung thư. Các biến đổi đường dẫn truyền tín hiệu gây chết tế bào, đột biến các tín hiệu duy trì sự sống thay đổi các yếu tố tăng trưởng hay tác động của cytokine là thuận lợi cho khối u phát triển.

Bảng 3.2. Các yếu tố vi mô trường trong sinh ung thư

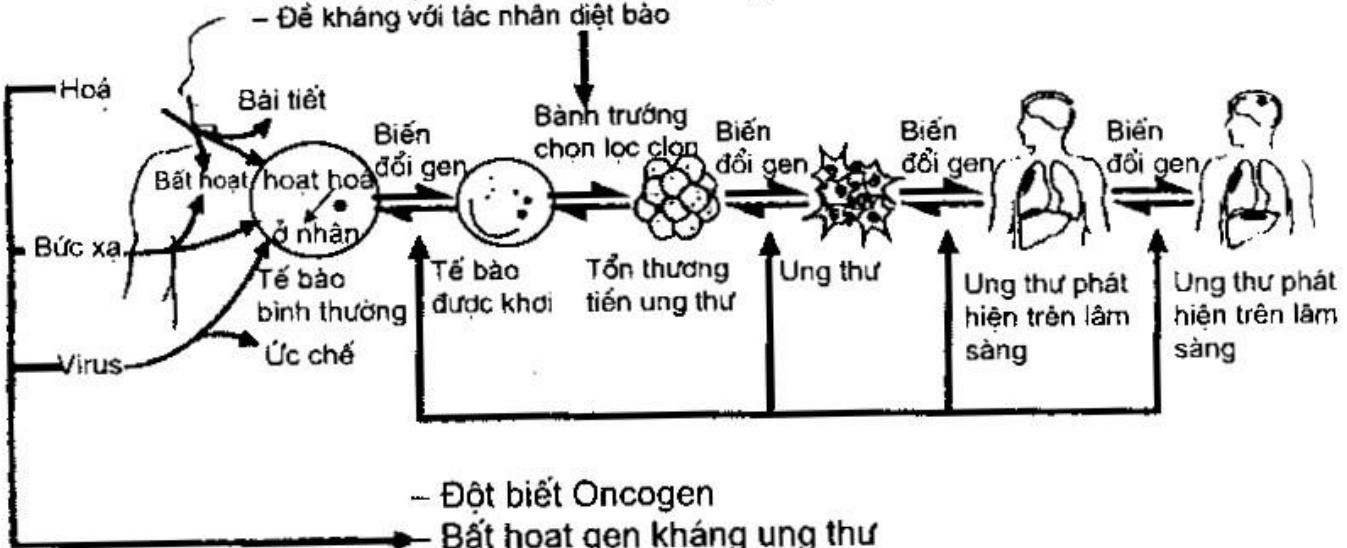
Các yếu tố kìm hãm khối u	Cơ chế chống lại sự chết, thúc đẩy sinh tồn của u
Thiếu oxy ± kìm hãm oxy hóa	Đột biến các phân tử tín hiệu dẫn truyền
pH acid	Đột biến các gen gây chết tế bào theo lập trình
Thiếu chất nuôi dưỡng, glucose	Các oncoprotein của virus
Hoạt hóa gen sinh ung thư	Yếu tố tăng trưởng, các cytokin
Các oncoprotein virus	
Tách khỏi màng đáy tế bào	

Rối loạn quá trình nhân đôi DNA như giảm methyl hoá DNA; Gen hMSH, hMLH là những gen có chức năng kiểm soát sửa chữa DNA, khi bị tổn thương các gen này sẽ làm kém bền vững DNA, 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.

Dịch tễ học mô tả cho thấy tỷ lệ mắc ung thư tăng theo lứa tuổi, có thể do tuổi càng cao thì chức năng của hệ thống miễn dịch suy giảm.

- Khiếm khuyết trong giai đoạn cuối của quá trình biệt hoá
- Khiếm khuyết về kiểm soát tăng trưởng
- Đề kháng với tác nhân diệt bào



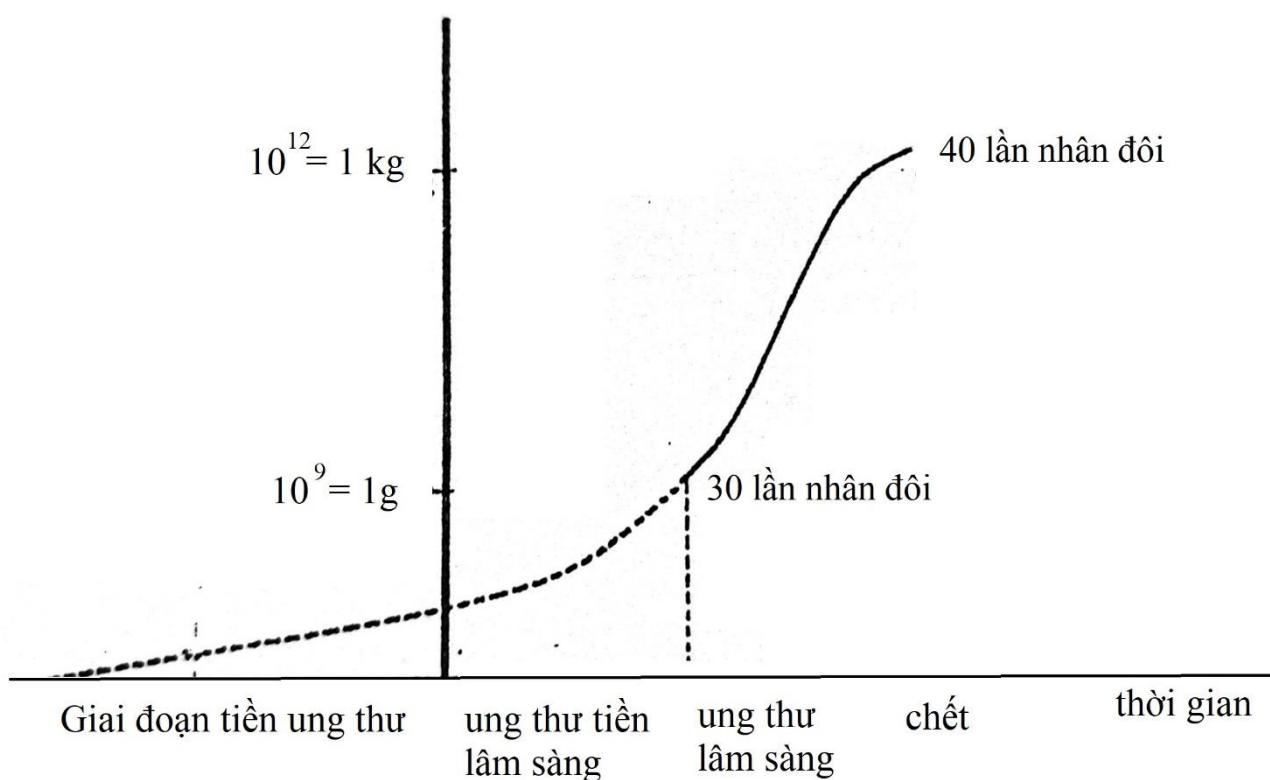
Sơ đồ tóm tắt sinh bệnh học của ung thư

Bài 4**QUÁ TRÌNH TIẾN TRIỂN TỰ NHIÊN CỦA UNG THƯ****I. ĐẠI CƯƠNG**

Ung thư là bệnh mạn tính. Mỗi loại ung thư đều trải qua nhiều biến cố thứ tự thời gian. Từ một tế bào, qua quá trình khởi phát dẫn đến những biến đổi mà không thể hồi phục kết quả là hình thành ung thư. Nếu không có sự sửa chữa hoặc có nhưng không có 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 hai 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 đạt số lượng 10 tế bào tương đương với thể tích 1 cm³ 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.



Hình 4. Quá trình tiến triển tự nhiên của bệnh ung thư

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 TRIỀN

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

Bảng 4.1. 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	Không 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 nhòe tế bào ung thư có các đặc tính sau:

- Tính di động của các tế bào ác tính.
- Khả năng tiêu đạm 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 máu, tế bào di căn kết thúc ở mao mạch và tăng trưởng. Số lượng tế bào di căn tỷ 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 lympho tại vùng. Hạch bạch huyết thường bị di căn đi từ gần đến xa, qua các trạm hạch, có khi nhảy cộc, bỏ qua hạch gần.
- Di căn theo đường kế cận và mạc 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 gây di căn ung thư ở buồng trứng.
- Dao mổ, dụng cụ phẫu thuật có thể gây cấy tế bào ung thư ra nơi khác trong phẫu thuật. Nếu mổ trực tiếp vào khối u.

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

- + Cơ quan mà tế bào ung thư thường di căn: phổi, gan, não, xương.
- + Cơ quan mà tế bào ít di căn: cơ, da, tuyến ức và lá lách.

Bài 5**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 nhiều yếu tố liên quan đến sinh bệnh ung thư, trong đó có ba nhóm tác nhân chính gây ung thư: vật lý, hoá học và sinh học.

I. TÁC NHÂN VẬT LÝ**1.1. Bức xạ ion hoá**

Bức xạ ion hoá 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 hoá 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 ung thư bạch cầu.

Từ thế kỷ XVI, 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 XX.

Nhiều 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.

Ung thư bạch cầu cấp có tỷ lệ khá cao ở những người sống sót sau vụ thả bom nguyên tử của Mỹ ở hai thành phố Nagasaki và Hiroshima năm 1945. Gần đây, người ta đã ghi nhận khoảng 200 thi thể bị ung thư tuyến giáp và Leucemie sau vụ nổ ở nhà máy điện nguyên tử Chernobyl. Tác động của tia phóng xạ gây ung thư ở người phụ thuộc ba yếu tố:

- Tuổi tiếp xúc càng nhỏ càng nguy hiểm (nhất là bào thai). Việc sử dụng siêu âm chẩn đoán các bệnh thai nhi thay cho X quang là tiến bộ rất lớn.
- Mối liên hệ liều đáp ứng.
- Cơ quan bị chiếu xạ: các cơ quan như tuyến giáp, tuỷ 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 và thợ xây dựng, công nhân làm đường có tỷ lệ ung thư tế bào đáy và tế bào vảy ở vùng da hở (đầu, cổ, gáy) 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 hẳn người da màu. Cần phải lưu ý trào lưu tắm nắng thái quá ở người da trắng chịu ảnh hưởng nhiều của tia cực tím. Trẻ em cũng không nên tiếp xúc nhiều với tia cực tím.

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 lá có nguy cơ mắc ung thư phế quản gấp 10 lần người không hút. Nếu nghiện nặng hút trên 20 điếu/1 ngày nguy cơ mắc bệnh cao hơn từ 15 đến 20 lần ở 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 lá, ăn trầu thuốc cũng có nguy cơ cao hơn, kể cả ung thư khoang miệng.

Đối với người đang nghiện mà bỏ hút thuốc cũng giảm được nguy cơ. Tuy nhiên còn lâu nữa mới giảm được số người hút thuốc và ngày nay số trẻ em tập hút thuốc khá cao, nhất là ở tuổi học đường. Phụ nữ hút thuốc, đặc biệt là phụ nữ châu Âu hút nhiều và nghiện như nam giới. Tỷ lệ số người hút thuốc cao phần nào giải thích tỷ lệ ung thư phổi và ung thư tuy tăng cao.

Những người không hút thuốc mà sống trong một khoảng không gian hẹp với người hút thuốc, khói thuốc cũng có nguy cơ gây ung thư. Được gọi là 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 xoá bỏ thuốc lá, giảm sản xuất và buôn bán thuốc lá là vấn đề khó khăn. Nguyên nhân chính là vấn đề lợi nhuận. Thực sự đây là một vấn đề xã hội mà các quốc gia cần quan tâm.

2.2. Dinh dưỡng:

- Dinh dưỡng đóng vai trò 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 thức 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 Bản 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 phổi biến ở các nước nhiệt đới. Loại nấm mốc này thường có 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 có 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 benzopyren. 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 acid 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 óng 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 hoá và virus, nhưng những tác nhân sinh ung thư quan trọng nhất trong nghề nghiệp chính là các hoá 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 hoá 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 hoá còn hoạt tính như ở đường tiết niệu.

Ung thư nghề nghiệp đã được đề cập từ lâu, vào năm 1775, Percival Pott, bác sĩ người Anh đã lưu ý các trường hợp ung thư biểu mô da bìu ở người thợ làm nghề nạo ống khói hoặc khi ở tuổi thiếu niên làm nghề này. Các thợ này thường mặc một loại quần kiểu bảo hộ lao động có các chất bồ hóng dính bết ở quần 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 hoá 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 XIX người ta đã gặp các trường hợp ung thư bàng quang ở những người thợ nhuộm do tiếp xúc với anilin. Anilin có lẩn 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 tuỷ và trong số đó có một số biểu hiện bệnh ung thư bạch cầu tuỷ cấp. Ngoài ra, nó có thể gây bệnh đa u tuỷ xương và u lympho ác tính.

Còn nhiều loại chất hoá học nghề nghiệp khác có nguy cơ ung thư, đặc biệt là các nghề liên quan với công nghiệp hoá dầu, khai thác dầu do tiếp xúc các sản phẩm thô của dầu mỏ hoặc chất nhòn có chứa hydrocacbon thơm.

2.4. Một số thuốc và nội tiết:

Người ta thấy các kiểu hoá trị ung thư khác nhau, rõ ràng đã làm tăng nguy cơ bệnh bạch cầu ở những bệnh nhân còn sống hơn một năm sau khi được chẩn đoán (Bảng 5).

Bảng 5.1. Các hoá chất có hoạt tính sinh ung thư (IARC 1988)

Người	Động vật
Busulphan	BCNU*
Chlorambucil	CCNU
Cyclophosphamid	Cisplatin
Melphalan Methyl CCNU	Dacarbazine
Treosulphan	Mitomycin C
	Nitrogen mustard
	Procarbazine HCL
	Thio - Tepa
	Adriamycin
	Uracil mustard

* Chưa chứng minh gây được ung thư trên người
1.3 bis 2 chlorethylnitrourea
1-(2-chloroethyl) 3-cyclohexyl-1-nitrosourea

Các thuốc thuộc nhóm ankyl như melphalan, chlorambucil và cyclophosphamid 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 có tính sinh ung thư ở người. Mặc dù, nguy cơ bệnh bạch cầu tăng cao sau khi điều trị một số ung thư chọn lọc nhưng người ta vẫn so sánh điều này với thuận lợi điều trị hoá chất các bệnh như bệnh bạch cầu lympho ở trẻ em, bệnh Hodgkin và ung thư tinh hoàn loại tế bào mầm.

Tuy nhiên, quan trọng là sự quan tâm nguy cơ mắc bệnh ác tính thứ hai khi đánh giá trong một thời gian dài các phác đồ hoá trị ung thư và tìm kiếm các cách điều trị xen kẽ làm giảm mối nguy cơ này.

Vẫn đề áp dụng đặc biệt cho các bệnh như là Hodgkin vì loại bệnh này có tiên lượng rất tốt với cách điều trị hiện nay.

Bảng 5.2. RR bị bệnh bạch cầu không thuộc dòng lympho (ALM) sau hoá trị liệu (Kaldor, et al., 1990)

Vị trí/loại ung thư nguyên phát	RR	Dược phẩm dùng
Buồng trứng	100*	Melphalan, cyclophosphamid
Vú	24	Melaphalan
Phổi (tế bào nhỏ)	130	Nhiều loại tiêu biểu là chất alkylan
Lympho	65	Nhiều loại tiêu biểu là chất alkylan
Đa u tủy xương	210	Nhiều loại tiêu biểu là chất alkylan

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

Các ung thư phụ khác được báo cáo ở những bệnh nhân sống sót lâu dài sau hóa trị ung thư như lympho không Hodgkin sau bệnh Hodgkin và ung thư phổi và bàng quang sau điều trị bằng cyclophosphamid bệnh lympho 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 u da, lympho không Hodgkin và các bệnh ác tính hiếm gặp khác; và sự phối hợp 8-methoxy. psoralen 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 metronidasol, 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 (xem sự suy giảm miễn dịch). 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 giảm cơn buồn nôn và ngừa doạ 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 người ta dùng để giảm các triệu chứng mạn kinh, để 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 phôi hợp có lẽ liên quan với nguy cơ thấp bị ung thư nội mạc tử cung và buồng trứng nhưng có thể gây tăng nhẹ nguy cơ bị các u gan lành và ác tính. Việc sử dụng thuốc uống ngừa thai có gây ung thư vú hay không vẫn còn dạng 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 phôi hợp trong đời sống sinh dục của họ.

3. CÁC TÁC NHÂN SINH HỌC

3.1. Virus sinh ung thư

Có bốn loại virus liên quan đến cơ chế sinh bệnh ung thư:

- Virus Epstein - Barr: Loại ung thư này đầu tiên thấy có mặt là bệnh ung thư hám 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 các khối 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 bệnh nhân ung thư vòm 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 cộng đồng tỷ 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 thoảng qua. Tiếp theo là một thời kỳ dài viêm gan mạn tiến triển không có triệu chứng. Tổn thương này qua một thời gian dài sẽ dẫn đến hai biến chứng quan trọng đó là xơ gan toàn bộ và ung thư tế bào gan. Điều này phần nào giải thích sự xuất hiện nhiều ổ nhô 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 giữ vai trò rất quan trọng. Nó mở ra một hướng phòng bệnh tốt bằng cách tiêm chủng chống viêm gan B. Phát hiện những người mang virus bằng xét nghiệm HBsAg (+) và những người này nên dùng vaccine.

- Virus gây u nhú 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, các nghiên cứu đang tiếp tục.

- Virus HTLV1 là loại virus (rétrovirus) liên quan đến gây bệnh bạch cầu tủy 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 hiệu quả 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 mạn 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

Nguyên nhân của khoảng 33% ung thư trên người ngày nay đã được biết và các yếu tố môi trường được cho là giữ vai trò quan trọng ở phần lớn bệnh ung thư. Như vậy yếu tố di truyền không phải không quan trọng bởi lẽ có nhiều thông tin về các yếu tố môi trường. Có lẽ phần lớn sự phát triển của ung thư ở cả hai yếu tố môi trường và yếu tố di truyền đều quan trọng. Ví dụ: một vài nghiên cứu về men hydrocarbon hydroxylase, một enzym cần cho sự chuyển hóa hydrocarbon từ khói thuốc, gợi ý rằng sự hiện hữu của loại men này trong phổi con người, về mặt di truyền có thể bị kiểm soát bởi một gen đơn với cặp allele cao (H) và thấp (L). So với những người mang LL những người HH có nguy cơ bị ung thư phổi gấp 36 lần nhiều hơn. Như vậy, ngay cả trong ung thư phổi (ung thư sinh ra từ môi trường quan trọng nhất cho thời điểm hiện tại), có thể yếu tố di truyền có ý nghĩa. Những thông tin mới đây liên hệ đến chứng xeroderma pigmentosum (một bệnh di truyền cổ điển) chỉ rằng bảo vệ chống lại các bức xạ của mặt trời có thể phòng được sự phát triển của ung thư da ở những đối tượng mắc bệnh này.

Một số tình huống về mặt di truyền: 80 - 90% người sẽ bị ung thư do họ mang gen gây hại. U Wills, u nguyên bào vũng mạc hai mắt và những bệnh nhân mang chứng đa polyp có tính chất gia đình là thí dụ về các loại ung thư truyền theo tính trội theo mô hình của Mendel. Các loại ung thư này có thể chỉ là biểu hiện của khuyết tật về di truyền (ví dụ u nguyên bào vũng mạc mắt hai bên) nay có thể là một phần của các rối loạn mang tính hệ thống của nhiều loại tảo sản hay nhiều khuyết tật phát triển (ví dụ hội chứng carcinom tế bào đáy dạng nêvi).

Thêm vào đó, có một hội chứng tiền ung thư mang tính di truyền (hỗn loạn sự phát triển truyền theo thể hệ) thường có dưới 10% biểu hiện ác tính. Có bốn hội chứng hay gặp:

- Hội chứng u mô thừa (bệnh đa u xơ thần kinh, xơ cũ, bệnh Hippel - Lindau. đa u lồi 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 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 nêvi là hội chứng trội được khám phá mới đây tiền đề của mêlanôm 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 lympho thê vông (hội chứng Wiscott - Aldrich, tính trội liên kết với tia X, giảm mạch máu điều hòa, tính lặn của thê nhiễm sắc, các dị dạng bẩm sinh ít gặp với sự suy giảm miễn dịch trầm trọng phổi hợp).

Các hội chứng dị dạng thuộc ung thư có thể nhập lại thành các loại khác. Với một số khuyết tật bẩm sinh người bệnh có nguy cơ mắc bệnh cao hơn nhiều mức độ trung bình, có khi nhiều hơn 1000 lần.

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, 134, del, dính với u nguyên bào vông mạc mắt hoặc 11q, del, liên hệ với n Wilm.

Ở thời điểm hiện tại con người có thể tìm đặc điểm đặc trưng của oncogen hay các chuỗi DNA đặc hiệu tiêu biểu cho các chất đánh dấu tính "nhạy" của ung thư.

Các hệ thống mang tính tương đối của các chất đánh dấu di truyền dựa trên sự phát hiện trực tiếp của tính đa dạng của chuỗi DNA với các men ức chế (RFLP). Người ta có thể lập ra 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 polyp mang tính gia đình ở nhiễm sắc thể số 5, trong bệnh Von Reclininghausen 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.

Ví dụ: ở u nguyên bào vông 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 kiềm 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 lymphom hệ vỡng.

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 úc chế miễn dịch người ta thấy nguy cơ bệnh lympho không Hodgkin tăng 32 lần, ung thư gan và đường mật trong gan tăng 30 lần, ung thư phổi tăng hai lần, ung thư bàng quang hơn năm lần, ung thư cổ tử cung gần năm lần, các melanom ác và ung thư tuyến giáp tăng lên bốn lần.

Sự đe nén miễn dịch cũng còn làm tăng nguy cơ nhiễm virus, cả hai loại virus gây ung thư và những loại bị nghi ngờ.

Sự gia tăng các tế bào lympho B ác tính, biến chứng của sự suy giảm miễn dịch nó là hậu quả của sự nhân lên hỗn độn của các tế bào B nhiễm EBV gia tăng rối loạn tạo lympho đa clonal và được xếp vào lympho không Burkitt loại lan tỏa.

Chủ yếu bệnh xảy ra sau suy giảm miễn dịch thứ phát, trong ghép cơ quan thì 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 úc chế miễn dịch.

Người có HIV dương tính có nguy cơ cao bị sarcôm Kaposi và lymphom 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 đồng 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 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 lympho Burkitt trong quá trình nhiễm HIV gợi ý 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.

Bài 6**DỰ PHÒNG UNG THƯ****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 cản găng loại trừ hoặc giảm tối đa sự tiếp xúc với các chất gây ung thư để hạn chế 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 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 tích cực 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 tốt nhất đó là kéo dài số năm sống thêm của bệnh nhân.

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

Muốn dự phòng ung thư tốt nhất phải có chiến thuật dự phòng và phải dựa vào hai 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

Hút thuốc lá: gây 30% ung thư các loại; 90% ung thư phổi; 75% ung thư khoang miệng, thanh quản, thực quản; 5% ung thư bàng quang. Do đó, cần cấm bách tuyênn truyền:

- Khuyên những người đang hút thuốc ngừng hút.
- 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, và phụ nữ mang thai.

Dinh dưỡng:

- Yếu tố dinh dưỡng được xếp là nguyên nhân quan trọng thứ hai gây bệnh ung thư.
- Cần tăng cường ăn nhiều hoa quả, rau và các loại vitamin. Các chất vitamin nhất là β-caroten, trong các rau quả có màu đỏ (cà rốt, cà chua...) có tính chất chống ung thư.
- Tránh ăn nhiều mỡ, gia vị và ăn các loại thức ăn bị mốc (trong đó sản sinh chất aflatoxin gây ung thư).
- Cân bằng dinh dưỡng trong khẩu phần ăn.

Rượu:

- Gây ung thư gan, khoang miệng, thực quản và phổi 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.

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). Việc đảm bảo an toàn phóng xạ hạt nhân, cẩn thận che chắn đầy đủ khi làm việc có tiếp xúc với tia X quang, phóng xạ, giúp phòng chống được một số bệnh ung thư do tia xạ gây ra.

Các virus:

Có virus được biết là nguyên nhân gây ung thư ở người: virus viêm gan B, virus Epstein Barr, virus u gan (HPV) và virus gây bệnh bạch cầu dòng lympho T ở người (HTLV). Vì vậy loại trừ virus viêm gan bằng cách tiêm chủng vaccine, ung thư cổ tử cung bằng cách tiêm phòng một số typ HPV đặc biệt là typ 17, 18, 31 và 45.

Tác dụng phụ do dùng thuốc:

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

Yếu tố di truyền:

Tiền sử gia đình cũng được xem là yếu tố nguy cơ hay gấp của một số loại ung thư như: ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư vòm 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.

Các 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 quanh, chống ô nhiễm không khí, nước sinh hoạt, nước thải.

3. DỰ PHÒNG BUỚC 2

Sàng lọc là cách đánh giá mỗi cá thể hay cộng đồng, khoẻ mạnh về mặt lâm sàng, nhằm phát hiện ung thư tiềm 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 ánh 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 đi 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 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 không mong muốn.

- Độ nhạy, độ đặc hiệu, dự báo dương tính càng cao càng tốt.

Phải có đánh giá sàng lọc về lợi ích tài chính. Một test lý tưởng có thể áp dụng vào sàng lọc thì phải bảo đảm độ nhạy và độ đặc hiệu > 80%.

3.3. Ưu nhược điểm của sàng lọc ung thư:

- Ưu điểm:

- + Phát hiện ung thư sớm.
- + Giảm tử vong do ung thư: kéo dài thời gian sống. Tăng tỉ lệ bệnh nhân được điều trị bảo tồn. Yên tâm loại trừ ung thư.

- Nhược điểm:

- + Phiền toái của các loại sàng lọc.
- + Dương tính giả dẫn đến can thiệp không cần thiết, gây lo lắng.
- + Âm tính giả dẫn đến bỏ sót ung thư.
- + Tốn kém về kinh tế.

4. Ví dụ về sàng lọc một số bệnh ung thư:

4.1. 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. 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(Mammography):

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 một lần.

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

4.2. Sàng lọc ung thư cổ tử cung

Ung thư cổ tử cung có thể được sàng lọc, phát hiện sớm bằng Pap test (tế bào học âm đạo cổ tử cung) mỗi năm một đến hai lần ở phụ nữ trên 30 tuổi đã có gia đình. Phụ nữ nên được làm PAP test lần đầu tiên tại thời điểm 3 năm sau lần đầu quan hệ tình dục.

Sàng lọc ung thư cổ tử cung đã làm giảm 30% các trường hợp ung thư xâm lấn. Ở nhiều nước phát triển, chương trình sàng lọc có tổ chức cùng với chiến dịch tiêm phòng vắc xin phòng HPV đã, đang làm giảm mạnh tỷ lệ mắc mới ung thư cổ tử cung,

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 phỏng đại các tổn thương ở cổ tử cung.
- + Khoét chớp cổ tử cung: vừa chẩn đoán vừa điều trị các ung thư tiền xâm lấn.

4.3. 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 tiêm 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.

4.4. Sàng lọc các ung thư khác

- **Ung thư gan nguyên phát**

Sàng lọc bằng cách định lượng ga foetoprotein trong huyết thanh những đối tượng đã bị viêm gan virut 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 virut Epstein - Bar 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:**

3 phương pháp có khả năng phát hiện bệnh khi chưa có triệu chứng cơ năng thăm khám trực tràng bằng tay, siêu âm qua đường trực tràng, định lượng PSA huyết thanh, trong đó PSA được công nhận là 1 test sàng lọc cho UTTTL.

- **Ung thư tuyến giáp:**

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

- **Ung thư phế quản phổi:**

Những người hút thuốc lá, thuốc láo trên 30 bao năm (số bao thuốc hút trong 1 ngày x số năm hút thuốc) nên được khám sàng lọc ung thư phổi định kỳ hàng năm. Cắt lớp vi tính ngực đang có xu hướng được lựa chọn làm phương pháp để sàng lọc.

- Ung thư dạ dày.

Nội soi thực quản dạ dày trên những bệnh nhân có nguy cơ cao: trên 50 tuổi, tiền sử viêm dạ dày mãn tính, béo phì, hút thuốc lá.

- *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.

Bài 7**CHẨN ĐOÁN BỆNH UNG THƯ****1. ĐẠI CƯƠNG**

- 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 mỉ 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 tùy 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.

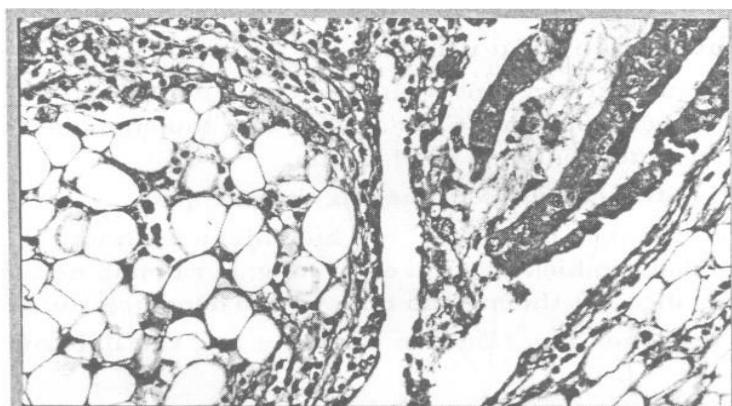
- Ho kéo dài là triệu chứng sớm của ung thư phế quản.
- Xuất huyết, tiết dịch bất thường báo hiệu nhiều bệnh ung thư như chảy máu bất thường âm đạo báo hiệu ung thư cổ tử cung; ỉa ra máu, nhầy báo ung thư đại trực tràng; chảy dịch bất thường đầu num vú báo động ung thư vú.
- Thay đổi thói quen đại, tiểu tiện báo động ung thư đại trực tràng, ung thư tiết niệu sinh dục.
- Rối loạn tiêu hoá kéo dài có thể là triệu chứng sớm của ung thư đường tiêu hoá.
- Đau đầu, ù tai một 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.

- Nỗi u, cục cứng, phát triển nhanh báo động ung thư vú, ung thư phổi 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.
- Nỗi 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 gầy sút 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 bít tắc*: Do khối u thuộc các tạng rỗng phát triển gây bít tắc: ung thư đại tràng gây tắc ruột; Khối u hang vị dạ dày gây hẹp môn vị ; ung thư tiền liệt tuyến gây bí đái...
- *Triệu chứng xâm lấn và 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, u rẽ huyết cao...
- *Triệu chứng di căn*: Theo đường bạch mạch di căn hạch. Theo đường máu gây di căn các tạng gan, phổi. Di căn màng phổi gây tràn dịch màng phổi, Di căn phúc mạc gây cổ trướng. Di căn xương gây xương bệnh lý...

Ung thư trực tràng xâm lấn tổ chức mỡ



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. Sốt kéo dài không rõ nguyên nhân là triệu chứng cận ung thư (hội chứng B) gặp trong bệnh Hodgkin, u lympho ác tính... Ung thư phế quản nhất là loại tế bào nhỏ hay tiết ra các chất nội tiết như STH gây ra phì đại đầu chi, tiết ra hormon dạng estrogen gây ra vú to ở nam giới, hoặc tiết ra HAD gây ra hội chứng Schwartz - Bartter: phù, nhiễm độc da.

Một số 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, calci 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 hoá.

Một số hội chứng cận ung thư

	Hormon được tiết sai lạc	Bệnh ung thư	Ghi chú
Hội chứng Cushing	ACTH và hoặc CRF (Corticotropin-releasing-factor)	Ung thư tụy, ung thư tuyến ức, ung thư phế quản tế bào nhỏ, ung thư giáp trạng, ung thư tuyến mang tai.	Đây là hội chứng hay gặp nhất
Hội chứng Schwartz— Bartter	HAD (Hormone antidiuretique)	Ung thư phế quản tế bào nhỏ, ung thư tụy, ung thư tá tràng, ung thư tuyến ức, u lympho ác tính	Lâm sàng tăng ngâm nước chung với nhiễm độc do nước Sinh học: hạ natri huyết do pha loãng
Hội chứng cường calci huyết		Ung thư phế quản dạng biểu bì, ung thư thận, ung thư tiêu hoá, ung thư phụ khoa.	
Hội chứng cường giáp trạng	TSH (Hormone thyreotrope)	Ung thư rau, ung thư tiêu hoá, ung thư phụ khoa, ung thư phế quản	Dấu hiệu lâm sàng thường kín đáo
Các biểu hiện thần kinh và cơ: bệnh lý thần kinh ngoại biên, bệnh collagen			
Biểu hiện xương khớp (Phi đại xương khớp...)			
Biểu hiện bệnh lý da (Bệnh vẩy cá...)			
Tăng hồng cầu	Erythropoietin	Ung thư thận, ung thư gan, ung thư tuyến thượng thận...	
Bệnh to cực (ngón tay dùi trống)	STH (Hormon de croissance)	Ung thư phế quản	

Để giúp chẩn đoán bệnh, người thầy thuốc cần phải tiến hành ghi chép bệnh sử và thăm khám lâm sàng một cách toàn diện, chi tiết và đầy đủ nhất.

Bệnh sử

Việc ghi nhận bệnh sử đòi hỏi bệnh nhân được thoải mái và bác sĩ phải chú tâm. Sự chờ đợi lâu và môi trường xung quanh không dễ chịu khiến việc ghi nhận bệnh sử đầy đủ khó thực hiện được.

Nên hạn chế tối thiểu sự gián đoạn trong khi hỏi để ghi nhận bệnh sử. Bác sĩ nên giải thích điều gì sắp xảy ra "Tôi sẽ hỏi ông, bà một số câu hỏi, sau đó khám bệnh rồi tôi sẽ giải thích điều gì cần làm và trả lời mọi câu hỏi của ông, bà".

Bệnh nhân thường có người nhà hoặc bạn bè đi kèm, nhưng ở một chừng mực nào đó, tốt hơn thì bác sĩ cần nói chuyện một mình với bệnh nhân, để khai thác một vấn đề đặc biệt hoặc để tìm hiểu điều bệnh nhân nói và biết rõ những điều bệnh nhân biết. (Bảng 8) một số vấn đề quan trọng của bệnh sử.

Hiểu biết về bệnh căn có thể không ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân nhưng nó có thể tác động đối với gia đình nói riêng và xã hội nói chung. Thí dụ: u mêsôtheliom phần lớn xảy ra do tiếp xúc với chất asbestos. Ngay cả vợ của người công nhân tiếp xúc với chất asbestos cũng có nguy cơ tăng cao đối với bệnh này.

Nhiều quốc gia có chương trình bồi thường tiền cho các bệnh nhân mắc bệnh nghề nghiệp, mặc dù tiền bạc không thay thế cho bệnh nhân được, những khoản bồi thường như vậy có thể làm nhẹ gánh nặng cho gia đình bệnh nhân và khuyến khích nhiều hơn việc quan tâm đến sự an toàn của công nhân.

Các loại u xảy ra ở những cơ quan thay đổi tùy theo lứa tuổi. Thí dụ: một khối u tinh hoàn ở trẻ em có thể là một sarcôm cơ vân, trong khi ở người thanh niên nó thường là (têratôm) và khi ở tuổi lớn hơn nó có thể là lymphô của tinh hoàn.

Bảng 7.2. Những phần quan trọng của bệnh sử

Nhóm các câu hỏi	Tính xác đáng
Các than phiền hiện có	Bệnh nhân đang lo lắng điều gì
Khám các hệ thống cơ quan	Các triệu chứng do di căn
Tiền sử gia đình	Liên hệ về di truyền của bệnh. Sự tiếp xúc của gia đình với "các bác sĩ
Tiền sử xã hội	Ý nghĩa về bệnh căn
Tiền sử bản thân	Đánh giá mức độ nâng đỡ của cộng đồng
Tiền sử dùng thuốc	Tuổi bệnh nhân, tổng trạng. Các bệnh khác, quan trọng để đánh giá khả năng bị ung thư, nhưng không đề cập cách này với bệnh nhân,

Bệnh sử về những triệu chứng chức năng chính sẽ rõ ràng hơn khi bệnh nhân tường thuật theo cách nói riêng của họ về sự phát triển của các triệu chứng và thời gian kéo dài của chúng theo thứ tự nặng dần. Phải hỏi kỹ chi tiết các triệu chứng khi bệnh nhân trình bày hoặc lý giải các triệu chứng hoặc chẩn đoán của họ. Bệnh nhân kể bệnh sử, bác sĩ cần chú ý vào các triệu chứng quan trọng và hỏi kỹ thêm. Nên hỏi thêm về các mối liên quan trực tiếp khác. Thí dụ, ở một bệnh nhân bị ho ra máu cần hỏi thói quen hút thuốc, ở một phụ nữ có khối u ở vú cần tìm hiểu chi tiết về tiền sử gia đình có bệnh ung thư.

Cần thiết phải khảo sát các hệ thống của cơ quan, vì các mấu chốt quan trọng để chẩn đoán có thể thường bị bỏ qua hoặc hiểu sai. Triệu chứng đau do các di căn xương thường được nghĩ sai là do "viêm khớp" sụt cân thì bị gán cho là vì kiêng ăn.

Tiền sử gia đình về ung thư, cung cấp kiến thức sâu về nguy cơ của bệnh nhân đối với một số bệnh lý ác tính. Nếu một gia đình có tiền sử về ung thư ở họ hàng gần - cha mẹ, anh chị em, con cái nên điều tra về các nguyên nhân có thể có, cách điều trị và kết quả điều trị. Cách điều tra này chứng tỏ bác sĩ có quan tâm và ân cần nhưng việc quan trọng hơn là giải tỏa mỗi lo lắng của bệnh nhân.

Một phụ nữ có mẹ bị ung thư vú sẽ lo cho các chị em và con gái của bà ấy hơn là cho chính bản thân bà. Tuổi của con gái và mức độ tự lập của chúng khiến cho cha mẹ có ý tưởng mạnh mẽ về nghĩa vụ sống để nâng đỡ các con, chí ít là đến tuổi trưởng thành. Điều này sẽ tác động đến quyết định chấp nhận điều trị, cách duy nhất để có thể sống còn.

Tiền sử xã hội theo nghĩa rộng nhất có thể khám phá các nguyên nhân trực tiếp quan trọng. Trong lĩnh vực này tốt nhất là hỏi một mình bệnh nhân. Hút thuốc, nhai trầu, hoạt động tình dục đều có liên quan trực tiếp với bệnh ung thư

Tiền sử của bệnh nhân có thể quan trọng. Bệnh viêm ruột mạn tính (viêm loét đại tràng) có thể đưa đến bệnh ung thư đại tràng. Bệnh nhân có thể có triệu chứng do di căn từ một ung thư nguyên phát đã điều trị từ lâu và nghĩ rằng đã "khỏi hẳn".

Một vài bệnh ung thư có thể do di căn sau khi đã được chẩn đoán lần đầu 20 năm đến 30 năm trước. Một số bệnh nhân có thể cũng không biết rằng họ đã được điều trị bệnh ác tính. Thí dụ bệnh nhân có thể nói "Tôi đã được cắt một nốt ruồi cách đây hai năm" hoặc "Tôi đã được cắt tử cung và hai buồng trứng do một lý do nào đó". Trong những trường hợp như vậy, tường trình giải phẫu bệnh hoặc cả các tiêu bản của các cuộc mổ trước đó nên được xem xét lại.

Ghi nhận thuốc đã dùng cũng là một cách khác để biết các bệnh mạn tính.

Các chi tiết này có thể giải thích một số đặc hiệu hoặc triệu chứng. Phải luôn biết các phản ứng dị ứng và ghi trong các bệnh án.

Khám lâm sàng

Việc đánh giá thể trạng của bệnh nhân được bắt đầu ngay khi bác sĩ gặp bệnh nhân. Tổng trạng, tình trạng sụt cân, có hoặc không có triệu chứng đau thường biểu hiện rõ ràng. Bác sĩ cũng quan sát được phản ánh của các thành viên trong gia đình đối với vấn đề của bệnh nhân: họ sẽ cộng tác tích cực và giúp đỡ hoặc đứng yên với vẻ bàng hoàng hoặc biện giải. Đánh giá tổng trạng bệnh nhân và lời nói của từng người hoặc của nhóm cũng cho nhiều dữ kiện như việc ghi nhận bệnh sử.

Môi trường xung quanh và các chi tiết của việc tiến hành khám là vấn đề quan trọng trong việc khám bệnh. Một phòng khám riêng tạo kín đáo cho bệnh nhân cởi quần áo, giúp bác sĩ có thời gian suy nghĩ. Nó cũng tạo cơ hội tự nhiên để cách ly với các thành viên của gia đình và bạn bè nếu điều này là cần thiết.

Cần có ánh sáng tốt và bộc lộ đủ vùng cần khám trên cơ thể. Động tác khám nên nhẹ nhàng không gây đau trừ khi bác sĩ cố ý thử gây cơn đau thì nên báo cho bệnh nhân trước. Một số động tác khám đòi hỏi phải vô cảm. Đôi khi cần có một người đi kèm để trấn an và phù hợp với những chuẩn mực về văn hoá.

Đa số cuộc khám bệnh nhân ung thư liên quan với việc xác định và ghi nhận tư liệu về tổn thương hoặc u nguyên phát, tình trạng hạch vùng và có hay không có sự di căn. Việc đo đạc là quan trọng nên cần có một cây thước hoặc một compa để đo tổn thương ung thư. Nên ghi nhận việc dính của các khối u với cấu trúc xung quanh và với những tổn thương thấy được, việc chụp hình có thể giúp ích cho các bác sĩ. Lần khám bệnh đầu tiên phải toàn diện và cần được ghi lại một cách chi tiết. Đây là điểm khởi đầu để xác định giai đoạn bệnh, từ đó đánh giá diễn tiến hoặc tác động của điều trị.

Ngoài ra, có thể xác định thêm các thông tin khác. Nhiều cách điều trị ung thư có tác dụng phụ nên có thể được thay đổi tùy theo yêu cầu dựa vào tình trạng bệnh nhân trước khi điều trị. Chiếu xạ vào nhau cầu có thể làm tăng đục thủy tinh thể, nhưng nhiều bệnh nhân lớn tuổi có đục thủy tinh thể này mà không có triệu chứng. Nếu biết được tình trạng đục thủy tinh thể mới có, nên thông báo cho bệnh nhân biết rằng họ bị đục thủy tinh thể và xạ trị có thể làm đục thủy tinh thể thêm. Các thuốc hóa trị như anthracyclin và vinca alkaloid có thể gây biến chứng về tim mạch và thần kinh, do vậy phải ghi nhận tình trạng tim mạch và thần kinh trước khi điều trị.

Sau khi hoàn tất việc khám bệnh cho bệnh nhân, người bệnh mặc lại quần áo và trấn tĩnh tinh thần. Khi đó bác sĩ giải thích cho họ về bệnh tình hiện tại và cho người bệnh lời khuyên cần thiết để họ chuẩn bị tư tưởng và phối hợp tốt với việc điều trị của thầy thuốc.

3. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN CẠN LÂM SÀNG

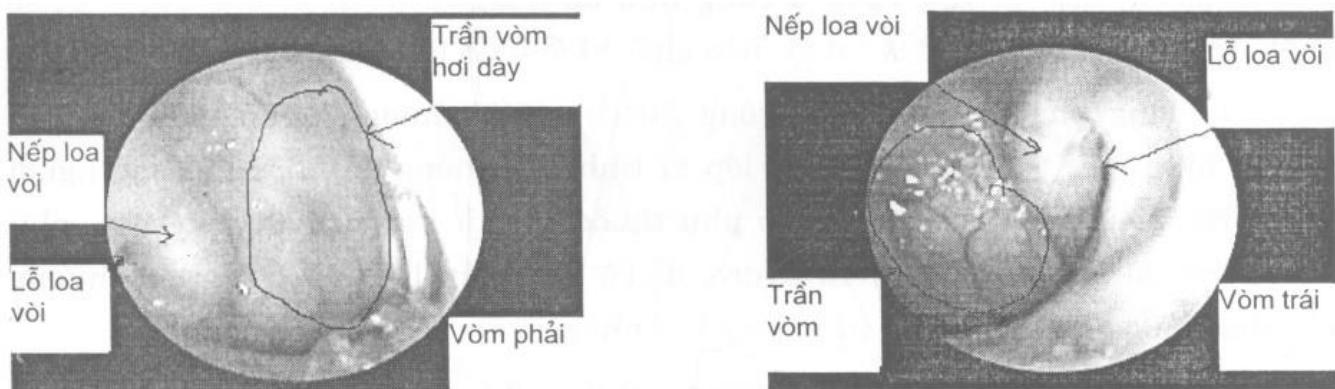
3.1. Chẩn đoán nội soi

Nội soi là phương pháp thăm khám các hốc tự nhiên và một số nội tạng 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, kỹ 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: 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 XXI.

Hình 7.2. Hình ảnh nội soi vòm mũi họng



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.
- Kỹ thuật chụp vú cho phép hiện được khối u ung thư ở giai đoạn rất sớm với dấu hiệu với hoa rát nhỏ (Microcalcification). Kỹ thuật này đã được sử dụng để khám phát hiện 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 đối 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 chỉ định trong một số ung thư như ung thư thận. Chụp bạch mạch để chẩn đoán hạch ác tính hoặc hạch di căn sâu.

- CT scan và MRI

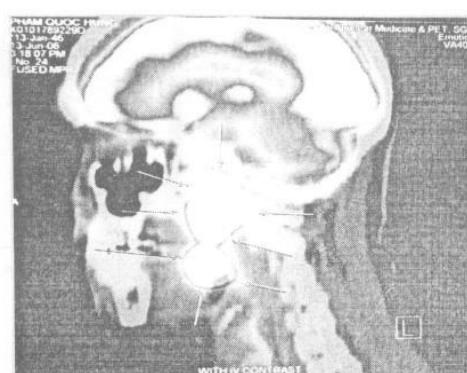
+ Chụp cắt lớp vi tính (CT scan) là phương pháp hiện đại với kỹ thuật điện quang gắn với máy vi tính, cho phép nghiên cứu toàn bộ cơ thể và có thể phát hiện được những khối u rất nhỏ ở sâu như u não, u trung thất, u sau phúc mạc như u vùng khung chậu... Khi chụp cắt lớp vi tính, người bệnh thoái mái, ít chịu độc hại tuy nhiên giá thành còn cao.

Hiện nay, với những máy thế hệ mới như máy chụp 64 dãy đã cho ta những hình ảnh có độ phân giải cao và rất rõ nét. Đặc biệt nó đã tái tạo lại hình ảnh những mạch máu đi vào vùng u cũng như đo nồng độ chuyển hóa của một số chất, do vậy có thể chẩn đoán được bản chất khối u đó là lành hay ác tính.

+ Phương pháp chụp cộng hưởng (MRI) 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 tố 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 còn cho phép nghiên cứu các khối u về phương diện sinh học và hoá học. Hiện nay chụp cộng hưởng từ đã bắt đầu sử dụng trong nhiều trung tâm y tế lớn ở nước ta và đã mang lại hiệu quả tốt, nhất là trong chẩn đoán các khối u phần mềm. Tuy nhiên, giá thành để chụp còn tương đối cao vì máy rất đắt.

+ Chụp cộng hưởng từ quang phổ (MRS-Magnetic Resonance Spectroscopy) Bằng việc kết hợp sử dụng P... với chụp cộng hưởng từ theo nguyên tắc hoá 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.



Hình ảnh chụp cộng hưởng từ quang phổ bệnh nhân ung thư vòm mũi họng

Để chụp CT và MRI bệnh nhân nằm trên một bàn di chuyển vào trong "scanner". MRI scanner là một ống nghe, CT scanner là các vòng dày. Một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có cảm giác sợ bị nhốt kín nên không thực hiện MRI scanner được và có một tỷ lệ ít hơn không thể thực hiện CT scanner được.

Trong CT, một ống phát tia X di chuyển quanh bệnh nhân, đập tia X vào một dãy máy dò. Mỗi scan chỉ di chuyển quanh bệnh nhân vài giây, nhưng do hạn chế kỹ thuật chỉ chụp cắt lớp theo chiều dọc của bệnh nhân.

Chất đối quang uống vào để làm cản quang ở đường ruột, giúp phát hiện các khối u bụng và vùng chậu. Chất đối quang iod tiêm tĩnh mạch thường được dùng làm cản quang mạch máu và cơ quan.

Công hưởng từ không bị lê thuộc vào các cơ quan di động và có thể chụp hình theo mọi lớp. Trong phần lớn các phim MRI việc thu nhận thông tin xảy ra lâu hơn. Điều này làm cho hình ảnh bị mờ do bệnh nhân cử động và thở nhiều. Hiện nay chưa có chất đối quang nên việc thăm dò ổ bụng bị cản trở. Dùng chất đối quang tĩnh mạch có muối gadolinium cho hệ thần kinh trung ương rất có giá trị.

Cả hai kỹ thuật CT và MRI đều đắt tiền khi mua, lắp đặt, bảo quản và vận hành. Máy MRI đắt gấp 2 lần máy CT. Tuy nhiên, nó chỉ đắt tương đối so với thuận lợi của CT và MRI như tránh thực hiện nhiều xét nghiệm X quang thường, tránh các phẫu thuật hoặc làm phẫu thuật nhẹ hơn. Máy CT hiện ít có cải tiến về kỹ thuật nhưng máy MRI vẫn đang còn phát triển nhanh chóng.

Cũng như máy CT, MRI được dùng đầu tiên để khảo sát não. Cả hai kỹ thuật này được áp dụng cho não, MRI chính xác hơn CT trong việc phát hiện các u não nhất là ở thân não và tiểu não. Ngoài ra, khả năng chụp nhiều lớp của MRI làm các hình ảnh dễ hiểu hơn đối với những người không chuyên về X.quang, điều này được xác nhận trong xét nghiệm về hình ảnh của não. Khả năng trên của MRI cũng hữu ích trong việc vẽ trường chiếu xạ.

Trong khảo sát về tuỷ sống, MRI gần như thay thế hẳn phương pháp chụp X.quang tuy sống và được chọn để khảo sát các u tuỷ sống nghi ngờ. Nó cũng rất nhạy trong việc phát hiện các bệnh di căn cột sống. CT cho thấy đốt xương sống bị phá hủy với độ nhạy cao hơn phương pháp chụp X.quang thường, nhưng không thực tế nếu dùng CT cho cả cột sống có thể dùng MRI. Một trong những ứng dụng chính của MRI đối với cơ quan ngoài hệ thống thần kinh trung ương là khảo sát bệnh lý cơ xương. Trong khi CT khá nhạy trong việc phát hiện u phần mềm thì MRI có độ chính xác hơn. CT cũng nhạy để phát hiện tổn thương, nhưng MRI có thêm ưu điểm là phát hiện tổn thương tuỷ sống ở cách xa khỏi u. Ở đây, một lần nữa khả năng chụp nhiều lớp cũng rất quan trọng.

Tác động của MRI trên thân mình ít hiệu quả, trong khi CT vẫn là phương pháp tốt nhất trong việc thăm dò nhiều vùng cơ thể. MRI đánh giá tốt bệnh hạch trung thất, nhưng nó

không nhạy như CT trong phát hiện di căn phổi. MRI có độ chính xác bằng hoặc hơn CT trong việc phát hiện di căn gan nhưng không tốt như CT trong việc phát hiện bệnh lý liên quan đến nhiều cơ quan như tụy. MRI có thấy các hạch nhỏ, trong khi đó là một ưu điểm của CT. Do không có chất đối quang uống nên MRI khó tác dụng ở nhiều vùng còn CT là một kỹ thuật được ưa thích trong việc xác định giai đoạn ung thư trong bụng. Ở vùng chậu MRI được chứng tỏ có độ nhạy hơn CT trong việc định giai đoạn ung thư bằng quang và ung thư cổ tử cung; tuy nhiên ở nhiều trung tâm, sự chính xác sau này không gây thay đổi trong điều trị. MRI có vẻ ít chính xác so với phương pháp siêu âm qua trực tràng trong việc đánh giá ung thư tuyến tiền liệt sớm. Mặc dù cả MRI và Xquang lê thuộc vào phản ứng tương tác xảy ra ở mức độ nguyên tử, MRI nhạy ở mức độ khác biệt rộng hơn trong môi trường hoá học. Các nghiên cứu hy vọng rằng điều này sẽ làm MRI phân biệt bệnh lý lành tính và ác tính trong tương lai. Tuy nhiên, điều chắc chắn là dùng CT hoặc MRI bác sĩ thu được một sự kết hợp của mọi vấn đề và thông tin giải phẫu học với độ chính xác cao hơn kỹ thuật X.quang quy ước trong việc đánh giá ung thư.

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...

Siêu âm cho biết được tính chất của u: u đặc hoặc 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 I3 giúp chẩn đoán ung thư giáp trạng. Người ta có thể chẩn đoán và phát hiện di căn xương bằng kỹ thuật chụp nháy xương.

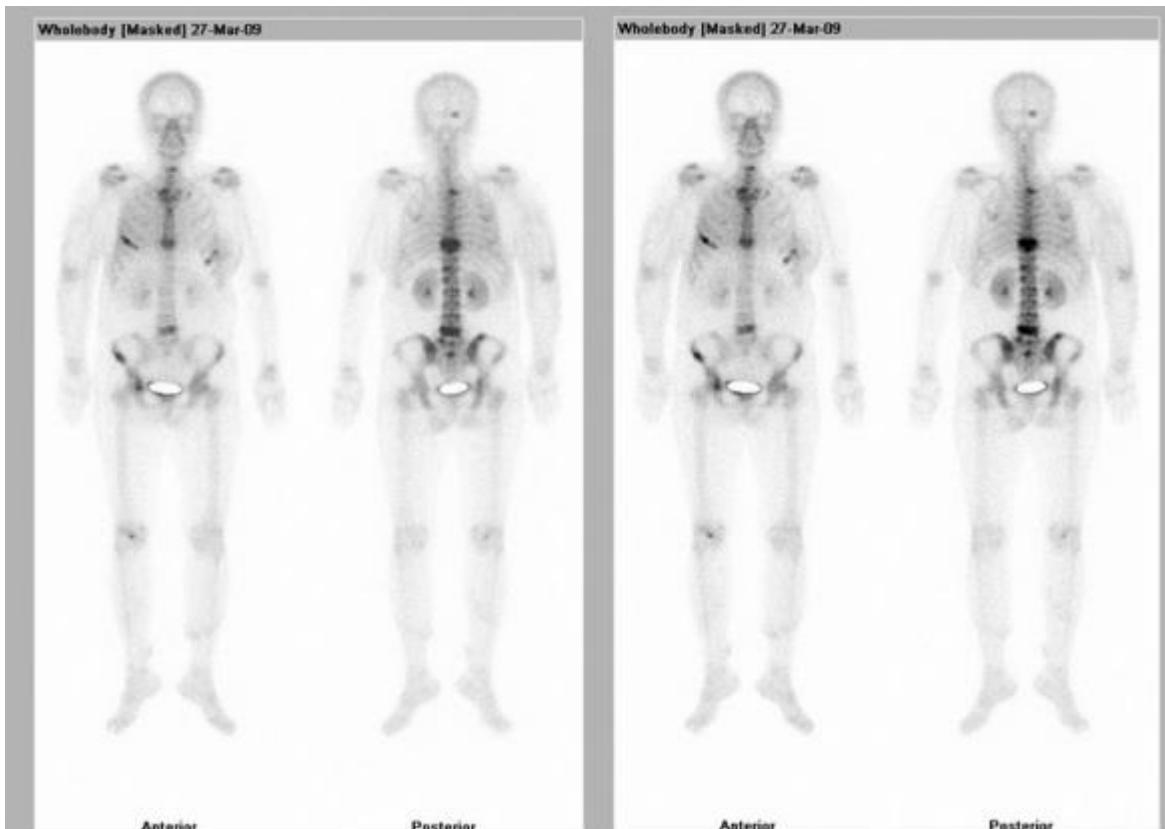
Ghi hình động bằng Gama Camera cho ta biết được quá trình tập trung của các đồng vị phóng xạ phát tia Gama về các tổ chức ung thư. Hữu ích trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp trạng, ung thư phổi mềm, ung thư vú.

3.5. Một số phương pháp chẩn đoán hình ảnh mới

Kỹ thuật sử dụng những kháng thể đơn dòng có gắn đồng vị phóng xạ như một đầu dò để chụp 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.

- Chụp SPECT: (Xạ hình xương) Cắt lớp vi tính bằng bức xạ đơn photon (Single Photon Emission Computed Tomography). Sau khi tiêm được chất phóng xạ phát tia gama (^{13}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{32}P ...) vào cơ thể một thời gian nhất định, một đầu dò phóng xạ xé 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. Những 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.

Hình ảnh di căn xương trong chụp SPECT



- Chụp PET scan (Positron Emission Tomography): Chụp cắt lớp vi tính bằng bức xạ positron (Positron Emission Tomography, PET).

Đây là phương pháp ghi hình rất mới sử dụng các hoạt chất phóng xạ có đời sống cực ngắn gắn kết với các chất tham gia vào chuyển hóa của tế bào. ^{15}C , 170 , đặc biệt hay dùng là ^{18}FDG (Fluorine 18 gắn với phân tử Deoxyglucose tạo thành ^{18}FDG) tiêm vào cơ thể ngay sau khi nó vừa được sản xuất từ một lò phản ứng hạt nhân.

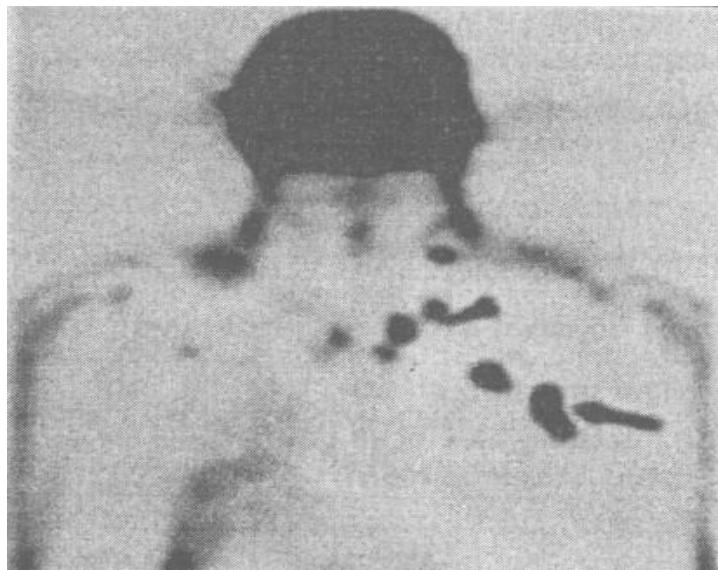
Các chất này sẽ nhanh chóng được tham gia vào quá trình chuyển hóa của tế bào, nhưng do tế bào ung thư hấp thụ nhiều hơn $^{18}\text{F-6-Fluorodeoxy Glucose (FDG)}$ và giữ lại chuyển thành $^{18}\text{FDG-6-F04}$ giữ lại trong tế bào, làm cho ghi hình dễ dàng.

Các đầu dò được quay quanh cơ thể bệnh nhân theo một chu trình xác định từ đầu đến chân, ghi nhận tất cả các thông tin về mật độ phóng xạ trên mọi điểm khác nhau của cơ thể. Máy tính sẽ thu nhận và dựng hình thành các lát cắt theo các bình diện khác nhau tùy

thuộc nhu cầu chẩn đoán. Các tổ chức ung thư thường có quá trình chuyển hoá rất mạnh, nên sẽ là các điểm phát xạ mạnh, nổi trội hẳn trên nền phóng phóng xạ bình thường của các mô lành xung quanh.

Phương pháp này vô cùng hữu ích trong việc đánh giá giai đoạn bệnh và đặc biệt là phát hiện các ổ tái phát, di căn rất nhỏ ngay cả khi các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác chưa thể phát hiện được. Theo Prager (2000) độ nhạy và độ đặc hiệu của chụp PET scan đạt 85%.

Hình ảnh chụp PET di căn hạch cổ, hạch thượng đòn và phổi



3.6. 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 hai loại chính.

- *Tế bào chỉ điểm:* 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.
- *Dịch thể chỉ điểm:* 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 để chẩn đoán đàu u tuy 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 (chorio- carcinoma).

1964 ABELEN tìm ra aFP chẩn đoán ung thư gan.

1965 GOLD Preedman 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 đặc hiệu ung thư biểu bì như ung thư 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 sau điều trị.

Bảng 7.3. Một số chất chỉ điểm khối u và những bệnh ung thư

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 thai		HCG, β HCG
Đại trực tràng		CEA
Gan	Tế bào	α FP
	Di căn gan	Gamma GT, phosphat kiềm 5'nucleotidase
Myelome		Immunoglobulines monoclonaless
Neuroblastome		VMA, HVA, DA urinaires
Thực quản	Ung thư biểu bì Ung thư biểu mô tuyến	CEA
Xương		phosphatse kiềm (Phosphatases alkaines)
Buồng trứng	Ung thư biểu mô tuyến	CA 12-5
Tụy	Ngoại tiết	Ca 19-9
	Nội tiết	Insulin, glucagone, gastrine, VIP, somatostaline
Tuyến tiền liệt	Ung thư biểu mô tuyến	Phosphatase acid, PSA
Vú	Ung thư biểu mô tuyến	CEA 15-2; CEA
Thượng thận	Vô (corticasurenalome)	Cortisol máu và nước tiểu 17 OH, 17 CS
	Tủy (pheochromocytome)	MN, NA
Tinh hoàn	Seminomateuses	
	Non Seminomateuses	α FP, β HCG, LDH
Giáp trạng	Thể nang (vesiculaire)	Thyroglobulin
	Thể tủy (carconome medullaire)	CEA, thyrocalcitonine
Tử cung	Cổ	CEA
	Thân	CA 19-9

3.7. 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 để chẩn đoán một số ung thư hạch ác tính.

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.

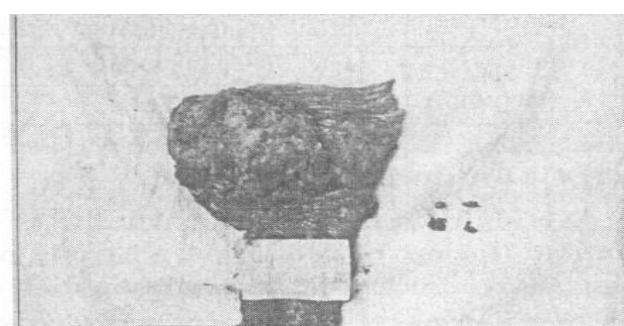
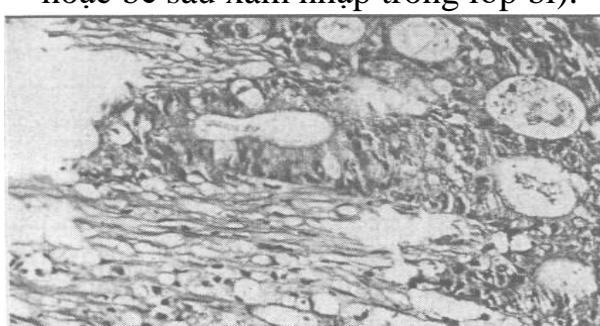
2.8. Chẩn đoán giải phẫu bệnh

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 lympho 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.

Trước khi sinh thiết mẫu mô, bác sĩ nên liên lạc với nhà giải phẫu bệnh. Điều quan trọng là nhà giải phẫu bệnh nhận được mẫu sinh thiết vừa đủ lớn có định trong môi trường thích hợp, dán đúng tên, ngày, nơi lấy mẫu mô, và định hướng, ở thời gian thích hợp, với chỉ dẫn về đặc điểm đại thể, bệnh sử, và các vấn đề đặc biệt cần chỉ dẫn về đặc điểm đại thể, bệnh sử, và các vấn đề đặc biệt cần trả lời.

Nhà giải phẫu bệnh có nhiều kỹ thuật trong tay và theo một trình tự các bước hợp lý, có thể làm một báo cáo ghi nhận:

- Chẩn đoán.
- Kích thước u (tiên lượng thường liên quan đến kích thước u).
- Sự xâm lấn của u tại chỗ (tiên lượng thường liên quan đến sự xâm nhập vào một mạch máu hoặc mạch lympho; tiên lượng của melanom liên quan với bề dày của u hoặc bề sâu xâm nhập trong lớp bì).



Hình ảnh vi thể và đại thể ung thư trực tràng xâm lấn lớp cơ trực tràng

- Độ mô học của u (mức độ ác tính dựa trên số lượng phân bào ở mỗi vị trường lớn, độ biệt hoá, sự hoại tử, thay đổi trong tế bào hoặc số lượng tế bào, kích thước và hình dạng tế bào).
- Các đặc điểm kết hợp (thâm nhập, lympho bào, sự tạo mô sợi)
- Độ cắt rộng (cắt cách bờ u 2cm hoặc dường như cắt không đủ rộng).
- Nguyên nhân của một số triệu chứng (đau do xâm nhiễm quanh dây thần kinh).

Đánh giá về giải phẫu bệnh bắt đầu bằng việc quan sát đại thể mẫu mô được gửi đến. Thực hiện dán nhãn, định hướng và trong vài loại ung thư, có thể chẩn đoán được ngay.

Kính hiển vi quang học vẫn là dụng cụ hữu ích nhất trong giải phẫu bệnh, công việc chủ yếu và có thể mất nhiều thời gian là chuẩn bị kỹ lưỡng mẫu sinh thiết. Nhà giải phẫu bệnh dùng kiến thức về mô học và tế bào học để chẩn đoán u.

Các đặc điểm biến đổi của ung thư gồm có sự xâm nhập mạch máu, xâm nhập màng đáy và có nhiều phân bào trên một vị trường lớn - có thể chẩn đoán rõ ràng. Nhưng có thể khó chẩn đoán chắc chắn trong các trường hợp như: ung thư xuất phát từ mô chủ và trong giai đoạn sớm, giai đoạn tiền ung thư, bệnh lý ác tính "còn lành tính".

Kính hiển vi điện tử dùng một chùm tia điện tử hội tụ đi qua một mẫu rất mỏng ($<1\text{ }\mu\text{m}$) để tạo một hình ảnh trên màn hình.

Sự phóng đại đến 200.000 lần giúp ta nhận ra các cấu trúc để chẩn đoán một số loại tế bào - thí dụ các hạt đặc trưng của u nội tiết thần kinh, cầu nối liên tế bào của carcinom mà không có lympho và các sợi trong sarcôm cơ vân.

Hoá mô miễn dịch giúp nhận ra các khác biệt về hoá học giữa các loại u, thường là các kháng nguyên bề mặt có các kháng thể đơn dòng gắn vào. Sau khi ủ và rửa, sự tồn tại của kháng thể thứ hai gắn với biotin và tạo ra một cầu nối của phức hợp avidin biotin horseradish peroxidase, có thể thấy dưới kính hiển vi quang học.

Ví dụ: kháng nguyên bạch cầu thông thường có thể giúp phân biệt lympho và carcinom, desmin giúp nhận ra sarcom và kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt (PSA) có thể giúp nhận ra ung thư tuyến tiền liệt di căn.

Kính hiển vi điện tử và hoá mô miễn dịch rất có ích trong việc nhận ra nguồn gốc của u mà kính hiển vi quang học không thể nhận định được.

Phương pháp đo lưu lượng tế bào bằng cách cho dòng các tế bào đi qua một chùm tia lade. Các tế bào được đánh dấu bằng fluorochrome thích hợp và sự phân tán của chùm lade được phân tích. Thuốc nhuộm fluorochrome có thể đánh dấu DNA, RNA hoặc kháng nguyên bề mặt. Công dụng lớn là đo được lượng DNA của các tế bào và sự phân bố các tế bào trong chu kỳ tế bào.

Kỹ thuật DNA được áp dụng ngày càng nhiều trong ung thư học, phát hiện tính đơn dòng của sự tăng sinh lympho, sự sắp xếp lại gen trong lympho và sự khéch đại gen trong bệnh lý như u nguyên bào thần kinh. Vai trò cuối cùng của các kỹ thuật mới này còn chưa được thiết lập nhưng chúng cũng đánh giá cao trong chẩn đoán và nghiên cứu tiên lượng.

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 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 thích hợp 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: Gồm ba yếu tố:

– *T: U nguyên phát*

- + T0: chưa có dấu hiệu u nguyên phát.
- + Tis: ung thư nội mạch (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: chưa thể đánh giá được u nguyên phát.

– *N: hạch tại vùng*

- + N0: chưa có dấu hiệu xâm lấn hạch tại vùng.
- + N1 – 3: mức độ tăng dần sự xâm lấn hạch tại vùng.
- + NX: chưa thể đánh giá được hạch tại vùng.

– *M: Di căn xa*

- + M0: chưa di căn xa.
- + M1: di căn xa.
- + Mx: chưa 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 thuỷ ống, bệnh Paget).

T1: đường kính lớn nhất <2 cm.

- T1mic: vi xâm nhập nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 cm.
- T1a: 0,1 cm < U ≤ 0,5 cm.
- T1b: 0,5 cm < U ≤ 1cm.
- T1c: 1 cm < U ≤ 2 cm.

- T2: đường kính lớn nhất > 2cm, 55 cm.

- T3: đường kính lớn nhất >5cm.

- T4: khối u bất kỳ kích thước nhưng có xâm lấn thành ngực hoặc đa gòm:

- T4a: u xâm lấn thành ngực.
- T4b: u xâm lấn da bao gồm sần da cam hoặc loét da vú hoặc nhiều nốt vê 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 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: tồn thương 1 vùng hạch duy nhất hoặc 1 cơ quan hay 1 vị trí ngoài hạch duy nhất (IE).

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

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

Giai đoạn 4: tồn thương lan tràn 1 hay nhiều vị trí ngoài hạch có hoặc không có tồn 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, chia 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.

Bài 8**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:

I. 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 sĩ khám ban đầu.

Song cũng có thể được bổ sung thêm các bác sĩ 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 hoặc các khoa ung thư mới có thể thành lập được những tiểu ban 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 thầy thuốc chuyên ngành ung thư là những giải pháp tốt nhất, có lợi nhất cho người bệnh.

II. 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 khoẻ 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 khoẻ 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.

III. LẬP KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ

Tiếp theo việc chẩn đoán và xác định mục đích điều trị, việc lập kế Á 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.

IV. 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 1 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 trung 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 khoẻ, giảm thiểu các biến chứng do các phương pháp điều trị gây ra bằng cách luyện tập giữ gìn vệ sinh, dinh dưỡng.

V. 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 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.

Bài 9

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 hoạch định 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 : thư một cơ quan thì cũng có nghĩa là tổn thương của một trong 1 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 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 bù 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 mỷ 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 tuỳ thuộc vào từng loại bệnh ung thư, và tuỳ 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 đẻ 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 thiết. Cùng với việc phòng tránh các yếu tố gây ung là nhẫn thuật cắt bỏ những thương tổn tiền ung thư sẽ góp phần tích cực a hạ thấp tỷ lệ mău bệnh. Những phẫu thuật dự phòng có thể áp dụng như:

- Căn bỏ chít hẹp bao quy đầu trước 10 tuổi.
- Khoét chót 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.
- Phàn thuật cắt tuyến vú cự phòng ở những phụ nữ mang đột biến gen RCA 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 c các mô bệnh học. Vì thế phẫu thuật là phương tiện duy nhất để lấy mău bệnh phẩm. Vì thế 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 c giữ chức ung thư.
- Kích thước bệnh phẩm phải đủ, phù hợp với yêu cầu xét nghiệm, xác 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, lấy 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 lỗ vú, hạch, u phần mềm, gan, phổi. Ngày nay, được sự hướng dẫn của Cam sinh thiết kim đã lấy được bệnh phẩm ở khối u nhỏ kích thước chỉ vài centimet.
- Sinh thiết khoét chớp 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 ở 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 hòi 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 thực

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 hóa 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 bổ 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 nhò 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 da loại tế bào đáy. Đốt điện hoặc laser ứng dụng để cầm máu, giảm bớt khối u chống bít 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 trọng 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 tuỳ 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 bắn 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 ung thư cơ tái phát tại chỗ cao và với những khối u không lựa chọn điều trị bổ trợ đáng tin cậy nào.

Ví dụ:

- + Ung thư vú: điều trị bổ trợ được thực hiện trong phẫu thuật bảo tồn vú, bắn 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 (uy trì chức năng cơ thắt hậu môn) và khả năng xạ trị bổ 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 trọng 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 rắc 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 hóa. Một chiến lược truyền thống để giảm thiểu nguy cơ này là khâu đầu gần và đầu xa đoạn ống tiêu hóa chứa u sớm trước khi cắt bỏ. Việc làm này cân 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 nằm trên (phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biến).

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 chặng hạch, cấu trúc hạch.

Ví dụ: phẫu thuật vùng cổ xác định phẫu thuật liên hàm dưới, xương đòn, cơ thang, động mạch cảnh; thần kinh 10, đám rối thần kinh cánh tay và dây cột sống. Sửa đổi kỹ thuật kinh điển: mỗi sửa đổi quan đến xương 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 xé vai và mất dạng vai ra hết cổ),

- 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 ben).

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 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 định 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 bắc tổ. Trên bệnh nhân có hạch âm tính, sử dụng sinh thiết hạch của 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 bổ trợ.

Tuy nhiên, việc xác định hạch dương tính bằng tổ chức học bởi kỹ thuật sinh thiết hạch của được kỳ vọng mang lại hiệu quả, cũng như kết quả trong kết hợp phẫu thuật và trị liệu bổ trợ với interferon a (Intron A, Roferon-A).

Bài 10**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.

I. NGUYÊN TẮC XẠ TRỊ

- Tia bức xạ là một trong những nguyên nhân gây ung thư. Bởi vậy người ta khuyên rằng 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. không có chỉ định xạ trị.
 - + Có loại không nhạy cảm với tia xạ như u hắc tố, ung thư xương tại vùng.
 - + Chỉ định xạ trị thường chỉ định cho những ung thư còn khu trú sau điều trị.
- 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
- Việc tính toán liều lượng chiếu xạ phải cụ thể, tỷ mỷ, 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 thày thuốc, bệnh nhân và môi trường.

2. CƠ SỞ SINH HỌC CỦA XẠ TRỊ

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 của 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 hai cơ chế chủ yếu: tác dụng trực tiếp (chỉ vào khoảng 20%) còn lại chủ yếu do tác dụng gián tiếp (chiếm 80%).

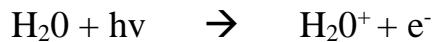
Tác dụng trực tiếp: xạ trị sẽ tác động ngay đến các chuỗi AND của tế bào, làm cho chuỗi nhiễm sắc thể này bị tổn thương. Đa số các trường hợp, tổn thương được hàn gắn và tế bào hồi phục bình thường, không để lại hậu quả. Một số trường hợp gây nên tình trạng sai lạc nhiễm sắc thể như: "Gãy đoạn, đảo đoạn, đứt đoạn..." từ đó tạo ra các tế bào đột biến, làm biến đổi chức năng tế bào và 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 tuỳ 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 bêta và gama. Những tia này lại có khả năng gây ra hiện tượng ion hoá trong một thời gian nhất định.

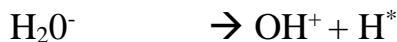
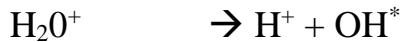
Nước là thành phần chủ yếu trong tế bào. Các phân tử nước bị ion hoá và kích thích gây ra một loạt các phản ứng khác nhau:



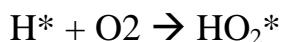
Electron có thể bị các phân tử nước khác hấp thụ để tạo ra ion âm của nước.



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 $1\text{cm}^3 = 10$ 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 chứng tỏ tổ chức ung thư đó nhạy cảm với tia xạ và ngược lại.

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. (Thames và cộng sự cho thấy những tế bào được cung cấp đầy đủ oxy thì độ nhạy cảm phóng xạ tăng gấp 3 lần).

Với kỹ thuật xạ trị chia nhỏ liều, những tế bào được cung cấp đầy đủ oxy khi bị chết sẽ để lại một lượng máu (vốn của nó) cung cấp cho các tế bào thiếu oxy trước đó. Bằng cách này quần thể các tế bào được cung cấp oxy tốt hơn, do đó sẽ nhạy cảm với tia xạ hơn.

Một số nghiên cứu đã áp dụng phương pháp điều trị cho bệnh nhân ở trong phòng có hàm lượng oxy cao áp nhằm tăng sự cung cấp oxy cho tổ chức do vậy làm tăng mức độ nhạy cảm của khối u với tia xạ.

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 thời gian phân bào càng ngắn, tốc độ phân chia tế bào nhanh do vậy nhạy cảm với tia xạ hơn (ví dụ : u lympho ác tính, séminome, ung thư vòm mũi họng loại không biệt hoá...), ngược lại các tổ chức mà tế bào ung thư thuộc loại biệt hoá cao, tế bào phân chia chậm thì rất trơ với tia xạ (Schwannome malin, ung thư tuyến giáp trạng).

3. CÁC KỸ THUẬT XẠ TRỊ

3.1. Các phương pháp chiếu xạ

- *Chiếu xạ từ ngoài vào:*

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:

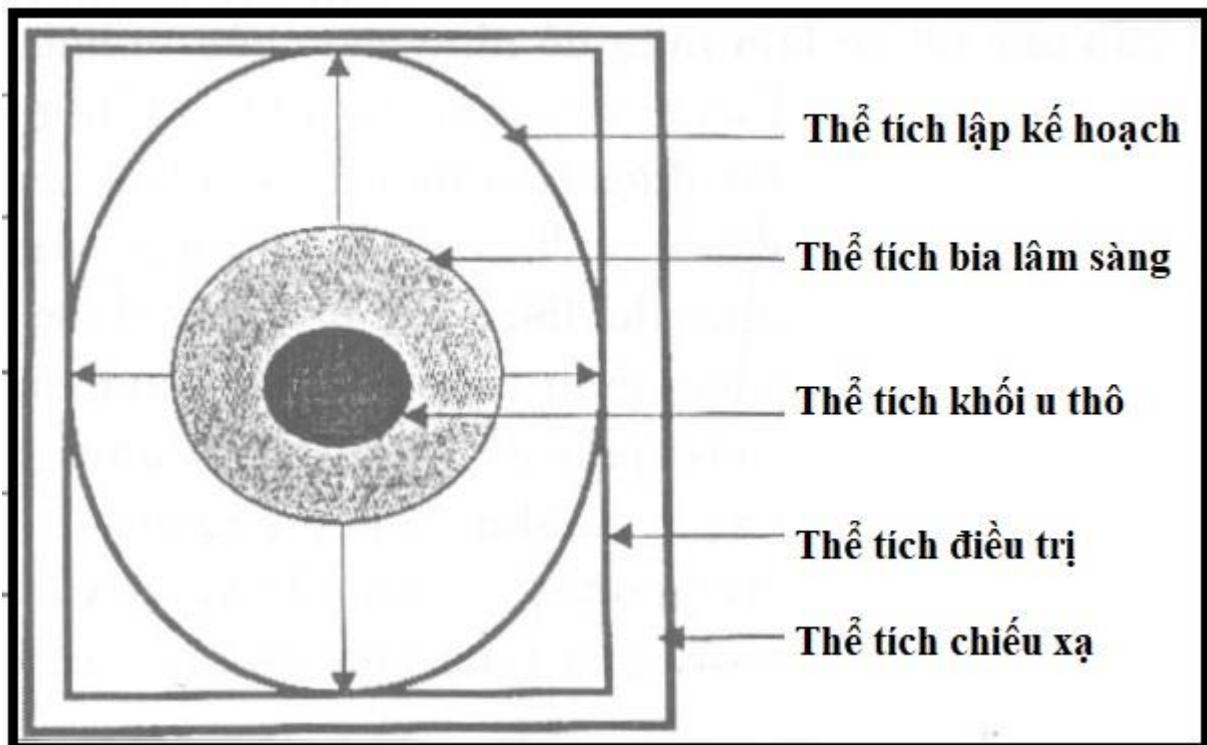
- Kỹ thuật thực hiện nhanh, gọn, ít gây khó chịu cho người bệnh.
- Có thể điều trị ở diện tích rộng và ở nhiều vùng tổn thương, ở nhiều vị trí khác nhau.

Trước khi điều trị phải xác định một cách cụ thể, chính xác vị trí và thể tích vùng cần chiếu xạ sao cho vùng chiếu phải bao trùm toàn bộ những nơi mà tế bào của khối u có thể xâm lấn tới.

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 xạ cũng bị tổn thương do tia.

Theo nhiều tác giả thể tích bia chiếu xạ phải lớn hơn so với thể tích khối u (thường ≥ 2 cm so với chu vi khối u), thể tích đó bao gồm các vùng sau:

Các vùng thể tích cần xác định khi xạ trị



- Các máy xạ trị từ ngoài vào:

+ 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, tại các 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 Co.... Nguồn có dạng hình những đồng xu (đường kính khoảng 2 cm) xếp chồng lên nhau trong một ống hình trụ với hai 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 Co phát ra tia gama 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 hai loại bức xạ: chùm Electron và chùm Photon (còn gọi là tia X).

Máy gia tốc có hai 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 áp sát (Brachytherapie).*

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 tế bào 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 so với 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 (ở cả thầy thuốc và bệnh nhân). Nhiều lúc tạo nên sự khó chịu cho người bệnh.

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 trị áp sát

- **Tấm áp bì mặt:** các kim hoặc typ Radium gắn vào các tấm áp bì mặt rồi đặt vào vùng tổn thương. Hiện còn dùng tấm áp phospho 32 (P3).

- **Xạ trị trong các khoang, hốc, khe kẽ,** trong mô bằng các máy xạ trị nạp nguồn sau (Afterloading) xuất 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.

3.2. 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), hoặc với máy linác radiosurgery.

- SRS:

- + Sử dụng tia xạ với một liều cao, như một “lưỡi dao” mỏ 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 óng chuẩn trực nhiều lá và xạ trị theo thể tích khối u (kỹ thuật IRMT) đã được nhiều nước áp dụng và đã hạn chế tối mức thấp nhất các tác dụng phụ do tia bức xạ mang lại.

3.3. Các tia bức xạ sử dụng trong điều trị ung thư

Các tia phóng xạ dạng sóng điện từ (photon)

- *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 huỷ dài, song hiện nay ít dùng vì khó bảo quản và gây hại nhiều khi sử dụng.
- + Cobal 60 (Co") và Cesium 137 (Cs3) cho tia gamma có cường độ từ 1,7 MeV → 1,33 MeV.
- + Iod'25 và Iridium 192 (Ir') 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 được chất phóng xạ). Hiện nay có hai nguồn hay được sử dụng là }" và P.

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 môi trường và sức khoẻ con người. Tuỳ 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.

3.4. Đơn vị đo lường và liều lượng

Theo phân loại quốc tế thấy có hai loại đơn vị.

- Liều xuất: là một lượng tia xạ đã được xuất, sau khi tia ra khỏi nguồn xạ. Đơn vị được tính bằng röntgen ($R = \text{Roentgen}$).
- 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 ($1\text{gray} = 100\text{ Rad} = 100\text{ centigray}$).

Có sự khác nhau giữa hai 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 nay người ta đã vẽ được các bản đồ đường đồng liều và lập kế hoạch điều trị theo không gian 3 chiều (3D). Do vậy, người thầy thuốc xạ trị có khả năng điều trị được một cách tương đối chính xác các khối u ở nhiều vị trí hóc hiễm trong cơ thể với độ tin cậy khá cao.

3.5. Liều lượng chiếu xạ

Liều lượng chiếu xạ hoàn toàn phụ thuộc vào loại bệnh, loại mô bệnh học, giai đoạn bệnh, xong 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. Xong 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 tối mức thấp nhất sự tổn thương của tế bào lành, theo quy định quốc tế người ta tia 200 centigray (ctg) trong một ngày và 1000 ctg 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,

4. CÁC CHỈ ĐỊNH XẠ TRỊ

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

4.1. Điều trị triệt căn

Để đạt được mục đích này, khi xạ trị phải đảm bảo hai 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 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.*
- *Điều trị phối hợp với phẫu thuật.*

Cách phối hợp tuỳ theo loại bệnh và giai đoạn bệnh. Tia có thể thực hiện trước hoặc sau phẫu thuật, cũng có thể phối hợp xen kẽ (ví dụ ung thư vú, ung thư cổ tử cung).

Một điểm đặc biệt quan trọng là tia xạ đã góp phần làm cho nhiều bệnh nhân ung thư từ chối không phẫu thuật được (vì bệnh ở giai đoạn muộn) trở thành phẫu thuật triệt căn được. Ví dụ: ung thư trực tràng, ung thư cổ tử cung.

Sau xa trị u thu nhỏ lại và 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 đưa lại kết quả tốt hơn là điều trị đơn độc một phương pháp trong 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 và làm tăng mức độ nhạy cảm của khối u 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.

4.2. Xạ trị tạm thời

Áp dụng với những trường hợp bệnh ở giai đoạn muộn, không thể điều trị triệt để được. Ở Việt Nam, tỷ lệ bệnh nhân đến bệnh viện ở giai đoạn muộn là rất 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 tuỳ 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, chống bít tắc, chống chảy máu.

Ví dụ:

- Khỏi u trung thất gây chèn ép trung thất. Xạ vào vùng trung thất.
- Hạch lớn chèn ép vào đường tuần hoàn máu và bạch huyết gây phù nề chi. Xạ vào vùng hạch.
- Di căn vào xương của các ung thư gây đau đớn dữ dội. Khi xạ trị trực tiếp vào tại chỗ sẽ làm giảm đau mạnh và tăng việc tái tạo xương (đối với thể tiêu xương).
- Cầm máu trong ung thư cổ tử cung giai đoạn muộn.

Xạ trị để 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 sự sống và làm cho họ sống thoải mái hơn trong những ngày còn lại.

5. CÁC PHẢN ÚNG VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN DO TIA BÚC XẠ GÂY RA

Tia xạ gây nên nhiều ảnh hưởng xấu với sức khoẻ con người. Vì vậy, khi điều trị có thể gặp một số tác dụng không mong muốn của tia xạ như sau:

5.1. 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 ngây 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 tuỳ 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 lên da vùng chiết xạ một lớp kem dưỡng da.

Ía chảy: hiện tượng này thường xảy ra khi tia xạ vào vùng bụng và chậu vùng 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 chiết 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. Cần dặn bệnh nhân đi tiểu trước khi vào máy xạ trị.

Hệ thống máu và cơ quan tạo máu: sau khi được xạ trị, công thức máu của bệnh nhân thường bị thay đổi. Sớm nhất là các dòng bạch cầu bị giảm, kế 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 chiết xạ cần phải che chắn và bảo vệ (lách, tuỷ sống và tuỷ xương...).

5.2. Các phản ứng và biến chứng muộn

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

Chiết 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 chiết xạ khó hồi phục và ảnh hưởng tới các chức năng của chúng như mắt, thanh quản, tuỷ sống, buồng trứng và tinh hoàn. Do vậy cần chú ý bảo vệ.

Bài 11

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA

BỆNH UNG THƯ

I. MỘT SỐ KHÁI NIỆM VỀ TÍNH HIỆU QUẢ

1.1. Tổng thể tích khối u

Mỗi liều thuốc chống ung thư nhất định sẽ chỉ diệt được một số lượng tế bào u cố định. Vì vậy, khả năng điều trị khối u sẽ càng lớn hơn nếu tổng thể tích u ban đầu càng nhỏ hoặc là điều trị hỗ trợ sau khi đã phẫu thuật hay xạ trị để lấy đi hay phá huỷ hầu hết các tế bào ung thư trên lâm sàng.

1.2. Sự kháng thuốc

Cũng giống như điều trị kháng sinh diệt khuẩn, tế bào ung thư có thể có khả năng kháng với các loại thuốc trong quá trình điều trị bằng nhiều hình thức. Khối u càng lớn, xác suất và khả năng kháng thuốc càng tăng. Vì vậy, việc phối hợp đồng thời nhiều loại thuốc, việc điều trị sớm và điều trị bổ trợ làm tăng tính hiệu quả.

1.3. Kết hợp thuốc

Đặc tính của khối u là tế bào rất đa dạng. Khối u càng lớn tính đa dạng càng nhiều. Kinh nghiệm cho thấy dùng kết hợp nhiều loại thuốc hiệu quả hơn là dùng đơn độc. Dựa trên cơ chế tác dụng và hiệu quả của thuốc trên các giai đoạn khác nhau của chu kỳ tế bào để xây dựng cách kết hợp thuốc. Một số nguyên tắc áp dụng trong điều trị như sau:

Dùng phối hợp các thuốc có cơ chế tác dụng khác nhau.

- Không phối hợp nhiều thuốc có cùng độc tính trên một cơ quan.
- Dùng liều cao, từng đợt ngắn, ngắt quãng có hiệu quả hơn liều thấp kéo dài.
- Không dùng loại hoá chất mà bản thân nó ít hiệu quả khi dùng đơn độc.

1.4. Phân phối thuốc

Muốn tăng hiệu quả điều trị, thuốc hoá chất phải đến được và tập trung càng cao càng tốt ở những nơi có tế bào u. Ở những khối u lớn thường có những vùng kẽm mõi nuôi dưỡng làm cản trở điều trị.

Vì vậy, ngoài đường uống, tiêm tĩnh mạch, có thể ưu tiên phân phối nồng độ cao của thuốc vào một vùng cơ thể có khối u làm tăng khả năng thuốc tiếp xúc với tế bào u bằng cách truyền hoá chất vào động mạch (trong ung thư gan, một số ung thư đầu cổ) hoặc bơm vào

các khoang (phúc mạc, phế mạc, bàng quang), nhờ đó làm tăng nồng độ thuốc tại chỗ mà giảm được ảnh hưởng toàn thân.

Thuốc hoá chất cũng còn được đưa trực tiếp vào khoang não tuỷ trong điều trị bệnh bạch cầu và một số u lympho ác tính, ung thư phổi tế bào nhỏ để ngăn ngừa di căn não,

1.5. Điều trị hoá chất liều cao

Điều trị hoá chất liều cao sát với liều chí tử mang lại hiệu quả điều trị cao nhất, nhưng nguy cơ tử vong do biến chứng cũng tăng lên, nhất là biến chứng nhiễm trùng do suy tuỷ và giảm bạch cầu kéo dài. Để hạn chế biến chứng, người ta tìm nhiều cách khắc phục:

- Dùng thuốc đối kháng sau mỗi liều hoá chất (acid folinic kháng methotrexate).
- Ghép tuỷ xương; lấy tuỷ xương tự thân hoặc người cùng nhóm HLA cát giữ trước khi điều trị hoá chất liều cao để truyền lại sau điều trị.
- Dùng các yếu tố tăng trưởng tạo huyết.

1.6. Yếu tố cơ thể người bệnh

Hầu hết các thuốc diệt ung thư đều có tác dụng độc hại với cơ thể. Những bộ phận bị tác dụng độc ảnh hưởng cũng là những cơ quan quan trọng như: tuỷ xương, tim, gan, óng tiêu hoá, thần kinh. Vì vậy, việc đánh giá thăm khám đầy đủ, tỷ mỷ các chức năng của cơ thể là rất cần thiết. Phải xem xét khả năng dung nạp, đào thải, biến chứng và xử lý biến chứng, độc tính của thuốc trong suốt quá trình điều trị, điều đó quyết định tiên lượng của việc điều trị ung thư.

1.7. Điều trị đa mô thức

Mục tiêu của điều trị ung thư là lấy đi hoặc diệt được toàn bộ tế bào ung thư trong cơ thể. Mỗi phương pháp điều trị ung thư: phẫu thuật, xạ trị hay điều trị toàn thân chỉ có thể có tác dụng tốt ở từng loại bệnh, từng giai đoạn nhất định. Từ nhận thức đó, việc sử dụng hợp lý nhiều phương pháp điều trị là rất quan trọng.

Điều trị toàn thân có thể được áp dụng đơn thuần có hiệu quả trong một số ít bệnh (u tế bào nuôi, một số u lympho, bệnh bạch cầu cấp)... nhưng trong nhiều trường hợp cần kết hợp với các phương pháp điều trị tại chỗ (phẫu thuật và xạ trị).

Có khi điều trị hoá chất trước phẫu thuật hoặc xạ trị (ung thư vú, ung thư buồng trứng giai đoạn tiến triển, bệnh Hodgkin, u lympho...) có khi điều trị sau phẫu thuật và xạ trị bổ trợ (ung thư vú, buồng trứng, ung thư xương, ung thư đại trực tràng, ung thư hắc tố, ung thư thận...).

Người thầy thuốc ung thư sẽ cân nhắc các dữ kiện về loại bệnh, giai đoạn lâm sàng, thể giải phẫu bệnh và tình trạng cơ thể của bệnh nhân mà xây dựng mục tiêu điều trị và phác đồ từng bệnh nhân.

II. ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BỆNH UNG THƯ

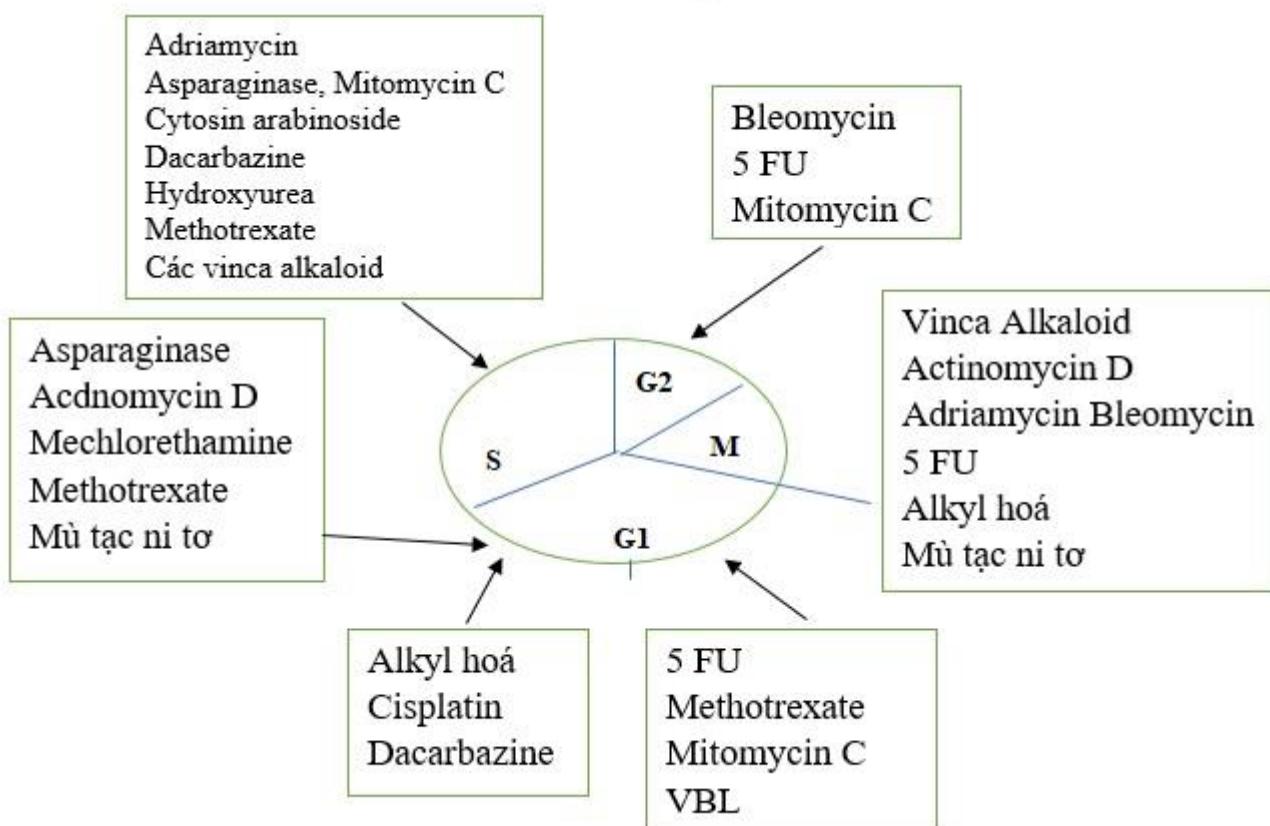
Điều trị hóa chất là phương pháp sử dụng các thuốc gây độc tế bào nhằm tiêu diệt các tế bào ác tính trong cơ thể người bệnh ung thư.

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 hủ 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 tặc 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 úc 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 úc chế men topoisomerase -Topoisomerasel: Irinotecan, Topotecan, Camptothecin -Topoisomerasesell: Intercalants (Anthracyclines, Doxorubicin, Epirubicin) và Espipodophyllotoxines (Etoposide)	Úc chế Topoisomerase enzym có vai trò ổn định trúc ADN trong quá trình sao chép và phiên mã, dẫn đến đứt gãy AND.	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, Ralitrexed và Pemetrexed -Chất tương tự purin: 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Cladirin, Fludarabin, Pentostatin. - Chất tương tự pyrimidin: Cytarabine, Gemcitabine. 5 Fluorouracil, Capecitabine, Tegafur	Úc chế tổng hợp acid	Ung thư vú, đại trực tràng, tụy, Leucemia Ung thư phổi
Nhóm tác động vào thoi vô sắc Nhóm Taxane: Paclitaxel và Docetaxel Alkaloid dừa cạn: Vincristin, Vinblastin, Vindesin, Vinorelbine	Gây rối loạn hoạt động ống vi thể (thoi vô sắc, buồng trứng trung thể) dẫn đến úc chế phân bào Gây phá vỡ cấu trúc ống vi thể, dẫn đến úc 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 nhảy 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:

- Chỉ điều trị khi có chẩn đoán xác định là ung thư
- Nguyên tắc phối hợp
- Xác định rõ mục đích điều trị
- Lập kế hoạch điều trị
- Bổ sung kế hoạch điều trị
- Theo dõi sau điều trị

- Lựa chọn thuốc thích hợp theo bệnh ung thư, loại tế bào ung thư.

- Phải nắm vững cơ chế được động học, liều lượng, cách dùng và tác dụng phụ của thuốc.

- Liều và liệu trình điều trị theo nguyên lý liều cao ngắn 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 hạch 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.

1.3. 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 nồng, 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	Hầu hết toàn bộ các tác nhân gây độc tế bào:	Hạ bạch cầu; 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)	Hạ bạch cầu: dự phòng bằng các thuốc tăng bạch cầu.
Hạ bạch cầu	Nhóm alkyl hóa, các taxane, nhóm ức chế men topoisomerase (+++) bleomycin, vincristin	Nguy cơ nhiễm trùng (+++) Hạ tiểu cầu rất nhanh trong 10 ngày. Thiểu máu: tiến triển trong nhiều tuần.	Hạ tiểu cầu: truyền máu nếu có xuất huyết hoặc tiểu cầu <20.000 G/L Thiểu máu: 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 ấm 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 bỏng 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 thần kinh ưu thế ở các nhánh cảm giác như là: dị cảm, rối loạn cảm giác nóng và sâu, giảm phản xạ gân xương. Dị cảm cấp tính bởi thời tiết lạnh. Ù tai và giảm tri giác, nhận thức.	

Hoại tử cấp ống thận	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 ấm, 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 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.. Úc 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 menaromatase
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 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 phôi 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 (Erbitux) Panitumumab (Vectibix)	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 (Avastin)	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 (Herceptin)	Kháng thể kháng thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (Her-2) Chỉ định: điều trị bổ trợ ung thư vú hoặc ung thư vú di căn có biểu lộ thụ thể Her-2 trên hóa mô miễn dịch hoặc có khuyếch đại gen trên FISH.
Rituximab (Mabthera)	Kháng thể chống kháng nguyên CD-20 Chỉ định: u lympho không Hodgkin tế bào B (CD20+)
Alemtuzumab (Mabcampath)	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 (Tarceva) Gefitinib (Iressa)	Kháng EGFR Ung thư phổi loại biểu mô tuyển có đột biến EGFR.
Sorafenib (Nexavar) Sunitinib (Sutent)	Kháng thụ thể VEGF Ung thư gan, thận
Imatinib (Glivec)	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 HOÀ ĐÁP ÚNG SINH HỌC

Trong khoảng 20 năm gần đây những hiểu biết về hệ thống miễn dịch ngày càng tiến bộ, nhiều người đã sử dụng các phân tử có khả năng điều hòa hoạt động dựa trên chức năng miễn dịch trong điều trị ung thư và một số bệnh lý khác. Các chất miễn dịch không đặc hiệu có nguồn gốc sinh học như BCG và Corynebacterium barvum đã được sử dụng trên thực nghiệm và trên người. Các chất kích thích miễn dịch không đặc hiệu có nguồn gốc hoá học như leuvamison, LH1... cũng đang được nghiên cứu. Đánh giá tác dụng của các

phương pháp điều trị này hiện nay còn chưa rõ ràng. Trong 10 năm gần đây các nhóm hợp chất mới đã chứng tỏ đóng một vai trò rõ rệt trong điều trị một số ung thư đó là:

- *Các interferon (INF):*

Các Interferon là một nhóm hợp chất do các loại bạch cầu sản xuất ra, thực ra là một nhóm có 16 loại khác nhau về di truyền, các tác dụng cũng không đồng nhất.

Có ba loại interferon chủ yếu là INF a, B và gama, trong đó INF a được sử dụng rộng rãi nhất và có hoạt tính rõ rệt trong bệnh bạch cầu tế bào tủy, bạch cầu mạn tính thể tuỷ, bệnh đa u tuỷ 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, sorcom 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 đã được tạo ra bằng công nghệ gen và 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.

Các kháng thể đơn dòng:

Là sản phẩm của các tế bào lai tạo giữa tế bào lympho B và tế bào u tuỷ. Tế bào lại mang tính "bất tử" của tế bào tuỷ và mang khả năng sản xuất ra các kháng thể của tế bào lympho B. Người ta có thể tách riêng từng tế bào lai và nuôi riêng rẽ, mỗi tế bào sẽ nhân lên thành một dòng (Clôn) tế bào thuần khiết về mọi mặt kể cả tính đặc hiệu với một kháng nguyên. Các kháng thể đơn dòng có khả năng tiêu diệt các tế bào ung thư trên cơ thể người và trên chuột mang ung thư thực nghiệm. Ngoài ra, người ta còn gắn I... hoặc các thuốc chống ung thư vào các phân tử kháng thể đơn dòng và chúng sẽ gắn đặc hiệu với tế bào ung thư và tập trung tác dụng điều trị của thuốc hoặc chất phóng xạ lên tế bào ung thư. Việc gắn phóng xạ như vậy còn giúp cho việc phát hiện các vi di căn bằng phương pháp xạ ký.

Các yếu tố tăng trưởng tạo huyết:

Một nhóm chất tiết ra từ tế bào lympho và đại thực bào có tác dụng kích thích tăng trưởng tạo huyết, làm giảm các phản ứng phụ của việc điều trị hóa chất. Như: yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt đại thực bào (GMCF), yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt (G-CSG) và Erythropoietin (EPO) bình thường được chế tạo bởi tế bào của hệ thống lympho, đại thực bào các chất này kích thích sự trưởng thành của các bạch cầu hạt, đại thực bào hay sự tạo hồng cầu sau điều trị hoá chất liều cao. Nhờ đó giảm được các biến chứng, giảm nhu cầu truyền máu và hỗ trợ hữu ích cho bệnh nhân ung thư bên cạnh các thuốc nâng đỡ khác.

Bài 12**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. Đau là một trong những triệu chứng lâm sàng của bệnh ung thư, do ung thư xâm lấn phá huỷ các tổ chức xung quanh, các dây thần kinh, người bệnh có thể chết vì đau, suy kiệt.

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 mạn tính, dai dẳng, có khi kéo dài vài tháng đến vài năm nếu như không có biện pháp kiềm 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 ví dụ như mổ lồng ngực, đau do viêm cơ bị xạ trị gây viêm da cấp, có khi gây loét da, đau do viêm các rễ thần kinh, trong điều trị hoá chất (ví dụ như vincristin, cisplatin, paclitaxel vv...).

Đau của các tạng có thể do khối u chèn ép hoặc bít tắc, thường hay gặp ở các tạng rỗng như dạ dày, 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 đau lạc đường dẫn truyền vào trung tâm thường gặp do chấn thương các thần kinh ngoại vi. Loại đau này có triệu chứng bỗng rát, như cắn xé da thịt, hay phổi hợp với loạn cảm và tăng cảm. Loại đau này phải dùng các

thuốc chống co thắt, chống êu sầu, thuốc tê hoặc các biện pháp phẫu thuật thần kinh mới cắt được cơn đau.

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

3. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ ĐAU

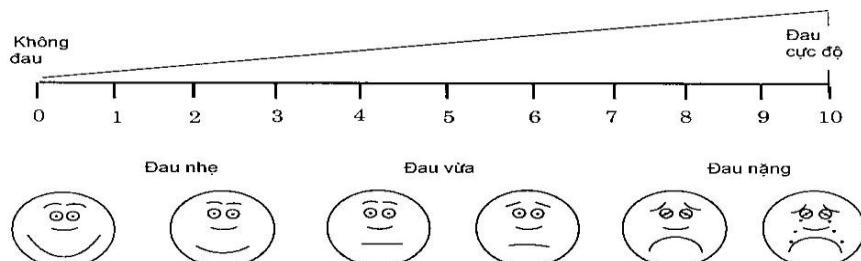
Mối quan hệ giữa bệnh nhân và thầy thuốc; đây là yếu tố quan trọng nhất. Đau là cảm giác chủ quan mà hiện nay chưa có biện pháp chẩn đoán và chưa có phương pháp để đo đếm. Thầy thuốc cần phải thực sự thông cảm với bệnh nhân, phải dành thời gian lắng nghe và phải tin rằng đau đớn là thực sự và cũng đảm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

Dựa vào nét mặt, dáng đi của bệnh nhân để thầy thuốc đánh giá mức độ đau đớn của người bệnh.

- Dựa hoàn toàn vào chủ quan của bệnh nhân qua việc hỏi bệnh về thời gian đau trong ngày, các giờ không đau, hoạt động hàng ngày ảnh hưởng đến đau và tác dụng phụ của thuốc đã sử dụng.
- 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 người bệnh 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: bao gồm đánh giá về mức độ (đau nhẹ, đau vừa và đau nặng), vị trí, hướng lan cơn đau, thời gian đau và thăm dò các hoạt động sinh hoạt hằng ngày như ăn, ngủ, hoạt động và giao tiếp. Cần lượng hóa mức độ đau và mức độ ảnh hưởng tới sinh hoạt hằng ngày bằng thang điểm từ 0-10.

Thăm dò hiệu quả giảm đau của lý liệu pháp và thuốc: cùng với những tác dụng của thuốc. Đồng thời, 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.



Hình 12.1. Thang điểm đánh giá đau

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 do cả hai.

- Điều trị bắt đầu bằng giải thích tỷ 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 morphin.

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

Bảng 12.1. Liều thuốc tương đương so với 10mg morphin loại tiêm

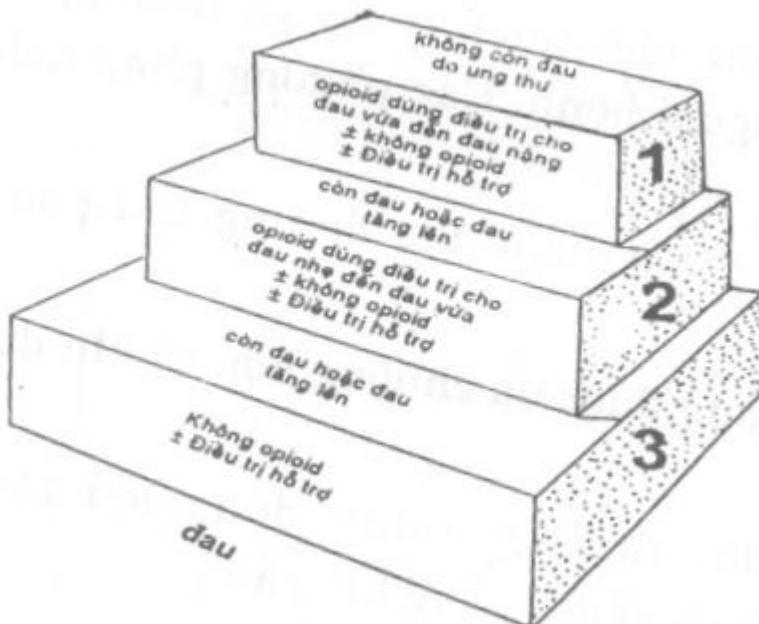
Tên thuốc	Liều uống (mg)	Liều tiêm (mg)	Thời gian không chế cơn đau (giờ)
Codeine*	180 - 200	60	3- 4
Meperidine (Demerol)	300	100	3
Morphin	45	10	3- 4
Morphin (time-release) (MS Contin)	90 - 120		8 -12
Hydrocodon (Vicodin, etc)	30	10	3- 4
Oxycodone (Percodan, etc)	30	10	3- 4
Oxycodone (time-release) (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

(* không được dùng liều cao vì gây nhiều tác dụng phụ)

- 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 lâu hơn được, khi đó nên sử dụng một loại thuốc có opioid kết hợp với loại 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 loại thuốc có opioid, dùng cho trường hợp đau vừa đến đau nặng thay thế (ví dụ: morphin).



Hình 12.2. Ba bậc thang của thuốc giảm đau

- Đối với từng cá thể: liều đúng là liều có tác dụng giảm đau. Liều uống morphin có thể trong phạm vi ít nhất là 5mg đến liều lớn nhất 1.000mg
- 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: như thuốc an thần seduxen làm tăng tác dụng thuốc giảm đau loại không phải steroid. Ngoài ra, dùng thuốc điều trị các tác dụng phụ của thuốc giảm đau gây ra 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 thuốc chống trầm cảm tricyclic phối hợp hoặc một thuốc chống co giật.

- Quan tâm đến từng chi tiết: cần theo dõi đáp ứng của người bệnh, có thể thay đổi liều điều trị, thuốc khác hoặc biện pháp điều trị khác 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 có sự phối hợp với các phương pháp điều trị khác như phẫu thuật, xạ trị, hoá chất, corticoid và tâm lý.

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 bít tắc (ung thư tại xương, di căn của ung thư vào xương...). Với liều 30 Gy Cobalt có thể không chế trên 80% các loại đau tại xương. Xạ trị chống đau bao gồm xạ trị ngoài, xạ trị trong hoặc xạ trị toàn thân. Hiệu quả của xạ trị cao do rẻ tiền, tác dụng không mong muốn ít.

Hoá chất chống đau: có tác dụng không 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, cyclophosphamid dạng uống...).

Thuốc tái tạo xương: được sử dụng đối với trường hợp ung thư di căn vào xương, có phá huỷ xương (Ví dụ: Aredia với ung thư vú, ung thư tiền liệt tuyến di căn vào 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..).

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

(Ban hành kèm theo Quyết định số 3129/QĐ-BYT ngày 17 tháng 07 năm 2020)

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là loại tổn thương thường gặp nhất trong các loại ung thư tại gan, nằm trong sáu loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới và nằm trong ba loại ung thư phổ biến nhất tại Việt Nam. UTBMTBG đứng đầu trong các nguyên nhân tử vong liên quan đến ung thư tại Việt Nam.

2. DỊCH TỄ HỌC UTBMTBG VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

2.1. Dịch tễ học

UTBMTBG là loại ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư tại Việt Nam theo ước tính của Tổ chức Ghi nhận Ung thư toàn cầu (GLOBOCAN) năm 2018. Tại Việt Nam chưa có số liệu quốc gia được công bố chính thức về xuất độ UTBMTBG. Một nghiên cứu ghi nhận số liệu UTBMTBG tại miền Trung và miền Nam Việt Nam là 24091 trường hợp trong thời gian 2010 đến 2016, trong đó 62,3% có nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn và 26% có nhiễm virus viêm gan C (HCV) mạn. Việt Nam là nước có xuất độ nhiễm HBV cao, ước tính có khoảng 12,3% nam giới và 8,8% nữ giới có nhiễm HBV mạn. Tuy việc chủng ngừa HBV cho trẻ em tại Việt Nam đã làm giảm phần nào xuất độ viêm gan virus B mạn, nhưng vẫn đang có tình trạng bùng phát ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến nhiễm HBV tại Việt Nam.

2.2. Các yếu tố nguy cơ chính

- **HBV:** theo số liệu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2016, dựa trên một số nghiên cứu từ 2003 đến 2014, tỉ lệ nhiễm HBV ở người lớn tại Việt Nam khoảng 8,2-19%. Nhiều nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis) đã chứng tỏ nguy cơ UTBMTBG ở những người nhiễm HBV cao hơn 15-20 lần so với những người không nhiễm. Nguy cơ bị UTBMTBG trong cuộc đời của người nhiễm HBV mạn là khoảng 10-25%. Có nhiều yếu tố làm tăng nguy cơ UTBMTBG ở người nhiễm HBV mạn, bao gồm các yếu tố về hình thái (nam giới, tuổi lớn, tiền sử gia đình có người bị UTBMTBG), về virus (mức độ nhân bản HBV cao, kiểu hình HBV, thời gian nhiễm HBV, đồng nhiễm với HCV, HIV, HDV), về lâm sàng (có xơ gan) và về môi trường và lối sống (phơi nhiễm với Aflatoxin, nghiện rượu nặng, hút thuốc lá).
- **HCV:** theo số liệu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2016, dựa trên một số nghiên cứu từ 2003 đến 2014, tỉ lệ nhiễm HCV ở người lớn tại Việt Nam khoảng 1-3,3%. Một phân tích gộp trên một số nghiên cứu bệnh-chứng (case-control studies) cho thấy người có kháng thể kháng HCV có nguy cơ bị UTBMTBG gấp 17 lần so với người không có kháng thể kháng HCV.
- **Đồng nhiễm HBV và HCV:** làm tăng nguy cơ bị UTBMTBG. Trong một nghiên cứu 24091 trường hợp UTBMTBG tại miền Trung và miền Nam Việt Nam trong thời gian 2010 đến 2016, tỉ lệ đồng nhiễm HBV và HCV là 2,7%.

- **Sử dụng đồ uống có cồn:** một phân tích gộp trên 19 nghiên cứu tiền cứu ghi nhận nguy cơ UTBMTBG tăng 16% ở những người sử dụng từ 3 đơn vị đồ uống có cồn trở lên mỗi ngày và tăng 22% ở những người sử dụng từ 6 đơn vị đồ uống có cồn trở lên mỗi ngày, và nguy cơ này cũng tăng ngay cả khi chỉ sử dụng lượng cồn thấp nhất mỗi ngày (25g mỗi ngày, tương ứng với 2 đơn vị đồ uống có cồn mỗi ngày). Ở Việt Nam, chưa có số liệu chính thức về mối liên quan giữa UTBMTBG và việc sử dụng đồ uống có cồn. Theo một nghiên cứu trên 1617 bệnh nhân UTBMTBG tại miền Trung và miền Nam Việt Nam, có 68,6% bệnh nhân đã và đang sử dụng đồ uống có cồn với nhiều mức độ khác nhau.

2.3. Phòng ngừa UTBMTBG

- Nên sử dụng vaccine chủng ngừa HBV cho trẻ em, nhất là trẻ sơ sinh để ngăn ngừa việc nhiễm HBV. Nên điều trị lâu dài và hiệu quả cho các bệnh nhân nhiễm HBV mạn và có bệnh lý gan đang hoạt động.
- Nên điều trị viêm gan virus C cho đến khi bệnh nhân đạt được đáp ứng virus bền vững (sustained virologic response - SVR). Nguy cơ UTBMTBG sẽ giảm đáng kể nếu các bệnh nhân viêm gan virus C mạn đạt được SVR. Tuy nhiên, ngay cả khi đạt được SVR, các bệnh nhân lớn tuổi, số lượng tiêu cầu thấp, và/hoặc có xơ gan vẫn có nguy cơ UTBMTBG cao và cần được tầm soát.
- Nên điều trị các bệnh lý chuyển hóa như bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (Non-alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD), bệnh viêm gan thoái hóa mỡ không do rượu (Non-alcoholic Steatohepatitis - NASH) vì các bệnh lý này làm tăng nguy cơ UTBMTBG, nhất là khi đã có xơ gan. Các hội chứng chuyển hóa, đặc biệt là tiểu đường và béo phì, làm tăng nguy cơ UTBMTBG trên các bệnh nhân bị NASH.

3. TẦM SOÁT UTBMTBG

3.1. Đối tượng tầm soát

- Nhóm nguy cơ cao: các trường hợp nhiễm HBV mạn và HCV mạn chưa điều trị, đang điều trị và đã ngưng điều trị bằng thuốc kháng virus, và các trường hợp xơ gan không liên quan đến nhiễm virus viêm gan.
- Nhóm nguy cơ rất cao: các trường hợp xơ gan có liên quan đến viêm gan do virus (HBV, HCV).

3.2. Phương tiện và tần suất tầm soát

- Tầm soát bằng siêu âm bụng và xét nghiệm phối hợp các chỉ dấu sinh học AFP, AFP-L3, PIVKA II.
- Tầm soát mỗi 6 tháng đối với nhóm nguy cơ cao và mỗi 3 tháng đối với nhóm nguy cơ rất cao. Nếu phát hiện có tổn thương nghi ngờ UTBMTBG và/hoặc giá trị các chỉ dấu sinh học tăng thì nên chụp CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ.

4. CHẨN ĐOÁN UTBMTBG

4.1. Khám lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng cần làm

- Cần tìm hiểu các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân:

- + Bệnh nhân đã từng bị nhiễm hay đã hoặc đang điều trị nhiễm HBV và/hoặc HCV.
- + Gia đình bệnh nhân (cha mẹ, vợ chồng, anh chị em ruột) có người đã từng bị nhiễm hay đã hoặc đang điều trị nhiễm HBV và/hoặc HCV, hoặc đã được chẩn đoán bị UTBMTBG.
- + Đã từng được truyền máu hay từng sử dụng kim tiêm chung với người khác.
- + Tình trạng sử dụng thức uống có cồn (số lượng, tần suất, thời gian,...).
- + Đã từng tiếp xúc với các loại độc tố hay hóa chất (loại, thời gian tiếp xúc...).
- + Lý do đến khám bệnh (đau bụng, vàng da, bụng to, ... hay chỉ là kiểm tra sức khỏe).
- + Các bệnh lý khác đi kèm (nếu có).
- Khám lâm sàng:
 - + Phần lớn các trường hợp UTBMTBG chỉ có đau bụng mơ hồ hoặc được phát hiện tình cờ.
 - + Đánh giá toàn trạng, dấu hiệu sinh tồn, tình trạng vàng da niêm mạc.
 - + Khám tổng thể, khám bụng, chú ý có sờ thấy gan to hay không.
- Các xét nghiệm cận lâm sàng cần làm:
 - + Công thức máu, chức năng đông máu toàn bộ, đường huyết.
 - + Chức năng gan thận: ALT, AST, Bilirubin, Albumin, Ure, Creatinin máu.
 - + Các xét nghiệm miễn dịch về virus viêm gan B, C: HBsAg, AntiHCV
 - + Chỉ dấu sinh học của UTBMTBG: AFP, AFP-L3, PIVKA II (DCP).
 - + Các chỉ dấu ung thư khác (nếu cần): CEA, CA 19.9, PSA, CA 12.5, ...
 - + X quang phổi thẳng.
 - + Siêu âm Doppler mạch máu gan.
 - + CT scan bụng có cản quang (và MRI bụng có tương phản từ nếu cần).

4.2. Hình ảnh học

4.2.1. Siêu âm

a. Siêu âm 2D và siêu âm Doppler mạch máu gan

Siêu âm 2D và siêu âm Doppler thuận tiện và có chi phí thấp nên là các phương tiện đầu tiên được áp dụng để tầm soát và theo dõi điều trị UTBMTBG, nhưng không dùng để chẩn đoán UTBMTBG. Siêu âm đánh giá hình dạng, vị trí, số lượng, kích thước khối u gan, tình trạng bệnh lý gan nền, tình trạng dịch ổ bụng và các tổn thương đi kèm trong ổ bụng. Siêu âm Doppler mạch máu gan cho phép đánh giá tình trạng cấp máu của khối u, tình trạng khối u xâm lấn và di căn vào các mạch máu lân cận, đặc biệt là tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch chủ dưới.

Hệ thống Dữ liệu và Báo cáo hình ảnh Gan (The Liver Imaging Reporting And Data System - LI-RADS) khuyến cáo sử dụng siêu âm không tiêm chất tương phản để

tầm soát và theo dõi UTBMTBG ở các bệnh nhân xơ gan và yếu tố nguy cơ cao khác.

b. Siêu âm có chất tương phản (contrast-enhanced ultrasound - CEUS)

Những thay đổi chính trong quá trình sinh UTBMTBG bao gồm sự hình thành mạch, thay đổi tế bào gan, giảm số lượng và chức năng của tế bào Kupffer, trong đó sự thay đổi huyết động của các nốt, bao gồm tăng lưu lượng động mạch và giảm lưu lượng tĩnh mạch cửa, là thay đổi quan trọng nhất để chẩn đoán UTBMTBG. Mật độ tế bào Kupffer giảm cùng với sự giảm biệt hóa của nốt xơ gan. Các vi bóng khí trong CEUS được thực bào bởi các tế bào Kupffer, nên hình ảnh tế bào Kupffer có thể quan sát được, các khối u ác tính có thể được phân biệt với vùng gan quanh u do chúng chứa ít hoặc không chứa tế bào Kupffer.

Hình ảnh điển hình của UTBMTBG trên CEUS là ngầm thuốc mạnh thì động mạch (arterial phase hyperenhancement - APHE) và thải thuốc nhẹ sau 60 giây. CEUS có độ nhạy cao để phát hiện tình trạng giảm quang thì động mạch và thể hiện tốt hơn dấu hiệu “thải thuốc” nhanh (diễn ra sớm, tại thời điểm 55-60 giây) đối với bệnh ác tính không phải UTBMTBG và “thải thuốc” rất muộn (sau 60 giây) đối với UTBMTBG. CEUS không có bức xạ ion hóa và các chất tương phản của CEUS không gây độc cho thận.

CEUS có phân độ theo LI-RADS (Phụ lục 1) được Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan châu Á Thái Bình Dương (APASL) và Hội Ung thư Nội khoa châu Âu (ESMO) khuyến cáo dùng trong chẩn đoán UTBMTBG nhưng chưa được đồng thuận đưa vào các hướng dẫn chẩn đoán UTBMTBG khác trên thế giới do khó phân biệt được ung thư đường mật trong gan với UTBMTBG trong một số trường hợp. Bên cạnh đó, vẫn phải chỉ định CT và/hoặc MRI động để xác định giai đoạn bệnh trước khi điều trị.

4.2.2. Chụp cắt lớp vi tính (CT) và cộng hưởng từ (MRI)

Hình ảnh học đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và trong việc đưa ra quyết định điều trị UTBMTBG nhờ vào việc mô tả đầy đủ hình thái gan và nêu lên được động học tưới máu gan. Tổn thương UTBMTBG có sự thay đổi điển hình là tăng nguồn cấp máu từ động mạch và giảm nguồn cấp máu từ tĩnh mạch cửa.

Để chẩn đoán UTBMTBG, cần có CT đa dãy đầu dò chụp đủ 4 thùy và/hoặc MRI động có thì động mạch trễ, thì tĩnh mạch cửa và thì muộn (khoảng 3-5 phút sau khi tiêm chất tương phản từ). CT động và MRI động cho phép đánh giá mức độ phân bố mạch máu tại khối u, với hình ảnh điển hình của UTBMTBG là ngầm thuốc mạnh ở thùy động mạch và thải thuốc ở thùy tĩnh mạch cửa và/hoặc ở thùy muộn.

MRI có thể phát hiện những khối u có kích thước nhỏ, nhất là các khối u < 2cm, dựa vào sự khảo sát trên nhiều chuỗi xung, đặc biệt là MRI động và chuỗi xung khuếch tán rất nhạy trong chẩn đoán. MRI cho phép chẩn đoán phân biệt rất tốt giữa UTBMTBG với các tổn thương khu trú khác trong gan như u máu, u tuyến (adenoma), tăng sinh dạng nốt khu trú (focal nodular hyperplasia-FNH), di căn gan hoặc nốt tan tạo trong xơ gan. Trong hầu hết các nghiên cứu về giá trị trong chẩn đoán UTBMTBG, MRI đều có độ nhạy cao hơn CT với độ chuyên biệt từ 85% đến 100%, đặc biệt đối với các tổn thương nhỏ. Các nghiên cứu gần đây khuyến cáo chụp MRI với chất tương phản từ gan-mật gadoxetate disodium (Gd-EOB-DTPA-

gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid) có độ nhạy cao hơn CT động và MRI sử dụng các chất tương phản từ khác.

Hình ảnh điển hình của UTBMTBG trên CT/MRI là giảm đậm độ ở thùy chia tách, ngấm thuốc mạnh ở thùy động mạch (arterial phase hyperenhancement - APHE) và thải thuốc (wash-out) ở thùy tĩnh mạch cửa hay thùy muộn.

Ngoài giá trị chẩn đoán, CT/MRI còn được sử dụng để theo dõi và đánh giá sau điều trị UTBMTBG. Có thể sử dụng phân độ theo LI-RADS (Phụ lục 2 và 3) để hướng dẫn chẩn đoán và đánh giá kết quả điều trị.

Các tổn thương nghi ngờ là UTBMTBG nếu có ngấm lipiodol tại tổn thương sau khi làm Nút mạch hóa chất (TACE) thì được chẩn đoán là UTBMTBG.

4.2.3. PET và PET/CT

Chỉ có khoảng 40% các trường hợp UTBMTBG có hấp thu Fluorodeoxyglucose F-18 (¹⁸F) khi chụp PET và PET/CT, và hầu hết các trường hợp UTBMTBG biệt hóa cao đều cho kết quả âm tính khi chụp PET và PET/CT. Tuy nhiên, PET và PET/CT rất có giá trị để phát hiện các tổn thương di căn ngoài gan của UTBMTBG, nhất là trong các trường hợp không thấy tổn thương UTBMTBG mới hay tiến triển tại gan sau khi điều trị. Ngoài ra có thể chụp PET/CT với ¹¹C-Choline để phát hiện tổn thương tại gan, ngoài gan tốt hơn ¹⁸F.

4.2.4. Các xét nghiệm khác

- Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.
- Xạ hình thận chức năng bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-DTPA để đánh giá chức năng thận trước điều trị và sau điều trị.
- Xạ hình - SPECT gan với ^{99m}Tc-Sulfure Colloid: hình ảnh khối choán chỗ trong gan, áp dụng trong một số trường hợp.
- Xạ hình gan mật trong một số trường hợp

4.3. Chỉ dấu sinh học

4.3.1. Alpha-fetoprotein (AFP)

Vai trò của AFP trong chẩn đoán UTBMTBG chưa rõ ràng. AFP có thể tăng trong các trường hợp viêm gan hoạt động và xơ gan, và có thể giảm đi khi điều trị các tình trạng viêm gan bằng các thuốc điều trị HBV và HCV. Ngưỡng giá trị bình thường của AFP thường là 20 ng/ml, ngưỡng giá trị chẩn đoán của AFP là 400 ng/ml. AFP có thể được sử dụng phối hợp với siêu âm để tầm soát UTBMTBG trên các đối tượng nguy cơ.

4.3.2. Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP (AFP-L3)

AFP-L3 có thể được dùng để phân biệt sự tăng AFP trong các trường hợp UTBMTBG với các trường hợp u lành tính ở gan. Ngưỡng giá trị bình thường của AFP-L3 là 5%.

4.3.3. Prothrombin induced by vitamin K absence-II (PIVKA II) hay còn gọi là Des-gamma-carboxyprothrombin (DCP)

PIVKA II là một prothrombin bất thường, tăng trong huyết thanh của các trường hợp UTBMTBG. Ngưỡng giá trị bình thường của PIVKA II là 40 mAU/ml.

4.3.4. Một số chỉ dấu sinh học khác trong huyết thanh

Các chỉ dấu sinh học khác như Glypican-3 (GPC3), Golgi protein 73 (GP73), Osteopontin, circulating cell free DNA, và các microRNA chưa có vai trò rõ ràng về chuyên môn lẩn hiệu quả về kinh tế.

4.3.5. Kết hợp các chỉ dấu sinh học trong huyết thanh

Sự kết hợp các chỉ dấu sinh học AFP, AFP-L3 và PIVKA II trong huyết thanh có thể cải thiện độ nhạy trong tầm soát và chẩn đoán UTBMTBG mà không làm giảm độ đặc hiệu, do đó nên sử dụng việc kết hợp này trong thực tế lâm sàng.

4.4. Sinh thiết gan

Trong những trường hợp tổn thương ở gan không đáp ứng được các tiêu chuẩn chẩn đoán dưới đây thì sinh thiết gan cho phép xác định chẩn đoán UTBMTBG và phân biệt với các tổn thương ác tính nguyên phát khác tại gan như ung thư đường mật, ung thư gan-mật kết hợp, cũng như các tổn thương ác tính thứ phát tại gan các u thần kinh nội tiết và các tổn thương di căn tại gan. Các nguy cơ như chảy máu hay gieo rắc tế bào ung thư đều có tỉ lệ rất thấp, có thể xử trí được và không ảnh hưởng đến quyết định làm sinh thiết gan khi cần thiết.

Kết quả sinh thiết gan cần được đối chiếu với các dữ liệu về hình ảnh học và chỉ dấu sinh học để quyết định nên sinh thiết lại hay nên theo dõi tiếp. Nếu quyết định theo dõi tiếp thì nên đánh giá lại tổn thương bằng hình ảnh học và chỉ dấu sinh học sau 02 tháng.

4.5. Chẩn đoán xác định UTBMTBG

Khi tổn thương ở gan có một trong ba tiêu chuẩn sau:

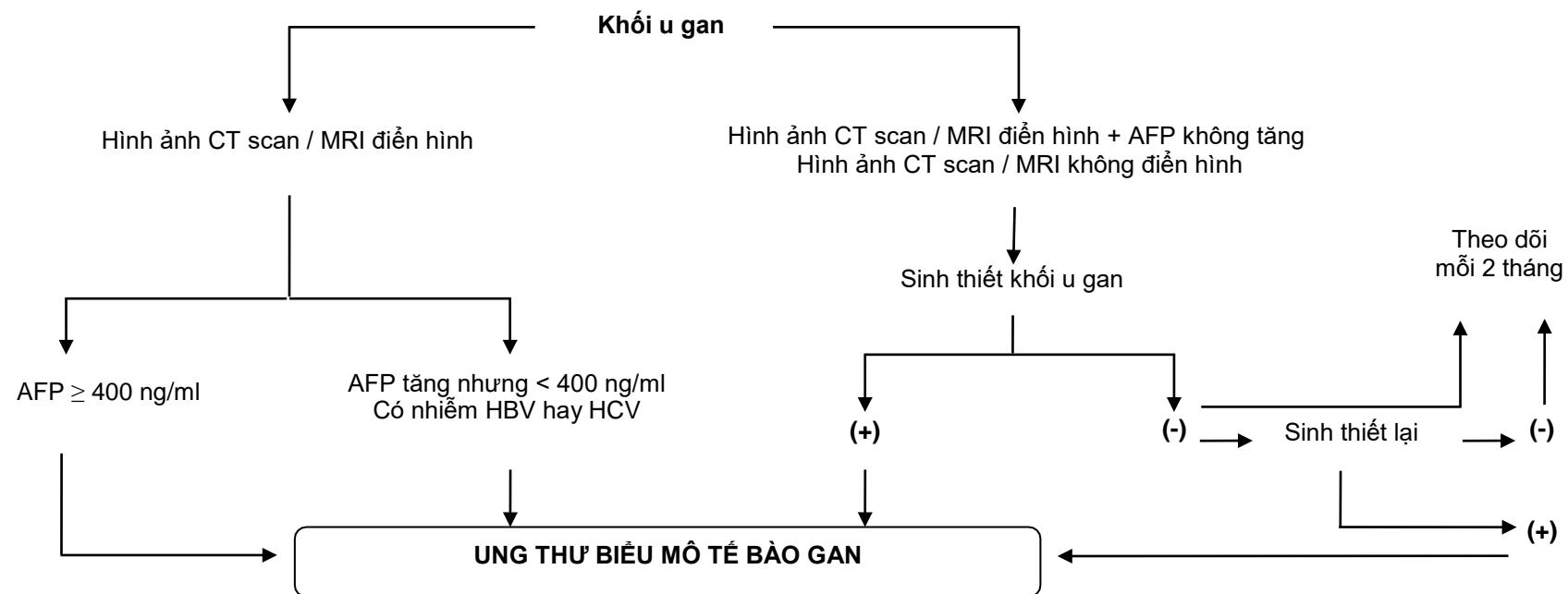
- Hình ảnh điện hình* của UTBMTBG trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ + AFP $\geq 400 \text{ ng/ml}$.
- Hình ảnh điện hình* của UTBMTBG trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ + AFP tăng cao hơn bình thường (nhưng chưa đến 400 ng/ml) + có nhiễm HBV và/hoặc HCV. Có thể làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định nếu bác sĩ lâm sàng thấy cần thiết.

Các trường hợp không đủ các tiêu chuẩn nói trên đều phải làm sinh thiết khối u gan (có thể phải làm nhiều lần) để chẩn đoán xác định. Nếu sinh thiết lại vẫn âm tính thì có thể theo dõi và làm lại các xét nghiệm hình ảnh học và chỉ dấu sinh học mỗi 2 tháng.

- Có bằng chứng giải phẫu bệnh lý là UTBMTBG.

* *Hình ảnh điện hình trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ: (các) khối u bắt thuốc trên thì động mạch gan và thải thuốc (wash-out) trên thì tĩnh mạch của hay thì chậm. Nên chụp MRI với chất tương phản từ gan - mật gadoxetate disodium (Gd-EOB-DTPA - gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid) để tăng khả năng chẩn đoán ung thư biểu mô胎 gan.*

Sơ đồ chẩn đoán UTBMTBG



4.6. Chẩn đoán phân biệt

- U máu ở gan (hemangioma): khối u bắt thuốc tăng dần từ thùy động mạch gan đến thùy chẩm trên CT scan hoặc MRI, chỉ dấu sinh học của UTBMTBG bình thường, có thể có hoặc không nhiễm HBV và/hoặc HCV.
- Các u lành ở gan như u tuyến (adenoma), tăng sinh dạng nốt (focal nodular hyperplasia – FNH), áp xe gan, nốt vôi hóa ở gan, ...: hình ảnh không điển hình trên CT scan hoặc MRI, chỉ dấu sinh học của UTBMTBG bình thường, có thể có hoặc không nhiễm HBV và/hoặc HCV, có thể xác định nhờ MRI bụng có tương phản từ đặc hiệu hoặc sinh thiết gan.
- Ung thư đường mật trong gan: khối u bắt thuốc không đồng đều, không có hiện tượng thải thuốc, chỉ dấu ung thư CEA, CA 19.9 có thể tăng cao. Chẩn đoán xác định nhờ sinh thiết gan.
- Di căn gan của các ung thư khác (ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi, ung thư vú, ...): hình ảnh bắt thuốc dạng viền trên CT scan hoặc MRI, các chỉ dấu ung thư tương ứng tăng cao, có tổn thương nguyên phát, ...

4.7. Phân chia giai đoạn bệnh

Các Hướng dẫn điều trị của Nhóm Ung thư gan Barcelona (BCLC), Hội Nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL), Hội Ung thư Nội khoa châu Âu (ESMO) và Hội Nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) phân chia UTBMTBG thành 5 giai đoạn bệnh: 0 (rất sớm), A (sớm), B (trung gian), C (tiến triển), D (cuối), để đề ra cách điều trị phù hợp. Trong khi đó, Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Á Thái Bình Dương (APASL) không phân chia giai đoạn bệnh, mà dựa trên 6 yếu tố: di căn ngoài gan, chức năng gan (đánh giá bằng hệ thống Child-Pugh), khả năng cắt gan được, xâm nhập mạch máu lớn, số lượng u, kích thước u, để chọn lựa các điều trị phù hợp.

Tại Việt Nam, trên thực tế lâm sàng, thường chỉ xác định tình trạng bệnh còn khả năng điều trị hay không, do đó có thể dựa trên các yếu tố như của APASL để chọn lựa cách điều trị phù hợp.

Các nghiên cứu khoa học thì có thể dựa trên phân chia giai đoạn bệnh của BCLC, EASL, ESMO hay AASLD (Phụ lục 5) để chọn ra nhóm bệnh nhân phù hợp cho nghiên cứu.

5. ĐIỀU TRỊ UTBMTBG

5.1. Nguyên tắc điều trị UTBMTBG

- Điều trị (các) khối UTBMTBG ở giai đoạn còn khả năng điều trị.
- Điều trị bệnh lý nền tăng hay yếu tố nguy cơ (viêm gan siêu vi B hoặc C, xơ gan...).
- Điều trị nội khoa kết hợp chăm sóc giảm nhẹ ở giai đoạn muộn.

5.2. Các phương pháp điều trị đối với tổn thương UTBMTBG

5.2.1. Phẫu thuật cắt bỏ phần gan có mang khối u (phẫu thuật cắt gan)

Phẫu thuật cắt gan được coi là điều trị triệt để đối với UTBMTBG và an toàn ngay cả đối với các bệnh nhân có xơ gan. Tuy nhiên, chưa có đồng thuận trên thế giới về tình trạng u và mức độ bảo tồn chức năng gan để đạt được hiệu quả sống còn phù hợp khi chỉ định cắt gan. EASL, ESMO và AASLD chỉ đề xuất phẫu thuật cắt gan cho các trường hợp chỉ có một khối u đơn độc, chức năng gan là Child-Pugh A và không có tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Trong khi đó, APASL lại đề xuất phẫu thuật cắt gan cho các trường hợp có thể có nhiều u, chức năng gan Child-Pugh A và B, và có thể cả khi có xâm nhập mạch máu đại thể (như có huyết khối tĩnh mạch cửa) hay di căn ngoài gan mà có thể lấy bỏ được khi phẫu thuật cắt gan.

Tại Việt Nam, phẫu thuật cắt gan nên được thực hiện đối với các trường hợp:

- Phân gan có khối u dự kiến cắt bỏ được (theo giải phẫu hay không theo giải phẫu).
- Thể tích gan dự kiến còn lại phù hợp với bệnh nhân. Nên đo thể tích gan để góp phần ra chỉ định cắt gan đối với các trường hợp dự kiến cắt $\geq 50\%$ thể tích gan.
- Chức năng gan là Child-Pugh A đến B7 (Phụ lục 4). Có thể đánh giá chức năng gan dựa trên xét nghiệm thanh lọc Indocyanin green (ICG test) để quyết định mức độ cắt gan.
- Điểm hoạt động cơ thể (Performance Status - PS) 0-2, không có di căn xa.

Nên xem xét phẫu thuật cắt gan cho các trường hợp có huyết khối tĩnh mạch cửa cùng bên với phân gan định cắt, cũng như các trường hợp có tổn thương di căn ngoài gan (hạch cuống gan, tuyến thượng thận, di căn tại mạc nối lớn, ...) có thể lấy bỏ được khi phẫu thuật cắt gan.

5.2.2. Phẫu thuật ghép gan

Phẫu thuật ghép gan là biện pháp duy nhất có thể giúp bệnh nhân điều trị cả UTBMTBG lẫn bệnh lý gan nền. Chỉ định ghép gan cho bệnh nhân UTBMTBG tùy thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó có cân nhắc tới hiệu quả của phẫu thuật cắt gan và các phương pháp điều trị tại chỗ - tại vùng, cũng như mức độ ưu tiên so với nhu cầu ghép gan của các bệnh nhân không phải là UTBMTBG.

Các hướng dẫn điều trị trên thế giới đều khuyến cáo xem Tiêu chuẩn Milan (chỉ có 01 u với kích thước khối u không quá 5cm, hay không quá 03 u với kích thước mỗi u không quá 3cm) là tiêu chuẩn vàng để ghép gan cho UTBMTBG, và ghép gan là lựa chọn hàng đầu cho các trường hợp UTBMTBG nằm trong Tiêu chuẩn Milan nhưng không phù hợp để phẫu thuật cắt gan, đặc biệt là khi có xơ gan mất bù. Các cơ sở y tế có thể cân nhắc vận dụng các tiêu chuẩn mở rộng hơn khi chỉ định ghép gan nhưng cần có hội chẩn cụ thể.

Có thể cân nhắc các biện pháp điều trị bắc cầu để làm giảm giai đoạn UTBMTBG trước khi xem xét ghép gan.

5.2.3. Phá hủy khối u tại chỗ (đốt u)

Phá hủy khối u tại chỗ (đốt u) có thể thực hiện bằng sóng cao tần (Radiofrequency Ablation-RFA), bằng vi sóng (Microwave Ablation-MWA), bằng cách tiêm cồn vào

khối u (Percutaneous Ethanol Injection-PEI) hay bằng đốt lạnh (cryoablation) trên bệnh nhân có PS 0-2, chức năng gan là Child Pugh A,B, không có di căn xa.

Phá hủy khối u tại chỗ (đốt u) nên thực hiện cho các trường hợp UTBMTBG có số lượng u ≤ 3 với kích thước u ≤ 3cm, hoặc có 1 u với kích thước u ≤ 5cm, nhất là khi các trường hợp này không phù hợp để phẫu thuật cắt gan (do vị trí u, do tình trạng bệnh nhân). Phá hủy khối u tại chỗ (đốt u) cũng được coi là biện pháp thay thế cho phẫu thuật cắt gan trong trường hợp u có kích thước nhỏ ≤3cm.

Phá hủy khối u tại chỗ (đốt u) nên thực hiện cho các khối u dễ tiếp cận dưới hướng dẫn của hình ảnh học (siêu âm, CT scan, MRI). Những trường hợp chỉ định phá hủy khối u kích thước > 5cm cần được hội chẩn.

Tiêm cồn vào khối u chỉ nên thực hiện khi các biện pháp phá hủy khối u (đốt u) khác không thực hiện được vì lý do kỹ thuật, và nếu sử dụng thì chủ yếu là cho u ≤ 2cm.

Đối với (các) khối u chưa loại trừ được là UTBMTBG, có thể phối hợp sinh thiết và phá hủy u tại chỗ trong cùng một lần nằm viện.

5.2.4. Cắt nguồn máu nuôi khối u phối hợp với diệt tế bào ung thư bằng hóa chất

Có các hình thức như:

- Nút mạch hóa chất thường quy (conventional TransArterial Chemo-Embolization - cTACE)
- Nút mạch sử dụng hạt nhúng hóa chất (Drug-eluting bead TACE - DEB-TACE)

TACE được chỉ định cho các trường hợp UTBMTBG mà khối u không cắt được, hoặc có nhiều u ở cả hai thùy, chưa có xâm nhập mạch máu và chưa có di căn ngoài gan, trên bệnh nhân có PS 0-2, chức năng gan là Child Pugh A,B. TACE nên được thực hiện chọn lọc hay siêu chọn lọc để tăng hiệu quả, giảm biến chứng và giảm ảnh hưởng đến phần gan lành quanh u.

TACE chọn lọc cũng được chỉ định cho các trường hợp u nhỏ nhưng không thể thực hiện đốt u được do vị trí khó hay do có các bệnh lý đi kèm làm tăng nguy cơ biến chứng.

Trong một số trường hợp có u đã vỡ hoặc có nguy cơ vỡ mà tình trạng chức năng gan hoặc tình trạng cơ thể không cho phép làm TACE thì có thể làm nút mạch đơn thuần (TransArterial Embolization - TAE) để điều trị tạm thời.

Đánh giá hiệu quả của TACE cần dựa vào hình ảnh học và sự thay đổi của các chỉ dấu sinh học cũng như của chức năng gan sau TACE. Tại Việt Nam, có thể thực hiện TACE nhiều lần nếu (các) khối u còn tiến triển hoặc xuất hiện u mới và tình trạng chức năng gan và tình trạng cơ thể cho phép. Cần hội chẩn để đánh giá TACE thất bại hay không trước khi quyết định ngưng làm TACE tiếp tục để chuyển sang hóa trị toàn thân.

5.2.5. Xạ trị trong chọn lọc (Selective Internal Radiation Therapy - SIRT)

Sử dụng hạt vi cầu phóng xạ Yttrium-90 (⁹⁰Y) bơm vào động mạch nuôi khối u gan. Các hạt vi cầu này sẽ đi vào các nhánh động mạch nhỏ khắp trong khối u gây tắc mạch.

Khối u sẽ bị tiêu diệt theo hai cơ chế: giảm nuôi dưỡng u và bức xạ bêta năng lượng $0,93\text{MeV}$ được phát ra từ đồng vị phóng xạ ^{90}Y gắn trên các hạt vi cầu sẽ tiêu diệt các tế bào ung thư và làm giảm thể tích hoặc tiêu hoà hoàn toàn khối u gan mà rất ít ảnh hưởng đến tổ chức lành xung quanh.

- Chỉ định:
 - + UTBMTBG không còn khả năng phẫu thuật, hoặc có chống chỉ định phẫu thuật hay bệnh nhân từ chối phẫu thuật.
 - + Tổng trạng còn tốt ECOG ≤ 1 , chức năng gan còn bù (Child-Pugh A, B)
 - + Shunt lưu thông hoạt tính phóng xạ lên phổi $< 20\%$ trên xạ hình Tc-99m MAA
 - + Chưa từng xạ trị trước đó vào gan
- Chống chỉ định:
 - + Có luồng thông động mạch gan-phổi (shunt gan-phổi) lớn ($> 20\%$)
 - + Xơ gan mất bù, bệnh não gan
 - + Thể trạng quá yếu, dự kiến thời gian sống thêm dưới 3 tháng.

5.2.6. Truyền hóa chất qua động mạch gan (Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy - HAIC)

Phương pháp sử dụng buồng truyền và dây dẫn đặt lọc vào động mạch gan sau khi đã nút tắc các nhánh mạch của động mạch gan cấp máu cho các tạng khác. Phương pháp này giúp đưa hóa chất khu trú tại gan nên giảm các tác dụng phụ hơn so với hóa trị toàn thân. Hóa chất thường dùng là tổ hợp liều thấp của Cisplatin với 5-Fluorouracil (phác đồ FP liều thấp). Chỉ định chủ yếu cho các trường hợp UTBMTBG giai đoạn tiến xa có xâm lấn tĩnh mạch cửa. Các biến chứng của phương pháp này bao gồm: viêm tắc mạch, loét dạ dày ruột do rò thuốc và nhiễm khuẩn hoặc tắc dây truyền.

5.2.7. Xạ trị

- Xạ trị chiếu ngoài
 - + Chỉ định: xạ trị chiếu ngoài bằng máy gia tốc có thể dùng đối với những trường hợp không phẫu thuật được. Lựa chọn trường chiếu xạ phụ thuộc vào vị trí, kích thước khối u. Liều xạ trị tùy thuộc vào thể tích trường chiếu, dao động từ 50-70Gy, phân liều 2Gy/ngày.
 - + Chỉ định xạ trị toàn gan trong những trường hợp điều trị giảm nhẹ triệu chứng, liều xạ 21Gy, phân liều 3Gy/ngày.
 - + Ngoài ra, có thể chỉ định xạ trị cho những trường hợp UTBMTBG di căn xương, di căn não, di căn phổi, di căn hạch. Thể tích và liều xạ phụ thuộc vào vị trí và kích thước tổn thương.
 - + Mô phỏng bằng CT, MRI hoặc PET/CT, PET/MRI.

- + Kỹ thuật: có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT), xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT).
- Xạ phẫu
 - + Xạ phẫu có thể bằng dao gamma cỗ điển, dao gamma quay (Rotating Gamma Knife), CyberKnife, ...
 - + Nguyên lý: bức xạ hội tụ với liều rất cao tại tiêu điểm khối u gây hoại tử hoặc bắt hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.
 - + Chỉ định cho các trường hợp di căn một vài ổ tại não.
- Xạ phẫu định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT)
 - + Xạ phẫu định vị thân là phương pháp đang có nhiều bằng chứng đánh giá tác dụng tích cực, có thể dùng cho các khối u nguyên phát tại gan, không còn khả năng cắt bỏ hay các phương pháp phá huỷ u tại chỗ, và các khối u di căn ở gan.
- Cây hạt phóng xạ
 - + Cây hạt phóng xạ vào khối u hoặc diện u trong các trường hợp không phẫu thuật triệt căn hoặc không thể phẫu thuật do có bệnh lý kèm theo hay bệnh nhân từ chối phẫu thuật.
 - + Các biện pháp xạ trị khác bằng tia hạt (Particle Beam Radiation Therapy) như tia proton hay ion carbon cho các kết quả bước đầu khá khích lệ nhưng vẫn còn cần các nghiên cứu tiếp theo để xác định hiệu quả đối với UTBMTBG.

5.2.8. Điều trị toàn thân

Các trường hợp UTBMTBG tiến triển, không còn chỉ định phẫu thuật, nút mạch, đốt u thì có thể xem xét dùng điều trị toàn thân.

a. Điều trị đích và điều trị miễn dịch

- Sorafenib là thuốc úc chế đa kinase đường uống, úc chế khoảng 40 kinase, bao gồm cả VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) và BRAF (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase). Sorafenib được coi là điều trị bước một chuẩn cho các trường hợp UTBMTBG không còn đáp ứng hoặc không phù hợp với các biện pháp điều trị can thiệp tại chỗ tại vùng như nút mạch hóa chất, hoặc đã có xâm nhập mạch máu đại thể hay di căn ngoài gan, với điều kiện chức năng gan còn tốt (Child-Pugh A hay B7). Các tác dụng của sorafenib có thể gặp như: phản ứng da bàn tay-bàn chân, tiêu chảy, tăng huyết áp,... Các tác dụng phụ này thường xảy ra sớm và có thể dự phòng và kiểm soát được với các biện pháp dùng thuốc và không dùng thuốc. Liều dùng sorafenib là 400mg, uống 2 lần/ngày cho tới khi bệnh tiến triển. Có thể điều chỉnh liều sorafenib cho phù hợp theo mức độ của độc tính. Nên duy trì việc sử dụng sorafenib cho bệnh nhân ít nhất cho tới khi bệnh tiến triển trên

hình ảnh học, hoặc trên lâm sàng, khi đó nên hội chẩn để xem xét chuyển sang điều trị bước hai.

- Lenvatinib là thuốc úc chế đa kinase đường uống, úc chế VEGFR 1-3, FGFR 1-4 (fibroblast growth factor receptor 1-4) và một số kinase khác. Lenvatinib cho kết quả về thời gian sống còn không kém hơn sorafenib và có thời gian sống không bệnh tiến triển, thời gian cho đến khi bệnh tiến triển và tỷ lệ đáp ứng chung ưu thế hơn sorafenib trong các nghiên cứu trên các bệnh nhân UTBMTBG tiến triển, không còn đáp ứng đối với các biện pháp điều trị tại chỗ, tại vùng hoặc đã có di căn ngoài gan, nhưng chưa có huyết khối nhánh chính tĩnh mạch cửa. Lenvatinib được sử dụng điều trị bước một cho các bệnh nhân thuộc nhóm trên. Liều dùng lenvatinib là 12mg/ngày ở bệnh nhân trên 60kg hoặc 8mg/ngày ở bệnh nhân dưới 60kg, uống hàng ngày. Các tác dụng phụ của lenvatinib cũng tương tự sorafenib.
- Regorafenib, một thuốc úc chế đa kinase đường uống, tác động vào các quá trình sinh mạch máu, tăng sinh tế bào u và vi mô trường u với các đích úc chế như VEGFR 1-3, KIT, RET, RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR, CSF1R giúp cải thiện tỉ lệ sống còn ở các bệnh nhân UTBMTBG đã điều trị bằng sorafenib, dung nạp được sorafenib, nhưng bệnh vẫn tiến triển. Các tác dụng phụ của regorafenib cũng tương tự sorafenib. Do đó, regorafenib được chấp thuận như là điều trị bước hai cho UTBMTBG khi đã thất bại với sorafenib. Regorafenib là thuốc có nghiên cứu đánh giá hiệu quả của chuỗi phối hợp sau tiến triển với sorafenib, cho thấy thời gian sống còn là 26 tháng tính từ thời điểm bắt đầu bước 1. Liều dùng regorafenib: 160mg/ngày, uống ngày 1-21, chu kỳ 28 ngày.
- Pembrolizumab là các thuốc úc chế chốt kiểm soát miễn dịch (immune checkpoints inhibitors) cho thấy có thể cải thiện tỉ lệ sống còn ở các bệnh nhân UTBMTBG đã điều trị bằng sorafenib hoặc lenvatinib, và đã được chấp thuận điều trị bước hai cho UTBMTBG khi đã thất bại với sorafenib hoặc lenvatinib. Các tác dụng phụ chủ yếu là mệt mỏi, ngứa và phát ban. Liều dùng pembrolizumab: 200mg, truyền tĩnh mạch chu kỳ 3 tuần
- Một số nghiên cứu cho thấy việc kết hợp bevacizumab với atezolizumab cho hiệu quả trong việc cải thiện thời gian sống thêm không bệnh ở các bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn muộn hoặc tái phát. Liều dùng:

Atezolizumab	: 1200mg truyền tĩnh mạch ngày 1
Bevacizumab	: 15mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày

- Ramucirumab là kháng thể kháng VEGFR có hiệu quả điều trị ung thư gan có AFP ≥ 400 ng/ml.
- Cabozantinib là một thuốc úc chế MET, VEGFR2, AXL và RET, cũng giúp cải thiện tỉ lệ sống còn ở các bệnh nhân UTBMTBG đã điều trị bằng sorafenib.

b. *Hóa trị toàn thân: một số phác đồ hóa chất có thể áp dụng trong UTBMTBG nhưng hiệu quả rất hạn chế.*

- Phác đồ PIAF : chu kỳ 3 tuần

Doxorubicin	: 40mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1
Cisplatin	: 20mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1, 2, 3, 4
5-FU	: 400mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1, 2, 3, 4
Interferon α-2a	: tiêm dưới da 5 MIU/m ² , ngày 1, 2, 3, 4
- Phác đồ GEMOX	: chu kỳ 2 tuần
Gemcitabine	: 1.000mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1
Oxaliplatin	: 100mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 2
- Phác đồ FOLFOX 4	: chu kỳ 2 tuần
Folinic acid	: 200mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1
Oxaliplatin	: 85mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1
5-FU	: 400mg/m ² , tiêm/truyền tĩnh mạch bolus ngày 1
5-FU	: 1.200mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1, 2

5.3. Phối hợp các phương pháp điều trị

Có thể phối hợp các phương pháp nói trên cho từng trường hợp cụ thể.

5.4. Điều trị giảm nhẹ

Được thực hiện khi

- Tổng thể tích các khối u vượt quá 50% thể tích gan.
- Đã có huyết khối tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch gan, tĩnh mạch chủ dưới, ...
- Đã có di căn ngoài gan.
- PS > 2, Child Pugh C.

Ở các bệnh nhân có xơ gan, có thể dùng Acetaminophen (Paracetamol) để giảm đau nếu đau nhẹ, và dùng các thuốc giảm đau gây nghiện (opioids) nếu đau từ vừa đến nhiều (lưu ý trách tác dụng phụ là táo bón). Có thể xạ trị để giảm đau do di căn xương hay để ngăn ngừa gãy xương bệnh lý.

Cần lưu ý đến vấn đề dinh dưỡng và hỗ trợ tâm lý cho các bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn muộn.

5.5. Điều trị hỗ trợ

- Điều trị bệnh lý gan nền tăng và nâng đỡ chức năng gan.
- Dùng thuốc kháng virus khi có chỉ định.
- Hỗ trợ dinh dưỡng để nâng tổng trạng.
- Điều trị các bệnh lý đi kèm.

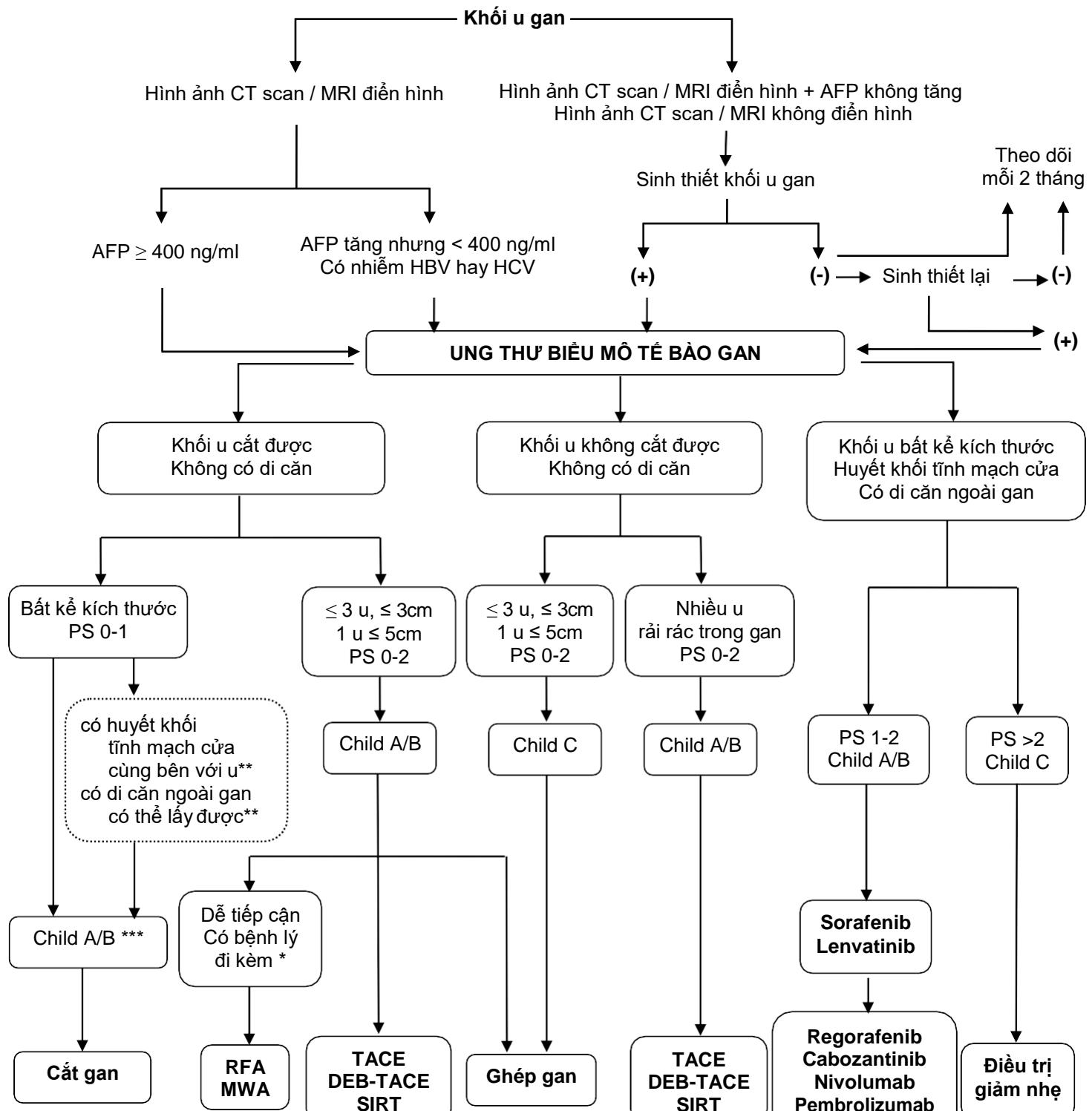
6. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM

- Theo dõi định kỳ cho đến khi bệnh nhân không thể tiếp tục được theo dõi nữa (tử vong, mất liên lạc,...).
- Tùy phương pháp, hiệu quả điều trị, thời gian bệnh ổn định hay tiến triển mà hẹn tái khám mỗi tháng, mỗi hai tháng, hay mỗi ba tháng, cụ thể:
 - + Bệnh nhân vừa được điều trị sẽ được hẹn tái khám sau 01 tháng để đánh giá kết quả điều trị. Nếu bệnh tiến triển và còn khả năng điều trị thì chỉ định phương pháp điều trị và cho lịch hẹn. Nếu kết quả điều trị là ổn thì hẹn tái khám sau 02 tháng.
 - + Nếu tại lần tái khám sau 02 tháng mà bệnh tiến triển lại và còn khả năng điều trị thì chỉ định phương pháp điều trị và cho lịch hẹn. Nếu bệnh vẫn ổn thì hẹn tái khám sau mỗi 03 tháng.
- Mỗi lần tái khám, bệnh nhân sẽ được đánh giá về lâm sàng và làm đầy đủ các xét nghiệm cận lâm sàng và hình ảnh học như đã nêu trong phần Chẩn đoán. Cần thiết làm các chỉ dấu sinh học AFP, AFP-L3, PIVKA II (DCP) để đánh giá kết quả điều trị, theo dõi diễn tiến bệnh và phát hiện tái phát UTBMTBG.
- Nếu đã xác định bệnh nhân có nhiễm virus viêm gan B hay C thì nên làm đầy đủ các xét nghiệm để chỉ định điều trị (nếu cần) và đánh giá hiệu quả điều trị các virus này, cụ thể là: HBsAg, HbsAb, HbcAb, HBeAg, HBeAb, định lượng HBV-DNA, AntiHCV, định lượng HCV-RNA...

7. PHÒNG BỆNH

- Tiêm vaccine phòng bệnh viêm gan siêu vi B cho những người chưa nhiễm, đặc biệt là cho trẻ sơ sinh.
- Chủ động tầm soát định kỳ UTBMTBG trên những người có nhiễm HBV, HCV, xơ gan.
- Tuyên truyền giáo dục tránh lây nhiễm HBV, HCV qua đường tình dục và từ mẹ sang con, kiểm soát chặt chẽ việc truyền các chế phẩm máu.
- Tuyên truyền hạn chế sử dụng các đồ uống có cồn.

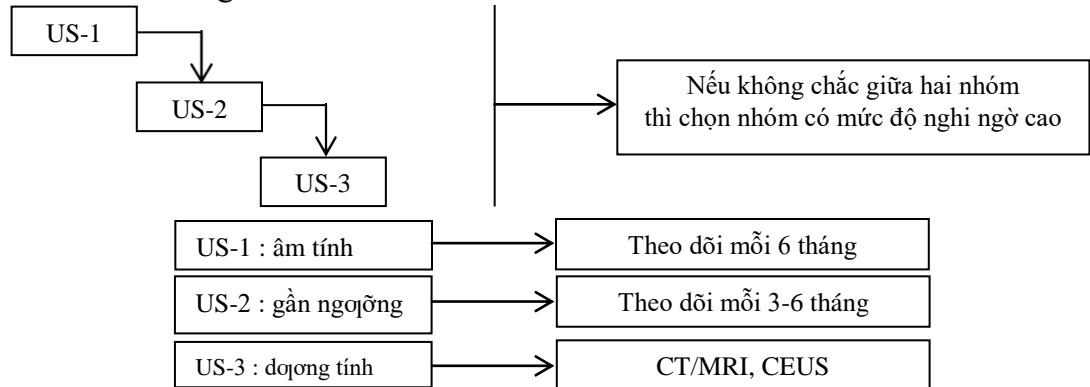
Sơ đồ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan



Phụ lục 1: Phân độ LIRADS trên siêu âm và siêu âm có chất cản âm (CEUS)

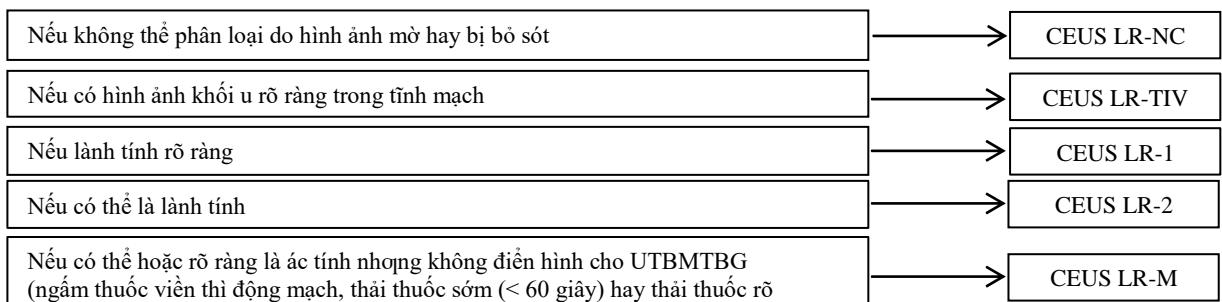
Siêu âm: LI-RADS phân thành 3 nhóm:

- US-1: không thấy hoặc tồn thương/giả tồn thương lành tính hiển nhiên (nang đơn giản, vùng gan lành quanh túi mật, u máu (hemangioma) biết trước).
- US-2: tồn thương/giả tồn thương < 10 mm, không chắc là lành tính.
- US-3: tồn thương/giả tồn thương ≥ 10 mm, không chắc là lành tính hoặc có huyết khối mới trong tĩnh mạch

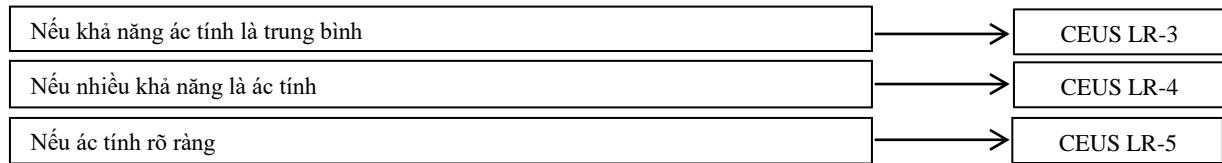


Lược đồ của LI-RADS về CEUS:

Khối u thấy được trên siêu âm không có chất tương phản, chưa được điều trị và không có bằng chứng giải phẫu bệnh trên bệnh nhân có nguy cơ cao bị UTBMTBG:



Ngoài các trường hợp trên, có thể áp dụng bảng dưới đây:



Bảng chẩn đoán bằng CEUS

Ngầm thuốc mạnh thì động mạch	Không ngầm thuốc mạnh thì động mạch		Ngầm thuốc mạnh thì động mạch (không viền ^a , không mất liên tục ngoại vi ^b)	
Kích thước u (mm)	< 20	≥ 20	< 10	≥ 10
Không thái thuốc	CEUS LR-3	CEUS LR-3	CEUS LR-3	CEUS LR-4
Thái thuốc chậm và ít	CEUS LR-3	CEUS LR-4	CEUS LR-4	CEUS LR-5

b. Không ngầm thuốc mạnh thì động mạch đợc xếp là CEUS LR-M

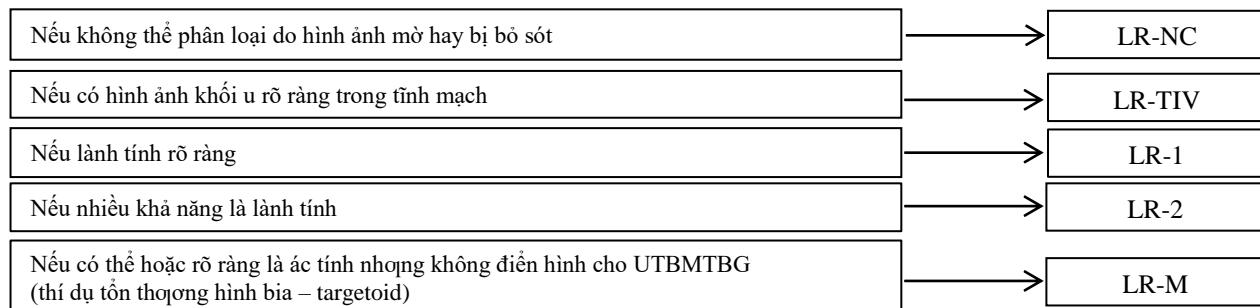
b. Mất liên tục vùng ngoại vi là hình ảnh u máu (CEUS LR-1)

Phụ lục 2: Phân độ LIRADS trên CT scan và MRI scan

Khuyến cáo của LI-RADS về CT/MRI:

- Áp dụng cho các bệnh nhân có nguy cơ cao bị UTBMTBG:
 - ✓ Xơ gan, hoặc
 - ✓ Nhiễm HBV mạn, hoặc
 - ✓ Đã hay đang bị UTBMTBG.
- Áp dụng cho các khảo sát nhiều thì có sử dụng chất tương phản ngoại bào hoặc chất tương phản gan-mật.
- Không áp dụng cho các bệnh nhân:
 - ✓ Không có các nguy cơ trên
 - ✓ Dưới 18 tuổi
 - ✓ Xơ gan do xơ hóa gan bẩm sinh
 - ✓ Xơ gan do các bệnh lý mạch máu như bệnh giãn mạch máu xuất huyết di truyền (hereditary hemorrhagic telangiectasia), hội chứng Budd-Chiari, tắc tĩnh mạch cửa mạn, bệnh tim ú máu, hay tăng sản tái tạo dạng nốt lan tỏa.
- Không sử dụng phân độ LI-RADS cho các trường hợp:
 - ✓ Tổn thương có bằng chứng giải phẫu bệnh là ác tính, hoặc
 - ✓ Tổn thương có bằng chứng giải phẫu bệnh là lành tính và không xuất phát từ tế bào gan, như u máu

Các tổn thương chưa được điều trị và không có bằng chứng giải phẫu bệnh trên bệnh nhân có nguy cơ cao bị UTBMTBG



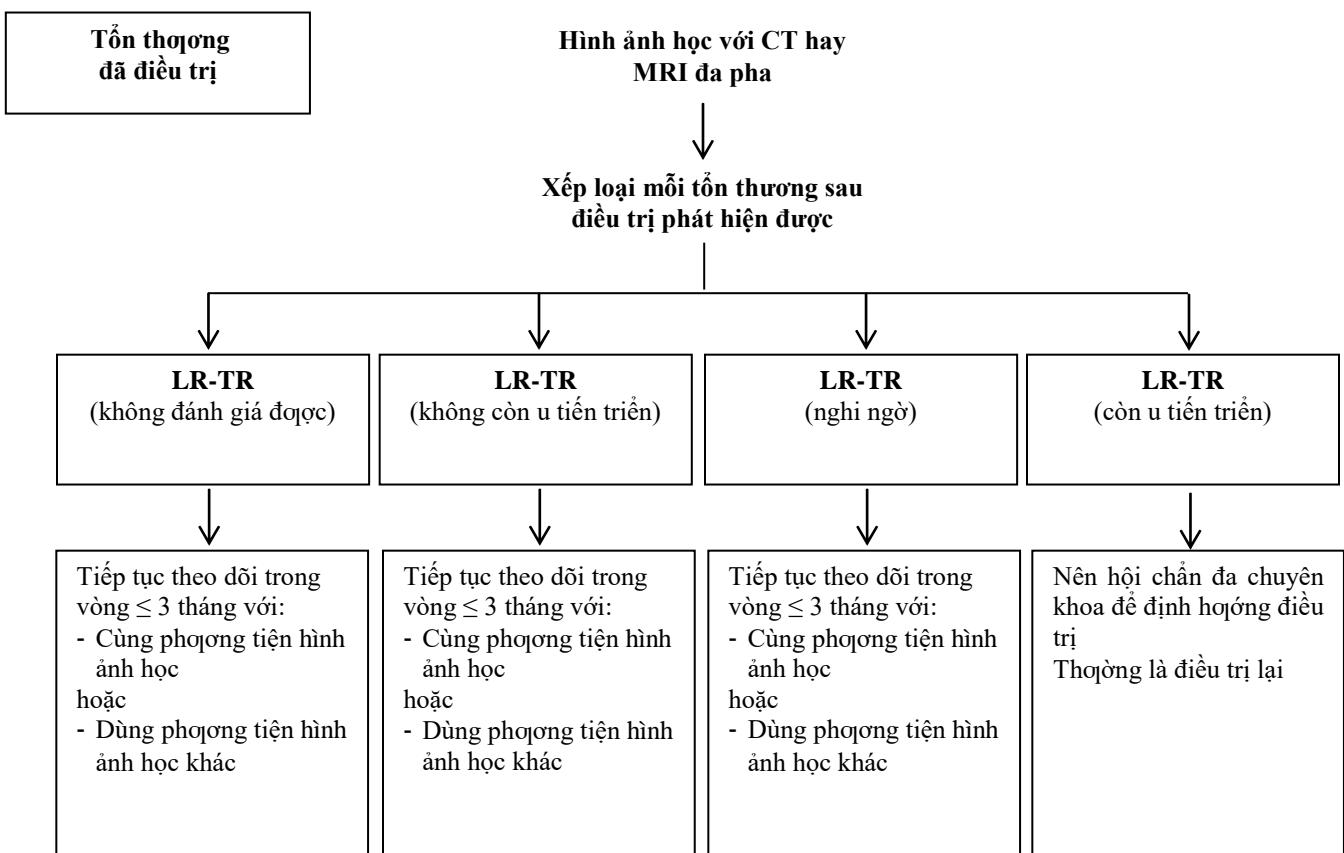
Trường hợp khác, sử dụng bảng chẩn đoán CT/MRI sau đây:

Ngầm thuốc mạnh thì động mạch		Không ngầm thuốc mạnh thì động mạch		Ngầm thuốc mạnh thì động mạch (không viền)		
Kích thước u (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Các tiêu chuẩn chính: Thái thuốc (không phải ở ngoại vi) “Vô” ngầm thuốc Phát triển nhanh	Tổng					
	0	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	1	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR- 5*	LR-5
	≥ 2	LR-3	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

LR-4 / LR-5*

LR-4: nếu có vô ngầm thuốc
 LR-5: nếu thái thuốc không phải ở ngoại vi HOẶC phát triển nhanh

Phụ lục 3: Sử dụng LIRADS để hướng dẫn chẩn đoán và đánh giá kết quả điều trị trên CT scan và MRI scan

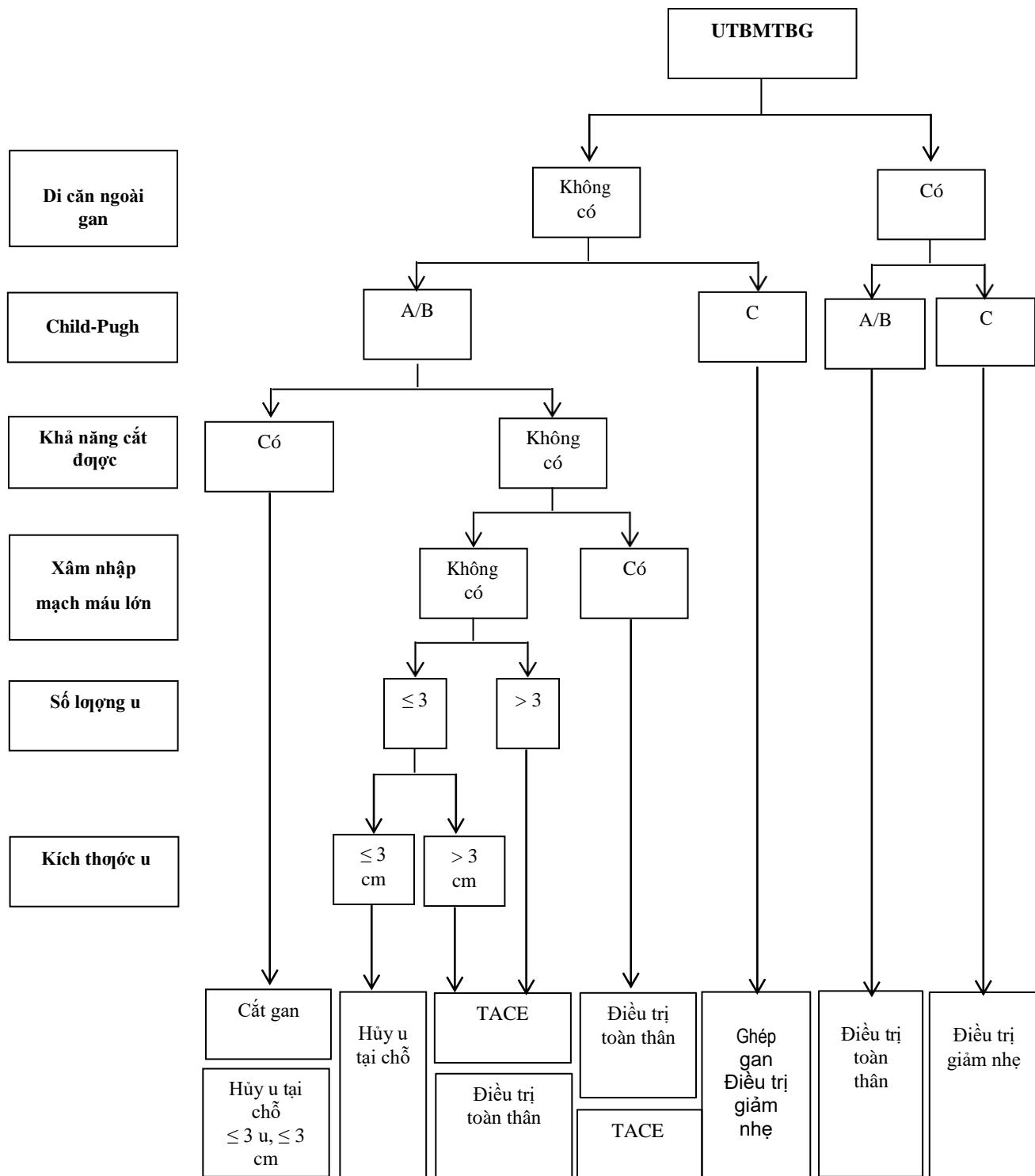


Phụ lục 4: Hệ thống điểm Child-Pugh đánh giá chức năng gan

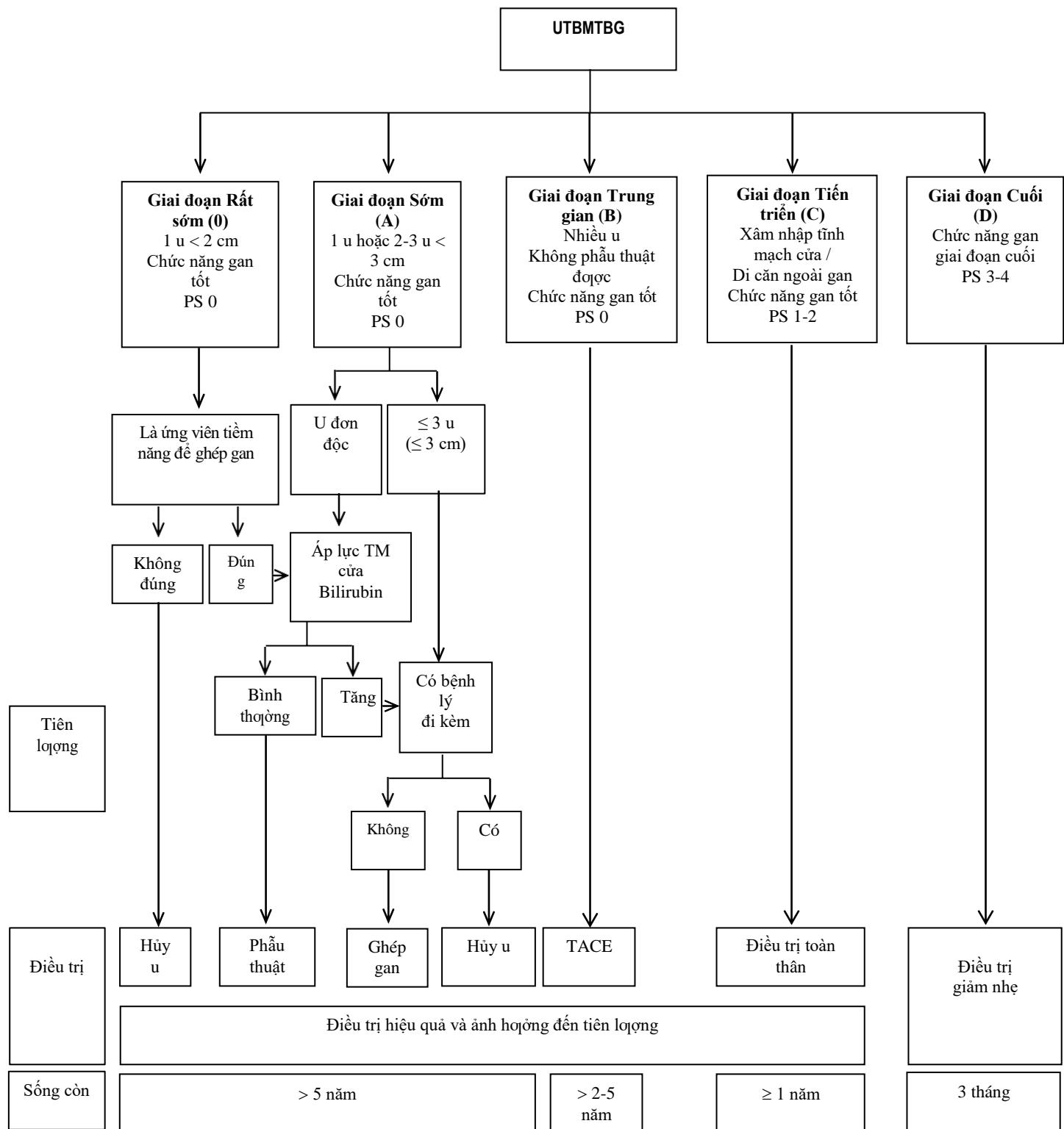
Thông số	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Bilirubin huyết thanh ($\mu\text{mol/L}$)	< 34 < 2	34-50 2 – 3	> 50 > 3
Bilirubin huyết thanh (mg%)			
Albumin huyết thanh (g/L)	> 35	28 - 35	< 28
INR	< 1.70	1.71 – 2.2	> 2.2
Bóng bụng	không	Kiểm soát được bằng thuốc	khó kiểm soát
Bệnh lý não gan	không	Kiểm soát được bằng thuốc	khó kiểm soát

INR: International Normalised Ratio

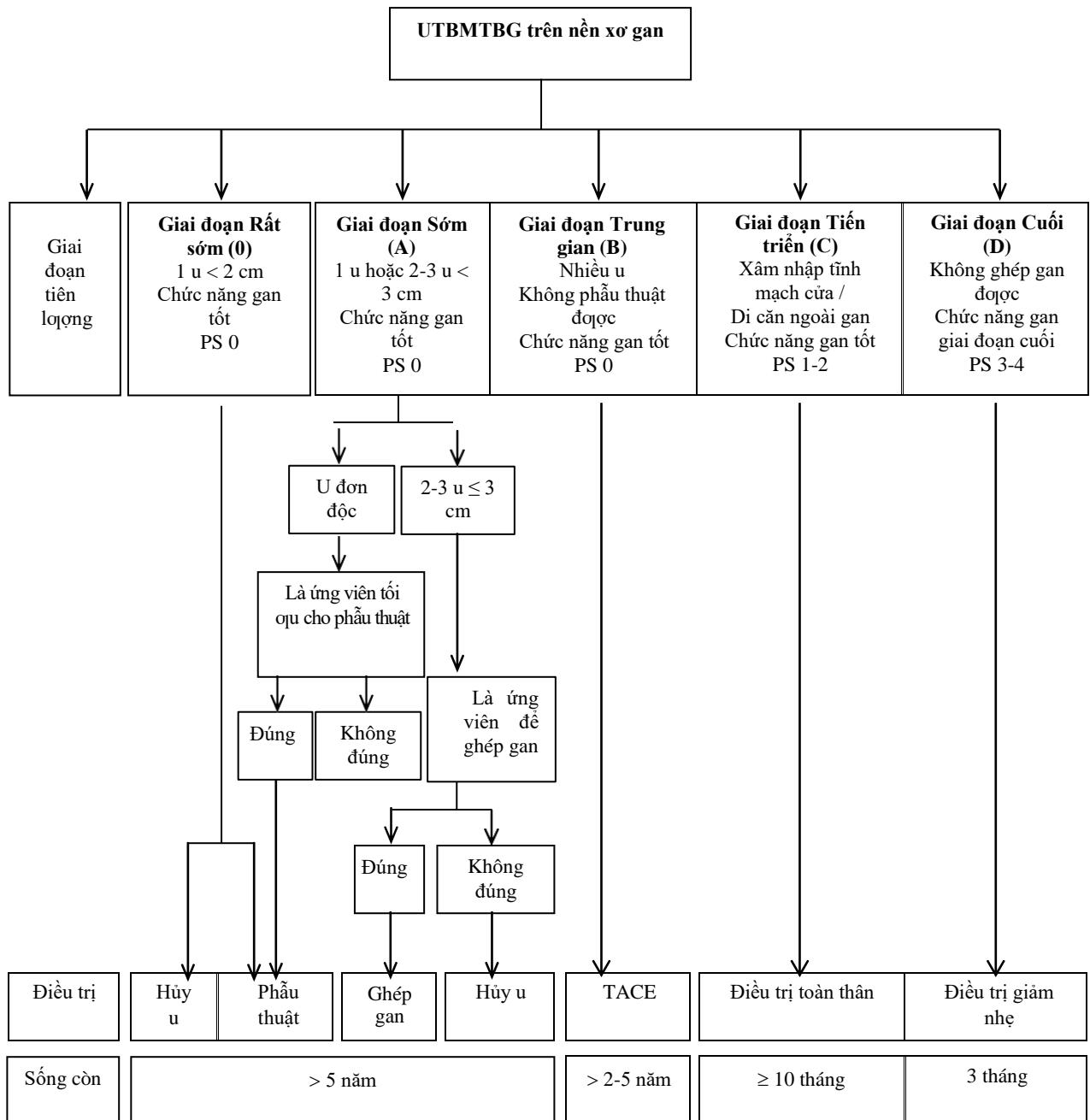
Tổng số điểm	Phân loại Child-Pugh
5 – 6	A
7 – 9	B
10 - 15	C

Phụ lục 5: Hướng dẫn Điều trị của APASL 2017

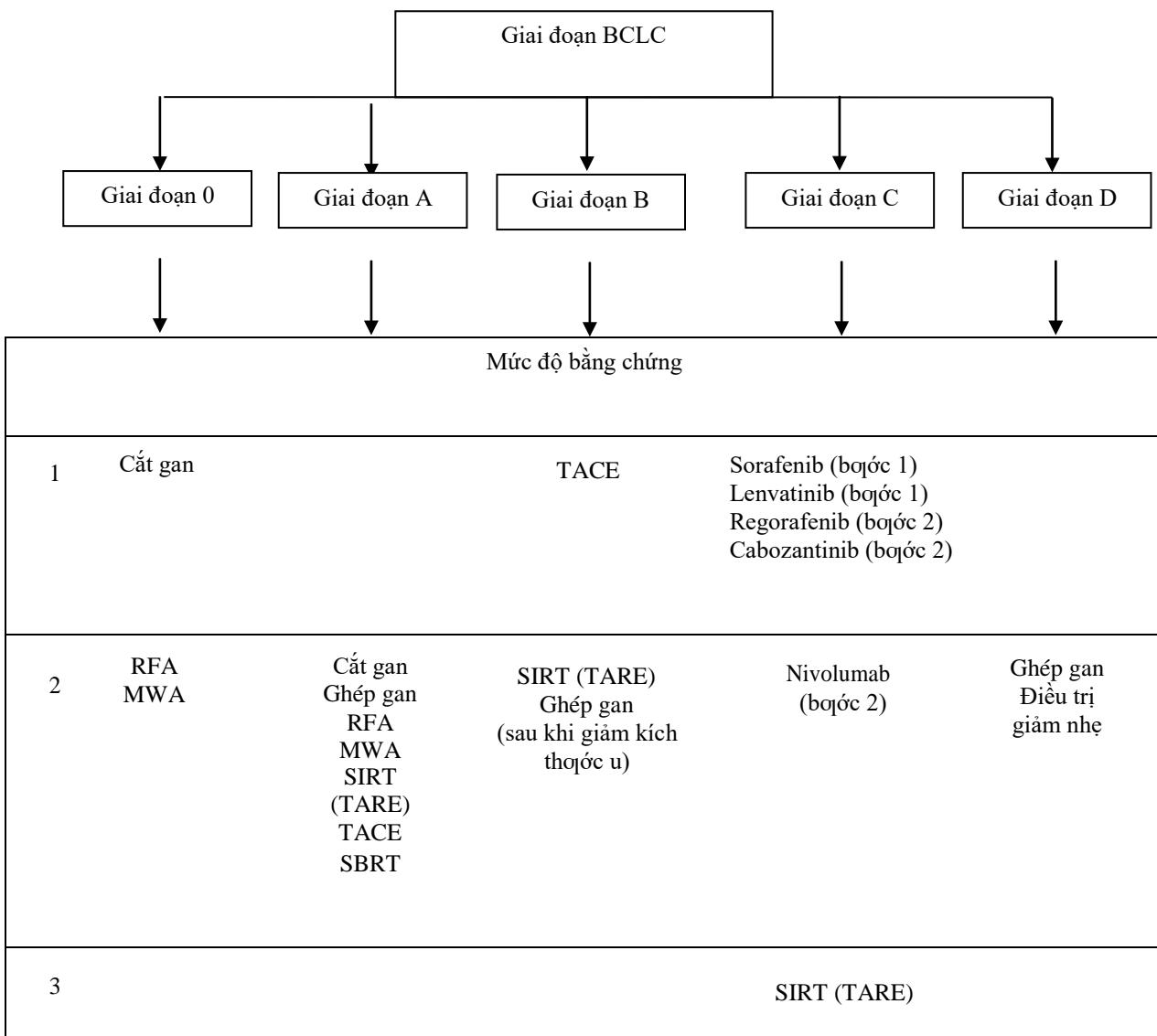
Hướng dẫn Điều trị của BCLC 2018



Hướng dẫn Điều trị của EASL 2018



Hướng dẫn Điều trị của AASLD 2018



Hướng dẫn Điều trị của ESMO 2018

Giai đoạn BCLC^a		Điều trị chuẩn	Những hạn chế về chỉ định do sự phát triển của u và chức năng gan	Điều trị thay thế (chưa được EMA^b phê duyệt)	Biện pháp điều trị thay thế
0-A	1 u bất kể kích thước hoặc ≤ 3 u kích thước ≤ 3cm Chức năng gan tốt ECOG PS 0	Cắt gan [III,A] Ghép gan [III,A] Đốt u [III,A] TACE [I,A]	Phần gan còn lại đủ về kích thước và chức năng U ≤ 5cm, ≤ 3 u U ≤ 3cm, không nằm gần mạch máu hay đường mật Chóng chỉ định phẫu thuật và đốt u. Bác cầu để ghép gan		Xạ trị lập thể định vị thân (SBRT) [III,C] Xạ trị áp sát liều cao [III,C] SIRT [III,C]
B	Nhiều u Chức năng gan tốt ECOG PS 0	TACE [I,A]	U 5-10cm, các khối u có thể tiếp cận siêu chọn lọc		Ghép gan [III,A] Cắt gan [III,A] Điều trị toàn thân (sau khi TACE thất bại / kháng trị) [I,A] SIRT (sau khi TACE thất bại / kháng trị) [III,C]
C	Xâm nhập tĩnh mạch cửa Di căn ngoài gan Chức năng gan tốt ECOG PS 1-2	Sorafenib (bước 1)[I,A] Regorafenib (bước 2)[I,A]	Child-Pugh A Child-Pugh A, dung nạp với Sorafenib	Lenvatinib (bước 1) [I,A] Cabozantinib (bước 2) [I,A] Ramucirumab (AFP cao, bước 2) [I,A]	Nivolumab (bước 2) [III,B] Pembrolizumab (bước 2) [III,B] SIRT (gan hạn chế, chức năng gan tốt, không có điều trị toàn thân nào khả thi) [III,C]
D	Chức năng gan giai đoạn cuối ECOG PS 3-4	Điều trị giảm nhẹ			

a. BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

b. EMA: European Medicines Agency

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY

(Ban hành kèm theo Quyết định số 3127/QĐ-BYT ngày 17 tháng 07 năm 2020)

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong những bệnh ung thư (UT) phổ biến nhất trên thế giới. Năm 2018, ước tính trên thế giới có 1.033.700 trường hợp ung thư dạ dày mắc mới và hơn 782.600 trường hợp tử vong. Tại Việt nam theo Globocan 2018, UTDD đứng thứ 3 ở cả hai giới sau ung thư gan và ung thư phổi với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 11,38/100.000 dân. Trong đó, loại ung thư biểu mô tuyến chiếm chủ yếu (90-95%).

UTDD có tính chất vùng miền rõ rệt liên quan tới chế độ ăn uống và bảo quản thực phẩm. Phân bố không đồng đều theo khu vực địa lý và thời gian. Tỷ lệ mắc bệnh thường ở độ tuổi cao, hiếm gặp ở những người bệnh dưới 30 tuổi, nam giới chiếm tỷ lệ cao ở tất cả các quốc gia trên thế giới với tỷ lệ gấp 2- 4 lần so với nữ giới. Vị trí hay gặp ở vùng hang môn vị (chiếm 60-70%), sau đó là ở vùng bờ cong nhỏ (18-30%), các vùng khác ít gặp hơn như bờ cong lớn khoảng 3%, đáy vị 12%, tâm vị 9%, UT toàn bộ dạ dày chiếm 8-10%. Theo nghiên cứu gần đây ở Nhật Bản và Châu Âu cho thấy UT vùng tâm vị có chiều hướng tăng lên. Tỷ lệ UT tâm vị từ 25-55%, UT thân vị và hang môn vị từ 45-75%.

2. NGUYÊN NHÂN - CÁC YẾU TỐ NGUY CO

2.1. Yếu tố môi trường và chế độ ăn uống

Môi trường sống và chế độ ăn uống đóng vai trò quan trọng liên quan tới UTDD. Các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ mắc UTDD gồm:

- Sử dụng hàm lượng muối cao trong thức ăn
- Thức ăn có chứa hàm lượng nitrat cao
- Chế độ ăn ít vitamin A, C
- Những thức ăn khô, thức ăn hun khói
- Thiếu phương tiện bảo quản lạnh thức ăn
- Rượu, thuốc lá...

Các thức ăn tươi, hoa quả tươi như cam, chanh, nhiều chất xơ, thức ăn giàu vitamin A, C, các yếu tố vi lượng như kẽm, đồng, sắt, magiê, ... có tác dụng làm giảm nguy cơ mắc bệnh.

2.2. Vai trò của Helicobacter Pylori (HP)

Vai trò của H.pylori trong UTDD đã được chứng minh. Các nghiên cứu cho rằng nhiễm H.pylori gây viêm niêm mạc dạ dày dẫn tới teo niêm mạc và dị sản ruột, loạn sản và cuối cùng là ung thư. Nhiễm H.pylori làm tăng nguy cơ UTDD lên gấp 6 lần.

2.3. Yếu tố di truyền

Ước tính UTDD có tính chất gia đình chiếm tỷ lệ 1-15% trong số người bệnh mắc UTDD. Một số bệnh lý di truyền cũng tăng nguy cơ.

2.4. Các yếu tố khác

Các bệnh lý tại dạ dày cũng là nguyên nhân gây UTDD. Nhiễm xạ cũng được coi là một yếu tố làm tăng nguy cơ mắc UTDD.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Ở giai đoạn sớm thường tình cờ khám phát hiện bệnh. Giai đoạn này các triệu chứng thường rất nghèo nàn và không đặc hiệu với các biểu hiện ậm ạch, đầy hơi vùng thượng vị, đau thượng vị không có chu kỳ, nuốt nghẹn, mệt mỏi, chán ăn. Có thể gây sút cân gấp ở trên 80% các trường hợp, khi sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể là một dấu hiệu tiên lượng xấu.

Ở giai đoạn muộn, triệu chứng của bệnh rõ ràng hơn, xuất hiện thường xuyên và liên tục: sụt cân không rõ nguyên nhân, đau bụng vùng thượng vị, đầy bụng, chán ăn... Khám lâm sàng có thể thấy các triệu chứng thiếu máu, sờ thấy khối u bụng thường khi bệnh đã tiến triển tại vùng.

Các dấu hiệu bệnh lan tràn đôi khi lại là biểu hiện đầu tiên như hạch di căn, tổn thương lan tràn phúc mạc được thể hiện bằng dịch ổ bụng hay tắc ruột, di căn gan hay di căn buồng trứng.

Tùy theo các trường hợp có biểu hiện triệu chứng hoặc không và giai đoạn phát hiện bệnh có thể chia ra các nhóm:

- Tình cờ phát hiện bệnh khi khám kiểm tra sức khỏe có nội soi dạ dày.
- Có các triệu chứng điển hình của bệnh kết hợp khám lâm sàng và cận lâm sàng.
- Không có triệu chứng đặc hiệu, chỉ phát hiện khi có các biểu hiện di căn.
- Nhóm biểu hiện bệnh ở giai đoạn muộn, có các biến chứng: dịch ổ bụng, di căn gan, tắc ruột ...

3.2. Cận lâm sàng

3.2.1. Chụp X quang

Chụp X-quang dạ dày có thuốc cản quang: là phương pháp kinh điển chẩn đoán UTDD. Tổn thương UTDD sẽ tồn tại thường xuyên trên các phim chụp hàng loạt. Ngoài ra trên phim chụp có thuốc cản quang sau 6 giờ có hình ảnh của hẹp môn vị như hình ảnh tuyết rơi ... Ngày nay, với sự tiến bộ của nội soi đã dần thay thế chụp X-quang dạ dày.

X-quang tim phổi: phát hiện các di căn phổi. Nếu có tổn thương trên X-quang có thể sử dụng thêm các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác như CLVT.

3.2.2. Nội soi dạ dày bằng ống soi mềm

Nội soi ống soi mềm kết hợp với sinh thiết là biện pháp quan trọng trong chẩn đoán UTDD. Nội soi cho biết vị trí và tính chất của khối u. Độ chính xác của nội soi trên 95% với những trường hợp ung thư tiền triển. Khi sinh thiết qua nội soi từ 6 đến 8 mẫu cho kết quả chẩn đoán đúng trên 95%.

Nhờ các tiến bộ như nội soi phóng đại, nội soi ánh sáng xanh, nội soi kết hợp với phương pháp nhuộm màu để chỉ điểm vùng bẩm sinh thiết...cho độ chính xác cao, phát hiện các tổn thương còn rất nhỏ, giúp cho chẩn đoán sớm UTDD.

3.2.3. Siêu âm qua thành bụng và siêu âm nội soi

Siêu âm qua thành bụng giúp đánh giá tổn thương của dạ dày và tình trạng di căn hạch, phát hiện các tổn thương thứ phát, dịch ổ bụng... Tuy nhiên, độ chính xác của siêu âm phụ thuộc rất nhiều yếu tố.

Kỹ thuật siêu âm kết hợp nội soi tiêu hoá và siêu âm có đầu dò tần số cao (7,5-12MHz) giúp xác định chính xác mức độ xâm lấn của u nguyên phát qua các lớp của thành dạ dày và tổ chức xung quanh hơn so với các kỹ thuật khác, nhất là với khối u ở giai đoạn sớm. Đối với đánh giá sự di căn hạch lân cận thì có phần hạn chế nhất là những trường hợp di căn xa thành dạ dày.

3.2.4. Nội soi ổ bụng

Nội soi ổ bụng xác định chính xác tình trạng xâm lấn u vào cơ quan lân cận, di căn gan, di căn phúc mạc. Giúp đánh giá chính xác giai đoạn, tránh được mở bụng thăm dò một số trường hợp bệnh lan rộng không phẫu thuật được.

3.2.5. Chụp cắt lớp vi tính (CLVT)

CLVT được sử dụng chủ yếu để xác định giai đoạn như sự xâm lấn của khối u với thành ống tiêu hóa, sự di căn vào các tạng, hạch trong ổ bụng. Ngoài ra, CLVT còn được sử dụng để theo dõi đáp ứng điều trị của người bệnh giai đoạn tiến xa

3.2.6. Chụp cộng hưởng từ (MRI)

Cho thông tin về tổn thương u cũng như mức độ xâm lấn và di căn.

3.2.7. Xạ hình

Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc -MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn. Phát hiện tổn thương di căn xương từ rất sớm so với chụp X-quang thông thường. Từ đó, giúp lựa chọn biện pháp điều trị thích hợp. Tổn thương có thể ở xương sườn, xương chậu, xương cột sống...

Xạ hình thận chức năng bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc -DTPA để đánh giá chức năng thận trước điều trị và sau điều trị.

3.2.8. PET/CT (Positron Emission Tomography/ Computer Tomography)

PET/CT có giá trị trong phát hiện các tổn thương nguyên phát tại dạ dày, tổn thương xâm lấn, di căn hạch, di căn xa tới các tạng xa, di căn xương. Chỉ định của PET/CT là đánh giá giai đoạn bệnh, phát hiện tái phát, di căn, đánh giá đáp ứng sau điều trị.

3.2.9. Các chất chỉ điểm ung thư

Kháng nguyên ung thư bào thai CEA tăng trong khoảng 33% trong số UTDD. Khi kết hợp với các chất chỉ điểm khác như CA19-9 và CA72-4 có giá trị trong theo dõi sau điều trị và tiên lượng bệnh.

3.2.10. Mô bệnh học

Có nhiều hệ thống phân loại đã được đề nghị và đang cùng tồn tại, gây không ít khó khăn trong công tác thực hành cũng như trong việc đánh giá tiên lượng, lựa chọn phương pháp điều trị và trao đổi thông tin giữa các cơ sở với nhau.

Đến năm 2000, Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG) đưa ra phân loại UTDD đã được sửa đổi, bao gồm cả phân loại của Lauren và có bổ sung thêm típ mô học ung thư biểu mô tế bào nhỏ và các típ mô bệnh học được mã hóa.

Hiện được sử dụng rộng rãi hơn cả là phân loại của TCYTTG năm 2010. Đây là phân loại mới nhất, chi tiết trong các hệ thống phân loại bao gồm ung thư biểu mô tuyến của dạ dày và các khối u khác ít gặp của dạ dày.

Bảng 1: Phân loại ung thư dạ dày của TCYTTG năm 2010

Típ mô học	Mã số bệnh
Tân sản nội biểu mô - u tuyến	8140/0
Ung thư biểu mô tuyến	8140/3
Típ ruột	
Típ lan toả	
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 kém kết dính (bao gồm típ tế bào nhẵn và các biến thể típ tế bào khác)	
Ung thư biểu mô thê hôn hợp	8255/3
Ung thư biểu mô típ dạng gan	8576/3
Ung thư biểu mô thê túy	8512/3
Ung thư biểu mô tuyến vảy	
Ung thư biểu mô tế bào vảy	
Ung thư biểu mô không biệt hóa	
Các loại khác	

U thần kinh nội tiết (NET)	
U thần kinh nội tiết biệt hóa cao, độ 1 hay U carcinoid	8240/3
U thần kinh nội tiết, độ 2	8249/3
Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (NEC)	8246/3
Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết, típ tế bào lớn (Large cell NEC)	8013/3
Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết, típ tế bào nhỏ (Small cell NEC)	8041/3
Ung thư biểu mô thể hỗn hợp ngoại tiết và thần kinh nội tiết (MANC)	8244/3
U thần kinh nội tiết thể chế tiết serotonin (serotonin – producing NET)	8241/3
U thần kinh nội tiết thể chế tiết gastrin (Gastrin-producing NET)	8153/3

3.2.11. Sinh học phân tử

Nhờ các tiến bộ trong sinh học phân tử đã xác định những biến đổi gen cũng như các yếu tố phát triển của tế bào ung thư biểu mô dạ dày. Gồm các yếu tố như: HER2, E-cadherin, EGFR, DNA thay đổi số lượng bản sao, mất ổn định di truyền:

- HER2 (ErbB-2 hay HER-2/neu): là thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì - EGFR nằm trên bề mặt tế bào. Giữ vai trò điều hòa sự phân bào, sự sống và biệt hóa của nhiều loại tế bào. Kết quả các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bộc lộ HER2 ở đoạn tiếp nối thực quản - dạ dày cao hơn (24%-32%) so với các khối u tại dạ dày (12%-18%). Khi biểu hiện bộc lộ quá mức HER2 làm gia tăng nguy cơ ung thư. Xét nghiệm thực hiện qua nhuộm hóa mô miễn dịch hoặc kỹ thuật FISH (Fluorescent insitu hybridization), Dual ISH và giải trình tự gene. Với UTDD giai đoạn muộn có chỉ định điều trị đích trong những trường hợp có bộc lộ HER2.
- MSI (microsatellite instability –mất ổn định vi vế tinh) hoặc dMMR (deficient mismatch repair – thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai): sự mất ổn định vi vế tinh (MSI) là sự tích tụ các lỗi trong vùng vi vế tinh của DNA dẫn đến sự tăng đột biến và do thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai DNA. Các trường hợp MSI biểu hiện cao hoặc có thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai là các yếu tố biểu hiện tiên lượng xấu của bệnh và là yếu tố chỉ điểm bệnh có đáp ứng với điều trị úc ché điểm miễn dịch. Xét nghiệm thực hiện qua nhuộm hóa mô miễn dịch hoặc kỹ thuật xét nghiệm khuếch đại chuỗi ADN polymerase (PCR), giải trình tự gene.
- PD-L1 (programmed death-ligand 1: thụ thể gây chết tế bào theo chương trình 1): khi các thụ thể này bộc lộ trên tế bào ung thư, nó sẽ gắn với tế bào T miễn dịch tại vị trí PD-1, nên sẽ làm cho tế bào T không nhận diện tế bào ác tính. Điều trị miễn dịch dựa trên cơ sở gắn úc ché thụ thể làm cho tế bào miễn dịch nhận diện được tế bào ung thư và gây chết theo chương trình. Xét nghiệm thực hiện qua nhuộm hóa mô miễn dịch hoặc kỹ thuật FISH, giải trình tự gene.

3.3. Chẩn đoán xác định

- Lâm sàng.
- Cận lâm sàng:
 - + Tổn thương xác định qua nội soi.
 - + Hình ảnh học (siêu âm nội soi, CT, MRI, PET/CT để đánh giá giai đoạn).
 - + Mô bệnh học: là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định bệnh ung thư

3.4. Chẩn đoán phân biệt

- Viêm loét dạ dày
- Loan sǎn dạ dày
- U lympho biểu hiện ở dạ dày
- U mô đệm đường tiêu hóa (GIST) biểu hiện tại dạ dày
- Một số ung thư khác di căn, xâm lấn dạ dày

3.5. Chẩn đoán giai đoạn

Xếp loại T.N.M, giai đoạn theo AJCC 2017 phiên bản lần thứ 8:

- **T (Primary Tumor):** u nguyên phát
 - + Tx: không đánh giá được u nguyên phát
 - + T0: không có bằng chứng của u nguyên phát
 - + Tis: UT biểu mô tại chỗ, u nội biểu mô không có xâm nhập mô đệm
 - + T1: u khu trú ở lớp niêm mạc hoặc dưới niêm
 - T1a: u khu trú ở lớp niêm mạc hoặc cơ niêm
 - T1b: u xâm lấn lớp dưới niêm
 - + T2: u xâm lấn lớp cơ
 - + T3: u xâm nhập mô liên kết dưới thanh mạc, chưa xâm lấn thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận
 - + T4: u xâm lấn thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận
 - T4a: u xâm lấn lớp thanh mạc
 - T4b: u xâm lấn cấu trúc lân cận
- **N (Regional Lymph Nodes):** hạch lympho vùng
 - + Nx: không đánh giá được hạch vùng
 - + N0: không có di căn hạch vùng
 - + N1: di căn 1-2 hạch vùng
 - + N2: di căn 3-6 hạch vùng
 - + N3: di căn ≥ 7 hạch vùng
 - N3a: di căn 7-15 hạch vùng

N3b: di căn ≥16 hạch vùng

- **M (Distant Metastasis)**: di căn xa
 - + M0: không có di căn xa
 - + M1: có di căn xa

Phân loại giai đoạn TNM

Bảng 2: Phân loại giai đoạn TNM

Giai đoạn bệnh theo TNM		
Giai đoạn 0		TisN0M0
Giai đoạn I	IA	T1N0M0
	IB	T1N1M0 T2N0M0
Giai đoạn II	IIA	T1N2M0 T2N1M0 T3N0M0
	IIB	T1N3a M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T4a N0 M0
Giai đoạn III	IIIA	T2 N3a M0 T3 N2 M0 T4a N1 M0 T4a N2 M0 T4b N0 M0
	IIIB	T1 N3b M0 T2 N3b M0 T3 N3a M0 T4a N3a M0 T4b N1 M0 T4b N2 M0
	IIIC	T3 N3b M0 T4a N3b M0 T4b N3a M0 T4b N3b M0
Giai đoạn IV		T bất kỳ, N bất kỳ, M1

Xếp nhóm giai đoạn theo mức độ lan tràn của bệnh:

- **Ung thư dạ dày sớm (Early Gastric Cancer - EGC):** được hiệp hội ung thư dạ dày xác định năm 1962 gồm các trường hợp ung thư dạ dày mới xâm lấn nông đến mức T1 (thuộc giai đoạn I: T1N0M0; T1N1M0; T2N0M0).
- **Ung thư dạ dày tiến triển (Advanced stages Gastric Cancer):** gồm nhóm người bệnh thuộc giai đoạn T3-T4b; N2-3; M0-M1.

3.6. Sàng lọc - phát hiện sớm:

UTDD là bệnh có thể sàng lọc, phát hiện sớm được, tuy nhiên tại Việt Nam chưa triển khai được chương trình sàng lọc quốc gia. Đôi tượng sàng lọc cần lưu ý những người có tiền sử gia đình UTDD hoặc bệnh lý ác tính đường tiêu hóa. Tiền sử viêm loét dạ dày mãn tính.

Do các triệu chứng của bệnh giai đoạn sớm thường không rõ hoặc khá mơ hồ nên việc sàng lọc chủ yếu dựa vào nội soi dạ dày. Các kỹ thuật ngoài nội soi thông thường còn bao gồm nội soi phóng đại, nội soi nhuộm màu có chỉ điểm ...

Độ tuổi khuyến cáo nội soi tầm soát khác nhau tùy quốc gia: tại Nhật bản khuyến cáo chụp dạ dày đối quang kép hàng năm cho những người từ 50 tuổi trở lên hoặc nội soi tiêu hóa trên mỗi 2 hoặc 3 năm. Hàn Quốc khuyến cáo nội soi tiêu hóa trên cho người từ 40 tuổi trở lên mỗi 2 năm. Theo nhiều nghiên cứu về UTDD tại Việt Nam cho thấy độ tuổi mắc ngày càng trẻ do đó những người có tiền sử viêm loét dạ dày mãn tính, nhiễm HP cần theo dõi thường xuyên. Những đối tượng có tiền sử gia đình cần nội soi thường xuyên từ 40 tuổi trở lên. Còn lại nếu có điều kiện nội soi kiểm tra từ 45-50 tuổi.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

- Phẫu thuật là phương pháp đóng vai trò quan trọng và chủ đạo trong điều trị ung thư dạ dày. Phẫu thuật có vai trò điều trị triệt căn trong giai đoạn sớm, là phương pháp chính trong giai đoạn còn phẫu thuật được và là biện pháp điều trị triệu chứng ở giai đoạn muộn.
- Hóa trị, xạ trị đóng vai trò điều trị bổ trợ, tân bổ trợ trong giai đoạn còn chỉ định điều trị triệt căn và vai trò giảm nhẹ, kéo dài thời gian sống thêm khi bệnh ở giai đoạn muộn, tái phát, di căn.

4.2. Điều trị ung thư dạ dày cắt bỏ được theo giai đoạn

4.2.1. Ung thư dạ dày giai đoạn Ia (cTis, cT1aN0Mo): cắt u nội soi

A. Các phương pháp cắt u nội soi

- * Cắt niêm mạc nội soi (Endoscopic mucosal resection: EMR)
- * Cắt hạ niêm mạc nội soi (Endoscopic submucosal dissection: ESD)

B. Chỉ định cắt u qua nội soi

* Nguyên lý chỉ định: xem xét điều trị ở những khối u rất ít có khả năng di căn hạch và thích hợp cho việc cắt tổn thương thành một khối.

* Các khối u có chỉ định tuyệt đối cắt qua nội soi

- EMR và ESD được chỉ định cho khối u: thể biệt hóa cao không có loét, chẩn đoán lâm sàng giai đoạn T1a và kích thước dưới 2cm.

* Các khối u chỉ định tương đối cắt qua nội soi (mở rộng chỉ định)

- Các khối u rất ít khả năng di căn hạch và không có xâm nhập mạch bạch huyết có thể chỉ định cắt u nội soi. Phương pháp ESD cắt rộng rãi lớp hạ niêm mạc nên hay được dùng hơn EMR.
- Các khối u được chẩn đoán T1a và:
 - + Thể mô bệnh học biệt hóa cao, không có loét, nhưng kích thước $>2\text{cm}$
 - + Thể mô bệnh học biệt hóa cao, có loét, và đường kính khối u $\leq 3\text{cm}$
 - + Thể mô bệnh học kém biệt hóa, không có loét, và đường kính khối u $\leq 2\text{cm}$

* Cắt khối u qua nội soi

- Bệnh phẩm cắt ra cần được kiểm tra mô bệnh học tỷ mỉ. Hai yếu tố đánh giá khả năng cắt triệt căn khối u qua nội soi: loại bỏ hoàn toàn khối u nguyên phát và không có khả năng di căn hạch.
- Cắt triệt căn khi: cắt tổn thương thành một khối, u kích thước $\leq 2\text{cm}$, giải phẫu bệnh thể biệt hóa, giai đoạn pT1a, diện cắt chu vi âm tính (HM0), diện cắt đáy âm tính (VM0) và chưa có xâm nhập mạch bạch huyết.
- Cắt triệt căn cho những khối u mở rộng chỉ định: cắt triệt căn khi
 - + Cắt u thành một khối, diện cắt chu vi âm tính (HM0), diện cắt đáy âm tính (VM0), không xâm lấn hạch [ly (-): no lymphatic invasion], không xâm lấn mạch [v (-): no venous invasion] và
 - a. Khối u $> 2\text{cm}$, giải phẫu bệnh biệt hóa cao, pT1a, không có loét.
 - b. Khối u đường kính $\leq 3\text{cm}$, giải phẫu bệnh biệt hóa cao, pT1a, có loét
 - c. Khối u đường kính $\leq 2\text{cm}$, thể giải phẫu bệnh kém biệt hóa, pT1a, không có loét
 - d. Khối u đường kính $\leq 3\text{cm}$, thể giải phẫu bệnh biệt hóa cao, pT1b.

Vì các bằng chứng không đủ cho các khối u biệt hóa cao có đi kèm với một số vùng thể giải phẫu bệnh không biệt hóa, cắt khối u qua nội soi không được coi là triệt căn và cần phải phẫu thuật thêm cho những trường hợp sau:

- + Các vùng carcinoma kém biệt hóa vượt quá 2cm như trường hợp (a) ở trên.
- + Thành phần kém biệt hóa đã xâm nhập lớp hạ niêm mạc như trường hợp (b) ở trên. Hoặc diện cắt dương tính.

Nếu thành phần carcinoma kém biệt hóa được tìm thấy ở trên (b) nhưng không chiếm ưu thế, nguy cơ di căn hạch được ước tính là thấp thì phương pháp cắt qua nội soi được coi như là triệt căn.

C. Điều trị sau khi cắt u qua nội soi

* Điều trị sau cắt triệt căn: Theo dõi bằng nội soi định kỳ 2 tháng/lần.

* Những trường hợp nghi ngờ vẫn còn tồn thương cần nhắc cắt dạ dày triệt căn.

* Điều trị sau cắt triệt căn cho những khối u được mở rộng chỉ định:

- Theo dõi người bệnh bằng siêu âm hoặc chụp CLVT kết hợp với nội soi định kỳ
- Điều trị vi khuẩn Helicobacter Pylori (HP). Tuy nhiên một số nghiên cứu cho thấy điều trị HP không làm thay đổi tỷ lệ xuất hiện ung thư dạ dày.

4.2.2. Ung thư dạ dày giai đoạn Ib-III

a. Phẫu thuật

A. Nguyên tắc phẫu thuật triệt căn:

- Phẫu thuật cắt dạ dày tiêu chuẩn thực hiện với mục tiêu điều trị triệt căn bao gồm phẫu thuật cắt ít nhất 2/3 dạ dày và nạo vét hạch D2 (số lượng hạch vét được tối thiểu ≥ 15 hạch).
- Phẫu thuật cắt dạ dày không tiêu chuẩn: cắt dạ dày và/hoặc vét hạch tùy thuộc vào giai đoạn và vị trí khối u.
- Phẫu thuật biến đổi: cắt dạ dày và vét hạch D1 hoặc D1+ ít hơn so với cắt dạ dày tiêu chuẩn.
- Phẫu thuật cắt dạ dày mở rộng: bao gồm cắt dạ dày kèm các tang xâm lấn và vét hạch D2+.
- Diện cắt: đảm bảo không còn tế bào ung thư ở diện cắt trên và dưới: giới hạn trên cách khối u tối thiểu 6cm, giới hạn dưới qua môn vị 2cm. Trong trường hợp không đạt được diện cắt đủ xa, cần làm túc thì diện cắt. Với những khối u xâm lấn thực quản, không cần thiết đảm bảo diện cắt xa u mà cần làm sinh thiết túc thì diện cắt để đảm bảo diện cắt R0.
- Phẫu thuật để điều trị biến chứng chảy máu, tắc ruột trong giai đoạn muộn.

B. Các phương pháp cắt dạ dày

- Cắt toàn bộ dạ dày: cắt toàn bộ dạ dày bao gồm cả môn vị và tâm vị.
- Cắt gần toàn bộ dạ dày: đảm bảo theo nguyên tắc phẫu thuật triệt căn.

C. Vết hạch trong phẫu thuật ung thư dạ dày

- Vết hạch D0: Vết các nhóm hạch ít hơn D1
- Vết hạch D1: Vết các nhóm hạch từ nhóm 1 đến nhóm 7
- Vết hạch D1+: Vết hạch D1 + các nhóm hạch 8a, 9, 11p
- Vết hạch D2: bao gồm vết hạch D1 + các nhóm hạch 8a, 9, 11d, 12a

D. Chỉ định vết hạch theo giai đoạn

Về nguyên tắc: với khối u giai đoạn T1N0M0 chỉ định vết hạch D1 hoặc D1+. Với khối u giai đoạn cN+ hoặc T2-T4 chỉ định vết hạch D2. Vết hạch D2 chỉ định nếu trong mô có hạch nghi ngờ di căn

* Vết hạch D1: được chỉ định cho khối u giai đoạn T1a (những trường hợp không có chỉ định làm EMR/ESD), và cho những khối u giai đoạn cT1bN0 có giải phẫu bệnh thể biệt hoá và khối u nhỏ hơn 1,5cm.

* Vết hạch D1+: được chỉ định cho giai đoạn cT1N0 ngoài những trường hợp chỉ định vết hạch D1 ở trên.

* Vết hạch D2: được chỉ định cho những khối u từ T2-T4 và cT1N+ có khả năng phẫu thuật triệt căn. Vai trò của cắt lách cùng với vết hạch triệt căn nhóm 10,11 vẫn còn nhiều tranh luận, và kết quả của thử nghiệm lâm sàng JCOG 0110 về vết hạch triệt căn nhóm 10, 11 kèm theo bảo tồn lách mang lại kết quả tương tự như cắt lách kèm theo. Những khối u T2-T4 có xâm lấn phình vị, bờ cong lớn hoặc xâm lấn lách thì chỉ định cắt lách kèm theo vết hạch triệt căn nhóm 10.

* Vết hạch D2+: những trường hợp có di căn hạch chủ bụng được điều trị hóa chất tân bô trợ sau đó phẫu thuật cắt dạ dày kèm vết hạch D2+ (hạch chủ bụng).

Vết hạch D2 + vết hạch nhóm 14v (hạch gốc tĩnh mạch mạc treo tràng trên) ở người bệnh có di căn hạch nhóm 6.

Di căn hạch nhóm 13 coi như di căn xa. Tuy nhiên, vết hạch D2+ nhóm hạch 13 triệt căn ở người bệnh có khối u xâm lấn tá tràng.

E. Một số vấn đề khác

Bảo tồn thần kinh phế vị

Trong phẫu thuật bảo tồn nhánh gan của thần kinh phế vị trước và/hoặc nhánh tạng của thần kinh phế vị sau làm tăng chất lượng cuộc sống do làm giảm tỷ lệ sỏi túi mật, tiêu chảy hoặc giảm cân nặng sau phẫu thuật.

Cắt mạc nối lớn

Cắt mạc nối lớn thường cắt cùng với dạ dày cho những khối u T3, T4. Với khối u giai đoạn T1/T2 có thể để lại mạc nối lớn, cắt dọc theo bờ ngoài của cung mạch bờ cong lớn.

Cắt kèm cơ quan bị xâm lấn

Với khối u xâm lấn cơ quan lân cận có thể cắt kèm theo (gan, lách, tụy...) để đảm bảo diện cắt R0.

Phẫu thuật nội soi

Năm 2014, hướng dẫn điều trị của Ủy ban phẫu thuật nội soi của Nhật bản đề xuất phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa của dạ dày.

Tóm lại, phẫu thuật bệnh ung thư dạ dày, có thể:

1. Thăm dò sinh thiết (một số trường hợp không đánh giá được trước mổ nhưng mổ ra có di căn xa hay một số không đánh giá giai đoạn trước mổ bằng cắt lớp nên thăm dò sinh thiết bằng nội soi hoặc mổ mở)
2. Mở thông h้อง tràng trong trường hợp có hẹp môn vị nhưng tình trạng không cho phép nối vị tràng hoặc cắt dạ dày không triệt căn (dẫn lưu ngoài).
3. Dẫn lưu lỗ thủng do ung thư – phẫu thuật Newman (dẫn lưu ngoài).
4. Nối vị - tràng hoặc nối tắt ruột – ruột trong trường hợp hẹp môn vị hoặc hẹp các quai ruột do ung thư di căn xâm lấn (dẫn lưu trong).

5. Cắt đoạn dạ dày, mạc nối lớn (cắt 3/4, 4/5...) và nạo vét hạch: có thể triệt để hoặc không triệt để (giai đoạn III, IV có biến chứng chảy máu, thủng, hép)
6. Cắt toàn bộ dạ dày, mạc nối lớn và nạo vét hạch: có thể triệt để hoặc không triệt để (giai đoạn III, IV có biến chứng chảy máu, thủng, hép).
7. Cắt đoạn hoặc toàn bộ dạ dày kèm cắt tạng lân cận (gan, đoạn đại tràng, lách và đuôi tụ....), mạc nối lớn, nạo vét hạch: Có thể triệt để hoặc không triệt để. Các trường hợp cắt dạ dày có hoặc không kèm cắt tạng lân cận dù phẫu thuật vẫn không triệt để là để điều trị các biến chứng như thủng, hép hay chảy máu).
8. Cắt u qua nội soi ống mềm trong trường hợp ung thư dạ dày sớm.
9. Cắt dạ dày hình chêm trong trường hợp ung thư giai đoạn sớm mà không có điều kiện cắt u qua nội soi ống mềm.
10. Lí do cần nạo vét hạch trong ung thư biểu mô dạ dày: Thứ nhất là hạch bạch huyết là con đường di căn chính của ung thư dạ dày. Thứ hai là nạo vét hạch làm cho phẫu thuật trở nên triệt để hơn. Thứ ba là nạo vét hạch giúp đánh giá chính xác giai đoạn bệnh và tiên lượng. Thứ tư là có hiện tượng di căn nhảy cóc trong ung thư dạ dày (không di căn hạch chặng 1 nhưng di căn hạch chặng 2 hoặc chặng 3).

Nạo vét hạch D1, D2, D3, D4 dựa vào bảng sau đây của tác giả Kodama (Nhật bản)

Vị trí	D1	D2	D3	D4
Ung thư 1/3 trên	1,2,3,4	5,6,7,8,9,10,11	12,13,14	15,16
Ung thư 1/3 giữa	3,4,5,6,1	4,8,9,11,2,10	12,13,14	15,16
Ung thư 1/3 dưới	3,4,5,6	1,2,7,9	11,12,13,14,2,10	15,16
Toàn bộ dạ dày	1,2,3,4,5,6	7,8,9,10,11,12	13,14	15,16

Trong đó nhóm 1: Các hạch ở bên phải tâm vị. Nhóm 2: Các hạch bên trái tâm vị. Nhóm 3: Các hạch dọc theo bờ cong nhỏ. Nhóm 4: Các hạch dọc theo bờ cong lớn (4sa: Vị ngắn, 4sb: Vị mạc nối trái). Nhóm 5: Các hạch trên môn vị. Nhóm 6: Các hạch dưới môn vị. Nhóm 7: Các hạch dọc theo động mạch vị trái. Nhóm 8: Các hạch dọc theo động mạch gan chung. Nhóm 9: Các hạch dọc theo động mạch thân tạng. Nhóm 10: Các hạch tại rốn lách. Nhóm 11: Các hạch dọc theo động mạch lách. Nhóm 12: Các hạch trong dây chằng gan tá tràng, cuồng gan. Nhóm 13: Các hạch mặt sau đầu tụy. Nhóm 14: Các hạch dọc mạch mạc treo tràng trên. Nhóm 15: Các hạch dọc theo các mạch máu đại tràng giữa. Nhóm 16: Các hạch dọc động mạch chủ.

b. Xạ trị

- Xạ trị đơn thuần chủ yếu điều trị triệu chứng như hẹp môn vị, chảy máu...
- Xạ trị phối hợp với hóa trị trong điều trị bô trợ, tân bô trợ.

c. Hóa - xạ trị kết hợp

- Hóa xạ trị đồng thời bô trợ sau mổ phối hợp với 5-FU (fluorouracil) được khuyến cáo cho những người bệnh giai đoạn từ IB trở đi.
- Hóa xạ trị đồng thời còn được chỉ định cho các UTDD tại chỗ không cắt bỏ được hoặc thể trạng người bệnh không cho phép phẫu thuật. Khi đó, mục đích điều trị có thể là triệt căn hay tạm thời tùy theo từng tình huống lâm sàng.
- Hóa xạ trị bô trợ sau phẫu thuật trong trường hợp điện cắt sau phẫu thuật còn tế bào u trên vi thể (R1) hoặc trên đại thể (R2). Những người bệnh được cắt dạ dày không triệt để hay có điện cắt dương tính cũng có thể được điều trị phối hợp đa mô thúc sau mổ một cách phù hợp.

*d. Hóa trị***➤ Hóa trị trước mổ (hóa trị tân bô trợ)**

Mục tiêu:

- Giảm giai đoạn (kích thước và sự xâm lấn của u, giảm di căn hạch), tăng khả năng phẫu thuật triệt căn R0.
- Giảm vi di căn trước phẫu thuật, giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ và di căn xa, cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ.
- Đánh giá được độ nhạy với hóa chất.

Lựa chọn người bệnh:

- Những trường hợp UTDD tiến triển tại chỗ còn khả năng phẫu thuật.
- Bệnh ở giai đoạn phẫu thuật được nhưng chưa có khả năng mổ ngay (thể trạng, bệnh toàn thân, kinh tế...)

Các hướng dẫn thực hành điều trị của NCCN và ESMO đã đưa ra khuyến cáo về điều trị hóa chất trước mổ cho các người bệnh UTDD tiến triển tại chỗ. Các phác đồ bao gồm ECF và các biến thể (ECX, EOX...) hoặc gần đây nhất là phác đồ FLOT.

➤ Hóa trị sau phẫu thuật (hóa trị bô trợ)

Mục tiêu:

- Diệt các tế bào ung thư còn sót lại.
- Giảm nguy cơ tái phát, cải thiện thời gian sống thêm.

Chỉ định:

- Người bệnh ung thư dạ dày giai đoạn II-III, được phẫu thuật triệt căn vét hạch D2, điện cắt không còn tế bào UT.

Hóa trị sau phẫu thuật giúp người bệnh có nguy cơ cao được xác định chính xác bởi các yếu tố bệnh lý và những người bệnh nguy cơ thấp sẽ tránh được các rủi ro độc

tính của hóa trị trước do sự đánh giá giai đoạn không chính xác. Ngoài ra, do phẫu thuật là phương thức điều trị hiệu quả nhất, khi đã cắt bỏ được u nguyên phát sẽ giảm nguy cơ không còn cơ hội phẫu thuật cho những trường hợp hóa trị trước không hiệu quả.

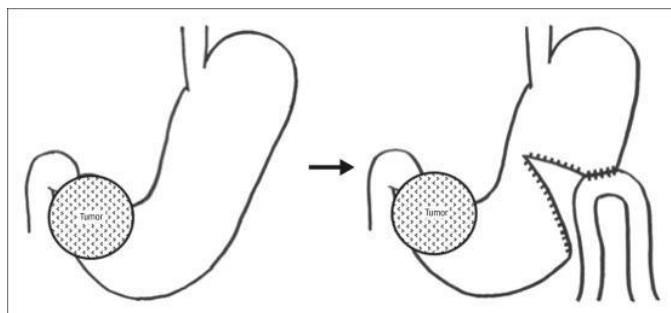
Tùy theo tình trạng tồn thương nguyên phát và mức độ di căn hạch mà phác đồ thay đổi có thể bao gồm ECF hoặc các biến thể hay kết hợp oxaliplatin với capecitabine và/hoặc TS-1 ở các病人 bệnh châu Á.

4.3. UTDD giai đoạn không có khả năng phẫu thuật triệt căn

Chỉ định:

- Ung thư dạ dày giai đoạn muộn có di căn xa nhiều tặng; di căn phúc mạc; tình trạng toàn thân không cho phép phẫu thuật triệt căn
- Người bệnh không có khả năng phẫu thuật hoặc không chấp nhận phương pháp điều trị phẫu thuật.

4.3.1. Phẫu thuật triệu chứng



Hình 1: Nối vị tràng dạ dày bán phần

Ở những病人 bệnh UTDD giai đoạn di căn xa có biểu hiện xuất huyết tiêu hóa hoặc hẹp môn vị có thể chỉ định cắt dạ dày triệu chứng hoặc nội vị tràng tùy thuộc vào khả năng cắt bỏ khối u nguyên phát và các nguy cơ của phẫu thuật. Nối vị tràng bán phần dạ dày đảm bảo chức năng tốt hơn so với nối vị tràng đơn thuần.

4.3.2. Hóa trị

Mục đích:

- Điều trị triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống cho病人 bệnh.
- Kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển, thời gian sống toàn bộ.

- **Vai trò của hóa trị trong UTDD giai đoạn muộn**

Kết quả từ các nghiên cứu thử nghiệm gần đây cho thấy những病人 bệnh UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn mà có thể dung nạp được hóa trị sẽ đạt được lợi ích dù nhỏ nhưng rõ ràng về thời gian sống so với chỉ chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần.

- **Đơn hóa chất trong điều trị UTDD**

Một số hóa chất được chỉ định trong điều trị ung thư dạ dày bao gồm: 5-fluorouracil, Capecitabine, TS-1, Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan, trifluridine phối hợp tipiracil,..

- **Điều trị đơn hóa chất so với đa hóa chất**

Đã có nhiều nghiên cứu để phát triển các công thức phối hợp hiệu quả hơn cho bệnh UTDD di căn bằng cách kết hợp các loại thuốc. Các thử nghiệm cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao hơn với các phác đồ đơn chất. Một số nghiên cứu cho tỷ lệ đáp ứng 30%-50%. Các phân tích tổng hợp cho thấy các phối hợp hóa trị đem lại lợi ích sống còn khiêm tốn nhưng có ý nghĩa khi so sánh với đơn hóa trị.

Từ kết quả của các thử nghiệm ngẫu nhiên, ECF, DCF và các biến thể hiện được xem là phác đồ chuẩn trong điều trị bước một. Các dữ liệu từ thử nghiệm REAL-2 gợi ý rằng các kết quả là tương đương khi thay thế capecitabine cho 5-FU truyền, và thay thế oxaliplatin cho cisplatin trong phác đồ ECF.

Có 5 nhóm tác nhân hóa chất có hoạt tính trong UTDD với tỷ lệ đáp ứng là 10-25%, thời gian đáp ứng trung bình tương đối ngắn bao gồm fluorouracil, cisplatin, docetaxel và ít sử dụng hơn là paclitaxel, epirubicin và irinotecan là các thành phần chính trong các phác đồ. Gần đây thì oxaliplatin và capecitabine cũng được dùng nhiều trong điều trị đa hóa chất.

- **Các phác đồ điều trị phối hợp**

- **Cisplatin-Fluoropyrimidine (CF):** là một trong những phác đồ đã được áp dụng rộng rãi.

Cisplatin kết hợp với các fluoropyrimidine dạng uống - do mối nguy cơ tiềm năng và sự bất tiện khi dùng 5-FU truyền liên tục. Các nghiên cứu đã nỗ lực thay thế bằng các dẫn xuất fluoropyrimidine đường uống như uracil-ftarafur (UFT), capecitabine và TS-1.

- **Docetaxel, Cisplatin và Fluoropyrimidine (DCF):** kết quả của thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh phối hợp DCF với CF (thử nghiệm TAX325) cho thấy phác đồ phối hợp 3 thuốc có hiệu quả hơn mặc dù độc tính tương ứng cũng tăng đáng kể. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong do điều trị.
- **Docetaxel kết hợp capecitabine** - cho tỷ lệ đáp ứng trong khoảng 39-46%. Thời gian bệnh không tiến triển trung bình là 4,2-6,1 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 8,4-15,8 tháng.
- **Irinotecan với Fluoropyrimidine-Leucovorin (FOLFIRI):** Một thử nghiệm phase III đã so sánh IF (irinotecan-fluorouracil) và CF cho thấy hiệu quả không kém hơn. Không có sự khác biệt trong tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (31,8% với IF và 25,8% với CF), thời gian tới khi bệnh tiến triển (5 tháng với IF và 4,2 tháng với CF) cũng như thời gian sống toàn bộ (9 tháng với IF và 8,7 tháng với CF). Độc tính ở nhóm IF thấp hơn, đặc biệt tỷ lệ sốt hạ bạch cầu. Kết luận được đưa ra là IF không kém hơn CF mà có vẻ ít độc tính hơn.
- **Epirubicin, Cisplatin, và Fluoropyrimidine (ECF):** phác đồ 3 thuốc epirubicin, cisplatin và fluorouracil (ECF) đã được nghiên cứu. Hai thử nghiệm ngẫu nhiên phase III đã so sánh ECF với một phối hợp không có cisplatin (FAMTX) hay không có anthracycline (MCF). Trong nghiên cứu đầu tiên, ECF hiệu quả hơn FAMTX cả về tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống trung bình (8,7 tháng so với 6,1 tháng). Thử nghiệm thứ hai so sánh ECF với MCF ở 574 người bệnh, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là tương đương ở 2 nhóm nhưng thời gian sống trung bình ở nhóm

ECF cao hơn đôi chút (9,4 so với 8,7 tháng), độc tính dung nạp được dù úc chế tuy xương gấp nhiều hơn ở nhóm MCF.

- **Cisplatin và Irinotecan (IC):** trong một thử nghiệm phase II, tỷ lệ đáp ứng đạt được khá và độc tính dung nạp được.
- **Phác đồ phối hợp Oxaliplatin:** một số chế độ phối hợp khác nhau đã được nghiên cứu bao gồm FOLFOX, EOF, XELOX [CAPOX], TS-1 với oxaliplatin. Tỷ lệ đáp ứng trong khoảng từ 40%-67%, thời gian sống trung bình từ 8-15 tháng.
- **Phác đồ có TS-1:** kết hợp TS-1 với irinotecan cho đáp ứng toàn bộ là 47,7% và với nhóm chưa được hóa trị trước đó là 59%. Trung vị sống thêm toàn bộ là 272 ngày và với nhóm hóa trị lần đầu là 322 ngày. Kết hợp TS-1 với Docetaxel cho đáp ứng toàn bộ và trung vị sống thêm tăng lên.

Phác đồ TS-1 kết hợp Cisplatin chỉ định cho UTDD tiến xa, di căn.

4.3.3. Điều trị sinh học

Yếu tố có đích là EGFR: khoảng 25% UT dạ dày giai đoạn muộn có bộc lộ yếu tố phát triển biểu mô loại тип II EGFR (Her 2/neu), có tỷ lệ tương tự trong UT vú, hay xảy ra ở тип ruột hơn type lan tỏa. *Trastuzumab*: là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp ADN gắn chọn lọc có nguồn gốc từ người, tác động chọn lọc lên ngoại bào thụ thể 2 của yếu tố phát triển biểu mô người (HER2). Úc chế sự tăng sinh các tế bào khối u người có biểu hiện quá mức HER2. Thuốc được chỉ định trong ung thư dạ dày loại biểu mô tuyến giai đoạn di căn xa hoặc tiến triển tại vùng không phẫu thuật được; tái phát và HER2 (+++) trên phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC: Immunohistochemistry) hoặc HER2 (++) trên IHC nhưng dương tính (+) trên phương pháp lai huỳnh quang tại chỗ (FISH: Fluorescence In Situ Hybridization).

Yếu tố có đích là VEGF: việc tăng yếu tố phát triển nội mạch máu liên quan đến tiên lượng xấu trong UT dạ dày giai đoạn có thể mở được, bởi vì khi yếu tố phát triển nội mạch tăng lên, thì nhiều mạch máu tân tạo được hình thành, do vậy sẽ phát triển nhanh hơn, mạnh hơn. *Ramucirumab* là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp của lớp IgG1 gắn với các VEGFR-2, ngăn chặn kích hoạt thụ thể. Thuốc được chỉ định sử dụng đơn trị liệu hoặc kết hợp với paclitaxel bước hai ung thư dạ dày loại biểu mô tuyến giai đoạn di căn xa, tiến triển tại vùng không phẫu thuật được hoặc thất bại sau một phác đồ có 5-FU hoặc platin (bước 2 và các bước tiếp theo).

Pembrolizumab: là kháng thể đơn dòng gắn trực tiếp vào thụ thể PD1 và được FDA chấp thuận trong điều trị ung thư dạ dày, đoạn nội dạ dày thực quản và thực quản giai đoạn tiến xa có biểu hiện bộc lộ MSI cao hoặc sai lầm sửa chữa ghép cặp dMMR sau thất bại hóa trị bước 1 hoặc trường hợp PD-L1 dương tính (chỉ số CPS ≥1) trong trường hợp sau ít nhất 2 liệu pháp hóa trị trước đó.

4.3.4. Điều trị ung thư dạ dày giai đoạn di căn một số vị trí đặc biệt

- **Di căn xương:** xạ trị chiếu ngoài 30Gy trong 10 buổi hoặc 40Gy trong 20 buổi hoặc 20Gy trong 5 buổi hoặc xạ trị chiếu trong (P-32, Strontium-89 hoặc Samarium-153).

- Di căn nǎo: xạ phẫu bằng dao gamma liều 16-24Gy nếu không quá 3 tổn thương, đường kính mỗi tổn thương $\leq 5\text{cm}$. Hoặc xạ trị toàn nǎo 30Gy trong 10 buổi, 36Gy trong 20 buổi ...

4.3.5. Dinh dưỡng- chăm sóc giảm nhẹ:

Dinh dưỡng:

Ung thư dạ dày ngoài gây ảnh hưởng hấp thu dinh dưỡng còn bị chính bệnh lý ung thư gây suy mòn cơ thể. Vì vậy, vấn đề tăng cường dinh dưỡng, nâng cao thể trạng người bệnh trước, sau phẫu thuật và trong quá trình điều trị hỗ trợ cũng như chăm sóc giai đoạn muộn là hết sức cần thiết. Cần tăng cường chế độ ăn giàu năng lượng, bổ sung vi chất qua đường tiêu hóa và cả đường tĩnh mạch như truyền các dung dịch acid amin, lipid, các chế phẩm chứa cả dinh dưỡng và điện giải như các chế phẩm túi 2 ngăn, 3 ngăn: Kabiven, nutriplex, combilipid, ...

Dinh dưỡng sau phẫu thuật cắt dạ dày

Tăng dần theo từng ngày được số lượng 2000ml. Ăn nhiều bữa, mỗi bữa (≥ 6 bữa, 200-300ml/bữa), mỗi ngụm vừa phải, 30-50ml để nuốt, ăn chậm, khi thấy no nghỉ 10 phút tiếp tục ăn cho đến hết suất ăn (45-60 phút/bữa).

Thức ăn chế biến

- Sữa, súp lỏng: 3-5 ngày
- Súp xay: 3-5 ngày
- Cháo hạt: 5-7 ngày (nên nấu 50gam = nửa lượng gạo + $\geq 50\text{gam}$ thịt + rau)

Nếu ăn vào dung nạp tốt thì chuyển dần cách chế biến từ lỏng sang đặc

Ăn cơm từ ngày 21-30 sau phẫu thuật: ăn chậm, nhai kỹ, nấu nhừ với rau non, rau mầm trong 2 tháng đầu, hạn chế chất xơ nhiều: măng, rau già...

Nên bổ sung 200ml quả chín/ ngày (xay, bỏ chất xơ) và sữa 2 cốc / ngày.

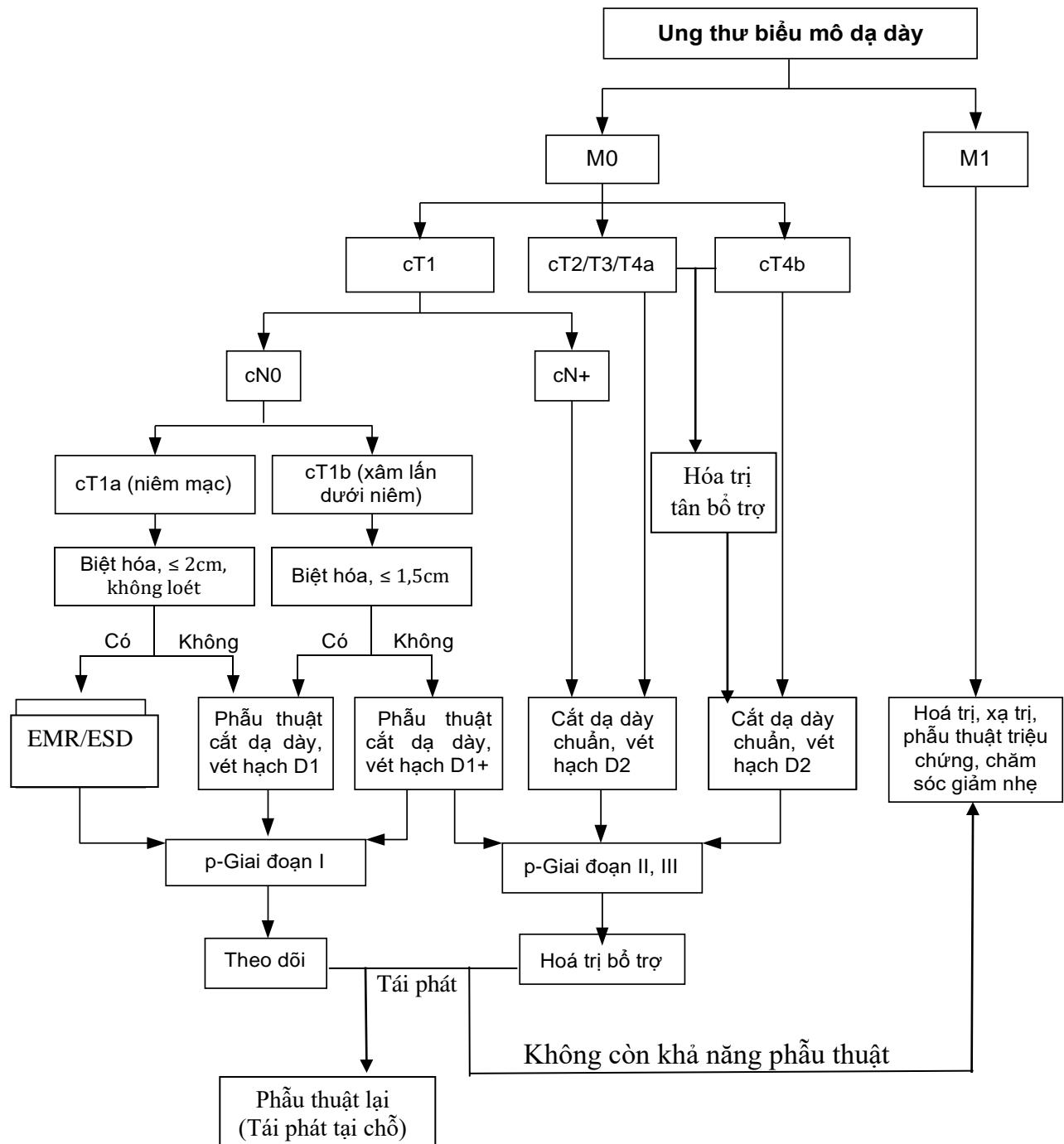
Lượng thực phẩm đủ để ăn 01 ngày đảm bảo:

- Thịt cá các loại (thịt, hải sản, đậu...) → thay đổi theo bữa) $\geq 200 - 300\text{gam/ngày}$
- Rau (các loại thay đổi) $\geq 200 \text{ gam/ngày}$
- Gạo $\geq 150-200 \text{ gam/ngày}$
- Dầu ăn $\geq 10-20 \text{ gam/ngày}$
- Sữa 500ml

Hạn chế các chất kích thích: rượu, bia, thuốc lá, café..

Chăm sóc giảm nhẹ:

Mục đích nâng cao chất lượng sống các người bệnh không còn chỉ định điều trị bằng phẫu thuật, xạ trị hay hóa trị, hạn chế và kiểm soát tốt các những triệu chứng gây khó chịu, đau đớn cho người bệnh. Bằng các biện pháp đơn giản, dễ thực hiện ở các cơ sở y tế khác nhau như dùng thuốc làm giảm triệu chứng, dùng các thuốc chống hủy xương khi có di căn xương, chọc hút dịch ổ bụng, dịch màng phổi...+



4.4. Các phác đồ hóa trị ung thư dạ dày

4.4.1. Hóa trị trước mổ

***Hoá xa kết hợp:**

Phác đồ Paclitaxel + Carboplatin

Paclitaxel 50mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin AUC 2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Truyền hàng tuần cùng xạ trị x 5 tuần

Phác đồ Oxaliplatin + 5FU

Oxaliplatin 85mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 400 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 400 mg/m² truyền tĩnh mạch bolus ngày 1

5-FU 800 mg/m² truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1-2

Chu kỳ 14 ngày x 3 chu kỳ cùng xạ trị và 3 chu kỳ sau xạ trị

Phác đồ Oxaliplatin + Capecitabine

Oxaliplatin 85mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1, 15 và 29

Capecitabine 625mg/m² uống x 2 lần/ ngày 1-5 trong 5 tuần cùng xạ trị

Phác đồ Cisplatin + Capecitabine

Cisplatin 30mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabine 800mg/m² uống x 2 lần/ ngày 1

Truyền hàng tuần cùng xạ trị x 5 tuần

***Hoá trị đơn thuần:**

Phác đồ EOX

Epirubicin 50mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin 130mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabine 625mg/m² uống 2 lần/ ngày, ngày 1-21

Chu kỳ 21 ngày x 3 chu kỳ trước mổ và 3 chu kỳ sau mổ

Phác đồ ECX

Epirubicin 50mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 60mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabine 1000-1250mg/m² uống ngày 1-21

Chu kỳ 21 ngày x 3 chu kỳ trước mổ và 3 chu kỳ sau mổ

Phác đồ FLOT

Docetaxel 50mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin 85mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 200 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1
 5-FU 1200 mg/m² truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1, 2
 Chu kỳ 14 ngày x 4 chu kỳ trước mổ và 4 chu kỳ sau mổ

Phác đồ Cisplatin + TS-1

Cisplatin 30mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1
 TS-1 40mg-50mg/m² x 2 lần/ngày uống ngày 1-14
 Chu kỳ 3 tuần

Phác đồ Cisplatin + TS-1

Cisplatin 30mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1
 TS-1 40mg-50mg/m² x 2 lần/ngày uống ngày 1-28
 Chu kỳ 6 tuần

Các phác đồ khác:

Phác đồ 5-FU + cisplatin

Cisplatin 75-100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 29
 5-FU 750-1.000mg/m², truyền tĩnh mạch 24 giờ vào các ngày 1-4
 và 29-32. Chu kỳ 35 ngày.

Phác đồ 5-FU + cisplatin

Cisplatin 15mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1-5
 5-FU 800mg/m², truyền tĩnh mạch 24 giờ vào các ngày 1-5. Chu
 kỳ 21 ngày x 2 chu kỳ.

Phác đồ paclitaxel + 5-FU

Paclitaxel 45-50mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, hàng tuần
 5-FU 300mg/m², truyền tĩnh mạch liên tục hàng ngày, ngày 1-5,
 hàng tuần x 5 tuần.

Phác đồ paclitaxel + capecitabine

Paclitaxel 45-50mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 Capecitabine 625-825mg/m², uống 2 lần/ngày, ngày 1-5, hàng tuần x 5
 tuần

4.4.2. Hóa trị bổ trợ

***Hóa xạ trị kết hợp:**

5-FU + leucovorin

Hóa trị 1:

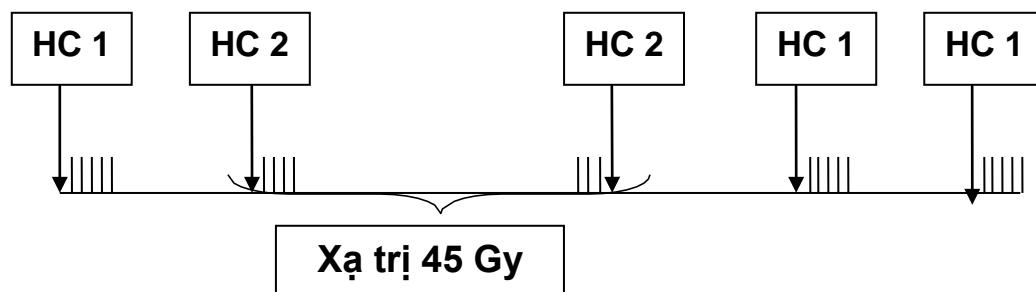
5-FU 425 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1-5
 Leucovorin 20 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Hóa trị 2:

5-FU 400 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1-4 và 3 ngày cuối
 của đợt xạ trị

Leucovorin 20 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1-4 và 3 ngày cuối của
 đợt xạ trị

Hoá xạ trị đồng thời (5 tuần). Liều xạ trị: 45-50,4 Gy. Phân liều: 1,8 Gy/ngày.



Sơ đồ điều trị hoá - xạ đồng thời ung thư dạ dày sau phẫu thuật

Capecitabine

Capecitabine 750-1000mg/ m² uống x 2 lần/ ngày 1-14

Chu kỳ 28 ngày. Điều trị 1 chu kỳ trước và 2 chu kỳ sau xạ trị.

Hoặc

Capecitabine 625-825mg/ m² uống x 2 lần/ ngày 1-5 hoặc ngày 1-7

Dùng hàng tuần trong 5 tuần

Phác đồ 5-FU

Với xạ trị: 5-FU 200-250mg/m², truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ vào ngày 1-5 hoặc ngày 1-7. Hàng tuần x 5 tuần.

***Hoá trị đơn thuần:**

Phác đồ XELOX

Oxaliplatin 130mg/ m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabine 1000-1250 mg/ m² uống x 2 lần/ ngày 1-14

Chu kỳ 3 tuần x 8 chu kỳ

Phác đồ EOX

Epirubicin 50mg/ m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin 130mg/ m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabine 625mg/ m² uống 2 lần/ ngày, ngày 1-21

Chu kỳ 3 tuần x 6 chu kỳ

Hoá trị TS-1

TS-1 40mg-50mg/ m² x 2 lần/ngày uống ngày 1-28

Chu kỳ 6 tuần x 12 tháng

Phác đồ SOX

Oxaliplatin 130mg/ m² truyền tĩnh mạch ngày 1
 TS-1 40mg/ m² x 2 lần/ngày uống ngày 1-14
 Chu kỳ 3 tuần x 8 chu kỳ.

Sau đó:

TS-1 40mg/ m² x 2 lần/ngày uống ngày 1-28
 Chu kỳ 6 tuần tới đủ 12 tháng kể từ khi điều trị hóa chất

Phác đồ Docetaxel + TS-1

Docetaxel 40mg/ m² truyền tĩnh mạch ngày 1 chu kỳ 2-7
 TS-1 40mg/ m² x 2 lần/ngày uống ngày 1-14
 Chu kỳ 3 tuần x 12 tháng.

Phác đồ TS-1 + cisplatin

TS-1 liều 40 - 60mg đường uống 2 lần 1 ngày (tuỳ theo diện tích da nếu: < 1,25m²: 40mg; 1,25 - 1,5 m²: 50mg; > 1,5m²: 60mg), sử dụng ngày 1-21
 Cisplatin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 8. Chu kỳ 5 tuần.

Phác đồ TS-1 + cisplatin

TS-1 liều 40 - 60mg đường uống 2 lần 1 ngày (tuỳ theo diện tích da nếu: < 1,25m²: 40mg; 1,25 - 1,5m²: 50mg; > 1,5m²: 60mg), sử dụng ngày 1-14.

Cisplatin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 3 tuần.

Phác đồ capecitabine

Capecitabine 1.000 - 1.250mg/m², uống 2 lần/ngày, ngày 1 - 14. Chu kỳ 3 tuần.

Hoặc dùng liều thấp kéo dài (Metronomic)

500mg/m², uống 3 lần/ngày vào tất cả các ngày. Chu kỳ 3 tuần

Hoặc dùng liều thấp kéo dài (Metronomic)

625mg/m², uống 2 lần/ngày vào tất cả các ngày. Chu kỳ 3 tuần.

Phác đồ Tegafur - Uracil (Ufur, Mefuform)

Tegafur - Uracil 360mg tegafur/m² uống ngày 1 - 5/1 tuần, uống trong 16 tháng.

*** Hóa trị kết hợp phẫu thuật (Perioperation)**

Dùng 3 chu kỳ trước phẫu thuật và 3 chu kỳ sau phẫu thuật.

* Các phác đồ được ưu tiên lựa chọn:

Phác đồ oxaliplatin + 5-FU

Epirubicin	50mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1
Oxaliplatin	130mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1 trong 2 giờ
Capecitabine	625mg/m ² /ngày, uống 2 lần/ngày, ngày 1-21.
Chu kỳ 21 ngày	

Phác đồ epirubicin + oxaliplatin + 5-FU

Epirubicin	50mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1
Oxaliplatin	135mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1 trong 2 giờ
5-FU	200mg/m ² /ngày, truyền tĩnh mạch 21 ngày.
Chu kỳ 3 tuần.	

Phác đồ epirubicin + cisplatin + capecitabine (ECX)

Epirubicin	50mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1
Cisplatin	60mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1
Capecitabine	625mg/m ² /ngày, uống 2 lần/ngày, ngày 1-21.
Chu kỳ 21 ngày	

*** Hóa xạ trị kế tiếp****Phác đồ paclitaxel + cisplatin**

Paclitaxel	50mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1
Cisplatin	30mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1. Hàng tuần × 5 tuần trước phẫu thuật. Sau đó:
Paclitaxel	175mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1
Cisplatin	75mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1.
Chu kỳ 21 ngày × 3 chu kỳ sau phẫu thuật.	

Phác đồ docetaxel + cisplatin

Trước phẫu thuật:

Docetaxel	75mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1
Cisplatin	75mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1.
Chu kỳ 21 ngày × 2 chu kỳ. Sau đó:	
Docetaxel	20mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 22, 29
Cisplatin	25mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 22, 29.

Kết hợp cùng xạ trị.

Phác đồ cisplatin + irinotecan

Cisplatin	30mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 22, 29
Irinotecan	50mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 22, 29. Kết hợp với xạ trị trước phẫu thuật. Sau đó:

Cisplatin 30mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
 Irinotecan: 65mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8.
 Chu kỳ 21 ngày × 3 chu kỳ sau phẫu thuật.

Phác đồ cisplatin + irinotecan

Trước phẫu thuật:

Cisplatin 30mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
 Irinotecan: 65mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8.
 Chu kỳ 21 ngày × 2 chu kỳ.
 Sau đó:
 Cisplatin 30mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
 Irinotecan: 65mg/m², truyền tĩnh mạch kết hợp với xạ trị vào các ngày 1, 8, 15, 22 hoặc 1, 8, 22, 29.

Phác đồ cisplatin + 5-FU + paclitaxel

Trước phẫu thuật:

Cisplatin 20mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1-5
 5-FU 200mg/m², truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1-21.

Chu kỳ 28 ngày × 2 chu kỳ. Sau đó:

Paclitaxel 45mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 5-FU 300mg/m², truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1-5.
 Hàng tuần × 5 tuần kết hợp cùng xạ trị.

4.4.3. Điều trị triệu chứng

*** Các phác đồ phối hợp**

Phác đồ ECF

Epirubicin	50mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Cisplatin	60mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
5-Fluorouracil	200 mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1-21
Chu kỳ 21 ngày	

Phác đồ EOX

Epirubicin	50mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Oxaliplatin	130mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Capecitabine	625 mg/ m ² uống 2 lần/ ngày, ngày 1-21
Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ	

Phác đồ DCF

Docetaxel	75mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
-----------	--

Cisplatin	75mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
5FU	750mg/ m ² truyền tĩnh mạch liên tục ngày 1-5
Chu kỳ 21 ngày	

Hoặc

Docetaxel	75mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Cisplatin	75mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Capecitabine	650mg/ m ² uống 2 lần/ ngày, ngày 1-21
Chu kỳ 21 ngày	

Hoặc

Docetaxel	50mg/m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Oxaliplatin	100mg/m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Capecitabine	650mg/m ² uống 2 lần/ ngày, ngày 1-21
Chu kỳ 21 ngày	

Hoặc

Docetaxel	50mg/m ² truyền tĩnh mạch chậm ngày 1
Oxaliplatin	85mg/m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
5 FU	2400mg/m ² truyền tĩnh mạch 46 giờ
Folinic acid	400mg/m ² truyền tĩnh mạch ngày 1-2
Chu kỳ 14 ngày	

Phác đồ Docetaxel + Cisplatin

Docetaxel	70-85mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Cisplatin	70-75mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày	

Phác đồ Paclitaxel + Cisplatin hoặc Carboplatin

Paclitaxel	135-200mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Cisplatin	75mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày	

Hoặc

Paclitaxel	90mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Cisplatin	75mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 14 ngày	

Hoặc

Paclitaxel	200mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Carboplatin	AUC 5 truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ Docetaxel + Irinotecan

Docetaxel	35mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
Irinotecan	50mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ IRI-CIS

Irinotecan	50mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
Cisplatin	25-30mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
Chu kỳ 21 ngày	

Phác đồ Irinotecan + cisplatin

Irinotecan	65mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 8.
Cisplatin	25-50mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1.
Chu kỳ 21 ngày	

Phác đồ Irinotecan + capecitabine

Irinotecan	250mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1
Capecitabine	1000-1250mg/m ² , uống 2 lần/ngày, ngày 1-14.
Chu kỳ 21 ngày	

Phác đồ Cisplatin + TS-1

Cisplatin	75mg/m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
TS-1	25mg/m ² x 2 lần/ngày uống 21 ngày

Phác đồ TS-1 + cisplatin

TS-1 liều	40-60mg đường uống 2 lần 1 ngày (tuỳ theo diện tích da nếu: <1,25m ² : 40mg; 1,25-1,5m ² : 50mg; >1,5m ² : 60mg), sử dụng ngày 1-14.
Cisplatin	60mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1.
Chu kỳ 3 tuần.	

Phác đồ TS-1 + oxaliplatin

TS-1 liều	40-60mg đường uống 2 lần 1 ngày (tuỳ theo diện tích da nếu: <1,25m ² : 40mg; 1,25-1,5m ² : 50mg; >1,5m ² : 60mg), sử dụng ngày 1-14.
Oxaliplatin	100mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1.
Chu kỳ 3 tuần.	

Phác đồ Docetaxel + TS-1

Docetaxel	40mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
TS-1	40mg/ m ² x 2 lần/ngày uống ngày 1-14
Chu kỳ 3 tuần.	

Phác đồ irinotecan + 5-FU

Irinotecan 180mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
Leucovorin 400mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1 5-FU 400mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
5-FU 1200mg/m², truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1,2.
Chu kỳ 14 ngày

Phác đồ 5-FU + cisplatin

Cisplatin 75-80mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
5-FU 750-1000mg/m², truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1-4.
Chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ 5-FU + cisplatin

Cisplatin 50mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
Leucovorin 200mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
5-FU 2000mg/m², truyền tĩnh mạch 24 giờ, ngày 1.
Chu kỳ 14 ngày.

Phác đồ cisplatin + capecitabine

Cisplatin 80mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
Capecitabine 1000-1250mg/m², uống 2 lần/ngày, ngày 1-14.
Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ oxaliplatin + 5-FU

Oxaliplatin 85mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
Leucovorin 400mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
5-FU 1200mg/m², truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1,2.
Chu kỳ 14 ngày.

Phác đồ oxaliplatin + 5-FU

Oxaliplatin 85mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
Leucovorin 200mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
5-FU 2600mg/m², truyền tĩnh mạch 24 giờ, ngày 1.
Chu kỳ 14 ngày.

Phác đồ 5-FU

Leucovorin 400mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
5-FU 400mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
5-FU 1200mg/m², truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1, 2.
Chu kỳ 14 ngày.

Phác đồ capecitabine + oxaliplatin

Capecitabine	1000-1250mg/m ² , uống 2 lần/ngày, ngày 1-14
Oxaliplatin	130mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1.
Chu kỳ 21 ngày	

Phác đồ trifluridine + tipiracil:

Trifluridine + tipiracil 35mg/m², 2 lần/ngày, vào ngày 1-5, 8-12 mỗi 4 tuần

Phác đồ Ramucirumab + paclitaxel

Ramucirumab	8mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, 15
Paclitaxel	80mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15.
Chu kỳ 28 ngày	

*** Đơn hóa trị****Taxane**

Docetaxel	75-100mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày	

Hoặc

Paclitaxel	135-250mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày	

Hoặc

Paclitaxel	80mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 22
Chu kỳ 28 ngày	

Phác đồ 5-FU

5-FU	800mg/m ² , truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1-5. Chu kỳ 28
ngày	

Irinotecan

Irinotecan	250-350mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày	

Hoặc

Irinotecan	150-180mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 14 ngày	

Hoặc

Irinotecan	125mg/ m ² truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
Chu kỳ 21 ngày	

5-FU đường uống

Capecitabine	1000-1250mg/ m ² uống x 2 lần/ ngày 1-14
--------------	---

Chu kỳ 21 ngày cho tới khi bệnh tiến triển.

Hoặc

TS-1 80-120 mg/ngày, uống 4 tuần, nghỉ 2 tuần, chu kỳ 6 tuần
cho tới khi bệnh tiến triển.

Hoặc

TS-1 80-120 mg/ngày, uống 2 tuần, nghỉ 1 tuần, chu kỳ 3 tuần
cho tới khi bệnh tiến triển.

UFT (liều Tegafur) 100 mg/m² uống 3 lần/ngày trong 4 tuần, nghỉ 1 tuần,
chu kỳ 5 tuần cho tới khi bệnh tiến triển.

***Điều trị đích**

Phác đồ Trastuzumab + hóa trị (cho người bệnh bộc lộ Her-2 qua mucus)

Trastuzumab 8mg/ kg truyền tĩnh mạch ngày 1 chu kỳ đầu, sau đó:

Trastuzumab 6mg/ kg truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày (cùng hóa trị)

Hoặc

Trastuzumab 6mg/ kg truyền tĩnh mạch ngày 1 chu kỳ đầu, sau đó:

Trastuzumab 4mg/ kg truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 14 ngày (cùng hóa trị)

Hóa trị

Cisplatin 80mg/ m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabine 1000-1250mg/ m² uống x 2 lần/ ngày 1-14

Chu kỳ 21 ngày

***Điều trị miễn dịch**

Pembrolizumab (điều trị bước hai hoặc thay thế cho người bệnh có MSI cao hoặc dMMR; bước ba hoặc thay thế cho người bệnh có PD-L1 dương tính)

Pembrolizumab 200mg truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

5. THEO DÕI VÀ TIÊN LUỢNG

5.1. Theo dõi

- Khám lâm sàng 3-6 tháng/lần trong 2 năm đầu, 6 tháng/lần trong 3 năm tiếp theo. Trong các trường hợp khác (người bệnh có nguy cơ cao, có tổn thương theo dõi...) có thể theo dõi định kì sát hơn 2 tháng/lần.
- Xét nghiệm CEA, CA 72-4, CA 19-9: 3-6 tháng/lần trong 2 năm đầu, 6 tháng/lần trong 3-5 năm.
- Chẩn đoán hình ảnh (CT, siêu âm, XQ) ngực/bụng 3-6 tháng/lần trong 2 năm đầu, 6-12 tháng/lần đến 5 năm.

- Chụp PET/CT: khi nghi ngờ tái phát hoặc di căn hoặc CEA hoặc CA 72-4 hoặc CA 19-9 tăng.
- Nội soi dạ dày 6-12 tháng/lần

5.2. Tiên lượng

- Thời gian sống thêm 5 năm từ 20-25%.
- Các yếu tố tiên lượng bệnh bao gồm độ xâm lấn u, di căn hạch và giai đoạn bệnh.
- Một số yếu tố khác cũng ảnh hưởng đến tiên lượng như: thể giải phẫu bệnh, độ mô học...

HƯỚNG DẪN
CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI - TRỰC TRÀNG
*(Ban hành kèm theo Quyết định số 2549/QĐ-BYT ngày 19 tháng 4 năm 2018 của
 Bộ trưởng Bộ Y tế)*

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư đại - trực tràng là một trong những bệnh ung thư phổ biến trên thế giới. Theo thống kê năm 2012 của Globocan, 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 hàng thứ tư về tỷ lệ mắc và thứ 2 về tỷ lệ tử vong.

Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng nằm trong số 10 bệnh ung thư thường gặp, có xu hướng gia tăng. Tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 10,1/100.000 dân, đứng hàng thứ sáu trong các bệnh ung thư của cả 2 giới. Theo ghi nhận ung thư Hà Nội tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 7,5/100.000.

2. NGUYÊN NHÂN - CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

2.1. Yếu tố dinh dưỡng

- Ung thư đại - trực tràng liên quan chặt chẽ với chế độ ăn nhiều thịt, mỡ động vật, ít chất xơ, thiếu các Vitamin A, B, C, E, thiếu canxi.
- Thực phẩm có chứa benzopyren, nitrosamin.... có khả năng gây ung thư.

2.2. Các tổn thương tiền ung thư

- Viêm đại trực tràng chảy máu
- Bệnh Crohn
- Polyp đại trực tràng

2.3. Yếu tố di truyền: yếu tố di truyền có vai trò quan trọng trong sinh bệnh ung thư đại trực tràng, với gen sinh ung thư và các hội chứng di truyền:

- Hội chứng ung thư đại trực tràng di truyền không polyp (hội chứng Lynch)
- Bệnh đa polyp đại trực tràng gia đình (FAP)
- Hội chứng Peutz-Jeghers
- Hội chứng Gardner

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

3.1.1. Triệu chứng cơ năng

- Rối loạn lưu thông ruột, táo bón hoặc ỉa chảy.
- Di ngoài ra nhầy máu là triệu chứng hay gặp nhất.
- Đau bụng: u đại tràng phải đau kiểu Koernig, u đại tràng trái đau kiểu tắc ruột, u đại tràng sigma đau hạ vị kèm đi ngoài nhiều lần.
- Biến chứng của u như bán tắc, tắc ruột, thủng u gây viêm phúc mạc.

- Một số triệu chứng do di căn xa: tự sờ thấy hạch thượng đòn, chướng bụng.

3.1.2. Triệu chứng thực thể

- Khám bụng: có thể sờ thấy u qua thành bụng hoặc qua thăm khám trực tràng nếu u ở trực tràng, ống hậu môn. Bệnh nhân có thể tự sờ thấy u.
- Thăm trực tràng: có thể phát hiện khối u ở trực tràng thấp và trực tràng giữa.
- Khám toàn thân để phát hiện di căn gan, hạch ngoại vi, dịch cổ trướng, di căn buồng trứng ở phụ nữ, giúp đánh giá mức độ tiến triển bệnh.

3.1.3. Triệu chứng toàn thân

- Hạch thượng đòn (thường gấp bên trái)
- Thiếu máu
- Gầy sút: người bệnh có thể gầy sút 5-10kg trong vòng 2-4 tháng.
- Suy nhược: bệnh tiến triển lâu làm suy mòn.

3.2. Cận lâm sàng

3.2.1. Nội soi: Soi đại trực tràng ống mềm là phương pháp quan trọng để chẩn đoán ung thư đại trực tràng, cho biết vị trí, đặc điểm khối u và bẩm sinh thiết.

3.2.2. Chẩn đoán hình ảnh

- Chụp X-quang chụp bụng không chuẩn bị: được chỉ định trong cấp cứu hoặc khi có biến chứng tắc ruột hoặc thủng ruột.
- Chụp cắt lớp vi tính: đánh giá tổn thương u đại trực tràng và di căn xa. Vai trò tương tự như siêu âm nhưng độ nhạy cao hơn.
- Chụp cộng hưởng từ: có thể áp dụng trong chẩn đoán di căn gan và đánh giá tổn thương tại chỗ.
- Siêu âm: được sử dụng đánh giá tổn thương tại gan và toàn bộ ổ bụng, tuy nhiên độ nhạy không bằng chụp cắt lớp vi tính. Siêu âm qua nội trực tràng: là một phương pháp có giá trị để đánh giá mức xâm lấn ung thư trực tràng và di căn hạch mạc treo trực tràng.

3.2.3. Y học hạt nhân:

- Chụp hình phóng xạ khối u đặc hiệu (chụp hình miễn dịch phóng xạ-Radioimmunoscintigraphy: RIS). Sử dụng các kháng thể đơn dòng đánh dấu phóng xạ chụp SPECT giúp phát hiện u nguyên phát và tổn thương di căn.
- Chụp hình khối u theo nguyên tắc chuyển hóa (PET, PET/CT, PET/MRI) với F18-FDG phát hiện u nguyên phát, di căn hạch, di căn xa, giúp đánh giá chính xác giai đoạn bệnh, mô phỏng lập kế hoạch xạ trị (với ung thư trực tràng).
- Chụp xạ hình, SPECT xương với Tc99m-MDP giúp phát hiện tổn thương

di căn xương

- Chụp xạ hình, SPECT gan với Tc99m-SC giúp phát hiện tổn thương di căn gan.

3.2.4. Xét nghiệm sinh hóa - huyết học

- Xét nghiệm CEA, CA 19-9, phối hợp với các phương pháp khác để theo dõi và chẩn đoán ung thư tái phát, di căn sau điều trị.
- Xét nghiệm huyết học và hóa sinh máu: đánh giá toàn trạng người bệnh.

3.2.5. Mô bệnh học

Ung thư đại tràng được phẫu thuật triệt căn, đánh giá giai đoạn mô bệnh học bao gồm:

- Độ mô học
- Giai đoạn T
- Số lượng hạch vét được và số hạch dương tính
- Diện cắt trên, diện cắt dưới và diện cắt xung quanh u
- Sự xâm lấn thân kinh mạch máu
- Sự xâm lấn mạch bạch huyết
- Nhân ung thư mạc treo ngoài hạch
- Đánh giá di căn hạch
- Số lượng hạch vét được tối thiểu 12 hạch để đảm bảo xếp loại giai đoạn chính xác.
- Sinh thiết hạch cửa nhằm phát hiện di căn hạch chính xác hơn nhờ kỹ thuật hóa mô miễn dịch được cân nhắc.

Phân tích gene: Đối với ung thư đại tràng di căn, nên được xét nghiệm đột biến gen KRAS, NRAS và BRAF nhằm mục đích tiên lượng và sử dụng điều trị đích.

a) Đại thể: Ung thư đại trực tràng có thể có dạng sùi, thâm nhiễm và loét. Về mặt đại thể tùy thuộc vào 3 tính chất: khối u, u sùi, u sùi loét, vòng nhẫn.

b) Vi thể:

- Những ung thư không phải biểu mô (u lympho không Hodgkin, u carcinoid, ung thư mô liên kết) chiếm khoảng 5% các ung thư mô đại tràng.
- Về mặt mô học 80% trường hợp là ung thư biểu mô tuyến typ Liberkhunier, 10-20% là u dạng nhầy.

- Sự xâm lấn của khối u thông thường là theo chiều sâu của thành đại tràng rồi di căn đến các chuỗi hạch bạch huyết và sau cùng là các cơ quan lân cận, chủ yếu là gan.

- Phân độ trong ung thư đại - trực tràng chủ yếu dựa vào phân độ theo Tổ chức Y tế thế giới và American Joint Committee on Cancer (AJCC).

c) Mức độ biệt hóa của tế bào ung thư trong ung thư đại trực tràng được phân thành grade 1-4.

- Grade 1: biệt hóa tốt

- Grade 2: biệt hóa trung bình

- Grade 3: biệt hóa kém

- Grade 4: không biệt hóa

d) Xét nghiệm gen: KRAS, NRAS, BRAF và MSI.

3.3. Chẩn đoán xác định

- Lâm sàng.

- Tổn thương phát hiện qua nội soi.

- Hình ảnh học (siêu âm, CT, MRI, SPECT, PET/CT để đánh giá giai đoạn).

- Mô bệnh học: là phương pháp quyết định nhất để khẳng định bệnh ung thư.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

- Bệnh Crohn

- Viêm loét đại trực tràng

- Lao manh tràng

- U lympho biểu hiện ở đại trực tràng

- GIST đại trực tràng

- Một số ung thư khác xâm lấn đại trực tràng

- Các khối u lành của đại trực tràng

- Ung thư óng hậu môn

3.5. Chẩn đoán giai đoạn

Đánh giá giai đoạn theo hệ thống TNM (Union for International Cancer Control UICC/AJCC năm 2010)

3.5.1. 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 không được phủ phúc mạc.
- T4: khối u xâm lấn qua thanh mạc vào cơ quan hoặc cấu trúc kế cận và/thủng vào phúc mạc tạng.
 - + T4a: U xâm lấn qua thanh mạc và thủng vào phúc mạc tạng
 - + T4b: U xâm lấn cơ quan kế cận

3.5.2. Hạch vùng

- 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 hoặc vùng đại trực tràng không được phúc mạc che phủ và không có di căn hạch vùng.
- N2: di căn 4 hạch vùng hoặc nhiều hơn nữa.
 - + N2a; di căn 4-6 hạch
 - + N2b: di căn từ 7 hạch trở lên

3.5.3. Di căn xa (M)

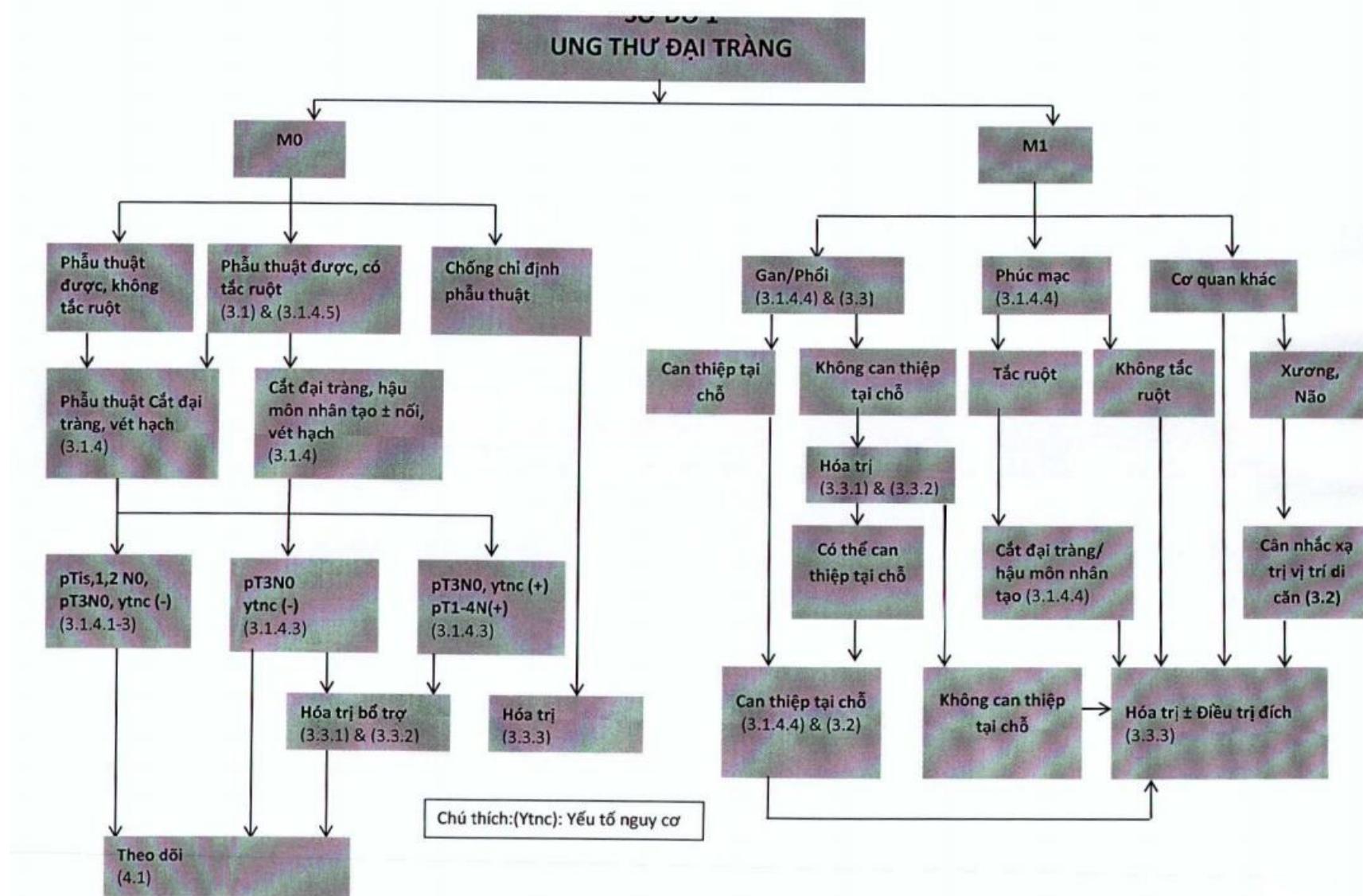
- M0: không có di căn xa
- M1: di căn xa
 - + M1a: di căn xa chỉ ở một cơ quan
 - + M1b: di căn từ 2 cơ quan/vùng hoặc di căn lan tràn phúc mạc

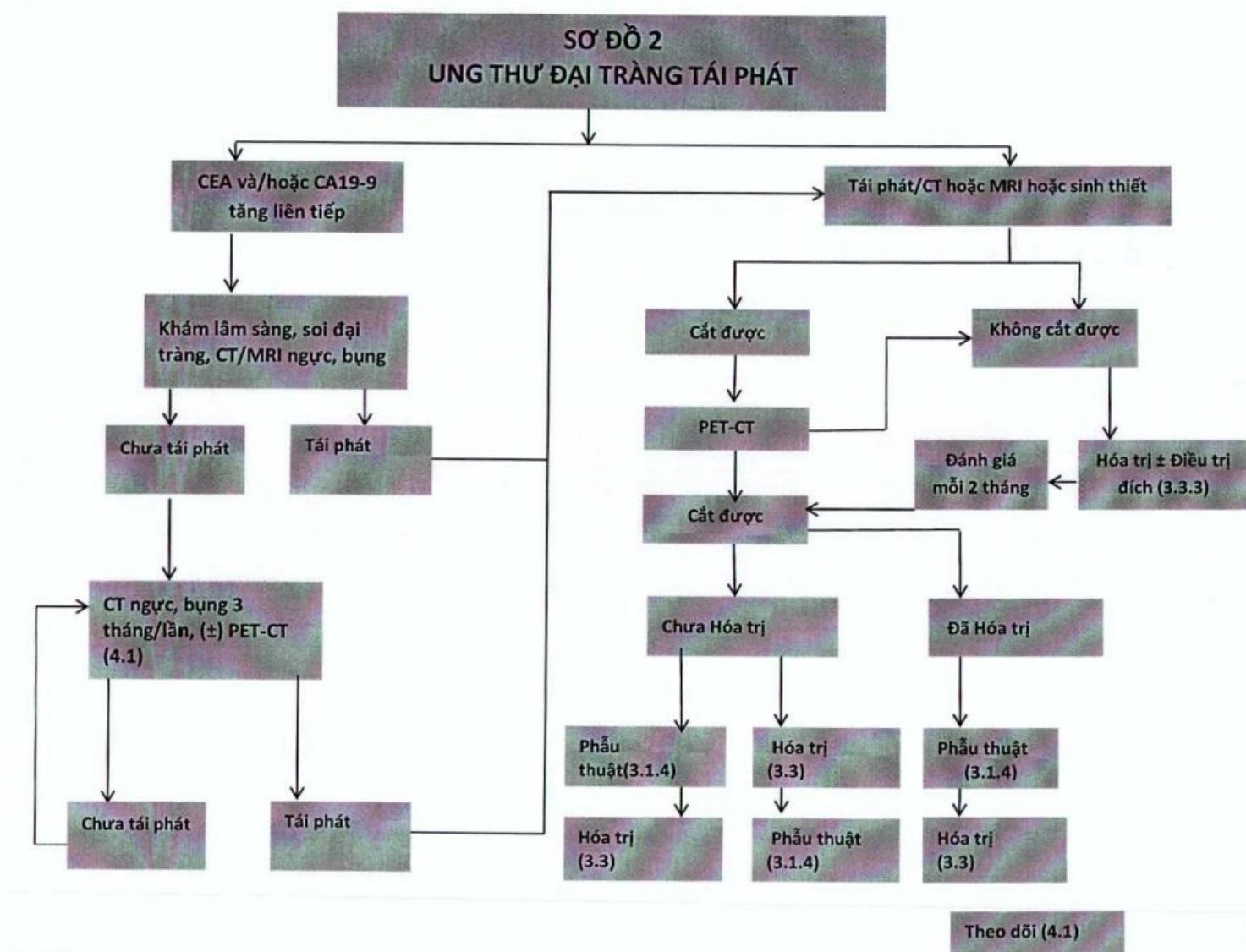
Bảng 1. Xếp giai đoạn theo TNM

Giai đoạn	T	N	M	Dukes
0	Tis	N0	M0	—
I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	A
IIA	T3	N0	M0	B
IIB	T4a	N0	M0	B
IIC	T4b	N0	M0	B
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C
	T1	N2a	M0	C
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C
	T2-T3	N2a	M0	C
	T1-T2	N2b	M0	C
IIIC	T4a	N2a	M0	C
	T3-T4a	N2b	M0	C
	T4b	N1-N2	M0	C
IVA	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1a	—
IVB	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1b	—

4. ĐIỀU TRỊ**4.1. Điều trị ung thư đại tràng**

4.1.1. Sơ đồ điều trị

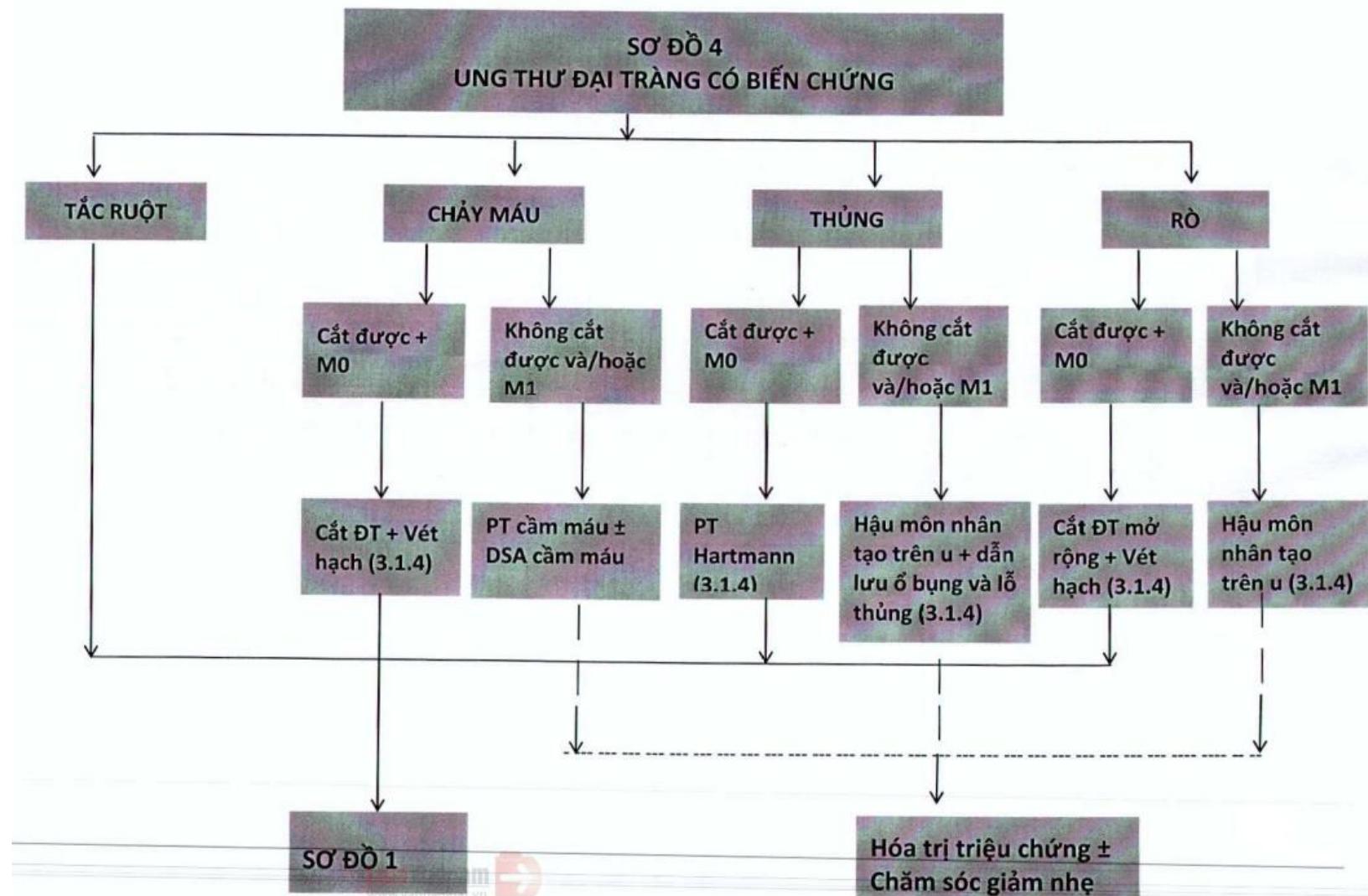




**SƠ ĐỒ 3. LUẬC ĐÒ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI - TRỰC TRÀNG DI CĂN KHÔNG CÒN CHỈ ĐỊNH
PHẪU THUẬT**

Phân tầng bệnh nhân	Phù hợp với điều trị tích cực						Không phù hợp điều trị tích cực	
	Nhóm 1 (Điều trị để thu nhỏ khối u)			Nhóm 2 (Điều trị kiểm soát bệnh)			Điều trị	Không điều trị vớit vát
Biểu hiện lâm sàng	<ul style="list-style-type: none"> - Chưa có nhiều triệu chứng nặng và có thể phẫu thuật được để tránh nguy cơ biểu hiện lâm sàng nghiêm trọng hay rối loạn chức năng cơ quan. 			<ul style="list-style-type: none"> - Đã có nhiều triệu chứng nặng - Không còn khả năng phẫu thuật 			Triệu chứng nặng và cần được chăm sóc nâng đỡ tối ưu	
Mục tiêu điều trị	<ul style="list-style-type: none"> - Thu nhỏ u, đạt được phẫu thuật R0, có thể sử dụng một số liệu pháp tại chỗ kèm theo. - Cải thiện triệu chứng, tránh tiến triển nhanh và kéo dài thời gian sống. 			<ul style="list-style-type: none"> - Kiểm soát bệnh và kéo dài thời gian sống. 			Giảm đau và chăm sóc giảm nhẹ.	
Phân tử	RAS không đột biến	RAS đột biến	BRAF đột biến	RAS không đột biến	RAS đột biến	BRAF đột biến	Bất kỳ	Bất kỳ
Điều trị bước 1	Hóa trị bộ đôi* ± kháng EGFR (Cetuximab) ²	Hóa trị bộ đôi ± bevacizumab	FOLFOXIRI ± bevacizumab	Hóa trị bộ đôi ± kháng EGFR ² / bevacizumab	Hóa trị bộ đôi ± bevacizumab	FOLFOXIRI ± bevacizumab	FP± Bevacizumab	Chăm sóc giảm nhẹ (CSGN)
	FOLFOXIRI ± bevacizumab	FOLFOXIRI ± bevacizumab	Hóa trị bộ đôi ± bevacizumab	FP ± bevacizumab		Hóa trị bộ đôi ± bevacizumab	Hóa trị bộ đôi liều thấp	
	Hóa trị bộ đôi ± bevacizumab	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI					
Điều trị duy trì	FP ± Bevacizumab	FP ± Bevacizumab	FP ± Bevacizumab	FP ± Bevacizumab	FP ± Bevacizumab	FP ± Bevacizumab	FP ± Bevacizumab	CSGN
Điều trị bước 2	Hóa trị bộ đôi* ± bevacizumab	Hóa trị bộ đôi ± bevacizumab	Hóa trị bộ đôi ± bevacizumab	Hóa trị bộ đôi ± bevacizumab/ kháng EGFR ²	Hóa trị bộ đôi ± bevacizumab	Hóa trị bộ đôi ± bevacizumab	Hóa trị bộ đôi ± bevacizumab	
	Hóa trị bộ đôi ± kháng EGFR (nếu trước đó chưa dùng hoặc FOLFIRI ± Afilbercept/ Ramucirumab hoặc Regorafenib hoặc liệu pháp miễn dịch ³)	FOLFIRI ± Afilbercept/ Ramucirumab hoặc Regorafenib, liệu pháp miễn dịch ³	Regorafenib hoặc Trifluridine/ tipiracil hoặc liệu pháp miễn dịch ³	FOLFIRI ± Afilbercept/ Ramucirumab hoặc liệu pháp miễn dịch ³	FOLFIRI ± Afilbercept/ Ramucirumab hoặc liệu pháp miễn dịch ³	Regorafenib hoặc Trifluridine/ tipiracil hoặc Regorafenib hoặc liệu pháp miễn dịch ³	Regorafenib hoặc Trifluridine/ tipiracil hoặc Regorafenib hoặc liệu pháp miễn dịch ³	
Điều trị bước 3	Hóa trị bộ đôi ± kháng EGFR (nếu trước đó chưa dùng kháng EGFR) ² Hoặc Irinotecan +Cetuximab			Hóa trị bộ đôi ± kháng EGFR (nếu trước đó chưa dùng kháng EGFR) ² Hoặc Irinotecan +Cetuximab				
	Kháng EGFR đơn trị liệu (nếu trước đó chưa dùng) ²			Kháng EGFR đơn trị liệu (nếu trước đó chưa dùng) ²				
	Regorafenib hoặc Trifluridine/tipiracil hoặc liệu pháp miễn dịch ³	Regorafenib hoặc Trifluridine/tipiracil	Regorafenib hoặc Trifluridine/tipiracil	Regorafenib hoặc Trifluridine/ Tipiracil hoặc liệu pháp miễn dịch ³	Regorafenib hoặc Trifluridine/ tipiracil	Regorafenib hoặc Trifluridine/ tipiracil	Regorafenib hoặc Trifluridine/ tipiracil	
Điều trị bước 4	Regorafenib hoặc Trifluridine/tipiracil			Regorafenib hoặc Trifluridine/tipiracil				

- Tùy thuộc vào thể trạng và điều kiện của bệnh nhân có thể cân nhắc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp.
- Chỉ sử dụng thuốc kháng EGFR trên bệnh nhân có tổn thương ung thư ở vị trí bên trái với RAS (wild type).
- Liệu pháp miễn dịch chỉ sử dụng trên bệnh nhân MSI-H/dMMR



4.1.2. Phẫu thuật ung thư đại tràng

4.1.2.1. Nguyên tắc phẫu thuật triệt căn

- Đảm bảo lấy hết tổ chức ung thư: bao gồm lấy rộng u nguyên phát và vét hạch vùng.

- Lập lại lưu thông tiêu hóa

4.1.2.2. Phẫu thuật polyp ung thư hóa: phụ thuộc vào giai đoạn của ung thư

- Cắt polyp ung thư nội soi đơn thuần: đối với ung thư giai đoạn sớm 0 (TisN0 M0) hoặc 1 (T1N0M0). Tỉ lệ di căn hạch của ung thư giai đoạn T1 từ 0-20%.

- Trong trường hợp độ mô học thấp (G1, G2), không xâm lấn mạch bạch huyết (nguy cơ thấp), nguy cơ di căn hạch < 4%, phẫu thuật cắt rộng rãi sau cắt polyp R0 là không cần thiết.

- Trong các trường hợp nguy cơ cao (độ mô học >G2, xâm lấn tới lớp hạ niêm mạc, xâm lấn tĩnh mạch và mạch bạch huyết, diện cắt < 1mm hoặc các polyp không cuống xâm lấn, phẫu thuật cắt rộng cổ điển được chỉ định thậm chí sau diện cắt tại chỗ âm tính.

- Các khối u giai đoạn > T1N0 cần phẫu thuật cắt đại tràng và vét hạch.

- Các polyp có cuống ung thư hóa xâm nhập giới hạn ở đầu polyp và không có thêm bất cứ yếu tố nguy cơ cao nào có nguy cơ tái phát và do đó cho phép cắt polyp qua nội soi.

4.1.2.3. Phẫu thuật điều trị ung thư đại tràng theo giai đoạn

a) Giai đoạn sớm - giai đoạn 0 (TisN0M0), giai đoạn I (T1N0M0) không xâm nhập mạch máu, bạch huyết thần kinh

- Cắt polyp đơn thuần (như trên) hoặc cắt niêm mạc nội soi (Mucosectomy) nếu sm1/2, G1,2; hoặc cắt hình chêm lấy rộng tổn thương.

- Cắt đoạn đại tràng nối ngay nếu cắt rộng tổn thương không chắc chắn đã lấy hết tổn thương hoặc diện cắt (+).

b) Giai đoạn I (T1-2 N0M0) (Dukes A hoặc Dukes cải biên A &1B): Phẫu thuật cắt đại tràng vét hạch điển hình tùy theo vị trí u nguyên phát (kỹ thuật như UT đại tràng giai đoạn II, III dưới đây).

c) Giai đoạn II A,B (T3N0M0; T4a-bN0M0), III (bất kỳ T,N1-2M0): Phẫu thuật cắt đại tràng theo vị trí u nguyên phát (u đại tràng phải, đại tràng góc gan, đại tràng ngang, đại tràng trái (xuồng), đại tràng sigma):

- Cắt đại tràng phải: Cắt đại tràng phải khi u ở đại tràng lên (chỉ thắt, cắt nhánh phải của động mạch đại tràng phải trên) hoặc cắt đại tràng phải mở rộng khi u ở đại tràng góc gan (thắt, cắt động mạch đại tràng phải trên); thắt cắt động tĩnh mạch cùng tên mạch "hồi manh đại trùng tràng, đại tràng phải" sát thân động tĩnh mạch mạc treo tràng trên. Lấy tổ chức mỡ và phúc mạc thành cùng thân các động tĩnh mạch kể trên với đoạn đại tràng cắt bỏ cùng một khối (monoblock). Trước khi giải phóng đại tràng nên thắt đại tràng ngang ở dưới mức định cắt bỏ để phòng té bào ung thư di chuyển xuồng. Lập lại lưu thông tiêu hóa bằng miệng nối hồi đại tràng tận-tận hoặc tận-bên bằng tay hoặc bằng máy.

- Cắt đại tràng ngang: thắt, cắt động mạch đại tràng phải và trái trên sát nguyên ủy từ động mạch mạc treo tràng trên và dưới. Vết hạch cùng tổ chức mỡ và phúc mạc xung quanh, lấy chúng đi cùng với đại tràng ngang thành một khối.

Phục hồi hoặc tạo hình phúc mạc thành sau. Dẫn lưu chờ miệng nối.

Phẫu thuật không chạm u "no touch" không mang lại ưu thế hơn về sống còn toàn bộ và sống bệnh không tiến triển.

- Cắt đại tràng trái (xuống): thắt, cắt động mạch đại tràng trái giữa và nhánh trái của động mạch đại tràng trái trên. Vết hạch và mổ xung quanh cùng phúc mạc lấy đi cùng một khối với đại tràng xuống (đại tràng trái).

- Cắt đại tràng sigma: cắt thắt động mạch mạc treo tràng dưới ngay sau chỗ cho nhánh động mạch đại tràng trái trên. Vết mổ và hạch dọc theo động mạch mạc treo tràng dưới cho đến sát chỗ chia động mạch trực tràng trên (cuồng trực tràng trên), lấy cùng đại tràng sigma thành một khối.

- Khoảng cách từ rìa u đến diện cắt 5cm với UT đại tràng thường không có vấn đề nhưng những vị trí đại tràng cố định khi u xâm lấn ra ngoài thành đại tràng khi đó đánh giá Ro là rất cẩn trọng. Số hạch vét được trong khi mổ quy định tối thiểu phải là 12 nếu không đánh giá giai đoạn bệnh sau mổ sẽ không chính xác.

d) Giai đoạn IV (T bất kỳ, N bất kỳ, M1).

- Ung thư đại tràng di căn gan

+ Cắt gan là một lựa chọn đối với khối di căn có khả năng cắt được

+ Quyết định phẫu thuật cắt nhân di căn cần căn cứ vào vị trí giải phẫu, kích thước nhân di căn cũng như chức năng gan.

+ Chỉ cắt nhân di căn gan khi khối u nguyên phát có thể phẫu thuật triệt căn và không có di căn cơ quan khác. Có thể thực hiện cắt đại tràng, vết hạch và cắt nhân di căn gan cùng thời hoặc hai tùy thuộc vào mức độ phức tạp, bệnh kèm theo cũng như khả năng của phẫu thuật viên

+ Trong trường hợp di căn gan mà phần thể tích gan lành còn lại không đảm bảo, có thể cân nhắc nút nhánh tĩnh mạch cửa, gây phì đại phần gan lành để chuẩn bị cho việc cắt tổn thương di căn gan thứ 2.

+ Trong một số trường hợp nhân di căn ở vị trí giải phẫu khó, có thể cân nhắc các biện pháp điều trị áp sát: tiêm cồn, áp lạnh, đốt sóng cao tần.

+ Tắc ruột không cắt được: làm hậu môn nhân tạo hoặc nối tắt.

- Ung thư đại tràng di căn phổi

+ Quyết định phẫu thuật cắt tổn thương di căn cần căn cứ vào vị trí giải phẫu, kích thước tổn thương di căn cũng như chức năng thông khí phổi.

+ Chỉ cắt tổn thương di căn phổi khi khối u nguyên phát có thể phẫu thuật triệt căn và không có di căn cơ quan khác.

+ Trong một số trường hợp nhân di căn ở vị trí giải phẫu khó, có thể cân nhắc các biện pháp điều trị áp át.

- Ung thư đại tràng di căn phổi/gan sau hóa trị

+ Đánh giá khả năng cắt bỏ đối với những người bệnh ung thư đại tràng di căn gan hoặc phổi mà ban đầu không có khả năng cắt khối di căn sau 2 tháng hóa trị. Nếu có khả năng phẫu thuật thì tiến hành như trên.

+ Đối với những trường hợp có khả năng cao phẫu thuật được sau hóa trị, khuyến cáo nên lựa chọn các phác đồ có tỷ lệ đáp ứng cao.

e) Phẫu thuật ung thư đại tràng có biến chứng

- Tắc ruột do ung thư đại tràng

+ Cắt đại tràng triệt căn nối ngay một thời gian ngắn có chuẩn bị nếu tắc ruột do u đại tràng phải, u đại tràng góc gan (còn chỉ định phẫu thuật triệt căn) đến sớm.

+ Cắt đại tràng triệt căn như mổ có chuẩn bị nhưng theo kỹ thuật Hartmann nếu tắc ruột do ung thư đại tràng trái (kể cả đại tràng xuồng và đại tràng sigma). Nhiều tác giả chủ trương mổ 2 thi: Thì 1 mổ tắc ruột bằng hậu môn nhân tạo kép (kiểu Mickulicz) và thăm dò ổ bụng chuẩn bị cho phẫu thuật thi 2. Thì 2, sau mổ tắc ruột 2 tuần tiến hành mổ ung thư đại tràng trái như mổ có chuẩn bị.

+ Cắt đại tràng làm hậu môn nhân tạo nếu ung thư đại tràng thủng gây viêm phúc mạc toàn thể. Có thể cắt đại tràng vét hạch đồng thời (nếu viêm phúc mạc sớm và toàn thân cho phép) làm hậu môn nhân tạo kép hoặc cắt và vét hạch thi 2 cùng với lập lại lưu thông tiêu hóa (nếu cho phép). Nếu ung thư đại tràng gây thủng chỉ gây áp xe quanh u có thể mổ như ung thư gây tắc ruột (tùy theo vị trí u).

- Ung thư vỡ gây chảy máu: hiếm gặp.

+ Nếu toàn trạng cho phép đồng thời phẫu thuật ung thư đại tràng (như trên) cắt đại tràng cầm máu và vét hạch.

+ Nếu toàn trạng không cho phép mổ cắt u cầm máu có thể làm tắc mạch bằng can thiệp mạch hoặc làm hậu môn nhân tạo và vấn đề cắt u và vét hạch phục hồi lưu thông tiêu hóa có thể làm thi 2.

f) Phẫu thuật điều trị ung thư đại tràng di căn tái phát

- Di căn gan một ổ (sau điều trị cơ bản) ở các vị trí mà phẫu thuật có thể lấy rộng nhưng phải đảm bảo các cơ quan khác không có di căn.

- Di căn phổi một nhân đơn độc và không có di căn ở các cơ quan khác có thể mổ cắt phổi hình chêm, cắt hạ phân thuỷ hoặc phân thuỷ phổi.

4.1.3. Xạ trị ung thư đại tràng

- Xạ trị ít đặt ra đối với ung thư đại tràng

- Xạ trị trong một số trường hợp tổn thương di căn, xạ trị triệu chứng

a) Xạ trị ung thư đại trực tràng di căn gan:

- Xạ trị trong chọn lọc bằng hạt vi càu phóng xạ (Selective Internal Radiation Therapy: SIRT): bơm hạt vi càu ResinY-90 chọn lọc vào nhánh động mạch nuôi u. Liều Y-90 $1,25 \pm 0,38$ (GBq); liều hấp thụ trung bình tại u là $264,4 \pm 200,2$ Gy. Chỉ định trong trường hợp ung thư đại trực tràng đã hoặc chưa phẫu thuật di căn gan không quá 3 ổ, mỗi ổ không quá 3 cm, chức năng gan còn bù, PS ≤ 2, không có di căn khác ngoài gan, Shunt máu gan-phổi <20% với xạ hình Tc99m-MAA.

- Xạ trị định vị thân (SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy): trường hợp u kích thước ≤ 3cm: Liều xạ 14-18Gy/1 lần, chiếu 2 hoặc 3 lần trong 1 tuần.

b) Xạ trị ung thư đại trực tràng di căn phổi: Chỉ định khi di căn ít ổ (1 ổ), không thể mổ được. Liều xạ 45-54Gy với kỹ thuật 3D conformal, IMRT hoặc 14- 18Gy/1 lần, chiếu 2 hoặc 3 lần trong 1 tuần với kỹ thuật SBRT.

c) Xạ trị ung thư đại trực tràng di căn xương:

- Mục đích điều trị: chống đau.

- Phương pháp:

Xạ trị chuyên hóa: dùng thuốc phóng xạ Phospho 32 (P-32) liều 1-1,5mCi/10kg cân nặng cơ thể/ 1 lần/đường uống hoặc Samarium 153 (Sr-153) liều 0,6-1,0 mCi/kg cân nặng cơ thể/ truyền tĩnh mạch. Có thể dùng lặp lại sau 3-6 tháng.

Chống chỉ định khi suy chức năng thận, giảm sinh tủy tạo máu.

Trường hợp di căn xương ít ổ, ở các vị trí xương có thể chiếu xạ được có thể xạ ngoài chống đau, liều 17Gy chia 4,25Gy/1 lần chiếu x 4 lần.

d) Xạ trị ung thư đại trực tràng di căn não:

- Xạ phẫu bằng Gamma Knife, Cyber Knife: Chỉ định khi di căn não không quá 3 ổ, mỗi ổ không quá 3 cm. Nếu di căn 1 ổ thì đường kính không quá 5 cm.
- Liều (50%): 16-18Gy.

- Xạ trị 3D conformal toàn não: Chỉ định trong trường hợp di căn não nhiều ổ nhỏ; Liều 30Gy chia 10 lần, mỗi lần 3 Gy hoặc 40 Gy chia 20 lần, mỗi lần 2 Gy.

Chú ý: xạ trị di căn não cần phối hợp dùng thuốc chống phù não và corticoid.

4.1.4. Điều trị toàn thân ung thư đại tràng

4.1.4.1. Hóa trị bổ trợ

a) Chỉ định

- Cân nhắc hóa trị bổ trợ cho giai đoạn II (T3N0M0) không có yếu tố nguy cơ cao nếu MSI-L hoặc MSS.

- Chỉ định hóa trị bổ trợ từ giai đoạn II (có các yếu tố nguy cơ cao), III. Các yếu tố nguy cơ cao bao gồm

+ Nhập viện do u gây tắc hoặc thủng

+ Số hạch lấy được < 12 hạch

+ Diện cắt dương tính

+ Ung thư kém biệt hóa

+ U xâm lấn mạch máu, bạch huyết hoặc thần kinh ngoại biên, mô bệnh học là loại ung thư kém biệt hóa.

b) Phác đồ

- Phác đồ FOLFOX có kết quả tốt hơn so với 5Fu/leucovorin đối với bệnh giai đoạn III.

- Phác đồ hóa trị thường sử dụng là một trong các phác đồ sau đây:

+ FUFA (Mayo Clinic)

+ Capecitabin

+ FOLFOX4

+ FOLFOX6

+ FOLFOX7

+ mFOLFOX6

+ CapeOX

FOLFOX và CapeOX là các phác đồ được ưu chuộng

Nếu thể trạng bệnh nhân rất yếu có thể dùng phác đồ Capecitabine đơn thuần.

d) Thời điểm và liệu trình

- Hóa trị bổ trợ nên được bắt đầu càng sớm càng tốt, từ tuần thứ 3 đến tuần 12 sau mổ. Nếu điều trị bị trì hoãn trên 12 tuần, việc điều trị nên căn cứ dựa trên cá thể với ước lượng tương đối lợi ích thu được so với độc tính khi điều trị.

- Bệnh nhân phẫu thuật nội soi, điều trị bổ trợ thậm chí có thể tiến hành sớm hơn.

- Hóa trị bổ trợ nên được duy trì trong vòng 6 tháng.

4.1.4.2. Hóa trị kết hợp điều trị đích

a) Chỉ định: cho ung thư đại tràng di căn có hoặc không có khả năng cắt bỏ triệt căn, cho thấy cải thiện thời gian sống thêm khi phối hợp với hóa trị

b) Phác đồ thường sử dụng:

- FOLFIRI hoặc FOLFOX hoặc CapeOX ± Bevacizumab

- FOLFIRI hoặc FOLFOX ± Panitumumab hoặc Cetuximab

c) Các thuốc điều trị đích:

- Bevacizumab.
- Cetuximab: chỉ định với ung thư đại tràng có KRAS, NRAS không đột biến.
- Panitumumab: tương tự cetuximab với đích là EGFR.

4.1.4.3. Hóa trị và điều trị đích giai đoạn tái phát, di căn:

- Tham khảo lược đồ điều trị toàn thân ung thư đại trực tràng di căn bảng số 3.
- Định hướng lựa chọn phác đồ hóa trị giai đoạn di căn phụ thuộc thể trạng bệnh nhân, xét nghiệm đột biến gen KRAS, NRAS, BRAF, điều kiện kinh tế.
- Xét nghiệm đột biến gen: Nếu xét nghiệm đột biến gen KRAS không đột biến thì xét nghiệm thêm đột biến gen NRAS. Xét nghiệm đột biến gen BRAF có giá trị tiên lượng, nếu BRAF (+): tiên lượng xấu hơn, cần lựa chọn phác đồ hóa trị mạnh hơn (ví dụ FOLFOXIRI).

a) Khuyến cáo về thứ tự điều trị trong ung thư đại trực tràng di căn.

Điều trị bước 1: được khuyến cáo nên kết hợp hóa trị và điều trị đích (tác nhân sinh học) tương ứng, trong đó, các điều trị đích kết hợp bao gồm:

- Thuốc ức chế sinh mạch VEGF (bevacizumab).
- + Có thể sử dụng kết hợp với FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI.
- + Kết hợp với phác đồ FOLFOXIRI được sử dụng trong một số trường hợp cần đạt được mục tiêu co nhỏ khối u. Phác đồ này cũng được chứng minh có lợi ích trên nhóm bệnh nhân BRAF đột biến.
- + Trên bệnh nhân khó có thể điều trị tích cực, có thể sử dụng fluoro-pyrimidine (FP) kết hợp bevacizumab.
- Liệu pháp kháng thể kháng EGFR nên được sử dụng:
- + Kết hợp với FOLFIRI/FOLFOX trên bệnh nhân có RAS hoang dã và có tổn thương ung thư ở vị trí bên trái.
- + Liệu pháp kháng EGFR không được sử dụng kết hợp với phác đồ nền tảng Capecitabine hoặc 5-FU dạng viên vì chưa có đủ dữ liệu.
- + Trên bệnh nhân có RAS hoang dã, sử dụng bước 1 với kháng EGFR được chứng minh là đạt được tỷ lệ đáp ứng tốt hơn so với thuốc ức chế sinh mạch thông qua thử nghiệm pha III (CALGB 80405). Tùy vào mục tiêu điều trị, nếu cần đạt co nhỏ khối u thì cetuximab là một lựa chọn thích hợp hơn trong điều trị bước 1 so với bevacizumab. Cải thiện lợi ích sống còn OS giữa hai nhóm tác nhân sinh học trên cho kết quả khác nhau giữa 2 thử nghiệm FIRE-3 và CALGB.

Điều trị duy trì:

- Bệnh nhân được sử dụng FOLFOX/CAPOX hoặc FOLFIRI bước 1 (có thể kết hợp bevacizumab), được cân nhắc sử dụng điều trị duy trì sau 6 chu kỳ CAPOX hoặc 8 chu kỳ FOLFOX.
- Điều trị duy trì tối ưu nhất là kết hợp fluoropyrimidine với bevacizumab. Bevacizumab không được khuyến cáo dùng đơn trị trong điều trị duy trì.
- Bệnh nhân sử dụng bước 1 với FOLFOXIRI (có thể cùng với bevacizumab) cân nhắc sử dụng điều trị duy trì bằng phác đồ fluoropyrimidine + bevacizumab.
- Bệnh nhân sử dụng đơn trị liệu với fluoropyrimidine (kết hợp bevacizumab) trong bước 1 có thể tiếp tục sử dụng phác đồ này trong điều trị duy trì. Cần thảo luận kĩ với bệnh nhân trước khi điều trị.

Bước 2:

- Bệnh nhân đã sử dụng phác đồ có oxaliplatin ở bước 1, bước 2 nên sử dụng phác đồ có Irinotecan và ngược lại.
- Bệnh nhân trước đó chưa sử dụng bevacizumab, có thể cân nhắc sử dụng bước 2 với thuốc kháng sinh mạch (bevacizumab hoặc afibbercept).
- Afibbercept chỉ được sử dụng kết hợp với FOLFIRI trong bước 2 trên bệnh nhân thất bại với điều trị bước 1 bằng phác đồ oxaliplatin
- Bệnh nhân tiến triển nhanh với bước 1 bằng liệu pháp có kết hợp bevacizumab, cân nhắc sử dụng bước 2 tiếp tục với phác đồ kết hợp bevacizumab, afibbercept hoặc ramucirumab (chỉ kết hợp FOLFIRI).
- Bệnh nhân RAS hoang dã, trước đó chưa sử dụng kháng EGFR (cetuximab), sử dụng bước 2 bằng phác đồ hóa trị kết hợp với kháng EGFR được ưu tiên lựa chọn
- Bệnh nhân trước đó đã sử dụng phác đồ FOLFOXIRI ± bevacizumab ở bước 1, có thể sử dụng Regorafenib hoặc Trifluridine/tipiracil trong bước 2.

Bước 3:

- Trên bệnh nhân RAS hoang dã, nếu trước đó chưa sử dụng kháng EGFR (cetuximab hoặc panitumumab), bước 3 có thể được điều trị với kháng EGFR.
 - + Kháng EGFR có thể sử dụng đơn trị liệu.
 - + Kết hợp kháng EGFR với Irinotecan có hiệu quả hơn sử dụng kháng EGFR đơn trị liệu (trên bệnh nhân đã thất bại với Irinotecan trước đó)
 - + Không có bằng chứng rõ ràng về lợi ích của việc sử dụng lại kháng EGFR cũng như dùng thay phiên các loại thuốc kháng EGFR sau khi đã thất bại với một loại thuốc kháng EGFR trước đó.
- Regorafenib hoặc Trifluridine/tipiracil là một lựa chọn trong bước 3 trên bệnh nhân đã được điều trị trước đó hoặc không phù hợp với phác đồ fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab và cetuximab (trên bệnh nhân RAS hoang dã).
 - + Regorafenib và Trifluridine/tipiracil được khuyến cáo sử dụng trên bệnh nhân bất kể tình trạng RAS, BRAF.
 - + Trifluridine/tipiracil có thể được sử dụng sau Regorafenib vì có dữ liệu trong thử nghiệm RE COURSE trên bệnh nhân thất bại với Regorafenib có lợi ích với Trifluridine/tipiracil.
 - + Regorafenib được chứng minh có lợi ích kéo dài sống còn không phụ thuộc tình trạng RAS, giảm nguy cơ tử vong ngay cả trên nhóm bệnh nhân chưa được dùng điều trị đích trước đó.
- Liệu pháp miễn dịch với Pembrolizumab hoặc Nivolumab chỉ được sử dụng trên bệnh nhân có MSI-H hoặc dMMR

Bước 4:

- Regorafenib hoặc Trifluridine/tipiracil được chỉ định cho bệnh nhân trước đó đã điều trị với fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, cetuximab, panitumumab.
- b) Điều trị phối hợp:
 - Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu: dùng thuốc chống đông heparin trọng lượng phân tử thấp Enoxaparin 40 mg/ngày/ tiêm dưới da, duy trì bằng thuốc kháng vitamin K (Acenocoumarol) uống 1 mg/ngày, bảo đảm chỉ số INR nằm trong giới

hạn 2-3, điều trị kéo dài có thể suốt đời.

- Di căn xương: điều trị phối hợp các thuốc chống hủy xương (pamidronate 90mg hoặc acid zoledronic 4mg, truyền tĩnh mạch 21-28 ngày/lần) hoặc xạ trị giảm đau (xem phần xạ trị)

- Di căn não: tùy vào kích thước, số lượng, vị trí tổn thương di căn não mà có thể phối hợp thêm với phẫu thuật hoặc xạ trị (xem phần xạ trị)

- Di căn gan: tùy vào kích thước, số lượng, vị trí tổn thương di căn gan mà có thể phối hợp thêm với phẫu thuật, nút mạch hóa chất (TACE), đốt sóng cao tần (RFA), (MWA) vi sóng, xạ trị trong chọn lọc với hạt vi cầu phóng xạ Y-90 (SIRT), tiêm cồn, đốt u bằng vi sóng, xạ trị định vị thân (SBRT).

- Di căn phổi: tùy vào kích thước, số lượng, vị trí tổn thương di căn phổi mà có thể phối hợp thêm với phẫu thuật, đốt u bằng vi sóng, xạ trị định vị thân (SBRT).

- Tràn dịch màng phổi, màng bụng: có thể phối hợp với chọc tháo dịch màng phổi, màng bụng, bơm hóa chất vào khoang màng phổi, màng bụng (5FU hoặc Cisplatin)

- Điều trị giảm đau, tâm lý liệu pháp hỗ trợ

c) Một số phác đồ hóa trị ung thư đại trực tràng:

- Phác đồ FOLFOX4:

+ Oxaliplatin: 85 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ Leucovorin: 200 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2

+ 5 FU: 400 mg/m², tiêm tĩnh mạch, ngày 1, 2

+ 5 FU: 600 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 22 giờ, ngày 1, 2

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần.

- Phác đồ FOLFOX6:

+ Oxaliplatin: 100 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ Leucovorin: 200mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2

+ 5 FU: 400mg/m², tiêm tĩnh mạch, ngày 1, 2

+ 5 FU: 600 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 22 giờ, ngày 1, 2

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần.

- Phác đồ mFOLFOX6:

+ Oxaliplatin: 85 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ Leucovorin: 350mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ 5 FU: 400mg/m², tiêm tĩnh mạch ngày 1, sau đó 5 FU: 2,4g/m² truyền tĩnh mạch trong 46 giờ liên tục.

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần.

- Phác đồ FOLFOX7

+ Oxaliplatin: 130 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ Leucovorin: 400mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ 5 FU: 2,4g/m², truyền tĩnh mạch trong 46 giờ liên tục.

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần.

- Phác đồ FOLFIRI:

+ Irinotecan: 180 mg/ m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ Leucovorin: 200 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2

+ 5 FU: 400 mg/m², tiêm tĩnh mạch chậm, ngày 1,2

+ 5 FU: 600 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần.

- Phác đồ FOLFOXIRI:

- + Irinotecan: 165 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
- + Oxaliplatin: 85 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
- + Leucovorin 200 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
- + 5 FU: 3200mg/m², truyền tĩnh mạch trong 48 giờ

Lặp lại sau mỗi 02 tuần.

- Phác đồ XELOX:

- + Oxaliplatin: 130 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
- + Capecitabine: 1000mg/m² uống, 2 lần/ngày x 14 ngày.

Chu kỳ 3 tuần.

- Phác đồ XELIRI:

- + Irinotecan: 240-250 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 90 phút, ngày 1
- + Capecitabine: 1000mg/m² uống, 2 lần/ngày x 14 ngày.

Chu kỳ 3 tuần

Hoặc

- + Irinotecan: 175 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 30 phút, ngày 1
- + Capecitabine: 1000mg/m² uống, 2 lần/ngày x 7 ngày.

Chu kỳ 2 tuần

- Phác đồ Capecitabine: Capecitabine: 1250mg/m² uống, 2 lần/ngày x 14 ngày.

Chu kỳ 3 tuần.

- Phác đồ TS 1 đơn thuần: TS 1 60-80 mg/m², uống ngày 1-14, chu kỳ 3 tuần (21 ngày) hoặc TS 1: 60-80 mg/m², uống ngày 1-28, chu kỳ 6 tuần (42 ngày).

- Phác đồ UFT:

UFT (Tegafur+Uracil): 100 mg /m², uống/lần x 3 lần/ngày, ngày 1-28

Folinic acid: 30 mg/m², uống/lần x 3 lần/ngày, ngày 1-28

Chu kỳ 5 tuần.

Hoặc: UFT (Tegafur+Uracil): 100-125 mg /m², uống/lần x 3 lần/ngày, ngày 1- 14, chu kỳ 21 ngày.

- Phác đồ FuFa của Mayo Clinic:

Leucovorin: 20 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5

5 FU: 425 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5.

- Phác đồ ILF:

Irinotecan: 125 mg/ m², truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin: 20 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1

5 FU: 500 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1

Dùng hàng tuần x 4 tuần, nghỉ 2 tuần sau đó nhắc lại.

- Phác đồ Irinotecan đơn thuần:

Irinotecan: 350 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 30 phút, ngày 1. Chu kỳ 21 ngày.

Hoặc

Irinotecan: 125 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 90 phút, hàng tuần, trong 4 tuần, chu kỳ 6 tuần.

- Phác đồ Oxaliplatin đơn thuần:

Oxaliplatin: 130 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1. Chu kỳ 21 ngày.

- Phác đồ 5 FU đơn thuần:

5 FU: 3500 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 48 giờ, hàng tuần (ngày 1, 8, 15, 22...).

- Phác đồ IRINOX:

Irinotecan: 180 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 90 phút, ngày 1.

Oxaliplatin: 85 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1.

Chu kỳ 14 ngày.

- Trifluridine/tipiracil: 35mg/m², tối đa 80mg/lần, uống 2 lần/ngày, ngày 1-5, 8-12, chu kỳ 28 ngày.

d) Các thuốc điều trị đích trong ung thư đại tràng - trực tràng:

- Bevacizumab:

+ Bevacizumab được chỉ định cho ung thư đại trực tràng di căn hoặc điều trị duy trì ung thư đại trực tràng di căn sau khi đạt ổn định bệnh.

+ Liều dùng thông thường 5-15 mg/kg, truyền tĩnh mạch từng đợt, phối hợp với các phác đồ hóa trị 14-21 ngày/lần.

- Cetuximab:

+ Cetuximab chỉ định dùng cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn không có đột biến KRAS, NRAS [RAS (-)].

+ Liều dùng 400mg/m² ngày 1 sau đó 250 mg/m² hàng tuần, truyền tĩnh mạch hoặc 500/m², mỗi 2 tuần, phối hợp với các phác đồ hóa trị.

- Panitumumab:

+ Panitumumab được chỉ định cho các bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn không có đột biến gen KRAS, NRAS [RAS (-)].

+ Liều dùng: 6mg/kg, truyền tĩnh mạch trong 60-90 phút, mỗi hai tuần hoặc 2,5mg/kg, truyền tĩnh mạch hàng tuần, phối hợp với các phác đồ hóa trị

- Regorafenib:

+ Chỉ định sau khi bệnh nhân đã thất bại với phác đồ fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab hoặc Cetuximab (RAS không đột biến)

+ Liều dùng: regorafenib 40mg x 4 viên /ngày, uống một lần/ngày, uống từ ngày 1-21, chu kỳ 28 ngày, có thể điều chỉnh liều tùy thuộc bệnh nhân.

- Ziv-aflibercept

+ Chỉ định Ziv-aflibercept trong điều trị kết hợp với hóa trị phác đồ FOLFIRI cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn kháng hoặc đã tiến triển với các phác đồ có chứa oxaliplatin.

+ Liều lượng: 4mg/kg truyền tĩnh mạch > 1 giờ mỗi 2 tuần.

- Ramucimumab:

+ Chỉ định trong UTĐTT di căn đã thất bại với hóa trị có bevacizumab, oxaliplatin, fluorouracil. Ramucirumab chỉ định dùng phối hợp với hóa trị phác đồ FOLFIRI.

+ Liều lượng 8mg/kg truyền tĩnh mạch > 1 giờ mỗi 2 tuần.

e) Điều trị miễn dịch: Hai thuốc đã được đưa vào NCCN guideline của Mỹ trong bệnh ung thư đại trực tràng là Pembrolizumab, Nivolumab chỉ được sử dụng trong trường hợp ung thư đại trực tràng di căn đã thất bại với hóa trị trước đó có chỉ số mất ổn định việ tinh cao (high MSI-microsatellite instability) hoặc thay đổi 1 trong các gen sửa chữa bắt cặp sai (dMMR- mismatch repair deficient).

Pembrolizumab và Nivolumab là hai thuốc nhắm đích PD-1 (Programmed cell death protein 1 receptor) trên bề mặt tế bào u. Nivolumab B khóa thụ thể PD-1 (blocking PD-1), Pembrolizumab ngăn chặn PD1 gắn với PDL1, PDL2 các thuốc

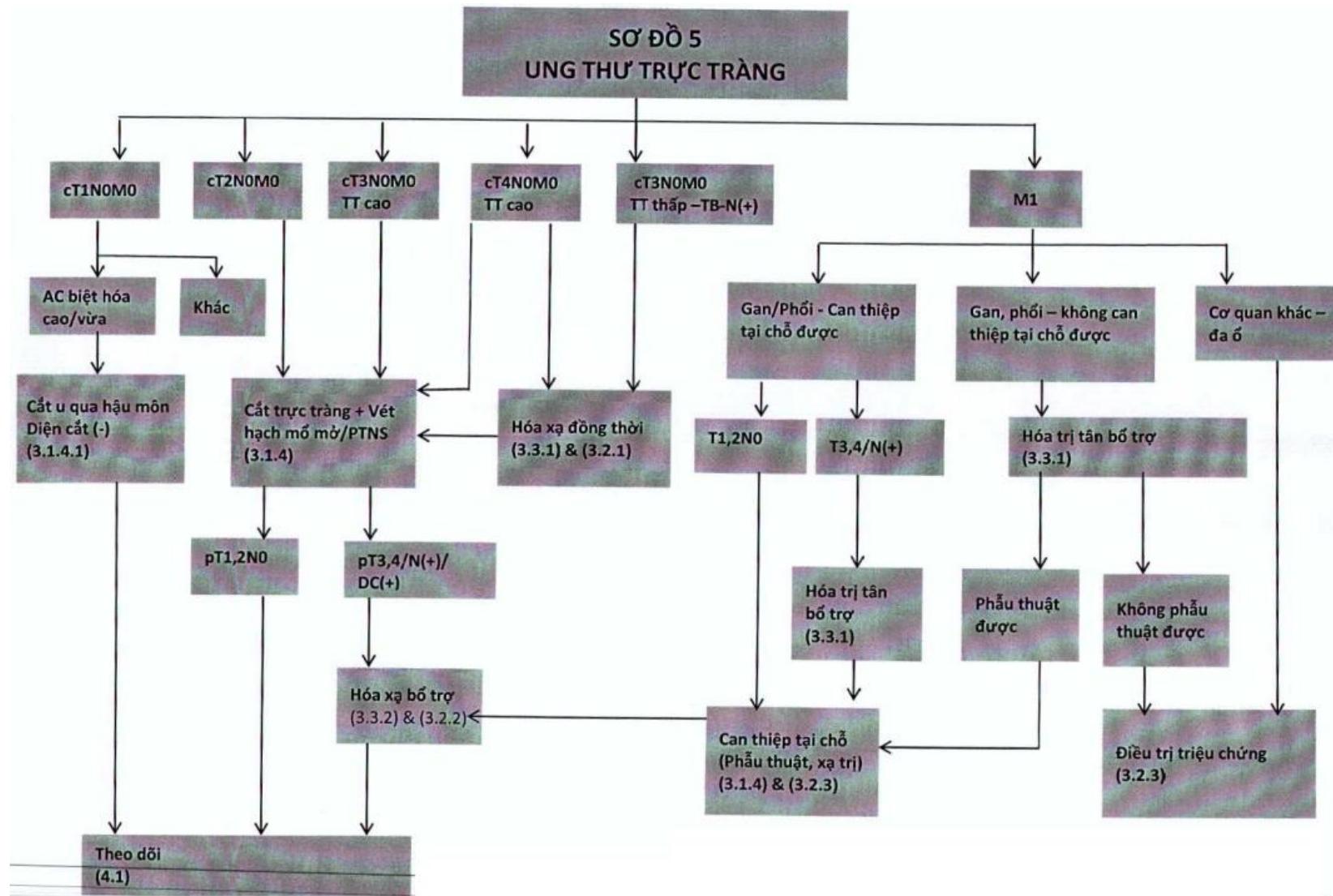
này giúp kích hoạt hệ thống miễn dịch cơ thể chống lại tế bào ung thư từ đó khống u thu nhỏ hoặc phát triển chậm lại. Tuy nhiên các nghiên cứu điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn mới ở thử nghiệm lâm sàng pha II với số lượng bệnh nhân còn ít.

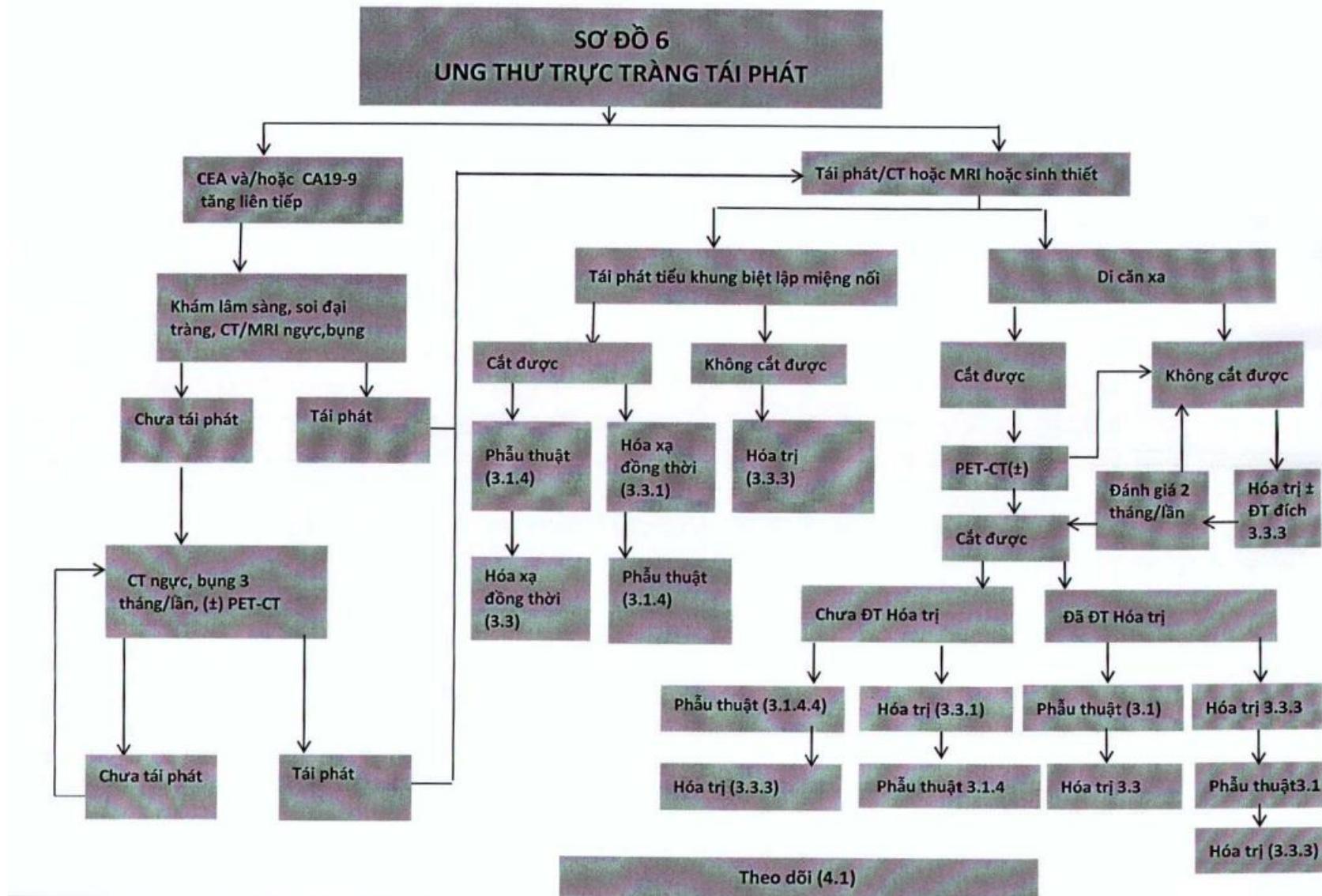
- Pembrolizumab 200 mg hoặc 2mg/kg truyền tĩnh mạch >30 phút mỗi 3 tuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được.

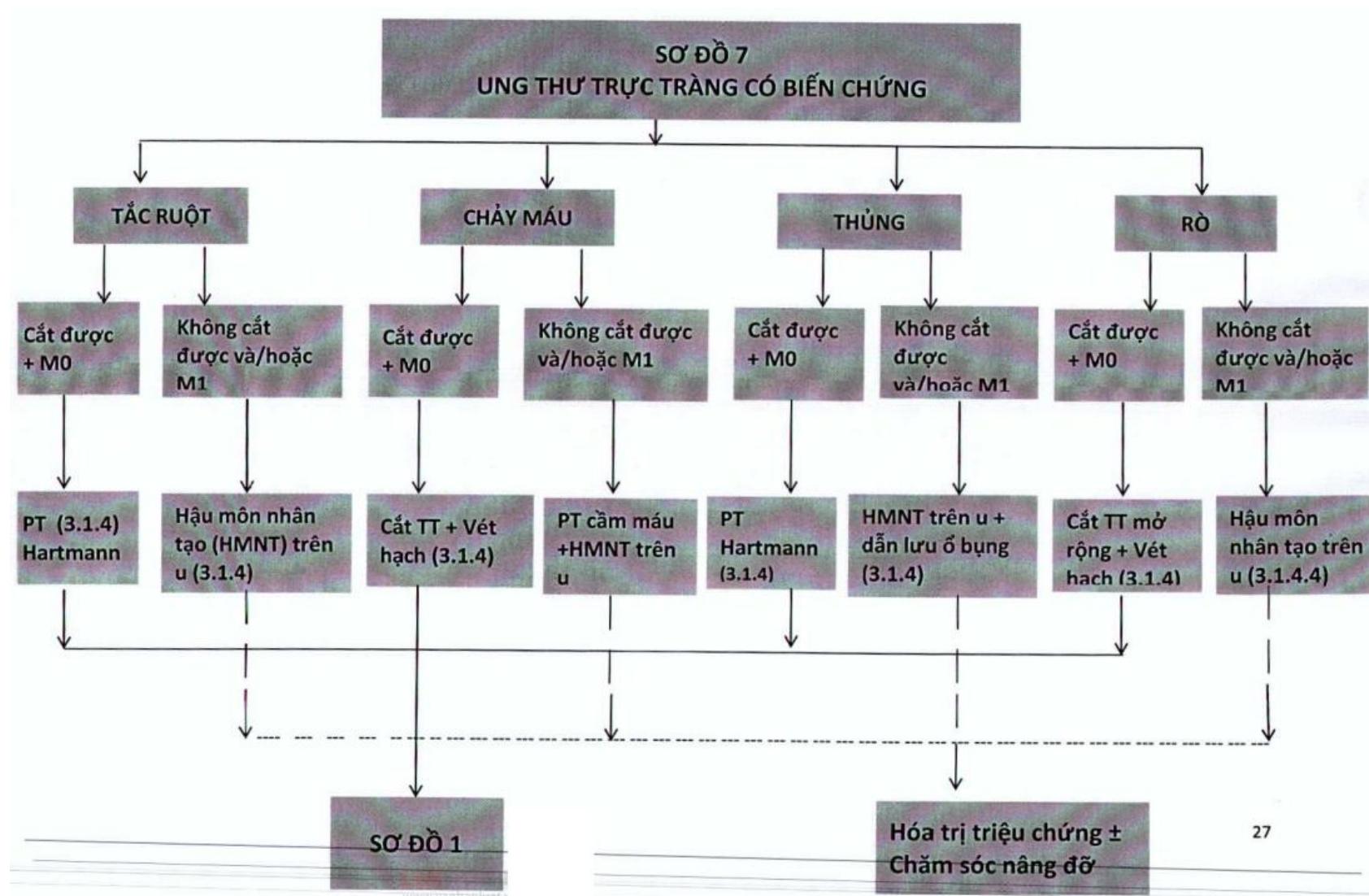
- Nivolumab 240 mg hoặc 3mg/kg truyền tĩnh mạch > 60 phút mỗi 2 tuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. TLTK số 1

4.2. Điều trị ung thư trực tràng

4.2.1. Sơ đồ điều trị







4.2.2. Phẫu thuật ung thư trực tràng

4.2.2.1. Kỹ thuật

Trong phẫu thuật ung thư trực tràng, chọn lựa phương pháp mở phụ thuộc vào mức độ lan rộng và vị trí của khối u.

- U ở giai đoạn rất sớm (cT1sm1/2) nên được cắt rộng tại chỗ qua lớp cơ niêm thông qua nội soi đường hậu môn.
- Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) chỉ định khi u ở trực tràng giữa và thấp.
- Cắt một phần mạc treo trực tràng là đủ khi phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng cao.
- Cắt cụt trực tràng qua đường bụng - tầng sinh môn (phẫu thuật Miles) chỉ định khi khối u xâm lấn cơ thắt hoặc ở vị trí rất thấp không thể bảo tồn được cơ thắt.
- Phẫu thuật nội soi cho kết quả tương đương về ung thư học so với phẫu thuật mở ở một số trung tâm phẫu thuật nội soi có kinh nghiệm.

4.2.2.2. Thời điểm phẫu thuật

- Với xạ trị ngắn ngày, phẫu thuật nên được tiến hành sau xạ 2-4 ngày
- Với hóa xạ tiền phẫu, phẫu thuật nên được tiến hành sau 4-8 tuần.
- Với người bệnh trên 80 tuổi hoặc PS 3-4, phẫu thuật trì hoãn sau xạ ngắn ngày 8 tuần.

Mức độ phẫu thuật rộng rãi trong trường hợp đáp ứng toàn bộ sau xạ hoặc hóa xạ trị tiền phẫu, TME là kỹ thuật chuẩn mực.

4.2.2.3. Phẫu thuật bảo tồn cơ thắt

- Mục tiêu của phẫu thuật trực tràng là cõ gắt bảo tồn cơ thắt tối đa. Với diện cắt dưới cách u 1cm, cơ thắt thường được bảo tồn. Hóa xạ tiền phẫu hoặc xạ trị tiền phẫu với thời gian dài có thể giúp giảm kích thước u, nhưng đối với u kích thước lớn, sau điều trị tiền phẫu, u đáp ứng tốt, có nên phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hay không vẫn là câu hỏi chưa được trả lời thỏa đáng. Phương pháp phẫu thuật này chỉ được tiến hành ở một số trung tâm phẫu thuật có kinh nghiệm.

- Phẫu thuật có vai trò quan trọng trong điều trị ung thư ở cả giai đoạn sớm và giai đoạn muộn. Ở giai đoạn rất sớm, sớm phẫu thuật có vai trò đơn trị liệu (cT1N0M0, pT1,2N0M0) ở những giai đoạn muộn hơn phẫu thuật là thành tố quan trọng trong các mô thức phối hợp đa mô thức điều trị ung thư trực tràng.

4.2.2.4. Phẫu thuật theo các giai đoạn trên lâm sàng

a) Phẫu thuật ung thư trực tràng giai đoạn rất sớm: Cắt u qua hậu môn (TEM): ung thư trực tràng giai đoạn rất sớm (cT1N0M0 hay cT1sm1/2) với G1,2. Người bệnh có nguy cơ phẫu thuật cao, nguy cơ gây mê hồi sức cao có thể làm TEM hoặc xạ áp xát khi G3,4 hay cT1sm2.

b) Phẫu thuật ung thư trực tràng sớm; cắt đoạn trực tràng vét hạch (TME với ung thư trực tràng thấp và trung bình) chỉ định cho: cT1N0M0 (với sm2 hoặc G3,4; có xâm lấn mạch máu, bạch huyết, thần kinh); cT2N0M0.

c) Phẫu thuật ung thư trực tràng M0

- cT3N0M0 ung thư trực tràng thấp và trung bình sau hóa xạ trị đồng thời hoặc xạ trị ngắn ngày (5x5Gy).

- cT4N0M0 ung thư ở trực tràng cao có chỉ định phẫu thuật ngay hoặc sau hóa xạ trị đồng thời/xạ trị ngắn ngày như với cT3N0M0. U ở trực tràng cao chỉ cần cắt

một phần mạc treo trực tràng.

Diện cắt cực dưới phải cách cực dưới khối u >2cm. TME phải đảm bảo thanh mạc trực tràng phần trong phúc mạc không bị rách, vỏ bọc mạc treo trực tràng thành bên và mặt sau phải nguyên vẹn. Số hạch cạnh trực tràng và trong mạc treo đếm được tối thiểu 12 hạch. Trong mọi trường hợp (pN+), diện cắt (+) đều phải được hóa-xạ bổ trợ. Trong khi mổ, nghỉ ngò diện cắt nên làm sinh thiết tức thì nếu diện cắt (+) nên cắt tiếp cho đến khi (-) để đạt R0.

- Cắt cựt trực tràng đường bụng và tầng sinh môn (phẫu thuật Miles): T3,4N(bất kỳ)M0, T(bất kỳ)N(+)M0 với ung thư trực tràng thấp, khi rìa khối u chỉ cách mép hậu môn < 4cm. TME có gắng bảo tồn thần kinh sinh dục và lấy rộng tổ chức phần mềm đáy chậu quanh khối u, có thể xạ trị tiền phẫu để đảm bảo R0.

d) Phẫu thuật ung thư trực tràng M1

- Nếu có khả năng phẫu thuật ngay: tiến hành phẫu thuật (điều trị tùy vị trí tồn thương u tái phát và mức độ xâm lấn. Nếu tái phát tại chỗ: có thể phẫu thuật cắt đoạn đại tràng, trực tràng hoặc phối hợp với hóa trị, xạ trị trước mổ.

- Cắt trực tràng vét hạch (TME) cắt nhân di căn nếu mổ được ngay: T1,2N0M1 (phổi/gan) sau đó hóa xạ trị bổ trợ; T3,4N(+)M1 (gan/phổi) có thể mổ được, hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật cắt trực tràng +TME sau đó hóa xạ trị bổ trợ. + Nếu không có khả năng phẫu thuật ngay nhưng có tiềm năng phẫu thuật sau hóa trị: tiến hành hóa trị, sau 3 đợt đánh giá lại và xét phẫu thuật.

- Nếu không còn khả năng phẫu thuật (di căn nhiều ổ, nhiều tang): tiến hành hóa trị. Những bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn, không còn chỉ định điều trị triệt căn, sử dụng hóa trị để điều trị triệu chứng chống đau, chống chèn ép nhằm cải thiện thêm chất lượng sống cho người bệnh. Trong một số trường hợp khối u lan rộng gây thủng, vỡ, tắc ruột... cần phẫu thuật để điều trị triệu chứng như nỗi tắt, làm hậu môn nhân tạo...

e) Phẫu thuật triệu chứng ung thư trực tràng

- Khi khối u xâm lấn rộng vùng tiêu khung, đáy chậu xâm lấn các bộ phận trong tiêu khung như bàng quang, niệu quản, âm đạo, tiền liệt tuyến hoặc di căn nhiều cơ quan, vị trí vị trí khi chẩn đoán phẫu thuật được chỉ như một biện pháp giảm nhẹ tích cực. Phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo kiểu Mickulicz đại tràng sigma và các phẫu thuật chăm sóc giảm nhẹ khác.

4.2.3. Xạ trị ung thư trực tràng

4.2.3.1. Xạ trị tiền phẫu:

a) Liều và phương thức xạ trị: có thể áp dụng 1 trong 2 cách

- Xạ trị trong thời gian ngắn (SCPRT: short course preoperative radiotherapy): Xạ 25Gy chia 5 lần trong 1 tuần, mỗi lần 5Gy sau đó phẫu thuật trong vòng 1-2 tuần. Xạ trị ngắn ngày như trên thường chỉ áp dụng cho xạ trị trước mổ với ung thư trực tràng trung bình T3b hoặc ung thư trực tràng thấp T2.

- Xạ dài ngày, trải liều (Long course): Xạ 45Gy chia 25 lần, 5 lần trong 1 tuần, mỗi lần 1,8Gy phẫu thuật sau 4-8 tuần. Sau xạ 12 tuần tổ chức bị xơ hóa sẽ gây khó khăn cho phẫu thuật.

b) Thể tích xạ trị:

- Thể tích xạ trị bao gồm u nguyên phát, mạc treo trực tràng, vùng trước xương cùng và hạch lân cận (hạch mạc treo trực tràng, hạch trước xương cùng, hạch chậu

trong và hạch chậu ngoài khi u T4 xâm lấn bàng quang hoặc cơ quan sinh dục).

- Trường chiếu: giới hạn trên ngang mức L5/S1; giới hạn dưới cách bờ dưới u 3-5cm với ung thư trực tràng thấp, trung bình mặt bên: 1 cm ngoài xương chậu; mặt trước: 2 cm trước mỏm nhô xương cùng bao gồm cả thành trước âm đạo; mặt sau: 1 cm sau xương cùng.

4.2.3.2. Xạ trị hậu phẫu (Xạ trị bổ trợ):

- Liều và phương thức xạ trị kết hợp:

Áp dụng phương thức hóa xạ trị trải liều dài ngày.

Liều xạ: Tổng liều 45-54 Gy

Pha 1: 45 Gy chia 25 lần / mỗi lần 1,8Gy/ trong 5 tuần/mỗi tuần tia 5 lần

Pha 2 (cân nhắc): tia thêm 5,4-9,0 Gy chia 3-5 lần/ mỗi lần 1,8 Gy.

Chú ý: sau phẫu thuật ruột non xuống thấp trong tiểu khung, cần lưu ý tránh biến chứng viêm, hoại tử ruột do tia xạ. Liều tối đa với ruột non là 45 Gy.

- Thể tích xạ trị: Nên u, hạch vùng, vùng trước xương cùng và bất kỳ tổ chức u tồn dư nào sau mổ:

- Trường chiếu: Giới hạn trên ngang mức L5/S1; giới hạn dưới: dưới lỗ bịt 3cm hoặc thấp hơn nếu có thể để bảo đảm diện cắt nằm trong trường chiếu; mặt bên: 1 cm ngoài xương chậu; mặt trước: 2 cm trước mỏm nhô xương cùng bao gồm cả thành trước âm đạo ở nữ; mặt sau 1 cm sau xương cùng.

- Ưu điểm chính của điều trị bổ trợ sau mổ so với điều trị trước mổ là người bệnh được chẩn đoán giai đoạn chính xác, từ đó lựa chọn người bệnh điều trị bổ trợ rất chính xác. Tuy nhiên, nhược điểm là tăng tác dụng phụ của xạ trị trên ruột non, dày chậu sau phẫu thuật Miles và hiệu quả của xạ trị giảm hơn do có nhiều vùng sau mổ xơ hóa không được tưới máu tốt.

- Do hóa xạ tiền phẫu hiệu quả hơn và ít độc tính cấp và lâu dài nên hóa xạ sau mổ (sử dụng 5-FU) thay vì hóa xạ tiền phẫu không còn được chỉ định rộng rãi.

- Bệnh nhân không được điều trị hóa xạ tiền phẫu thì sau phẫu thuật Miles nên được xạ trị sớm giúp kéo dài DFS tốt hơn.

- Đối với u pT1 có yếu tố tiên lượng xấu (diện cắt dương tính, ung thư kém biệt hóa hoặc xâm lấn bạch huyết) hoặc u pT2 mà chỉ cắt rộng u có nguy cơ tái phát tại chỗ cao, sau đó không thể thực hiện phẫu thuật triệt căn, hóa xạ bổ trợ được xem xét chỉ định.

4.2.3.3. Xạ trị tồn thương di căn:

Tham khảo phần xạ trị tồn thương di căn ung thư đại tràng trang 16,17.

4.2.3.4. Xạ trị tạm thời, giảm nhẹ ung thư trực tràng:

- Chỉ định: Ung thư trực tràng không mổ được hoặc tái phát tại chỗ.

- Liều và phương thức xạ trị:

Áp dụng phương thức hóa xạ trị trải liều dài ngày.

Liều xạ: tổng liều cao hơn 54 Gy nếu kỹ thuật cho phép.

Pha 1: 45 Gy chia 25 lần / mỗi lần 1,8Gy/ trong 5 tuần/mỗi tuần tia 5 lần

Pha 2 (cân nhắc): tia thêm 5,4-14,4 Gy chia 3-8 lần / mỗi lần 1,8 Gy.

- Thể tích xạ trị:

U trực tràng hoặc nền u, hạch vùng, tổ chức vùng trước xương cùng và u tái phát tại chỗ sau mổ.

Trường chiếu có thể thu nhỏ hơn xạ trị trước mổ nhằm tránh tối đa các tác dụng

không mong muốn.

4.2.4. Điều trị toàn thân ung thư trực tràng

4.2.4.1. Hóa xạ trị

- Hóa xạ trị phối hợp được chỉ định trước phẫu thuật ở những bệnh nhân ung thư trực tràng thấp, trung bình giai đoạn T3, T4, có hoặc không có di căn hạch (N-/+).

- Xạ trị tiền phẫu: Tham khảo mục Xạ trị 3.2.1 phần ung thư trực tràng

- Hóa trị tiền phẫu:

+ Các phác đồ hay sử dụng đều có 5 FU để làm tăng tính nhạy cảm của tế bào ung thư với xạ trị. Các phác đồ điều trị hóa trị trước mô đang được áp dụng trên thế giới:

1. 5FU 325-350mg/m² + Leucovorin 20mg/m² truyền tĩnh mạch nhanh ngày 1-5, tuần 1 và tuần 5

2. 5FU 400mg/m² + Leucovorin 100mg/m² truyền tĩnh mạch nhanh ngày 1, 2, 11, 12, 21, 22

3. 5FU 1000mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1-5, tuần 1 và tuần 5

4. 5FU 250mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1-14 và 22-35 và Oxaliplatin 50mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 22, 29

5. 5FU 225mg/m² truyền tĩnh mạch 5 ngày/tuần vào các ngày xạ trị

6. Capecitabine 800-825mg/m² uống 2 lần/ngày, 5 đến 7 ngày/tuần, kết hợp với xạ trị

7. UFT (300-350mg/m²/ngày) và Leucovorin 22,5-90mg/ngày uống, 5 đến 7 ngày/tuần, kết hợp với xạ trị.

+ Capecitabine có thể được lựa chọn thay thế 5FU bởi sự tiện lợi và hiệu quả được chứng minh tương đương.

+ Phác đồ hóa xạ trị được áp dụng tại một số bệnh viện: Xạ trị 45Gy + capecitabine 850mg/m² da / uống 2 lần /ngày, mỗi tuần uống 5 ngày x 5 tuần

b) Hóa xạ trị bổ trợ - sau phẫu thuật

- Bệnh nhân có chỉ định hóa xạ tiền phẫu mà không được điều trị trước phẫu thuật nên được điều trị hóa xạ bổ trợ và hóa trị trong trường hợp.

+ Diện cắt dương tính

+ Biến chứng thủng đại tràng

+ Nguy cơ tái phát tại chỗ cao (\geq pT3b và/hoặc N+)

- Điều trị bổ trợ nên kéo dài 6 tháng với phác đồ có capecitabine/5-FU kết hợp với xạ trị. Xạ đơn thuần bổ trợ sau mổ không được áp dụng.

- Xạ trị hậu phẫu: Tham khảo phần xạ trị hậu phẫu (mục 4.2.3.2. Xạ trị hậu phẫu, phần 4.2. Điều trị ung thư trực tràng).

- Hóa trị bổ trợ

+ Trái ngược với ung thư đại tràng, dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng trong ung thư trực tràng chứng minh vai trò hóa trị bổ trợ sau xạ trị tiền phẫu hoặc hóa xạ tiền phẫu và phẫu thuật còn hạn chế do số lượng người bệnh chưa đủ lớn và kết quả còn nhiều tranh cãi

+ Hóa trị bổ trợ được chỉ định cho UTĐTT giai đoạn II, III có yếu tố nguy cơ cao: tắc ruột, thủng, vỡ u, số lượng hạch vét được < 12 hạch, diện cắt dương tính, u xâm lấn mạch máu, bạch huyết hoặc thần kinh ngoại biên, mô bệnh học là loại ung thư kém biệt hóa.

+ Phác đồ điều trị bổ trợ: phác đồ FOLFOX4 12 chu kỳ (14 ngày) hoặc 6 chu kỳ (28 ngày) hoặc phác đồ XELOX 6 chu kỳ, nếu thể trạng bệnh nhân rất yếu có thể dùng phác đồ Capecitabine đơn thuần.

+ Nhóm người bệnh sau không cần điều trị bổ trợ:

Giai đoạn II có yếu tố nguy cơ thấp (UTTT cao pT3N0 sau phẫu thuật TME vét được trên 12 hạch và diện cắt hoàn toàn âm tính).

Nhóm người bệnh không đáp ứng với hóa xạ tiền phẫu.

+ Với người bệnh cao tuổi: người bệnh cao tuổi hoặc thể trạng kém, nên cân nhắc giảm liều

c) Thời điểm cần hóa trị bổ trợ (khi nào cần hóa trị): Hóa trị bổ trợ nên được điều trị càng sớm càng tốt, sau mổ từ 4 tới 8 tuần. Không nên hóa trị khi chưa hồi phục sau phẫu thuật hoặc đang có biến chứng hậu phẫu.

d) Thời gian hóa trị: Tổng thời gian điều trị nên kéo dài từ 5,5 - 6 tháng bao gồm cả điều trị tiền phẫu, phẫu thuật, bổ trợ. Nếu người bệnh đã được điều trị hóa xạ tiền phẫu, hóa trị bổ trợ nên kéo dài từ 4 - 4,5 tháng. Nếu người bệnh chưa điều trị tiền phẫu, điều trị bổ trợ nên kéo dài từ 5,5 - 6 tháng.

e) Hóa trị và điều trị đích giai đoạn tái phát di căn: Tham khảo “Lược đồ điều trị ung thư đại - trực tràng di căn không còn chỉ định phẫu thuật” - Sơ đồ số 3 trang 10, 11 và phần “Hóa trị và điều trị đích giai đoạn tái phát, di căn” trang 17 đến 24 của điều trị ung thư đại tràng trong tài liệu này.

5. THEO DÕI VÀ TIÊN LƯỢNG

5.1. Theo dõi

- Khám lâm sàng 3-6 tháng/lần trong 2 năm đầu, 6 tháng/lần trong 3 năm tiếp theo.

- Xét nghiệm CEA 3-6 tháng/lần trong 2 năm đầu, 6 tháng/lần trong 3-5 năm.

- CT ngực/bụng(tiểu khung 3-6 tháng/lần trong 2 năm đầu, 6-12 tháng/lần đến 5 năm.

- Chụp PET/CT: khi nghi ngờ tái phát hoặc di căn với CEA tăng mà các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh không phát hiện tổn thương.

- Nội soi đại trực tràng trong năm đầu nếu chưa được thực hiện ở lần thăm khám ban đầu để chẩn đoán (VD do có tắc ruột), sau đó 3- 5 năm/lần cho đến năm 75 tuổi.

- Nội soi đại trực tràng sau 1 năm:

+ Nếu u tuyến tiền triễn, lặp lại sau 1 năm

+ Nếu u tuyến không tiền triễn, lặp lại sau 3 năm, sau đó 5 năm/lần.

5.2. Tiên lượng

- Tỷ lệ khỏi bệnh sau 5 năm là từ 40-60%. So với các ung thư đường tiêu hóa, ung thư đại 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...