

CÁCH LÀM BỆNH ÁN UNG THƯ

Đoàn Trọng Nghĩa, Cung Thị Tuyết Anh

Mục tiêu bài giảng

1. Nêu được những nội dung trong một bệnh án ung thư
2. Làm được một bệnh án ung thư hoàn chỉnh

Bệnh án là văn bản ghi chép lại câu chuyện bệnh lý của một người bệnh, từ lúc bắt đầu có triệu chứng bất thường cho đến thời điểm bác sĩ làm bệnh án, nhằm mục tiêu "nêu ra được vấn đề cần giải quyết cho bệnh nhân vào ngày hôm đó". Vấn đề có thể liên quan đến việc chẩn đoán, điều trị hay xử trí một tình huống khó của bệnh nhân. Do đó bệnh án không phải chỉ được làm vào lúc bệnh nhân mới đến khám hay nhập viện, mà phải được cập nhật liên tục trong quá trình diễn tiến, điều trị hoặc theo dõi bệnh. Vào mỗi thời điểm bệnh án sẽ có thêm những thông tin mới, giúp bác sĩ có hướng xử trí phù hợp và chính xác hơn.

Bệnh án còn mang tính chất pháp lý, phản ánh tính chuyên nghiệp của bác sĩ và nhân viên y tế có liên quan, để sau này có thể truy tìm nguyên nhân của những biến cố ngoài ý muốn, truy cứu trách nhiệm của nhân viên y tế và của cả người bệnh.

Về nguyên tắc, bệnh án ung thư cũng bao gồm đủ các mục của một bệnh án nội khoa nói chung. Tuy nhiên trong quá trình khai thác bệnh sử, khám bệnh và cận lâm sàng, có một số điểm cần lưu ý riêng cho loại bệnh lý này để sinh viên có thể chẩn đoán đúng hướng. Ngoài việc chỉ định điều trị đúng chuyên môn, ung thư còn liên quan đến tâm lý bệnh nhân, các mối quan hệ gia đình và xã hội. Do đó, nếu thông tin bệnh án đầy đủ, nhân viên y tế còn có kế hoạch hỗ trợ về mặt tinh thần cho bệnh nhân trong quá trình điều trị. Để làm tốt bệnh án ung thư, cần xem lại bài giảng “Chẩn đoán ung thư”.

1. HÀNH CHÁNH

Khai thác đầy đủ các yếu tố sau:

- Họ và tên bệnh nhân.
- Tuổi: Một số loại ung thư có thể thường gặp hoặc ít xuất hiện ở một nhóm tuổi nhất định. Do đó, độ tuổi có thể gợi ý chẩn đoán hoặc loại trừ một số bệnh.

Ví dụ, ung thư buồng trứng tế bào mầm thường gặp ở bệnh nhân trẻ tuổi (<30); ngược lại ung thư biểu mô buồng trứng lại thường gặp ở phụ nữ lớn tuổi.

- Giới tính
- Nghề nghiệp: Nếu đã về hưu thì phải hỏi những nghề đã làm trước đó. Đây là yếu tố có thể liên quan đến nguy cơ ung thư.
- Địa chỉ: Giúp liên hệ bệnh nhân khi nghiên cứu sau này.
- Ngày nhập viện.
- Liên hệ: Họ tên và điện thoại của người thân để liên lạc khi cần.

2. LÝ DO NHẬP VIỆN

Trong quá trình khai thác lý do nhập viện, bệnh nhân có thể trình bày rất nhiều triệu chứng, nhưng bác sĩ phải tìm lọc ra được biểu hiện khó chịu nhất làm bệnh nhân phải đi khám bệnh. Nếu bệnh nhân được chuyển từ bệnh viện khác đến thì phải ghi triệu chứng làm bệnh nhân nhập viện đầu tiên, tránh ghi lý do nhập viện là: “Từ bệnh viện khác chuyển đến”.

3. BỆNH SỬ

Việc hỏi bệnh phải khéo léo để gợi bệnh nhân nhớ lại những chi tiết đã diễn ra. Trường hợp có mâu thuẫn trong lời khai bệnh, cần hỏi lại để làm sáng tỏ vấn đề. Trong quá trình hỏi bệnh, khám bệnh, nên tạo bầu không khí thân thiện để bệnh nhân và thân nhân hợp tác tốt.

Điểm quan trọng khi viết bệnh sử là phải mô tả các sự kiện theo trình tự thời gian để người đọc hình dung đúng diễn tiến của câu chuyện.

Mô tả diễn biến bệnh từ khi triệu chứng đầu tiên khởi phát cho đến thời điểm làm bệnh án. Cần trình bày tuần tự các triệu chứng theo thời gian và ảnh hưởng qua lại

giữa chúng. Với mỗi triệu chứng phải mô tả hoàn cảnh, thời điểm xuất hiện, mức độ, tính chất, diễn tiến và các yếu tố liên quan.

Bác sĩ cũng cần khai thác và ghi rõ vào bệnh án những triệu chứng âm tính có giá trị trong chẩn đoán. Về phương diện này, nên hỏi thêm các triệu chứng liên quan đến di căn, ví dụ: đau nhức xương, dấu hiệu thần kinh, hô hấp...

Kèm theo đó, cần thiết ghi nhận các thay đổi tổng trạng trên bệnh nhân (mệt mỏi, chán ăn, sụt cân). Đây là những dấu hiệu không đặc trưng cho bệnh ung thư, nhưng nếu có xuất hiện kèm theo, thường bệnh nhân đã ở giai đoạn bệnh tiến triển.

Nếu bệnh nhân đã được khám và điều trị trước đó, phải ghi rõ đã được làm các xét nghiệm gì, chẩn đoán như thế nào, điều trị gì, ở đâu, trong thời gian bao lâu, kết quả điều trị như thế nào. Nên yêu cầu bệnh nhân, thân nhân hoặc đơn vị y tế tuyến trước cung cấp các giấy tờ liên quan để có bằng chứng cụ thể.

Đặc biệt, ở nước ta, không ít bệnh nhân tự điều trị hoặc điều trị bằng các phương thức dân gian phản khoa học. Các điều trị này cũng phải được khai thác và ghi rõ vì có thể ảnh hưởng đến điều trị hiện tại.

4. TIỀN CĂN

4.1 Tiền căn bản thân

Các bệnh lý đã từng mắc có liên quan đến bệnh hiện tại hoặc các bệnh mãn tính, bệnh nặng có ảnh hưởng đến sức khỏe, chất lượng sống hoặc quyết định điều trị ung thư trong tương lai. Ngoài ra, cần quan tâm đến các yếu tố khác như thể trạng, tuổi tác, thời gian kỳ vọng sống thêm và thói quen lối sống của bệnh nhân. Có như vậy việc điều trị mới phù hợp với từng cơ địa và tình trạng bệnh nhân.

Các bệnh lý ung thư khác bệnh nhân bị mắc trước đó. Một số hội chứng di truyền gây ra nhiều loại ung thư khác nhau hoặc những phương pháp điều trị ung thư trước đó là yếu tố nguy cơ dẫn đến ung thư hiện tại.

Ví dụ, *bệnh nhân bị hội chứng Lynch có thể bị đồng thời ung thư nội mạc tử cung, ung thư đại trực tràng. Bệnh nhân có tiền căn xạ trị vùng cổ sẽ tăng nguy cơ ung thư tuyến giáp.*

Tiền căn dì ứng để tránh sử dụng thuốc gây dị ứng trong điều trị.

Đối với phụ nữ, cần khai thác các yếu tố sản khoa bao gồm: thời điểm có kinh, thời điểm mãn kinh, PARA, có cho con bú không, có sử dụng biện pháp tránh thai hay liệu pháp nội tiết thay thế hay không. Đây có thể là các yếu tố nguy cơ hoặc yếu tố bảo vệ liên quan đến một số bệnh ung thư. Các yếu tố này còn ảnh hưởng đến lựa chọn điều trị, tâm lý bệnh nhân, đặc biệt đối với ung thư vú và ung thư phụ khoa.

Ví dụ, có kinh sớm và/hoặc mãn kinh muộn là yếu tố nguy cơ của ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung. Sinh nhiều con là yếu tố nguy cơ của ung thư cổ tử cung nhưng lại là yếu tố bảo vệ của ung thư vú, ung thư buồng trứng. Liệu pháp nội tiết hỗ trợ cho ung thư vú khác nhau ở bệnh nhân còn kinh và mãn kinh.

Các yếu tố nguy cơ khác như: rượu bia (lượng uống, ngày và thời gian uống), hút thuốc lá (gói.năm), ...

Tuy nhiên, tiền căn bệnh lý, thói quen, lối sống, nghề nghiệp, yếu tố dịch tễ, yếu tố nguy cơ ... không được dùng để chẩn đoán ung thư.

4.2 Tiền căn gia đình

Gia đình có ai mắc bệnh lý ung thư tương tự hay những bệnh lý mang tính chất di truyền hay không ? Nếu có, quan hệ với bệnh nhân thế nào, bệnh biểu hiện ra sao? Đây là yếu tố cần thiết nhằm tư vấn di truyền cho gia đình về các bệnh lý trên.

Ví dụ, bệnh nhân có người thân thế hệ thứ nhất bị ung thư vú, ung thư đại trực tràng khi còn trẻ hay không?

5. KHÁM BỆNH

5.1 Đánh giá thể trạng bệnh nhân

Thể trạng của bệnh nhân ung thư được đánh giá bằng “chỉ số hoạt động cơ thể” (performance status). Các thang điểm thường sử dụng là KPS (Karnofsky Performance status) hay thang điểm của WHO và của nhóm ECOG. Tránh ghi thể trạng bệnh nhân tốt, khá, trung bình, kém ..., rất mờ hồ.

Ngoài ra, còn phải đánh giá tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân bao gồm: chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể (BMI). Nếu suy dinh dưỡng, bệnh nhân cần được khám và tư vấn dinh dưỡng trước khi điều trị.

Bước đầu, đánh giá bệnh nhân có các triệu chứng cần cấp cứu hay không để xử trí ngay lập tức.

Ví dụ, bệnh nhân xuất huyết âm đạo lượng nhiều do ung thư cổ tử cung; ói ra máu do ung thư dạ dày, thực quản; khó thở do ung thư thanh quản.

5.2 Khám cơ quan mang bướu

Khi bướu nằm nồng, khám bệnh đã có thể biết được các tính chất của bướu, như sang thư da, vú, mô, hốc miệng, cổ tử cung, tuyến giáp ...

Phải mô tả đầy đủ các tính chất của bướu bao gồm: vị trí, mật độ (mềm, căng, chắc, sượng, cứng), kích thước (chính xác bằng cm, mm; tuyệt đối tránh việc mô tả mơ hồ như bướu to bằng trái cam, quả trứng), màu sắc, giới hạn (rõ hay không), có di động với cơ quan xung quanh hay không, đau hay không đau, các tính chất đi kèm (ví dụ, dấu da cam trên bướu vú). Khi khám những cơ quan có cặp đôi (vú, phổi), không quên khám cẩn thận cả hai bên.

Khi không tiếp cận được bướu, sinh viên cần thăm khám hệ cơ quan liên quan, có thể phát hiện những triệu chứng gián tiếp do bướu gây ra.

Ví dụ, viêm phổi, hội chứng 3 giảm trong ung thư phổi; các triệu chứng tắc ruột do ung thư đại tràng...

Sau khi khám bệnh xong, bác sĩ tổng hợp các dữ kiện lâm sàng và có ý niệm ban đầu, cảm nghĩ trường hợp này có khả năng là lành tính hay ác tính. Đối với trường hợp bướu ác tính, cần chú ý mô tả kỹ lưỡng các đặc điểm giúp xếp hạng bướu.

Ví dụ, trong ung thư vú, kích thước bướu rất quan trọng để xếp hạng T (tumor), nên cần đo đường kính bướu cẩn thận bằng thước, không được áng chừng bằng mắt.

5.3 Khám hạch vùng

Khám vùng hạch có liên quan. Để biết vùng hạch nào có liên quan cần có kiến thức về dẫn lưu mạch lymphô của từng vùng và bộ phận trên cơ thể. Cần phân biệt hạch ở vị trí nào được xếp là hạch vùng (N), hạch ở xa hơn được coi như di căn xa (M).

Ví dụ, ở bệnh nhân ung thư vú phải đánh giá hạch nách, hạch trên đòn; ung thư âm hộ phải đánh giá hạch bẹn. Hạch trên đòn (T) là hạch vùng của ung thư vú (T) nhưng là di căn xa của ung thư dạ dày.

Khi khám hạch, cần khám cả phía đối bên và mô tả đầy đủ các tính chất của hạch giống như khi mô tả bướu. Không sờ thấy hạch trên lâm sàng cũng không thể loại trừ bệnh nhân có di căn hạch hay không.

Có một số hạch vùng không thể khám được thì phải biết chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết để khảo sát.

Ví dụ, ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung phải được chụp CT hoặc MRI đánh giá hạch chậu.

5.4 Khám toàn thân

Khám toàn thân, chú ý các cơ quan có khả năng bị di căn. Để biết cơ quan di căn ưu thế của mỗi loại ung thư, cần xem lại sách vở nói về diễn tiến tự nhiên của bệnh ung thư đó.

Ví dụ, ở bệnh nhân ung thư vú phải đánh giá di căn phổi, di căn xương.

Khám toàn thân còn giúp đánh giá tổng trạng và các bệnh lý khác kèm theo.

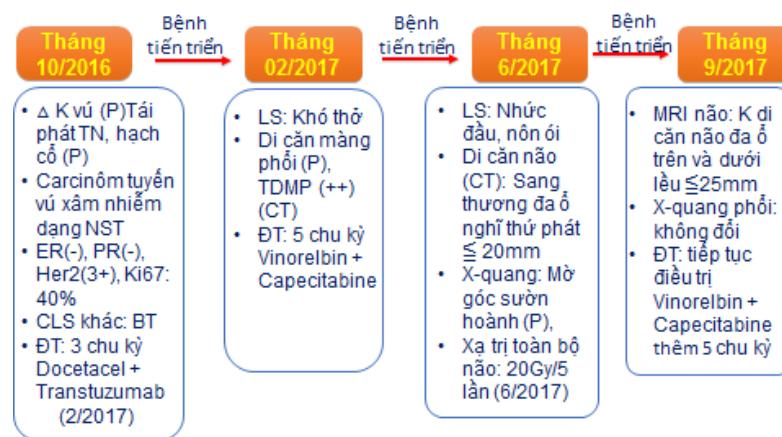
5.5 Vẽ hình, sơ đồ, chụp ảnh tồn thương

Sau khi khai thác bệnh sử, khám thực thể bệnh nhân ta có thể:

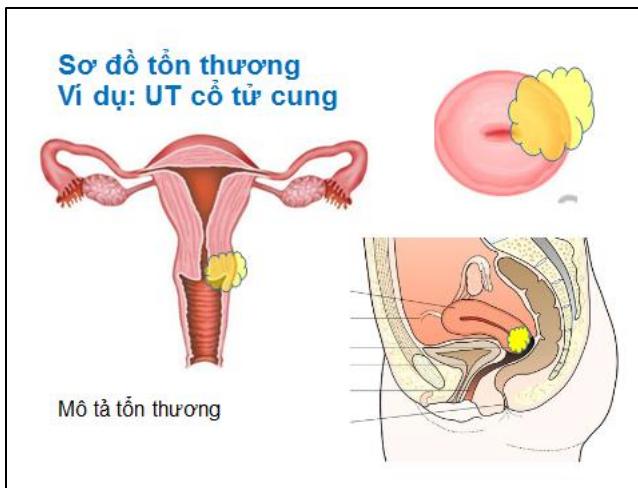
- Trình bày quá trình diễn tiến bệnh và quá trình điều trị từ lúc khởi bệnh đến nay dưới dạng một sơ đồ theo dòng thời gian.

- Vẽ lại hình ảnh cơ quan mang bướu, hạch vùng và ghi chú rõ ràng vị trí, kích thước, số lượng ...

- Đôi với những sang thương lộ rõ trên da, niêm mạc, những khối u gây biến dạng cơ quan, nên chụp ảnh và dán vào hồ sơ bệnh án. Đây là những bằng chứng rất tốt giúp chẩn đoán và theo dõi đáp ứng điều trị.



Hình 1. Sơ đồ tóm tắt bệnh sử, quá trình điều trị và diễn tiến của một trường hợp ung thư vú



Hình 2. Vẽ hình minh họa vị trí và độ lan rộng của một trường hợp ung thư cổ tử cung



Hình 3. Chụp hình sang thương ung thư lưỡi

6. CÁC CẬN LÂM SÀNG CẦN LÀM

Khi cho chỉ định cận lâm sàng, bác sĩ cần biết mục đích của các xét nghiệm này để làm gì, và dự đoán mong chờ kết quả như thế nào. Không nên cho xét nghiệm tràn lan, không có mục đích. Các xét nghiệm cận lâm sàng có hai mục đích chính:

- Để phục vụ cho việc chẩn đoán bệnh ung thư mình đang quan tâm.
- Để đánh giá tình hình sức khỏe của bệnh nhân, có phù hợp với phương pháp điều trị sẽ thực hiện hay không.

Cùng một phương tiện có thể cung cấp thông tin thuộc nhiều nội dung chẩn đoán, do đó, cần khai thác triệt để kết quả, đặc biệt là các chẩn đoán hình ảnh.

6.1 Chẩn đoán cơ quan mang bướu

Đối với những trường hợp bệnh nhân có triệu chứng điển hình của bệnh ung thư nhưng bướu nằm sâu trong cơ thể, cần sử dụng các phương tiện cận lâm sàng để tìm vị trí bướu nguyên phát. Các phương tiện như hình ảnh học, thủ thuật nội soi, giúp xác định vị trí và/hoặc số lượng các tổn thương.

Nhiều trường hợp hạch di căn hoặc bướu di căn được phát hiện đầu tiên, đòi hỏi phải vận dụng khám lâm sàng và các phương tiện cận lâm sàng một cách hợp lý để truy tìm vị trí bướu nguyên phát.

6.2 Chẩn đoán bản chất mô học

Giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán ung thư. Để có được mẫu mô, tế bào để xét nghiệm, cần dựa vào các phương tiện sinh thiết. Để giải quyết được nội dung này, bác sĩ cần giải đáp được các vấn đề sau đây:

- Có các lựa chọn phương tiện sinh thiết nào cho trường hợp này?
- Phương tiện này giúp chẩn đoán ở mức độ tế bào học hay mô học?
- Phương tiện này đã là tối ưu chưa? Có gây nguy hiểm gì cho bệnh nhân hay không?
- Mẫu bệnh phẩm lấy từ phương tiện này có thể thực hiện tiếp những xét nghiệm chuyên sâu hơn về sinh học phân tử hay không?

Không nhất thiết lúc nào cũng phải sinh thiết ở bướu nguyên phát, có thể sinh thiết hạch di căn hoặc cơ quan di căn nếu việc thực hiện đơn giản và ít nguy cơ hơn.

Để biết cách lựa chọn phương tiện sinh thiết đúng đắn, cần đọc lại các bài giảng ung thư cơ quan.

Mặc dù giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng, nhưng cần phối hợp lại với đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh của bướu. Nếu kết quả của các phương tiện đều phù hợp thì mới kết luận đây là bệnh ung thư. Ngược lại, nếu các kết quả trên không cùng “nhìn về một hướng” thì cần rà soát cẩn thận lại quá trình chẩn đoán.

6.3 Chẩn đoán giai đoạn bệnh

Các phương tiện lâm sàng và cận lâm sàng đều góp phần khảo sát yếu tố cTNM, vai trò của mỗi phương tiện nổi trội hơn tùy từng loại bệnh. Ngày nay, dựa trên các thống kê dữ liệu lớn để xây dựng những tiêu chí chẩn đoán đặc hiệu nên kết quả chẩn đoán có thể đạt độ chính xác khá cao.

Bác sĩ cần biết giá trị chẩn đoán của các phương tiện khác nhau. Chẳng hạn, xạ hình xương và CT scan xương có giá trị thế nào trong chẩn đoán di căn xương, MRI não và CT scan não có vai trò ra sao trong chẩn đoán di căn não?

Tùy vào từng giai đoạn bệnh mà ta đề nghị các xét nghiệm đánh giá giai đoạn ở các mức độ khác nhau. Để biết rõ, có thể tham khảo thêm các hướng dẫn điều trị (guidelines).

Ví dụ, xương là cơ quan di căn thường gặp nhất trong ung thư tuyến tiền liệt. Nhưng nếu bệnh nhân được xếp vào nguy cơ thấp thì không cần làm xạ hình xương.

6.4 Chẩn đoán bản chất sinh học

Để chẩn đoán bản chất sinh học của bướu, người ta tiếp tục dùng mẫu mô đã được sinh thiết hoặc phẫu thuật để tiến hành thực hiện các xét nghiệm sinh học phân tử. Cần hiểu rõ mục đích làm xét nghiệm sinh học đối với từng trường hợp bệnh.

- Bệnh lý ung thư này có cần chẩn đoán bản chất sinh học hay không?
- Các thay đổi về mặt phân tử trong trường hợp này ở mức độ nào (nhiễm sắc thể, gen, protein hay thay đổi ngoài gen), cụ thể ra sao?
- Sử dụng phương tiện gì để giúp tìm ra các thay đổi trên ? (hóa mô miễn dịch, giải mã trình tự gen, FISH...)
- Các biến đổi phân tử này có ý nghĩa thực tiễn gì?

Bên cạnh đó, phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch còn giúp truy tìm nguồn gốc mô học của bướu, truy tìm bướu nguyên phát trong những trường hợp chỉ có di căn hạch hoặc di căn xa.

6.5 Chẩn đoán nhóm nguy cơ

Ngày nay việc điều trị muôn chính xác, phù hợp với từng bệnh nhân, cần tổng hợp các yếu tố vừa nêu ở trên, phối hợp với đặc tính sinh học của bướu để xếp nhóm nguy cơ (nguy cơ tái phát/ di căn, còn được hiểu là nguy cơ thất bại điều trị). Đây được gọi là điều trị cá thể hóa (personalized medicine). Mỗi bệnh ung thư sẽ được phân nhóm nguy cơ khác nhau, do đó cần phải dựa trên tài liệu y văn để phân nhóm cho bệnh nhân.

7. TÓM TẮT BỆNH ÁN

Tóm tắt, sắp xếp các triệu chứng, các xét nghiệm đã có theo thứ tự như sau:

- Các triệu chứng, xét nghiệm dương tính để khẳng định chẩn đoán.
- Các triệu chứng, xét nghiệm âm tính góp phần khẳng định chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt.

8. ĐẶT VẤN ĐỀ VÀ BÀN LUẬN

Biện luận lâm sàng dựa trên các triệu chứng, hội chứng lâm sàng chính của bệnh nhân.

Ví dụ, ho ra máu, xuất huyết âm đạo bất thường.

Cần ghi nhớ là các triệu chứng hoặc hội chứng này còn có thể gặp trong nhiều bệnh lý lành tính khác. Do đó, tránh việc vì làm bệnh án ung thư nên chỉ cứ nhắm vào bệnh lý ung thư mà bỏ sót các bệnh lý khác.

9. CHẨN ĐOÁN

Biện luận dựa trên các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng để đưa ra chẩn đoán cuối cùng với đầy đủ các yếu tố sau:

- Bướu khởi phát ở cơ quan nào?
- Bản chất mô học của bướu là gì?
- Nếu là ung thư, giai đoạn lan tràn của bệnh đến mức độ nào?
- Bệnh ung thư này có những đặc tính sinh học như thế nào?

Nêu rõ vấn đề chính hiện tại của trường hợp này là gì? Các vấn đề phụ là gì?

10. HƯỚNG ĐIỀU TRỊ

Nêu các biện pháp điều trị: điều trị triệt để, điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ, chăm sóc, dinh dưỡng.

11. TIÊN LƯỢNG

Đưa ra nhận định về tiến triển, khả năng hồi phục, nguy cơ tái phát và thời gian sống còn 5 năm của bệnh nhân dựa trên các yếu tố:

- Tình trạng bệnh: giai đoạn, loại giải phẫu bệnh, nhóm nguy cơ, đặc điểm sinh học của bướu
- Tổng trạng của bệnh nhân và ảnh hưởng của các bệnh nội khoa quan trọng đi kèm
 - Điều kiện kinh tế và đời sống tinh thần của bệnh nhân
 - Khả năng can thiệp của cơ sở y tế hiện tại
 - Chứng cứ trên y văn (nếu có)

KẾT LUẬN

Việc làm bệnh án vẫn là công việc của bác sĩ, chưa thể thay thế được bằng robot, cũng không phải là một biểu mẫu in sẵn chỉ việc điền vào chỗ trống. Một bệnh án với thông tin đầy đủ, chính xác, sẽ giúp việc chẩn đoán và điều trị đi đúng hướng, đem lại lợi ích tối ưu cho người bệnh.

Về hình thức bệnh án nên được đánh vi tính cho rõ ràng vì nhiều bác sĩ viết chữ khó đọc. Ngoài ra cũng tránh viết tắt một cách tùy tiện. Nên nhớ đây là một văn bản pháp lý.

CHẨN ĐOÁN UNG THƯ

Cung Thị Tuyết Anh, Quan Anh Tiến

Mục tiêu bài giảng

- Nêu được những nội dung trong chẩn đoán bệnh ung thư.
- Vận dụng được các phương tiện lâm sàng và cận lâm sàng vào những nội dung chẩn đoán bệnh ung thư.
- Tổng hợp được các yếu tố bệnh lý và bệnh nhân để ra quyết định điều trị phù hợp, chính xác.

MỞ ĐẦU

Khám phá ra bệnh lý ung thư đã trải qua quá trình lịch sử lâu dài và phức tạp, chuyển biến cùng với sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật. Ngày nay, có rất nhiều phương tiện hỗ trợ thầy thuốc trong việc phát hiện ung thư, tuy nhiên khám lâm sàng vẫn là bước quan trọng không thể bỏ qua được. Quy trình chẩn đoán bệnh ung thư cũng tuân theo nguyên tắc của cách tiếp cận một bệnh lý nói chung: đi từ lâm sàng đến cận lâm sàng, cận lâm sàng theo hướng từ không xâm lấn đến xâm lấn.

Dựa trên những hiểu biết về sinh học bướu, việc phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm có ý nghĩa quyết định đến phương thức điều trị và tiên lượng sống còn. Do đó, quan điểm cho rằng ung thư thường đi kèm thay đổi tổng trạng (chán ăn, sụt cân) đồng nghĩa với việc bệnh đã tiến triển ở giai đoạn muộn, sẽ làm mất đi cơ hội vàng để điều trị tốt.

1. CÁC NỘI DUNG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ

Trước khi nói đến dựa vào đâu để chẩn đoán, cần xác định thầy thuốc muốn biết điều gì ở trường hợp nghi ngờ mắc bệnh ung thư. Đó là những điều sau đây:

- Bướu khởi phát ở cơ quan nào?
- Bản chất mô học của bướu là gì? Có thực sự là ác tính (ung thư) hay là bướu lành? Hay là một bệnh lý gì khác?
- Nếu là ung thư, giai đoạn lan tràn của bệnh đến mức độ nào?
- Bệnh ung thư này có những đặc tính sinh học như thế nào?
- Nguy cơ thất bại điều trị của trường hợp này như thế nào?

Bài giảng này sẽ giúp học viên giải quyết các vấn đề trên, thông qua việc phối hợp các thông tin thu được từ khám lâm sàng và kết quả cận lâm sàng.

2. CÁC TÌNH HUỐNG PHÁT HIỆN BỆNH

Bệnh ung thư thường được phát hiện trong những tình huống sau đây:

- Tình huống điển hình thường gặp: bệnh nhân đến khám vì những triệu chứng điển hình gợi ý bệnh ung thư. Những triệu chứng này được nêu trong “7 triệu chứng báo động ung thư” của Hội Ung thư Hoa Kỳ (American Cancer Society).

Ví dụ: *Bệnh nhân nữ 50 tuổi đến khám vì một khối ở vú, to dần, không đau*

Bệnh nhân 60 tuổi đi khám vì đi cầu phân đen.

Bệnh nhân đi khám vì khàn tiếng kéo dài trên hai tháng.

- Tình huống không điển hình, ít gặp: triệu chứng ít gặp, thầy thuốc ít nghĩ đến bệnh ung thư

Ví dụ: *Bệnh nhân đi khám vì sụt cân không rõ nguyên nhân, hoặc sốt tái đi tái lại, hoặc xanh xao, hoặc mệt mỏi, hoặc đau nhức kéo dài.*

- Bệnh nhân đến khám vì bướu hoặc hạch di căn mà không thấy tổn thương nguyên phát

Ví dụ: *Nỗi hạch cổ, hạch trên đòn, hạch bẹn.*

Bỗng dưng đau lưng rồi yếu dần hai chi dưới

- Phát hiện tình cờ khi khám sức khỏe tổng quát, tầm soát ung thư, hoặc đi khám vì một bệnh lý khác.

Ví dụ: *Qua khám sức khỏe định kỳ, phát hiện phổi có một khối mờ nhỏ trên X-quang ngực, hoặc siêu âm tổng quát thấy có tổn thương nghi ngờ bướu gan.*

Để điều trị ung thư được hiệu quả cần tổng hợp nhiều yếu tố, trong đó chẩn đoán chính xác là quan trọng nhất. Trước kia, việc chẩn đoán thường dựa trên tam giác chẩn đoán gồm lâm sàng, hình ảnh học và giải phẫu bệnh. Ngày nay mô hình tam giác khép kín này không còn phù hợp vì đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán.

3. CÁC PHƯƠNG TIỆN CHẨN ĐOÁN BỆNH

3.1 Phương tiện lâm sàng

Từ các tình huống phát hiện bệnh đã nêu, thầy thuốc tiến hành hỏi bệnh và thăm khám bệnh nhân (quan sát, sờ nắn, nghe ...)

Khai thác bệnh sử ghi nhận thời điểm bắt đầu có triệu chứng, thời gian bệnh tiến triển, đặc điểm diễn tiến của bệnh. Ghi nhận quá trình bệnh nhân đi khám và điều trị, nếu có. Đặc biệt, ở nước ta, không ít bệnh nhân tự điều trị hoặc điều trị bằng các phương thức dân gian phản khoa học.

Khám vùng tổn thương, ghi nhận tính chất tổn thương (vị trí, kích thước, hình dạng, màu sắc, mật độ, giới hạn, độ di động, đau ...)

Khám vùng hạch có liên quan. Để biết vùng hạch nào có liên quan cần có kiến thức về dẫn lưu mạch lymphô của từng vùng và bộ phận trên cơ thể.

Khám toàn thân, chú ý các cơ quan có khả năng bị di căn. Để biết loại ung thư nào thường sẽ di căn đến cơ quan nào, cần xem lại sách vở nói về diễn tiến tự nhiên của bệnh ung thư đó.

Chú ý ảnh hưởng của bệnh lên tổng trạng của bệnh nhân.

3.2 Phương tiện cận lâm sàng

Các phương tiện cận lâm sàng thường được sử dụng trong chẩn đoán ung thư gồm:

- Phương tiện hình ảnh học: X-quang, siêu âm, CT, MRI, PET, xạ hình ...
- Xét nghiệm sinh hóa, miễn dịch
- Giải phẫu bệnh: tế bào học, mô học
- Sinh học phân tử: hóa-mô miễn dịch, khảo sát gen
- Các thủ thuật: nội soi, chọc hút, sinh thiết, phẫu thuật ...

4. VẬN DỤNG CÁC PHƯƠNG TIỆN VÀO NỘI DUNG CHẨN ĐOÁN

4.1 Chẩn đoán cơ quan mang bướu

Tùy từng tình huống mà việc chẩn đoán cơ quan mang bướu ở mức độ khó dễ khác nhau. Không nhất thiết lúc nào cũng phải nhờ đến cận lâm sàng để giải quyết được nội dung này.

Khám lâm sàng đã có thể xác định được cơ quan mang bướu trong những trường hợp nhìn thấy/ sờ được bướu trên lâm sàng.

Ví dụ: ung thư da, vú, mô, hốc miệng, cổ tử cung, tuyến giáp ...

Đối với những trường hợp bệnh nhân có triệu chứng điển hình của bệnh ung thư nhưng bướu nằm sâu trong cơ thể, cần sử dụng các phương tiện cận lâm sàng để tìm vị trí bướu nguyên phát. Các phương tiện như hình ảnh học, thủ thuật nội soi, giúp xác định vị trí và/hoặc số lượng các tổn thương.

Ví dụ: X-quang, CT xác định vị trí và số lượng bướu phổi. Siêu âm, CT, MRI xác định vị trí / số ổ bướu gan. CT, MRI, nội soi xác định vị trí ung thư trong ống tiêu hóa. CT và nhất là MRI không thể thiếu để chẩn đoán vị trí và số ổ tổn thương trong bướu hệ thần kinh trung ương.

Nhiều trường hợp hạch di căn hoặc bướu di căn được phát hiện đầu tiên, đòi hỏi phải vận dụng khám lâm sàng và các phương tiện cận lâm sàng một cách hợp lý để truy tìm vị trí bướu nguyên phát.

Ví dụ: Bệnh nhân nữ 30 tuổi, đến khám vì nỗi hạch nách trái to, sượng cứng. Cần làm gì để tìm ra bướu nguyên phát?

4.2 Chẩn đoán bản chất mô học của bướu

Thăm khám lâm sàng, hình ảnh học có thể gợi ý bản chất mô học trong một số trường hợp, nếu các đặc điểm bệnh lý điển hình, nhưng không thể thay thế bằng chứng mô học được.

Ví dụ: Một sẹo thương loét nóng trên da mặt, có bờ đa cung như bản đồ, đáy sạch lấm tấm có những hạt sắc tố đen gợi ý nhiều đến carcinom tế bào đáy của da (*basal cell carcinoma of the skin*). Tuy nhiên cũng cần chẩn đoán phân biệt với melanom ác (*malignant melanoma*) vì ung thư tế bào hắc tố cũng có thể cho những đốm sắc tố đen.

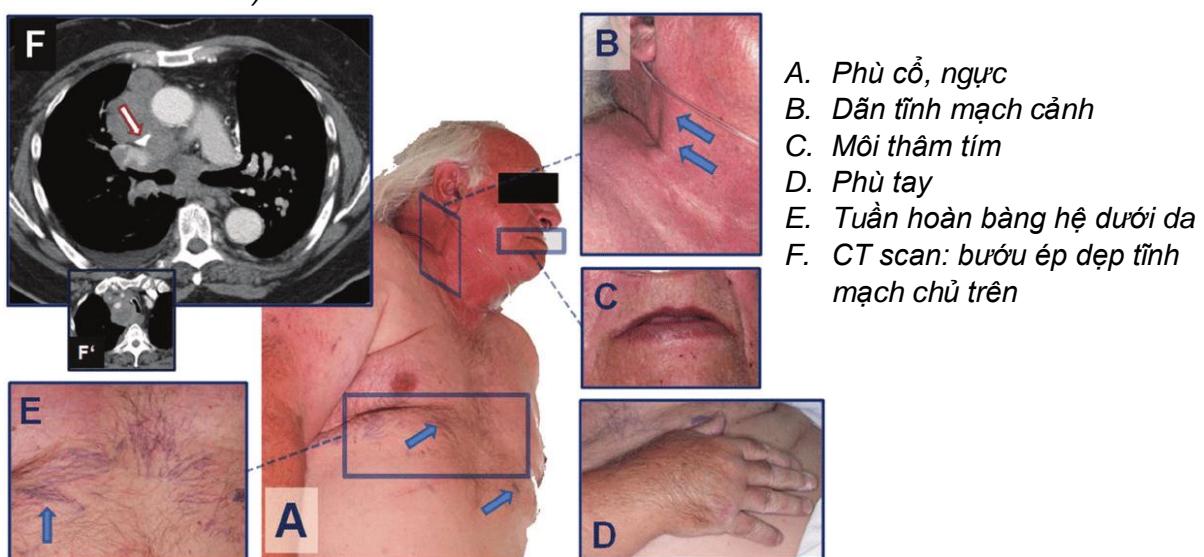


Carcinom tế bào đáy

Mêlanôm ác

Hình 1. Đại thể sang thương da

Bệnh nhân có sang thương ở phổi vùng trung tâm kèm nhiều hạch trung thất to, bệnh diễn tiến rõ rệt, khó thở, phù áo khoác... gợi ý ung thư phổi loại tế bào nhỏ (small cell carcinoma).



Hình 2. Hội chứng tĩnh mạch chủ trên ở bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ

Cần lưu ý là các tiền căn bệnh lý, thói quen, lối sống, nghề nghiệp, yếu tố dịch tễ, yếu tố nguy cơ ... không được dùng để chẩn đoán ung thư.

Ví dụ: Một sinh viên Y5 biện luận bệnh án: Bệnh nhân nữ, 40 tuổi, có bướu vú trái ở $\frac{1}{4}$ trên ngoài. Vì bệnh nhân có kinh sớm, béo phì, có sử dụng thuốc ngừa thai, cộng thêm mẹ ruột bị ung thư vú nên nhiều khả năng bệnh nhân này bị ung thư vú.

Lý luận này có hợp lý hay không?

Mô bệnh học được coi là **tiêu chuẩn vàng** để chẩn đoán xác định bệnh ung thư. Kết quả giải phẫu bệnh không chỉ cho biết là bướu ác hay lành tính mà phải xác định là carcinom hay sarcôm, loại gì, độ ác tính như thế nào.

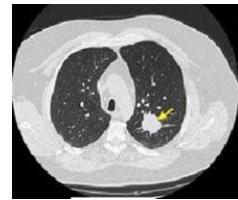
Ví dụ: Trước một trường hợp khối bướu ác tính ở gan, cần biết rõ là carcinom tế bào gan, hay carcinom đường mật trong gan, độ ác tính (grade mô học) 1, 2, hay 3.

Trước một trường hợp ung thư tuyến giáp, cần xác định là carcinom tuyến giáp dạng nhú, hay dạng nang, hay dạng tủy, grade mô học như thế nào ...

Lý tưởng nhất là nếu có được chẩn đoán giải phẫu bệnh trước thì kế hoạch điều trị sau đó sẽ phù hợp hơn. Để đạt được mục tiêu này, một số phương tiện sinh thiết có thể sử dụng như sinh thiết trọn bướu (nếu bướu nhỏ), sinh thiết một phần bướu, sinh thiết lõi kim (core biopsy), sinh thiết tồn thương bằng kèm bấm qua nội soi...

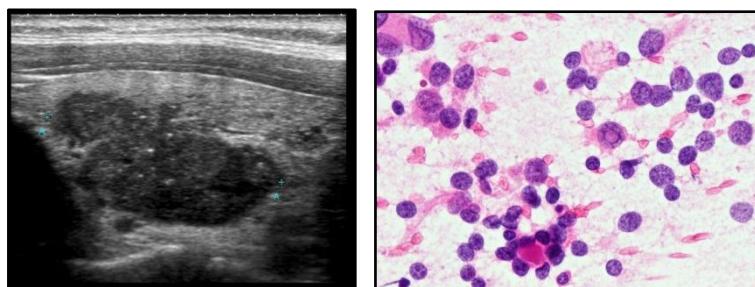
Có nhiều cách tiếp cận để lấy được mẫu mô, tế bào nhằm chẩn đoán bản chất của bướu. Lựa chọn cách tiếp cận sinh thiết cần có tính khả thi và cân nhắc lợi ích – nguy cơ khi sử dụng phương tiện sinh thiết.

Ví dụ: Bệnh nhân vừa có nốt phổi trái trên CT scan như hình bên, vừa sờ thấy hạch trên đòn trái 2 cm. Làm cách nào để xác định bản chất mô học của bướu?



Tuy nhiên cũng có những tình huống không thể có được bằng chứng mô học trước mổ mà chỉ có bằng chứng tế bào học qua chọc hút bướu bằng kim nhỏ (FNAC), qua rút dịch ...

Ví dụ: FNA hạt giáp cho kết quả tế bào học là carcinom tuyến giáp dạng nhú phổi hợp với hình ảnh siêu âm gợi ý ung thư là có thể tiến hành phẫu thuật cắt thùy hoặc cắt tuyến giáp toàn phần



Hình 3. Hạt giáp trên siêu âm gợi ý ác tính: bờ không đều, xâm nhiễm vào mô giáp lành, phản âm kém, có vi vôi hóa. Tiêu bản FNA cho thấy các tế bào kích thước không đều, nhân to, gợi ý ác tính.

Các trường hợp bướu hệ thần kinh trung ương cũng vậy, triệu chứng lâm sàng kết hợp MRI não, tủy sống có thể gợi ý loại mô học của bướu. Loại giải phẫu bệnh chính xác chỉ có được sau phẫu thuật.

Một số trường hợp ung thư trẻ em được điều trị mà chưa cần có bằng chứng mô bệnh học.

Ví dụ: Ung thư tế bào gan được chẩn đoán dựa trên hình ảnh học (MRI) +/- AFP tăng cao +/- tiền căn nhiễm siêu vi viêm gan B,C. Sinh thiết gan chỉ đặt ra khi hình ảnh và diễn tiến bệnh không điển hình.



Hình 4. Ung thư nguyên bào võng mạc ở trẻ em

Ung thư nguyên bào võng mạc (retinoblastoma) chủ yếu được chẩn đoán qua lâm sàng và hình ảnh (Em bé có đốm trắng đồng tử (dấu hiệu mắt mèo) hay lé mắt. Soi đáy mắt thấy có tổn thương dạng bướu chồi ở võng mạc. Trên CT/ MRI có khối choán chồi trong nhãnh cầu. Tổng hợp các yếu tố này đủ để chỉ định điều trị ngay bằng hóa trị, laser, hoặc phẫu thuật cắt bỏ nhãnh cầu. Cần tránh sinh thiết bướu vì nguy cơ gieo rắc ung thư trong nhãnh cầu.

Trong trường hợp kết quả giải phẫu bệnh không xác định được thể loại bướu, nên thực hiện thêm các xét nghiệm nhuộm hóa mô miễn dịch để định hướng nguồn gốc mô học.

Bảng 1. Một số kit nhuộm hóa-mô miễn dịch gợi ý nguồn gốc mô học của bướu

Loại ung thư	Pan-keratin	CD45	S100, HMB45	Vimentin
Carcinôm	+	-	-	-/+
Lymphôm	-	+	-	-/+
Melanôm	-	-	+	+
Sarcôm	-	-	-	+

Một số dấu ấn sinh học tìm được trong máu có thể gợi ý bản chất mô học của bướu tuy nhiên phần lớn các dấu ấn này có độ nhạy và độ đặc hiệu không cao nên ít có giá trị trong chẩn đoán. Vì vậy việc tầm soát phát hiện sớm ung thư bằng xét nghiệm tìm các dấu ấn sinh học là sai và đưa đến nhiều hệ lụy.

Bảng 2. Vai trò của một số dấu ấn sinh học trong các bệnh ung thư

Loại bướu	Dấu ấn	Vai trò			
		Tầm soát	Chẩn đoán	Tiêu lượng	Theo dõi
Type mô học					
Carcinôm tuyến	CEA				✓
Carcinôm tế bào gai	SCC				✓
Thần kinh nội tiết	NSE, chromogranin A				✓
Germinôm	hCG, AFP, LDH		✓	✓	✓
Cơ quan					
Phổi	Không khuyến cáo				
Vú	CA 15-3 (không khuyến cáo)				
Tuyến tiền liệt	PSA	✓		✓	✓
Đại tràng	CEA			✓	✓
Tụy	CA 19-9			✓	✓
Gan	AFP	✓	✓	✓	✓
Buồng trứng	CA 125				✓

Mẫu chốt trong chẩn đoán bắn chất bướu là dù cho có bằng chứng mô học nhưng nếu kết quả giải phẫu bệnh không tương hợp với lâm sàng và hình ảnh học, thầy thuốc cần xem lại, hội chẩn lại các kết quả giải phẫu bệnh, hình ảnh học và các xét nghiệm, và cần nghĩ đến những bệnh lý khác (ác tính hoặc lành tính) để chẩn đoán phân biệt.

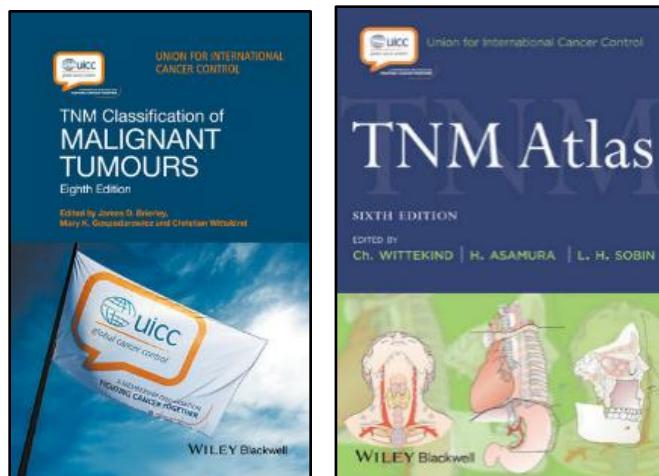
Một tiến bộ y học khác trong khoảng 10 năm nay là xét nghiệm tìm DNA của tế bào ung thư lưu hành trong máu. Tế bào ung thư khi chết sẽ thải vào máu những đoạn ctDNA (circulating tumor DNA). **Sinh thiết lỏng** (liquid biopsy) là xét nghiệm tìm trong máu, (hoặc trong dịch màng phổi, dịch não tủy, nước tiểu...) những đoạn DNA này để xác định xem bệnh nhân có bị một loại ung thư nào đó hay không. Tuy nhiên hiện chưa có đủ bằng chứng để khuyên dùng phương pháp này trong chẩn đoán và theo dõi bệnh ung thư một cách thường quy.

4.3 Chẩn đoán giai đoạn bệnh

Một cách tổng quát giai đoạn bệnh ung thư được quy định bởi 3 yếu tố là mức độ lan rộng của bướu (T, Tumor), mức độ di căn đến hạch (N, Node) và mức độ di căn xa (M, Metastasis).

Các yếu tố T, N, M được xếp hạng, sau đó tổng hợp lại thành giai đoạn bệnh. Chẩn đoán chính xác giai đoạn giúp thầy thuốc lên kế hoạch điều trị phù hợp và hiệu quả. Tiên lượng bệnh cũng phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Các trung tâm điều trị ung thư đánh giá giai đoạn bệnh theo cùng một tiêu chuẩn giống nhau sẽ tạo điều kiện cho việc thông tin, hợp tác nghiên cứu về ung thư trên toàn thế giới.

Xếp giai đoạn theo TNM được bác sĩ người Pháp Pierre Denoix đề xướng năm 1943. Sau đó, Hiệp hội Quốc tế chống ung thư (UICC) và Ủy ban liên kết chống ung thư Hoa Kỳ (AJCC) cũng sử dụng hệ thống này để có tiêu chuẩn chung trong việc đánh giá ung thư. Năm 1982, UICC và AJCC cùng thống nhất xây dựng chung hệ thống TNM.



Hình 5. Sách “Xếp hạng TNM” do UICC xuất bản

Cách xếp hạng TNM khác nhau tùy loại bệnh ung thư và vị trí ung thư. Cách xếp hạng TNM trong ung thư vú sẽ khác trong ung thư ống tiêu hóa. Cùng là ung thư ở dạ dày nhưng carcinom dạ dày có cách xếp TNM khác với lymphom dạ dày ... Trong bướu não thì không có xếp hạng TNM vì bướu não không di căn hạch và rất hiếm khi di căn xa.

Ý nghĩa của các ký hiệu trong cách xếp hạng TNM

- T (primary tumor, bướu nguyên phát): xếp hạng theo kích thước bướu và/ hoặc độ xâm lấn của bướu vào mô lân cận (T1 –T4).
- N (regional node, hạch vùng): di căn hạch. N0: không di căn hạch, N1 đến N3: theo số lượng hạch di căn và/ hoặc vị trí hạch di căn (tùy thuộc loại bướu).
- M (distant metastasis, di căn xa): M0: không di căn xa; M1: có di căn xa.

Khi yếu tố T, N hoặc M không thể xác định chính xác thì ký hiệu là Tx, Nx hoặc Mx.

Tùy theo phương tiện và cách thức đánh giá TNM mà có thêm các tiếp đầu ngữ kèm theo.

- **cTNM:** đánh giá trên lâm sàng (gồm khám lâm sàng và hình ảnh học) (**clinical**)
- **pTNM:** đánh giá sau mổ, có bằng chứng giải phẫu bệnh (**pathological**)
- **ypTNM :** đánh giá sau điều trị tân hô trợ bằng hóa trị hay hóa-xạ trị (**therapy**)
- **usTNM :** đánh giá bằng siêu âm (**ultrasound**)
- **rTNM:** xếp hạng TNM ở bướu tái phát (**recurrence**)

Khi bướu và hạch được phẫu thuật cắt bỏ thì diện cắt (resection margin) được đánh giá như sau:

- R0: diện cắt không có tế bào bướu
- R1: diện cắt còn tế bào bướu trên vi thể
- R2: diện cắt ngang bướu, thấy được bằng mắt thường

Sau khi xếp hạng TNM thì bệnh ung thư sẽ được đánh giá giai đoạn. Một cách tổng quát có các giai đoạn sau:

- Giai đoạn 0, hay còn gọi là ung thư tại chỗ, thường dùng cho bướu loại ung thư biểu mô (carcinoma in situ). Ở giai đoạn này, trên vi thể, bướu còn khu trú ở lớp biểu mô (biểu mô phủ hoặc biểu mô tuyến), chưa phá hủy màng đáy để xâm nhập xuống mô đệm.
- Giai đoạn I: Bướu còn khu trú trong cơ quan nguyên phát
- Giai đoạn II: Bướu khu trú trong cơ quan nguyên phát và hạch vùng
- Giai đoạn III: Bướu lan rộng trong cơ quan nguyên phát và/ hoặc lan rộng ở hạch vùng
- Giai đoạn IV: Bướu đã di căn xa.

Sự khác biệt giữa cTNM và pTNM

Xếp hạng cTNM lâm sàng được thực hiện trước khi điều trị, chọn lựa phương pháp điều trị.

Xếp hạng pTNM bệnh học là đánh giá sau phẫu thuật với bằng chứng giải phẫu bệnh của sự xâm lấn và di căn hạch của bướu ung thư. pTNM giúp chọn lựa điều trị bổ trợ và đánh giá tiên lượng.

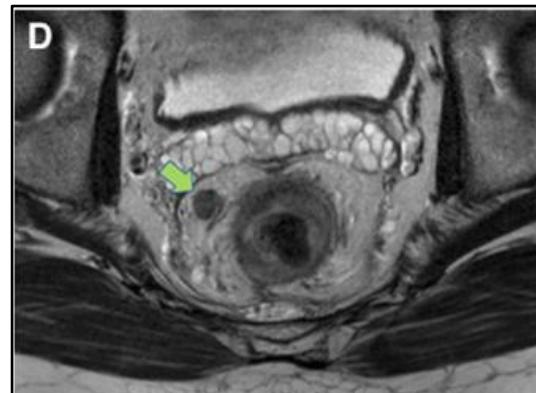
Các phương tiện đánh giá cTNM

Các phương tiện lâm sàng và cận lâm sàng đều góp phần khảo sát yếu tố cTNM, vai trò của mỗi phương tiện nổi trội hơn tùy từng loại bệnh. Ngày nay, dựa trên các thống kê dữ liệu lớn để xây dựng những tiêu chí chẩn đoán đặc hiệu nên kết quả chẩn đoán có thể đạt độ chính xác khá cao.

Ví dụ 1: Tiêu chuẩn chẩn đoán hạch di căn trên MRI trực tràng (theo ESGAR - European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology)

1. Đường kính trực ngắn $\geq 9\text{mm}$
2. Đường kính trực ngắn $5 - 8\text{ mm}$ và có ≥ 2 bất thường hình dạng
3. Đường kính trực ngắn $< 5\text{mm}$ và có 3 bất thường hình dạng

* Các bất thường hình dạng: hình tròn, bờ không đều, tín hiệu không đồng nhất



Hình 6. Hình ảnh MRI của di căn hạch trong ung thư trực tràng

Ví dụ 2: Để đánh giá kích thước của khối u ở vú ta có thể dựa trên khám bằng tay và đo bằng thước, khảo sát và đo bằng siêu âm vú, nhũ ảnh hoặc MRI vú. Lưu ý, kích thước khối u sẽ khác nhau đôi chút qua các phương tiện khảo sát khác nhau.

Ví dụ 3: Để đánh giá bướu và hạch trong ung thư phổi, CT ngực cho hình ảnh rõ nhất. Nhưng để đánh giá di căn não thì hình ảnh MRI não là tối ưu. Khảo sát PET-CT trong trường hợp ung thư phổi giúp đánh giá tình trạng bệnh trên toàn thân nhưng lại không thấy rõ di căn não.

Đánh giá pTNM

Nếu bệnh nhân được điều trị đầu tiên bằng phẫu thuật, phẫu thuật viên cần mô tả kỹ lưỡng **đại thể** bướu và hạch trong lúc mổ (bướu ở vị trí nào, kích thước, xâm lấn/ gieo rắc đến đâu. Hạch ở những vị trí nào, số lượng, tính chất, có nghi ngờ di căn không). Phẫu thuật viên cần báo cáo một cách trung thực rằng bướu và các hạch có được lấy đi trọn vẹn không.

Sau đó cần chứng minh bằng giải phẫu bệnh các tính chất trên của bướu và hạch.

Ví dụ: Khi mổ cắt ung thư trực tràng, toàn bộ bệnh phẩm đoạn trực tràng mang bướu và mạc treo trực tràng được lấy ra, sau đó đem đi khảo sát giải phẫu bệnh, đánh giá độ xâm lấn của bướu vào các lớp của vách ruột, vào mạc treo trực tràng trên đại thể và vi thể. Phẫu thuật viên hoặc bác sĩ / kỹ thuật viên khoa giải phẫu bệnh sẽ phẫu tích bệnh phẩm tìm tất cả các hạch trong mạc treo để khảo sát vi thể. Từ đó sẽ xếp hạng pT và pN. Giả sử trong lúc mổ, phẫu thuật viên ghi nhận bướu dính vào thành sau của bàng quang, nghi ngờ có xâm lấn vách bàng quang, phẫu thuật viên cần sinh thiết một mảnh mô của vách bàng quang nơi mà bướu trực tràng bám dính. Nếu mẫu mô này có tế bào ung thư, sẽ là pT4b; nếu chỗ dính chỉ là mô viêm thì không phải pT4.

4.4 Chẩn đoán đặc tính sinh học của bướu

Các bệnh nhân mắc cùng một loại ung thư, giai đoạn như nhau, nhưng diễn tiến và tiên lượng có thể rất khác nhau, đó là do đặc điểm sinh học của bướu ở mỗi bệnh nhân không giống nhau. Xét nghiệm tìm đặc tính sinh học được thực hiện ở mức độ phân tử, với mục đích nhằm phân loại bướu, lựa chọn phương pháp điều trị, tiên đoán khả năng đáp ứng điều trị và tiên lượng bệnh.

Bảng 3. Vai trò một số dấu hiệu sinh học bướu

Biomarker	Đặc điểm	Ung thư	Thuốc	Đích nhắm
HER2	Khuếch đại gen, tăng biểu hiện protein	Vú	Traztuzumab	HER2
ER	Tăng biểu hiện protein	Vú	Tamoxifen	ER
BCR-ABL	Chuyển vị gen	CML	Imatinib	BCR-ABL
BRCA1/2	Đột biến gen	Vú	Olaparib	PARP
BRAF-V600E	Đột biến gen	Melanom	Vemurafenib	BRAF
ALK	Tái sắp xếp	Ung thư phổi không tế bào nhỏ	Crizotinib	ALK

4.5 Chẩn đoán nhóm nguy cơ

Trước kia, việc điều trị ung thư bắt đầu khi đã chẩn đoán được bản chất và giai đoạn bệnh. Ngày nay việc điều trị muôn chính xác, phù hợp với từng bệnh nhân, cần tổng hợp các yếu tố vừa nêu ở trên, phối hợp với đặc tính sinh học của bướu để xếp nhóm nguy cơ (nguy cơ tái phát/ di căn, còn được hiểu là nguy cơ thất bại điều trị). Đây được gọi là điều trị cá thể hóa (personalized medicine).

Ví dụ: Phân nhóm nguy cơ trong ung thư tuyến tiền liệt

Yếu tố nguy cơ được xét cho những trường hợp bệnh còn trú tại chỗ

- Nguy cơ thấp: T1, T2a và Gleason score ≤ 6 và PSA < 10 ng/ml*
- Nguy cơ trung bình: T2b ± Gleason score 7 ± PSA 10-20ng/ml*
- Nguy cơ cao: ≥ T2c hoặc Gleason score 8-10 hoặc PSA > 20ng/ml*

5. ĐÁNH GIÁ THỂ TRẠNG BỆNH NHÂN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ĐI KÈM

Ngoài yếu tố chính là bệnh lý ung thư, cần quan tâm đến các yếu tố liên quan đến bệnh nhân như thể trạng, các bệnh đi kèm, tuổi tác, thời gian kỳ vọng sống thêm và thói quen lối sống của bệnh nhân. Có như vậy việc điều trị mới phù hợp với từng cơ địa và tình trạng bệnh nhân.

Thể trạng của bệnh nhân ung thư được đánh giá bằng “chỉ số hoạt động cơ thể” (performance status). Các thang điểm đánh giá hoạt động cơ thể thường được sử dụng là KPS (Karnofsky Performance status) hay thang điểm của WHO và của nhóm ECOG.

Thang điểm KPS (Karnofsky Performance status)

- 100 – Bình thường; không than phiền; không biểu hiện của bệnh.
- 90 – Có khả năng sinh hoạt bình thường; ít dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh
- 80 – Cần gắng sức để hoạt động bình thường; vài dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh
- 70 – Tự chăm sóc được; không thể hoạt động bình thường hoặc làm việc.
- 60 – Thỉnh thoảng cần trợ giúp, nhưng có thể tự chăm sóc phần lớn các nhu cầu của cơ thể
- 50 – Cần trợ giúp đáng kể và cần chăm sóc y tế thường xuyên.
- 40 – Yếu; cần giúp đỡ và chăm sóc đặc biệt.
- 30 – Bệnh nặng; có chỉ định nhập viện dù chưa bị đe dọa tử vong.
- 20 – Bệnh rất nặng; cần thiết phải nhập viện; cần điều trị nâng đỡ tích cực
- 10 – Hấp hối; bệnh diễn tiến nhanh đến tử vong.
- 0 – Tử vong

Thang điểm chỉ số hoạt động cơ thể của WHO/ ECOG (Eastern Co-operative Oncology Group).

- 0 – Không triệu chứng (hoạt động bình thường, có khả năng thực hiện mọi hoạt động như trước khi bị bệnh)
- 1 – Có triệu chứng nhưng đi lại bình thường (bị hạn chế đối với những hoạt động thể lực nặng nhưng có thể đi lại và làm những công việc nhẹ, ít di chuyển như việc nhà, việc văn phòng)
- 2 – Có triệu chứng, <50% thời gian trong ngày bệnh nhân nằm nghỉ trên giường (Đi lại được và có khả năng tự chăm sóc nhưng không thể làm việc. Thời gian thức trong ngày lên đến trên 50%)
- 3 – Có triệu chứng, >50% thời gian bệnh nhân nghỉ trên giường, nhưng không nằm liệt giường (Có thể tự chăm sóc cơ thể một phần, nằm hoặc ngồi trên 50% thời gian thức trong ngày)
- 4 – Nằm liệt giường (Bệnh rất nặng. Không thể tự chăm sóc)
- 5 – Tử vong

Tương quan giữa các thang điểm

- WHO/ECOG 0–1 # Karnofsky 80–100
- WHO/ECOG 2 # Karnofsky 60–70
- WHO/ECOG 3–4 # Karnofsky 10–50

KẾT LUẬN

Để việc điều trị ung thư đi đúng hướng, cần thực hiện đầy đủ các nội dung chẩn đoán ung thư, đi từ lâm sàng đến cận lâm sàng. Không nên tùy tiện sử dụng các phương tiện chẩn đoán mà phải dựa trên cơ sở bệnh học, diễn tiến tự nhiên của loại ung thư hoặc tình huống lâm sàng.

Nội dung chẩn đoán có thể được thực hiện đầy đủ trước điều trị, trong lúc phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật, tùy loại bệnh.

Chú ý khai thác tối đa bệnh phẩm mổ để có chẩn đoán chính xác, giúp các bước xử trí tiếp theo.

Các thông tin về sinh học của bướu rất cần thiết giúp việc điều trị phù hợp với từng cá thể người bệnh.

Để đi đúng hướng, bác sĩ nên thực hiện quy trình chẩn đoán theo **phác đồ hướng dẫn** (guidelines) cho mỗi loại ung thư.

► TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brian O'Sullivan (2015), UICC Manual of Clinical Oncology 9th edition, Wiley Blackwell
2. NCCN Guidelines for treatment of cancer by sites.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site

► BÀI TẬP

1. Sinh viên cho ví dụ về các tình huống phát hiện bệnh điển hình của 5 loại bệnh ung thư
2. Sinh viên cho ví dụ về tình huống phát hiện bệnh không điển hình của 5 trường hợp ung thư
3. Mô tả tất cả đặc tính của một khối bướu mà SV nhìn và/ hoặc sờ thấy được trên lâm sàng
4. Trình bày kế hoạch và trình tự chẩn đoán một trường hợp ung thư trên lâm sàng

DỊCH TỄ HỌC

Xuất độ trung bình ở Châu Âu và Bắc Mỹ là 15/100.000 dân.

Tuổi mắc bệnh lớn hơn trong ung thư cổ tử cung, 75% ung thư nội mạc tử cung xuất hiện trong thời kỳ mãn kinh.

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Bệnh thường đi kèm với các rối loạn chuyển hóa như mập phì, tiểu đường và bệnh tăng huyết áp. Hầu hết các yếu tố nguy cơ liên quan đến việc dùng estrogen không đối kháng kéo dài.

Bệnh nhân không có con, mãn kinh trễ, tăng sản nội mạc tử cung phức tạp không điển hình thường có nguy cơ cao hơn.

Có liên quan đến tình trạng rối loạn nội tiết tố, dư thừa estrogen, như sử dụng estrogen thay thế mà không có progesteron, có bướu buồng trứng tiết estrogen (bướu tế bào lớp hạt và tế bào lớp vỏ), bệnh đa nang buồng trứng.

Bệnh nhân được điều trị bằng Tamoxifene có nguy cơ bị ung thư nội mạc tử cung hơn 6 lần.

Ung thư liên quan đến nội tiết, thường có sự xuất hiện của vi vế tinh (một đoạn của chuỗi DNA) không ổn định gây rối loạn di truyền. Ngoài ra,

còn có sự bất hoạt của gen đè nén bướu PTEN (phosphatase and tensin homologue) và các đột biến K-RAS, B-catenin thuộc đường dẫn truyền tín hiệu.

DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN

Ung thư có thể xuất phát từ bất kỳ vùng nào của biểu mô nội mạc tử cung.

Ở giai đoạn sớm, ung thư thường phát triển ở bề mặt nội mạc và tiến vào trong xoang nội mạc.

Trễ hơn, ung thư xâm lấn xuống lớp cơ tử cung đến lớp thanh mạc và những cơ quan lân cận trong vùng chậu như bàng quang, đại trực tràng. Ngoài ra, bệnh còn lan xuống kênh cổ tử cung và nửa trên âm đạo.

Di căn hạch bạch huyết thường đến hạch chậu, hạch cạnh động mạch chủ bụng.

Di căn xa đến hạch bẹn, các cơ quan trong ổ bụng như mạc nối lớn, gan, vòm hoành, phổi, gan và xương nhưng thường ít gặp.

CHẨN ĐOÁN

Tình huống lâm sàng

Tình huống thường gặp

Triệu chứng thường gặp nhất là xuất huyết âm đạo thời kỳ mãn kinh hoặc sau mãn kinh.

Khoảng 10% các trường hợp có triệu chứng huyết trắng kéo dài.

Có thể kèm các triệu chứng như đau hạ vị và đau lưng do thận tử cung bị xơ hóa hoặc bướu xâm nhiễm vào vùng thần kinh.

Tình huống trễ

Tử cung lớn, gồ ghề, kèm theo tử cung ú mủ và tiểu máu.

Triệu chứng thực thể

Giai đoạn sớm thường không có bất thường gì khi khám, khi tử cung lớn, kém di động, ú dịch mủ thường là bệnh ở giai đoạn trễ.

Phương tiện cận lâm sàng

Nạo lòng tử cung sinh thiết

Nạo lấy mô ở tất cả vị trí nội mạc và của kẽm cổ tử cung.

Xét nghiệm sinh hóa – Dấu ấn sinh học bướu

Một số xét nghiệm thường được thực hiện để đánh giá tình trạng chung và ảnh hưởng của bướu lên bệnh nhân như công thức máu, chức năng thận, chức năng gan, tổng phân tích nước tiểu. CA-125 thường tăng khi bệnh tiến triển.

Hình ảnh học

X Quang ngực và xét nghiệm đánh giá tình trạng niệu quản, thường là siêu âm, nên được thực hiện đối với toàn bộ bệnh nhân. Soi bàng quang trực tràng để đánh giá độ xâm lấn của sang thương.

Siêu âm ngã âm đạo (TVS) và soi tử cung đều có giá trị cao trong chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung, tuy nhiên độ đặc hiệu TVS giảm ở phụ nữ tiền mãn kinh, uống TAM, hoặc nội tiết thay thế, trường hợp này thì soi tử cung có giá trị hơn.

Các phương tiện hình ảnh học khác chủ yếu để đánh giá tình trạng di căn hạch, và bướu có lan ra khỏi tử cung hay chưa như CT scan và MRI.

Bảng 1. Giai đoạn carcinôm nội mạc tử cung theo FIGO.

TNM	FIGO	
T1	I	bướu khu trú ở thân tử cung.
T1a	IA	bướu không xâm lấn khu trú ở nội mạc tử cung
T1b	IB	bướu xâm lấn không quá $\frac{1}{2}$ bề dày lớp cơ tử cung
T1c	IC	bướu xâm lấn hơn $\frac{1}{2}$ bề dày cơ tử cung
T2	II	bướu lan tới cổ tử cung
T2a	IIA	bướu lan tới các tuyến cổ trong
T2b	IIB	bướu lan đến mô đệm của cổ tử cung
T3	III	bướu lan ra khỏi tử cung
T3a	IIIA	bướu xâm lấn thanh mạc hay xâm lấn các phần phụ hay tế bào học dịch ổ bụng dương tính
T3b	IIIB	bướu xâm lấn âm đạo
N1	IIIC	di căn hạch chậu hay hạch cạnh động mạch chủ bụng
	IV	bướu xâm lấn vùng chậu hoặc có di căn xa
T4	IVA	bướu xâm lấn niêm mạc bàng quang hay trực tràng
M1	IVB	bướu di căn xa, bao gồm cả hạch ổ bụng hay hạch bẹn hay cả hai

Bảng 2. Giai đoạn carcinôm nội mạc tử cung theo FIGO 2009 (tham khảo).

I		bướu khu trú ở thân tử cung.
	IA	bướu không xâm lấn hoặc xâm lấn ít hơn $\frac{1}{2}$ bề dày lớp cơ tử cung
	IB	bướu xâm lấn $\frac{1}{2}$ bề dày cơ tử cung hoặc hơn
II		bướu lan tới mô đệm cổ tử cung
III		bướu lan rộng tại chỗ và hoặc tại vùng
	IIIA	bướu xâm lấn thanh mạc hay xâm lấn các phần phụ
	IIIB	bướu xâm lấn âm đạo và/hoặc chu cung
	IIIC	di căn hạch chậu hay hạch cạnh động mạch chủ bụng
	IIIC1	di căn hạch chậu
	IIIC2	di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng
IV		bướu xâm lấn vùng chậu hoặc có di căn xa
	IVA	bướu xâm lấn niêm mạc bàng quang hay trực tràng
	IVB	bướu di căn xa, bao gồm cả di căn ổ bụng hay hạch bẹn hay cả hai

GIẢI PHẪU BỆNH

Dạng thường gặp nhất là carcinôm tuyến nội mạc tử cung điển hình chiếm từ 75-80% các trường hợp.

Các loại ít gặp hơn là carcinôm dạng nhú, carcinôm chẽ tiết, carcinôm tế bào có lông chuyển, carcinôm tuyến chuyển sản gai, carcinôm tuyến-gai, carcinôm nhầy, carcinôm trong, carcinôm tế bào sáng, carcinôm tế bào gai, carcinôm không biệt hóa.

CÁC YẾU TỐ TIỀN LƯỢNG

Yếu tố tại chỗ

Tuổi, kích thước buồng.

Loại mô học.

Grad giải phẫu bệnh.

Xâm lấn cơ tử cung.

Lan rộng đến eo cổ tử cung.

Xâm lấn khoang mạch máu.

Yếu tố khác

Di căn phần phụ.

Lan tràn trong xoang phúc mạc, có tế bào ác tính trong dịch rửa phúc mạc.

Di căn hạch chậu, di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng.

Thụ thể nội tiết âm tính, sự xuất hiện gen sinh ung.

Tỉ lệ sống còn 5 năm khá cao, 80% ở giai đoạn I, 65% ở giai đoạn II. Khoảng 10 - 20% bệnh ở giai đoạn III, IV, tái phát thường gặp ở giai đoạn này. Tỉ lệ sống còn 5 năm là 40% ở giai đoạn III, 5% ở giai đoạn IV.

ĐIỀU TRỊ

Phẫu thuật

Cắt tử cung toàn phần và hai phần phụ

Đây là phẫu thuật thường thực hiện đối với ung thư nội mạc tử cung, cắt một phần âm đạo thường không cần thiết.

Cắt tử cung qua ngã âm đạo

Phẫu thuật này chỉ thích hợp với bệnh nhân có nguy cơ thấp (giai đoạn I, buồng grad 1). Theo Peter và cộng sự, 94% sống còn trong số 56 bệnh nhân giai đoạn I được điều trị cắt tử cung ngã âm đạo, có hay không xạ bổ túc. Cắt tử cung ngã âm đạo có thể tốt hơn trường hợp chỉ xạ trị đơn thuần, nhưng chỉ nên áp dụng phẫu thuật này đối với những trường hợp đặc biệt. Bất lợi của phương pháp này là cắt hai phần phụ gặp khó khăn hơn so với phẫu thuật ngã bụng và không thám sát được tình trạng ổ bụng cũng như hạch.

Điều trị qua nội soi

Những tiến bộ về phẫu thuật qua nội soi cho phép áp dụng nội soi để điều trị, soi ổ bụng để đánh giá giai đoạn, sau đó cắt tử cung qua ngã âm đạo, kết quả cho thấy bằng với phẫu thuật qua ngã bụng đối với phẫu thuật viên có kinh nghiệm. Đa phần bệnh nhân ở giai đoạn sớm, việc điều trị bằng phẫu thuật là đủ. Tuy nhiên đối với trường hợp có nguy cơ cao, tỉ lệ tái phát từ 25- 40%, nhóm này cần điều trị bổ túc bằng xạ trị nhằm làm giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ.

Xạ trị

Xạ trị trước phẫu thuật

Mục đích xạ trị trong trước phẫu thuật là để làm giảm tỉ lệ tái phát. Sử dụng nguồn iridium 192 hay cesium đặt vào âm đạo, tổng liều 60- 70 Gy, 4- 6 tuần sau đó thì phẫu thuật.

Xạ trị vùng chậu sau phẫu thuật

Phương cách này làm giảm tỉ lệ tái phát ở bệnh nhân nguy cơ cao như có xâm lấn cổ tử cung, di căn hạch, di căn phần phụ hoặc bệnh ở giai đoạn I có nguy cơ di căn hạch cao (buồng grad 3, buồng grad 1, 2 có xâm lấn trên $\frac{1}{2}$ lớp cơ, buồng trên 2 cm, grad 2, xâm lấn nồng lớp cơ tử cung, xâm lấn mạch lymphô). Liều xạ vùng chậu 45 – 50 Gy, âm đạo

ngoài vùng chậu được chỉ định xạ trị vùng chậu và hạch dọc động mạch chủ bụng. Phương thức điều trị này đã góp phần cải thiện sống còn đối với bệnh nhân di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng.

Xạ trị ổ bụng

Thường dùng đối với giai đoạn III và IV hoặc loại giải phẫu bệnh Carcinom dạng nhú tiết dịch thanh, loại này có khuynh hướng tái phát ổ bụng cao. Liều xạ 30 Gy toàn ổ bụng (đến 15 – 29 Gy che chấn hai thận), sau đó, thêm 15 Gy vào hạch cạnh động mạch chủ và 20 Gy vào vùng chậu.

Xạ trị đơn thuần

Mặc dù cắt tử cung và hai phần phụ là cách điều trị chủ yếu đối với hầu hết trường hợp, xạ trị đơn thuần cũng có hiệu quả trong một vài ca không phẫu thuật được vì lớn tuổi hoặc có bệnh lý đi kèm. Hầu hết các báo cáo ghi nhận tỉ lệ sống còn 75- 85% và tỉ lệ tái phát 10-20% đối với giai đoạn I và II ở bệnh nhân xạ trị đơn thuần. Xạ trị đơn thuần cho tỉ lệ sống còn và kiểm soát tại chỗ thấp hơn phẫu thuật, cần nhắc khi nguy cơ tái phát phẫu thuật lớn hơn 10 – 15% nguy cơ tái phát tại chỗ do xạ trị đơn thuần.

60- 70 Gy.

Xạ trị âm đạo sau phẫu thuật

Tỉ lệ tái phát âm đạo ở bệnh nhân có buồng giới hạn ở tử cung giảm từ 15% còn 1- 2 % nhờ xạ trị bổ túc vào âm đạo. Điều này quan trọng vì tái phát âm đạo là một yếu tố tiên lượng xấu đối với tỉ lệ sống còn.

Xạ trị ngoài vùng chậu và hạch dọc động mạch chủ bụng

Bệnh nhân có di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng và không có di căn

Hóa trị

Chưa có phác đồ điều trị tiêu chuẩn đối với ung thư nội mạc tử cung giai đoạn tiến xa. Tuy nhiên hóa trị thường dùng là phác đồ có adriamycin.

Nghiên cứu pha II dùng hóa trị đa chất kết hợp progestin cho tỉ lệ đáp ứng chung 50%. Tỉ lệ sống còn dài hơn, tuy nhiên nhiều độc tính hơn.

Điều trị toàn thân chủ yếu là nội tiết. Megestrol acetate, tamoxifene (TAM) và

SERMs là các thuốc điều trị nội tiết thường được sử dụng.

Giai đoạn IA, IB, grad 1,2

Phẫu thuật cắt tử cung toàn phần và hai phần phụ là phẫu thuật chủ yếu của ung thư nội mạc tử cung.

Cắt tử cung qua ngã âm đạo ít được áp dụng, chỉ áp dụng trong trường hợp giai đoạn IA, grad 1,2.

Xạ trị đơn thuần nếu bệnh nhân không thể phẫu thuật do bệnh lý nội khoa. Xạ trị ngoài kết hợp với xạ trị trong với tổng liều 75-80 Gy, trong đó liều xạ trị ngoài là 45-50 Gy.

Giai đoạn IB, grad 3, giai đoạn IC, IIA, IIB, IIIA

Phẫu thuật cắt tử cung toàn phần và hai phần phụ. Phẫu thuật Wertheim-Meigs có thể kèm theo nạo hạch cảnh động mạch chủ bụng nếu bướu lan cổ tử cung.

Sau phẫu thuật xạ trị trong, hoặc xạ trị ngoài vùng chậu. Xạ trị ngoài vùng chậu liều 50Gy thường được áp dụng. Xạ trị trong liều 20Gy nếu có lan cổ tử cung hoặc diện cắt còn tế bào ung thư.

Xạ trị đơn thuần nếu bệnh nhân không thể phẫu thuật.

Giai đoạn IIIB, IIIC, IV

Bệnh giai đoạn III, điều trị bằng phẫu thuật cắt tử cung toàn phần và hai phần phụ có thể kèm theo nạo hạch chậu và hạch cảnh động mạch chủ bụng.

Sau phẫu thuật, xạ trị ngoài vùng chậu 50 Gy sau phẫu thuật. Nếu bệnh quá khả năng phẫu thuật kết hợp thêm xạ trị trong liều 30 Gy.

Xạ trị trong và hóa trị thường được phối hợp từ giai đoạn IIIB.

Đối với giai đoạn IIIC, bổ túc xạ trị hạch cảnh động mạch chủ bụng liều 45 Gy, xạ trị toàn bộ ổ bụng liều 30 Gy, có thể phối hợp thêm hóa trị.

Hóa trị gồm các nhóm anthracyclin, nhóm platin, nhóm paclitaxel cần nhắc sử dụng trong các trường hợp không đáp ứng với nội tiết.

Bệnh giai đoạn IV được điều trị bằng phẫu thuật, sau đó có thể xét chỉ định hóa trị và xạ trị hỗ trợ.

Có thể hóa trị trước trong giai đoạn IV, nếu có đáp ứng tốt sẽ xét thêm chỉ định xạ trị hoặc phẫu thuật.

Điều trị nội tiết thường dùng là progestins thường sử dụng trong trường hợp bệnh tái phát hoặc di căn. Tamoxifen có tỉ lệ đáp ứng 0-13%.

Phẫu thuật và xạ trị là hai phương pháp nhằm kiểm soát bệnh tại chỗ tại vùng như xuất huyết hay các triệu chứng xâm lấn vào cơ quan trực tràng, hiếm khi làm phẫu thuật đoạn chậu vì không làm thay đổi sống còn và biến chứng nặng nề đối với bệnh nhân ở giai đoạn IV.

Bệnh tái phát

Chỉ định phẫu thuật trong các trường hợp tái phát vùng chậu bướu đơn độc.

Bệnh nhân có tái phát tại chỗ, tại vùng sau phẫu thuật lần đầu, nên điều trị bằng xạ trị, thường kết hợp điều trị xạ trị ngoài kết hợp điều trị xạ trị trong, tỉ lệ đáp ứng từ 40-60%. Kết quả tốt đối với bướu nhỏ và giới hạn ở vùng chậu.

Đa số các trường hợp được điều trị bằng nội tiết và hóa trị.

UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

TS TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH

MỤC TIÊU

1. Kể các yếu tố nguy cơ của ung thư buồng trứng
2. Kể tên 3 nhóm chính của bướu buồng trứng theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới
3. Nêu diễn tiến tự nhiên của ung thư buồng trứng
4. Nêu tình huống lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán ung thư buồng trứng
5. Kể tên 2 mô thức chính trong điều trị ung thư buồng trứng

NỘI DUNG BÀI GIẢNG

1. DỊCH TỄ

1.1. Tần suất

Theo Cơ quan quốc tế nghiên cứu về ung thư (IARC), năm 2012 tính chung trên toàn thế giới, ung thư buồng trứng là ung thư thường gặp thứ 7 ở nữ, ước tính có 238719 ca mới mắc với tần suất chuẩn tuổi là 6,1/100000 (Globocan 2012), 151917 ca tử vong với tử suất là 3,8/100000. Ở Hoa Kỳ, ung thư buồng trứng gần 30% tổng số các ung thư đường sinh dục nữ và là ung thư gây tử vong hàng đầu trong tất cả các ung thư đường sinh dục nữ.

Tại Việt Nam, ung thư buồng trứng là ung thư thường gặp đứng hàng thứ 11 ở nữ, ước tính năm 2012 có 1254 ca mới mắc, 887 ca tử vong với tần suất chuẩn tuổi là 2,6/100000, tử suất 1,9/100000 (Globocan 2012).

Tại Tp. Hồ Chí Minh, ghi nhận ung thư năm 2014 cho thấy ung thư buồng trứng có tần suất chuẩn tuổi là 6,4/100000, là ung thư đứng hàng thứ 6 ở nữ, chiếm 4,8% tổng số các ung thư ở nữ.

1.2. Tuổi: có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, thường gặp ở tuổi quanh hay sau mãn kinh, nhưng cũng có thể gặp ở tuổi rất trẻ kể cả trẻ em. Tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 60 tuổi.

2. YẾU TỐ NGUY CƠ:

2.2. Các yếu tố di truyền

Hội chứng ung thư buồng trứng gia đình là một hội chứng di truyền trội, nhiễm sắc thể thường làm gia tăng nguy cơ ung thư buồng trứng lên 435 lần và nguy cơ bị ung thư buồng trứng của những người này là 40%.

Hội chứng Peutz-Jegher: gần 5% phụ nữ có hội chứng này sẽ có u mô đệm của buồng trứng.

Đột biến gen BRCA 1, BRCA 2, các gen cũng liên quan đến ung thư vú, làm tăng nguy cơ ung thư buồng trứng. gặp trong hội chứng ung thư vú và buồng trứng di truyền (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome = HBOC). Đặc trưng của hội chứng này là gây ra ung thư vú ở tuổi trẻ, ung thư buồng trứng ở mọi lứa tuổi, ung thư vú 2 bên, ung thư vú và buồng trứng trên cùng 1 bệnh nhân, ung thư vú ở nam giới. Nguy cơ phát triển thành ung biểu mô buồng trứng với đột biến BRCA1 khoảng 40-50% còn với đột biến

BRCA2 khoảng 20-30%. Cộng chung lại, đột biến BRCA gây ra khoảng 3-12% của tất cả các trường hợp ung thư buồng trứng.

2.3. Tiền căn sản phụ khoa

Sự kích thích liên tục của Gonadotropin đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của ung thư buồng trứng. Phụ nữ vô sinh, không lập gia đình, có thai muộn và mãn kinh trễ tăng nguy cơ ung thư buồng trứng. Ngược lại, sự ức chế phóng thích gonadotropin liên quan đến thai kỳ và dùng thuốc ngừa thai làm giảm nguy cơ ung thư buồng trứng.

2.4. Các yếu tố khác:

Tia xạ: tiếp xúc một lượng lớn tia phóng xạ tăng nguy cơ ung thư buồng trứng.

Người có tiền căn ung thư vú tăng nguy cơ ung thư buồng trứng cao gấp 2 lần.

3. BỆNH HỌC

3.1. Vị trí:

Thường ở một bên buồng trứng. Dạng bọc thường gấp hơn dạng đặc.

Các bướu buồng trứng có thể gặp ở 2 bên gồm: carcinom bọc dịch thanh (25%), carcinom bọc dịch nhầy (10-20%), carcinom dạng nội mạc tử cung (30%), bướu nghịch mầm (10-15%). Các bướu khác ít gặp hai bên.

3.2. Vi thể:

Có nhiều loại mô học, mỗi loại có thể có dạng từ lành tính đến ác tính rõ

Bướu ác tính thấp hay bướu giáp biên chiếm 15% tổng số ung thư biểu mô của buồng trứng, có những đặc điểm sinh học và mô học của cả loại lành tính lẫn ác tính.

Ung thư biểu mô buồng trứng chiếm 85-90% tổng số các ung thư buồng trứng, loại mô học thường gặp nhất là carcinom tuyến dịch thanh 75%, kế đến là carcinom tuyến dịch nhầy 20%, carcinom dạng nội mạc tử cung 2%, carcinom tế bào sáng <1%, bướu Brenner <1%, carcinom không biệt hoá (<1%) và loại hỗn hợp các dạng này.

Phân loại bướu buồng trứng của tổ chức Y tế thế giới năm 2013

Phân loại bướu buồng trứng của Tổ chức Y tế thế giới phân các bướu buồng trứng theo nguồn gốc mô học xuất phát của bướu: bướu biểu mô (65%), tế bào mầm (15%), dây sinh dục – mô đệm (10%), di căn (5%), và hỗn hợp các loại khác

Bướu biểu mô bì mặt buồng trứng – mô đệm

Dịch trong

Dịch nhầy, giống cỏ trong cỏ tử cung và loại ruột.

Dạng nội mạc tử cung

Tế bào sáng

Bướu tế bào chuyển tiếp

Bướu Brenner

Tế bào chuyển tiếp (không phải loại Brenner)

Bướu biểu mô- mô đệm

Adenosarcôm

Carcinosarcôm (trước đây gọi là bướu hỗn hợp Mullerian)

Bướu dây sinh dục- mô đệm:

Bướu tế bào hạt

Bướu sợi

Fibrothecoma

Thecoma

Bướu tế bào Sertoli

Bướu tế bào Leydig

Bướu dây sinh dục với vi ống hình nhẫn (annular tubules)

Blastôm nam hoá (Gyandroblastoma)

Bướu tế bào tiết steroid (lipid)

Bướu tế bào mầm

Bướu quái: trưởng thành

Không trưởng thành

Bướu đơn bì (monodermal: struma ovarii, carcinoid)

Bướu nghịch mầm

Bướu túi Yolk (Bướu xoang nội bì)

Bướu tế bào mầm hỗn hợp

Bướu ác tính, không đặc hiệu (not otherwise specified)

Ung thư di căn từ cơ quan khác không phải từ buồng trứng

Đại tràng, ruột thừa

Dạ dày

Vú

Bướu không đặc hiệu.

3.3. Diễn tiến tự nhiên:

70-80% các ung thư buồng trứng đã lan ra khỏi buồng trứng khi được chẩn đoán. Ung thư buồng trứng lan theo 4 đường chính, trong đó thường gặp nhất là gieo rắc trong xoang bụng và di căn hạch sau phúc mạc.

3.3.1. Lan trực tiếp: xâm lấn qua vỏ bao đến các cơ quan kế cận như cùng đồ, đại tràng sigma, tai vòi, thân tử cung, vách chậu, niệu quản.

3.3.2. Di căn hạch: đến các hạch sau phúc mạc cạnh động mạch chủ bụng. Cũng có thể gặp di căn hạch trên đòn, hạch bẹn, hạch nách và hạch trung thất.

3.3.3. Di căn xa: theo đường máu có thể lan đến phổi, gan, xương, não..

3.3.4. Gieo rắc trong xoang bụng: con đường lan tràn sớm nhất và hay gặp nhất của ung thư buồng trứng là gieo rắc vào trong xoang phúc mạc của các tế bào ung thư. Các tế bào này đi theo vòng lưu thông của dịch trong phúc mạc đến cùng đồ sau, rãnh bên đại tràng phải, trái, bao gan, bao lách, bì mặt thanh mạc ruột và mạc treo ruột, mạc nối lớn. Mạc nối lớn dày và co rút có thể tiết rất nhiều dịch báng.

4. XẾP GIAI ĐOẠN THEO FIGO (2012)

4.1. Giai đoạn I: bướu còn khu trú ở buồng trứng

IA: bướu khu trú ở 1 buồng trứng, không có bướu sùi mặt ngoài hay vỡ vỏ bao buồng trứng, rữa ổ bụng không có tế bào ác tính.

IB: bướu khu trú ở 2 buồng trứng, không có bướu sùi mặt ngoài hay vỡ vỏ bao buồng trứng, rữa ổ bụng không có tế bào ác tính.

IC: bướu khu trú ở 1 hay 2 buồng trứng, có bất kỳ tình trạng nào sau:

IC1: vỡ vỏ bao do phẫu thuật

IC2: vỡ vỏ bao trước khi phẫu thuật

IC3: có báng bụng ác tính hay rữa ổ bụng có tế bào ác tính.

4.2. Giai đoạn II: bướu ở 1 hay 2 buồng trứng có ăn lan vùng chậu.

IIA: ăn lan hay gieo rắc vào tử cung, tai voi, hay buồng trứng còn lại

IIB: ăn lan các mô khác trong vùng chậu.

IIC: bướu giai đoạn IIA hay IIB có bướu trên bề mặt của 1 hay 2 buồng trứng, báng bụng ác tính, vỡ vỏ bao hay có tế bào ác tính trong dịch rữa ổ bụng

4.3. Giai đoạn III: bướu 1 hay 2 buồng trứng có giải phẫu bệnh xác định là di căn (gieo rắc) phúc mạc bên ngoài vùng chậu và/ hoặc có di căn hạch sau phúc mạc.

IIIA: di căn hạch sau phúc mạc có hay không kèm di căn (gieo rắc) vi thể đến phúc mạc ngoài vùng chậu

IIIA1: chỉ di căn hạch sau phúc mạc

IIIA1 (i): Di căn hạch kích thước $\leq 1\text{cm}$.

IIIA1 (ii): Di căn hạch kích thước $> 1\text{cm}$.

IIIA2: di căn vi thể đến phúc mạc ngoài vùng chậu, có hay không kèm di căn hạch sau phúc mạc.

IIIB: di căn đại thể đến phúc mạc ngoài vùng chậu kích thước $\leq 2\text{cm}$, có hay không kèm di căn hạch sau phúc mạc.

IIIC: di căn đại thể đến phúc mạc ngoài vùng chậu kích thước $> 2\text{cm}$, có hay không kèm di căn hạch sau phúc mạc.

(Bao gồm cả di căn thanh mạc gan, lách nhưng chưa ảnh hưởng đến nhu mô các cơ quan này)

4.4. Giai đoạn IV: bướu 1 hay 2 bên buồng trứng có di căn xa.

IVA: Tràn dịch màng phổi có tế bào học dịch màng phổi dương tính.

IVB: Di căn nhu mô hay di căn đến các cơ quan ngoài ổ bụng (bao gồm cả hạch bẹn hay các hạch ngoài ổ bụng)

5. TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG VÀ PHƯƠNG TIỆN CHẨN ĐOÁN

5.1 Tình huống lâm sàng:

Phát hiện tình cờ khi siêu âm bụng.

Đau vùng bụng dưới mơ hồ, âm ỉ

Rối loạn nội tiết gây xuất huyết âm đạo bất thường hay nam hoá.

Bướu ở bụng có hay không kèm theo báng bụng
Di căn xa: phổi, màng phổi....

5.2. Triệu chứng

Các triệu chứng thường xuất hiện trễ

Các triệu chứng của chèn ép do bướu lớn lên và xâm nhiễm các cơ quan lân cận, cảm giác đau nặng hạ vị, bướu vùng hạ vị, tắc nghẽn đại tràng sigma, trực tràng.

Các triệu chứng do bướu gieo rắc và lan tràn trong xoang phúc mạc: đau bụng âm ỉ. Bụng căng to do báng bụng.

Các triệu chứng về nội tiết: do bướu mô đệm- dây sinh dục tiết ra các nội tiết tố gây ra sự nam hoá, xuất huyết âm đạo bất thường.

5.3. Khám thực thể:

Hỏi bệnh sử kĩ, đầy đủ

Khám thực thể toàn diện, lưu ý các vấn đề sau:

Khám bụng: gan, lách, báng bụng và tất cả các khối bất thường khác.

Khám phụ khoa: băng mổ vịt và băng tay

Khám và mô tả các tổn thương của âm hộ, âm đạo, cổ tử cung, thân tử cung. Ghi nhận các bướu sờ thấy trong vùng chậu và đánh giá kích thước, vị trí, mật độ, độ di động và xâm lấn ở vùng chậu.

Khám hạch ngoại biên để đánh giá di căn hạch

Khám toàn thân phát hiện các di căn xa

5.4. Các phương tiện chẩn đoán:

5.4.1. Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh:

Siêu âm bụng: là xét nghiệm rất hữu ích trong chẩn đoán giúp xác định được bướu vùng chậu, vị trí, kích thước, tính chất của bướu (đặc, bọc, hỗn hợp), vỏ bao của bướu (mỏng, trơn láng hay dày, có u chồi), có kèm theo báng bụng hay không, có gieo rắc phúc mạc hay không, có hạch sau phúc mạc hay không. Ngoài ra, siêu âm còn giúp gợi ý sự xâm lấn trực tràng, bàng quang, giúp đánh giá di căn gan, chèn ép gây dãn niệu quản và út nước thận.

X quang cắt lớp điện toán (CT scan) và cộng hưởng từ (MRI) vùng bụng-chậu: giúp đánh giá bướu và các tính chất của bướu tương tự siêu âm nhưng sẽ cho những chi tiết chính xác hơn về sự xâm lấn của bướu ra xung quanh, đánh giá tình trạng hạch sau phúc mạc và tình trạng ổ bụng.

PET/CT giúp đánh giá tình trạng xâm lấn vùng chậu, ổ bụng cũng như lan tràn toàn thân.

X quang đại tràng cản quang, nội soi đại tràng giúp đánh giá tình trạng xâm nhiễm đại tràng, trực tràng.

Soi bàng quang.

5.4.2. Xét nghiệm sinh hoá

Một số dấu hiệu sinh học của bướu gia tăng trong ung thư buồng trứng có thể giúp ích cho định hướng chẩn đoán và theo dõi bệnh.

CA-125: tăng trong 80% các ung thư biểu mô buồng trứng loại không tiết nhầy và có thể dùng để theo dõi kết quả điều trị.

HE4: Human epididymis protein 4 (HE4) thường gia tăng trong các ung thư biểu mô loại dịch trong (90%), dạng nội mạc tử cung (gần 100%), tế bào sáng (50%). HE4 có độ nhạy cao hơn CA-125 trong phát hiện ung thư buồng trứng. Cũng giống như CA-125, HE4 chủ yếu được dùng theo dõi sau điều trị, đặc biệt những bệnh nhân có tăng HE4 trước điều trị. Một số loại giải phẫu bệnh như loại dịch nhầy hay bướu tế bào mầm rất hiếm khi tăng HE4, vì thế HE4 không được khuyến cáo dùng để theo dõi các ung thư buồng trứng loại này.

Xét nghiệm ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm= Nguy cơ ác tính của ung thư buồng trứng): kết hợp giữa CA-125 và HE4 đánh giá nguy cơ ung thư buồng trứng giúp tăng độ nhạy cũng như độ đặc hiệu trong chẩn đoán.

CEA: tăng trong ung thư biểu mô buồng trứng loại tiết nhầy.

AFP: tăng trong các bướu tế bào mầm, đặc biệt trong bướu xoang nội bì.

Bêta HCG: tăng trong các trường hợp bướu tế bào mầm.

Các xét nghiệm thường quy khác.

5.4.3. Xét nghiệm giải phẫu bệnh

Ung thư buồng trứng ở vị trí khó với tới nên rất nhiều trường hợp chỉ có thể có kết quả giải phẫu bệnh khi mổ

Mổ bụng thám sát và cắt lạnh.

Nội soi ổ bụng thám sát đánh giá tình trạng ổ bụng và sinh thiết bướu.

Một số trường hợp khác có thể có kết quả giải phẫu bệnh bằng cách: chọc dò và thử xét nghiệm tế bào học dịch bàng và dịch màng phổi, sinh thiết các hạch ngoại biên khi bướu có di căn hạch ngoại biên, sinh thiết các tổn thương do bướu xâm lấn ở cổ tử cung, đại tràng trực tràng...

6. ĐIỀU TRỊ

Điều trị chủ yếu là phẫu thuật và hóa trị

6.1. Phẫu thuật: Phẫu thuật là chìa khóa của chẩn đoán và điều trị

Phẫu thuật chẩn đoán khi chưa có kết quả giải phẫu bệnh, vào ổ bụng sinh thiết bướu gởi cắt lạnh để có kết quả xác định. Sau đó phải đánh giá giai đoạn, lấy dịch báng hay nước rửa ổ bụng tìm tế bào ác tính. Thám sát thật kỹ cơ hoành, gan, túi mật, lách, tuy, đại vông, ruột và hạch sau phúc mạc. Nếu có bất cứ tổn thương nào nghi ngờ đều phải sinh thiết. Sinh thiết có hệ thống và ngẫu nhiên phúc mạc ở cùng đồ, rãnh bên đại tràng, bàng quang, mạc treo ruột, hạch chậu và hạch cạnh động mạch chủ bụng.

Phẫu trị tận gốc trong điều trị carcinom buồng trứng là cắt tử cung toàn phần+ 2 phần phụ+ mạc nối lớn ± nạo hạch cạnh động mạch chủ bụng qua ngả bụng.

Phẫu thuật giảm tổng khối bướu: các trường hợp bướu đã lan tràn (giai đoạn III,IV) mục đích của phẫu thuật là lấy đi càng nhiều mô bướu càng tốt để giúp các mô thúc điều trị khác đạt hiệu quả tối đa.

Phẫu thuật bảo tồn: trong các trường hợp ung thư giai đoạn sớm ở bệnh nhân trẻ còn nhu cầu sinh con, có thể thực hiện phẫu thuật bảo tồn cắt phần phụ một bên, kèm với hóa trị giúp có thể bảo tồn buồng trứng còn lại và tử cung để giữ lại khả năng sinh sản.

Phẫu thuật lại: trong các trường hợp ung thư lan tràn phẫu thuật lần đầu không thể lấy hết búrú hay không thể làm phẫu thuật tận gốc. Bệnh nhân được hóa trị sau mổ. Sau khi hóa trị hoàn tất nếu có thể phẫu thuật lại để cắt đúng mức.

Phẫu thuật có thể được thực hiện qua mổ hở hay nội soi. Hiện tại, phẫu thuật nội soi đã được chứng minh tương đương với mổ hở trong chẩn đoán và điều trị ung thư buồng trứng.

6.2. Hoá trị:

Tiên lượng của ung thư buồng trứng được cải thiện rất nhiều nhờ các tiến bộ của hoá trị.

Hoá trị hỗ trợ: những bệnh nhân ung thư buồng trứng có di căn lan tràn hay những người có nguy cơ phẫu thuật rất cao nên được điều trị đầu tiên bằng đa hoá trị phối hợp. Nếu có đáp ứng, sau đó có thể phẫu thuật.

Hoá trị hỗ trợ:

Tất cả các ung thư buồng trứng từ giai đoạn IC trở lên đều có chỉ định hoá trị hỗ trợ. Giai đoạn IA, IB có thể cân nhắc hoá trị trong trường hợp búrú grad cao.

Đối với ung thư biểu mô buồng trứng, phác đồ thường dùng là các phác đồ dựa trên Taxane, Cisplatin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Topotecan... cho kết quả đáp ứng cao và cải thiện rõ rệt tiên lượng. Phác đồ hóa trị tiêu chuẩn hiện nay đối với ung thư biểu mô buồng trứng là Carboplatin + Paclitaxel. Bevacizumab gần đây được thêm vào các phác đồ phối hợp giúp gia tăng đáp ứng và cải thiện tiên lượng.

Đối với các trường hợp ung thư tế bào mầm, các phác đồ chủ yếu là phôi hợp Cisplatin, Etoposide, Bleomycin.

Một số trường hợp ung thư giai đoạn trễ, lúc đầu phẫu thuật không cắt được búrú, sau hoá trị có thể cắt được búrú một cách đúng mức và sau phẫu thuật có thể tiếp tục hoá trị cho đến liều tối ưu.

6.3. Xạ trị:

Ít có vai trò trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng do gặp khó khăn về mặt kỹ thuật thường cần phải điều trị toàn bộ ổ bụng nhưng trong bụng có một số cơ quan khả năng chịu tia kém: ruột non, gan, thận.

6.4. Các vấn đề đặc biệt:

Điều trị bảo tồn: trong các trường hợp búrú tế bào mầm tỉ lệ búrú 2 bên cùng lúc thấp (dưới 10%) và hóa trị có kết quả rất tốt nên ở giai đoạn sớm, bệnh nhân trẻ tuổi còn muốn sinh đẻ có thể điều trị bảo tồn chỉ cắt 1 bên buồng trứng, sinh thiết buồng trứng đối bên và sinh thiết mạc nối lớn kèm hóa trị. Các trường hợp này cần theo dõi sát. Hiện nay, một số trường hợp ung thư biểu mô giai đoạn rất sớm (IA) cũng có thể cân nhắc chỉ định điều trị bảo tồn.

Các búrú mờ đậm-dậy sinh dục tiết kích tố: thường chỉ ở 1 bên buồng trứng và độ ác tính thấp nên có thể xét chỉ định điều trị bảo tồn trường hợp bệnh nhân trẻ còn muốn sinh đẻ.

7. TIỀN LƯỢNG

Tỉ lệ sống còn 5 năm theo giai đoạn:

Giai đoạn I: 90-100%. II: 70-80%
 III: 40% IV: 0-15%.

CÂU HỎI TỰ LUẬNG GIÁ

Chọn 1 câu ĐÚNG nhất

1. Ung thư buồng trứng

- A. Là ung thư phụ khoa thường gặp nhất trên thế giới
- B. Có liên quan đến gen BRCA1 và BRCA2
- C. Có liên quan đến tình trạng viêm nhiễm phụ khoa
- D. Rất hiếm gặp ở tuổi chưa dậy thì.

2. Yếu tố nguy cơ ung thư buồng trứng

- A. Dùng thuốc ngừa thai kéo dài tăng nguy cơ ung thư buồng trứng
- B. Phụ nữ vô sinh, không lập gia đình có tăng nguy cơ ung thư buồng trứng
- C. Quan hệ tình dục với nhiều người tăng nguy cơ ung thư buồng trứng
- D. Nhiễm HPV các тип nguy cơ cao làm tăng nguy cơ ung thư buồng trứng

3. Hội chứng ung thư buồng trứng gia đình

- A. Di truyền trên nhiễm sắc thể giới tính
- B. Di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường
- C. Tăng nguy cơ bị ung thư buồng trứng lên trên 400 lần
- D. 80% những người có hội chứng này sẽ bị ung thư buồng trứng

4. Bệnh học của ung thư buồng trứng

- A. Thường gặp ung thư ở cả 2 buồng trứng cùng lúc
- B. Ung thư dạng đặc thường gặp hơn dạng bọc
- C. Ung thư xuất phát từ lớp biểu mô buồng trứng thường gặp nhất
- D. Bướu tế bào mầm thường gây triệu chứng rối loạn nội tiết

5. Diễn tiến của ung thư buồng trứng

- A. Xâm lấn đại tràng sigma thường gặp
- B. Gieo rắc trong khoang phúc mạc rất thường gặp
- C. Hạch thường bị di căn nhất là hạch chậu
- D. Vị trí di căn xa thường gặp nhất là xương

6. Triệu chứng lâm sàng của ung thư buồng trứng

- A. Bóng bụng là triệu chứng thường gặp ở giai đoạn sớm
- B. Nam hóa gợi ý bướu của tế bào mầm
- C. Triệu chứng do bướu chèn ép trực tràng thường gặp
- D. Hạch trên đòn cho thấy ung thư di căn xa

7. Phương tiện nào sau đây thường được dùng nhất trong chẩn đoán ung thư buồng trứng

- A. Chụp X quang cắt lớp điện toán bụng chậu
- B. Siêu âm bụng chậu
- C. Chụp cộng hưởng từ bụng chậu
- D. Sinh thiết bướu buồng trứng qua nội soi ổ bụng

8. Chẩn đoán ung thư buồng trứng

- A. Chỉ có thể có giải phẫu bệnh xác định ung thư sau khi mổ
- B. Cắt lạnh giúp có được giải phẫu bệnh trong lúc mổ
- C. Đa số các trường hợp có giải phẫu bệnh trước mổ bằng sinh thiết bướu qua ngả âm đạo
- D. Dịch bàng có tế bào ác tính không giúp xác định tính chất lành ác của ung thư buồng trứng

9. Điều trị ung thư buồng trứng

- A. Phẫu thuật là chìa khóa của chẩn đoán và điều trị
- B. Bơm thuốc hóa trị vào ổ bụng rất hiệu quả và thường được dùng
- C. Xạ trị ít có vai trò do bướu không nhạy tia xạ
- D. Điều trị bảo tồn là dùng nội tiết tháo sau khi cắt 2 buồng trứng
- E. Tất cả các câu trên đều đúng.

UNG THƯ VÚ

DỊCH TỄ HỌC

Ung thư vú là ung thư thường gặp và gây tử vong nhiều nhất cho phụ nữ. Số liệu thống kê của Globocan - IARC năm 2000 về ung thư vú cho thấy Bắc Mỹ và Tây Âu là những nơi có xuất độ (80 - 100/100.000 người) và tử suất (19-22/100.000 người) cao nhất thế giới. Việt Nam nằm trong nhóm các nước có xuất độ thấp (<30 /100.000 người) với xuất độ chuẩn tuổi là 16,2 /100.000 người và tử suất là 7,1 /100.000 người. Theo ghi nhận quần thể ung thư trong những năm gần đây cho thấy ung thư vú phụ nữ là loại thường gặp thứ nhất tại Việt Nam, bệnh đã vượt qua ung thư cổ tử cung. Bệnh thường gặp sau 30 tuổi.

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Yếu tố di truyền

Tiền sử ung thư vú gia đình là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất ở phụ nữ trẻ. Mặc dù 10-20% bệnh nhân ung thư vú có tiền sử gia đình gợi ý có một tình trạng dễ mắc bệnh có tính chất di truyền, nhưng chỉ 5% các bệnh nhân này có sự góp phần của các đột biến gen đã biết. Các đột biến gen này theo kiểu trội và nằm trên nhiễm sắc thể thường

của dòng tế bào mầm. Khoảng 50-80% số trường hợp mắc bệnh ở tuổi dưới 40, hay xảy ra trong gia đình có nhiều người cùng mắc bệnh, thường bị ung thư vú hai bên và có thể kèm theo nhiều ung thư khác như ung thư buồng trứng và sarcôm. Phụ nữ dưới 30 tuổi có mẹ và chị bị ung thư vú một bên thì nguy cơ ung thư vú suốt đời là 18% và hai bên là 25%.

Đột biến gen BRCA-1 (17q21) và BRCA-2 (13q12-13)

Đột biến gen BRCA-1 và BRCA-2 chiếm khoảng 20% tất cả các ung thư vú di truyền, trong đó 6,2% trường hợp dưới 35 tuổi. Phụ nữ Do Thái (sắc tộc Ashkenazi) và phụ nữ Iceland có nguy cơ đột biến cao nhất (1/44-1/40 phụ nữ). Đột biến gen BRCA-1 chủ yếu làm tăng nguy cơ ung thư vú (ở cả nam và nữ), ung thư buồng trứng (10%), ung thư đại tràng và tiền liệt tuyến, còn đột biến gen BRCA-2 chỉ làm tăng nguy cơ melanôm và ung thư vú. Đột biến gen BRCA là yếu tố tiên đoán mắc ung thư vú mạnh nhất với nguy cơ tích lũy ung thư vú tăng theo tuổi, từ 3% ở 30 tuổi tăng lên 85% ở 70 tuổi.

Đột biến gen p53

Đột biến gen xảy ra phổ biến trên tế bào thân thể nhưng hiếm gặp trên tế bào mầm với hội chứng Li-Fraumeni, phụ nữ dưới tuổi 35 bị ung thư vú do đột biến gen này chưa tới 1%.

Đột biến gen PTEN (10q22-23)

Đột biến gen thường gặp trên tế bào mầm, gây ra ung thư vú (nhưng chưa tới 1% trường hợp) và ung thư tuyến giáp. Bệnh thường kèm theo hội chứng Cowden. Nguy cơ phát triển ung thư vú do đột biến gen PTEN ở tuổi 50 là 30 - 40% và suốt đời là 25 - 50%.

Đường dẫn truyền tín hiệu tế bào

EGFR (HER1, ErbB1) và HER2 (EGFR2 hay ErbB2) là những thụ thể của các đường dẫn truyền tín hiệu có liên quan đến ung thư vú. HER2 biểu hiện quá lố hoặc bị khuếch đại trong các trường hợp ung thư vú, là cho bệnh có tiên lượng kém hơn, tỉ lệ tái phát cao hơn. Yếu tố tăng trưởng dạng insulin (IGF-1 signaling via insulin-like growth factor-1) và thụ thể của nó (IGF-1R), đường dẫn truyền PI3-K (the phosphatidylinositol 3-kinase), các yếu tố tăng trưởng nội bì mạch máu cũng có liên quan đến ung thư vú.

Tuổi

Nguy cơ ung thư vú tăng dần theo tuổi, nhưng dưới 30 tuổi nguy cơ này không đáng kể. Báo cáo năm 2002 của Viện Ung Thư Quốc Gia Hoa Kỳ cho thấy nguy cơ ung thư vú từ 25 - 30 tuổi rất thấp (1/11571), bắt đầu tăng nhanh và đều trong khoảng tuổi sinh đẻ từ 35 - 50 tuổi (1/589-1/54), tốc độ tăng chậm hơn sau tuổi mãn kinh từ 55 tuổi (1/32) lên đến đỉnh cao ở tuổi 75 - 85 (1/11 - 1/8) sau đó giảm xuống.

Yếu tố môi trường

Nội tiết

Nội tiết là yếu tố nguy cơ quan trọng của ung thư vú. Thời gian tiếp xúc với estrogen và progesteron nội sinh càng lâu nguy cơ ung thư vú càng cao vì vậy có kinh đầu tiên sớm (<12 tuổi) và mãn kinh trễ (>55 tuổi) làm tăng nguy cơ ung thư vú 2 lần so với có kinh đầu sau 15 tuổi và mãn kinh ở tuổi 45.

Những phụ nữ sanh con đủ tháng sau 30 tuổi có nguy cơ phát triển ung thư vú gấp 2-5 lần phụ nữ sanh con đủ tháng trước 18 tuổi. Phụ nữ có 1 con thì giảm được 25% và từ 5 con trở lên giảm được 50% nguy cơ so với phụ nữ không có con. Sự tiết sữa có vẻ như làm giảm nguy cơ ung thư vú nếu cho bú trong thời gian dài.

Nguy cơ ung thư vú ở độ tuổi 30-34 là 1,5 nếu dùng thuốc ngừa thai trước 20 tuổi và 1,13 nếu dùng sau 20 tuổi.

Bệnh lý

Một số bệnh lý tuyến vú có trước như bệnh tuyến xơ hóa, bướu nhú, tăng sản ống tuyến vú không điển hình và carcinom tại chỗ có thể làm tăng nguy cơ ung thư vú từ 2-10 lần.

Các yếu tố khác

Sự phơi nhiễm bức xạ ion hoá do vụ nổ hạt nhân hoặc điều trị có làm tăng nguy cơ ung thư vú đặc biệt nếu xảy ra trước 40 tuổi. Xạ trị vào ngực để điều trị lymphom Hodgkin ở phụ nữ trước 15 tuổi cũng làm tăng nguy cơ ung thư vú bên xạ lên 30% sau 20 năm.

Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC) ước lượng 25% ung thư vú trên toàn thế giới có liên quan tới tình trạng thừa cân. Béo phì cùng với uống rượu và ít vận động đang trở nên nguy cơ chính của ung thư vú

DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN

Ung thư vú thường hình thành trong các nang tuyến hoặc ống dẫn. Bướu phát triển và xâm nhập mô vú bình thường xung quanh. Bệnh thường cho di căn theo đường máu và đường hạch bạch huyết.

Hạch di căn trên lâm sàng thường là hạch nách cùng bên, hạch vú trong và hạch trên đòn.

Di căn xa thường đến xương, phổi, gan, não.

CHẨN ĐOÁN

Tình huống lâm sàng

Tình huống sớm

Phát hiện qua tầm soát bằng nhũ ảnh, qua khám sức khỏe định kỳ, thường là sau khi siêu âm.

Tình huống thường gặp

Cục trong vú hoặc tiết dịch núm vú một bên là triệu chứng thường gặp.

Tình huống trẻ

Bướu tiến triển tại chỗ làm da dày lên hoặc biến đổi, dấu da cam, da co kéo, núm vú bị lún hoặc sần sùi. Xuất hiện hạch nách hoặc hạch trên đòn. Giai đoạn lan tràn có thể gặp các triệu chứng như khó thở, gãy xương, bàng bụng ...

Triệu chứng thực thể

Bướu vú gặp trong 60-70% trường hợp ung thư vú, chiếm trên 90% các trường hợp ung thư vú có triệu chứng và trên 50% trường hợp ung thư vú chỉ có một triệu chứng duy nhất. Hầu hết bướu sờ thấy có một khối và lớn hơn 1 cm (99%). Vị trí thường gặp nhất là $\frac{1}{4}$ trên ngoài tuyến vú (35%). Bướu có mật độ chắc- cứng, bờ không đều, ít khi đau và di động ít so với mô vú lân cận hoặc dính khắn khi có xâm lấn da vú cũng

như thành ngực. Chú ý phải khám đủ hai vú.

Hạch di căn thường sờ thấy là hạch nách và hạch trên đòn thường to hơn 1 cm, tròn, cứng chắc, có thể dính vào nhau hoặc dính vào mô lân cận, không đau.

Giai đoạn trễ thường xuất hiện những triệu chứng liên quan đến các cơ quan bị di căn như đau xương, gãy xương (di căn xương); ho, khó thở, tràn dịch màng phổi (di căn phổi - màng phổi); gan to đau, báng bụng, vàng da (di căn gan); nhức đầu, nôn ói (di căn não); đau lưng, yếu liệt hai chân, bí tiêu tiểu (di căn cột sống và chèn ép tủy sống) ...

Phương tiện cận lâm sàng

Xét nghiệm sinh hóa – Dấu ấn sinh học bướu

CA 15-3 ít có giá trị, không được sử dụng làm phương tiện theo dõi thường quy.

Hình ảnh học

Siêu âm tuyến vú giúp phân biệt mô mỡ, mô tuyến vú, nang và bướu đặc. Ung thư vú thường cho hình ảnh echo kém, giới hạn không rõ, đôi khi có tăng sinh mạch máu.

Nhũ ảnh là phương tiện để tầm soát và chẩn đoán, có độ nhạy khoảng 92%, và độ đặc hiệu khoảng 85%. Hình ảnh nghĩ đến ác tính thường là tổn thương dạng nốt, tăng đậm độ, dạng hình sao, vi vôi hóa, hoặc thay đổi cấu trúc vú. Ở phụ nữ trẻ (đặc biệt là dưới 20 tuổi) nhũ ảnh tầm soát ít có giá trị và nên tránh vì tần suất phát hiện ung thư vú thấp cũng như mô vú rất nhạy với tác dụng gây đột biến của tia X. Những phụ nữ có tiền sử ung thư vú gia đình có thể tầm soát bằng nhũ ảnh ở độ tuổi trên 30 với

khoảng cách thực hiện ngắn hơn. Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ đề nghị chụp nhũ ảnh mỗi năm cho những phụ nữ có nguy cơ mắc ung thư vú ở mức độ trung bình bắt đầu từ tuổi 40. Hầu hết các sang thương trong vú nhỏ hơn 1 cm đều phát hiện được nhờ nhũ ảnh. Các sang thương này rất đa dạng nên kết quả nhũ ảnh có tỉ lệ dương tính và âm tính giả khá cao (75-80% và 10-15%). Khi có các sang thương nghi ngờ cần thực hiện nhũ ảnh chẩn đoán để xác định vị trí và đánh giá thêm tính chất sang thương.

CT scan, MRI, PET scan có độ nhạy cao do có thể thấy được sang thương nhỏ trong mô vú đặc ở những vị trí mà nhũ ảnh và siêu âm khó với tới như sang thương nằm sâu trong hố nách,

sau vú, vú trong. Tuy nhiên, độ đặc hiệu chỉ ở mức độ thấp tới trung bình.

Xquang ngực, siêu âm bụng, xạ hình xương để đánh giá tình trạng di căn.

Giải phẫu bệnh – Tế bào học

Tế bào học thực hiện bằng FNA có thể thực hiện dưới hướng dẫn của siêu âm hay không. Đây là phương pháp đơn giản, nhanh chóng và an toàn. Kỹ thuật này có độ nhạy cao (90-95%) và hầu như không có dương tính giả (độ đặc hiệu lên đến 98%).

Sinh thiết gồm nhiều loại như sinh thiết bằng lõi kim, sinh thiết mở, sinh thiết bằng kim định vị.

Sinh thiết lõi kim (core biopsy) cho phép lấy đủ mô để khảo sát các đặc điểm mô học, tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR và HER-2/neu của buồng và với độ nhạy khá cao (90%) có thể thay thế cho sinh thiết mở.

Sinh thiết mở là sinh thiết một phần hoặc trọn buồng qua một đường rạch da, buồng được lấy đi cùng với một lượng mô

lành xung quanh vừa đủ để có thể đánh giá đầy đủ về mô học và đạt được diện cắt an toàn trong trường hợp kết quả trả lời là ung thư.

Hóa mô miễn dịch để tìm thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesteron (PR) và protein HER2 /neu.

GIẢI PHẪU BỆNH

Carcinôm ống tuyến vú xâm lấn là loại mô học thường gặp nhất, chiếm khoảng 70-80% của tất cả các trường hợp. Carcinôm tiểu thùy tuyến vú chiếm 5-10% các trường hợp.

Sarcôm nang diệp thể, sarcôm mạch máu, lymphôm nguyên phát có thể gặp ở vú nhưng không được coi là các ung thư vú điển hình.

Carcinôm, NOS (không có gì đặc hiệu)

Ống

trong ống (tại chỗ)
xâm lấn với thành phần
trong ống vượt trội
xâm lấn, NOS
dạng trứng cá
dạng viêm
dạng tủy với thâm nhiễm lymphô
dạng nhầy (keo)
dạng nhú
xơ cứng
ống dẫn
loại khác

Thùy

tại chỗ
xâm lấn với thành phần tại chỗ vượt trội
xâm lấn

Núm vú

bệnh Paget, NOS
bệnh Paget với carcinôm ống
bệnh Paget với carcinôm ống xâm lấn

Loại khác

carcinôm không biệt hóa

Bảng 1a. Phân độ TNM.

Bướu nguyên phát (T)

TX	Không thể xác định bướu nguyên phát
T0	Không thấy bướu nguyên phát
Tis	Carcinôm tại chỗ Tis (DCIS) Carcinôm trong ống tại chỗ Tis (LCIS) Carcinôm tiểu thùy tại chỗ Tis (Paget) Bệnh Paget của núm vú không có bướu kèm theo.
T1	Bướu ≤ 2.0 cm (kích thước lớn nhất) T1mic xâm lấn vi thể ≤ 0.1 cm (kích thước lớn nhất) T1a bướu > 0.1 nhưng ≤ 0.5 cm (kích thước lớn nhất) T1b bướu > 0.5 cm nhưng ≤ 1.0 cm (kích thước lớn nhất) T1c bướu > 1.0 cm nhưng ≤ 2.0 cm (kích thước lớn nhất)
T2	Bướu > 2.0 cm nhưng ≤ 5.0 cm (kích thước lớn nhất)
T3	Bướu > 5.0 cm (kích thước lớn nhất)
T4	Bướu có bất kỳ kích thước nào mà có sự ăn lan trực tiếp vào (a) thành ngực hoặc (b) da T4a ăn lan thành ngực T4b phù nề (da cam) hoặc loét da vú hoặc các nốt vẹt tinh ở da của vùng vú T4c có cả hai phần trên (T4a và T4b) T4d carcinôm viêm

Ghi chú:

Bệnh Paget có bướu kèm theo được xếp theo kích thước của bướu.

Xâm lấn vi thể là sự ăn lan của các tế bào ung thư qua màng căn bản để đến các cấu trúc lân cận mà không có ổ ung thư nào kích thước >0.1cm kích thước lớn nhất. Khi có nhiều ổ xâm lấn vi thể, chỉ có kích thước của ổ lớn nhất được dùng để xếp hạng sự xâm lấn vi thể. (Đừng dùng tổng cộng tất cả các ổ riêng lẻ). Sự hiện diện của nhiều ổ xâm lấn vi thể nên được ghi nhận cũng như đối với nhiều ổ carcinôm lớn hơn.

Thành ngực gồm các xương đòn, các cơ liên sườn, và cơ răng trước nhưng không gần cơ ngực.

Carcinôm viêm của vú được xác định bằng sự ăn cứng và lan tỏa của da với nhiều màu đỏ, thường có kèm theo hay không khỏi bướu nằm phía dưới. Nếu sinh thiết da âm tính và không tìm thấy ung thư nguyên phát khu trú, thì yếu tố được xếp là pTX mặc dù vào lúc xếp loại giải phẫu bệnh một carcinom viêm lâm sàng (T4d). Sự nhú da, thụt núm vú hoặc các thay đổi khác của da, ngoại trừ ở T4b và T4d, có thể gặp ở T1, T2, hoặc T3 mà không ảnh hưởng đến xếp loại.

Trên lâm sàng bướu và hạch được phát hiện bằng khám lâm sàng hoặc bằng nhũ ảnh chẩn đoán.

Bảng 1b. Phân độ TNM. (tiếp theo)

Các hạch lymphô vùng (N)

NX	Không thể xác định các hạch vùng (chẳng hạn đã được lấy đi rồi)		
N0	Không có di căn hạch vùng		
N1	Di căn vào (các) hạch lymphô nách, di động		
N2	Di căn vào (các) hạch lymphô nách cùng bên , hoặc vào (các) hạch lymphô vú trong cùng bên trên lâm sàng mà không có di căn vào (các) hạch lymphô vùng nách trên lâm sàng.		
N2a	di căn vào (các) hạch lymphô, hoặc dính nhau hoặc dính vào các cấu trúc khác.		
	chỉ di căn vào (các) hạch lymphô vú trong cùng bên trên lâm sàng mà không có di căn		
N2b	vào (các) hạch lymphô vùng nách trên lâm sàng		
N3	Di căn vào (các) hạch lymphô dưới xương đòn cùng bên có thêm hay không di căn hạch lymphô nách; hoặc (các) hạch lymphô vú trong cùng bên trên lâm sàng cùng sự hiện diện lâm sàng của di căn vào (các) hạch lymphô nách ; hoặc là di căn vào (các) hạch lymphô trên xương đòn cùng với sự di căn hay không của (các) hạch lymphô vùng nách hoặc vú trong		
N3a	di căn vào (các) hạch lymphô dưới xương đòn		
N3b	di căn vào (các) hạch lymphô vú trong và nách		
N3c	di căn vào (các) hạch lymphô trên xương đòn		

Di căn xa (M)

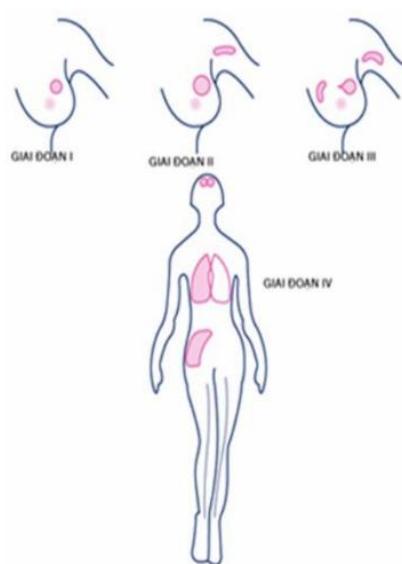
MX	không thể xác định di căn xa
M0	không có di căn xa
M1	có di căn xa.

Các loại M1 hoặc pM1 có thể được xác định rõ thêm như sau:

Phổi (pulmonary)	PUL	Tủy xương (bone marrow)	MAR
Xương (osseous)	OSS	Màng phổi (Pleura)	PLE
Gan (hepatic)	HEP	Màng bụng (peritoneum)	PER
Não (brain)	BRA	Thuận thận	ADR
Hạch lymphô (lymph node)	LYM	Da	SKI
Các vị trí khác	OTH		

Bảng 2. Xếp giai đoạn.

Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
Giai đoạn I	T1	N0	M0
Giai đoạn II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Giai đoạn II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Giai đoạn III A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Giai đoạn III B	T4	Bất kể N	M0
Giai đoạn III C	Bất kể T	N3	M0
Giai đoạn IV	Bất kể T	Bất kể N	M1



Bảng 3. Phân loại giải phẫu bệnh (pN)

pNX	Không thể xác định các hạch vùng (chẳng hạn đã được lấy đi rồi hay không nạo hạch)
pN0	Không có di căn hạch vùng trên mô học, và không xét nghiệm tế bào bướu đơn độc (ITC-isolated tumor cells)
pN0(I-)	Không có di căn hạch vùng trên mô học, IHC (-)
pN0(I+)	Không có di căn hạch vùng trên mô học, IHC (+) và không có cụm IHC lớn hơn 0,2 mm
pN0(mol-)	Không có di căn hạch vùng trên mô học, xét nghiệm phân tử (-) (RT-PCR)
pN0(mol+)	Không có di căn hạch vùng trên mô học, xét nghiệm phân tử (+) (RT-PCR)
pN1	Di căn hạch nách 1-3 hạch, và/hoặc hạch vú trong với di căn vi thể xác định bằng sinh thiết hạch lính gác
pN1mi	Di căn vi thể (nhỏ hơn 0,2 mm nhưng không lớn hơn 2 mm)
pN1a	Di căn 1-3 hạch nách
pN1b	Di căn vi thể hạch vú trong (không dấu hiệu lâm sàng)
pN1c	Di căn 1-3 hạch nách và di căn vi thể hạch vú trong
pN2	Di căn từ 4-9 hạch nách, hay di căn hạch vú trong trên lâm sàng mà không có di căn hạch nách
pN2a	Di căn 4-9 hạch nách
pN2b	Di căn hạch vú trong trên lâm sàng mà không có di căn hạch nách
pN3	Di căn 10 hạch nách trờ lên, hay di căn hạch dưới đòn, hay di căn hạch vú trong cùng bên kèm theo di căn hạch nách; hay, di căn hơn ba hạch nách kèm với di căn hạch vú trong trên vi thể; hay, di căn hạch trên đòn cùng bên
pN3a	Di căn 10 hạch nách trờ lên; hay di căn hạch dưới đòn
pN3b	Di căn hạch vú trong cùng bên kèm theo di căn hạch nách; hay, di căn hơn ba hạch nách kèm với di căn hạch vú trong trên vi thể
pN3c	Di căn hạch trên đòn cùng bên

Tế bào bướu đơn độc (ITCs) được định nghĩa khi những tế bào bướu đơn độc hay cụm tế bào bướu không lớn hơn 0,2 mm, thường phát hiện bằng hóa mô miễn dịch (IHC-immunohistochemical) hay khảo sát phân tử xác định bằng nhuộm hematoxylin và eosin. ITCs thường không cho bằng chứng của các hoạt động ác tính.

Bảng 4. Tỉ lệ sống còn 5 và 10 năm theo giai đoạn bệnh.

Giai đoạn	Tỉ lệ sống còn (%)	
	5 năm	10 năm
0	> 98	90
I	95	65
IIA	85	55
IIB	70	45
IIIA	52	40
IIIB	50	20
IV	17	5

CÁC YẾU TỐ TIỀN LƯỢNG

Yếu tố	Nhận định
• Kích thước khối bướu	- Cho thông tin nhiều nhất nếu đã xác định được mô học - Có mối liên hệ trực tiếp giữa sự gia tăng kích thước bướu và sự xấu đi của tiền lượng
• Tình trạng hạch lymphô nách	- Biến số quan trọng nhất của tiền lượng. Muốn đánh giá chính xác tiền lượng thì cần khảo sát ít nhất 10 hạch. Khuynh hướng hiện nay ở vài trung tâm không nạo hạch nách cho các tình huống NO, còn được nghiên cứu - Các di căn vi thể là yếu tố tiền lượng
• Tình trạng các hạch lymphô vú trong	- Sự xâm lấn hạch vú trong là một yếu tố tiền lượng quan trọng, nhưng việc nạo các hạch này không cải thiện tiền lượng
• <i>Sự xâm nhiễm mạch máu</i>	- Điều này làm tiền lượng xấu đi, đặc biệt khi có hạch âm
• <i>Grad mô học</i>	- Grad mô học (gồm những hình thái cho thấy sự giống ít hoặc nhiều mô vú lành) có ý nghĩa tiền lượng. Grad của nhân tế bào được coi là thành tố quan trọng nhất
• Tình trạng của thụ thể nội tiết: Mức độ của ER hoặc PR	- Mức độ biểu hiện thụ thể estrogen (ER) thì liên hệ với sự đáp ứng gia tăng với các liệu pháp nội tiết hỗ trợ hoặc tạm bợ, làm cải thiện khoảng thời gian không bệnh và mức sống còn của các bệnh nhân được điều trị. Sự hiện diện của thụ thể progesteron cũng có giá trị tiền lượng tương tự, đặc biệt là ở các phụ nữ tiền mãn kinh.
• Các chỉ số tăng trưởng của tế bào Gắn Thymidin Đếm luồng tế bào (pha S) Ki - 67	- Mức độ cao cho biết tiền lượng xấu
• Các thụ thể (các yếu tố tăng trưởng hoặc các tác nhân điều hòa tăng trưởng, gồm cả các oncogen) • Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (c-erbB-1) • Her -2/neu (c-erbB-2) • IGF – IR (thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin) thụ thể somatostatin	
Các gen đe néo bướu p53 • Linh tinh Cathepsin Sự sinh mạch	- Tỉ lệ cao báo hiệu tiền lượng xấu - Biểu hiện của thụ thể này cho biết tiền lượng xấu. Nó gợi ý về khả năng đáp ứng với hóa trị kết hợp dựa trên anthracycline và về khả năng kháng lại tamoxifen hoặc hóa trị kết hợp CMF - Báo hiệu tiền lượng tốt Các đột biến của gen này không có ý nghĩa tiền lượng. Sự hiện diện của protein đột biến trong huyết thanh người bệnh ung thư vú có thể liên hệ với tiền lượng xấu, hoặc với sự kháng lại hóa trị kết hợp CMF. - Proteaz lysosôm, các proteaz: báo hiệu tiền lượng xấu Sự gia tăng mật độ các vi mạch tân sinh liên hệ với tiền lượng xấu

ĐIỀU TRỊ

Phẫu thuật

Đoạn nhũ tận gốc (phẫu thuật Halsted)

Bao gồm lấy da rộng, nguyên vùng núm - quầng vú, tất cả mô vú với cơ ngực lớn, cơ ngực nhỏ và mô lymphô nách ở cấp I, II và III thành nguyên khối.

Đoạn nhũ tận gốc biến đổi (phẫu thuật Patey)

Phẫu thuật lấy đi phần da gồm nguyên vùng núm - quầng vú, tất cả mô vú, cơ ngực nhỏ thành nguyên khối với mô lymphô nách ở cấp I, II và III.

Phẫu thuật bảo tồn hoặc đoạn nhũ

Đoạn nhũ toàn phần lấy phần da gồm nguyên vùng núm - quầng vú và tất cả mô vú. Carcinôm ống tuyến tại chỗ, phẫu trị phòng ngừa cho người bệnh có BRCA 1-2, phẫu trị phòng ngừa cho carcinôm thùy tại chỗ (Hình 1).

Phẫu trị bảo tồn vú, cắt góc tư vú, đoạn nhũ một phần (Venorezi) và nạo hạch nách. Lấy phần da cùng với mô vú chứa khối bướu. Rìa cắt phải cách bờ bướu ít nhất 2 cm. "Cắt bướu" là một phẫu thuật lấy khối bướu với mô bình thường 1 cm cách rìa bướu.

Mặc dù điều trị bảo tồn tuyến vú và đoạn nhũ có tỉ lệ sống còn tương đương nhau, nhưng hầu hết phụ nữ trẻ đều mong muốn giữ lại tuyến vú, vì vậy khi chọn phẫu thuật bảo tồn tuyến vú phải cân nhắc nguy cơ tái phát cao và mức độ thẩm mỹ có thể đạt được tương ứng với độ rộng của phẫu thuật.

Nói chung, ngoài các chống chỉ định tuyệt đối với phẫu thuật bảo tồn tuyến vú (như có thai, đã xạ trị vào tuyến vú hoặc thành ngực trước đó, ung thư vú đa tâm điểm) cũng như chống chỉ định tương đối (nhiều bướu nằm trên hai phần tư vú khác nhau, xơ cứng bì hay lupus ban đỏ hệ thống, bướu lớn hơn 5cm) thì nên đoạn nhũ nếu bệnh nhân còn trẻ (< 35 tuổi), có nhiều bướu nguyên phát, thành phần trong ống vượt trội (EIC), xâm lấn mạch và diện cắt dương tính.

Voogd và cộng sự phân tích kết quả hai thử nghiệm lâm sàng lớn, nhận thấy nguy cơ tái phát tại chỗ sau điều trị bảo tồn tuyến vú ở phụ nữ dưới 35 tuổi cao

gấp 9 lần nguy cơ này ở phụ nữ trên 60 tuổi, nhưng sau phẫu thuật đoạn nhũ thì không khác nhau.

Chống chỉ định trong các trường hợp (1) hai hoặc nhiều khối bướu to nằm ở các góc tư khác nhau của vú, (2) bướu lan tỏa giới hạn mập mờ, (3) bướu to nằm trong tuyến vú nhỏ, (4) khối bướu nằm ở vị trí trung tâm của vú.

Nhưng đôi khi còn có những bệnh nhân thích lựa chọn phẫu trị đoạn nhũ hơn để tránh phải xạ trị sau đó.

Phẫu thuật tạo hình

Sau đoạn nhũ có thể tái tạo vú. Lựa chọn tái tạo vú tức thì (trong phẫu thuật đoạn nhũ) hay trì hoãn tùy theo điều

kiện của mô tại chỗ sau đoạn nhũ hoặc các điều kiện khác. Hiện nay có nhiều phương pháp tái tạo vú như đặt túi nước muối hoặc silicon, dùng vật cơ lunge hoặc cơ bụng thẳng. Đoạn nhũ tiết kiệm da và tái tạo vú tức thì là lấy tất cả mô vú nguyên khối với vú – quẳng vú thông qua đường mổ quanh quẳng vú. Chỉ định giống chỉ định của đoạn nhũ toàn phần. Kết quả thẩm mỹ tốt hơn nhưng có nguy cơ còn để lại mô vú và hoại tử vạt da.

Xử lý hạch lymphô vùng nách

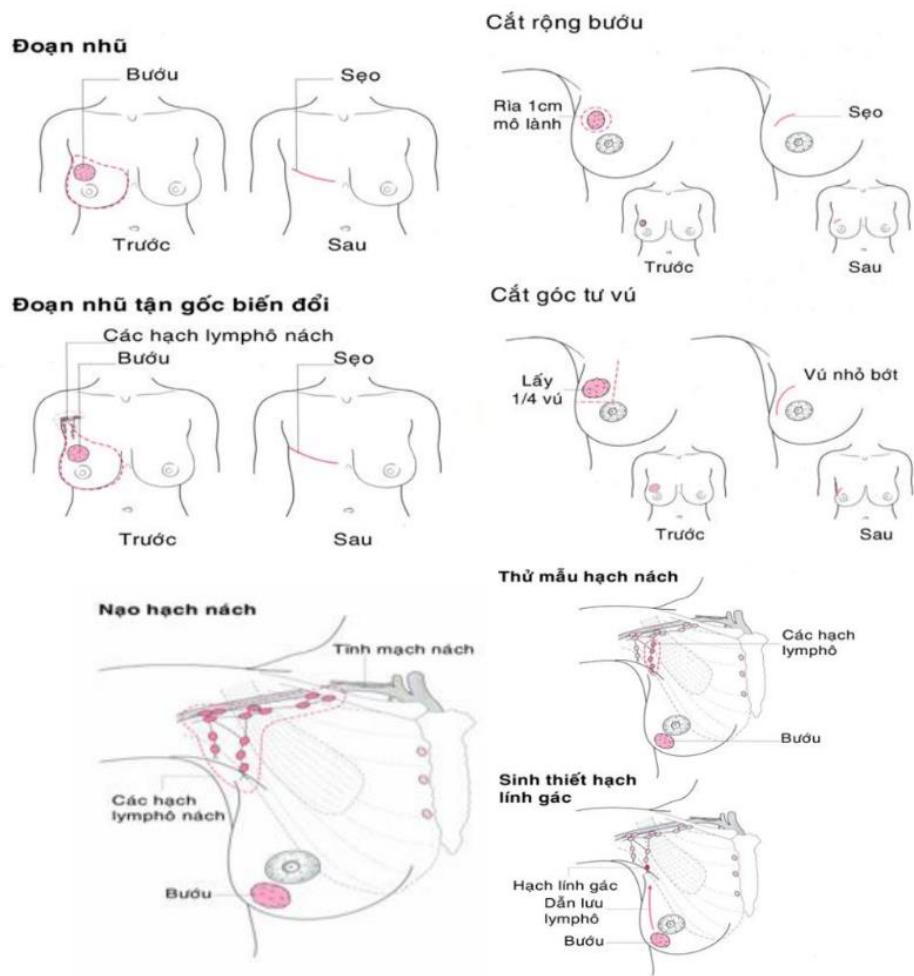
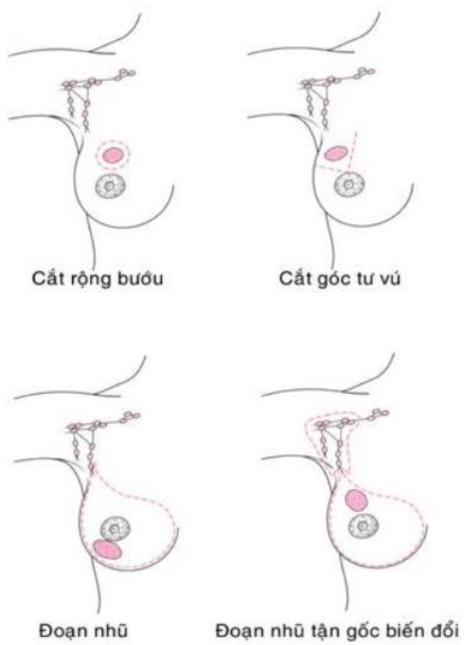
Việc nạo hạch vú trong không làm thay đổi tỉ lệ sống còn, do đó hiện nay việc nạo hạch chỉ còn đặt ra với lymphô vùng nách.

Các hạch nách dương tính trên mô học là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất. Số lượng hạch di căn định hướng việc lựa cho các liệu pháp toàn thân hỗ trợ. Ở các bệnh nhân không có hạch trên lâm sàng, khoảng 30% sẽ có hạch dương tính trên mô học sau khi nạo hạch.

Việc nạo hạch nách chuẩn gồm việc lấy cả ba mức vùng nách. Mức I gồm các hạch nằm ngoài bờ ngoài của cơ ngực nhỏ; mức II là các hạch nằm sau cơ ngực nhỏ và mức III nằm phía trong bờ trong của cơ ngực nhỏ đến cơ dưới đòn. Khuynh hướng hiện nay nghiêng về nạo hạch chỉ lấy hai mức I và II.

Sinh thiết hạch lính gác

Mục tiêu của việc nghiên cứu là xác định cho được hạch lymphô đầu tiên tiếp nhận dịch lymphô từ vùng có khối bướu. Tình trạng hạch này có thể giúp dự đoán sự xâm nhiễm hạch nách.



Hình 1. Phẫu thuật điều trị ung thư vú



Hình 2. Phẫu thuật tạo hình tuyến vú

Xạ trị hỗ trợ (xạ trị tại chỗ – tại vùng)

Xạ trị là một phần của liệu pháp bảo tồn vú

Tiến hành sau phẫu thuật cắt góc tư vú hoặc cắt bướu. Xạ trị làm giảm nguy cơ tái phát sau phẫu trị bảo tồn vú đơn thuần từ 30% xuống còn dưới 10% sau 10 năm. Xạ trị toàn thể tuyến vú với các trường chiếu tiếp tuyến cho đến tổng liều là 45 đến 50 Gy ± 10-15 Gy tập

trung vào nền bướu. Xạ trị thường được tiến hành sau hóa trị hỗ trợ ở bệnh nhân cần hóa trị hoặc được dùng ngay sau phẫu trị bảo tồn cho các bệnh nhân không cần hóa trị. Xạ trị có thể được bổ sung liều bằng chùm photon, chùm electron, hay xạ trị áp sát. Một số trường hợp phải tiến hành xạ trị cả nhóm hạch vú trong.

Xạ trị sau đoạn nhũ

Xạ trị hỗ trợ vào thành ngực và hạch vùng làm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ – tại vùng cho các bệnh nhân có nguy cơ cao thất bại sau đoạn nhũ, kể cả những phụ nữ có điều trị bằng hóa trị hỗ trợ. Các bệnh nhân có nguy cơ cao gồm những phụ nữ có hạch dương tính từ 4 trở lên, có hạch bị xâm lấn ngoài vỏ bọc, bướu nguyên phát to. Xạ trị sau đoạn nhũ cho các bệnh nhân có từ một đến ba hạch dương tính có giúp ích và có cải thiện tỉ lệ sống còn hay không, vấn đề còn chưa rõ.

Liệu pháp toàn thân hỗ trợ

Nguy cơ có các di căn vi thể thấp ở các bệnh nhân có carcinôm nhỏ và các hạch lymphô âm tính. Nguy cơ này gia tăng cùng với kích thước của carcinôm nguyên phát và số hạch lymphô nách di căn.

Có ba loại điều trị chính gồm các liệu pháp nội tiết, hóa trị (đơn hoặc đa hóa trị) và các liệu pháp kết hợp hóa – nội tiết. Mục tiêu của những liệu pháp này là làm giảm thiểu hoặc tiêu diệt tận gốc di căn vi thể toàn thân ở các phụ nữ mà khối bướu đại thể tại chỗ đã được phẫu trị đúng mức.

Liệu pháp hỗ trợ này đã làm giảm một phần ba số trường hợp tái phát. Tỉ lệ tái phát giảm đưa đến kết quả là làm giảm tỉ lệ tử vong. Việc theo dõi lâu dài (5 – 15 năm) cho thấy liệu pháp toàn thân làm giảm thiểu nguy cơ tử vong vào khoảng từ 7% đến 20% (tỉ lệ sống còn 10 năm tính chung tăng từ 40% đến 50%) ở nhóm bệnh nhân có hạch âm tính.

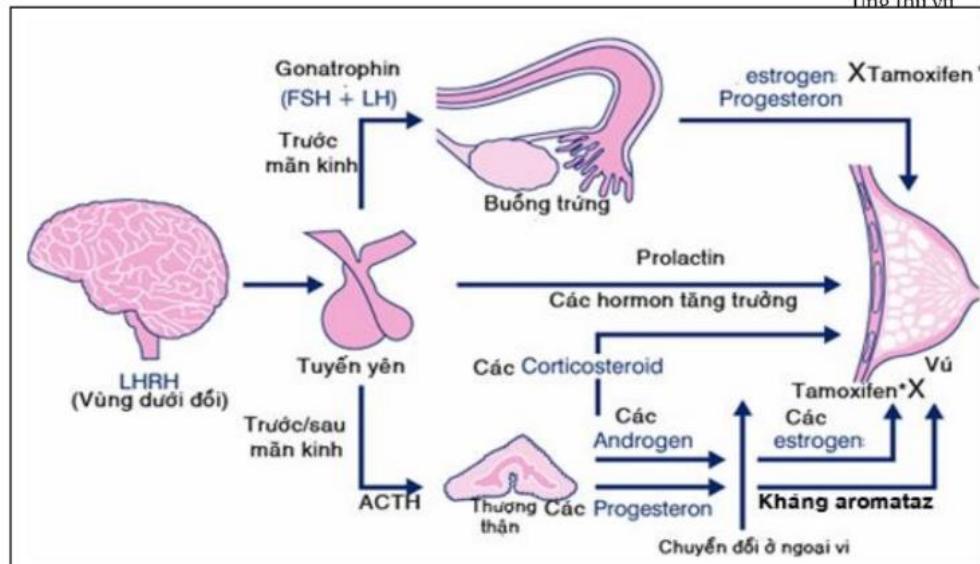
Liệu pháp nội tiết hỗ trợ

Estrogen được sản xuất chủ yếu từ buồng trứng cho đến trước khi mãn kinh, sau đó thì từ các tuyến thượng thận và mô mỡ, chất estrogen làm mô vú bình thường tăng trưởng. Khi estrogen vào tế bào vú, nó gắn vào các thụ thể estrogen. Ở một số trường hợp ung thư vú, estrogen gây nên sự tăng trưởng của ung thư vì các tế bào này chứa các thụ thể estrogen. Đó là các ung thư có thụ thể dương tính (viết tắt là ER+). Một số các bệnh nhân lại không có các thụ thể estrogen, nên không lệ thuộc vào hormon estrogen. Đó là các ung thư vú với ER-.

Các phương pháp này có thể được phân làm hai nhóm. Nhóm một bao gồm các chất kháng estrogen. Các thuốc này không có hiệu quả trên nồng độ estrogen, chúng lại ngăn ngừa estrogen

làm tăng trưởng các tế bào ung thư bằng cách gắn dính vào các thụ thể estrogen và khóa các thụ thể này. Nhóm hai thì làm giảm sự sản xuất của estrogen (thí dụ các thuốc kháng aromataz).

Tamoxifen là chất kháng estrogen được dùng rộng rãi nhất từ trước đến nay để điều trị ung thư vú. Tamoxifen và một số kháng estrogen khác được xếp vào nhóm các chất điều hòa thụ thể estrogen chọn lọc (SERMs: selective estrogen receptor modulators). Một số nghiên cứu cho thấy sử dụng lasofoxifene làm giảm tỉ lệ gây xương, đột quỵ, ung thư nội mạc tử cung, nhưng lại làm tăng tỉ lệ thuyên tắc tĩnh mạch.



Hình 3. Cơ chế tác động của các thuốc điều trị nội tiết trong ung thư vú.

Các thuốc tương tự LH-RH và tác dụng làm tắt chức năng buồng trứng cũng được sử dụng. Các buồng trứng là nguồn sản xuất estrogen chủ yếu ở phụ nữ trước mãn kinh. Việc làm tắt chức năng buồng trứng (OFS - ovarian function suppression) bằng việc cắt bỏ hoặc xạ trị đã được xác định trong điều trị ung thư vú của nhóm này.

Các nghiên cứu với các thuốc kháng aromataz đã và đang được thực hiện. Aromataz là enzym có nhiệm vụ chuyển đổi các androgen thành các estrogen, thuốc kháng aromataz tác động bằng cách ức chế hoạt động của enzym. Có hai nhóm (1) nhóm một gồm loại triazol không steroid gây ra sự ức chế bằng cách gắn tạm vào enzym aromataz (các thuốc anastrozole, letrozol), (2) nhóm hai là loại tương tự androgen steroid, tác dụng vững chắc (không đảo ngược) lên men aromataz (exemestane). Các thử nghiệm lâm sàng mới đây cho thấy anastrozole có hiệu quả cao hơn tamoxifen trong liệu pháp hỗ trợ ở các bệnh nhân sau mãn kinh ER+, độ dung

nạp khá hơn. Có ba phương thức sử dụng thuốc kháng aromataz (1) sử dụng ngay sau khi phẫu thuật, (2) điều trị tiếp theo sau khi đã sử dụng tamoxifen 2-3 năm, (3) điều trị mở rộng sau khi đã điều trị tamoxifen 5 năm.

Các progestin (megestrol acetate và medroxy-progesterone) là các thuốc có hiệu quả và dễ dung nạp, tạo ra các đáp ứng có thể so sánh với tamoxifen. Tuy nhiên, do bản chất steroid, các thuốc này có thể gây ra tình trạng tăng trọng và giữ nước khiến người bệnh khó chấp nhận. Chỉ định của các progestin là các ung thư vú tiến xa, và thường được dùng ở bước hai hoặc bước ba, sau các thuốc kháng aromataz và/hoặc kháng estrogen.

Hóa trị hỗ trợ

Đa hóa trị (hóa trị kết hợp) làm giảm tái phát và tử vong, làm tăng sống còn 10 năm 7-11% ở phụ nữ dưới 50 tuổi, 2 - 3 % ở phụ nữ trên 50 tuổi

Kết hợp CMF Bonadona đề xuất được dùng nhiều nhất. CMF sáu chu kỳ có tác dụng tương tự 4 chu kỳ hóa trị kết hợp

dựa trên anthracycline. Các thử nghiệm lâm sàng mới đây cho thấy vài kết hợp dựa trên anthracycline hiệu quả hơn CMF

Thuường được dùng cho các tình huống hạch dương, bướu lớn, grad 3, ER âm, phụ nữ tiền mãn kinh

Cũng được dùng điều trị vài bệnh nhân sau mãn kinh, ER âm, hạch dương.

Liệu pháp hóa - nội tiết hỗ trợ

Nhìn một cách bao quát thì đối với các bệnh nhân trên 50 tuổi, hóa - nội tiết liệu pháp (với tamoxifen) làm giảm tái phát và tử vong với tỉ lệ lần lượt là 28% và 20% so với hóa trị đơn lẻ. So với tamoxifen đơn lẻ, sự kết hợp hóa - nội tiết cũng có ưu thế hơn.

Đối với các bệnh nhân tiền mãn kinh có ER dương kết hợp doxorubicin và cyclophosphamide với tamoxifen làm cải thiện tiên lượng so với tamoxifen dùng riêng lẻ.

Hóa trị tân hỗ trợ (hóa trị tiền phẫu)

Sự bất lợi của liệu pháp này gồm việc làm trễ phẫu trị tại chỗ và nguy cơ điều trị quá lố bằng hóa trị khi không có được sự xếp giai đoạn bệnh học (chẳng hạn như ở phụ nữ đã mãn kinh, ER dương, hạch âm)

Kết quả của nghiên cứu rộng rãi cho thấy không có sự khác biệt về sống còn giữa hóa trị tiền phẫu và hậu phẫu (doxorubicin và cyclophosphamide). Hóa trị tiền phẫu có thể làm hạ giai đoạn của bướu để cho phép thực hiện phẫu trị bảo tồn vú ở vài phụ nữ mà lẽ ra phải chịu đoạn nhũ. Tuy nhiên, hóa trị tiền phẫu có đáp ứng kém hơn ở những bệnh nhân có số lượng thụ thể cao. Ngược lại, cho tỉ lệ đáp ứng khá cao ở những trường hợp bộ ba thụ thể âm tính.

Việc chọn lựa điều trị phải dựa trên các kết quả rút ra từ các thử nghiệm lâm sàng và việc đánh giá các yếu tố nguy cơ từ căn bệnh và từ người bệnh.

Carcinom ống tuyến vú tại chỗ (DCIS)

Theo Nemoto và cộng sự, tỉ lệ phát hiện DCIS trước thập kỷ 1980 rất thấp (<1%), sau đó nhờ có các chương trình tầm soát ung thư vú bằng nhũ ảnh cho phụ nữ trên 40 tuổi nên tỉ lệ này tăng nhanh lên 10-40% số ung thư vú mới chẩn đoán. Hiện nay, hầu hết DCIS cũng như LCIS ở phụ nữ trẻ (dưới 40 tuổi) đều được phát hiện tình cờ.

Điều trị được chấp nhận rộng rãi hiện nay cho DCIS là cắt rộng bướu ± xạ trị hoặc đoạn nhũ ± tái tạo tuyến vú tức thì và điều trị hỗ trợ bằng tamoxifen (20 mg/ngày trong 5 năm) nếu thụ thể nội tiết dương tính hoặc chỉ theo dõi. Điều trị bảo tồn tuyến vú ở phụ nữ trẻ phải cân nhắc vì nguy cơ tái phát cao hơn so với phụ nữ lớn tuổi.

Carcinom tiểu thùy tuyến vú tại chỗ (LCIS)

Theo dõi bằng thăm khám và nhũ ảnh hàng năm là một chọn lựa tốt cho LCIS ở phụ nữ trẻ vì chỉ có 20% LCIS phát triển thành carcinom vú xâm lấn sau 15 năm. Dùng tamoxifen trong 5 năm có thể giảm được 56% nguy cơ này nhưng phải ngừng khi bệnh nhân muốn có thai. Hiệu quả đối với LCIS của xạ trị hiện nay chưa được chứng minh. Đoạn nhũ hai bên có thể kèm theo tái tạo trong một số trường hợp bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao (yếu tố di truyền và yếu tố môi trường), lựa chọn này còn phụ thuộc vào nguy cơ của bệnh nhân.

Cắt bướu, cắt rộng, cắt góc tư không nạo hạch nách cũng thường được chỉ

định cho các bướu lành, carcinôm ống tại chỗ, carcinôm thùy tại chỗ.

Điều trị ung thư vú mổ được (gd I, gd II, gd IIIA -T3NI)

Phẫu trị bướu nguyên phát là liệu pháp ban đầu trong phần lớn các trường hợp.

Đoạn nhũ tận gốc (phẫu thuật Halsted) chỉ sử dụng cho ung thư tại chỗ tiến xa (T3, T4b) với chống chỉ định của hóa trị tiền phẫu.

Đoạn nhũ tận gốc biến đổi (phẫu thuật Patey) chỉ định cho các trường hợp bướu T1, T2 trong trường hợp có chống chỉ định của phẫu thuật bảo tồn (đa ổ, tâm lý người bệnh muốn được mổ an tâm, rìa mổ còn bướu sau khi lấy bướu).

Ung thư vú T1-2, N0-1 có thể được điều trị bằng phẫu thuật bảo tồn (< 2,5-3cm). Hóa trị tiền phẫu có thể làm xôp nhỏ khối bướu, cho phép thực hiện phẫu thuật bảo tồn. Phẫu thuật “cắt bướu” chỉ định cho bướu T1.

Các thử nghiệm lâm sàng đã cho kết

quả đáng tin cậy là phẫu trị bảo tồn vú kèm theo xạ trị cho kết quả kiểm soát tốt căn bệnh tại chỗ và sống còn cũng ngang bằng phẫu trị đoạn nhũ.

Kiểm soát tại chỗ tại vùng phẫu thuật thường dùng là đoạn nhũ tận gốc biến đổi (lấy toàn bộ vú với nạo nách mức I – II) ± tái tạo vú.

Xạ trị hỗ trợ sau đoạn nhũ khi hạch nách dương, từ 1 - 3 hạch, xét chỉ định xạ trị tại vùng (các hạch dưới /trên đòn, các hạch vú trong, các hạch nách và thành ngực), nhiều hơn 4 hạch hoặc xâm nhiễm ngoài hạch nên có xạ trị tại vùng. Ngoài ra, còn chỉ định xạ trị vào thành ngực, có thể kèm theo xạ trị hạch vùng, nếu bướu lớn hơn 5 cm. Bướu nhỏ hơn 5 cm nhưng bướu quá gần rìa diện cắt (< 1mm) nên xạ trị vào thành ngực có thể xạ trị thêm vào vùng trên đòn.

Liệu pháp toàn thân hỗ trợ dựa trên sự đáp ứng nội tiết, các yếu tố nguy cơ và tình trạng mãn kinh.

Có ba loại đáp ứng nội tiết

- (1) Đáp ứng nội tiết khi các tế bào biểu hiện các thụ thể nội tiết steroid (chẩn đoán với các phương pháp hóa mô miễn dịch /hóa sinh thích hợp) và các liệu pháp nội tiết có hiệu quả trong việc cải thiện mức sống còn không bệnh và sống còn toàn thể.
- (2) Đáp ứng nội tiết một phần khi số lượng thụ thể nội tiết thấp hơn, nhưng vẫn chưa xác định được nguồn cung cấp.
- (3) Không đáp ứng nội tiết khi các tế bào không có biểu hiện của các thụ thể nội tiết steroid.

Bảng 5. Các phác đồ hóa trị thường dùng

Phác đồ	Kết hợp các loại thuốc
AC	Doxorubicin, Cyclophosphamide
CMF	Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluouracil
AC → P	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Paclitaxel
CAF	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Fluouracil

UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Trần Đặng Ngọc Linh

MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

1. Nêu được nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ của ung thư cổ tử cung
2. Phân tích được diễn tiến tự nhiên của ung thư cổ tử cung
3. Trình bày các tình huống lâm sàng và phương tiện chẩn đoán ung thư cổ tử cung. Áp dụng vào thực tế.
4. Trình bày được các phương tiện tầm soát và khuyến cáo tầm soát ung thư cổ tử cung
5. Nêu được các mô thức điều trị chính trong ung thư cổ tử cung
6. Áp dụng được các cách phòng ngừa ung thư cổ tử cung

1. DỊCH TỄ HỌC VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

1.1. Tần suất

Ung thư cổ tử cung là ung thư thường gặp đứng hàng thứ tư ở phụ nữ theo số liệu ghi nhận ung thư toàn cầu (Globocan) của Cơ quan quốc tế nghiên cứu về ung thư (IARC). Ước tính trên toàn cầu năm 2018 có 569.847 ca mới mắc, tần suất chuẩn tuổi 13,1/100.000. Đây cũng là ung thư gây tử vong đứng hàng thứ tư ở nữ với số ca tử vong ước tính năm 2018 là 311.365 ca, tử suất 6,9/100.000.

Tần suất ung thư cổ tử cung thay đổi nhiều theo vùng. Ung thư cổ tử cung thường gặp ở các quốc gia đang phát triển, thu nhập thấp, trung bình như các quốc gia ở khu vực Châu Phi hạ Sahara, Mỹ La tin, vùng Caribê, Nam Á, Đông Nam Á, ít gặp ở các quốc gia phát triển, thu nhập cao như Tây Âu, Bắc Mỹ, Úc và có tục cắt bao da quy đầu cho bé trai từ nhỏ như Trung Đông, Do Thái. Trên 85% số ca ung thư cổ tử cung mới mắc trên toàn cầu là ở các nước đang phát triển.

Tại Việt Nam, số liệu ghi nhận ung thư cho thấy tần suất ung thư giảm đáng kể trong những năm gần đây từ 20,3/100.000 vào năm 2002 xuống chỉ còn 7,1/100.000 vào năm 2018, ung thư cổ tử cung từ loại ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ (năm 2002) giảm xuống còn là loại ung thư thường gặp hàng thứ bảy (năm 2018). Tương tự, tử suất ung thư cổ tử cung cũng giảm đáng kể từ 11,2/100.000 vào năm 2002 xuống chỉ còn 4/100.000 vào năm 2018.

Tại thành phố Hồ Chí Minh, số liệu ghi nhận ung thư cho thấy tần suất ung thư cổ tử cung cũng giảm rất đáng kể từ 28,6/100.000 vào năm 1996 xuống còn 16,2/100.000 năm 2016. Đây vẫn còn là loại ung thư thường gặp thứ hai ở phụ nữ tại thành phố Hồ Chí Minh, chỉ sau ung thư vú.

1.2. Tuổi

Thường gặp nhất là 40-60 tuổi. Trung bình 48-52 tuổi.

1.3. Nguyên nhân

Hiện nay, nhiễm virút sinh u nhú ở người (*Human Papilloma Virus: HPV*) được xem là nguyên nhân của ung thư cổ tử cung. Một nghiên cứu trên 932 mẫu mô ung thư cổ tử cung từ 22 quốc gia đã tìm thấy DNA của HPV trong 99,7% trong đó trên 70% nhiễm các típ HP 16,18. DNA của HPV gắn kết vào bộ gen của tế bào cổ tử cung bình thường làm bất hoạt gen p53 và Rb là 2 gen đè nén bướu rất quan trọng gây rối loạn cơ chế kiểm soát chu trình tế bào, dẫn đến ung thư.

1.4. Yếu tố thuận lợi

- + Phụ nữ lập gia đình sớm, sinh đẻ nhiều.
- + Quan hệ tình dục sớm, quan hệ tình dục với nhiều người.
- + Có người bạn tình quan hệ tình dục với nhiều người.
- + Thiếu vệ sinh cá nhân, vệ sinh sinh dục.
- Các yếu tố khác như thuốc lá, thiếu vitamin C, nhiễm Herpes-Simplex virus nhóm 2, HIV cũng làm tăng nguy cơ bị ung thư cổ tử cung.

2. BỆNH HỌC

2.1. Diễn tiến tự nhiên

- Phần lớn các ung thư cổ tử cung xuất phát từ vùng chuyển tiếp giữa cổ ngoài và cổ trong là nơi tiếp giáp giữa biểu mô gai và biểu mô trụ.
- Khởi đầu bằng sự có HPV nguy cơ cao xâm nhập qua một tổn thương ở lớp niêm mạc, đi vào bên trong tế bào lớp đáy của biểu mô. Trên 80% các trường hợp nhiễm HPV ban đầu sẽ tự khỏi trong vòng 6 tháng, còn lại sẽ trở thành nhiễm kéo dài.
- Một tỉ lệ nhỏ các trường hợp nhiễm kéo dài, DNA của HPV sẽ gắn vào bộ DNA của tế bào màng đáy biểu mô có thể gây ức chế hoạt động của gen đè nén bướu (gen Rb và p53), làm giảm khả năng kiểm soát các phân bào bất thường, lâu ngày có thể dẫn đến các tổn thương tiền ung thư. Thường mất vài năm để nhiễm HPV kéo dài có thể gây ra tổn thương tiền ung thư.
- Các tổn thương khởi đầu ở trong biểu mô ở màng đáy, sau tăng lên dần theo chiều dày của biểu mô gọi là tân sinh trong biểu mô cổ tử cung được chia làm các mức độ nhẹ, trung bình, nặng. Tân sinh trong biểu mô mức độ trung bình và nặng được xem là tổn thương tiền ung thư) rồi xâm lấn màng đáy để thành ung thư xâm lấn. Thời gian diễn tiến từ tổn thương tiền ung thư đến ung thư xâm lấn rất lâu, trung bình mất hàng chục năm. Đây là khoảng thời gian rất tốt để tầm soát.
- Từ cổ tử cung, bướu có thể ăn lan:
 - + Xuống dưới đến túi cùng, âm đạo: thường gặp nhất.
 - + Lên trên thân tử cung: thường gặp.
 - + Xâm lấn qua hai bên đến chu cung và vách chậu: thường gặp và nguy hiểm nhất, có thể siết chặt niệu quản gây thận ứ nước, vô niệu, suy thận và tử vong.
 - + Xâm lấn ra trước vào bàng quang và ra sau vào trực tràng: ít gặp (gặp ở giai đoạn muộn vì vách bàng quang âm đạo và vách âm đạo trực tràng rất chắn chắn).

- Di căn hạch: thường nhất là hạch chậu ngoài, hạch chậu trong, kế đến là hạch bẹt, chậu chung, cạnh động mạch chủ bụng và di căn đến những hạch xa hơn. Đôi lúc có thể di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng hay trên đòn mà không kèm di căn hạch chậu.

- Di căn xa: ít gặp, khoảng 5% các trường hợp, thường nhất là phổi, gan, xương.

Nhin chung ung thư cổ tử cung diễn tiến tại chỗ và tại vùng lân, ít cho di căn xa. Nếu không điều trị kịp thời hay điều trị không hiệu quả, đa số các bệnh nhân ung thư cổ tử cung sẽ bị suy thận sau thận do ung thư lan qua chu cung siết niệu quản. Suy thận là nguyên nhân gây tử vong nhiều nhất trong ung thư cổ tử cung. Một khác, do ung thư diễn tiến chủ yếu là tại chỗ tại vùng lân nên phương tiện điều trị chính là phẫu trị và xạ trị.

2.2. Đại thể

- Dạng chồi sùi: búrú phát triển xuống dưới tạo thành khối chồi sùi như bông cải.
- Dạng loét: búrú phát triển lên trên gây khuyết sâu, đáy gồ ghề phá hủy cấu trúc của cổ tử cung.
- Dạng thâm nhiễm (ăn cứng): tổn thương phát triển sâu vào các lớp dưới niêm mạc và cơ cổ tử cung, có khuynh hướng ăn cứng toàn thể cổ tử cung. Trên lâm sàng cổ tử cung có thể vẫn giữ hình dạng bình thường nhưng mật độ bị nhiễm cứng.
- Búrú ở giai đoạn trễ có thể gặp phối hợp các dạng trên.

2.3. Vi thể

- Carcinôm tế bào gai (80–85%): từ biểu mô lát tầng của cổ ngoài, có thể sừng hóa hay không sừng hóa, thường biệt hóa cao hay biệt hóa vừa.
- Carcinôm tuyến (15–20%): từ biểu mô tuyến của cổ trong, được chia làm nhiều nhóm: carcinôm tuyến tiết nhầy, carcinôm bọc dạng tuyến...
- Carcinôm tế bào nhỏ thân kinh nội tiết chiếm 1-2%: nguy cơ di căn xa rất cao.
- Các loại khác: sarcôm, lymphôm, mêlanôm ác rất hiếm.

2.4. Tổn thương tiền ung thư

- Từ năm 1947, các tổn thương dị dạng tế bào còn nằm trong biểu mô gọi là dị sản, được xem như là *tổn thương tiền ung* và chia làm dị sản nhẹ, vừa, nặng. Năm 1968, Richard đưa ra khái niệm “*tân sinh trong biểu mô cổ tử cung*” (CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia), cũng chia làm 3 mức độ CIN1,2,3 tùy theo độ dày của tổn thương ở lớp biểu mô. Trong CIN1, các tế bào dị dạng chỉ chiếm 1/3 dưới của lớp biểu mô, trong CIN 2, các tế bào dị dạng chiếm 2/3 dưới của lớp biểu mô còn trong CIN 3, các tế bào dị dạng chiếm toàn bộ lớp biểu mô. *CIN2-3 được xem là tổn thương tiền ung thư cổ tử cung. CIN 3 còn được xem là carcinom tại chỗ (Cis=Carcinoma in situ).* Hiện nay, CIN 1 được chuyển thành CIN grad thấp, và CIN2-3 được chuyển thành CIN grad cao trong một số hệ thống phân loại mới được đề xuất. Tuy nhiên không phải tất cả các trường hợp dị sản đều diễn tiến thành ung thư cổ tử cung xâm lấn. Các công trình theo dõi lâu dài trên 10 năm cho thấy đối với dị sản nhẹ, chỉ có 10% tiến triển thành carcinom xâm lấn, trong khi đó

có đến 60% thoái triển. Đối với dị sản nặng, chỉ có hơn 30% tiến triển thành carcinom xâm lấn trong khi cũng có đến 25% trường hợp thoái triển.

- Hệ thống phân loại Bethesda (TBS= The Bethesda System) dùng cho các tổn thương tiền ung của cổ tử cung được đưa ra năm 1989 tại Bethesda (Maryland, Hoa Kỳ) hiện nay được dùng rộng rãi kết hợp thay đổi tế bào học với hình ảnh tổn thương do nhiễm HPV, giúp đánh giá cụ thể hơn nguy cơ diễn tiến thành carcinom xâm lấn từ đó có hướng xử trí thích hợp. Hệ thống phân loại này hiện nay (Hệ thống TBS năm 2014) được áp dụng khi đọc kết quả xét nghiệm Pap và được chia như sau:

+ Không có tổn thương trong biểu mô/ không biểu hiện ác tính

Thay đổi tế bào không tân sinh

Thay đổi phản ứng (do viêm, xạ trị, dụng cụ tử cung)

Nhiễm trùng

Khác

+ Những bất thường tế bào biểu mô

Tế bào gai:

Tế bào gai không điển hình (ASC=Atypical squamous cells)

. Có tầm quan trọng không xác định (ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance).

. Không thể loại trừ có kèm tổn thương trong biểu mô gai grad cao (ASC-H = Atypical squamous cells, cannot exclude HSIL).

Tổn thương trong biểu mô gai grad thấp (LSIL=Low grade squamous intraepithelial lesions)

Tổn thương trong biểu mô gai grad cao (HSIL=High grade squamous intraepithelial lesions)

Carcinom tế bào gai.

Tế bào tuyến:

Tế bào tuyến không điển hình (Atypial= Atypical glandular cells)

. Không đặc hiệu (Not otherwise specified)

. Nghiêng về hướng tân sinh (favor neoplastic)

Carcinom tuyến cổ trong tại chỗ

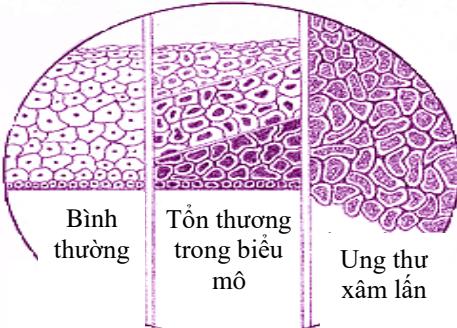
Carcinom tuyến.

. Carcinom tuyến cổ trong

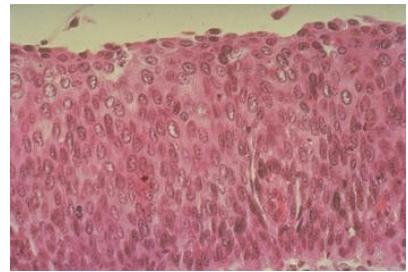
. Carcinom tuyến nội mạc tử cung.

. Carcinom tuyến ngoài tử cung.

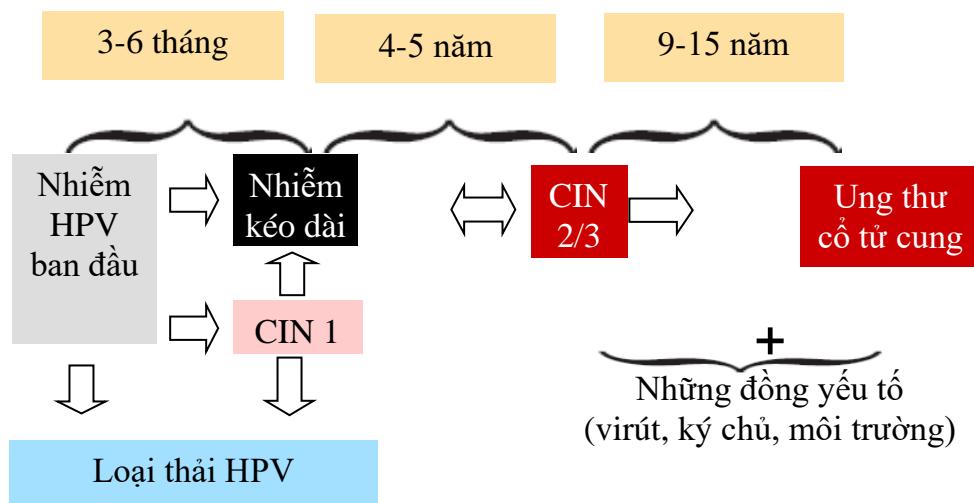
. Carcinom tuyến, không đặc hiệu.



Hình 1: Tổn thương tiền ung thư và ung thư xâm lấn



Hình 2: Tổn thương tiền ung thư: Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung grad cao



Sơ đồ 1: Diễn tiến tự nhiên của ung thư cổ tử cung

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Các tình huống lâm sàng

3.1.1. Phát hiện sớm

Phát hiện sớm là nhằm tìm tổn thương tiền ung thư hay ung thư giai đoạn thật sớm khi trên lâm sàng không có triệu chứng. Có thể phát hiện các tổn thương này bằng các xét nghiệm tầm soát (xét nghiệm Pap, HPV DNA và VIA) và chẩn đoán sớm.

3.1.2. Tình huống thường gặp

- Xuất huyết âm đạo bất thường: xuất huyết giữa hai kỳ kinh, xuất huyết sau khi giao hợp, xuất huyết âm đạo sau mãn kinh. Tính chất máu thường đầm tưới, lượng ít hay vừa, nếu xuất huyết nhiều có thể có máu cục. Đây là tình huống có vẻ rất đơn giản nhưng có tầm quan trọng rất lớn. *Ung thư cổ tử cung là loại thường gặp nên khi thấy triệu chứng xuất huyết âm đạo bất thường phải khám phụ khoa, dừng chần chờ.*
- Ra dịch âm đạo hay huyết trắng do bội nhiễm hay hoại tử bướu. Dịch có thể lượng ít hay nhiều, kéo dài.

3.1.3. Tình huống trễ

- Huyết trắng lẫn lộn huyết đỏ, hôi hám.
- Đau vùng bụng dưới.
- Chảy nước tiểu hoặc phân ra ngã âm đạo (dò bàng quang- âm đạo, dò trực tràng- âm đạo).
- Biếng ăn, sụt cân chứng tỏ bệnh đã tiến xa.
- Hạch trên đòn....

3.2. Lâm sàng

- Hỏi kỹ bệnh sử.
- Khám lâm sàng, đặc biệt là khám phụ khoa bằng mổ vịt và bằng tay.

Khám bằng mổ vịt: nhìn đánh giá các tổn thương âm hộ, âm đạo, túi cùng, cổ tử cung.

Khám bằng tay: đánh giá các tổn thương của âm hộ, âm đạo, túi cùng, cổ tử cung, thân tử cung, vách âm đạo-trực tràng, chu cung và sự xâm lấn vùng chậu.

- Khám hạch ngoại biên nhất là hạch bẹn, hạch trên đòn.
- Khám toàn thân để phát hiện các di căn xa và các bệnh lý khác kèm theo.

3.3. Các phương tiện chẩn đoán

- Sinh thiết: giúp chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh. Sinh thiết bằng kềm bấm trực tiếp. Khi khám cổ tử cung thấy tổn thương nghi ngờ ung thư dạng sùi, loét hay nhiễm cứng phải làm sinh thiết ngay. Nên lấy mô ở bờ của tổn thương, tránh vùng hoại tử hay viêm. Đây là thủ thuật tương đối đơn giản, thực hiện không cần phải gây mê hay gây mê vì vùng này không có thần kinh cảm giác đau. Sau sinh thiết nếu có chảy máu, cầm máu được thực hiện bằng cách nhét gạc vào cổ tử cung – âm đạo. Nếu kết quả sinh thiết không phù hợp lâm sàng mà vẫn còn nghi ngờ ung thư thì tiến hành sinh thiết lại.
- Các xét nghiệm để hỗ trợ chẩn đoán:

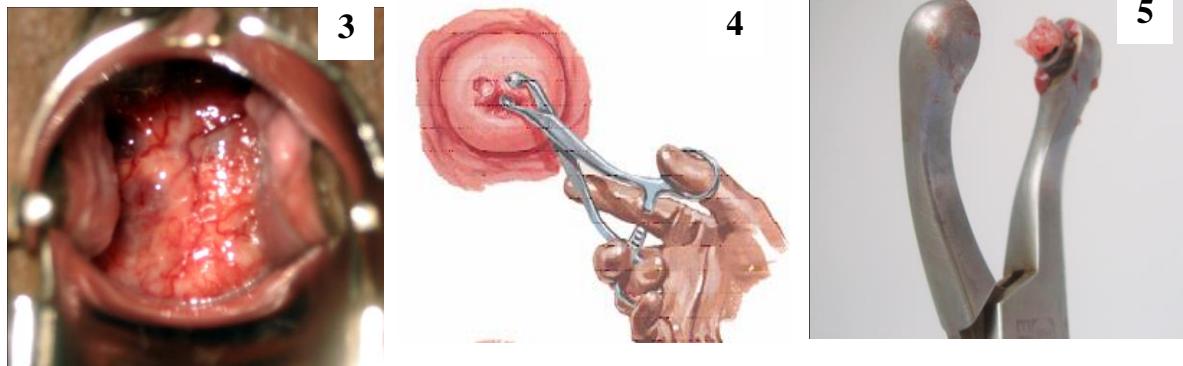
+ Siêu âm bụng: đánh giá bướu ở cổ tử cung, sự xâm lấn của bướu lên thân tử cung, bàng quang, di căn hạch chậu, hạch cạnh động mạch chủ bụng, di căn gan, tình trạng ứ nước của thận và dẫn niệu quản do bướu xâm lấn chu cung chèn ép niệu quản, dịch ổ bụng.

+ X quang ngực: đánh giá tình trạng di căn phổi.

+ Chụp X quang cắt lớp điện toán (CT Scan) hay cộng hưởng từ (MRI) vùng chậu để đánh giá rõ hơn sự xâm lấn vùng chậu, di căn hạch chậu, hạch cạnh động mạch chủ bụng. Hiện nay, các xét nghiệm này được khuyến cáo nên thực hiện thường quy, đặc biệt là cộng hưởng từ được xem là phương tiện chẩn đoán hình ảnh tốt nhất đánh giá xâm lấn vùng chậu.

+ PET/CT đôi lúc được thực hiện để đánh giá sự lan tràn toàn thân của ung thư. PET/CT được xem là phương tiện tốt nhất để đánh giá di căn hạch và di căn xa.

- + Soi bàng quang, soi trực tràng để đánh giá sự xâm lấn của burous vào các cơ quan này. Chỉ định khi nghi ngờ xâm lấn trên lâm sàng hay嫌疑 đoán hình ảnh (siêu âm, CT scan/ MRI) hay thực hiện các giai đoạn trễ (IIIB).
- + Xạ hình xương nếu có đau nhức xương nghi di căn.
- + Các xét nghiệm thường quy khác: công thức máu, chức năng gan, thận, ECG, tổng phân tích nước tiểu...: đánh giá chức năng chung của cơ thể để lên kế hoạch điều trị.



Hình 3: Sang thương chồi sùi cổ tử cung. Hình 4,5: Sinh thiết cổ tử cung bằng kềm

3.4. Chẩn đoán phân biệt

Cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh có thể gây ra tổn thương sùi, loét cổ tử cung

Ung thư cơ quan khác xâm lấn cổ tử cung: ung thư nội mạc tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư trực tràng,...

Các tổn thương lành tính: polyp cổ tử cung, mồng gà, sa sinh dục,...



Hình 6: Polyp cổ tử cung. Hình 7 Trước khi cắt polyp Hình 8: Sau khi cắt polyp

4. XẾP GIAI ĐOẠN THEO FIGO VÀ XẾP HẠNG T.N.M

4.1. Xếp giai đoạn theo FIGO 2018

Giai đoạn I : Burous khu trú ở cổ tử cung.

IA : Ung thư xâm lấn chỉ chẩn đoán được trên vi thể với độ sâu xâm lấn tối đa <5mm. Tất cả những tổn thương quan sát được, thậm chí xâm lấn bề mặt được xếp vào giai đoạn IB.

IA1 : xâm lấn mô đệm tối đa <3mm.

IA2 : xâm lấn mô đệm ≥ 3 mm nhưng tối đa < 5 mm.

IB : Ung thư xâm lấn sâu $\geq 5\text{mm}$, sang thương còn khu trú ở cổ tử cung.

IB₁ : Bướu có đường kính lớn nhất $< 2\text{ cm}$.

IB₂ : Bướu có đường kính lớn nhất từ $\geq 2\text{cm}$ đến $< 4\text{ cm}$.

IB₃ : Bướu có đường kính lớn nhất $\geq 4\text{ cm}$.

Giai đoạn II : Bướu xâm lấn xa hơn cổ tử cung vào chu cung nhưng chưa tới vách chậu hoặc lan âm đạo nhưng chưa tới 1/3 dưới.

IIA : Không xâm lấn chu cung.

IIA₁ : Bướu có đường kính lớn nhất $< 4\text{ cm}$.

IIA₂ : Bướu có đường kính lớn nhất $\geq 4\text{ cm}$.

IIB : Có xâm lấn chu cung nhưng chưa tới vách chậu.

Giai đoạn III : Bướu lan tới vách chậu và\ hoặc đến 1/3 dưới âm đạo và\ hoặc gây ú nước hay mất chức năng thận và\ hoặc di căn hạch chậu/ hạch cạnh động mạch chủ bụng.

IIIA : Bướu lan 1/3 dưới âm đạo nhưng không lan tới vách chậu.

IIIB : Bướu lan tới vách chậu và\ hoặc gây ú nước hoặc mất chức năng thận.

IIIC: Di căn hạch chậu và\ hoặc hạch cạnh động mạch chủ bụng (với ký hiệu r là di căn trên hình ảnh, ký hiệu p là giải phẫu bệnh xác định di căn hạch sau mô)

IIIC1: Chỉ di căn hạch chậu

IIIC2: Di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng.

Giai đoạn IVA : Bướu xâm lấn niêm mạc bàng quang hoặc trực tràng và\ hoặc lan xa hơn ở vùng chậu.

Giai đoạn IVB : Di căn xa.

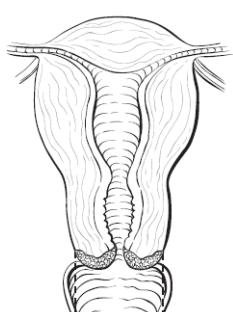
Các giai đoạn được chia thành các nhóm như sau:

- Giai đoạn vi xâm lấn: IA

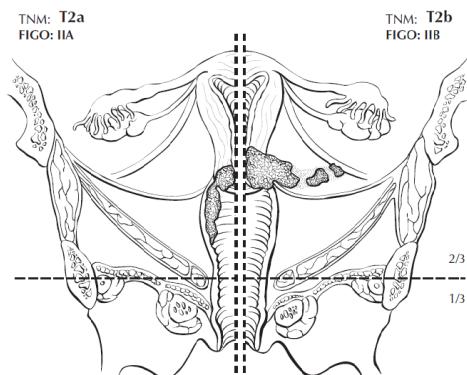
- Giai đoạn xâm lấn sớm: IB₁, IB₂, IIA₁

- Giai đoạn tiến xa tại chỗ: IB₃, IIA₂, IIB, IIIA, IIIB, IIIC1, IIIC2, IVA.

- Giai đoạn di căn: IVB

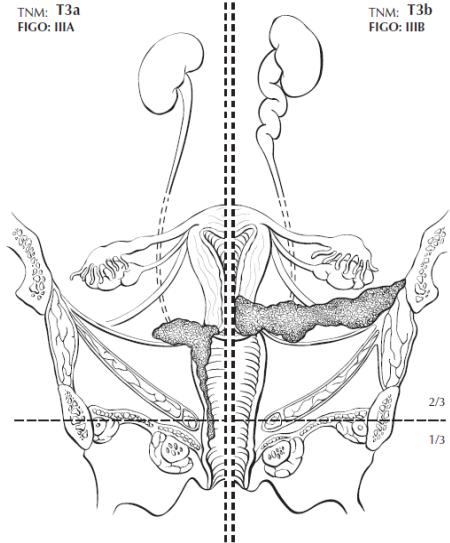


Hình 9: Ung thư cổ tử cung
giai đoạn I

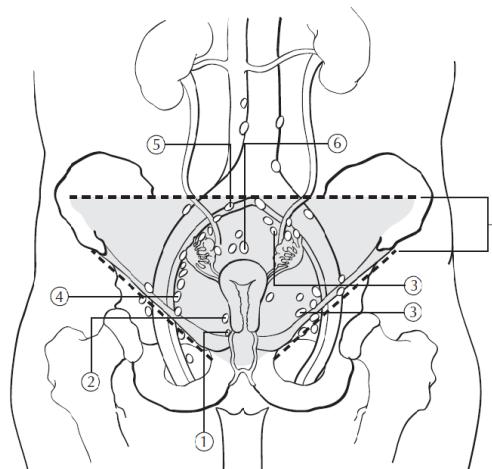


Hình 10: Ung thư cổ tử cung
giai đoạn II

TNM: T3a
FIGO: IIIA



TNM: T3b
FIGO: IIIB



Hình 11: Ung thư cổ tử cung
giai đoạn III

Hình 12: Hạch vùng trong ung
thư cổ tử cung

4.2. Xếp giai đoạn theo TNM

T Tx : Bướu nguyên phát không đánh giá được.

T0 : Không có bằng chứng của bướu nguyên phát.

Tis, T1a₁, T1a₂, T1b₁, T1b₂, T2a, T2b, T3a, T3b giống như giai đoạn 0, IA₁, IA₂, IB₁, IB₂, IIA, IIB, IIIA, IIIB của xếp giai đoạn theo FIGO.

N Nx : Không thể đánh giá được hạch vùng.

N0 : không có di căn hạch vùng.

N1 : có di căn hạch vùng.

Ghi chú: hạch vùng gồm các hạch quanh cổ tử cung, chu cung, bịt, trước xương cùng, xương cùng, chậu ngoài, chậu trong, chậu chung. Hạch cạnh động mạch chủ bụng và hạch xa hơn được xem là di căn xa.

M Mx : không đánh giá được sự hiện diện của di căn xa.

M0 : không có di căn xa.

M1 : có di căn xa.

Giai đoạn Tiền ung thư : TisNoMo

IA : T1aN0Mo

IB : T1bN0Mo

IIA : T2aN0Mo

IIB : T2bN0Mo

IIIA : T2aN1Mo

IIIB : T1-3aN1Mo

Hay T3b N bất kỳ Mo.

IVA : T4 N bất kỳ , Mo

IVB : T bất kỳ, N bất kỳ, M1.

5. ĐIỀU TRỊ

Ung thư cổ tử cung diễn tiến lâu tại chỗ, tại vùng ít cho di căn xa nên mô thức điều trị chủ yếu là phẫu trị và xạ trị dùng riêng lẻ hay phối hợp. Hoá trị dùng trong các trường hợp bệnh tiến xa, có di căn xa, tái phát. Hóa trị còn được chứng minh có vai trò trong điều trị phối hợp với phẫu thuật và/hoặc xạ trị để làm giảm tỉ lệ tái phát, tăng sống còn ở những bệnh nhân giai đoạn tiến xa tại chỗ, tại vùng.

5.1. Phẫu trị

- Các loại phẫu thuật gồm: khoét chót, cắt tử cung toàn phần đơn giản, cắt cổ tử cung hay cắt tử cung tận gốc+nạo hạch chậu hai bên (phẫu thuật Wertheim – Meigs), đoạn chậu một phần, đoạn chậu toàn phần chỉ định tùy vào giai đoạn bệnh.
- Phẫu thuật khoét chót dùng cho tổn thương tiền ung thư.
- Phẫu thuật cắt tử cung toàn phần dùng cho tổn thương tiền ung thư hay ung thư vi xâm lấn giai đoạn sớm (IA1)
- Phẫu thuật tiêu chuẩn dành cho các giai đoạn xâm lấn sớm (IB1, IIA1) và giai đoạn IA2 là cắt tử cung tận gốc (Phẫu thuật Wertheim = gồm cắt tử cung toàn phần + cắt rộng chu cung + cắt rộng mô cạnh âm đạo + cắt 1/2 -1/3 trên âm đạo) + nạo vét hạch chậu 2 bên (phẫu thuật Meigs). Việc có lấy thêm hai phần phụ hay không còn tùy thuộc vào điều kiện tuổi tác, tình trạng quan sát được trong lúc mổ. Gần đây kỹ thuật cắt cổ tử cung tận gốc có thể thay thế phẫu thuật Wertheim nhằm bảo tồn chức năng sinh sản ở bệnh nhân trẻ, giai đoạn sớm.
- Đoạn chậu (đoạn chậu trước, đoạn chậu sau, đoạn chậu toàn phần) được dùng cho những ung thư lan rộng nhưng vẫn còn khu trú ở vùng chậu và các trường hợp bệnh tái phát hay tồn tại kéo dài sau xạ mà vẫn không có di căn xa.
- Đối với các trường hợp ung thư tiến xa, phẫu thuật có vai trò trong việc làm giảm triệu chứng của dò bàng quang âm đạo hay dò trực tràng âm đạo, tắc nghẽn niệu quản. Các trường hợp này cần được chuyển tạo hay mở thông niệu quản hay đại tràng ra da.

5.2. Xạ trị

Xạ trị có thể dùng để điều trị hầu hết các giai đoạn của ung thư cổ tử cung xâm lấn. Đối với giai đoạn tiến xa tại chỗ (IB3, IIA2, IIB- IVA), xạ trị là mô thức điều trị chủ yếu. Xạ trị triệt để trong ung thư cổ tử cung xâm lấn là phối hợp xạ trị ngoài và xạ trị trong (xạ trị áp sát). Xạ trị còn được dùng phối hợp với phẫu trị: xạ trị tiền phẫu hay xạ trị bô túc hậu phẫu trong các trường hợp ung thư cổ tử cung xâm lấn sớm. Xạ trị kết hợp cùng lúc với hóa trị (hóa xạ trị đồng thời) hiện là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa.

5.2.1 Xạ trị ngoài

Xạ trị ngoài vào toàn bộ vùng chậu với 2–4 trường chiểu, có thể dùng máy Cobalt 60 hay máy gia tốc. Trường chiểu phải trùm khói bướu nguyên phát và các vị trí bướu có nguy cơ ăn lan đến, hạch vùng chậu và có thể mở rộng đến hạch cảnh động mạch chủ

bụng nếu cần. Các kỹ thuật mới như xạ trị điều biến liều (IMRT) hay xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) giúp giảm liều lên mô lành xung quanh.

5.2.2 Xạ trị trong (xạ trị áp sát)

Xạ trị trong là phương pháp xạ trị đưa nguồn phóng xạ vào áp sát mô bướu giúp tăng liều tại bướu nhưng giữ liều bằng quang và trực tràng ở giới hạn cho phép.

5.2.3. Xạ trị tiền phẫu

Trong trường hợp ung thư cổ tử cung giai đoạn xâm lấn sớm, xạ trị tiền phẫu giúp bướu co nhỏ hay tan bướu giúp phẫu thuật thuận lợi và an toàn hơn về mặt ung thư.

Phẫu thuật được thực hiện 4 – 6 tuần sau khi hoàn tất xạ trị.

5.2.4. Xạ trị hậu phẫu

Được chỉ định ở những bệnh nhân sau phẫu trị đầu tiên có nguy cơ tái phát từ trung bình đến cao

5.2.5. Xạ trị tạm bợ

Trong những trường hợp bướu đã di căn xa, di căn xa không còn khả năng điều trị khỏi. Xạ trị tạm bợ có thể được dùng với mục tiêu: kiểm soát bướu tại chỗ, điều trị tạm bợ các triệu chứng như giảm chảy máu khi bướu chảy máu nhiều, giảm đau trong di căn xương...

5.3. Hóa trị

- Hóa trị có vai trò điều trị triệu chứng các trường hợp ung thư cổ tử cung tái phát, di căn xa và điều trị phối hợp với phẫu thuật hoặc xạ trị (hóa trị hỗ trợ, hóa trị đồng thời xạ trị) trong các trường hợp bệnh tiến xa tại chỗ.
- Hóa trị triệu chứng ung thư cổ tử cung tái phát, di căn: đa hóa trị các phác đồ chủ yếu dựa trên Cisplatin. Phác đồ chuẩn hiện nay là Cisplatin + Paclitaxel hay Cisplatin + Topotecan. Kết hợp với Bevacizumab gần đây được chấp thuận phối hợp với các đồ chuẩn giúp tăng tỉ lệ đáp ứng và trung vị thời gian sống còn.
- Hóa xạ trị đồng thời: hiện nay hóa xạ trị đồng thời với Cisplatin liều thấp mỗi tuần là điều trị chuẩn cho ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa hay điều trị bổ túc cho những trường hợp sau phẫu thuật ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm nhưng nguy cơ cao.

5.4. Nguyên tắc chỉ định điều trị theo giai đoạn

- Giai đoạn tiền ung thư, IA1: phẫu trị: khét chót hay cắt tử cung đơn giản
- Giai đoạn IA2, IB1, IB2, IIA1: Phẫu trị hay xạ trị có kết quả ngang nhau:

Phẫu trị đầu tiên: cắt tử cung tận gốc + Nạo hạch chậu 2 bên. Nếu kết quả sau mổ có nguy cơ tái phát trung bình (bướu to trên 4cm, xâm lấn sâu trên $\frac{1}{2}$ bờ dày lớp cơ cổ tử cung, xâm lấn khoang mạch máu) → Cần xạ trị bổ túc sau mổ. Nếu kết quả sau mổ nguy cơ tái phát cao (di căn hạch, xâm lấn chu cung hay diện cắt âm đạo còn bướu) → Cần hóa xạ trị đồng thời bổ túc sau mổ.

Cắt cổ tử cung tận gốc + Nạo hạch chậu 2 bên có thể được lựa chọn thay thế cắt tử cung tận gốc với bướu <2cm.

Hay xạ trị đơn thuần: kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị trong (xạ trị áp sát).

Hay xạ trị trong (áp sát) tiền phẫu + phẫu trị 4-6 tuần sau: cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu 2 bên + hóa xạ trị bổ túc sau mổ nếu có di căn hạch chậu.

- Giai đoạn tiến xa tại chỗ (IB3, IIA2, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IVA): hóa xạ trị đồng thời là phác đồ tiêu chuẩn, nếu bệnh nhân không hóa trị được có thể xạ trị đơn thuần.
- Giai đoạn di căn: hóa trị

6. TIỀN LUỢNG

6.1. Theo dõi sau điều trị

Tái khám mỗi 3 tháng/ lần trong 2 năm đầu; mỗi 6 tháng/ lần trong 3 năm theo; sau đó mỗi năm/ lần sau 5 năm.

6.2. Thời gian tái phát

Đa số các tái phát (80%) xảy ra trong vòng 2-3 năm đầu. Bướu có kích thước lớn thường tái phát sớm hơn bướu có kích thước nhỏ.

6.3. Sóng còn 5 năm theo giai đoạn FIGO

Giai đoạn I : 80 –90%

Giai đoạn II : 50 –65%

Giai đoạn III : 25 –35%

Giai đoạn IV : 0 –15%.

6.4. Các yếu tố ảnh hưởng lên tiên lượng

- *Giai đoạn bệnh*: là yếu tố tiên lượng rất quan trọng. Giai đoạn càng trễ, tỉ lệ sống còn càng giảm
- *Kích thước bướu*: yếu tố tiên lượng rất quan trọng, độc lập với giai đoạn. Kích thước bướu càng lớn, tỉ lệ tái phát càng cao, tỉ lệ sống còn càng giảm.
- *Di căn hạch*: là yếu tố tiên lượng rất quan trọng. Di căn hạch làm tăng nguy cơ di căn xa. Vị trí, số lượng, kích thước của hạch di căn đều có ảnh hưởng lên tiên lượng.
- *Xâm nhiễm sâu mô dệm*
- *Xâm nhiễm chu cung*
- *Xâm lấn khoang mạch máu*
- *Giải phẫu bệnh của bướu*: loại không biệt hóa và loại tế bào thận kinh nội tiết (tế bào nhỏ) có tiên lượng xấu.
- *Nồng độ Hb/máu*: thiếu máu giảm hiệu quả của xạ trị.
- *Các yếu tố khác*

Tuổi: một vài tác giả ghi nhận các bệnh nhân dưới 30 tuổi tiên lượng xấu.

Grad mô học: một vài tác giả ghi nhận đối với carcinom tuyến, grad càng cao thì tiên lượng càng xấu.

7. PHÒNG NGỪA- TÂM SOÁT

7.1. Phòng ngừa

Phòng ngừa nguyên phát là tiêm ngừa vắc xin HPV. Các vắc xin dự phòng nhiễm HPV nguy cơ cao gây ung thư cổ tử cung (típ 16,18) đã được chứng minh là gây đáp ứng miễn dịch tốt, an toàn và hiệu quả cao đã được cấp phép sử dụng từ năm 2006. Các típ HPV 16,18 là 2 típ chính chịu trách nhiệm gây ra khoảng trên 70% các trường hợp ung thư cổ tử cung. Hiện các vắc xin đã được chấp thuận sử dụng rộng rãi ở nhiều quốc gia trên toàn thế giới gồm có: vắc xin tứ giá ngừa các bệnh liên quan đến HPV 16,18 và HPV 6, 11 (là nguyên nhân của trên 90% mồng gà hay mụn cóc sinh dục) được chỉ định chính cho phụ nữ từ 9- 26 tuổi (một số quốc gia còn chấp thuận chỉ định cho nữ giới từ 26-45 tuổi và nam giới trẻ 9-26 tuổi); vắc xin nhị giá ngừa HPV típ 16,18 được chỉ định cho nữ giới từ 10-25 tuổi.

Vào năm 2015, vắc xin 9 giá (ngừa 9 típ HPV 6,11, 16,18, 31,33, 45,52, 58) chỉ định tương tự như vắc xin tứ giá (ngừa thêm 5 típ HPV nguy cơ cao) đã được cấp phép lưu hành ở một số quốc gia. Các típ HPV trong vắc xin 9 giá là nguyên nhân của hơn 90% ung thư cổ tử cung và 90% mồng gà hay mụn cóc sinh dục. Chỉ định của vắc xin 9 giá cũng tương tự như vắc xin tứ giá dùng cho phụ nữ hay nam giới từ 9-45 tuổi.

Các vắc xin này được tiêm 3 liều trong vòng 6 tháng (tùy theo loại vắc xin lịch tiêm có thể khác nhau). Khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới là nên tiêm vắc xin sớm. Các nghiên cứu gần đây cho thấy nếu tiêm ngừa sớm trước 15 tuổi có thể dùng 2 liều cách nhau 6 tháng, còn nếu tiêm ngừa sau 15 tuổi thì phải tuân thủ lịch tiêm ngừa 3 mũi như khuyến cáo.

Các vắc xin dù hiệu quả cao ngừa những típ HPV có trong vắc xin tuy nhiên chưa có loại vắc xin nào ngừa hết cả các típ HPV gây ung thư cổ tử cung. Nguyên tắc hiện nay được khuyến cáo là tiêm ngừa sớm vắc xin nhưng dù có tiêm ngừa vẫn phải tham gia chương trình tầm soát định kỳ.

7.2. Tầm soát và phát hiện sớm

Tầm soát là biện pháp phòng ngừa thứ phát (phòng ngừa cấp 2), giúp phát hiện tổn thương tiền ung thư cổ tử cung, điều trị hiệu quả tổn thương này sẽ ngăn ngừa diễn tiến thành ung thư cổ tử cung xâm lấn.

Giai đoạn tiền ung thư cổ tử cung diễn tiến rất lâu trong biểu mô nên có nhiều cơ hội cho tầm soát và phát hiện sớm. Các xét nghiệm tầm soát nhằm xem có nhiễm HPV nguy cơ cao, có tổn thương tế bào biểu mô (bằng cách lấy và xem hình thái tế bào biểu mô cổ tử cung được đề xuất bởi Papanicolaou (1943) (gọi là xét nghiệm Pap, phết mỏng cổ tử cung-âm đạo) hay quan sát trực tiếp dưới acid acetic rất hiệu quả trong việc tầm soát ung thư.

Hiện các phương pháp tầm soát đã được chứng minh có hiệu quả giúp giảm tần suất và tử suất của ung thư cổ tử cung gồm: 1) tầm soát bằng tế bào học (xét nghiệm Pap); 2) tầm soát bằng xét nghiệm HPV, và 3) tầm soát bằng nhìn trực tiếp cổ tử cung với acid acetic (VIA).

Nên nhớ đây là xét nghiệm tầm soát chứ không phải là chẩn đoán. Nếu tầm soát bất thường hay ngờ ngờ cần phải có những xét nghiệm khác giúp xác định chẩn đoán. Tầm soát chỉ có hiệu quả khi những bất thường phát hiện được phải được chẩn đoán xác định và những tổn thương tiền ung thư phải được điều trị hiệu quả.

7.2.1. Tầm soát bằng tế bào học cổ tử cung-âm đạo (xét nghiệm Pap)

Đây là xét nghiệm rất an toàn, đơn giản, dễ thực hiện, chi phí không cao nên được thực hiện ở y tế cơ sở có hiệu quả rất lớn. Chương trình tầm soát tốt sẽ giúp phát hiện ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm, giảm tử suất.

Xét nghiệm có thể được thực hiện bằng kỹ thuật truyền thống bằng que gỗ, que gòn, hay kỹ thuật mới (xét nghiệm Pap dựa trên dung dịch).

Độ nhạy trung bình 50-60%, độ đặc hiệu cao 90-95%. Cần thiết phải làm định kỳ nhiều lần để làm giảm tỉ lệ âm tính giả.

Các kết quả được đọc theo phân loại tế bào học theo hệ thống Bethesda (TBS) đã được nêu ở phần tóm tắt về các loại ung thư.

7.2.2. Tầm soát bằng xét nghiệm HPV-DNA

Xét nghiệm HPV DNA cho thấy có giá trị dự đoán âm rất cao (xét nghiệm âm tính rất hiếm khi bị ung thư cổ tử cung). Các nghiên cứu cho thấy nếu sử dụng xét nghiệm này có thể giảm tần suất tầm soát (kéo dài thời gian giữa 2 lần tầm soát lên thành 5-10 năm).

Đây là xét nghiệm có độ nhạy cao hơn xét nghiệm Pap trong việc tìm những bất thường ở cổ tử cung từ ASC-US trở lên, độ nhạy có thể lên đến 90%.

7.2.3. Tầm soát bằng nhìn trực tiếp với acid acetic (VIA)

Nhìn trực tiếp cổ tử cung sau khi phết acid acetic cũng được chứng minh là có độ nhạy cao (81%), độ đặc hiệu cao (83%) và giúp giảm tần suất ung thư cổ tử cung xâm lấn. Đây là thủ thuật rất đơn giản, không cần đọc kết quả tế bào, kết quả có ngay nên không bị mất dấu phù hợp với các quốc gia nguồn lực hạn chế nhưng cần phải được huấn luyện thật kỹ tránh xét nghiệm dương tính giả dẫn đến điều trị quá lố.

7.3. Lịch tầm soát được khuyến cáo

Lịch tầm soát được khuyến cáo của Hội Ung thư và Hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ (2012)

Đối tượng: tất cả phụ nữ đã quan hệ tình dục

Bắt đầu tầm soát: 21 tuổi

- Từ 21-29 tuổi: Tầm soát bằng tế bào học (xét nghiệm Pap) mỗi 3 năm
- Từ 30-65 tuổi: 2 lựa chọn

Tầm soát bằng HPV kèm tế bào học mỗi 5 năm (ưu tiên) hay

Tầm soát bằng tế bào học mỗi 3 năm

Ngưng tầm soát: sau 65 tuổi có tiền căn tầm soát đủ.

Gần đây nhất (2016), tầm soát ngay từ đầu bằng xét nghiệm HPV DNA đã đề xuất là xét nghiệm chính yếu bắt đầu từ 25 tuổi và mỗi 5 năm tiếp theo. Tuy nhiên, chưa thể áp dụng đại trà ngay nhất là tại các quốc gia đang phát triển khi mà cơ sở hạ tầng cho việc xét nghiệm HPV-DNA hiện vẫn còn thiếu.

7.4. Các xét nghiệm giúp chẩn đoán sớm khi tầm soát bất thường

Chỉ định khi các xét nghiệm tầm soát bất thường (xét nghiệm Pap từ ASC-H trở lên; hay xét nghiệm HPV 16, 18 dương tính) hay có nghi ngờ khi khám phụ khoa.

7.4.1. Soi cổ tử cung và sinh thiết qua soi: nhìn trực tiếp cổ tử cung qua kính soi với hình ảnh tăng sáng, phóng đại giúp đánh giá tình trạng phân bố mạch máu, biểu mô cổ tử cung. Soi cổ tử cung giúp nhìn thấy các tổn thương của cổ ngoài và định hướng cho sinh thiết.

Khi soi kết hợp với xét nghiệm Schiller: bôi lugol lên cổ tử cung giúp thấy vị trí nghi ngờ để làm sinh thiết. Biểu mô gai bình thường tiết ra glycogen, bôi lugol sẽ làm các vùng niêm mạc bình thường thành màu nâu, vùng không tiết glycogen sẽ không nhuộm màu, đó có thể là biểu mô ác tính. Sinh thiết vào chỗ này.

Khi soi có thể bôi acid acetic vào cổ tử cung. Biểu mô bình thường sẽ không thay đổi. Biểu mô bất thường có những protêin tiết ra sẽ làm kết tủa acid acetic và có màu trắng đục. Sinh thiết vào chỗ này.

7.4.2. Nạo sinh thiết cổ trong cổ tử cung: khi xét nghiệm Pap cổ trong bát thường hay khi soi cổ tử cung tổn thương lan lên cổ trong, nạo sinh thiết cổ trong giúp đánh giá chính xác độ lan rộng của tổn thương.

7.4.3. Khoét chớp: thủ thuật mang tính chất vừa chẩn đoán, vừa điều trị. Khoét một mẫu mô hình chớp đi từ cổ ngoài, hướng vào cổ trong và phải lấy được vùng chuyển tiếp. Khảo sát giải phẫu bệnh toàn bộ bệnh phẩm của khoét chớp giúp chẩn đoán chính xác ung thư cổ tử cung tại chỗ hay CIN3 (chưa có chỗ nào xâm lấn màng đáy). Nếu thật sự là ung thư cổ tử cung tại chỗ, khoét chớp đủ cũng là điều trị đủ. Ngược lại, nếu có chỗ nào tổn thương đã xâm lấn xuống màng đáy thì chẩn đoán là ung thư cổ tử cung xâm lấn và phải điều trị tiếp.

7.5. Một số vấn đề trong tầm soát ung thư cổ tử cung

Xét nghiệm Pap đã được thực hiện trên 70 năm nay và cho thấy rất có hiệu quả trong việc tầm soát ung thư cổ tử cung. Tuy nhiên ở một số nước, đặc biệt là các nước đang phát triển tần suất ung thư cổ tử cung cũng còn cao và chưa thiết lập được chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung hiệu quả. Các lý do chính được đưa ra là:

Người dân chưa hiểu rõ được lợi ích của việc tầm soát nên không đi tầm soát.

Thiếu phương tiện trang bị cho y tế cơ sở

Thiếu nhân lực đặc biệt là ở tuyến y tế cơ sở.

Muốn triển khai chương trình hiệu quả thì phải:

Tuyên truyền giáo dục y tế cho người dân hiểu rõ lợi ích của việc tầm soát.

Trang bị cho y tế cơ sở: phòng khám phụ khoa, dụng cụ lấy mẫu và xử lý mẫu.

Đào tạo nhân lực gồm: người lấy mẫu và người đọc kết quả tế bào học.

Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới thì người lấy mẫu không nhất thiết phải là bác sĩ mà chỉ cần là điều dưỡng, nữ hộ sinh được huấn luyện tốt. Người đọc mẫu không nhất thiết phải là bác sĩ giải phẫu bệnh mà chỉ cần là những kỹ thuật viên tế bào học được huấn luyện. Vấn đề là phải có quy trình nghiêm nhặt và kiểm tra thường xuyên để đảm bảo chất lượng lấy mẫu và đọc kết quả tế bào.

Hiện tại ở một số nước đang phát triển, những nơi không có đủ điều kiện để tầm soát cộng đồng bằng xét nghiệm Pap, nhìn trực tiếp cổ tử cung với acid acetic (VIA) là một lựa chọn hợp lý có thể giúp tăng độ phủ của chương trình tầm soát.

Tương lai sự áp dụng rộng rãi của xét nghiệm HPV-DNA trong tầm soát dù chi phí trang bị ban đầu có cao nhưng tần suất tầm soát giảm, độ nhạy cao, giá trị dự đoán âm rất cao hứa hẹn sẽ tăng đáng kể độ phủ, giảm tần suất và tử suất ung thư cổ tử cung. Phụ nữ đã tiêm ngừa vẫn phải tham gia tầm soát ung thư cổ tử cung.

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh, mỗi năm tiếp nhận điều trị trên 1000 ca ung thư cổ tử cung xâm lấn, trong đó khoảng 65% các trường hợp là ở giai đoạn tiến xa với giai đoạn IIB thường gặp nhất. Tuổi trung bình lúc được chẩn đoán từ 50 đến 55 tuổi tùy theo giai đoạn xâm lấn sớm hay giai đoạn tiến xa. Sống còn không bệnh 5 năm đối với giai đoạn IB1 và IB2 tính chung là 88%, giai đoạn IIA1 là 70%, giai đoạn IB3 là 50-60%, giai đoạn IIB là 63%, giai đoạn IIIB là 40%.

KẾT LUẬN

Ung thư cổ tử cung là ung thư có nguyên nhân do HPV, diễn tiến tự nhiên được hiểu rõ, có phương tiện phòng ngừa, tầm soát hiệu quả. Phòng ngừa là tiêm ngừa HPV, tầm soát bằng xét nghiệm tế bào (Pap), xét nghiệm HPV-DNA, nhìn trực tiếp cổ tử cung với acid acetic (VIA). Phối hợp truyền thông giáo dục sức khỏe, y tế cơ sở và y tế chuyên sâu giúp nâng cao hiệu quả phòng ngừa và tầm soát.

Khám lâm sàng và sinh thiết giúp chẩn đoán. Phẫu trị và xạ trị là 2 mô thức điều trị chính. Bệnh giai đoạn sớm có kết quả điều trị tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Erickson B.A., Olawaiye A.B., Bermudes A., et al. Cervix uteri, in *AJCC Cancer staging manual*, 8th edition 2017: 649-659
2. IARC (International Agency for Research on Cancer). Globocan: www.gco.iarc.fr
3. Nayar R, Wilbur DC. The 2014 Bethesda system for reporting cervical cytology, in *The Bethesda system for reporting cervical cytology*. Springer International Publishing Switzerland 2015: XIII-XV
4. Nguyễn Chấn Hùng. Ung thư cổ tử cung, trong *Ung thư học lâm sàng*, xuất bản lần thứ 2 năm 1986, tập 2, trang 191-210.
5. Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng và cộng sự. Kết quả ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh năm 2016. Tạp chí Ung thư học Việt Nam 2019, số 5: 23-29.
6. Trần Đặng Ngọc Linh, Nguyễn Chấn Hùng. Kết quả điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIB bằng xạ trị ngoài gia tốc kết hợp xạ trị trong suất liều cao. Tạp chí Ung thư học Việt Nam 2011; 4:
7. Trần Đặng Ngọc Linh, Nguyễn Văn Tiến, Nguyễn Quốc Trực và cs. Kết quả điều trị và các yếu tố tiên lượng ung thư cổ tử cung giai đoạn IB-IIA. *Tạp chí Y học TPHCM* 2008; 12(4):

Ung thư tuyến tiền liệt

Ts. Cung thị Tuyết Anh

Mục tiêu bài giảng

- 1- Học viên kể được các tình huống lâm sàng của bệnh ung thư tuyến tiền liệt
- 3- Học viên nêu được các phương tiện lâm sàng và cận lâm sàng giúp chẩn đoán vị trí bướu, giải phẫu bệnh và giai đoạn bệnh ung thư tuyến tiền liệt
- 4- Học viên trình bày được nguyên tắc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt

1. Dịch tễ

Ung thư tuyến tiền liệt là ung thư đứng hàng đầu ở nam giới Hoa kỳ, (ngoài ung thư da), xuất độ 124,8/100.000 nam. Năm 2008 có khoảng 186.320 trường hợp và đây là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ hai (28.660 trường hợp tử vong năm 2008) sau ung thư phổi (90.810 ca tử vong)

Tại Việt Nam, theo ghi nhận ung thư quan thể năm 2002 có 756 ca ung thư tuyến tiền liệt mới được chẩn đoán, xuất độ 2,8/100.000 nam và 475 trường hợp tử vong Năm mươi phần trăm số trường hợp có tuổi vào lúc chẩn đoán là **70**, nhưng ngày nay nhờ việc tầm soát, đã phát hiện bệnh ở đàn ông tuổi ngày càng trẻ hơn.

Do bệnh thường **diễn tiến chậm**, nhiều bệnh nhân có thể không hưởng được lợi ích từ việc điều trị nếu thời gian kỳ vọng sống thêm của họ không lâu dài ($< 5-10$ năm) và nếu bệnh của họ ở **giai đoạn sớm, độ ác tính thấp**.

2. Bệnh học

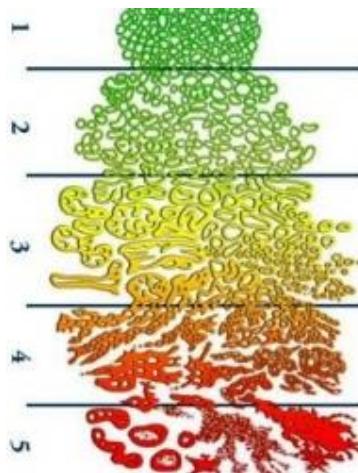
Cấu tạo tuyến tiền liệt (TTL) gồm vùng ngoại vi (chiếm 70% thể tích tuyến và cũng là vị trí xuất phát của hầu hết các trường hợp ung thư TTL), vùng trung tâm (25% thể tích tuyến), vùng chuyển tiếp (bao quanh niệu đạo) và một vách mô đệm sợi-cơ phía trước.

Khoảng 50-85% bướu nằm ở cực trên của TTL và khoảng 85% BN có bướu đa ổ. Ở vùng đỉnh TTL, ranh giới vỏ bao tuyến không rõ, nên thường khó xác định bướu có xâm lấn vỏ bao thực sự hay không. Sự xâm lấn vỏ bao thường xảy ra ở mặt sau bên của tuyến, là vùng có thần kinh chi phối.

Hơn 95% ung thư TTL thuộc loại carcinôm tuyến.

Độ mô học của bướu có ảnh hưởng lớn đến đặc tính sinh học của dạng carcinôm tuyến. Bướu có độ mô học thấp có thể khu trú trong mô tuyến trong suốt một thời gian dài. Độ mô học của bướu là yếu tố tiên lượng quan trọng. Bướu có độ mô học cao thường di căn hạch và di căn xa. Hiện nay, thang điểm Gleason là hệ thống đánh giá độ mô học thường được sử dụng nhất.

Thang điểm Gleason chỉ dựa vào hình thái và cấu trúc tuyến chứ không dựa vào đặc điểm nhân, do đó chỉ cần quan sát vi thể ở độ phóng đại 40 và 100. Chính vì thế, thang điểm này rất dễ áp dụng. Gleason chia thành 5 mức độ. Những u có độ biệt hoá rõ được xếp vào độ 1 và những u có độ biệt hoá kém nhất được xếp vào độ 5.



Hình 1. Dạng vi thể của ung thư tuyến tiền liệt theo thang điểm Gleason

Gleason nhận thấy có nhiều độ mô học trên cùng một u, và trên cùng một u lấy 2 độ mô học khác nhau chiếm tỉ lệ cao nhất và cao nhì (hay còn gọi là độ mô học nguyên phát và thứ phát) thì tiên lượng của bệnh nhân thuộc loại mô học trung gian giữa 2 độ mô học chiếm ưu thế đó.

Từ đó, tác giả đưa ra cách tính điểm Gleason bằng cách cộng điểm của 2 độ mô học chiếm tỷ lệ nhiều nhất lại với nhau. Vì vậy thang điểm Gleason sẽ dao động từ 2 điểm (biệt hóa rõ nhất) đến 10 điểm (biệt hóa kém nhất).

Kháng nguyên đặc hiệu cho tiền liệt tuyến (PSA: Prostate Specific Antigen): là một enzym glycoprotein được sản xuất bởi cả mô TTL bình thường và mô bướu. PSA tăng trong hầu hết những trường hợp ung thư TTL. PSA huyết thanh được sử dụng để chẩn đoán bệnh, xác định mức độ lan rộng của bệnh, đánh giá đáp ứng điều trị, theo dõi sự tái phát và di căn. Vai trò của PSA trong việc tầm soát bệnh hiện còn nhiều bàn cãi. Khi làm xét nghiệm PSA/ huyết thanh để tầm soát bệnh, nguy cơ ung thư TTL được ghi nhận như sau:

- PSA < 4 ng/mL: "bình thường"
- 4 - 10 ng/mL: nguy cơ ung thư là 20 - 30%
- 10 - 20 ng/mL: nguy cơ ung thư là 50 - 75%
- Trên 20 ng/mL: nguy cơ ung thư đến 90%

Xét nghiệm PSA trong chẩn đoán ung thư TTL có giá trị dương giả cao. Khoảng 15% trường hợp tăng sản lành tính TTL có tăng nồng độ PSA. Ngoài ra, PSA cũng có thể tăng trong những tình trạng viêm TTL, sau thủ thuật nội soi hay phẫu thuật, nhưng không tăng sau thăm khám trực tràng. Sau sinh thiết TTL, PSA tăng tối thiểu từ 6 đến 8 tuần. Một số ít trường hợp ung thư tụy, tuyến nước bọt và ung thư vú được ghi nhận thấy có tăng nồng độ PSA huyết thanh.

Vì vậy để cải thiện khả năng chẩn đoán của PSA trong ung thư tiền liệt tuyến, gần đây có một số khái niệm được đưa vào sử dụng:

Mật độ PSA

Tốc độ tăng PSA

Tỷ lệ giữa PSA tự do và PSA phức hợp

- **Mật độ PSA** được dùng để phân biệt tăng sản TTL lành tính với ung thư TTL ở đàn ông có PSA tăng vừa (4-10 ng/ml) và ấn chấn TTL bình thường. Ung thư làm tăng nồng độ PSA / thể tích TTL, cao hơn trường hợp tăng sản lành tính TTL. Như vậy trong ung thư TTL mật độ PSA thường tăng. Để đánh giá mật độ PSA, lấy kết quả PSA/ huyết thanh chia cho thể tích TTL (ước lượng qua siêu âm trong lòng trực tràng). Phương pháp này chưa thật sự chính xác nhưng các nghiên cứu cho thấy khi mật độ PSA tăng trên 0.15 báo động nguy cơ cao ung thư TTL.
- **Tốc độ tăng PSA**
Nồng độ PSA tăng nhanh ở bệnh nhân ung thư TTL hơn ở người không bệnh. Để tính tốc độ tăng PSA một cách hiệu quả, cần đo PSA ít nhất 3 lần trong thời gian 2 năm. Các nghiên cứu cho thấy khoảng 70% nam giới có tốc độ tăng PSA $\geq 0.75/\text{ml}$ mỗi năm, có ung thư TTL khi PSA ban đầu của họ trong khoảng 4-10 ng/ml. Nếu tốc độ tăng PSA $< 0.75/\text{ml}$ mỗi năm, chỉ khoảng 50% có bệnh ung thư TTL. Xét nghiệm này nhằm xác định có nên sinh thiết lại TTL khi nồng độ PSA trong khoảng 4-10 ng/ml và sinh thiết trước đó âm tính.
- **Tỷ lệ % giữa PSA tự do và PSA gắn kết**
PSA tự do là PSA không gắn kết với protein.

$$\text{Tỷ lệ \% PSA tự do} = [\text{PSA tự do} / (\text{PSA tự do} + \text{PSA gắn kết})] \times 100$$

Bệnh nhân ung thư TTL có tỷ lệ % PSA tự do thấp hơn so với người không bệnh. Nguy cơ ung thư TTL tăng khi tỷ lệ này từ 25% trở xuống. Do tỷ lệ % PSA tự do có thể giúp loại trừ việc sinh thiết không cần thiết ở đàn ông có nồng độ PSA trong khoảng 4-10 ng/ml.

Tầm soát ung thư TTL

Việc tầm soát ung thư TTL định kỳ hiện chưa được Hội Ung thư Hoa Kỳ khuyến cáo, nhưng nếu thực hiện tầm soát thì nên bắt đầu với đo nồng độ PSA/ máu (Prostatic specific antigen) và khám TTL bằng ngón tay cho nam giới từ tuổi 50, nếu thời gian kỳ vọng sống thêm trên 10 năm. Có thể nên tầm soát sớm hơn từ 40-45 tuổi đối với những người có nguy cơ cao mắc ung thư TTL, bao gồm người Mỹ gốc Phi, người có thân nhân trực hệ bị ung thư TTL dưới 65 tuổi.

3. Diễn tiến bệnh

Ung thư TTL thường đa ổ, diễn tiến chậm, xâm lấn vỏ bao, xâm lấn các túi tinh, cổ và đáy bàng quang, niệu đạo.

Thường di căn đến các hạch bì, hạch quanh bàng quang, hạch hạ vị, hạch trước xương thiêng, hạch cạnh đại động mạch.

Khi hạch vùng bị xâm lấn thì hầu như cũng đã có di căn xa.

Bệnh thường di căn xa nhiều nhất đến xương và biểu hiện qua hình ảnh những ổ tạo xương tăng đậm độ. Bệnh cũng có thể di căn đến gan và não. Phổi và mô mềm là những vị trí di căn hiếm gặp hơn.

4. Chẩn đoán

Triệu chứng cơ năn: hiện nay ở Âu-Mỹ, phần lớn bệnh được phát hiện khi còn ở giai đoạn sớm, chưa biểu hiện triệu chứng lâm sàng.

Ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn sớm thường không có triệu chứng lâm sàng và có thể được phát hiện nhờ vào thăm khám trực tràng thường quy, đo nồng độ PSA/máu. Một số ít trường hợp phát hiện bệnh khi được cắt đốt TTL qua ngã nội soi niệu đạo vì những tăng sản lành tính.

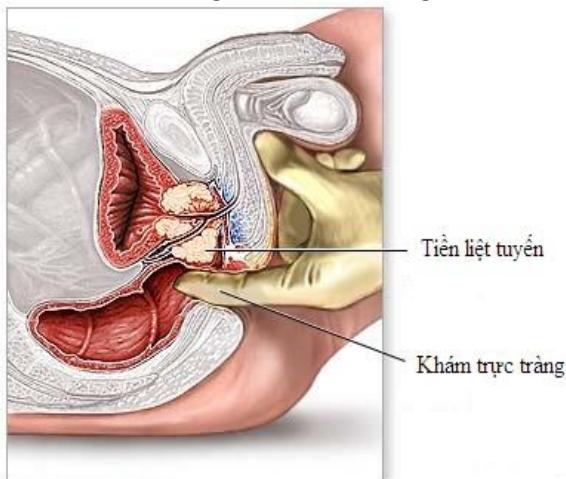
Khi đã có triệu chứng lâm sàng thì bệnh thường đã ở giai đoạn tiến triển, bao gồm những biểu hiện của rối loạn thói quen đi tiểu: tiểu ngập ngừng, tiểu vội, tiểu đêm, tiểu nhỏ giọt, dòng nước tiểu yếu hay tiểu máu cuối dòng.

Sự xuất hiện đột ngột và diễn tiến nhanh chóng những triệu chứng tắc nghẽn đường tiểu ở những người nam ở độ tuổi trung niên trở lên, cũng gợi ý khả năng bệnh.

Khi đã di căn xa, bệnh có thể biểu hiện qua triệu chứng: đau lưng, đau vùng chậu, đau xương. Sự xuất hiện đột ngột những triệu chứng thần kinh như yếu liệt hai chân, tiểu không tự chủ gợi ý bệnh di căn đến cột sống và chèn ép tủy.

Khám thực thể:

Thực hiện thăm khám trực tràng bằng ngón tay để đánh giá TTL, ghi nhận các nhân và tính chất cứng chắc của tổn thương. Ngoài ra cần phải đánh giá sự bất thường của túi tinh và rãnh giữa. Bệnh thường biểu hiện qua những tổn thương nhân trong mô tuyến, có mật độ cứng chắc và không đau.



Hình 2. Khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay

Khám hạch bẹn đánh giá khả năng di căn hạch.

Đánh giá những vị trí có thể cho di căn xa, đặc biệt hệ xương.

Chẩn đoán phân biệt với tuyến tiền liệt to:

- Viêm TTL cấp tính hay mạn tính.
- Tăng sản TTL lành tính.

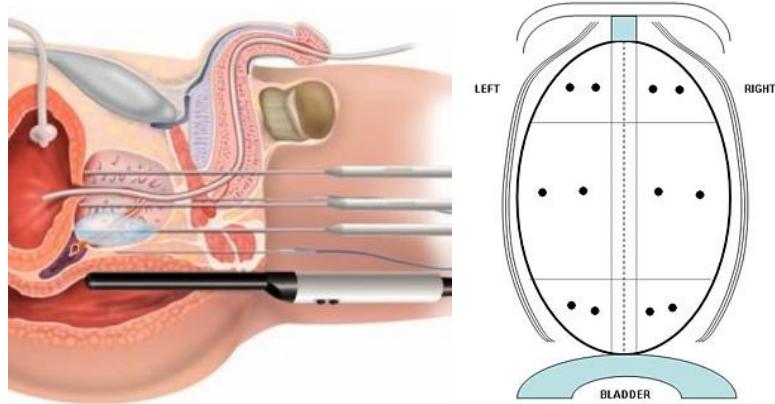
Cận lâm sàng

Những xét nghiệm thường quy: công thức máu, chức năng gan, thận, phosphatase alkaline, canxi/máu, tổng phân tích nước tiểu và x-quang ngực.

Đo kháng nguyên đặc hiệu của TTL (PSA)

Sinh thiết tiền liệt tuyến: là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán xác định ung thư tiền liệt tuyến. **Sinh thiết bằng lõi kim dưới sự trợ giúp của siêu âm trong lồng trực tràng.** Cần thực hiện sinh thiết nhiều vị trí trong mô tuyến nhằm làm tăng khả năng phát hiện những ổ ung thư và giúp xác định độ mô học chính xác của bướu (thang điểm Gleason). Khi sinh thiết ≥ 6 mẫu mô thì tỷ lệ phát hiện bệnh tăng cao.

Cắt đốt tiền liệt tuyến qua ngã niệu đạo (TURP: Transurethral Resection of the Prostate): khoảng 5% trường hợp thực hiện cắt đốt tiền liệt tuyến qua ngã niệu đạo vì tăng sản lành tính phát hiện được bệnh ung thư.



Hình 3: Hệ thống 12 lõi kim để lấy những mẫu mô vùng đáy, đỉnh, vùng trung tâm và 2 bên của tuyến

CT Scan và MRI vùng chậu: dùng để đánh giá sự lan tràn của bướu tại chỗ (xâm lấn túi tinh, các cấu trúc quanh TTL) và hạch vùng (hạch chậu, hạch bịt, hạch quanh bàng quang, hạch hạ vị, hạch trước xương thiêng, hạch cạnh đại động mạch).

Xạ hình xương: Nên thực hiện thường quy đối với bướu T3-4, điểm Gleason ≥ 8 , PSA ≥ 20 hoặc bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng. Khả năng phát hiện di căn

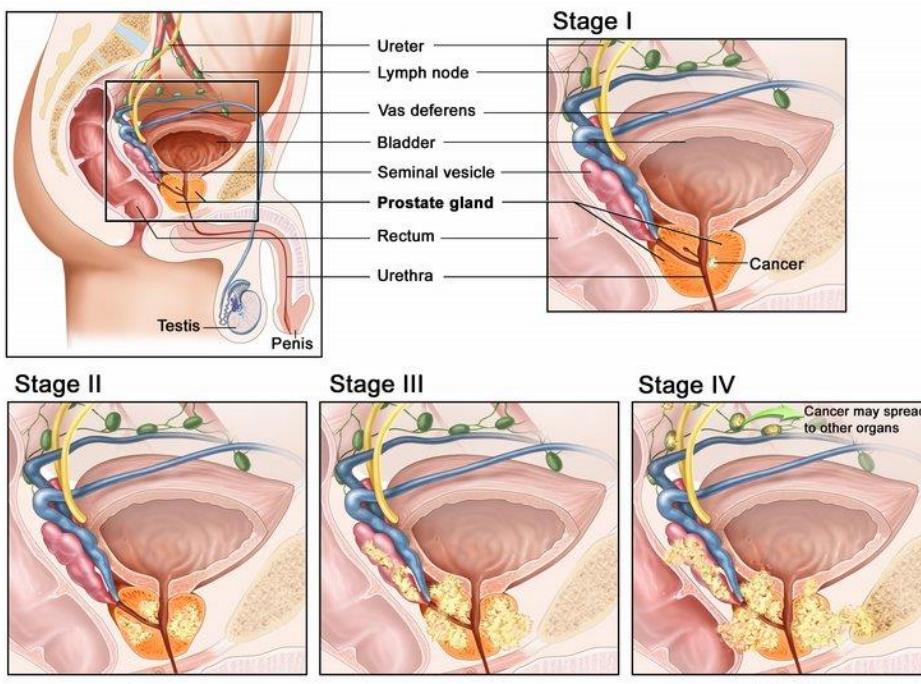
xương qua xạ hình xương rất thấp khi nồng độ PSA < 10 ng/ml hoặc bệnh không biểu hiện triệu chứng.

Xếp hạng TNM: theo AJCC (2002)

Bướu nguyên phát	
T1	<i>Bướu dưới lâm sàng (không thể phát hiện qua khám trực tràng và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh học)</i>
T1a	<i>$\leq 5\%$ mẫu mô là ung thư, phát hiện tình cờ qua TURP</i>
T1b	<i>$> 5\%$ mẫu mô là ung thư, phát hiện tình cờ qua TURP</i>
T1c	<i>Phát hiện qua sinh thiết (do PSA tăng cao)</i>
T2	<i>Bướu khu trú trong mô tuyến</i>
T2a	<i>Xâm lấn $\leq \frac{1}{2}$ của 1 thùy</i>
T2b	<i>Xâm lấn $> \frac{1}{2}$ của 1 thùy</i>
T2c	<i>Xâm lấn cả 2 thùy</i>
T3	<i>Bướu ăn lan ra khỏi vỏ bao tuyến</i>
T3a	<i>Xâm lấn ngoài vỏ bao (1 bên hay 2 bên)</i>
T3b	<i>Xâm lấn túi tinh</i>
T4	<i>Bướu xâm nhiễm cứng hoặc xâm lấn cổ bàng quang, trực tràng, cơ thắt ngoài hậu môn, vách chậu...</i>
Hạch vùng	
N0	<i>Không có di căn hạch vùng</i>
N1	<i>Có di căn hạch vùng</i>
Di căn xa	
M0	<i>Không có di căn xa</i>
M1	<i>Di căn xa</i>
M1a	<i>Di căn hạch ngoài nhóm hạch vùng: hạch trên đòn</i>
M1b	<i>Di căn xương</i>
M1c	<i>Di căn những vị trí ngoài hạch, xương: gan, phổi...</i>
Độ mô học	
G1	<i>Gleason 2-4 (biết hóa tốt)</i>
G2	<i>Gleason 5-6 (biết hóa trung bình)</i>
G3	<i>Gleason 7-10 (biết hóa kém)</i>

Xếp giai đoạn: theo AJCC (2002)

Giai đoạn	Xếp hạng TNM	Độ mô học
I	T1a N0 M0	G1
II	T1–2 N0 M0	G2, 3–4
III	T3 N0 M0	Bất kỳ G
IV	T4 N0 M0; bất kỳ T N1 M0; bất kỳ T bất kỳ N M1	Bất kỳ G



Hình 4. Các giai đoạn ung thư tuyến tiền liệt

5. Điều trị

Những thông tin cần có trước khi điều trị bệnh nhân ung thư TTL: loại giải phẫu bệnh, độ ác tính (điểm Gleason), nồng độ PSA/ huyết thanh, giai đoạn lâm sàng TNM, tuổi bệnh nhân và thời gian kỳ vọng sống thêm, các bệnh lý nội khoa đi kèm. Các yếu tố này giúp quyết định chọn lựa phương pháp điều trị.

Xếp nhóm nguy cơ (nguy cơ tái phát)

- Nguy cơ thấp: T1-T2a và Gleason ≤ 6 và PSA $< 10 \text{ ng/ml}$
- Nguy cơ trung bình: T2b-T2c hoặc Gleason 7-8 hoặc PSA 10-20 ng/ml
- Nguy cơ cao: T3a hoặc Gleason 9-10 hoặc PSA $> 20 \text{ ng/ml}$
- Nguy cơ rất cao: T3b – T4

Chỉ định điều trị

Giai đoạn khu trú tại TTL (T1-3, N0, M0)

Bướu T1-2

Phương pháp điều trị tiêu chuẩn đối với giai đoạn bướu còn khu trú trong mô tuyến (T1-2) bao gồm: cắt tiền liệt tuyến tận gốc, xạ trị ngoài, xạ trị trong hoặc theo dõi tích cực. Hiện không có những chứng cứ lâm sàng cho thấy sự ưu thế về hiệu quả điều trị giữa những phương pháp này. Vì vậy, sự lựa chọn phương pháp điều trị nào sẽ phụ thuộc vào: thời gian kỳ vọng sống thêm và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, nhóm nguy cơ và biến chứng của từng phương pháp điều trị.

Biến chứng do phẫu thuật: sau mổ thường gặp tiểu không tự chủ (thường cải thiện sau phẫu thuật) và liệt dương.

Biến chứng do xạ trị: dò niệu đạo-trực tràng (hiếm), xơ hẹp niệu đạo-cô bằng quang hay những triệu chứng kích thích đường ruột (viêm trực tràng, hậu môn).

Bướu T3

Đối với nhóm bệnh nhân T3 theo lâm sàng: lựa chọn xạ trị ngoài kết hợp với ức chế nguồn nội tiết tố nam (cắt 2 tinh hoàn, dùng thuốc kháng androgen hoặc đồng vận-LHRH) hoặc phẫu thuật cắt tiền liệt tuyến tận gốc kết hợp xạ trị hỗ trợ.

Đối với nhóm bệnh nhân T3 theo bệnh học, bờ diện cắt dương tính, xạ trị sau mổ giúp cải thiện thời gian sống còn không di căn.

Giai đoạn bệnh tiến triển tại chỗ-tại vùng, di căn xa

Liệu pháp nội tiết là phương pháp điều trị chủ yếu cho những trường hợp bệnh tiến triển, di căn, do testosterone là yếu tố tăng trưởng chính đối với những tế bào TTL ác tính. Điều trị liệu pháp nội tiết kéo dài có thể gây nên nhiều tác dụng phụ: bừng mặt, tăng cân, liệt dương, loãng xương và tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch và tiêu đường.

Liệu pháp này bao gồm nhiều phương pháp: cắt 2 tinh hoàn, dùng thuốc đồng vận LHRH và kháng androgen. Những phương pháp này giúp giảm nhẹ triệu chứng trong 80% trường hợp.

Cắt 2 tinh hoàn: làm sụt giảm nồng độ testosterone nhanh chóng. Đây là 1 phương pháp điều trị hiệu quả nhưng không thể phục hồi và là lựa chọn điều trị hàng đầu cho những giai đoạn bệnh tiến triển, di căn.

Chất đồng vận LHRH: như Leuprolide (LupronTM) và Goserelin (ZoladexTM), có hiệu quả tương đương với phẫu thuật cắt 2 tinh hoàn, nhưng có thể hồi phục. Tuy nhiên giá thuốc là một vấn đề cần được cân nhắc.

Chất đồng vận LHRH hoặc cắt hai tinh hoàn kết hợp với thuốc kháng androgen như Flutamide (EulexinTM), Bicalutamide (CasodexTM) ... Phương thức ức chế androgen toàn bộ (complete androgen blockade) này cho thấy có ích lợi về sống còn cho số lượng đáng kể bệnh nhân.

Khoảng 1 thập niên gần đây nhiều công trình nghiên so sánh liệu pháp ức chế androgen toàn bộ liên tục với liệu pháp ức chế androgen ngắn quãng. Trong liệu pháp ngắn quãng, sau khi dùng LHRH-a + anti-androgen 3 tháng, nếu PSA giảm

xuống < 4 ng/ml, bệnh nhân sẽ được tạm ngưng điều trị, và theo dõi PSA mỗi 3 tháng. Khi PSA tăng trở lại > 10 ng/ml bệnh nhân lại được điều trị lại đợt 2. Và cứ thế cho đến khi nào bệnh không còn đáp ứng với cách điều trị này nữa thì chuyển sang liệu pháp dòng 2. Các công trình cho thấy hai cách úc chế androgen liên tục và ngắt quãng cho kết quả tương đương nhau về tỷ lệ tử vong, thời gian sống còn bệnh không tiến triển, tuy nhiên với cách ngắt quãng bệnh nhân có những giai đoạn không điều trị thì chất lượng sống được cải thiện và chi phí thuốc giảm đi rất nhiều.

Những thuốc khác có thể sử dụng khi bệnh không còn đáp ứng với úc chế nội tiết nam: Progestins, Aminoglutethimide hay Ketoconazole, Corticosteroids...

Điều trị tạm bợ, giảm nhẹ triệu chứng:

Phẫu thuật: cắt đốt TTL qua ngã niệu đạo giúp giảm nhẹ triệu chứng tắc nghẽn đường tiêu (cô bàng quang) hoặc phẫu thuật cắt 2 tinh hoàn cũng cho thấy có hiệu quả.

Xạ trị: chỉ định xạ trị trong giai đoạn này bao gồm

Xạ trị giảm đau những ổ di căn xương.

Xạ chống chèn ép tủy sống do bệnh di căn thân sống và ngoài màng cứng; đây là tình huống xử trí cấp cứu

Giảm nhẹ triệu chứng: xạ trị giảm đau vùng chậu, xạ trị cầm máu khi có xuất huyết trên đại thê.

Hóa trị: Khi đã thất bại với điều trị nội tiết, có thể hóa trị tạm bợ với Docetaxel (TaxotereTM) chu kỳ mỗi 3 tuần giúp cải thiện sống còn và giảm nhẹ những triệu chứng. Sau thất bại điều trị với Docetaxel, có thể chuyển sang hóa trị bước 2 với Mitoxantrone và Carboplatin. Có khoảng 10% trường hợp đáp ứng với cách điều trị này.

Kết luận

Ung thư TLT là bệnh của đàn ông lớn tuổi, tiến triển chậm, đa số BN tử vong vì các bệnh khác.

Có thể tầm soát phát hiện sớm bằng thăm trực tràng và đo PSA định kỳ nhưng chi phí/lợi ích chưa thuyết phục.

Việc điều trị cần được cân nhắc cho từng trường hợp để cuộc sống còn lại của BN được thoái mái nhất.

UNG THƯ PHỔI

PGS TS Cung Thị Tuyết Anh

Mục tiêu bài giảng

1. Học viên nêu được các nguyên nhân và yếu tố thuận lợi làm tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư phổi.
2. Học viên kể được các tình huống lâm sàng của bệnh ung thư phổi và các triệu chứng lâm sàng thường gặp.
3. Học viên nêu được các phương tiện lâm sàng và cận lâm sàng giúp chẩn đoán vị trí bướu, giải phẫu bệnh và giai đoạn bệnh ung thư phổi.
4. Học viên trình bày được nguyên tắc điều trị bệnh ung thư phổi.

1 Dịch tễ và yếu tố nguy cơ:

1.1 Dịch tễ

Ung thư phổi hay còn gọi là ung thư phế quản là một bệnh lý ác tính phổ biến trên toàn thế giới, xuất độ cao ở các nước công nghệ phát triển và có chiều hướng tăng nhanh ở các nước đang phát triển. Theo công bố gánh nặng ung thư toàn cầu Globocan 2012 có 1,8 triệu trường hợp ung thư phổi mới được phát hiện trên thế giới, chiếm 12,9% tổng số các loại ung thư. Đây là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu chiếm 19,4% của tổng số tử vong vì nguyên nhân ung thư.

Tại Hoa Kỳ, năm 2014 có 116 000 trường hợp mới chẩn đoán ở nam (xuất độ 69,1/100 000) và 108 210 trường hợp nữ mới được chẩn đoán (xuất độ 36,1 /100 000). Tỉ suất cao nhất mắc bệnh là nhóm người Mỹ da đen, theo sau đó là nhóm người Mỹ da trắng. Ở nữ lại có chiều hướng tăng do tỷ lệ nữ hút thuốc ngày càng nhiều trong 3 thập niên gần đây. Từ năm 1987, ung thư phổi trở thành bệnh ung thư gây tử vong nhiều nhất ở phụ nữ Hoa Kỳ, vượt qua nguyên nhân thứ hai là ung thư vú.

Tại Việt Nam, năm 2012 xuất độ ung thư phổi ở nam giới là 41.1/100 000 và ở nữ giới là 12.2 /100 000. Tử suất ở nam là 37.2/100 000 và ở nữ là 14.4/100 000.

1.2 Yếu tố nguy cơ

Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ hàng đầu gây ung thư phổi. Khoảng 87% trường hợp ung thư phổi tại Hoa Kỳ có liên quan đến hút thuốc lá. Hút một gói thuốc lá mỗi ngày có nguy cơ ung thư phổi tăng 20 lần so với người không hút thuốc. Trên 4000 chất độc hại trong hắc ín của khói thuốc lá đã được phân lập, trong đó có những chất có thể gây đột biến DNA như hydrocarbon vòng thơm, các amin thơm, các nitrosamine đặc hiệu của thuốc lá. Số lượng DNA đột biến tỷ lệ thuận với số lượng thuốc hút. Ở người nghiện thuốc lá nặng, số đột biến có thể đến 100 trên bộ gen của mỗi tế bào.

Hút thuốc lá thụ động là nguyên nhân thứ hai gây ung thư phổi. Tại Hoa Kỳ ước tính rằng có khoảng 3.000 trường hợp tử vong ung thư phổi mỗi năm là do khói thuốc lá. Những cá nhân sống trong gia đình có người hút thuốc tăng 30% tỷ lệ mắc bệnh ung thư phổi so với người không hút thuốc.

Khoảng 15% ung thư phổi liên quan đến nghề nghiệp tiếp xúc trực tiếp với chất cách nhiệt thạch miên (amiante/ asbestos), khí phóng xạ radon (môi trường hầm mỏ, nhà cửa), các loại hydrocarbon vòng thơm, arsenic, kim loại nặng (nickel, chrome ...). Nếu cộng thêm yếu tố hút thuốc thì nguy cơ càng tăng lên, một phần do khói thuốc làm giảm hoạt động của các lông chuyển trên bề mặt tế bào khép kín nên các chất độc ít bị thải ra ngoài.

Human papilloma virus (HPV) có liên quan đến các nguyên nhân gây ung thư phổi không tế bào nhỏ; gần 25% số trường hợp không hút thuốc lá có sự hiện diện của HPV. Nhiễm HPV 16/18 thường kết hợp với các đột biến gen p53.

Tiền sử gia đình đã được coi là một yếu tố nguy cơ gây ung thư phổi. Một số đột biến di truyền đã được phát hiện, đặc biệt là đột biến T790M trên gen EGFR, có liên quan với ung thư biểu mô tuyến của phổi.

2. Tầm soát ung thư phổi

Theo hướng dẫn năm 2013 của Mạng lưới quốc gia Hoa Kỳ toàn diện về ung thư (NCCN), tầm soát tiến hành hàng năm bằng CT scan liều thấp cho các đối tượng có nguy cơ cao (từ 55 tuổi đến 74 tuổi với tiền sử trong vòng 15 năm hút thuốc lá 30 gói/năm hoặc 20 gói/năm và kèm theo một yếu tố nguy cơ khác ngoại trừ hút thuốc lá thụ động). Ngoài ra, việc bỏ hút thuốc là một trong những chiến lược quan trọng không thể thiếu khi tư vấn sàng lọc.

3. Sinh bệnh học ung thư phổi

3.1 Sinh học ung thư phổi

Ung thư phổi tiến triển qua nhiều giai đoạn, từ biểu mô phế quản bình thường đến dị sản, carcinom tại chỗ (in situ) và sau cùng là carcinom xâm lấn. Những biến đổi này bao gồm quá trình hoạt hóa nhiều gen sinh ung (oncogen), bất hoạt các gen đè nén bướu và sự ổn định của bộ gen. Sự biến đổi ở mức độ gen hoặc ngoài gen dẫn đến rối loạn phân bào, biệt hóa tế bào và chết tế bào theo lập trình.

Đột biến các gen đè nén bướu: Hai gen đè nén được nghiên cứu nhiều nhất là p53 và RB (retinoblastoma).

- P53 có vai trò trong việc sửa chữa DNA, phân bào, tế bào chết theo lập trình và điều hòa tăng trưởng tế bào. Đột biến p53 gặp trong 50% các UTPKTBN.

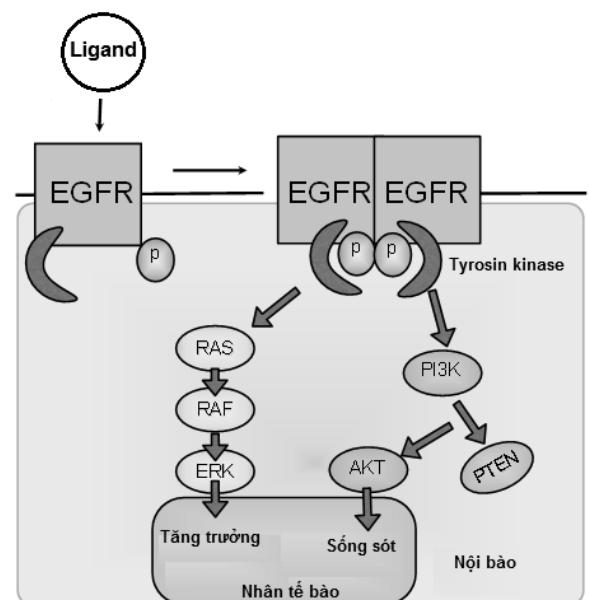
- Gen RB cũng có vai trò trong việc điều hòa, ngăn chặn chu trình tế bào ở pha G1. Sự tăng methyl-hóa đầu 5' của gen RB được cho là làm câm lặng (gây bất hoạt) gen này. Đột biến gen RB xảy ra trong 15% UTPKTBN.

Đột biến gen sinh ung

- Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) biểu hiện mạnh trong UTPKTBN. Sau khi phần ngoại bào của thụ thể gắn với ligand, hiện tượng kết đôi sẽ xảy ra giữa hai thụ thể EGFR đứng cạnh nhau, bắt đầu quá trình hoạt hóa các men tyrosine-kinase (ở phần nội bào của thụ thể), và gia tăng sự dẫn truyền tín hiệu về phía dưới. Đột biến điểm trong vùng tyrosine-kinase có ảnh hưởng đến sự đáp ứng của bướu đối với các thuốc úc chế EGFR (erlotinib, gefitinib). Những đột biến trên các exon 19, 21 và 18 có thể làm tăng hiệu quả của erlotinib.

- K-ras là chất trung gian dẫn truyền tín hiệu từ các thụ thể ở bề mặt tế bào để các phân tử nội bào. Oncogen ras có thể được hoạt hóa bằng một đột biến điểm hoặc bằng sự biểu lộ quá mức. Đây là một thành tố quan trọng trong dòng thác dẫn truyền tín hiệu của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR). Đột biến của K-ras được tìm thấy trong 15-30% ung thư phổi loại carcinom tuyến và có liên quan đến phơi nhiễm với khói thuốc lá.

3.2 Giải phẫu bệnh ung thư phổi



Hình 1: Đường dẫn truyền tín hiệu của EGFR

Hầu hết ung thư phổi là ung thư biểu mô (carcinom).

Ung thư phổi được chia làm hai loại chính: ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) và ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN). Ung thư tế bào nhỏ chiếm 20% số trường hợp, tế bào có nguồn gốc từ hệ thần kinh-nội tiết, lâm sàng và đáp ứng điều trị khác với ung thư không phải tế bào nhỏ. Ung thư không tế bào nhỏ chiếm 80% các trường hợp, gồm các loại thường gặp sau đây: carcinom tuyến (khoảng 40%), carcinom tế bào gai (20%), và carcinom tế bào lớn (hoặc carcinom không biệt hóa).

Carcinom tuyến gặp **nhiều nhất**, ở cả hai giới nam nữ. Bướu thường ở **ngoại vi** phổi, xuất phát từ lớp tế bào biểu mô bì mặt hoặc tuyến trong các tiêu phế quản. Vì thế có các dạng nhú, dạng tiết nhầy. Ghi nhận tại đa số các nước trên thế giới cho thấy từ nhiều thập niên qua carcinom tuyến ngày càng nhiều, carcinom tế bào gai ngày càng ít.

Carcinom tiểu phế quản-phế nang là một phân nhóm của carcinom tuyến, không xâm lấn, thường gặp ở phụ nữ và người không hút thuốc. Tổn thương đa ổ lan tràn hai phổi, ít di căn ngoài lồng ngực, tiên lượng sống còn tương đối khá hơn các loại giải phẫu bệnh khác cùng giai đoạn.

Carcinom tế bào gai là loại có liên quan trực tiếp đến việc hút thuốc. Bướu thường gặp ở vùng trung tâm, xuất phát từ các phế quản đoạn gần, hay gây tắc nghẽn dẫn đến xẹp phổi/ thùy phổi và viêm phổi. Trên vi thể, hiện tượng sừng hóa, các cầu liên bào thường thấy rất rõ.

Carcinom tế bào lớn là loại ít gặp nhất.

Carcinom tế bào nhỏ: chiếm 10 – 20% ung thư phổi, chủ yếu gặp ở những người hút thuốc lá. Bướu xuất phát từ những tế bào nguyên thủy của biểu mô đáy phế quản được biệt hóa theo hướng thần kinh – nội tiết. Bướu có tính xâm lấn mạnh và diễn tiến nhanh.

4. Diễn tiến tự nhiên của ung thư phổi không tế bào nhỏ

Ung thư phổi thường xuất phát từ biểu mô phủ hoặc biểu mô tuyến của phế quản. Một ít trường hợp xuất phát từ phế nang. Khi bướu phát triển sẽ xâm lấn vào nhu mô phổi, hoặc lan rộng trong lồng phế quản. Bướu lớn hơn sẽ xâm lấn vào các cơ quan lân cận như màng phổi, thành ngực, cơ hoành, các cơ quan trong trung thất (màng tim, các mạch máu lớn, thực quản, thận đốt sống).

Ung thư phổi thường cho di căn hạch cuống phổi, hạch rốn phổi, hạch trung thất, hạch trên đòn.

Di căn xa theo đường máu rất thường gặp. Thường cho di căn xương, gan, tuyến thượng thận, não. Có thể di căn phổi đối bên (theo đường khí).

6. Chẩn đoán ung thư phổi

6.1 Tình huống lâm sàng

Tùy vào vị trí tổn thương trong lồng ngực, mức độ lan rộng của bướu và tùy vị trí di căn mà triệu chứng lâm sàng cũng như các tình huống khiến bệnh nhân đi khám bệnh sẽ khác nhau. Có những trường hợp nhập viện vì yếu liệt hai chi dưới do di căn cột sống, hoặc tăng áp lực nội sọ do di căn não. Sau khi nhập viện mới phát hiện tổn thương nguyên phát ở phổi.

Đặc biệt trong bệnh ung thư phổi, ngoài các triệu chứng và dấu hiệu gây ra bởi chính khối bướu, đôi khi người bệnh có những hội chứng cận ung thư đi kèm, như các triệu chứng về nội tiết, thần kinh, huyết học, xương khớp ...

Phần lớn bệnh nhân có các triệu chứng toàn thân như khó thở, mệt mỏi, sụt cân không rõ nguyên do.

Tuy nhiên cũng không ít trường hợp bệnh nhân có thể trạng tốt, được tình cờ phát hiện có bướu phổi qua chụp X-quang ngực, nhân dịp đi khám sức khỏe tổng quát hoặc nhân đi khám một bệnh gì khác.

Các triệu chứng của tổn thương tại chỗ-tại vùng:

- Ho dai dẳng, do bướu phát triển, kèm hiện tượng viêm kích thích thường xuyên lên niêm mạc phế quản gây ho.
- Ho ra máu, do bướu phát triển kèm tăng sinh mạch máu nên dễ xuất huyết, hoặc do bướu ăn lan vào các mao mạch, mạch máu.
- Thở rít, khó thở, do bướu làm hẹp lồng phế quản hoặc tắc nghẽn phế quản dẫn đến xếp thùy phổi.
- Nhiễm trùng, do sự tắc nghẽn phế quản và bội nhiễm dẫn đến viêm phổi, áp xe phổi.
- Các triệu chứng của tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim, khi bướu xâm lấn vào các cấu trúc này.
 - Đau ngực, do bướu xâm lấn thành ngực.
 - Đau vai và cánh tay; đây còn gọi là Hội chứng Pancoast, gồm bướu đỉnh phổi, xâm lấn gây hủy xương sườn số 1 và chèn ép màng thần kinh cánh tay.
 - Khàn tiếng, do bướu trong lồng ngực chèn ép dây thần kinh X, nhánh hòi-thanh quản.
 - Phù áo khoác, thường do hạch trung thất to, chèn ép tĩnh mạch chủ trên.
 - Nổi hạch trên đòn

6.2 Cận lâm sàng:

Chẩn đoán cơ quan mang bướu

Sau khi thăm khám lâm sàng, chụp X-quang phổi thẳng, nghiêng nên được thực hiện. Nó có thể giúp phát hiện những bướu nằm ngoại vi phổi, sang thương tắc nghẽn trung tâm và tràn dịch màng phổi có tiềm năng ác tính. Tuy nhiên, X-quang phổi bình thường không loại trừ ung thư phổi.

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính (CT-Scan, có và không tiêm thuốc cản quang) được xem là phương tiện then chốt để khảo sát vị trí bướu, độ lan rộng, xâm lấn vào các cấu trúc trong lồng ngực; vị trí và kích thước hạch lymphô bị di căn; tình trạng nhu mô phổi còn lại.

Tuy nhiên CT scan không đáng tin cậy trong việc phát hiện hạch trung thất. Trong khi sự hiện diện của hạch $> 1\text{cm}$ gợi ý cao đến khả năng hạch di căn nhưng hạch to và giải phẫu bệnh lành tính thường thấy ở những trường hợp bướu lớn và gây viêm phổi do tắc nghẽn.

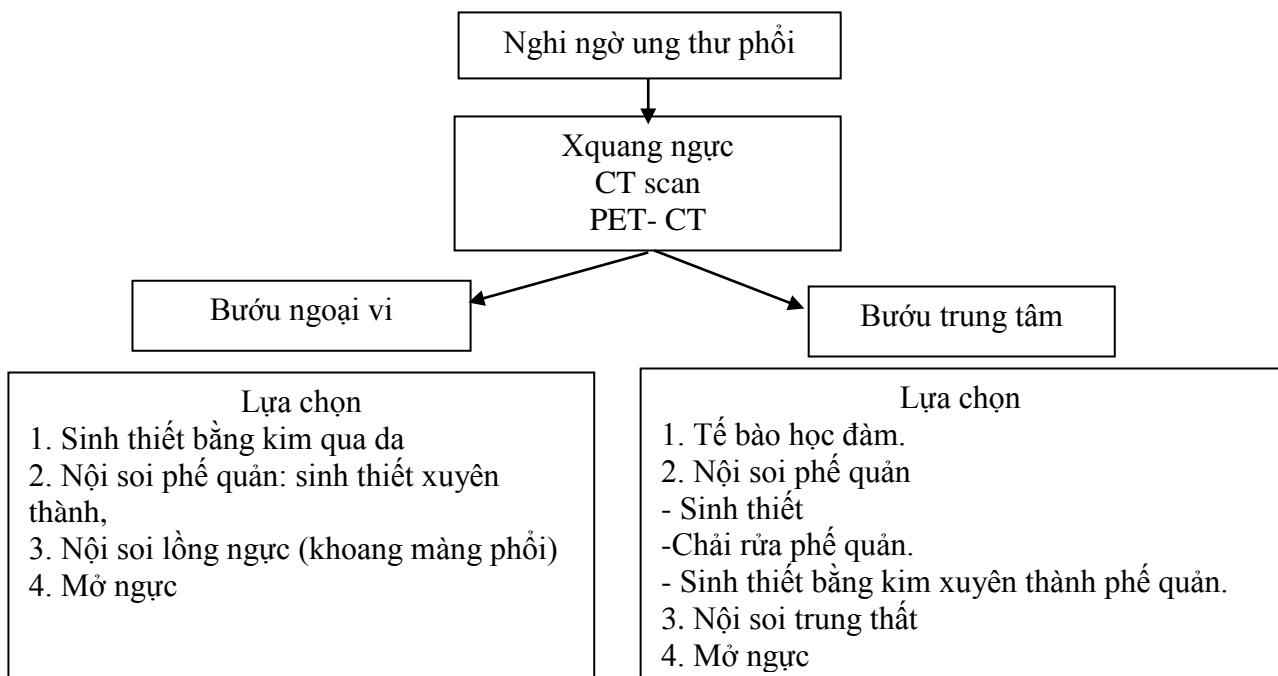
Có nhiều nghiên cứu so sánh FDG-PET và CT trong phát hiện hạch trung thất ở bệnh nhân ung thư phổi. Độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu của PET là 70%, 70% và 80% khi so với 70%, 50%, 70% của CT scan cho những trường hợp có di căn hạch trung thất (N2 và N3) được xác định bằng giải phẫu bệnh.

Chẩn đoán bản chất bướu

Để biết được bản chất mô học của bướu trước khi điều trị, người thầy thuốc cần cân nhắc các phương pháp thủ thuật tiếp cận bướu nhằm có thể sinh thiết được mô bướu một cách hiệu quả và an toàn, tùy thuộc vào bướu ở trung tâm hay ngoại vi.

- *Té bào học đàm*: lấy đàm trong 3 ngày liên tiếp làm tăng khả năng chẩn đoán. Mẫu đàm được xem là đại diện khi có các bạch cầu phế nang và biểu mô phế quản. Độ nhạy của phương pháp này là 65% (trong khoảng 22% - 98%). Khả năng chẩn đoán bằng té bào học đàm tăng lên đối với những trường hợp bướu nằm ở vùng trung tâm, bướu lớn, carcinom té bào gai và đặc biệt là kiểm tra nhiều mẫu đàm.

- *Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA)*: là phương tiện tốt giúp chẩn đoán mô học nốt phổi, thực hiện dưới hướng dẫn của CT-scan. Tỉ lệ chẩn đoán dương tính khi được thực hiện bởi những người có kinh nghiệm lên đến 95% thận chí khi nốt phổi dưới 1cm.



Hình 2: *Lựa chọn các phương pháp chẩn đoán bản chất bướu*

- *Nội soi phế quản bằng ống soi mềm* giúp quan sát khí phế quản đến mức phân chia cây phế quản ở thế hệ thứ 2 hoặc thứ 3. Ngoài ra, đây còn là phương tiện giúp chẩn đoán tế bào học hoặc mô học khi xác định được sang thương. Nhìn chung mức độ chẩn đoán dựa trên chải rửa phế quản hoặc sinh thiết bướu nhìn thấy được lên đến 90%. Nội soi phế quản còn giúp đánh giá hạch trung thất hoặc hạch rốn phổi, sinh thiết xuyên thành phế quản, đặc biệt khi kết hợp với siêu âm qua ngã nội soi phế quản có thể chẩn đoán hạch di căn rốn phổi, trung thất mà không cần phải nội soi trung thất hay nội soi lồng ngực.

- *Nội soi trung thất* được chỉ định cho những trường hợp bệnh tiến triển tại vùng dựa vào độ lan rộng của bướu đến trung thất, hạch to trên CT hoặc có tăng bắt FDG ở trung thất trên phim PET. Vai trò của nội soi trung thất trước khi phẫu thuật đang được đánh giá trong những năm gần đây. Bằng phương pháp này những trường hợp di căn hạch trung thất đối bên (N3) được xác định. Đây là những trường hợp quá khả năng phẫu thuật, từ đó tránh cho bệnh nhân phải chịu được việc mở lồng ngực không cần thiết. Hơn nữa đối với những trường hợp giai đoạn II-III, đặc biệt đánh giá có khả năng cắt thùy phổi, nội soi trung thất nên được thực hiện để loại trừ hạch N3, hay xác định hạch N2 cần hóa trị trước khi phẫu thuật.

- *Nội soi lồng ngực dưới hướng dẫn của video* thường dùng để chẩn đoán, xếp giai đoạn và cắt phổi. Những nốt phổi ở ngoại vi có thể được phát hiện và cắt bỏ bằng kỹ thuật xâm lấn tối thiểu, sinh thiết hạch trung thất, đặc biệt là những trường hợp không tiếp cận được bằng nội soi trung thất, đánh giá những sang thương ung thư phổi nghi ngờ T4.

Chẩn đoán giai đoạn bệnh

Ngoài việc chẩn đoán được bản chất của bướu phổi, ta cần chú ý chẩn đoán chính xác giai đoạn bướu trước khi điều trị. Để khảo sát tình trạng có di căn xa hay chưa, cần kết hợp

lâm sàng và cận lâm sàng khảo sát những cơ quan mà ung thư phổi thường cho di căn: hạch trên đòn, hạch cổ; xương, nhất là các xương trực như cột sống, xương chậu; gan; não; tuyến thượng thận; phổi đối bên ... Các xét nghiệm cận lâm sàng có ích để rà soát các ổ di căn gồm: CT ngực, siêu âm bụng, CT-bụng, xạ hình xương, CT hoặc MRI não. Gần đây trên thế giới bắt đầu ứng dụng phương pháp PET-CT (Positron emission tomography) để tầm soát các ổ ung thư trên khắp cơ thể. (Phương pháp này dựa trên nguyên tắc các ô ung thư chuyển hóa mạnh nên nhu cầu sử dụng glucose rất cao. Người ta đưa vào cơ thể bệnh nhân glucose gắn với chất đồng vị phóng xạ Fluor-18. Trong quá trình phân rã ^{18}F phóng thích hạt positron).

Dựa theo diễn tiến tự nhiên của ung thư phổi tế bào nhô, cần khảo sát mức độ xâm lấn của bướu tại chỗ, mức độ di căn hạch vùng và rà soát các tổn thương di căn trước khi tiến hành điều trị đặc hiệu. Các khảo sát cần thực hiện ngoài việc khám thực thể gồm: khảo sát siêu âm vùng cổ và trên đòn tìm hạch và làm FNA nếu nghi ngờ hạch di căn; siêu âm hoặc CT bụng khảo sát gan, tuyến thượng thận hai bên; đo phosphatase alkaline/ máu, nếu tăng thì làm thêm xạ hình xương; MRI não. Nếu có điều kiện trang thiết bị và tài chính, khảo sát PET-CT toàn thân có thể thay thế cho các khảo sát vừa nêu.

Chẩn đoán bản chất sinh học

Đối với ung thư phổi không tế bào nhô, việc tìm các đột biến gen giúp định hướng điều trị bằng thuốc nhắm trúng đích. Đột biến gen EGFR thường tìm thấy ở carcinom tuyến, chỉ gặp khoảng 10% ở các nước châu Âu nhưng lên đến 50% ở khu vực châu Á, phổ biến ở phụ nữ, không hút thuốc.

Đột biến gen Kras thường gặp ở những dân tộc ngoài châu Á, có hút thuốc lá. Đây là chỉ điểm kháng thuốc úc ché tyrosin kinase (TKI) của EGFR.

Ngoài ra còn có các đột biến gen BRAF, tìm sự chuyển vị của gen ALK.

6.3 Xếp giai đoạn

Xếp hạng TNM ung thư phổi theo AJCC, phiên bản 7

Ký hiệu	Định nghĩa
T ₀	Không thấy bướu tiên phát
T ₁	Bướu ≤ 3cm, được bao bọc bởi phổi hoặc màng phổi tạng, không giàn hơn phế quản thùy
T _{1a}	Bướu ≤ 2cm
T _{1b}	Bướu > 2cm nhưng ≤ 3cm
T ₂	Bướu > 3cm nhưng ≤ 7cm hoặc u có bất kỳ đặc điểm: (3) Xâm lấn vào màng phổi tạng, tổn thương tại phế quản gốc nhưng cách carina ≥ 2cm, xẹp phổi/ viêm phổi tắc nghẽn lan đến rốn phổi nhưng không tổn thương toàn bộ phổi
T _{2a}	Bướu > 3cm nhưng ≤ 5cm
T _{2b}	Bướu > 5cm nhưng ≤ 7cm
T ₃	Bướu > 7cm Hoặc xâm lấn trực tiếp vào thành ngực, vòm hoành, thàn kinh hoành, màng phổi trung thất, hoặc màng ngoài tim Hoặc bướu ở phế quản gốc cách carina < 2cm ⁽⁴⁾ Hoặc xẹp phổi/ viêm phổi tắc nghẽn toàn bộ phổi Hoặc có những bướu khác ở cùng thùy
T ₄	Bướu có đường kính bất kỳ xâm lấn vào tim, mạch máu lớn, khí quản, thàn kinh thanh quản quặt ngược, thực quản, thận đốt sống, hoặc carina. Hoặc có những bướu khác ở thùy phổi khác cùng bên.
N ₀	Không di căn vào hạch vùng

N ₁	Di căn vào hạch lympho quanh phế quản và/hoặc hạch quanh rốn phổi cùng bên và những hạch trong phổi, kể cả tồn thương xâm lấn trực tiếp.
N ₂	Di căn vào hạch lympho trung thất và/hoặc dưới carina
N ₃	Di căn vào hạch lympho trung thất đối bên, hạch rốn phổi đối bên, hạch cơ bắc thang cùng hoặc đối bên, hoặc hạch lympho thượng đòn.
M	Không có di căn xa
M _{1a}	Có buồu khác ở thùy phổi đối bên Hoặc buồu với những nốt (nodes) ở màng phổi hoặc sự lan tràn màng phổi ác tính, tràn dịch màng tim.
M _{1b}	Di căn xa
T _X , N _X , M _X	Trạng thái T, M, N không có khả năng đánh giá.
T _{is}	Ung thư khu trú tại chỗ.
T _{1ss}	Những buồu với bất kỳ kích thước lan đến bề mặt nhung tiệp giáp với thành khí quản hoặc phế quản gốc.

Xếp giai đoạn TNM ung thư phổi không tế bào nhỏ

T / M	T/M	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃
		Giai đoạn	Giai đoạn	Giai đoạn	Giai đoạn
1	T _{1a}	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T _{1b}	Ia	IIa	IIIa	IIIb
2	T _{2a}	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T _{2b}	Iia	IIb	IIIa	IIIb
3	T ₃ >7	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T ₃ xâm lấn	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T ₃ vê tinh	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
4	T ₄ xâm lấn				
	T ₄ nốt khác thùy, cùng bên	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
1	M phổi	M _{1a} nốt đối bên M _{1a} lan tràn màng	IV	IV	IV
		M _{1b}	IV	IV	IV
			IV	IV	IV

Cách xếp giai đoạn dành cho ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN)

Phân loại 2 giai đoạn của VALG (Veteran's Administration Lung Group) được sử dụng thường qui để xếp giai đoạn UTPTBN.

Giai đoạn khu trú: (giai đoạn I đến IIIB) khi tồn thương giới hạn trong lồng ngực một bên và nằm giới hạn trong trường chiếu xạ. Hạch trung thất đối bên và hạch thượng đòn cùng bên cũng nằm trong khái niệm bệnh còn ở giai đoạn khu trú. Khoảng 1/3 bệnh nhân UTPTBN thuộc giai đoạn này. Thực tế lâm sàng cho thấy rằng, những bệnh nhân này được điều trị bằng liệu pháp đa mô thức với mục tiêu là điều trị triệt để, còn những bệnh nhân ở giai đoạn lan tràn thì chỉ được hóa trị tạm bợ đơn thuần.

Giai đoạn lan tràn: (giai đoạn IV) khi tồn thương lan tràn ra khỏi lồng ngực cùng bên, bao gồm cả hạch rốn phổi và hạch dưới đòn đối bên, tràn dịch màng phổi hay tràn dịch màng tim ác tính về mặt tế bào học, di căn xa theo đường máu.

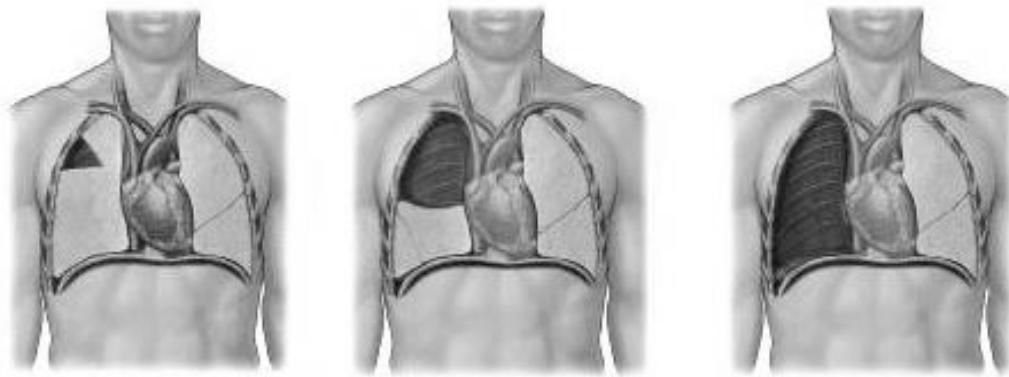
7. Điều trị

Trước khi điều trị ung thư phổi cần xác định loại giải phẫu bệnh lý và giai đoạn bệnh. Bên cạnh đó, cần đánh giá tổng trạng bệnh nhân và các bệnh lý đi kèm để có kế hoạch điều trị thích hợp. Những trường hợp ung thư phổi thường liên quan hút thuốc lá, chức năng hô hấp kém, mắc bệnh ở độ tuổi trung niên trở lên.

7.1 Ung thư phổi không tế bào nhỏ:

Phẫu thuật

Đây là phương pháp điều trị chính yếu trong trường hợp ung thư phổi giai đoạn sớm (I,II). Cần xác định có thể phẫu thuật triệt để được hay không để tránh tình trạng mở ngực thám sát rồi lại đóng ngực lại. Sự tiến bộ gần đây của phương pháp nội soi lồng ngực, nội soi trung thất đã làm giảm bớt các trường hợp mở ngực không cần thiết. Đối với giai đoạn khu trú còn mổ được (T1-3, N0-2), có thể cắt một thùy phổi mang bướu, cắt 2 thùy hoặc cắt một bên phổi; nạo hạch rốn phổi, hạch trung thất.



Cắt hình nem

Cắt thùy

Cắt một bên phổi

Hình 3 : Các mức độ phẫu thuật trong UTPKTBN

Xạ trị

Xạ trị đầu tiên được chỉ định cho những trường hợp UTPKTBN giai đoạn III, quá chỉ định phẫu thuật do tổng trạng kém. Những lợi ích của xạ trị bao gồm giảm nhẹ các triệu chứng liên quan đến bướu, kiểm soát tại chỗ tại vùng.

Sau phẫu thuật, nếu hạch rốn phổi, hạch trung thất có di căn, hoặc diện cắt còn mô bướu, nên xạ trị bổ túc vào nền hạch, nền bướu, để giảm nguy cơ tái phát tại chỗ-tại vùng.

Hóa trị

Hóa trị hỗ trợ sau mổ nhưng hiệu quả giảm tỷ lệ di căn xa với các phác đồ hiện nay vẫn chưa mấy thuyết phục. Đối với giai đoạn không còn mổ được, hoặc giai đoạn có thể mổ được nhưng bệnh nhân có những bệnh lý nội khoa quan trọng đi kèm khiến cuộc mổ không an toàn, thì có thể dùng các phương pháp sau: xạ trị đơn thuần (xạ trị triệt để hoặc xạ trị tạm bợ); hóa trị đơn thuần (các phác đồ có muối platin).

Phổi hợp hóa trị và xạ trị lần lượt hoặc hóa-xạ trị đồng thời. Cách điều trị hóa-xạ trị đồng thời cho đáp ứng tốt nhất nhưng độc tính cũng gia tăng nên phải cân nhắc, chọn lựa kỹ bệnh nhân mới áp dụng.

Liệu pháp nhắm trúng đích:

Sử dụng kháng thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì EGFR hoặc ức chế men Tyrosine kinase nội bào cho thấy cải thiện triệu chứng và chất lượng cuộc sống khi có bằng chứng đột biến EGFR cho điều trị bước một hoặc cho điều trị bước hai khi thất bại với hóa trị bước một.

Điều trị giảm nhẹ: những trường hợp tràn dịch màng phổi ác tính tái lập nhanh nên được dẫn lưu kín màng phổi và làm xơ hóa màng phổi bằng bột talc hoặc bằng thuốc hóa trị.

Trường hợp bướu bít tắc phế quản gây xẹp phổi hoặc nghẹt khí quản gây khó thở có thể làm thông đường thở với phương pháp đốt bằng tia laser, áp đông, phổi hợp với xạ trị ngoài, tạo dòng plasma truyền năng lượng đồng nhất đến khối u (argon plasma coagulation (APC) , nhiệt đông (electrocautery).

Đối với giai đoạn bệnh đã di căn xa, tùy thể trạng bệnh nhân, triệu chứng lâm sàng và khả năng kinh tế của bệnh nhân mà cân nhắc các phương pháp điều trị tạm bợ hoặc điều trị triệu chứng. Xạ trị cứu vớt làm giảm triệu chứng do khối u phát triển trong lồng ngực hoặc di căn não, xương. Hóa trị với nhóm biphosphonate được chỉ định trong những trường hợp di căn xương

7.2 Ung thư phổi tế bào nhỏ:

Đây là loại bướu có diến tiến di căn xa rất nhanh, nhưng thường nhạy với hóa trị, nên nguyên tắc xử trí là không phẫu thuật, mà hóa trị (phác đồ cisplatin kết hợp với etoposide) là chính. Nếu bệnh ở giai đoạn còn khu trú trong lồng ngực, kích thước bướu nhỏ, nên hóa-xạ trị đồng thời. Nếu kích thước bướu lớn thì sau hóa trị có thể xạ trị khu trú vào vùng bướu chưa tan hết.

Trường hợp bệnh tái phát sau 6 tháng, có thể sử dụng lại phác đó có platinum. Trường hợp tái phát sớm hoặc bệnh tiến triển, hóa trị bước hai với phác đồ CAV (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine) hoặc irinotecan, hoặc chỉ chăm sóc nội khoa.

Đối với những trường hợp giai đoạn lan tràn, sau khi điều trị nếu bệnh đáp ứng hoàn toàn, nên cân nhắc xạ trị phòng ngừa vào toàn bộ não do bệnh có tỷ lệ di căn não khá cao.

7.3 Khuyến cáo điều trị theo giai đoạn UTPKTBN

Giai đoạn I và II

Đây được là những giai đoạn sớm, chiếm khoảng 20-25% ung thư phổi. Sống còn 5 năm khoảng 60-80% đối với giai đoạn I và 40-50% đối với giai đoạn II.

Điều trị tốt nhất cho hai giai đoạn này là phẫu thuật. Khi điều kiện sức khỏe bệnh nhân cho phép, nên thực hiện các phẫu thuật quy ước như cắt thùy hoặc rộng hơn, tốt hơn là chỉ cắt bướu (cắt hình chém, cắt phân thùy).

Trong lúc mổ, cần nạo hạch hoặc lấy hạch (rốn phổi/ trung thất) để xét nghiệm giải phẫu bệnh, nhằm đánh giá chính xác giai đoạn bệnh học.

Nếu bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm nhưng có chống chỉ định phẫu thuật thì xạ trị là một phương tiện hiệu quả để kiểm soát bệnh tại chỗ-tại vùng.

Giai đoạn IIIA

Giai đoạn IIIA là một thách thức điều trị với nhiều ý kiến trái ngược, và kết quả sống còn 5 năm chỉ vào khoảng 23%.

Một số nghiên cứu gần đây gợi ý ích lợi của việc kết hợp đồng thời hóa trị và xạ trị. Tuy vậy nhiều dữ liệu đối lập khiến khó có thể đề xuất một hướng dẫn xử trí cụ thể cho giai đoạn này.

Đối với những bệnh nhân có hạch trung thất (N2) được tình cờ phát hiện trong lúc mổ, việc nên làm là phẫu thuật triệt để kèm nạo hạch trung thất nếu kỹ thuật cho phép. Nhưng nếu hạch di căn N2 đã được phát hiện lúc nội soi trung thất trước khi mở ngực thì sau đó nên tránh phẫu thuật vì chúng cứ cho thấy phẫu thuật đầu tiên đối với giai đoạn này có tiên lượng rất xấu.

Hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật triệt để ung thư phổi giai đoạn IIIA được khuyến cáo nên làm.

Giai đoạn IIIB

Kết hợp hóa trị và xạ trị tuần tự hay đồng thời tùy theo tình trạng bệnh nhân. Hóa trị từ 2 đến 4 chu kỳ dựa trên phác đồ có chứa muối platinum kết hợp với xạ trị ở liều 66 Gy.

Hóa xạ trị đồng thời được khuyến cáo ở những bệnh nhân với PS 0 hoặc 1, không có bệnh khác đi kèm, bệnh nhân có tuổi nhỏ hơn 70 (từ 70 đến 75 tuổi, có thể được cân nhắc điều trị tùy từng tình huống cụ thể).

Kết hợp hóa trị-xạ trị tuần tự được chỉ định ở những bệnh nhân PS ≥ 2 và/hoặc có các bệnh khác kèm theo.

Giai đoạn IV:

Nếu không có đột biến EGFR hoặc không có bằng chứng của đột biến EGFR.:Bệnh nhân có chỉ định hóa trị độc tố bào từ 4 đến 6 chu kỳ với phác đồ có chứa muối platinum.

Nếu có đột biến EGFR: điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase của EGFR (Gefitinib, erlotinib hoặc Afatinib) được ưa tiên lựa chọn hơn điều trị bằng hóa trị trước.

Nếu có đột biến chuyển đoạn ALK, hóa trị liệu với phác đồ platin và pemetrexed được ưu tiên chọn lựa. Nếu bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính, chỉ định điều trị bước 2 bằng crizotinib được xem xét lựa chọn.

8. Tiên lượng

Chỉ khoảng 20% bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có thể phẫu thuật được. Trong số những bệnh nhân này tỷ lệ sống 5 năm bệnh không tái phát vào khoảng 30-35%. Đối với giai đoạn tiến triển được xạ trị triệt để, tỷ lệ sống 5 năm bệnh không tiến triển là 10-15%.

Ở những bệnh nhân có thể trạng kém, sụt cân, nhiều triệu chứng cơ năng lúc chẩn đoán, thường có tiên lượng xấu, thời gian sống thêm ước lượng khoảng từ 5-7 tháng, dù có sử dụng xạ trị hay hóa trị. Nên điều trị xoa dịu triệu chứng cho nhóm bệnh nhân này.

Đối với ung thư tế bào nhỏ, mặc dù nhạy với hóa trị nhưng tiên lượng sống còn 5 năm của nhóm bướu còn khu trú cũng chỉ vào khoảng 20-25%, còn của nhóm bệnh lan tràn thì khoảng 5-10%.

9. Kết luận

Ung thư phổi là một bệnh nặng, thường được phát hiện khi bệnh đã tiến triển, 80-85% không còn mô được, tiên lượng thường xấu.

Các biện pháp tầm soát và phát hiện sớm ở các đối tượng có nguy cơ cao không khả thi và ít hiệu quả.

Cách kiểm soát bệnh tốt nhất là phòng ngừa bằng cách không hút thuốc.

TỰ LUẬNG GIÁ

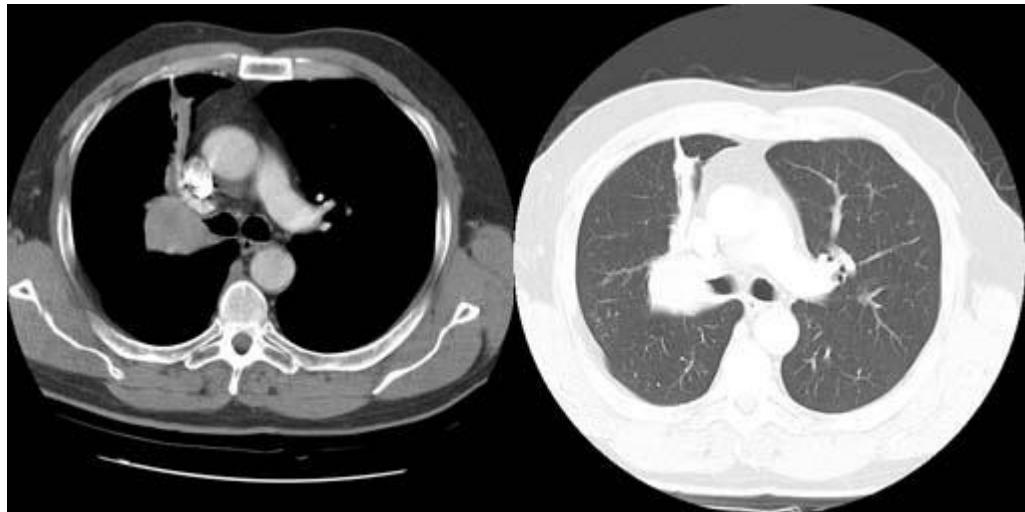
1. Chọn một nhận định không đúng về ung thư phổi:

- a. Là bệnh ung thư gây tử vong hàng đầu trên thế giới.
- b. Bệnh có triệu chứng đa dạng nên rất dễ phát hiện sớm.
- c. Hút 1 gói thuốc là mỗi ngày làm tăng nguy cơ ung thư phổi gấp 20 lần.
- d. Giải phẫu bệnh thường gặp là carcinom tuyến.
- e. Hiệu quả của chương trình tầm soát không cao.

2. Ở Việt Nam, loại ung thư phổi nào sẽ được chẩn đoán thêm bằng chất sinh học:

- a. Carcinom tế bào gai.
- b. Carcinom tuyến.
- c. Carcinom tế bào nhỏ.
- d. Carcinom tế bào lớn.
- e. Câu a và b đúng

3. Bệnh nhân nam, 62 tuổi, khám tại bệnh viện tỉnh vì ho kéo dài 2 tháng. Bệnh nhân được chụp CT-scan ngực có cản quang thì phát hiện bướu phổi nên được chuyển đến Bệnh viện Ung bướu. Tiền căn: không bệnh lý nội ngoại khoa. Thể trạng tốt.



Trong trường hợp này, để xác định bản chất bướu, nên ưu tiên lựa chọn phương tiện nào?

- a. Tế bào học đàm
- b. Nội soi phế quản
- c. FNA xuyên thành ngực
- d. Nội soi trung thất
- e. Mở ngực thám sát.

4. Ung thư phổi tế bào nhỏ, chọn câu đúng:

- a. Bướu có nguồn gốc từ tế bào thần kinh nội tiết.
- b. Bệnh diễn tiến rất chậm.
- c. Phẫu thuật là mô thức điều trị đầu tay.
- d. Thuốc nhắm trúng đích được chỉ định khi đã có di căn xa.
- e. Tiêu lượng tốt hơn so với ung thư phổi không tế bào nhỏ.

UNG THƯ PHỔI

PGS.TS. Phạm Hùng Cường

MỤC TIÊU

1. Nêu được các biểu hiện lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán UT phổi.
2. Xếp giai đoạn chính xác bệnh nhân UT phổi sau khi mổ.
3. Nêu được bệnh sử tự nhiên của UT phổi.
4. Lý giải được các nguyên tắc điều trị của UT phổi.
5. Tư vấn được cho bệnh nhân biết về theo dõi sau điều trị, cách phòng ngừa và phát hiện sớm UT phổi.

NỘI DUNG BÀI GIẢNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư (UT) phổi thường được chia thành UT phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) và UT phổi không tế bào nhỏ (UTPKTB) vì có diễn tiến và điều trị khác nhau. UT phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu cho cả nam và nữ giới tại Hoa Kỳ cũng như trên toàn cầu.

Ước chừng có 226.160 ca UT phổi mới (116.470 nam và 109.690 nữ) đã được chẩn đoán tại Hoa Kỳ trong năm 2012, và 160.340 ca tử vong (87.750 nam và 72.590 nữ) được cho là do UT phổi gây ra.

Có hơn 70% bệnh nhân UTPKTBN được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa, không thể điều trị khỏi được. Tỉ lệ sống còn (OS) 5 năm khoảng 18,5%, có cải thiện nhưng không nhiều so với 13,7% của những năm 1970.

UTPTBN có tiên lượng rất xấu, nếu không điều trị trung vị sống còn chỉ 2-4 tháng. Tỉ lệ OS 5 năm 5-10%.

Giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất. Các yếu tố tiên lượng xấu khác là: tuổi già, nam giới.

Tại Hoa Kỳ, số ca tử vong do UT phổi gây ra bằng với tổng số ca tử vong do UT vú, thận tử cung và cổ tử cung gây ra. Sự gia tăng nguy cơ UT phổi ở phụ nữ hiện nay phản ánh những thay đổi trong thói quen hút thuốc lá trong thế kỷ XX. Từ năm 1987 UT phổi đã vượt qua UT vú, trở thành UT hàng đầu gây tử vong cho phụ nữ tại Hoa Kỳ; đó là hậu quả của sự gia tăng tàn xuất phụ nữ hút thuốc.

Tỉ lệ người hút thuốc tại Hoa Kỳ đã giảm trong thập niên qua, nhưng tại các quốc gia đang phát triển (trong đó có Việt Nam) lại ghi nhận sự gia tăng tỉ lệ hút thuốc đáng báo động.

Theo Globocan 2018, UT phổi là loại UT thường gặp hàng thứ hai tại Việt Nam, chỉ sau UT gan, với 23.667 ca mới. Theo kết quả ghi nhận UT quần thể tại TPHCM năm 2016, UT phổi là UT thường gặp hàng đầu ở nam và thứ năm ở nữ với xuất độ chuẩn-tuổi trên 100.000 dân lần lượt là 35,1 và 11,6.

2. BỆNH NGUYÊN VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Đại đa số tử vong do UT phổi là do hút thuốc.

Khói thuốc chứa phức hợp nhiều các chất sinh ung có tiềm năng gây tổn hại ADN tế bào. Các hydrocarbon thơm đa vòng, các amin thơm và các nitrosamin của thuốc lá là các chất sinh ung gây đột biến chủ yếu chịu trách nhiệm tạo nên các đoạn ADN gắn với hoá chất (gọi là DNA adduct). Số các đoạn ADN gắn với hoá chất trong gen liên quan trực tiếp với số thuốc đã hút; ở người hút thuốc nhiều các đoạn ADN gắn với hoá chất có thể gây ra 100 đột biến trong hệ gen của tế bào.

So với người chưa bao giờ hút thuốc, người hút thuốc có nguy cơ bị UT phổi nhiều hơn 20 lần. Người hút thuốc nếu ngưng hút sẽ giảm khả năng bị UT phổi so với người vẫn tiếp tục hút thuốc.

Hút thuốc thụ động được cho là nguyên nhân gây tử vong của 3.000 bệnh nhân UT phổi mỗi năm tại Hoa Kỳ.

Radon, một chất đồng vị phóng xạ sản sinh từ sự phân rã của radium 226, là nguyên nhân thứ hai gây UT phổi tại Hoa Kỳ, gây tử vong của 6.000-36.000 bệnh nhân UT phổi mỗi năm. Sự phân rã của radium 226 phóng thích các hạt α , có thể gây tổn hại tế bào. Radon có thể thấy trong không khí các nhà kín, kém thông thoáng do vật liệu xây dựng có thể có radium với hàm lượng rất thấp.

Các bệnh nghề nghiệp có tiếp xúc với amiăng, arsenic, muối silicat, chlormethyl ether, nickel, các hydrocarbon thơm đa vòng, ... là nguyên nhân gây 9-15% UT phổi. Người hút thuốc có tiếp xúc với amiăng lại tăng nguy cơ bị UT phổi nhiều hơn. Khói thuốc làm bít tắc các phế quản khiến các sợi amiăng bị giữ lại lâu trong niêm mạc phổi.

Vai trò của các yếu tố di truyền trong UT phổi ít được hiểu rõ hơn các loại UT khác. Có thể là do vai trò của thuốc lá trong bệnh nguyên của UT phổi quá mạnh, khiến chứng cớ của các căn nguyên khác bị lu mờ.

3. PHÒNG NGỪA VÀ PHÁT HIỆN SỚM

3.1. Phòng ngừa

Phòng ngừa là cách tốt nhất để giảm tỉ lệ tử vong do UT phổi. Hơn 90% bệnh nhân UT phổi sẽ không phát bệnh nếu đã không hút thuốc. Những người đã hút thuốc nên được khuyến khung ngưng hút vì có thể giúp giảm nguy cơ mắc UT phổi và rất nhiều bệnh khác do khói thuốc gây ra. Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn, được báo cáo trong những năm 1990, không cho thấy hiệu quả phòng ngừa UT phổi của các chất bổ xung dinh dưỡng như betacarotene, retinoid, selenium, ...

3.2. Phát hiện sớm

+ Các thử nghiệm ngẫu nhiên tầm soát UT phổi bằng chụp x quang phổi có hoặc không kết hợp với lấy đàm thử tế bào học đã không ghi nhận hiệu quả giảm tỉ lệ tử vong liên quan đến UT phổi.

+ Tầm soát UT phổi bằng chụp CT liều thấp có thể có lợi cho các đối tượng có nguy cơ UT phổi cao. Tiềm năng gây hại, cũng như khả năng lặp lại kết quả của kỹ thuật tầm soát này vẫn còn chưa rõ.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên tên NLST (National Lung Screening Trial) đã so sánh tầm soát hàng năm bằng chụp CT phổi liều thấp với chụp x quang phổi trong 3 năm ở các đối tượng có nguy cơ UT phổi cao (tuổi 55-74 hút thuốc tối thiểu 30 gói-năm hoặc đã ngưng hút chưa được 15 năm). Trong tổng số 53.454 người tham gia nghiên cứu, có 247 ca tử vong do UT phổi trên 100.000 ca-năm trong nhóm CT và 309 trong nhóm x quang, kết quả là: tầm soát UT phổi bằng chụp CT liều thấp giúp giảm tử vong do UT phổi 20% (KTC 95% 6,8-26,7; p=0,004). Tỉ lệ tử vong chung của nhóm CT thấp hơn nhóm x quang là 6,7% (KTC 95% 6,8-26,7; p=0,02).

+ Chương trình tầm soát UT phổi của Hoa Kỳ:

- Đối tượng tầm soát: tuổi 55-74, hút thuốc tối thiểu 30 gói-năm hoặc đã ngưng hút chưa được 15 năm.
- Phương tiện tầm soát: chụp CT liều thấp (2mSv, thấp hơn so với liều chuẩn 7mSv).
- Thời gian: hàng năm, cho đến khi 74 tuổi.

4. BỆNH HỌC VÀ BỆNH SỬ TỰ NHIÊN

Chọc hút bằng kim nhỏ (FNA) qua soi phế quản hoặc sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT có thể làm chẩn đoán loại mô học của bướu khó khăn và không thể làm các xét nghiệm hoá mô miễn dịch được. Sinh thiết lõi kim hoặc sinh thiết một phần sẽ cho nhiều thông tin giúp điều trị tốt hơn.

4.1. UT phổi tế bào nhỏ

UT phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm 15% các bệnh nhân UT phổi.

Vị trí: Thường ở vị trí trung tâm, vùng rốn phổi (95%) hơn là ngoại vi.

Diễn tiến lâm sàng: Các bệnh nhân UTPTBN thường có bệnh lan tràn lúc nhập viện. Tình trạng lâm sàng xấu đi nhanh trên các bệnh nhân có khối u ở phổi thường là UTPTBN.

- Di căn xa thường đến não, xương, thượng thận, gan. Tràn dịch màng phổi cũng thường thấy.
- Tái phát sau xạ hoặc hóa trị có thể xảy ra ngay vị trí bệnh khởi đầu hoặc những vị trí mới.

Các hội chứng cận u đi kèm bao gồm: hội chứng tăng tiết hormon chống bài niệu (SIADH) thường gặp nhất, tình trạng tăng đông máu cũng thường gặp, hội chứng tăng tiết ACTH không thường gặp và hội chứng nhược cơ Eaton-Lambert hiếm gặp hơn. Tình trạng tăng canxi máu cũng hiếm gặp, ngay cả khi có di căn xương nhiều nơi.

4.2. UT phổi không tế bào nhỏ

UT phổi không tế bào nhỏ (UTPKTB) chiếm 85% các bệnh nhân UT phổi.

4.2.1. Carcinôm tế bào vảy

Carcinôm tế bào vảy chiếm 20-25% UTPKTBN.

Vị trí: Trước kia, carcinôm tuyến được cho là thường xảy ra ở vùng ngoại vi, trong khi carcinôm tế bào vảy thường xảy ra ở vùng trung tâm. Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy thay đổi với sự phân bố vị trí tương tự nhau.

Diễn tiến lâm sàng: Carcinôm tế bào vảy thường vẫn khu trú trong giai đoạn đầu của bệnh và tái phát tại chỗ sau phẫu hoặc xạ trị.

Các hội chứng cận u đi kèm bao gồm: tình trạng tăng canxi máu do tăng sản xuất peptide liên quan với hormon tuyến cận giáp thường gặp nhất, bệnh xương khớp phì đại đôi khi gặp; tình trạng tăng bạch cầu đa nhân hoặc tình trạng tăng đông cũng có thể thấy.

4.2.2. Carcinôm tuyến

Carcinôm tuyến chiếm 50-60% UTPKTBN, thường gặp ở các bệnh nhân không hút thuốc, đặc biệt là ở các phụ nữ trẻ. Tuy nhiên cũng có thể gặp ở các bệnh nhân có hút thuốc.

Vị trí: Bướu nguyên phát thường gặp ở vùng ngoại vi hơn carcinôm tế bào vảy.

Diễn tiến lâm sàng: Hơn phân nửa các bệnh nhân carcinôm tuyến có hình ảnh khỏi bướu ở ngoại vi và di căn hạch vùng. Carcinôm tuyến và carcinôm tế bào lớn có bệnh sử tự nhiên tương tự, lan tràn khỏi lòng ngực theo đường máu thường đến xương, gan, thượng thận và não.

Các hội chứng cận u đi kèm bao gồm: bệnh xương khớp phì đại, tình trạng tăng đông máu, tăng canxi máu và nồng độ protein huyết tương cao.

4.2.3. UT phổi tế bào lớn và các loại mô học khác

Các UTPKTBN còn lại là loại tế bào lớn và các loại mô học khác.

UT phổi tế bào lớn với các đặc điểm về thần kinh-nội tiết đang ngày một được chẩn đoán nhiều hơn dựa vào chẩn đoán hóa mô miễn dịch (chromogranin, enolase đặc hiệu thần kinh (NSE)).

5. SINH HỌC

UT phổi diễn tiến qua một quá trình nhiều bước từ niêm mạc phế quản bình thường thành loạn sản, rồi carcinom tại chỗ và cuối cùng là UT xâm lấn. Những biến đổi này bao gồm kích hoạt các gen sinh ung, bất hoạt các gen đè nén bướu và mất sự ổn định của hệ gen. Những thay đổi có thể cả trong gen (mất đoạn gen hoặc đột biến) và ngoài gen (sự methyl hoá) dẫn đến thay đổi tình trạng tăng trưởng, biệt hoá tế bào và tình trạng chết tế bào theo lập trình. Các đột biến ở nhiều gen đè nén tế bào và gen sinh ung có kết hợp với sự phát triển UTPKTBN (Bảng 1). Các đột biến này là các dấu ấn sinh học phân tử giúp chọn lựa các thuốc nhắm đích thích hợp để điều trị các bệnh nhân UTPKTBN.

Bảng 1 : Tần xuất của các thay đổi mức phân tử thường gặp của UTPKTBN.

Các thay đổi	Tỉ lệ %
Đột biến KRAS	15-25
Đột biến EGFR	10-35
Đột biến PTEN	4-8
Chuyển đoạn ALK	3-7
Đột biến HER2	2-4
Đột biến PIK3CA	1-3
Đột biến AKT	1-3
Đột biến BRAF	1-3
Đột biến NRAS	1
Tái sắp xếp ROS	1

6. TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

Không có triệu chứng cơ năng hoặc thực thể nào đặc hiệu cho UT phổi, do vậy chẩn đoán UT phổi thường ở giai đoạn trễ. Các triệu chứng của UT phổi có thể liên quan đến bướu nguyên phát ở phổi, hoặc đến các cơ quan bị di căn, hoặc do các hội chứng cận u gây ra. Đôi khi UT phổi được phát hiện tình cờ qua chụp X quang phổi.

Các triệu chứng cơ năng và thực thể có thể gặp ở bệnh nhân UT phổi được liệt kê trong Bảng 2.

Bảng 2: Các triệu chứng cơ năng và thực thể của UT phổi.

Bứo nguyên phát
Trung tâm
Ho Khó thở Ho ra máu Thở rít Viêm phổi, với sốt và ho có đàm (do tắc nghẽn phế quản)
Ngoại vi
Dau (do bướu xâm lấn màng phổi hoặc thành ngực) Ho Khó thở Viêm phổi
Hạch vùng
Khàn tiếng (do liệt thần kinh quặt ngược) Nuốt nghẹn (do chèn ép thực quản) Khó thở (do tràn dịch màng phổi, tắc nghẽn khí hoặc phế quản, tràn dịch màng tim, liệt thần kinh hoành, tắc mạch lymphô, chèn ép tĩnh mạch chủ trên) Hội chứng Horner (do liệt thần kinh giao cảm)
Di căn xa
Xương (đau tăng khi cử động hoặc khi mang vật nặng, thường tăng về đêm; gãy xương) Gan (đau hạ sườn phải, vàng da, lú lẩn)

Não (lú lẫn, động kinh, giảm vận động và/hoặc cảm giác)
Hội chứng cận UT
Phì đại xương khớp
Tăng calci máu
Viêm da-cơ (hội chứng Eaton-Lambert)
Tình trạng tăng đông máu.
Nữ hoá tuyến vú

7. CHẨN ĐOÁN

Nỗ lực chẩn đoán đầu tiên nên nhằm có giải phẫu bệnh để chẩn đoán xác định là UTPKTBN hoặc UTPTBN. Kế tiếp là chẩn đoán giai đoạn để quyết định chọn lựa vũ khí điều trị thích hợp. Các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm thường có chỉ định mổ, các bệnh nhân này cần phải làm các xét nghiệm để đánh giá khả năng có thể chịu đựng các loại phẫu thuật hay không. Các bệnh nhân không có chỉ định mổ cũng phải được làm các xét nghiệm để đánh giá khả năng chịu đựng hóa hoặc xạ trị (chức năng gan, thận, ...). Ngoài xác định loại giải phẫu bệnh, các đột biến gen và tình trạng chốt kiểm miễn dịch (immune checkpoint) của bướu cũng cần phải khảo sát để xem xét khả năng dùng các thuốc nhắm trúng đích hoặc các thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch ở các bệnh nhân UT phổi giai đoạn muộn.

7.1. Nốt phổi đơn độc

Nốt phổi đơn độc là một khối đơn độc, giới hạn rõ, có mô phổi bao quanh, kích thước nhỏ hơn 3cm, không có hạch trung thất hoặc hạch rốn phổi đi kèm; thường tình cờ phát hiện.

Các bất thường mạch máu hoặc các sang thương viêm nhiễm có thể có hình ảnh tương tự các sang thương ác tính. Do vậy, nếu có thể, cần xem lại các phim phổi đã chụp trước đó. Một sang thương không tăng kích thước trong thời gian 2 năm thường không phải là UT.

Cần chụp CT ngực có cản quang để khảo sát sự hiện diện của các nốt khác trong phổi, tình trạng hạch trong lồng ngực hoặc sự xâm lấn thành ngực.

PET-CT thường được chụp để đánh giá bản chất của các nốt phổi đơn độc. Kết quả dương tính giả trên PET-CT có thể xảy ra khi các sang thương là lao hoặc bệnh mồ bào (histoplasmosis). Có thể gặp kết quả âm tính giả khi các sang thương có kích thước nhỏ (<1cm) hoặc các UT có chuyển hóa thấp (như UT phế quản-phế nang). PET-CT có độ nhạy và độ đặc hiệu trung bình là 96% và 75%, giá trị tiên đoán dương và âm khoảng chừng 90%. Một nốt phổi đơn độc có tăng kích thước cần phải sinh thiết để có giải phẫu bệnh. Mẫu mổ có thể có được bằng sinh thiết xuyên thành ngực bằng kim nhỏ (FNA) hoặc bằng lõi kim (core needle biopsy) hoặc phai mờ ngực. Soi phế quản óng mềm có thể tiếp cận các sang thương ở trung tâm để có chẩn đoán giải phẫu bệnh trong 97% ca bằng cách sinh thiết hoặc chải-rửa phế quản.

Theo dõi định kỳ bằng chụp CT ngực có cản quang đối với các nốt phổi đơn độc ở người có nguy cơ UT phổi thấp (người <40 tuổi và không hút thuốc), kích thước không đổi <2cm và không chuyển hóa trên phim PET-CT.

7.2. Nghi ngờ UT phổi

Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng tỉ mỉ, thử công thức máu và các xét nghiệm sinh hoá thường quy, chụp x quang phổi, chụp CT ngực và bụng có cản quang (thấy rõ cả hai tuyến thượng thận).

Xạ hình xương và chụp x quang vùng nghi ngờ nếu có đau xương. Không cần chụp MRI não thường quy các bệnh nhân không có triệu chứng.

Nếu sang thương ở ngoại vi có thể cần làm sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT hoặc màn huỳnh quang.

Soi phế quản ống mềm có thể tiếp cận các sang thương ở trung tâm để có chẩn đoán giải phẫu bệnh trong 97% ca bằng cách sinh thiết hoặc chài-rửa phế quản.

Soi trung thất có thể giúp chẩn đoán giải phẫu bệnh các bướu vị trí trung tâm và các hạch trung thất để chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh. Kết hợp cả chụp PET-CT và soi trung thất giúp chẩn đoán giai đoạn bệnh chính xác hơn nữa.

Thể tích thở ra tối đa gắng sức trong giây đầu (FEV1) trước khi mổ nên ≥ 2 L nếu dự kiến cắt phổi, 1 L nếu dự kiến cắt thuỷ và 0,6 L nếu cắt phân thuỷ.

Dung tích sống gắng sức (FVC) trước mổ nên $\geq 1,7$ L.

Cân xác định giai đoạn dựa vào giải phẫu bệnh sau mổ pTNM để tiên lượng khả năng tái phát và xem xét các điều trị hỗ trợ tiếp theo.

8. XẾP GIAI ĐOẠN VÀ TIỀN LUỢNG

8.1. Xếp giai đoạn

Hệ thống xếp giai đoạn TNM dựa trên kích thước bướu, tình trạng di căn hạch vùng và di căn xa là hệ thống xếp giai đoạn được dùng phổ biến. Phiên bản mới nhất của hệ thống xếp giai đoạn TNM là phiên bản thứ tám, công bố năm 2017.

UTPKTB ở giai đoạn I và II khi bệnh còn khu trú ở một phổi và chưa di căn hạch trung thất hoặc di căn xa. Giai đoạn III khá đa dạng, từ bướu nhỏ ≤ 1 cm nhưng đã di căn hạch trung thất cùng bên (T1a, N2 – giai đoạn IIIA) đến bướu bất kể kích thước nhưng đã di căn hạch rốn phổi hoặc hạch trung thất đối bên (N3 – giai đoạn IIIC). Giai đoạn IV bao gồm bướu di căn phổi đối bên, hoặc có tràn dịch màng phổi (hoặc màng tim) ác tính, hoặc có di căn xa.

UTPTBN được phân làm hai giai đoạn: khu trú và lan tràn. UTPTBN ở giai đoạn khu trú khi bệnh còn ở một bên lồng ngực, trung thất và các hạch trên đòn cùng bên.

Bảng 3: Xếp hạng T, N, M UT phổi theo UICC 2017 (phiên bản 8).

Bướu nguyên phát (T)	
TX	Bướu nguyên phát không thể xác định
T0	Không có bướu nguyên phát
Tis	Carcinom tại chỗ
T1	Bướu ≤ 3 cm, chưa xâm lấn màng phổi tặng, soi phế quản thấy bướu còn ở phế quản thuỷ.
T1mi	Bướu ≤ 3 cm, loại carcinom tuyến xâm nhập tối thiểu
T1a	Bướu ≤ 1 cm, hoặc bướu chỉ ở vách phế quản
T1b	Bướu >1 cm nhưng ≤ 2 cm
T1c	Bướu >2 cm nhưng ≤ 3 cm
T2	Bướu >3 cm nhưng ≤ 5 cm, hoặc: + Bướu ở phế quản gốc nhưng chưa đến carina + Xâm lấn màng phổi tặng + Có xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc nghẽn phát triển đến rốn phổi
T2a	Bướu có các tiêu chuẩn trên, hoặc >3 cm nhưng ≤ 4 cm
T2b	Bướu >4 cm nhưng ≤ 5 cm
T3	Bướu >5 cm nhưng ≤ 7 cm; hoặc xâm lấn màng phổi thành, hoặc di căn phổi trong cùng thuỷ phổi
T4	Bướu >7 cm ; hoặc xâm lấn một trong các cấu trúc sau: cơ hoành, trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh quặt ngược, thực quản, thận đốt sống, carina; hoặc di căn phổi ở thuỷ phổi khác cùng bên

Hạch vùng (N)	
NX	Hạch vùng không thể xác định
N0	Hạch vùng không di căn
N1	Di căn hạch quanh phế quản và rốn phổi cùng bên
N2	Di căn hạch trung thất cùng bên hoặc hạch dưới carina
N3	Di căn hạch trung thất hoặc rốn phổi đối bên; hạch cơ bậc thang hoặc hạch trên đòn
Di căn xa (M)	
M0	Không di căn xa
M1a	Có bướu di căn phổi đối bên, hoặc có tràn dịch màng phổi (hoặc màng tim) ác tính
M1b	Di căn xa ngoài phổi đơn độc
M1c	Di căn xa ngoài phổi nhiều ô hoặc nhiều vị trí

Bảng 4: Xếp giai đoạn UT phổi theo UICC 2017 (phiên bản 8) và tiên lượng.

Giai đoạn	T	N	M	Sống còn 5 năm
Giai đoạn 0	Tis	N0	M0	100%
Giai đoạn IA1	T1mi-T1a	N0	M0	92%
Giai đoạn IA2	T1b	N0	M0	83%
Giai đoạn IA3	T1c	N0	M0	77%
Giai đoạn IB	T2a	N0	M0	68%
Giai đoạn IIA	T2b	N0	M0	60%
Giai đoạn IIB	T1-2	N1	M0	53%
	T3	N0	M0	
Giai đoạn IIIA	T1-2	N2	M0	36%
	T3-4	N1	M0	
	T4	N0	M0	
Giai đoạn IIIB	T3-4	N2	M0	26%
	T1-2	N3		
Giai đoạn IIIC	T3-4	N3	M0	13%
Giai đoạn IVA	T bất kỳ	N bất kỳ	M1a-b	10%
Giai đoạn IVB	T bất kỳ	N bất kỳ	M1c	0%

8.2. Các yếu tố tiên lượng

Bảng 5: Các yếu tố tiên lượng UTPKTBN mô cắt được.

Yếu tố tiên lượng	Yếu tố bướu	Yếu tố bệnh nhân	Yếu tố môi trường
Thiết yếu	Phân loại T Phân loại N Xâm lấn ngoài vỏ bao hạch	Sụt cân Tổng trạng	Ung thư còn lại sau mô: R0, R1 hoặc R2 Mức độ nạo hạch trung thất
Phụ trợ thêm	Loại mô học Grad mô học Xâm lấn mạch máu Kích thước bướu	Giới	
Mối và hứa hẹn trong tương lai	Sinh học phân tử bướu	Chất lượng sống Tình trạng hôn nhân	

Bảng 6: Các yếu tố tiên lượng UTPKTBN giai đoạn tiến xa.

Yếu tố tiên lượng	Yếu tố bướu	Yếu tố bệnh nhân	Yếu tố môi trường
Thiết yếu	Giai đoạn Tình trạng tác nghẽn TM chủ trên	Sụt cân Tổng trạng	Hoá trị Điều trị nhắm đích

	Số vị trí di căn xa		
Phụ trợ thêm	Tràn dịch màng phổi Di căn gan Hb LDH Albumin	Giới Gánh nặng các triệu chứng	
Mới và hứa hẹn trong tương lai	Sinh học phân tử bướu	Chất lượng sống Tình trạng hôn nhân Nóng nảy/trầm cảm	

Bảng 7: Các yếu tố tiên lượng UTPTBN.

Yếu tố tiên lượng	Yếu tố bướu	Yếu tố bệnh nhân	Yếu tố môi trường
Thiết yếu	Giai đoạn	Tổng trạng Tuổi Các bệnh kèm theo	Hoá trị Xạ trị Xạ trị dự phòng não
Phụ trợ thêm	LDH Alkaline phosphatase Hội chứng Cushing Di căn hạch trung thất Số vị trí di căn xa Di căn não hoặc xương Số lượng bạch cầu, tiểu cầu		
Mới và hứa hẹn trong tương lai	Sinh học phân tử bướu		

9. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

9.1. UTPKTBN giai đoạn I

Phẫu thuật hoặc xạ trị (nếu bệnh nhân không thể hoặc không muốn mổ).

9.2. UTPKTBN giai đoạn II

Phẫu thuật và hoá trị hỗ trợ.

Xạ trị, nếu bệnh nhân không thể mổ.

9.3. UTPKTBN giai đoạn IIIA

Hoá trị tiền phẫu, sau đó phẫu thuật. Nếu sau mổ mới ghi nhận giai đoạn III (pN2+), cần hoá trị hỗ trợ.

Hoá-xạ trị nếu không thể phẫu thuật. Sau hoá-xạ, nếu bệnh không tiến triển, có thể cung cấp bằng thuốc úc ché chốt kiểm miễn dịch (consolidation immunotherapy).

Xạ trị, nếu bệnh nhân không thể hoá trị.

9.4. UTPKTBN giai đoạn IIIB-C

Hoá-xạ trị đồng thời. Sau hoá-xạ, nếu bệnh không tiến triển, có thể cung cấp bằng thuốc úc ché chốt kiểm miễn dịch (consolidation immunotherapy).

Xạ trị, nếu bệnh nhân không thể hoá trị.

9.5. UTPKTBN giai đoạn IV

Hoá trị với phác đồ có platinum nếu bệnh nhân không có đột biến có thể điều trị nhắm đích. Điều trị nhắm đích nếu bệnh nhân có đột biến EGFR hoặc chuyển vị gen ALK, tái sắp xếp ROS1 hoặc đột biến NTRK.

Điều trị miễn dịch nếu bướu có biểu hiện PD-L1 >50%.

9.6. UTPTBN giai đoạn khu trú

Hoá trị với phác đồ có platinum và xạ trị đồng thời.

Xạ trị phòng ngừa vào não sau khi hoàn tất hoá trị.

9.7. UTPTBN giai đoạn lan tràn

Hoá trị platinum-etoposide.

Xạ trị phòng ngừa vào não nếu bệnh nhân có đáp ứng với hoá trị.

10. ĐIỀU TRỊ

10.1. UTPKTBN giai đoạn I và II

UTPKTNBn giai đoạn I và II được xem là UT phổi giai đoạn sớm. Hai giai đoạn này chiếm 25-30% các bệnh nhân UT phổi.

Tỉ lệ sống 5 năm là 58-73% ở giai đoạn I và 36-46% ở giai đoạn II.

Phẫu thuật là điều trị được chọn cho các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I và II. Ở các bệnh nhân không có các bệnh lý nội khoa nặng, phẫu thuật tiêu chuẩn nên là cắt thuỷ hoặc cắt phổi (cắt phân thuỷ phổi hoặc cắt phổi hình chêm không được khuyến cáo).

Phẫu thuật nội soi được chấp nhận có hiệu quả như mở hở.

Sinh thiết hạch hoặc nạo hạch trung thất luôn phải thực hiện trong lúc mổ để xếp giai đoạn bệnh được chính xác.

Ngay cả khi đã cắt hết UT (đạt R0), khoảng phân nửa bệnh nhân vẫn sẽ tái phát, thường di căn xa gấp 2-3 lần tái phát tại chỗ tại vùng.

- Hoá trị hỗ trợ với phác đồ có cisplatin giúp tăng tỉ lệ sống đáng kể các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ dù đã mổ triệt để (theo các thử nghiệm lâm sàng IALT, ANITA, JBR 10).
- Nghiên cứu hậu kiểm có tên LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) xem lại năm thử nghiệm lâm sàng với 4.584 bệnh nhân có trung vị thời gian theo dõi là 5,2 năm đã ghi nhận hoá trị hỗ trợ với phác đồ có cisplatin giúp giảm nguy cơ tử vong 5 năm 5,4% so với không hoá trị (tỉ số nguy cơ [HR] 0,89; KTC 95% 0,82-0,96).

Các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm sau khi phẫu thuật triệt để, hoá trị hỗ trợ: (1) không được chỉ định cho các bệnh nhân giai đoạn I, (2) là điều trị lựa chọn cho các bệnh nhân giai đoạn II.

Các chứng cứ hiện có cho thấy xạ trị sau mổ các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I và II đều làm giảm tỉ lệ sống còn. Tuy nhiên, các chứng cứ đều có kết quả từ các phân tích hậu kiểm các nghiên cứu đã sử dụng các kỹ thuật xạ trị cũ, không hiệu quả bằng các kỹ thuật xạ trị hiện đại.

Nếu bệnh nhân UTPKTBN không thể hoặc không đồng ý phẫu thuật, xạ trị có thể là phương pháp chọn lựa. Trong các thử nghiệm lâm sàng, xạ trị đa phân liều trong thời gian ngắn (54 Gy trong 12 ngày) có OS 4 năm tốt hơn xạ trị quy ước (60Gy trong 6 tuần). Xạ trị định vị thân (SBRT), phân bố liều xạ cao vào thể tích đích và không xạ vào mô bình thường xung quanh, có thể là chọn lựa cho các bệnh nhân có buróu <5cm.

10.2. UTPKTBN giai đoạn IIIA

Điều trị các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA (N2) hiện là một thách thức với nhiều tranh cãi. Các bệnh nhân giai đoạn này có tỉ lệ OS 5 năm chỉ 24%.

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đều đề xuất điều trị đa mô thức các bệnh nhân giai đoạn IIIA. Tuy nhiên các kết quả thường không nhất quán vì bản chất đa dạng của giai đoạn IIIA.

Các bệnh nhân có chẩn đoán trước mổ là N0 hoặc N1 thường được mổ ngay với khả năng điều trị khỏi bệnh 25-50%. Tuy nhiên có thể phát hiện tình cờ hạch trung thất (N2) lúc mổ các bệnh nhân này, khi đó cần phải thực hiện nạo hạch trung thất. Các bệnh nhân giai đoạn

IIIA này có tỉ lệ tái phát cao, nên cần phải được hoá trị hỗ trợ nhằm điều trị các di căn xa vi thể.

- Thủ nghiệm IALCT chia ngẫu nhiên 1.867 bệnh nhân giai đoạn IB-IIIA (39% giai đoạn IIIA) nhận 3-4 chu kỳ hoá trị có cisplatin sau mổ hoặc chỉ mổ thôi, các bệnh nhân giai đoạn IIIA cả hai nhóm đều được xạ trị hỗ trợ 60Gy. Với trung vị thời gian theo dõi 56 tháng, tỉ lệ OS cao hơn đáng kể ở nhóm hoá trị (tỉ số nguy cơ 0,86) với tỉ lệ OS 5 năm là 44,5% của nhóm hóa trị so với 40,4% của nhóm chứng; với lợi ích sống còn lớn nhất ở các bệnh nhân giai đoạn IIIA.
- Nghiên cứu ANITA chia ngẫu nhiên 840 bệnh nhân giai đoạn I-IIIA đã phẫu thuật triệt để (35% giai đoạn IIIA) nhận 4 chu kỳ hoá trị cisplatin+navelbine sau mổ hoặc chỉ theo dõi. Với trung vị thời gian theo dõi >70 tháng, tỉ lệ OS 5 năm của các bệnh nhân giai đoạn IIIA nhóm hoá trị là 42% cao hơn đáng kể so với 26% của nhóm chứng ($p=0,013$).

Xạ trị sau mổ có thể làm giảm tái phát nhưng lại không cải thiện sống còn, thậm chí còn làm giảm thời gian sống còn; do vậy không được khuyến cáo sử dụng. Tuy nhiên cần chú ý là có rất nhiều khác biệt giữa các kỹ thuật xạ trị của nhiều thử nghiệm lâm sàng trong phân tích hậu kiểm dưới đây và các kỹ thuật xạ trị hiện nay.

Phân tích hậu kiểm PORT (Post Operative Radiation Therapy) gồm 2.128 bệnh nhân được điều trị trong 9 nghiên cứu ngẫu nhiên, với trung vị thời gian theo dõi 3,9 năm, đã ghi nhận sự gia tăng đáng kể nguy cơ tử vong khi xạ trị sau mổ (nguy cơ tử vong 1,21; $p=0,001$).

Chứng cứ hiện nay chưa đủ cho việc dùng thêm xạ trị ngoài hoá trị hỗ trợ các bệnh nhân UT phổi giai đoạn IIIA đã phẫu thuật tận gốc.

Các bệnh nhân có hạch trung thất (N2) lớn hoặc hạch trung thất xác định bằng soi trung thất không nên mổ ngay vì kết quả sống còn sau mổ các bệnh nhân giai đoạn IIIA có hạch lớn thường xấu. Các bệnh nhân có hạch N2 nhỏ (<2cm) có thể mổ ngay và hoá trị hỗ trợ sau, tuy nhiên các dữ liệu ủng hộ quan điểm này vẫn cần phải được củng cố thêm.

Từ thực tế các bệnh nhân N2 nếu mổ đơn thuần, và ngay cả có hoá trị hoặc xạ trị sau mổ đều có tỉ lệ sống còn kém, đã dẫn đến việc sử dụng xạ và/hoặc hoá trị trước mổ nhằm mục đích (1) làm cho khối bướu không cắt được trở thành cắt được, và (2) cải thiện sống còn. Các ưu điểm của điều trị tân hỗ trợ gồm: bướu nhỏ đi khiến dễ mổ hơn, giảm gieo rắc tế bào bướu trong quá trình mổ, xác định khả năng đáp ứng của bướu với phác đồ hoá trị. Về nhược điểm có thể: trì hoãn cắt khối bướu, tăng tai biến và tử vong do mổ. Hoá xạ trị trước mổ làm tăng đáp ứng hoàn toàn về mặt giải phẫu bệnh cũng như giảm tỉ lệ di căn hạch trung thất, nhưng cũng đi kèm với nhiều tác dụng phụ nặng.

- Một nghiên cứu hậu kiểm đã ghi nhận xu hướng ích lợi của hoá trị tân hỗ trợ nhưng không đạt ngưỡng có ý nghĩa thống kê (tỉ số nguy cơ 0,65; KTC 95% 0,41-1,04).
- Hai thử nghiệm lâm sàng (EORTC 08941 và Intergroup 0196) không thấy có sự khác biệt đáng kể về OS giữa các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA có hạch lớn điều trị với hoá trị tân hỗ trợ và phẫu thuật so với chỉ hoá xạ trị (không mổ).

Hiện tại, các bệnh nhân có N2 lớn được khuyên dùng hoá xạ trị đồng thời, thay vì hoá xạ trị tuần tự.

Hoá xạ trị đồng thời, sau đó cùng cố bằng hoá trị hiện nay không được coi là điều trị tiêu chuẩn.

10.3. UTPKTBN giai đoạn IIIB-C

Các bệnh nhân có N3 (di căn hạch trung thất hoặc hạch rốn phổi đối bên, hạch cơ bắc thang hoặc hạch trên đòn) hoặc T3-4N2 được xếp vào giai đoạn IIIB-C, với tỉ lệ OS 5 năm 3-7%. Điều trị tối ưu tuỳ thuộc vào mức độ lan rộng của bệnh, tuổi bệnh nhân, các bệnh lý đi kèm, toàn trạng (PS) bệnh nhân và tình trạng sụt cân.

Đa số bệnh nhân UT phổi giai đoạn IIIB-C không thể điều trị khỏi bằng phẫu thuật.

Các bệnh nhân giai đoạn IIIB-C có PS 0-1 và sụt cân ít (<5%), điều trị chọn lựa là hoá xạ trị với phác đồ có platinum, sau đó hóa trị cùng cổ.

Các hoá chất thường dùng đồng thời với xạ trị là etoposide, vinblastine và paclitaxel kết hợp với cisplatin hoặc carboplatin. Không thử nghiệm ngẫu nhiên pha III nào về hoá xạ trị đồng thời cho thấy ưu thế hơn hẳn của phác đồ nào.

Các nghiên cứu không cho thấy sự vượt trội của điều trị với hoá trị dẫn đầu và sau đó là hoá xạ trị đồng thời so với hoá xạ trị đồng thời ngay từ đầu. Bao nhiêu chu kỳ hoá trị là tối ưu trong điều trị các bệnh nhân giai đoạn IIIB-C cũng chưa được đồng thuận. Theo hướng dẫn điều trị của ASCO là 2-4 chu kỳ hoá trị, trong đó 2 chu kỳ hoá trị đồng thời với xạ trị vào lồng ngực.

10.4. UTPKTBN giai đoạn IV hoặc bệnh tái phát

Tiên lượng các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn rất xấu. Các bệnh nhân được điều trị chăm sóc giảm nhẹ có trung vị sống còn 16-17 tuần và tỉ lệ OS 1 năm 10-15%. Hoá trị giúp các bệnh nhân này có tỉ lệ OS 1 năm tăng lên >35%.

Các bệnh nhân giai đoạn IIIB-C được điều trị như bệnh nhân giai đoạn IV khi bệnh nhân có hạch trên đòn cùng bên lớn hoặc bệnh còn trú trong lồng ngực nhưng không thể chịu nổi các điều trị đa mô thức.

Chọn lựa điều trị cho các bệnh nhân ở giai đoạn tiến xa hoặc di căn gồm hoá trị hoặc điều trị nhắm trúng đích để giảm triệu chứng và cải thiện chất lượng sống. Tuy nhiên các điều trị toàn thân không thể điều trị khỏi bệnh, nên chăm sóc giảm nhẹ có thể là điều trị được chọn nếu bệnh nhân không thể chịu được hoá trị do tổng trạng kém hoặc do có nhiều bệnh lý nội khoa đi kèm.

Các điều trị toàn thân có thể chia thành điều trị bước một, điều trị duy trì, điều trị bước hai và điều trị bước ba.

10.4.1. Điều trị bước một

Nhiều yếu tố phải xem xét khi chọn lựa các thuốc trong điều trị bước một các bệnh nhân UTPKTBN di căn hoặc tái phát, đó là: tuổi, tổng trạng, các bệnh lý nội khoa đi kèm, các bất thường trong gen tế bào và loại mô học của bướu.

Các bệnh nhân có bướu mang các đột biến nhạy EGFR nên điều trị bằng các thuốc EGFR TKI. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy các bệnh nhân này được điều trị hiệu quả với erlotinib và gefitinib, là những phân tử nhỏ dùng đường uống, cạnh tranh ức chế các thụ thể EGFR có vùng tyrosine-kinase.

Thử nghiệm IPASS chia ngẫu nhiên 1.217 bệnh nhân UTPKTBN có khả năng có đột biến EGFR dựa trên các tiêu chuẩn lâm sàng (dân châu Á, giải phẫu bệnh là carcinom tuyến, không hoặc ít hút thuốc) dùng gefitinib (250mg uống 1 lần/ngày) hoặc hoá trị. Kết quả ghi nhận các bệnh nhân dùng gefitinib có tỉ lệ đáp ứng (43% so với 32,2%) và sống còn không tiến triển (PFS 12 tháng 25% so với 7%) tốt hơn. Phản ứng phụ thường của các EGFR TKI là nỗi ban ngoài da và tiêu chảy.

Các bệnh nhân có đột biến chuyển vị gen ALK, được khám phá bằng xét nghiệm FISH, nên điều trị bằng crizotinib, một loại phân tử nhỏ dùng đường uống.

Trong một thử nghiệm pha I, crizotinib giúp tăng tỉ lệ đáp ứng toàn bộ >50% ở những bệnh nhân UTPKTBN tiến xa, có chuyển vị ALK, đã điều trị tái phát.

Các bệnh nhân không có đột biến EGFR hoặc chuyển vị ALK nên hoá trị. Điều trị chuẩn các bệnh nhân UTPKTBN tái phát hoặc di căn có tổng trạng tốt là 4-6 chu kỳ phác đồ hai thuốc có platinum. Hoá trị giúp kéo dài sống còn và cải thiện triệu chứng nhóm bệnh nhân này. Có nhiều phác đồ hoá trị, tuy nhiên không phác đồ nào tốt hơn hẳn. Do vậy quyết định chọn phác đồ hoá trị nào tuỳ thuộc vào lợi ích và độc tính trên từng bệnh nhân.

Một nghiên cứu của ECOG phân ngẫu nhiên 1.207 bệnh nhân điều trị với bốn phác đồ hoá trị: cisplatin-paclitaxel, cisplatin-gemcitabine, cisplatin-docetaxel và carboplatin-paclitaxel đã ghi nhận hiệu quả tương đương của cả bốn phác đồ này.

Nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ đáp ứng khách quan là 19% với trung vị sống còn 7,9 tháng; tỉ lệ OS 1 năm và 2 năm lần lượt là 33% và 11%.

Loại giải phẫu bệnh là yếu tố quyết định chọn lựa loại hoá chất điều trị. Một thử nghiệm pha III so sánh cisplatin-pemetrexed và cisplatin-gemcitabine điều trị bước một 1.700 bệnh nhân tiến xa hoặc di căn cho thấy OS tương tự ở hai nhóm. Tuy nhiên, phân tích riêng về các loại giải phẫu bệnh lại thấy có sự khác biệt đáng kể.

- Ở các bệnh nhân carcinom tuyến, phác đồ cisplatin-pemetrexed giúp cải thiện OS và giảm độc tính hơn so với phác đồ cisplatin-gemcitabine. OS của nhóm có pemetrexed là 12,6 tháng so với 10,9 tháng của nhóm có gemcitabine.
- Ngược lại, các bệnh nhân carcinom tế bào vảy có OS cải thiện hơn khi điều trị với cisplatin-gemcitabine (10,8 tháng) so với cisplatin-pemetrexed (9,4 tháng).

Bevacizumab, một kháng thể đơn dòng tác dụng cạnh tranh với yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), đã được chấp thuận điều trị các bệnh nhân giai đoạn tiến xa hoặc di căn có giải phẫu bệnh không phải là carcinom tế bào vảy cùng với hoá trị như là điều trị bước một.

- Thử nghiệm ECOG 4599 đã phân ngẫu nhiên 878 bệnh nhân UTPKTBN không phải carcinom tế bào vảy nhận hoá trị đơn thuần (carboplatin-paclitaxel) hoặc phối hợp với bevacizumab cho thấy có cải thiện đáng kể về OS (trung vị 12,3 so với 10,3 tháng), sống còn không bệnh (DFS) (trung vị 6,2 so với 4,5 tháng) và tỉ lệ đáp ứng (35% so với 15%). Nhưng nguy cơ tử vong liên quan đến điều trị ở nhóm bevacizumab có cao hơn.
- Thử nghiệm AVAiL đánh giá thêm hiệu quả của bevacizumab ở các UT loại không phải tế bào vảy bằng cách phân ngẫu nhiên các bệnh nhân điều trị với cisplatin-gemcitabine đơn thuần hoặc thêm bevacizumab với hai liều khác nhau. Thêm bevacizumab giúp kéo dài PFS nhưng không nhiều (trung vị 6,7 và 6,5 tháng với liều bevacizumab 7,5 mg/Kg và 15 mg/Kg so với 6,1 tháng khi dùng giả dược) và không giúp tăng OS. Chưa rõ là sự khác biệt về lợi ích sống còn của hai thử nghiệm trên có phải là do sự khác biệt của hai phác đồ hoá trị khác nhau hay không.

Cetuximab là một kháng thể đơn dòng nhắm vào thụ thể EGFR. Thuốc nhắm đích này được chỉ định dùng cho các bệnh nhân rất chọn lọc có tổng trạng tốt (0-1).

- Thử nghiệm pha III FLEX phân ngẫu nhiên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có biểu hiện EGFR nhận cetuximab và cisplatin-vinorelbine hoặc cisplatin-vinorelbine đơn thuần. Các bệnh nhân điều trị tối đa 6 chu kỳ, mỗi chu kỳ 3 tuần. Cetuximab được dùng cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không thể tiếp tục

điều trị. Lợi ích sống còn tuy nhỏ nhưng đáng kể được ghi nhận, bất kể loại giải phẫu bệnh với trung vị OS 11,3 tháng so với 10,1 tháng của nhóm chứng.

- Cetuximab được nghiên cứu điều trị bước một trong thử nghiệm ngẫu nhiên BMS099 so sánh paclitaxel- hoặc docetaxel-carboplatin kết hợp với cetuximab hoặc không. Điều trị được tiến hành cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không chịu được. Kết quả không ghi nhận sự khác biệt về đáp ứng, PFS hoặc OS giữa hai nhóm.

Thêm một hoá chất nữa vào các phác đồ hai thuốc có platinum không cho thấy có thêm lợi ích sống còn; tỉ lệ đáp ứng chỉ cải thiện khi phải liều tới mức phải chịu độc tính nặng.

Pembrolizumab, một thuốc ức chế chốt kiềm miễn dịch, mới đây đã được chấp thuận điều trị bước một các bệnh nhân có bướu biểu hiện PD-L1 >50% (phỏng chừng 1/3 các bệnh nhân).

10.4.2. Điều trị duy trì

Điều trị duy trì là điều trị toàn thân các bệnh nhân có đáp ứng hoặc không tiến triển sau điều trị bước một, cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không chịu được. Mục đích của điều trị nhằm trì hoãn bệnh tiến triển và kéo dài sống còn mà không làm giảm chất lượng sống của người bệnh.

Một trong những thuốc đã được dùng trong điều trị bước một (điều trị duy trì tiếp tục) hoặc có thể dùng một thuốc mới để điều trị duy trì (điều trị duy trì thuốc mới).

Pemetrexed, bevacizumab, gemcitabine hoặc cetuximab có thể được chọn để điều trị duy trì tiếp tục.

- Thủ nghiệm mù đôi có đối chứng PARAMOUNT dùng pemetrexed điều trị duy trì các bệnh nhân không phải carcinom tế bào vảy đã ghi nhận giảm 36% nguy cơ bệnh tiến triển (chi số nguy cơ 0,64; KTC 95% 0,51-0,81; p=0,00025).
- Thủ nghiệm pha III IFCT-GFPC 0502 phân ngẫu nhiên bệnh nhân duy trì với gemcitabine, erlotinib hoặc chỉ theo dõi sau khi điều trị bước đầu với cisplatin-gemcitabine. Các bệnh nhân duy trì với gemcitabine có cải thiện PFS đáng kể (chi số nguy cơ 0,51; KTC 95% 0,39-0,66). Gemcitabine có thể dùng để duy trì các bệnh nhân có giải phẫu bệnh là carcinom tế bào vảy.
- Cả cetuximab (trong thử nghiệm FLEX) và bevacizumab (thử nghiệm ECOG 4599) đều cải thiện PFS khi duy trì sau khi bệnh không tiến triển. Cetuximab có thể dùng điều trị duy trì các bệnh nhân carcinom tế bào vảy, không như bevacizumab.

Pemetrexed, docetaxel và erlotinib là các thuốc được chọn để điều trị duy trì thuốc mới.

- Một nghiên cứu pha III dùng pemetrexed điều trị duy trì các bệnh nhân có bệnh không tiến triển sau hóa trị với các phác đồ không có pemetrexed. Kết quả ghi nhận pemetrexed cải thiện đáng kể không chỉ PFS (4,3 so với 2,6 tháng; chi số nguy cơ 0,5; KTC 95% 0,42-0,61; p<0,0001) mà cả OS (13,4 so với 10,6 tháng; chi số nguy cơ 0,79; KTC 95% 0,65-0,95; p=0,012) so với giả dược.
- Điều trị duy trì với erlotinib sau khi bệnh không tiến triển với hóa trị có platinum. PFS dài hơn đáng kể so với giả dược, bất kể tình trạng đột biến EGFR (12,3 so với 11,1 tuần; p<0,0001). Tuy nhiên, các bệnh nhân có đột biến EGFR là người hưởng lợi nhiều nhất với điều trị duy trì bằng erlotinib.
- Docetaxel có thể được xem xét để điều trị duy trì các bệnh nhân carcinom tế bào vảy.

Điều trị duy trì phát huy hiệu quả tốt nhất đối với các bệnh nhân không thể theo dõi sát và các bệnh nhân có bệnh tiến triển nhanh sau khi hoàn tất điều trị bước một.

10.4.3. Điều trị bước hai

Phần lớn bệnh nhân trải qua điều trị bước một sẽ tiến triển bệnh, khi đó cần phải điều trị bước hai.

Điều trị bước hai có tác động lên sống còn và chất lượng sống của các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa. Do vậy, các bệnh nhân có tổng trạng 0-2 nên được điều trị khi có bệnh tiến triển.

Các thuốc được chấp nhận điều trị các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa tại chỗ hoặc di căn là docetaxel, pemetrexed (loại giải phẫu bệnh không phải carcinom tế bào vảy) và erlotinib.

- TAX 317, một nghiên cứu pha III, phân ngẫu nhiên 104 bệnh nhân giai đoạn tiến xa đã hoá trị phác đồ có platinum trước đó dùng docetaxel (75 mg/m^2 TM mỗi 21 ngày) hoặc không đã ghi nhận OS của các bệnh nhân nhóm docetaxel dài hơn (trung vị 7,5 tháng so với 4,6 tháng).
- Theo một thử nghiệm pha III ngẫu nhiên, nhận mờ trên 571 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa đã thất bại sau một chu trình hoá trị, pemetrexed (500 mg/m^2 TM mỗi 21 ngày) cho hiệu quả tương đương với docetaxel (trung vị OS 8,3 tháng so với 7,9 tháng) nhưng ít tác dụng phụ hơn.
- BR 21, một thử nghiệm ngẫu nhiên (2:1) mù đôi đối chứng trên 731 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa đã thất bại sau một hoặc hai chu trình hoá trị, đã ghi nhận có cải thiện OS với erlotinib (150 mg uống mỗi ngày) (6,7 tháng so với 4,3 tháng của giả dược).

Các thuốc điều trị miễn dịch, mới đây, đã được chấp thuận là thuốc điều trị bước hai. Hai thuốc úc chế chốt kiểm PD-1 (nivolumab và pembrolizumab) và một thuốc úc chế PD-L1 (atezolizumab) đã chứng minh có cải thiện sống còn và tỉ lệ đáp ứng so với docetaxel.

10.4.4. Điều trị bước ba

Erlotinib là thuốc được chấp nhận là thuốc điều trị bước ba.

Nếu bệnh tiến triển sau điều trị bước ba, các bệnh nhân có tổng trạng 0-2 nên được điều trị theo các thử nghiệm lâm sàng hoặc chăm sóc giảm nhẹ tích cực.

10.5. UTPTBN

Không có nhiều tiến bộ trong điều trị UTPTBN trong hai thập niên qua.

+ UTPTBN thường đáp ứng tốt với hoá trị. Hoá trị là điều trị chọn lựa đối với các bệnh nhân UTPTBN. Các phác đồ hoá trị có platinum được dùng cho mọi bệnh nhân, cả ở giai đoạn khu trú và lan tràn. Phác đồ cisplatin-etoposide (EP) là phác đồ thường dùng nhất trong điều trị bước một UTPTBN. Phác đồ này có tỉ lệ đáp ứng 50-70% và trung vị sống còn gần 10 tháng. Theo một nghiên cứu tại Nhật, phác đồ cisplatin-irinotecan có hiệu quả hơn phác đồ EP. Ở các bệnh nhân già hoặc yếu, carboplatin thường được dùng thay thế cho cisplatin.

Mặc dù khởi đầu nhạy với hoá trị, các bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn sẽ tiến triển sau 4-6 tháng. Topotecan là thuốc duy nhất được chấp thuận dùng điều trị cứu vớt các bệnh nhân UTPTBN vì giúp cải thiện triệu chứng mặc dù không thấy lợi ích về sống còn. Hiệu quả của topotecan chỉ ghi nhận ở các bệnh nhân có đáp ứng với hoá trị, cụ thể là thời gian từ khi chấm dứt hoá trị đến khi bệnh tiến triển晚 hơn 60 ngày.

Các bệnh nhân không đáp ứng với hoá trị bước một nên được điều trị theo các thử nghiệm lâm sàng hoặc chăm sóc giảm nhẹ tích cực, vì chưa có cách điều trị nào hiệu quả.

+ Phẫu thuật không phải là điều trị chuẩn các bệnh nhân UTPTBN. Các bệnh nhân được xác định chẩn đoán tình cờ sau mổ, cần phải hoá trị sau mổ với phác đồ có cisplatin và xạ trị phòng ngừa vào não (25Gy trong 10 phân liều hoặc 30Gy trong 10-15 phân liều).

UNG THƯ DẠ DÀY

PGS. TS. Cung Thị Tuyết Anh

Mục tiêu bài giảng

1. Học viên nêu được các yếu tố nguy cơ mắc bệnh ung thư dạ dày.
2. Học viên kể được các tình huống lâm sàng của bệnh ung thư dạ dày.
3. Học viên nêu được các phương tiện lâm sàng và cận lâm sàng giúp chẩn đoán vị trí bướu, giải phẫu bệnh và giai đoạn bệnh ung thư dạ dày.
4. Học viên trình bày được nguyên tắc điều trị bệnh ung thư dạ dày.

1. Dịch tễ và các yếu tố nguy cơ

1.1 Dịch tễ

Theo công bố gánh nặng ung thư toàn cầu Globocan 2012, có 951.594 trường hợp ung thư dạ dày được phát hiện trên thế giới, chiếm 6,8% tổng số các loại ung thư và là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ ba với 723.027 trường hợp. Ở Hoa Kỳ, năm 2014 ước tính có 22.220 trường hợp mắc bệnh và 10.990 trường hợp tử vong. Người ta thấy có mối liên quan giữa bệnh với môi trường, chế độ dinh dưỡng và các vùng địa lý khác nhau. Trong khi ung thư dạ dày ít gặp ở Bắc Mỹ và châu Âu, thì Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc thường xuyên đứng đầu.

Theo ghi nhận ung thư Việt Nam 2012, ung thư dạ dày có xuất độ đứng hàng thứ 4, với tỉ lệ mắc 12,1/100.000 dân và tử suất 14,9/100.000 dân

Ung thư dạ dày thường hiện diện ở nam giới, với tỉ lệ nam : nữ = 2.3:1, tử suất cao gấp đôi ở nam. Tần suất bệnh lý này gia tăng theo tuổi. Tại Hoa Kỳ hầu hết các trường hợp bệnh được phát hiện trong độ tuổi 65 – 74, trung vị tuổi ở nam là 70 và ở nữ là 74.

Phần lớn bệnh nhân được phát hiện bệnh vào giai đoạn trễ, kéo theo tiên lượng sống còn rất xấu. Từ năm 1999 – 2006, chỉ có 23% bệnh nhân có ung thư dạ dày còn khu trú tại chỗ tại thời điểm chẩn đoán. Tỉ lệ sống còn 5 năm tính chung cho tất cả giai đoạn bệnh là 26%.

1.2 Yếu tố nguy cơ

Chế độ dinh dưỡng: Ung thư dạ dày liên quan đến **chế độ ăn ít rau trái tươi, ít sinh tố**. Thực phẩm được lưu trữ bằng tủ lạnh hoặc tủ đông giúp người ta có điều kiện ăn thực phẩm tươi hơn, giảm tiêu thụ **các chất sinh ung như nitrate, nitrite** có trong thực phẩm chế biến dạng muối (**thịt muối, cá mặn...** để ngăn ngừa nhiễm vi sinh vi nấm), giảm tiếp xúc **hydrocarbon vòng trong thực phẩm xông khói**. Nhờ vậy xuất độ ung thư dạ dày tại các nước phát triển đã giảm từ thập niên 1930 cho tới nay.

Hút thuốc lá cũng làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày. Rượu tuy chưa được chứng minh nhưng cũng không nên lạm dụng.

Vì khuẩn *Helicobacter pylori* được báo cáo là có liên quan đến 40 – 50% nguy cơ ung thư dạ dày tuy nhiên việc làm sạch nhiễm loại vi khuẩn này cũng chưa cho thấy làm giảm nguy cơ mắc bệnh. Nhiễm *H. pylori* làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày không thuộc tâm vị lên 6 lần. *H.pylori* khởi phát quá trình viêm ở niêm mạc thân vị, dẫn đến teo niêm mạc dạ dày và dị sản ruột. Đây được xem là **các tổn thương tiền ác tính của ung thư dạ dày**.

Bệnh nhân có **tiền sử cắt dạ dày** do bệnh lý viêm loét có gia tăng nguy cơ mắc ung thư ở mỏm cắt. Mát dạ dày làm giảm nguồn tiết dịch vị, làm tăng pH và gây chuyển sản ruột - tổn thương tiền ung thư, phô biến ở những vùng địa lý có xuất độ ung thư dạ dày cao.

Một số yếu tố khác có liên quan đến ung thư dạ dày bao gồm: người có nhóm máu A, thiếu máu ác tính kết hợp với viêm teo niêm mạc dạ dày và thiếu hụt yếu tố nội tại, trào ngược dạ dày – tá tràng, tiền căn gia đình.

Bất thường gen: Đột biến gen ức chế bướu *TP53* chiếm 60% và bất thường gen *APC* (adenomatous polyposis coli) được tìm thấy trên 50% trường hợp. Khuếch đại và/hoặc đột biến các gen sinh ung như *c-Ki-ras*, *HER2*, *c-myc* có liên quan đến phát triển ung thư dạ dày. Khoảng 10% trường hợp là biến hiện của các hội chứng di truyền như bệnh polyp tuyến gia đình, ung thư đại tràng di truyền không phải đa polyp, hội chứng Peutz-Jeghers.

2. Tầm soát ung thư dạ dày

Tầm soát chỉ có hiệu quả ở những nước có tỉ lệ mắc bệnh cao, như Nhật Bản. Hệ thống sàng lọc của quốc gia này giúp phát hiện hơn 50% các trường hợp ung thư dạ dày giai đoạn sớm, từ đó mang lại hiệu quả điều trị cao. Ở châu Âu và Hoa Kỳ, tỉ lệ mắc loại bệnh này khá thấp, việc tầm soát trở nên tốn kém và thiếu hiệu quả, cho dù khoảng 70% trường hợp nhập viện ở giai đoạn bệnh tiến triển. Tuy vậy, những trường hợp nguy cơ cao – liên quan đến hội chứng di truyền, thực quản Barret, viêm dạ dày vô toan... – cũng nên được tầm soát định kỳ.

3. Bệnh học

3.1. Vị trí bướu trên dạ dày:

Vị trí ung thư được phân loại dựa trên trực diện của dạ dày. Chỗ nổi thực quản-dạ dày, tâm vị, và đáy vị chiếm 35% các trường hợp, thân vị 25%, hang vị và môn vị 40%.

Hiện nay người ta có khuynh hướng chia ung thư dạ dày thành 2 loại: ung thư tâm vị và ung thư không thuộc tâm vị do có sự khác biệt rõ ràng về đặc điểm dịch tễ, bệnh học, điều trị và tiên lượng.

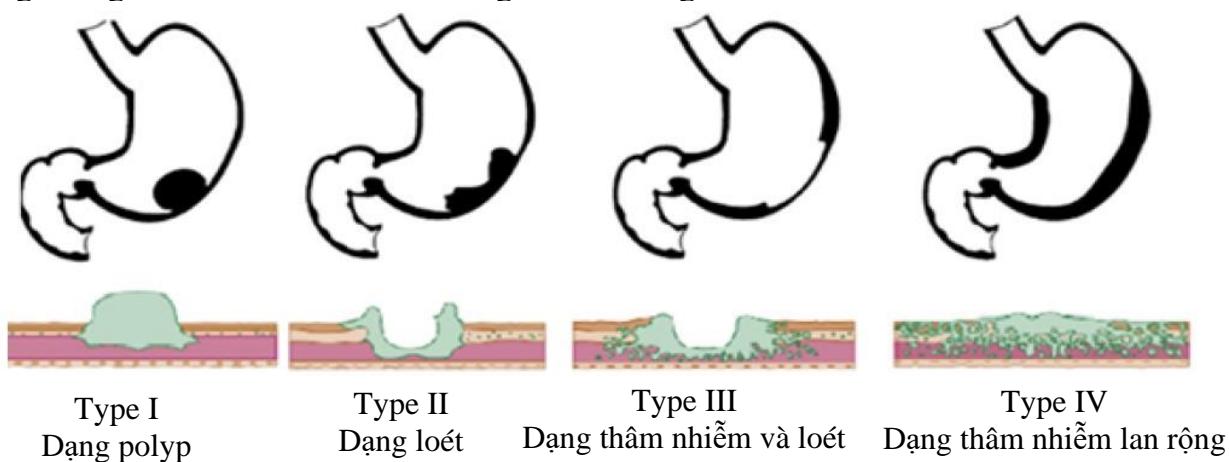
Ung thư tâm vị gặp ở những khu vực có tỉ lệ mắc ung thư dạ dày thấp, thường là hậu quả của trào ngược dạ dày mạn tính. Tỉ lệ loại này đang có chiều hướng gia tăng.

Ung thư không thuộc tâm vị bao gồm thân vị, bờ cong lớn, bờ cong nhỏ, hang vị và môn vị, thường gặp ở khu vực mắc tỉ lệ ung thư dạ dày cao, liên quan chặt chẽ đến tình trạng nhiễm *H.pylori* mãn tính.

Tiên lượng ung thư tâm vị thường xấu hơn ung thư không thuộc tâm vị.

3.2 Đại thể

Về đại thể, tác giả Borrmann phân loại thành 4 dạng, thường được các nhà nội soi sử dụng. Dạng đại thể I và II có tiên lượng tốt hơn dạng III và IV.



Hình 1: Các dạng đại thể ung thư dạ dày theo phân loại của Borrmann

3.3 Vi thể:

Về vi thể, 90-95% là carcinôm tuyến. Các loại mô học khác gồm: sarcôm, bướu mô đệm ống tiêu hóa (GIST), bướu carcinoid (nguồn gốc thần kinh-nội tiết), carcinôm tế bào gai, carcinôm gai-tuyến, carcinôm không biệt hóa, lymphôm MALT và sarcôm cơ trơn.

Phân loại mô bệnh học của carcinôm dạ dày của Lauren (1965):

Hệ thống này phân chia carcinôm dạ dày thành hai thể mô học riêng biệt là thể ruột và thể lan tỏa.

Carcinôm thể ruột: bao gồm những tế bào bướu kết dính tạo thành cấu trúc ống tuyến như tuyến ruột, thường xuất phát ở phần xa dạ dày, liên quan đến nhiễm *H.pylori*. Loại này thường gặp ở bệnh nhân trên 40 tuổi, diễn tiến tương đối chậm.

Carcinôm thể lan tỏa: có đặc điểm là sự kết dính tế bào rất thấp và lan rộng dưới niêm mạc, thường có độ biệt hóa kém, gặp ở bệnh nhân trẻ, diễn tiến dữ dội hơn.

Phân loại mô bệnh học theo Tổ chức y tế thế giới:

Carcinôm tuyến gồm 4 loại :

- + Thể nhú
- + Thể ống nhỏ
- + Thể nhảy
- + Thể tế bào nhẵn

Carcinôm tuyến gai

Carcinôm tế bào gai

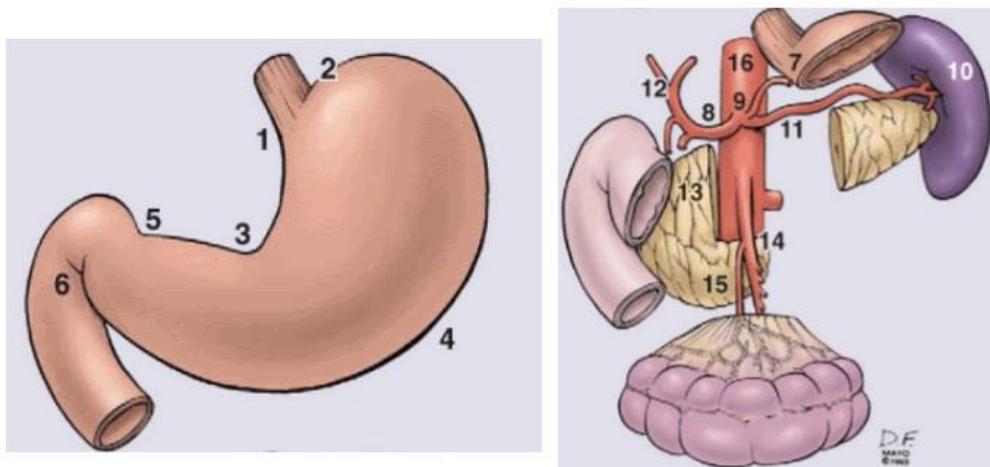
Carcinôm tế bào nhỏ.

Carcinôm không biệt hóa

Các loại carcinôm khác.

4. Diễn tiến tự nhiên

Bướu lan tràn trực tiếp theo chiều sâu qua các lớp của thành dạ dày, sau khi phá vỡ thanh mạc, bướu xâm lấn các tạng lân cận như gan, tụy, lách, mạc treo đại tràng ngang... Bướu còn lan rộng trên bề mặt dạ dày. Tính chất này được Borrmann nêu ra làm cơ sở cho cắt dạ dày. Ngay ở giai đoạn sớm, tế bào bướu đã có thể xâm nhập mạch bạch huyết đến các hạch quanh dạ dày, xa hơn là hạch nách, hạch trên đòn trái.



Hình 2: Các nhóm hạch quanh dạ dày

Các hạch lân cận dạ dày được Hiệp hội nghiên cứu dạ dày của Nhật Bản phân chia thành 16 nhóm, bao gồm 3 chặng hạch:

- Hạch chặng nông (N1): gồm các hạch dọc theo bờ cong nhỏ (nhóm 1,3,5) và bờ cong lớn (nhóm 2,4,6).
- Hạch chặng giữa (N2): các hạch dọc theo động mạch thân tạng và các nhánh của nó (nhóm 7,8,9,10,11,12).
- Hạch chặng sâu (N3): gồm các hạch nằm quanh tụy và cạnh động mạch chủ bụng (nhóm 13,14,15,16)

Ung thư chỗ nối dạ dày thực quản có thể di căn hạch cạnh thực quản. Di căn xa theo đường máu thường đến gan (30%); phổi, não, xương ít gặp hơn. Di căn xa trong khoang bụng đến phúc mạc, buồng trứng và túi cùng Douglas.

5. Tình huống lâm sàng

Ung thư dạ dày diễn tiến rất âm thầm lặng lẽ, triệu chứng không điển hình. Khi biểu hiện lâm sàng rõ ràng thì bệnh đã vào giai đoạn muộn.

Ung thư dạ dày có thể được phát hiện qua khám tầm soát hoặc khám một bệnh lý khác của dạ dày. Các triệu chứng tiêu hóa không đặc hiệu: ăn không ngon miệng, chán ăn, cảm giác đầy bụng, khó tiêu. Ở giai đoạn này, tổng trạng bệnh nhân chưa thay đổi, khám lâm sàng không phát hiện gì.

Khi bệnh tiến triển, bệnh nhân có thể đau âm ỉ thượng vị. Da xanh do thiếu máu thường gặp. Triệu chứng tại chỗ tùy vào vị trí khối bướu trên dạ dày. Bướu ở tâm vị có triệu chứng như ung thư thực quản với nuốt nghẹn ngày càng tăng dần, ban đầu là nuốt nghẹn cơm, sau đó đến cháo, sữa. Khối bướu ở hang môn vị ngày càng to dần gây nên hẹp môn vị, đôi lúc sờ thấy được bướu vùng rốn lệch phải. Ung thư thân vị thường phát hiện muộn do ít triệu chứng.

Đáng tiếc là khi các dấu hiệu đã rõ thì bệnh cũng đã tiến triển, xâm lấn vào thành dạ dày hoặc di căn xa. Hạch trên đòn trái là vị trí di căn thường gặp (hạch Virchow). Đôi khi hạch quanh rốn bị di căn (hạch Sister Mary Joseph). Khi thăm khám kỹ trực tràng hoặc âm đạo có thể phát hiện một mảng cứng ở vùng túi cùng chứng tỏ bướu đã gieo rắc trong phúc mạc (mảng Blumer). Ung thư dạ dày có thể di căn đến buồng trứng (bướu Krukenberg).

Ngoài ra, bệnh nhân còn nhập viện vì những tình huống cấp cứu do biến chứng của bệnh bao gồm: hẹp môn vị, thủng dạ dày, xuất huyết tiêu hóa.

Ở giai đoạn trễ, bệnh nhân thường suy kiệt, thiếu máu nặng, vàng da do chèn ép đường mật, phù chân, báng bụng do bướu gieo rắc trong khoang phúc mạc. Mức độ đau ngày càng liên tục, rõ rệt, đau nhiều sau lưng khi tụy bị xâm lấn.

6. Chẩn đoán

6.1 Lâm sàng

Hỏi bệnh và khám thực thể: chú ý các triệu chứng nuốt nghẹn, ăn không tiêu, mau no, chán ăn, buồn nôn, đau bụng, sụt cân, tắc nghẽn (do hẹp môn vị), thiếu máu, ói ra máu (10-15%), tiêu phân đen. Khám hạch vùng cổ, trên đòn, nách, vùng quanh rốn.

6.2 Cận lâm sàng

Xét nghiệm: Công thức máu, chúc năng gan, thận, CEA (Carcinoembryonic antigen-kháng nguyên carcinom phổi) tăng trong 1/3 số trường hợp, xét nghiệm *H. pylori*.

Nội soi thực quản dạ dày: đây là phương tiện đầu tay chẩn đoán ung thư dạ dày, cho phép nhìn thấy trực tiếp sang thương và sinh thiết. Sinh thiết ở các vị trí nghi ngờ từ 6 mẫu trở lên.

Siêu âm qua ngã nội soi: đánh giá độ thâm nhiễm vào thành dạ dày và hạch lân cận nhưng sự khảo sát có thể bị giới hạn tùy vào mức độ tắc nghẽn.

CT bụng: chủ yếu để đánh giá tình trạng xâm lấn các tổ chức xung quanh và di căn: gan, hạch, phúc mạc,... Tuy nhiên hạn chế của CT là không thể phát hiện các tổn thương nhỏ hơn 5 mm, hay đánh giá sự xâm lấn của bướu theo chiều sâu thành dạ dày.

Đối với bệnh nhân nữ, có thể khảo sát CT hoặc siêu âm vùng chậu (siêu âm qua ngã âm đạo) trong một số trường hợp nghi ngờ có bướu buồng trứng hoặc giao rắc túi cùng.

X-Quang ngực, CT ngực trong trường hợp ung thư chở nổi thực quản-dạ dày để loại trừ hạch trung thất.

PET-CT: có thể ích lợi nhưng không làm thường quy.

Xạ hình xương: nên làm nếu có tăng phosphatase alkaline hoặc đau xương.

Nội soi ổ bụng chẩn đoán: có thể thực hiện trước khi mở bụng để đánh giá độ lan rộng của bướu. Bác sĩ quan sát trực tiếp được bờ mặt gan, phúc mạc, hạch ổ bụng, đặc biệt khi các phương tiện chẩn đoán hình ảnh bỏ sót, cho phép sinh thiết các tổn thương nghi ngờ và đánh giá khả năng cắt được dạ dày. Nội soi ổ bụng làm giảm đáng kể tỉ lệ mở bụng thám sát.

Nội soi ổ bụng nên thực hiện nếu dự định hóa-xạ trị đồng thời trước mổ. Thực tế, có thể chưa thấy hình ảnh di căn trên đại thể nhưng kết quả sinh thiết cho thấy di căn phúc mạc, hoặc phát hiện tế bào ác tính trong dịch rửa ổ bụng. Vì vậy, khoảng 20- 30% bệnh nhân có thay đổi giai đoạn bệnh sau nội soi ổ bụng.

Nên đánh giá định lượng chức năng bài tiết của hai thận (bằng xạ hình thận) trước khi xạ trị, vì tình trạng thận có thể ảnh hưởng đến kế hoạch xạ trị và hạn chế liều lượng xạ.

6.3 Xếp giai đoạn

Xếp hạng TNM ung thư dạ dày theo AJCC, phiên bản 7

Bướu nguyên phát (T)

Tx	Bướu nguyên phát không thể đánh giá
T0	Không có bằng chứng của bướu nguyên phát
Tis	Carcinom tại chỗ, không xâm lấn mô đệm
T1	Bướu xâm lấn mô đệm, cơ niêm hoặc lớp dưới niêm
T2	Bướu xâm lấn lớp cơ *
T3	Bướu xâm lấn đến dưới thanh mạc nhưng chưa xâm lấn phúc mạc tặng và cơ quan lân cận**
T4a	Bướu xâm lấn thanh mạc (phúc mạc tặng).
T4b	Bướu xâm lấn các cơ quan lân cận **

Hạch vùng (N)

N3b | Di căn ≥ 16 hạch vùng

NX	Hạch vùng không thể đánh giá
N0	Không di căn hạch vùng
N1	Di căn 1-2 hạch vùng
N2	Di căn 3-6 hạch vùng
N3a	Di căn 7 – 15 hạch vùng

Di căn xa (M)

MX	Di căn xa không thể đánh giá
M0	Không di căn xa
M1	Có di căn xa

Xếp giai đoạn

Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
Giai đoạn IA	T1	N0	M0
Giai đoạn IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Giai đoạn IIA	T3	N2	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Giai đoạn IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Giai đoạn IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Giai đoạn IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Giai đoạn IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	
Giai đoạn IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

* Bướu có thể xâm lấn lớp cơ kèm lan rộng đến dây chằng vị-tràng hoặc dây chằng vị-gan hoặc vào mạc nối lớn, mạc nối nhỏ nhưng không làm thủng phúc mạc tạng của các cấu trúc này. Trong trường hợp đó bướu được xếp T3, nếu có xâm lấn qua phúc mạc tạng thì xếp T4

** Các cơ quan lân cận dạ dày gồm lách, đại tràng ngang, gan, cơ hoành, tụy, thành bụng, tuyến thượng thận, thận, ruột non, và vùng sau phúc mạc.

7. Điều trị

7.1 Phẫu thuật:

Phẫu thuật là mô thức điều trị đầu tay trong ung thư dạ dày. Nguyên tắc phẫu thuật triệt để là cắt bỏ rộng phần dạ dày mang bướu, mạc nối và nạo hạch vùng. Cần đánh giá đầy đủ tổng trạng bệnh nhân trước mổ thông qua chỉ số BMI, mức độ sụt cân, hemoglobin, albumin máu...

Bướu nguyên phát

Đối với các trường hợp ung thư dạ dày tại chỗ (Tis) và T1 còn khu trú ở lớp niêm mạc (T1a), bướu < 2cm, có thể tiến hành phẫu thuật cắt niêm mạc dạ dày mang bướu qua nội soi ở các trung tâm phẫu thuật giàu kinh nghiệm.

Cắt dạ dày là biện pháp điều trị tận gốc cho những trường hợp ung thư dạ dày còn khu trú (T1b- T4). Tùy vào vị trí và độ lan rộng của bướu mà độ rộng phẫu thuật có khác nhau.Ung thư ở đoạn xa (thân vị và hang vị) nên cắt dạ dày gần toàn phần. Ung thư ở đoạn gần (tâm vị): cắt dạ dày toàn phần hoặc cắt dạ dày đoạn xa. Hai bờ diện cắt phải cách bướu 4 – 5cm để đảm bảo không còn tế bào ác tính

Đối với bướu T4, cần đánh giá chính xác tình trạng xâm lấn của bướu đến các cơ quan lân cận. Dù bướu ở vị trí nào cũng cần cắt toàn bộ dạ dày khi cân nhắc cắt được các tổn thương xâm lấn như gan trái, đại tràng ngang, thân- đuôi tụy (cắt dạ dày mở rộng). Tuy nhiên, nếu xét khả năng không thể lấy hết mô bướu thì chỉ nên phẫu thuật triệu chứng.

Xem xét chỉ định đặt ống thông hỗn tráng nuôi ăn, đặc biệt ở những bệnh nhân có chỉ định hóa xạ trị hậu phẫu.

Bảng 1 : Xếp loại R sau phẫu thuật

R0	Không còn bướu sót lại trên đại thể và vi thể
R1	Còn bướu sót lại trên vi thể
R2	Còn bướu sót lại trên đại thể.

Ung thư không thể phẫu thuật triệt để được khi có bằng chứng di căn phúc mạc, di căn xa hay bệnh ở giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng (hạch N3 hoặc N4 khả năng nghi ngờ cao trên chẩn đoán hình ảnh hay được xác định bằng sinh thiết; xâm lấn các mạch máu lớn, kể cả mạch máu lách). Trong trường hợp này, cắt dạ dày nhằm mục đích giảm nhẹ triệu chứng (tắc nghẽn hoặc chảy máu), ngay cả khi diện cắt dương tính vẫn được chấp nhận. Nối tắt dạ dày- hỗn tráng trước đại tràng ngang được tiến hành với một số trường hợp bướu nằm ở hang môn vị. Ngoài ra, có thể mở thông dạ dày hay hỗn tráng nuôi ăn, đặt stent xuyên qua chỗ hẹp của tâm vị qua nội soi với mục đích điều trị giảm nhẹ.

Nạo hạch

Một trong những chỉ định được tranh luận nhiều nhất trong ung thư dạ dày là nạo hạch tối ưu. Các phẫu thuật viên Nhật Bản thường nạo hạch rộng rãi, giải thích tỉ lệ sống sót ở người châu Á cao hơn người Âu Mỹ.

Hiện tại, có 3 mức độ nạo hạch tương ứng với 3 chặng hạch quanh dạ dày:

Nạo hạch D1: Cắt dạ dày đoạn gần hoặc xa hoặc toàn bộ dạ dày, và hạch lymphô trong mạc nối lớn và mạc nối nhỏ.

Nạo hạch D2: bao gồm nạo hạch D1 và tất cả các hạch dọc theo động mạch vị trái, động mạch gan chung, động mạch thận tạng, rốn lách và động mạch lách.

Nạo hạch D3: Nạo hạch D2 kèm theo nạo hạch quanh động mạch chủ. Hầu hết các phẫu thuật viên phân các nhóm hạch này vào di căn xa và không có chỉ định nạo thường qui trong cắt dạ dày.

Số lượng hạch được đánh giá có liên quan đến mức độ chính xác trong phân loại giai đoạn ung thư. Lý luận nạo hạch rộng rãi (D2 hoặc D3 so với D1) cho rằng việc nạo càng nhiều hạch sẽ hạn chế bỏ sót các hạch di căn, vốn là nguồn gốc của tái phát. Hướng dẫn của Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ khuyến cáo nên thử giải phẫu bệnh ít nhất 15 hạch.

Qua thực tế việc nạo hạch D2 làm tăng tỉ lệ kiểm soát bệnh và sống còn nên nhiều hướng dẫn khuyến cáo nạo hạch D2 hơn là D1. Tuy nhiên, nạo hạch D2 liên quan đến tăng tỉ lệ tử vong do phẫu thuật.

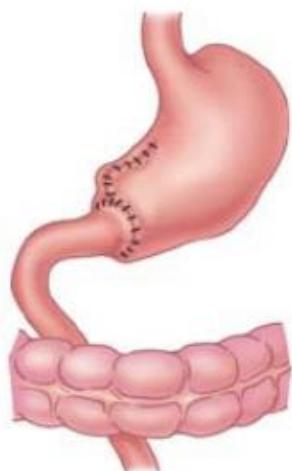
Bảo tồn lách và tụy trong nạo hạch D2 có thể làm giảm nguy cơ biến chứng, vì vậy không khuyến cáo cắt lách thường quy khi bướu chưa xâm lấn vào rốn lách hoặc đuôi tụy. Ngoài ra, nạo hạch D2 là kỹ thuật khó, việc thực hiện cần được cân nhắc tùy từng trung tâm và khả năng, kinh nghiệm của phẫu thuật viên.

Tái lập lưu thông đường tiêu hóa:

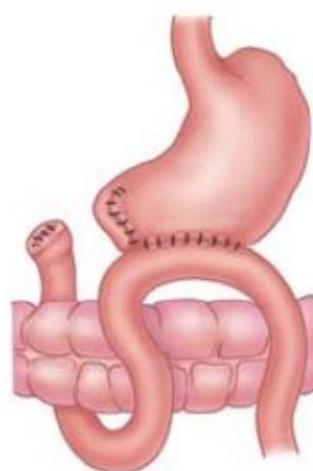
Sau khi cắt dạ dày đoạn xa, có 2 phương pháp tái lập lại lưu thông đường tiêu hóa:

- Billroth I : nối tận-tận mỏm dạ dày với tá tràng.
- Billroth II : đóng mỏm cựu tá tràng và bờ cong nhỏ của dạ dày, nối hổng tràng với mỏm dạ dày

Sau khi cắt dạ dày toàn phần hoặc gần toàn phần, nối thực quản – hổng tràng theo kiểu Roux-en-Y thường được thực hiện.



Billroth I



Billroth II



Roux-en-Y

Hình 3: Các phương pháp khâu nối sau cắt dạ dày

Sau phẫu thuật, khả năng tái phát tại dạ dày khoảng 50%, hạch lymphô 40%, miệng nối hoặc mỏm cựu 25%,

7.2 Xạ trị

Ung thư dạ dày tương đối kháng xạ trị. Xạ trị bô túc đơn thuần có thể làm giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng nhưng không làm tăng tỉ lệ sống còn. Phương pháp này thích hợp cho những bệnh nhân có chống chỉ định hóa trị. Liều xạ 45 – 50,4Gy.

Xạ trị tạm bợ nhằm kiểm soát tạm thời các triệu chứng như chảy máu, đau do burou xâm lấn.

7.3 Hóa trị

Quan điểm điều trị hỗ trợ ung thư dạ dày sau phẫu thuật hiện nay chưa được thống nhất trên thế giới. Ở Hoa Kì, hóa xạ trị đồng thời sau phẫu thuật được coi là phác đồ chuẩn. Một số nước châu Âu có xu hướng áp dụng hóa trị trước và sau mổ nhằm giảm giai đoạn, tăng khả năng phẫu thuật, giảm biến chứng phẫu thuật.

Hóa trị sau mổ

Ở Nhật Bản, do có chương trình sàng lọc tốt, phẫu thuật viên giàu kinh nghiệm nên hơn 50% trường hợp phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm, chỉ cần cắt burou qua nội soi dạ dày là đủ. Giai đoạn muộn hơn thì được phẫu thuật cắt dạ dày, nạo hạch D2 và hóa trị dạng uống nhom Pyrimidine.

Nhom Pyrimidine (5FU, capecitabine) vẫn là nhom thuốc nền tảng trong hóa trị hỗ trợ ung thư dạ dày. Phác đồ phối hợp giữa Capecitabine với Oxaliplatin hoặc Cisplatin thường được sử dụng.

Hóa xạ trị đồng thời sau mổ:

Nghiên cứu INT-0116 tại Hoa Kỳ tiến hành trên các bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn I-III đã được phẫu thuật triệt căn, một nhom được hóa xạ trị đồng thời, nhom còn lại chỉ được theo dõi.

Phác đồ hóa xạ trị đồng thời: 1 chu kỳ hóa trị 5-FU/Leucovorin (LV) → hóa-xạ trị đồng thời (5-FU/LV 2 chu kỳ và xạ trị 45 Gy) → 2 chu kỳ 5-FU/LV.

Kết quả 3 năm cho thấy nhom được điều trị hỗ trợ tăng thời gian sống còn không bệnh (48% so với 31%) và sống còn toàn bộ (50% so với 41%). Từ đây, hóa xạ trị đồng thời được xem là phác đồ chuẩn cho điều trị hỗ trợ ung thư dạ dày tại Hoa Kỳ.

Hóa trị trước và sau mổ:

Hóa trị hỗ trợ trước mổ với mục đích làm giảm giai đoạn bệnh, tăng khả năng phẫu thuật R0 và tiêu diệt các di căn vi thể. Phương pháp này được áp dụng cho những bệnh nhân có thể mổ được hoặc không thể mổ được ngay từ đầu.

Nghiên cứu MAGIC được thực hiện tại Anh với 503 bệnh nhân chia làm 2 nhom :một nhom được phẫu thuật đơn thuần, nhom còn lại được hóa trị phác đồ ECF (Epirubicine, Cisplatin và 5FU) 3 chu kỳ, sau đó phẫu thuật và hóa trị hỗ trợ tiếp 3 chu kỳ ECF. Nhóm có hóa trị cải thiện thời gian sống còn 5 năm từ 23% lên 36%, giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ từ 41% xuống 21% và di căn xa từ 37% xuống 24%.

Từ kết quả nghiên cứu này, một số nước châu Âu lựa chọn hóa trị trước và sau mổ là phác đồ chuẩn cho ung thư dạ dày.

Hóa xạ trị trước mổ:

Phối hợp này chủ yếu dùng cho các trường hợp ung thư dạ dày giai đoạn muộn tại chỗ tại vùng, chưa di căn xa với mục đích kéo dài thời gian kiểm soát bệnh, làm tăng khả năng phẫu thuật sau đó.

Hóa trị cho ung thư dạ dày di căn xa

Đối với những trường hợp di căn xa hoặc bệnh tái phát, tiến triển, hóa trị với mục đích làm giảm nhẹ triệu chứng, cải thiện chất lượng sống và kéo dài thời gian sống còn. Hóa trị đơn chất với các nhóm thuốc cũ như 5FU, Cisplatin, Doxorubicine giúp đạt thoái lui bệnh dưới 6 tháng, các nhóm thuốc mới bao gồm taxane, irinotecan, vinorebine ... kéo dài thời gian đáp ứng, tuy nhiên độc tính cao hơn.

Một số kết hợp đa hóa chất với nền tảng 5FU, nhóm Platinum, Irinotecan thời gian sống thêm cũng cải thiện không đáng kể.

Khi bệnh di căn, hóa trị tạm bợ ± xạ trị (5-FU + 45 Gy) cho thấy 50 đến 75% bệnh nhân có cải thiện triệu chứng như giảm tắc nghẽn, đau, xuất huyết hoặc tắc đường mật. Thời gian cải thiện triệu chứng kéo dài từ 4-18 tháng.

Nhóm trung đích là một trong những tiến bộ trong điều trị ung thư dạ dày tái phát, di căn, bao gồm những thuốc nhắm đến họ thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì người (Human Epidermal Growth Factor Receptor :HER), yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF)...

7.4 Khuyến cáo điều trị theo giai đoạn bệnh :

- **Tis hoặc T1a:** cắt niêm mạc dạ dày mang búrú qua ngã nội soi tại một số trung tâm y khoa nhiều kinh nghiệm.

- T1b-T4 (phẫu thuật được)

Lựa chọn 1: Phẫu thuật, sau đó hóa trị đơn thuần hoặc hóa xạ trị hỗ trợ cho các trường hợp:

- Búrú pT3,T4 N0.

- Di căn hạch pN (+).

- Còn mô búrú sau phẫu thuật (R1,R2): ưu tiên hóa xạ trị đồng thời.

- Búrú pT2N0, R0 thuộc nhóm nguy cơ cao (ung thư biệt hóa kém, độ mô học cao, búrú xâm lấn mạch máu, bạch huyết, tuổi <50)

Lựa chọn 2: Hóa trị trước, sau đó phẫu thuật và hóa trị hỗ trợ.

- **Không phẫu thuật được (M0):** hóa trị hoặc hóa xạ đồng thời trước, sau đó đánh giá khả năng phẫu thuật. Nếu không phẫu thuật được, tiếp tục điều trị triệu chứng.

- **Giai đoạn IV (M1):** phẫu thuật tạm bợ, hóa trị ± xạ trị triệu chứng hay chăm sóc giảm nhẹ.

Tại Việt Nam, ung thư dạ dày được điều trị tại các trung tâm chuyên khoa ung thư và bệnh viện đa khoa, trình độ phẫu thuật viên không đồng đều, đặc biệt là kỹ thuật nạo hạch, vì vậy điều trị hỗ trợ có những nét riêng. Một số trung tâm lớn đã tiến hành nạo hạch D2 (bằng phẫu thuật mở bụng hoặc nội soi). Hóa trị vẫn là mô thức hỗ trợ chủ yếu, xạ trị ít được sử dụng.

TỰ LUẬNG GIÁ

Chọn 1 câu trả lời đúng nhất

1. *Những yếu tố sau đây làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày, ngoại trừ:*
 - a. Ăn nhiều thịt xông khói hoặc ướp muối.
 - b. Nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori*.
 - c. Ăn thức ăn được dự trữ bằng tủ lạnh.
 - d. Hút thuốc lá nhiều.
 - e. Viêm teo niêm mạc dạ dày.
2. *Nhận định nào sau đây là đúng đối với ung thư dạ dày:*
 - a. Ung thư dạ dày không phải tüm vị đang có chiều hướng gia tăng.
 - b. Ung thư dạ dày thể ruột có tiên lượng tốt hơn thể lan tỏa.
 - c. Ung thư tüm vị liên quan chặt chẽ đến nhiễm vi khuẩn *H. pylori*.
 - d. Trong các dạng đại thể phân loại theo Borrmann, dạng I,II có tiên lượng xấu hơn dạng III, IV.
 - e. Tại Việt Nam, ung thư ở tüm vị chiếm tỉ lệ nhiều hơn các vị trí khác của dạ dày.
3. *Đặc điểm của ung thư dạ dày, chọn câu đúng:*
 - a. Tính chất đau thượng vị giúp phân biệt được viêm loét với ung thư dạ dày.
 - b. Giai đoạn sớm có thể sờ được bướu khi khám bụng.
 - c. Di căn hạch nách chứng tỏ bệnh đã di căn xa.
 - d. Nồng độ CEA huyết thanh tăng giúp chẩn đoán xác định ung thư dạ dày.
 - e. Theo phân loại TNM, xếp mức độ hạch (N) theo số chặng hạch di căn.
4. *Mô thức điều trị chủ yếu của ung thư dạ dày:*
 - a. Phẫu trị
 - b. Hóa trị
 - c. Xạ trị
 - d. Hóa xạ trị đồng thời
 - e. Cả a và d đều đúng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Blanke CD, Citrin D (2014), “Gastric cancer”, <http://www.cancernetwork.com>
2. Bộ Y tế (2012), “Ung thư dạ dày”, *Giới thiệu một số bệnh ung thư thường gặp*, NXB Y học, tr.65-81.
3. Dennis A. Casciato (2009), “Gastric cancer”, *Manual of Clinical Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, 6th, pp.192 – 198.
4. Itzhak Avital, Peter WT Pisters, et al (2011), “Chapter 80: Cancer of the Stomach”, *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, pp
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), “Gastric cancer”, version1.2014, www.nccn.org

UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

PGS TS Cung Thị Tuyết Anh

Mục tiêu bài giảng

1. Học viên nêu được các yếu tố nguy cơ mắc bệnh ung thư đại trực tràng.
2. Học viên kể được các tình huống lâm sàng của bệnh ung thư đại trực tràng.
3. Học viên nêu được các phương tiện lâm sàng và cận lâm sàng giúp chẩn đoán vị trí bướu, giải phẫu bệnh và giai đoạn bệnh ung thư đại trực tràng.
4. Học viên trình bày được nguyên tắc điều trị bệnh ung thư đại trực tràng.

1. DỊCH TỄ VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ:

1.1 Dịch tễ:

Trên thế giới, ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ 3 ở nam và thứ 2 ở nữ, thường gặp ở nam nhiều hơn nữ (tỉ số 1,4). Bệnh chiếm khoảng 9,7 % tất cả các loại ung thư. Tỉ lệ mắc bệnh có sự khác biệt gấp 10 lần khi so sánh các vùng địa lý khác nhau.

Hiện tại, xuất độ mắc bệnh đang tăng ở những vùng được cho là “nguy cơ thấp” (châu Á, Nam Mỹ), trong khi đó ở những khu vực “nguy cơ cao” lại ổn định (Tây Âu và Australia) hay giảm đi (Hoa Kỳ, Canada và New Zealand). Hiện tượng này phản ánh sự thay đổi trong lối sống và chế độ dinh dưỡng theo hướng “Tây hóa” như béo phì, ít vận động, tiêu thụ nhiều rượu, thịt đỏ và thuốc lá.

Đây là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ 4, sau ung thư vú, tiền liệt tuyến và phổi. Tỉ lệ tử vong giảm rõ rệt ở nhiều nước Tây Âu do có chiến lược tầm soát, phát hiện sớm các tổn thương ung thư và tiền ung thư, các mô thức điều trị hiệu quả cho giai đoạn sớm. Tỉ lệ sống còn 5 năm ở giai đoạn sớm đạt 90%, giảm còn 67% khi có di căn hạch hoặc bướu xâm lấn các cơ quan lân cận và 10% khi bệnh di căn xa.

Theo Globocan 2012, tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ 6 về tỉ lệ mắc bệnh, xuất độ chuẩn tuổi ở nam và nữ lần lượt là 11,5 và 9,0 /100.000 dân. Xấp xỉ 70% bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn III – IV, do chủ quan từ phía bệnh nhân lẫn thầy thuốc.

1.2 Yếu tố nguy cơ :

Độ tuổi là yếu tố nguy cơ không tránh khỏi của ung thư trực tràng, 70 – 90% trường hợp mắc bệnh ở **tuổi >50**. Tuy nhiên, theo một số tổng kết gần đây, bệnh đang có xu hướng gia tăng ở nhóm tuổi trẻ hơn.

Hút thuốc lá, uống rượu, thừa cân, béo phì, ít vận động thể lực làm tăng nguy cơ mắc bệnh

Chế độ ăn nhiều **thịt đỏ, mỡ, đậm và ít rau quả** liên quan mật thiết với ung thư đại trực tràng. Thức ăn giàu mỡ làm tăng tổng hợp cholesterol và acid mật ở gan, từ đó gia tăng lượng sterol trong đại tràng. Các chất này sẽ được vi khuẩn đường ruột chuyển thành acid mật thứ

phát và các độc chất khác gây tổn thương và thúc đẩy hoạt động tăng sinh bất thường biểu mô đại tràng.

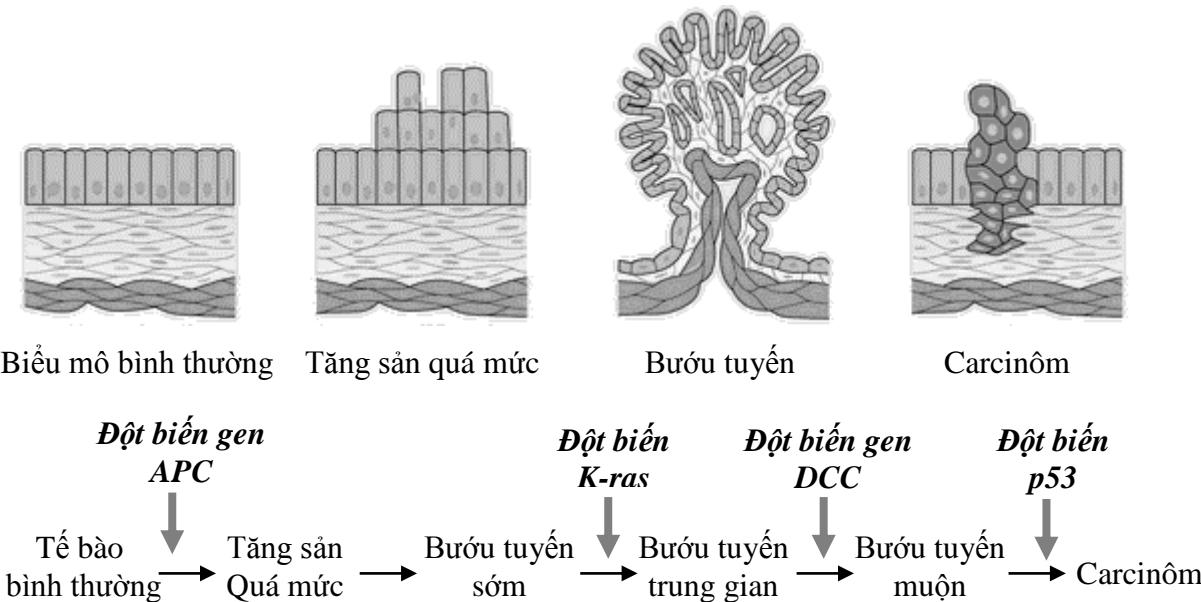
Tăng tiêu thụ chất xơ làm giảm thời gian ứ đọng phân, do đó niêm mạc đại tràng ít tiếp xúc với các tác nhân sinh ung. Ngoài ra vi khuẩn cũng lên men chất xơ tạo thành các acid béo chuỗi ngắn, giảm pH đại tràng, từ đó ức chế các chất sinh ung.

Thức ăn giàu calci cũng giúp giảm nguy cơ ung thư đại tràng do kết hợp với acid béo và dịch mật tạo thành hỗn hợp không tan, ít tác động vào niêm mạc đại tràng, mặt khác còn làm giảm tăng sinh tế bào. Vitamin A, C có tác dụng như những chất oxy hóa, ngăn ngừa ung thư đại tràng.

Những đối tượng sau đây được xếp vào nhóm “nguy cơ cao” mắc bệnh:

- Bệnh sử : có **bướu tụy** (adenoma), bệnh **viêm ruột** (bệnh Crohn, viêm loét đại tràng).
- Tiền căn **gia đình** có ung thư đại trực tràng hay polyp.
- Các **hội chứng di truyền** (chiếm khoảng 5 – 10%) như hội chứng đa polyp tụy gia đình và các biến thể (1%), hội chứng Lynch (3-5%), hội chứng Turcot, Peutz- Jeghers.

Carcinôm đại trực tràng thường phát xuất trên các polyp tụy của niêm mạc ruột. Nguy cơ ung thư tăng hơn ở nhóm polyp có kích thước **> 2cm, polyp tụy nhánh**. Thời gian để một polyp tụy lành chuyển sang ác tính kéo dài từ **5-10 năm**, do đó nếu các polyp được phát hiện và cắt triệt để thì nguy cơ ung thư đại trực tràng sẽ giảm đi rất nhiều.



Hình 1: Quá trình sinh ung thư đại tràng và vai trò của các đột biến gen

Có nhiều kiểu đột biến gen trong ung thư đại trực tràng, nổi bật là gen **APC** (Adenomatous Polyposis Coli), có thể hiện diện trong các trường hợp ung thư đơn lẻ và trong 80% bệnh đa polyp gia đình. Nguy cơ hóa ác của các trường hợp đa polyp gia đình là 100%. Bệnh viêm ruột (viêm loét đại tràng, Crohn) làm tăng nguy cơ ung thư đại tràng lên 3% ở thập kỉ đầu, 20% ở thập kỉ thứ 2 và 30% ở thập kỉ thứ 3.

- nội soi khung đại tràng/ đại tràng sigma
- chụp cản quang kép khung đại tràng
- tìm máu ẩn trong phân
- gen APC

2. TÀM SOÁT (theo khuyến cáo của Hội phòng chống ung thư Hoa Kỳ):

- Đối với người ở độ tuổi trung niên ≥ 50 tuổi, không triệu chứng, không tiền căn gia đình: nội soi khung đại tràng **1 lần/10 năm** hoặc tìm máu ẩn trong phân/ **mỗi năm** + nội soi đại tràng sigma mỗi **5 năm** hoặc chụp cản quang kép khung đại tràng mỗi **5 năm**.

- Đối với người có tiền căn viêm đại tràng: nội soi khung đại tràng mỗi **1-2 năm** bắt đầu từ năm thứ 8 kể từ khi có triệu chứng viêm toàn bộ khung đại tràng và bắt đầu từ năm thứ 15 kể từ khi có triệu chứng viêm đại tràng trái.

- Đối với người có tiền căn gia đình có người bị ung thư đại trực tràng [nhưng không thuộc loại đa-polyp-tuyến gia đình (FAP - Familial Adenomatous Polyposis) hoặc loại ung thư đại tràng thể di truyền-không-đa-polyp (HNPCC- Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer)] : nội soi khung đại tràng **1-5 năm/ một lần**, bắt đầu từ tuổi 40 hoặc sớm hơn 10 tuổi so với tuổi của người mắc bệnh trẻ nhất trong gia đình.

- Đối với những gia đình có đa polyp tuyến đại tràng (FAP), nguy cơ ung thư đại trực tràng là 100% từ tuổi 50 trở đi: nên xét nghiệm gen APC, tầm soát từ rất sớm, cắt toàn bộ đại tràng hoặc cắt đại tràng-hậu môn khi có xuất hiện polyp.

- Đối với những gia đình thuộc loại ung thư đại trực tràng thể-di truyền-không-đa- polyp (HNPCC): nội soi khung đại tràng **1-2 năm/ một lần**, bắt đầu từ tuổi 20-25 hoặc sớm hơn 10 tuổi so với tuổi của người mắc bệnh trẻ nhất trong gia đình.

3. BỆNH HỌC:

3.1 Vị trí bướu: trực tràng 27%, sigma 20%, chỗ nối sigma - trực tràng 7%, đại tràng lên và manh tràng 22%, đại tràng ngang 5%, đại tràng xuống 5%. Có 3 – 5% bệnh nhân bị ung thư từ 2 vị trí trở lên trên khung đại trực tràng.

3.2 Đại thể: thê sùi, loét sùi và thâm nhiễm. Dạng sùi loét thường gặp ở đại tràng (P), dạng thâm nhiễm thường gặp ở đại tràng (T)

3.3 Vi thể: Carcinôm **tuyến** chiếm 90 – 95%. Carcinôm tuyến nhày chiếm khoảng 10%, thường gặp ở người trẻ, đặc trưng bởi lượng chất nhày ngoại bào dồi dào, có xu hướng lan vào phúc mạc. Carcinôm tuyến dạng vòng nhẵn ít gặp hơn, chỉ 1%, xu hướng lan xuống lớp dưới niêm.

Các dạng giải phẫu bệnh khác ít gặp như carcinôm tế bào gai, carcinôm tế bào nhỏ, bướu carcinoid, carcinôm gai – tuyến và carcinôm không biệt hóa. Sarcôm và lymphôm cực kì hiếm gặp.

4. GIẢI PHẪU:

Trực tràng bắt đầu từ chỗ nối đại tràng sigma-trực tràng ngang mức đốt xương cùng S3. Trực tràng được chia làm ba đoạn, mỗi đoạn 5 cm, phân cách bởi các nếp gấp ngang: trực

tràng đoạn cao, giữa và thấp.Ung thư trực tràng có thể xảy ra ở đoạn trên hoặc dưới nếp phúc mạc, hoặc cả hai.

Dẫn lưu lymphô của trực tràng: nửa trên trực tràng dẫn lưu đến các hạch lymphô cạnh trực tràng, trước xương thiêng, mạc treo đại tràng sigma, mạc treo tràng dưới; nửa dưới trực tràng dẫn lưu đến hạch chậu trong. Ung thư trực tràng đoạn thấp và những trường hợp bướu lan đến kênh hậu môn có thể cho di căn đến hạch bẹn.

Ung thư trực tràng có thể di căn gan qua đường tĩnh mạch trực tràng trên lên hệ tĩnh mạch cửa, và di căn xa đến phổi qua đường tĩnh mạch trực tràng giữa và dưới.

Dẫn lưu mạch lymphô của đại tràng: đại tràng trái đến hạch mạc treo tràng dưới; đại tràng phải đến hạch mạc treo tràng trên. Hạch cạnh động mạch chủ có nguy cơ bị di căn nếu ung thư xâm lấn sau phúc mạc. Hạch chậu ngoài có thể bị di căn nếu bướu xâm lấn đến các cơ quan lân cận trong vùng chậu.

5. TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG:

- *Tình huống sớm*: Phát hiện ung thư qua khám tầm soát hoặc một bệnh lý khác của đại trực tràng.

- *Tình huống thường gặp*:

Rối loạn đi cầu: Tiêu chảy thường gặp ở ung thư đại tràng phải và đại tràng ngang. Táo bón thường gặp ở ung thư đại tràng trái. Đôi khi tiêu chảy xen kẽ táo bón. Bệnh nhân bị ung thư trực tràng thường đi cầu nhiều lần trong ngày, cảm giác mót rặn, thay đổi hình dạng phân (phân nhỏ dẹt). Ở giai đoạn muộn, bướu xâm lấn cơ vòng hậu môn gây nên đi cầu không tự chủ.

Đi tiêu máu: Ung thư đại tràng (P) có thể gây tiêu máu rỉ rả, kín đáo, đôi khi biểu hiện bằng thiếu máu toàn thân. Bướu ở vị trí càng thấp thì tỷ lệ đi cầu ra máu đại thể càng nhiều, dễ nhầm lẫn với bệnh trĩ hoặc kiết ly.

Đau bụng: Đau khu trú tại vị trí khối bướu hoặc dọc theo khung đại tràng. Đối với ung thư trực tràng, ban đầu có cảm giác tức hay thốn hậu môn, càng về sau đau rõ rệt do bướu xâm lấn các đám rối thần kinh vùng chậu . Đôi khi trên lâm sàng có dấu hiệu bán tắc ruột do bướu chưa bít hoàn toàn lòng đại tràng.

- *Tình huống trễ*: khi bệnh đã di căn xa với dấu hiệu báng bụng, gan to lỗn nhỗn, hạch bẹn to, sờ thấy hạch thượng đòn; hoặc có dấu hiệu rò sang các cơ quan lân cận: rò trực tràng – âm đạo ở nữ, rò trực tràng – bàng quang ở nam. Giai đoạn thể trạng bệnh nhân thường suy sụp, chán ăn, mệt mỏi, xanh xao.

- *Tình huống cấp cứu*: tắc ruột, thủng đại tràng do bướu gây viêm phúc mạc.

6. CHẨN ĐOÁN:

6.1 Lâm sàng:

Cần hỏi bệnh tỉ mỉ, chú ý đến tiền sử gia đình về các yếu tố thuận lợi của ung thư đại trực tràng (như hội chứng đa polyp). Chức năng tình dục cũng quan trọng trong việc lên kế hoạch điều trị.

Khám thực thể, bao gồm thăm trực tràng bằng ngón tay. Chú ý kích thước, vị trí của búrú so với bờ hậu môn, dạng đại thể (chồi sùi, loét), độ hẹp của lồng trực tràng, độ di động (di động, hoặc dính về một phía, hoặc dính khăng khít về mọi phía), chức năng cơ thắt hậu môn. Ở nữ, cần phải khám phụ khoa để đánh giá sự xâm lấn của ung thư trực tràng sang âm đạo. Cần khám hạch bẹn ở những trường hợp ung thư trực tràng thấp.

Đối với ung thư đại tràng, sờ được khối búrú ổ bụng thường ở giai đoạn muộn. Dễ sờ khi búrú ở những đoạn đại tràng di động.

Khám toàn thân nhằm đánh giá tổng trạng và di căn xa. Tìm các dấu hiệu di căn : bụng báng, gan to lõn nhõn, tràn dịch màng phổi, hạch thượng đòn...

6.2 Cận lâm sàng:

Nội soi toàn bộ khung đại tràng: được chỉ định **đầu tiên và bắt buộc** để chẩn đoán ung thư **đại trực tràng**. Nội soi giúp quan sát toàn bộ bề mặt niêm mạc của khung đại tràng, khảo sát các sang thương phổi hợp như ung thư đa ổ, polyp, viêm loét và bẩm sinh thiết các sang thương nghi ngờ. Ngoài ra đây còn là một phương tiện điều trị như cắt polyp hay điều trị laser.

X quang khung đại tràng cản quang: được lựa chọn khi **nội soi thất bại**, ống soi không đưa qua được phía trên búrú. Tùy dạng đại thể của búrú mà có các hình ảnh sau : lõi táo, hình thấu kính, khuyết thuốc... Chụp đôi quang kép giúp phát hiện những sang thương dưới 1cm. Tuy nhiên độ nhạy của phương pháp này không cao.

Siêu âm qua ngã nội soi: giúp đánh giá **độ xâm lấn của búrú** theo các lớp của thành ruột, đặc biệt là ung thư **trực tràng**. Mức độ chính xác đánh giá búrú xâm lấn là 70 – 94%, đánh giá hạch quanh trực tràng 74 – 85%.

Siêu âm bụng: chủ yếu phát hiện di căn hạch ổ bụng, gan, gieo rắc phúc mạc, thận ứ nước.

CT – scan bụng chậu: Đánh giá mức độ **lan rộng** của khối búrú, di căn hạch, di căn xa và các **biến chứng** liên quan đến búrú (tắc ruột, thủng ruột, rò).

Nội soi ảo khung đại tràng: giúp quan sát được lồng đại tràng bằng hình ảnh tái tạo 3D sau khi chụp CT đa lớp cắt. Đây là phương pháp không xâm lấn, tuy nhiên khi thấy hình ảnh nghi ngờ cần phải được nội soi đại tràng và sinh thiết.

MRI có vai trò đặc biệt đối với ung thư trực tràng. MRI tốt hơn CT trong việc đánh giá mức độ xâm lấn của búrú, mối liên quan với cơ thắt, vách chậu và di căn hạch vùng.

X quang phổi, CT ngực : đánh giá di căn phổi, màng phổi.

PET - CT: không chỉ định thường quy, giúp phân biệt các thương tổn không rõ lành ác, có thể hữu dụng xác định các tổn thương di căn có khả năng cắt bỏ được.

CEA là một protein trên bề mặt tế bào búrú và được phóng thích vào máu. Mức độ tăng CEA không tương ứng với kích thước búrú. CEA tăng cao thường liên quan đến búrú grad

1 hay 2, ung thư tiền triển hay có di căn. Cho đến nay, CEA chủ yếu dùng theo dõi tái phát sau điều trị.

6.3 Xếp giai đoạn: theo AJCC phiên bản 7

Bướu nguyên phát (T)

Tx: Bướu nguyên phát không thể đánh giá được

T0: Không có chứng cứ về bướu nguyên phát

Tis: Carcinom tại chỗ: trong lớp biểu mô hoặc xâm lấn màng đáy

T1: Bướu xâm lấn lớp dưới niêm

T2: Bướu xâm lấn lớp cơ

T3: Bướu xâm lấn hết lớp cơ đến sát dưới thanh mạc hoặc quanh trực tràng ở đoạn không có phúc mạc

T4: Bướu xâm lấn trực tiếp đến cấu trúc, cơ quan lân cận hoặc ăn thủng phúc mạc tạng

Hạch vùng (N)

Nx: Hạch vùng không thể đánh giá

N0: Không di căn hạch vùng

N1: Di căn từ 1-3 hạch vùng

 N1a: Di căn 1 hạch

 N1b: di căn 2 – 3 hạch

 N1c: nốt vệ tinh dưới thanh mạc, không có hạch vùng

N2 : di căn trên 4 hạch

 N2a: 4 -6 hạch

 N2b \geq 7 hạch

Di căn xa (M)

Mx: Di căn xa không thể đánh giá

M0: Không có di căn xa

M1: Có di căn xa

 M1a: di căn xa 1 cơ quan (gan, phổi, buồng trứng, hạch không phải hạch vùng...)

 M1b: di căn hơn 1 cơ quan hay di căn phúc mạc

Xếp giai đoạn TNM

Giai đoạn	T	N	M	Dukes	MAC*
0	Tis	0	0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-4	N1/N1c	M0	C	C2
	T2 – T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3- 4	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-2	M0	C	C3
IVA	Bất kỳ	Bất kỳ	M1a	-	-
IVB	Bất kỳ	Bất kỳ	M1b	-	-

*MAC: phân loại Astler – Coller cải biên.

7. ĐIỀU TRỊ

Phẫu thuật là **hòn đá tảng** trong điều trị triệt để ung thư đại trực tràng. Hóa trị trước hay sau mổ, có hay không phối hợp với xạ trị tùy thuộc vào vị trí bướu (đại tràng hay trực tràng) và giai đoạn bệnh.

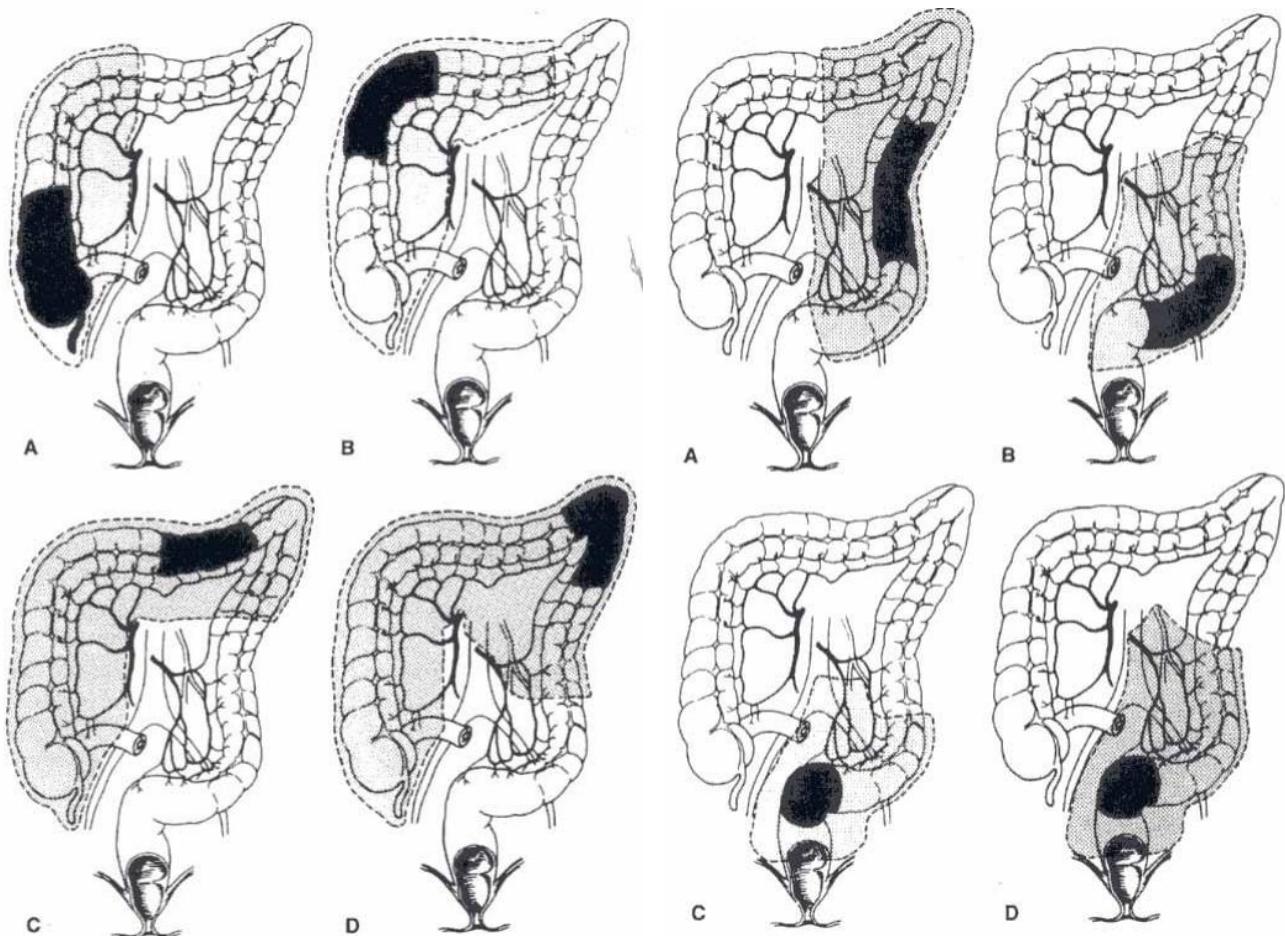
7.1 Phẫu trị:

Phẫu thuật triệt để

Phẫu thuật triệt để ung thư đại trực tràng cần tuân thủ theo những nguyên tắc chung. Phẫu thuật viên phải thám sát đầy đủ và chính xác ổ bụng. Những sang thương nghi ngờ cần được sinh thiết để có giải phẫu bệnh, góp phần đánh giá đúng giai đoạn bệnh. Cần thắt mạch máu nuôi cao và giảm thiểu những tác động đến khói bướu. Các cấu trúc lân cận bị bướu xâm lấn cũng nên được cắt sạch. Bờ mép diện cắt an toàn về mặt ung thư học. Đánh giá giải phẫu bệnh ít nhất 12 hạch. Không lấy đủ hạch là yếu tố nguy cơ tương đối cao và được xem xét điều trị hỗ trợ.

Đại tràng: phẫu thuật tận gốc bao gồm cắt được đoạn đại tràng mang bướu, mạc treo với mạch máu nuôi và mạng lưới bạch huyết tại nguyên ủy của mạch máu nuôi đầu tiên. Hai đầu diện cắt cách bướu ít nhất 5cm.

Kiểu cách phẫu thuật tùy thuộc vào vị trí khói bướu: cắt đại tràng (P), cắt đại tràng (T), đại tràng ngang, đại tràng sigma... Một số trường hợp bướu xâm lấn xung quanh vẫn còn có thể phẫu thuật triệt căn bao gồm cắt đại tràng và tổ chức bị xâm lấn (phẫu thuật mở rộng).

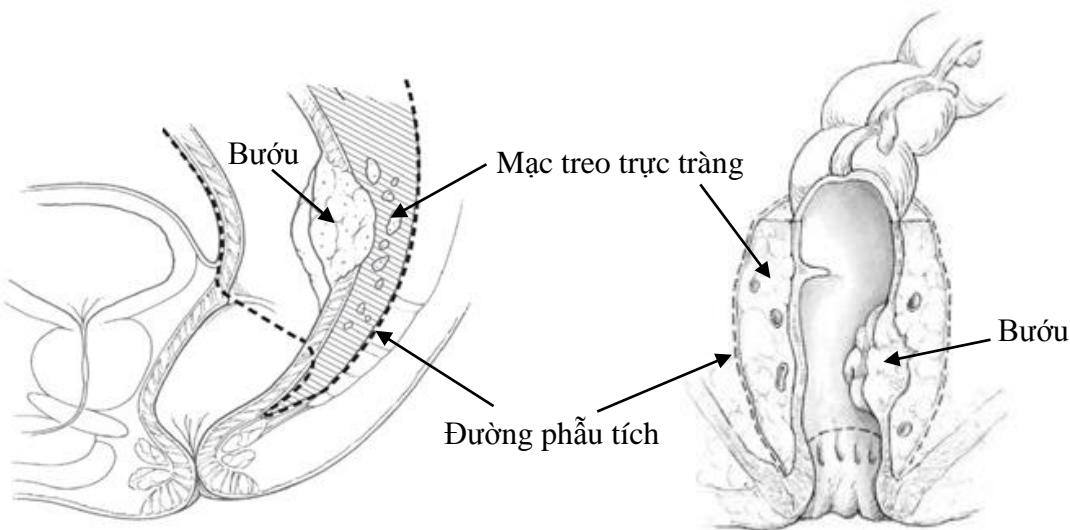


Hình 2: Giới hạn cắt đại tràng tùy theo vị trí khối bướu

Phẫu thuật nội soi ngày càng được áp dụng rộng rãi trong ung thư đại tràng, với ưu điểm giảm đau, thời gian nằm viện ngắn hơn, hoạt động ruột sớm so với mổ mở, trong khi kết quả sống còn và kiểm soát tại chỗ tương đương nhau. Phẫu thuật nội soi được chỉ định tùy thuộc vào kinh nghiệm phẫu thuật viên, không có các xơ dính vì phẫu thuật bụng trước đó, bệnh chưa tiến xa tại chỗ hay không có tắc ruột, thủng ruột.

Trực tràng : Mục đích chính của phẫu thuật là loại bỏ được khối ung thư trực tràng, mục đích thứ yếu bao gồm bảo tồn cơ thắt hậu môn và tái lập lưu thông đường tiêu hóa nếu có thể. Phẫu thuật phải đảm bảo diện cắt cách bờ trên bướu tối thiểu 5 cm và bờ dưới bướu 2cm. Hiện nay, việc sử dụng máy khâu nối ruột (stapler) cho phép rút ngắn thời gian phẫu thuật và tăng cường khả năng bảo tồn cơ thắt hậu môn.

Cắt mạc treo trực tràng (TME – total mesorectal excision) bao gồm loại bỏ mô mỡ và hạch quanh trực tràng. Việc bóc tách cần thực hiện tỉ mỉ, bằng dụng cụ phẫu tích ở khoảng vô mạch giữa cân riêng trực tràng và mạc trước xương thiêng, lấy ít nhất 4 – 5 cm từ bờ dưới bướu, tránh làm vỡ vụn mạc treo trực tràng, bảo tồn thần kinh hạ vị. Kỹ thuật TME làm giảm tỉ lệ tái phát từ 30% còn 10%, được xem là cách tiếp cận tiêu chuẩn đối với phẫu thuật ung thư trực tràng.



Hình 3: Cắt mạc treo trực tràng (TME)

Phương pháp phẫu thuật tùy thuộc vào vị trí và độ lan rộng của bướu, kinh nghiệm của phẫu thuật viên.

- Ung thư trực tràng thấp (bướu cách bờ hậu môn ≤ 5cm): tiến hành phẫu thuật Miles, bao gồm cắt trực tràng và cơ vòng hậu môn qua ngã bụng và tầng sinh môn, mở hậu môn nhân tạo vĩnh viễn.

- Ung thư trực tràng đoạn cao: tiến hành cắt đoạn trực tràng và tái lập lưu thông ruột. Tùy thuộc vào vị trí miệng nối so với ngách trực tràng – bàng quang mà người ta chia thành: cắt trước thấp (miệng nối nằm bên dưới ngách trực tràng – bàng quang) và cắt trước cao. Đối với cắt trước thấp, để làm giảm số lần đi cầu, cần thiết tạo hình đại tràng bằng túi chứa đại tràng hình chữ J, hoặc xé dọc khâu ngang phần đại tràng phía trên miệng nối.

- Phẫu thuật Hartmann: cắt đại tràng chậu hông và trực tràng, sau đó đóng mòm trực tràng và đưa đại tràng chậu hông làm hậu môn nhân tạo, có thể áp dụng trong những tình huống mổ cấp cứu ở bệnh nhân tuổi cao, có bệnh lý kèm theo hay phẫu thuật có tính chất tạm thời. Phẫu thuật này ít được sử dụng trong mổ “chương trình”. Chỉ định đối với những trường hợp khó thực hiện miệng nối ngày càng trở nên hạn chế vì có sự hỗ trợ đặc lực của máy khâu nối ruột.

- Khi bướu xâm lấn các cơ quan lân cận trong vùng chậu nhưng chưa di căn xa có thể tiến hành phẫu thuật đoạn chậu. Đoạn chậu bán phần chỉ được thực hiện ở nữ, cắt bỏ trực tràng và phần âm đạo, tử cung bị xâm lấn. Đoạn chậu toàn phần ứng dụng trong những trường hợp bướu lan rộng đến bàng quang, tiền liệt tuyến.

- Đối với bướu T1N0M0, cân nhắc cắt rộng bướu nếu có những điều kiện thuận lợi sau: kích thước bướu < 3cm, xâm lấn < 30% chu vi lồng trực tràng, vị trí trong khoảng 8 cm cách bờ hậu môn, độ biệt hóa từ vừa đến tốt; bờ diện cắt cách bướu > 3 mm, không xâm lấn vào mạch máu, mạch lymphô, quanh sợi thần kinh.

Phẫu thuật tạm bợ:

Nếu không thể phẫu thuật triệt để, tiến hành phẫu thuật làm sạch bằng cách cắt đoạn đại tràng chứa búrú để đề phòng biến chứng tắc ruột, thủng ruột, chảy máu. Khi không cắt búrú được, có thể nối tắc qua khói búrú hoặc đưa đoạn ruột phía trên búrú ra làm hậu môn nhân tạo.

Phẫu thuật cơ quan di căn:

Cắt khói di căn đơn độc ở bệnh nhân giai đoạn I – II đạt kết quả sống còn 40 – 60%. Khối di căn không cắt được có thể hóa trị tân hổ trợ, sau đó xét chỉ định phẫu thuật. Cắt gan có thể chữa khỏi bệnh từ 5 – 60%. RFA gan (hủy khói búrú bằng sóng cao tần) có thể là lựa chọn đối với những trường hợp không mổ được. Cắt khói di căn phổi cần được xem xét kĩ lưỡng, đảm bảo duy trì chức năng phổi tốt sau phẫu thuật.

7.2 Xạ trị:

Xạ trị **không có vai trò** nhiều trong ung thư **đại tràng**. Xạ trị được cân nhắc khi có nguy cơ tái phát tại chỗ cao (diện cắt còn tế bào ung thư, có biến chứng thủng hoặc abces đại tràng, búrú T4).

Trong khi đó, đây lại là mô thực **điều trị hỗ trợ nội bột** trong ung thư **trực tràng**. Xạ trị làm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ tại vùng. Hơn nữa, hóa xạ trị đồng thời làm giảm tái phát tại chỗ tại vùng hơn 50% và gia tăng thời gian sống còn so với xạ trị đơn thuần.

Hóa xạ đồng thời có thể thực hiện trước mổ hoặc sau mổ, được chỉ định cho các trường hợp T3-T4 hoặc N(+). Tuy nhiên, hóa xạ trị trước mổ có nhiều ưu điểm. Trước phẫu thuật, mạch máu nuôi khói búrú còn nguyên vẹn sẽ làm tăng hiệu quả của hóa trị và xạ trị, trái ngược với tình trạng sau mổ, khung chậu tương đối xơ hóa và thiếu oxy. Xạ trị trước mổ còn làm giảm biến chứng lên ruột non do xạ. Hóa xạ trị trước mổ làm tăng khả năng đáp ứng của búrú và hạch, tạo tiền đề cho việc bảo tồn cơ thắt hậu môn. So với sau mổ, hóa xạ trị trước mổ làm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ tại vùng tốt hơn, nhưng kết quả về sống còn không thay đổi.

Như vậy, hiện nay, hóa xạ trị trước mổ là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư trực tràng cT3-T4 hoặc cN(+). Liều xạ trị dao động từ 45 – 50,4 Gy, kết hợp với hóa trị 5FU-LV hoặc Capecitabine. Do đó, việc xác định đúng (hoặc gần đúng) giai đoạn bệnh lâm sàng (cTNM) là hết sức quan trọng nhằm tránh hóa xạ trị trước mổ “quá tay”.

Đối với tình huống không thể phẫu thuật ngay từ đầu do bệnh tiến triển tại chỗ tại vùng, hóa xạ trị đồng thời còn hữu ích trong việc gia tăng khả năng phẫu thuật sau đó trong khoảng 10 – 20% trường hợp.

Xạ trị còn có vai trò điều trị giảm nhẹ khi ung thư trực tràng tiến xa, đạt 80% hiệu quả giảm đau, 70% ngăn chặn được xuất huyết do búrú.

7.3 Hóa trị:

Hóa trị **sau phẫu thuật** triệt để ung thư **đại tràng** nhằm tiêu diệt các di căn xa vi thể, tăng khả năng kiểm soát bệnh. Lợi ích của hóa trị hỗ trợ rõ nhất ở giai đoạn III (N+), làm giảm 30% nguy cơ tái phát và 22 – 32% nguy cơ tử vong, khi sử dụng các thuốc hóa trị mới. 5FU-

Lecovorin là thuốc hóa chất “kinh điển” đối với ung thư đại trực tràng. Capecitabine, cùng nhóm với 5FU, ưu thế dạng uống cũng cho hiệu quả tương đương. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, phác đồ có Oxaliplatin như FOLFOX (5FU-LV + Oxaliplatin) hay XELOX (Capecitabine + Oxaliplatin) hiệu quả hơn 5FU về mặt kiểm soát tái phát và sống còn.

Hóa trị **ung thư đại trực tràng tiến xa, di căn** có nhiều tiến bộ vượt bậc. Mặc dù 5-FU vẫn là thuốc chủ đạo, sự xuất hiện các tác nhân mới như oxaliplatin và irinotecan đã trở thành một phần quan trọng trong các phác đồ hóa trị. Sự phát triển của những thuốc nhắm trúng đích cũng cải thiện về mặt đáp ứng và kéo dài thời gian sống còn, có thể kể đến cetuximab (kháng EGFR), bevacizumab (kháng sinh mạch)...

7.4 Khuyến cáo điều trị theo giai đoạn bệnh:

Ung thư đại tràng:

Giai đoạn I – III :

Phẫu thuật, sau đó xét chỉ định hóa trị hỗ trợ:

- Giai đoạn I và giai đoạn II nguy cơ thấp : không điều trị hỗ trợ.

- Giai đoạn II nguy cơ cao, có những yếu tố tiên lượng xấu, bao gồm: bướu T4 (giai đoạn IIIB/IIC), độ biệt hóa kém, xâm lấn mạch máu- bạch huyết, PNI, tắc ruột, thủng ruột, bờ diện cắt không an toàn, khảo sát ≤ 12 hạch, xem xét hóa trị hỗ trợ với 5FU/LV, capecitabine, FOLFOX, XELOX hay bolus 5FU/LV/Oxaliplatin (FLOX).

- Giai đoạn III: hóa trị hỗ trợ.

Tổng thời gian hóa trị hỗ trợ là 6 tháng. Không khuyến cáo sử dụng thuốc nhắm trúng đích (bevacizumab, cetuximab, panitumumab và irinotecan.)

Giai đoạn IV

Xét phẫu thuật và hóa trị tân hỗ trợ/ hóa trị hỗ trợ.

Xạ trị không cho thấy lợi ích về sống còn hoặc tái phát tại chỗ đối với carcinom đại tràng. Có thể xét xạ trị bổ túc sau mổ trong trường hợp hạch không bị di căn, diện cắt sát bướu hoặc còn bướu nhưng vị trí nền bướu cần được xác định rõ bằng clip.

Ung thư trực tràng:

Giai đoạn I:

- Phẫu thuật

- Nếu giải phẫu bệnh sau mổ đúng là pT1-2 N0, không cần điều trị hỗ trợ gì thêm.

- Nếu là pT3-4 hoặc pN(+) : hóa xạ trị đồng thời sau mổ.

- Nếu cT1N0M0, cân nhắc cắt rộng bướu nếu có những điều kiện thuận lợi. Sau cắt rộng bướu, nếu tồn thương là pT1, có thể theo dõi; nếu là pT2, nên điều trị hỗ trợ bằng hóa-xạ trị đồng thời với 5-FU.

Giai đoạn II và III (tại chỗ có thể cắt được bướu)

Hóa-xạ trị tiền phẫu (với 5-FU) → phẫu thuật → hóa trị hỗ trợ sau mổ bằng phác đồ có 5-FU x 3 chu kỳ.

Nếu bệnh nhân đã được phẫu thuật đầu tiên, thì sau mổ nên được điều trị hỗ trợ bằng: hóa trị có 5-FU x 2 chu kỳ → hóa-xạ trị đồng thời (với 5-FU x 2 chu kỳ) → kết thúc bằng hóa trị có 5FU x 2 chu kỳ.

Giai đoạn III: T4 - không thể cắt được bướu tại chỗ

Nếu có triệu chứng tắc ruột nên thoát lưu bằng cách đưa đại tràng ra da làm hậu môn nhân tạo hoặc đặt stent qua chỗ hẹp, trước khi điều trị triệt để. Hóa-xạ trị với 5-FU trước, sau đó nếu có thể sẽ phẫu thuật cắt bướu. Nếu có phương tiện, có thể xạ trị trong lúc mổ (IORT-Intraoperative radiotherapy), để làm sạch các tế bào bướu còn sót trong trường mổ về mặt vi thể. (Sau xạ trị ngoài 50Gy, liều xạ trong lúc mổ sẽ là 12,5-15 Gy, bằng chùm tia electron, ở đường đẳng liều 90%). Nếu bướu còn để lại nhiều có thể xét đến phương pháp xạ trị trong (brachytherapy) + hóa trị hỗ trợ với phác đồ có 5-FU (ví dụ 5-FU± leucovorin/ FOLFOX...).

Giai đoạn IV

Nên chọn lựa cách điều trị phù hợp với từng bệnh nhân, có thể là hóa trị đơn thuần với phác đồ có 5FU, hoặc hóa trị ± cắt bướu ± xạ trị.

Ung thư trực tràng đã điều trị tái phát

Tùy từng trường hợp. Nếu trước đây bệnh nhân chưa được xạ trị thì nên cân nhắc hóa-xạ trị đồng thời, sau đó phẫu thuật lại ± xạ trị trong lúc mổ hoặc xạ trị trong. Nếu trước đây bệnh nhân đã có xạ trị bỏ túi rồi thì nên hóa trị sau đó xét phẫu thuật ± xạ trị trong hoặc xạ trị trong lúc mổ.

TỰ LUẬNG GIÁ:

1. Phương tiện cận lâm sàng nào giúp xếp hạng yếu tố bướu (T) trong ung thư trực tràng:

- a. Siêu âm qua ngã nội soi trực tràng.
- b. MRI vùng chậu có cản từ.
- c. X quang đại tràng cản quang
- d. Cả a và b đúng.

2. Các trường hợp sau đây mang yếu tố “nguy cơ cao” đối với ung thư đại tràng, ngoại trừ:

- a. Polyp tuyến đại tràng.
- b. Ăn nhiều thịt đỏ, ít rau xanh.
- c. Tiền căn viêm loét đại tràng
- d. Có bố mẹ ruột bị ung thư đại tràng

3. Nguyên tắc điều trị ung thư đại trực tràng, chọn câu sai:

- a. Phẫu thuật là mô thức điều trị triệt để chính yếu.
- b. Hóa xạ trị có vai trò quan trọng trong điều trị hỗ trợ ung thư trực tràng.
- c. Đối với ung thư đại tràng có di căn gan, không còn chỉ định phẫu thuật cắt đại tràng.
- d. Khi phẫu thuật triệt để, cần khảo sát giải phẫu bệnh ít nhất 12 hạch.

4. Chẩn đoán ung thư đại trực tràng :

- a. Nồng độ CEA huyết thanh tăng giúp chẩn đoán xác định.
- b. Kích thước búrú là yếu tố quan trọng xếp giai đoạn bệnh.
- c. Nội soi ảo đại tràng là phương tiện có thể thay thế hoàn toàn nội soi đại tràng bằng ống soi mềm.
- d. Giải phẫu bệnh thường gặp là carcinôm tụy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alberts SR, Citrin D, Bigan MR (2014), “Colon, Rectal and Anal Cancers”, www.cancernetwork.com
2. Dennis A. Casciato (2009), “Colorectal cancer”, *Manual of Clinical Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, 6th, pp.198 – 214.
3. Đỗ Đình Công, Nguyễn Hữu Thịnh (2009), “ Các yếu tố ảnh hưởng đến chẩn đoán muộn ung thư đại trực tràng),Tạp chí Y học TP.HCM, tập 13, số 1, tr.22
4. GLOBOCAN 2012, http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
5. Labianca R, Nordlinger B, Beretta, G. D. , et al (2013), “Early colon caner :ESMO Clinical Pratice Guildlines for diagnosis, treatment and follow-up”, Annals of Oncology 24 (Supplement 6) : vi64 – vi72.
6. National Comprehesive Cancer Network (NCCN), “Colon cancer”, version1.2014, www.nccn.org
7. National Comprehesive Cancer Network (NCCN), “Rectal cancer”, version1.2014, www.nccn.org

UNG THƯ TRỰC TRÀNG

PGS.TS. Phạm Hùng Cường
ThS.BSCK II. Vương Nhất Phương

MỤC TIÊU

1. Nêu được các biểu hiện lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán UT trực tràng.
2. Xếp giai đoạn chính xác bệnh nhân UT trực tràng sau khi mổ.
3. Nêu được bệnh sử tự nhiên của UT trực tràng.
4. Lý giải được các nguyên tắc điều trị của UT trực tràng.
5. Tư vấn được cho bệnh nhân biết về theo dõi sau điều trị, cách phòng ngừa và phát hiện sớm UT trực tràng.

NỘI DUNG BÀI GIẢNG

1. MỞ ĐẦU

Ung thư (UT) trực tràng là từ thường dùng để chỉ carcinom tuyến trực tràng, vì khoảng 98% các bướu ác tính của trực tràng là carcinom tuyến. UT trực tràng và UT đại tràng thường được nghiên cứu và trình bày như một thực thể là UT đại-trực tràng.

Từ đại-trực tràng dùng để chỉ một cấu trúc giải phẫu liên tục (không có ranh giới) từ van hòi-manh tràng tới hậu môn. Tuy nhiên trực tràng và đại tràng có vị trí giải phẫu, chức năng sinh lý khác nhau. Có thể vì thế, UT trực tràng và UT đại tràng cũng có nhiều khác biệt về triệu chứng, bệnh sử tự nhiên, điều trị và cả về cách tái phát sau mổ. Gần đây các nghiên cứu về sinh học phân tử đã cho thấy có sự khác biệt đáng kể giữa UT trực tràng và UT đại tràng. Do vậy hiện nay có xu hướng xem UT trực tràng như là một thực thể bệnh lý riêng so với UT đại tràng.

Trực tràng được xác định là phần ruột già cách rìa hậu môn 15 cm, thường chia làm ba phần theo các Hướng dẫn điều trị:

- Trực tràng thấp: cách rìa hậu môn <5 cm.
- Trực tràng giữa: cách rìa hậu môn 5-10 cm.
- Trực tràng cao: cách rìa hậu môn >10 cm.

2. DỊCH TỄ HỌC VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Tần xuất UT trực tràng mới mỗi năm tại Âu châu là 125.000, chiếm 35% UT đại-trực tràng mới. Trung vị tuổi lúc chẩn đoán là 70.

Các yếu tố nguy cơ UT trực tràng cũng tương tự UT đại tràng, tuy nhiên có vài khác biệt: năng vận động, duy trì khối cơ thể (BMI) thấp không giúp giảm nguy cơ UT trực tràng; uống aspirin không giúp phòng ngừa UT trực tràng. Hội chứng UT đại-trực tràng di truyền không phải đa polyp, hay còn gọi là hội chứng Lynch ít gặp ở bệnh nhân UT trực tràng hơn.

3. BỆNH HỌC VÀ BỆNH SỬ TỰ NHIÊN

Tương tự UT đại tràng, UT trực tràng hầu hết là carcinom tuyến (90-95%), xuất phát từ biểu mô tuyến của niêm mạc trực tràng. Các UT khác của trực tràng có thể gặp:

- + Carcinom nhạy: có >50% chất nhạy ở ngoại bào, thường gặp ở người trẻ, có tiền lượng xấu.
- + Carcinom tế bào nhẫn: một biến thể không thường gặp của carcinom tuyến nhạy, chiếm khoảng 1% carcinom tuyến đại-trực tràng.

Di căn hạch vùng xảy ra 40-70% các trường hợp ở thời điểm phẫu thuật, xâm lấn mạch máu và mạch lymphô xảy ra khoảng 60% trường hợp. Di căn xa thường đến các cơ quan: gan, khoang phúc mạc, phổi; ít hơn có thể di căn buồng trứng, thượng thận, xương. Di căn xa đến não hiếm gặp, thường xảy ra muộn. UT trực tràng thường có nguy cơ tái phát tại chỗ nhiều gấp 3 lần so với UT đại tràng do đặc điểm về vị trí giải phẫu của trực tràng (nằm trong khung chậu) nên khó cắt đủ rộng như UT đại tràng và do không có thanh mạc bao phủ ở 2/3 dưới trực tràng. Ngoài ra do dẫn lưu mạch máu và mạch bạch huyết của trực tràng về tĩnh mạch chủ dưới nên tỷ lệ di căn xa ở phổi do UT trực tràng cao hơn so với UT đại tràng (dẫn lưu về tĩnh mạch cửa nên thường cho di căn gan hơn).

4. CHẨN ĐOÁN

3.1. Triệu chứng lâm sàng và bệnh sử

Các triệu chứng ban đầu của bệnh nhân có thể là tiêu ra máu, thay đổi thói quen đi cầu hoặc khẩu kính phân nhỏ, đau trực tràng, cảm giác “đầy nặng”, sụt cân, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, chán ăn. Tuy nhiên, có một số bệnh nhân hoàn toàn không triệu chứng.

Vài triệu chứng đặc hiệu có thể hỗ trợ bác sĩ chọn biện pháp điều trị tối ưu. Mót rặn thường chỉ điểm bướu to và có thể là UT trực tràng giai đoạn II hoặc III xâm lấn vách chậu, xương cùng hoặc các tạng lân cận. Đau và són phân gợi ý tổn thương cơ thắt.

Các thông tin liên quan tới chức năng cơ thắt cực kỳ giá trị trước khi thực hiện một miệng nối thấp. Nếu bệnh nhân đã tiêu không tự chủ thì hậu môn nhân tạo là lựa chọn tốt nhất. Chức năng tình dục trước mổ cần phải được biết vì bệnh nhân sẽ được thảo luận về nguy cơ của phẫu thuật và khả năng suy giảm chức năng tình dục sau mổ.

Cần hỏi bệnh sử tỉ mỉ để xác định các bệnh lý nội khoa đi kèm. Tiền sử gia đình về các yếu tố thuận lợi của UT đại trực-tràng, chẳng hạn bệnh đa polyp tuyến gia đình (FAP), hội chứng ung thư đại-trực tràng di truyền không phải polyp (HNPCC) và bệnh viêm ruột, cũng quan trọng trong việc lên kế hoạch điều trị. .

3.2. Các phương tiện chẩn đoán

+ Thăm khám trực tràng cần thận bằng ngón tay (DRE) rất quan trọng trong việc quyết định giai đoạn lâm sàng và kế hoạch điều trị. Với tổn thương sờ thấy, DRE cho phép đánh giá kích thước bướu, độ di động, vị trí bướu, mối liên quan với cơ thắt, vòng hậu môn trực tràng, và khoảng cách từ rìa hậu môn. Mức độ di động của bướu trong khung chậu tương ứng với mức độ xâm lấn của bướu vào thành trực tràng. Khi sang thương còn di động thì bướu còn khu trú ở lớp niêm mạc, dưới niêm và lớp cơ. Khi sang thương di động kém thì bướu có thể đã xâm lấn lớp mỡ quanh trực tràng. Khi sang thương không di động thì bướu có thể đã xâm lấn các cơ quan lân cận như âm đạo hay tiền liệt tuyến. Tuy nhiên, độ chính xác của DRE trong đánh giá UT trực tràng được xem như không đáng tin cậy và liên quan trực tiếp với kinh nghiệm của người thực hiện. Do vậy, chỉ dùng DRE đơn độc trong xếp giai đoạn UT trực tràng chưa được coi là đủ.

+ Phụ nữ cần được thăm khám vùng chậu đầy đủ để xác định xâm nhiễm âm đạo hoặc lan rộng tới buồng trứng. Nam giới cần được đánh giá về sự xâm lấn bằng quang và tiền liệt tuyến.

+ Soi trực tràng bằng ống cứng cần thiết để chẩn đoán xác định UT trực tràng bằng sinh thiết để có giải phẫu bệnh, đồng thời đánh giá giới hạn gần và xa của bướu so với rìa hậu môn. Độ rộng của tổn thương theo chu vi, định hướng trong lòng trực tràng, và mối liên quan với âm đạo, tiền liệt tuyến, túi cùng phúc mạc. Tất cả các thông tin này giúp quyết định khả năng cắt rộng tại chỗ.

+ Soi toàn bộ đại tràng lên tới manh tràng giúp loại trừ các UT đồng thời, chiếm khoảng 2-8%.

+ CT bụng-chậu có thể phát hiện độ lan rộng tại chỗ của bướu, di căn hạch và di căn xa, các biến chứng liên quan với bướu như thủng hoặc rò. Trong một nghiên cứu phân tích gộp bao gồm 1.116 bệnh nhân từ 23 nghiên cứu sử dụng CT để đánh giá độ xâm lấn của bướu trực tràng ở bệnh nhân trước mô đã ghi nhận độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của CT lần lượt là 78%, 63% và 73 %. Hạn chế của CT là không thể đánh giá chính xác độ xâm lấn vào các thành của trực tràng vì vậy sẽ không chính xác trong trường hợp đánh giá yếu tố T đặc biệt là ung thư giai đoạn sớm. Khả năng phát hiện hạch vùng của CT cũng chỉ giới hạn từ 56% - 72%. Trong một nghiên cứu phân tích gộp, độ nhạy độ đặc hiệu và độ chính xác của CT trong việc đánh giá hạch vùng lần lượt là 52%, 78% và 66%. Vì thế, CT vùng chậu không được khuyến cáo như phương tiện duy nhất để đánh giá bướu nguyên phát. Nếu một hạch phát hiện được trên CT nên nghĩ là ác tính vì hạch lành tính thường không quan sát được quanh trực tràng.

CT có tiêm thuốc tăng tương phản cũng giúp đánh giá tình trạng di căn gan, kích thước và chức năng thận.

Tất cả bệnh nhân cần có X quang hoặc CT ngực để loại trừ di căn phổi.

+ Siêu âm qua ngã trực tràng trong đánh giá sơ bộ UT trực tràng có độ chính xác thay đổi và phụ thuộc người thực hiện. Dựa vào kết quả của một nghiên cứu phân tích gộp, độ chính xác của siêu âm qua ngã nội soi trong việc đánh giá T và N lần lượt là 87% và 74%.

So với CT, siêu âm qua ngã trực tràng cho phép xác định đặc điểm bướu và hạch cảnh trực tràng chính xác hơn. Ngoài ra, dụng cụ sử dụng trong siêu âm qua ngã trực tràng nhỏ, gọn linh hoạt, rẻ tiền; không cần phải gây mê, có thể được thực hiện ở bất cứ nơi đâu như phòng khám, tại giường bệnh hay phòng mổ.

+ MRI vùng chậu vượt trên siêu âm qua ngã trực tràng là đánh giá chính xác và xác định được diện cắt bên của UT trực tràng; thêm vào đó, đánh giá được độ xâm lấn vào mạc treo trực tràng, xâm lấn mạch máu. MRI tốt hơn nhiều phương pháp khác trong đánh giá tình trạng hạch. MRI cũng giúp xác định các yếu tố tiên lượng chính xác của UT trực tràng. Chính vì vậy, nhiều nơi lựa chọn MRI để đánh giá giai đoạn tại chỗ để điều trị trước phẫu thuật. Một số nơi cũng dùng MRI để đánh giá sau hóa-xạ trị trước phẫu thuật: đánh giá mức độ giảm giai đoạn và phân nhóm nguy cơ.

Cá MRI với dụng cụ trong lòng trực tràng (endorectal coil MRI) và MRI với cu5du5ng cụ bề mặt (surface coil MRI) đều đang trở nên hữu ích hơn trong đánh giá trước mô UT trực tràng. Nghiên cứu lâm sàng MERCURY đã chứng tỏ rằng MRI độ phân giải cao có thể tiên đoán chính xác diện cắt bên (≤ 1 mm) và xâm lấn ngoài bướu. Nghiên cứu cho thấy MRI có khả năng tái tạo và cho phép bệnh nhân được lựa chọn trên cơ sở

này để điều trị trước phẫu thuật. Với kết quả này, MRI đã trở nên phổ biến rộng rãi và bắt buộc trong việc quản lý UT trực tràng ở một số quốc gia.

MRI có một số lợi điểm so với siêu âm qua ngã trực tràng: có phạm vi khảo sát rộng hơn, ít phụ thuộc vào người và kỹ thuật thực hiện, và cho phép khảo sát các bướu gây hẹp mà thậm chí thăm trực tràng không đánh giá được. Giống như siêu âm qua ngã trực tràng, MRI có thể phân biệt các hạch di căn nhỏ và xâm lấn tối thiểu. Một lợi điểm khác so với siêu âm qua ngã trực tràng là phát hiện được những ổ nhỏ không chỉ bên trong mạc treo trực tràng mà còn nằm ngoài mạc treo trực tràng, chẳng hạn như vách chậu.

MRI có tiềm thuốc tăng tương phản có thể cho phép xếp giai đoạn T chính xác hơn bằng cách phân biệt tốt hơn giữa thành trực tràng bình thường, niêm mạc, lớp cơ, và mô quanh trực tràng.

UT trực tràng thấp cần được sự quan tâm đặc biệt vì tiên lượng của loại UT này khác so với UT trực tràng cao, đồng thời có sự khác biệt về giải phẫu như phần trực tràng này được bao bọc bởi mạc treo trực tràng. MRI có khả năng cung cấp thêm thông tin để phẫu thuật viên có thể lựa chọn phẫu thuật chính xác hơn. MRI tiền phẫu có thể dự đoán được bệnh nhân nào có thể bị nguy cơ từ phẫu thuật truyền thống và cho phép thực hiện cắt bỏ triệt để hơn, do đó đảm bảo diện cắt an toàn.

+ PET hiện được dùng chủ yếu để chẩn đoán tái phát tại chỗ và di căn xa sau phẫu thuật triệt để UT trực tràng. PET có độ chính xác 87% trong phát hiện bệnh tái phát sau mổ và xạ trị ngoài. PET cũng đang được dùng ngày càng nhiều để phát hiện di căn khi ung thư trực tràng được chẩn đoán ban đầu. Ngoài ra, PET hiệu quả trong đánh giá độ lan rộng của đáp ứng bệnh học của bướu nguyên phát với hóa-xạ trị trước mổ và có thể tiên đoán kết quả lâu dài.

+ Xét nghiệm dấu ấn UT

Theo ASCO, cần định lượng CEA trước mổ. CEA trước mổ cao có ý nghĩa tiên lượng xấu hơn (cùng giai đoạn), CEA trước mổ cao mà không trở về bình thường sau mổ cho thấy bệnh còn tồn tại đâu đó và cần đánh giá thêm. Ngoài ra, CEA rất hữu ích trong phát hiện tái phát với độ nhạy khoảng 70 – 80%.

4. XẾP GIAI ĐOẠN VÀ CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG

4.1. Xếp giai đoạn

Bảng 1: Xếp giai đoạn UT trực tràng theo UICC 2017 (phiên bản 8) và tiên lượng.

Giai đoạn	T	N	M	Sống còn 5 năm
Giai đoạn 0	Tis	N0	M0	100%
Giai đoạn I	T1-2	N0	M0	92%
Giai đoạn IIA	T3	N0	M0	60-85%
Giai đoạn IIB	T4a	N0	M0	
Giai đoạn IIC	T4b	N0	M0	
Giai đoạn IIIA	T1	N2a	M0	27-60%
	T1-2	N1	M0	
Giai đoạn IIIB	T1-2	N2b	M0	

	T2-3	N2a	M0	
	T3-4a	N1	M0	
Giai đoạn IIIC	T3	N2b	M0	
	T4a	N2	M0	
	T4b	N1-2	M0	
Giai đoạn IVA	T bất kỳ	N bất kỳ	M1a	5-10%
Giai đoạn IVB	T bất kỳ	N bất kỳ	M1b	
Giai đoạn IVC	T bất kỳ	N bất kỳ	M1c	

Xếp giai đoạn trong UT trực tràng dựa trên hệ thống TNM phiên bản 8, năm 2017 cũng tương tự như UT đại tràng. Có thể đọc thêm về nội dung này trong bài UT đại tràng ở phần UT cơ quan của Tập bài giảng này.

4.2. Các yếu tố tiên lượng

Bảng 2: Các yếu tố tiên lượng sống còn trong UT trực tràng.

Yếu tố tiên lượng	Yếu tố bướu	Yếu tố bệnh nhân	Yếu tố môi trường
Thiết yếu	Phân loại T Phân loại N Phân loại M	Tuổi	Chương trình tầm soát
Phụ trợ thêm	Xâm lấn mạch máu, mạch lymphô Xâm lấn quanh thân kinh Grad mô học Thủng ruột KRAS, MSI, BRAF	Chủng tộc	Tình trạng kinh tế xã hội
Mới và hứa hẹn trong tương lai	Sinh học phân tử bướu		

Trong các yếu tố sinh học giúp tiên lượng thì đột biến KRAS là yếu tố quan trọng nhất. Các yếu tố khác, có thể là: tình trạng mất ổn định vi vệt tinh cao (MSI-H) hoặc khiếm khuyết sửa chữa bắt cặp (dMMR), đột biến BRAF.

Trừ MSI có giá trị trong điều trị hỗ trợ và KRAS, BRAF trong giai đoạn muộn; không dấu ấn sinh học nào giúp quyết định điều trị.

Các bệnh nhân giai đoạn I và II với MSI-H hoặc dMMR có tiên lượng tốt hơn MSI-L hoặc MMS.

5. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

Điều trị tận gốc UT trực tràng bao gồm cắt đoạn ruột và các hạch lymphô di kèm.

UT trực tràng có xu hướng tái phát tại chỗ và di căn xa chủ yếu đến gan và phổi.

Khoảng 75% bệnh nhân UT trực tràng có thể cắt bỏ được bướu và hạch, nhưng 30-40% các bệnh nhân các bệnh nhân đó sẽ bị tái phát tại chỗ hoặc di căn xa. Do vậy phải cần điều trị hỗ trợ sau mổ các bệnh nhân có nguy cơ cao. Một số các bệnh nhân tái phát di căn có thể điều trị bằng phẫu thuật, nhưng đa số phải cần điều trị toàn thân để

kiểm soát bệnh, giảm triệu chứng và kéo dài sống còn. Chọn lựa điều trị toàn thân các bệnh nhân UT đại tràng di căn cần phải cá thể hoá; các nhóm thuốc thường dùng là 5-FU, oxaliplatin, irinotecan hoặc các thuốc nhắm trúng đích. Từ 20 đến 30% bệnh nhân có di căn xa khi được chẩn đoán, nhưng một số ít các bệnh nhân này vẫn có khả năng điều trị khỏi.

Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) là phẫu thuật chuẩn để điều trị UT trực tràng. UT trực tràng sớm có thể điều trị khỏi bằng cắt rộng tại chỗ qua ngã hậu môn. Xạ trị và hoá-xạ trị có vai trò trong điều trị các bệnh nhân UT trực tràng tiến xa tại chỗ, vài Hướng dẫn điều trị khuyên nên hoá-xạ trị tiền phẫu tất cả bệnh nhân UT trực tràng giai đoạn II và III, nhưng theo ESMO chỉ nên điều trị tiền phẫu các bệnh nhân chọn lọc dựa trên kết quả MRI vùng chậu. Vai trò của hoá trị hỗ trợ sau mổ UT trực tràng vẫn còn tranh cãi.

5.1. Các bệnh nhân có thể phẫu thuật

- Giai đoạn I, nguy cơ thấp (<3cm, chiếm <30% chu vi, biệt hoá cao hoặc trung bình): Cắt bỏ tại chỗ.
- Giai đoạn I, nguy cơ cao:
 - + Xạ trị trước mổ (kỹ thuật xạ trị ngắn ngày SCPRT).
 - + Mổ cắt trực tràng đảm bảo nguyên tắc TME.
- Giai đoạn II-III:
 - + Mổ cắt trực tràng đảm bảo nguyên tắc TME.
 - + Hoá-xạ trị trước mổ hoặc sau mổ.

5.2. Các bệnh nhân không thể phẫu thuật

- Giai đoạn I-IV: + Hóa trị, có thể kèm thuốc nhắm trúng đích (bevacizumab hoặc cetuximab)
- + Đặt stent (nếu cần).
 - + Xạ trị.

6. ĐIỀU TRỊ

Điều trị ung thư trực tràng là điều trị đa mô thức. Các phương pháp điều trị bao gồm phẫu, xạ và hóa trị. Đánh giá giai đoạn chính xác là bước đầu tiên cần thiết và quan trọng nhất để lựa chọn phương pháp điều trị, duy trì chất lượng cuộc sống, và hạn chế được tình trạng điều trị quá tay hay điều trị không đủ.

6.1. Phẫu trị

Chất lượng của phẫu thuật là một trong các yếu tố chính giúp tiên lượng UT trực tràng. Phương thức phẫu thuật trực tràng thay đổi tùy theo vị trí bướu, độ lan rộng của bướu vào các cơ quan lân cận, cơ địa bệnh nhân, mong muốn bảo tồn cơ thắt và tình trạng cơ thắt trước mổ.

Không giống như trong UT đại tràng, phẫu thuật nội soi cắt trực tràng hiện chưa được xem là một lựa chọn có thể thay thế được mổ mở.

6.1.1. Các nguyên tắc ung thư học cần đạt khi phẫu thuật UT trực tràng

Phẫu thuật cắt trực tràng được thực hiện sau khi đã đánh giá toàn bộ xoang bụng. Cần sinh thiết các tổn thương nghi ngờ nếu có để hướng dẫn việc xử lý tiếp sau.

Nạo hạch mạc treo tràng dưới cần thiết nhưng không cần cột động mạch mạc treo tràng dưới ở sát động mạch chủ. Cột cách gốc 1 cm cho các kết quả ung thư học không

khác và bảo tồn được các sợi thần kinh xuất phát từ vùng này để đi đến vùng chậu. Việc nạo hạch chậu không được khuyến cáo. Nếu hạch vùng này nghi ngờ, cần sinh thiết để gửi cắt lạnh và cần đặt các clip để đánh dấu.

Cắt mạc treo trực tràng (TME) giảm đáng kể tái phát tại chỗ tại vùng và bảo tồn các thần kinh vùng chậu làm giảm các di chứng trên hệ niệu dục. Cần cắt toàn bộ mạc treo trực tràng cho các bướu ở trực tràng giữa và thấp. Với các bướu ở trực tràng cao, mạc treo trực tràng cần được cắt 5 cm dưới giới hạn dưới của bướu. Ranh giới dưới an toàn (khoảng cách giữa cực dưới bướu và bờ cắt xa của trực tràng) phải bằng hoặc lớn hơn 1 cm. Khoảng cách này được đo trên bệnh phẩm không cố định và không kéo giãn.

Trong trường hợp cắt đoạn trực tràng qua ngã bụng và tầng sinh môn (APR: phẫu thuật Miles), cắt đoạn qua cả hai ngã phải tránh “phẫu tích theo hình nón”. Một nghiên cứu của Hà Lan cho thấy nguy cơ thủng trực tràng và điện cắt bên còn bướu khi làm phẫu thuật đoạn trực tràng cao gấp ba lần so với phẫu thuật bảo tồn cơ thắt. Điều này hậu thuẫn cho việc cắt phía ngoài cơ nâng hậu môn.

6.1.2. Các nguyên tắc phẫu thuật

- Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng

Nguyên tắc cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) được đề xướng bởi Heald áp dụng cho các ung thư trực tràng giữa hoặc thấp. Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng đi kèm với phẫu thuật cắt trước thấp hoặc cắt trực tràng qua ngã bụng và tầng sinh môn (APR), bao gồm phẫu tích bằng dao điện và cắt bỏ toàn bộ mạc treo trực tràng bao hàm phần mạc treo trực tràng xa dưới bướu, thành một khối duy nhất. Mạc treo trực tràng được cắt bằng dao điện khi quan sát trực tiếp nhấn mạnh việc bảo tồn thần kinh tự động, cầm máu đầy đủ, và tránh phạm vào lớp bao của mạc treo trực tràng. Phẫu tích tỉ mỉ ngược lại có bất lợi là làm kéo dài thời gian mổ và làm tăng tỷ lệ xì miệng nói.

- Các giới hạn theo chiều dọc và chiều ngang

Dộ rộng về giới hạn của phẫu thuật trong UT trực tràng vẫn còn chưa thống nhất. Mặc dù đường lan tràn đầu tiên của ung thư trực tràng là về phía trên dọc theo các mạch lymphô, các bướu bên dưới nếp phúc mạc cũng lan tràn về phía xa bằng các đường lymphô trong thành và xuyên thành cũng như theo đường máu. Lan tràn trong thành ruột thường chỉ trong vòng 2 cm tính từ bướu, nếu tồn thương không phải loại kém biệt hóa hoặc di căn lan rộng. Đã có các nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về sống còn hoặc tái phát tại chỗ khi so sánh diện cắt xa trực tràng <2 cm, từ 2-2,9 cm, và >3 cm. Kết quả là, diện cắt xa 2 cm được chấp nhận cho các phẫu thuật trực tràng. Thậm chí diện cắt xa 1 cm cũng có thể được chấp nhận ở một số bệnh nhân mà không có các chọn lựa khác để bảo tồn cơ vòng. Trong các trường hợp này, nên thực hiện cắt lạnh rìa diện cắt để xác nhận không còn tế bào UT trên rìa diện cắt.

Diện cắt bên ngày nay đã được chứng minh có lẽ quan trọng nhất trong quyết định tiên lượng. Chính vì vậy cần tôn trọng các nguyên tắc của TME.

- Nạo hạch bên

Nạo hạch bên mở rộng (extended lateral lymph node dissection: ELD) cho các UT trực tràng thấp khi nghi ngờ hoặc có nhiều khả năng di căn hạch chậu bên vẫn còn là một chủ đề bàn cãi, và cần nhiều nghiên cứu hơn trước khi nó có thể trở thành điều trị tiêu

chuẩn. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân có hạch dọc bó mạch chậu, phẫu thuật nạo hạch rộng này có thể có ích.

6.1.3. Các chỉ định phẫu thuật

Các yếu tố chính để chọn lựa là vị trí bướu, độ lan rộng tại chỗ tại vùng của bướu, hình thể học của bệnh nhân và kinh nghiệm của phẫu thuật viên. Nếu có ngờ về khả năng bảo tồn cơ thắt, cần có ý kiến của phẫu thuật viên có kinh nghiệm trước tất cả các điều trị trước mổ.

UT trực tràng giữa: cắt toàn bộ mạc treo trực tràng, tái lập lưu thông tiêu hóa tùy theo phần trực tràng còn lại bằng nối đại-trực tràng thấp hoặc nối đại tràng-hậu môn có mở thông hồi tràng ra da bảo vệ miệng nối. Nên thực hiện một túi chừa đại tràng hình J khoảng 5-6 cm khi cắt đoạn không bảo tồn được một đoạn mỏm cựt trực tràng bằng hoặc hơn 3 cm trên cơ nâng. Nếu không thể thực hiện được túi chừa, có thể tạo hình đại tràng trên miệng nối theo kiểu xé dọc may ngang hoặc thực hiện miệng nối bên-tận.

UT trực tràng thấp: cắt toàn bộ trực tràng và mạc treo. Nếu diện cắt xa về mặt đại thể lớn hơn hoặc bằng 1 cm đạt được ngay hoặc sau khi phẫu tích gian cơ thắt: nối đại tràng-hậu môn có mở thông hồi tràng ra da bảo vệ miệng nối và làm túi chừa đại tràng. Nếu diện cắt xa dưới 1 cm, nhất là nếu bướu xâm nhập cơ thắt hoặc cơ nâng hậu môn hoặc trong trường hợp đặc biệt (tiêu không tự chủ từ trước mổ): cắt đoạn trực tràng ngã bụng và tầng sinh môn (APR).

Cắt đoạn trực tràng và tái lập thông nối

Mỏm cựt trực tràng phải được kẹp bên dưới bướu trước khi kẹp cắt và tưới rửa.

Chuyển lưu tạm thời dòng phân nên được thực hiện trong trường hợp nối đại tràng-hậu môn và nối đại tràng-trực tràng thấp. Đóng lỗ mở thông hồi tràng ra da bằng một đường mổ tại chỗ sẽ được thực hiện khoảng một tháng sau mổ, sau khi kiểm tra lại miệng nối bằng X quang đại tràng có cản quang.

6.1.4. Phẫu trị UT trực tràng di căn

Vai trò của phẫu thuật trong điều trị UT trực tràng di căn cũng tương tự như trong UT đại tràng di căn. Có thể đọc thêm về nội dung này trong bài UT đại tràng ở phần UT cơ quan của Tập bài giảng này.

6.2. Xạ trị và hoá-xạ trị

6.2.1. Xạ trị

UT trực tràng loại carcinom tuyển là những bướu có độ nhạy xạ trung bình. Độ nhạy xạ phụ thuộc vào liều xạ và việc phối hợp với một hóa trị đồng thời. Xạ trị trước mổ ưu điểm hơn xạ trị sau mổ do theo dõi đánh giá đáp ứng tốt hơn, độc tính thấp hơn, và hiệu quả hơn trong kiểm soát tại chỗ. Xạ trị trước mổ giảm một nửa tỉ lệ tái phát tại chỗ cho các trường hợp cắt mạc treo trực tràng đúng mức. Phối hợp hóa trị đồng thời với xạ trị làm tăng tỷ lệ đáp ứng tại bướu và giảm một nửa tỉ lệ tái phát tại chỗ sau 5 năm so với xạ trị đơn độc (8% so với 16%), không làm tăng có ý nghĩa độc tính cấp. Vì thế, phối hợp đồng thời hóa và xạ trị nên được thực hiện.

Hiệu quả trên sống còn: Xạ trị trước mổ có hiệu quả trong kiểm soát tại chỗ nhưng không ảnh hưởng trên sống còn. Kể từ khi cải thiện phẫu thuật và giảm tỷ lệ tái phát

tại chỗ xuống khoảng 8%, không có thử nghiệm nào trong vòng vài năm gần đây cho thấy điều trị tân hỗ trợ giúp cải thiện sống còn.

Dung nạp xạ trị và hóa-xạ trị: xạ trị có tác dụng xấu trên chức năng tình dục và tiêu hóa, nguy cơ bất lực, giao hợp đau và tiêu són tăng khi phối hợp xạ trị với phẫu thuật. Tuy nhiên, độc tính này có thể giảm bớt nếu sử dụng trường chiếu nhỏ, không vượt quá chiều cao của khoảng S2 – S3.

Chỉ định của xạ trị hoặc hóa-xạ trị trước mổ: hóa-xạ trị trước mổ được khuyến cáo dùng cho các ung thư T3-4 của trực tràng giữa và trực tràng thấp, hoặc cN(+) trên hình ảnh MRI.

Chọn lựa phác đồ xạ trị hoặc hóa-xạ trị trước mổ: Nếu hóa-xạ trị trước mổ được chỉ định, phác đồ lý tưởng vẫn còn bàn cãi. Việc chọn lựa giữa hóa-xạ trị kinh điển hoặc xạ trị ngắn 25Gy/5lần vẫn chưa được giải quyết một cách rõ ràng.

6.2.2. Xạ trị trước hay sau mổ ?

Có rất nhiều nghiên cứu so sánh giữa xạ trị trước mổ hay sau mổ ở bệnh nhân UT trực tràng. Một nghiên cứu tiền cứu được thực hiện ngẫu nhiên của Đức đã so sánh hóa-xạ trị trước mổ cho bệnh nhân UT trực tràng giai đoạn II-III. Kết quả chỉ ra rằng tỉ lệ tái phát tại chỗ và độc tính liên quan tới điều trị giảm một cách có ý nghĩa ở nhóm hóa-xạ trị trước mổ mặc dù tỉ lệ sống còn không khác biệt.

Những lợi ích thiết thực của xạ trị trước mổ so với xạ trị sau mổ liên quan tới đáp ứng của khối u và bảo tồn các tế bào bình thường. Đầu tiên, giảm kích thước khối u có thể tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật và tăng khả năng bảo tồn cơ thắt. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh hóa-xạ trị trước mổ có liên quan đến khả năng bảo tồn cơ thắt. Thứ hai, các mô chưa qua phẫu thuật sẽ được cung cấp oxy tốt hơn dẫn đến nhạy với xạ trị hơn. Thứ ba, xạ trị trước mổ có thể tránh được các tổn thương do tia xạ như ruột non rót xuống vùng chậu do dính sau phẫu thuật. Và cuối cùng, với xạ trị trước mổ các cấu trúc bị xạ sẽ được cắt bỏ dẫn tới khả năng miệng nối được thực hiện ở phần đại tràng còn khỏe mạnh.

Một bất lợi của xạ trị trước mổ là xuất hiện khả năng điều trị quá tay đối với các bướu còn ở giai đoạn sớm. Dù với phát triển vượt bậc của các xét nghiệm trước mổ cho phép đánh giá giai đoạn một cách chính xác như MRI hay CT nhưng nguy cơ đánh giá quá giai đoạn vẫn chưa được loại trừ. Trong một nghiên cứu hồi cứu, khoảng 22% của 188 bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng UT trực tràng T3N0 bằng siêu âm qua nội soi trực tràng hoặc MRI sau khi hóa-xạ trị phát hiện có hạch dương tính trong mẫu bệnh phẩm sau khi mổ đã cho thấy rằng nhiều bệnh nhân bị đánh giá dưới giai đoạn và vẫn thu được lợi ích từ hóa-xạ trị.

Phương pháp kết hợp phẫu thuật, hóa-xạ trị vào vùng chậu và hóa trị được khuyến cáo cho hầu hết các bệnh nhân UT trực tràng giai đoạn II-III. Sử dụng hóa-xạ trị trước mổ cho bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II-III vẫn đang được nghiên cứu. Trong nhóm bệnh nhân này, hai phương pháp điều trị được đề nghị:

- Hóa - xạ trị trước mổ, phẫu thuật, và hóa trị sau mổ.
- Hóa trị sau hóa - xạ trị trước mổ, sau đó phẫu thuật. Thời gian tổng cộng của các phương pháp bao gồm hóa - xạ trị và hóa trị không nên quá 6 tháng.

6.2.3. Hóa trị đồng thời với xạ trị

Một số nghiên cứu lâm sàng được thực hiện để đánh giá hiệu quả của việc kết hợp hóa trị với xạ trị đối với bệnh nhân T3-4 trước mổ hoặc đối với những bệnh nhân có giải phẫu bệnh sau mổ pT3 và/hoặc N1-2. Lợi ích của việc kết hợp hóa trị với xạ trị trước hoặc sau mổ bao gồm tăng độ nhạy xạ trị và kiểm soát bệnh một cách hệ thống (ví dụ như tiêu diệt các di căn vi thể). Hóa-xạ trị tiền phẫu cũng có khả năng tăng tỉ lệ đáp ứng giải phẫu bệnh hoàn toàn và bảo tồn cơ thắt.

Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân UT trực tràng T3-4M0 được chia ngẫu nhiên làm hai nhóm nhận xạ trị trước mổ và hóa-xạ trị trước mổ với 5-FU+leucovorin, không có sự khác biệt và sống còn toàn bộ hay tỉ lệ bảo tồn cơ thắt giữa hai nhóm; mặc dù nhóm bệnh nhân trải qua hóa-xạ trị trước mổ có tỉ lệ đáp ứng giải phẫu bệnh hoàn toàn cao hơn (11,4% vs 3,6%; $p < 0,05$), nhiều độc tính độ 3-4 hơn (14,6% vs 2,7%; $p < 0,05$) và có tỉ lệ tái phát tại chỗ thấp hơn (8,1% vs 16,5%; $p < 0,05$).

Nghiên cứu pha III của Đức so sánh hóa-xạ trị đồng thời trước phẫu thuật (xạ trị 50,4 Gy) với capecitabine (825mg/m² x 2lần/ngày từ ngày 1 đến ngày 38) so với 5-FU (1000mg/m² truyền liên tục từ ngày 1 đến ngày 5, ngày 29 đến ngày 33) trên 401 bệnh nhân UT trực tràng. Bệnh nhân điều trị capecitabine có hội chứng bàn tay – bàn chân, mệt và viêm trực tràng nhiều hơn nhưng lại ít giảm bạch cầu. Trung vị theo dõi 52 tháng, tỉ lệ tái phát tại chỗ tương đương nhau, nhưng di căn xa ở nhóm capecitabine thấp hơn. Capecitabine so với 5-FU về sống còn toàn bộ 5 năm là như nhau.

Kết quả sơ bộ của một nghiên cứu pha III kết hợp hóa trị với xạ trị trước mổ trong nhóm bệnh nhân UT trực tràng T3-4 có thể mổ được cho thấy rằng việc sử dụng 5-FU+leucovorin tăng khả năng diệt tế bào ung thư của xạ trị khi cả hai phương pháp được sử dụng đồng thời.

Nhiều kết quả rõ ràng hơn từ một nghiên cứu so sánh giữa bốn phương pháp điều trị (xạ trị trước mổ, hóa-xạ trị trước mổ, xạ trị trước mổ kết hợp với hóa trị sau mổ, và hóa-xạ trị trước mổ kết hợp với hóa trị sau mổ). Tuy nhiên, không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê về sống còn toàn bộ (OS) với việc kết hợp hóa trị với 5-FU trước mổ hay sau mổ. Kết quả này còn được ủng hộ bởi một nghiên cứu tổng quan hệ thống từ bốn nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên vào năm 2009. Gần đây, một nghiên cứu tổng quan Cochrane từ sáu nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên đã chỉ ra việc kết hợp hóa trị với xạ trị trước mổ cho bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn III sẽ làm giảm nguy cơ tái phát nhưng không ảnh hưởng tới sống còn toàn bộ, tỉ lệ tử vong trong 30 ngày, bảo tồn cơ thắt và độc tính giai đoạn muộn. Tương tự, một nghiên cứu tổng quan Cochrane được thực hiện riêng biệt trên nhóm bệnh nhân UT trực tràng giai đoạn II-III có thể mổ được đã chứng minh việc kết hợp hóa trị với xạ trị trước mổ sẽ làm tăng tỉ lệ đáp ứng về mặt giải phẫu bệnh và tăng khả năng kiểm soát tại chỗ nhưng không ảnh hưởng đến thời gian sống không bệnh và sống còn toàn bộ.

Mặc dù hóa - xạ trị trước mổ đang được cung cấp để trở thành điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân UT trực tràng xâm lấn tại chỗ, việc tăng cường hóa trị có cải thiện kết quả của bệnh nhân UT trực tràng hay không vẫn còn là câu hỏi chưa được giải đáp. Khái niệm này vẫn còn đang tranh cãi và đặc biệt là phác đồ hóa trị nào tốt nhất để kết hợp với xạ trị trước và sau mổ.

Một vài nghiên cứu tiền lâm sàng đã cho kết quả rằng oxaliplatin là một tác nhân tăng nhạy xạ có tiềm năng.Thêm vào đó, các nghiên cứu đó cũng chứng minh việc kết hợp oxaliplatin và 5-FU trong cả điều trị hỗ trợ lẫn điều trị giảm nhẹ trong ung thư đại tràng đều giúp cải thiện thời gian sống không bệnh và thời gian sống còn toàn bộ. Vì vậy, việc kết hợp oxaliplatin với phác đồ hóa-xạ trị trước mô tiêu chuẩn với 5-FU cho bệnh nhân UT trực tràng là một bước đi hợp lý để làm tăng khả năng kiểm soát bệnh tại chỗ và tỉ lệ sống còn của bệnh nhân. Thật ra, rất nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả của việc thêm oxaliplatin vào phác đồ hóa-xạ trị tiêu chuẩn với 5-FU, cũng như hóa trị sau mổ đối với bệnh nhân ung thư trực tràng xâm lấn tại chỗ. Hầu hết các kết quả của các nghiên cứu đều thể hiện tỉ lệ độc tính cao hơn từ nhóm có chứa oxaplatin nhưng các dữ liệu đầy đủ vẫn còn mâu thuẫn. Nói chung, vai trò của oxaplatin tân hỗ trợ trong điều trị UT trực tràng xâm lấn tại chỗ vẫn còn nhiều tranh cãi.

6.2.4. Hóa trị hỗ trợ

Hiện tại, mặc dù nguy cơ tái phát tại chỗ giảm, nguy cơ di căn sau phẫu thuật UT trực tràng vẫn còn khoảng 20% - 60% tùy theo giai đoạn TNM ban đầu. Theo các thử nghiệm gần đây, nguy cơ này với các UT trực tràng T3-4 từ 32% tới 38% ngược lại với UT đại tràng. Hiện tại, không có các bằng chứng chắc chắn về giá trị của hóa trị hỗ trợ cho ung thư trực tràng. Trong mọi trường hợp, cần cân nhắc chỉ định hóa trị hỗ trợ cho từng trường hợp cụ thể dựa trên ý kiến hội chẩn về điều trị đa mô thức.

7. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Lịch theo dõi mỗi 6 tháng trong 3 năm đầu, và mỗi năm cho đến 5 năm nhằm phát hiện sớm các tái phát tại chỗ hoặc di căn gan hoặc phổi.

Nội dung theo dõi bao gồm khám lâm sàng, đánh giá các độc tính (như độc tính thần kinh sau điều trị oxaliplatin), chụp CT ngực và bụng, thử CEA huyết thanh.

Soi đại tràng trong vòng 6 tháng sau mổ nếu trước khi mổ không thể khảo sát được toàn bộ khung đại tràng, do bướu gây tắc nghẽn; tùy theo kết quả soi mà chỉ định thời gian cần phải soi khung đại tràng tiếp theo.

8. TẦM SOÁT PHÁT HIỆN SỚM

UT đại-trực tràng là UT có thể tầm soát phát hiện sớm hiệu quả. Các chương trình tầm soát UT đại-trực tràng của Hoa Kỳ và các nước Âu châu đã chứng minh rõ. Có thể đọc thêm về nội dung này trong bài Tầm soát UT ở phần Đại cương của Tập bài giảng này.

TÓM TẮT BÀI

UT trực tràng có nhiều khác biệt so với UT đại tràng về nhiều mặt: từ triệu chứng, bệnh sử tự nhiên; đến điều trị và cả về cách tái phát sau mổ. Chẩn đoán sớm và mô triệt để là các yếu tố chính giúp điều trị khỏi loại UT này. Hóa-xạ trị tiền phẫu giúp giảm tái phát tại chỗ sau mổ và tăng tỉ lệ bảo tồn cơ thắt hậu môn. Các bệnh nhân UT trực tràng tiến triển tại vùng hoặt di căn xa điều trị bằng các hóa chất mới và các thuốc nhằm trúng đích có thể có trung vị sống còn được gần 24 tháng. UT trực tràng có thể phát hiện sớm được, mô hình tầm soát UT đại-trực tràng của Hoa Kỳ và các nước Âu châu là thí dụ minh chứng.

TỪ KHÓA

UT trực tràng, carcinom tuyến, bệnh sử tự nhiên, hoá-xạ trị...

UNG THƯ ĐẠI TRÀNG

PGS.TS. Phạm Hùng Cường

ThS.BSCK I. Đoàn Văn Lân

MỤC TIÊU

1. Nêu được các biểu hiện lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán UT đại tràng.
2. Xếp giai đoạn chính xác bệnh nhân UT đại tràng sau khi mổ.
3. Nêu được bệnh sử tự nhiên của UT đại tràng.
4. Lý giải được các nguyên tắc điều trị của UT đại tràng.
5. Tư vấn được cho bệnh nhân biết về theo dõi sau điều trị, cách phòng ngừa và phát hiện sớm UT đại tràng.

NỘI DUNG BÀI GIẢNG

1. DỊCH TỄ HỌC

Ung thư (UT) đại tràng là từ thường dùng để chỉ carcinom tuyến đại tràng, vì khoảng 98% các bướu ác tính của đại tràng là carcinom tuyến. UT đại-trực tràng là một trong những loại UT phổ biến nhất trên thế giới, nhưng tỉ lệ mắc bệnh đang có xu hướng giảm dần tại các nước đã phát triển.

Tại Hoa Kỳ, UT đại-trực tràng là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ hai do UT, tần suất đứng hàng thứ ba cả hai giới (sau UT phổi, vú và tiền liệt tuyến). Hàng năm, có gần 1 triệu ca mới mắc được chẩn đoán trên toàn thế giới, chiếm khoảng 9-10% tổng các loại UT. Tần suất mắc bệnh cao nhất ở các nước thuộc Châu Âu, Hoa Kỳ, Australia và New Zealand. So với các khu vực có tần suất mắc bệnh thấp nhất, các khu vực này có tần suất mắc bệnh cao gấp 10 lần.

Tại Hoa Kỳ, kể từ khi tần suất và tử suất đạt đỉnh từ năm 1985, cả tần suất và tử suất đều có xu hướng giảm đáng kể. Điều này được cho là nhờ vào sự phát triển của chương trình tầm soát, loại bỏ các tổn thương tiền UT và sự sử dụng rộng rãi của aspirin và các tác nhân kháng viêm không steroid.

Nguy cơ mắc bệnh trọn đời là 5% và 3% bệnh nhân xảy ra trước 40 tuổi.

Theo Globocan năm 2018, UT đại-trực tràng là ung thư thường gặp hàng thứ năm tại Việt Nam với 14.733 ca mới. Theo kết quả ghi nhận UT quần thể tại TPHCM năm 2016, UT đại-trực tràng là UT thường gặp đứng hàng thứ ba ở nam và thứ tư ở nữ với xuất độ chuẩn theo tuổi lần lượt là 26,4 và 14,7/100.000 dân.

2. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Có nhiều yếu tố tác động để làm biến đổi từ niêm mạc đại trực tràng bình thường thành UT. Được chia làm hai nhóm yếu tố: di truyền và môi trường.

2.1. Pôlyp

Sự hình thành UT là một tiến trình gồm nhiều giai đoạn: tăng sản niêm mạc, hình thành u tuyến, phát triển, dị san, chuyển dạng ác tính và UT xâm lấn. Sự kích hoạt gen sinh ung, ức chế gen đè nén bướu, khiếm khuyết enzym sửa chữa bất cẩn, mất đoạn nhiễm sắc thể đều tham gia vào quá trình này. Chuỗi những sự thay đổi phân tử trong tiến trình hình thành UT được hiểu rõ và mô tả một cách tóm tắt qua nhiều công trình nghiên cứu.

Các dạng pôlyp: về mô học pôlyp được phân thành 2 dạng khác nhau: pôlyp tân sinh và pôlyp không tân sinh

+ Pôlyp không tân sinh: là các pôlyp không có tiềm năng hóa ác, bao gồm: pôlyp tăng sản, pôlyp dạng nhầy tại chỗ, mô thừa lạc chỗ (hamartoma, hay giả pôlyp), tăng sinh mô lympho, pôlyp dạng viêm

+ Pôlyp tân sinh (pôlyp u tuyến): là các pôlyp có tiềm năng hóa ác, được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) phân thành: u tuyến ống, u tuyến ống-nhánh và u tuyến nhánh phụ thuộc vào sự hiện diện và thể tích của thành phần nhánh trong pôlyp. Các pôlyp có kích thước >1cm, có thành phần dị sản có grad mô học cao, có thành phần mô nhánh là chính có nguy cơ hóa ác cao. Cắt pôlyp qua ngã nội soi và theo dõi cẩn thận có thể làm giảm nguy cơ UT đại-trực tràng đến 90% so với các đối tượng không được kiểm soát.

Xuất độ của các dạng pôlyp: 70% trường hợp được cắt pôlyp là u tuyến, trong số đó 75-85% là u tuyến ống (có rất ít hoặc không có thành phần nhánh), 10-25% là u tuyến ống-nhánh (<75% thành phần nhánh) và <5% là u tuyến nhánh (>75% thành phần nhánh). Có khoảng 40-50% các trường hợp sẽ có hiện diện nhiều pôlyp tại thời điểm phát hiện.

Pôlyp dị sản bao gồm độ mô học thấp và cao: khoảng 6% các pôlyp u tuyến có dị sản với độ mô học cao và 5% có ung thư tại chỗ vào thời điểm chẩn đoán.

Tiềm năng hóa ác của các u tuyến có liên quan với kích thước của pôlyp, sự hiện diện và mức độ dị sản của thành phần nhánh trong pôlyp và tuổi của bệnh nhân. Các pôlyp nhỏ (<1cm) không có liên quan đến tần suất và nguy cơ hình thành ung thư đại trực tràng, tuy nhiên các pôlyp >1cm làm tăng nguy cơ UT đại trực tràng 2,5 - 4 lần và 5-7 lần đối với các bệnh nhân có nhiều pôlyp. Các nghiên cứu cho thấy, đối với các pôlyp có kích thước >1 cm, nếu không được điều trị tỷ lệ hóa ác lần lượt là 2,5 % sau 5 năm, 8% sau 10 năm và 24% sau 20 năm. Thời gian để tiến trình hóa ác phụ thuộc vào mức độ nặng của dị sản trung bình là 3,5 năm đối với dị sản nặng và 11,5 năm đối với các trường hợp dị sản trung bình.

Kiểm soát pôlyp: bởi vì mối liên quan giữa ung thư và pôlyp, các bằng chứng cũng cho thấy việc loại bỏ các pôlyp cũng ngăn ngừa được UT cho nên các pôlyp khi được phát hiện nên được cắt bỏ và việc phát hiện các pôlyp mới sau đó nên được thực hiện bằng nội soi. Các phương tiện dùng để tầm soát pôlyp bao gồm:

+ Nội soi toàn bộ đại-trực tràng bằng ống soi mềm: các nghiên cứu chỉ ra độ chính xác của nội soi đại-trực tràng là 94% so với bơm barit là 67%. Bên cạnh đó, khi

thực hiện nội soi đại trực-tràng việc cắt polyp qua nội soi cũng được thực hiện nhằm giúp cho việc chẩn đoán và điều trị.

+ Nội soi đại tràng ảo bằng chụp cắt lớp vi tính làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu, với phần mềm chuyên biệt và các chuyên gia về hình ảnh giúp cải thiện các thiếu sót. Tuy nhiên trước khi thực hiện nội soi đại tràng ảo bệnh nhân cần được chuẩn bị ruột cẩn thận và nếu phát hiện polyp thì cũng phải soi đại-trực tràng tiếp sau.

+ Xét nghiệm tìm ADN trong phân: nhằm phát hiện các gen bất thường trong quá trình chuyển dạng ung thư của niêm mạc đại-trực tràng. Ngày nay điều kiện kinh tế phát triển và các nghiên cứu đang được tiến hành nhằm cải thiện vai trò của xét nghiệm này.

2.2. Chế độ ăn

Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy rằng chế độ ăn “Tây hóa” đặc trưng bởi: nhiều chất béo, giàu năng lượng và ít chất xơ (rau củ quả, ngũ cốc) làm tăng nguy cơ UT đại-trực tràng.

Một vài nghiên cứu cũng cho thấy rằng việc bổ sung canxi, vitamin D và sử dụng aspirin thường xuyên làm giảm nguy cơ UT đại-trực tràng.

Việc tăng sử dụng vitamin A,C, E và beta caroten không làm giảm nguy cơ UT đại-trực tràng.

2.3. Các bệnh lý viêm ruột

+ Viêm loét đại tràng là một nguy cơ rất rõ ràng đối với UT đại-trực tràng. Khoảng 1% các bệnh nhân UT đại-trực tràng có tiền sử bị viêm loét đại tràng. Nguy cơ phát triển thành UT trên các bệnh nhân này khác nhau tùy theo tuổi khởi phát bệnh và có liên quan trực tiếp với thời gian bệnh. Nguy cơ tích lũy lần lượt là 2% sau 10 năm, 8% sau 20 năm và 18% sau 30 năm. Các bệnh nhân UT đại-trực tràng có liên quan với bệnh viêm loét đại tràng có tiên lượng tương tự như các bệnh nhân khác

Các bệnh nhân viêm loét đại tràng được khuyến cáo thực hiện nội soi toàn bộ khung đại tràng hàng năm hoặc mỗi 2 năm. Và có thể cân nhắc việc cắt toàn bộ khung đại tràng nếu bệnh nhân có thời gian bệnh tiến triển > 8 năm. Chiến lược này dựa trên sự hiện diện của các tổn thương dị sản được phát hiện trước khi phát triển thành UT xâm lấn. Một phân tích gộp cho thấy rằng việc cắt đại tràng nên được thực hiện khi phát hiện các tổn thương dị sản

+ Bệnh Crohn làm tăng nguy cơ UT đại-trực tràng lên 1,5 - 2 lần.

2.4. Yếu tố di truyền

Khoảng 5% bệnh nhân UT đại-trực tràng có nguồn gốc di truyền, nhưng có thể hơn 30% có yếu tố di truyền.

2.4.1. Tiền sử gia đình

Tiền sử gia đình có thể liên quan đến các bất thường về di truyền, hoặc do cùng chia sẻ các yếu tố môi trường hoặc kết hợp cả hai. Nếu một người có người thân cấp độ một (cha mẹ, anh em, con ruột) bị UT đại-trực tràng ở tuổi <50, nguy cơ bị UT đại-trực tràng của người đó cao hơn bình thường 2 lần, và còn cao hơn nữa nếu ở tuổi <45. Nguy cơ bị UT đại-trực tràng cao hơn bình thường 3-4 lần nếu có hai người thân cấp độ một bị UT đại-trực tràng.

2.4.2. Các hội chứng di truyền

Các hội chứng di truyền có liên quan đến UT đại-trực tràng, theo thứ tự thường gặp, bao gồm:

Hội chứng UT đại-trực tràng di truyền không phải đa polyp, hay còn gọi là hội chứng Lynch. 70% các bệnh nhân có hội chứng này sẽ bị UT đại-trực tràng và 40% số này sẽ bị UT đại-trực tràng trước 40 tuổi.

UT đại-trực tràng có thể xuất hiện sớm ở các bệnh nhân có các hội chứng đa polyp dạng bướu tuyến: đa polyp dạng bướu tuyến gia đình (FAP), đa polyp liên quan đến đoc-sura enzim polymerase (PPAP), đa polyp liên quan đến gen MutYH (MAP), đa polyp liên quan đến gen NATH1 (NAP).

+ FAP là hội chứng di truyền có liên quan đến UT đại-trực tràng thường gặp thứ hai sau hội chứng Lynch, 100% bệnh nhân sẽ bị UT đại-trực tràng, với trung vị tuổi bị UT đại-trực tràng là 39 tuổi. Số polyp ghi nhận khi nội soi đại tràng thường là 100-1000 polyp ngay từ khi <20 tuổi.

+ PPAP thường có <100 polyp và phần lớn bị UT đại-trực tràng trước 40 tuổi.

+ MAP và NAP thường có 10-50 polyp ở tuổi 40. Các bệnh nhân MAP có nguy cơ bị UT đại-trực tràng cao hơn bình thường 28 lần.

2.5. Hút thuốc

Hút thuốc trong 20 năm gây tăng nguy cơ bị u tuyến (adenoma) 2-3 lần. Ước chừng có 5.000-7.000 trường hợp tử vong do UT đại-trực tràng tại Hoa Kỳ có nguyên nhân do hút thuốc.

3. BỆNH HỌC VÀ BỆNH SỰ TỰ NHIÊN

UT đại tràng hầu hết là carcinom tuyến (90-95%), xuất phát từ biểu mô tuyến của niêm mạc đại tràng. Các UT khác của đại tràng có thể gặp:

+ Carcinom tuyến nhày: có >50% chất nhày ở ngoại bào, thường gặp ở người trẻ, có tiên lượng xấu.

+ Carcinom tế bào nhẵn: một biến thể không thường gặp của carcinom tuyến nhày, chiếm khoảng 1% carcinom tuyến đại-trực tràng.

Di căn hạch vùng xảy ra 40-70% các trường hợp ở thời điểm phẫu thuật, xâm lấn mạch máu và mạch lymphô xảy ra khoảng 60% trường hợp. Di căn xa thường đến các cơ

quan: gan, khoang phúc mạc, phổi; ít hơn có thể di căn buồng trứng, thượng thận, xương. Di căn xa đến não hiếm gặp, thường xảy ra muộn.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Triệu chứng và bệnh cảnh lâm sàng

Triệu chứng cơ năng trên từng bệnh nhân tùy thuộc vào vị trí và kích thước của bướu. Bướu đại tràng phải thường không có triệu chứng, nhưng khi có triệu chứng thì bệnh thường nặng; các triệu chứng có thể xuất hiện là đau bụng, xuất huyết tiêu hóa, thiếu máu (gây yếu, mệt mỏi, sụt cân), và hiếm hơn là có thể gây tắc ruột. Bướu đại tràng trái thường gây thay đổi thói quen đại tràng, xuất huyết, đau, giảm kích thước phân và tắc ruột. Các triệu chứng di căn xa (gan, phổi, ...)

Triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, sụt cân, thiếu máu thiếu sắt.

Có thể sờ được khối u (lõn nhón, cứng, di động, không đau), đau khu trú.

Biểu hiện di căn: hạch trên đòn, báng bụng, gan to, vàng da.

4.2. Các phương tiện chẩn đoán

Khi lâm sàng có dấu hiệu nghi ngờ UT đại tràng, các xét nghiệm sau đây cần được thực hiện:

Nội soi đại tràng bằng ống mềm: cho biết được vị trí của sang thương, sinh thiết để có kết quả giải phẫu bệnh và phát hiện được các tổn thương UT đi kèm (3% các trường hợp) hoặc các polyp. Trong trường hợp không thể thực hiện được nội soi toàn bộ khung đại tràng (do bướu lớn làm bít lồng, sau khi phẫu thuật việc nội soi nên được thực hiện lại sau 6 tháng).

Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác:

- Đánh giá bướu:

Đánh giá mức độ xâm lấn UT đại tràng trước mổ thường khó, chẩn đoán bằng CT bụng có độ nhạy thấp (50%). Do đó việc đánh giá giai đoạn bướu sau mổ là cần thiết: mức độ xâm lấn của bướu qua thành ruột, các cơ quan lân cận, hạch, tình trạng di căn gan.

- Đánh giá hạch:

Dựa vào kích thước >8 mm, hình tròn, bờ không đều, không đồng nhất.

Siêu âm bụng khó đánh giá được hạch.

CT bụng có độ nhạy 55% và độ đặc hiệu 74%.

PET không được khuyến cáo thực hiện thường quy.

- Chẩn đoán di căn xa:

Khám LS: phát hiện các di căn xa (báng bụng, gan to, hạch trên đòn, ...).

Siêu âm bụng giúp đánh giá gan và tình trạng di căn ổ bụng.

CT bụng (độ nhạy 75-87%): đánh giá di căn gan, các biến chứng, có độ nhạy thấp trong đánh giá giao rắc ở bụng.

MRI bụng giúp đánh giá di căn gan, tương đương CT bụng.

CT ngực không được khuyến cáo thực hiện thường quy,

PET không khuyến cáo thực hiện thường quy.

Xạ hình xương, MRI não: chỉ thực hiện khi có triệu chứng.

Dấu ấn UT CEA:

Hiện diện trong nhiều bệnh ác tính và lành tính khác nên ít có giá trị chẩn đoán, chủ yếu để theo dõi, phát hiện tái phát.

Giá trị bình thường: 2,5-5 ng/ml.

CEA trước mô tăng cao là yếu tố tiên lượng xấu.

- Chẩn đoán bản chất sinh học bướu:

Đây là các yếu tố mới có thể ảnh hưởng đến các quyết định điều trị, như tình trạng bất ổn định vi vế tinh (MSI: microsatellite instability) hay sửa chữa bắt cặp (MMR: mismatch repair), mất đoạn nhiễm sắc thể 18, đột biến gen K-RAS, TP 53, EGFR, BRAF, DCC, biểu hiện gen Thymidilate synthase.

-Chẩn đoán sau phẫu thuật

UT đại tràng thường được xếp giai đoạn sau khi mô bụng thăm dò và xét nghiệm bệnh phẩm phẫu thuật. Các yếu tố cần được ghi nhận khi đánh giá giải phẫu bệnh: độ mô học; độ sâu xâm lấn bướu (T); số hạch đánh giá và số hạch bị di căn (N); đánh giá sự hiện diện của di căn xa đến các cơ quan khác, đến phúc mạc, thành bụng, hoặc hạch không thuộc hạch vùng (M); bờ điện cắt gần xa, chu vi quanh bướu và mạc treo; xâm lấn mạch bạch huyết; xâm lấn quanh thần kinh (PNJ); và lồng đọng mô bướu ngoài hạch. Các tiền tố "p" và "yp" được sử dụng trong giai đoạn TNM lần lượt biểu thị "giai đoạn theo kết quả giải phẫu bệnh" và "giai đoạn bệnh sau khi điều trị hỗ trợ và phẫu thuật".

5. XẾP GIAI ĐOẠN VÀ CÁC YẾU TỐ TIỀN LƯỢNG

5.1. Xếp giai đoạn

Xếp giai đoạn trong UT đại tràng dựa trên hệ thống TNM.

Trong phân loại TNM phiên bản thứ 8, năm 2017, T1 là khối u xâm lấn tới lớp dưới niêm; T2 khối u xâm nhập qua khói lớp dưới niêm đến lớp cơ; T3: khối u xâm nhập qua lớp cơ; T4a xâm lấn trực tiếp đến bề mặt của phúc mạc tặng; T4b khối u xâm lấn trực tiếp các cơ quan hay cấu trúc lân cận.

Thành phần T của giai đoạn ung thư đại tràng rất quan trọng trong tiên lượng, bởi vì các phân tích đã chỉ ra rằng bệnh nhân có khối u T4, N0 có tỷ lệ sống thấp hơn so với những người có khối u T1-2, N1-2. Hơn nữa, trong một phân tích 109.953 bệnh nhân

bị ung thư đại tràng xâm lấn có trong cơ sở dữ liệu ung thư đại tràng SEER từ năm 1992 đến 2004, tỷ lệ sống 5 năm tương đối (nghĩa là tỷ lệ sống 5 năm được điều chỉnh theo tỷ lệ mắc bệnh theo tuổi) cao hơn đáng kể (79,6 %) ở bệnh nhân có khối u T4a có di căn hạch so với bệnh nhân có khối u T4b nhưng không di căn hạch (58,4%).

Phân loại di căn hạch vùng gồm: N1a (1 hạch di căn); N1b (2-3 hạch di căn); N2a (4-6 hạch di căn); N2b (≥ 7 hạch di căn). Bướu gieo rác lớp dưới thanh mạc, mạc treo hoặc mô quanh đại tràng không phải phúc mạc, không kèm di căn hạch vùng (như nốt vẹt tinh) được xếp vào N1c. Trong mỗi giai đoạn T, tỷ lệ sống tương quan nghịch với giai đoạn N (N0, N1a, N1b, N1c, N2a, và N2b).

M1a là di căn xa chỉ giới hạn ở một vị trí hoặc cơ quan (gồm cả di căn hạch không phải hạch vùng). M1b là di căn xa từ 2 cơ quan hoặc vị trí nhưng không di căn hạch vùng phúc mạc. Theo phiên bản TNM thứ 8, M1c là ung thư di căn phúc mạc có hoặc không có di căn theo đường máu đến các cơ quan nội tạng. Bệnh nhân di căn phúc mạc có tỷ lệ sống không tiến triển (PFS) và tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS) ngắn hơn so với những bệnh nhân không di căn phúc mạc.

Bảng 1: Xếp giai đoạn UT đại tràng theo UICC 2017 (phiên bản 8) và tiên lượng.

Giai đoạn	T	N	M	Sống còn 5 năm
Giai đoạn 0	Tis	N0	M0	100%
Giai đoạn I	T1-2	N0	M0	92%
Giai đoạn IIA	T3	N0	M0	87%
Giai đoạn IIB	T4a	N0	M0	61%
Giai đoạn IIC	T4b	N0	M0	
Giai đoạn IIIA	T1	N2a	M0	83%
	T1-2	N1	M0	
Giai đoạn IIIB	T1-2	N2b	M0	72%
	T2-3	N2a	M0	
	T3-4a	N1	M0	
Giai đoạn IIIC	T3	N2b	M0	54%
	T4a	N2	M0	
	T4b	N1-2	M0	
Giai đoạn IVA	T bất kỳ	N bất kỳ	M1a	11%
Giai đoạn IVB	T bất kỳ	N bất kỳ	M1b	
Giai đoạn IVC	T bất kỳ	N bất kỳ	M1c	

5.2. Các yếu tố tiên lượng

Bảng 2: Các yếu tố tiên lượng sống còn trong UT đại tràng.

Yếu tố tiên lượng	Yếu tố bướu	Yếu tố bệnh nhân	Yếu tố môi trường
Thiết yếu	Phân loại T Phân loại N Phân loại M	Tuổi	Chương trình tầm soát
Phụ trợ thêm	Xâm lấn mạch máu, mạch lymphô Xâm lấn quanh thân kinh Grad mô học Thung ruột KRAS, MSI, BRAF	Chủng tộc	Tình trạng kinh tế xã hội
Mới và hứa hẹn trong tương lai	Sinh học phân tử bướu		

Trong các yếu tố sinh học giúp tiên lượng thì đột biến KRAS là yếu tố quan trọng nhất. Các yếu tố khác, có thể là: tình trạng mất ổn định vi vê tinh cao (MSI-H) hoặc kiểm khuyết sửa chữa bất cặp (dMMR), đột biến BRAF.

Trừ MSI có giá trị trong điều trị hỗ trợ và KRAS, BRAF trong giai đoạn muộn; không đầu án sinh học nào giúp quyết định điều trị.

Các bệnh nhân giai đoạn I và II với MSI-H hoặc dMMR có tiên lượng tốt hơn MSI-L hoặc MMS.

6. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

Điều trị tận gốc UT đại tràng bao gồm cắt đoạn ruột và các hạch lymphô đi kèm. UT đại tràng có xu hướng tái phát trong khoang phúc mạc và di căn xa chủ yếu đến gan.

Khoảng 75% bệnh nhân UT đại tràng có thể cắt bỏ được bướu và hạch, nhưng 30-40% các bệnh nhân các bệnh nhân đó sẽ bị tái phát tại chỗ hoặc di căn xa. Do vậy phải cần điều trị hỗ trợ sau mỗi các bệnh nhân có nguy cơ cao. Một số các bệnh nhân tái phát di căn có thể điều trị bằng phẫu thuật, nhưng đa số phải cần điều trị toàn thân để kiểm soát bệnh, giảm triệu chứng và kéo dài sống còn. Chọn lựa điều trị toàn thân các bệnh nhân UT đại tràng di căn cần phải cá thể hóa; các nhóm thuốc thường dùng là 5-FU, oxaliplatin, irinotecan hoặc các thuốc nhắm trúng đích. Từ 20 đến 30% bệnh nhân có

đi cẩn xa khi được chẩn đoán, nhưng một số ít các bệnh nhân này vẫn có khả năng điều trị khỏi.

6.1. Các bệnh nhân có thể phẫu thuật

- Giai đoạn I-III: Cắt bỏ bướu nguyên phát và hạch mạc treo. Hóa trị sau mô các bệnh nhân giai đoạn III.
- Giai đoạn IV: + Cắt bỏ bướu nguyên phát và hạch mạc treo, có thể cắt cả di căn xa nếu có thể.
 - + Hóa trị tiền phẫu.
 - + Hóa trị, có thể kèm thuốc nhắm trúng đích (bevacizumab hoặc cetuximab).

6.2. Các bệnh nhân không thể phẫu thuật

Giai đoạn I-IV: + Đặt stent (nếu cần).

- + Hóa trị, có thể kèm thuốc nhắm trúng đích (bevacizumab hoặc cetuximab).

7. ĐIỀU TRỊ

Phẫu thuật giữ vai trò quan trọng giúp điều trị khỏi UT đại tràng. Phẫu trị nên bao gồm cắt đoạn ruột và các hạch lymphô đi kèm. Hóa trị sau mô nên được xem xét tùy theo giai đoạn bệnh. Vì vậy việc đánh giá cẩn thận giai đoạn bệnh bởi nhóm các bác sĩ da chuyên khoa là rất cần thiết trong việc xác định chiến lược điều trị.

Khi bướu ở giai đoạn tiến xa không thể cắt được hoặc đã di căn xa, điều trị toàn thân nên được dùng trước tiên, lúc này phẫu thuật chỉ giới hạn trong việc điều trị triệu chứng các khối u gây tắc nghẽn hoặc chảy máu. Phẫu thuật không triệt để không giúp bệnh nhân sống còn lâu hơn mà có thể còn làm giảm chất lượng sống của bệnh nhân và giảm cả sự chấp nhận điều trị toàn thân.

7.1. Phẫu trị

Là mô thức điều trị chính yếu với mục tiêu là cắt toàn bộ bướu và hạch mạc treo thành một khối. Có chỉ định cho tất cả các giai đoạn (kể cả di căn nốt đơn độc ở gan hoặc phổi).

7.1.1. Đối với tổn thương polyp ác tính

Tổn thương polyp được xem là ác tính khi tế bào ung thư xâm lấn tới lớp dưới niêm mạc (pT1). Ngược lại, nếu tổn thương polyp chưa xâm lấn lớp dưới niêm thì được xem là carcinom tại chỗ (pTis), và xem như không có khả năng di căn hạch vùng trong trường hợp này. Nên đánh dấu vị trí polyp khi nội soi đại tràng hoặc trong vòng 2 tuần sau khi cắt polyp nếu phẫu thuật viên thấy việc này là cần thiết.

Trước khi quyết định cắt đoạn đại tràng đối với trường hợp đã cắt polyp tuyến hoặc u tuyến qua nội soi, cần đánh giá lại giải phẫu bệnh và trao đổi với kế hoạch điều trị

với bệnh nhân. Trong trường hợp giải phẫu bệnh sau cắt pôlyp là UT xâm lấn, nếu khối pôlyp đã được cắt bỏ hoàn toàn và có những yếu tố tiên lượng tốt (grad 1, 2; không xâm lấn mạch lymphô hoặc mạch máu, diện cắt âm tính) thì không cần phẫu thuật thêm mà chỉ theo dõi. Tuy nhiên có thể lựa chọn cắt đoạn đại tràng trong trường hợp pôlyp không cuồng do ghi nhận tỉ lệ tái phát, tử vong và di căn theo đường máu nhiều hơn so với pôlyp có cuồng (nhiều khả năng liên quan đến không đảm bảo diện cắt khi cắt pôlyp qua nội soi)

Nếu không cắt được pôlyp thành khối thì không thể đánh giá được diện cắt, vì vậy nếu mô bệnh học không thuận lợi (grad 3,4; xâm lấn mạch lymphô hoặc mạch máu, diện cắt dương tính) sẽ có chỉ định mở cắt đoạn đại tràng kèm nạo hạch.

Tất cả bệnh nhân có tổn thương pôlyp ác tính đã được cắt bỏ nên được nội soi lại toàn bộ khung đại tràng để loại trừ có tổn thương pôlyp đồng thời, và sau đó nên được nội soi theo dõi phù hợp.

7.1.2. Đối với UT đại tràng xâm lấn chưa di căn

Phương pháp phẫu thuật được lựa chọn trong trường hợp cắt được là cắt đoạn đại tràng kèm nạo hạch vùng nguyên khối. Các hạch khác như hạch tại gốc bó mạch mạc treo tràng trên, hoặc hạch ổ bụng khác nghỉ ngơi cần được cắt bỏ nếu có thể. Nếu UT xâm lấn các cơ quan lân cận (ruột non, dạ dày, gan, lách,...), thì phẫu thuật cần cắt bỏ đại tràng, hạch mạc treo và cơ quan xâm lấn thành một khối. Việc phẫu thuật hoàn toàn mới được xem là khỏi bệnh, nếu còn hạch di căn sau mổ thì được xem là phẫu thuật không hoàn toàn (R2).

Các phẫu thuật thường thực hiện là: cắt đại tràng phải, cắt đại tràng ngang, cắt đại tràng trái hoặc cắt đại tràng sigma.

Cuộc mổ nên bắt đầu bằng việc thám sát toàn bộ ổ bụng, đặc biệt là: gan, buồng trứng, mạc nối lớn, mạc treo ruột, bì mặt phúc mạc,... để tìm xem UT đã di căn đến các cơ quan trên hay chưa. Sau đó mới đánh giá đến tình trạng khối bướu (độ xâm lấn sâu, dính cơ quan lân cận,...) và hạch vùng. Phát xuất từ một nghiên cứu thực hiện năm 1954 ghi nhận ung thư đại-trực tràng hiếm khi lan tràn theo chiều dọc của ruột quá khối bướu 4cm, do vậy tiêu chuẩn cắt đoạn ruột mang bướu phải cách bướu cù về hai đầu gần và xa tối thiểu là 5cm. Tuy nhiên điều quan trọng trong mổ UT đại tràng không phải là lấn mức cắt ruột mà là cắt rộng mạc treo ruột để lấy được những hạch lymphô nằm dọc theo các mạch máu chi phối đoạn ruột mang bướu. Kỹ thuật cắt UT đại tràng còn đòi hỏi phải bóc tách chính xác các lớp giải phẫu học để không phá vỡ các lớp cân bao học đại tràng và mạc treo đại tràng để tránh khả năng tái phát tại chỗ do bo sót các mô bị tế bào ung thư xâm lấn. Nhóm nghiên cứu UT đại-trực tràng của Đức đã thực hiện một khảo sát tiền cứu lớn và đi đến kết luận: kỹ thuật mổ là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát cũng như thời gian bệnh nhân sống thêm sau mổ.

Mức độ cắt đại tràng và vị trí khâu nối ruột được xác định dựa trên hệ thống máu nuôi đại tràng. Phẫu thuật cắt đại tràng phải dùng để điều trị các khối bướu ở manh

tràng và đại tràng lên sẽ gồm việc cắt cột tại gốc các mạch máu hòi-đại tràng và đại tràng phải, sau đó khâu nối hòi tràng với phần giữa của đại tràng ngang. Các khối bướu ở đại tràng góc gan nên được làm phẫu thuật cắt đại tràng phải mở rộng (cắt cột các mạch máu hòi - đại tràng, đại tràng phải và đại tràng giữa), sau đó khâu nối hòi tràng với phần cuối của đại tràng ngang. Để xử lý các khối bướu ở đại tràng ngang và đại tràng góc lách lại có nhiều lựa chọn khác nhau. Mặc dù đã có phẫu thuật cắt đoạn đại tràng ngang (cắt cột mạch máu đại tràng giữa) thường dùng để cắt UT đại tràng ngang nhưng các phẫu thuật viên vẫn không yên tâm vì lo miệng nối ruột bị eague và máu nuôi không đủ. Do vậy các phẫu thuật như cắt gần toàn bộ đại tràng (cắt cột các mạch máu hòi - đại tràng, đại tràng phải, đại tràng giữa và đại tràng trái) hoặc cắt đại tràng phải mở rộng đã được đề xuất thay thế. Đối với bướu ở đại tràng góc lách, các phẫu thuật được dùng có thể là: cắt gần toàn bộ đại tràng hoặc cắt đại tràng trái mở rộng (cắt cột động mạch mạc treo tràng dưới). Các bướu ở đại tràng xuồng hoặc đại tràng sigma được điều trị bằng phẫu thuật cắt đại tràng trái và khâu nối đại tràng ngang với trực tràng. Việc cắt đại tràng dựa vào mạch máu nuôi đại tràng đảm bảo vừa có được một diện cắt an toàn về mặt UT lẫn một miệng nối có máu nuôi tốt.

Phẫu thuật nội soi cắt đại tràng hiện là một lựa chọn có thể thay thế mổ mở.

7.1.3. Đối với UT đại tràng di căn

Khoảng 50-60% bệnh nhân được chẩn đoán UT đại tràng sẽ tiến triển di căn, và 80-90% những bệnh nhân này sẽ có di căn gan không cắt được. Khối di căn thường xuất hiện sau khi điều trị UT đại tràng (metachronous), với gan là vị trí thường gặp nhất. Tuy nhiên khoảng 20-34% UT đại tràng phát hiện đồng thời (synchronous) với di căn gan. Vài bằng chứng chỉ ra rằng UT đại tràng kèm di căn gan đồng thời thể hiện bệnh lan tràn và tiên lượng xấu hơn so với ung thư đại tràng có di căn gan xuất hiện sau.

Nhiều nghiên cứu cho thấy phẫu thuật có khả năng điều trị triệt để đối với không ít bệnh nhân ung thư đại trực tràng có di căn gan, với sống còn không bệnh 5 năm gần 20% và thời gian sống còn toàn bộ khoảng 38%. Hơn nữa, đối với những bệnh nhân di căn gan đơn ô, tỉ lệ sống còn toàn bộ có thể đạt tới 71% sau cắt gan. Chính vì vậy việc xem xét chỉ định phẫu thuật ở nhóm BN UT đại tràng di căn gan là vô cùng cần thiết.

UT đại tràng đôi khi cũng di căn phổi, và phần lớn khuyến cáo điều trị trong trường hợp di căn phổi cũng tương tự như trong trường hợp di căn gan. Một ghi nhận trong 378 bệnh nhân được cắt khối di căn phổi, tỉ lệ không tái phát trong 3 năm đạt 28%, sống còn toàn bộ 3 năm đạt 78%.

Việc cắt khối u đại tràng và di căn gan có thể thực hiện trong cùng cuộc mổ hoặc trong hai cuộc mổ riêng biệt. Thông thường nếu tiến hành hai cuộc mổ riêng biệt thì phẫu thuật cắt khối u đại tràng sẽ được thực hiện trước và sau đó sẽ phẫu thuật cắt di căn gan. Tuy nhiên hiện nay việc cắt bỏ u gan trước u đại tràng sau đó hoá trị hỗ trợ đã được chấp nhận. Ngoài ra, hoá trị tận hỗ trợ sau đó cắt di căn gan rồi tối迟到 cắt u đại tràng có thể có lợi ở vài bệnh nhân mặc dù chưa được chứng minh qua nhiều nghiên cứu.

Ở những bệnh nhân di căn phúc mạc, phẫu thuật giảm nhẹ như cắt đoạn đại tràng, nối tắt hoặc làm HMNT được xem xét khi có tình trạng tắc ruột hoặc có nguy cơ tắc ruột trong tương lai, sau đó sẽ điều trị toàn thân.

Đối với những bệnh nhân ung thư đại tràng có khối di căn không cắt được và không có triệu chứng tắc ruột do u thì hiếm khi được chỉ định phẫu thuật làm sạch, khi đó điều trị toàn thân là lựa chọn đầu tiên.

7.2. Điều trị toàn thân

7.2.1. Hóa trị hỗ trợ UT đại tràng

- Mục tiêu điều trị:

Giảm tỷ lệ di căn và tăng thời gian sống còn sau mổ.

- Hóa trị hỗ trợ UT đại tràng giai đoạn II.

Lợi ích chưa thật sự rõ ràng. Phác đồ hóa trị có 5FU giúp cải thiện sống còn 5 năm ≤ 5%.

Nên hóa trị hỗ trợ cho những trường hợp nguy cơ cao: bướu T4, vỡ bướu, xâm lấn mạch máu hoặc mạch lymphô, bướu biệt hóa kém, không đánh giá đủ số hạch vùng (12 hạch), ...

Phác đồ hóa trị tối ưu: còn bàn cãi

- + Nguy cơ thấp: không hóa trị.
- + Nguy cơ cao: FOLFOX4 hoặc XELOX hoặc Capecitabine hoặc 5FU-LV.
- Hóa trị hỗ trợ cho UT đại tràng giai đoạn III.

Thời điểm hóa trị hỗ trợ: thường bắt đầu sau khi bình phục sau phẫu thuật, không có sự nhất trí về thời gian tối ưu để bắt đầu hóa trị, các nghiên cứu thường bắt đầu sau 5-8 tuần (tối đa 12 tuần).

- Các phác đồ hóa trị hỗ trợ UT đại tràng:

FOLFOX, oxaliplatin + capecitabine và capecitabine là các chọn lựa điều trị chuẩn.

Lợi ích của các phác đồ hai thuốc có oxiplatin không thấy rõ ở các bệnh nhân >70 tuổi hoặc bệnh nhân giai đoạn II, do vậy nên dùng đơn trị với fluoropyrimidines các bệnh nhân này.

Các bệnh nhân UT đại tràng giai đoạn III lớn tuổi (>70) nếu có đủ sức khỏe vẫn nên điều trị hỗ trợ.

7.2.2. Điều trị toàn thân UT đại tràng giai đoạn tiến triển-di căn

Điều trị UT đại tràng di căn chủ yếu là điều trị toàn thân. Di căn xa thường xuất hiện trong vòng 3 năm từ khi chẩn đoán, với trung vị sống còn <10%. Điều trị toàn thân giúp: kiểm soát bệnh, giảm triệu chứng và kéo dài thời gian sống còn. Hóa trị và gần

đây kết hợp với các thuốc nhắm trúng đích đã làm tăng trung vị sống còn của các bệnh nhân UT đại tràng di căn lên gần 24 tháng.

Vài vị trí di căn dường như ít đáp ứng với điều trị toàn thân, như di căn xương hoặc buồng trứng.

- Phác đồ với fluoropyrimidines làm nền là trụ cột chính cho hóa trị toàn thân trong điều trị UT đại tràng di căn với sự khởi đầu của 5-FU từ những năm 1960 và tiếp theo là capecitabine vào cuối những năm 1990.

Trong thập niên vừa qua, sự xuất hiện của irinotecan và oxaliplatin đã giúp cải thiện một cách có ý nghĩa hiệu quả điều trị bước một và bước hai đối với UTDTT di căn.

Các thuốc nhắm trúng đích thường kết hợp với các phác đồ hóa trị có fluoropyrimidines, irinotecan và oxaliplatin là bevacizumab hoặc cetuximab, tùy thuộc vào tình trạng đột biến KRAS của bướu.

- Các phối hợp thuốc oxaliplatin hoặc irinotecan với FU/LV cho kết quả sống còn tốt hơn các điều trị đơn chất. Không có dữ liệu nào cho thấy FOLFOX, FOLFIRI hoặc FOLFOXIRI là tốt hơn hẳn trong điều trị bước một. Tuy nhiên, 5-FU nếu truyền liên tục thì tốt hơn bơm trực tiếp, phác đồ IFL thường không được khuyên dùng. FOLFOX thường gây giảm bạch cầu và bệnh lý thần kinh ngoại biên, trong khi FOLFIRI thường gây rụng tóc và các độc tính trên đường tiêu hoá. Capecitabine có thể thay thế 5-FU trong các phối hợp thuốc với oxaliplatin. Capecitabin và irinotecan cũng có độc tính trên đường tiêu hoá nên thường không dùng phối hợp với nhau.

FOLFOX hoặc FOLFIRI thường được dùng phối hợp với bevacizumab trong điều trị bước một tại Hoa Kỳ. Ở các bệnh nhân không có đột biến RAS điều trị với kháng VEGF (như bevacizumab) và hóa trị cho kết quả không khác biệt đáng kể với kháng EGFR (như cetuximab) và hóa trị.

Nếu dùng các phác đồ có oxaliplatin (như FOLFOX) thì oxaliplatin nên ngưng ngay (hoặc thậm chí trước) khi có cá độc tính thần kinh. Nên xem xét chuyển qua hóa trị duy trì (maintenance chemotherapy) với 5-FU/LV (hoặc capecitabine) và bevacizumab cho đến khi bệnh tiến triển. Tuỳ theo tình trạng đột biến RAS/RAF mà chuyển qua dùng kháng EGFR hoặc tiếp tục bevacizumab với phái hợp hóa trị khác.

Đối với các bệnh nhân cần bứu giảm kích thước nhanh như trong các trường hợp di căn gan có thể cắt gan, có thể dùng phác đồ FOLFOXIRI kết hợp với bevacizumab hoặc không; hoặc phác đồ hai thuốc với kháng EGFR (nếu không có đột biến RAS).

Các bệnh nhân lớn tuổi (>70) và có tổng trạng ECOG 2 vẫn có thể chịu được các phác đồ thuốc điều trị toàn thân như các bệnh nhân trẻ.

8. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Lịch theo dõi mỗi 6 tháng trong 3 năm đầu, và mỗi năm cho đến 5 năm nhằm phát hiện sớm các tái phát tại chỗ hoặc di căn gan hoặc phổi.

Nội dung theo dõi bao gồm khám lâm sàng, đánh giá các đặc tính (như đặc tính thận kinh sau điều trị oxaliplatin), chụp CT ngực và bụng, thử CEA huyết thanh.

Soi đại tràng trong vòng 6 tháng sau mổ nếu trước khi mổ không thể khảo sát được toàn bộ khung đại tràng, do bướu gây tắc nghẽn; tùy theo kết quả soi mà chỉ định thời gian cần phải soi khung đại tràng tiếp theo.

2. TẦM SOÁT PHÁT HIỆN SỚM

UT đại-trực tràng là UT có thể tầm soát phát hiện sớm hiệu quả. Các chương trình tầm soát UT đại-trực tràng của Hoa Kỳ và các nước Âu châu đã chứng minh rõ. Có thể đọc thêm về nội dung này trong bài Tầm soát UT ở phần Đại cương của Tập bài giảng này.

TÓM TẮT BÀI

UT đại-trực tràng hiện là loại UT đường tiêu hóa thường gặp nhất thế giới cũng như tại Việt Nam. Chẩn đoán sớm và mô triệt để là các yếu tố chính giúp điều trị khỏi UT đại tràng. Hóa trị hỗ trợ sau mổ giúp làm tăng tỉ lệ điều trị khỏi các bệnh nhân UT đại tràng giai đoạn III và một số các bệnh nhân giai đoạn II nguy cơ cao. Các bệnh nhân UT đại tràng tiến triển tại vùng hoặc di căn xa điều trị bằng các hóa chất mới và các thuốc nhắm trúng đích có thể có trung vị sống còn được gần 24 tháng. UT đại tràng có thể phát hiện sớm được, mô hình tầm soát UT đại-trực tràng của Hoa Kỳ và các nước Âu châu là thí dụ minh chứng.

Số liệu khảo sát trên 213 bệnh nhân UT đại tràng điều trị tại Bệnh viện Ung Bứorú TP.HCM từ năm 1995 đến 2000:

- Tỉ lệ nam/nữ = 1,03.
- Tuổi trung bình: 50.
- Vị trí bướu: manh tràng và đại tràng lên 51 ca, đại tràng góc gan 27ca, đại tràng ngang 14 ca, đại tràng góc lách 13 ca, đại tràng xuống 24 ca, đại tràng sigma 82 ca (38%).
- Giải phẫu bệnh thường gặp là carcinôm tuyến grad 2 (55%).
- Giai đoạn lâm sàng: giai đoạn I 12 ca, giai đoạn II 86 ca, giai đoạn III 49 ca (23%) và giai đoạn IV 62 ca (29%).
- 72% bệnh nhân có thể mổ cắt đại tràng được.
- Tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm ước tính là 56%.

TỪ KHÓA

UT đại tràng, carcinôm tuyến, bệnh sứ tự nhiên, ...

CÂU HỎI TỰ LUÔNG GIÁ

PHÒNG NGỪA UNG THƯ

Quan Anh Tiến, Cung Thị Tuyết Anh

Mục tiêu

- Kể được các biện pháp hành động theo các bậc phòng ngừa ung thư.
- Đề ra được các biện pháp cụ thể để phòng ngừa ung thư trên cơ sở phân tích các yếu tố nguy cơ hiện có.

“Khoảng 50% các loại ung thư có thể phòng ngừa được bằng cách tránh xa yếu tố nguy cơ.”

Hội đồng Y tế Thế giới của WHO lần thứ 17 (2017)

Ung thư là nguyên nhân gây tử vong đứng **hàng thứ hai** trên thế giới, sau **bệnh lý tim mạch**. Số ca mới mắc ung thư tăng dần đều theo từng năm. Đến năm 2020, con số này dự kiến tăng lên 15 triệu người.

Việt Nam đang phải đối mặt nguy cơ gia tăng trầm trọng bệnh lý ung thư với khoảng 165.000 ca bệnh mới mỗi năm và dự báo tăng lên 200.000 ca vào năm 2020. Vì vậy, vấn đề nâng cao ý thức phòng ngừa và phát hiện sớm bệnh ung thư cần nhận được quan tâm nhiều hơn, nhằm làm giảm tần suất mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do ung thư.

Phòng ngừa được xem là quá trình bảo vệ sức khỏe dưới sự nỗ lực của bản thân và cộng đồng. Những nỗ lực này đạt được bằng cách ghi nhận gánh nặng ung thư, xác định nguyên nhân, đánh giá, từ đó có kế hoạch can thiệp thích hợp.

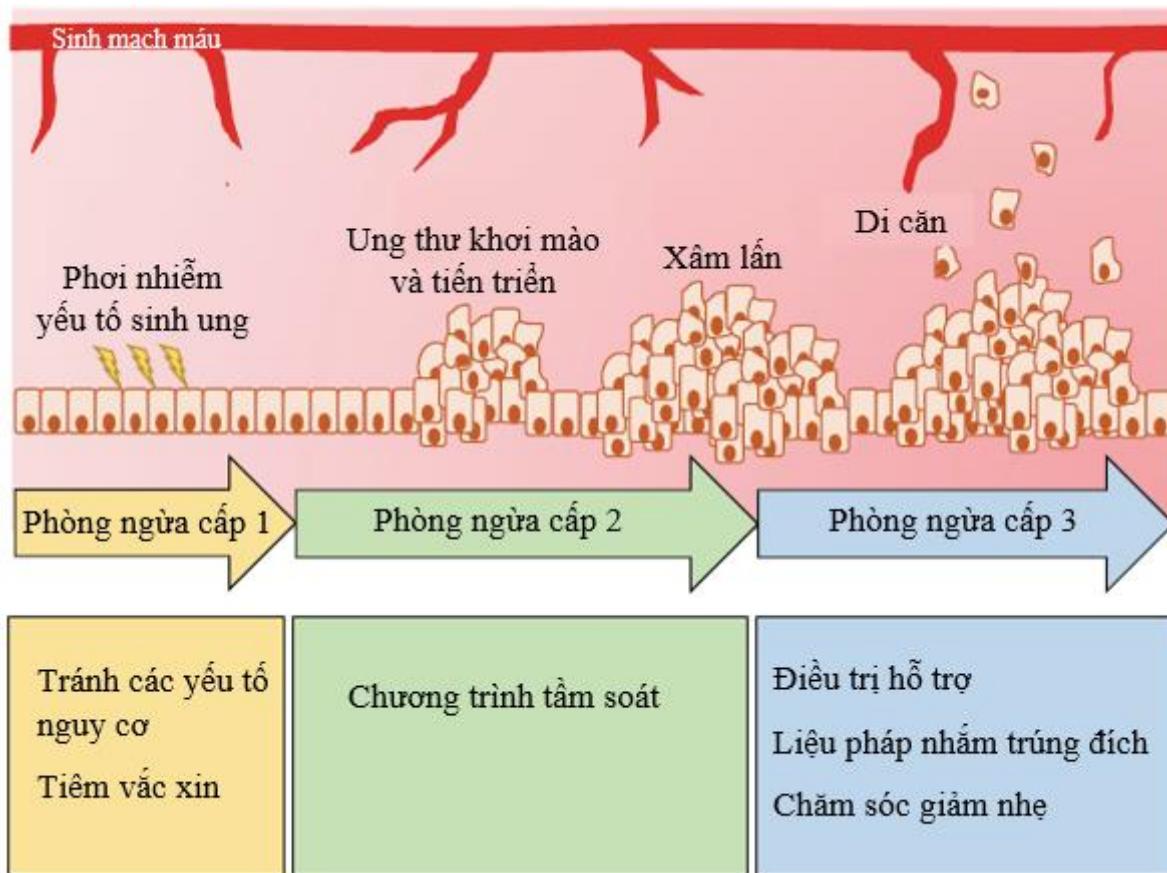
Phòng ngừa ung thư được thực hiện ở các cấp độ khác nhau tương ứng với diễn tiến tự nhiên của bệnh.

Phòng ngừa cấp 1: Tránh xa hoặc giảm thiểu tiếp xúc với các yếu tố sinh ung đã biết. Mấu chốt của bậc phòng ngừa này bao gồm **cai thuốc lá, chế độ dinh dưỡng hợp lý, tăng cường vận động thể thao và sử dụng các liệu pháp bảo vệ (tiêm ngừa vắcxin)...**

Phòng ngừa cấp 2: Phát hiện các **sang thương tiền ung thư hoặc ung thư giai đoạn rất sớm** thông qua tầm soát giúp nâng cao khả năng điều trị khỏi bệnh. Ví dụ: polyp tuyến đại tràng có thể phát hiện qua nội soi đại tràng tầm soát định kỳ, xét nghiệm Pap' smear có thể phát hiện sớm ung thư cổ tử cung.

Phòng ngừa cấp 3: Sau khi ung thư đã được chẩn đoán, nhằm **cải thiện chất lượng sống và kéo dài sự sống**.

Bài giảng này chỉ đề cập đến các khía cạnh trong phòng ngừa cấp 1. Phòng ngừa cấp 2 liên quan đến “Tầm soát ung thư”, phòng ngừa cấp 3 liên quan đến “Các mô thức điều trị ung thư” sẽ được trình bày ở các bài giảng tiếp theo.



Hình 1. Các bậc phòng ngừa ung thư

1. ĐÁNH GIÁ YẾU TỐ NGUY CƠ

1.1 Các yếu tố nguy cơ

Đánh giá nguy cơ mắc bệnh ung thư của từng cá nhân là chìa khóa trong việc phòng ngừa. Hiện tại, các mô hình đánh giá được phát triển tại nhiều trung tâm ung thư lớn trên thế giới. Thu thập tiền sử bệnh của bản thân và gia đình, tiền sử công việc, lối sống có thể giúp chỉ ra được các yếu tố nguy cơ.

Các yếu tố nguy cơ có thể chia thành hai nhóm chính

- Yếu tố nguy cơ có thể điều chỉnh được: liên quan đến thói quen sinh hoạt và môi trường sống (hút thuốc lá, chế độ dinh dưỡng, tắm nắng...)
- Yếu tố nguy cơ không thể điều chỉnh được: tiền sử gia đình, giới tính, chủng tộc, tuổi, nồng độ hormon...

Ngoài ra một nghiên cứu cho thấy, những **trẻ em bị ung thư sống sót sẽ tăng đáng kể nguy cơ mắc bệnh ung thư thứ hai**, đặc biệt là ung thư đường tiêu hóa và sinh dục ở độ tuổi ngoài 40.

Quá trình sinh ung phụ thuộc vào thời gian và mức độ tiếp xúc với yếu tố nguy cơ, sự tích lũy và tác động hiệp đồng với các yếu tố khác.

1.2 Mô hình dự đoán nguy cơ

Một vài mô hình tổng hợp các yếu tố đơn lẻ để tính toán nguy cơ cho một số loại ung thư riêng biệt. Nổi tiếng nhất có thể kể đến **mô hình Gail (Gail model)** dự tính nguy cơ ung thư vú dựa vào tuổi hiện tại, chủng tộc, tuổi bắt đầu có kinh nguyệt, tuổi sinh con lần đầu, số người thân có ung thư vú, số lần sinh thiết vú, sự hiện diện của tăng sản không điển hình trên mẫu sinh thiết vú.

Sự hạn chế của Gail model là không bao gồm ung thư buồng trứng hoặc ung thư vú của họ hàng cấp hai (dì, chị em họ, bà nội, ngoại). Mô hình này có lẽ ít chính xác khi áp dụng cho phụ nữ không phải da trắng. Nhìn chung, các mô hình chỉ nên sử dụng trên một dân số cụ thể, để ước tính nguy cơ càng chính xác càng tốt.

Có thể sử dụng Gail model tại địa chỉ <https://www.mdcalc.com/gail-model-breast-cancer-risk>

1.3 Ung thư di truyền và ung thư có tính gia đình

Hơn nữa, khoảng 10% ung thư có liên quan đến di truyền, chẳng hạn đột biến các gen nhạy cảm với ung thư (ví dụ, BRCA1, BRCA2). Những đột biến gen này được phát hiện bằng cách **thử máu hoặc xét nghiệm trên mẫu mô**. Hiện tại, xét nghiệm gen chỉ được chỉ định cho các trường hợp có tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị bệnh lý liên quan, gợi ý có hội chứng ung thư di truyền.

Xác định đối tượng thích hợp để xét nghiệm gen có thể cung cấp nhiều thông tin hữu ích cho toàn bộ gia đình. Trong hầu hết trường hợp, người đã mắc bệnh ung thư sẽ thích hợp nhất để làm xét nghiệm di truyền. Nếu có một đột biến đã được phát hiện, những thành viên khác trong gia đình có nguy cơ có thể được tìm đột biến tương tự. Phân tích gen phải luôn kèm với tư vấn di truyền một cách cẩn trọng. Việc xác định có sự thay đổi gen có thể làm thay đổi chiến lược phòng ngừa ung thư.

Bên cạnh nguy cơ từ hội chứng di truyền (hereditary cancer), khoảng 15- 20 % trường hợp có **ung thư mang tính chất gia đình (familial cancer)**, do ảnh hưởng từ việc phơi nhiễm chung các yếu tố nguy cơ từ môi trường và thói quen sinh hoạt. Những trường hợp này ít liên quan mật thiết đến các thay đổi di truyền và được xem là bệnh phát sinh lẻ tẻ (sporadic).

Tóm lại, cần nhận thức rằng, đánh giá nguy cơ mắc bệnh ung thư cho từng cá thể là việc làm không hề đơn giản do có sự tác động đan xen của nhiều yếu tố nguy cơ.

Như vậy, các hoạt động phòng ngừa ung thư tập trung ở 3 khía cạnh chính:

- Điều chỉnh lối sống, giảm thiểu tiếp xúc các yếu tố sinh ung.
- Xác định nhóm người có nguy cơ cao, có chiến lược tầm soát các sang thương tiền ung và ung thư giai đoạn sớm.
- Dự phòng bằng thuốc (các chất hóa học tự nhiên hay tổng hợp) nhằm làm giảm nguy cơ xuất hiện ung thư.

2. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ CÓ THỂ THAY ĐỔI ĐƯỢC

2.1 Thuốc lá

Theo điều tra toàn cầu năm 2015 (GATS) của WHO, tại Việt Nam cứ 2 nam giới trưởng thành thì có 1 người hút thuốc lá. Nước ta cũng là một trong 15 nước có nhiều người hút thuốc lá nhất thế giới (khoảng 16 triệu người). Điều này không chỉ gây ra thiệt hại khủng khiếp về sức khỏe mà còn trên phương diện kinh tế - xã hội.

Thuốc lá là nguyên nhân gây ra 1/3 cái chết do ung thư ở Hoa Kì. Ung thư phổi là loại thường gặp nhất, nhưng ung thư máu, đầu cổ, thực quản, gan, tụy, dạ dày, tử cung, thận, đại tràng và bàng quang cũng có liên quan đến thuốc lá. Khói thuốc lá chứa 72 chất sinh ung. Thuốc lá không khói - dưới dạng nhai, hít, ngậm – cũng chứa ít nhất 28 chất sinh ung.

Thuốc lá có thể làm tăng các dạng ung thư mang tính hung hăn, ví dụ thuốc lá có mối liên quan với ung thư tuyến liệt grad cao và giai đoạn muộn. **Hút thuốc lá thụ động** còn dẫn đến **ung thư phổi và ung thư xoang hàm mặt**. Hơn nữa, các dạng thuốc lá không khói cũng là thủ phạm gây ra cái chết do ung thư phổi, thanh quản, thực quản và hốc miệng.

Tất nhiên, cách thức lý tưởng nhất để phòng ngừa các bệnh lý ung thư do thuốc lá gây ra là cấm hoàn toàn việc hút thuốc lá. Điều này cần phải ưu tiên hàng đầu với các chương trình cộng đồng mang tầm cỡ quốc gia, được hiện thực hóa bằng luật lệ: cấm quảng cáo thuốc lá, tăng giá thuốc, cấm hút thuốc nơi công cộng, cấm nhập khẩu thuốc lá.

Chiến lược kiểm soát thuốc lá MPOWER của Tổ chức Y tế thế giới (WHO)

M (Monitor) Theo dõi việc sử dụng thuốc lá và thực thi các chính sách phòng chống tác hại thuốc lá

P (Protect) Bảo vệ mọi người khỏi phơi nhiễm với khói thuốc lá thụ động

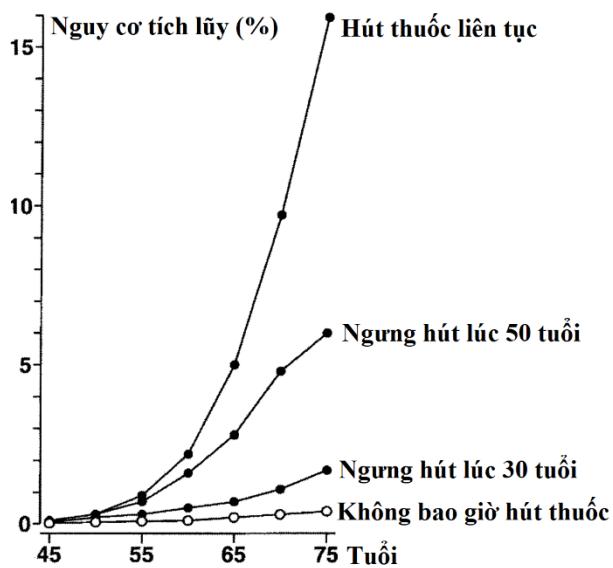
O (Offer) Hỗ trợ cai nghiện thuốc lá

W (Warning) Cảnh báo về tác hại thuốc lá

E (Enforce) Thực thi nghiêm các qui định cấm quảng cáo, khuyến mại và tài trợ thuốc lá

R (Raise tax) Tăng thuế thuốc lá

Cai thuốc lá làm giảm tỷ lệ tử vong do ung thư và các bệnh lý có liên quan. Lợi ích của cai thuốc có thể đạt được sớm, thậm chí ở những người hút thuốc lâu năm. Đối với những người **ngưng thuốc lá 10 năm, nguy cơ ung thư phổi giảm còn một nửa so với những người đang hút**. Nguy cơ này giảm còn 10% cho những người đã bỏ thuốc lá hơn 30 năm. Hơn nữa, nguy cơ ung thư miệng, hầu họng và thực quản giảm đáng kể sau cai thuốc. Nguy cơ ung thư bàng quang và cổ tử cung cũng giảm nhanh chỉ sau vài năm không phơi nhiễm nicotin.



Hình 2. Nguy cơ ung thư phổi tùy thuộc vào độ tuổi ngưng thuốc lá

Cai thuốc lá thành công đều cần nỗ lực vượt trội của từng cá nhân. Việc nghiện thuốc lá liên quan đến cả vấn đề tâm lý và thực thể. Thuốc men giúp giải quyết các vấn đề thực thể, trong khi tư vấn và các hỗ trợ xã hội có thể trị liệu về mặt tâm lý.

Việc sử dụng các liệu pháp thay thế nicotine được chỉ định thông qua hình thức miếng dán, xịt mũi, kẹo singum, viêm ngậm hoặc dạng hít. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy, việc này có thể làm tăng gấp đôi tỷ lệ cai nghiện thuốc lá thành công.

Bupropion, một loại thuốc chống trầm cảm, là **tăng hiệu quả** của liệu pháp thay thế **nicotine**. Thuốc làm giảm các triệu chứng trong quá trình cai thuốc, tăng gấp đôi tỷ lệ cai thuốc lá khi được dùng đơn trị. Tuy nhiên, cần tránh kê toa ở bệnh nhân có tiền sử co giật hay rối loạn ăn uống. Nghiên cứu năm 2005 tại bệnh viện Đại học Y dược TPHCM cho thấy tư vấn kết hợp bupropion cho **tỷ lệ cai thuốc lá thành công sau 9 tuần là 60%**.

Varenicline là loại thuốc vừa làm giảm cảm giác thèm hút thuốc lá vừa làm giảm sự **sảng khoái** khi hút thuốc. Tuy nhiên cần hết sức thận trọng vì tác dụng phụ có thể gặp là gây trầm cảm, thậm chí có ý định tự tử.

2.2 Rượu bia

Việt Nam thuộc nhóm quốc gia có tốc độ tiêu thụ rượu, bia tăng nhanh nhất thế giới. Năm 2018, ước tính mỗi người Việt trên 15 tuổi tiêu thụ 8,3 lít còn nguyên chất, nhiều hơn người Trung Quốc và gấp 4 lần người Singapore.

Uống rượu lâu dài có liên quan đến 4% nguy cơ tử vong do ung thư. Trong một nghiên cứu lớn ở phụ nữ, uống thức uống có cồn mỗi ngày làm tăng nguy cơ ung thư lên 6%, bao gồm ung thư đầu cổ, thực quản, trực tràng, gan và vú.

Cơ chế gây ung thư do rượu chưa được hiểu biết đầy đủ, nhưng có thể liên quan đến hiện tượng viêm, các yếu tố ngoài gen, nồng độ hormon và rối loạn chuyển hóa. Một vài dạng chuyển hóa của ethanol đã được xác định là chất sinh ung.

Theo khuyến cáo của WHO, nam giới không nên uống quá hai đơn vị cồn, nữ giới không quá một đơn vị cồn mỗi ngày và uống dưới 5 ngày/tuần. Một đơn vị cồn có thể hiểu tương đương 10 gam cồn nguyên chất, khoảng 3/4 lon bia 330ml (5%), một ly rượu vang 100 ml (13,5%) hay một chén rượu mạnh 30 ml (40%).

2.3 Ô nhiễm môi trường

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), cứ 4 người chết thì có 1 người tử vong liên quan đến hậu quả của ô nhiễm môi trường. Ô nhiễm môi trường đang là sát thủ gây ra các bệnh lý ung thư, tim mạch và hô hấp.

Ô nhiễm không khí, ô nhiễm nguồn nước, thực phẩm “bẩn” đang là mối hiểm họa mà chúng ta phải đương đầu. Chỉ số bụi mịn PM 2.5 ở các thành phố lớn tại Việt Nam (Hà Nội, TPHCM) luôn vượt tiêu chuẩn an toàn của WHO. Vì vậy cần đến lúc phải hành động quyết liệt để trả lại môi trường sống trong lành.

Mỗi quan tâm đến chất lượng không khí là một phần của “Mục tiêu phát triển bền vững” mà Liên hiệp quốc kêu gọi hành động ở cấp độ toàn cầu để đến năm 2030, chúng ta có thể giảm đáng kể số ca mắc bệnh và tử vong do ô nhiễm không khí.

Chính phủ cần tăng cường năng lực theo dõi hệ thống giám sát không khí và chia sẻ thông tin đến toàn bộ người dân.

Cần có biện pháp **giảm phát thải khí** để kiềm soát ô nhiễm, liên quan đến các cơ sở công nghiệp, nhà máy phát điện, giao thông vận tải, quản lý chất thải và hoạt động đốt rơm rạ. Thành phố cũng có thể tăng cường làm sạch đường phố bằng việc phun nước giảm thiểu bụi đường do Công ty môi trường đô thị thực hiện.

Nguồn gây ô nhiễm không khí cần được xác định cụ thể và triển khai kế hoạch dài hạn hạn chế ô nhiễm. Sử dụng công nghệ sạch thay thế trong công nghiệp, quản lý tốt chất thải công nghiệp, có các giải pháp về năng lượng sạch tại hộ gia đình. Chuyển đổi sử dụng các dạng nhiên liệu sạch trong ngành giao thông, phát triển hệ thống giao thông công cộng. Phát triển các nguồn năng lượng tái tạo. Quy hoạch đô thị hướng đến các thiết kế xanh, kết cấu chặt chẽ và sử dụng năng lượng tiết kiệm, hiệu quả. Quản lý chất thải: phân loại chất thải, kiểm soát khí thải và sử dụng các phương pháp phân hủy yếm khí để sản xuất khí sinh học.

2.4 Chế độ dinh dưỡng

Chế độ dinh dưỡng hợp lý cũng là một biện pháp phòng ngừa ung thư. **Chế độ ăn toàn chất béo có ảnh hưởng đến tần suất mắc bệnh ung thư tuy nhiên tiền liệt**. Ung thư đại tràng gia tăng có liên quan đến việc tiêu thụ quá nhiều thịt đỏ, trong khi bữa ăn giàu chất xơ lại là một yếu tố bảo vệ.

Theo Tổng điều tra dinh dưỡng toàn quốc năm 2010, sau 10 năm, lượng thịt cá và chất béo trong bữa ăn người Việt tăng gấp rưỡi và việc tiêu thụ rau xanh lại giảm ở mức độ tương ứng. Trung bình, người Việt chỉ dùng rau xanh và trái cây 250 g/ người/ ngày (đạt 62,5% nhu cầu kiến nghị). Mức tiêu thụ dầu mỡ tăng gấp 3 lần. Khẩu phần ăn có thay đổi lớn theo hướng “lệch chuẩn” so với khuyến cáo dinh dưỡng khả năng dẫn đến hệ lụy phát sinh nhiều bệnh mãn tính, trong đó có ung thư.

Do đó, điều chỉnh lại chế độ ăn là việc cần thiết giúp hạn chế các bệnh liên quan đến chuyển hóa và ung thư.

Tăng cường rau củ quả

Có nhiều chứng cứ cho thấy ăn nhiều rau xanh giúp cơ thể phòng tránh được nhiều loại ung thư. Vai trò này nhờ vào các “chất hóa học thực vật” (phytochemical) có trong các loại rau quả, thường chịu trách nhiệm cho màu sắc và các đặc tính cảm quan khác (như

mùi vị). Phần lớn các hợp chất này giúp bảo vệ cơ thể chống lại sự oxy hóa, bảo vệ các tế bào khỏi sự tàn phá của các gốc tự do.

Chế độ ăn cầu vòng (rainbow diet) là cách thức hình tượng hóa khẩu phần ăn với đa dạng các loại rau quả đủ màu sắc nhằm tận dụng lợi thế của các chất chống oxy hóa trong việc phòng ngừa ung thư và tăng cường hệ miễn dịch.

Bảng 1. Chế độ ăn cầu vòng

Màu	Thực phẩm	Vai trò phòng chống ung thư
Đỏ	Cà chua, dưa hấu, dâu tây...	Lycopene ngừa ung thư tuyến tiền liệt
Vàng, cam	Cam, cà rốt, khoai lang, ót chuông	Beta carotene: chất chống oxy hóa
Trắng	Súp lơ, hành tây, củ cải, nấm...	Allyl sulfides: loại bỏ tế bào ung thư, giảm phân bào
Xanh lá	Cải xanh, cải bắp, các loại rau xanh	Indoles, lutein: loại bỏ các chất sinh ung, estrogen dư thừa
Xanh dương, tím	Cải tím, nho, việt quất, cà tím	Anthocyanin chống oxy hóa mạnh và cholesterol xấu

Ngoài ra, rau củ quả còn giàu chất xơ giúp phòng tránh ung thư đại tràng.

Các loại đậu và ngũ cốc còn là nguồn cung cấp protein xen kẽ với thịt động vật.

Ăn các loại ngũ cốc nguyên hạt thay thế cho các loại ngũ cốc đã qua chế biến. Ở phương Tây, người ta đã chuyển từ ăn bánh mì trắng sang bánh mì đen, vốn giữ lại được lớp vỏ ngoài nhiều chất xơ và khoáng chất. Đối với người Việt, cơm trắng là thành phần cung cấp tinh bột chủ đạo. Tuy nhiên, gạo xay xát quá kỹ sẽ làm mất lượng phytochemical. Ngoài ra, có thể bổ sung bằng gạo lứt – loại gạo với lớp vỏ lụa được giữ lại trong quá trình chế biến - xen kẽ với các bữa cơm trắng bình thường, nhưng vẫn cần đảm bảo đủ các loại đạm và rau xanh như thường lệ.

Chú ý, không nên ăn các loại ngũ cốc đã bị mốc vì chứa độc tố aflatoxin có nguy cơ gây ung thư gan. Độc tố này không mất đi thông qua các phương pháp chế biến.

Hội Ung thư Hoa Kỳ khuyến cáo ăn ít nhất 500 g rau xanh mỗi ngày và ít nhất 5 loại rau. Theo Viện Dinh dưỡng Quốc gia Việt Nam, nhu cầu chất xơ tối thiểu mỗi ngày vào khoảng 18 – 20 gam (tương ứng khoảng 300g rau và 100 gam trái cây chín).

Hạn chế thịt động vật

Thịt đỏ được IARC xếp vào hợp chất sinh ung thư nhóm IIA. Tiêu thụ quá mức thịt đỏ (bò, heo, cừu) đã được chứng minh có liên quan đến ung thư đại tràng. Bên cạnh đó các loại thịt chế biến sẵn (thịt xông khói, xúc xích, lạp xưởng), được xếp vào nhóm I - cũng có nguy cơ tương tự vì có các chất bảo quản chứa nitrit, nitrat. Mặc dù vậy, thịt đỏ vẫn là nguồn cung cấp một số chất dinh dưỡng thiết yếu cho cơ thể. Vậy thì, lượng thịt đỏ được phép tiêu thụ là bao nhiêu để không vượt quá “ngưỡng độc”?

Hiện tại, chưa có một khuyến cáo nào thống nhất ăn bao nhiêu lượng thịt đỏ là phù hợp. Quỹ Nghiên cứu ung thư thế giới, cho rằng chỉ nên ăn 3 phần mỗi tuần, tương đương khoảng 340 – 510 gram / tuần. Chính phủ Anh khuyến cáo, những người đang ăn hơn 90 gam thịt đỏ/ ngày nên giảm còn 70 g/ ngày.

Giảm các hình thức chế biến ở nhiệt độ cao

Việc nấu nướng trực tiếp trên ngọn lửa ở nhiệt độ cao như quay, nướng có khả năng sinh ra những hợp chất **hydrocarbon đa vòng thơm (PAH)**, sánh ngang với chất gây ung thư có trong khói thuốc lá, đặc biệt là những phần thịt bị cháy khét.

Thay vào đó, hãy sử dụng các phương pháp làm chín thịt không gây nguy hiểm đến sức khỏe như **nấu, luộc, hấp...**

Hạn chế “béo, mặn, ngọt”

Hạn chế sử dụng dầu mỡ trong chế biến, đặc biệt là các thực phẩm giàu cholesterol (phủ tạng động vật, da gà, da heo). Ngoài ra cũng cần hạn chế tiêu thụ các sản phẩm có chứa chất béo không tốt dạng trans-fat như thực phẩm công nghiệp, mì gói. Nên chuyển từ việc sử dụng mỡ động vật sang dầu thực vật.

Chế độ ăn mặn quá mức có thể dẫn đến ung thư dạ dày. Vì vậy, tránh các thực phẩm bảo quản nhiều muối như dưa chua, khô cá hoặc các sản phẩm đóng hộp, bánh snack, thịt chế biến sẵn ... Lượng muối khuyến cáo sử dụng hàng ngày không quá 5 gam (khoảng 1 muỗng cà phê).

Glucose là thành phần cung cấp năng lượng chính cho cơ thể. Hiện tại chưa có nghiên cứu nào đưa ra bằng chứng trực tiếp mối liên quan giữa sử dụng nhiều đường và nguy cơ ung thư. Tuy nhiên, ăn quá nhiều đường gây hệ lụy thừa cân, béo phì dẫn đến tăng nguy cơ của 13 loại ung thư khác nhau.

Khẩu phần ăn đa dạng

Cuối cùng, không có một thực phẩm đơn thuần nào có thể phòng ngừa hoàn toàn ung thư. Một chế độ ăn đa dạng thực phẩm, ngoài việc cung cấp đầy đủ nhu cầu dinh dưỡng phức tạp của cơ thể, còn giúp tận dụng được lợi thế của nhiều loại thức ăn trong việc phòng ngừa ung thư. Thành phần rau củ quả ở chế độ ăn “cầu vòng” cung cấp nhiều chất chống oxy hóa khác nhau. Những chất này lại có khả năng “khống chế” các chất sinh ung có trong thịt động vật. Không ăn thiên lệch một loại thức ăn nhất định còn tránh được việc tích tụ quá nhiều chất sinh ung (nếu có) tồn tại trong chính loại thực phẩm đó.

2.5 Béo phì

Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy thừa cân, béo phì dẫn đến 14% cái chết do ung thư ở nam và 20% ở nữ. **Những ung thư gây ra do béo phì tương tự như do lười hoạt động thể thao.** Béo phì chiếm 10 – 40% các trường hợp ung thư đại trực tràng, nội mạc tử cung, thận, thực quản, **vú hậu mẫn kinh.**

Có mối liên quan giữa béo phì và ung thư máu, tuyến tiền liệt, gan, mật tụy, dạ dày, buồng trứng và cổ tử cung. Can thiệp bằng cách phẫu thuật giảm cân (bariatric surgery), còn gọi là phẫu thuật thắt dạ dày để giảm cân, đường như giảm được 60% tỷ lệ tử vong do ung thư.

2.6 Tập luyện thể thao

Ước tính rằng lối sống tĩnh tại có thể gây ra khoảng 5% tử vong do ung thư. Hoạt động thể lực ở mức độ vừa phải 150 phút/ tuần có thể giảm 21 – 25% nguy cơ ung thư vú và ung thư đại trực tràng. Mức độ tập luyện thể thao cường độ cao còn có khả năng làm giảm ung thư ung thư nội mạc tử cung, tuyến tiền liệt, gan, tụy, dạ dày và phổi. Cơ chế vẫn chưa rõ nhưng có thể liên quan đến miễn dịch, nồng độ hormone hoặc prostaglandin.

Theo số liệu giám sát năm 2014 tại Việt Nam , gần 1/3 dân số không đạt được mức hoạt động thể lực theo khuyến cáo.

WHO đề xuất người lớn nên duy trì tập luyện thể thao với cường độ trung bình ít nhất 30 phút mỗi ngày. Tăng thời gian luyện tập lên hơn 45 phút có thể có hiệu quả bảo vệ đối với ung thư vú và đại tràng. Đối với trẻ em, tập luyện ít nhất 60 phút ngày , tốt thiểu 5 ngày mỗi tuần.

2.7 Tiếp xúc ánh nắng mặt trời

Bức xạ từ tia cực tím là một yếu tố sinh ung thư da mêtlanôm và không phải mêtlanôm. Tuy nhiên các kiểu phơi nắng khác nhau có ảnh hưởng đến các hình thái ung thư khác nhau. Carcinôm tế bào gai của da có khuynh hướng xuất hiện ở những người tiếp xúc với ánh nắng mặt trời thường xuyên, chủ yếu là những người lao động ngoài trời. Tiếp xúc với ánh nắng lúc cường độ tia cực tím mạnh có liên quan đến mêtlanôm, và nguy cơ tăng gấp đôi nếu có tiền sử bỏng nắng. Ung thư tế bào đáy cũng liên quan đến phơi nắng kéo dài nhưng không liên tục. Thêm nữa, giường tắm nắng (tanning bed) làm tăng nguy cơ ung thư da, đã được WHO cấm sử dụng cho những người dưới 18 tuổi.

Những nghiên cứu gần đây xem vitamin D là tác nhân ngăn ngừa một số loại ung thư tạo nên những luồng tranh cãi có nên tránh nắng hoàn toàn hay không. Tuy nhiên, tại thời điểm này, hầu hết các tổ chức đều khuyến cáo hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời ở khoảng thời gian “cao điểm” của tia cực tím (từ 10 giờ sáng đến 4 giờ chiều), dùng các phương tiện tránh nắng như áo dài tay, nón, kính râm, sử dụng kem chống nắng với chỉ số SPF (sun protection factor) trên 30.

Kem chống nắng nên chứa những hoạt chất chống cả tia UV-A và UV-B (như oxybenzone, avobenzone, titanum dioxide hoặc kẽm oxide). Bất chấp độ SPF, nên thoa kem chống nắng 30 phút trước khi ra ngoài trời và thoa lặp lại ít nhất mỗi 1,5 – 2 giờ hoặc sau khi bơi hoặc đổ mồ hôi nhiều. Một nghiên cứu ngẫu nhiên cho thấy, kem chống nắng làm giảm tỷ lệ carcinôm tế bào gai, nhưng không hiệu quả đối với carcinôm tế bào đáy và chưa đánh giá được hiệu quả trên mêtlanôm. **Do đó hạn chế ra ngoài nắng và trang bị phương tiện tránh nắng vẫn là biện pháp chủ yếu phòng tránh ung thư da.**

2.8 Sử dụng hormon thay thế

Các nghiên cứu cho thấy **kéo dài thời gian phơi nhiễm với estrogen nội sinh có mối quan hệ với nguy cơ ung thư vú.** Hỗ trợ giả thuyết này là sự tăng nguy cơ ung thư vú ở phụ nữ có kinh sớm, mãn kinh muộn, không sinh con hoặc sinh con đầu lòng trễ, cũng như nồng độ estrogen huyết tương cao.

Nghiên cứu lâm sàng của Woman Health Initiative trial đưa ra kết quả: sử dụng hormon thay thế chỉ có đơn thuần estrogen không làm tăng nguy cơ ung thư vú (theo dõi trung vị 7,1 năm). Tuy nhiên thuốc nội tiết dạng kết hợp estrogen – progestin lại làm tăng nguy cơ. Nguy cơ này vẫn duy trì vài năm sau khi chấm dứt sử dụng thuốc, nhưng sau đó sẽ suy giảm nhanh. Sau khi kết quả của nghiên cứu này được tung ra, tỷ lệ ung thư vú ở Mỹ giảm đáng kể, được giải thích là do phụ nữ giảm hẳn sử dụng liệu pháp nội tiết kết hợp.

Sử dụng nội tiết thay thế còn làm tăng đậm độ mô vú, từ đó làm giảm độ nhạy của nhũ ảnh. Những người sử dụng nội tiết thay thế dạng kết hợp tăng trung bình 6% đậm độ mô vú, trong khi nhóm còn lại chỉ tăng khoảng 1% khi so sánh cùng thời điểm.

2.9 Phơi nhiễm nghề nghiệp

Quá trình công nghiệp hóa mạnh mẽ đi đôi với việc gia tăng số lượng các hóa chất độc hại. Một số loại ung thư có liên quan đến nghề nghiệp do tiếp xúc với các chất này, chẳng hạn ung thư phổi do tiếp xúc amiăng, benzo[a] pyrene, ung thư bàng quang do tiếp xúc amin thơm trong công nghiệp nhuộm vải.

Amiăng (asbestos) hiện là điểm nóng trong nền công nghiệp nước ta. **Hợp chất này đã được chứng minh gây ra ung thư phổi, ung thư trung biểu mô (mesothelioma), ung thư buồng trứng...** nên bị cấm sử dụng tại nhiều quốc gia. Việt Nam là 1 trong 6 nước vẫn còn sử dụng lượng lớn amiăng trong sản xuất công nghiệp, đặc biệt tấm lợp fibro-ximăng, vốn đang **tồn tại phổ biến ở khu vực nông thôn và dân tộc thiểu số**. Trước mối hiểm họa nêu trên, “Phê duyệt Quy hoạch phát triển vật liệu xây dựng của Việt Nam” đã ấn định: Giai đoạn từ năm 2020 đến năm 2030 xây dựng lộ trình giảm dần, tiến tới chấm dứt việc sử dụng sợi amiăng trắng trong sản xuất vật liệu lợp.

Nhìn chung, cần có kế hoạch loại bỏ các mối nguy hiểm đang tồn tại trong môi trường công nghiệp. Cụ thể, cần thay thế các chất độc hại bằng các nguyên vật liệu khác an toàn hơn. Triển khai các biện pháp hạn chế phơi nhiễm về mặt kỹ thuật (che chắn, cách ly, phương tiện bảo hộ, sửa đổi quy trình...), hành chính (tuân thủ tốt nội quy an toàn lao động). Người lao động cũng cần có kiến thức về mối hiểm họa và cách kiểm soát trong môi trường làm việc của họ.

2.10 Bệnh truyền nhiễm

Khoảng 17% ung thư trên thế giới có liên quan đến bệnh truyền nhiễm. Các tác nhân phổ biến bao gồm *human papilloma virus* (HPV) với ung thư cổ tử cung, virus viêm gan B, C với ung thư gan, vi khuẩn *Helicobacter pylori* (HP) và ung thư dạ dày.

Bởi vì một số virus sinh ung lây truyền qua dịch tiết sinh dục cho nên có nhiều bạn tình và quan hệ với những người nhiễm virus có thể làm gia tăng nguy cơ ung thư. Mặc dù, hầu hết phụ nữ đều phơi nhiễm với HPV trong suốt cuộc đời nhưng việc nhiễm virus thường là thoáng qua. **Khi virus không được loại khỏi cơ thể, đây là mầm móng tiềm ẩn nguy cơ ung thư cổ tử cung.** Việc làm giảm lây lan virus bao gồm nhận biết được tiền sử bệnh tật và quan hệ của bạn tình, sử dụng bao cao su...

Điều trị triệt để khi nhiễm virus viêm gan B, C có thể làm giảm nguy cơ mắc ung thư gan về sau. Tiết trừ HP bằng các phác đồ phối hợp kháng sinh và **ức chế bơm proton (PPI)** có thể hiệu quả trong việc phòng ngừa ung thư dạ dày. Tuy nhiên, đối với các tác nhân truyền nhiễm, quan trọng nhất vẫn là tránh bị lây nhiễm thông qua các biện pháp vệ sinh và tiêm ngừa (HPV, HBV).

3. PHÒNG NGỪA BẰNG THUỐC VÀ VẮC-XIN

3.1 Ung thư vú

Hiện tại, tamoxifen và raloxifen là 2 thuốc được chấp nhận trong điều trị dự phòng ung thư vú. Những thuốc này thuộc nhóm điều hòa thụ thể estrogen (SERMs) có các tác dụng đồng vận và đối vận trên thụ thể estrogen.

Nghiên cứu Breast Cancer Prevention trial (BCPT) cho thấy so với giả dược, tamoxifen làm giảm 50% tần suất ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính, ở đối tượng >

35 tuổi, có tiền căn carcinom tiểu thùy vú tại chỗ (LCIS), điểm Gail model 5 năm trên 1,66%. Tuy nhiên tamoxifen cũng làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung và thuyên tắc mạch.

Nghiên cứu STAR so sánh giữa raloxifen và tamoxifen ở phụ nữ *hậu mãn kinh*. Tỷ lệ bị ung thư vú xâm lấn là như nhau giữa hai thuốc. Tác dụng phụ của tamoxifen gồm các vấn đề về phụ khoa, triệu chứng vận mạch, trong khi đó raloxifen thường gây suy giảm chức năng tình dục, vấn đề cơ xương khớp và tăng cân.

Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chỉ chấp nhận sử dụng raloxifen phòng ngừa ung thư vú ở phụ nữ hậu mãn kinh. Đến nay không có báo cáo nào sử dụng raloxifen trên người mang đột biến BRCA.

3.2 Các ung thư do HPV gây ra

Trong hơn 120 type HPV đã được xác định, có khoảng 40 type HPV gây nhiễm tế bào biểu mô niêm mạc đường sinh dục, môi và họng.

Hầu hết người nhiễm HPV không có triệu chứng. Nhiễm HPV dai dẳng với các type sinh ung có thể dẫn đến ung thư hậu môn, cổ tử cung, dương vật, âm hộ, âm đạo và hầu họng. HPV type 16 và 18 có liên quan đến 70% ung thư cổ tử cung.

Vắc-xin ngừa HPV nhị giá (Cervarix) và tứ giá (Gardasil) vẫn còn sử dụng rộng rãi ở nhiều quốc gia, trong đó có Việt Nam nhưng đã ngưng sử dụng tại Hoa Kỳ từ tháng 10/2016. Hiện tại Gardasil 9 (ngừa 9 type HPV 6,11, 16,18, 31,33, 45,52, 58) được FDA chấp nhận sử dụng.

Về các chỉ định dùng vắc-xin, xin xem trong bài “Ung thư cổ tử cung”.

3.3 Ung thư gan

Nhiễm virus viêm gan B là nguyên nhân của 80% ung thư gan nguyên phát. Vắc-xin ngừa viêm gan B đạt hiệu quả 95% trong việc ngăn ngừa lây nhiễm và hạn chế các hậu quả bệnh gan mạn tính. Hiện tại, chủng ngừa cho trẻ sơ sinh đã được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia.

4. PHÒNG NGỪA BẰNG PHẪU THUẬT

Đối với những trường hợp có nguy cơ ung thư rất cao, chẳng hạn ung thư di truyền, can thiệp bằng phẫu thuật trước khi bệnh xuất hiện là một trong những phương thức làm giảm thấp xác suất mắc bệnh. Diễn hình là các trường hợp đoạn nhũ phòng ngừa hoặc cắt 2 phần phụ phòng ngừa do mang đột biến BRCA, cắt đại tràng phòng ngừa ở người có hội chứng đa polyp tuyến gia đình (FAP).

4.1 Đoạn nhũ phòng ngừa

Đoạn nhũ phòng ngừa vẫn là phương cách phòng ngừa hiệu quả ung thư vú ở phụ nữ mang đột biến BRCA. Nguy cơ ung thư vú giảm gần 90% khi đoạn nhũ cả hai bên.

Mặc dù làm giảm đáng kể nguy cơ, nhưng việc lựa chọn đoạn nhũ phòng ngừa vẫn ít hơn cắt hai phần phụ phòng ngừa. Nguyên nhân có thể do thiếu dữ kiện chứng minh về lợi ích sống còn; những băn khoăn về mất vẻ đẹp nữ tính và mối quan tâm về tình dục sau đoạn nhũ; xu hướng nghiêng về lựa chọn chương trình tầm soát chặt chẽ nhằm phát hiện sớm ung thư vú, thay vì đoạn nhũ phòng ngừa.

4.2 Cắt 2 phần phụ phòng ngừa

Cắt hai phần phụ phòng ngừa được nghiên cứu đầu tiên ở các trường hợp mang đột biến BRCA1/2 ở tế bào mầm, phẫu thuật này cũng thích hợp cho những phụ nữ có hội chứng Lynch (ung thư đại trực tràng không polyp mang tính gia đình) và một vài hội chứng di truyền khác. Ở những phụ nữ có mang đột biến gen BRCA tiền mãn kinh, cắt hai phần phụ làm giảm đến 90 – 95% nguy cơ ung thư buồng trứng và 50% ung thư vú. Phẫu thuật này đã được chứng minh làm cải thiện sống còn do ung thư và sống còn toàn bộ. Sau phẫu thuật, vẫn còn nguy cơ thấp ung thư phúc mạc nguyên phát.

Đối với những người mang đột biến gen BRCA, các chuyên gia khuyến cáo phẫu thuật cắt hai phần phụ nên thực hiện trong độ tuổi 35 – 40, sau khi đã sinh đủ con. Ông dẫn trứng (vòi Fallop) cũng được cắt bỏ vì có liên quan đến nguy cơ ung thư. Xét nghiệm giải phẫu bệnh cẩn thận cho cả buồng trứng và ông dẫn trứng, phát hiện 4 – 8% phụ nữ có ung thư tiềm ẩn.

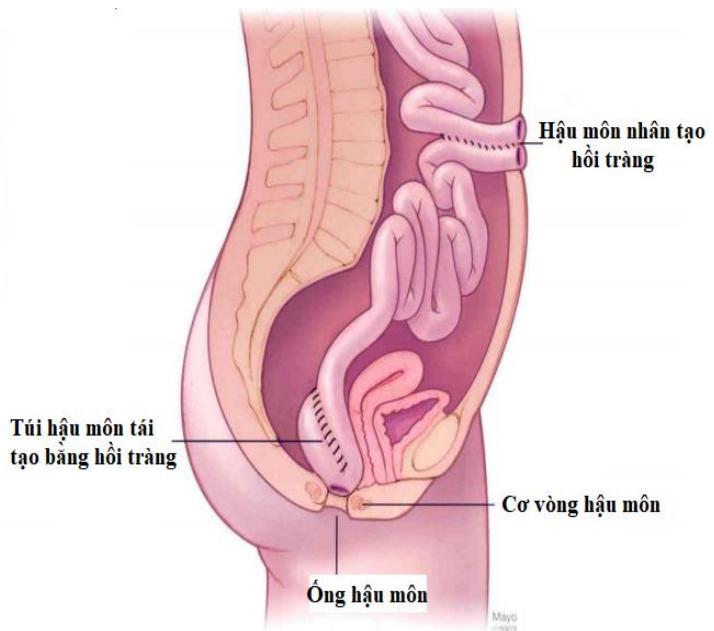
Vấn đề còn tranh cãi là ở những trường hợp trên, có nên sử dụng liệu pháp hormon thay thế sau phẫu thuật, vốn liên quan đến nguy cơ ung thư vú? Một vài báo cáo cho thấy sử dụng ngắn hạn để điều trị những triệu chứng do mãn kinh gây ra không làm tăng nguy cơ ung thư. Tuy nhiên, do thiếu dữ liệu theo dõi lâu dài, cần tư vấn cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ trước khi chỉ định.

4.3 Cắt đại tràng phòng ngừa

Những người có hội chứng đa polyp tuyến gia đình, đặc trưng bởi sự hiện diện của hàng trăm ngàn polyp trong đại tràng sẽ chắc chắn bị ung thư đại tràng trong cuộc đời, nếu bệnh này không được giải quyết. Cách thức tiêu chuẩn để làm giảm nguy cơ ung thư trong những trường hợp này là cắt đại tràng phòng ngừa.

Tùy thuộc vào sự phân bố của polyp, các lựa chọn phẫu thuật bao gồm cắt toàn bộ đại trực tràng và tái tạo túi hậu môn bằng hòi tràng, cắt toàn bộ đại tràng vào tạo miệng nối hòi tràng-trực tràng, cắt toàn bộ đại trực tràng và mở hậu môn nhân tạo hòi tràng.

Nếu còn giữ nguyên trực tràng sau phẫu thuật, tầm soát bằng nội soi trực tràng thường xuyên được khuyến cáo. Tương tự, túi hậu môn tái tạo bằng hòi tràng cũng cần được theo dõi mỗi 2 năm.



Hình 3. Các phương pháp tái lập đường tiêu hóa sau cắt toàn bộ đại tràng

5. KẾT LUẬN

Hạn chế tiếp xúc với các tác nhân sinh ung từ môi trường nhằm giảm thiểu nguy cơ ung thư là chiến lược dài lâu có hiệu quả kinh tế nhất để phòng ngừa ung thư ở mọi quốc gia.

Các phương pháp phòng ngừa ung thư bằng thuốc và phẫu thuật, tuy đã được áp dụng trên thế giới, nhưng chưa phổ biến tại Việt Nam. Những phương thức này chỉ thích hợp ở một nhóm nhỏ dân số nguy cơ “đặc biệt”.

Nước ta đang phải đổi mới với nhiều thách thức về sức khỏe, tỷ lệ người hút thuốc lá, uống rượu bia cao nhất thế giới, tình trạng ô nhiễm môi trường ngày càng trầm trọng, vẫn nạn an toàn vệ sinh thực phẩm chưa được kiểm soát tốt ... đang làm oằn thêm gánh nặng ung thư. Nhà nước cần triển khai chính sách đồng bộ và mỗi người dân phải có ý thức tự giác và hành động tích cực vì môi trường sống trong sạch và văn minh.

► TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Tài nguyên và Môi trường (2016), “Kế hoạch hành động quản lý chất lượng không khí đến năm 2020 với tầm nhìn tới năm 2025”, Quyết định Số 9851/QĐ-TTg của Thủ tướng chính phủ, Hà Nội
2. Bộ Y tế (2015), “Chiến lược quốc gia phòng chống bệnh không lây nhiễm giai đoạn 2015 – 2025”, Quyết định số 376/QĐ-TTg của Thủ tướng chính phủ, Hà Nội
3. Engquist KB, Brown P, Coletta AM, et al (2020) , “Lifestyle and Cancer Prevention”, Abellof’s Clinical Oncology, 6th edition, Elsevier.
4. Jeter J (2018), “Preventive Oncology”, <https://emedicine.medscape.com/article/1349338-overview>
5. Loomans-Kropp HA, Umar A (2019), “Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine”, NPJ Precis Oncol; 3:3
6. Peto R, Darby S, Deo H , et al (2000). Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies, BMJ; 321(7257): 323–329.
7. WHO (2017), “Cancer prevention and control in the context of an intergrated approach”, Seventieth world health assembly, 25 May 2017

UNG THƯ TUYẾN GIÁP

Trương Thành Trí

MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

1. Trình bày được dịch tễ học ung thư tuyến giáp, và xu hướng thay đổi của dịch tễ học ung thư tuyến giáp
2. Trình bày được bệnh học ung thư tuyến giáp và các đột biến gen thường gặp có liên quan ung thư tuyến giáp
3. Trình bày được lâm sàng và các cận lâm sàng trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp
4. Nêu các mô thức điều trị đối với ung thư tuyến giáp loại biệt hóa, dạng tuy và không biệt hóa
5. Trình bày được quy trình theo dõi sau điều trị ung thư tuyến giáp

1. MỞ ĐẦU

Ung thư tuyến giáp bao gồm nhiều loại bệnh lý ác tính, có thể đa dạng từ dạng tân sinh diến tiến chậm, đến loại ung thư vô cùng ác tính gây tử vong. Về dịch tễ học, ung thư tuyến giáp loại biệt hóa đang có xu hướng tăng dần trong những năm gần đây, tuy nhiên tỷ lệ tử vong không thay đổi, điều này phần lớn do các tiến bộ về phương tiện chẩn đoán, giúp phát hiện các ung thư với kích thước nhỏ. Riêng ung thư tuyến giáp dạng tuy hay không biệt hóa hầu như không thay đổi về mặt xuất độ.

Ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa (bao gồm dạng nhú, dạng nang, và ung thư loại tế bào Hürthle) thường diễn hình có tỷ lệ sống còn rất tốt. Mục tiêu điều trị cho những bệnh nhân mang bệnh lý này là giảm thiểu bệnh lý và tử vong do ung thư (bao gồm tái phát, di căn và tử vong), cũng như do điều trị gây ra (gồm phẫu thuật, suy giáp, tác dụng phụ điều trị toàn thân), đồng thời vẫn đạt được kết quả tốt về sống còn cho bệnh nhân. Hệ thống phân giai đoạn bệnh có thể dự đoán kết cục khá tốt, tuy nhiên vẫn chưa chính xác. Ngày càng có nhiều đặc điểm mới mà các hệ thống phân giai đoạn truyền thống chưa ghi nhận, có vai trò quan trọng trong việc dự đoán kết cục cho bệnh nhân. Vì thế, sơ đồ điều trị cho bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa đang thay đổi nhanh chóng [10].

Ung thư tuyến giáp dạng tuy và dạng không biệt hóa là những dạng hiếm gặp. Tuy nhiên, khác với ung thư tuyến giáp biệt hóa, hai dạng này thường được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa, đã có di căn hạch và di căn xa. Ung thư tuyến giáp không biệt hóa là thể diến tiến nhanh, tỷ lệ tử vong cao [11].

2. DỊCH TỄ HỌC VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

2.1. Dịch tễ học

Theo thống kê của GLOBOCAN 2018, ung thư tuyến giáp là ung thư thường gặp đứng hàng thứ năm ở nữ giới, và đứng hàng thứ mười một ở nam giới [10]. Trong vòng 3 thập kỷ trở lại đây, ung thư tuyến giáp đang tăng dần về xuất độ trên toàn cầu. Dữ liệu từ Viện Ung thư Quốc gia (Hoa Kỳ) từ chương trình SEER, cho thấy xuất độ ung thư tuyến giáp tăng từ 4,8 /100.000 dân năm 1975 lên 15 /100.000 dân năm 2014 [10]. Một nghiên cứu từ Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa bệnh (CDC) của Hoa Kỳ dự báo rằng đến 2020, số lượng trường hợp bệnh ung thư

tăng nhiều nhất ở nữ giới sẽ là ung thư phổi, vú, tử cung và tuyến giáp. Xuất độ ung thư tuyến giáp tăng dần những năm gần đây phần lớn do tăng cường chẩn đoán ung thư tuyến giáp biệt hóa, và đặc biệt là ung thư tuyến giáp dạng nhú. Các loại ung thư tuyến giáp khác (dạng nang, dạng tuy, dạng không biệt hóa) hầu như giữ ổn định trong vòng 30 năm qua. Nhờ sự phát triển và sử dụng rộng rãi của các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, kết hợp kỹ thuật sinh thiết (như sinh thiết bằng kim nhỏ), cùng với việc cải thiện chăm sóc y tế, đã thúc đẩy việc phát hiện và chẩn đoán các ung thư tuyến giáp dạng nhú “tình cờ” [7].

Về giới tính, các số liệu từ Mạng lưới Đăng ký Ung thư Châu Âu cho thấy xuất độ ở nữ cao gấp 3 lần nam giới. Xuất độ ở nữ giới là 9,3 trên 100.000 người, còn nam giới là 3,1 trên 100.000 người [7]. Bệnh lý này có thể xuất hiện ở bất kỳ độ tuổi nào, tuy nhiên thường gặp nhất là độ tuổi 45-54 tuổi.

Về tử suất, ước tính tử suất liên quan đến ung thư tuyến giáp khá thấp, chỉ khoảng 0,7 trên 100.000 người đối với giới nữ, và 0,5 trên 100.000 người đối với giới nam [7]. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong khác biệt rất lớn giữa các loại ung thư tuyến giáp khác nhau (bảng 1). Các loại ung thư tuyến giáp biệt hóa (dạng nhú, dạng nang, tế bào Hurthle) có tỷ lệ sống còn 10 năm cao, trong khi đó, ung thư tuyến giáp không biệt hóa thì có tỷ lệ sống còn 10 năm chỉ 14%. Khác với xuất độ ung thư tuyến giáp đang tăng nhanh trong 3 thập kỷ qua, tỷ lệ tử vong hầu như giữ ổn định hoặc giảm nhẹ [10].

Bảng 1: Xuất độ và tỷ lệ sống còn của các loại ung thư tuyến giáp [10]

Loại ung thư	Tần suất (%)	Tỷ lệ sống còn 10 năm (%)	
		Nữ giới	Nam giới
Dạng nhú	81	99	99
Dạng nang	10	93	90
Tế bào Hurthle	3,6	76	76
Dạng tuy	3,2	87	68
Không biệt hóa	1,7	12	14

2.2. Yếu tố nguy cơ

2.2.1. Di truyền

Ung thư tuyến giáp biệt hóa: Một nhóm nhỏ ung thư tuyến giáp không phải dạng tuy có tính di truyền, và phần lớn là ung thư tuyến giáp dạng nhú. Dạng này được gọi là ung thư tuyến giáp không phải dạng tuy có tính gia đình (FNMTC), được thừa hưởng tính trạng trội trên nhiễm sắc thể có độ thấm của gen không hoàn toàn và biểu hiện đa dạng. Bệnh lý này có vẻ không phải di truyền từ một locus đơn lẻ, mà là kết quả của nhiều allele và tương tác các yếu tố môi trường. Định nghĩa của FNMTC không thống nhất, nên tần suất của bệnh lý này cũng không rõ, chiếm khoảng dưới 5% các trường hợp ung thư tuyến giáp biệt hóa. Khi có hai người họ hàng đời thứ nhất mắc ung thư tuyến giáp, thì ước tính khoảng 40 – 60% là bệnh ngẫu nhiên, tuy nhiên khi có 3 người họ hàng đời thứ nhất thì 96% khả năng là bệnh lý di truyền [10].

Ung thư tuyến giáp dạng tuy:

Ung thư tuyến giáp dạng tuy có liên quan đến hội chứng MEN2A và MEN2B do đột biến điểm hoạt hóa gen RET, và được di truyền theo nhiễm sắc thể trội từ cha mẹ bị nhiễm sang con cái. Đột biến gen RET *de novo* có thể xuất hiện ở 5-9% bệnh nhân hội chứng MEN2A và 75% ở bệnh nhân MEN2B. Tiền gen sinh ung RET nằm trên nhiễm sắc thể số 10, mã hóa cho thụ thể xuyên màng có vùng tyrosine kinase. Khi vùng tyrosine kinase được phosphoryl hóa, sẽ có dòng thác tín hiệu nội bào thông qua lộ trình MAPK (mitogen-activated

protein kinase) và PI3K/AKT (phosphoinositide 3-kinases/AKT). Điều này dẫn đến sự tăng sinh tế bào [12].

2.2.2. Yếu tố môi trường

Vì xuất độ ung thư tuyến giáp ngày càng tăng, nên các yếu tố gây bệnh tiềm tàng từ môi trường ngày càng được quan tâm. Phơi nhiễm với phóng xạ i-on hóa trong thời kỳ thơ ấu là nguyên nhân được hiểu rõ nhất đối với ung thư tuyến giáp dạng nhú, và ít gặp hơn là dạng nang. Việc điều trị các bệnh lý lành tính vùng đầu cổ với xạ trị khá thường gặp ở thập niên 40 – 50 của thế kỷ trước (các bệnh như mụn, viêm khẩu cái, viêm mũi xoang). May mắn là các điều trị như vậy đã không còn được sử dụng, vì tác hại sinh ung vẫn còn thấy sau hơn 60 năm sau. Nguồn phơi nhiễm phóng xạ đã được xác định khác bao gồm xạ trị nhâm đich đối với ung thư đầu cổ trẻ em, và phơi nhiễm từ thử nghiệm hạt nhân và các tai nạn hạt nhân. Tuy nhiên, tiên lượng của những bệnh nhân ung thư tuyến giáp do phơi nhiễm tia xạ có vẻ không khác biệt với những bệnh nhân khác.

Mặc dù phơi nhiễm tia xạ là yếu tố nguy cơ đã được xác định, thì điều này cũng không thể giải thích việc tăng xuất độ ung thư tuyến giáp. Đột biến sinh dưỡng có liên quan với phơi nhiễm tia xạ là tái sắp xếp gen RET/PTC, đang có xuất độ giảm dần. Ngược lại, các đột biến điểm gen BRAF và RAS không liên quan đến tia xạ thì ngày càng nhiều hơn, gợi ý rằng đây có thể là nguyên nhân gia tăng xuất độ ung thư tuyến giáp.

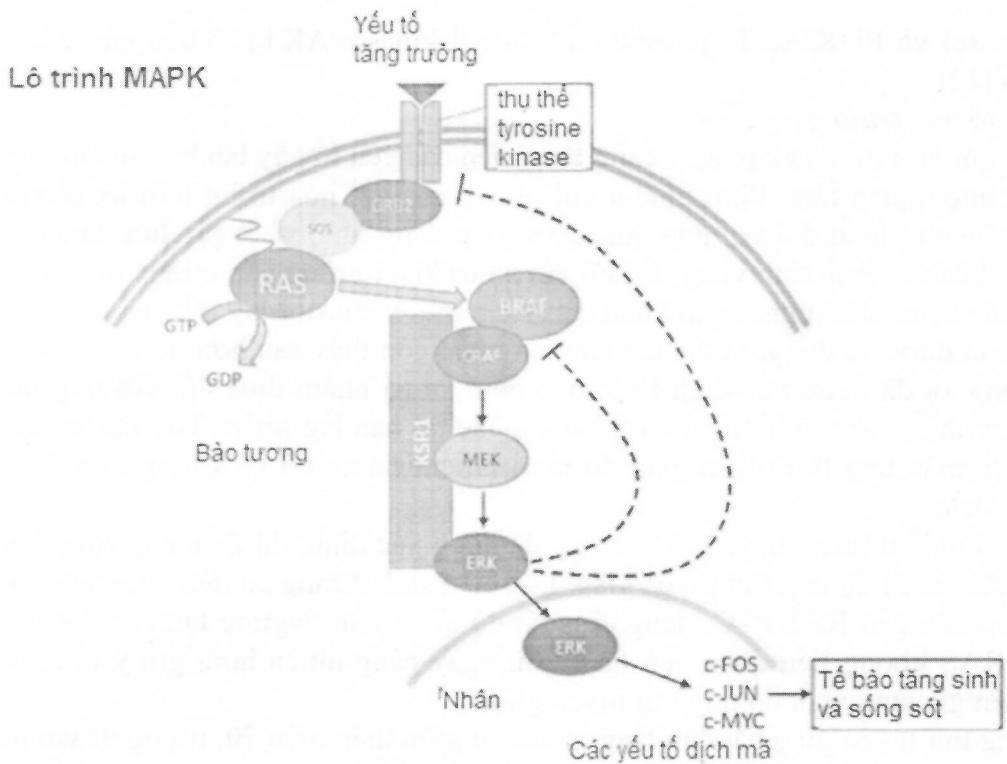
Xuất độ ung thư tuyến giáp bắt đầu tăng nhanh từ giữa thập niên 70, tương tự với thời điểm gia tăng tỷ lệ béo phì tại Hoa Kỳ. Nhiều nghiên cứu cho thấy nguy cơ ung thư tuyến giáp ở người béo phì cao hơn so với người có cân nặng bình thường. Cơ chế cho mối liên hệ này thì hiện chưa rõ, nhưng có vẻ có sự tham gia của nhiều yếu tố.

Hút thuốc lá có mối liên hệ với việc giảm nguy cơ phát triển ung thư tuyến giáp. Tại các nước công nghiệp phát triển, tần suất hút thuốc đã có giảm, và có vài ý kiến cho rằng giảm bớt các “hiệu quả bảo vệ” góp phần tăng xuất độ ung thư tuyến giáp.

Ngoài ra, một số hóa chất gây rối loạn nội tiết, gọi là polybromylated diphenyl ethers (PBDEs), có nhiều trong môi trường như là chất chống cháy cho nhựa, có thời gian bán hủy sinh học dài và có cấu trúc hóa học tương tự với thyroxine, cũng có thể là nguyên nhân gây bệnh. Tuy nhiên, vai trò của chất này trong sinh bệnh hạt giáp hoặc ung thư tuyến giáp chưa được chứng minh [10].

3. SỰ SINH UNG

Lộ trình MAPK (mitogen-activated protein kinase) là dòng thác tín hiệu nội bào bắt đầu từ màng tế bào khi phân tử tín hiệu gắn kết với thụ thể màng tế bào, dẫn đến quá trình phosphoryl hóa các protein dưới dòng, và kết quả là thay đổi các hoạt động nội bào bao gồm phát triển, tăng sinh, và chết tế bào theo lập trình. Các đột biến sinh ung là một trong những yếu tố tín hiệu thay thế các tín hiệu thông thường, dẫn đến việc hoạt hóa tăng trưởng và tăng sinh, ức chế quá trình chết tế bào theo lập trình. Lộ trình MAPK bị kích hoạt trong phần lớn các ung thư tuyến giáp, có thể qua các đột biến gen RAS hay BRAF hoặc đột biến tái sắp xếp gen RET/PTC hoặc NTRK (hình 1) [10].



Hình 1: Lộ trình tín hiệu tế bào MAPK [10]

4. MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ TUYẾN GIÁP

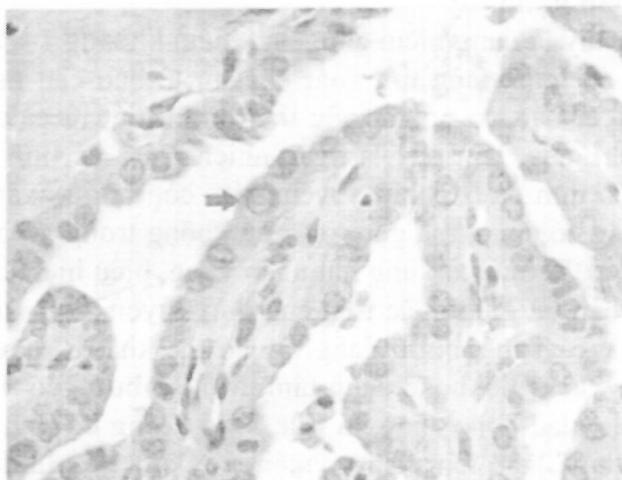
4.1. Ung thư tuyến giáp dạng nhú

4.1.1. Đại thể

Ung thư tuyến giáp dạng nhú là loại thường gặp nhất trong các loại ung thư tuyến giáp, chiếm 80-90% các trường hợp. Ung thư tuyến giáp dạng nhú có tính đa ổ. Trong các mẫu bệnh phẩm cắt tuyến giáp, bướu đa ổ có thể tìm thấy ở khoảng 32-39% các trường hợp. Một phân tích gần đây da trung tâm của cơ sở dữ liệu SEER cho thấy tính đa ổ của bướu không phải yếu tố tiên lượng độc lập cho tiên lượng xấu ở bệnh nhân có ung thư tuyến giáp dạng nhú. Phần lớn các trường hợp bướu đa ổ thì các ổ nhỏ ở dạng vi thể [10].

4.1.2. Vi thể

Ung thư tuyến giáp dạng nhú điển hình là dạng bướu xâm nhập không trong vỏ bao, với ranh giới không rõ ràng. Trong khoảng 10% các trường hợp, vỏ bao tuyến giáp cũng bị bướu xuyên thủng, ra các mô xung quanh, cũng có 10% các trường hợp là bướu nằm hoàn toàn trong vỏ bao của bướu. Các ung thư tuyến giáp dạng nhú có đặc điểm vi thể điển hình là có nhiều nhú phức tạp, chia nhánh, và có lõi sợi mạch được bao phủ bởi một lớp tế bào bướu. Đặc điểm tế bào của ung thư tuyến giáp dạng nhú khác biệt với các loại bướu khác, cho phép chẩn đoán chính xác bằng phương pháp tế bào học như chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA). Tế bào lớn chứa bào tương dạng hạt mịn màu hồng hay bắt màu kép, và hạt nhân nhạt có dạng pseudoinclusions (bào tương xâm nhập trong nhân, bao quanh bởi màng nhân), đôi khi được gọi là hạt nhân “mắt Annie mồ côi”, và hình ảnh nhân có khía giúp xác định đó là ung thư tuyến giáp dạng nhú (hình 2).



Hình 2: Tế bào ung thư tuyến giáp dạng nhú với hình ảnh giả thể vùi (mũi tên đỏ) [10]

4.1.3. Diễn tiến tự nhiên

Ung thư tuyến giáp dạng nhú thường có diễn tiến rất chậm. Sau quá trình phát triển bướu tại chỗ, ung thư tuyến giáp dạng nhú hay cho di căn hạch. Di căn hạch có thể được tìm thấy ở phân nửa các trường hợp ung thư tuyến giáp dạng nhú tại thời điểm chẩn đoán, một số nghiên cứu có thể có tỷ lệ cao hơn, lên đến 85%. Số lượng và kích thước hạch di căn cũng tăng khi bướu lớn dần trên 5mm. Khi bướu nằm ở thùy thấp hoặc nằm ở cả hai thùy bên, thì hạch di căn cũng thường ở hai bên hoặc có thể xuống đến trung thất, với vị trí thường gặp nhất là hạch ở vùng thấp quanh khí quản (hạch nhóm VI). Di căn hạch có ý nghĩa tiên lượng quan trọng trong ung thư tuyến giáp, tùy vào số lượng hạch di căn, kích thước hạch di căn, và tình trạng xâm lấn ngoài hạch. Xâm lấn ngoài hạch là tế bào bướu đã xuyên qua lớp vỏ hạch và xâm nhập mô xung quanh, tình trạng này thường có tỷ lệ tái phát bệnh 15-30%.

Ung thư tuyến giáp dạng nhú ít cho di căn xa. Chỉ dưới 5% các trường hợp có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán, và chỉ khoảng 5% có di căn xa trong vòng 20-30 năm. Di căn phổi là vị trí thường gặp nhất và cũng thường là nguyên nhân tử vong thường gặp nhất trong ung thư tuyến giáp dạng nhú. Khi có di căn xa, tiên lượng bệnh sẽ giảm. Tuy nhiên, nhiều yếu tố sẽ đóng góp và tiên lượng, bao gồm tuổi, loại mô học bướu nguyên phát, vị trí di căn, tình trạng lan rộng của bệnh và tính nhạy với Iod phóng xạ [10].

4.2. Ung thư tuyến giáp dạng nang

Loại mô học thường gặp thứ hai sau loại dạng nhú là ung thư tuyến giáp dạng nang, chiếm khoảng 10-15% các trường hợp ung thư tuyến giáp, là bướu đặc xâm lấn, thường có tính đơn ống và trong vỏ bao về đại thể. Về vi thể, bướu này bao gồm nhiều vi ống, vỏ xơ và các khối đặc các tế bào. Phần lớn carcinom dạng nang có đột biến RAS hoặc tái sắp xếp gen PAX8/PPAR γ .

Ung thư tuyến giáp dạng nang được chia thành 3 nhóm chính: xâm lấn tối thiểu, xâm lấn trung bình và xâm lấn rộng. Những bướu chỉ có xâm lấn vỏ bao được xếp là xâm lấn tối thiểu, và thường có tiên lượng tốt. Những bướu có xâm lấn mạch máu nhiều (≥ 4 ống), hoặc bướu lớn hơn 4cm, thì có tỷ lệ sống còn 10 năm kém hơn, và có xu hướng cho di căn xa. Những trường hợp có xâm lấn mạch máu 1-4 ống, được xem là xâm lấn trung bình. So với carcinom dạng nhú, dạng nang ít di căn hạch vùng hơn, chỉ chiếm khoảng 20% các trường hợp. Bướu lan truyền theo đường máu, di căn đến phổi, xương, hệ thần kinh trung ương, và các cơ quan mô mềm khác với tần suất cao hơn so với carcinom dạng nhú. Di căn xa tại thời điểm chẩn đoán có thể lên tới 20% các trường hợp, và 46% các trường hợp có xâm lấn mạch máu nhiều (> 4 ống) [10].

4.3. Ung thư tuyến giáp dạng tuy

Ung thư tuyến giáp dạng tuy là dạng hiếm gặp, chỉ chiếm khoảng 1-2% các trường hợp ung thư tuyến giáp. Ung thư tuyến giáp dạng tuy xuất phát từ tế bào cận nang tuyến (tế bào C) của tuyến giáp. Tế bào C là tế bào có nguồn gốc thần kinh, tiết ra calcitonin. Khoảng 75% các trường hợp ung thư tuyến giáp dạng tuy là ngẫu nhiên, 25% có tính gia đình. Về đại thể, các búrú di truyền thường có tính đa ổ 2 thùy tuyến giáp, còn búrú ngẫu nhiên thì thường không có tính đa ổ. Búrú thường có dạng khá gọn, mặc dù không trong vỏ bao. Búrú thường có màu hồng ngà nâu điển hình và thường có vùng hạt nhân vàng, biểu hiện của việc vôi hóa. Phần lớn các búrú phát triển từ phần ba giữa hoặc trên của thùy tuyến giáp, tương ứng với vị trí của tế bào C trong tuyến giáp. Về vi thể, búrú dạng tuy có thể khá đa dạng. Diển hình thì búrú có dạng phát triển kiều thùy, kiều bè, hoặc dạng tấm. Một số búrú có tính sợi. Tế bào ác tính có thể có dạng tròn, dạng đa giác hoặc dạng có trực. Bào tương có tính ái toan và dạng hạt mịn. Trong chất nền thường thấy đặc điểm thâm nhuận amyloid, đây là đặc tính duy nhất của ung thư dạng tuy so với các dạng khác. Nhuộm hóa mô miễn dịch với calcitonin và CEA (carcinoembryonic antigen) là đặc điểm hữu ích giúp phân biệt búrú dạng tuy và các búrú khác. Một đặc điểm duy nhất của búrú dạng tuy có tính gia đình là có tăng sản tế bào C. Ung thư tuyến giáp dạng tuy có tiên lượng xấu hơn so với ung thư tuyến giáp biệt hóa (gồm dạng nhú, dạng nang, dạng tế bào Hurthle), và diễn tiến nhanh hơn. Búrú thường cho di căn hạch chiếm đến 50% các trường hợp, di căn xa cũng thường gặp [12].

4.4. Ung thư tuyến giáp không biệt hóa

Ung thư tuyến giáp không biệt hóa chỉ chiếm 1-2% các trường hợp ung thư tuyến giáp. Đây là dạng mô học ác tính nhất trong các loại ung thư tuyến giáp, và có thể là loại ung thư ác tính nhất trong các loại ung thư, với thời gian sống còn trung bình 4-5 tháng [11]. Trong một nghiên cứu dựa trên dân số từ Đại học British Columbia, phần lớn bệnh nhân không điều trị chết trong vòng 1 tháng, với tỷ lệ sống còn 1 năm là 19%. Một nghiên cứu khác năm 1961, Woolner và cộng sự báo cáo rằng 61% bệnh nhân chết trong vòng 6 tháng và 77% trong vòng 1 năm từ khi chẩn đoán. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị, các nghiên cứu dựa trên dân số thật vẫn tiếp tục cho thấy tiên lượng rất xấu, tỷ lệ tử vong cao cho đến ngày nay. Báo cáo của Cơ sở dữ liệu Ung thư Quốc gia (NCDB) (Hoa Kỳ) năm 2017, tỷ lệ sống còn vẫn chỉ ở mức 11%. Nếu không điều trị, bệnh nhân sẽ tử vong do búrú phát triển nhanh xâm lấn tại chỗ, gây ngạt thở. Nếu được điều trị với hóa-xạ trị, thì bệnh nhân sẽ tử vong do di căn xa [13].

Để chẩn đoán chính xác loại ung thư này khá khó khăn. Vì đặc tính không biệt hóa, hoại tử, và thiếu các đặc điểm của tuyến giáp, loại mô học này có thể bị nhầm lẫn, đặc biệt khi xét nghiệm qua FNA. Do đó, đối với loại bệnh này, sinh thiết lõi kim là cần thiết, và cần phải có bác sĩ chuyên khoa giải phẫu bệnh nội tiết nhiều kinh nghiệm để chẩn đoán. Các biến thể mô học có loại tế bào không lò, tế bào có trực và dạng gai. Ngoài ra, cần phải loại trừ các loại mô học khác dễ gây nhầm lẫn như carcinom tế bào gai, lymphom tuyến giáp, ung thư tuyến giáp kém biệt hóa, sarcôm tuyến giáp, ung thư tuyến giáp dạng tuy, và ung thư di căn đến tuyến giáp [11].

5. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG VÀ CÁC PHƯƠNG TIỆN CHẨN ĐOÁN

5.1. Biểu hiện lâm sàng

Hạt giáp thường không triệu chứng, và có thể được phát hiện khi thăm khám cẩn thận vùng cổ, hoặc phát hiện tình cờ qua các phương tiện hình ảnh học. Khi có triệu chứng, thì triệu chứng chèn ép vùng cổ thường là nguyên nhân để bệnh nhân đi khám. Các triệu chứng bao gồm: khói vùng cổ, khàn tiếng, cảm giác chèn ép vùng cổ, đau vùng cổ, ho, khó thở hoặc khó nuốt. Một

bệnh sử với hạt giáp hoặc hạch cổ diến tiến nhanh có thể gợi ý loại ung thư kém biệt hóa hoặc không biệt hóa hoặc lymphôm. Một số trường hợp hiếm gặp có thể phát hiện bệnh qua triệu chứng ở cơ quan di căn (như phổi, xương).

Về thăm khám lâm sàng, cần xác định các đặc điểm của nhân giáp, bao gồm vị trí, mật độ, kích thước, số lượng, giới hạn và tính di động của nhân giáp. Các yếu tố trên thăm khám giúp gợi ý nhân ác tính gồm: cứng, không đàn hồi, dính với mô lân cận, và có hạch cổ đi kèm. Tuy nhiên, cần phải chú ý, bệnh sử và thăm khám lâm sàng chỉ giúp gợi ý chứ không đủ để chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp [10].

5.2. Các phương tiện chẩn đoán

5.2.1. Sinh hóa

Trong xét nghiệm sinh hóa, đầu tiên cần phải đánh giá nồng độ TSH ở tất cả bệnh nhân ung thư tuyến giáp. Nếu nồng độ TSH thấp hơn giới hạn bình thường, cần phải làm thêm xạ hình tuyến giáp để xác định nhân giáp tăng chức năng. Tuy nhiên, khi TSH bình thường cũng không thể loại trừ nhân giáp tăng hoạt động.

Đối với carcinom tuyến giáp dạng tuy, cần phải xác định nồng độ Calcitonin trong máu. Nồng độ Calcitonin có thể giúp xác định sớm carcinom dạng tuy vì sinh thiết bằng kim nhỏ (FNA) không phải lúc nào cũng có thể phân biệt giữa carcinom dạng tuy và tổn thương tuyến giáp dạng nang. Tuy nhiên, trong hướng dẫn thực hành của Hoa Kỳ không bắt buộc đo nồng độ calcitonin thường quy cho tất cả hạt giáp, vì sự gia tăng calcitonin còn thấy trong viêm giáp Hashimoto, người hút thuốc và người có tổn thương thận. Ngoài việc có tỷ lệ dương tính giả, thì xét nghiệm calcitonin dùng trong tầm soát bệnh cũng không có lợi ích về chi phí-hiệu quả.

5.2.2. Chẩn đoán hình ảnh học

5.2.2.1. Siêu âm

Siêu âm là xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh hàng đầu được khuyến cáo để khẳng định có nhân giáp, để ghi nhận sự hiện diện của các nhân trên lâm sàng, xác định đặc điểm nghi ngờ của nhân giáp trên siêu âm, và ghi lại các vùng bướu tuyến bất thường. Độ tương hợp giữa lâm sàng (thăm khám bằng tay) và siêu âm khá thấp trong các nghiên cứu tại Hoa Kỳ. Khi phát hiện 1 nhân giáp bằng tay, thì siêu âm cho thấy 48% các trường hợp tuyến giáp có nhiều hơn một nhân; phần lớn (chiếm 72%) là bướu mới phát hiện và kích thước nhỏ (<1cm). Siêu âm còn là phương tiện phân tầng nguy cơ ung thư đối với hạt giáp, vừa có tính cân bằng chi phí-hiệu quả, vừa tránh phơi nhiễm với phóng xạ ion hóa. Tuy nhiên, siêu âm lại là phương tiện phụ thuộc vào người thực hiện và thiết bị, đặc biệt đối với các đặc điểm quan trọng là giới hạn của hạt giáp, thể tích, và có vi vôi hóa hay không. Các đặc điểm ghi nhận trên siêu âm nên được ghi nhận cẩn thận đối với từng hạt giáp phát hiện được, gồm: độ phản âm, tăng sinh mạch máu, đường bờ, có vôi hóa không, và kích thước. Các hạt giáp có các đặc điểm nguy cơ cao ung thư trên siêu âm gồm: tính chất đặc, có vi vôi hóa, phản âm kém, có giới hạn kém đều, có tỷ lệ chiều cao hơn chiều rộng.

Ung thư tuyến giáp dạng nang có các đặc điểm có thể khác với ung thư tuyến giáp dạng nhú. Ung thư tuyến giáp dạng nang thường có tính đồng phản âm hoặc tăng phản âm và thường có dạng tăng sinh mạch máu trong nhân.

Ung thư tuyến giáp dạng tuy thì thường có phản âm kém và thường có vôi hóa trong nhân. Các đặc điểm trên siêu âm cũng trùng lắp với ung thư tuyến giáp dạng nhú.

Đối với siêu âm tuyến giáp, bắt buộc phải có hạch cổ vùng cổ trung tâm và vùng cổ bên. Các hạch bất thường bị di căn thường có đặc điểm có dạng tròn (tỷ lệ trục trước sau : trục dài >0.5),

có vi vôi hóa, dạng nang, và/hoặc có tăng sinh mạch máu xung quanh. Xác định vị trí hạch bằng các mốc giải phẫu giúp dễ định vị khi phẫu thuật, theo dõi bệnh.

Để chuẩn hóa các báo cáo từ các phương tiện chẩn đoán hình ảnh và tạo tiếng nói chung cho các nhà lâm sàng, hiện nay tại nhiều cơ sở trên thế giới đang sử dụng TIRADS. TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data Systems – Hệ thống dữ liệu và báo cáo hình ảnh tuyến giáp) được phát triển lần đầu năm 2009 bởi Horvath và cộng sự, với ý tưởng là đem đến tiêu chuẩn trong báo cáo hình ảnh học hạt giáp, đồng thời cho phép đánh giá được mức độ ác tính của hạt giáp, tiên lượng và xử trí, tương tự với tiêu chuẩn BIRADS của nhũ ảnh trong đánh giá tuyến vú. Từ kết quả TIRADS sẽ có chỉ định FNA và theo dõi định kỳ phù hợp. Hệ thống TIRADS này đã được hiệu chỉnh bởi nhiều tác giả, và bởi Hiệp hội Hình ảnh học Hoa Kỳ (ACR). Hiện nay, TIRADS là tiêu chí bắt buộc cần phải có khi đánh giá nhũ giáp.

Bảng 2: Hệ thống đánh giá tuyến giáp theo ACR-TIRADS [10]

Cấu thành	Độ phản âm	Hình dạng	Giới hạn	Nốt tăng âm
Nang 0	Phản âm trống 0	Rộng > cao 0	Trơn láng 0	Không có 0
Tổ ong 0	Tăng phản âm/đồng âm 1	Cao > rộng 3	Kém rõ 0	Đuôi sao chổi 0
Hỗn hợp 1	Giảm phản âm (echo kém) 2		Dạng thùy/không đều 2	Đại thể 1
Đặc 1	Echo rất kém 3		Xâm lấn ngoài tuyến giáp 3	Ngoại vi / rim sign 2
				Lấm tẩm 3
Điểm	TIRADS	Phân loại	Chỉ định FNA	Theo dõi bằng siêu âm
0	TR1	Lành tính	Không	Không cần thiết
2	TR2	Không nghi ngờ	Không	Không cần thiết
3	TR3	Nghi ngờ ít	$\geq 2,5\text{cm}$	Nếu $\geq 1,5\text{cm}$, theo dõi vào năm thứ 1, thứ 3, thứ 5
4-6	TR4	Nghi ngờ trung bình	$\geq 1,5\text{cm}$	Nếu $\geq 1\text{cm}$, theo dõi mỗi năm
≥ 7	TR5	Rất nghi ngờ	$\geq 1\text{cm}$	Nếu $\geq 0,5\text{cm}$, mỗi năm trong 5 năm

5.2.2.2. Xạ hình tuyến giáp

Với sự phát triển mạnh mẽ của siêu âm và sinh thiết bằng kim nhỏ trong chẩn đoán hạt giáp, thì vai trò của xạ hình tuyến giáp đã giảm rất nhiều. Chỉ định của xạ hình tuyến giáp nhằm xác định chức năng của hạt giáp, để phân biệt giữa bệnh Grave, viêm giáp bán cấp, và để xác định mô giáp lạc chỗ (dưới lưỡi, trung thất, ...). Xạ hình tuyến giáp cũng có thể giúp ích loại trừ các nhũ giáp tự động không cần sinh thiết khi có nhiều nhũ giáp thỏa điều kiện làm tế bào học trên siêu âm. Nguồn phóng xạ được dùng phổ biến nhất là Iod phóng xạ (^{123}I), technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) hiện ít dùng hơn. Cả hai loại đồng vị phóng xạ này đều được chuyển đến tế bào nang tuyến của tuyến giáp thông qua công sodium-iod, nhưng chỉ có Iod được tổ chức hóa và liên

kết cộng hóa trị với thyroglobulin để cùng tham gia vào tổng hợp hormone tuyến giáp. Vì ^{99m}Tc bị bắt giữ nhưng không tổ chức hóa, nên một nhân giáp có thể có hình ảnh tăng chức năng (nhân nóng) trên xạ hình với technetium, mà lại là không chức năng (nhân lạnh) trên xạ hình với ^{123}I . Nhân nóng trên xạ hình với Iod phóng xạ thì thường hiếm khi ác tính, nên chỉ định sinh thiết với các nhân nóng này thường không được khuyến cáo. Tuy nhiên, nếu nhân này có đặc điểm nguy cơ ác tính cao trên siêu âm thì điều này không còn chính xác nữa. Phần lớn các nhân giáp trên xạ hình là nhân lạnh, và chỉ 5-10% các nhân giáp sờ thấy được là nhân nóng, do đó cần chú ý phối hợp xạ hình tuyến giáp và siêu âm tuyến giáp khi đưa ra quyết định. Ung thư tuyến giáp kèm bệnh Grave thì thường có tính chất ác tính hơn, và có nguy cơ cao tái phát đa ổ, xâm lấn tại chỗ, và di căn xa.

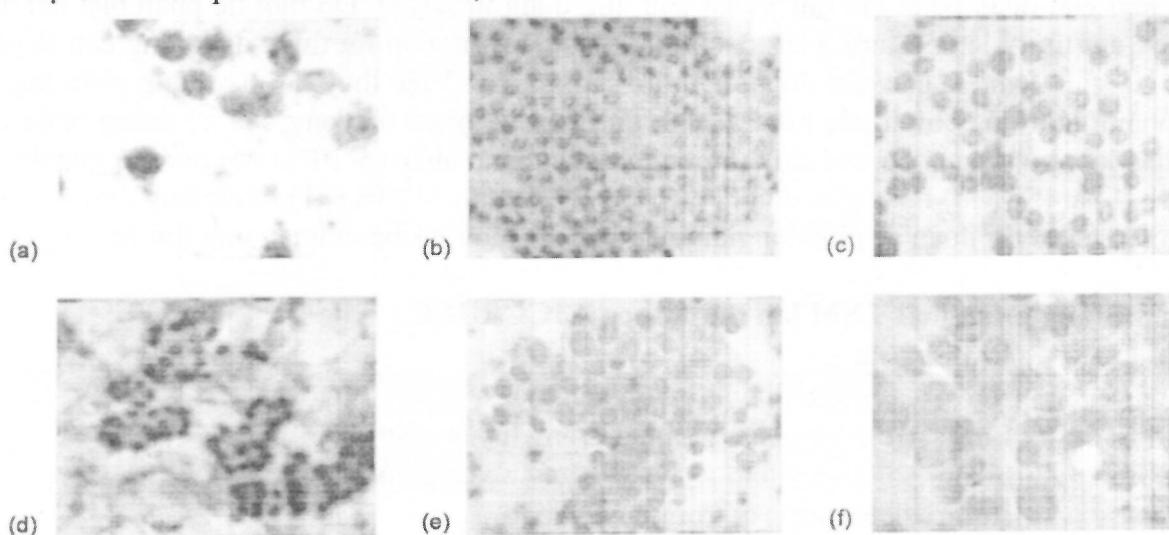
5.2.2.3. Các phương tiện chẩn đoán khác

Chụp cộng hưởng từ (MRI) hay chụp cắt lớp vi tính (CT-scan) thỉnh thoảng được dùng nhằm đánh giá kích thước và độ lan rộng của ung thư tuyến giáp (xâm lấn tại chỗ hoặc di căn xa). Cá 2 kỹ thuật này đều không thể phân biệt nhân giáp lành tính và ác tính, và vì có chi phí khá cao, nên thường được ít dùng hơn so với siêu âm. $^{18}\text{FDG-PET}$ thì không được khuyến cáo trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp.

5.2.3. Tế bào học

Sinh thiết bằng kim nhỏ (FNB): nay đã được xem là xét nghiệm chính xác nhất để đánh giá nhân giáp, và ngày càng trở nên an toàn hơn và có lợi ích chi phí-hiệu quả hơn. Phương pháp sinh thiết này có thể thực hiện qua sờ nắn trực tiếp vào nhân giáp, hoặc theo cách đã thành tiêu chuẩn ngày nay là dưới hướng dẫn của siêu âm. Sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm có thể được dùng cho những bệnh nhân có nhân giáp kích thước nhỏ, không sờ thấy, nhân dạng nang một phần, hoặc kết quả tế bào học trước đó không đầy đủ, và đặc biệt với nhân giáp mặt sau hoặc ở dưới.

Kết quả của FNB được phân loại thành 4 nhóm: lành tính (âm tính), nghi ngờ trên lâm sàng (trung bình), ác tính (dương tính), và không đầy đủ (không đủ tế bào nang tuyến giáp hoặc không chẩn đoán được). Hệ thống phân loại này nhằm tạo tiếng nói chung giữa bác sĩ phẫu thuật, bác sĩ tế bào học, bác sĩ nội tiết, và còn giúp đánh giá nguy cơ ác tính. Một hệ thống phân loại kết quả tế bào học thường được dùng tại Hoa Kỳ, là hệ thống Bethesda. Hiện tại, hệ thống phân loại Bethesda phân thành 6 nhóm, I-IV.



Hình 4: hệ thống phân loại Bethesda. (a): Bethesda I: lạm phiến không chẩn đoán được với tế bào nang tuyến và mô bào. (b) Bethesda II: các nang tuyến lành tính. (c) Bethesda III: tồn thương dạng nang không xác định ý nghĩa (FLUS) / không xác định ý nghĩa không điển hình (AUS). (d) Bethesda IV: tồn thương vi nang nổi trội. (e) Bethesda V: nghi ngờ ác tính. (f) Bethesda VI: ác tính

Trong các hội nghị khoa học, người ta ước tính nguy cơ ác tính liên quan đến các nhóm phân loại trung gian là Bethesda III, IV, V tương ứng là 5-15%, 15-30%, 60-75%. Tuy nhiên, dữ liệu từ các nghiên cứu đã được công bố thì khoảng dao động có thể rộng hơn. Khi hiểu được nguy cơ ác tính của từng nhóm sẽ giúp làm rõ nguy cơ của các nhân giáp thuộc nhóm trung gian, và đồng thời điều này còn giúp hướng dẫn thực hành lâm sàng.

Xét nghiệm FNB không kèm chẩn đoán phân tử có độ nhạy 65-98% (trung bình 83%), đặc hiệu 72-100% (trung bình 92%), và tỷ lệ chẩn đoán chính xác là 85-100% (trung bình 95%). Giá trị tiên đoán khi kết quả tế bào học là dương tính hoặc nghi ngờ là 75% (50-96%). Tỷ lệ âm giả dao động từ 1-11% (trung bình 5%), và tỷ lệ dương giả là 0-7% (trung bình 5%).

5.2.4. Xét nghiệm phân tử

Các xét nghiệm phân tử được đề nghị thực hiện khi có kết quả FNB là Bethesda III và IV. Đối với Bethesda V thì nguy cơ ung thư cao nên không cần thiết thực hiện. Atlas bộ gen ung thư cho biết về các đặc điểm biến đổi gen trong ung thư tuyến giáp dạng nhú. Trong đó, ung thư tuyến giáp dạng nhú được phân thành 2 nhóm chính dựa trên đột biến gen, liên quan đến lô trình tín hiệu phía dưới: “giống BRAF-V600E” hoặc “giống RAS”. Ung thư dạng nang thường liên quan với đột biến tiền gen sinh ung RAS và PAX8-PPAR gamma 1. Đột biến và tái sắp xếp gen dẫn đến hoạt hóa lô trình MAPK có thể thấy ở ung thư tuyến giáp dạng nhú, bao gồm tái sắp xếp NTRK1 và tiền gen sinh ung RET, hoạt hóa đột biến gen BRAF và RAS.

Các xét nghiệm phân tử này đã được thương mại hóa và sử dụng rộng rãi tại các nước tiên tiến. Xét nghiệm phân tử có giá trị tiên đoán âm cao, nên được dùng để loại trừ các trường hợp ung thư, nhằm tránh các cuộc phẫu thuật không cần thiết.

6. ĐÁNH GIÁ GIAI ĐOẠN BỆNH VÀ PHÂN NHÓM NGUY CƠ

6.1. Đánh giá giai đoạn bệnh

Về đánh giá giai đoạn bệnh đối với ung thư tuyến giáp biệt hóa, Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ và Ủy ban Kiểm soát Ung thư Quốc tế (AJCC/UICC) đã có những thay đổi đáng kể trong bảng phân loại giai đoạn bệnh lần thứ 8 (bắt đầu ứng dụng từ 2018). Độ tuổi để phân biệt hai nhóm đã thay đổi từ 45 lên 55 tuổi, yếu tố xâm lấn ngoài tuyến giáp tối thiểu đã không còn là yếu tố đánh giá giai đoạn T, các giai đoạn đã được sắp xếp lại. Việc thay đổi hệ thống phân loại mới này nhằm đánh giá chính xác hơn về tính dự đoán nguy cơ tử vong của hệ thống phân loại,⁴ giới hạn lại nhóm nguy cơ cao chỉ ở một nhóm nhỏ bệnh nhân (5-10%) với bướu ở giai đoạn III (pT4a, N bất kỳ, M0) hoặc giai đoạn IV (pT4b, N bất kỳ, M0 và M1). Việc ứng dụng hệ thống TNM lần thứ 8 dự đoán sẽ giúp hạ giai đoạn bệnh ở 30-40% bệnh nhân ung thư tuyến giáp [5], [6].

Bảng 3: Bảng phân loại TNM lần thứ 8 theo AJCC/UICC

Giai đoạn	Định nghĩa
T1a	Bướu ≤ 1cm giới hạn trong tuyến giáp
T1b	Bướu >1cm và ≤2cm giới hạn trong tuyến giáp
T2	Bướu >2cm và ≤4cm giới hạn trong tuyến giáp
T3a	Bướu >4cm giới hạn trong tuyến giáp
T3b	Xâm lấn ngoài tuyến giáp chỉ đến các cơ strap (cơ úc móng, úc giáp, giáp

	móng, vai móng) từ bướu kích thước bất kỳ
T4a	Xâm lấn đại thể ngoài tuyến giáp đến mô mềm dưới da, thanh quản, khí quản, thực quản, hoặc thằn kinh hồi thanh quản, từ bướu kích thước bất kỳ
T4b	Xâm lấn đại thể ngoài tuyến giáp đến cân mạc trước sống hoặc đến động mạch cảnh hoặc mạch máu trung thất từ bướu kích thước bất kỳ
Hạch	
N0a	≥ 1 hạch được khẳng định trên tế bào học hoặc mô học là lành tính
N0b	Không có hạch vùng di căn trên hình ảnh hoặc trên lâm sàng
N1a	Di căn hạch cổ cùng bên hoặc cả 2 bên đến hạch nhóm VI hoặc nhóm VII (trước khí quản, cạnh khí quản, hoặc trước thanh quản/Delphian, hoặc trung thất trên), có thể 1 bên hoặc 2 bên
N1b	Di căn hạch cổ một bên, hai bên, hoặc hạch cổ đối bên (nhóm I, II, III, IV hoặc V), hoặc hạch sau thanh quản
Di căn xa	
M0	Không di căn xa
M1	Di căn xa

Bảng 4: Giai đoạn bệnh theo TNM (phiên bản lần 8)

< 55 tuổi			
Giai đoạn I	T bất kỳ	N bất kỳ	M0
Giai đoạn II	T bất kỳ	N bất kỳ	M1
≥ 55 tuổi			
Giai đoạn I	T1a/b T2	N0/NX	M0
Giai đoạn II	T1a/b T2 T3a/b	N1a/b N1a/b N bất kỳ	M0
Giai đoạn III	T4a	N bất kỳ	M0
Giai đoạn IVa	T4b	N bất kỳ	M0
Giai đoạn IVb	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

6.2. Đánh giá nguy cơ

Hệ thống phân giai đoạn theo TNM dựa trên các yếu tố giai đoạn bướu, hạch, di căn xa, và tuổi bệnh nhân, tuy nhiên hệ thống này không kể đến các yếu tố quan trọng khác của bướu mà có thể dự báo tái phát trong ung thư tuyến giáp. Ví dụ, loại mô học của bướu (như biến thể trụ cao của carcinom tuyến giáp dạng nhú), đặc điểm phân tử của bướu (như đột biến gen BRAF), hoặc mức độ lan rộng ngoài hạch, đây đều là những đặc điểm quan trọng có ảnh hưởng đến tiên lượng và kết cục. Theo hướng dẫn thực hành của Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA) thì nguy cơ tái phát của ung thư tuyến giáp được phân thành các nhóm: thấp, trung bình và nguy cơ cao. Các bướu được xem có nguy cơ thấp bao gồm: kích thước nhỏ (<4cm), không xâm lấn vỏ bao tuyến giáp, không hoặc di căn hạch rất nhỏ (<0,2cm trong <3-5 hạch). Bướu có nguy cơ cao có các đặc điểm: xâm lấn ngoài tuyến giáp đại thể, không thể phẫu thuật cắt toàn phần, di căn hạch lớn (>3cm, có xâm lấn ngoài hạch), và có các đột biến ác tính (TERT, BRAF). Những bướu nào có các đặc điểm nằm giữa 2 nhóm trên thì được xem là nguy cơ trung bình [10], [2].

Bảng 5: Phân tầng nguy cơ tái phát theo ATA [2]

Nguy cơ	Ung thư tuyến giáp dạng nhú với tất cả các đặc điểm sau:
---------	--

thấp	<ul style="list-style-type: none"> - Không di căn hạch hay di căn xa - Đã cắt bỏ tất cả khối bướu đại thể - Không xâm lấn mô xung quanh - Không có mô học loại ác tính cao (như biến thể trụ cao, tế bào cột,...) - Nếu có điều trị Iod phóng xạ, không còn bằng chứng ồ di căn hấp thu phóng xạ bên ngoài giường tuyến giáp trong lần xạ hình đầu tiên sau điều trị - Không xâm lấn mạch máu - Giai đoạn N0 trên lâm sàng hoặc vi di căn N1 dưới 5 hạch (đường kính lớn nhất <0,2cm) <p>Ung thư tuyến giáp dạng nhú biến thể nang trong vỏ bao, trong tuyến giáp Ung thư tuyến giáp dạng nang biệt hóa rõ trong tuyến giáp có xâm lấn vỏ bao và không xâm lấn mạch máu hoặc xâm lấn tối thiểu (<4 ồ) Ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ, đơn ồ hoặc đa ồ, có thể có đột biến BRAF V600E (nếu biết)</p>
Nguy cơ trung bình	<p>Bướu xâm lấn vi thể vào mô mềm xung quanh tuyến giáp Có ồ hấp thu phóng xạ tại vùng cổ trong lần xạ hình toàn thân đầu tiên sau điều trị phóng xạ</p> <p>Loại mô học ác tính cao (như biến thể trụ cao, tế bào cột, ...) Carcinôm tuyến giáp dạng nhú có xâm lấn mạch máu Giai đoạn N1 trên lâm sàng hoặc N1 trên giải phẫu bệnh >5 hạch, và các hạch di căn có đường kính lớn nhất <3cm Ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ đa ồ có xâm lấn ngoài tuyến giáp và có đột biến BRAF (nếu biết)</p>
Nguy cơ cao	<p>Xâm lấn đại thể vào mô mềm quanh tuyến giáp Không cắt bướu được hoàn toàn Có di căn xa Thyroglobulin sau mổ gợi ý di căn xa Giai đoạn N1 trên giải phẫu bệnh với hạch di căn bất kỳ có kích thước ≥ 3cm Ung thư tuyến giáp dạng nang có xâm lấn mạch máu nhiều (>4 ồ)</p>

7. ĐIỀU TRỊ

7.1. Các phương pháp điều trị

7.1.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật là phương pháp điều trị đầu tiên cho tất cả các loại ung thư tuyến giáp, và thường là phương pháp điều trị khôi lỗi với bệnh nguy cơ tái phát thấp. Mục tiêu phẫu thuật nhằm lấy đi toàn bộ bướu nguyên phát, đồng thời giảm tối đa các di chứng do phẫu thuật, và hỗ trợ điều trị hậu phẫu với Iod phóng xạ (RAI). Mục tiêu của RAI nhằm triệt tiêu mô giáp còn sót lại để cải thiện độ đặc hiệu của xét nghiệm thyroglobulin, xét nghiệm này nhằm phát hiện bệnh tồn lưu dai dẳng và/hoặc tái phát khi theo dõi bệnh định kỳ. Để điều trị với RAI, bệnh nhân cần phải được phẫu thuật lấy đi toàn bộ mô tuyến giáp. Ngoài ra, để theo dõi lâu dài chính xác, thì xạ hình toàn thân với Iod phóng xạ và do lường thyroglobulin huyết thanh đều bị ảnh hưởng bởi mô giáp lành tồn lưu, và trong tình huống như thế cần phải phẫu thuật cắt giáp toàn phần [9].

Phẫu thuật cắt giáp toàn phần: là phẫu thuật lấy đi toàn bộ mô tuyến giáp, cả mô lành tính và mô bệnh. Phẫu thuật này thường áp dụng cho trường hợp có bướu đa nhân lan tỏa 2 thùy, hoặc

bướu có kích thước lớn, bướu có tính chất xâm lấn, hoặc bướu cho di căn hạch, hoặc những trường hợp khác có chỉ định điều trị với Iod phóng xạ sau khi mổ.

Phẫu thuật cắt thùy giáp: là phẫu thuật chỉ lấy đi một thùy của tuyến giáp, bên trái hoặc bên phải, thường kèm theo vùng eo giáp. Phẫu thuật cắt thùy đơn thuần là điều trị có thể đầy đủ đối với bướu giáp dạng nhú không xâm lấn, kích thước nhỏ, nguy cơ thấp, đơn ống, không di căn hạch trên lâm sàng hoặc hình ảnh, và không có tiền sử xạ trị vùng đầu cổ. Phẫu thuật này có tỷ lệ biến chứng thấp hơn, nhưng có thể có tỷ lệ tái phát cao hơn [9].

Trước kia, hầu như tất cả các bướu ung thư tuyến giáp đều phải phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn phần / gần toàn phần (cắt cả 2 thùy tuyến giáp). Điều này là dựa trên các nghiên cứu trước đây cho thấy phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn phần/gần toàn phần giúp giảm tỷ lệ tái phát so với phẫu thuật cắt thùy 1 bên hoặc cắt bán phần tuyến giáp. Tuy nhiên, các bằng chứng về phẫu thuật tuyến giáp ngày càng nhiều hơn, và cho thấy rằng đối với tùy kích thước bướu và các tình trạng đi kèm, mà có thể phẫu thuật cắt thùy tuyến giáp cũng đem lại kết quả tương tự cắt tuyến giáp toàn phần. Một nghiên cứu trên 23.605 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa, cho thấy không có khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ sống còn 10 năm giữa bệnh nhân cắt thùy giáp và cắt giáp toàn phần (90,8% so với 90,4%) [14]. Đối với bướu <1cm, không có xâm lấn ngoài tuyến giáp, không di căn hạch, phẫu thuật cắt thùy có thể là phù hợp. Đối với bướu >1cm và <4cm, không có bằng chứng xâm lấn và di căn hạch, có thể xem xét cắt thùy hoặc cắt giáp toàn phần [10].

Quyết định cắt giáp toàn phần còn dựa trên nhiều yếu tố, bao gồm kế hoạch điều trị với Iod phóng xạ sau mổ, bệnh nhân lớn tuổi, loại mô học nguy cơ cao, có di căn hạch, có tiền sử xạ trị vùng cổ, hoặc có các bệnh lý tuyến giáp khác ở thùy đối bên với thùy có nhân ung thư. Lựa chọn của bệnh nhân cũng nên được xem xét khi quyết định lựa chọn phẫu thuật nào, vì có những bệnh nhân e ngại việc sử dụng nội tiết tố thay thế suốt đời, trong khi có những bệnh nhân lại thấy an tâm khi được cắt bỏ toàn bộ tuyến giáp [10].

Phẫu thuật nạo hạch cổ: là phẫu thuật lấy đi toàn bộ hạch và mô mỡ quanh hạch ở vùng cổ, bao gồm vùng cổ trung tâm (các hạch cổ nhóm VI), và/hoặc vùng cổ bên (nhóm hạch I, II, III, IV, V).

Ung thư tuyến giáp dạng nhú là loại thường cho di căn hạch. Chính vì tỷ lệ di căn hạch cổ cao nên hiện tại vẫn còn nhiều tranh cãi về vai trò của phẫu thuật nạo hạch cổ phòng ngừa. Hiện nay, theo hướng dẫn thực hành của ATA thì phẫu thuật nạo hạch cổ được khuyến cáo khi có bằng chứng hạch di căn trên sinh thiết hoặc hạch rất nghi ngờ trên lâm sàng.

Các biến chứng phẫu thuật:

Biến chứng chính của phẫu thuật cắt tuyến giáp là suy tuyến cận giáp và tổn thương thần kinh hồi thanh quản. Hai phẫu thuật này thường gặp với phẫu thuật cắt giáp toàn phần hơn là cắt thùy tuyến giáp. Tỷ lệ suy cận giáp ngay sau khi mổ được báo cáo trong khoảng 5-52%, tùy thuộc vào độ rộng của phẫu thuật và kinh nghiệm của phẫu thuật viên. Tuy nhiên, tỷ lệ hạ canxi máu thoáng qua (kéo dài dưới 6 tháng), lại thấp hơn, chỉ từ 1-16%. Tổn thương thần kinh hồi thanh quản xảy ra thoáng qua trong khoảng 2-5% bệnh nhân, và tổn thương vĩnh viễn xảy ra ở 0,5-2% bệnh nhân. Một nghiên cứu trên các bệnh nhân cắt tuyến giáp thì thấy rằng kinh nghiệm của phẫu thuật viên có thể dự đoán kết quả cuộc mổ một cách có ý nghĩa. Những phẫu thuật viên với kinh nghiệm ít (dưới 10 ca mỗi năm), thì có tỷ lệ biến chứng sau mổ lên tới 24%, so với phẫu thuật viên nhiều kinh nghiệm (>100 ca mỗi năm) chỉ 14,5% [15].

7.1.2. Điều trị Iod phóng xạ

Điều trị với Iod phóng xạ nhằm các mục tiêu sau:

- Điều trị hỗ trợ: nhằm tiêu diệt các tế bào tồn lưu vi thể nhưng không có bằng chứng trên hình ảnh học.
- Điều trị phóng xạ (Radio Active Iodine - RAI): Điều trị bệnh dai dẳng hoặc tái phát
- Diệt giáp: khi đã phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn phần, nhưng còn mô giáp tại giềng tuyến giáp, bao gồm cả mô lành của ống giáp lưỡi. Việc điều trị này giúp dễ dàng theo dõi tình trạng tái phát hoặc bệnh tồn tại dai dẳng bằng Tg và/hoặc bằng xạ hình tuyến giáp.

Trong quá khứ, hầu như gần hết các bệnh nhân có ung thư tuyến giáp biệt hóa phải điều trị Iod phóng xạ sau phẫu thuật như là điều trị hỗ trợ. Tuy nhiên, các bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đã cho thấy tác động của Iod phóng xạ khá hạn chế lên sống còn không bệnh trên bệnh nhân nhóm nguy cơ thấp. Chính vì thế, các khuyến cáo thực hành của ATA đã không còn khuyến cáo điều trị Iod phóng xạ thường qui trên tất cả bệnh nhân ung thư tuyến giáp. Ngược lại, những trường hợp bệnh tiến triển, như có xâm lấn đại thể ngoài tuyến giáp, di căn xa, thì rõ ràng có lợi ích từ điều trị phóng xạ. Chỉ định cụ thể của điều trị Iod phóng xạ theo hướng dẫn thực hành của ATA được trình bày trong bảng 4.

Bảng 6: quyết định điều trị Iod phóng xạ dựa trên phân nhóm nguy cơ theo ATA [10]

Nhóm nguy cơ theo ATA	Đặc điểm	Có khuyến cáo điều trị Iod phóng xạ?	Liều hoạt chất
Thấp (1-10%)	Carcinôm dạng nhú kích thước nhỏ	Không	
	Bướu 1-4cm nằm trong tuyến giáp	không	
	Bướu >4cm, không xâm lấn ngoài tuyến giáp	Xem xét	Diệt giáp, 30-50 mCi
	Di căn hạch vi thể trung tâm (<0.2cm)	Xem xét	
Trung bình (15-30%)	Mô học loại ác tính cao Xâm lấn ngoài tuyến giáp tối thiểu	Xem xét	Điều trị hỗ trợ, 50-150 mCi
	Di căn hạch cổ trung tâm hoặc cổ bên 0,2-3cm, di căn >5 hạch	Có	
Cao (40-70%)	Di căn >3 hạch Xâm lấn ngoài hạch Carcinôm dạng nang, xâm lấn mạch máu Xâm lấn ngoài tuyến giáp đại thể Di căn xa	Có	100-200 mCi

Để quyết định điều trị Iod phóng xạ, ngoài các yếu tố nguy cơ tái phát thì lựa chọn của bệnh nhân cũng đóng vai trò quan trọng. Đồng thời, chỉ số Tg sau phẫu thuật cũng đưa ra quyết định. Nếu Tg tăng cao kéo dài thì có thể cần điều trị phóng xạ, trong khi Tg không phát hiện được thì lại cũng có quyết định theo dõi không điều trị. Đặc biệt, điều trị Iod phóng xạ có thể được thực hiện bất kỳ lúc nào, không bắt buộc ngay sau khi hậu phẫu.

7.1.3. Điều trị nội tiết tố

Sau khi phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn phần, bệnh nhân cần được bổ sung nội tiết tố levothyroxine với liều 1,6 – 2,0 mcg/kg/ngày, tùy thuộc vào mục tiêu điều trị là bình thường thấp hay ức chế TSH. Các tế bào ung thư tuyến giáp biệt hóa có các thụ thể TSH, kích thích tế bào tăng trưởng và tiết ra các protein đặc hiệu là thyroglobulin (Tg) và kênh sodium-Iod. Việc ức chế TSH bằng levothyroxine là một bước rất quan trọng trong điều trị ung thư tuyến giáp

biệt hóa, vì khả năng ức chế sự phát triển của burous. Tuy nhiên, việc điều trị ức chế TSH (với mức TSH <0,1 mU/L) phải được cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ. Các nghiên cứu quan sát đã báo cáo về tăng tỷ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân trên bệnh nhân lớn tuổi được điều trị ức chế TSH. Các biến chứng tiềm tàng của cường giáp dưới lâm sàng bao gồm tăng nguy cơ rung nhĩ trên bệnh nhân lớn tuổi, tăng nhịp tim, phì đại thất, rối loạn chức năng tâm trương, cùng các biến chứng khác. Một nghiên cứu về điều trị ức chế TSH trên bệnh nhân có nguy cơ thấp-trung bình cho thấy tăng tỷ lệ loãng xương, nhưng không giảm tỷ lệ tái phát bệnh [16]. Chính vì thế, mức TSH mục tiêu nên được quyết định dựa trên từng cá thể, cần xem xét cả nguy cơ tái phát cũng như đáp ứng với điều trị, và các nguy cơ biến chứng cường giáp, đơn cử như rung nhĩ và loãng xương ở người lớn tuổi.

Bảng 7: Mục tiêu TSH theo đáp ứng điều trị và bệnh lý kèm theo [2]

Bệnh lý kèm theo	Đáp ứng tốt	Đáp ứng trung bình	Đáp ứng sinh hóa không hoàn toàn	Đáp ứng không hoàn toàn và cấu trúc
Không có nguy cơ				
Mãn kinh				
Nhịp tim nhanh				
Thiếu xương				
Tuổi >60				
Loãng xương				
Rung nhĩ				

Chú thích:

Không ức chế TSH. Mục tiêu: 0,5 – 2 mU/L
Ức chế nhẹ TSH. Mục tiêu: 0,1 – 0,5 mU/L
Ức chế trung bình hoặc hoàn toàn: Mục tiêu <0,1 mU/L

7.1.4. Hóa trị

Đối với bệnh giai đoạn tiến xa, kháng với điều trị và quá khả năng phẫu thuật, điều trị phóng xạ, xạ trị ngoài hoặc các biện pháp điều trị tại chỗ như nhiệt trị, thì điều trị toàn thân là lựa chọn.

7.1.4.1. Ức chế kinase

Thuốc ức chế kinase là những phân tử nhỏ nhắm đích kinase, có vai trò quan trọng trong sự phát triển của burous, bao gồm những kinase có liên quan với đột biến sinh ung của gen BRAF, RET, và RAS, cũng như tham gia trong dòng thác tín hiệu nội bào của thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR).

Việc sử dụng thuốc ức chế đa kinase (MKI) được dành cho những bệnh nhân bệnh tiến triển toàn thân, hoặc có khả năng tử vong trong vòng 6 tháng tới. Khi bệnh tiến triển lan tràn nhưng với mức độ chưa cao, thì việc tiếp tục ức chế TSH được xem là phù hợp với burous nhỏ <1-2cm và tăng trưởng <20% mỗi năm. Các burous lớn hơn và tiến triển nhanh hơn thì phù hợp với điều trị ức chế kinase. Theo hướng dẫn thực hành của ATA, những bệnh nhân này nên được tham gia thử nghiệm lâm sàng. Nếu không có thử nghiệm lâm sàng nào, thì lenvatinib hay sorafenib

là hai thuốc úc chế tyrosine-kinase đã được FDA chấp thuận. Trong các thử nghiệm lâm sàng, lenvatinib giúp cải thiện sống còn không bệnh tiến triển (PFS) lên đến 14,7 tháng so với giả dược, còn sorafenib kéo dài PFS lên đến 5 tháng. Các thuốc khác còn đang được nghiên cứu bao gồm pazopanib, vandetinib, sunitinib, và thuốc úc chế chọn lọc BRAF V600E kinase venimurafenib [10].

7.1.4.2. Hóa chất

Vai trò của thuốc hóa chất khá hạn chế trong điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa giai đoạn tiến xa. Doxorubicin thỉnh thoảng được dùng trên bệnh nhân bệnh tiến triển, kháng trị, và không đáp ứng với thuốc úc chế tyrosine kinase, hoặc trên bệnh nhân có chống chỉ định các thuốc này. Có vài bằng chứng cho thấy kết hợp doxorubicin và xạ trị ngoài giúp cải thiện tiên lượng, tuy nhiên các bằng chứng này còn nhiều tranh cãi và chưa rõ ràng [10].

7.1.5. Xạ trị ngoài

Xạ trị ngoài cũng có vai trò hạn chế trong ung thư tuyến giáp khu trú sau khi đã phẫu thuật và điều trị Iod phóng xạ. Những ứng cử viên phù hợp với xạ trị ngoài bao gồm có các tổn thương vùng cổ, trung thất trên, hoặc tổn thương xương không triệu chứng nhưng ở vị trí dễ gãy. Đối với các tổn thương vùng cổ, xạ trị phù hợp với bướu đại thể, không mổ được, không hấp thu phóng xạ, hoặc có hấp thu phóng xạ nhưng không đủ để diệt bướu. Việc sử dụng xạ trị ngoài trong điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa tiến triển tại chỗ cũng còn nhiều tranh cãi, tuy có một vài bằng chứng cho thấy có lợi ích, đặc biệt trên bệnh nhân trên 60 tuổi.

Xạ trị ngoài còn được áp dụng trong điều trị giảm đau xương di căn, hoặc xạ phẫu trong di căn não [10].

7.2. Điều trị theo giai đoạn bệnh

7.2.1. Ung thư tuyến giáp biệt hóa giai đoạn khu trú [2]

Mục tiêu điều trị ung thư tuyến giáp theo hướng dẫn của ATA năm 2015 là cải thiện sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh, giảm nguy cơ bệnh tồn tại dai dẳng / tái phát và các biến chứng liên quan, và cho phép đánh giá giai đoạn và phân tầng nguy cơ chính xác, đồng thời giảm tối đa các biến chứng liên quan điều trị và các điều trị không cần thiết.

Mục tiêu cụ thể:

1. Lấy bỏ bướu nguyên phát, và các hạch di căn trên lâm sàng
2. Giảm tối đa nguy cơ tái phát và di căn
3. Tạo điều kiện cho điều trị Iod phóng xạ sau mổ, nếu cần thiết
4. Cho phép đánh giá giai đoạn và phân tầng nguy cơ chính xác
5. Giúp theo dõi lâu dài chính xác nhằm phát hiện bệnh tái phát
6. Giảm tối đa các biến chứng liên quan điều trị.

Đối với ung thư tuyến giáp có kích thước >4cm, hoặc có xâm lấn đại thể ngoài tuyến giáp (giai đoạn T4), hoặc có di căn hạch trên lâm sàng, hoặc có di căn xa, thì phẫu thuật ban đầu nên là phẫu thuật cắt giáp toàn phần và lấy bỏ toàn bộ bướu trên đại thể nếu không có chống chỉ định (khuyến cáo mạnh).

Đối với ung thư tuyến giáp có kích thước >1cm và <4cm đường kính, không có xâm lấn ngoài tuyến giáp, không có bằng chứng di căn hạch trên lâm sàng, thì phẫu thuật ban đầu có thể là cắt giáp toàn phần (gần toàn phần) hoặc cắt thùy. Phẫu thuật cắt thùy ban đầu có thể phù hợp cho loại carcinom dạng nhú hoặc dạng nang nguy cơ thấp; tuy nhiên, phẫu thuật cắt giáp toàn phần cũng có thể được lựa chọn nhằm điều trị Iod phóng xạ sau mổ hoặc giúp theo dõi Tg dễ dàng hơn, và tùy thuộc vào lựa chọn của bệnh nhân.

UNG THƯ VÒM HẦU

Châu Đức Toàn, Nguyễn Hữu Phúc

MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

- Trình bày các yếu tố dịch tễ và nguyên nhân của ung thư vòm họng
- Hiểu được diễn tiến tự nhiên và bệnh học của ung thư vòm họng
- Phân tích các triệu chứng lâm sàng và phương tiện chẩn đoán ung thư vòm họng
- Trình bày được nguyên tắc điều trị ung thư vòm họng

1. DỊCH TỄ HỌC VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ:

1.1. Dịch tễ

Theo số liệu ghi nhận ung thư toàn cầu năm 2018 (Globocan 2018), ung thư vòm họng đứng thứ 23 trong các ung thư thường gặp, với 129.079 ca mới mắc và 72.987 ca tử vong trên toàn thế giới.

Phân bố địa lý và chủng tộc – Tần suất của ung thư vòm họng khác biệt đáng kể theo địa lý. Bệnh hiếm gặp ở Mỹ và Tây Âu, với tần suất 0,5 – 2/ 100.000 dân. Ngược lại, ung thư vòm họng gặp nhiều ở Nam Trung Quốc, gồm Hồng Kông, tần suất có thể đạt đến 25/ 100.000 dân. Vùng nguy cơ trung bình gồm Đông Nam Á, Bắc Phi, Trung Đông, và Bắc Cực. Dân số di cư từ vùng nguy cơ cao đến vùng nguy cơ thấp vẫn có nguy cơ tăng, dù nguy cơ này thường giảm ở những thế hệ tiếp sau.

Trong khu vực Đông Nam Á, Brunei là nước có tần suất mắc bệnh cao nhất là 9,9 / 100.000 dân, tiếp theo là Maldives với tần suất 6,7/ 100.000 dân.

Tại Việt Nam, theo Globocan năm 2018, ung thư vòm họng đứng hàng thứ 6 trong các ung thư thường gặp với 6.212 trường hợp mới mắc và 4.232 trường hợp tử vong với tần suất mắc bệnh chung ở hai giới là 5,7/ 100.000 dân, tử suất là 3,9/100.000 dân.

Phân bố tuổi và giới tính: Nam giới có tỉ lệ mắc ung thư vòm họng cao gấp 2 đến 3 lần so với nữ giới. Nhóm nguy cơ thấp có tần suất mắc bệnh ung thư vòm họng tăng dần theo tuổi. Trong khi ở nhóm có nguy cơ cao, tần suất mắc bệnh tăng và đạt đỉnh ở 50 đến 59 tuổi và sau đó giảm dần. Điều này cho thấy việc tiếp xúc càng sớm với chất gây ung thư làm tăng đáng kể tần suất mắc bệnh ung thư vòm họng.

Xu hướng dài hạn – Tần suất của ung thư vòm họng giảm trong hơn 30 năm qua ở những vùng dịch tễ, gồm Hồng Kông, Singapore, và Đài Loan. Nguyên nhân chưa rõ, có thể do thay đổi lối sống liên quan với sự phát triển kinh tế nhanh chóng ở những vùng này (ví dụ: có giảm tiêu thụ cá ướp muối ở trẻ em và giảm tiếp xúc với những thức ăn được bảo quản theo truyền thống) hay do sự dịch chuyển dân số là kết quả của xu hướng di cư.

1.2. Yếu tố nguy cơ

Bảng 1. Các yếu tố nguy cơ của ung thư vòm họng (UTVH)

Yếu tố nguy cơ	Mối liên hệ với UTVH
Epstein-Barr Virus	Mạnh
Gia đình có người mắc UTVH	Mạnh
HLA type I	Vừa – Mạnh
Cá muối	Vừa – Mạnh

Thực phẩm bảo quản	Vừa
Ăn ít trái cây, rau củ	Vừa
Viêm đường hô hấp mãn tính	Vừa
Thuốc lá	Yếu-vừa
Thuốc y học cổ truyền	Yếu-vừa
Formaldehyde	Yếu-vừa

1.2.1. Epstein-Barr Virút

Năm 1964, Tony Epstein và Yvonne Barr phát hiện ra Epstein-Barr Virus (còn gọi là Herpes virus 4). Đây là 1 trong 8 loại virus trong nhóm Herpes và là một trong những loại virút phổ biến nhất ở người. Khi tình trạng nhiễm EBV cấp tính được kiểm soát, tình trạng nhiễm EBV tiềm ẩn mãn tính vẫn tồn tại trong tế bào lympho B của cá nhân trong suốt cuộc đời và có thể tái hoạt hóa trong những điều kiện cụ thể.

EBV lây truyền chủ yếu qua nước bọt (hôn, dùng chung bàn chải đánh răng, cốc uống nước,...). Việc chẩn đoán nhiễm virus EBV thường gặp nhiều khó khăn vì các triệu chứng tương tự nhiều bệnh khác và chỉ chẩn đoán xác định khi xét nghiệm máu phát hiện kháng thể của EBV.

Nhiều nghiên cứu đã xác định EBV là nguyên nhân chính của ung thư vòm họng như:

- Tìm thấy ADN của EBV và gen sinh ung của EBV trong tế bào của các tổn thương tiền ung và ung thư vòm họng.
- Tế bào ung thư vòm họng tăng sản xuất và biểu hiện những protein đặc hiệu của EBV như EBNA1 (Epstein Barr virus nuclear antigen1) và hai protein màng là LMP1 (latent membrane protein 1) và LMP2 (latent membrane protein 2).
- Những bệnh nhân mắc ung thư vòm họng sản xuất ra kháng thể đặc hiệu với các thành phần của EBV như IgA/VCA (viral capsid antigen)

Có tới hơn 90% người trưởng thành trên thế giới đã từng bị nhiễm và có kháng thể virus EBV. Tuy nhiên tần suất mắc ung thư vòm họng trên thế giới nhìn chung lại hiếm và chỉ tập trung tại các quốc gia Đông Á, đặc biệt Đông Nam Á có tần suất mắc bệnh cao gấp nhiều lần khu vực khác. Một số nghiên cứu dịch tễ cho thấy ngoài các yếu tố về gen và môi trường thì thời gian nhiễm EBV sẽ làm tăng nguy cơ mắc ung thư vòm họng. Trong vùng có tần suất mắc ung thư vòm họng cao, ví dụ như Hồng Kông, Đài Loan, trẻ thường nhiễm EBV rất sớm, khoảng 60% trẻ dưới 2 tuổi, 80% ở trẻ 6 tuổi và 100% trẻ 10 tuổi đã nhiễm EBV. Trong khi đó, độ tuổi nhiễm EBV ở các khu vực khác trễ hơn. Trẻ em khi nhiễm EBV thường không gây triệu chứng hoặc không thể phân biệt được với các bệnh nhẹ khác. Trong khi nhiễm EBV ở tuổi vị thành niên, 35% - 50% bị tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn với biểu hiện đau họng, hạch to, lách to... Một số nghiên cứu cho thấy người có tiền căn bị tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn có tần suất mắc ung thư vòm họng thấp hơn.

Tăng kháng thể kháng EBV là tiêu chuẩn trong chẩn đoán ung thư vòm họng: VCA-IgA có độ nhạy cao từ 87%-97% và độ đặc hiệu 78,5% – 80,9% tùy nghiên cứu; trong khi đó, EA-IgA có độ đặc hiệu cao hơn 95% nhưng độ nhạy thấp hơn 56,6% – 69,4%. Khi sử dụng bộ đôi EBV VCA-IgA và EA-IgA làm tăng giá trị chẩn đoán ung thư vòm họng với độ nhạy hơn 90,63% và độ đặc hiệu 89,17%. Nồng độ EBV EA-IgA, VCA-IgA cao trước điều trị liên quan đến tiên lượng xấu, kém đáp ứng với điều trị và dễ tái phát.

1.2.2. Human Papilloma Virus

Vai trò của Human Papilloma Virus (HPV) là nguyên nhân của ung thư vòm họng ít được xác định rõ bằng EBV, tần suất khác biệt ở vùng dịch tễ và không dịch tễ. Trong một nghiên cứu

của 1.328 bệnh nhân ung thư vòm họng không sừng hóa, không biệt hóa (type III) từ Hồng Kông đến Nam Trung Quốc, EBV DNA được phát hiện trong 91,5% các ca, trong khi HPV hiện diện ở 7,7% các ca. Tiêu lượng của bệnh nhân ung thư vòm họng liên quan HPV tốt hơn đáng kể so với bệnh ung thư vòm họng không liên quan HPV cùng giai đoạn.

1.2.3. Chế độ ăn

Nhiều chế độ ăn trong vùng dịch tễ được cho là góp phần tăng nguy cơ ung thư vòm họng:

- Thức ăn được ướp muối, liên quan đến phóng thích nitrosamine dễ bay hơi chứa trong hơi nước và đậm ở niêm mạc vòm họng.
- Tiếp xúc từ nhỏ với cá ướp muối, trong thời kỳ ăn dặm.
- Tiêu thụ lượng lớn thức ăn được bảo quản hay lên men (gồm thịt, trứng, trái cây và rau củ), chứa lượng lớn nitrosamine cũng như vi khuẩn gây đột biến, độc chất trực tiếp, và chất tái hoạt hóa EBV).

1.2.4. Yếu tố di truyền

HLA (human leucocyte antigen) là một nhóm gen mã hóa cho các protein trình diện kháng nguyên trên bề mặt tế bào ở người.

HLA nhóm I, có vai trò trong sự xâm nhập của EBV vào tế bào biểu mô niêm mạc vòm họng. HLA A2, B46 và B17, thường gặp ở người nguy cơ cao (Trung Quốc), tăng nguy cơ mắc ung thư gấp 2-3 lần và ngược lại với những người mang HLA-A11, B13 và B22 lại ít có nguy cơ mắc ung thư vòm họng.

1.2.5. Yếu tố môi trường

- Vệ sinh răng miệng kém và chế độ ăn thực phẩm ướp muối liên quan đến nitrosamine, một chất gây ung thư vòm họng.
- Hút thuốc lá: tăng nguy cơ 2-6 lần, đặc biệt là carcinom tế bào gai vòm họng
- Uống rượu: chưa được khẳng định rõ ràng
- Yếu tố nghề nghiệp: tiếp xúc bụi gỗ và formaldehyde
- Bệnh đường hô hấp trên mãn tính: tăng gấp đôi, chuyển hóa nitrat thành nitrit của vi khuẩn.

2. DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN VÀ BỆNH HỌC

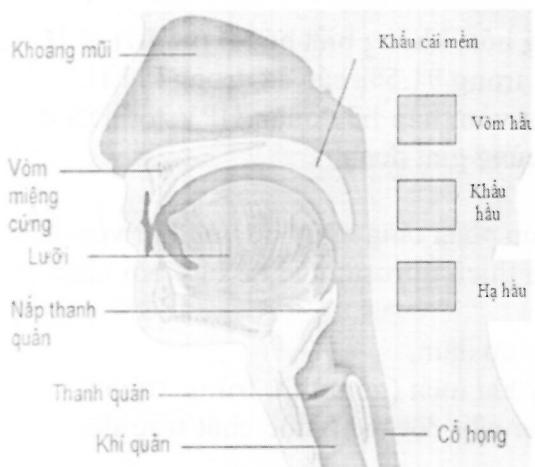
2.1. Diễn tiến tự nhiên

Xâm lấn tại chỗ: Ung thư vòm họng xuất phát từ niêm mạc vòm họng, vị trí thường gặp là hố Rosenmüller. Những triệu chứng trên lâm sàng của ung thư vòm họng là những triệu chứng gián tiếp do bướu nguyên phát xâm lấn các cấu trúc xung quanh:

- Bướu xâm lấn lên phía trên qua lỗ rách đến xoang hang, xâm nhiễm dây thần kinh số III, IV, V, VI (gây đau mặt, sụp mi và rối loạn vận nhãn) và có thể xâm lấn đáy số.
- Bướu xâm lấn mặt bên đến vòi Eustache gây viêm tai giữa, ứ tai, giảm thính lực; bướu có thể lan đến khoang cảnh họng xâm nhiễm đám rối giao cảm cổ gây hội chứng Horner.
- Bướu lan ra sau xâm lấn cơ trước sống gây đau cổ.
- Bướu lan ra trước đến hốc mũi, xoang cảnh mũi gây nghẹt mũi, chảy máu mũi.

Di căn hạch vùng chiếm 90% trường hợp lúc chẩn đoán, 50% di căn hạch cổ hai bên. Hạch nhóm II và hạch sau họng thường là nhóm hạch di căn đầu tiên.

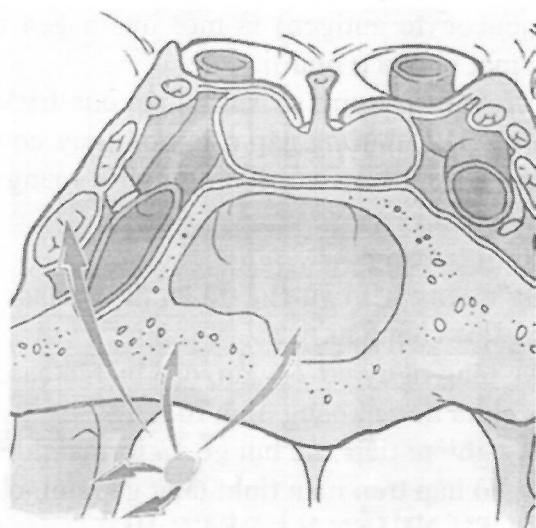
Di căn xa: 5% trường hợp có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán, 20-50% trong quá trình diễn tiến của bệnh. Di căn thường gặp là di căn xương (75%), phổi, gan, hạch trung thất trên và hạch rốn phổi. Di căn xa thường xảy ra sau khi di căn hạch (đặc biệt nhóm hạch cổ thấp) và bướu xâm lấn xoang hang.



Hình 1: Giới hạn vòm hìu



Hình 2: Hình nội soi vòm hìu



Hình 3. Diễn tiến tự nhiên của ung thư vòm hìu.

A. Mặt phẳng đứng dọc cho thấy ung thư vòm hìu lan vào khẩu hìu và khoang cảnh hìu. B. Mặt phẳng trán cho thấy ung thư vòm hìu xâm lấn đáy sọ, xoang hang và các dây thần kinh sọ. Các mũi tên phản ánh giai đoạn xâm lấn: màu vàng – Tis, xanh lá cây – T1, xanh dương – T2, màu tím – T3, màu đỏ - T4

2.2. Bệnh học

90-95% ung thư vòm hìu có nguồn gốc biểu mô, chỉ có 5 - 10% ung thư vòm hìu có nguồn gốc từ mô lymphô (lymphom), biểu mô tuyến nước bọt phụ (carcinom tuyến), hoặc mô liên kết (sarcom).

Giải phẫu bệnh ung thư vòm hìu: phân loại WHO 2005 có 3 loại chính

- Carcinom tế bào gai sừng hóa (WHO type I) :
 - o Ít liên quan đến EBV
 - o Mức độ biệt hóa cao rất thường gặp
 - o Bջou là tập hợp của nhiều đám tế bào đa diện, bào tương nhiều, hiện diện nhiều cầu sừng
 - o Có tiên lượng xấu
- Carcinom tế bào gai không sừng hóa :
 - o Gần như 100% có liên quan đến EBV

- Loại biệt hóa tốt các tế bào sắp xếp theo kiểu lát tầng và có giới hạn rõ (WHO type II)
 - Loại không biệt hóa thì các tế bào sắp xếp theo dạng hợp bào và giới hạn tế bào không rõ (WHO type III).
 - Tiêu lượng tốt hơn những loại giải phẫu bệnh khác.
- Carcinôm tế bào gai dạng đáy được bổ sung vào phân loại của WHO năm 2005, chiếm tỉ lệ ít, có tiêu lượng xấu và bệnh diễn tiến nhanh.

Hóa mô miễn dịch của ung thư vòm họng: luôn luôn cho dương tính với CK, phần lớn dương tính với EMA, và đôi khi dương tính với CEA. Vì vậy CK là dấu ấn đáng tin cậy nhất để xác định ung thư này.

3. CHẨN ĐOÁN:

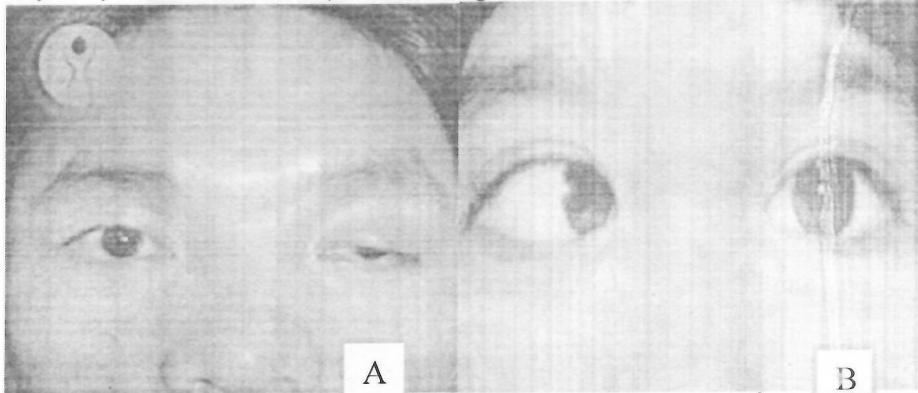
3.1. Triệu chứng lâm sàng

Cần khai thác bệnh sử một cách kỹ lưỡng về thời gian cũng như diễn tiến các triệu chứng. Khai thác thêm tiền căn hút thuốc lá và tiền căn gia đình mắc ung thư vòm họng.

Triệu chứng thường gặp là hạch cổ, triệu chứng ở tai và mũi. Hạch cổ thường phát hiện trước tổn thương nguyên phát (trong hơn 50% các trường hợp), kích thước lớn, vị trí nhôm cảnh cao (hạch nhóm II và nhóm VA).

Triệu chứng ở tai bao gồm đau tai, viêm tai giữa, ù tai và ở mũi thường là nghẹt mũi, chảy máu mũi.

Ngoài ra còn các triệu chứng do bướu nguyên phát xâm lấn thần kinh và đáy sọ như đau mặt, nhức đầu, song thị, sụp mi... Các dây thần kinh thường bị tổn thương là III, IV, V, VI gây sụp mi và song thị. Các dây thần kinh IX, X, XI, XII hoặc thần kinh giao cảm ít bị xâm lấn hơn. Dây thần kinh II, VII, VIII rất ít khi bị tổn thương.



Hình 4. Triệu chứng ung thư vòm họng A. Sụp mi; B. Liệt thần kinh vận nhãn ngoài



Hình 5. Hạch cổ di căn từ ung thư vòm họng

3.2. Phương tiện cận lâm sàng chẩn đoán

3.2.1. Sinh hóa:

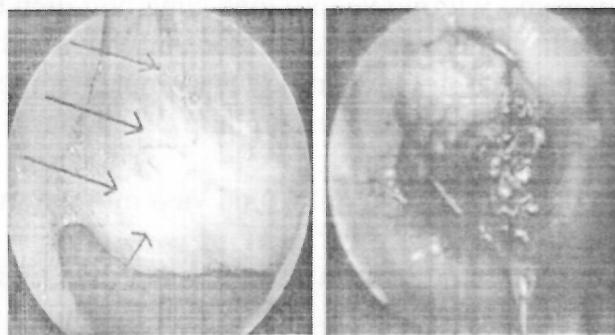
Đo nồng độ kháng thể EBV VCA/IgA, EBV EA/IgA và nồng độ EBV DNA có giá trị trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi sau điều trị.

3.2.2. Hình ảnh học

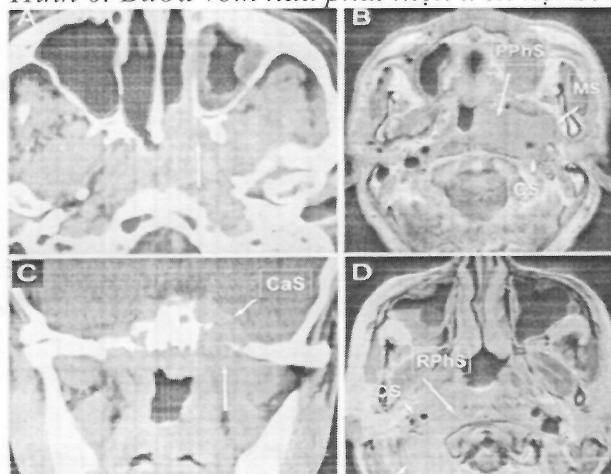
Nội soi tai mũi họng trực tiếp hoặc gián tiếp nhằm phát hiện bướu nguyên phát tại vòm họng. Tiến hành sinh thiết những sang thương nghi ngờ ở vòm họng để có chẩn đoán giải phẫu bệnh. Một số trường hợp ung thư vòm họng giai đoạn sớm hình ảnh trên nội soi rất khó phân biệt với niêm mạc bình thường, có thể bị bỏ sót.

Nội soi với dải tần ánh sáng hẹp (Narrow Banding Imaging) sử dụng ánh sáng đơn sắc với hai bước sóng 415nm ($415 \pm 30\text{nm}$) và 540nm ($540 \pm 30\text{nm}$) có thể phát hiện sự tăng sinh bất thường của hệ vi mạch máu nồng và rất nồng ngay trong lớp niêm mạc, định hướng cho sinh thiết nhằm phát hiện ung thư vòm họng giai đoạn sớm.

Siêu âm đầu cổ nhằm đánh giá tình trạng di căn hạch. Tiến hành FNA hạch cổ nghi ngờ trên siêu âm.



Hình 6. Bướu vòm họng phát hiện trên nội soi



Hình 7. Các hướng xâm lấn của ung thư vòm họng. A. Xâm lấn ra trước; B. Xâm lấn khoang cạnh họng; C. Xâm lấn lên trên đáy sọ; D. Xâm lấn ra phía sau

CT scan đầu cổ là bắt buộc để đánh giá độ lan rộng của bướu đến các cấu trúc xung quanh như khâu họng, xoang mũi, khoang cạnh họng... Đánh giá độ xâm lấn các cấu trúc xương, đáy sọ, xâm lấn não. MRI có thể sử dụng trong trường hợp bướu xâm lấn não.

PET-CT scan và xạ hình xương giúp phát hiện di căn xa, khuyến cáo thực hiện khi bệnh nhân có triệu chứng trên lâm sàng, hạch cổ vỡ vỏ bao và $\text{EBV DNA} \geq 4000 \text{ copies/mL}$.

3.2.3. Các xét nghiệm mô học:

Sinh thiết tồn thương nghi ngờ dưới nội soi vòm họng. Những trường hợp nghi ngờ ung thư vòm họng trên lâm sàng như liệt thần kinh VI, sụp mi một bên, IgA VCA (+), hạch cổ nghỉ di căn từ

vòm họng hoặc CT scan có tổn thương nghi ngờ cần sinh thiết sâu hơn dưới gây mê.

FNA xác định hạch di căn

3.3. Chẩn đoán giai đoạn theo AJCC (2018)

Bảng 2. Xếp hạng bướu nguyên phát

Tx		Bướu nguyên phát không thể đánh giá được
T0		Không phát hiện được bướu nguyên phát
Tis		Carcinoma tại chỗ
T1		Bướu còn giới hạn ở vòm họng, Hoặc bướu lan đến vùng khẩu họng và/hoặc hốc mũi nhưng chưa xâm lấn khoang cảnh họng
T2		Bướu xâm lấn khoang cảnh họng Hoặc bướu lan đến mô mềm xung quanh như cơ chân bướu trong, cơ chân bướu ngoài và cơ trước sống.
T3		Bướu xâm lấn các cấu trúc xương đáy sọ, cột sống cổ, xương bướu, và/hoặc các xoang cảnh mũi
T4		Bướu xâm lấn nội sọ, các dây thần kinh sọ, hạ họng, hốc mắt, tuyến mang tai và/hoặc xâm lấn mô mềm vượt quá bờ ngoài của cơ chân bướu ngoài

Bảng 3. Xếp hạng hạch vùng

Nx	Bướu nguyên phát không thể đánh giá được
N0	Không có di căn hạch vùng
N1	Di căn hạch trên sụn nhĩ (hạch nhóm I, II, III, Va) Di căn hạch cổ 1 bên và/hoặc Di căn hạch sau họng 1 hoặc 2 bên và

	Kích thước \leq 6cm
N2	Di căn hạch cổ 2 bên trên sụn nhẫn, kích thước \leq 6cm
N3	Di căn hạch cổ 1 hoặc 2 bên kích thước $>$ 6cm và/hoặc Di căn hạch cổ dưới sụn nhẫn (hạch nhóm IV, Vb)

Bảng 4. Xếp hạng di căn xa

M0	Không có di căn xa
M1	Di căn xa (xương, phổi, gan..)

Bảng 5. Xếp giai đoạn

Giai đoạn 0	Tis, N0, M0
Giai đoạn I	T1, N0, M0
Giai đoạn II	T0-1, N1, M0 hoặc T2, N0-1, M0
Giai đoạn III	T0-2, N2, M0 hoặc T3, N0-2, M0
Giai đoạn IVA	T4, N0-3, M0 hoặc Bất kỳ T, N3, M0
Giai đoạn IVB	Bất kỳ T, bất kỳ N, M1

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc điều trị chung

4.1.1. Xạ trị:

Xạ trị là mô thức điều trị chính quan trọng nhất đối với ung thư vòm họng vì bướu nhạy xạ và vị trí giải phẫu của vòm họng làm hạn chế các can thiệp phẫu thuật.

Ung thư vòm họng ở vùng dịch tễ (týp III theo phân loại của WHO hay loại carcinom không biệt hóa) thường nhạy với xạ trị và tỉ lệ sống còn cao hơn so với týp I hay carcinom tế bào gai sừng hóa (loại mô học thường gặp ở Mỹ và Tây Âu). Tuy nhiên, hiện không đủ bằng chứng để thay đổi điều trị theo từng loại mô học.

Kết quả xạ trị ung thư vòm họng được cải thiện đáng kể trong những năm gần đây do những tiến bộ về kỹ thuật xạ trị (như xạ trị điều biến cường độ =IMRT, xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh = IGRT) với độ chính xác cao, giảm độc tính, kết hợp cùng hóa trị và những tiến bộ trong chẩn đoán hình ảnh.

Xử trí hạch cổ: ung thư vòm họng có xu hướng di căn cổ sớm, di căn hạch cổ hai bên. Do vậy, tất cả bệnh nhân bao đều cần được xạ trị vào hạch cổ hai bên. Với bệnh nhân không di căn hạch (N0), có thể không cần xạ trị hạch cổ thấp (vùng trên đòn). Trái lại, với bệnh nhân có hạch cổ bị di căn, cần xạ trị bao trùm toàn bộ các nhóm hạch cổ.

4.1.2. Phẫu thuật

Phẫu thuật không phải là điều trị đầu tay do vị trí giải phẫu của vòm họng nằm sâu và gần các cấu trúc thần kinh, mạch máu quan trọng. Tuy nhiên, có thể phẫu thuật cắt rộng hạch cổ tồn lưu sau xạ trị hoặc tái phát hạch cổ đơn độc. Phẫu thuật cũng có thể là lựa chọn đối với bướu tái phát tại chỗ đơn độc kích thước nhỏ còn khu trú.

4.1.3. Hóa trị

- Phối hợp với xạ trị ở giai đoạn tiến xa tại chỗ gồm: - hóa trị dùng đồng thời với xạ trị; - hóa trị trước xạ trị (hóa trị dẫn đầu, tân hỗ trợ); - hóa trị sau xạ trị (hóa trị hỗ trợ)
- Hóa trị đơn thuần cho ung thư vòm họng tái phát, tiến triển, di căn.

Hóa xạ trị đồng thời thường dùng nhất là Cisplatin liều 30-40 mg/ m² da mỗi tuần hay liều 100 mg/m² da mỗi 3 tuần trong thời gian xạ trị ngoài. Các phác đồ khác đang được nghiên cứu thêm như sử dụng Carboplatin, Oxaliplatin hoặc thuốc nhắm trúng đích (Cetuximab, Nimotuzumab và Bevacizumab).

Hóa trị đơn thuần có thể dùng nhiều nhóm thuốc: - nhóm Platinum (cisplatin, carboplatin); - fluorouracil (bao gồm capecitabine); - taxanes (paclitaxel, docetaxel); các thuốc khác như gemcitabine; methotrexate, bleomycin, ifosfamide, anthracyclines, irinotecan, và vinorelbine. Việc kết hợp các nhóm thuốc trên mang lại tỉ lệ đáp ứng tốt hơn so với việc dùng đơn chất. Hóa trị bộ đôi bao gồm nhóm Platinum như Cisplatin và Gemcitabine, Cisplatin và Fluorouracil được xem là điều trị tiêu chuẩn trong hóa trị. Việc kết hợp 3 thuốc không mang lại lợi ích so với hóa trị bộ đôi và còn làm tăng độc tính do điều trị. Tỉ lệ đáp ứng với hóa trị trong các nghiên cứu dao động từ 60-74%.

4.2. Điều trị ung thư vòm họng giai đoạn sớm (giai đoạn I)

Xạ trị đơn thuần là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư vòm họng giai đoạn sớm. Tổng liều xạ vào bướu nguyên phát là 65-70 Gy trong 6,5- 7 tuần, phân liều 1,8-2 Gy, vào hạch cổ là 65-70 Gy nếu sờ thấy trên lâm sàng, nếu hạch không sờ thấy thì liều khuyến cáo chỉ là 50 Gy.

Xạ trị áp sát kết hợp với xạ trị ngoài có thể giúp tăng liều cao vào bướu nhưng vẫn giữ liều mỏ lanh như tuyến nước bọt, xương ở mức cho phép... Liều xạ trị áp sát thường dùng là 12-15Gy, phân liều 3-5Gy.

4.3. Điều trị ung thư vòm họng giai đoạn trung gian (giai đoạn II)

Hóa xạ trị đồng thời là điều trị lựa chọn. So với xạ trị đơn thuần, việc thêm hóa trị với cisplatin (30 mg/m²) mỗi tuần đồng thời với xạ trị giúp cải thiện sống còn toàn bộ 5 năm và 10 năm, sống còn không di căn xa cũng như sống còn không tái phát tại chỗ tại vùng. Tuy nhiên, hóa trị với cisplatin làm tăng tỉ lệ giảm bạch cầu hạt (độ 3 hoặc 4), buồn nôn, nôn và viêm niêm mạc. Xạ trị đơn thuần là điều trị thay thế nếu không thể hóa trị.

4.4. Điều trị ung thư vòm họng giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng (giai đoạn III, IVa)

Hóa xạ trị đồng thời là điều trị thường qui cho những trường hợp ung thư vòm họng tiến xa tại chỗ tại vùng với cơ sở là hóa trị làm tăng tính nhạy xạ của bướu và giúp kiểm soát các di căn vi thể tại thời điểm chẩn đoán. Hóa-xạ trị đồng thời làm cải thiện đáng kể tỉ lệ sống còn nói chung cũng như tỉ lệ sống còn bệnh không tiến triển so với xạ trị đơn thuần.

Ngoài ra còn có thể phối hợp: 1. hóa trị hỗ trợ sau hóa-xạ trị đồng thời; hoặc 2. trong vài trường hợp sử dụng hóa trị dẫn đầu trước hóa-xạ trị đồng thời.

Hóa trị dẫn đầu giúp kiểm soát sớm các di căn vi thể, giảm tổng khối bướu và hạch tạo điều kiện thuận lợi cho xạ trị hoặc hóa xạ trị đồng thời tiếp theo. Chi định lựa chọn đối với các trường hợp bướu nguyên phát lớn (bướu T4), di căn hạch tiến xa (N3, kích thước lớn hoặc hạch trên đòn), hoặc khi không thể xạ trị đúng mức do giới hạn liều lên cơ quan lành vì bướu nằm gần các cấu trúc quan trọng như hệ thần kinh thị, thân não, thùy thái dương. Phác đồ hóa trị dẫn đầu được khuyến cáo là docetaxel, cisplatin và fluorouracil (TPF) hoặc gemcitabine và cisplatin. 95% bướu đáp ứng với hóa trị dù đa số chỉ là đáp ứng một phần. Tuy nhiên, hóa trị dẫn đầu làm gia tăng tổng thời gian điều trị, chi phí điều trị, độc tính cấp và muộn hơn so với hóa xạ trị đồng thời đơn thuần.

Hóa trị hỗ trợ sau hóa-xạ trị đồng thời giúp cải thiện kết quả điều trị ở vài nhóm bệnh nhân trong một số nghiên cứu.

4.5. Điều trị ung thư vòm họng di căn xa (Giai đoạn IVb)

Hóa trị đơn thuần hay chăm sóc giảm nhẹ.

4.6. Điều trị ung thư vòm họng tái phát

Ung thư vòm họng sau điều trị có thể tái phát tại chỗ- tại vùng (15%-58%) hoặc tái phát di căn xa (25-30%, thường là di căn xương). Các tái phát thường xảy ra trong 3 năm đầu sau điều trị, bệnh tái phát càng sớm thì tiên lượng càng xấu.

Đối với tái phát tại chỗ-tại vùng, việc lựa chọn cẩn thận bệnh nhân phù hợp với phẫu thuật cứu vớt hoặc xạ trị lại sẽ giúp kéo dài thời gian sống còn. Trước khi điều trị, cần thiết phải đánh giá tổn thương bằng cộng hưởng từ (MRI) vùng đầu cổ và chụp PET/CT để tìm di căn xa vì gần một nửa trong số bệnh nhân tái phát tại chỗ đã có di căn xa. Điều trị lại những trường hợp này gặp nhiều khó khăn vì vị trí của vòm họng nằm gần các cơ quan quan trọng, bên cạnh sự kháng xạ và hóa do đa số bệnh nhân đã được hóa-xạ trị tại thời điểm ban đầu.

4.6.1. Tái phát tại chỗ -tại vùng

Phẫu thuật cứu vớt

Có thể được lựa chọn đối với một số bệnh nhân tái phát tại chỗ hoặc tái phát hạch cổ đơn độc. Cắt bướu tái phát ở vòm họng là một thách thức về mặt kỹ thuật, có thể thực hiện đối với bướu tái phát tại chỗ kích thước nhỏ và không có di căn xa, với mục tiêu đạt được diện cắt an toàn nhưng phải bảo tồn bó mạch thần kinh và phục hồi hàng rào niêm mạc thiết yếu. Tiếp cận từ phía trước là phương thức được sử dụng chủ yếu, ngoài ra phẫu thuật qua ngã nội soi hoặc phẫu thuật bằng robot cũng được áp dụng chọn lọc ở một số bệnh nhân để làm giảm các biến chứng xảy ra do mổ mở.

Các biến chứng nghiêm trọng liên quan đến phẫu thuật bao gồm viêm màng não (đây là biến chứng gây ra tử vong thường gặp nhất), hoại tử xương, hoại tử vặt tự do và viêm phổi hít. Các biến chứng ít gặp hơn gồm ứ dịch tai giữa, hít sặc qua đường mũi, chảy dịch não tủy qua đường mũi, cảm giác tê bì dưới ô mắt tạm thời hoặc vĩnh viễn, cứng hàm, chảy nước mắt, giảm chức năng nuốt, rò vòm khâu cái.

Tỷ lệ sống còn 3 năm đạt 60% sau phẫu thuật cứu vớt đã được báo cáo ở một số bệnh nhân được chọn lọc kỹ. Các yếu tố tiên lượng xấu gồm bướu xâm lấn nhiều (có xâm lấn nền sọ, thần kinh sọ, xâm lấn não hoặc màng cứng), diện cắt dương tính và có di căn hạch đồng thời với tái phát tại chỗ - tại vùng.

Nạo hạch cổ tận gốc, tận gốc biến đổi hoặc chọn lọc được chỉ định đối với hạch tồn lưu sau xạ trị hoặc tái phát đơn độc. Tùy mức độ tổn thương hạch mà có thể nạo hạch ở những mức độ khác nhau. Các phẫu thuật bảo tồn hơn giúp giảm biến chứng sau mổ.

Hóa trị và xạ trị bổ túc sau mổ, bao gồm xạ phẫu và hóa-xạ trị đồng thời thường được sử dụng sau phẫu thuật cứu vớt, dù những dữ liệu ủng hộ còn hạn chế.

Xạ trị lại

Một số nghiên cứu với các bệnh nhân được chọn lọc cẩn thận cho thấy xạ trị lại có khả năng kéo dài sống còn nhưng khó khăn chính của xạ trị lại là làm sao đạt được liều xạ an toàn với sự dung nạp của các cơ quan lành ở bệnh nhân đã được xạ trị trước đây.

Có nhiều kỹ thuật dùng để xạ trị lại được nghiên cứu bao gồm xạ trị 3D, IMRT, xạ trị áp sát trong khoang hoặc xạ trị xuyên mô (bao gồm cả cấy các hạt phóng xạ), xạ trị định vị thân, xạ trị bằng chùm tia proton, xạ trị bằng chùm ion carbon điều biến cường độ (IMCT), tuy nhiên những kỹ thuật này chưa được so sánh với nhau trong những thử nghiệm lâm sàng tiền cứu. Việc lựa chọn các phương thức điều trị tùy thuộc vào kỹ thuật xạ trị tại cơ sở, vị trí và mức độ tiến triển của khối tái phát.

Xạ trị lại cũng có thể kết hợp với hóa trị dẫn đầu và/hoặc hóa-xạ trị đồng thời. Đã có nghiên cứu cho thấy hóa trị dẫn đầu sau đó hóa-xạ trị đồng thời có kết quả khả quan về mặt sống còn

nói chung cũng như sống còn bệnh không tiến triển. Tuy nhiên, tỉ lệ tử vong liên quan đến điều trị và những độc tính muộn làm cho phác đồ này ít được sử dụng. Các độc tính muộn độ 3 và 4 cũng đã được báo cáo từ 5 đến 20% trong một số nghiên cứu dù đã chọn lựa kỹ bệnh nhân, bao gồm hoại tử thùy thái dương, liệt thần kinh sọ, mất thính lực, rối loạn chức năng nội tiết, xoá hóa khẩu cái, cứng hàm, đau mạn tính và hoại tử xương do xạ.

4.6.2. *Di căn xa*

Nhiều hướng nghiên cứu đang được thực hiện trên các bệnh nhân ung thư vòm họng di căn sau điều trị ban đầu bao gồm hóa trị bước hai, liệu pháp nhắm trúng đích, liệu pháp miễn dịch.

Hóa trị bước hai

Hóa trị bước hai được cân nhắc ở những bệnh nhân có thể trạng tốt và đáp ứng tốt với điều trị ban đầu nhất là khi thời gian đến tái phát lâu mạc dù tỉ lệ đáp ứng là không cao.

Liệu pháp nhắm trúng đích

Ức chế thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì

Một số thuốc nhắm vào thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì đang được thử nghiệm lâm sàng. Trong một nghiên cứu pha II, tỉ lệ đáp ứng khi Cetuximab kết hợp với Carboplatin là 12%, tỉ lệ bệnh ổn định là 48%. Tuy nhiên các thử nghiệm lâm sàng về thuốc ức chế hoạt động của men Tyrosine kinase như Gefitinib và Erlotinib cho thấy không có lợi ích.

Ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu

Các thử nghiệm lâm sàng về thuốc nhắm vào yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu như: sorafenib, pazopanib, famitinib, sunitinib, axitinib đang được nghiên cứu.

Liệu pháp miễn dịch

EBV hiện diện trong hầu hết ung thư vòm họng thuộc nhóm kém biệt hóa, nhóm không sừng hóa và không biệt hóa (type II hoặc III theo phân loại của WHO). Các tế bào bướu nhiễm EBV bộc lộ kháng nguyên của virút nhờ đó làm tăng hiệu quả của các liệu pháp miễn dịch.

Các hướng tiếp cận đang được nghiên cứu bao gồm miễn dịch thụ động, miễn dịch chủ động và ức chế chốt kiểm miễn dịch. Miễn dịch thụ động thông qua trình diện kháng nguyên từ đó kích hoạt các tế bào miễn dịch. Miễn dịch chủ động sử dụng vắc-xin EBV nhằm kích thích hệ miễn dịch của ký chủ trong việc nhận diện kháng nguyên của tế bào bướu.

Liệu pháp miễn dịch thích nghi

Các nghiên cứu sử dụng các tế bào T độc tế bào (Cytotoxic T cells = CTLs) tự thân đặc hiệu với EBV cho ung thư vòm họng đã được tiến hành cho thấy tế bào T độc tế bào tự thân đặc hiệu với EBV an toàn và tạo ra phản ứng miễn dịch đặc hiệu dẫn đến đáp ứng và kiểm soát bệnh trong ung thư vòm họng giai đoạn tiến xa.

Sử dụng tế bào T gây độc tế bào sau hóa xạ trị ban đầu đang được tìm hiểu. Trong một thử nghiệm lâm sàng pha II với 35 bệnh nhân ung thư vòm họng tái phát hoặc di căn, truyền CTLs tự thân đặc hiệu với EBV sau khi hóa trị bước đầu có kết quả hứa hẹn. Một thử nghiệm lâm sàng pha III, đa trung tâm, ngẫu nhiên so sánh hóa trị (gemcitabine và carboplatin) sau đó là CTLs tự thân đặc hiệu EBV với hóa trị đơn thuần như điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư vòm họng tiến xa đang được tiến hành.

Liệu pháp vắc-xin EBV

Vắc-xin tế bào tua gai (Dendritic cell-DC) tự thân đang được nghiên cứu như một liệu pháp điều trị ung thư vòm họng tiến xa hiện đang thực hiện ở pha I/II.

Vắc-xin trị liệu bao gồm virút tái tổ hợp mã hóa prôtéin EBNA1/LMP2 (MVA-EL) đã được thử nghiệm trong hai thử nghiệm lâm sàng pha I ở Hồng Kông và Vương quốc Anh. Liệu pháp vắc-xin này đang được thử nghiệm thêm trong các thử nghiệm lâm sàng pha Ib và II.

Úc ché chót kiểm miễn dịch

Đã có những nghiên cứu cho thấy có biểu hiện của PD-L1 (Programmed cell death ligand 1) trong khối bướu ở bệnh nhân ung thư vòm họng. Mức độ biểu hiện cao của PD-L1 hoặc đồng biểu hiện với PD-1 có liên quan đến kết quả xấu hơn về mặt sống còn không bệnh.

Trong nghiên cứu KEYNOTE-028, 27 bệnh nhân ung thư vòm họng đã điều trị triệt để bị di căn hoặc tái phát, có PD-L1 dương tính, được điều trị bằng pembrolizumab (10 mg/kg mỗi hai tuần trong hai năm). 7/27 (26%) bệnh nhân đáp ứng một phần, 14/27 (52%) bệnh nhân bệnh ổn định với thời gian theo dõi trung bình là 20 tháng. Trung vị thời gian sống còn bệnh không tiến triển là 6,5 tháng, với tỷ lệ sống còn bệnh không tiến triển ở 6 và 12 tháng lần lượt là 50% và 33%.

Trong một nghiên cứu giai đoạn II khác, 44 bệnh nhân được điều trị bằng nivolumab (3 mg/kg mỗi hai tuần). Tất cả các bệnh nhân trước đây đã hóa trị ít nhất 1 đợt với phác đồ dựa trên platinum khi bệnh tái phát. Thời gian theo dõi trung vị là 12,5 tháng, tỷ lệ đáp ứng là 20,5%, với 1 trường hợp đáp ứng hoàn toàn và 8 trường hợp đáp ứng một phần. Tỷ lệ sống còn bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ 1 năm lần lượt là 19% và 59%.

Các nghiên cứu lâm sàng đang tiến hành với pembrolizumab (KEYNOTE-122), một kháng thể chống PD-1 khác (NCT 02605967), so với hóa trị tiêu chuẩn trong ung thư vòm họng tái phát hoặc di căn tiến triển sau hóa trị với platinum.

4.7. Các biến chứng của điều trị

Viêm niêm mạc là độc tính cấp nổi bật của xạ trị ung thư vòm họng. Hóa trị làm nặng hơn độc tính này và thêm nguy cơ độc tính thần kinh, nôn, giảm bạch cầu và độc tính huyết học khác, độc thận, thính giác. Hội chứng Lhermitte có thể gặp sau hóa-xạ trị ung thư vòm họng. Khít hàm là biến chứng muộn do xơ hóa, cần đánh giá cẩn thận để phân biệt với tái phát tại chỗ.

Khô miệng là một biến chứng muộn, kéo dài hoặc vĩnh viễn, dù có thể cải thiện theo thời gian.

Nhiều biến chứng nghiêm trọng, xảy ra muộn sau xạ trị hoặc hóa xạ trị đồng thời:

- Tồn thương não do xạ trị: Hoại tử thùy thái dương, đặc trưng bằng mất trí nhớ, động kinh khu trú phức tạp, vùng giảm đậm độ ở một hoặc hai thùy thái dương trên hình ảnh học thần kinh xảy ra trên 2-3% bệnh nhân.
- Hoại tử xương nền sọ do xạ với chảy máu từ động mạch cảnh trong là một biến chứng không thường gặp của xạ trị ung thư vòm họng, nhưng có thể gây tử vong.
- Rối loạn chức năng tuyến yên có thể xảy ra, đặc biệt trong bối cảnh bướu lan đến xoang bướu hoặc hố sọ giữa.
- Tồn thương tuy muộn xuất hiện từ 1 đến 18 năm sau xạ trị gây khiếm khuyết chức năng từ trung bình đến nặng. Các khiếm khuyết có thể bao gồm: điếc, mất phổi hợp vận động, nuốt khó, yếu lưỡi và khâu cái, và yếu vận động của cơ úc đòn chũm, cơ thang, cơ trên gai, cơ dưới gai, và hiếm hơn là cơ đen ta.
- Xạ trị vùng cổ có nguy cơ dẫn đến suy giáp, cần phải theo dõi chức năng tuyến giáp sau điều trị.
- Ung thư thứ hai liên quan đến xạ trị thường là carcinom tế bào gai vùng đầu cổ.

Sử dụng kỹ thuật IMRT có thể giảm tần suất và độ nặng của một số biến chứng sau điều trị.

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

5.1. Đánh giá đáp ứng

Đánh giá đáp ứng ở vòm họng và hạch cổ sẽ dựa trên việc thăm khám trên lâm sàng, kết quả của nội soi và hình ảnh học. Chụp cộng hưởng từ vùng nền sọ và hạch cổ sau điều trị nên được thực hiện để làm cơ sở cho việc theo dõi về sau, ngoài ra có thể chụp PET/CT sau 3 tháng kể từ khi chấm dứt điều trị.

Phân biệt giữa khối bướu tồn lưu, bướu thoái triển chậm và những thay đổi sau điều trị có thể gặp nhiều khó khăn. Hình ảnh cộng hưởng từ và PET/CT có thể đạt được độ chính xác cao hơn khi kết hợp, thay vì riêng lẻ, trong việc phát hiện bệnh tồn lưu. Sử dụng các phương tiện hình ảnh học quá sớm, đặc biệt là chụp PET/CT trước 12 tuần sau điều trị, có thể dẫn đến kết quả dương tính giả.

5.2. Theo dõi bệnh tái phát

Theo dõi sau điều trị rất quan trọng giúp phát hiện sớm bệnh tái phát tại chỗ, di căn cũng như độc tính của điều trị. Theo dõi bao gồm kiểm tra định kỳ vòm họng và hạch cổ, đánh giá chức năng thận kinh sọ và đánh giá các triệu chứng toàn thân. Tương tự như các bệnh ung thư vùng đầu và cổ khác, bệnh nhân nên được tiến hành nội soi tai-mũi-họng định kỳ.

Ung thư vòm họng có xu hướng tái phát muộn hơn so với các ung thư khác ở vùng đầu cổ. Xương là vị trí di căn xa đầu tiên thường gặp nhất, tiếp theo là gan và sau đó là phổi.

Lịch trình theo dõi bệnh nhân thường là mỗi ba tháng trong hai năm đầu tiên, mỗi bốn đến sáu tháng từ năm thứ 3 đến năm thứ 5, và mỗi năm sau 5 năm. Tái khám bằng khám lâm sàng là chủ yếu, đánh giá bằng các phương tiện hình ảnh học chỉ khi có các triệu chứng hay khám lâm sàng nghi ngờ.

Theo dõi tái lượng của EBV DNA trong huyết tương sau điều trị có thể có vai trò trong tiên lượng bệnh cũng như xác định bệnh tái phát nhưng lợi ích về sống còn chưa rõ.

6. CÁC YẾU TỐ TIỀN LƯỢNG:

Bảng 6. Các yếu tố tiên lượng ung thư vòm họng

Yếu tố	Tốt	Xấu
Tuổi	<40	
Giới	Nữ	
Giai đoạn bệnh	I, II	III, IV
T4		Có
Bướu	<2cm	
Hạch		Hạch 2 bên, xâm lấn. Di căn nhóm hạch cổ thấp
Giải phẫu bệnh	Carcinom không surg hóa	Carcinom surg hóa Carcinom tb gai dạng đáy
Nồng độ EBV		>4000 Copies

Bảng 7. Sống còn toàn bộ 5 năm theo giai đoạn của ung thư vòm họng

Giai đoạn	Tỉ lệ
I	90%
II	84%
III	75%
IV	58%

7. TẦM SOÁT PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ VÒM HỌNG

Chưa có chương trình tầm soát ung thư vòm họng cho dân số chung.

Ở một số quốc gia có tần suất ung thư vòm họng cao như Hồng Kông, Singapore. Tầm soát ung thư vòm họng bằng xét nghiệm DNA của EBV hay kháng thể kháng EBV kết hợp với soi vòm họng cho các thành viên trong gia đình có một hay nhiều người bị ung thư vòm họng.

8. KẾT LUẬN

Ung thư vòm họng là một ung thư biểu mô xuất phát từ niêm mạc lót ở vòm họng, vị trí thường gặp là hố Rosenmüller. Mặc dù cùng xuất phát từ niêm mạc họng, ung thư vòm họng có những đặc điểm riêng về cả nguyên nhân, dịch tễ học, diễn tiến tự nhiên, biểu hiện lâm sàng cũng như đáp ứng với các mô thức điều trị khác biệt với các ung thư đầu cổ khác. Khoảng 90% bệnh nhân ung thư vòm họng có hạch lông chẩn đoán, 50% bệnh nhân có hạch cổ ở hai bên. Xạ trị là phương thức điều trị chính trong ung thư vòm họng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Chua ML, Wee JT, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016; 387:1012.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893.
3. Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:4873.
4. Lee AW, Ng WT, Chan LL, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer--success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol* 2014; 110:377.
5. Lee AW, Ngan RK, Tung SY, et al. Preliminary results of trial NPC-0501 evaluating the therapeutic gain by changing from concurrent-adjuvant to induction-concurrent chemoradiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fractionation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2015; 121:1328.
6. Lee AW, Sze H, Ng WT. Is selective neck irradiation safe for node-negative nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:902.
7. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer* 2016; 122:546.
8. Peng G, Wang T, Yang KY, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012; 104:286.
9. Taheri-Kadkhoda Z, Björk-Eriksson T, Nill S, et al. Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons. *Radiat Oncol* 2008; 3:4.
10. Tian YM, Liu MZ, Zeng L, et al. Long-term outcome and pattern of failure for patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck* 2019; 41:1246.
11. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; 365:2041.
12. Widesott L, Pierelli A, Fiorino C, et al. Intensity-modulated proton therapy versus helical tomotherapy in nasopharynx cancer: planning comparison and NTCP evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:589.

UNG THƯ THANH QUẢN

Nguyễn Hữu Phúc

MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

1. Kể được các yếu tố dịch tễ và nguyên nhân của ung thư thanh quản
2. Hiểu được quá trình diễn tiến và bệnh học của ung thư thanh quản
3. Trình bày các phương tiện chẩn đoán ung thư thanh quản
4. Nắm được các nguyên tắc điều trị ung thư thanh quản

1. MỞ ĐẦU

Ung thư thanh quản là một trong các ung thư thường gặp trong ung thư đường hô hấp, tiêu hóa trên. Các phương pháp điều trị thường có ảnh hưởng đến chức năng của thanh quản và chất lượng sống của bệnh nhân. Nên chẩn đoán sớm là vấn đề quan trọng để có cơ hội bảo tồn chức năng thanh quản và các phối hợp điều trị cũng được nghiên cứu với mục đích bảo tồn cơ quan trong các trường hợp ở giai đoạn trễ.

2. DỊCH TỄ HỌC-NGUYÊN NHÂN

Ung thư thanh quản là ung thư đứng hàng thứ 11 trong các ung thư thường gặp trên toàn cầu. Năm 1985 có khoảng 121.000 ca mới.

Đây là một trong các ung thư thường gặp ở Châu Âu với 52.000 ca mới/năm và ở Mỹ khoảng 9.500-11.000 ca mới/năm. Xuất độ ở Bắc Châu Âu: 6/100.000/năm và Nam Châu Âu 18/100.000/năm đối với nam giới, ở nữ giới không quá 1,5/100.000 /năm

Theo Globocan 2002, ở Việt Nam ung thư thanh quản đứng hàng thứ 10 ở nam giới với tỉ lệ 2,2% và xuất độ 3,2/100.000/năm so với nữ giới ung thư thanh quản chiếm 0,2% và xuất độ 0,3/100.000 /năm.

Các yếu tố nguy cơ:

- Hút thuốc là yếu tố nguy cơ trội nhất.
- Rượu là yếu tố nguy cơ đứng hàng thứ hai. Trên 95% bệnh nhân ung thư thanh quản có hút thuốc và uống rượu.
- Các yếu tố khác:
 - Tiếp xúc môi trường: chất Abestos, Nicken, hơi Mustard
 - Bệnh trào ngược thực quản - bao tử
 - Nhiễm Virút gây bướu nhú ở người (HPV) loại 6, 11,16,18,33 (hiện diện 15% ung thư thanh quản)
 - Ăn uống nhiều rau củ, trái cây có caroten, vitamin C có thể làm giảm nguy cơ

3. BỆNH HỌC VÀ DIỄN TIẾN

95% ung thư thanh quản là carcinom tế bào gai, các loại khác hiếm hơn

Carcinom tế bào gai dạng mụn cóc chiếm khoảng 1-2% có diễn tiến tại chỗ mạnh nhưng thường không di căn

3.1. BUỚU NGUYÊN PHÁT

Trên thanh môn

Sụn nắp

Phần trên xương móng bướu thường dạng chồi, to, xâm lấn hủy đầu sụn nắp ăn lan cấu trúc lân cận (thung lũng và khoang trước sụn nắp). Bướu phần dưới xương móng thường xâm

lần qua các lỗ sụn nắp đến khoảng trước sụn nắp, có thể xâm lấn dây thanh giáp, rìa thanh quản và đến xoang lê; ở giai đoạn trễ, bướu xâm lấn mép trước đến dưới thanh môn.

Dây thanh giáp

Thường xuất hiện dưới dạng tổn thương dưới niêm mạc ăn lan về phía trước đến sụn giáp, phía trong đến xoang lê; có thể xâm lấn đến sụn nắp phần dưới xương móng. Đầu tiên bướu có thể xâm lấn dây thanh thật theo đường dưới niêm mạc gây khó khăn trong chẩn đoán. Bướu xâm lấn dưới thanh môn thường ở giai đoạn trễ.

Nếp phễu nắp và sụn phễu

Khó xác định nguyên uỷ của bướu từ vách trong của xoang lê hoặc nếp phễu nắp. Khi bướu tiến triển xâm lấn vào cơ nhẫn phễu làm bất động thanh quản. Bướu có thể xâm lấn đáy lưỡi, vách hầu và vùng hầu sau sụn nhẫn.

Bướu ở thanh môn

Bướu thường xuất phát từ 2/3 trước bờ tự do của dây thanh lan đến mép trước, buồng thanh thất, máu thanh và dưới thanh môn. Bướu cũng có thể xâm lấn dây chằng thanh đến cơ giáp phễu và khoang cạnh thanh môn. Nón đòn hồi là hàng rào cản bướu xâm lấn đến dưới thanh môn. Bướu tiến triển có thể đến sụn giáp và tuyến giáp

Bướu dưới thanh môn

Ít gặp, có thể bướu xuất phát từ mặt dưới của dây thanh hoặc niêm mạc dưới thanh môn. Bướu xâm lấn sụn nhẫn rất sớm vì không có cơ dưới niêm mạc

3.2. Hạch vùng

Trên thanh môn: tỉ lệ di căn hạch từ 25 đến 75% cho tất cả các giai đoạn và thường di căn hạch hai bên

Thanh môn :

- T1,T2: tỉ lệ di căn hạch thấp: 0-10%
- T3,T4: tỉ lệ di căn hạch thay đổi từ :10-35%
- Nhóm hạch nguy cơ di căn (T3,T4): nhóm II, III, IV, VI.

Dưới thanh môn: đầu tiên di căn hạch cạnh và trước khí quản,hạch Delphian, dọc thần kinh hồi thanh quản sau đó đến hạch nhóm thấp dọc tĩnh mạch hầu trong.

3.3. Di căn xa

Hiếm gặp

Theo Spector nghiên cứu 1667 ca có 4,4 % di căn xa. Di căn hạch là yếu tố nguy cơ liên hệ đến di căn xa. Các vị trí di căn xa thường gặp là phổi, xương và gan

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng liên hệ đến chức năng của thanh quản tùy thuộc vào vị trí, kích thước và độ xâm lấn của bướu:

- Ung thư trên thanh môn: đau họng, nuốt đau lan lên tai, thay đổi giọng nói và hạch cổ to
- Ung thư thanh môn: khàn tiếng, bướu tiến triển gây khó thở
- Ung thư dưới thanh môn: hiếm gặp, thường gặp triệu chứng tắc nghẽn đường thở

Các bệnh nhân có khàn tiếng trên 3 tuần hoặc đau họng, khó nuốt, nuốt đau kéo dài trên 6 tuần nên được khám chuyên khoa

Khám lâm sàng

Đánh giá màng giáp-móng, màng giáp-nhẫn, sụn giáp, mát dấu lụp cụp (click) thanh quản, tiên đoán có xâm lấn vùng sau nhẫn

Đánh giá hạch cổ: tỉ lệ âm giả từ 20-51%

Các phương tiện đánh giá

Soi thanh quản:

- Gián tiếp, trực tiếp
- Ống mềm, ống cứng
- Gây mê, gây tê

Soi thực quản, phế quản: đánh giá sự xâm lấn của bướu và tổn thương ác tính khác

CT scan:

- Đánh giá xâm lấn sụn,
- Đánh giá xâm lấn khoảng trước sụn giáp,
- Đánh giá xâm lấn ngoài thanh quản
- Đánh giá di căn hạch, độ chính xác 87-93%

MRI: nhạy hơn CT nhưng có hình ảnh giả nhiều hơn

PET (Positron Emission Tomography): hữu ích trong chẩn đoán phân biệt tái phát tại chỗ và dư chứng sau xạ trị.

Siêu âm: là phương pháp có độ nhạy cao để rà tim di căn hạch cổ nhất là khi có kết hợp hướng dẫn FNA, với độ chính xác từ 89-97%

Các tác giả ủng hộ dùng chẩn đoán hình ảnh để đánh giá xếp hạng lâm sàng.

Rà tim di căn xa bằng X quang phổi, siêu âm gan, phosphatase kiềm. Chẩn đoán hình ảnh nên dùng đặc biệt cho các trường hợp tiến triển. De Bree đề nghị rà soát di căn xa ở các bệnh nhân có từ 3 hạch cổ di căn trở lên, hạch cổ di căn 2 bên, hoặc hạch cổ di căn trên 6 cm, hạch dọc tĩnh mạch hầu trong nhóm thấp, bướu tái phát tại vùng và khi có ung thư thứ hai (Fluorine 18 Fluorodeoxy Glucose Positron Emission tomography FDG-PET, Thallium 201, Single Photon Emission tomography hoặc xạ hình xạ miễn dịch)

Chẩn đoán phân biệt với u nhú, polyp, hạt dây thanh, u hạt và lao thanh quản

5. XẾP HẠNG LÂM SÀNG

Theo UICC và AJCC 2002

Bướu nguyên phát

Tx: Bướu nguyên phát không thể đánh giá được

T0: Không rõ bướu nguyên phát

Tis: Carcinôm tại chỗ

Trên thanh môn

T1: Bướu giới hạn ở một phần vùng của trên thanh môn với dây thanh cử động bình thường

T2: Bướu xâm lấn niêm mạc hơn một phần vùng lân cận của trên thanh môn hay ngoài vùng trên thanh môn (thí dụ: niêm mạc đáy lưỡi, thung lũng, vách trong của xoang lỗ), không gây cố định thanh quản.

T3: Bướu khu trú ở thanh quản, có bất động dây thanh và/hoặc xâm lấn bất cứ cấu trúc nào sau đây: vùng sau nhẫn, mô trước sụn nắp, khoảng cạnh thanh môn và/hoặc xâm lấn sụn giáp ít (thí dụ: mặt trong sụn giáp)

T4a: Bướu xâm lấn sụn giáp và/hoặc xâm lấn khỏi thanh quản (thí dụ: khí quản, mô mềm vùng cổ kẽ cả cơ sâu của lưỡi, cơ trước tuyến giáp, tuyến giáp hoặc thực quản)

T4b: Bướu xâm lấn khoảng trước cột sống, bao lấy động mạch cảnh hoặc xâm lấn các cấu trúc trung thất.

Thanh môn

T1: Bướu khu trú ở một (T1a) hoặc cả hai (T1b) dây thanh (có thể xâm lấn mép trước hoặc sau) với cử động dây thanh bình thường

T2: Bướu ăn lan đến vùng trên thanh môn hoặc dưới thanh môn hoặc có giới hạn cử động của dây thanh

T3: Bướu khu trú ở thanh quản, có bất động dây thanh hoặc xâm lấn khoảng cạnh thanh môn và/hoặc xâm lấn sụn giáp ít (mặt trong sụn giáp)

T4: Bướu xâm lấn sụn giáp và/hoặc xâm lấn khỏi thanh quản (thí dụ: khí quản, mô mềm vùng cổ kẽ cả cơ sâu bên ngoài của lưỡi, cơ trước tuyến giáp, tuyến giáp hoặc thực quản)

Dưới thanh môn

T1 : Bướu khu trú dưới thanh môn

T2 : Bướu lan rộng đến dây thanh, có cử động dây thanh bình thường hoặc kém

T3 : Bướu khu trú trong thanh quản, có bất động dây thanh

T4a: Bướu xâm lấn sụn nhẵn và/hoặc ra ngoài thanh quản (thí dụ: khí quản, mô mềm vùng cổ kẽ cả cơ sâu bên ngoài lưỡi, cơ trước tuyến giáp, tuyến giáp hoặc thực quản)

T4b: Bướu xâm lấn khoảng trước cột sống, bao lấy động mạch cảnh hoặc xâm lấn các cấu trúc trung thất.

Hạch vùng

Nx : Các hạch vùng không thể đánh giá được

N0: Hạch vùng không di căn

N1: Di căn một hạch cùng bên, kích thước lớn nhất 3cm hoặc nhỏ hơn

N2: Di căn một hạch cùng bên, kích thước lớn hơn 3cm nhưng kích thước lớn nhất không quá 6cm; hoặc di căn nhiều hạch cùng bên mà không có hạch nào lớn hơn 6cm; hoặc di căn hạch 2 bên hoặc hạch trung tâm, không hạch nào lớn hơn 6cm.

N2a: Di căn một hạch cùng bên, kích thước lớn hơn 3cm nhưng không quá 6cm

N2b: Di căn nhiều hạch cùng bên mà không có hạch nào lớn hơn 6cm

N2c: Di căn hạch 2 bên hoặc hạch trung tâm, không hạch nào lớn hơn 6cm.

N3: di căn hạch có kích thước lớn nhất hơn 6cm

Di căn xa

Mx: Di căn xa không thể đánh giá được

M0: Không có di căn xa

M1: Di căn xa

Xếp giai đoạn

Giai đoạn 0: Tis N0 M0

Giai đoạn 1: T1 N0 M0

Giai đoạn 2: T2 N0 M0

Giai đoạn 3: T3 N0 M0

T1 N1 M0

T2 N1 M0

	T3 N1 M0
Giai đoạn 4A:	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	Bất kỳ T N2 M0
Giai đoạn 4B:	Bất kỳ T N3 M0
Giai đoạn 4C:	Bất kỳ T, bất kỳ N, M1

6. ĐIỀU TRỊ

Bướu nguyễn phát

Khả năng điều trị ung thư thanh quản tính chung từ 80-90% đối với Tis, T1, T2 và 60% đối với T3, T4

Các chỉ định điều trị ung thư thanh quản còn bàn cãi vì có ít nghiên cứu so sánh các phương pháp điều trị

Phẫu trị và xạ trị là 2 phương pháp được áp dụng rộng rãi

Trong thập niên vừa qua, việc điều trị bảo tồn chức năng được chú trọng nhiều. Ngày nay có nhiều kỹ thuật mổ bảo tồn hóa trị thanh quản, hóa trị cũng là phương pháp điều trị quan trọng phối hợp với xạ trị theo hướng điều trị bảo tồn cơ quan và cắt thanh quản toàn phần ngày càng ít chỉ định như là sự lựa chọn ban đầu.

Ung thư trên thanh môn

T1, T2 N0 điều trị thành công bằng xạ trị hay phẫu trị đơn thuần (kết ca cắt qua ngã nội soi bằng laser)

T2, T3 tiến triển còn bàn cãi. T2, T3 không xâm lấn thanh môn và sụn phèu có chỉ định cắt thanh quản trên thanh môn theo chiều ngang (Horizontal Supraglottic Laryngectomy). Kết quả về chức năng tốt. Phẫu thuật này còn chỉ định cho các thương tổn xâm lấn thung lũng, đáy lưỡi, xoang lê và sụn phèu – Cắt thanh quản trên thanh môn cho kết quả tốt hơn xạ trị.

T3 xâm lấn thanh môn, xâm lấn màng trong sụn giáp hoặc khoảng cạnh thanh môn – không xâm lấn dưới thanh môn và có thể bảo tồn một sụn phèu, có chỉ định cắt thanh quản một phần trên sụn nhẵn (Supracricord Partial laryngectomy SCPL), tái tạo thanh quản theo kiểu CHP (Cricohyoidopexy) hoặc CHEP (Cricohyoidoepiglottopexy). Phẫu thuật này bảo tồn được sự liên tục đường hô hấp, không mở khí quản ra da, ăn uống bình thường và cho kết quả tốt về mặt ung thư. Biến chứng sau mổ là khó nuốt và khàn giọng

T3, T4 tiến triển bệnh nhân có tổng trạng kém hoặc chức năng hô hấp kém, có chỉ định cắt thanh quản toàn phần, xạ trị hoặc hóa-xạ trị

Ung thư thanh môn

Tis, T1, T2 N0: xạ trị, phẫu trị và phẫu thuật qua ngã nội soi bằng dao thường hoặc laser là các phương pháp điều trị được lựa chọn. Các nghiên cứu so sánh hiệu quả giữa các phương pháp này chưa đủ bằng chứng kết luận phương pháp nào tốt nhất. Ngày nay, mổ qua ngã nội soi bằng laser được sử dụng nhiều vì lợi điểm bảo tồn sụn giáp và ít tổn kém. Cần cân nhắc chỉ định khi bướu xâm lấn mép trước.

T1b, T2 chỉ định cắt thanh quản một phần trên sụn nhẵn (Supracricord Partial laryngectomy) với rìa diện cắt 5mm cho kết quả tốt về mặt ung thư và bảo tồn chức năng, kết quả sống còn 5 năm 98% theo Laccourreye và cs. Có nhiều kỹ thuật cắt thanh quản một phần theo chiều dọc được mô tả. Tuy nhiên phẫu thuật cắt thanh quản một phần trên sụn nhẵn cho phép cắt rộng hơn khoảng cạnh thanh môn. Nhiều tác giả cũng

cho thấy kết quả về mặt kiểm soát ung thư tốt hơn sau cắt thanh quản trên sụn nhẵn so với cắt thanh quản một phần theo chiều dọc đối với bướu T2, T3 ở thanh môn

T3 điều trị cổ điển là cắt thanh quản toàn phần và nạo hạch cổ, có thể xạ trị sau mổ. Trong nhóm bệnh nhân T3 không xâm lấn dưới thanh môn, ít nhất còn một sụn phễu có thể bảo tồn có chỉ định cắt thanh quản trên sụn nhẵn và tái tạo thanh quản theo kiểu CHEP hay CHP. Theo Chevalier, kết quả sống còn 5 năm là 95,4% trong nghiên cứu 22 bệnh nhân T3 điều trị theo phương pháp này và đường như cắt thanh quản trên sụn nhẵn tăng tỉ lệ kiểm soát tại chỗ (85-90%) và sống còn hơn khi so với xạ trị đơn thuần và các phương pháp điều trị bị bảo tồn khác. Các tác giả khác cũng báo cáo kết quả tốt về điều trị cắt qua ngã nội soi bằng Laser đối với T3. Gần đây các kết quả điều trị phối hợp hóa – xạ chỉ định cho các bướu T3 không thích hợp cho cắt thanh quản một phần cũng cho thấy nhiều hứa hẹn.

Dưới thanh môn

T1, T2 điều trị thành công bằng xạ trị đơn thuần. Phẫu thuật dùng cho các trường hợp xạ trị thất bại.

T3, T4 cắt thanh quản toàn phần, cắt thùy giáp cùng bên, nạo hạch cổ nhóm VI và xạ trị sau mổ

Hạch vùng

Hạch cổ di căn sờ thấy trên lâm sàng

Tỉ lệ di căn hạch gia tăng theo bướu nguyên phát

pT1: 10%

pT2: 29%

pT3: 38%

pT4: 57%

Hạch cổ di căn là yếu tố dự hậu quan trọng nhất. Các trường hợp có di căn hạch lâm sàng thường có chỉ định nạo hạch cổ tận gốc hoặc tận gốc biến đổi.

Hạch cổ không sờ thấy trên lâm sàng

Nạo hạch cổ N0 khi có nguy cơ di căn hạch trên 20%. Nạo hạch cổ chọn lọc thường được chỉ định

Đối với bướu T1,T2, dây thanh còn cử động bình thường không có chỉ định nạo hạch cổ phòng ngừa

T3,T4 ở dưới thanh môn thường có liên hệ đến tuyến giáp nên cắt giáp

Xạ trị phòng ngừa liều 50Gy làm giảm nguy cơ tái phát. Sự lựa chọn xạ trị cho N0 tùy thuộc vào sự lựa chọn phương pháp điều trị bướu nguyên phát

Xạ trị sau mổ

Chỉ định xạ trị sau mổ và có thể hoá trị khi:

- Phẫu thuật không đủ an toàn
- pT4
- Hạch có xâm lấn thần kinh , mạch máu
- Nhiều hạch di căn
- N3
- Ung thư xâm lấn dưới thanh môn

Tái phát

Bướu tái phát có kích thước nhỏ, nông không gây bất động thanh quản có thể điều trị thành công bằng xạ hay phẫu đơn thuần kể cả cắt bằng laser

80% các ca tái phát ở rT3 hoặc rT4. Cắt thanh quản toàn phần là lựa chọn cho đa số trường hợp

Một số bệnh nhân xạ trị thất bại có thể cắt thanh quản một phần

Hóa trị tạm bợ đáp ứng 30%, sống còn trung bình 6 tháng với Cisplatin ở pha II. Methotrexate, Carboplatin, 5FU và Ifosfamide cũng có tác dụng, đáng ứng pha II <30%. Các thuốc mới như Taxanes cũng có tác dụng đáng kể

7. CÁC VẤN ĐỀ ĐẶC BIỆT

Ung thư thanh quản tiến triển: điều trị mổ

Cắt thanh quản toàn phần chỉ định cho các trường hợp tiến triển khỏi thanh quản hay sau biện pháp bảo tồn cơ quan thất bại hay các bệnh nhân không có chỉ định trong kế hoạch bảo tồn cơ quan.

Dư chứng của cắt thanh quản toàn phần:

- Mất giọng nói
- Có lỗ mờ khí quản
- Phân cách vĩnh viễn đường hô hấp và tiêu hóa
- Phục hồi chức năng tiếng nói là một phần của điều trị:
 - o Máy nói điện (Electrolaryngeal speech)
 - o Nói giọng thực quản (Esophageal speech)
 - o Tạo thông nối khí – thực quản (Tracheoesophageal puncture)

Ung thư thanh quản tiến triển: không điều trị mổ

Năm 1991, nghiên cứu VA Cooperative Laryngeal Cancer Study là công trình đầu tiên thử nghiệm của hoá trị và xạ trị trong xử trí ung thư thanh quản giai đoạn III và IV. Các bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên thành hai nhóm

- Cắt thanh quản toàn phần và xạ trị sau mổ
- Hoá trị tân hổ trợ (Cisplatin +5 FU) + xạ trị sau đó chỉ định cho các ca có đáp ứng tốt với hóa trị và cắt thanh quản toàn phần dành cho các ca không đáp ứng với hóa trị

Kết quả

Kết quả sống còn 2 năm không khác nhau giữa hai nhóm mổ và hoá trị +xạ trị.

2/3 số ca hóa xạ bảo tồn được thanh quản

Nhóm hoá xạ có tỉ lệ tái phát tại chỗ cao, giảm xuất độ di căn xa và ung thư thứ hai so với nhóm mổ đầu tiên

Tái phát tại chỗ nhóm hóa + xạ trong đó 56% là T4. Nên T4 có bướu lớn không thích hợp cho liệu pháp bảo tồn cơ quan

Năm 2003, nghiên cứu RTOG 91-11 547 bệnh nhân cho thấy

- Sau 2 năm cho thấy kết quả sống còn tương đương nhau
- Có cải thiện kết quả kiểm soát tại chỗ tại vùng và tỉ lệ bảo tồn cơ quan bằng liệu pháp hóa –xạ đồng thời

Kết quả

Phương pháp điều trị	Kiểm soát tại chỗ, tại vùng	Tỉ lệ bảo tồn cơ quan
Hoá trị dẫn đầu + xạ trị	61%	75%
Hoá xạ đồng thời	78%	88%
Xạ trị đơn thuần	56%	70%

Hướng dẫn lâm sàng kế hoạch bảo tồn thanh quản

Các lựa chọn bảo tồn thanh quản đối với T1, T2

- Tất cả các trường hợp T1,T2 được điều trị bảo tồn thanh quản
- Xạ trị và phẫu thuật bảo tồn thanh quản có kết quả sống còn ngang nhau
- Không nên phối hợp phẫu thuật bảo tồn và xạ trị vì làm giảm đi kết quả chức năng
- Phẫu thuật bảo tồn phải đảm bảo bờ cắt an toàn
- Tái phát tại chỗ sau xạ trị có thể phẫu thuật bảo tồn cơ quan
- Tái phát tại chỗ sau xạ trị có thể phẫu thuật bảo tồn cơ quan hoặc cắt thanh quản toàn phần cho một số ca T2
- Hoá xạ đồng thời có thể chỉ định cho các ca T2N(+) khi không thích hợp cho phẫu thuật bao tồn

Các lựa chọn bảo tồn thanh quản đối với T3, T4

- Các lựa chọn điều trị : phẫu thuật bảo tồn, hoá xạ đồng thời và xạ trị đơn thuần
- Sự lựa chọn phương pháp bảo tồn thanh quản cần cân nhắc các yếu tố về bệnh nhân, bác sĩ chuyên khoa và chuyên khoa phục hồi chức năng sau điều trị
- Hoá trị dẫn đầu trước phẫu thuật bảo tồn cơ quan không còn áp dụng
- Hoá xạ đồng thời có cơ hội cao bảo tồn thanh quản hơn xạ trị đơn thuần hay hoá trị dẫn đầu và xạ trị sau đó. Cần cân nhắc về chi phí và độc tính tại vùng
- Cisplatin là thuốc được lựa chọn
- Không có chứng cứ cho thấy kết quả sống còn và bảo tồn thanh quản cải thiện do hoá trị dẫn đầu trước khi điều trị đồng thời hoặc dùng hoá xạ đồng thời có thay đổi phân liều xạ
- Bệnh nhân muốn bảo tồn thanh quản nhưng không có chỉ định của mổ hoặc hoá xạ đồng thời thì xạ trị đơn thuần là chỉ định phù hợp

Điều trị hạch vùng trong kế hoạch bảo tồn cơ quan

- T1,T2 N0 thanh môn không có chỉ định nạo hạch cổ phòng ngừa
- Bướu tiến triển ở thanh môn và tất cả các bướu trên thanh môn, N0 nên nạo hạch cổ phòng ngừa
- N1: Xạ trị hay hoá trị có đáp ứng hoàn toàn:không nạo hạch cổ phòng ngừa
Xạ trị hay hoá xạ không có đáp ứng hoàn:nạo hạch cổ
- N2,N3: Nạo hạch cổ với bệnh nhân xạ trị hay hoá xạ (bắt kể đáp ứng) vì khi tái phát phẫu thuật khó thành công và hiện tại không có phương pháp hình ảnh nào chẩn đoán chính xác. Nên bàn cách theo dõi với bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn
Các bệnh nhân có hạch di căn lâm sàng. Nếu T được mổ thì nên nạo hạch cổ. Nếu bệnh nhân có nguy cơ về phẫu thuật thì nên hoá xạ đồng thời

Phương pháp lựa chọn bệnh nhân

Không có dấu hiệu có giá trị tiên đoán ổn định kết quả liệu pháp bảo tồn thanh quản. Tuy nhiên các bệnh nhân có bướu xâm lấn sụn, mô mềm thì nên cắt thanh quản toàn phần

Sự lựa chọn cần có ê kíp điều trị đa mô thức cũng như đánh giá yếu tố nguy cơ, tình trạng tâm lý và sự lựa chọn của bệnh nhân.

Hút thuốc có liên hệ đến kết quả xấu sau xạ trị. Nên khuyên bệnh nhân bỏ hút thuốc sau khi chẩn đoán và điều trị .

8. THEO DÕI

Mục đích theo dõi sau điều trị là

- Theo dõi tái phát tại vùng và phát hiện ung thư thứ hai qua khám tai mũi họng và chỉ định CT, MRI tùy theo tình huống lâm sàng. X quang phổi, chức năng gan, chức năng

tuyến giáp được làm mỗi năm, PET có vai trò quan trọng trong chẩn đoán phân biệt bướu tái phát với dữ chứng xạ trị.

- Theo dõi dữ chứng sau điều trị. Vấn đề nuốt, nói, hỗ trợ về tâm lý và các dữ chứng liên quan đến hút thuốc, uống rượu
- Bệnh nhân được khám định kỳ bởi ê kíp điều trị : phẫu thuật viên, nhà xạ trị và ung bướu nội khoa, nha sĩ và chuyên viên phục hồi chức năng

Năm thứ 1	1-3 tháng/lần
Năm thứ 2	2-4 tháng/lần
Năm thứ 3	3-6 tháng/lần
Năm thứ 4	4-6 tháng/lần
Năm thứ 5	mỗi 12 tháng/lần

9. KẾT LUẬN

Hiện nay các phương pháp điều trị phẫu thuật bảo tồn thanh quản, hóa xạ đồng thời và xạ trị có nhiều thay đổi đã mang lại cải thiện lâm sàng. Phòng ngừa và chẩn đoán vẫn là biện pháp hữu hiệu nhất để bệnh nhân có cơ hội điều trị khỏi bệnh và bảo tồn chức năng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. David.G.Pfister et al. Clinical practice guideline for the use of laryngeal preservation strategies in treatment of laryngeal cancer. American Society of Clinical Oncology (2006) 24-22, pp 3693-3074
2. Gino-Marioni et al. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. Cancer treatment reviews (2006) (Article in press)
3. Lisa-Licitra et al. Cancer of the larynx. Critical review on Hematology/Oncology.(2003) 47, pp 65-80
4. Ridge A. J et al. Cancer of the larynx. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach 7th edition 2005. Chapter 4, pp 82-86.
5. Sidransky D. Cancer of the larynx. Cancer: Principles and Practice of Oncology (CD - ROM), 2005, 7th edition, Chapter 26

Mục tiêu

1. Nêu được đặc điểm sinh học và diễn tiến tự nhiên của ung thư tuyến tiền liệt.
2. Trình bày được quy trình chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.
3. Nêu được nguyên tắc lựa chọn điều trị cho các trường hợp ung thư tuyến tiền liệt diễn tiến tại chỗ.

1. DỊCH TỄ HỌC VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

1.1 Dịch tễ học

Ung thư tuyến tiền liệt là loại bệnh lý ác tính thường gặp thứ hai ở nam (sau ung thư phổi) và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 5 trên thế giới. Theo thống kê của GLOBOCAN 2018, có 1.276.106 ca mới mắc và 358.989 ca tử vong vì loại ung thư này (chiếm 3,8% nguyên nhân tử vong do tất cả ung thư ở nam giới). Tại Việt Nam, ung thư tuyến tiền liệt chỉ xếp thứ 11 với 3.959 ca mới mắc và tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 13 với 1873 ca.

Xuất độ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong tăng theo tuổi với độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là 66 tuổi. Bệnh gấp nhiều ở các nước phát triển, điều này phản ánh sự khác nhau trong việc sử dụng các phương tiện chẩn đoán.

Mặc dù xuất độ còn cao nhưng hầu hết các trường hợp ở Âu – Mỹ đều phát hiện khi bước vào giai đoạn khu trú trong tuyến tiền liệt. Tỷ lệ sống còn 5 năm tại Hoa Kỳ đạt 98%, ở châu Âu trong giai đoạn 2003 - 2007 là 83%.

Trong những thập kỷ qua, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong việc phát hiện ra cơ chế phân tử và các yếu tố nguy cơ nhưng ung thư tuyến tiền liệt vẫn là nguyên nhân dẫn đến tỉ lệ tử vong đứng hàng thứ 2 do ung thư ở nam giới Hoa Kỳ. Phần lớn ung thư tuyến tiền liệt diễn tiến chậm, do đó nam giới có thể tránh được việc điều trị ngay lập tức bằng cách theo dõi tích cực, nếu bệnh được phát hiện ở giai đoạn thật sớm.

Chưa có bằng chứng rõ ràng nào về các biện pháp phòng ngừa ung thư tuyến tiền liệt hữu hiệu nhưng có thể giảm nguy cơ mắc bệnh bằng cách cắt giảm chế độ ăn giàu năng lượng, tăng cường rau quả và tập thể dục thường xuyên.

1.2 Yếu tố nguy cơ

Tuổi: ung thư tuyến tiền liệt có xu hướng gia tăng theo tuổi, đặc biệt sau 50 tuổi ở đàn ông da trắng và sau 40 tuổi ở người da đen có tiền căn gia đình. Khoảng 30% nam

giới trên 50 tuổi tử vong do các bệnh lý khác có bằng chứng của ung thư tuyến tiền liệt trên mẫu tử thiết.

Chủng tộc: Xuất độ ung thư tuyến tiền liệt rất khác nhau ở các chủng tộc. Tại Hoa Kỳ, con số này thấp nhất ở người Mỹ gốc Á/ Alaska (46,9), cao hơn ở người gốc Á (52,4) và người da trắng (93,9), cao nhất ở người Mỹ gốc Phi (157,6) trên 100.000 dân. Điều này có thể do sự khác biệt về điều kiện kinh tế xã hội, môi trường sống và các yếu tố về gen.

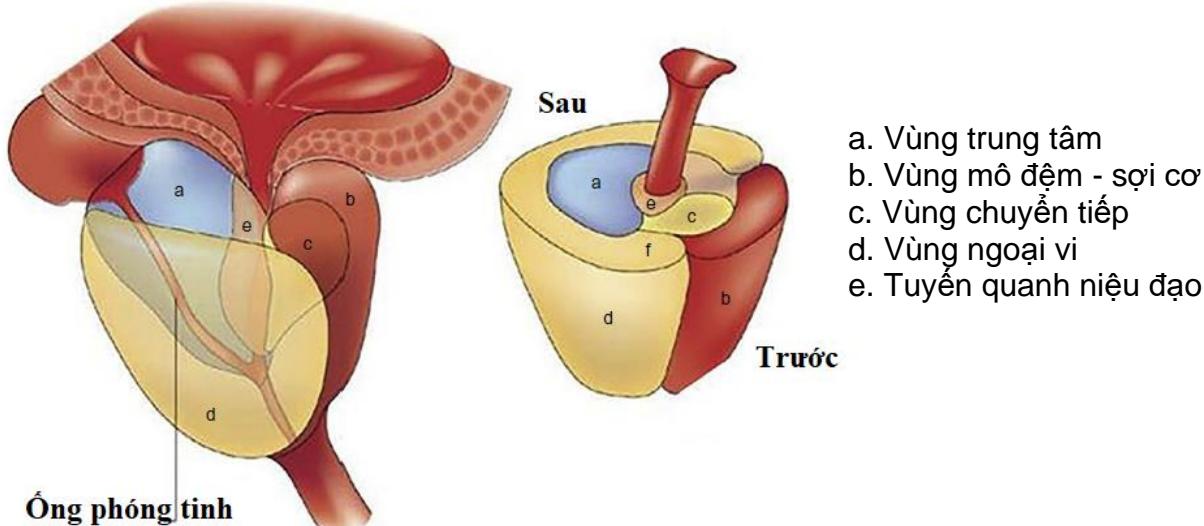
Yếu tố gia đình và gen: Ung thư tuyến tiền liệt do ảnh hưởng trực tiếp từ đột biến gen chỉ chiếm 5-9%. Những trường hợp thật sự do di truyền thường khởi phát bệnh sớm hơn 6 – 7 năm so với dân số chung với bệnh diễn tiến hung hãn hơn. Khoảng 11,8% trường hợp bệnh di căn có đột biến tế bào mầm ở những gen điều hòa quá trình sửa chữa DNA, chẳng hạn BRCA1/2 và HOXB13. Người mang đột biến BRCA thường có tiên lượng xấu hơn.

Chế độ ăn nhiều mỡ động vật, béo phì, lười vận động có liên quan đến tăng nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt.

2. SINH BỆNH HỌC VÀ DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN

2.1 Giải phẫu học tuyến tiền liệt

Cấu tạo tuyến tiền liệt gồm vùng ngoại vi (chiếm 70% thể tích tuyến và cũng là vị trí xuất phát của hầu hết các trường hợp ung thư), vùng trung tâm (25% thể tích tuyến), vùng chuyển tiếp (bao quanh niệu đạo) và một vách mô đệm sợi-cơ phía trước.



Hình 1. Phân khu giải phẫu tuyến tiền liệt

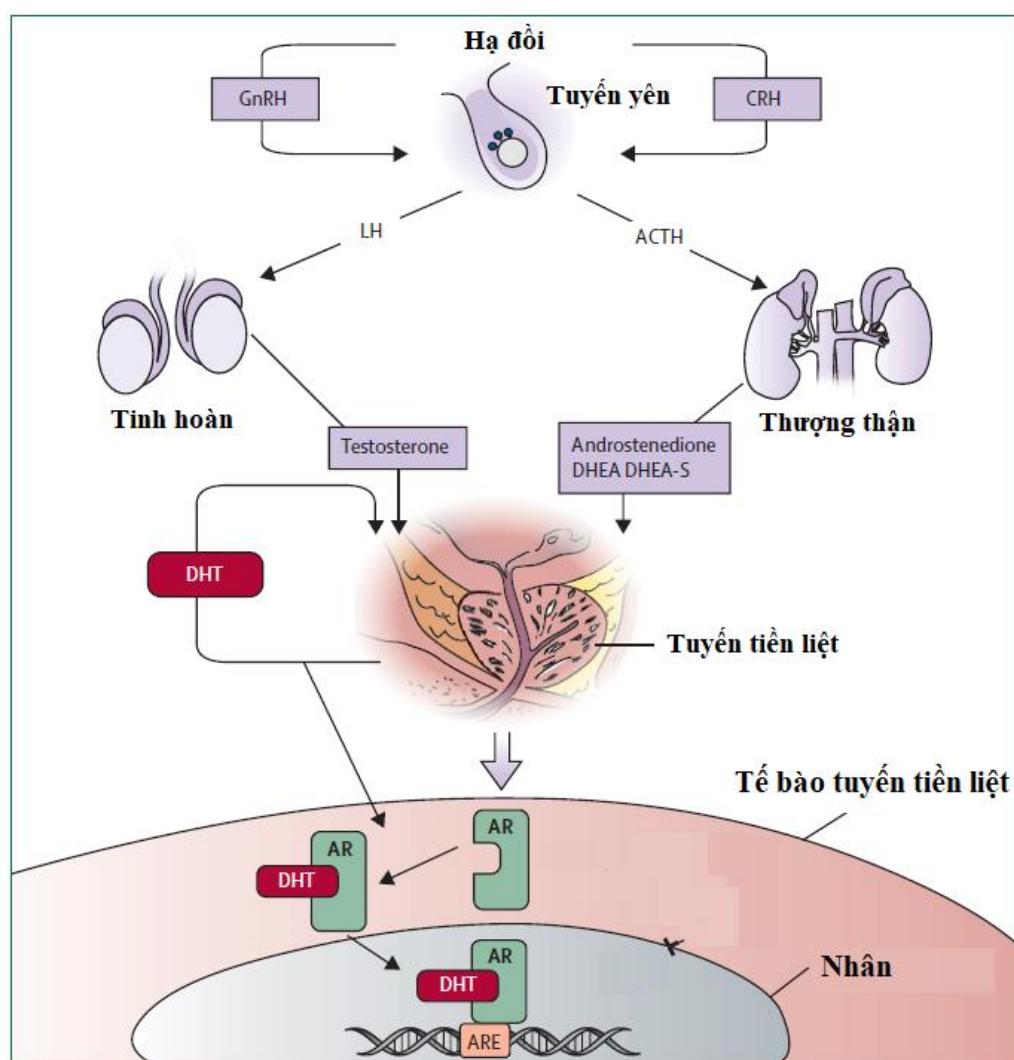
Khoảng 50-85% bướu nằm ở cực trên của tuyến và 85% bệnh nhân có bướu đa ổ. Ở vùng đỉnh tuyến, ranh giới vỏ bao tuyến không rõ, nên thường khó xác định bướu

có xâm lấn vỏ bao thực sự hay không. Sự xâm lấn vỏ bao thường xảy ra ở mặt sau bên của tuyến, là vùng có thần kinh chi phối.

2.2 Vai trò của trục nội tiết androgen

Trục nội tiết androgen đóng vai trò quan trọng trong việc kích thích các tế bào tuyến tiền liệt cũng như tế bào bướu phát triển. Ở nam giới, testosterone là loại androgen quan trọng nhất, được sản xuất chủ yếu ở tinh hoàn và một lượng nhỏ từ tuyến thượng thận. Để trở thành dạng hoạt động, testosterone phải được chuyển hóa thành dihydro-testosterone (DHT). DHT sẽ gắn kết với thụ thể androgen ở tế bào chất. Sau đó phức hợp này đi vào bên trong nhân tế bào, kết nối với DNA để thúc đẩy quá trình sao mã và tạo ra các protein chức năng có tác dụng giúp cho tế bào bướu sống sót, tăng trưởng và kháng lại quá trình chết theo lập trình (apoptosis).

Như vậy giảm lượng androgen hoặc ngăn chặn chúng xâm nhập vào tế bào giúp kiềm hãm sự phát triển của ung thư tuyến tiền liệt.



DHT : dihydro-testosterone, AR :androgen receptor, ARE: androgen-response element

Hình 2. Trục nội tiết androgen

2.3 Diễn tiến tự nhiên

Ung thư tuyến tiền liệt là loại bệnh diễn tiến chậm, các tế bào bướu có thể bắt đầu xuất hiện ở độ tuổi 50 và gây ra triệu chứng ở độ tuổi trung bình 70, phần lớn các trường hợp tử vong sau 75 tuổi.

Bướu thường đa ỏ, xâm lấn vỏ bao, xâm lấn các túi tinh, cổ và đáy bàng quang, niệu đạo.

Bướu thường di căn đến các hạch bịt, hạch quanh bàng quang, hạch hạ vị, hạch trước xương thiêng, hạch cạnh đại động mạch

Khi hạch vùng bị xâm lấn thì hầu như cũng đã có di căn xa. Bệnh thường di căn xa nhiều nhất đến xương và biểu hiện qua hình ảnh những ỏ tạo xương tăng đậm độ. Bệnh cũng có thể di căn đến gan và não. Phổi và mô mềm là những vị trí di căn hiếm gặp hơn.

3. TẦM SOÁT

Các nghiên cứu tầm soát ung thư tuyến tiền liệt bằng PSA và khám lâm sàng đã cho thấy một số bất lợi cần lưu ý. Phương tiện tầm soát có độ chuyên biệt và độ tin cậy không cao. Việc này làm gia tăng số trường hợp bị chẩn đoán quá mức, dẫn đến nguy cơ sinh thiết tuyến tiền liệt và điều trị không cần thiết. Do đó, tầm soát ung thư tuyến tiền liệt chưa trở thành chương trình y tế chính thức ở bất kỳ quốc gia nào.

Mục tiêu của tầm soát ung thư tuyến tiền liệt là tối ưu hóa lợi ích của xét nghiệm PSA và giảm thiểu các tác hại mà nó mang lại. Hiện tại, một số nguyên tắc đối với tầm soát ung thư này được đặt ra.

Tầm soát được tiến hành ở nam giới trên 50 tuổi. Không tầm soát PSA cho những trường hợp không triệu chứng và có kỳ vọng sống còn ngắn. Vì vậy, đàn ông trên 75 tuổi chỉ nên tầm soát trong một số tình huống đặc biệt, chẳng hạn PSA đo trước tuổi 70 cao hơn trị số trung bình theo tuổi, hoặc có tình trạng sức khỏe rất tốt.

Nếu PSA < 1 ng/ml, có thể giãn cách thời gian tầm soát, chẳng hạn mỗi 5 năm, và kết thúc tầm soát lúc 60 tuổi nếu lúc này PSA vẫn duy trì ở mức thấp hơn 1 ng/ml. Đối với trường hợp PSA cao hơn so với độ tuổi nhưng thấp hơn ngưỡng cần sinh thiết, cần phải được tư vấn về nguy cơ và việc tầm soát tiến hành thường xuyên hơn. Chỉ định sinh thiết không đơn thuần dựa vào PSA, mà cần phối hợp với các thông tin về động học PSA, độ tuổi, tiền căn gia đình, chủng tộc, tình trạng sức khỏe và ý kiến của bệnh nhân.

Đừng điều trị cho những người không cần điều trị. Phần lớn những trường hợp ung thư tuyến tiền liệt phát hiện qua tầm soát không cần điều trị ngay lập tức, mà chuyển qua chiến lược theo dõi tích cực.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1 Lâm sàng

Các tình huống lâm sàng

Ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn sớm thường không có triệu chứng lâm sàng và có thể được phát hiện nhờ vào thăm khám trực tràng thường quy, đo nồng độ PSA/máu. Hiện nay ở Âu-Mỹ, phần lớn bệnh được phát hiện trong tình huống này.

Một số ít trường hợp phát hiện bệnh khi được cắt đốt tuyến tiền liệt qua ngã nội soi niệu đạo vì những tăng sản lành tính gây tắc nghẽn đường tiểu.

Khi đã có triệu chứng lâm sàng thì bệnh thường đã ở giai đoạn tiến triển, bao gồm những biểu hiện của rối loạn thói quen đi tiểu: tiểu ngập ngừng, tiểu vội, tiểu đêm, tiểu nhỏ giọt, dòng nước tiểu yếu hay tiểu máu cuối dòng.

Sự xuất hiện đột ngột và diễn tiến nhanh chóng những triệu chứng tắc nghẽn đường tiểu ở những người nam ở độ tuổi trung niên trở lên, cũng gợi ý khả năng bệnh.

Khi đã di căn xa, bệnh có thể biểu hiện qua triệu chứng: đau lưng, đau vùng chậu, đau xương. Sự xuất hiện đột ngột những triệu chứng thần kinh như yếu liệt hai chân, tiểu không tự chủ gợi ý bệnh di căn đến cột sống và chèn ép tủy.

Thăm khám

Thực hiện thăm khám trực tràng bằng ngón tay để đánh giá tuyến tiền liệt, ghi nhận các nhân và tính chất cứng chắc của tổn thương. Ngoài ra cần phải đánh giá sự bất thường của túi tinh và rãnh giữa. Bệnh thường biểu hiện qua những tổn thương nhân trong mô tuyến, có mật độ cứng chắc và không đau. Tuy nhiên khám tuyến tiền liệt bình thường cũng không được loại trừ ung thư tuyến tiền liệt.

Khám hạch bẹn, hạch trên đòn đánh giá khả năng di căn hạch, mặc dù đây là những vị trí di căn ít gặp.

Đánh giá những vị trí có thể cho di căn xa, đặc biệt hệ xương. Cần chú ý các triệu chứng đau nhức xương, các triệu chứng thần kinh và dấu hiệu chèn ép tủy sống.

Chẩn đoán phân biệt với tuyến tiền liệt to: viêm tuyến tiền liệt cấp tính hay mạn tính, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

4.2 Chẩn đoán giải phẫu bệnh

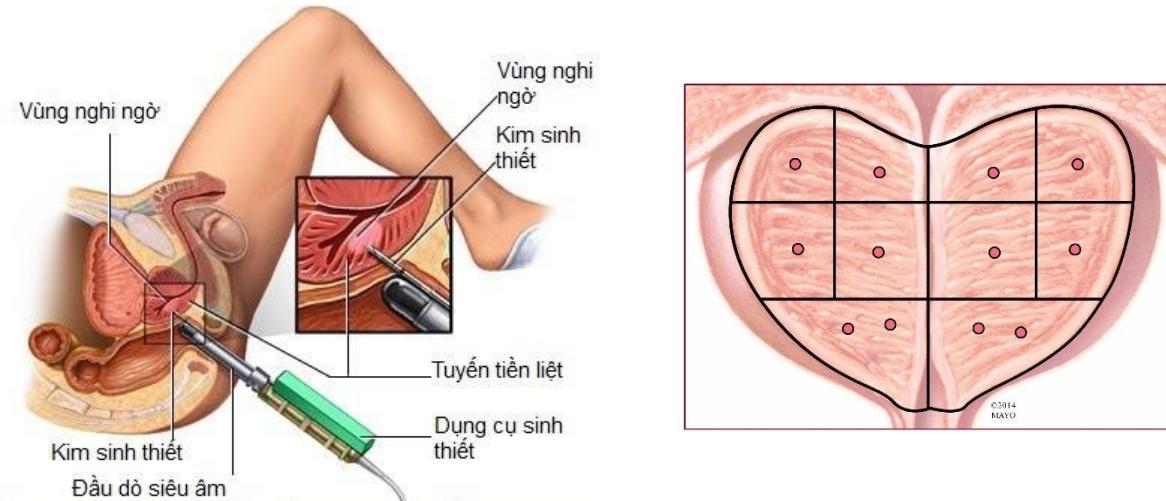
Sinh thiết tuyến tiền liệt: là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán xác định ung thư tiền liệt tuyến.

Các mẫu sinh thiết cung cấp thông tin:

- Chẩn đoán xác định ung thư tuyến tiền liệt với bằng chứng giải phẫu bệnh.

- Xác định mức độ ác tính thông qua thang điểm Gleason, có xâm lấn quanh thần kinh hoặc xâm lấn vỏ bao hay không (đặc điểm này hiếm quan sát thấy trên mẫu sinh thiết).

- Độ lan rộng của bướu trong tuyến tiền liệt: số lượng lõi sinh thiết dương tính trên tổng số lõi.



Hình 3. Sinh thiết tuyến tiền liệt qua ngã trực tràng dưới hướng dẫn siêu âm

Số lượng mẫu sinh thiết được đề xuất 12 : 2 mẫu vùng đáy, 2 mẫu vùng đỉnh và 2 mẫu ở giữa cho mỗi bên thùy của tuyến tiền liệt . Sinh thiết qua ngã trực tràng, dưới hướng dẫn của siêu âm và gây tê tại chỗ. Trước ngày sinh thiết cần chuẩn bị đại tràng sạch và uống kháng sinh dự phòng.

Các biến chứng có thể gặp: đau vùng chậu, tiểu máu, nhiễm trùng, đi cầu ra máu, xuất tinh máu. Các triệu chứng này thường nhẹ và không cần can thiệp ngoại khoa.

Cắt đốt tiền liệt tuyến qua ngã niệu đạo (TURP: Transurethral Resection of the Prostate): khoảng 5% trường hợp thực hiện cắt đốt tiền liệt tuyến qua ngã niệu đạo vì tăng sản lành tính, phát hiện được bệnh ung thư.

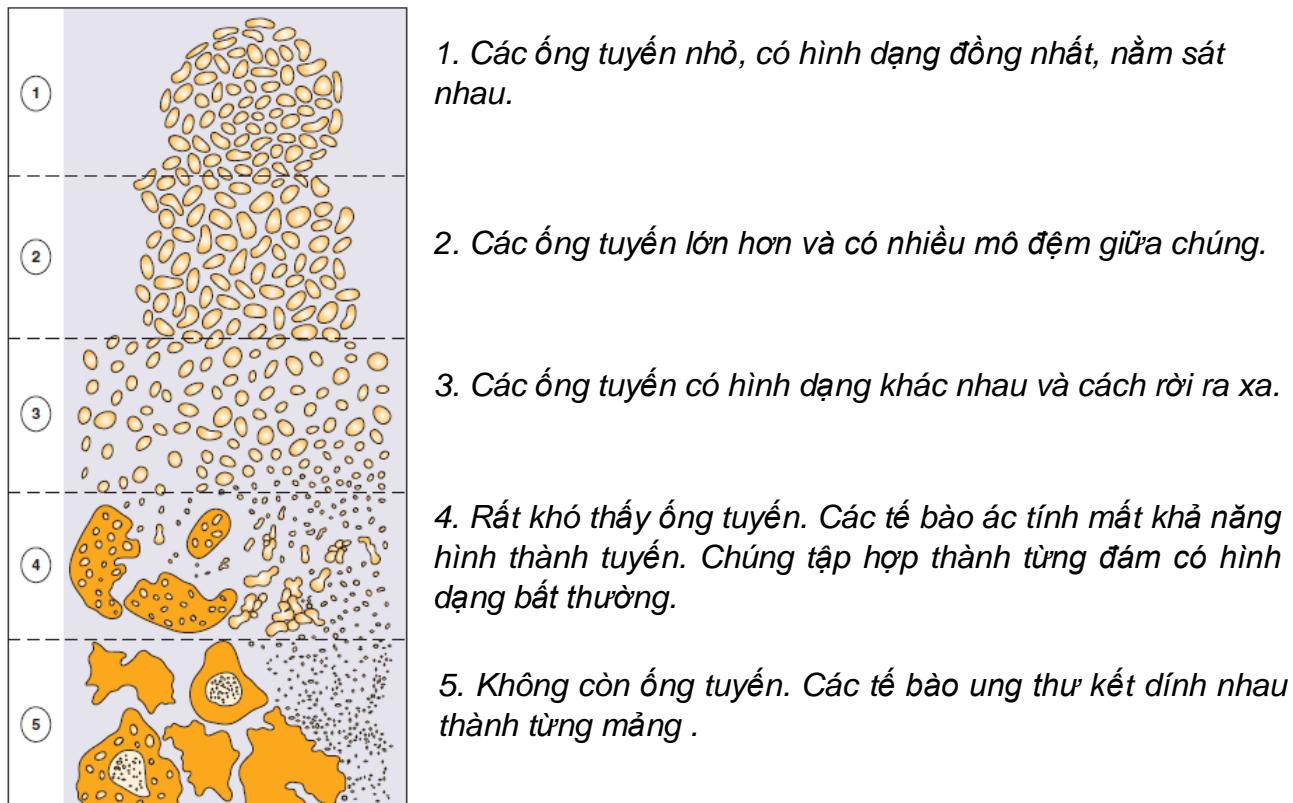
Giải phẫu bệnh

Trên 95% là carcinom tuyến tiền liệt, thường xuất phát từ vùng ngoại vi của tuyến. Các loại giải phẫu bệnh khác ít gặp: carcinom tế bào nhỏ, carcinom dạng nhày, carcinom tế bào đáy, sarcôm.

Thang điểm Gleason

Độ mô học của bướu có ảnh hưởng lớn đến đặc tính sinh học của dạng carcinom tuyến. Bướu có độ mô học thấp có thể khu trú trong mô tuyến trong suốt một thời gian dài. Độ mô học của bướu là yếu tố tiên lượng quan trọng. Bướu có độ mô học cao thường di căn hạch và di căn xa. Hiện nay, thang điểm Gleason là hệ thống đánh giá độ mô học thường được sử dụng nhất.

Thang điểm Gleason chỉ dựa vào hình thái và cấu trúc tuyến chứ không dựa vào đặc điểm nhân, do đó chỉ cần quan sát vi thể ở độ phóng đại 40 và 100. Chính vì thế, thang điểm này rất dễ áp dụng. Gleason chia thành 5 mức độ. Những bướu có độ biệt hóa rõ được xếp vào độ 1 và những bướu có độ biệt hóa kém nhất được xếp vào độ 5.



Hình 4. Độ mô học của ung thư tuyến tiền liệt

Gleason nhận thấy có nhiều độ mô học trên cùng một bướu, cách tính điểm Gleason bằng cách cộng hai độ mô học với nhau.

- **Trên mẫu sinh thiết lõi kim**

Điểm Gleason = Độ mô học chiếm tỷ lệ nhiều nhất + Độ mô học cao nhất

- **Trên mẫu phẫu thuật tuyến tiền liệt tận gốc**

Điểm Gleason = Độ mô học chiếm tỷ lệ nhiều nhất + Độ mô học chiếm tỷ lệ nhiều thứ 2. Nếu có vùng độ mô học cao hơn nhưng chỉ chiếm tỷ lệ < 5% thì sẽ ghi thêm là "kèm tỷ lệ nhỏ độ ...". Ví dụ: Độ Gleason 3 = 96% và độ 4 = 4%, thì điểm Gleason sẽ được ghi là "Gleason 6 (3+3) kèm tỷ lệ nhỏ độ 4". Nếu vùng có độ mô học cao này chiếm tỷ lệ ≥ 5% thì sẽ dùng độ mô học đó làm độ mô học đứng thứ hai. Ví dụ: Độ Gleason 3=95% và độ 4=5%, Điểm Gleason sẽ là 7(3+4).

Điểm Gleason 6 (3+3) tương đương với bướu có mức độ biệt hóa tốt nhất và có tiên lượng tốt. Điểm Gleason 10 (5+5) với bướu có độ biệt hóa kém và tiên lượng xấu

nhất (thường tử vong vì di căn xa). Điểm Gleason 7 có 2 trường hợp (3+4) với grad 3 nổi trội và (4+3) với grad 4 nổi trội. Hai trường hợp này có mức độ bệnh hung hăn khác nhau.

Năm 2016, một phân loại mới ra đời dựa trên tổng điểm Gleason, phân chia giải phẫu bệnh tuyến tiền liệt thành 5 nhóm, tương ứng với các mức độ tiên lượng khác nhau.

Nhóm 1 = Gleason ≤ 6

Nhóm 2 = Gleason 3 + 4

Nhóm 3 = Gleason 4 + 3

Nhóm 4 = Gleason 8 (4+4) (3+5) (5+3)

Nhóm 5 = Gleason 9 hoặc 10 (4+5) (5+4) (5+5)

4.3 Dấu ấn sinh học PSA

Kháng nguyên đặc hiệu cho tiền liệt tuyến (PSA: Prostate Specific Antigen): là một enzym glycoprotein được sản xuất bởi cả mô tuyến tiền liệt bình thường và mô bướu. PSA tăng trong hầu hết những trường hợp ung thư tuyến tiền liệt. PSA huyết thanh được sử dụng để chẩn đoán bệnh, xác định mức độ lan rộng của bệnh, đánh giá đáp ứng điều trị, theo dõi sự tái phát và di căn. Vai trò của PSA trong việc tầm soát bệnh hiện còn nhiều bàn cãi. Khi làm xét nghiệm PSA/ huyết thanh để tầm soát bệnh, nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt được ghi nhận như sau:

- PSA < 4 ng/mL: "bình thường"
- 4 - 10 ng/mL: nguy cơ ung thư là 20 - 30%
- 10 - 20 ng/mL: nguy cơ ung thư là 50 - 75%
- Trên 20 ng/mL: nguy cơ ung thư đến 90%

Xét nghiệm PSA trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt có giá trị dương giả cao. Khoảng 15% trường hợp tăng sản lành tính có tăng nồng độ PSA. Ngoài ra, PSA cũng có thể tăng trong những tình trạng viêm tuyến tiền liệt, sau thủ thuật nội soi hay phẫu thuật, nhưng không tăng sau thăm khám trực tràng. Sau sinh thiết, PSA tăng tối thiểu từ 6 đến 8 tuần. Một số ít trường hợp ung thư tụy, tuyến nước bọt và ung thư vú được ghi nhận thấy có tăng nồng độ PSA huyết thanh.

Vì vậy để cải thiện khả năng chẩn đoán của PSA trong ung thư tiền liệt tuyến, gần đây có một số khái niệm được đưa vào sử dụng: mật độ PSA, tốc độ tăng PSA, tỷ lệ giữa PSA tự do và PSA phức hợp

- **Mật độ PSA** được dùng để phân biệt tăng sản lành tính với ung thư tuyến tiền liệt ở đàn ông có PSA tăng vừa (4-10 ng/ml) và ấn chấn tuyến tiền liệt bình thường. Ung thư làm tăng nồng độ PSA / thể tích tuyến tiền liệt, cao hơn trường hợp tăng sản lành tính. Như vậy trong ung thư, mật độ PSA thường tăng. Để đánh giá mật độ PSA, lấy kết quả PSA/ huyết thanh chia cho thể tích tuyến tiền liệt (ước lượng qua

siêu âm trong lòng trực tràng). Phương pháp này chưa thật sự chính xác nhưng các nghiên cứu cho thấy khi mật độ PSA tăng trên 0,15 báo động nguy cơ cao ung thư tuyến tiền liệt.

- **Tốc độ tăng PSA**

Nồng độ PSA tăng nhanh ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt hơn ở người không bệnh. Để tính tốc độ tăng PSA một cách hiệu quả, cần đo PSA ít nhất 3 lần trong thời gian 2 năm. Các nghiên cứu cho thấy khoảng 70% nam giới có tốc độ tăng PSA $\geq 0,75/\text{ml}$ mỗi năm, có ung thư khi PSA ban đầu của họ trong khoảng 4-10 ng/ml. Nếu tốc độ tăng PSA $< 0,75/\text{ml}$ mỗi năm, chỉ khoảng 50% có ung thư. Xét nghiệm này nhằm xác định có nên sinh thiết lại tuyến tiền liệt khi nồng độ PSA trong khoảng 4-10 ng/ml và sinh thiết trước đó âm tính.

- **Tỷ lệ % giữa PSA tự do và PSA gắn kết**

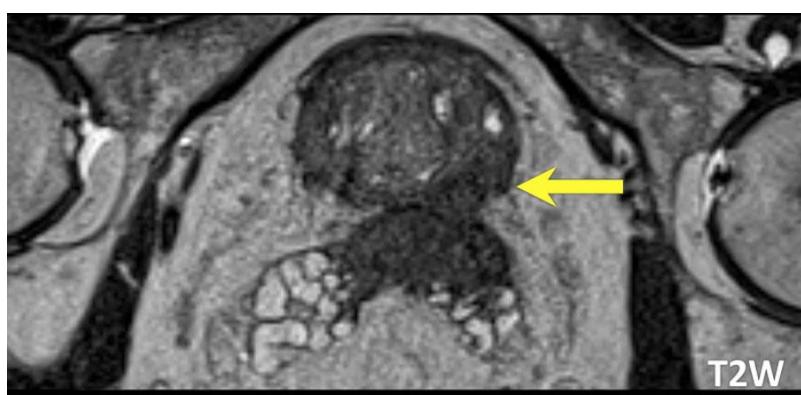
PSA tự do là PSA không gắn kết với protein.

$$\text{Tỷ lệ \% PSA tự do} = \frac{\text{PSA tự do}}{\text{PSA tự do} + \text{PSA gắn kết}} \times 100$$

Bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt có tỷ lệ % PSA tự do thấp hơn so với người không bệnh. Nguy cơ ung thư tăng khi tỷ lệ này từ 25% trở xuống. Đo tỷ lệ % PSA tự do có thể giúp loại trừ việc sinh thiết không cần thiết ở đàn ông có nồng độ PSA trong khoảng 4-10 ng/ml.

4.4 Chẩn đoán độ lan rộng của bệnh

MRI vùng chậu: MRI ưu thế hơn CT về độ nhạy và độ đặc hiệu trong việc đánh giá bướu xâm lấn khỏi vỏ bao và xâm lấn túi tinh. MRI cũng giúp ước lượng chính xác kích thước và hình dạng tuyến tiền liệt, xâm lấn bó mạch thằn kinh kế cận, cơ vòng niệu đạo, xâm lấn cổ bàng quang. Những điều này làm MRI trở thành công cụ hữu dụng đánh giá những trường hợp trước phẫu thuật



Hình 5. MRI tuyến tiền liệt: Bướu nằm ở thùy bên trái, xâm lấn túi tinh

Xạ hình xương: đánh giá di căn xương. Với những trường hợp PSA $< 10 \text{ ng/ml}$, không có đau xương, tỷ lệ di căn xương trên xạ hình xương $< 1\%$. Khi PSA ở khoảng 10 – 50 ng/ ml và $> 50\text{ng/ml}$, tỷ lệ xạ hình xương dương tính lần lượt là 10% và 50%.

Do đó, xạ hình xương chỉ được chỉ định khi bệnh nhân được xếp vào nhóm nguy cơ trung bình, cao.

CT scan ngực, bụng, chậu: phát hiện di căn hạch, di căn xương và các di căn ít gặp.

4.6 Xếp giai đoạn TNM (AJCC 2017)

Bướu nguyên phát	Đặc điểm
T1	Bướu dưới lâm sàng (không thể phát hiện qua khám trực tràng và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh học)
T1a	≤ 5% mẫu mô là ung thư, phát hiện tình cờ qua TURP
T1b	> 5% mẫu mô là ung thư, phát hiện tình cờ qua TURP
T1c	Phát hiện qua sinh thiết (do PSA tăng cao)
T2	Bướu khu trú trong mô tuyến
T2a	Xâm lấn ≤ ½ của 1 thùy
T2b	Xâm lấn > ½ của 1 thùy
T2c	Xâm lấn cả 2 thùy
T3	Bướu ăn lan ra khỏi vỏ bao tuyến
T3a	Xâm lấn ngoài vỏ bao (1 bên hay 2 bên)
T3b	Xâm lấn túi tinh
T4	Bướu xâm nhiễm cứng hoặc xâm lấn cổ bàng quang, trực tràng, cơ thắt ngoài hậu môn, vách chậu...
Hạch vùng	
N0	Không có di căn hạch vùng
N1	Có di căn hạch vùng
Di căn xa	
M0	Không có di căn xa
M1	Di căn xa
M1a	Di căn hạch ngoài nhóm hạch vùng: hạch trên đòn
M1b	Di căn xương
M1c	Di căn những vị trí ngoài hạch, xương: gan, phổi...

Giai đoạn	T	N	M	PSA (ng/ml)	Nhóm Gleason
I	cT1a-c	N0	M0	<10	1
	cT2a	N0	M0	< 10	1
	pT2	N0	M0	< 10	1
IIA	cT1a-c	N0	M0	≥ 10, < 20	1
	cT2a	N0	M0	≥ 10, < 20	1
	pT2	N0	M0	≥ 10, < 20	1
	cT2b	N0	M0	< 20	1
	cT2c	N0	M0	< 20	1
IIB	T1-2	N0	M0	< 20	2
IIC	T1-2	N0	M0	< 20	3
	T1-2	N0	M0	< 20	4
IIIA	T1-2	N0	M0	PSA ≥ 20	1-4
IIIB	T3-4	N0	M0	Bất kỳ	1-4
IIIC	Bất kỳ	N0	M0	Bất kỳ	5
IVA	Bất kỳ	N1	M0	Bất kỳ	Bất kỳ
IVB	Bất kỳ	Bất kỳ	M1	Bất kỳ	Bất kỳ

4.7 Nhóm nguy cơ

Đối với những trường hợp bệnh còn khu trú tại chỗ, phân nhóm nguy cơ dựa vào 3 yếu tố: độ lan rộng của bướu (yếu tố T trong TNM), điểm Gleason và chỉ số PSA

Khả năng tái phát của nhóm nguy cơ thấp là 5%. Con số này tăng lên 20 – 30% đối với nguy cơ trung bình và 50 % đối với nguy cơ cao.

Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao
Bướu < T2b Và PSA ≤ 10 ng/ ml Và Gleason ≤ 6	Bướu T2b – T2c Hoặc PSA 10 – 20 ng/ml Hoặc Gleason 7	Bướu ≥ T3 Hoặc PSA ≥ 20ng/ml Hoặc Gleason ≥ 8

5. ĐIỀU TRỊ GIAI ĐOẠN TẠI CHỖ

5.1 Các mô thực điều trị

Xạ trị ngoài: Với kỹ thuật xạ trị ngoài, thể tích điều trị bao gồm tuyến tiền liệt và các cấu trúc xung quanh có nguy cơ xâm lấn, di căn. Liều xạ 74 – 80 Gy cho tuyến tiền liệt và 46 Gy cho hạch chậu. Với các tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ngoài như xạ trị điều biến liều (IMRT) đã đem lại kết quả tốt cho điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

Xạ trị có thể kết hợp với liệu pháp nội tiết (kháng LHRH) đối với những trường hợp nguy cơ trung bình – cao. Thời gian sử dụng kéo dài từ 6 tháng (nguy cơ trung bình) cho đến 2-3 năm (nguy cơ cao).

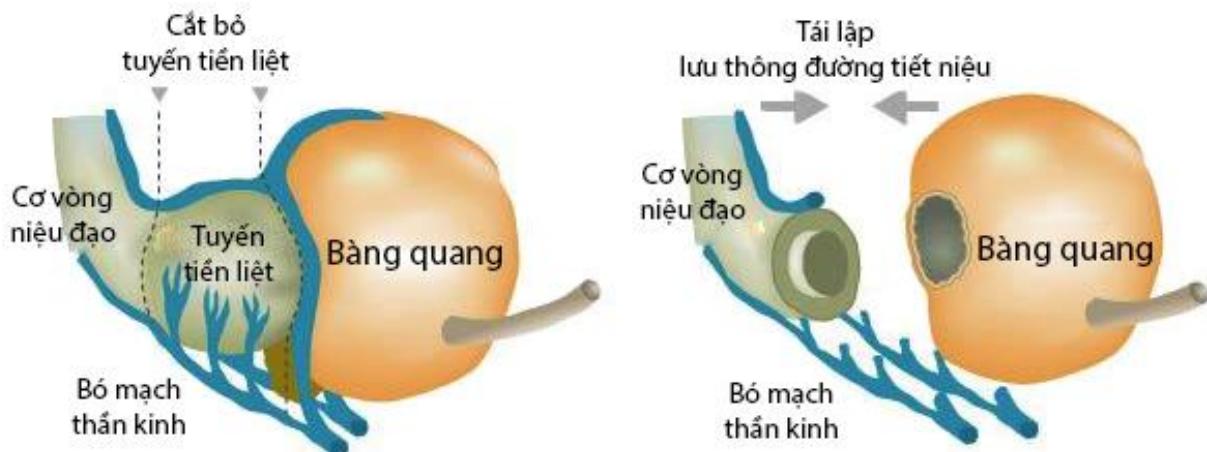
Xạ trị ngoài được chỉ định trong các trường hợp:

- Xạ trị triệt để
- Xạ trị bồi túc sau phẫu thuật đối với những trường hợp nguy cơ cao: diện cắt dương tính, xâm lấn vỏ bao, xâm lấn túi tinh.
- Xạ trị cứu vớt cho bệnh nhân tái phát sinh học sau phẫu thuật

Xạ trị trong: nguồn phóng xạ được đặt vào trong mô tuyến tiền liệt dưới gây mê hoặc gây tê tủy sống. Các nguồn phóng xạ thường sử dụng là Iod 125 hoặc Iridium 192. Xạ trị trong chỉ được áp dụng cho những trường hợp nguy cơ thấp. Đối với những trường hợp nguy cơ trung bình – cao, cần phối hợp xạ trị trong và xạ trị ngoài

Phẫu thuật: Phẫu thuật tiêu chuẩn dành cho những trường hợp nguy cơ trung bình, cao bao gồm cắt tuyến tiền liệt tận gốc, túi tinh và nạo hạch chậu. Nạo hạch chậu khi nguy cơ di căn hạch trên 2% (theo toán đồ Briganti). Có thể thực hiện bằng mổ mở hoặc mổ nội soi, mổ robot. Vì nguy cơ biến chứng cao, phẫu thuật chỉ nên chỉ định cho những trường hợp không có bệnh lý nội khoa nặng. Ngoài các biến chứng ngoại khoa chung, phẫu thuật tuyến tiền liệt có thể gây đi tiểu không kiểm soát và rối loạn cương dương.

Ưu điểm của phẫu thuật là có thể lấy hết mô tuyến tiền liệt, giúp dễ dàng theo dõi bằng PSA sau điều trị.



Hình 6. Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc

Theo dõi tích cực là một trong những lựa chọn cho bệnh nhân nguy cơ thấp có ước vọng sống còn trên 10 năm. Do những trường hợp này bệnh tiến triển rất chậm và bệnh nhân có thể tránh được các tác dụng phụ do điều trị gây nên.

Trong quá trình theo dõi, cần xét nghiệm PSA mỗi 6 tháng trong suốt 18 tháng. Nếu PSA tăng lên, cần xem xét sinh thiết lại tuyến tiền liệt. Nếu bệnh nhân có chuyển nguy cơ cao hơn thì bắt đầu tiến hành điều trị triệt để.

5.2 Nguyên tắc lựa chọn các phương pháp điều trị

Lựa chọn điều trị cần cân nhắc dựa vào các nguyên tắc sau:

- Nhóm nguy cơ
- Kỳ vọng sống thêm (theo EAU 2008)
- Nguyên vọng của bệnh nhân
- Phương tiện sẵn có
- Ích lợi, tác dụng phụ và chống chỉ định của các phương pháp điều trị

Lựa chọn điều trị theo nguy cơ

Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao
- Theo dõi tích cực - Phẫu thuật - Xạ trị	- Phẫu thuật - Xạ trị + nội tiết ngắn hạn - Theo dõi tích cực	- Xạ trị + nội tiết dài hạn - Phẫu thuật ± nội tiết

Nhóm nguy cơ thấp: có thể theo dõi tích cực, tiến hành điều trị khi bệnh nhân có chuyển đổi nguy cơ cao hơn. Lựa chọn khác bao gồm xạ trị trong, giúp ưu tiên bảo tồn chức năng tình dục và tránh được các rối loạn đường tiêu. Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt ưu tiên chỉ định cho những bệnh nhân có triệu chứng đường tiêu. Khả năng kiểm soát bệnh của các mô thức này đạt đến 90 – 95% trong 5 năm

Nguy cơ trung bình: Có hai lựa chọn chính là phẫu thuật và xạ trị ngoài. Xạ trị ngoài cần kết hợp thêm với liệu pháp nội tiết trong 6 tháng. Xạ trị trong được chỉ định giới hạn ở những đối tượng nguy cơ trung bình “thấp” ($PSA < 15 \text{ ng/ml}$ hoặc Gleason 3+4).

Nguy cơ cao: Lựa chọn ưu tiên là xạ trị ngoài kết hợp với điều trị nội tiết từ 2 – 3 năm. Phẫu thuật tận gốc, nếu lựa chọn, cần được bàn bạc kỹ lưỡng trong hội chẩn đa chuyên khoa, lưu ý đến các tình huống cần phải xạ trị và điều trị nội tiết hỗ trợ sau phẫu thuật. Lựa chọn phẫu thuật có thể ưu tiên cho những bệnh nhân “trẻ tuổi”.

Theo dõi sau điều trị triệt để

Theo dõi bằng xét nghiệm PSA và khám lâm sàng. Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh không được chỉ định thường quy nếu không có nghi ngờ tái phát.

6. TÁI PHÁT SINH HỌC

Sau khi hoàn tất điều trị tại chỗ tại vùng, PSA tăng cao là chỉ điểm đầu tiên của sự tái phát. Sự gia tăng PSA thường xuất hiện vài năm trước khi có dấu hiệu trên chẩn đoán hình ảnh hoặc triệu chứng lâm sàng.

Gia tăng PSA nhưng không có dấu hiệu tái phát thực thể (trên hình ảnh, hoặc lâm sàng) được gọi là tái phát sinh học.

Tiêu chuẩn chẩn đoán tái phát sinh học tùy thuộc vào mô thức điều trị triệt để ban đầu

- Sau phẫu thuật triệt để : PSA ≥ 0.2 ng/ml được xác định hai lần liên tiếp
- Sau xạ trị triệt để : PSA tăng trên 2 ng/ml so với giá trị PSA thấp nhất (nadir) bất chấp có điều trị bằng liệu pháp nội tiết hay không

Các yếu tố tiên lượng xấu khi có tái phát sinh học:

- Thời gian PSA tăng gấp đôi < 6 tháng
- Điểm Gleason ≥ 8
- Thời gian từ lúc điều trị tại chỗ đến lúc tái phát sinh học < 2 năm

7. ĐIỀU TRỊ DI CĂN XA

7.1 Liệu pháp nội tiết là phương pháp điều trị chủ yếu cho những trường hợp bệnh tiến triển, di căn, do testosterone là yếu tố tăng trưởng chính đối với những tế bào tuyến tiền liệt ác tính. Điều trị liệu pháp nội tiết kéo dài có thể gây nên nhiều tác dụng phụ: bừng mặt, tăng cân, liệt dương, loãng xương và tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch và tiểu đường.

Liệu pháp này bao gồm nhiều phương pháp: phẫu thuật cắt 2 tinh hoàn, hoặc dùng thuốc đồng vận LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) và thuốc kháng androgen. Những phương pháp này giúp giảm nhẹ triệu chứng trong 80% trường hợp.

Cắt 2 tinh hoàn: làm sụt giảm nồng độ testosterone nhanh chóng. Đây là 1 phương pháp điều trị hiệu quả nhưng không thể phục hồi và là lựa chọn điều trị hàng đầu cho những giai đoạn bệnh tiến triển, di căn.

Chất đồng vận LHRH: như Leuprolide (LupronTM) và Goserelin (ZoladexTM), có hiệu quả tương đương với phẫu thuật cắt 2 tinh hoàn, nhưng có thể hồi phục.

Chất đồng vận LHRH hoặc cắt hai tinh hoàn kết hợp với thuốc *kháng androgen* như Flutamide (EulexinTM), Bicalutamide (CasodexTM) ... Phương thức ức chế androgen toàn bộ (complete androgen blockade) này cho thấy có ích lợi về sống còn cho số lượng đáng kể bệnh nhân bệnh tiến triển.

Nhiều công trình nghiên cứu sánh liệu pháp ức chế androgen toàn bộ liên tục với liệu pháp ức chế androgen ngắn quãng. Trong liệu pháp ngắn quãng, sau khi khởi sự điều trị nội tiết 6 -7 tháng, nếu PSA giảm xuống < 4 ng/ml, bệnh nhân sẽ được tạm ngưng điều trị, và theo dõi PSA mỗi 3 tháng. Khi PSA tăng trở lại > 10 ng/ ml bệnh nhân

lại được điều trị lại đợt 2. Và cứ thế cho đến khi nào bệnh không còn đáp ứng với cách điều trị này nữa thì chuyển sang liệu pháp dòng 2. Các công trình cho thấy hai cách ức chế androgen liên tục và ngắt quãng cho kết quả tương đương nhau về tỷ lệ tử vong, thời gian sống còn bệnh không tiến triển, tuy nhiên với cách ngắt quãng bệnh nhân có những giai đoạn không điều trị thì chất lượng sống được cải thiện và chi phí thuốc giảm đi rất nhiều.

7.2 Hóa trị: Có thể lựa chọn điều trị bước 1 hoặc khi đã thất bại với điều trị nội tiết. Docetaxel (TaxotereTM) chu kỳ mỗi 3 tuần giúp cải thiện sống còn và giảm nhẹ những triệu chứng. Sau thất bại điều trị với Docetaxel, có thể chuyển sang hóa trị bước 2 với Cabazitaxel.

7.3 Các điều trị giảm nhẹ

Phẫu thuật: cắt đốt tuyến tiền liệt qua ngã niệu đạo giúp giảm nhẹ triệu chứng tắc nghẽn đường tiểu (cổ bàng quang) hoặc phẫu thuật cắt 2 tinh hoàn cũng cho thấy có hiệu quả.

Xạ trị: chỉ định xạ trị trong giai đoạn này bao gồm

- Xạ trị giảm đau những ổ di căn xương.
- Xạ chống chèn ép tủy sống do bệnh di căn thân sống và ngoài màng cứng; đây là tình huống xử trí cấp cứu.
- Giảm nhẹ triệu chứng: xạ trị giảm đau vùng chậu, xạ trị cầm máu khi có tiểu máu trên đại thắt.

8. UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT KHÁNG CẮT TINH HOÀN

Ung thư tuyến tiền liệt sau một thời gian điều trị bằng các biện pháp triệt androgen (đặc biệt là các trường hợp di căn xa), bệnh tiến triển trở lại dưới hình thức PSA tăng cao hoặc tiến triển tồn thương cũ, xuất hiện các tồn thương mới, được gọi là “ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn”.

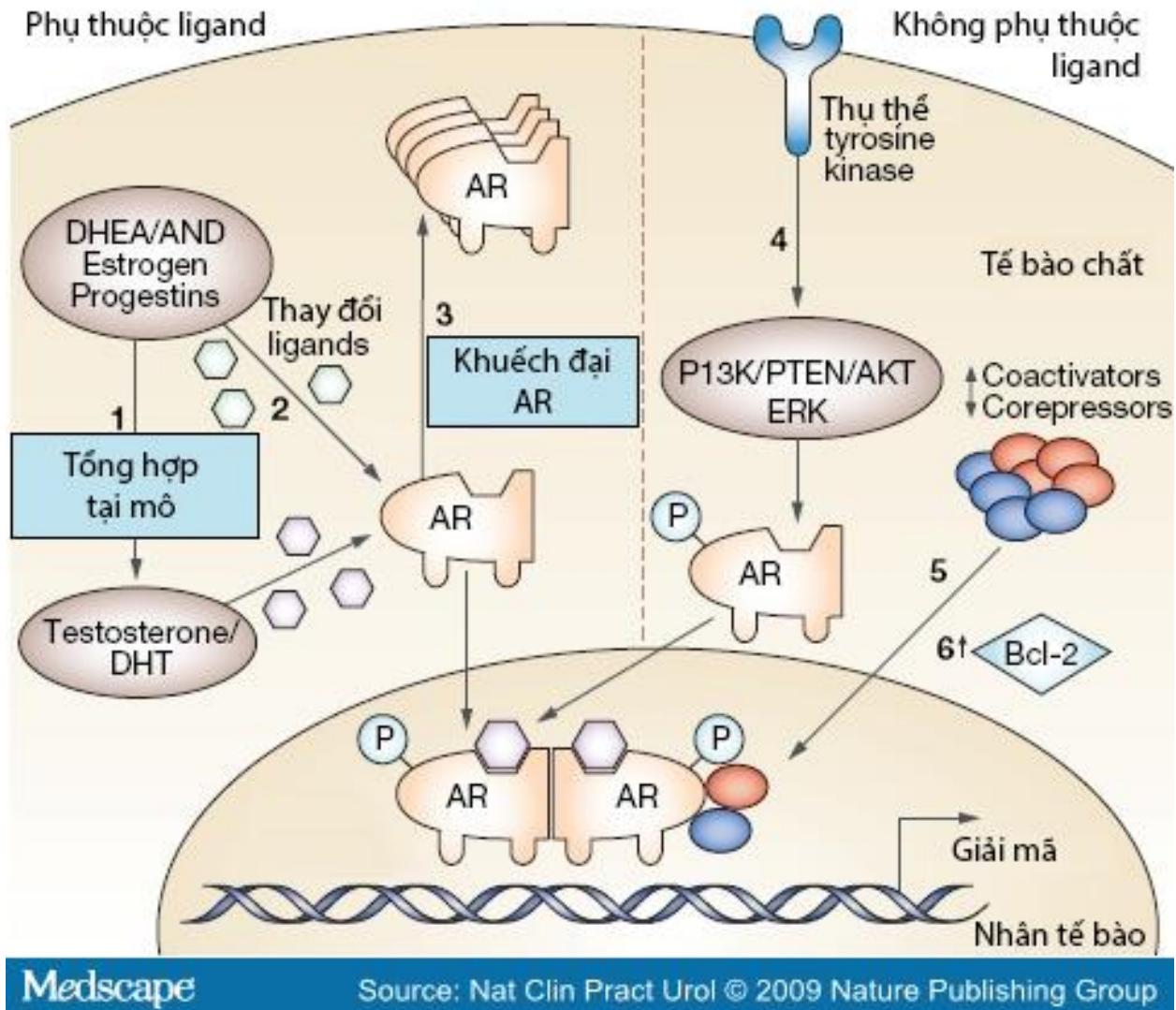
Đây là thuật ngữ thay thế cho khái niệm cũ “kháng nội tiết”, vì thực tế, bệnh tiến triển nhưng không có nghĩa là bướu không còn lệ thuộc vào androgen. Do đó, liệu pháp nội tiết vẫn được chỉ định trong những trường hợp này. Cơ chế kháng cắt tinh hoàn được thể hiện ở hình vẽ dưới đây.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Testosterone huyết thanh < 50 ng/ml khi vẫn đang điều trị nội tiết (ADT) kèm 1 trong 2 tiêu chuẩn sau:

- Tiến triển sinh hóa : PSA tăng 3 lần liên tiếp (mỗi lần thử cách nhau 1 tuần) với chỉ số PSA tăng trên 50% và ≥ 2 ng/ml so với giá trị thấp nhất (nadir).
- Tiến triển hình ảnh: xuất hiện ≥ 2 tồn thương xương hoặc mô mềm.

Lưu ý: tiến triển triệu chứng đơn thuần không đủ tiêu chuẩn để đưa vào chẩn đoán.



Hình 7. Cơ chế kháng cắt tinh hoàn trong ung thư tuyến tiền liệt

- (1) Mô bướu và mô tuyến tiền liệt có thể tự tổng hợp testosterone mà không cần thông qua con đường “kinh điển” ở tinh hoàn.
- (2) Đột biến trên thụ thể androgen (AR) làm cho thụ thể này có thể tiếp nhận các ligand khác không phải testosterone.
- (3) Tăng sản xuất thụ thể androgen để tăng tiếp nhận testosterone.
- (4) Hoạt hóa các con đường dẫn truyền tín hiệu của các thụ thể khác (như tyrosine kinase), từ đó tạo các tín hiệu chéo dẫn đến phosphoryl hóa thụ thể androgen khiến thụ thể này trở nên hoạt động mà không cần gắn với testosterone.
- (5) Tăng các tín hiệu hoạt hóa và giảm các tín hiệu bất hoạt thụ thể androgen.
- (6) Tăng cường hoạt động của các phân tử chống lại apoptosis, như Bcl-2

Lựa chọn điều trị

- Abiraterone: ức chế CYP17, là enzyme giúp tổng hợp testosterone.
- Enzalutamide: ức chế thụ thể androgen.
- Hóa trị : Docetaxel, Cabazitaxel
- Các điều trị hướng di căn xương : Acid zoledronic, denosumab, radium-223

9. KẾT LUẬN

Ung thư tuyến tiền liệt là bệnh của đàn ông lớn tuổi, tiến triển chậm, đa số bệnh nhân tử vong vì các bệnh khác. Có thể tầm soát, phát hiện sớm bằng thăm khám trực tràng và đo PSA định kỳ nhưng chi phí/ lợi ích chưa thuyết phục. Việc điều trị cần cân nhắc cho từng trường hợp để cuộc sống còn lại của bệnh nhân được thoải mái nhất.

► TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN 2018 , <https://gco.iarc.fr/>
2. Iczkowski KA1 Grading (Gleason), Pathology Outlines.com website.
<http://www.pathologyoutlines.com/topic/prostategrading.html>.
3. Mottet N, van den Bergh RCN, Brier E, et al (2019), “The European Association of Urology (EAU) Guidelines on Prostate Cancer” , <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
4. Rawlars P (2019), “Epidemiology of Prostate Cancer”, *World J Oncol*; 10(2): 63-89.
5. Zelefsky MJ, Morris MJ, Eastham AJ (2019), “Cancer of the Prostate”, *DeVita , Hellman and Rosenberg’s Cancer Principles & Practice of Oncology*, 11th edition, Wolter Kluwer, Philadelphia.