

MỘT SỐ VẤN ĐỀ TRONG UNG BƯỚU NHI

Bs. Hồ Trần Bản

Bs. Trương Đình Khải

1. Mở đầu

Ung thư là một nhóm các bệnh liên quan đến việc phân chia tế bào một cách vô tổ chức và những tế bào đó có khả năng xâm lấn bằng cách phát triển trực tiếp vào mô lân cận hoặc di căn.

Ở trẻ em, lứa tuổi thường gặp nhiều nhất < 5 tuổi, nam/nữ: 2/1.

Tỷ lệ sống sót đối với trẻ nhỏ là rất cao trong các trường hợp bướu nguyên bào thần kinh, bướu Wilms và bướu nguyên bào võng mạc, bướu tế bào mầm và tương đối cao (80%) đối với Leukemia, nhưng lại không tốt đối với các loại ung thư khác.

Tử vong do ung thư đứng hàng thứ hai ở trẻ em.

Trong nhóm bệnh lý toàn thân, được kể đến là: Leukemia và Lymphoma.

- Leukemia: chú ý bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp.
- Lymphoma được chia thành hai nhóm: Hodgkin và không Hodgkin.

Trong nhóm bướu đặc (nhóm hệ cơ quan) mức độ thường gặp theo trình tự là: hệ thần kinh trung ương, nguyên bào thận, nguyên bào thần kinh, bướu tế bào mầm, sarcôm cơ vân...

Chúng ta cần lưu ý đến lứa tuổi, vị trí, xếp giai đoạn (T, N, M) và điều trị đa mô thức (phẫu trị, hóa trị, xạ trị...)

2. Bệnh và hội chứng di truyền

Liên quan đến việc tầm soát, theo dõi trong 4 năm đầu tiên cuộc sống và tiên lượng các loại ung thư liên quan do được phát hiện sớm và điều trị sớm.

- Đột biến ở gene BRCA1 và BRCA2 liên quan đến tăng nguy cơ ung thư buồng trứng

- Hội chứng Li-Fraumeni (sarcoma xương, sarcoma mô mềm, bướu não) do đột biến của p53
- Hội chứng Turcot (bướu não và polyp đại tràng)
- Bệnh polyp tuyến gia đình là một đột biến di truyền trong gene *APC* dẫn đến phát triển sớm ung thư đại tràng
- U nguyên bào võng mạc trẻ em là ung thư di truyền
- Hội chứng Beckwith – Wiedemann (rộng khố miệng, lưỡi to, tạng lớn, khiếm khuyết thành bụng). Hội chứng này thường kết hợp với bệnh lý bướu có nguồn gốc phôi như bướu Wilms, bướu nguyên bào gan. Gen bị đột biến trong hội chứng này là p57KIP2, ở vị trí nhiễm sắc thể 11p15.5
- WAGR (bướu Wilms, không móng mắt, bất thường hệ niệu dục, chậm phát triển trí tuệ)
- Denys – Drash (viêm vi cầu thận cấp, hội chứng thận hư, lưỡng giới giả, bướu Wilms)

3. Triệu chứng lâm sàng

➤ Tình huống cấp cứu

Biểu hiện lâm sàng về hô hấp, hội chứng tĩnh mạch chủ trên, hội chứng trung thất trên, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim thường gặp trong bướu trung thất

Xuất huyết nội do bướu vỡ:

- Chảy máu cấp do bướu gan, Neuroblastoma vỡ vào trong ổ bụng.
- Chảy máu rỉ rả trong Nephroblastoma, Lymphoma mạc treo, bướu buồng trứng vỡ, Neuroblastoma vỡ sau phúc mạc

Tắc ruột do dính trong Lymphoma.

➤ Triệu chứng thực thể

Triệu chứng của ung thư được phân làm ba nhóm chính:

- **Triệu chứng tại chỗ:** các khối bướu bất thường hay phù nề, chảy máu, đau và/hoặc loét. Chèn ép vào mô xung quanh có thể gây ra các triệu chứng như vàng da, bí tiểu, tiêu bón...
- **Triệu chứng của di căn:** hạch, ho, gan to, đau xương, gãy xương ở những xương bị tổn thương và các triệu chứng thần kinh.

- **Triệu chứng toàn thân:** sụt cân, chán ăn, tiết nhiều mồ hôi, thiếu máu và các hội chứng cận ung thư đặc hiệu, đó là tình trạng đặc biệt được gây ra bởi ung thư đang hoạt động, chẳng hạn như huyết khối hay thay đổi nội tiết tố.

4. Dấu hiệu sinh học

➤ α FP (α -Foeto protein)

Có tính đặc hiệu khá cao, dễ chẩn đoán và theo dõi diễn tiến bệnh.

Rất có giá trị trong bướu nguyên bào gan, bướu tế bào mầm

➤ β HCG, CEA, LDH, Catécholamine VMA, CA 125, CA19-9

5. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm

Có vai trò chẩn đoán ban đầu

Có giới hạn trong việc khảo sát ranh giới khối bướu, số lượng ổ, cấu trúc liên quan.

CT, MRI:

- Đánh giá chính xác số ổ, ranh giới, hạch vùng và cấu trúc lân cận.
- Khảo sát 3 thì: động mạch, tĩnh mạch, thì nhu mô với thuốc cản quang.
- Dynamic CT: So sánh khả năng bắt thuốc của bướu và của chủ mô.

6. Xếp giai đoạn

Xếp giai đoạn được thực hiện sau phẫu thuật hay hóa trị lần đầu. Phẫu thuật viên thường chọn theo POG (Hoa Kỳ) để nhớ, hoặc theo SIOP nếu hóa trị trước (châu Âu). Xếp giai đoạn được thực hiện trong điều trị có ý nghĩa quyết định khi quyết định phác đồ điều trị theo mỗi nhóm nghiên cứu trên thế giới và gồm ba bước: chẩn đoán xác định, chẩn đoán giai đoạn và chẩn đoán nhóm nguy cơ. Chi tiết trong các bước chẩn đoán tùy thuộc vào nhóm bướu và cơ quan cụ thể.

Chẩn đoán giai đoạn để dễ áp dụng trong lúc hội chẩn TBM, cần nhớ:

- Cắt buồng không sót vi thể hoặc là lúc cắt không thấy vỏ bao giả màu trắng trong như lá phúc mạc (completely remove), xếp giai đoạn I, R0.

- Cắt buồng sót vi thể hoặc là lúc cắt thấy vỏ bao giả màu trắng trong như lá phúc mạc, xếp giai đoạn II, R1.

- Cắt buồng sót đại thể hoặc là lúc cắt thấy mô buồng hoặc buồng vỡ, xếp giai đoạn III, R2.

Hạch Lymphô vùng phải được sinh thiết và không cần nạo hạch (trừ RCC (renal cell carcinoma thận), vì nếu có di căn sẽ xếp vào giai đoạn III. Có tế bào ác tính trong dịch ổ bụng trong buồng buồng trứng, xếp vào giai đoạn III và nếu dịch ổ bụng ít có thể rửa ổ bụng thêm 20 ml NaCl 0,9%.

7. Điều trị ung thư

Ung thư có thể được điều trị bằng phẫu trị, hóa trị, xạ trị, miễn dịch hay các phương pháp khác. Việc chọn lựa phương pháp điều trị phụ thuộc vào vị trí của khối buồng, giai đoạn của bệnh, cũng như tổng trạng của bệnh nhân.

Phẫu trị

Nếu khối buồng còn khu trú, phẫu thuật là phương pháp thường được lựa chọn. Bên cạnh việc cắt bỏ khối buồng nguyên phát, phẫu trị cần thiết cho phân loại giai đoạn, ví dụ như xác định độ lan tràn của bệnh, xem thử đã có di căn đến các hạch bạch huyết vùng hay chưa.

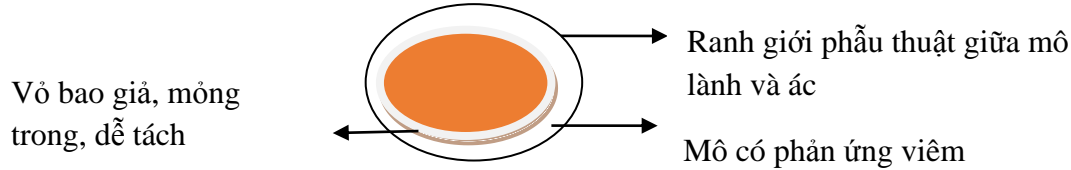
Phẫu thuật cần thiết cho kiểm soát triệu chứng, như chèn ép tử cung hay tắc ruột, khó thở, xuất huyết.

Tuyệt đối không làm vỡ buồng hoặc sót buồng đại thể, vi thể. Phẫu thuật cắt trọn buồng (complete excision) được định nghĩa khi không sót buồng vi thể R0 và mô hạch sinh thiết N(-)

Nguyên tắc phẫu trị:

- Cắt ung thư thành một khối.

- Nguyên tắc phẫu thuật lần đầu: có nhiều khả năng thành công hơn các phẫu thuật làm lại. Lưỡi dao mổ phải luôn luôn đi giữa ranh giới giữa mô lành và mô ác, tức là mô “vừa đủ”, không quá ít cũng không quá lố.



- Mức độ rộng của phẫu thuật tùy thuộc vào diễn tiến tự nhiên của từng cơ quan mang ung thư và ngay cả cùng cơ quan cũng phải tùy thuộc vào độ ác tính, độ xâm nhiễm của loại giải phẫu bệnh.
- Phẫu trị phải tạo điều kiện thuận lợi cho sự kết hợp với các phương pháp điều trị khác như xạ trị và hóa trị.
- Phải luôn luôn xếp giai đoạn của từng bệnh trước khi tiến hành phẫu trị.

- Các nguyên tắc đó nhằm đạt các mục tiêu:

- Đảm bảo an toàn về mặt ung thư học.
- Bảo tồn được chức năng của cơ quan.
- Đạt yếu tố thẩm mỹ cần thiết

- Nội soi bàng quang hay âm đạo trong chẩn đoán và điều trị (0,8-1cm).

▣ Các khái niệm

- R0 resection (microscopically complete resection = radical resection)

- Wide resection: en- block resection (*tumour + pseudocapsule + reactive inflammatory zone+ marginal normal Tissue*)-- → *reconstructive procedure*.

- Compartmental resection: *soft tissue sarcomas; fascia layer*

- *R1* (microscopically incomplete= marginal resection)

In case of doubt: R1 ->Adjuvant radiotherapy

- Contamination; Spillage

R2 (macroscopically incomplete= intralesional resection)

It is strongly recommended to avoid R2

Thời điểm phẫu thuật:

- Nếu phẫu thuật thực hiện trước, hóa trị và xạ trị nên được trì hoãn ít nhất 1 tuần, thường 2 tuần.
- Nếu phẫu thuật thực hiện sau xạ trị, thời gian trì hoãn 4-6 tuần nhằm giảm phù nề mô do tia xạ.
- Chống chỉ định phẫu thuật khi TC < 80.000 và BC neutro < 500

Sinh thiết: thường được áp dụng nhằm có kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. Sinh thiết được dùng khi không thể cắt trọn bướu và tân hóa trị sau đó trong hầu hết phác đồ điều trị của SIOP. TBM (Tumor board meeting) là sự phối hợp giữa nhà giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh, nội khoa (hóa trị và xạ trị) và phẫu thuật viên trong quan điểm điều trị toàn diện về ung thư

- **FNA:** ít nhất có 2 mẫu và khó có kết quả chính xác thực hiện trong bướu tuyến giáp và tuyến vú.

- **Tru cut:** Nên thực hiện ở 4 vị trí dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh và tránh làm xoắn mẫu mô do động tác xoay. Không thực hiện trên phần nang, mô hoại tử hoặc có xuất huyết và chỉ thực hiện khi không thể phẫu thuật theo tiêu chuẩn R0

- **Mổ mở sinh thiết:** Mô sinh thiết ít nhất 1cm³ và tránh mô hoại tử. Mổ mở sinh thiết cũng được thực hiện khi bướu vỡ và không thể cắt R0. Thái độ tốt nhất là sinh thiết và khâu cầm máu vì thực tế cắt bướu cấp cứu chỉ làm rơi vãi bướu thêm, trong khi đó hóa trị lại rất đáp ứng trong việc giảm tân sinh mạch máu, thu nhỏ bướu và vỏ bao dày lên thuận lợi cho phẫu thuật theo sau.

Phẫu thuật hỗ trợ: Đặt buồng tiêm dưới da, gastrostomy, vesicostomy, colostomy...

Hóa trị

Hóa trị liệu là điều trị ung thư bằng thuốc có khả năng tiêu diệt tế bào ung thư. Chúng can thiệp vào phân bào theo các cách khác nhau. Hầu hết các dạng hóa trị đều nhắm vào các tế bào phân chia nhanh chóng và không đặc hiệu cho tế bào ung thư. Vì vậy, hóa trị có khả năng làm tổn thương các mô lành, nó cũng tiêu diệt các tế bào khỏe của cơ thể trong tủy xương và tế bào tiêu hóa trong ruột. Nó cũng làm hư hại các cơ quan khác như lá lách, thận, tim, phổi... đặc biệt là các mô có tần suất thay thế nhanh chóng (ví dụ như niêm mạc ruột). Những tế bào này thường tự sửa chữa sau khi hóa trị.

Vì một số thuốc hoạt động tốt khi phối hợp với nhau hơn là dùng đơn độc, nên hai hay nhiều thuốc thường được kết hợp cùng lúc với nhau. Đó được gọi là "hóa trị phối hợp"; hầu hết các phác đồ hóa trị ở dạng phối hợp.

Các chỉ định hóa trị chính bao gồm:

- Hóa trị hỗ trợ: sau điều trị tại chỗ tại vùng các ung thư giai đoạn sớm
- Hóa trị tân hỗ trợ: hóa trị trước điều trị tại chỗ tại vùng các ung thư giai đoạn sớm hoặc giảm tưới máu, kích thích, di căn.
- Hóa trị tại chỗ: nhằm làm tăng nồng độ thuốc có hiệu quả tại tổn thương bằng nhiều kỹ thuật (bơm thuốc vào các xoang hốc cơ thể, bơm thuốc vào động mạch ...)

Hai nguyên tắc cơ bản của hóa trị:

- Hóa trị có thể có hiệu quả làm giảm các triệu chứng liên quan đến bệnh ung thư nhưng các tác dụng phụ (độc tính) của thuốc phải luôn luôn được lưu ý. Không nên trì hoãn thời gian giữa 2 chu kỳ hóa trị, nếu cần dùng liều 75% và chu kỳ sau trở lại liều chuẩn.
- Luôn luôn cân nhắc mọi khía cạnh điều trị một cách toàn diện. Cần lưu ý đến các đặc điểm của từng bệnh nhân cụ thể như:

Các yếu tố liên quan đến bệnh lý và quá trình điều trị trước.

Thê trạng, bệnh phối hợp, các yếu tố hoàn cảnh kinh tế xã hội, tâm sinh lý ...

Tóm lại khi xem xét chỉ định hóa trị trước mỗi một bệnh nhân phải luôn luôn cân nhắc giữa một bên là ích lợi của hóa trị với một bên là những nguy hại có thể xảy ra.

Xạ trị

Xạ trị liệu (điều trị bằng tia X hay chiếu xạ) là sử dụng một dạng năng lượng (gọi là phóng xạ ion hoá) để diệt tế bào ung thư và làm teo nhỏ khối bướu. Xạ trị làm tổn thương hay hủy hoại các tế bào được điều trị ("mô đích") bằng cách làm tổn thương vật chất di truyền của chúng, khiến chúng không thể phát triển và phân chia. Mặc dù xạ trị làm tổn thương cả tế bào ung thư và tế bào lành, hầu hết các tế bào lành có thể hồi phục và hoạt động bình thường. Mục tiêu của xạ trị là làm tổn thương càng nhiều tế bào ung thư trong khi giới hạn tổn thương đối với mô lành lân cận.

Nguyên tắc chung điều trị tia xạ:

- Chỉ điều trị tia xạ khi có chỉ định và chẩn đoán xác định, song chắc chắn nhất là chẩn đoán mô bệnh học.
- Có phân loại lâm sàng TNM.
- Xác định tổng thể phương án điều trị, vai trò và vị trí của tia xạ.
- Chọn mức năng lượng, chùm tia thích hợp cho từng vị trí, xác định tổng liều, phương thức trải liều.
- Xác định thể tích tia chính xác và mối quan hệ với các cơ quan phụ cận qua chụp X.Quang, CT-Scan, MRI và qua máy mô phỏng.
- Nghiên cứu cho liều xạ tối ưu giữa tổ chức lành và tổ chức bệnh.
- Kiểm tra trường chiếu trên máy điều trị.
- Đánh dấu các điểm, góc chiếu quan trọng so với mặt phẳng bàn điều trị.
- Cố định bệnh nhân tốt, theo dõi bệnh nhân trong quá trình tia xạ thông qua hệ thống camera.
- Chăm sóc da và niêm mạc vùng chiếu và toàn trạng bệnh nhân.

8. Kết luận

Ung thư nhi là căn bệnh chết chóc, nhưng điều này chỉ đúng cho một vài dạng cụ thể nào đó. Một số loại ung thư có tiên lượng còn tốt hơn các bệnh không ác tính như tim bẩm sinh.

Các bệnh lý ác tính diễn tiến và lan tỏa có ảnh hưởng quan trọng đến chất lượng sống của bệnh nhân và điều trị có thể có tác dụng phụ nặng nề. Ở giai đoạn tiến triển ung thư, nhiều bệnh nhân cần săn sóc tăng cường và ảnh hưởng đến người thân và bạn bè.

Tài liệu tham khảo

- 1/ Principles and Practice of Pediatric Oncology by Philip A. Pizzo and David G. Poplack.
- 2/ Pediatric Surgical Oncology by Devendra Gupta and Robert Carachi
- 3/ The Surgeon and the Child With Cancer: A Report of the International Society of Pediatric Surgical Oncology by Bhaskar N. Rao and Yoshiaki Tsuchida.

Phụ lục:

1. Dấu hiệu sinh học

Alpha-Fetoprotein (AFP)

AFP là α_1 – globulin được sản xuất từ túi noãn hoàng, và sau đó là tế bào gan và ống tiêu hóa. Thời gian bán hủy của AFP từ 5 – 7 ngày. Nồng độ AFP tăng trong thời kỳ thai và cao nhất từ tuần 12 – 14 của thai kỳ. Nồng độ AFP sẽ giảm dần theo thời gian và dưới 10mg/dl ở người trưởng thành hay trẻ em 1 tuổi. Theo Wu.J.T và Sudar K (1981) với trên 193 bệnh nhi, đã đưa ra số liệu sau:

Trị số bình thường của AFP.

Tuổi	Số bệnh	Trị số trung bình (ng/mL)
Sơ sinh thiếu tháng	11	134734 ± 41444

Lúc sinh	55	48406 ± 34718
2 tuần	16	33113 ± 32503
2 tuần – 1 tháng	12	9452 ± 12610
2 tháng	40	323 ± 278
3 tháng	5	88 ± 87
4 tháng	31	74 ± 56
5 tháng	6	$46,5 \pm 19$
6 tháng	9	$12,5 \pm 9,8$
7 tháng	5	$9,7 \pm 7,1$
8 tháng	3	$8,5 \pm 5,5$

β - hCG (human Chorionic Gonadotropin).

hCG bản chất là glycoprotein, bao gồm 2 đơn vị là α, β . hCG được tổng hợp bởi hợp bào nuôi của nhau nhằm duy trì sự sống của hoàng thể trong thời gian mang thai. α - hCG là chuỗi peptid giống như các hormone khác như LH, FSH, TSH và không có ý nghĩa trong BTBMTE.

β - hCG, nồng độ thấp < 5mIU/ ml, T bán hủy 24h- 36h. β - hCG tăng cao biểu hiện sự hiện diện của clon hợp bào nuôi tiết hCG, Bệnh lý thường gặp là ung thư tế bào nuôi, tế bào khổng lồ hợp bào nuôi, embryonal carcinoma, và thường gặp trong germinoma(seminoma, dysgerminoma). β - hCG được phát hiện qua nhuộm peroxidase.

β - hCG và AFP đều tăng gặp trong polyembryoma và trong embryonal carcinoma buồng trứng.

β - hCG tăng sau hóa trị do diệt tế bào ung thư, và cũng gặp trong ung thư gan, tụy, G.I, vú, phổi, bàng quang.

Markers khác.

LDH huyết thanh được dùng đánh giá sự phân hủy tế bào bựu.

PLAP (Is **placental alkaline phosphatase** (PLAP) a useful marker for **seminoma**? Eur. J. Cancer:1990;26(10):1049-54).

CA- 125 (carbohydrate antigen) tăngcao trong nhóm biểu mô.

CA-19-9, và nhóm máu Lewis- A cũng được đề cập trong nhóm teratoma nhưng có vai trò chưa rõ.

2. Hạch vùng: Adenopathy.

Chỉ định

- Tính chất hạch: kích thước tăng 3 chiều.
- Điều trị kháng sinh nhưng không giảm kích thước sau 2-3 tuần.
- Hạch không lớn nhưng không giảm kích thước sau 5-6 tuần hay 6-12 tuần không về bình thường.
- Kèm sốt, thiếu máu, gan lách to.

Vị trí

- Chọn hạch vùng cổ rồi bẹn và nách.

Chú ý: lymphoma, A.L.L, neurob., và phản ứng lao.