HƯỚNG DẪN
CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ
MỘT SỐ BỆNH UNG BƯỚU

(Ban hành kèm theo Quyết định số 1514/QĐ-BYT ngày 01 tháng 04 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2020

BAN BIÊN SOẠN

CHỦ BIÊN

PGS.TS. Lương Ngọc Khuê

GS.TS. Mai Trọng Khoa

THÀNH VIÊN BIÊN SOẠN VÀ GÓP Ý

GS.TS. Mai Trọng Khoa

PGS.TS. Lương Ngọc Khuê

TS. Phạm Xuân Dũng

PGS.TS. Trần Đình Hà

PGS.TS. Phạm Cẩm Phương

TS. Phạm Văn Thái

TS. Nguyễn Quang Hùng

TS. Nguyễn Thị Thái Hòa

PGS.TS. Vũ Hồng Thăng

TS. Đỗ Anh Tú

TS. Trần Văn Công

BSCKII. Hoàng Thị Mai Hiền

TS. Lê Tuấn Anh

TS. Trần Hải Bình

TS. Vũ Hữu Khiêm

ThS. Vương Ngọc Dương

ThS. Trần Ngọc Hải

ThS. Nguyễn Thanh Hùng

TS. Vương Ánh Dương

ThS. Trương Lê Vân Ngọc

BAN THƯ KÝ BIÊN SOẠN

TS. Vương Ánh Dương

ThS. Trương Lê Vân Ngọc

ThS. Vũ Lệ Thương

BAN THẨM ĐỊNH

BAN THẨM ĐỊNH

GS.TS. Nguyễn Bá Đức

PGS.TS. Lương Ngọc Khuê

GS.TSKH. Phan Sỹ An

GS.TS. Trần Văn Thuấn

GS.TS. Mai Trọng Khoa

TS. Phạm Xuân Dũng

TS. Bùi Vinh Quang

TS. Diệp Bảo Tuấn

PGS.TS. Lê Minh Quang

PGS.TS. Nguyễn Tuyết Mai

TS. Lê Thanh Đức

TS. Nguyễn Kim Lưu

BAN THƯ KÝ

TS. Vương Ánh Dương

ThS. Trương Lê Vân Ngọc

ThS. Vũ Lệ Thương

BỘ Y TẾ	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**
Số: 1514/QĐ-BYT	*Hà Nội, ngày 01 tháng 4 năm 2020*

QUYẾT ĐỊNH
Về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu"

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Luật Khám bệnh, chữa bệnh năm 2009;

Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20 tháng 6 năm 2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý khám, chữa bệnh,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu".

Điều 2. Tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu" được áp dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh trong cả nước.

Điều 3. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký, ban hành.

Điều 4. Các ông, bà: Chánh Văn phòng Bộ, Chánh thanh tra Bộ, Tổng Cục trưởng, Cục trưởng và Vụ trưởng các Tổng cục, Cục, Vụ thuộc Bộ Y tế, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương, Giám đốc các Bệnh viện trực thuộc Bộ Y tế, Thủ trưởng Y tế các ngành chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:
- Như Điều 4;
- Bộ trưởng (để báo cáo);
- Các Thứ trưởng;
- Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế; Website Cục KCB;
- Lưu: VT, KCB, PC.

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG

Nguyễn Trường Sơn

LỜI GIỚI THIỆU

Trong những năm gần đây, tỷ lệ người mới mắc và chết do ung thư có xu hướng ngày càng tăng ở hầu hết các quốc gia trên thế giới, nhất là ở các nước nghèo, đang phát triển, trong đó có Việt Nam. Do đó, công tác chẩn đoán và điều trị ung thư ở mỗi quốc gia ngày càng được quan tâm hơn. Nhiều phương pháp chẩn đoán và điều trị ung thư mới, hiện đại đã ra đời. Số lượng các cán bộ y tế tham gia vào công tác phòng chống ung thư ở nước ta đã không ngừng tăng lên.

Chính vì vậy, việc biên soạn các tài liệu phòng chống ung thư, nhất là các tài liệu chuyên môn về chẩn đoán và điều trị cho các cán bộ y tế trong ngành Ung bướu cũng như các chuyên ngành liên quan khác là một việc làm rất cần thiết và cấp bách.

Với mục đích có một tài liệu cập nhật cho các bác sĩ và các cán bộ y tế đang làm công tác khám, chữa bệnh ung bướu, chúng tôi đã biên soạn Tài liệu chuyên môn ***"Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu"***. Tài liệu chuyên môn đã đề cập đến những tiến bộ mới trong chẩn đoán và điều trị ung thư, nhiều loại thuốc mới, nhiều phác đồ mới trên thế giới đã được cập nhật.

Tài liệu chuyên môn được viết một cách súc tích, ngắn gọn và cập nhật một số kiến thức mới hiện đại dưới dạng hướng dẫn, có tính thực hành dễ sử dụng cho các cơ sở khám, chẩn đoán, điều trị ung bướu, y học hạt nhân và lần đầu tiên được Bộ Y tế ban hành.

Tài liệu chuyên môn gồm có 4 phần chính: Phần 1: Chẩn đoán và điều trị cấp cứu bệnh nhân ung thư; Phần 2: Chẩn đoán và điều trị một số loại ung thư; Phần 3: Chẩn đoán và điều trị một số loại ung thư ở trẻ em; Phần 4: Chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu bằng y học hạt nhân.

Đây là cuốn sách đầu tiên ở nước ta về hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu có đủ cả các lĩnh vực như cấp cứu nội khoa một số bệnh ung thư thường gặp, điều trị ung thư ở người lớn và trẻ em, y học hạt nhân điều trị bệnh ung bướu.

Mỗi bài viết trong cuốn sách đều ngắn gọn nhưng bao gồm các mục liên quan đến sinh bệnh học, cách thức, kỹ năng chẩn đoán xác định và các kỹ thuật điều trị. Cuốn sách được biên soạn một cách ngắn gọn, mang tính thực tiễn cao, bao gồm các kiến thức phong phú, cập nhật và hiện đại. Hy vọng cuốn sách sẽ giúp ích cho các đồng nghiệp về ung thư học, y học hạt nhân và một số chuyên ngành liên quan khác và được áp dụng trong các cơ sở khám, chữa bệnh trong toàn quốc, cả công lập và ngoài công lập.

Thay mặt ban soạn thảo, xin trân trọng cảm ơn sự quan tâm chỉ đạo của lãnh đạo Bộ Y tế trong công tác phòng, chống ung thư, xin trân trọng cảm ơn các thành viên ban soạn thảo đã dành thời gian, tâm huyết và trí tuệ để xây dựng tài liệu. Chúng tôi xin trân trọng giới thiệu cùng bạn đọc Tài liệu chuyên môn ***"Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu"***. Trong quá trình biên soạn rất khó tránh khỏi thiếu sót. Chúng tôi rất mong nhận được các ý kiến đóng góp của độc giả để nội dung cuốn sách ngày càng được hoàn chỉnh hơn.

Xin trân trọng cảm ơn.

Hà Nội, năm 2020

Thay mặt các tác giả

PGS.TS. LƯƠNG NGỌC KHUÊ - GS.TS. MAI TRỌNG KHOA

MỤC LỤC

Lời giới thiệu 6

Phần 1. Chẩn đoán và xử trí cấp cứu một số bệnh ung thư 15

Bài 1. Hội chứng ly giải u 16

Bài 2. Hôn mê hạ đường huyết ở bệnh nhân ung thư 19

Bài 3. Tăng calci huyết ở bệnh nhân ung thư 23

Bài 4. Sốt do giảm bạch cầu ở bệnh nhân ung thư 26

Bài 5. Tràn dịch đa màng do ung thư 37

Bài 6. Sốc phản vệ do tiêm truyền thuốc hóa chất và các sản phẩm sinh học 45

Bài 7. Phù não do khối u nội sọ 53

Bài 8. Tổn thương cột sống do ung thư di căn 58

Bài 9. Ho ra máu do ung thư 64

Bài 10. Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên do ung thư 68

Bài 11. Xuất huyết tiêu hóa do ung thư 71

Bài 12. Suy thận cấp do ung thư 76

Bài 13. Suy hô hấp cấp ở bệnh nhân ung thư 81

Bài 14. Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân ung thư 88

Bài 15. Đau do ung thư 98

Bài 16. Dinh dưỡng ở bệnh nhân ung thư 107

Phần 2. Chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư 115

Bài 17. U não nguyên phát 116

Bài 18. Ung thư di căn não 124

Bài 19. U thần kinh đệm ở người trưởng thành 129

Bài 20. U màng não 143

Bài 21. U vùng tuyến tùng 151

Bài 22. U màng nội tủy trong sọ 160

Bài 23. Ung thư vòm mũi họng 164

Bài 24. Ung thư thanh quản - hạ họng 174

Bài 25. Ung thư khí quản 184
Bài 26. Ung thư tuyến nước bọt 190
Bài 27. Ung thư khoang miệng 198
Bài 28. Ung thư xoang mặt 207
Bài 29. Ung thư tuyến giáp 217
Bài 30. U phyllode 225
Bài 31. Ung thư tuyến ức 229
Bài 32. U trung thất 237
Bài 33. Ung thư phổi tế bào nhỏ 242
Bài 34. Ung thư màng phổi 255
Bài 35. Ung thư thực quản 264
Bài 36. Ung thư đường mật 281
Bài 37. Ung thư bóng Vater 295
Bài 38. Ung thư tụy 305
Bài 39. Ung thư thận 313
Bài 40. Ung thư biểu mô đường niệu trên 320
Bài 41. Ung thư tuyến thượng thận 332
Bài 42. Ung thư bàng quang 341
Bài 43. Ung thư buồng trứng 348
Bài 44. Ung thư cổ tử cung 360
Bài 45. Ung thư nội mạc tử cung 371
Bài 46. Ung thư âm hộ 379
Bài 47. Ung thư tinh hoàn 386
Bài 48. Ung thư dương vật 393
Bài 49. Ung thư xương nguyên phát 403
Bài 50. Sarcoma mô mềm 414
Bài 51. Đa u tủy xương 424
Bài 52. Bệnh Hodgkin 430
Bài 53. U lympho ác tính không Hodgkin 438

Bài 54. Lơ xê mi cấp 453
Bài 55. Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt 470
Bài 56. Lơ xê mi kinh dòng lympho 478
Bài 57. Ung thư chưa rõ nguyên phát 487
Bài 58. Ung thư hắc tố 495
Bài 59. Ung thư da 504
Bài 60. U mô đệm đường tiêu hóa 513
Bài 61. U mô bào Langerhans 521
Bài 62. U thần kinh nội tiết 528
Phần 3. Chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư ở trẻ em 541
Bài 63. U tế bào mầm thần kinh trung ương 542
Bài 64. U nguyên bào thần kinh 552
Bài 65. U thần kinh đệm trẻ em 566
Bài 66. U nguyên tủy bào 574
Bài 67. U nguyên bào võng mạc 582
Bài 68. U nguyên bào thận 593
Bài 69. Sarcoma Ewing 602
Bài 70. Sarcoma xương 611
Bài 71. Sarcoma cơ vân 623
Bài 72. U lympho không Hodgkin ở trẻ em 633
Bài 73. Bệnh Hodgkin ở trẻ em 650
Bài 74. Chẩn đoán và điều trị u não ở trẻ em 660
Phần 4. Chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu bằng y học hạt nhân 669
Bài 75. Điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa bằng iod phóng xạ (^{131}I) 670
Bài 76. Điều trị bệnh Basedow bằng iod phóng xạ (^{131}I) 679
Bài 77. Điều trị bướu tuyến giáp đơn thuần bằng iod phóng xạ (^{131}I) 685
Bài 78. Điều trị bướu nhân độc tuyến giáp iod phóng xạ (^{131}I) 690
Bài 79. Điều trị bệnh đa hồng cầu nguyên phát bằng phospho phóng xạ (^{32}P) 694
Bài 80. Điều trị đau do ung thư di căn xương bằng đồng vị phóng xạ 698

Bài 81. Cấy hạt phóng xạ điều trị ung thư tuyến tiền liệt 704
Bài 82. Xạ trị trong chọn lọc ung thư gan bằng hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y 714
Bài 83. Điều trị tràn dịch khoang màng phổi do ung thư bằng thuốc phóng xạ 723
Bài 84. Điều trị tràn dịch ổ bụng do ung thư bằng thuốc phóng xạ 727
Bài 85. Điều trị u lympho ác tính không Hodgkin bằng liệu pháp miễn dịch phóng xạ 731

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT VÀ LƯU Ý

TIẾNG VIỆT	
*	**Thuốc có đánh dấu*: Chỉ được kê đơn khi được cấp giấy phép lưu hành sản phẩm tại Việt Nam**
BCĐNTT	Bạch cầu đa nhân trung tính
SCMM	Sarcoma mô mềm
TTHKTM	Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch
ULAKH	U lympho ác tính không Hodgkin
UNTB	U nguyên tủy bào (Medulloblastoma)
UT	Ung thư
UTAH	Ung thư âm hộ
UTBM	Ung thư biểu mô
UTBT	Ung thư buồng trứng
UTĐM	Ung thư đường mật
UTDV	Ung thư dương vật
UTTG	Ung thư tuyến giáp
UTTH	Ung thư tinh hoàn
UTTQ	Ung thư thực quản
UTV	Ung thư vú
UTTTL	Ung thư tuyến tiền liệt
UTVMH	Ung thư vòm mũi họng
UTXNP	Ung thư xương nguyên phát
TIẾNG ANH	
AJCC	American Joint Committee on Cancer Ủy ban liên hợp ung thư Hoa Kỳ
ALL	Acute lymphoblastic leukemia Lơ xê mi cấp dòng lympho
AML	Acute myelogenous leukemia Lơ xê mi cấp dòng tủy
APL	Acute promyelocytic leukemia Lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào
ASCO	American Society of Clinical Oncology Hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ
BMI	Body Mass Index Chỉ số khối cơ thể

CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia Lơ xê mi kinh dòng lympho
CML	Chronic myeloid leukemia Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
CT scan	Computed Tomography Scan Chụp cắt lớp vi tính
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Cơ quan hợp tác về ung thư phía Đông Hoa Kỳ
ER	Estrogen receptor Thụ thể estrogen
ESMO	European Society for Medical Oncology Hội Nội khoa ung thư châu Âu
GBM	Glioblastoma Multiforme U nguyên bào thần kinh đệm đa hình thái
G-CSF	Granulocyte - Colony stimulating Factor Yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt
GIST	GastroIntestinal Stromal Tumors U mô đệm đường tiêu hóa
HCC	Hepatocellular carcinoma Ung thư biểu mô tế bào gan
IHC	Immunohistochemistry Hóa mô miễn dịch
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy Xạ trị điều biến liều
IORT	Intraoperative Radiation Therapy Xạ trị trong mổ
LCH	Langerhans cell histiocytosis U mô bào Langerhans
LXM	Lơ xê mi Bệnh bạch cầu cấp
MAO	Monoaminoxydase
MRI	Magnetic resonance imaging Chụp cộng hưởng từ

NCCN	The National Comprehensive Cancer Network Mạng ung thư Quốc gia Hoa Kỳ
NET	Neuro Endocrine Tumor U thần kinh nội tiết
NHL	Non Hodgkin Lymphoma U lympho ác tính không Hodgkin
NPC	Nasophanryngeal Carcinoma Ung thư biểu mô vòm mũi họng
PR	Progesterone receptor Thụ thể progesterone
UIV	Urographie intra veineuse Chụp đường niệu có thuốc cản quang
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy Xạ trị điều biến thể tích
EBV	Epstein-Barr Virus Virus Epstein-Barr
PET/CT	Positron Emission Tomography and Computed Tomography Chụp cắt lớp với ghi hình bức xạ positron
PET/MRI	Positron Emission Tomography and Magnetic resonance imaging Chụp cộng hưởng từ với ghi hình bức xạ Positron
RAI	Radioactive Iodine Điều trị I-131
ESD	Endoscopic Submucosal Disection Cắt hớt dưới niêm mạc thực quản qua nội soi
EMR	Endoscopic Mucosal Resection Cắt hớt niêm mạc thực quản qua nội soi
RFA	Radiofrequency Ablation Đốt sóng cao tần
T_3	Triodothyroxine Hormon tuyến giáp T_3
T_4	Thyroxine Hormon tuyến giáp T_4
TSH	Thyroid-stimulating hormon Hormon tuyến yên

Phần 1

CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ CẤP CỨU MỘT SỐ BỆNH UNG THƯ

Bài 1

HỘI CHỨNG LY GIẢI U

1. ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng ly giải u là một cấp cứu nội khoa gây nên do một số lượng lớn tế bào u bị ly giải dẫn đến việc giải phóng nhiều kali, phospho và acid nhân vào máu. Sau đó, sự dị hóa acid nhân thành acid uric dẫn đến tăng acid uric máu, từ đó tăng đào thải acid uric qua ống thận dẫn đến suy thận cấp. Ngoài ra, việc tăng phospho trong máu cũng làm tăng bài tiết phospho, calci qua ống thận cũng dẫn đến tình trạng suy thận cấp.

Hội chứng ly giải u thường xảy ra sau khi bắt đầu các phương pháp điều trị gây độc tế bào, ở các bệnh nhân u lympho không Hodgkin độ ác tính cao, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, các khối u lớn hoặc tế bào u nhạy cảm với điều trị, tuy nhiên khi xuất hiện hội chứng ly giải u có thể xảy tự phát mà không liên quan đến điều trị.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

Thường liên quan đến bệnh cảnh rối loạn chuyển hóa các chất như: tăng kali máu, phospho máu, hạ calci máu bao gồm:

- Buồn nôn, tiêu chảy.
- Chán ăn, ngủ lịm.
- Đái máu, thiểu niệu hoặc vô niệu.
- Co cứng cơ, co giật.
- Suy tim, rối loạn nhịp tim, có thể dẫn đến rung thất và ngừng tim đột ngột.

2.1.2. Cận lâm sàng

- Điện tim: dấu hiệu tăng kali máu: sóng T cao nhọn, đối xứng, phức bộ QRS giãn rộng, có thể thấy nhịp nhanh thất hoặc rung thất.
- Xét nghiệm máu:

+Acid uric ≥8mg/dl (476µmol/l) hoặc tăng 25% so với mức bình thường.

+Kali ≥6mmol/l hoặc tăng 25% so với giá trị bình thường.

+Phospho ≥6,5mg/dl (2,1mmol/l) ở trẻ em; ≥4,5mg/dl (1,45mmol/l) ở người lớn hoặc tăng trên 25% mức bình thường.

+Calci ≤7mg/dl hoặc giảm 25% mức bình thường.

+Suy thận: ure, creatinin tăng cao.

2.2. Chẩn đoán nguyên nhân

Hội chứng ly giải u thường xảy ra sau khi bắt đầu các phương pháp điều trị gây độc tế bào, hay gặp ở các bệnh nhân sau:

– U lympho ác tính không Hodgkin loại ác tính cao.

– Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

– Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

– Các khối u có tốc độ phát triển nhanh, các u lớn, hoặc các loại ung thư nhạy cảm với điều trị.

3. ĐIỀU TRỊ

Để điều trị hội chứng ly giải u cách tốt nhất là phòng ngừa bao gồm:

– Truyền dịch đẳng trương: NaCl 0,9% hoặc ringerlactat 3-4 lít/ngày, để đạt lượng nước tiểu 80-100ml/giờ.

– Lợi tiểu: furosemide 20-40mg, tiêm tĩnh mạch.

– Theo dõi sát tình trạng điện giải và cân bằng nước tránh nguy cơ phù phổi cấp, suy tim, hạ kali máu.

– Sử dụng các chất làm giảm acid uric máu như: rasburicase, truyền tĩnh mạch 0,2mg/kg trong 30 phút, 1 lần/ngày, tối đa 5 ngày hoặc allopurinol 300mg uống 2-3 viên/ngày.

– Khi sử dụng thuốc làm giảm tình trạng tăng acid uric máu, cần căn cứ vào mức độ nguy cơ để quyết định sử dụng thuốc:

+Nhóm nguy cơ cao: ưu tiên sử dụng rasburicase cho cả người lớn và trẻ em.

+Nhóm nguy cơ trung bình: nên sử dụng allopurinol.

+Nhóm nguy cơ thấp: chỉ cần truyền dịch và theo dõi sát.

– Tiêm calciclorua 0,5g: 1-2 ống tĩnh mạch, truyền natri bicarbonat tĩnh mạch khi có tăng kali máu và hạ calci máu… có thể nhắc lại liều cho đến khi kali máu về bình thường.

– Tiến hành lọc máu ngoài thận (thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng) khi điều trị nội khoa thất bại.

Cần xác định mức độ nguy cơ trong hội chứng ly giải u bao gồm:

– Nhóm nguy cơ thấp: hay gặp u lympho ác tính không Hodgkin thể tiến triển chậm, các khối u có tốc độ sinh sản chậm như bệnh bạch cầu mạn dòng tủy hoặc lympho…

+Truyền dịch đẳng trương NaCl 0,9% hoặc ringerlactat 2-3 lít/ngày đảm bảo số lượng nước tiểu 80-100ml/giờ.

+Có thể tiêm thuốc lợi tiểu furosemide 20mg tĩnh mạch 1-2 ống/ngày.

– Nhóm nguy cơ trung bình: bao gồm u lympho ác tính không Hodgkin thể lan tỏa tế bào lớn, bạch cầu cấp dòng lympho không phải tế bào B có số lượng bạch cầu từ 50G/L đến 100G/L, bạch cầu cấp dòng tủy có số lượng bạch cầu giữa 10G/L-100G/L, các khối u có tốc độ phát triển nhanh, đáp ứng cao với điều trị.

+Nhóm này nên sử dụng: allopurinol 0,3g uống 2-3viên/ngày để làm giảm acid uric máu.

+Tiêm tĩnh mạch calciclorua 0,5g: 1-2 ống/ngày hoặc truyền tĩnh mạch natri bicarbonat 1,4% để làm giảm kali trong máu và làm tăng calci máu.

– Nhóm nguy cơ cao và tình trạng nặng như: u lympho ác tính không Hodgkin dạng Burkitt, bạch cầu cấp dòng lympho loại Burkitt, bạch cầu cấp dòng lympho loại khác có số lượng bạch cầu ≥100G/L, bạch cầu cấp dòng tủy có bạch cầu ≥50G/L, khối u lớn, gan to, lách to, hạch trung thất >5cm.

+Nhanh chóng hạ kali máu bằng: calciclorua 0,5g tiêm tĩnh mạch 1-2 ống và nhắc lại nhiều lần, truyền natri bicarbonat 1,4% tĩnh mạch tùy vào tình trạng toan máu kèm theo, phối hợp truyền tĩnh mạch đường ưu trương pha loãng insulin…

+Tiến hành lọc màng bụng hoặc thận nhân tạo ngay nếu các phương pháp trên không hiệu quả, tình trạng tăng kali máu, toan chuyển hóa và suy thận nặng lên.

– Phối hợp các phương pháp điều trị nguyên nhân khi bệnh ổn định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Văn Đính và cộng sự (2015). Cẩm nang cấp cứu. Nhà xuất bản Y học.
2. Vũ Văn Đính, Nguyễn Quốc Anh (2017). Hồi sức cấp cứu toàn tập. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Cairo, MS, Bishop, M (2004). Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol; 127:3.
8. Coiffier, B, Altman, A, Pui, CH, et at (2010). Guideline for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence - based review. J Clin Oncology.
9. Jame Abraham; James L. Gulley; Carmen J. Allegra (2010). “The Bethesda handbook of clinical oncology”.
10. National Comprehensive Cancer Network (2019). Non Hodgkin’s Lymphomas, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 2

HÔN MÊ HẠ ĐƯỜNG HUYẾT Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

Hôn mê hạ đường huyết có thể gặp trong mọi chuyên khoa, đặc biệt hay gặp ở người bệnh mắc bệnh đái tháo đường. Trong ung thư, hôn mê hạ đường huyết thường xảy ra trên bệnh nhân có bệnh lý đái tháo đường phối hợp, bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn, suy kiệt, nuôi dưỡng kém… hoặc bệnh nhân sau phẫu thuật, xạ trị và hóa chất dài ngày mà không được nuôi dưỡng đầy đủ.

Hạ đường huyết là một cấp cứu khẩn trương: nếu xử trí sớm bệnh nhân sẽ hồi phục hoàn toàn, nếu xử trí muộn thì sẽ để lại di chứng thần kinh nặng nề, thậm chí tử vong. Cần điều trị ngay tức khắc bằng cách cung cấp đường theo đường uống, đường tĩnh mạch hay tiêm bắp glucagons.

Phải luôn nghĩ đến hôn mê hạ đường huyết trong mọi trường hợp bệnh nhân ung thư hôn mê không rõ nguyên nhân, đặc biệt là bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Triệu chứng sớm:

+Các đáp ứng của hệ adrenergic: Mệt thỉu, hoa mắt chóng mặt, nhợt nhạt, bồn chồn, cảm giác đói, run, bủn rủn chân tay, vã mồ hôi, tăng tiết nước bọt hoặc nhịp tim nhanh.

+Thiếu đường của hệ thần kinh (vỏ não bị ảnh hưởng): rối loạn thị giác, mệt, lẫn lộn, chóng mặt, giảm tập trung, rối loạn nhân cách, lo âu, vật vã, kích thích.

– Triệu chứng muộn (triệu chứng thần kinh hoặc hôn mê):

+Rối loạn vận động, cảm giác: dị cảm, hội chứng bó tháp thoáng qua, nhìn đôi, ảo thị, ảo khứu.

+Co giật cục bộ hay toàn thể, có dấu hiệu thần kinh khu trú, Babinski (+).

+Nhịp tim nhanh, vã mồ hôi, hạ huyết áp.

+Giai đoạn cuối cùng là hôn mê do hạ đường huyết, đôi khi xuất hiện đột ngột không có các triệu chứng báo trước (hay gặp ở bệnh nhân ung thư có mắc bệnh đái tháo đường): thường là hôn mê yên tĩnh, không có dấu hiệu mất nước.

– Dùng glucose điều trị thử: bệnh nhân tỉnh ngay và hết triệu chứng. Nếu bệnh nhân không tỉnh lại cũng không loại trừ chẩn đoán.

Chú ý: Biểu hiện lâm sàng của hạ đường huyết không phải luôn tương xứng với giá trị đường huyết. Triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu và đa dạng. Cần nghĩ đến hạ đường huyết khi có các rối loạn tâm thần kinh bất thường, xảy ra đột ngột trên bệnh nhân ung thư mắc bệnh đái tháo đường hoặc dùng thuốc hạ đường huyết, bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối, bệnh nhân ung thư tụy hoặc ung thư di căn tụy gây tăng tiết insulin bất thường.

2.1.2. Cận lâm sàng

Thử đường máu mao mạch đầu ngón tay ngay trước khi lấy máu tĩnh mạch làm xét nghiệm, thường thấy đường máu <0,5G/L (<2,8mmol/l).

Chú ý:

– Cần dùng đường điều trị thử cho tất cả các bệnh nhân hôn mê chưa rõ nguyên nhân.

– Lấy máu tĩnh mạch xét nghiệm trước khi cho bệnh nhân dùng đường.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– Hôn mê do bệnh lý sọ não: chấn thương sọ não, tai biến mạch máu não.

– Hôn mê do chuyển hóa: bệnh não gan, hội chứng ure máu cao, rối loạn nước điện giải, tăng đường máu…

– Hôn mê do ngộ độc thuốc an thần gây ngủ.

– Nhiễm trùng thần kinh, loạn thần, động kinh…

2.3. Chẩn đoán nguyên nhân

Các nguyên nhân có thể gây hạ đường huyết ở người bệnh ung thư đó là:

– Ung thư đường tiêu hóa: ung thư thực quản - dạ dày ruột (nuôi dưỡng không đủ).

– Ung thư tụy, u thần kinh nội tiết tuyến tụy (NET: Neuro Endocrine Tumor) tăng tiết insulin bất thường.

– Ung thư gan có suy gan nặng, ung thư đường mật có tình trạng tắc mật (chuyển hóa và dự trữ đường giảm).

– U thượng thận (suy thượng thận).

– Quá liều insulin hoặc sulfamid gây hạ đường huyết ở bệnh nhân ung thư đang điều trị đái tháo đường.

– Các bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn (không ăn uống được, nuôi dưỡng qua sonde không đủ, hấp thu kém, không chuyển hóa được do suy gan, suy thận…).

– Bệnh nhân ung thư uống một lượng lớn các thuốc có nguy cơ gây hạ đường huyết như: thuốc ức chế MAO, truyền tĩnh mạch quinin, ngộ độc rượu, suy gan nặng, nhiễm khuẩn nặng, suy dinh dưỡng nặng.

3. ĐIỀU TRỊ

Ngừng ngay các thuốc nghi ngờ liên quan đến hạ đường huyết như: insulin hoặc sulfamid hạ đường huyết.

– Nếu bệnh nhân tỉnh, không có triệu chứng thần kinh, tâm thần:

+Cho bệnh nhân uống nước đường nhanh.

+Sau đó, cho bệnh nhân ăn đường chậm: bánh mì, cơm…

– Nếu bệnh nhân hôn mê, có triệu chứng thần kinh, tâm thần:

+Nếu có thể đặt được đường truyền tĩnh mạch: tiêm 20ml glucose 30% tĩnh mạch, tiêm nhắc lại sau vài phút cho đến khi bệnh nhân tỉnh lại.

+Nếu người bệnh vật vã, không thể đặt được đường truyền tĩnh mạch: tiêm bắp 1 ống glucagon 1mg, tiêm nhắc lại sau 10 phút nếu không có kết quả.

+Nếu tình trạng hạ đường huyết nặng và kéo dài: truyền glucose 10% tĩnh mạch kéo dài (2.000ml/24 giờ), duy trì đường máu luôn >5,5mmol/l (100mg/dl) tránh nguy cơ tái phát hạ đường huyết và theo dõi liên tục 24 giờ.

+Nếu bệnh nhân ung thư có đái tháo đường kèm theo, cần phải theo dõi sát và duy trì truyền glucose liên tục vì nguy cơ hôn mê kéo dài, tái phát.

+Ngừng insulin hoặc thuốc hạ đường huyết nếu bệnh nhân đang điều trị đái tháo đường.

– Điều trị nguyên nhân phòng tái phát:

+Điều chỉnh chế độ ăn, nuôi dưỡng đầy đủ (đặc biệt bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn điều trị triệu chứng, bệnh nhân sau phẫu thuật cắt dạ dày…), hoạt động thể lực.

+Kết hợp nuôi dưỡng tĩnh mạch đối với bệnh nhân ung thư không thể ăn qua đường miệng hoặc bệnh nhân suy mòn.

+Điều chỉnh liều thuốc hạ đường huyết hoặc insulin đang được điều trị.

+Điều trị suy gan, nhiễm trùng, phẫu thuật cắt u gây tăng tiết insulin…

+Phối hợp các phương pháp điều trị bệnh ung thư khi tình trạng bệnh nhân ổn định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Văn Đính và cộng sự (2015). Cẩm nang cấp cứu. Nhà xuất bản Y học.
2. Vũ Văn Đính, Nguyễn Quốc Anh (2017). Hồi sức cấp cứu toàn tập. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.

6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.

7. C. Keith Stone, Roger L. Humphries (2007). Current Emergency: Diagnosis and Treatment, (chapter 11), Medicine.

8. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo (2018). Harrison's manual of Medicine. 20th Edition.

9. Jone J Service, David M Nathan et al (2010). Overview of hypoglycemia in adults. Up to date.

10. Vasudevan A Raghavan, MBBS, MD, MRCP (2010). Hypoglycemia. Emedicine.

11. Philip E. Cryer, Lloyd Axelrod, Ashley B. Grossman, Simon R. Heller et al (2009)."Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline". J Clin Endocrinol Metab. 709-728.

Bài 3

TĂNG CALCI HUYẾT Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

Tăng calci huyết là hội chứng thường gặp ở bệnh nhân ung thư (chiếm 20-30%). Tăng calci máu là khi calci máu toàn phần ≥2,6-2,7mmol/l hoặc calci ion hóa >1,3mmol/l, tăng calci máu nặng - nguy kịch khi calci >4-5mmol/l. Bệnh nhân có hội chứng này thường có tiên lượng xấu. Tăng calci huyết trong ung thư thường liên quan đến sự tiêu hủy và giải phóng calci từ xương qua 3 cơ chế:

– Di căn xương gây tiêu hủy xương.

– Bài tiết hormon giống hormon cận giáp.

– Khối u sản xuất ra 1,25-dihydroxy vitamin D: gây tiêu hủy xương và tăng hấp thụ calci ở ruột non.

Tăng calci huyết là một tình trạng cấp cứu, tiên lượng sống phụ thuộc vào biến chứng tim mạch, bắt đầu có biểu hiện lâm sàng khi calci huyết >3mmol/l. Không được dùng nhóm thuốc digital (digoxin) khi có tăng calci máu vì dễ gây ngừng tim đột ngột.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Các triệu chứng lâm sàng có tính chất gợi ý tình trạng tăng calci huyết gây nên các triệu chứng tiêu hóa, thần kinh, tim mạch, thận như:

– Thần kinh: đau cơ, chuột rút, co cứng cơ, liệt gốc chi, trầm cảm, đau đầu, ngủ gà và có thể hôn mê.

– Tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, đau bụng, táo bón, đau bụng có thể dữ dội như viêm tụy cấp hoặc giống như tắc ruột.

– Tim mạch: huyết áp cao, rối loạn nhịp tim.

– Thận: đái nhiều, mất nước, có thể suy thận do mất nước nhưng cũng có thể tổn thương thực tổn do lắng đọng calci ở thận gây: thiểu niệu, vô niệu, ngoài ra calci còn lắng đọng ở động mạch, tổ chức da, phổi.

– Tuy nhiên, các biểu hiện lâm sàng của tăng calci huyết thường không đặc hiệu, có thể gặp triệu chứng mệt mỏi, rối loạn tiêu hóa, thay đổi hành vi, vì vậy hay chẩn đoán sai nếu không định lượng calci máu.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Điện tim: PR kéo dài, QT ngắn có thể loạn nhịp tim như rung nhĩ, rung thất, block nhĩ thất, ngừng tim (khi calci >7,5mmol/l).

– Định lượng calci máu: calci máu >2,6mmol/l, calci ion hóa >1,3mmol/l.

– Xét nghiệm khác: albumin máu, protein máu giảm, creatinin máu tăng …

2.2. Chẩn đoán nguyên nhân

Tăng calci huyết thường gặp ở một số loại ung thư như:

– Các u ở hệ tạo huyết.

– Các u sản xuất peptid giống như tuyến cận giáp như (parathyroid - related hormon): ung thư buồng trứng, ung thư thận, ung thư phổi, ung thư vú, ung thư đầu cổ, ung thư bàng quang...

– Đa u tủy xương (Kahler).

– Ung thư di căn xương.

2.3. Chẩn đoán phân biệt

– Mất nước, suy thận do nguyên nhân khác trên bệnh nhân ung thư.

– Phân biệt rối loạn ý thức do bệnh lý tổn thương thần kinh hoặc chuyển hóa.

3. ĐIỀU TRỊ

Những trường hợp tăng calci huyết nhẹ và vừa thì chưa cần điều trị, chỉ cần nghỉ ngơi, ít vận động, ăn thức ăn ít calci, truyền dịch và lợi tiểu.

Khi có tình trạng tăng calci máu >3mmol/l, cần tiến hành điều trị:

– Tăng thải calci:

+Bồi phụ thể tích máu nhanh chóng và tăng bài niệu (lọc ngoài thận) bằng:

- Bù dịch đẳng trương natriclorua 0,9% hoặc glucose 5% có pha kaliclorua 0,5g với tốc độ 200-300ml/giờ, cần thận trọng với bệnh nhân suy tim, suy thận.
- Magiesulphat 1g cho mỗi lít dịch natriclorua 0,9%, truyền tĩnh mạch.

+Dùng lợi tiểu (furosemide: 40-80mg tiêm tĩnh mạch mỗi 2-4 giờ) sau khi bù đủ thể tích và huyết động ổn định.

+Theo dõi tình trạng mất muối, điện giải do furosemide gây ra.

+Tiến hành lọc màng bụng hoặc thận nhân tạo: trong trường hợp tăng calci máu nặng mà không có đáp ứng với các điều trị trên hoặc bệnh nhân có suy thận, phù phổi.

– Giảm hấp thu calci:

+Không đưa nhiều calci vào cơ thể qua đường tiêu hóa (ăn cá, xương…).

+Dùng corticoid nếu thừa vitamin D: solumedrol 40mg tiêm tĩnh mạch 1-2 ống/ngày.

+EDTA natri 50mg/kg pha trong dung dịch glucose 5% hoặc natriclorua 0,9% truyền trong 4-6 giờ.

– Tăng cường gắn calci vào xương:

+Calcitonin: liều 250-400 đơn vị (4-8 đơn vị/kg) pha với dung dịch muối đẳng trương NaCl 0,9%, truyền tĩnh mạch trong 6-8 giờ, theo dõi nồng độ calci máu, nếu nồng độ calci máu giảm thì có thể nhắc lại calcitonin 4-8 đơn vị/kg mỗi 6-12 giờ/lần, hoặc tiêm dưới da, tiêm bắp 4 đơn vị/kg mỗi 12 giờ.

+Phối hợp với bisphosphonat: Pamidronat 60-90mg (1-1,5mg/kg) pha trong NaCl 0,9% hoặc glucose 5%, truyền tĩnh mạch, tốc độ truyền không được quá 60mg/giờ. Thời gian bắt đầu có tác dụng là 1-2 ngày. Acid zoledronic truyền tĩnh mạch 3-4 tuần/lần.

– Prednisolon 20-40mg/ngày có hiệu quả nếu tăng calci máu do bệnh u lympho hoặc bệnh đa u tủy xương.

– Xem xét dùng gallium nitrat cho những trường hợp tăng calci máu khó điều trị có hiệu quả, nhưng thận trọng do gây độc nhiều với thận, tránh dùng kết hợp với các thuốc gây độc với thận.

– Phối hợp các phương pháp điều trị nguyên nhân khi tình trạng bệnh nhân ổn định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Văn Đính và cộng sự (2015). Cẩm nang cấp cứu. Nhà xuất bản Y học.
2. Vũ Văn Đính, Nguyễn Quốc Anh (2017). Hồi sức cấp cứu toàn tập. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo (2018). Harrison's manual of Medicine. 20th edition.
8. C.Keith Stone, Roger L.Humphries (2017). Current Diagnosis & Treatment Emergency Medicine, 8th edition. Lange McGraw - Hill.
9. Society of Critical Care Medicine (2007). Mangement of Life - Threatening Electrolyte and Metabolic Disturbances, (chapter 12). Fundamental Critical Care Support, 4th edition.

Bài 4

SỐT DO GIẢM BẠCH CẦU Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

Sốt do giảm bạch cầu trên bệnh nhân ung thư là biến chứng thường gặp. Tùy theo mức độ nghiêm trọng của giảm bạch cầu, tỷ lệ nhiễm trùng ở bệnh nhân sẽ tăng lên, tỷ lệ tử vong cũng tăng lên ở bệnh nhân giảm bạch cầu đa nhân trung tính nặng. Mỗi năm, ước tính có trên 60.000 bệnh nhân nhập viện vì giảm bạch cầu đa nhân trung tính tại Mỹ và tỷ lệ tử vong lên đến 9,5%.

Sốt do giảm bạch cầu đa nhân trung tính (Febrile neutropenia) được định nghĩa là sốt (nhiệt độ khoang miệng $\geq 38,3^0$C, 1 lần đo hoặc $\geq 38^0$C, kéo dài trên 1 giờ) kèm theo hạ bạch cầu đa nhân trung tính nặng (số lượng bạch cầu đa nhân trung tính <0,5G/L hoặc số lượng bạch cầu đa nhân trung tính <1G/L và dự đoán ≤0,5G/L trong vòng 48 giờ tới).

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Tất cả các bệnh nhân sốt giảm bạch cầu cần được thăm khám một cách hệ thống, kỹ lưỡng, khai thác bệnh sử cẩn thận, tránh bỏ sót. Phải thăm khám bệnh nhân hàng ngày.

– Thận trọng đối với bệnh nhân tuổi cao, điều trị corticoid kéo dài có thể có nhiễm trùng mà không có dấu hiệu sốt.

– Sốt do giảm bạch cầu là khi nhiệt độ $\geq 38^0$C đo ở khoang miệng kéo dài trên 1 giờ kèm theo giảm bạch cầu đa nhân trung tính.

– Một số triệu chứng lâm sàng thường gặp là:

+Sốt cao, liên tục 38-39°C.

+Môi khô, lưỡi bẩn, toàn thân suy sụp.

+Loét niêm mạc họng, lưỡi, miệng… nhiễm trùng hô hấp trên.

+Nhiễm trùng hô hấp dưới: ho, khó thở, đau ngực…

+Nhiễm trùng tiêu hóa: buồn nôn, nôn, đau bụng, đi ngoài phân lỏng kéo dài…

+Nhiễm trùng tiết niệu: tiểu buốt, tiểu rắt, viêm bàng quang, đái máu, suy thận…

+Nhiễm trùng da và phần mềm: nổi ban đỏ, đau, nề, chảy dịch, vết thương khó lành…

+Trường hợp nặng có thể nhiễm trùng thần kinh: viêm màng não, não… co giật, hôn mê, tử vong…

2.1.2. Cận lâm sàng

– Các xét nghiệm bao gồm:

+Công thức máu: kết quả thường thấy giảm số lượng bạch cầu đa nhân trung tính.

+Hóa sinh máu: men gan, chức năng thận, bilirubin, điện giải đồ.

+Cấy máu: thực hiện ngay, có thể cấy máu nhiều lần, nhiều vị trí.

+Nuôi cấy đờm, dịch phế quản, máu, nước tiểu, phân và các dịch sinh học… tìm nguyên nhân gây bệnh.

+Chọc dò tủy sống nếu bệnh nhân có thay đổi ý thức hoặc có dấu hiệu thần kinh khu trú.

– Chẩn đoán hình ảnh:

+Chụp Xquang phổi: tiến hành ngay khi bệnh nhân mới vào viện, thậm chí phải làm khi bệnh nhân không có triệu chứng hô hấp.

+Chụp CT scan lồng ngực nếu bệnh nhân có triệu chứng hô hấp dai dẳng, tiến triển khó thở, phát hiện u nguyên phát và các bất thường như: viêm phổi, tràn dịch màng phổi…

+Chụp PET/CT toàn thân, SPECT, SPECT/CT: đánh giá u nguyên phát và giai đoạn bệnh, đáp ứng bệnh với phác đồ hóa trị sau khi tình trạng bệnh ổn định.

+Siêu âm ổ bụng để phát hiện các bất thường ở ổ bụng: phát hiện hạch, tràn dịch ổ bụng, tổn thương di căn, ổ nhiễm trùng.

2.2. Phân loại mức độ giảm bạch cầu

Định nghĩa: Bệnh nhân được coi là giảm bạch cầu khi số lượng bạch cầu đa nhân trung tính dưới 2G/L. Giảm bạch cầu mức độ nặng (độ III, IV) khi số lượng bạch cầu đa nhân trung tính thấp dưới 1G/L.

Phân độ giảm bạch cầu dựa vào số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong máu ngoại vi như sau:

Phân độ	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
BCĐNTT (G/L)	1,5≤ BCĐNTT <2	1≤ BCĐNTT <1,5	0,5≤ BCĐNTT <1	BCĐNTT <0,5

2.3. Nguyên nhân gây sốt

– Có thể tìm thấy ổ nhiễm trùng trong khoảng 30% số bệnh nhân sốt giảm bạch cầu.

– Các nhiễm trùng thường gặp ở đường hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu, sinh dục, nhiễm trùng da.

– Nguyên nhân chủ yếu là các vi khuẩn Gram âm, Gram dương, vi khuẩn kỵ khí, nấm, các loại virus đặc biệt là Herpes.

– Yếu tố góp phần làm tăng tỷ lệ này là bệnh nhân nằm lâu, sử dụng các ống dẫn lưu, buồng tiêm truyền…

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Kháng sinh

– Nguyên tắc:

+Bệnh nhân đang hóa trị có biểu hiện giảm bạch cầu (có thể có sốt hoặc không sốt) cần được điều trị ngay lập tức với kháng sinh phổ rộng.

+Đánh giá yếu tố nguy cơ nhiễm trùng theo mức độ hạ bạch cầu để lựa chọn liệu pháp kháng sinh phù hợp:

Phân độ giảm BCĐNTT	Số lượng bạch cầu	Nguy cơ nhiễm trùng
I	1,5-2G/L	Thấp
II	1-1,5G/L	Trung bình
III	0,5-1G/L	Cao
IV	<0,5G/L	Rất cao

– Lựa chọn kháng sinh ban đầu theo kinh nghiệm dựa vào:

+Lựa chọn kháng sinh và đường dùng dựa trên đánh giá các yếu tố nguy cơ nhiễm trùng

+Bệnh sử bệnh nhân, tiền sử dị ứng.

+Các triệu chứng, dấu hiệu nghi ngờ tổn thương ở cơ quan nào đó, kháng sinh đã được dùng gần đây.

+Dựa vào thông tin vi khuẩn học và nhạy cảm kháng sinh của từng bệnh viện

+Liệu pháp kháng sinh theo chiến lược xuống thang, kháng sinh phổ rộng bao phủ được tác nhân gây bệnh (phối hợp kháng sinh trong trường hợp nghi ngờ nhiễm vi khuẩn đa kháng là cần thiết), kháng sinh thấm tốt vào tổ chức bị bệnh.

+Phối hợp kháng sinh được khuyến cáo cho các nhiễm khuẩn nặng hoặc các nhiễm khuẩn đa kháng:

- Bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng do *P. aeruginosa* có kèm suy hô hấp và sốc nhiễm khuẩn.
- Bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn *S. pneumoniae.*
- Bệnh nhân khó điều trị, các tác nhân đa kháng (Multidrug resitant - MDR) như *Acinetobacter spp.* và *P.seudomonas spp.*
- Giảm bạch cầu với nhiễm khuẩn huyết nặng ở bệnh nhân ung thư hóa trị.

+Ưu tiên sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch. Cần lưu ý chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin ở các bệnh nhân suy thận.

Phối hợp kháng sinh cụ thể như sau:

– Đối với các bệnh nhân chưa xác định được ổ nhiễm khuẩn khởi điểm nhưng có yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn:

+Có thể phối hợp một kháng sinh có tác dụng chống *P. aeruginosa* nhóm carbapenem hoặc kháng sinh nhóm penicilin phổ rộng như piperacilin - tazobactam với một kháng sinh nhóm quinolon hoặc với một kháng sinh nhóm aminoglycosid hoặc với fosmycin. Chú ý cần chỉnh liều các kháng sinh theo độ thanh thải creatinin.

+Nếu nghi ngờ tác nhân gây bệnh là *S. aureus* (tụ cầu vàng) kháng methicilin (Multiple Resitant Staphylococus Aureus - MRSA), cần cân nhắc sử dụng thêm vancomycin, teicoplanin hoặc daptomycin.

+Nếu nghi ngờ tác nhân vi khuẩn Gram âm đa kháng: Phối hợp kháng sinh nhóm carbapenem có tác dụng chống *A. baumanii* và/hoặc kháng sinh nhóm penicilin phổ rộng phối hợp với các chất ức chế beta - lactamase (piperacilin - tazobactam hoặc ampicilin - sulbactam) với colistin để tăng tác dụng hiệp đồng.

+Phối hợp điều trị chống nấm theo kinh nghiệm đối với bệnh nhân hạ bạch cầu không rõ ổ nhiễm trùng mà sốt kéo dài trên 5 ngày mặc dù đã dùng kháng sinh phổ rộng. Thuốc chống nấm như: fluconazol (Diflucan 150mg uống 1-2 viên/ngày, hoặc mycosyst 200mg, truyền tĩnh mạch 1 lần/ngày).

+Đối với các bệnh nhân có ổ nhiễm khuẩn chỉ điểm:

Nhiễm khuẩn đường mật hay tiêu hóa:

+Nhiễm khuẩn gan mật: *K. pneumoniae* là vi khuẩn chính gây nhiễm khuẩn huyết. Sử dụng kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3 hoặc 4, hoặc carbapenem (nếu người bệnh có nguy cơ nhiễm vi khuẩn sinh beta - lactamase phổ rộng) phối hợp với một kháng sinh nhóm aminoglycosid hoặc metronidazol khi nghi ngờ vi khuẩn kỵ khí.

+Nhiễm khuẩn ống tiêu hóa: Sử dụng kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3 hoặc 4, hoặc carbapenem hoặc quinolon phối hợp với metronidazol (khi nghi ngờ vi khuẩn kỵ khí).

+Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Nếu có nguy cơ nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* nên sử dụng phối hợp kháng sinh kháng *Pseudomonas* (Ciprofloxacin phối hợp carbapenem kháng *Pseusomonas* và/hoặc phối hợp kháng sinh aminoglycosid).

+Nhiễm khuẩn tim mạch: Nếu nghi ngờ tác nhân gây bệnh là *S. aureus* (tụ cầu vàng), cân nhắc sử dụng các kháng sinh chống tụ cầu như: oxacilin, cloxacilin, cefazolin (đối với tụ cầu vàng nhạy methicilin) hoặc vancomycin, teicoplanin, daptomycin (đối với trường hợp tụ cầu kháng methicilin) đường tĩnh mạch.

+Nhiễm khuẩn liên quan đến các dụng cụ mạch máu: Nếu nghi ngờ do tụ cầu vàng kháng methicilin, cần dùng vancomycin, linezolid, teicoplanin hoặc daptomycin.

+Nhiễm khuẩn sinh dục ở nữ giới: Dùng ceftriaxon tĩnh mạch 1g hàng ngày phối hợp với azithromycin tĩnh mạch 500mg hàng ngày và metronidazol 1g/ngày. Nếu nghi ngờ có liên quan đến nhiễm khuẩn bệnh viện dùng kháng sinh nhóm carbapenem hoặc piperacilin - tazobactam phối hợp với azithromycin và metronidazol, nếu nghi ngờ do vi khuẩn đa kháng thuốc phối hợp colistin.

+Nhiễm khuẩn da: Nếu nghi ngờ tác nhân gây bệnh là *S. aureus* (tụ cầu vàng), cân nhắc sử dụng các kháng sinh chống tụ cầu như oxacilin, cloxacilin, cefazolin (đối với tụ cầu vàng nhạy methicilin) hoặc vancomycin, teicoplanin hoặc daptomycin (đối với trường hợp tụ cầu kháng methicilin).

– Nếu xác định được nguyên nhân vi khuẩn học: kháng sinh cần được điều trị theo kháng sinh đồ, tương ứng với tác nhân gây bệnh cụ thể và vị trí ổ nhiễm trùng.

– Thay ống sonde và tháo bỏ buồng tiêm truyền nếu nghi ngờ nhiễm trùng.

– Thời gian điều trị và ngừng kháng sinh: Đánh giá lại tình trạng sốt và hạ bạch cầu sau 48 giờ dùng kháng sinh, hạ thang kháng sinh, thời gian dùng kháng sinh tiếp theo phụ thuộc sự phục hồi bạch cầu trung tính (≥0,5G/L) và tình trạng sốt cũng như các yếu tố nguy cơ.

3.2. Thuốc kích thích tăng sinh bạch cầu G-CSF (Granulocyte - Colony Stimulating Factor)

– Điều trị khi bệnh nhân hóa trị có giảm bạch cầu đa nhân trung tính từ độ III, IV.

– Filgrastim 300µg tiêm dưới da 1-2 ống/ngày, được chỉ định dùng hàng ngày cho đến khi số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trở về bình thường.

– Cần phải xét nghiệm theo dõi công thức bạch cầu 1 lần/ngày đối với giảm bạch cầu mức độ nhẹ và trung bình (độ I, II) và 2 lần/ngày đối với giảm bạch cầu nặng (độ III, IV).

3.3. Truyền khối bạch cầu

Chỉ định truyền khối bạch cầu cùng nhóm khi hạ bạch cầu từ độ II trở lên hoặc việc sử dụng thuốc kích thích bạch cầu không hiệu quả mà tình trạng lâm sàng tiến triển nặng lên. Nên sử dụng corticoid: methylprednisolon 40-80mg tiêm tĩnh mạch trước khi truyền khối bạch cầu.

3.4. Điều trị khác

– Bù nước, điện giải, nâng cao thể trạng.

– Dùng các thuốc chống rối loạn tiêu hóa, đi lỏng nhiều gây mất nước: truyền dịch đủ, smecta uống 2-4 gói/ngày, loperamid 2mg, 1-4 viên/ngày tùy từng trường hợp…

– Hạ sốt: Paracetamol 0,5g, uống khi sốt >38,5^{0}C, mỗi 4-6 giờ, bù nước và điện giải.

– Nâng cao thể trạng và dinh dưỡng hợp lý.

4. DỰ PHÒNG

Dự phòng biến chứng giảm bạch cầu bao gồm các bước:

4.1. Đánh giá các yếu tố nguy cơ

Nguy cơ do	Liên quan đến gia tăng yếu tố nguy cơ giảm bạch cầu
Điều trị	Chu kỳ trước hoặc tiền sử có sốt giảm bạch cầu do giảm bạch cầu trung tính nặng do phác đồ hóa trị tương tự. Loại hóa trị hoặc mức độ liều >80% Kết hợp xạ trị Điều trị trước đó bao gồm xạ trị diện rộng
Bệnh nhân	Tuổi ≥65 Thể trạng kém (ECOG ≥2) Tình trạng dinh dưỡng (ví dụ: albumin thấp, hemoglobin thấp <12g/dL) Tăng LDH
Loại ung thư	Giảm bạch cầu do khối u gây ảnh hưởng tuỷ xương Ung thư tiến triển Sốt giảm bạch cầu có từ trước
Bệnh lý đi kèm	Vết thương hở hoặc đang nhiễm trùng Bệnh lý đi kèm nghiêm trọng (ví dụ: COPD, tiểu đường, bệnh lý gan, tim mạch, thận).

4.2. Đánh giá mức độ nguy cơ phác đồ hóa trị

Bệnh	Phác đồ nguy cơ giảm bạch cầu cao (>20%)	Phác đồ nguy cơ giảm bạch cầu trung bình (10-20%)
Lơ xê mi cấp dòng lympho (ALL)	Tất cả phác đồ	
U lympho Hodgkin	- Brentuximab vedotin + AVD (doxorubicin, vinblastine, dacarbazine) - Phác đồ tăng cường BEACOPP (Bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone).	
Ung thư hắc tố	Phác đồ nền dacarbazine phối hợp IL-2, interferon alfa (dacarbazine, cisplastin, vinblastine, IL-2, interferon alfa)	
Ung thư bàng quang	Liều dày MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplastin).	
Ung thư thận	Doxorubicin/ gemcitabine	
Đa u tủy xương	- DT-PACE (Dexamethasone/thalidomide/cisplastine /doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide ±bortezomib (VTD-PACE).	

Ung thư xương	- VAI (vincristine, doxorubicin hoặc dactinomycin*, ifosfamide) - VDC-IE (vincristine, doxorubicin hoặc dactinomycin* và cyclophosphamide theo sau với ifosfamide và etoposide) - VIDE (vincristine, ifosfamide, doxorubicin hoặc dactinomycin* và etoposide)	- Cisplatin/Doxorubicin - VDC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin hoặc dactinomycin*)
U lympho không Hodgkin	- EPOCH liều điều chỉnh (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) - ICE (Ifosfamide, carboplastin, etoposide) - CHOP-14 liều dày (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) - MINA (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) - DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) - ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cisplatin, cytarabine) - HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone)	- GDP (Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin hoặc carboplatin) - CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) bao gồm các phác đồ với pegylated liposomal doxorubicin
Ung thư buồng trứng	- Topotecan - Docetaxel	Carboplatin/Docetaxel
Ung thư vú	- Liều dày AC theo sau bởi T (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel) - TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) - TC (docetaxel, cyclophosphamide) - TCH (docetaxel, carboplatin, trastuzumab)	- Docetaxel - AC (Doxorubicin, cyclophosphamide) + docetaxel theo sau (chỉ phần taxan) - Paclitaxel mỗi 21 ngày
Ung thư đầu cổ	TPF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil)	
Ung thư phần mềm	- MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine) - Doxorubicin - Ifosfamide/doxorubicin	
Ung thư phổi tế bào nhỏ	Topotecan	Etoposide/carboplatin
Ung thư tinh hoàn	- VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin) - VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) - TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)	- BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) - Etoposide/cisplatin
Ung thư biểu mô tuyến chưa rõ nguyên phát		Gemcitabine/Docetaxel

Ung thư cổ tử cung		- Cisplatin/topotecan - Paclitaxel/cisplatin - Topotecan - Irinotecan
Ung thư đại trực tràng		FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin)
Ung thư dạ dày thực quản		- Irinotecan/cisplatin - Epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil - Epirubicin/cisplatin/ capecitabine
Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC)		- Cisplatin/paclitaxel - Cisplatin/vinorelbine - Cisplatin/docetaxel - Cisplatin/etoposide - Carboplatin/paclitaxel - Docetaxel
Ung thư tụy		FOLFIRINOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin) + Irinotecan
Ung thư tiền liệt tuyến		Cabazitaxel*
Sarcoma tử cung		- Docetaxel - Gemcitabine/docetaxel

4.3. Dự phòng nguyên phát (cấp 1)

Dự phòng nguyên phát (cấp 1) là sử dụng G-CSF (Granulocyte - Colony stimulating Factor) ngay từ chu kỳ hóa trị đầu tiên, trước khi có biến cố sốt giảm bạch cầu đa nhân trung tính xuất hiện.

Cần đánh giá bệnh nhân ngay chu kỳ hóa trị đầu tiên: đánh giá nguy cơ sốt giảm bạch cầu đa nhân trung tính của phác đồ hóa trị (cao, trung bình, thấp) đồng thời đánh giá thêm các yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân.

– Phác đồ nguy cơ cao (>20%): chỉ định dự phòng giảm bạch cầu nguyên phát bằng thuốc kích thích tăng sinh bạch cầu G-CSF.

– Phác đồ nguy cơ trung bình (10-20%): cần tiến hành đánh giá tiếp các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh nhân, bao gồm:

+Đã từng có hóa trị hoặc xạ trị trước đó

+Bạch cầu thấp

+Khối u có liên quan tủy xương

+Vừa mới phẫu thuật và/hoặc có vết thương hở

+Rối loạn chức năng gan (Bilirubin >2,0mmol/l)

+Rối loạn chức năng thận (Độ thanh thải creatinin <50µmol/l)

+Tuổi trên 65 dùng hóa trị liều cao.

Nếu có ≥1 yếu tố nguy cơ nêu trên: chỉ định dự phòng giảm bạch cầu bằng G-CSF.

– Phác đồ nguy cơ thấp (<10%): không khuyến cáo sử dụng G-CSF, tuy nhiên cần đánh giá dự phòng cấp 2.

4.4. Dự phòng thứ phát (cấp 2)

Dự phòng thứ phát (cấp 2) là sử dụng G-CSF trên bệnh nhân đã có sốt giảm bạch cầu đa nhân trung tính hoặc giảm bạch cầu đa nhân trung tính xảy ra trên những chu kỳ trước đó.

Cần đánh giá bệnh nhân trước chu kỳ hóa trị thứ 2 hoặc các chu kỳ tiếp theo, cụ thể:

– Nếu có sốt giảm bạch cầu hoặc giảm liều do giảm bạch cầu đa nhân trung tính dù bệnh nhân đã sử dụng G-CSF dự phòng nguyên phát: cần cân nhắc giảm liều hóa trị hoặc thay đổi phác đồ.

– Nếu có sốt giảm bạch cầu hoặc giảm liều do giảm bạch cầu đa nhân trung tính mà trước đó chưa dự phòng bằng G-CSF: chỉ định dự phòng thứ phát bằng G-SCF.

– Nếu không có sốt giảm bạch cầu: tiếp tục đánh giá bạch cầu vào các chu kỳ hóa trị tiếp theo.

4.5. Thuốc điều trị dự phòng

Yếu tố kích thích tăng sinh bạch cầu (G-CSF), cụ thể:

– Pegfilgrastim 6mg, tiêm dưới da liều duy nhất sau chu kỳ hóa trị 24 giờ.

– Cần theo dõi công thức bạch cầu vào các chu kỳ hóa trị tiếp theo. Lưu ý: khoảng cách từ khi tiêm pegfilgrastim đến chu kỳ hóa trị tiếp theo ít nhất là 14 ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
3. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
4. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.

5. Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Hồng Hà, Nguyễn Vũ Trung (2016). Hướng dẫn điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm. Nhà xuất bản Y học.

6. Hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế 2015.

7. Gregory K Robbins (2019). Fever in the neutropenic adult patient with cancer.www. Uptodate.com

8. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo (2018). Harrison's manual of Medicine. 20th Edition.

9. Jame Abraham; James L. Gulley; Carmen J. Allegra (2010). The bethesda handbook of clinical oncology.

10. Klastersky J. et al on behalf of the ESMO Guidelines Committee (2016). Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology, Volume 27, Issue suppl_5, September 2016, Pages v111-v118.

11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Myeloid Growth Factors, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

12. Aapro MS et al (2011). Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte - colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy - induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer; 47(1):8-32.

13. Smith TJ et al (2015). Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol; 33:3199-3212.

14. Holmes FA et al. (2002). Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high - risk stage II or stage III/IV breast cancer. J Clin Oncol; 20:727-31.

15. Vogel LC et al (2005). First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: A multicentre, double - blind, placebo - controlled phase III study. J Clin Oncol; 23(6): 1178-84.

16. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH (2007). Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony - stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. J Clin Oncol; 25:3158-67.

17. Cooper KL et al (2011). Granulocyte colony stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta - analysis. BMC Cancer; 23(11):404.

18. Lyman GH et al (2013). The impact of the granulocyte colony - stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta - analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol; 24(10): 2475-2484.

19. Green M, Koelbl H, Baselga J, et al (2003). A randomized, double - blind, phase III study fixed - dose single - administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myeosuppressive chemotherapy. Annuals of Oncol; 14:29-35.

20. Marin H. Kollef and Scott T. Micek (2012), "Severe septic and Septic shock", The Washington Manual of Critical Care, 2rd Edition 2012, P 11-18.

21. The GARP Vietnam National Working Group, Situation Analysis Reports: Antibiotic use and resistance in Vietnam. 2010.

Bài 5

TRÀN DỊCH ĐA MÀNG DO UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

Tràn dịch đa màng (màng phổi, màng tim, màng bụng, thâm nhập ác tính khoang dưới nhện) thường gặp trong bệnh cảnh bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển và lan tràn. Khi các biến chứng này tiến triển có thể dẫn đến mất chức năng các cơ quan, tàn tật và tử vong nhanh chóng. Vì vậy bác sĩ lâm sàng cần cảnh giác, phát hiện được vấn đề này cũng như chuẩn bị để có những can thiệp kịp thời cho người bệnh.

2. TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI

Tràn dịch màng phổi ác tính xuất hiện liên quan đến tế bào ung thư xâm nhiễm trong màng phổi, tiết dịch vào khoang màng phổi hoặc các tĩnh mạch, bạch mạch bị tắc.

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Cơ năng:

+Có thể không có triệu chứng nếu tràn dịch số lượng ít.

+Bệnh nhân khó thở, thở ngắn khi gắng sức hoặc nghỉ ngơi, khó thở khi nằm, khó thở kịch phát ban đêm.

+Đau tức ngực, ho.

+Bệnh nhân có thể thấy dễ chịu hơn khi nằm nghiêng về một bên nếu tràn dịch một bên phổi.

– Khám thực thể: Có hội chứng 3 giảm bên tràn dịch.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Các xét nghiệm cơ bản: xét nghiệm chức năng gan, thận, glucose, điện giải đồ, huyết học, đông máu, HIV, HbsAg…

– Chụp Xquang phổi thẳng và nghiêng để xác định: hình ảnh tù góc sườn hoành nếu tràn dịch số lượng ít. Có thể thấy đám mờ lan tỏa một bên phổi hay phân thùy phổi trong trường hợp tràn dịch nhiều.

– Chụp CT scan ngực hoặc PET/CT: để khẳng định chẩn đoán và ước tính số lượng dịch trong màng phổi. Có thể phát hiện các khối u nguyên phát như: ung thư phổi, u trung thất, u tuyến ức hoặc hạch ung thư di căn…

– Chọc hút dịch màng phổi để chẩn đoán: nếu tràn dịch khu trú có thể chọc hút dưới hướng dẫn siêu âm hoặc CT, lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm vi khuẩn học và tế bào học, khối tế bào (Cellblock), nhuộm hóa mô miễn dịch tìm tế bào ung thư và định hướng ung thư nguyên phát…

– Sinh thiết màng phổi: giúp chẩn đoán ở 20% bệnh nhân có kết quả tế bào học dịch màng phổi âm tính.

– Mở lồng ngực hoặc nội soi màng phổi: nếu kết quả tế bào học hoặc sinh thiết âm tính mà vẫn nghi ngờ ung thư.

2.1.3. Chẩn đoán nguyên nhân

– Hay gặp là ung thư biểu mô tuyến của phổi, ung thư biểu mô tuyến vú di căn.

– U lympho ác tính, u trung mô ác tính, ung thư biểu mô ống tiêu hóa, buồng trứng và tử cung.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– Phù phổi cấp do các nguyên nhân

– Viêm phổi

– Xẹp phổi

– Lao phổi

2.3. Điều trị

Điều trị cấp cứu được tiến hành ngay khi có tràn dịch màng phổi số lượng nhiều gây đè đẩy suy hô hấp như:

– Thở oxy mũi qua gọng kính 3-4l/phút: nếu bệnh nhân có suy hô hấp. Nếu suy hô hấp nặng cần tiến hành đặt nội khí quản và thông khí nhân tạo ngay.

– Chọc hút hoặc dẫn lưu dịch màng phổi bằng ống dẫn lưu ngực: cải thiện tình trạng tràn dịch trong vài tuần hoặc vài tháng.

– Sử dụng các hóa chất gây độc tế bào và chất gây xơ bơm vào màng phổi:

+Bleomycin 1mg/kg hoặc 40mg/m^2.

+Bột Talc 5g gây dính màng phổi thông qua nội soi màng phổi và gây mê.

+Doxycyclin 500mg bơm vào màng phổi thường kèm theo 10ml lidocain 1% (100mg) để giảm triệu chứng đau ngực do viêm màng phổi.

+Ngoài ra, các thuốc khác có thể thay thế như: 5-FU 1-3g, cisplatin 30mg-50mg interferon-α 5-10MUI, hoặc methylpresnisolon acetat 80-180mg.

– Sử dụng dịch keo phóng xạ điều trị tràn dịch màng phổi do ung thư: dung dịch keo ^{90}Y, liều mỗi lần bơm 30-40mCi, tổng liều 80-120mCi. Phương pháp bơm hóa chất, keo phóng xạ vào màng phổi như sau:

+Pha hóa chất với 50-100ml dung dịch muối đẳng trương hoặc keo phóng xạ ^{90}Y pha trong 50-100ml nước cất vô trùng và bơm vào màng phổi qua ống dẫn lưu ngực sau khi đã rút hết dịch trong khoang màng phổi trong ít nhất 24 giờ, tránh nguy cơ gây tràn khí màng phổi, sau khi bơm hết hóa chất rút hoặc kẹp dẫn lưu và tiến hành cho bệnh nhân thay đổi tư thế cứ 15 phút/lần trong 4-6 giờ. Cần chụp Xquang phổi kiểm tra sau khi làm thủ thuật.

+Các phản ứng phụ có thể gặp: đau ngực, sốt, thỉnh thoảng hạ huyết áp. Các phản ứng này thường không trầm trọng và có thể kiểm soát bằng điều trị triệu chứng.

– Mở màng phổi tối thiểu và đặt ống dẫn lưu màng phổi: áp dụng trong trường hợp tràn dịch số lượng nhiều và tái phát nhanh.

– Mở ngực và bóc tách màng phổi: khi các phương pháp trên thất bại, tuy nhiên có nguy cơ nhiễm trùng nếu không được chăm sóc tốt.

– Phối hợp các phương pháp toàn thân điều trị nguyên nhân.

3. TRÀN DỊCH MÀNG NGOÀI TIM

Bình thường khoang màng ngoài tim chứa khoảng 15-30ml dịch giúp cho lá thành và lá tạng không cọ vào nhau, khả năng chứa tối đa của màng ngoài tim là 80-200ml dịch, nếu lượng dịch vượt quá sẽ gây nên dấu hiệu chèn ép tim.

Đây là một cấp cứu cần phải được phát hiện và xử trí kịp thời bởi có thể gây chèn ép tim cấp và tử vong. Bệnh có thể diễn biến thầm lặng, không có triệu chứng, nhưng cũng có thể nguy kịch, biểu hiện lâm sàng thường phụ thuộc vào số lượng và bản chất của dịch.

3.1. Chẩn đoán xác định

3.1.1. Lâm sàng

– Cơ năng:

+Trường hợp tràn dịch màng tim số lượng ít: thường không thấy biểu hiện lâm sàng.

+Đôi khi bệnh nhân thấy đau âm ỉ hoặc cảm giác nặng ngực.

+Trường hợp tràn dịch số lượng nhiều: bệnh nhân bồn chồn, khó thở thường xuyên và khó thở tăng lên khi nằm, đau ngực trái hoặc thượng vị, có thể kèm theo ho hoặc nói khàn.

– Thăm khám thực thể:

+Thường thấy nhịp tim nhanh, tiếng tim mờ, mỏm tim bị đẩy ra ngoài.

+Huyết áp tâm thu giảm, mạch đảo với định nghĩa là huyết áp giảm thấp hơn 10mmHg khi hít vào sâu, tĩnh mạch cổ nổi, phù toàn thân.

+Thở nhanh và nghe có tiếng cọ màng ngoài tim, có thể thấy dấu hiệu suy tim phải.

3.1.2. Cận lâm sàng

– Điện tim: Kinh điển sẽ thấy điện thế thấp lan tỏa, dấu hiệu luân phiên điện học thường gặp trong các trường hợp tràn dịch màng tim số lượng nhiều.

– Xquang ngực: kinh điển là bóng tim bè rộng với dấu hiệu giãn rộng cung của tĩnh mạch chủ trên, tĩnh mạch Azygous, giảm tưới máu phổi, thường thấy có dịch màng phổi kèm theo.

– Siêu âm tim: khẳng định chẩn đoán và cho biết thêm thông tin về vị trí tràn dịch, mức độ tràn dịnh cũng như tình trạng đè đẩy các buồng tim.

– Xét nghiệm khác: siêu âm qua thực quản, chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ, PET/CT dễ dàng phát hiện dịch màng tim và giúp xác định nguyên nhân.

– Chọc hút dịch màng ngoài tim: xét nghiệm tìm tế bào ác tính để chẩn đoán xác định (gặp khoảng 5% các trường hợp), xét nghiệm Cellblock dịch màng tim chẩn đoán mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch giúp định hướng ung thư nguyên phát.

– Các xét nghiệm cơ bản khác: Xét nghiệm chức năng gan, thận, glucose, điện giải đồ, huyết học, đông máu, HIV, HbsAg…

3.2. Chẩn đoán nguyên nhân

Các ung thư hay gặp nhất có thể gây tràn dịch màng ngoài tim là ung thư biểu mô của phổi, tuyến vú và u hắc tố ác tính…

3.3. Chẩn đoán phân biệt

– Bệnh lý tim mạch: viêm cơ tim, nhồi máu cơ tim…

– Tràn dịch màng tim sau phẫu thuật tim mạch

– Viêm màng ngoài tim do xạ trị

– Bệnh hệ thống, suy thận

– Chấn thương

– Tràn dịch màng tim vô căn

3.4. Điều trị

Nguyên lý chung:

– Trường hợp tràn dịch màng tim số lượng ít và không có ép tim thì cần theo dõi, không cần phải chọc dẫn lưu dịch màng tim qua da.

– Nếu tràn dịch màng tim số lượng nhiều và có ép tim: chọc dẫn lưu dịch màng tim qua da, nong màng tim qua da bằng bóng hoặc phẫu thuật mở màng tim.

Các bước tiến hành:

– Tư thế bệnh nhân nửa ngồi, thở oxy và theo dõi huyết áp.

– Tiến hành chọc hút hoặc dẫn lưu dịch màng ngoài tim qua da dưới hướng dẫn siêu âm tim được tiến hành khẩn trương, có thể chọc dưới mũi xương ức (Marfan) hoặc đường khoang liên sườn trái (Dieulafoy) trong trường hợp tràn dịch số lượng nhiều. Cần thận trọng tránh nguy cơ loạn nhịp tim, tụt huyết áp, tràn khí màng phổi, rách cơ tim…

– Nong màng tim bằng bóng qua da: thường sử dụng bóng ngoại biên như Mansfield kích cỡ từ 18-30mm, hoặc bóng Inoue. Sau khi nong, có thể đặt dẫn lưu một thời gian cho đến khi hết dịch màng tim.

– Phẫu thuật: trường hợp tràn dịch màng tim phức tạp hoặc tái phát nhanh có thể phẫu thuật qua đường dưới xương ức, mở cửa sổ màng ngoài tim hoặc cắt màng ngoài tim toàn bộ hay gần toàn bộ.

– Điều trị nội khoa phối hợp: bao gồm bồi phụ đủ dịch, thuốc vận mạch nếu có tụt huyết áp và hỗ trợ thông khí.

– Bơm hóa chất hoặc thuốc gây dính vào màng tim:

+Có thể tiến hành bơm hóa chất hoặc chất gây dính vào màng tim sau khi đã đưa ống thông (catheter) dẫn lưu hết dịch màng tim.

+Các hóa chất có thể sử dụng là: 5-FU 500-1.000mg pha trong dung dịch muối đẳng trương điều trị 1 lần duy nhất hoặc là thiotepa* 25mg/m^2 pha cùng với nước muối đẳng trương. Biến chứng có thể gặp là loạn nhịp tim, đau ngực, sốt.

– Phối hợp phương pháp điều trị toàn thân, xạ trị để giải quyết nguyên nhân.

4. TRÀN DỊCH MÀNG BỤNG

Tràn dịch màng bụng ác tính xảy ra khi có sự lan tràn các tổn thương ác tính tại màng bụng hoặc hiện tượng rò rỉ mao mạch bởi các tế bào khối u hoặc tế bào có hiệu lực miễn dịch cùng góp phần gây nên tràn dịch màng bụng.

4.1. Chẩn đoán xác định

4.1.1. Lâm sàng

– Cơ năng:

+Có thể bệnh nhân không có triệu chứng.

+Nếu nhiều dịch bệnh nhân cảm thấy căng tức bụng, đau bụng và khó thở.

+Bệnh nhân cũng có thể có cảm giác chán ăn, buồn nôn, nôn do giảm nhu động ruột.

– Thực thể:

+Khi thăm khám thấy bụng dưới và mạng sườn bè ra khi nằm ngửa.

+Gõ đục vùng thấp, dấu hiệu sóng vỗ, tiếng nhu động ruột giảm…

4.1.2. Cận lâm sàng

– Các xét nghiệm cơ bản: xét nghiệm chức năng gan, thận, glucose, điện giải đồ, huyết học, đông máu, HIV, HbsAg…

– Siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, PET/CT: chẩn đoán xác định tràn dịch ổ bụng cũng như phát hiện các tổn thương hạch di căn, các khối u trong ổ bụng, khung chậu hoặc di căn gan.

– Chọc dịch ổ bụng tìm tế bào ác tính: thấy ở 50% trường hợp do ung thư, xét nghiệm Cellblock dịch ổ bụng chẩn đoán mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch đính hướng ung thư nguyên phát.

4.2. Chẩn đoán nguyên nhân

– Các ung thư thường gây tràn dịch màng bụng là ung thư biểu mô buồng trứng.

– Ung thư ống tiêu hóa, ung thư biểu mô không rõ nguyên phát.

– U lympho, u trung mô, ung thư nội mạc tử cung và ung thư vú.

4.3. Chẩn đoán phân biệt

– Tràn dịch do xơ gan, suy tim ứ huyết, suy thận

– Lao màng bụng

– Viêm màng bụng.

4.4. Điều trị

Nguyên tắc: Áp dụng phương pháp hóa chất toàn thân nếu có hiệu quả. Nếu không hiệu quả, cần phối hợp thêm các phương pháp như:

– Chọc hút dịch màng bụng: mang tính tạm thời, cần chú ý một số tai biến thường gặp như: nếu chọc số lượng lớn và nhanh có thể gây hạ huyết áp và sốc, chọc hút nhiều lần có thể gây giảm albumin máu nặng, rối loạn nước và điện giải, viêm màng bụng và tổn thương ruột.

– Nghỉ ngơi tại giường và hạn chế muối trong khẩu phần ăn.

– Lợi tiểu: có thể làm giảm dịch ổ bụng nhưng cần thận trọng có thể làm mất nước, hạ kali máu và hạ huyết áp nếu dùng lợi tiểu quá mạnh. Nên sử dụng nhóm lợi tiểu spironolacton 50-100mg/ngày.

– Điều trị tại chỗ khoang màng bụng bằng hóa chất hoặc đồng vị phóng xạ:

+Đồng vị phóng xạ: dung dịch keo ^{90}Y, liều mỗi lần bơm 30-40mCi, tổng liều 80-120mCi pha trong 50ml dịch muối sinh lý, chỉ được thực hiện bởi chuyên gia có kinh nghiệm.

+Các hóa chất:

- 5-FU 1.000mg pha trong dung dịch muối đẳng trương có natri bicarbonat, điều trị từ ngày 1-4, chu kỳ một tháng.
- Cisplatin 50-100mg/m^2, nhắc lại chu kỳ 3 tuần.
- Mitoxantron 10mg/m^2, điều trị hàng tuần.
- Interferon alpha: dùng hàng tuần kèm với acetaminophen.
- Floxuridin (FUDR*) 3 g pha trong 1,5-2 lít nước muối sinh lý, điều trị hàng ngày trong 3 ngày, chu kỳ 3-4 tuần.
- Các hóa chất khác: carboplatin, paclitaxel, metrothexat, bleomycin, doxorubicin, cystosin, etoposid…

– Làm cầu nối tĩnh mạch - màng bụng: cầu nối Denver và LeVeen có thể làm nhẹ triệu chứng tràn dịch khó chữa, chọc hút nhiều lần dễ gây nhiễm trùng và dò dịch màng bụng ra nơi chọc hút, nhược điểm của phương pháp là có thể gây tắc cầu nối, ung thư lan ra toàn thân, đông máu nội mạch rải rác.

5. XÂM NHẬP ÁC TÍNH KHOANG DƯỚI NHỆN

Xâm nhập màng não mà không có tổn thương hệ thần kinh trung ương là diễn biến ít gặp của hầu hết các bệnh ung thư, bệnh bạch cầu cấp ở trẻ em gặp lên đến 50%. Ngoài ra, có thể gặp ung thư biểu mô tuyến vú, u lympho ác tính chiếm 30%, ung thư biểu mô phổi và u hắc tố ác tính chiếm 10-12% mỗi loại.

5.1. Chẩn đoán xác định

5.1.1. Triệu chứng lâm sàng

– Cơ năng:

+Bệnh nhân thường đau đầu, buồn nôn.

+Thay đổi tính tình, mất chức năng thần kinh sọ não hoặc đau xuất phát từ nguồn gốc tủy sống, tê bì…

– Thực thể: dấu hiệu thần kinh khu trú.

5.1.2. Cận lâm sàng

– Các xét nghiệm cơ bản: Xét nghiệm chức năng gan, thận, glucose, điện giải đồ, huyết học, đông máu, HIV, HbsAg…

– Chọc dò tủy sống và đánh giá: áp lực dịch não tủy, ly tâm dịch não tủy tìm tế bào ác tính, xét nghiệm sinh hóa và vi sinh hoặc nuôi cấy dịch não tủy để tìm các nguyên nhân tùy theo tình huống lâm sàng.

– Chụp CT scan sọ não: loại trừ khối choán chỗ trong hộp sọ hoặc chụp cộng hưởng từ cột sống nếu có dấu hiệu ép tủy.

5.2. Chẩn đoán nguyên nhân

– Bệnh bạch cầu ở trẻ em gặp lên đến 50%

– U lympho ác tính chiếm 30%

– U hắc tố ác tính (melanoma) chiếm 12%

– Ngoài ra có thể gặp ung thư phổi (10%) hoặc ung thư vú

5.3. Chẩn đoán phân biệt

– Cần phân biệt với các bệnh lý khác như: viêm não, viêm màng não…

– Hội chứng chèn ép tủy sống

– Chấn thương tủy sống.

6. ĐIỀU TRỊ

– Xạ trị: trường chiếu thường bị giới hạn và có nguy cơ ức chế tủy xương nặng nếu xạ toàn bộ sọ não - tủy sống, liều xạ trị 30-40Gy.

– Hóa chất nội tủy sống: hóa chất có thể được đưa vào bằng đường tủy sống hoặc qua mở dẫn lưu não thất vào não thất bên. Lưu ý trước khi bơm hóa chất nội tủy sống cần lấy ra một thể tích dịch não tủy tương đương dịch bơm vào (6-10ml) và để làm xét nghiệm. Các hóa chất thường dùng:

+Methotrexate 12mg/m^2 (tối đa 15mg), 2 lần/tuần cho đến khi không còn tế bào ác tính trong dịch não tủy, sau đó 1 tháng/ lần tùy phác đồ, mô bệnh học của người bệnh.

+Cytarabine 30mg/m^2 (tối đa 50mg), 2 lần/tuần cho đến khi dịch não tủy hết tế bào ác tính sau đó 1 tháng/ lần tùy phác đồ, mô bệnh học của người bệnh.

+Cytarabine dạng vi cầu mỡ 50mg tổng liều, hai lần cách nhau 14 ngày. Nếu dịch não tủy không còn ác tính, dùng thêm 2 lần như vậy, cách 14 ngày/lần. Sau đó dùng 50mg mỗi tháng/lần với 2 lần nữa (tổng cộng 6 lần).

+Thiotepa* 2-10mg/m^2, 2 lần/tuần cho đến khi dịch não tủy hết tế bào ác tính, sau đó duy trì 1 tháng/lần tùy phác đồ, mô bệnh học của người bệnh.

– Các biến chứng có thể gặp là: viêm màng nhện vô khuẩn, động kinh, bệnh não cấp, bệnh tủy, thoái hóa chất trắng não, bệnh rễ thần kinh. Sử dụng leucovorin đường uống sau khi bơm methotrexate giúp phòng độc tính với tủy xương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Văn Đính, Nguyễn Quốc Anh (2017). Hồi sức cấp cứu toàn tập. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu (2017). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa. 375-378. Nhà xuất bản Y học.
7. Andrew CO, Gora W. (1994). Pleural effusion: pathophysiology and management. Ann Pharmacother. 28: 894-903.
8. Diacon AH, Wyser C, Bollinger CT et al (2000). Prospective randomized comperison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillion for pleurosesis in malignant pleural effusion. Am J Respir Crit Care Med; 162: 1445-1449.
9. Lissoni P, Mandala M, Curigliano G. et al (2001). Progess report on the palliative therapy of 100 patients with neoplastic effusions by intracavitary low - dose interleukine - 2. Oncology; 60: 308-312.
10. Pleural effusion (2010), "The Washington Manual of Medical Therapeutics (33rd ed)", Lippincott Williams & Wilkins, 327-334.
11. V. Courtney Broaddus, Richard w. Light (2010), “Pleural Effusion”, Murray and Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine (5th ed), Saunder.

Bài 6

SỐC PHẢN VỆ DO TIÊM TRUYỀN THUỐC HÓA CHẤT VÀ CÁC SẢN PHẨM SINH HỌC

1. ĐẠI CƯƠNG

Phản vệ là một phản ứng dị ứng, có thể xuất hiện ngay lập tức từ vài giây, vài phút đến vài giờ sau khi cơ thể tiếp xúc với dị nguyên gây ra các bệnh cảnh lâm sàng khác nhau, có thể nghiêm trọng dẫn đến tử vong nhanh chóng. Sốc phản vệ là mức độ nặng nhất của phản vệ do đột ngột giãn toàn bộ hệ thống mạch và co thắt phế quản có thể gây tử vong trong vòng một vài phút.

Phản vệ hoặc sốc phản vệ do tiêm truyền hóa chất và các sản phẩm sinh học điều trị ung thư có thể xảy ra bất cứ lúc nào, thường ngay sau khi thuốc được đưa vào cơ thể bệnh nhân lần đầu hoặc trong vòng giờ đầu, có thể xảy ra trong bất kỳ đợt điều trị nào.

Nguyên nhân của các phản ứng tức thì là do sự tương tác giữa kháng nguyên và kháng thể, giải phóng các cytokin và các chất trung gian hóa học… Vì tính chất bất ngờ và nghiêm trọng nên cần phải phát hiện sớm và xử trí kịp thời tránh tử vong cho bệnh nhân.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Triệu chứng gợi ý

Nghĩ đến phản vệ khi xuất hiện một trong các triệu chứng sau:

- Mày đay, phù mạch nhanh
- Khó thở, tức ngực, thở rít
- Đau bụng hoặc nôn
- Tụt huyết áp hoặc ngất
- Rối loạn ý thức.

2.2. Bệnh cảnh lâm sàng

2.2.1. Bệnh cảnh lâm sàng 1

Các triệu chứng xuất hiện trong vài giây đến vài giờ sau truyền hoá chất và các sản phẩm sinh học:

- Ở da, niêm mạc: mày đay, phù mạch, ngứa.
- Có ít nhất 1 trong 2 triệu chứng sau:

  +Các triệu chứng hô hấp: khó thở, nghe phổi có ran rít, thở rít.

  +Tụt huyết áp, hoặc rối loạn ý thức, đại tiểu tiện không tự chủ.

2.2.2. Bệnh cảnh lâm sàng 2

Ít nhất 2 trong 4 triệu chứng sau xuất hiện trong vài giây đến vài giờ sau khi truyền hoá chất và các sản phẩm sinh học:

– Da, niêm mạc: mày đay, phù mạch, ngứa

– Các triệu chứng hô hấp: khó thở, thở rít, ran rít

– Tụt huyết áp hoặc rối loạn ý thức, đại tiểu tiện không tự chủ

– Các triệu chứng tiêu hoá: nôn, đau bụng.

2.2.3. Bệnh cảnh lâm sàng 3

Tụt huyết áp xuất hiện trong vài giây đến vài giờ sau khi truyền hoá chất và các sản phẩm sinh học:

– Trẻ em: giảm ít nhất 30% huyết áp tâm thu (huyết áp tối đa) hoặc tụt huyết áp tâm thu so với tuổi (huyết áp tâm thu <70mmHg).

– Người lớn: huyết áp tâm thu <90mmHg hoặc giảm 30% so với huyết áp nền.

2.3. Xét nghiệm chẩn đoán

– Histamin máu: tốt nhất trong vòng 1 giờ đầu, nồng độ đỉnh sau 10 phút

– Tryptase: nồng độ đỉnh sau 2 giờ

Nồng độ histamin và tryptase tăng thì chẩn đoán ngay sốc phản vệ, tuy nhiên nếu không tăng thì cũng không loại trừ sốc phản vệ.

2.4. Chẩn đoán phân biệt

– Các trường hợp sốc: sốc tim, sốc giảm thể tích, sốc nhiễm khuẩn…

– Tai biến mạch máu não

– Các nguyên nhân tắc nghẽn đường hô hấp: COPD, hen phế quản, các nguyên nhân tắc nghẽn đường hô hấp (dị vật, viêm).

– Bệnh lý ở da: mày đay, phù mạch…

– Các bệnh lý nội tiết: cơn bão giáp trạng, hội chứng carcinoid, hạ đường máu

– Ngộ độc: opiat, rượu, histamin.

2.5. Chẩn đoán mức độ nặng

Có 4 mức độ:

– Nhẹ (độ I): Triệu chứng da và tổ chức dưới da nổi bật: mày đay, ngứa, phù mạch…

– Nặng (độ II): Có từ 2 triệu chứng biểu hiện ở nhiều cơ quan

+Mày đay, ngứa, phù mạch xuất hiện nhanh.

+Khó thở nhanh nông, tức ngực, thở rít, khàn tiếng, chảy nước mũi…

+Rối loạn ý thức: vật vả, hôn mê, co giật, rối loạn cơ tròn…

+Tuần hoàn: sốc, mạch nhanh nhỏ, tụt huyết áp…

– Nguy kịch (độ III): biểu hiện nhiều cơ quan với mức độ nặng hơn như sau:

+Đường thở: Tiếng rít thanh quản, phù thanh quản

+Hô hấp: Thở nhanh, khò khè, tím tái, rối loạn nhịp thở

+Rối loạn ý thức, hôn mê, rối loạn cơ tròn, co giật

+Tuần hoàn: trụy mạch, tụt huyết áp

– Ngừng tuần hoàn (độ IV): biểu hiện ngừng hô hấp, ngừng tuần hoàn.

3. XỬ TRÍ CẤP CỨU PHẢN VỆ VÀ SỐC PHẢN VỆ

3.1. Nguyên tắc chung

– Tất cả các trường hợp phản vệ cần phát hiện sớm, xử trí khẩn cấp, kịp thời ngay tại chỗ và theo dõi ít nhất trong 24 giờ.

– Bác sĩ, điều dưỡng, hộ sinh, sinh viên, kỹ thuật viên và các nhân viên y tế khác phải cấp cứu ban đầu phản vệ và sốc phản vệ.

– Adrenalin là thuốc thiết yếu, quan trọng hàng đầu cứu sống người bệnh phản vệ, phải được tiêm bắp ngay chẩn đoán phản vệ từ độ II trở lên.

3.2. Xử trí khi có phản ứng mức độ nhẹ (độ I)

– Dị ứng có thể chuyển thành nặng và nguy kịch

– Sử dụng thuốc methylprednisolon hoặc diphenhydramin uống hoặc tiêm tùy tình trạng người bệnh.

– Tiếp tục theo dõi người bệnh ít nhất 24 giờ để tiếp tục xử trí.

3.3. Xử trí cấp cứu phản vệ mức độ nặng và nguy kịch (độ II, độ III)

– Phản vệ độ II có thể nhanh chóng chuyển sang độ III, độ IV, vì vậy phải khẩn trương xử trí đồng thời tùy vào diễn biến bệnh.

– Ngay lập tức ngừng tiêm truyền hóa chất hoặc các sản phẩm sinh học

– Tiêm hoặc truyền adrenalin theo phác đồ.

– Cho người bệnh nằm tại chỗ, đầu thấp, nghiêng trái nếu có nôn

– Thở oxy: người lớn 6-10 lít/phút, trẻ em 2-4 lít/phút qua mặt nạ hở

– Đánh giá hô hấp, tuần hoàn, ý thức và các biểu hiện ở da và niêm mạc người bệnh

– Ép tim ngoài lồng ngực và bóp bóng (nếu bệnh nhân ngừng tuần hoàn và hô hấp)

– Đặt nội khí quản hoặc mở khí quản cấp cứu (nếu có khó thở thanh quản)

– Thiết lập đường truyền adrenalin tĩnh mạch với dây truyền thông thường nhưng kim tiêm to (cỡ 14 hoặc 16G), hoặc đặt một đường truyền thứ hai hoặc catheter tĩnh mạch để truyền dịch nhanh.

– Hội ý với đồng nghiệp, tập trung xử trí, báo cáo cấp trên, hội chẩn với bác sĩ chuyên khoa cấp cứu, hồi sức và hoặc chuyên khoa dị ứng (nếu cần).

3.4. Phác đồ sử dụng adrenalin và truyền dịch

– Mục tiêu: nâng và duy trì ổn định huyết áp tối đa ≥90mmHg, trẻ em ≥70mmHg, và không còn các dấu hiệu về hô hấp như thở rít, khó thở, dấu hiệu về tiêu hóa như nôn mửa, ỉa chảy.

– Thuốc adrenalin 1mg =1ml =1 ống, tiêm bắp:

+Trẻ sơ sinh hoặc trẻ <10kg: 0,2ml (tương đương 1/5 ống)

+Trẻ 10kg: 0,25ml (tương đương 1/4 ống)

+Trẻ 20kg: 0,3ml (tương đương 1/3 ống)

+Trẻ >30kg: 0,5ml (tương đương 1/2 ống)

+Người lớn 1/2-1ml (tương đương 1/2-1 ống)

– Theo dõi huyết áp 2-5 phút/lần

– Tiêm nhắc lại liều adrenalin liều như trên mỗi 3-5 phút/lần cho đến khi mạch và huyết áp ổn định.

– Nếu mạch không bắt được hoặc huyết áp không đo được, các dấu hiệu hô hấp và tiêu hóa nặng lên sau 2 đến 3 lần tiêm bắp với liều như trên hoặc có nguy cơ ngừng tuần hoàn, cần tiến hành ngay:

+Nếu chưa có đường truyền tĩnh mạch: Tiêm tĩnh mạch chậm adrenalin dung dịch 1/10.000 (1 ống adrenalin 1mg pha với 9ml nước cất thành dung dịch pha loãng 1/10). Liều adrenalin tiêm tĩnh mạch chậm trong cấp cứu phản vệ chỉ bằng 1/10 liều adrenalin trong cấp cứu ngừng tuần hoàn. Liều dùng như sau:

- Người lớn: 0,5-1ml (dung dịch pha loãng 1/10.000) tiêm trong 1 đến 3 phút, sau 3 phút có thể tiêm nhắc lại lần 2 hoặc lần 3 nếu mạch và huyết áp chưa lên. Chuyển ngay sang truyền tĩnh mạch liên tục khi đã thiết lập được đường truyền tĩnh mạch.
- Trẻ em: không áp dụng tiêm tĩnh mạch chậm.

+Nếu đã có đường truyền tĩnh mạch: truyền tĩnh mạch liên tục adrenalin pha với nước muối natriclorua 0,9% cho bệnh nhân kém đáp ứng với tiêm bắp trước đó và đã được truyền đủ dịch. Bắt đầu liều truyền 0,1µg/kg/phút, cứ 3-5 phút điều chỉnh liều adrenalin tùy theo đáp ứng của bệnh nhân.

+Phối hợp truyền nhanh dung dịch natriclorua 0,9% 1.000-2.000ml ở người lớn, 10-20ml/kg ở trẻ em trong 20-30 phút, có thể nhắc lại nếu cần thiết.

– Trong trường hợp đã có đường truyền tĩnh mạch adrenalin liên tục duy trì huyết áp ổn định thì có thể theo dõi mạch, huyết áp 1 giờ/lần trong 24 giờ.

Bảng 1. Cách pha loãng adrenalin trong dung dịch NaCl 0,9% và tốc độ truyền tĩnh mạch chậm

Cân nặng bệnh nhân (kg)	Liều truyền tĩnh mạch adrenalin khởi đầu	Tốc độ (giọt/phút) với kim tiêm 1ml =20 giọt
Khoảng 80	2ml	40 giọt
Khoảng 70	1,75ml	35 giọt
Khoảng 60	1,5ml	30 giọt
Khoảng 50	1,25ml	25 giọt
Khoảng 40	1ml	20 giọt
Khoảng 30	0,75ml	15 giọt
Khoảng 20	0,5ml	10 giọt
Khoảng 10	0,25ml	5 giọt

1 ống adrenalin 1mg pha với 250ml NaCl 0,9% (như vậy 1ml pha loãng có 4µg adrenalin).

3.5. Xử trí tiếp theo

– Hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn: tùy vào mức độ suy hô hấp, tuần hoàn có thể sử dụng một hoặc các biện pháp sau:

+Thở oxy qua mặt nạ: 6-10 lít/phút đối với người lớn, 2-4 lít/phút đối với trẻ em.

+Bóp bóng Ambu có oxy.

+Đặt nội khí quản thông khí nhân tạo có oxy nếu tình trạng co thắt khí phế quản tăng lên không đáp ứng với adrenalin.

+Mở khí quản nếu có phù thanh môn - hạ họng mà không thể đặt được nội khí quản.

+Truyền tĩnh mạch chậm: aminophylin 1mg/kg/giờ hoặc salbutamol 0,1µg/kg/giờ hoăc terbutalin 0,1µg/kg/giờ (tốt nhất là qua bơm tiêm điện hoặc máy truyền dịch).

+Có thể thay thế aminophylin bằng salbutamol 5mg khí dung qua mặt nạ hoặc xịt họng salbutamol 100µg/kg, người lớn 2-4 nhát/lần và trẻ em 2 nhát/lần, 4 đến 6 lần/ngày.

– Nếu không nâng được huyết áp theo mục tiêu sau khi đã truyền đủ dịch và adrenalin, có thể truyền thêm dung dịch keo cao phân tử (huyết tương, albumin hoặc bất kỳ dung dịch cao phân tử nào sẵn có).

– Thuốc khác:

+Methylprednisolon 1-2mg/kg ở người lớn, tối đa 50mg ở trẻ em hoặc hydrocortison 200mg ở người lớn, tối đa 100mg ở trẻ em, có thể tiêm bắp hoặc tĩnh mạch tùy điều kiện cụ thể.

+Kháng histamin H1: dyphenhydramin tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, người lớn 25-50mg, trẻ em 10-25mg.

+Kháng histamin H2: ranitidin người lớn 50mg, trẻ em 1mg/kg pha trong 20ml glucose 5% tiêm tĩnh mạch trong 5 phút.

+Glucagon: sử dụng trong trường hợp tụt huyết áp và nhịp chậm không đáp ứng với adrenalin. Liều dùng: người lớn 1-5mg tiêm tĩnh mạch trong 5 phút, trẻ em 20-30µg/kg, tối đa 1mg sau đó duy trì truyền tĩnh mạch liều 5-15µg/phút tùy theo đáp ứng lâm sàng. Chú ý đảm bảo đường thở tốt vì glucagon có thể gây nôn.

+Có thể phối hợp thêm các thuốc vận mạch khác: dopamin, dobutamin, noradrenalin, truyền tĩnh mạch trong trường hợp sốc nặng khi đã truyền đủ dịch và adrenalin mà huyết áp không lên.

4. THEO DÕI

– Trong giai đoạn cấp: theo dõi mạch, huyết áp, nhịp thở, SpO_2 và tri giác 3-5 phút/lần cho đến khi bệnh ổn định.

– Trong giai đoạn bệnh ổn định: theo dõi mạch, huyết áp, nhịp thở, SpO_2 và tri giác 1-2 giờ/lần trong ít nhất 24 giờ tiếp theo.

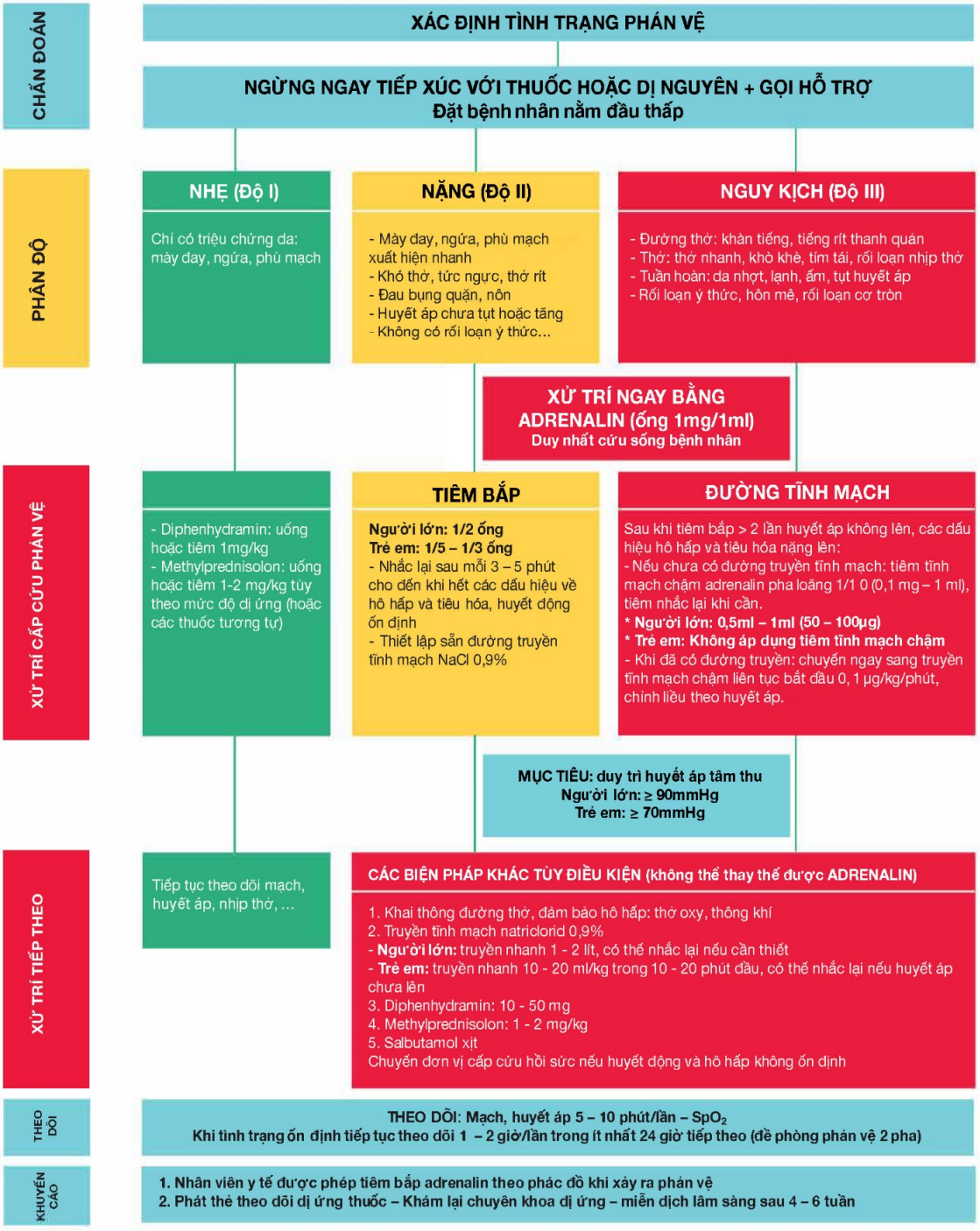
– Tất cả các bệnh nhân phản vệ phải theo dõi tại cơ sở khám chữa bệnh ít nhất 24 giờ sau khi bệnh ổn định để phòng phản vệ pha 2.

– Ngừng cấp cứu: sau khi cấp cứu ngừng tuần hoàn không có kết quả.

– Trường hợp cấp cứu thành công, bệnh ổn định cần phải khám chuyên khoa dị ứng sau 4-6 tuần.

SƠ ĐỒ CHI TIẾT VỀ CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ PHẢN VỆ

(Ban hành kèm theo Thông tư 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 của Bộ Y tế)



Gọi là tụt huyết áp khi huyết áp tâm thu < 90mmHg hoặc huyết áp tụt > 30% so với huyết áp tâm thu nền của người bệnh

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2017). Thông tư hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ.
2. Vũ Văn Đính và cộng sự (2015). Sốc phản vệ. Cẩm nang cấp cứu. Nhà xuất bản Y học.
3. Vũ Văn Đính, Nguyễn Quốc Anh (2017). Sốc phản vệ và phác đồ cấp cứu sốc phản vệ. Hồi sức cấp cứu toàn tập. Nhà xuất bản Y học.
4. Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu (2017). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
5. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
6. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
7. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
8. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
9. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Jameson (2005). Harrison's manual of Medicine. Chapter 28, 105-106.
10. Mariana C Castells, Ursula A Matulonis (2019). Infusion reaction to systemic chemotherapy. www. Uptodate.com.
11. Simon G.A. Brown (2005). Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. Current opinion in Allergy and Clinical Immunology; 5: 359-364.

Bài 7

PHÙ NÃO DO KHỐI U NỘI SỌ

1. ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa: Phù não là sự tích tụ bất thường nước và dịch trong khu vực tế bào và/hoặc khu vực ngoài tế bào não, dẫn đến tăng thể tích toàn bộ của não. Phù não ở bệnh nhân u não là hiện tượng thoát dịch vào khoang ngoại bào do sự phá vỡ hàng rào máu não.

Tăng áp lực nội sọ do phù não là sự tăng áp lực trong hộp sọ kéo dài trên 20mmHg. Tăng áp lực nội sọ gây ra những hậu quả đe dọa tính mạng như: về huyết động, làm giảm áp lực tưới máu não và lưu lượng máu não dẫn đến thiếu máu não cục bộ và tổn thương không hồi phục; về cơ học, tăng áp lực nội sọ dẫn đến thoát vị não và tụt não có nguy cơ gây tử vong nhanh chóng hoặc mất não.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Giai đoạn sớm:

+Đau đầu: thường là triệu chứng đầu tiên nhức đầu tăng dần lên, từng cơn vào buổi sáng hoặc gần sáng. Thường kèm theo nôn.

+Rối loạn ý thức ở nhiều mức độ: ngủ gà, chậm trả lời câu hỏi, nói linh tinh và hôn mê.

+Nôn ói, có thể nôn vọt thường gặp nguyên nhân ở hố sau

+Tam chứng Cushing: tăng huyết áp, mạch chậm, rối loạn nhịp thở.

+Rối loạn thị giác: Nhìn đôi, thoáng mờ, giảm thị lực. Soi đáy mắt: xuất huyết võng mạc, phù gai thị hai bên (bên tổn thương não có thể nặng hơn).

+Rối loạn trương lực cơ, tăng trương lực cơ nhất là vùng cổ.

+Động kinh: thường gặp cơn co giật toàn thể, một số trường hợp nặng có thể biểu hiện là trạng thái động kinh.

– Giai đoạn muộn hơn (dấu hiệu tụt não):

+Hôn mê tiến triển nhanh (điểm Glasgow tụt nhanh).

+Rối loạn thần kinh thực vật sớm: rối loạn vận mạch (tụt huyết áp), rối loạn thân nhiệt (sốt cao), rối loạn nhịp thở (thở nhanh sâu hoặc rất chậm).

+Rối loạn trương lực cơ lan tỏa: gồng, duỗi, xoắn vặn.

+Dấu hiệu thần kinh khu trú tiến triển nhanh: giãn đồng tử một bên hoặc hai bên.

+Nếu tụt kẹt thùy thái dương: liệt dây III một hoặc hai bên, duỗi cứng mất não (lúc đầu một bên, rồi hai bên), rối loạn huyết áp, thân nhiệt.

+Nếu tụt kẹt hạnh nhân tiểu não: đột ngột, rối loạn nhịp thở (thường ngừng thở), duỗi cứng, tử vong hoặc mất não.

Khám bệnh

– Đánh giá dấu hiệu sinh tồn.

– Đánh giá tri giác: Thang điểm Glasgow, thấp nhất là 3 điểm, cao nhất là 15 điểm. Bệnh nhân dưới 15 điểm được gọi là có rối loạn tri giác. Khi Glasgow dưới 8 điểm gọi là hôn mê sâu.

THANG ĐIỂM GLASGOW

	Mức độ	Điểm
Mắt	Mở mắt tự nhiên	4
	Mở mắt khi ra lệnh	3
	Mở mắt khi gây đau	2
	Không mở mắt	1
Lời nói	Nói trả lời đúng	5
	Trả lời hạn chế	4
	Trả lời lộn xộn	3
	Không rõ nói gì	2
	Không nói	1
Vận động	Đáp ứng đúng khi ra lệnh	6
	Đáp ứng đúng chỉ khi gây đau	5
	Co chi lại, cử động không tự chủ	4
	Co cứng mất vỏ	3
	Duỗi cứng mất não	2
	Nằm yên không đáp ứng	1

– Dấu hiệu thần kinh khu trú: liệt vận động, rối loạn cảm giác, khám các dây thần kinh sọ, soi đồng tử đánh giá phản xạ đồng tử với ánh sáng và đo kích thước của đồng tử.

– Dấu hiệu thần kinh thực vật: Đây là dấu hiệu tiên lượng xấu, xảy ra khi có sự tụt kẹt não, gồm:

+Rối loạn thân nhiệt: nhiệt độ thấp rồi cao.

+Rối loạn hô hấp: ngừng thở, thở không đều, thở Cheyne-Stokes

+Rối loạn tim mạch: huyết áp giảm rồi tăng, giãn mạch, toát mồ hôi.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Chụp cắt lớp vi tính sọ não: lựa chọn đầu tiên vì có thể chụp cấp cứu. Trên phim chụp cắt lớp vi tính vùng phù não là vùng giảm tỷ trọng, xóa các cấu trúc cuốn não, đè dẩy các cấu trúc não xung quanh, và có thể thấy các nguyên nhân gây phù não như u não, u di căn não, giãn não thất.

– Cộng hưởng từ sọ não: ít dùng trong cấp cứu, tuy nhiên có giá trị hơn các phương pháp khác để phát hiện chính xác:

+Mức độ phù não.

+Xác định vị trí, kích thước, bản chất khối u chèn ép và mức độ xâm lấn xung quanh.

– Xét nghiệm: công thức máu, sinh hóa máu để đánh giá tình trạng rối loạn nước điện giải có thể xảy ra.

– Đo áp lực nội sọ: xác định tăng áp lực sọ não bằng phương pháp đo áp lực sọ não xâm nhập (đặt catheter vào não thất bên) hoặc không xâm nhập (siêu âm xuyên sọ), áp lực nội sọ >20cm H_2O, khẳng định tăng áp lực nội sọ.

– Soi đáy mắt: phù gai thị, xuất tiết võng mạc, xuất huyết.

2.1.3. Chẩn đoán phân biệt

Chỉ đặt ra khi chưa kịp chụp CT scan hoặc MRI sọ não, cần phân biệt với:

– Các bệnh lý về thần kinh:

+Tai biến mạch máu não (xuất huyết não, nhồi máu não, dị dạng mạch máu não…).

+Nhiễm trùng thần kinh trung ương (áp xe não, viêm não, viêm màng não…).

+Chấn thương sọ não kín.

+Các bệnh lý nhiễm trùng khác: sán não, lao màng não, Toxoplasma…

– Các bệnh lý không thần kinh: hôn mê đái tháo đường nhiễm toan, rối loạn chuyển hóa, nhiễm độc…

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc

– Điều trị theo từng bước, bắt đầu từ đơn giản (ít biến chứng) rồi đến các biện pháp phức tạp hơn.

– Chủ yếu điều trị nội khoa: nhằm kiểm soát dấu hiệu sinh tồn và điều trị tăng áp lực nội sọ.

– Tìm cách điều trị nguyên nhân nếu có thể (phẫu thuật, xạ trị, hóa trị).

3.2. Điều trị cụ thể

Cần phát hiện sớm tình trạng phù não ở bệnh nhân u não dựa vào các dấu hiệu lâm sàng và cộng hưởng từ sọ não, tiến hành ngay các bước như:

– Đặt bệnh nhân đúng tư thế: đầu cao 30 độ, hoặc để bệnh nhân đầu thấp nếu có dấu hiệu tụt kẹt não, đảm bảo bệnh nhân thông thoáng đường thở. Trường hợp bệnh nhân hôn mê cần đặt nội khí quản hoặc mở khí quản thông khí nhân tạo.

– Cung cấp đủ oxy, giảm đau an thần nếu bệnh nhân kích thích hay co giật.

– Kiểm soát huyết áp động mạch: nếu tụt huyết áp (huyết áp tâm thu <90mmHg) cần truyền dịch đẳng trương (NaCl 0,9% hoặc ringerlactat) và dùng thuốc vận mạch (dopamin 200mg bắt đầu liều 5µg/kg/phút hoặc noradrenalin 1mg liều bắt đầu 0,1µg/kg/phút, truyền tĩnh mạch liên tục, điều chỉnh theo huyết áp), nếu tăng huyết áp cần phối hợp thuốc hạ huyết áp.

– Thuốc làm tăng áp lực thẩm thấu: manitol hoặc osmofuldin 20-25%, truyền tĩnh mạch 1-1,5g/kg/6 giờ (200-300ml), truyền tĩnh mạch nhanh. Hoặc tiêm tĩnh mạch nhanh 0,25g/kg, 3-4 giờ/lần. Mục đích gây lợi tiểu thẩm thấu, kéo nước ra khỏi nhu mô não làm giảm phù não (tác dụng sau 45 phút và kéo dài 4-6 giờ). Có thể phối hợp với thuốc lợi tiểu (lasix 20mg tiêm tĩnh mạch) làm tăng tác dụng của manitol.

Chú ý: Không dùng manitol kéo dài quá 72 giờ, hoặc khi hematocrit <30% và cần truyền dịch thay thế kèm theo tránh giảm thể tích dịch lưu hành. Có thể thay thế manitol bằng dung dịch muối ưu trương 1,25-3%.

– Liệu pháp corticosteroid: Dexamethason 8mg tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, sau đó 4mg/6 giờ. Có thể cho synacthen 1mg, 1 ống tiêm bắp.

– Trường hợp phù não sau xạ trị, xạ phẫu: điều trị bằng corticosteroid với liều như trên, sử dụng thuốc kháng sinh mạch khi điều trị steroid không đáp ứng như: Bevacizumab 5mg/kg mỗi 2 tuần hoặc 7,5mg/kg mỗi 3 tuần.

– Hạn chế lượng nước vào cơ thể (10-15ml/kg/24 giờ), và cần đảm bảo bệnh nhân không bị hạ natri máu. Nếu có tăng gánh thể tích: furosemide viên 40mg uống, hoặc ống 20mg tiêm tĩnh mạch.

– Điều chỉnh rối loạn nước điện giải: Nếu có hạ natri máu: dung dịch natri ưu trương (3% hoặc 10%), truyền tĩnh mạch nhanh trong 20 phút hoặc truyền duy trì.

– Điều chỉnh rối loạn thân nhiệt: giảm thân nhiệt nếu có sốt: paracetamol 0,5g viên uống 2-4 viên/ngày nếu nhiệt độ >38,5^{0}C, hoặc perfalgan 1g, truyền tĩnh mạch mỗi 4 giờ nhằm giảm chuyển hóa não và nhu cầu sử dụng oxy.

– Chống động kinh: Diazepam 10mg tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, depakin, tegretol…

– Trường hợp phù não nặng có thể đe dọa tính mạng: do tụt kẹt hạnh nhân tiểu não cần tiến hành đặt nội khí quản thông khí nhân tạo để đảm bảo thông khí và oxy hóa máu tối ưu, đảm bảo PCO_2 trong khoảng 30-35mgHg, PAO_2 khoảng 60-90mmHg (SPO_2>90%) để giảm áp lực sọ não.

– Nếu các biện pháp trên không có hiệu quả, tăng áp lực nội sọ vẫn nặng và nguy hiểm, có thể dùng thiopental tiêm tĩnh mạch 4mg/kg, sau đó truyền tĩnh mạch duy trì 2mg/kg/giờ. Khi dùng thiopental phải cho bệnh nhân thở máy.

– Đặt máy đo áp lực nội sọ: chỉ định bởi bác sĩ chuyên khoa thần kinh giúp đo áp lực nội sọ (Intracranial Pressure - ICP) để chẩn đoán và điều trị nội khoa, và phát hiện sớm trường hợp không đáp ứng với điều trị nội khoa, cần phẫu thuật giải chèn ép não. Chỉ định phẫu thuật khi ICP >20cm H_2O mà trước đó đã điều trị nội khoa tích cực.

– Trong trường hợp bệnh nhân hôn mê: cần đặt nội khí quản, hồi sức, an thần, thở máy.

– Ngoài các biện pháp cơ bản đảm bảo chức năng sống và chống phù não như trên thì cần tiến hành:

+Phẫu thuật: tùy từng trường hợp mà chỉ định các phương pháp như: dẫn lưu dịch não tủy cấp cứu nếu có tắc nghẽn lưu thông dịch não tủy (dẫn lưu tạm thời qua da hoặc dẫn lưu não thất - ổ bụng vĩnh viễn), hoặc mở hộp sọ giảm áp, phẫu thuật lấy u não...

+Xạ trị: sau khi tình trạng ổn định nhằm mục đích giảm thể tích khối u. Kỹ thuật xạ trị hiện nay có thể áp dụng xạ trị gia tốc, xạ phẫu (dao gamma quay, dao gamma, CyberKnife) tùy trường hợp cụ thể.

+Phối hợp điều trị hóa chất toàn thân điều trị nguyên nhân: u tế bào mầm, ung thư nguyên bào nuôi di căn não, u lympho não…

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Văn Đính (2015). Cẩm nang cấp cứu. Nhà xuất bản Y học.
2. Vũ Văn Đính, Nguyễn Quốc Anh (2017). Hồi sức cấp cứu toàn tập. Nhà xuất bản Y học.
3. Bộ Y tế (2014). Hướng dẫn quy trình kỹ thuật nội khoa chuyên ngành thần kinh.
4. Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu (2017). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
5. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
6. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
7. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
8. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2013). Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
11. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Jameson (2005). Harrison's manual of Medicine.
12. Edward R Smith, Sepideh Amin - Hanjani (2009). "Evaluation and management of elevated intracranial pressure in adults", CD UpToDate version 17.3.

Bài 8

TỔN THƯƠNG CỘT SỐNG DO UNG THƯ DI CĂN

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư di căn cột sống là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân ung thư, có thể gây đau, làm mất chức năng thần kinh. Phần lớn các khối u di căn đến thân đốt sống và phát triển ở ngoài màng tủy. Phát hiện sớm u di căn cột sống và điều trị sớm nhằm mục đích phục hồi chức năng thần kinh, điều trị đau, và điều trị dự phòng biến chứng thần kinh trong tương lai.

Khối u di căn cột sống chiếm khoảng 3-5% số bệnh nhân chết vì ung thư. Khối u di căn cột sống có thể từ bất kỳ vị trí nào của u nguyên phát, gần một nửa số trường hợp ung thư di căn cột sống có khối u nguyên phát ung thư tuyến tiền liệt, phổi, vú, lymphoma, dạ dày … (đây là các khối u có xu hướng di căn vào xương).

Ung thư di căn cột sống có thể là biểu hiện đầu tiên của bệnh nhân ung thư, u nguyên phát chỉ được phát hiện sau khi có chẩn đoán từ tổn thương di căn cột sống.

Ung thư di căn cột sống gây chèn ép thần kinh ở trẻ em thường gặp là sarcoma (đặc biệt là sarcoma Ewing) và u nguyên bào thần kinh, sau đó là u tế bào mầm, u lymphoma.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Cơ năng:

Phần lớn bệnh nhân u di căn cột sống có biểu hiện đầu tiên là đau, sau đó khởi phát rối loạn cảm giác, rối loạn vận động, rối loạn cơ tròn. Các vị trí tổn thương do di căn thường gặp là di căn cột sống ngực, cột sống thắt lưng - cùng, cột sống cổ. Đa số người bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn không còn đi lại được. Do vậy bệnh nhân cần được chỉ định chụp cộng hưởng từ cột sống cho các bệnh nhận ung thư nghi di căn cột sống để tránh chẩn đoán muộn (ở giai đoạn bệnh nhân còn đi lại được).

+Đau: chiếm 80-90% các bệnh nhân, đau thường xuất hiện nhiều tuần trước khi có biểu hiện thiếu hụt thần kinh, thường là đau lưng tại vị trí khối u di căn, tuy nhiên đau không giúp định khu vị trí u di căn. Khối u ung thư di căn ở vị trí vận động T11-L1 lại có biểu hiện đau ở phần thấp của lưng hoặc đau khớp cùng chậu; u di căn cột sống cổ lại có biểu hiện đau dọc cột sống thắt lưng hoặc đau rễ thần kinh S1.

+Đau tại chỗ có thể do làm tổn thương vỏ xương, màng cứng, rễ thần kinh, phần mềm cạnh sống, đau thường đỡ nếu điều trị bằng steroid… Đau khi di chuyển thường gợi ý do làm mất vững cột sống, cố định nẹp cột sống bệnh nhân đỡ đau là một gợi ý cần mổ làm vững cột sống thì mới hết đau.

– Thực thể:

+Rối loạn vận động: Rối loạn vận động ở các mức độ khác nhau, khám bằng thang điểm cơ lực. Bệnh nhân không đi lại được cần phân biệt do yếu cơ hay do cơ chết làm mất vững cột sống gây đau làm bệnh nhân không dám đi.

+Rối loạn cảm giác: có thể xuất hiện muộn hơn rối loạn vận động, một số trường hợp biểu hiện tê bì, dị cảm. Vị trí rối loạn cảm giác có thể giúp định hướng vị trí chèn ép (thường vị trí chèn ép ở cao 5 đốt so với vị trí rối loạn cảm giác).

+Rối loạn cơ tròn: thăm khám cơ thắt hậu môn, phản xạ hành - hang, tình trạng đái tự chủ hay không tự chủ, bí đái.

+Hội chứng đuôi ngựa: khi chèn ép vào nhiều rễ thần kinh vùng đuôi ngựa. Biểu hiện bằng đau kiểu rễ cả hai chân, yếu hai chân, mất cảm giác hai chân, rối loạn cơ tròn.

+Khám toàn thân: hệ thống hạch, khám phổi, khám ổ bụng, tình trạng da… nhằm định hướng u nguyên phát.

+Tiền sử: đang điều trị bệnh ung thư khác, các biện pháp điều trị đã áp dụng.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Chụp cộng hưởng từ:

Chụp cộng hưởng từ toàn bộ cột sống (cổ, ngực, thắt lưng cùng) không và có tiêm thuốc đối quang từ. Cần chụp cộng hưởng từ sớm nhất có thể (trong vòng 24 giờ khi bệnh nhân nghi ngờ có chèn ép tủy). Trên xung T1 giúp xác định vị trí và cấu trúc khối u di căn cột sống, trên xung T2 giúp xác định mức độ chèn ép tủy và tổn thương tủy nếu có. Phân loại mức độ lan rộng của u di căn cột sống dựa trên phim cộng hưởng từ (theo Tomita - hình 1):

+Loại 1: U di căn một đốt sống, ở trong thân đốt sống.

+Loại 2: U di căn một đốt sống, ở thân đốt và phát triển vào cuống sống một bên, chạm vào màng tủy.

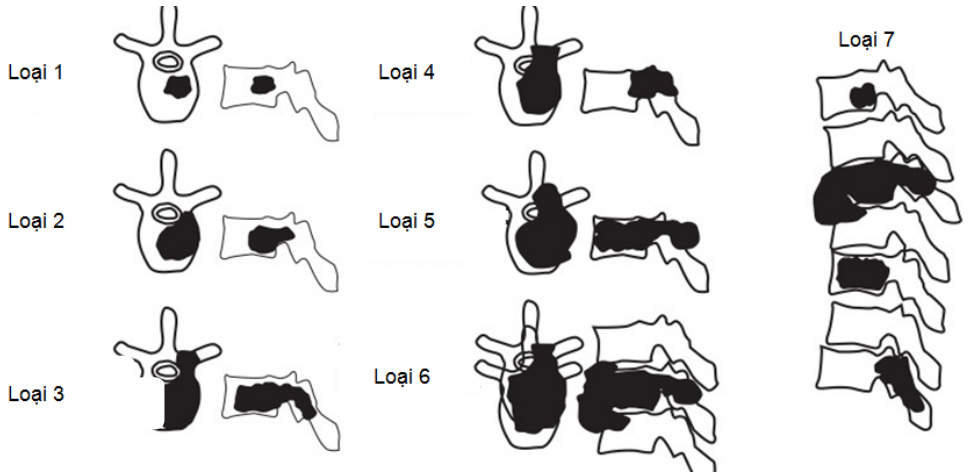
+Loại 3: U di căn một đốt sống, ở thân đốt + cuống sống + cung sau, chạm vào màng tủy.

+Loại 4: U di căn một đốt sống, ở thân đốt + cuống sống + chèn ép tủy sống.

+Loại 5: U di căn một đốt sống, ở thân đốt + cuống sống + chèn ép tủy sống + xâm nhiễm cấu trúc phần mềm cạnh sống.

+Loại 6: U di căn chủ yếu ở 1 đốt sống và mở rộng thâm nhiễm vào đốt sống kế cận.

+Loại 7: U di căn nhiều đốt sống ở các mức độ khác nhau.



Hình 1. Phân loại mức độ lan rộng của u di căn cột sống theo Tomita

– Chụp cắt lớp vi tính cột sống: trong trường hợp có chống chỉ định với chụp cộng hưởng từ (bệnh nhân mang dị vật kim loại, máy tạo nhịp tim…).

– Siêu âm ổ bụng, siêu âm vùng cổ, soi dạ dày đại tràng, soi tai mũi họng, chụp vú, soi cổ tử cung, chụp cắt lớp vi tính sọ não…. tùy vào định hướng chẩn đoán để tìm khối u nguyên phát và đánh giá tình trạng lan tràn.

– Phối hợp Xquang thông thường và xạ hình xương: để xác định tổn thương đốt sống nhưng không xác định được tổn thương tủy sống.

– Xạ hình xương: phát hiện chính xác vị trí, số lượng các tổn thương di căn xương.

– Chụp PET/CT: Phát hiện tổn thương nguyên phát, mức độ xâm lấn, tình trạng di căn.

– Các xét nghiệm khác: công thức máu, chức năng gan thận, điện giải đồ, đông máu, HbsAg, HIV…

2.1.3. Chẩn đoán phân biệt

– Tai biến mạch tủy.

– Bệnh viêm đa rễ dây thần kinh.

– Viêm tủy sống.

2.1.4. Chẩn đoán nguyên nhân

– Khối u nguyên phát tại tủy sống.

– Ung thư thường gặp di căn đến cột sống như: ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư thận, u lympho ác tính không Hodgkin, đa u tủy xương…

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc điều trị

Mục tiêu điều trị: giải phóng chèn ép thần kinh, phục hồi chức năng thần kinh, kiểm soát khối u nguyên phát và di căn, làm vững cột sống và điều trị đau. Thái độ điều trị dựa vào các yếu tố sau:

– Loại mô bệnh học và giai đoạn bệnh của u nguyên phát
– Tình trạng chức năng thần kinh của bệnh nhân
– Mức độ lan rộng của u di căn cột sống
– Tình trạng mất vững cột sống
– Thang điểm tiên lượng bệnh

Với những bệnh nhân có khối u di căn cột sống chưa xác định được u nguyên phát: cần sinh thiết u di căn cột sống dưới cắt lớp vi tính để xác định mô bệnh học trước khi đưa ra các biện pháp điều trị cụ thể.

Bảng 1. Thang điểm tiên lượng u di căn cột sống theo Tokuhashi

Điểm	0	1	2	3	4
Tình trạng toàn thân (Karnofsky)	10-40	50-57	80-100		
Số u di căn đốt sống	≥3 đốt	1-2	0		
Số u di căn cơ quan khác (ngoài đốt sống)	≥3 đốt	1-2	0		
Khả năng điều trị của u di căn cơ quan khác	Không thể cắt bỏ	Có thể cắt bỏ	Không có u di căn		
Vị trí u nguyên phát	Phổi, sarcoma xương, dạ dày, bàng quang, thực quản, tụy	Gan, túi mật	Khác, không xác định được	Thận, đường tiết niệu	Tuyến giáp, vú, tiền liệt tuyến, carcinoid
Tình trạng thần kinh	Liệt hoàn toàn, gần hoàn toàn (Frankel A,B)	Liệt không hoàn toàn (Frankel C,D)	Không liệt (Frankel E)		

Tiên lượng tốt (Tokuhashi 12-15 điểm), khuyến cáo phẫu thuật cắt bỏ khối u di căn cột sống. Thời gian sống tiên lượng trên 12 tháng. Tiên lượng trung bình (Tokuhashi 9-11 điểm): phẫu thuật giảm nhẹ được đặt ra gồm giải ép, nẹp vít cột sống nếu bệnh nhân có biểu hiện chèn ép tủy sống, thời gian sống tiên lượng 6-12 tháng. Tiên lượng xấu (Tokuhashi dưới 8 điểm): điều trị triệu chứng, chăm sóc giảm nhẹ, thời gian sống dưới 6 tháng.

3.2. Điều trị ngoại khoa

– Phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ thân đốt sống có u di căn, nẹp vít cột sống

Chỉ định:

+Khối u di căn cột sống làm chèn ép tủy sống, gây mất vững cột sống

+Hoặc bệnh nhân vẫn còn chèn ép sau khi xạ trị

+Hoặc cần phẫu thuật làm vững cột sống và lấy mô bệnh học làm giải phẫu bệnh.

– Bơm xi măng (cement) tạo hình đốt sống.

Chỉ định:

+Bệnh nhân đau do u di căn gây xẹp đốt sống không có biểu hiện chèn ép tủy.

+Đau cột sống dai dẳng do xẹp đốt sống do loãng xương ở bệnh nhân điều trị u di căn cột sống.

+Đau cột sống dai dẳng ở bệnh nhân xẹp đốt sống đã xạ trị vào vùng u di căn cột sống.

Mục đích: tăng cường sự vững chắc của cột sống, điều trị triệu chứng đau do xẹp đốt sống giúp cải thiện chất lượng điều trị. Cần lưu ý phối hợp với các phương pháp điều trị khác: xạ trị và hóa chất.

Các phương pháp: bơm cement có bóng, bơm cement không bóng, điều trị u di căn cột sống bằng sóng cao tần và bơm cement vào thân đốt sống.

3.3. Xạ trị

Chỉ định:

– Xạ trị là phương pháp điều trị đầu tiên được lựa chọn với các khối u di căn cột sống, nhất là với các khối u nhạy cảm với xạ trị như u lymphoma, đa u tủy xương.

– Xạ trị chống chèn ép trong trường hợp chèn ép thần kinh cấp không thể phẫu thuật được.

3.4. Điều trị nội khoa

– Điều trị corticoid

Thường được áp dụng ở giai đoạn đầu của chẩn đoán nhằm làm chống phù nề tủy, giảm đau do làm ức chế giải phóng chất gây viêm tại chỗ.

Liều áp dụng thường là liều cao 4-8 ống dexamethason 4mg/mỗi 6 giờ.

– Hóa trị

Hóa trị thường được chỉ định với các khối u nhạy cảm với hóa chất như lymphoma, đa u tủy xương, u nguyên bào thần kinh, u tế bào mầm. Tuy nhiên, hầu hết các khối u di căn cột sống có chèn ép tủy là khối u kém nhạy cảm hóa chất, thêm vào đó tình trạng chèn ép thần kinh cần được giải quyết sớm, do vậy phẫu thuật hoặc xạ trị thường được áp dụng trước khi điều trị hóa trị.

– Bisphosphonat: Pamidronat 90mg hoặc acid zoledronic 4mg truyền tĩnh mạch 3-4 tuần/lần.

3.5. Điều trị trong trường hợp ung thư di căn cột sống có hội chứng chèn ép tủy sống

– Chèn ép tủy sống là một tai biến thường gặp trong ung thư, hậu quả gây đau đớn và làm mất các chức năng thần kinh không phục hồi được. Khi có một nguyên nhân nguyên phát hay tổn thương thứ phát tại cột sống gây chèn ép tủy sẽ gây ra hội chứng này.

Ở người lớn, phần cuối cùng của tủy sống ngang mức đốt sống thắt lưng 1, dưới mức này là đám rối thần kinh thắt lưng - cùng tạo thành tổ chức đuôi ngựa trong dịch não tủy. Nếu các tổn thương đốt sống và tủy sống trên đoạn thắt lưng 1 thì nguy cơ chèn

ép tủy sẽ cao hơn (đốt sống ngực chiếm 60-70%, đốt sống lưng 20-30%, hiếm hơn vùng thắt lưng khoảng 10%).

– Nguyên tắc điều trị: Phối hợp điều trị nội khoa, xạ trị, phẫu thuật giải phóng chèn ép thần kinh bằng mở cung sau đốt sống, cải thiện triệu chứng đau và chức năng vận động để có thể phục hồi chức năng thần kinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2014). Hướng dẫn quy trình kỹ thuật nội khoa chuyên ngành Thần kinh.
2. Vũ Văn Đính (2015). Cẩm nang cấp cứu. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu (2017). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
5. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
6. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
9. Cole, JS, Patchell, RA (2008). Metastatic epidural spinal cord compression. Lancet Neurol; 7: 459.
10. Lodlaw, DA, laperriere, NJ, Mackillop, WJ (2003). A population - based study of malignant spinal cord compression in Ontario. Clin Oncol (R Coll Radiol); 15: 211.
11. Vincent t DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.

Bài 9

HO RA MÁU DO UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

Ho ra máu là khạc ra máu trong và sau khi ho, máu ra ngoài bằng đường miệng hoặc mũi do tổn thương từ thanh quản trở xuống.

Chẩn đoán ho ra máu do ung thư thường dễ, tuy nhiên cần phải xác định đúng mức độ nặng của ho ra máu để có thái độ xử trí kịp thời, tránh nguy cơ tử vong do mất máu cấp và tình trạng suy hô hấp cấp do tắc nghẽn hoặc sặc đường thở. Trong một số trường hợp, cần phân biệt giữa nôn ra máu sau một trận ho dài để có thái độ xử trí đúng. Vì vậy, việc hỏi bệnh và thăm khám kỹ bệnh nhân là rất quan trọng.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Ho ra máu ít: ho dây máu hoặc khạc đờm lẫn máu với lượng máu <50ml/24 giờ, huyết động không bị ảnh hưởng.

– Ho ra máu trung bình: 50ml-200ml/24 giờ, mạch có thể nhanh.

– Ho ra máu nặng: số lượng >200ml/24 giờ, nếu số lượng >500ml/24 giờ có thể nguy kịch.

– Ho ra máu sét đánh: ho ra máu đột ngột, số lượng lớn, có thể gây ngập máu phế nang, ngạt thở, sốc mất máu và tử vong.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Công thức máu: số lượng hồng cầu, hematocrit, tiểu cầu… giảm tùy theo mức độ mất máu.

– Sinh hóa máu: xét nghiệm chức năng gan, thận, điện giải đồ.

– Xét nghiệm đông máu: đánh giá trình trạng đông máu.

– Xét nghiệm khác: HIV, HbsAg, nhóm máu …

– Chụp Xquang phổi cấp, chụp CT scan, PET/CT hoặc MRI ngực:

+Đánh giá tổn thương ung thư gây ho ra máu: ung thư phế quản phổi, u trung thất, u khí quản…

+Loại trừ nguyên nhân khác: giãn phế quản, lao phổi, nấm phổi, hội chứng Brocq…

– Phối hợp điện tim, siêu âm tim để loại trừ nguyên nhân ho ra máu do bệnh van tim, nhồi máu phổi, suy tim trái…

– Xét nghiệm BK đờm loại trừ nguyên nhân ho ra máu do lao.

– Các xét nghiệm thăm dò khác:

+Nội soi phế quản: có thể phát hiện các khối u chảy máu trong lòng phế quản hoặc khu trú vị trí các tổn thương chảy máu, tạo điều kiện cho cầm máu tại chỗ bằng thuốc hoặc bằng ống sonde có bóng chèn chỗ chảy máu, nút mạch…

+Chụp động mạch phế quản: áp dụng trong trường hợp ho ra máu số lượng nhiều hoặc ho ra máu tái phát, kết quả chụp mạch có thể chỉ điểm vị trí mạch bị vỡ chảy máu tạo điều kiện cho phương pháp nút mạch cầm máu.

2.2. Chẩn đoán nguyên nhân

– Nguyên nhân thường gặp ho ra máu là các bệnh lý ung thư vùng đầu mặt cổ, đặc biệt là các khối u vùng hạ họng và thanh quản, khí quản…

– Ung thư phổi đặc biệt là các khối u vùng rốn phổi hoặc u xâm lấn các mạch máu lớn.

– Ung thư thực quản và các khối u vùng trung thất có thể vỡ vào khí phế quản.

– Các tổn thương hoặc hạch ung thư di căn, u lympho, bệnh bạch cầu cấp…

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc

– Tiến hành xử trí triệu chứng kịp thời tránh nguy cơ mất máu cấp, sặc phổi và suy hô hấp.

– Sau khi tình trạng ổn định mới đặt vấn đề điều trị nguyên nhân.

3.2. Điều trị cụ thể

– Ho ra máu nhẹ: nếu không có biểu hiện của suy hô hấp, tiến hành:

+Động viên, giải thích người bệnh và người nhà người bệnh

+Nằm nghỉ yên tĩnh tuyệt đối trên giường, ăn lỏng và uống nước mát.

+Diazepam 5mg uống hoặc diazepam 10mg tiêm bắp

+Acid tranexamic (Exacyl, transamin): tiêm tĩnh mạch 250mg, 1-2 ống/lần, 1-2 lần/ngày trong trường hợp cấp cứu, chuyển dạng uống viên 500mg, 2-4 viên/ngày khi người bệnh ổn định.

– Ho máu trung bình: khi số lượng máu >150ml

+Glanduitrine 5 đơn vị/ống tiêm bắp (không nên tiêm tĩnh mạch vì có thể gây co thắt mạch não đột ngột).

+Glanduitrine 5 đơn vị/ống pha loãng trong 200ml dung dịch glucose 5%, truyền tĩnh mạch nhỏ giọt, có thể nhắc lại 3 lần/ngày (theo dõi huyết áp của bệnh nhân, thận trọng ở bệnh nhân tăng huyết áp).

+Nếu không có glanduitrine hoặc bệnh nhân không dùng được thuốc này thì có thể cho: morphin 2mg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch mỗi 4 giờ hoặc 5mg đường uống đối với bệnh nhân chưa giảm đau bằng opioid. Tăng liều tùy trường hợp nếu bệnh nhân đã dùng opiod.

+Phối hợp sandostatin 5 đơn vị/ống tiêm tĩnh mạch hoặc pha sandostatin 5 đơn vị/ống trong 200ml dung dịch glucose 5% hoặc NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch 30 giọt/phút.

+Truyền dung dịch cao phân tử (Heasteril 6%) hoặc truyền máu nếu bệnh nhân mất máu nặng. Nên đảm bảo huyết áp tối đa không được <110mmHg.

– Ho ra máu nặng và nguy kịch:

+Đặt ngay đường truyền tĩnh mạch đảm bảo hồi sức tốt: truyền dịch đẳng trương (NaCl 0,9% hoặc ringerlactat).

+Cho bệnh nhân nằm tư thế Trendelenbourg sang bên chảy máu, lau sạch máu vùng mũi miệng.

+Thở oxy qua mũi kính hoặc mặt nạ 2-6 lít/phút, nếu bệnh nhân có nguy cơ sặc, suy hô hấp cần tiến hành đặt nội khí quản thông khí nhân tạo ngay.

+Làm các xét nghiệm cấp: công thức máu, sinh hóa, chụp Xquang phổi…

+Truyền máu cùng nhóm và các chế phẩm thay thế có trọng lượng phân tử cao (Heasteril, Genlafuldin).

+Thuốc vận mạch nếu bệnh nhân tụt huyết áp sau khi đã bù đủ thể tích tuần hoàn (dopamin 200mg x 1 ống pha trong 50ml NaCl 0,9% truyền qua bơm tiêm điện liều bắt đầu 5µg/kg/phút hoặc noradrenalin ống 1mg pha truyền bơm tiêm điện liều bắt đầu 0,1µg/kg/phút) tăng liều dần theo huyết áp.

+Vasopressin, glypressin 1mg, tác dụng 4-6 giờ, tiêm tĩnh mạch 1mg/4giờ, tăng dần liều đến 1,5mg nếu cân nặng trên 50kg (lưu ý: có thể gây tăng huyết áp, hạ natri máu).

+Soi phế quản ống mềm tìm ổ chảy máu và tiến hành điều trị cầm máu như: đặt ống sonde đặc biệt có bóng chèn hay ống Fogarty, ống sonde được vào trong vùng chảy máu để cầm máu, đồng thời rửa phế quản bằng NaCl 0,9% làm lạnh để cầm máu.

+Chụp động mạch phế quản phát hiện vị trí vỡ mạch máu tại khối u tiến hành nút mạch cầm máu. Chỉ định khi: ho ra máu số lượng >200ml, thất bại với các phương pháp điều trị nội khoa.

+Ở nơi có điều kiện và đã xác định bên chảy máu người ta có thể đặt ống sonde Carlens 2 nòng, cô lập bên chảy máu và làm thông thoáng bên phổi đối diện và thông khí bên phổi lành đồng thời sẽ hút máu đọng bên tổn thương.

– Chỉ định phẫu thuật cấp cứu:

+Chảy máu nhiều ở một bên phổi khi không có điều kiện chụp động mạch phế quản gây bít tắc.

+Ho máu nặng sau khi gây bít tắc động mạch phế quản.

+Ho máu nặng ảnh hưởng tới huyết động, gây suy hô hấp.

– Chỉ định ngoại khoa tiến hành ở bệnh nhân có tổn thương khu trú, khi tình trạng toàn thân, chức năng hô hấp cho phép.

– Chống chỉ định phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn không phẫu thuật được hoặc bệnh nhân có chức năng hô hấp kém không cho phép cắt phổi.

– Điều trị nguyên nhân bằng các phương pháp khi tình trạng ho ra máu ổn định: phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, điều trị đích, miễn dịch...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Văn Đính và cộng sự (2015). Cẩm nang cấp cứu. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu (2017). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa. 395-398. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo (2018). Harrison's manual of Medicine. 20th edition.
8. C.Keith Stone, Roger L.Humphries (2017). Current Diagnosis & Treatment Emergency Medicine, 8th edition. Lange McGraw - Hill.
9. National Comprehensive Cancer Network (2019). Non Small Cell Lung Cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
10. Hemotypsis (2010), The Washington Manual of Medical Therapeutics, 33rd edition, Lippincott Williams & Wilkins. 334-341.
11. Lordan JL, Gascoigne A, Corris FA (2003). "Assessment and management of massive haemoptysis". Thorax; (58):814.

Bài 10

HỘI CHỨNG CHÈN ÉP TĨNH MẠCH CHỦ TRÊN DO UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên là kết quả của sự tắc nghẽn dòng chảy qua tĩnh mạch chủ trên. Sự tắc nghẽn có thể do khối u xâm lấn hoặc chèn ép từ bên ngoài tĩnh mạch bởi các cơ quan lân cận như phổi phải, hạch lympho, khối u trung thất hoặc do huyết khối tĩnh mạch…

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Cơ năng:

+Khó thở là triệu chứng phổ biến nhất, khó thở liên tục hoặc từng cơn.

+Đau ngực: đau khu trú do khối u chèn ép hoặc đau lan tỏa.

+Ho, nuốt khó.

+Căng tức vùng đầu, triệu chứng tăng lên khi cúi xuống hoặc khi nằm.

+Ho, đôi khi ho ra máu

– Thực thể:

+Phù mặt, cổ.

+Phù áo khoác, phù tay.

+Tuần hoàn bàng hệ vùng cổ, ngực

+Một số bệnh nhân có biểu hiện phù não như đau đầu, lẫn lộn, co giật, hôn mê…

+Giãn tĩnh mạch vùng cổ, ngực, …

2.1.2. Cận lâm sàng

– Xét nghiệm thường quy: công thức máu, chức năng gan thận, điện giải đồ, đông máu cơ bản, HbsAg, HIV…

– Chụp Xquang tim phổi: sơ bộ xác định nguyên nhân

– Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, PET/CT toàn thân: hình ảnh khối u hoặc hạch di căn gây tắc nghẽn tĩnh mạch chủ trên, mức độ và sự lan rộng tùy thuộc nguyên nhân tắc nghẽn.

– Siêu âm Doppler tĩnh mạch chi trên: cho phép chẩn đoán tắc nghẽn dòng chảy và sự lan rộng liên quan đến hình thành huyết khối.

– Chụp mạch có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch 2 chi trên: phát hiện vị trí tắc nghẽn.

– Xét nghiệm mô bệnh học: cho biết nguyên nhân gây tắc nghẽn là lành tính hay ác tính để có biện pháp điều trị hiệu quả.

– Các phương pháp sinh thiết khối u:

+Tế bào đờm, tế bào dịch màng phổi.

+Sinh thiết hạch ngoại vi.

+Sinh thiết tủy xương.

+Nội soi phế quản, soi trung thất, mở ngực hoặc sinh thiết khối u xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính…

2.2. Chẩn đoán nguyên nhân

Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên có thể gặp trong nhiều loại bệnh ung thư, trong đó hay gặp là:

– Ung thư phổi

– U trung thất

– Ung thư thực quản xâm lấn khí quản, trung thất

– Ung thư thanh quản hạ họng

– U lympho ác tính không Hodgkin

– Ung thư vú

– Hạch di căn ung thư.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Mục đích

– Giảm nhẹ triệu chứng và điều trị nguyên nhân gây bệnh.

– Điều trị nguyên nhân phụ thuộc vào loại ung thư, sự lan rộng, loại mô bệnh học và các yếu tố tiên lượng bệnh.

3.2. Một số phương pháp xử trí hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên

– Thở oxy mũi kính 3-4 lít/phút nếu có suy hô hấp. Nếu suy hô hấp nặng cần nhanh chóng đặt nội khí quản thông khí nhân tạo.

– Bệnh nhân có biểu hiện hô hấp như khò khè, tổn thương đường hô hấp, chèn ép hệ thần kinh trung ương: đặt stent tĩnh mạch, sau đó xạ trị với liều tùy theo nguyên nhân chèn ép.

– Những bệnh nhân đang được xạ trị cấp cứu do u chèn ép đường thở: tiêm liều cao corticosteroid trong thời gian ngắn để làm giảm viêm, phù nề như: methylprednisolon 40mg (1-1,5mg/kg), tiêm tĩnh mạch 2-3 ống/ngày.

– Những bệnh ung thư nhạy cảm với hóa chất: ung thư phổi tế bào nhỏ, u lympho không Hodgkin, u tế bào mầm, ung thư vú thì nên hóa trị ngay theo phác đồ từng bệnh cụ thể, có thể đặt stent mạch máu trước khi hóa trị.

– Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ: đặt stent trước sau đó xạ trị đơn thuần hoặc kết hợp hóa trị, xạ trị, điều trị đích, miễn dịch.

– Bệnh nhân tái phát hoặc tiến triển có chèn ép tĩnh mạch chủ trên: nên đặt stent trước sau đó điều trị nguyên nhân bằng các phương pháp xạ trị, hóa trị...

– Bệnh nhân đã được đặt stent mạch máu, cần sử dụng thuốc chống đông kéo dài như: warfarin (Sintrom 4mg uống 1/2-1/4 viên/ngày).

+Xạ trị cấp cứu: trong trường hợp bệnh nhân có dấu hiệu chèn ép đường thở: 2Gy x 20 buổi, 3Gy x 10 buổi, 4Gy x 5 buổi.

– Phối hợp các phương pháp điều trị toàn thân tùy nguyên nhân cụ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
3. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
4. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
6. Chee CE, Bjarnason H, Prasab A. (2007). Superior vena cava syndrome: an increase in Gly frequent complicatinon of cacdiac procedures. Nat Clin Pract Cardiovasc Med.
7. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo (2018). Harrison's manual of Medicine. 20th edition.
8. Jame Abraham, James L. Gulley, Carmen J. Allegra (2010). The bethesda handbook of clinical oncology. Wolters Klumer: Lippincott Williams Wikins.
9. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW (2006). The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. Medicine (Baltimore).
10. National Comprehensive Cancer Network (2019). Non Small Cell Lung Cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
11. Vincent T De Vita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014). Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.

Bài 11

XUẤT HUYẾT TIÊU HÓA DO UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

Xuất huyết tiêu hóa do ung thư bao gồm xuất huyết tiêu hóa cao và thấp, đây là một cấp cứu nội ngoại khoa do tổn thương mạch máu các khối u đường tiêu hóa hay đường mật, gan gây nên một hội chứng mất máu cấp tính trên lâm sàng dẫn đến bệnh nhân có thể tử vong trong bệnh cảnh sốc giảm thể tích tuần hoàn.

Cần phải phối hợp phương pháp hồi sức tích cực, điều trị cầm máu và điều trị nguyên nhân.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Cơ năng:

+Bệnh nhân nôn ra máu đỏ tươi (nếu chảy máu mới), nôn máu đen (chảy máu cũ).

+Đi ngoài phân đen: thường thấy ở bệnh nhân chảy máu tiêu hóa trên do ung thư dạ dày ruột, ung thư đường mật, ung thư gan có xơ gan gây giãn vỡ tĩnh mạch thực quản.

+Đi ngoài phân máu đỏ tươi hay đỏ thẫm: ung thư tiêu hóa thấp (đại trực tràng, ống hậu môn…).

+Đau bụng: liên tục hoặc từng cơn.

+Toàn thân thường thấy bệnh nhân da xanh, niêm mạc nhợt tùy thuộc vào mức độ mất máu.

– Thực thể:

+Đặt sonde dạ dày thấy máu tươi theo sonde ra ngoài.

+Thăm thực tràng: phân đen, phân có máu.

+Trong trường hợp mất máu cấp tính, số lượng nhiều bệnh nhân rơi vào tình trạng sốc mất máu: chóng mặt, ngất, mạch nhanh nhỏ khó bắt, huyết áp tụt thậm chí không đo được, suy hô hấp…

+Trong một số trường hợp mất máu cấp mà không có nôn ra máu hoặc đi ngoài phân đen, cần đặt sonde dạ dày kiểm tra nếu không có máu cũng không loại trừ, cần thăm trực tràng sớm tìm phân đen, đôi khi phải nội soi dạ dày - tá tràng cấp để xác định.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Nội soi dạ dày - tá tràng cấp: cho hình ảnh trực tiếp vị trí tổn thương và nguyên nhân chảy máu, đồng thời phối hợp cầm máu.

– Nội soi đại trực tràng: tìm tổn thương xuất huyết

– Xét nghiệm:

+Tình trạng thiếu máu: hematocrit (Hct) giảm, hồng cầu giảm, huyết sắc tố (Hb) giảm, có thể thấy rối loạn đông máu kèm theo (tiểu cầu giảm, PT giảm…).

+Suy thận chức năng: ure máu và creatinin máu tăng cao trong trường hợp mất máu nặng.

+Chụp CT scan ổ bụng, cộng hưởng từ hoặc PET/CT xác định nguyên nhân và tổn thương di căn.

+Các xét nghiệm khác: nhóm máu, HIV, HbsAg…

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– Chảy máu chân răng.

– Chảy máu vùng hầu - họng, ho ra máu (người bệnh ho ra máu sau đó nuốt vào rồi lại nôn ra).

– Các trường hợp dùng thuốc có chất sắt, cam thảo gây đi ngoài phân đen, uống rifampicin gây đi ngoài phân đỏ…

2.3. Chẩn đoán nguyên nhân

– Ung thư thực quản.

– Ung thư dạ dày - ruột.

– Ung thư đường mật.

– Ung thư gan có giãn vỡ tĩnh mạch thực quản.

– Ung thư đại - trực tràng.

– Ung thư ống hậu môn.

2.4. Xác định nhanh mức độ mất máu nặng

– Huyết động không ổn định: hạ huyết áp tư thế, sốc mất máu (huyết áp tâm thu <90mmHg hoặc giảm trên 40mmHg so với huyết áp tâm thu ở người tăng huyết áp), đầu chi lạnh, da xanh niêm mạc nhợt rõ, thiểu niệu nước tiểu <30ml/giờ, kích thích vật vã thậm chí hôn mê do thiếu máu não).

– Lượng máu mất ước tính trên 500ml hoặc phải truyền >5 đơn vị máu trong 24 giờ để đảm bảo huyết động.

– Bệnh nhân chảy máu đỏ tươi khi đặt sonde dạ dày hoặc đi ngoài nước máu đỏ là dấu hiệu nặng.

– Hematocrit <0,2L/L, hồng cầu <2,0T/L, huyết sắc tố <70G/L.

– Một số yếu tố làm tăng mức độ nặng: >60 tuổi, suy tim…

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc

– Phải khẩn trương và theo nguyên tắc hồi sức tích cực (bù thể tích, bù máu, nâng huyết áp).

– Phối hợp cầm máu và điều trị nguyên nhân.

3.2. Các động tác cấp cứu cơ bản

– Đặt bệnh nhân tư thế nằm đầu thấp, nâng cao chân

– Thở oxy 2-6l/phút, đặt nội khí quản nếu bệnh nhân có nguy cơ trào ngược vào phổi, suy hô hấp hoặc rối loạn ý thức.

– Đặt 2 đường truyền tĩnh mạch đủ lớn và chắc chắn, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm đo áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP: Central Venous Pressure) nếu bệnh nhân có suy tim.

– Đặt sonde tiểu theo dõi lượng nước tiểu.

– Đặt sonde dạ dày rửa sạch máu trong dạ dày nếu xuất huyết tiêu hóa trên.

– Làm điện tim cấp nếu bệnh nhân người cao tuổi, bệnh lý mạch vành…

– Hồi phục thể tích tuần hoàn và chống sốc:

+Truyền dung dịch NaCl 0,9%, ringerlactat hoặc các dung dịch cao phân tử (heasteril, genlafuldin…) trong khi chờ lĩnh máu, hạn chế dùng glucose 5% vì ít có tác dụng bù thể tích lòng mạch.

+Số lượng và tốc độ dịch truyền phụ thuộc vào mức độ mất máu và tình trạng tim mạch bệnh nhân. Mục đích đưa bệnh nhân thoát sốc (huyết áp tâm thu >90mmHg, nước tiểu >30ml/giờ, hết kích thích vật vã).

+Cần theo dõi mạch, huyết áp, nghe phổi, đo áp lực tĩnh mạch trung tâm, theo dõi nước tiểu…

– Truyền máu:

+Truyền máu trong trường hợp chảy máu nặng và tiến triển: đưa huyết động về ổn định và hematocrit >25% (>30% đối với người già, bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, suy hô hấp…).

+Truyền huyết tương tươi đông lạnh trong trường hợp có rối loạn đông máu, tỷ lệ prothrombin <30% và INR kéo dài >1,8, truyền khối tiểu cầu nếu tiểu cầu <50G/L, hay gặp trong ung thư gan trên bệnh nhân có xơ gan nặng.

3.3. Điều trị cầm máu theo nguyên nhân

3.3.1. Nội soi can thiệp

– Tiêm xơ cầm máu tại chỗ (tiêm cồn, polidocanol…), tiêm thuốc co mạch tại chỗ (adrenalin 1mg) trong trường hợp chảy máu tiêu hóa do ung thư dạ dày - ruột, ung thư đại - trực tràng.

– Gây tắc tĩnh mạch thực quản (keo dán trộn với lipiodol), tiêm xơ tại chỗ hoặc thắt mạch bằng vòng cao su, kẹp clip cầm máu trong trường hợp chảy máu do giãn vỡ phình tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân ung thư gan có xơ gan, phối hợp đặt sonde có bóng chèn Sengstaken Blake More tương đối hiệu quả, tuy nhiên chỉ có tính chất tạm thời.

– Nội soi mật - tụy ngược dòng can thiệp nếu chảy máu đường mật.

3.3.2. Điều trị nội khoa

– Truyền thuốc ức chế bơm proton: omeprazol, esomeprazol, pantoprazol 80mg/24 giờ, sau đó duy trì 8mg/giờ trong 72 giờ… hoặc rannitidin, cimetidin… bơm nước lạnh qua sonde dạ dày trong trường hợp chảy máu do ung thư dạ dày.

– Truyền thuốc làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa như:

+Terlipressin: liều ban đầu 2mg tĩnh mạch mỗi 4 giờ sau đó giảm liều 1mg mỗi 4 giờ cho đến khi kiểm soát được chảy máu, truyền trong 3-5 ngày.

+Vasopresin 0,1-0,8UI/ngày hiệu quả cầm máu trong 60-80% trường hợp.

+Somatostatin (Somatin 3mg) tiêm 0,25mg sau đó pha với NaCl 0,9%, truyền tĩnh mạch 6mg/24 giờ trong 3-5 ngày.

+Octreotid (sandostatin) bolus 50-100µg, duy trì 50-100µg/giờ trong 3-5 ngày.

+Phối hợp uống thuốc chẹn beta giao cảm (propranolon, betaloc…).

– Chụp động mạch can thiệp cầm máu: gây tắc mạch chọn lọc bằng gel gelatin, truyền trực tiếp vasopressin vào động mạch chảy máu.

3.3.3. Phẫu thuật loại bỏ khối u

– Phẫu thuật cắt đoạn thực quản tạo hình trong ung thư thực quản.

– Phẫu thuật cắt bỏ dạ dày một phần hay toàn phần trong ung thư dạ dày - ruột.

– Cắt bỏ khối u đường mật, nối mật - ruột trong ung thư đường mật.

– Cắt bỏ đoạn đại - trực tràng có khối u trong ung thư đại - trực tràng…

– Phẫu thuật nối cửa - chủ trong trường hợp vỡ tĩnh mạch thực quản trong ung thư gan có xơ gan, cầm máu được 95%, tuy nhiên nguy cơ tử vong cao và bệnh não gan.

3.3.4. Phối hợp điều trị nguyên nhân

Tùy từng trường hợp khi tình trạng xuất huyết tiêu hóa ổn định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2014). Hướng dẫn quy trình kỹ thuật nội khoa chuyên ngành Tiêu hóa.
2. Vũ Văn Đính (2015). Hồi sức cấp cứu toàn tập. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Khánh Trạch (2008): Nội soi tiêu hóa. Nhà xuất bản Y học
4. Nguyễn Quốc Anh, Nguyễn Mạnh Trường (2012): Nội soi ống mềm đường tiêu hóa. Đào tạo liên tục - Bệnh viện Bạch Mai.
5. Phác đồ Bệnh viện Bạch Mai (2012). Cấp cứu xuất huyết tiêu hóa cao.
6. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.

7. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.

8. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.

9. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.

10. Alan Bakun, MD, Marc Bardou, MD (2003). Consensus recommendations for managing patiens with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann intern Med; 139: 843-857.

11. Ala I. Shahala, MD (2001). Gastroesophageal variceal hemorrhage. N Engl J Med; Vol 345, No 9.

12. C.Keith Stone, Roger L.Humphries (2017). Current Diagnosis & Treatment Emergency Medicine, 8th edition. Lange McGraw - Hill.

13. Guadalupe Garcia - Tsao, Arun J. Sanyal, Norman D. Grace, William Carey (2007). "Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage". aasld practice guidelines hepatology. Vol. 46, No. 3: 922-938.

14. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair p (2010). "International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal uppergastrointestinal bleeding". Ann Intern Med; 152(2): 101-13.

15. Nhóm chuyên gia về xuất huyết tiêu hóa (2009). Khuyến cáo xử trí xuất huyết tiêu hóa trên cấp tính không do tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam, tập 4, số 17.

Bài 12

SUY THẬN CẤP DO UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

Suy thận cấp là hội chứng được biểu hiện bằng sự giảm nhanh mức lọc cầu thận (từ vài giờ đến vài ngày) dẫn đến tăng cấp tính nồng độ ure và creatinin trong máu, gây giữ nước, rối loạn cân bằng acid - base. Suy thận cấp trong ung thư thường nằm trong bệnh cảnh bệnh lý nội khoa nặng và chính do bản thân bệnh ác tính gây nên, làm tăng tỷ lệ tử vong nếu không được phát hiện và xử trí kịp thời.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

– Giai đoạn 1: Diễn biến trong 24 giờ, nước tiểu ít, vô niệu, nếu can thiệp kịp thời có thể giảm nguy cơ chuyển sang giai đoạn 2.

– Giai đoạn 2: Giai đoạn toàn phát:

+Kéo dài 1-6 tuần, trung bình sau 7-14 ngày bệnh nhân sẽ đi tiểu trở lại.

+Thiểu niệu, vô niệu, phù.

+Ure và creatinin máu tăng nhanh, rối loạn nước và điện giải, tăng kali máu.

+Toan chuyển hóa: pH máu giảm, $HC0_3^-$ giảm.

– Giai đoạn 3: Tiểu tiện trở lại, trung bình 5-7 ngày

+Có lại nước tiểu, bắt đầu 200-300ml/24 giờ, có thể tiểu tiện 4-5 lít/24 giờ.

+Vẫn có các nguy cơ cao: tăng kali máu, tăng ure máu, đái nhiều, rối loạn nước và điện giải.

– Giai đoạn 4: Hồi phục, trung bình khoảng 4 tuần.

2.2. Cận lâm sàng

– Xét nghiệm máu: tăng ure máu, tăng creatinin máu, kali máu tăng nhanh, calci máu tăng có thể gặp.

– Xét nghiệm khí máu động mạch: tình trạng toan chuyển hóa nặng: pH giảm, HCO_3^- giảm.

– Xét nghiệm nước tiểu: thay đổi về điện giải niệu, ure niệu, creatinin niệu, trụ hồng cầu, trụ bạch cầu…

– Các xét nghiệm khác: siêu âm, chụp CT scan, MRI ổ bụng hoặc PET/CT toàn thân giúp tìm tổn thương u xâm lấn gây suy thận.

– Xạ hình thận chức năng bằng máy SPECT, gamma camera: đánh giá tưới máu và chức năng lọc cầu thận hoặc các tắc nghẽn sau thận.

2.3. Chẩn đoán mức độ và giai đoạn suy thận dựa theo phân loại RIFLE

Phân độ RIFLE	Tiêu chuẩn GFR(Glomerular Filtration Rate) (mức lọc cầu thận)	Tiêu chuẩn về nước tiểu
R: Risk: nguy cơ	Tăng creatinin máu 1,5 lần hoặc giảm GFR >25%	<0,5ml/kg/giờ trong 6 giờ
I: Injury: tổn thương	Tăng creatinin máu 2 lần hoặc giảm GFR >50%	<0,5ml/kg/giờ trong 12 giờ
F: Failure: tổn thương	Tăng creatinin máu 3 lần hoặc giảm GFR >75%	<0,3ml/kg/giờ trong 12 giờ hoặc vô niệu trong 12 giờ
L: Loss; mất	Mất chức năng thận hoàn toàn >4 tuần	
E: End - stade kidney disease: giai đoạn cuối	Cần lọc máu ngắt quãng trong >3 tháng (Suy thận giai đoạn cuối >3 tháng)	

2.4. Chẩn đoán nguyên nhân

– Suy thận cấp trước thận:

+Giảm thể tích tuần hoàn: mất máu, mất nước và dịch cơ thể qua tiêu hóa (thường gặp do xuất huyết tiêu hóa của các bệnh lý ung thư đường tiêu hóa, gan, tụy…).

+Mất dịch vào khoang thứ ba trong các trường hợp sau phẫu thuật khối u, giảm albumin máu ở bệnh nhân suy kiệt, dinh dưỡng kém, bệnh nhân có ống sonde sau mổ, các khối u lympho, ung thư gan, khối u ác tính huyết học…

+Mất dịch qua da, qua thận (rối loạn nước điện giải trong các bệnh đa u tủy xương, các khối u sọ não và tuyến yên, khối u thận và thượng thận…).

+Giảm cung lượng tim do các khối u vùng trung thất, ung thư phổi, tràn dịch màng tim…

+Tắc mạch thận do khối u ổ bụng, u lympho, các hạch di căn chèn ép, rối loạn điều hòa mạch thận do nhiễm trùng nặng, huyết khối hoặc hội chứng gan thận.

– Suy thận cấp tại thận:

+Hoại tử ống thận cấp: thiếu máu cấp tính do ung thư chảy máu, do hậu quả hóa trị kéo dài độc với thận, tiêu cơ vân cấp do các ung thư phần mềm, các phương pháp điều trị xạ trị liều cao…

+Viêm thận kẽ: do hóa chất điều trị ung thư kéo dài, bệnh thận lắng đọng trong đa u tủy xương, thâm nhiễm của các khối u lympho, sarcoma, hội chứng ly giải u, sử dụng kháng sinh kéo dài, nhiễm trùng…

+Viêm cầu thận do hóa chất điều trị: cisplatin, amphotericin B, methotrexate…

– Suy thận cấp sau thận:

+Các tắc nghẽn sau thận do khối u và hạch chèn ép đường bài xuất (ung thư đại trực tràng, ung thư thận, ung thư buồng trứng, ung thư cổ tử cung, các khối u sau phúc mạc, ung thư bàng quang, tuyến tiền liệt, hạch ung thư di căn…).

+Thắt nhầm niệu quản sau phẫu thuật khối u tiểu khung…

2.5. Chẩn đoán phân biệt

– Một số trường hợp tăng ure và creatinin máu không do suy thận cấp như:

+Tăng ure máu do: tăng quá nhiều lượng protein vào cơ thể, xuất huyết đường tiêu hóa, tăng quá trình giáng hóa, đang dùng corticoid, đang dùng tetracyclin…

+Tăng creatinin máu do: tăng giải phóng từ cơ, giảm bài tiết ở ống lượn gần do dùng cimetidin, trimethoprim.

– Đợt tiến triển của suy thận mạn

– Chẩn đoán phân biệt giữa suy thận cấp chức năng và suy thận cấp thực tổn:

Chẩn đoán phân biệt suy thận cấp chức năng với suy thận cấp thực tổn được đặt ra với các suy thận cấp do nguyên nhân trước thận. Nếu suy thận cấp mới chỉ ở mức suy chức năng, nghĩa là do không cung cấp đủ máu cho thận đảm bảo chức năng, thì các chức năng của ống thận vẫn còn tốt, khả năng tái hấp thu natri và cô đặc nước tiểu của thận còn tốt. Khi ống thận bị tổn thương thực thể, thì các chức năng ống thận bị suy giảm. Vì vậy, phân tích sinh hóa máu và nước tiểu sẽ giúp ích cho nhận định suy thận cấp là suy chức năng hay suy thực tổn.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Điều trị suy thận cấp chức năng (trước thận)

– Cầm máu nếu có chảy máu (xuất huyết tiêu hóa do ung thư đường tiêu hóa, chảy máu âm đạo do ung thư cổ tử cung, tử cung, đái máu do ung thư tiết niệu, ho máu do ung thư đường hô hấp…).

– Bù thể tích tuần hoàn bằng truyền dịch đẳng trương (NaCl 0,9% hoặc ringerlactat) hoặc bù dịch bằng đường uống (Oresol). Có thể truyền tĩnh mạch dịch cao phân tử (Heasteril 6%).

– Truyền máu cùng nhóm nếu có mất máu cấp.

– Chống sốc, duy trì huyết áp (thuốc vận mạch dopamin: bắt đầu liều 5-10µg/kg/phút và tăng liều tùy theo huyết áp, liều tối đa 30µg/kg/phút, hoặc noradrenalin bắt đầu liều 0,01µg/kg/phút nếu cần).

– Loại bỏ các thuốc độc với thận và thuốc có kali.

– Điều trị kịp thời bệnh lý ung thư cụ thể bằng các phương pháp chuyên khoa.

3.2. Điều trị suy thận cấp thực thể (tại thận và sau thận)

– Ngừng thuốc có khả năng gây suy thận.

– Chống nhiễm khuẩn (dùng kháng sinh phổ rộng có chỉnh liều theo mức lọc cầu thận).

– Giải quyết tắc nghẽn và giải phóng đường bài xuất bao gồm các phương pháp như:

+Phẫu thuật mở thông niệu quản qua da.

+Đặt stent niệu quản, đặt ống sonde JJ.

+Phẫu thuật cắt bỏ khối u và hạch gây chèn ép.

+Xạ trị khối chèn ép cấp cứu trong trường hợp không phẫu thuật được, liều xạ tùy từng trường hợp cụ thể.

+Phối hợp hóa trị toàn thân, kháng thể đơn dòng, điều trị miễn dịch tùy từng trường hợp…

– Giữ cân bằng nội môi, toan kiềm:

+Hạn chế nước và muối.

+Giải quyết tình trạng giảm albumin máu: truyền acid amin, plasma tươi đông lạnh, truyền máu…

+Hạn chế kali và xử trí tăng kali máu:

Kayexalat 30g/4-6 giờ + sorbitol 30g uống.

Calciclorua 0,5g tiêm tĩnh mạch chậm 1-2 ống.

Truyền glucose 10, 20% có pha insulin có tác dụng trong vài giờ.

Truyền tĩnh mạch natri bicarbonat 1,4% 250-500ml nếu có toan chuyển hóa nặng.

– Lợi tiểu: có thể chuyển suy thận cấp vô niệu thành suy thận cấp có nước tiểu: furosemide (lasix 20mg) 10 ống tiêm tĩnh mạch cách nhau 1 giờ, hoặc truyền tĩnh mạch liên tục 50mg/giờ, với liều tối đa 1.000mg/24giờ mà không đáp ứng thì cần phải chạy thận nhân tạo ngay.

– Thận nhân tạo: chỉ định sớm khi có ≥ 1 hoặc 2 dấu hiệu sau:

+Không đáp ứng với lợi tiểu (liều như trên)

+Ure máu >30mmol/l

+Creatinin máu >500µmol/l

+Kali máu >6mmol/l, càng tăng nhanh càng phải lọc máu sớm

+Tăng gánh thể tích, áp lực tĩnh mạch trung tâm tăng cao, nguy cơ phù phổi cấp.

+Toan chuyển hóa: pH máu <7,2

– Chế độ dinh dưỡng hạn chế nitơ phi protein:

+Cung cấp năng lượng 30-40kcal/kg/ngày

+Ưu tiên glucid và lipid, protein 25g/ngày

– Bồi phụ dịch đẳng trương đề phòng rối loạn nước điện giải trong giai đoạn tiểu tiện nhiều.

– Sau khi chức năng thận ổn định, tiến hành các phương pháp điều trị nguyên nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh về Thận - Tiết niệu. 120 -128.
2. Vũ Văn Đính (2015). Cẩm nang cấp cứu. Nhà xuất bản Y học.
3. Vũ Văn Đính, Nguyễn Quốc Anh (2017). Hồi sức cấp cứu toàn tập. Nhà xuất bản Y học.
4. Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu (2017). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa.108-112. Nhà xuất bản Y học.
5. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
6. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
7. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
8. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
9. Đỗ Gia Tuyển, (2012). Suy thận cấp. Bệnh học nội khoa tập I. Nhà xuất bản Y học. 380-397.
10. Michael Darmon, Magali Ciroldi, Guillaume Thiery, Benoit Schlemmer, and Elie Azoulay (2006). Clinical review: Specific aspects of acute renal failure in cancer patients. Crit Care, April 11, 2006.
11. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.

Bài 13

SUY HÔ HẤP CẤP Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

Suy hô hấp là tình trạng bệnh lý thường gặp ở bệnh nhân ung thư, suy hô hấp có thể cấp tính hoặc mạn tính. Biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân bị suy hô hấp cấp và mạn tính thường khác nhau. Trong khi suy hô hấp cấp được đặc trưng bởi những rối loạn về nội môi (khí máu, kiềm toan,…) đe dọa tính mạng thì suy hô hấp mạn tính thường kín đáo, có vẻ bệnh nhân chịu được, thậm chí nhiều trường hợp không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng.

Suy hô hấp cấp được định nghĩa là tình trạng cơ quan hô hấp đột nhiên không đảm bảo được chức năng trao đổi khí, gây ra thiếu oxy máu, có hoặc không kèm theo tăng carbonic (CO_2) máu, được biểu hiện qua kết quả đo khí máu động mạch.

Suy hô hấp cấp ở bệnh nhân ung thư là một tình trạng cấp cứu nội khoa cần phải xử trí kịp thời tránh tử vong cho người bệnh.

2. NGUYÊN NHÂN

2.1. Nguyên nhân tại phổi

– Các rối loạn ở đường thở (airways): các khối u gây bít tắc đường thở cao (ung thư vùng khoang miệng, ung thư thanh quản, ung thư hạ họng,…) hoặc đường thở thấp (ung thư phế quản, u trung thất, ung thư di căn phổi).

– Các tổn thương ở phế nang và mô kẽ phổi: ung thư phổi, ung thư di căn phổi, ung thư màng phổi, ung thư di căn màng phổi, tràn dịch, tràn khí màng phổi do ung thư, xẹp phổi...

– Các tổn thương tại mao mạch phổi như: tắc mạch phổi do ung thư di căn, ung thư di căn mao mạch phổi.

2.2. Suy hô hấp cấp do nguyên nhân ngoài phổi

– Tổn thương trung tâm hô hấp: u não, ung thư di căn não, tăng áp lực nội sọ do khối u chèn ép.

– Rối loạn dẫn truyền thần kinh cơ: khối u ở cột sống, tủy sống gây chèn ép tủy, ung thư di căn tủy, u tuyến ức gây nhược cơ, phẫu thuật vùng bụng…

– Bất thường về cơ xương thành ngực: ung thư di căn gây gãy xương sườn, các khối u ở thành ngực, ung thư di căn thành ngực…

– Các khối u chèn ép từ ngoài vào: ung thư thực quản gây chèn ép hoặc rò khí phế quản, khối u ở trung thất, các hạch di căn trung thất, tràn dịch ổ bụng gây đè đẩy cơ hoành,…

– Rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối: rối loạn nước điện giải (hạ kali, tăng magie, hạ phospho máu…), hạ đường huyết, phù phổi, suy thận, yếu cơ, suy kiệt, nhiễm trùng…

2.3. Suy hô hấp do giảm oxy hóa máu và tăng carbonic máu trong bệnh cảnh ung thư giai đoạn muộn

– Giảm oxy hóa máu khi xét nghiệm PaO_2 <55mmHg với $FiO_2 \geq 0,6$ do cơ chế bất tương hợp thông khí - tưới máu, shunt phổi, giảm thông khí các phế nang và rối loạn khuếch tán khí.

– Tăng CO_2 máu khi xét nghiệm $PaCO_2$ >45mmHg và pH <7,35, tất cả các nguyên nhân gây ra tăng nhu cầu thông khí hoặc giảm khả năng cung cấp thông khí ở bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn đều có thể gây tăng CO_2 máu như: sốt cao, nhiễm trùng, suy dinh dưỡng, thiếu máu, toan chuyển hóa, suy gan, suy thận hoặc các trường hợp mệt mỏi cơ hô hấp, teo cơ, rối loạn nước điện giải, tắc đờm, tràn dịch màng phổi, cổ trướng…

3. PHÂN LOẠI

3.1. Suy hô hấp cấp loại nặng

– Bệnh nhân có bệnh cảnh suy hô hấp cấp nhưng chưa có các dấu hiệu đe dọa tính mạng.

– Can thiệp bằng thuốc và oxy liệu pháp là chủ yếu, có thể giải quyết được bằng thuốc và một số thủ thuật thông thường như hút đờm, chống tụt lưỡi…

3.2. Suy hô hấp cấp loại nguy kịch

– Bệnh nhân có bệnh cảnh suy hô hấp cấp nặng và kèm theo những dấu hiệu đe dọa tính mạng như:

+Rối loạn nhịp thở nghiêm trọng: thở >40 lần/phút hoặc <10 lần/phút

+Rối loạn huyết động rõ: mạch nhanh, tụt huyết áp.

+Rối loạn ý thức rõ: vật vã, kích thích hoặc lơ mơ thậm chí hôn mê.

– Phải can thiệp ngay bằng các thủ thuật, sau đó mới dùng thuốc hoặc sử dụng đồng thời bao gồm: đặt nội khí quản, bóp bóng, thở máy…

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Triệu chứng lâm sàng

Bệnh nhân ung thư có những triệu chứng sau:

4.1.1. Triệu chứng cơ năng

– Suy hô hấp cấp biểu hiện triệu chứng cơ năng rõ nhất là khó thở, có thể khó thở nhanh, nhịp thở >25 lần/phút, nhưng cũng có thể khó thở chậm (nhịp thở <10 lần/phút) trong trường hợp suy hô hấp nặng hoặc do khối u chèn ép trung tâm hô hấp.

– Mức độ khó thở đôi khi không tương xứng với mức độ suy hô hấp ở những bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối suy kiệt, cần phải xét nghiệm khí máu động mạch đo độ bão hòa oxy máu để xác định mức độ.

4.1.2. Triệu chứng thực thể

– Thường xanh tím ở đầu chi, môi khi có giảm oxy hóa máu (SaO_2 <85%), trường hợp tăng CO_2 máu có thể gây đỏ tía da.

– Vã mồ hôi.

– Các triệu chứng này không đặc hiệu cho suy hô hấp cấp, có thể gặp trong các bệnh cảnh khác như: sốc, suy tim, thiếu vitamin B1…

– Khám phổi: thường để xác định nguyên nhân gây suy hô hấp như: xẹp phổi, tràn dịch màng phổi màng tim, khối u chèn ép khí phế quản, trung thất...

– Rút lõm co kéo cơ hô hấp phụ (rút lõm lồng ngực, cánh mũi phập phồng…) tùy theo mức độ suy hô hấp.

4.1.3. Triệu chứng toàn thân

– Các biểu hiện toàn thân rất có giá trị trong chẩn đoán và xác định mức độ suy hô hấp: mạch nhanh >120 lần/phút, có thể rối loạn nhịp, huyết áp tăng (suy hô hấp cấp nặng), các biểu hiện như: rối loạn huyết động (nhịp tim chậm, tụt huyết áp), rối loạn ý thức (vật vã, kích thích hoặc hôn mê…), vã mồ hôi, thường là dấu diệu của suy hô hấp mức độ nguy kịch, đe dọa tính mạng.

– Ở người bệnh ung thư giai đoạn muộn thậm chí bệnh nhân không hoặc ít có than phiền khó thở nhưng bệnh nhân đó đã bị suy hô hấp cấp nguy kịch.

4.2. Cận lâm sàng

Khi phát hiện suy hô hấp cấp dựa trên triệu chứng lâm sàng, cần thiết phải làm xét nghiệm cận lâm sàng và phân tích kết quả khí máu động mạch để xác định chẩn đoán, phân loại mức độ nặng suy hô hấp và quan trọng hơn là định hướng nguyên nhân gây suy hô hấp giúp hướng dẫn cách điều trị và xử trí suy hô hấp cấp kịp thời.

4.2.1. Xét nghiệm khí máu động mạch

– Giảm PaO_2 <60mmHg, có thể thấy tăng $PaCO_2$ >55mmHg.

– pH giảm <7,35 (nhiễm toan hô hấp), trường hợp pH <7,2 chứng tỏ bệnh nhân bị suy hô hấp mức độ nguy kịch, đe dọa tính mạng, cần phải can thiệp bằng thông khí cơ học ngay lập tức.

4.2.2. Chẩn đoán hình ảnh

– Xét nghiệm thường quy: huyết học, đông máu cơ bản, chức năng gan thận, điện giải đồ, HIV, HbsAg…

– Chụp Xquang hoặc chụp cắt lớp vi tính ngực: giúp phát hiện nguyên nhân gây suy hô hấp (khối u chèn ép khí phế quản trung thất, di căn phổi, xẹp phổi, tràn dịch màng phổi màng tim do ung thư di căn…), từ đó hướng dẫn cách xử trí thích hợp.

– Xạ hình xương: phát hiện các tổn thương ung thư di căn xương.

– Chụp PET/CT: phát hiện nguyên nhân u nguyên phát, giai đoạn bệnh, đánh giá kết quả điều trị và tái phát sau khi tình trạng suy hô hấp được xử trí cải thiện.

– Các xét nghiệm khác tùy thuộc vào từng loại ung thư nguyên phát giúp chẩn đoán và hướng điều trị (chất chỉ điểm khối u: CEA, AFP, AFP-L3, PIVKA II, CA 19-9, CA 72-4, Cyfra 21-1, CA 125, CA 15-3, HE4…), xét nghiệm đột biến gen và miễn dịch (EGFR, KRAS, NRAS, MSI, Her-2/neu, PD-L1/PD1…).

5. XỬ TRÍ CẤP CỨU

Suy hô hấp cấp là một cấp cứu nội khoa, trong trường hợp nguy kịch cần phải xử trí cấp cứu ngay tại chỗ, tại nhà, trên xe vận chuyển hoặc tại bệnh viện, vì thiếu oxy nặng rất nhanh dẫn đến tử vong, hay mất vỏ, mất não. Phần lớn suy hô hấp cấp cần phải nhập viện ngay để điều trị có hiệu quả. Cần phải xác định mức độ trầm trọng của suy hô hấp cấp để quyết định trình tự xử trí.

5.1. Nguyên tắc điều trị

– Điều trị bệnh nguyên gây suy hô hấp.

– Điều trị hỗ trợ hô hấp.

Xác định mức độ trầm trọng của suy hô hấp cấp dựa vào:

+Tính chất tiến triển của suy hô hấp cấp.

+Mức độ giảm oxy máu, tăng cacbonic máu và nhiễm toan máu.

+Mức độ rối loạn các dấu hiệu sinh tồn đi kèm: tim mạch, thần kinh…

– Quyết định chọn lựa dùng thuốc hoặc thông khí nhân tạo ngay:

+Nếu suy hô hấp cấp mức độ nặng: cần đảm bảo đường thở, sử dụng thuốc, oxy liệu pháp và theo dõi tiến triển của bệnh.

+Nếu suy hô hấp cấp nguy kịch: nhanh chóng khai thông đường thở và tiến hành thông khí nhân tạo ngay, sau đó mới dùng thuốc hoặc tiến hành đồng thời.

– Vừa xử trí và đồng thời tìm nguyên nhân gây suy hô hấp cấp.

5.2. Xử trí cấp cứu

Đánh giá mức độ suy hô hấp và tìm nguyên nhân gây suy hô hấp.

5.2.1. Tại chỗ

– Nằm nghiêng an toàn cho bệnh nhân hôn mê mà chưa được can thiệp; nằm ngửa ưỡn cổ cho bệnh nhân ngừng thở, ngừng tim; nằm tư thế Fowler cho bệnh nhân có phù não do u não chèn ép hoặc các trường hợp suy hô hấp cấp do nguyên nhân tại phổi.

– Thở oxy 2-4 lít/phút qua mũi.

– Nếu bệnh nhân ngừng thở, hôn mê có tụt lưỡi: đặt canuyn Guedel hay Mayo, hút sạch miệng, thổi ngạt miệng - mũi hay miệng - miệng (12-15 lần/phút).

– Bóp bóng Ambu có oxy 4-6 lít/phút cho tới khi có hỗ trợ.

– Vận chuyển tới bệnh viện, phòng cấp cứu hay hồi sức tích cực.

5.2.2. Trong khi vận chuyển

– Nếu bệnh nhân còn tỉnh: Để bệnh nhân ngồi hoặc nằm.

– Nếu bệnh nhân hôn mê: Đặt canuyn Mayo tránh tụt lưỡi, đặt ống nội khí quản, bơm bóng chèn tránh sặc dịch dạ dày vào phổi. Tuy nhiên, lưu ý các trường hợp ung thư vùng khoang miệng, hạ họng thanh quản thường gây chít hẹp khí quản nên việc đặt nội khí quản thường khó khăn. Trong tình huống này nên cân nhắc việc chọc kim lớn qua màng nhẫn giáp.

– Bóp bóng hỗ trợ hoặc thở máy có oxy 4-8 lít/phút.

– Dùng thuốc giãn phế quản duy trì qua khí dung hay truyền tĩnh mạch: salbutamol, terbutalin 5mg xịt họng hoặc khí dung 3-4 lần/ngày, hoặc pha trong nước muối natriclorua 0,9%, truyền tĩnh mạch liên tục qua bơm tiêm điện liều 0,5mg/giờ.

– Nếu suy hô hấp do sốc phản vệ (thuốc, hóa chất…): adrenalin 1mg từ 1/2 đến 1 ống tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, sau đó pha truyền tĩnh mạch liên tục liều 0,01mg/kg.

– Trong trường hợp khối u não chèn ép gây tăng áp lực nội sọ: mannitol 20%, truyền tĩnh mạch với liều 1-1,5g/kg trong 30 phút sau đó nhắc lại 4-6 giờ; dexamethason 10-20mg tiêm tĩnh mạch hoặc synacthen 1mg/ngày tiêm bắp sâu.

– Khối u chèn ép khí phế quản, trung thất hoặc phù nề thanh môn: methylprednisolon 0,5-1mg/kg tiêm tĩnh mạch.

– Bệnh nhân có ho ra máu, đau ngực: morphin 10mg tiêm bắp, các thuốc giảm đau khác: paracetamol 0,5g uống 4-6 viên/ngày hoặc ultracet (paracetamol + tramadol) uống 4-6 viên/ngày.

5.2.3. Tại bệnh viện

a. Nhanh chóng xác định nguyên nhân gây suy hô hấp

b. Biện pháp hỗ trợ hô hấp

– Đảm bảo oxy máu:

+Thở oxy lưu lượng cao: thở oxy qua Mask 10-12 lít/phút hoặc thở oxy 100% qua nội khí quản.

+Trường hợp bệnh nhân ung thư có kèm theo bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) cần tránh làm nặng thêm tình trạng toan hô hấp (tăng CO_2) bằng cách bắt đầu từ lưu lượng oxy thấp nhất (1-3 lít/phút) rồi tăng dần có đánh giá, theo dõi khí máu trước khi quyết định tăng oxy khí thở vào.

– Khai thông đường thở:

+Vận động trị liệu giúp bệnh nhân ho khạc đờm, hút đờm hầu họng nếu cần.

+Đặt ống nội khí quản được chỉ định khi suy hô hấp cấp nặng và nguy kịch.

+Mở khí quản có chỉ định ở bệnh nhân phải thở máy kéo dài (khối u hạ họng thanh quản, khoang miệng), u tuyến ức gây nhược cơ, hôn mê ở bệnh nhân u não có phù não, tăng áp lực nội sọ và liệt cơ hô hấp, các bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn có nhiễm khuẩn nặng, viêm phổi nặng, rối loạn chuyển hóa và kèm theo các bệnh lý nội khoa nặng.

– Thông khí nhân tạo:

+Thông khí nhân tạo không xâm nhập (BiPAP): ở bệnh nhân có thể bảo vệ và duy trì được sự thông thoáng của đường thở, ho khạc tốt, thích nghi được với thông khí nhân tạo không xâm nhập mà không cần phải đặt nội khí quản hay mở khí quản.

+Thông khí nhân tạo xâm nhập qua nội khí quản hay mở khí quản: ở những bệnh nhân ngừng thở, không có khả năng bảo vệ đường thở, cần phải sử dụng an thần mạnh, không có khả năng ho khạc, tắc nghẽn đường hô hấp trên, toan hô hấp nặng, giảm thông khí tiến triển, giảm oxy máu, trơ với oxy liệu pháp.

Chỉ định thông khí nhân tạo: tần số thở >35 lần/phút hay <10 lần/phút; NIF (Áp lực âm cuối thì hít vào) ≤ -20cmH_2O; PaO_2 <60mmHg; pH<7,25; $PaCO_2$ ≥55mmHg. Tiến hành cài đặt thông số ban đầu: FiO_2 =100%; Vt=10ml/kg; f =12-14; I/E =1/2.

5.3. Điều trị nguyên nhân gây suy hô hấp cấp

– Cần tiến hành điều trị nguyên nhân gây suy hô hấp cấp đồng thời cùng với việc xử trí cấp cứu tình trạng suy hô hấp nếu có thể.

– Đối với suy hô hấp do các bệnh lý ung thư tại đường hô hấp và phổi:

+Phẫu thuật cắt bỏ, xạ trị khối u chèn ép.

+Đặt stent khí quản giải phóng chèn ép.

+Chọc tháo dẫn lưu tràn dịch màng phổi, màng tim, màng bụng.

+Liệu pháp corticoid chống chèn ép, chống viêm: methylprednisolon 0,5-1,5mg/kg tiêm tĩnh mạch.

+Liệu pháp kháng sinh chống nhiễm khuẩn: cephalosporin: 2-4g/ngày phối hợp với quinolon.

+Điều trị nguyên nhân khi tình trạng suy hô hấp ổn định.

– Đối với suy hô hấp do các bệnh lý ung thư ngoài phổi:

+Điều trị toàn thân đối với các ung thư di căn phổi

+Giảm áp lực nội sọ đối với các khối u não: thuốc, phẫu thuật, xạ trị, xạ phẫu…

+Chọc dịch cổ trướng làm giảm áp lực ổ bụng

+Chống chèn ép tủy đối với các khối u vùng tủy sống: phẫu thuật, xạ trị, xạ phẫu…

+Điều chỉnh rối loạn nước điện giải, chống loét dinh dưỡng nâng cao thể trạng đối với các bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn.

– Điều trị bệnh lý nội khoa kèm theo: thiếu máu, suy tim, suy thận, suy gan, tăng huyết áp, nhược cơ, đột quỵ…

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Văn Đính (2015). Cẩm nang cấp cứu. Nhà xuất bản Y học.
2. Vũ Văn Đính, Nguyễn Quốc Anh (2017). Hồi sức cấp cứu toàn tập. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu (2017). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa.74-77. Nhà xuất bản Y học.
4. Ngô Quý Châu (2012). Bệnh hô hấp. Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam.
5. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
6. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
7. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
8. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
9. Ramaswamy Govindan (2008). Washington Manual of Oncology.
10. Stone CK., Humphries RL: Respiratory Distress (2008). Current diagnosis & treatment of emergency medicine. 6th edition 2008. Me Graw Hill Lange: 181-190.
11. Rosen' Emergency medicine (2006). Concepts and Clinical Practice, 6th edition, Mosby.
12. Kaynar AM (2010). Respiratory Failure. www.Emedicine.com. Updated: April 13.

Bài 14

DỰ PHÒNG THUYÊN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (TTHKTM) là thuật ngữ chung của hai biểu hiện lâm sàng chính, đó là huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc động mạch phổi. Đây là một biến chứng thường gặp đe dọa tính mạng ở bệnh nhân ung thư (chiếm 20%), nguy cơ TTHKTM tăng 4 đến 7 lần ở người bệnh ung thư.

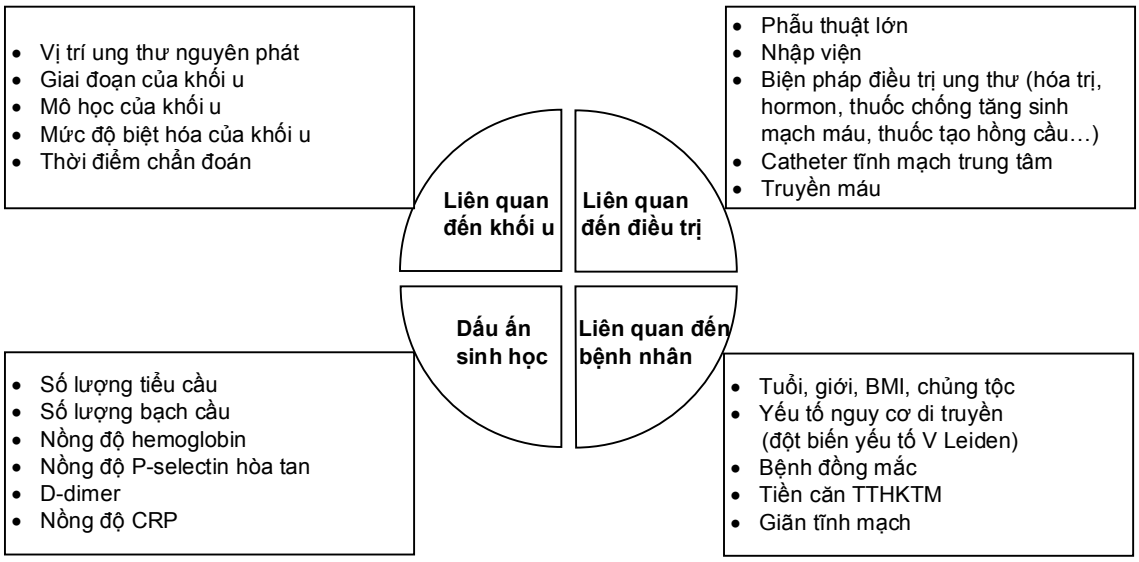
TTHKTM thường làm cho việc điều trị bệnh ung thư trở nên phức tạp hơn, đặc biệt là trong bối cảnh cần phải phẫu thuật, xạ trị, hóa trị... TTHKTM thường xuất hiện sau khi bệnh ung thư đã được chẩn đoán, tuy nhiên cũng có thể là triệu chứng xuất hiện nhiều tháng hoặc nhiều năm trước khi bệnh ung thư được chẩn đoán. TTHKTM là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ hai ở người bệnh ung thư, đồng thời làm tăng gấp 3 lần số ca nhập viện và làm tăng tổng chi phí chăm sóc sức khoẻ.

Phòng ngừa hiệu quả TTHKTM giúp làm giảm tỷ lệ biến chứng, tử vong và cải thiện chất lượng cuộc sống, giảm gánh nặng kinh phí cho người bệnh cũng như hệ thống y tế.

1.2. Các yếu tố nguy cơ của TTHKTM trên người bệnh ung thư

Nhận diện người bệnh có nguy cơ bị TTHKTM là rất quan trọng để tối ưu hóa giữa nguy cơ và lợi ích của điều trị dự phòng TTHKTM ở người bệnh ung thư.

Nhiều yếu tố cần được xem xét khi đánh giá nguy cơ TTHKTM ở người bệnh ung thư và có thể được chia làm 4 nhóm: liên quan đến người bệnh, khối u, phương pháp điều trị và các dấu ấn sinh học (hình 1).



Hình 1. Yếu tố nguy cơ TTHKTM trên người bệnh ung thư

2. ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG TTHKTM TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ

2.1. Chiến lược chung điều trị dự phòng TTHKTM

Bước 1	Đánh giá nguy cơ TTHKTM của các bệnh nhân nhập viện dựa vào các yếu tố nguy cơ nền và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân
Bước 2	Đánh giá nguy cơ chảy máu, chống chỉ định của thuốc kháng đông.
Bước 3	Tổng hợp các nguy cơ, cân nhắc lợi ích của việc dự phòng và nguy cơ chảy máu khi phải dùng thuốc kháng đông, đặc biệt chú ý tới chức năng thận, bệnh nhân cao tuổi
Bước 4	Lựa chọn biện pháp dự phòng và thời gian dự phòng

2.2. Điều trị dự phòng TTHKTM trên bệnh nhân ung thư điều trị nội trú

2.2.1. Điều trị dự phòng TTHKTM trên bệnh nhân nội khoa ung thư điều trị nội trú

2.2.1.1. Đánh giá nguy cơ TTHKTM trên bệnh nhân nội khoa ung thư điều trị nội trú

Bảng 1. Thang điểm PADUA đánh giá nguy cơ TTHKTM

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Ung thư tiến triển	3
Tiền sử thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (loại trừ huyết khối tĩnh mạch nông)	3
Bất động (do hạn chế của chính bệnh nhân hoặc do chỉ định của bác sĩ)	3
Tình trạng bệnh lý tăng đông đã biết	3
Mới bị chấn thương và/hoặc phẫu thuật (≤1 tháng)	2

Tuổi cao (≥70 tuổi)	1
Suy tim và/hoặc suy hô hấp	1
Nhồi máu cơ tim cấp hoặc nhồi máu não cấp	1
Nhiễm khuẩn cấp và/hoặc bệnh cơ xương khớp do thấp	1
Béo phì (BMI ≥30)	1
Đang điều trị hormone	1
Tổng điểm <4: Nguy cơ thấp bị TTHKTM: không cần điều trị dự phòng	
Tổng điểm ≥4: Nguy cơ cao bị TTHKTM: cần điều trị dự phòng	

Bảng 2. Thang điểm Khorana đánh giá nguy cơ TTHKTM ở bệnh nhân ung thư hóa trị

Đặc điểm bệnh nhân		Điểm nguy cơ
Yếu tố liên quan ung thư		
– Vị trí nguy cơ rất cao (ung thư biểu mô tuyến tụy, dạ dày)		2
– Vị trí nguy cơ cao (phổi, lymphoma, phụ khoa, bàng quang, tinh hoàn)		1
Yếu tố nguy cơ huyết học		
– Số lượng tiểu cầu trước hóa trị ≥350G/L		1
– Hemoglobin <10g/dL hoặc đang dùng Erythropoietin		1
– Số lượng bạch cầu trước hóa trị ≥11G/L		1
Yếu tố bệnh nhân		
BMI ≥35kg/m^2		1
Tổng điểm	**Nhóm nguy cơ**	**Nguy cơ TTHKTM**
0	Thấp	0,8%-3%
1,2	Trung bình	1,8%-8,4%
≥3	Cao	7,1%-41%

2.2.1.2. Đánh giá nguy cơ xuất huyết, chống chỉ định thuốc kháng đông

Bảng 3. Thang điểm IMPROVE đánh giá nguy cơ xuất huyết

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Loét dạ dày - tá tràng tiến triển	4,5
Chảy máu trong vòng 3 tháng trước nhập viện	4
Số lượng tiểu cầu <50G/L	4
Tuổi ≥85	3,5
Suy gan (xét nghiệm đông máu có INR >1,5)	2,5
Suy thận nặng (mức lọc cầu thận <30ml/phút/1,73m^2)	2,5
Đang nằm điều trị tại khoa hồi sức tích cực	2,5
Catheter tĩnh mạch trung tâm	2
Bệnh thấp khớp	2

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Đang bị ung thư	2
Tuổi 40-84	1,5
Giới nam	1
Suy thận trung bình (mức lọc cầu thận 30-59ml/phút/1,73m^2)	1
Tổng điểm ≥7: Nguy cơ chảy máu nặng, hoặc chảy máu có ý nghĩa lâm sàng	

Bảng 4. Chống chỉ định của thuốc kháng đông

Chống chỉ định tuyệt đối	Chống chỉ định tương đối (Thận trọng)
Suy thận nặng Suy gan nặng Xuất huyết não Tình trạng xuất huyết đang tiến triển (Ví dụ: xuất huyết do loét dạ dày - tá tràng). Tiền sử xuất huyết giảm tiểu cầu Dị ứng thuốc chống đông. Rối loạn đông máu bẩm sinh hoặc mắc phải.	Chọc dò tủy sống Đang dùng các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (aspirin, clopidogrel..) Số lượng tiểu cầu <100G/L Tăng huyết áp nặng chưa được kiểm soát (HA tâm thu >180mmHg, và/hoặc HA tâm trương >110mmHg). Mới phẫu thuật sọ não, phẫu thuật tủy sống hay có xuất huyết nội nhãn cầu. Phụ nữ ở giai đoạn chuẩn bị chuyển dạ với nguy cơ chảy máu cao (rau tiền đạo..).
Không dùng kháng đông khi có 1 trong các yếu tố nêu trên. Nên lựa chọn phương pháp dự phòng cơ học.	Trì hoãn dùng kháng đông cho đến khi nguy cơ xuất huyết đã giảm.

2.2.1.3. Khuyến cáo dự phòng TTHKTM trên bệnh nhân ung thư nội khoa điều trị nội trú

Khuyến cáo	Mức khuyến cáo	Mức chứng cứ
Kháng đông phòng ngừa nên được chỉ định cho bệnh nhân ung thư nhập viện vì bệnh nội khoa cấp tính hoặc hạn chế trong việc tự đi lại nếu không có chống chỉ định.	1	A
Bệnh nhân nhập viện kèm ung thư đang tiến triển và không có yếu tố nguy cơ nào khác cũng cần được xem xét phòng ngừa TTHKTM bằng thuốc nếu không có chống chỉ định của thuốc kháng đông.	2	C
Hiện chưa có đủ dữ liệu để phòng ngừa TTHKTM ở bệnh nhân ung thư nhập viện vì mổ nhỏ hoặc hóa trị liệu ngắn ngày hoặc nhập viện để ghép tủy hoặc tế bào gốc.	1	B

2.2.2. Điều trị dự phòng TTHKTM trên bệnh nhân ung thư phẫu thuật

2.2.2.1. Phân tầng nguy cơ TTHKTM trên bệnh nhân ung thư phẫu thuật

Bảng 5. Phân tầng nguy cơ TTTMHK ở bệnh nhân phẫu thuật theo thang điểm Caprini

1 điểm	2 điểm	3 điểm	5 điểm
Từ 41 đến 60 tuổi	Từ 61-74 tuổi	≥75 tuổi	Đột quỵ <1 tháng
Nhồi máu cơ tim cấp (<1 tháng)	Đại phẫu >45 phút	Tiền sử TTHKTM	Đa chấn thương (<1 tháng)
Béo phì (BMI >25kg/m^2)	Phẫu thuật nội soi (>45 phút)	Giảm tiểu cầu do heparin	Chấn thương tủy sống cấp (<1 tháng)
Được chẩn đoán là bệnh phổi nặng (như viêm phổi) <1 tháng.	Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm	Gia đình có cha mẹ hoặc anh chị em bị TTHKTM	Gãy cổ xương đùi, chậu hoặc chi dưới <1 tháng
Tiền sử viêm đường ruột (bệnh Crohn)	Bó bột chân hoặc nẹp vít (<1 tháng)	Kháng đông lupus dương tính	Phẫu thuật khớp
Suy tim sung huyết (<1 tháng)	Bất động >72giờ	Tăng kháng thể cardiolipin	
Nhiễm trùng huyết (<1 tháng)	Đã hoặc đang có bệnh lý ác tính	Đột biến Gen prothrombin G20210A	
Suy tĩnh mạch		Yếu tố V Leiden	
Chức năng phổi bất thường		Tăng đông bẩm sinh hoặc mắc phải	
Bệnh nhân nội khoa đang nghỉ ngơi tại giường.		Tăng homocysteine huyết thanh	
Phù chi dưới			
Dùng thuốc ngừa thai hoặc điều trị hormone thay thế.			
Mang thai hoặc sau sinh (<1 tháng)			
Tiền sử thai chết lưu, sẩy thai tự nhiên nhiều lần (≥3 lần) không rõ nguyên nhân, sinh non kèm nhiễm độc huyết hoặc thai chậm phát triển.			

Tổng điểm:

- Nguy cơ thấp: 0-1 điểm
- Nguy cơ trung bình: 2 điểm
- Nguy cơ cao: 3-4 điểm
- Nguy cơ rất cao: ≥5 điểm

2.2.2.2. Xem xét chống chỉ định của thuốc kháng đông (bảng 4)

2.2.2.3. Khuyến cáo dự phòng TTHKTM trên bệnh nhân ung thư phẫu thuật

Khuyến cáo	Mức khuyến cáo	Mức chứng cứ
Tất cả bệnh nhân ung thư phải phẫu thuật cần được dự phòng TTHKTM một cách hệ thống, tùy vào từng loại phẫu thuật.	1	A
Các biện pháp cơ học không nên được dùng đơn độc ở bệnh nhân không có nguy cơ cao bị xuất huyết.	1	B
Các biện pháp cơ học có thể được thêm vào cùng với phòng ngừa bằng thuốc ở bệnh nhân nguy cơ cao nhưng nên dùng thuốc trước, trừ khi có chống chỉ định phòng ngừa bằng thuốc.	2	C
Thời gian phòng ngừa ít nhất là 7-10 ngày. Đối với những phẫu thuật nguy cơ cao như phẫu thuật ung thư vùng bụng hoặc vùng chậu, thời gian phòng ngừa nên là 4 tuần.	1	A
Ở bệnh nhân phẫu thuật nội soi vùng bụng và chậu cũng có chỉ định phòng ngừa TTHKTM	2	C

2.2.2.4. Điều trị dự phòng TTHKTM ở bệnh nhân ung thư với catheter tĩnh mạch trung tâm

Catheter tĩnh mạch trung tâm ngày càng được sử dụng nhiều ở bệnh nhân ung thư, làm tăng nguy cơ TTHKTM ở chi trên. Nên chọn tĩnh mạch cảnh bên phải hơn là tĩnh mạch dưới đòn. Các hướng dẫn gần đây nhất của ASCO, ESMO, NCCN, ACCP không khuyến cáo phòng ngừa thường quy TTTMHK ở người bệnh ung thư với catheter tĩnh mạch trung tâm (mức bằng chứng: 1B).

2.3. Điều trị dự phòng TTHKTM trên bệnh nhân ung thư ngoại trú

2.3.1. Đánh giá nguy cơ TTHKTM trên bệnh nhân ung thư ngoại trú hóa trị

Bệnh nhân ung thư ngoại trú đang dùng hóa trị và có thể tự đi lại được: nên đánh giá nguy cơ TTTMHK bằng thang điểm Khorana (xem bảng 2). Nguy cơ TTHKTM nên được đánh giá lúc khởi đầu hóa trị và định kỳ sau đó.

2.3.2. Khuyến cáo dự phòng TTHKTM trên bệnh nhân ung thư điều trị ngoại trú

Khuyến cáo	Mức khuyến cáo	Mức chứng cứ
Phòng ngừa thường quy TTHKTM bằng thuốc ở người bệnh ung thư còn tự đi lại được không được khuyến cáo.	1	B
Phòng ngừa TTTMHK được chỉ định ở bệnh nhân đa u tủy xương đang điều trị bằng thalidomide hoặc lenalidomide kèm hóa trị hoặc dexamethasone; bệnh nhân bị biến cố thuyên tắc động mạch (đột quỵ, nhồi máu cơ tim). Các tác nhân được dùng là heparin trọng lượng phân tử thấp, warfarin hoặc aspirin. Bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ nào hoặc chỉ có 1 yếu tố nguy cơ của TTHKTM nên phòng ngừa bằng aspirin. Bệnh nhân có từ 2 yếu tố nguy cơ của TTHKTM trở lên nên được phòng ngừa bằng heparin trọng lượng phân tử thấp hoặc warfarin. Tất cả bệnh nhân dùng thalidomide hoặc lenalidomide kèm dexamethasone liều cao hoặc doxorubicin được đề nghị dùng heparin trọng lượng phân tử thấp.	1	B
Dự phòng TTHKTM bằng heparin trọng lượng phân tử thấp ở bệnh nhân có điểm Khorana ≥3 hoặc ung thư tụy đang tiến triển.	1	B

2.4. Biện pháp dự phòng TTHKTM trên bệnh nhân ung thư

2.4.1. Biện pháp chung

Bệnh nhân được khuyến khích ra khỏi giường bệnh vận động sớm và thường xuyên.

2.4.2. Biện pháp cơ học

Biện pháp cơ học gồm có bơm hơi áp lực ngắt quãng, tất chun, băng chun áp lực y khoa (áp lực 16-20mmHg).

2.4.3. Biện pháp dược lý

Thuốc	Liều chuẩn	Liều cho bệnh nhân béo phì (BMI ≥40kg/m^2)
Heparin trọng lượng phân tử thấp Enoxaparin Dalteparin	40mg tiêm dưới da mỗi ngày 5.000 đơn vị tiêm dưới da mỗi ngày	Cân nhắc 40mg tiêm dưới da mỗi 12 giờ Cân nhắc 7.500 đơn vị tiêm dưới da mỗi ngày
Fondaparinux	2,5mg tiêm dưới da mỗi ngày	Cân nhắc 5mg tiêm dưới da mỗi ngày
UFH	5.000 đơn vị tiêm dưới da mỗi 8-12 giờ	Cân nhắc 7.500 đơn vị tiêm dưới da mỗi 8 giờ.
Aspirin	81-325mg mỗi ngày (Dành cho bệnh nhân đa u tủy xương có nguy cơ thấp)	
Warfarin	Mục tiêu INR: 2-3 (ESMO và Hội Tim mạch Việt Nam không khuyến cáo)	

Các thuốc kháng đông đường uống thế hệ mới (Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) chưa được khuyến cáo dùng phòng ngừa TTHKTM ở bệnh nhân ung thư vì chưa có dữ liệu an toàn, tương tác thuốc với các thuốc hóa trị, nội tiết, liệu pháp nhắm đích khác.

2.5. Trường hợp cân nhắc bệnh nhân ung thư không nên dự phòng TTHKTM

– Bệnh nhân từ chối điều trị chống đông

– Không điều trị tích cực do:

+Thời gian sống còn ngắn, tiên lượng xấu.

+Nguy cơ cao.

+Không có kế hoạch can thiệp ung thư hiệu quả.

– Không đem lại lợi ích trong chăm sóc giảm nhẹ như giảm sự khó thở, ngăn ngừa phù chi.

– Không có lý do hợp lý tạo thêm gánh nặng điều trị chống đông:

+Đau do tiêm thuốc.

+Thường xuyên theo dõi do lấy máu tĩnh mạch.

+Không có điều kiện theo dõi và chỉnh liều.

2.6. Xử trí các biến chứng khi dự phòng TTHKTM

2.6.1. Xử trí khi chảy máu

Tùy thuộc vào mức độ xuất huyết có thái độ xử trí khác nhau:

– Mức độ nhẹ: xuất huyết tại chỗ tiêm, không có rối loạn về xét nghiệm đông máu thì xử trí bằng theo dõi.

– Mức độ trung bình và nặng: dừng thuốc, lựa chọn biện pháp dự phòng cơ học trong thời gian ngừng kháng đông và xem xét dùng thuốc đối kháng, cụ thể như sau:

+Heparin không phân đoạn: trung hòa bằng protamine sulfate (1mg protamine trung hòa được 100UI heparin). Thời gian bán hủy của heparin từ 30-60 phút. Nếu không định lượng được heparin trong máu, chỉ cần tiêm tĩnh mạch chậm 25-50mg protamine, sau đó kiểm tra lại chức năng đông máu (aPTT, INR).

+Heparin trọng lượng phân tử thấp: tỷ lệ chảy máu do heparin trọng lượng phân tử thấp rất hiếm. Trong trường hợp chảy máu nặng, có thể trung hòa bằng protamine sulfate. Nếu enoxaparin được dùng trong vòng 8 giờ, liều protamine là 1mg cho 1mg enoxaparin; nếu quá 8 giờ, liều protamine là 0,5mg cho 1mg enoxaparin. Nếu quá 12 giờ thì không cần dùng protamine để trung hòa.

+Fondaparinux: không trung hòa được bằng protamine sulfate do fondaparinux không gắn kết với chất này.

2.6.2. Xử trí khi giảm tiểu cầu do heparin

– Giảm tiểu cầu do heparin là tình trạng giảm số lượng tiểu cầu sau khi điều trị bằng heparin, tiểu cầu <150G/L, hoặc giảm ≥50% so với trị số trước điều trị, có thể kèm theo biến chứng huyết khối động mạch/tĩnh mạch.

– Thời điểm xét nghiệm tiểu cầu: mỗi 2-3 ngày, kể từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 14 tới khi dừng heparin.

– Chẩn đoán: Đánh giá nguy cơ bị giảm tiểu cầu do heparin bằng thang điểm 4T của ISTH (bao gồm: giảm tiểu cầu, thời điểm giảm tiểu cầu, hậu quả gây huyết khối, các nguyên nhân khác của giảm tiểu cầu). Xét nghiệm: kháng thể kháng PFF4-Heparin ở những bệnh nhân có xác suất lâm sàng cao hoặc trung bình bị giảm tiểu cầu do heparin.

– Điều trị: Ngừng mọi điều trị heparin với bệnh nhân có nguy cơ cao hoặc trung bình. Sử dụng thuốc kháng đông thay thế là fondaparinux.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hội Tim mạch học Việt Nam (2016). Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.
2. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 445-446.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al (2012). Prevention of VTE in Nonsurgical Patients, Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. Chest 2012; 141(2): e195S-e226S.
7. Liew NC, Alemany GV, Angchaisuksiri Pet al (2017). Asian venous thromboembolism guidelines: updated recommendations for the prevention of venous thromboembolism. Int Angiol; 36(1):1-20.
8. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Cancer - Associated Venous Thromboembolic Disease, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
9. D.Farge, P. Debourdeau, M. Beckers et al (2013). International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 11: 56-70.

10. Joseph A. Caprini (2005). Thrombosis Risk Assessment as a Guide to Quality Patient Care. Dis Mon; 5170-78.

11. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ (2012). Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition. American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines. Chest (141), pp. e419S-494S.

12. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al (2013). American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol;31(17): 2189-2204.

13. Mandala, A Falanga (2011). Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 22 (supplement 6).

Bài 15

ĐAU DO UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư là bệnh lý ác tính trong đó tế bào ung thư phát triển vô hạn độ, vô tổ chức, không tuân theo các cơ chế kiểm soát của cơ thể. Đặc điểm của bệnh ung thư là xâm lấn, di căn và hay tái phát. Khi mắc bệnh ung thư, người bệnh không chỉ bị tổn thương thực thể mà còn bị tổn thương cả về tinh thần, tâm lý. Ở bệnh nhân ung thư, 90% có dấu hiệu mệt mỏi, 80% có sút cân, chán ăn, lo lắng hốt hoảng và 80-85% có biểu hiện đau ở các mức độ khác nhau.

Đau là một cảm nhận thuộc về giác quan và xúc cảm do tổn thương đang tồn tại hoặc tiềm tàng ở các mô gây nên và phụ thuộc vào độ nặng nhẹ của tổn thương.

Điều trị ung thư ngoài những điều trị đặc hiệu nhằm mục đích tiêu diệt tổn thương ung thư cần phải điều trị những triệu chứng cơ năng, thực tổn và các rối loạn về tâm lý, đặc biệt là triệu chứng đau nhằm mục đích cải thiện, nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

Dựa vào hỏi bệnh, quan sát nét mặt, hoạt động hàng ngày của bệnh nhân.

2.2. Phân loại đau

– Đau do kích thích quá mức: tổn thương mô nhưng không có tổn thương thần kinh, hệ thống dẫn truyền đau từ ngoại vi đến trung ương vẫn nguyên vẹn. Điều trị bằng cách loại bỏ hoặc hạn chế kích thích đau, cắt đứt thông tin đau.

– Đau do tổn thương thần kinh: cơ chế đau là do thần kinh. Điều trị bằng các thuốc chống đau thông thường ít hiệu quả cần phối hợp thêm các thuốc thần kinh khác (an thần, chống trầm cảm).

– Đau do kích thích đầu mút tận cùng thần kinh: đau nội tạng bị tổn thương, thường kèm theo các biểu hiện rối loạn thần kinh tự động.

– Đau do căn nguyên tâm lý: đau không điển hình, khám không thấy có tổn thương thực thể.

Trên thực tế đau do ung thư là do phối hợp nhiều cơ chế từ những tổn thương thực thể phối hợp với các rối loạn chức năng và tâm lý.

2.3. Chẩn đoán nguyên nhân

Đau trong bệnh lý ung thư có thể do các nguyên nhân sau:

– Xâm lấn phá huỷ tổ chức xung quanh.

– Chèn ép, huỷ hoại các dây thần kinh hoặc đám rối thần kinh.

– Xâm nhiễm phá huỷ xương, tổn thương màng xương.

– Xâm nhiễm, viêm loét, hoại tử niêm mạc.

– Xâm lấn chèn ép vào cơ quan phủ tạng gây đau căng tức.

– Xâm lấn vào các cấu trúc màng (màng não, màng tim, màng phổi, bao gan, bao lách...).

– Chèn ép các ống bài xuất của gan, thận, tuỵ…

– Chèn ép bạch mạch, mạch máu có thể kèm huyết khối hoặc không.

– Ngoài ra còn phải kể đến đau là do các rối loạn chức năng khác như táo bón, bí tiểu, co cứng cơ, viêm loét thoái hóa do nằm lâu…

Trong thực tế, đứng trước một bệnh nhân ung thư than phiền về đau, có thể gặp các tình huống sau đây:

– Đau là triệu chứng khởi đầu giúp phát hiện ra bệnh ung thư.

– Đau gắn liền với diễn biến của một bệnh ung thư đã biết.

– Đau do di chứng của bệnh ung thư đã được điều trị.

– Đau không liên quan đến bệnh ung thư mà là do các nguyên nhân khác.

Chẩn đoán đau do ung thư di căn xương:

Trên lâm sàng, di căn xương là một trong những nguyên nhân thường gặp gây đau ở bệnh nhân ung thư. Triệu chứng đau do ung thư di căn xương có thể xuất hiện rất sớm trên xạ hình xương, PET/CT, trước khi có biểu hiện lâm sàng. Bệnh nhân có chẩn đoán xác định bệnh ung thư nguyên phát bằng mô bệnh học cần phải làm các xét nghiệm đánh giá chung để xác định tổn thương di căn, giúp phân loại giai đoạn bệnh chính xác để lựa chọn phương pháp điều trị đúng.

– Các xét nghiệm cần làm:

+Định lượng calci, phosphatase kiềm (ALP): nồng độ tăng cao trong máu.

+Chụp Xquang, CT, MRI tại vị trí đau: thường thấy hình ảnh tổn thương cấu trúc xương.

+Chụp xạ hình xương với ^{99m}Tc-MDP trên máy gamma camera, SPECT, SPECT/CT: là kỹ thuật quét toàn thân, hiện hình toàn bộ khung xương. Hình ảnh tổn thương xương có thể là dạng tăng tập trung hoạt độ phóng xạ do tăng hoạt động tái tạo xương nơi tổn thương, hình ảnh di căn cũng có thể là hình giảm hoặc khuyết hoạt độ phóng xạ do tại tổn thương di căn hiện tượng tiêu hủy xương chiếm ưu thế.

+Chụp PET, PET/CT với ^{18}F-FDG: là kỹ thuật chụp hình chuyển hóa, có độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao. Hình ảnh PET/CT do ung thư di căn xương thường là những ổ tăng hấp thu, chuyển hóa FDG.

+Các tổn thương do ung thư di căn vào xương trên hình ảnh y học hạt nhân xuất hiện rất sớm, khi xương chưa có tổn thương cấu trúc và có thể thấy trước hình ảnh tổn thương xương trên film Xquang 3-6 tháng.

+Những trường hợp nghi ung thư di căn xương mà hình ảnh không điển hình cần phải sinh thiết xương định vị dưới hướng dẫn của hình ảnh để có chẩn đoán xác định.

3. ĐIỀU TRỊ ĐAU DO UNG THƯ

Đau trong ung thư không chỉ là đau thuần tuý về thể xác mà là chứng đau tổng hợp tâm - thể phức tạp dẫn đến trạng thái lo âu trầm cảm nặng nề. Bởi vậy, người thầy thuốc phải nghiên cứu kỹ, chẩn đoán chính xác thì điều trị mới hiệu quả. Điều trị đau do ung thư bao gồm điều trị nguyên nhân gây đau (điều trị ung thư) và điều trị triệu chứng (điều trị chống đau).

3.1. Điều trị nguyên nhân gây đau

Áp dụng các phương thức điều trị ung thư nói chung, bao gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị các liệu pháp sinh học, miễn dịch, hormon. Tùy loại ung thư, giai đoạn bệnh, khả năng và điều kiện có thể mà áp dụng các phương thức điều trị nói trên. Để đạt được hiệu quả cao ngăn ngừa tái phát, di căn cần phối hợp đa phương thức trong điều trị.

3.2. Điều trị chống đau do ung thư

3.2.1. Nguyên tắc điều trị đau

- Tôn trọng và tiếp nhận những than phiền đau của bệnh nhân.
- Đánh giá chính xác mức độ đau và các triệu chứng khác kèm theo.
- Lựa chọn phác đồ điều trị đau phù hợp.
- Điều trị những rối loạn khác nếu có đồng thời với việc điều trị đau.
- Phối hợp đa phương thức để điều trị.
- Luôn chú ý kết hợp tâm lý liệu pháp trong điều trị đau do ung thư.

Điều trị đau do ung thư cần phải có chiến lược cụ thể, dựa trên việc sử dụng đồng thời và từng mức độ những kỹ thuật điều trị sao cho phù hợp với sự cần thiết của mỗi bệnh nhân. Chi tiết của từng phương pháp có thể thay đổi rất khác nhau tùy mỗi trường hợp bệnh nhân cụ thể. Điều trị chống đau do ung thư cần đạt được mục tiêu sau:

- Tăng thời gian ngủ được không đau.
- Không đau hoặc, giảm đau trong lúc nghỉ.
- Giảm đau trong lúc hoạt động.

3.2.2. Điều trị nội khoa

Sử dụng các thuốc kháng viêm giảm đau thông thường (paracetamol), các thuốc giảm đau dạng opioid yếu (cocain), các thuốc opioid dạng uống hoặc tiêm (morphin), các thuốc phối hợp (an thần, gây ngủ, thuốc chống trầm cảm…).

- Nguyên tắc sử dụng thuốc chống đau trong ung thư:

  +Chọn thuốc phù hợp với mức độ đau.

  +Không dùng các thuốc opioid ngay từ đầu.

+Dùng các thuốc giảm đau không opioid có tác dụng ngắn trước và phải phối hợp các thuốc.

+Các thuốc có opioid dùng sau cùng.

+Đường uống được ưu tiên lựa chọn, đường tiêm (bắp, tĩnh mạch) giảm đau chỉ định trong những trường hợp đau cấp tính.

+Truyền tĩnh mạch duy trì thuốc chống đau phải chuẩn độ bằng bơm tiêm tự động.

+Phải lưu ý tới các dụng phụ của thuốc chống đau, đặc biệt lưu ý chức năng bài tiết của thận.

+Phải có sự hợp tác tốt của bệnh nhân và gia đình để kiểm soát liều lượng thích hợp và theo dõi các tác dụng không mong muốn của thuốc giảm đau.

– Phác đồ điều trị đau từng bước theo mức độ đau của WHO:

+Bậc 1: Thuốc chống đau không có opioid, có hoặc không kết hợp với thuốc chống viêm không đặc hiệu, có hoặc không kết hợp với thuốc hỗ trợ đồng giảm đau.

+Bậc 2: Thuốc có opioid dạng yếu, opioid yếu dạng phối hợp, có hoặc không kết hợp với thuốc chống viêm không đặc hiệu, có hoặc không kết hợp với thuốc hỗ trợ đồng giảm đau.

+Bậc 3: Thuốc chống đau dạng opioid đường uống hoặc tiêm, có hoặc không kết hợp với thuốc chống viêm không đặc hiệu, có hoặc không kết hợp với thuốc hỗ trợ đồng giảm đau.

– Các thuốc giảm đau:

+Nhóm thuốc không opioid:

- Acetaminophen: paracetamol uống, người lớn 0,5-1g/lần, trẻ em 10-15mg/kg, mỗi 4-6 giờ/lần. Người lớn, đau nhiều, cấp tính dùng 1g/lần, truyền tĩnh mạch. Lưu ý tác dụng độc với gan. Liều tối đa cho người lớn: 4.000mg/ngày.
- Thuốc kháng viêm giảm đau không steroid (NSAIDs) có nhiều loại: diclofenac, meloxicam, ketorolac...
- Đường uống: Mobic 7,5mg x 2 viên ngày chia 2 lần, diclofenac 50mg x 2 viên ngày chia 2 lần. Acorxia 90mg uống 1 lần trong ngày.
- Đường tiêm: Voltaren 75mg, feldene 20mg tiêm bắp 1 ống/lần/ngày 1-2 lần. Cần lưu ý tác dụng phụ gây viêm loét dạ dày và giảm tiểu cầu nếu dùng kéo dài.

+Nhóm thuốc opioid:

- Opioid yếu dạng phối hợp (Tramadol + paracetamol, codein + paracetamol): Ultracet (Tramadol 37,5mg + paracetamol 325mg): liều 1 đến 2 viên mỗi 4 đến 6 giờ, tối đa 8 viên/ngày. Ultracet có thể uống mà không cần quan tâm đến thức ăn, có thể dùng trong cơn đau đột xuất trong đau ung thư.

- Codein: Liều người lớn 30-60mg/lần, trẻ em 0,5-1mg/kg. Dùng liên tục 3-4 giờ/lần.
- Tramadol: Liều người lớn 50-100mg/lần. Dùng mỗi 4-6 giờ/lần, liều tối đa 400mg/ngày.

+Nhóm thuốc opioid mạnh:

- Morphin: Nguyên tắc dùng phải dò liều, dùng liều thấp và tăng dần, không cho liều đột xuất. Đường uống: viên 10, 20, 30mg, liều khởi đầu 10mg sau đó điều chỉnh tăng dần theo độ đau. Morphin tiêm dưới da hoặc tiêm bắp: ống 10mg x 1 ống/lần/ngày 1-2 lần, điều chỉnh liều theo độ đau. Sử dụng morphin 10mg, 30mg đường uống, giải phóng kéo dài (MSContin 10, 30mg), sử dụng 12 giờ/lần, bệnh nhân thường có cơn đau nặng, không kiểm soát được bằng các opioid yếu hơn (ví dụ dihydrocodeine), thường dùng với liều khởi đầu 30mg mỗi 12 giờ.
- Fentanyl: Dùng phải dò liều, dùng liều thấp và tăng dần, không cho liều đột xuất. Fentanyl dạng miếng dán qua da (biệt dược Durogesic): miếng dán da ngực hoặc mặt trong đùi, mặt ngoài cánh tay, phóng thích 25mcg/giờ và 50mcg/giờ; tác dụng kéo dài 72 giờ. Giảm đau trong các trường hợp đau mạn tính, đau dai dẳng đòi hỏi sử dụng opioid dài ngày. Liều dùng: Người lớn: Bệnh nhân chưa dùng opioid: kinh nghiệm sử dụng opioid còn giới hạn. Nên sử dụng opioid tương đương 135mg morphin uống/ngày rồi chuyển qua Durogesic 25mcg/giờ. Bệnh nhân đã dung nạp opioid: tính liều Durogesic cần dùng theo các bước sau:

Bước 1: Tính tổng liều của thuốc giảm đau opioid trước đó trong 24 giờ.

Bước 2: Quy đổi thành liều morphin uống theo bảng 1.

Bước 3: Quy đổi thành liều Durogesic cần dùng theo bảng 2.

Trẻ em: Durogesic chỉ được dùng cho trẻ từ 2 tuổi trở lên, đã dung nạp opioid, tổng liều opioid tương đương ≥30mg morphin uống mỗi ngày. Cách tính liều tương tự người lớn.

Chuẩn liều và điều trị duy trì: Do sự gia tăng từ từ nồng độ thuốc trong huyết thanh nên trong 12-24 giờ của miếng dán đầu tiên, bệnh nhân nên duy trì sử dụng thuốc giảm đau khác trước đó. Miếng dán Durogesic nên được thay thế mỗi 72 giờ. Liều nên đánh giá và điều chỉnh cho từng bệnh nhân cho đến khi dạt được hiệu quả giảm đau sau 3 ngày. Mỗi lần gia tăng hàm lượng 25mcg/giờ. Bệnh nhân có thể cần dùng thêm các thuốc giảm đau tác động ngắn từng thời kỳ cho các cơn đau bộc phát. Một vài bệnh nhân có thể dùng thêm các phương pháp bổ sung hoặc thay thế chỉ định opioid khi liều Durogesic vượt quá 300mcg/giờ. Khi ngưng thuốc đột ngột có thể xảy ra hội chứng cai thuốc. Do đó khi cần ngưng thuốc nên giảm liều dần.

Bảng 1. Quy đổi thành liều morphin uống

Tên thuốc	Liều tương đương (mg)	
	Tiêm bắp (mg)	Uống
Morphin	10	30 (áp dụng đối với liều lặp đi lặp lại) 60 (áp dụng cho liều duy nhất)
Hydromorphone	1,5	7,5
Methadone	10	20
Oxycodone	15	30
Codein	130	200

Bảng 2. Liều Durogesic khuyên dùng dựa trên liều morphin uống/ 24 giờ

Morphin uống 24 giờ (mg/ngày)	Durogesic (mcg/giờ)	Morphin uống/24 giờ (mg/ngày)	Durogesic (mcg/giờ)
30-40 (cho trẻ em)	12	495-584	150
45-134 (cho trẻ em)	25	585-674	175
<135 (cho người lớn)	25	675-764	200
135-224	50	765-854	225
225-314	75	855-944	250
315-404	100	945-1034	275
405-494	125	1.035-1.124	300

Fentanyl dạng truyền tĩnh mạch: Điều trị đau kịch phát liều 0,5-1mcg/kg tiêm, truyền tĩnh mạch liên tục liều 25-100mcg/giờ.

– Hoặc có thể dùng oxycodone: Phải dùng dò liều, dạng tác dụng nhanh (IR): Oxycodone 5mg (Oxyneo 5mg), dạng tác dụng kéo dài (ER): oxycodone 10mg, 15mg, 20mg, 30mg (Oxycontin 10, 15, 20, 30mg):

+Bắt đầu dùng liều điều trị với oxycodone liều 10mg mỗi 12 giờ, sử dụng viên oxycodone (Oxycontin) giảm đau liên tục 12 giờ, liều nên được tăng 25-50% khi cần thiết đến khi đạt được hiệu quả kiểm soát.

+Sử dụng oxycodone 5mg (Oxyneo 5mg) mỗi 4-6 giờ khi cần cho đau đột xuất. Liều đột xuất nên tương đương với 1/6 tổng liều oxycodone hàng ngày.

+Nếu bệnh nhân cần cứu hộ hơn 2 lần 1 ngày thì liều oxycodone nên được tăng lên.

– Oxycodone/Naloxone: 5-2,5mg, 5-10mg, 20-10mg, 40-20mg (Targinact 5-2,5mg, 5-10mg, 20-10mg, 40-20mg). Thành phần naloxone đối kháng opioid được bổ sung nhằm giảm tác dụng gây táo bón của opioid bằng cách ức chế tác động của oxycodone tại các thụ thể opioid trong đường tiêu hóa.

– Các thuốc hỗ trợ:

+Corticosteroid: hydrocortisol: viên medrol 16mg x uống 2 viên ngày. Tiêm, truyền tĩnh mạch methylprednisolon 40mg x 1-2 lần ngày.

+Nhóm thuốc chống trầm cảm: amitriptylin, nortriptylin. Viên Apo-Amitriptyline 25mg uống 1-2 viên/ngày.

+Thuốc chống co giật: carbamazepin viên 200mg uống 1-2 lần/ngày/ mỗi lần 1 viên. Gabapentin 150mg uống lần 2 viên x 2-3 lần ngày, liều tối đa 3.600mg/ngày. Pregabalin viên 75mg, uống lần 1 viên x 2 lần/ngày.

+Thuốc chống co thắt cơ trơn: Buscopan, spasfon viên 40mg uống 1-2 viên/lần/ngày uống 1-2 lần; ống 20mg tiêm bắp 1 ống/lần/ngày x 1-2 lần. Nospa viên 40mg uống 1-2 viên/lần/ngày x 1-2 lần, ống 40mg tiêm bắp 1 ống/lần/ngày x 1-2 lần.

+Thuốc an thần, giãn cơ: diazepam viên 5mg uống ngày 1-2 viên, ống 10mg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1 ống/ lần.

+Thuốc chống hủy xương: biphosphonat 90mg hoặc acid zoledronic 4mg truyền tĩnh mạch 21-28 ngày/lần, trong trường hợp đau do ung thư di căn xương.

3.2.3. Phẫu thuật

Có thể là phẫu thuật tạm thời, dẫn lưu, nối tắt, chỉnh hình, cắt bỏ một phần khối u và các tổn thương di căn trong những trường hợp không thể phẫu thuật triệt căn, phẫu thuật cắt đường thần kinh dẫn truyền đau nếu định khu được.

3.2.4. Xạ trị chiếu ngoài chống đau do ung thư

– Là phương thức điều trị hiệu quả cho đau do ung thư xương nguyên phát hoặc di căn.

– Xạ trị chiếu ngoài bằng máy gia tốc: thường dùng liều xạ trị: 2Gy x 20 buổi hoặc 3Gy x 10 buổi hoặc 4Gy x 5 buổi.

3.2.5. Điều trị chống đau do ung thư di căn xương bằng thuốc phóng xạ

– Là phương thức xạ trị chuyển hóa bằng đồng vị phóng xạ nguồn hở: áp dụng được cho cả các trường hợp ung thư di căn xương nhiều ổ.

– Các thuốc phóng xạ hướng xương dùng điều trị chống đau do ung thư là:

+Phospho-32 (^{32}P) uống hoặc tiêm tĩnh mạch liều 1-1,5mCi/10kg cân nặng cho một lần điều trị.

+Samarium-153 (^{153}Sm), truyền tĩnh mạch liều 1-3mCi/1kg cân nặng.

+Strontium-89 (^{89}Sr) liều 0,05-1mCi/1kg cân nặng, truyền tĩnh mạch.

– Thuốc phóng xạ chỉ định dùng khi bệnh nhân có chẩn đoán xác định là ung thư di căn xương.

Lưu ý: Theo dõi tác dụng phụ ức chế tủy xương gây thiếu máu, hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu để điều trị các biến chứng này kịp thời.

3.2.6. Điều trị giảm đau bằng máy Sacobe

Đây là máy sử dụng xung điện với tần số phù hợp để tác động vào các đầu mút cảm nhận của dây thần kinh cảm giác chi phối vùng, nhằm làm thay đổi tín hiệu nhận cảm của các dây thần kinh trở về, làm cho bệnh có cảm giác tê hoặc đỡ đau.

4. TIÊN LƯỢNG

Phụ thuộc vào mức độ đau, nguyên nhân đau.

Đau không nguy hiểm đến tính mạng nhưng ảnh hưởng đến chất lượng sống, tâm lý, sinh hoạt của bệnh nhân.

5. THEO DÕI

Để theo dõi đau, cần phải có đánh giá đau.

Đau là cảm giác chủ quan của bệnh nhân và đau phụ thuộc vào nhiều yếu tố: cường độ, thể loại tác nhân gây đau, vị trí tổn thương và ngưỡng chịu đựng của mỗi cá thể nên khó có thể ghi nhận, đánh giá hoặc đo mức độ đau bằng các kỹ thuật xét nghiệm cũng như thăm dò chức năng.

Để đánh giá đau trên lâm sàng áp dụng các phương pháp sau:

– Hỏi bệnh: phải tạo cho bệnh nhân có trạng thái tâm lý tốt, hợp tác và trả lời chính xác các câu hỏi do thầy thuốc đặt ra để xác định được bệnh nhân có đau hay không, vị trí đau, tính chất đau và mức độ đau nhẹ vừa hay nặng.

– Khám bệnh: phát hiện các triệu chứng của đau, lý do đau như thay đổi nhiệt độ, co cứng, thay đổi mạch, huyết áp, nhịp thở, dấu hiệu phù nề, viêm loét, chèn ép, tắc nghẽn...

– Đánh giá mức độ đau:

+Thước đo hiển thị số (Visual Analogue Scale: VAS): thước đo được chia thành 10 điểm từ 0 đến 10 (0 điểm: không đau, 10 điểm: là mức độ đau mà bệnh nhân không chịu đựng nổi). Bệnh nhân được hướng dẫn để tự chấm điểm đánh giá mức độ đau.

+Thước đánh giá tỷ lệ hiển thị số (Numerical Rating Scale: NRS): thước đo được chia thành 100 điểm từ 0 đến 100 (0 điểm: không đau, 100 điểm: là mức độ đau mà bệnh nhân không chịu đựng nổi). Bệnh nhân được hướng dẫn để tự chấm điểm đánh giá mức độ đau từ 0 đến 100. Ưu điểm: thước dễ sử dụng, ít sai số vì tỷ lệ chia thang điểm nhỏ chỉ bằng 1/10 của thước VAS.

+Mức độ đau theo bậc thang của WHO: đau được chia thành 3 bậc: 1, 2 và 3 tương ứng đau nhẹ, đau vừa và đau nặng theo mức độ điều trị và kiểm soát đau. Đây là cách đánh giá đau có ý nghĩa lâm sàng và thực tiễn nhất. Phương pháp này dễ thực hiện và thuận tiện cho người thầy thuốc trong việc đánh giá và kiểm soát đau trong ung thư.

Bảng 3. Lượng hóa mức độ đau khi kết hợp các phương thức đánh giá

Theo WHO	Theo Serlin, Nakamura	Theo thang điểm VAS
Bậc 1	Đau nhẹ	1-4 điểm
Bậc 2	Đau vừa	5-7 điểm
Bậc 3	Đau nặng	8-10 điểm

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
3. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
4. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
6. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học.
7. Gia Cường (2001). Đau. Nhà xuất bản Y học.
8. Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff, Charles A. Koller (2006). The MD Anderson manual of medical oncology. McGraw - Hill.
9. National Comprehensive Cancer Network (2019). Adult cancer pain, version 3.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
10. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014). Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United.
11. Oxycontin Prescribing information Viet Nam (2015).

Bài 16

DINH DƯỠNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư là một bệnh mạn tính, từ cơ quan bị bệnh có thể di căn đến các vị trí khác, gây ra nhiều biến chứng, có tác động xấu đến tình trạng dinh dưỡng của người bệnh.

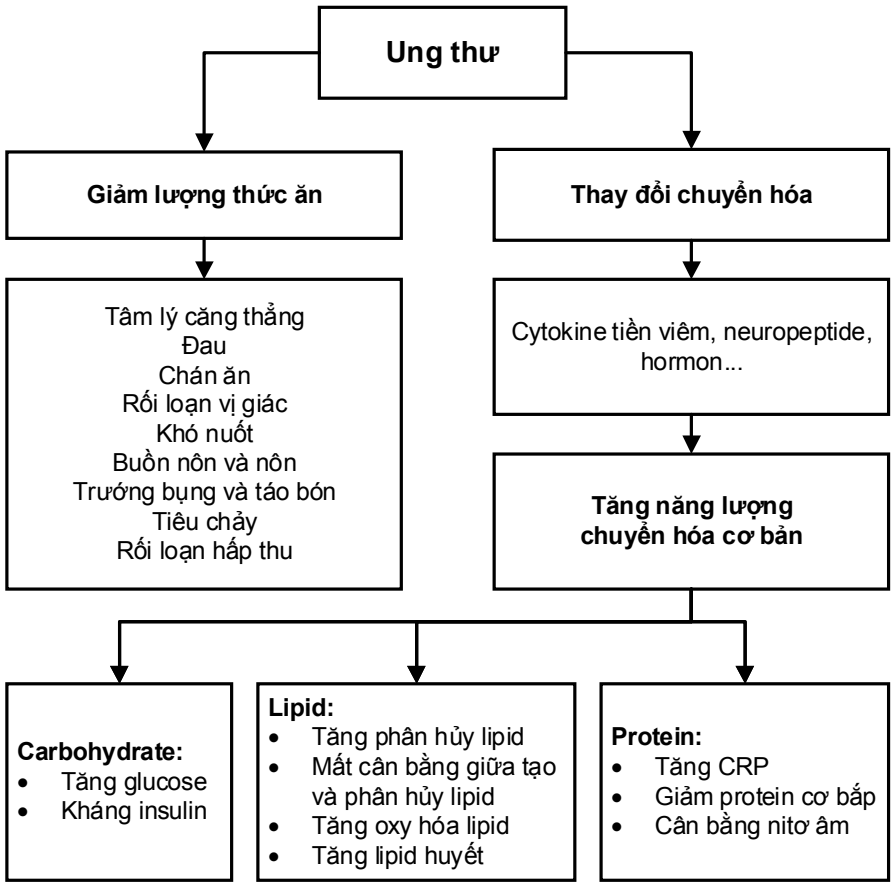
Ung thư ảnh hưởng đến tình trạng dinh dưỡng và ngược lại, tình trạng dinh dưỡng kém cũng ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị, cách thức điều trị và chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư. Trên thực tế, có đến 20% người bệnh ung thư tử vong do suy dinh dưỡng chứ không phải chỉ do bệnh ung thư.

Can thiệp dinh dưỡng sớm cho người bệnh ung thư giúp cải thiện tình trạng dinh dưỡng, duy trì cân nặng, duy trì khối nạc cơ thể, đáp ứng tốt với điều trị, đặc biệt cải thiện chất lượng sống cho người bệnh. Chính vì vậy, dinh dưỡng có vai trò quan trọng trong chăm sóc và điều trị bệnh ung thư kể từ khi người bệnh được chẩn đoán mắc bệnh cho đến suốt cả cuộc đời sau đó.

2. CHẨN ĐOÁN SUY DINH DƯỠNG VÀ SUY MÒN TRONG UNG THƯ

2.1. Mối liên quan giữa suy dinh dưỡng, suy mòn và bệnh ung thư

Khi xuất hiện 1 tế bào bất bình thường (tế bào ung thư) cơ thể sẽ phản ứng lại bằng cách tăng sản sinh các yếu tố dị hóa đặc hiệu làm phân hủy các khối cơ và khối mỡ của cơ thể, đồng thời tăng sản sinh các yếu tố miễn dịch điều này khiến cho cơ thể bị mất cảm giác thèm ăn, rối loạn chuyển hóa các nhóm chất chính như đạm, đường, chất béo. Không những thế, khối u còn làm tăng tiêu hao năng lượng, ngay cả khi bệnh nhân nghỉ ngơi, không hoạt động cũng sẽ mất một lượng calo rất lớn. Các yếu tố trên chính là nguyên nhân tiềm ẩn thực sự dẫn đến suy mòn trong ung thư.



Suy dinh dưỡng được định nghĩa là tình trạng dinh dưỡng trong đó thừa hoặc thiếu (hoặc không cân đối) năng lượng, protid và các chất dinh dưỡng khác gây ra các ảnh hưởng trên mô và cơ thể cũng như các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng. Trong ung thư, suy dinh dưỡng có thể là kết quả của quá trình mắc bệnh, từ liệu pháp điều trị hoặc cả hai. Tác dụng phụ liên quan đến liệu pháp điều trị ung thư gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, điều trị đích, miễn dịch, đây là những yếu tố quan trọng thúc đẩy tình trạng dinh dưỡng.

Suy mòn ung thư được định nghĩa là một hội chứng đặc trưng bởi sự mất liên tục khối cơ xương (có hay không có kèm mất khối mỡ) mà nó sẽ không được hồi phục hoàn toàn bởi sự hỗ trợ dinh dưỡng thông thường, diễn tiến đến suy chức năng. Tỷ lệ suy mòn trong các nhóm bệnh nhân ung thư khác nhau từ 8% đến 84% phụ thuộc vào từng loại ung thư cụ thể, ví dụ 80% suy mòn do ung thư đường tiêu hóa và 70% suy mòn ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ. Sự giảm khối lượng cơ do ung thư thường được coi là một sự thích nghi sinh lý: sự hy sinh phần lớn khối lượng cơ bắp của cơ thể để bù đắp protein cho các tạng giữ các chức năng quan trọng.

Tình trạng sụt cân dẫn đến suy mòn trong ung thư được xác định do hai nguyên nhân chính:

- Giảm lượng thức ăn
- Thay đổi chuyển hóa

Sụt cân, suy dinh dưỡng và suy mòn có ảnh hưởng rất lớn đến quá trình điều trị của người bệnh ung thư:

- Tăng độc tính của các liệu pháp điều trị
- Giảm đáp ứng với điều trị
- Tăng thời gian các đợt nằm viện và tỷ lệ tái nhập viện
- Tăng các biến chứng nhiễm trùng
- Giảm chất lượng sống
- Cảm giác suy sụp, mệt mỏi

Do đó người bệnh ung thư cần được phát hiện sớm các dấu hiệu thiếu hụt dinh dưỡng và can thiệp kịp thời, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị.

2.2. Chẩn đoán suy dinh dưỡng và suy mòn

2.2.1. Tiêu chí chẩn đoán suy dinh dưỡng

Chẩn đoán là suy dinh dưỡng khi người bệnh có một trong các dấu hiệu sau:

- Sụt cân >5% trong 6 tháng qua
- Hoặc BMI <20kg/m^2 và bất kỳ sụt cân >2%
- Hoặc chỉ số cơ xương chi phù hợp với giảm khối nạc (sarcopenia) (nam <7,26kg/m^2; nữ <5,45kg/m^2) và bất kỳ sụt cân >2%.

2.2.2. Các xét nghiệm đánh giá tình trạng dinh dưỡng ở bệnh nhân ung thư

- Định lượng albumin huyết thanh.

+Bình thường người lớn là 35-48gam/lít. Lượng albumin <35gam/lít được coi là thấp (suy dinh dưỡng), trong đó:

+Albumin 30-35 gam/lít: suy dinh dưỡng mức độ nhẹ

+Albumin 21-<30 gam/lít: suy dinh dưỡng mức độ trung bình

+Albumin <21 gam/lít: suy dinh dưỡng mức độ nặng

- Định lượng protein toàn phần

+Protein toàn phần: 60-80 gam/lít là bình thường

+Protein toàn phần <60 gam/lít là thấp.

- Đánh giá tình trạng thiếu máu dựa vào số lượng hồng cầu, huyết sắc tố:

Hồng cầu: Bình thường nữ >3,8T/l, nam >4,2T/l.

+Từ 3-3,8T/l với nữ, 4,2T/l với nam là thiếu máu nhẹ

+Từ 2-3T/l thiếu máu nặng

+Hồng cầu <2T/l thiếu máu nặng.

Huyết sắc tố: Bình thường nữ >130G/L, nam >140G/L.

+Từ 90-130G/L thiếu máu nhẹ

+Từ 60-90G/L thiếu máu vừa

+Huyết sắc tố <60G/L thiếu máu nặng

– Đánh giá tình trạng đáp ứng miễn dịch dựa vào số lượng lympho bào.

Bạch cầu lympho có chức năng chính là tham gia các đáp ứng miễn dịch bảo vệ cơ thể.

+Từ 1,2-2G/L suy dinh dưỡng mức độ nhẹ

+Từ 0,8-1,2G/L suy dinh dưỡng mức độ vừa

+<0,8G/L suy dinh dưỡng mức độ nặng

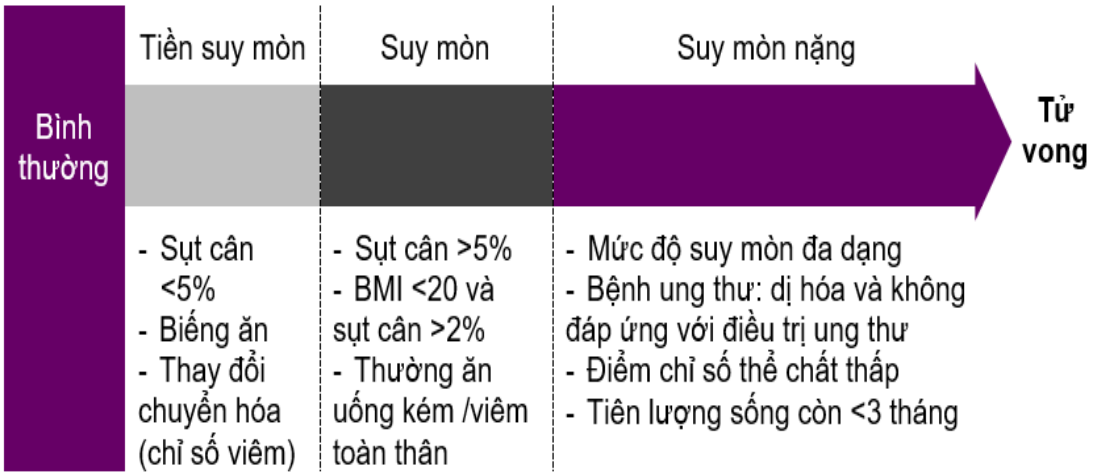
– Các xét nghiệm: Số lượng hồng cầu; Huyết sắc tố; Bạch cầu lympho có thể thay đổi do tác dụng phụ của liệu pháp điều trị. Do vậy, nó không đặc hiệu nên không được khuyến cáo sử dụng đánh giá tình trạng dinh dưỡng cho người bệnh ung thư.

2.2.3. Các giai đoạn của suy mòn được xác định như sau

– Tiền suy mòn

– Suy mòn

– Suy mòn nặng



Suy mòn do ung thư thường biểu hiện rõ ràng trên lâm sàng ở giai đoạn tiến triển (với mất khối cơ, sụt cân, giảm hoạt động thể chất. Tuy nhiên, ở giai đoạn này, cơ hội phục hồi bệnh nhân thành công đã không còn. Y học hiện đại đã nhận ra rằng suy mòn tiến triển qua các giai đoạn khác nhau: tiền suy mòn, suy mòn, suy mòn nặng và đang hướng sự tập trung điều trị suy mòn ngay từ thời điểm chẩn đoán ung thư. Ở giai đoạn đầu - tiền suy mòn, bệnh nhân mới có ít dấu hiệu như chán ăn, sụt cân nhẹ (<5% thể trọng ban đầu) thì thường có xu hướng không được quan tâm vì cho là mệt mỏi bình thường. Ở giai đoạn tiếp theo, suy mòn thực sự - người bệnh thường xuyên giảm ăn vào, sụt cân nhiều (>5% thể trọng), rối loạn chuyển hóa toàn thân. Giai đoạn cuối, suy mòn

nặng - cơ thể suy kiệt, không đáp ứng với các điều trị. Thời gian sống của người bệnh thường ngắn, nhiều khi khó có thể kéo dài quá 3 tháng.

3. DINH DƯỠNG TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

3.1. Mục tiêu dinh dưỡng trong điều trị ung thư

– Ngăn ngừa hoặc điều chỉnh thiếu hụt dinh dưỡng, sụt cân hay mất khối nạc của cơ thể.

– Đạt và duy trì được cân nặng cơ thể ở mức tối ưu.

– Tăng khả năng dung nạp với các điều trị ung thư.

– Giảm hoặc ngăn ngừa được các tác dụng phụ trong quá trình điều trị.

– Cải thiện hệ miễn dịch, năng cao sức đề kháng của cơ thể.

– Giúp cơ thể hồi phục nhanh và chóng lành vết thương.

– Cải thiện tiên lượng và tăng khả năng phục hồi của cơ thể.

– Năng cao chất lượng cuốc sống cho bệnh nhân ung thư.

3.2. Nhu cầu dinh dưỡng trong điều trị ung thư

– Năng lượng: Tiêu thụ năng lượng ở bệnh nhân ung thư rất lớn, trung bình khoảng 30-35 Kcal/kg/ngày. Một số trường hợp đặc biệt có thể cần tới 40-50 Kcal/kg/ngày.

– Protein: 15-20% tổng năng lượng. Protein động vật chiếm 30%-50% tổng số protein, đặc biệt các acid amin leucine, glutamine, arginine, HMB.

– Lipid: 18-25% tổng năng lượng trong đó: 1/3 acid béo no, 1/3 acid béo không no một nối đôi, 1/3 acid béo không no nhiều nối đôi. Omega 3 (EPA: 2g/24 giờ,….) MCT/MUFA/PUFA.

– Glucid: 60-70% tổng năng lượng.

– Vitamin, khoáng chất và chất xơ: theo nhu cầu của người bình thường khỏe mạnh.

– Nước: 40ml/kg cân nặng/ngày (35ml/kg cân nặng ở người cao tuổi).

– Muối: không quá 6g/ngày.

3.3. Chỉ định đường nuôi dưỡng trong điều trị ung thư

– Cần lựa chọn đường nuôi dưỡng theo thứ tự các bước như sau:

Bước 1	Bước 2	Bước 3	Bước 4
Dinh dưỡng qua đường tiêu hóa (EN)	Một phần EN + 1 phần dinh dưỡng tĩnh mạch (PN)	PN + EN tối thiểu	Dinh dưỡng hoàn toàn qua tĩnh mạch

Tùy đặc điểm của bệnh, phương pháp và giai đoạn điều trị có chỉ định dinh dưỡng khác nhau.

Trong điều trị ung thư, cả 2 đường nuôi dưỡng: đường tiêu hóa và đường tĩnh mạch đều được áp dụng.

– Dinh dưỡng đường miệng là quan trọng nhất và cần được quan tâm ngay từ đầu cũng như suốt quá trình điều trị. Dạng chế biến nuôi đường tiêu hóa cũng rất đa dạng chỉ định tùy thuộc vào người bệnh, và đặc điểm bệnh. Tuy nhiên, ngoài việc cung cấp các chất dinh dưỡng thông thường (đạm, đường, béo, vitamin, chất khoáng và chất xơ) theo nhu cầu cho người bệnh ung thư thì cần bổ sung thêm các chất cần thiết tăng cường hồi phục và chống tiêu cơ như: leucine, glutamine, arginine, HMB, EPA, MCT/MUFA/PUFA.

– Dinh dưỡng tĩnh mạch: Đa số các bệnh nhân ung thư đều có chán ăn, hấp thu kém vì vậy ngoài việc bổ sung dinh dưỡng đường miệng thì bổ sung dinh dưỡng đường tĩnh mạch là rất cần thiết. Tuy nhiên, cần chú ý, dinh dưỡng tĩnh mạch cần đầy đủ các chất: đạm, đường, béo, vitamin và muối khoáng theo nhu cầu.

+Các dung dịch dinh dưỡng tĩnh mạch thường dùng:

- Cung cấp carbohydrat (Glucid): 1g dextrose cho 3,4 Kcal. 1g glucose cho 4 Kcal.
- Cung cấp protein (Acid amin): 1g cho 4Kcal.

Cho người bệnh có chức năng gan thận bình thường: alversin; moriamin; vaminolact;…

Cho người bệnh suy thận: kidmin; nephrosteril…

Cho người bệnh suy gan: hepagold, aminoleban…

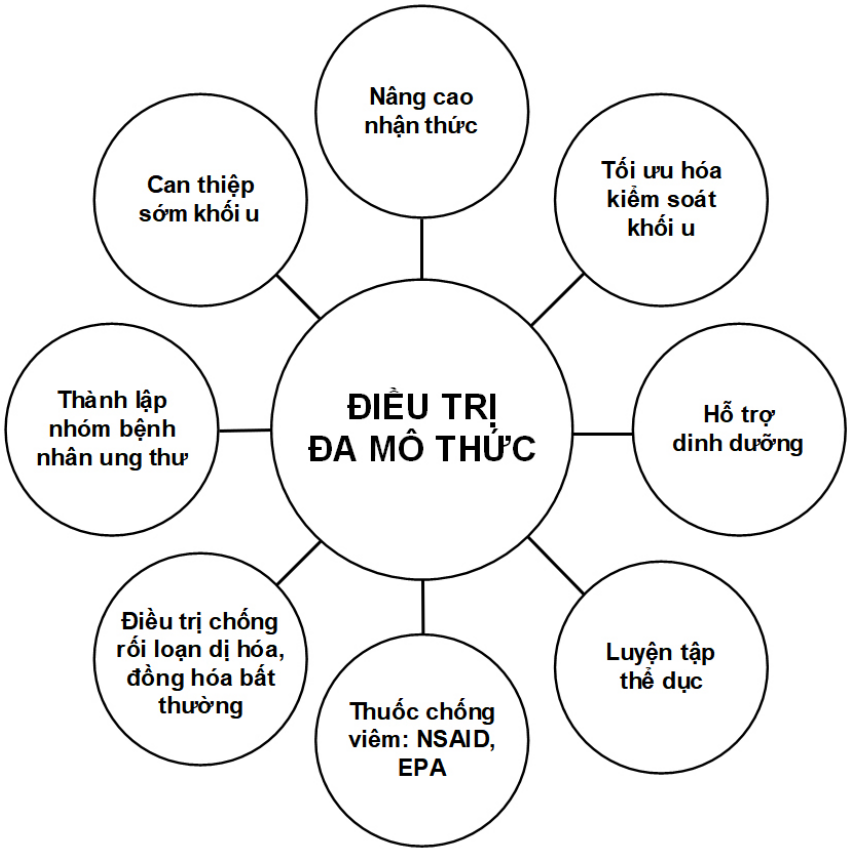
- Cung cấp lipid: lipofundin; smoflipid; clinoleic… 1g cho 9 Kcal.
- Nhóm hỗn hợp: 3 trong 1: Combilipid; kabiven; nutriflex lipid; oliclinomel… 2 trong 1: Nutriflex…
- Cung cấp vitamin: tamipool, cernevit.
- Cung cấp chất khoáng: decan; MTE -5.

+Bổ sung dinh dưỡng đường tĩnh mạch cần kiểm tra xét nghiệm máu (protein, albumin, pre-albumin, cholesterol, triglyceride, ure, creatinin, GOT, GPT…) sau 1-2 tuần để theo dõi và điều chỉnh dịch truyền cho phù hợp. Với bệnh nhân suy mòn, nhất là suy mòn nặng có thể kiểm tra pre-albumin 3 ngày/1 lần.

3.4. Điều trị dinh dưỡng cho suy mòn

Cơ chế gây suy mòn bao gồm nhiều yếu tố khác nhau, do vậy phác đồ điều trị cũng là phác đồ điều trị tổng hợp, dựa trên nhiều yếu tố khác nhau. Khuyến cáo từ Hội Dinh dưỡng đường tĩnh mạch và Tiêu hóa Hoa Kỳ (ASPEN); Hội Dinh dưỡng đường tĩnh mạch và Tiêu hóa châu Âu (ESPEN) đều thống nhất:

– Nên can thiệp sớm, đặc biệt ở giai đoạn tiền suy mòn và suy mòn.
– Điều trị đa mô thức (phối hợp nhiều phương pháp điều trị):



Khởi đầu: Năng lượng thấp: 10-20 Kcal/cân nặng/ngày. Với bệnh nhân suy mòn càng nặng thì liều khởi đầu càng thấp. Sau đó tăng dần theo kịp nhu cầu của bệnh nhân ung thư. Chú ý bổ sung đầy đủ các vitamin, chất khoáng. Điều chỉnh cân bằng nước và điện giải. Theo dõi sát điện giải đồ, glucose và pre-albumin máu.

Bổ sung sản phẩm giàu EPA (>2g EPA/ngày) có tác dụng làm giảm sự sản xuất các chất gây viêm, giảm các xáo trộn chuyển hóa trong hội chứng suy mòn giúp ổn định cân nặng, cải thiện tình trạng chán ăn. EPA được bổ sung thông qua các sản phẩm như: mỡ cá, viên dầu cá hoặc sản phẩm dinh dưỡng cho bệnh nhân ung thư.

Theo nghiên cứu đưa ra việc bổ sung dinh dưỡng bằng đường miệng cho đáp ứng tốt nhất vào giai đoạn tiền suy mòn và suy mòn. Ở giai đoạn suy mòn nặng việc đáp ứng với dinh dưỡng qua đường miệng trở nên thấp, nên tùy theo bệnh nhân cần được can thiệp dinh dưỡng đường ruột (qua sonde) hoặc đường tĩnh mạch càng sớm càng tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Dinh dưỡng - An toàn thực phẩm - Trường Đại học Y Hà Nội (2018). Dinh dưỡng trong dự phòng và điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Lưu Ngân Tâm (2019). Hướng dẫn dinh dưỡng trong điều trị bệnh nhân nặng. Nhà xuất bản Y học.
3. Caro, M. M. M., Laviano, A., & Pichard, C. (2007). Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clinical nutrition*, *26*(3), 289-301.
4. August, D. A., Huhmann, M. B., & American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. (2009). ASPEN clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *33*(5), 472-500.
5. Bozzetti, F., Arends, J., Lundholm, K., Micklewright, A., Zurcher, G., & Muscaritoli, M. (2009). ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clinical nutrition*, *28*(4), 445-454.

Phần 2

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH UNG THƯ

Bài 17

U NÃO NGUYÊN PHÁT

1. ĐẠI CƯƠNG

U não là một loại u thuộc hệ thần kinh trung ương và có thể gặp bất cứ vị trí nào trong não. Tiên lượng bệnh thường xấu, tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 5 sau ung thư phổi, gan, dạ dày, thực quản... U não có 2/3 là u tiên phát, trong đó hơn 1/2 là u thần kinh đệm. Khoảng 3/4 u thần kinh đệm là u tế bào sao và hơn 3/4 các u thần kinh đệm hình sao là u tế bào sao giảm biệt hoá (anaplastic astrocytoma) và u nguyên bào thần kinh đệm đa hình (glioblastoma multiforme).

Tiên lượng u não nguyên phát phụ thuộc vào các yếu tố khác như: bản chất mô bệnh học của u, kích thước khối u, số lượng u, vị trí của u, độ tuổi của người bệnh, khả năng phẫu thuật, xạ trị, hóa trị ...

2. CHẨN ĐOÁN

Dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

2.1. Triệu chứng lâm sàng

U não có biểu hiện lâm sàng phong phú, có thể có triệu chứng âm thầm diễn ra nhiều tháng hoặc nhiều năm, có thể biệu hiện đột ngột như tai biến mạch máu não.

Biểu hiện lâm sàng đặc trưng của u não là hội chứng tăng áp lực nội sọ: đau đầu, nôn. Các dấu hiệu khác phụ thuộc vào vị trí, giai đoạn của u não.

2.1.1. Đau đầu

Đau đầu là triệu chứng thường gặp nhất của u não. Biểu hiện nhức đầu âm ỉ kéo dài và có tính chất tăng dần. Đau đầu thường tăng vào đêm và gần sáng. Đầu tiên, biểu hiện nhức đầu có thể khu trú một vị trí sau đó lan tỏa toàn bộ đầu. Triệu chứng nhức đầu có giảm nhưng không khỏi với các thuốc giảm đau thông thường.

2.1.2. Buồn nôn, nôn

Nôn và buồn nôn đi kèm với triệu chứng đau đầu là biểu hiện đặc trưng của u não. Biểu hiện nôn có thể liên quan thay đổi tư thế, nôn vọt và không liên quan tới bữa ăn. Nôn và buồn nôn không đáp ứng với các thuốc chống nôn.

2.1.3. Phù gai thị

– Đây là triệu chứng khách quan khẳng định bệnh nhân có biểu hiện khối choán chỗ trong nội sọ.

– Phát hiện bằng phương pháp soi đáy mắt.

– Các mức độ tổn thương gai thị: xuất tiết, xuất huyết, phù gai thị, teo gai thị dẫn tới mất thị lực.

2.1.4. Động kinh

– Biểu hiện động kinh: co giật, mất ý thức, rối loạn tâm thần... Biểu hiện cơn động kinh phụ thuộc vị trí tổn thương u não.

– Biểu hiện động kinh xuất hiện ở người có tuổi không liên quan các chấn thương sọ não, tai biến, ngộ độc rượu thường gợi ý chẩn đoán u não.

2.1.5. Các biểu hiện khác

– Rối loạn ý thức nhiều mức độ: tinh thần lơ mơ, u ám, hôn mê nông hoặc có hôn mê sâu.

– Rối loạn ngôn ngữ: thất ngôn, bệnh nhân có thể hiểu được nhưng không nói được hoặc không hiểu được lời.

– Rối loạn cơ tròn: đại tiểu tiện không tự chủ.

– Rối loạn bó tháp: liệt nửa người trái hay phải do tổn thương não ở bên đối diện. Các dấu hiệu bó tháp dương tính: Babinski, Hoffmann.

– Rối loạn thần kinh thực vật và rối loạn các trung tâm điều hoà nhiệt: vã mồ hôi, tăng tiết đờm dãi, sốt cao hoặc ngược lại thân nhiệt hạ thấp, rối loạn nhịp tim, huyết áp dao động.

– Dấu hiệu tổn thương các dây thần kinh sọ não:

+Mồm méo, nhân trung bị lệch, chảy nước dãi về bên liệt.

+Sụp mi.

+Lác mắt.

– Khó nuốt hoặc khi nuốt bị sặc: nếu tổn thương ở thân não, hoặc u chèn ép xuống thân não.

Trong trường hợp u não do di căn, ngoài các biểu hiện của u não bệnh nhân còn có các triệu chứng liên quan cơ quan ung thư nguyên phát: hô hấp, vú, dạ dày, đại trực tràng…

2.2. Cận lâm sàng

– Chụp Xquang sọ thường quy:

Hiện nay ít dùng vì khả năng phát hiện bệnh thấp.

Dấu hiệu đặc trưng: dấu ấn ngón tay trên xương sọ, hố yên rộng, giãn các khớp sọ ở bệnh nhân nhi.

– Chụp cắt lớp vi tính sọ não (CT scan sọ não)

Hình ảnh gợi ý u não: Khối tăng hoặc giảm tỷ trọng so với nhu mô não, tăng tỷ trọng khi tiêm thuốc cản quang. Ngoài ra còn cho biết: vị trí, kích thước u và tính chất đè đẩy. Tuy nhiên CT scan khó phát hiện những u não ở vùng thân não, tiểu não.

– Chụp cộng hưởng từ (MRI)

MRI có khả năng phát hiện u não cao hơn CT. Hình ảnh MRI kết hợp đo phổ cộng hưởng từ xác định được tính chất ác tính của u não, phân biệt u não với tổn thương viêm, nhồi máu não.

– Ghi điện não đồ: xác định ổ sóng động kinh

– Chọc dò ống sống thắt lưng để xét nghiệm dịch não tủy nhằm chẩn đoán phân biệt với tổn thương áp xe não, viêm não.

– Chống chỉ định chọc dò dịch não tủy: bệnh nhân có biểu hiện tăng áp lực nội sọ.

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

– Xạ hình não bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-DTPA để đánh giá và định vị các khối u não.

– Xét nghiệm phân tử: Xét nghiệm đột biến gen P53, IDH1, IDH2, ATRX, TERT, H3F3A, BRAF, phát hiện đồng mất đoạn 1p/19q, giải trình tự nhiều gen, khảo sát sự methyl hóa vùng khởi động gen MGMT ... cho phép chẩn đoán mô học, tiên lượng bệnh, đưa ra hướng điều trị cho bệnh nhân.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Chỉ định điều trị

– U thần kinh đệm: phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và các yếu tố nguy cơ:

+U thần kinh đệm bậc thấp (độ I): phẫu thuật loại bỏ u và theo dõi.

+U thần kinh đệm bậc trung gian (độ II): phẫu thuật u tối đa hoặc toàn bộ u nếu an toàn. Sau đó đánh giá yếu tố nguy cơ. Nhóm nguy cơ cao cần xạ trị, có thể kết hợp hóa trị.

+U thần kinh đệm ác tính độ III: phẫu thuật loại bỏ u cộng với xạ trị sau mổ, có thể kết hợp với điều trị hoá chất Temolozomide.

+ U nguyên bào thần kinh đệm (độ IV): phẫu thuật loại bỏ u, xạ trị phối hợp Temolozomide sau phẫu thuật. Hóa trị bổ trợ và duy trì với temozolomide

– U màng não: u màng não vị trí trán, thái dương-đỉnh, thái dương-xương đá, chẩm, cần phẫu thuật cắt bỏ u. Nếu còn sót lại do u xâm lấn xoang tĩnh mạch thì xạ trị hoặc xạ phẫu bổ sung. U màng não vị trí nền sọ, xoang hang, rãnh trượt... nếu u lớn có thể lấy bỏ 1 phần khối u sau đó xạ trị hay xạ phẫu.

– U màng não thất: xạ phẫu hoặc nếu kích thước u lớn có thể phẫu thuật lấy bỏ tối đa u sau đó xạ phẫu.

– U tuyến tùng: phẫu thuật dẫn lưu não thất trong trường hợp tăng áp lực nội sọ, trường hợp u tuyến tùng lớn có thể phẫu thuật lấy bỏ tối đa u sau đó xạ trị hoặc xạ phẫu. Nếu giải phẫu bệnh là Pineoblastoma hay Germinoma cần hóa trị bổ trợ.

– U sọ hầu: nếu có thể thì phẫu thuật lấy tối đa u sau đó xạ trị hoặc xạ phẫu.

– U dây thần kinh số VIII: xạ trị, xạ phẫu hoặc phẫu thuật khi khối u lớn chèn ép thân não hoặc phẫu thuật khi khối u là dạng nang chèn ép không đáp ứng với xạ phẫu. Trong trường hợp có thể phải phẫu thuật giải phóng sự chèn ép của khối u khi hoại tử sau xạ phẫu.

– U tuyến yên: phẫu thuật nội soi qua xoang bướm hay phẫu thuật mổ mở khi khối u lớn, thất bại với phương pháp điều trị nội khoa hoặc xạ trị, xạ phẫu.

– U nguyên tủy bào: phẫu thuật lấy tối đa u sau đó xạ trị kết hợp với hóa chất.

– Lymphoma ở não: phẫu thuật sinh thiết nhằm mục đích chẩn đoán mô bệnh học sau đó hóa chất, xạ trị, xạ phẫu.

– U máu thể hang: có thể phẫu thuật hoặc xạ phẫu tùy từng trường hợp.

– U màng mạch não thất: chủ yếu xạ trị hay xạ phẫu, trường hợp khối u lớn gây chèn ép có thể lấy tối đa u, xét nghiệm mô bệnh học.

3.2. Phẫu thuật

3.2.1. Điều trị trước phẫu thuật

Chống phù não quanh u, giảm các triệu chứng do u gây ra nhằm đảm bảo an toàn trong phẫu thuật.

– Dùng thuốc chống phù não: Mannitol 20%, liều 0,5-2g/kg/24 giờ, truyền tĩnh mạch cách quãng 4-6 giờ hiệu quả hơn dùng liên tục, tốc độ 80-100 giọt/phút.

– Dexamethasone 4mg-16mg/ngày.

– Synacthene 1mg tiêm bắp, ngày 1 ống.

– Furosemide 20mg, 8 giờ/1 lần. Chú ý cân bằng nước và điện giải.

– Chống loét do nằm lâu, viêm phổi, nhiễm trùng tiết niệu.

– Điều trị các triệu chứng khác.

3.2.2. Phẫu thuật

Mục tiêu phẫu thuật là mong muốn lấy bỏ được toàn bộ khối u mà không gây tổn thương hoặc gây tổn thương ít đến tổ chức não lành xung quanh. Ngày nay nhờ chụp cắt lớp vi tính, hình ảnh cộng hưởng từ người ta biết chắc vị trí u và liên quan với các tổ chức xung quanh, và nhờ kính hiển vi trong vi phẫu thuật, hệ thống phẫu thuật thần kinh có hình ảnh dẫn đường (Image-guided surgery) người ta có thể lấy bỏ u một cách triệt để hơn, ít gây ra các tổn thương tổ chức não lành nhất. Tuy nhiên, không phải loại u nào cũng có thể lấy bỏ được triệt để.

3.3. Xạ trị

– Chỉ định: Tuỳ theo từng bệnh cảnh có thể xạ trị sau mổ, hoá xạ trị đồng thời, xạ trị đơn thuần.

– Mô phỏng bằng CT scan hoặc MRI sọ não.

– Tổng liều: Liều xạ 25-65Gy, phân liều 1,8-2Gy/ngày phụ thuộc vào loại bệnh ung thư, loại mô bệnh học, vị trí khối u, tuổi, thể trạng, độ ác tính.

– Trường chiếu: có các hình thức như sau:

+Toàn bộ não: cho những ung thư di căn não nhiều ổ.

+Vùng u và rìa u: cho những khối u lớn không thể cắt bỏ hoặc chỉ cắt bỏ được một phần khối u, những khối u não ác tính (u nguyên bào thần kinh đệm ác tính, u sọ hầu, u tuyến tùng ác tính, u màng não ác tính, lymphoma ở não...).

+Toàn bộ não và sau đó khu trú vào vùng u: u nguyên tủy bào, u màng não thất ác tính, u tế bào mầm,...).

– Kỹ thuật:

+Xạ trị thường quy 3D.

+Xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị điều biến thể tích (VMAT).

+Xạ phẫu bằng dao gamma, dao gamma quay, CyberKnife.

+Xạ trị hạt nặng như proton therapy, C-11…

+Xạ trị trong mổ.

+Cấy hạt phóng xạ.

3.4. Xạ phẫu bằng dao gamma (gamma knife) và dao gamma quay (Rotating gamma knife)

– Chỉ định:

+U não kích thước u ≤5cm (hiệu quả tốt nhất là u ≤3cm).

+U ở vị trí không thể phẫu thuật (thân não, vùng vận động...).

+U tái phát sau phẫu thuật hoặc xạ trị.

+Bệnh nhân chống chỉ định với gây mê, bệnh nhân nhỏ tuổi hoặc lớn tuổi, bệnh nhân từ chối phẫu thuật...

– Trong thực hành lâm sàng, thường dùng 2 loại dao gamma cổ điển và dao gamma quay. Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn não một hoặc vài ổ. Nếu dùng dao gamma quay thì có thể điều trị với khối u có kích thước lớn hơn và nhiều khối u hơn khi xạ phẫu so với dao gamma thông thường.

Ngoài ra có thể xạ phẫu bằng hệ thống robot CyberKnife.

3.5. Quang động học (Photodynamic therapy)

Xạ trị bằng phương pháp quang động học (chiếu tia laser vào vùng sau mổ lấy u). Quang động học là phương pháp điều trị tại chỗ, điều trị phối hợp hai loại tác nhân là thuốc nhạy quang và ánh sáng nhìn thấy, để tiêu diệt tế bào ung thư, là phương pháp nhiễm độc tế bào dưới tác động của ánh sáng.

3.6. Hóa chất

* Phương thức điều trị: Hóa chất đơn thuần hoặc phối hợp với phẫu thuật, xạ trị, xạ phẫu.

* Phác đồ cụ thể tùy theo loại mô bệnh học:

– Glioblastoma Multiforme (GBM)

Điều trị GBM về cơ bản là sự phối hợp đa mô thức. Phẫu thuật lấy bỏ u, xạ trị hậu phẫu, và tuỳ thuộc bệnh nhân mà có thể kết hợp thêm hoá chất.

Temozolomide: khởi đầu 75mg/m^2 trong thời gian xạ trị; sau đó 150-200mg/m² da dùng ngày 1 đến ngày 5, chu kỳ 4 tuần, duy trì 6 tháng đến 2 năm.

Nitrosoure: Carmustin* 80mg/m² da, hàng ngày, trong 3 ngày, chu kỳ 6 tuần.

Khi tái phát: Bevacizumab liều 10mg/kg kết hợp với Irinotecan chu kỳ mỗi 2 tuần.

– Astrocytoma độ II và Anaplastic Astrocytoma

Đối với dạng bậc thấp lan toả: Điều trị cơ bản là xạ trị. Liều tiêu chuẩn là 54Gy (2Gy/ ngày). Hoá chất có thể sử dụng là temozolomide.

Đối với dạng bậc cao lan tỏa: phẫu thuật; sau đó xạ trị đến 60Gy (2Gy/ngày), sau đó hóa trị.

Phác đồ PCV

CCNU (lomustin*) 110mg/m² da, uống ngày 1

Procarbazine 80mg/m² da, uống ngày 8 đến ngày 21

Vincristine 1,4mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 29, tối đa 2mg

Chu kỳ 6 tuần.

Hoặc temozolomide 150-200mg/m^2 da ngày 1 - 5, chu kỳ 4 tuần.

– Oligodendroglioma và Oligoastrocytoma

Đối với Oligodendroglioma bậc thấp chỉ cần phẫu thuật, xạ trị áp dụng cho dạng bậc thấp tiến triển và anaplastic Oligodendroglioma. Hoá chất PCV hoặc Telozolomide được sử dụng nhằm tăng hiệu quả điều trị của tia xạ, qua đó làm giảm độc tính thần kinh của tia xạ, đặc biệt với các trường hợp u lớn, diện chiếu xạ rộng.

– Ependymoma

Đã có nhiều loại hoá chất được thử nghiệm, tuy nhiên vai trò của chúng trong điều trị ependymoma còn chưa rõ ràng.

– Medulloblastoma

Phẫu thuật lấy tổn thương.

Hóa xạ trị bổ trợ.

Một số phác đồ hóa chất:

+Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng tuần.

+CCNU* 75mg/m^2 uống ngày 0.

+Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Hiệu quả phác đồ này tương tự phác đồ:

+Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 0.

+Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng tuần.

+Cyclophosphamide 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch trên 60 phút ngày 21 và 22

– U lympho não nguyên phát

+Xạ trị và hoá chất có vai trò quan trọng trong điều trị.

+Methotrexate là hoá chất quan trọng hàng đầu trong điều trị lymphoma não.

Các nghiên cứu đã chỉ ra hoá chất Methotrexate liều cao trước xạ trị kéo dài thời gian sống trung bình và thời gian sống thêm toàn bộ.

Liều lượng:

Methotrexate liều cao, khoảng liều từ 1,5-8g/m^2 mỗi 3 tuần kết hợp leucovorin.

Methotrexate 2,5mg/m^2, vincristine 1,4mg/m^2, procarbazine 100mg/m^2/ngày trong 7 ngày (chu kỳ 1, 3, 5), kết hợp methotrexate 12mg tiêm nội tủy sau đó xạ trị toàn não. 2Gy x 20 buổi hoặc 3Gy x 10 buổi.

3.7. Điều trị đích

Kháng thể đơn dòng bevacizumab được chỉ định đối với u thần kinh đệm ác tính tái phát sau phẫu thuật và hóa xạ trị.

Liều dùng: Bevacizumab 10mg/kg/2 tuần, truyền tĩnh mạch, phối hợp hóa chất Irinotecan.

Rituximab phối hợp hóa chất được chỉ định cho lymphoma não khi CD20 dương tính.

3.8. Điều trị nội tiết

U tuyến yên tiết GH tái phát sau phẫu thuật, xạ trị, xạ phẫu hoặc còn lại sau phẫu thuật nếu có nồng độ GH, IGF1 (yếu tố tăng trưởng tương tự insulin) cao có chỉ định điều trị sandostatin (Octreotide LAR) tiêm bắp sâu, liều khởi đầu sandostatin LAR 20mg, cách 4-6 tuần 1 lần, duy trì 6-8 chu kỳ.

Ngoài ra, các bệnh nhân u não có suy nội tiết gây đái tháo nhạt, suy tuyến giáp, suy tuyến thượng thận, suy tuyến sinh dục phải được bổ sung nội tiết tố phù hợp.

4. PHÒNG BỆNH

Tránh các yếu tố có nguy cơ gây ung thư, khám sức khỏe định kỳ hoặc khi có bất thường để phát hiện bệnh sớm.

5. TIÊN LƯỢNG

Kết quả điều trị các u não phụ thuộc vào loại bệnh, vị trí tổn thương… Khối u càng nhỏ, vị trí ít nguy cấp của não, loại mô bệnh học lành tính có tiên lượng tốt hơn u kích thước lớn, độ ác tính cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 445-446.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Phan Sỹ An, Mai Trọng Khoa và cs (2007). Dao gamma, một công cụ xạ phẫu sọ não tiên tiến. Tạp chí Y học lâm sàng 17, 15-18.
7. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Mai Trọng Khoa (2013). Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Quang Hùng, Trần Đình Hà, Vương Ngọc Dương và cs (2019). Đánh giá kết quả điều trị 5.600 bệnh nhân u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí Y học thực hành. Số 1-2019, trang 62-68.
10. Nguyễn Quang Hùng, Mai Trọng Khoa, Kiều Đình Hùng và cs (2013), Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 1, Nghiên cứu hiệu quả điều trị u thần kinh đệm (glioma) thân não bằng phương pháp xạ phẫu dao gamma quay (Rotating gamma knife) tại Bệnh viện Bạch Mai. tr171-176.
11. Anne G. Osborn (1994). Diagnostic imaging brain: 529-577.
12. Anne G. Osborn, Susan I. Blaser, Karen L. Salzman et al (2007). Diagnostic imaging brain: I6,16- I6,41.
13. National Comprehensive Cancer Network (2019). Central nevous system tumor, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 18

UNG THƯ DI CĂN NÃO

1. ĐẠI CƯƠNG

Khối u di căn vào não thường là khối u nội sọ khá phổ biến ở người lớn, chiếm trên 50% tổng số các loại u não. Đối với bệnh nhân ung thư, di căn não thường gặp từ 10 đến 30% ở người lớn và 6 đến 10% ở trẻ em.

Trước đây, bệnh nhân ung thư bị di căn lên não thường có tiên lượng xấu, tử vong nhanh. Cùng với sự phát triển của phẫu thuật, xạ trị, xạ phẫu và hóa trị nên đã giảm được tỷ lệ tử vong, kéo dài thời gian sống thêm và nâng cao hơn chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Triệu chứng lâm sàng

Bệnh nhân đang điều trị bất kỳ khối u ở vị trí nào, có biểu hiện triệu chứng thần kinh hoặc bệnh nhân chưa được phát hiện bệnh ung thư nhưng biểu hiện đầu tiên là các triệu chứng sọ não gồm:

Đau đầu: xảy ra trong khoảng 40 đến 50% bệnh nhân di căn não. Tỷ lệ càng cao khi di căn đa ổ, kích thước u di căn lớn hoặc di căn não hố sau. Đau đầu cũng tăng lên theo sau các động tác làm tăng áp lực nội sọ như ho, hắt hơi. Đau đầu buổi sáng sớm kinh điển không phổ biến. Các đặc điểm của bệnh nhân đau đầu hướng tới khối u não bao gồm buồn nôn và nôn, sự thay đổi kiểu đau đầu trước đó, khám thấy dấu hiệu thần kinh bất thường và triệu chứng nặng hơn.

Hội chứng tăng áp lực nội sọ: đau đầu, buồn nôn, phù gai thị, rối loạn ý thức…

Dấu hiệu thần kinh khu trú: biểu hiện trong khoảng 20 đến 40% bệnh nhân, gồm liệt vận động, rối loạn cảm giác, liệt dây thần kinh sọ, thất ngôn….

Thay đổi tính cách, hành vi: đây là dấu hiệu kín đáo, bệnh nhân thường hay cáu giận, hay quên… Thay đổi tâm trạng hoặc tính cách biểu hiện trong 30 đến 35% bệnh nhân.

Động kinh: Cơn động kinh mới khởi phát là triệu chứng biểu hiện trong 10 đến 20% bệnh nhân.

Đột quỵ: Khoảng 5 đến 10% biểu hiện đột quỵ cấp gây bởi chảy máu trong khối di căn, tăng đông, xâm lấn hoặc chèn ép động mạch bởi khối u, hoặc huyết khối do tế bào u.

2.2. Triệu chứng cận lâm sàng

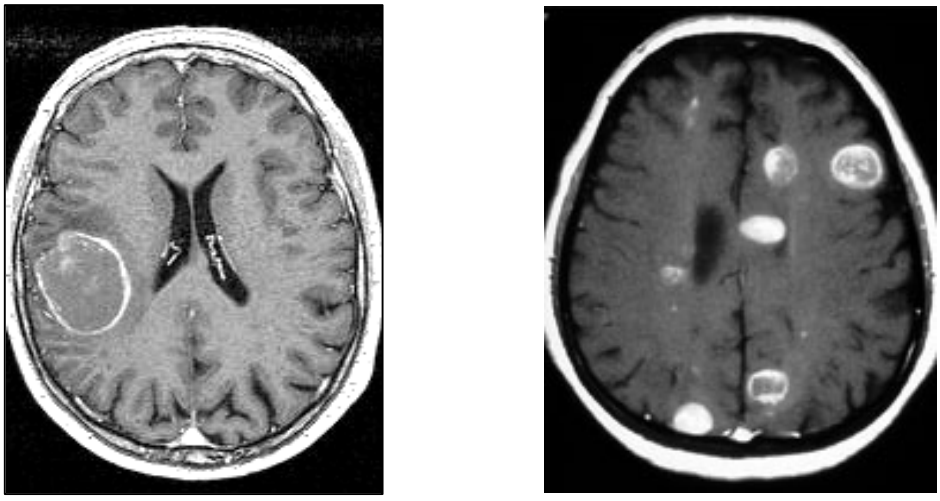
Chẩn đoán hình ảnh cung cấp các thông tin hữu ích, tuy nhiên sinh thiết não là cần thiết trong một số trường hợp để chẩn đoán xác định.

Chụp cắt lớp vi tính (CT scan)

U di căn não thường ở vùng ranh giới giữa chất xám và chất trắng ở bán cầu đại não, một hay nhiều khối u. Trước tiêm thuốc: Tổn thương thường là khối đồng hay giảm tỷ trọng. Đôi khi có tỷ trọng cao hơn vùng nhu mô não liền kề do chảy máu trong u di căn hoặc lắng đọng calci. Sau tiêm thuốc: Tổn thương ngấm thuốc dạng lốm đốm, dạng nốt hay hình vòng (dạng nhẫn), thường có phù não rộng xung quanh. Một số các trường hợp có hiệu ứng khối với dấu hiệu chèn ép đường giữa và tổ chức lân cận.

Chụp cộng hưởng từ (CHT)

CHT là phương tiện chẩn đoán hình ảnh có giá trị để chẩn đoán di căn não. CHT có độ nhạy cao hơn CT scan sọ não trong tìm kiếm tổn thương ở bệnh nhân có nghi ngờ di căn não và phân biệt di căn não với các tổn thương thần kinh trung ương khác.



A B

Hình 1. Hình ảnh cộng hưởng từ ung thư di căn não đơn ổ (A), và u di căn não đa ổ (B)

Hình ảnh di căn não trên cộng hưởng từ: Trên xung T1, tổn thương đồng hay giảm tín hiệu. Có thể tăng tín hiệu khi có chảy máu trong u di căn ở giai đoạn sớm. Sau tiêm thuốc đối quang từ, thường ngấm thuốc dạng vòng (nhẫn), có thể dạng lốm đốm hay đều. Theo nhiều tác giả, các tổn thương không ngấm thuốc trên MRI rất hiếm khi là di căn. Trên xung T2, FLAIR thường tăng tín hiệu, có dấu hiệu phù não quanh u. Đặc trưng hình ảnh có thể giúp phân biệt di căn não với các tổn thương nội sọ khác bao gồm:

- Sự xuất hiện đa ổ.
- Vị trí ở ranh giới chất trắng và chất xám.
- Bờ rõ.
- Một lượng lớn phù mạch so với kích thước của tổn thương.

Chẩn đoán u nguyên phát và sự lan tràn của khối u

Cần phải thăm khám, xét nghiệm, đánh giá toàn thân để xác định khối ung thư nguyên phát ở vị trí nào di căn lên não, như ung thư phổi, ung thư vú…

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc điều trị

Nguyên tắc cơ bản của điều trị ung thư di căn lên não là kết hợp điều trị tại chỗ (điều trị tổn thương ung thư di căn tại não) và điều trị toàn thân ung thư nguyên phát gây nên di căn não (ung thư phổi, ung thư vú….). Việc điều trị khối u di căn não là cần thiết và nhiều khi là cấp thiết, cần xử lý gấp các dấu hiệu chèn ép, phù não… là nguyên nhân gây tử vong cao, đây là ưu tiên hàng đầu phải xử lý. Tuy nhiên việc điều trị khối u di căn tại não vẫn chỉ là điều trị tại chỗ, chưa phải điều trị căn nguyên, nguy cơ tái phát di căn là rất lớn. Điều trị toàn thân ung thư nguyên phát cần được tiến hành phối hợp với điều trị tại chỗ.

Thái độ điều trị dựa vào các yếu tố sau:

- Loại mô bệnh học và giai đoạn bệnh của u nguyên phát.
- Tình trạng chức năng thần kinh của bệnh nhân.
- Mức độ lan rộng của u nguyên phát.
- Thang điểm tiên lượng bệnh.

Với những bệnh nhân có khối u não chưa xác định được u nguyên phát, thì cần tiến hành sinh thiết khối u não nếu điều kiện bệnh nhân cho phép.

3.2. Điều trị ngoại khoa

Chỉ định

- Phẫu thuật cắt bỏ u với u não đơn độc có hiệu ứng khối.
- Sinh thiết chẩn đoán nếu không có tổn thương nguyên phát ngoài sọ.
- Phẫu thuật triệu chứng.

Mục đích phẫu thuật

- Cắt bỏ toàn bộ hoặc một phần khối u
- Sinh thiết u để xác định chẩn đoán mô bệnh học và tìm các đột biến gen nếu có.

3.3. Xạ trị khối u não

Là phương pháp điều trị chính trong điều trị các khối u di căn não nhằm kiểm soát tại chỗ khối u di căn và kiểm soát ổ di căn khác chưa phát hiện trên chẩn đoán hình ảnh. Có 2 phương pháp xạ trị não gồm:

3.3.1. Xạ trị toàn não

Chỉ định

- Di căn não đa ổ (>3 ổ).
- Các trường hợp không thể phẫu thuật hoặc xạ phẫu do điều kiện kỹ thuật, trang thiết bị hoặc có chống chỉ định.
- Bệnh lan tràn, tình trạng toàn thân kém.

Liều xạ trị:

– Liều thường quy: 30Gy trong 10 phân liều (3Gy/ngày x 10 ngày)

– Các kiểu phân liều khác: 20Gy trong 5 phân liều, 37,5Gy trong 15 phân liều, 40Gy trong 20 phân liều.

3.3.2. Xạ phẫu khối u não

Chỉ định

– U não di căn một hay ≤ 3 ổ. Kích thước u < 5cm.

– Điều trị kết hợp với phẫu thuật hoặc xạ trị toàn não.

– Tổn thương còn lại hoặc tái phát sau điều trị: xạ trị toàn não, phẫu thuật, hóa chất.

Liều xạ trị

Tùy theo kích thước khối u:

– < 2cm: 24 Gy

– 2 - 3cm: 18 Gy

– 3 - 4cm: 15 Gy

Tuy nhiên, liều xạ trị cụ thể tùy thuộc tình trạng bệnh nhân, vị trí tổn thương, số lượng tổn thương và loại mô bệnh học.

Với bệnh nhân đã xạ trị toàn não trước đó, liều khuyến cáo nên giảm 30%.

3.4. Điều trị nội khoa

– Điều trị triệu chứng:

Liệu pháp corticoid: Dùng khi tăng áp lực nội sọ hoặc liệt. Thường dùng dexamethason liều 4mg, liều 4-8 lọ/ngày, tiêm tĩnh mạch. Hoặc sử dụng methylprednisolone 4-16mg, uống ngày 2-4 viên, uống vào 8 giờ sáng sau ăn no. Trong một số trưởng hợp tổn thương phù não nhiều có thể dùng methylprednisolone 40mg, 1-2 lọ/ngày, tiêm tĩnh mạch hoặc pha truyền với 250ml dung dịch NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch. Có thể sử dụng synacthene 1mg tiêm bắp, mỗi lần 1 lọ, tuần 1-2 lọ. Cần giảm liều corticoid dần dần trước khi dừng.

Chống động kinh: không điều trị dự phòng nếu không có cơn. Thuốc thường dùng depakine 500mg uống ngày 1- 3 viên hoặc tegretol 200mg ngày 1-2 viên tùy theo đáp ứng của người bệnh mà lựa chọn liều duy trì phù hợp.

Phục hồi chức năng: tập vận động, lời nói.

Điều trị giảm đau: khi bệnh nhân có triệu chứng đau đầu hoặc đau các vị trí khác (tham khảo phác đồ chi tiết bài đau do ung thư).

– Hóa trị (điều trị toàn thân)

Chỉ định: Điều trị toàn thân cho các khối u nguyên phát và cả tổn thương di căn não. Điều trị toàn thân có thể là hóa trị, điều trị đích, miễn dịch, nội tiết…Việc điều trị này được thực hiện theo phác đồ điều trị toàn thân của khối u nguyên phát kết hợp (tham khảo phác đồ chi tiết của các loại ung thư nguyên phát) với các phương pháp điều trị tại chỗ khối u di căn não.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 445-446.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Phan Sỹ An, Mai Trọng Khoa và cs (2007). Dao gamma, một công cụ xạ phẫu sọ não tiên tiến. Tạp chí Y học lâm sàng 17, 15-18.
7. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Mai Trọng Khoa (2013). Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Quang Hùng, Trần Đình Hà, Vương Ngọc Dương và cs (2019). Đánh giá kết quả điều trị 5.600 bệnh nhân u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí Y học thực hành. Số 1-2019, trang 62-68.
10. Anne G. Osborn, Susan I. Blaser, Karen L. Salzman et al (2007). Diagnostic imaging brain: I6,16- I6,41.
11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Central nevous system tumor, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
12. National Comprehensive Cancer Network (2019). Non small cell lung cancer, version 7.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
13. Handbook of evidence - based radiation oncology (2010). Breast Cancer. Spinger, pp: 261-310.
14. National Comprehensive Cancer Network (2019), Breast Cancer. V2.2019.
15. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.
16. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline for systemic treatment of breast cancer, 2015 edition.

Bài 19

U THẦN KINH ĐỆM Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH

1. ĐẠI CƯƠNG

U thần kinh đệm (Glioma) xuất phát từ tế bào thần kinh đệm - hỗ trợ và nuôi dưỡng các tế bào thần kinh trong não. Khoảng 33% các khối u não nói chung là u thần kinh đệm. Glioma được gọi là các khối u não theo trục trong não vì chúng phát triển trong bộ não và thường lẫn với mô não bình thường.

Phân loại u thần kinh trung ương theo Tổ chức Y tế thế giới năm 2016 đã phân loại u thần kinh đệm dựa vào sự phân chia của tế bào, tăng sinh nội mạch, hoại tử tế bào như phân loại năm 2007, nhưng bổ sung thêm các dấu ấn hóa mô miễn dịch gồm IDH1, IDH2, mất đoạn 1p19q để phân loại chi tiết các loại u thần kinh đệm.

2. CHẨN ĐOÁN U THẦN KINH ĐỆM

Dựa vào các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

2.1. Đặc điểm lâm sàng u thần kinh đệm

Triệu chứng của một khối u thần kinh đệm phụ thuộc rất nhiều vào kích thước khối u và vị trí của u trong não. Một số triệu chứng phổ biến nhất bao gồm:

- Nhức đầu, đặc biệt là vào buổi sáng hoặc đỡ hơn sau khi nôn
- Nôn, buồn nôn: mức nghiêm trọng hoặc thường xuyên mà không có các dấu hiệu khác của bệnh dạ dày-ruột
- Các vấn đề về thị giác, như nhìn đôi, thị lực mờ hoặc mất thị lực
- Động tác vụng về. Khó đi bộ hoặc mất cân bằng do yếu chân, tay
- Tê tay chân
- Động kinh
- Tăng hoặc giảm cân
- Dậy thì sớm
- Giảm trí nhớ
- Nói khó, nói ngọng
- Buồn ngủ
- Thay đổi hành vi.

Triệu chứng của u nguyên bào thần kinh đệm và của các u thần kinh đệm khác có thể xuất hiện từ từ hoặc có thể rõ rệt ngay từ đầu. Một số trường hợp không có triệu chứng gì cho đến khi bệnh nhân khám bệnh vì có dấu hiệu bất thường.

Các yếu tố nguy cơ của u thần kinh đệm: không có nguyên nhân rõ ràng của u thần kinh đệm. Bệnh có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi nhưng phổ biến hơn ở người lớn. Có nhiều khả năng ảnh hưởng đến nam giới hơn nữ giới, và người da trắng so với người Mỹ gốc Phi.

2.2. Một số hội chứng

Các khối u trong sọ nói chung gây nên các triệu chứng tăng áp lực nội sọ và các triệu chứng thần kinh về bản chất và định khu của khối u.

Hội chứng tăng áp lực nội sọ

Đau đầu: lan toả, lúc đầu âm ỉ sau đó đau tăng dần lúc nào cũng đau, đau sáng nhiều hơn chiều.

Nôn (hoặc buồn nôn): thường nôn vào buổi sáng, nôn tự nhiên, nôn xong thường có cảm giác bớt nhức đầu.

Biến đổi ở gai thị giác, như phù gai thị, teo gai thị…

Trường hợp tăng áp lực nội sọ nặng có thể gây nên: Mạch chậm, rối loạn chức năng hô hấp. Thay đổi cá tính: trầm cảm hoặc kích thích. Có thể bị ảnh hưởng đến nhận thức, chậm chạp, tiểu tiện không tự chủ, tri giác giảm dần, hôn mê.

U thần kinh đệm ở tiểu não: biểu hiện lâm sàng chủ yếu là hội chứng tăng áp lực nội sọ (đau đầu, nôn, phù gai thị), và hội chứng tiểu não: rối loạn thăng bằng, rối loạn phối hợp động tác.

Rối loạn thăng bằng: thể hiện khi người bệnh đi lại, đi bộ chậm, lắc lư, ngừng lại, lệch một bên, dạng chân, chiều dài bước chân thay đổi. U ở vị trí thùy giun có thể gây thất điều, thân nghiêng trước, ra sau hay lắc lư hai bên. Nghiệm pháp Romberg dương tính.

Rối loạn phối hợp động tác: biểu hiện từ đơn giản đến phức tạp, gồm:

– Rối loạn các vận động đơn giản: phát hiện bằng các nghiệm pháp sau đây: Ngón tay chỉ mũi (người bệnh nằm ngửa, hai tay và hai chân duỗi thẳng, bảo người bệnh lấy ngón tay trỏ chỉ vào mũi), gót chân đầu gối (người bệnh nằm ngửa, duỗi thẳng hai chân, bảo người bệnh lấy gót chân bên này chỉ đúng lên đầu gối bên kia chân); kết quả: người bệnh chỉ sai tầm, quá tầm.

– Rối loạn dáng đi: bệnh nhân đi loạng choạng.

– Rối loạn các động tác phức tạp: nghĩa là khi làm một động tác phức tạp, người bệnh phân tích thành một loạt động tác đơn giản nên khi tiến hành thường có rối loạn. Nghiệm pháp nhấc chân: bảo người bệnh nhắc chân khỏi giường 50cm, do mất khả năng phối hợp trong thời gian và không gian nên người bệnh đưa quá mạnh, quá đích 50cm. Nghiệm pháp nắm tay: bảo người bệnh nắm tay, người bệnh nắm quá mạnh. Rối loạn các vận động liên tiếp: bảo người bệnh lật úp bàn tay liên tiếp người bệnh làm rời rạc và chậm chạp.

U thần kinh đệm ở thân não

Các triệu chứng thường gặp bao gồm:

Nhìn đôi do liệt dây thần kinh vận nhãn: III, VI, IV

Yếu tay chân

Rối loạn thăng bằng

Khó nuốt, nói khàn

Đau đầu

Buồn nôn, nôn

Khó phát âm hoặc khó điều khiển tay để viết chữ

Thăm khám lâm sàng sẽ phát hiện các dấu hiệu liệt các dây thần kinh sọ, triệu chứng của bó tháp và rối loạn thăng bằng. Trong đó liệt dây VI và VII là thường gặp nhất. Mất cảm giác vùng mặt và dấu hiệu rung giật nhãn cầu có thể gặp.

Bệnh nhân có u ở mái não thất IV có các triệu chứng sau: đau đầu, nôn và buồn nôn, nhìn đôi, hội chứng Parinaud (liệt vận nhãn quay lên, mắt luôn nhìn xuống dưới, đồng tử phản xạ với kích thích ánh sáng ở gần, mà không phản xạ với ánh sáng xa; hiện tượng hội tụ nhãn cầu).

Bệnh nhân có u ở vùng hành não - tủy cổ cao có biểu hiện: Nuốt khó, đi lại loạng choạng, nôn và yếu tay chân.

U ở bán cầu đại não

Co giật: thường gặp ở u não ở vỏ não, nhất là u não ở thái dương nền và ở quanh vùng vận động.

Bất thường về phát âm: nói lắp, nói ngọng, nói khó...

Yếu hay liệt nửa người (hoặc nửa mặt).

Các dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ.

Rối loạn, hay mất cảm giác.

Thay đổi cá tính, giảm trí nhớ, sa sút trí tuệ, buồn ngủ, ngủ gà, lẫn lộn.

U ở giao thoa thị giác/dưới đồi thị

Rối loạn về nội tiết: đái tháo nhạt, dậy thì sớm, lùn tuyến yên...

Rối loạn thị giác: bán manh, nhìn đôi, giảm thị lực, mất thị lực...

Hội chứng tăng áp lực nội sọ khi có biểu hiện chèn ép não thất III gây giãn não thất.

2.3. Đặc điểm cận lâm sàng u thần kinh đệm

2.3.1. U sao bào lông (Astrocytome pilocytique)

Đặc điểm chung: U thường dạng nang, phần đặc nằm ở vách u tăng tín hiệu, loại u này chiếm 2%-5% trong số các u thần kinh đệm. Vị trí u hay gặp lần lượt theo thứ tự: tiểu não (60%), dây thần kinh sọ số II và giao thoa thị giác (25-30%), còn lại là não thất III và thân não (10-15%).

Bảng 1. Đặc điểm u sao bào lông trên phim CT scan và MRI

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính		Hình ảnh chụp cộng hưởng từ		
Trước tiêm	Sau tiêm		Trước tiêm	Sau tiêm
U thường dạng nang, đồng hoặc tăng nhẹ tỷ trọng so với dịch não tủy, 20% vôi hóa, có thể phù não, hiếm khi có chảy máu trong u. U dạng đặc ít gặp (giảm tỷ trọng, số ít đồng tỷ trọng so với tổ chức quanh u).	Với u dạng nang: 50% không tăng tỷ trọng phần dịch, thường không đồng nhất, 40% có hoại tử trung tâm u. Với u đặc: 95% tăng tỷ trọng ở phần nhân đặc, 10% đồng nhất.	T1 T2	U ở dạng nang: giảm hoặc đồng tín hiệu so với dịch não tủy trên T1 và tăng tín hiệu trên T2. Phần nhân đặc trên vỏ nang hoặc u đặc giảm hoặc đồng tín hiệu so với chất xám trên T1, tăng tín hiệu mạnh so với chất xám trên T2.	Phần đặc tăng tín hiệu không đồng nhất, thành nang đôi khi có tăng tín hiệu.
		MRS	Cho/NAA: 1,5-2,2; Cho/Cr: 1,5-2,5; NAA/Cr: 2,5-1,5	

Chẩn đoán phân biệt

U nguyên bào tuỷ (Medulloblastoma): hình ảnh tăng tín hiệu ở giữa u, u thường phát triển chiếm hết não thất IV.

U nguyên bào mạch (Hemangioblastoma): thường gặp ở người lớn, u có dạng nang, có nhân nhỏ tăng tín hiệu ở vách u.

2.3.2. U tế bào hình sao lan tỏa (Astrocytome Diffuse, độ II)

U tế bào hình sao lan toả là loại u hay gặp của nhóm u sao bào chiếm 25-30% u thần kinh đệm ở người lớn, 10-15% của các u sao bào nói chung. U gặp chủ yếu ở bán cầu đại não (2/3 u nằm trên lều tiểu não); trong đó 1/3 ở thùy trán, 1/3 thùy thái dương, ngoài ra còn gặp ở thùy đỉnh và thùy chẩm. Còn 1/3 u nằm dưới lều tiểu não và thân não (50% u thần kinh đệm ở thân não là u sao bào độ ác tính thấp). Tuổi thường gặp từ 20-45 tuổi. U có xu hướng tiến triển thành u sao bào kém biệt hoá.

Bảng 2. Đặc điểm u sao bào lan tỏa trên phim CT scan và MRI

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính		Hình ảnh chụp cộng hưởng từ		
Trước tiêm	**Sau tiêm**		**Trước tiêm**	**Sau tiêm**
Khối u đồng nhất, giảm hoặc đồng tỷ trọng so với chất trắng, 20% vôi hóa, ít khi là u nang.	Khối u không tăng tỷ trọng hoặc tăng nhẹ. Nếu u có hình ảnh tăng tỷ trọng thường là tiến triển thành độ 3 (ác tính).	T1	Khối u đồng nhất, giảm tín hiệu, có thể có hoặc không có ranh giới trên T1.	Thường không tăng tín hiệu, nếu có tăng thì gợi ý bệnh tiến triển lên độ cao hơn.
		T2	Khối tăng tín hiệu đồng nhất, có thể có viền nhưng thường là thâm nhiễm vào vùng não xung quanh, nang và vôi hóa thường không phổ biến và có thể lan tỏa vào vỏ não xung quanh.	
		DW1	Thường không thấy cản trở tín hiệu	
		MRS	Cho/NAA: 1,5-2,2; Cho/Cr: 1,5-2,5; NAA/Cr: 2,5-1,5	

Chẩn đoán phân biệt

U tế bào sao giảm biệt hoá (Anaplastic Astrocytoma): u thường khu trú hoặc xâm lấn không tăng tín hiệu. Khi có tiêm thuốc cản quang u tăng tín hiệu rõ.

Nhồi máu não (Ischemia): bệnh xuất hiện đột ngột, cấp tính. Vùng tổn thương thường có hình chêm, gồm cả chất xám và chất trắng.

Viêm não (Cerebritis): phù não nhiều, tăng tín hiệu loang lổ. Thường không có hình ảnh xâm lấn. Toàn thân có tình trạng nhiễm trùng cấp tính.

2.3.3. U tế bào thần kinh đệm ít nhánh (Oligodendroglioma)

Bảng 3. Đặc điểm u tế bào thần kinh đệm ít nhánh trên CT scan và MRI

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính		**Hình ảnh chụp cộng hưởng từ**	
Trước tiêm	**Sau tiêm**	T1	Khối u không đồng nhất, giảm hoặc đồng tín hiệu so với chất xám, hiếm khi có phù não.
Mật độ hỗn hợp, giảm hoặc đồng tỷ trọng. 70-90% có vôi hóa. 20% có thoái hóa dạng nang. Hiếm khi có phù não và chảy máu trong u.	50% ngấm thuốc sau tiêm và mức độ ngấm thuốc thay đổi.	T2	Khối không đồng nhất, tăng tín hiệu, ít khi xuất hiện phù não. Xuất huyết và hoại tử hiếm thấy trừ khi khối u kém biệt hóa.
		Flair	Khối u không đồng nhất, tăng tín hiệu.
		MRS	Tăng chuyển hóa Cho, Giảm chuyển hóa NAA.

Chẩn đoán phân biệt: u lao, gangliocytoma...

2.3.4. U thần kinh đệm dưới ống nội tủy (Subependymoma)

Bảng 4. Đặc điểm u thần kinh đệm dưới ống nội tủy trên CT scan và MRI

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính		**Hình ảnh chụp cộng hưởng từ**	
Trước tiêm	**Sau tiêm**	T1	Khối u đặc đồng nhất, giảm hoặc đồng tín hiệu so với chất trắng. Khối u kích thước lớn có thể thấy không đồng nhất.
Khối u đồng nhất hoặc giảm tỷ trọng, có thể thấy các nang hoặc vôi hóa khi khối u lớn, hiếm khi chảy máu.	Điển hình là các khối không ngấm hoặc ngấm thuốc ít. Một số khối u lớn có thể thấy ngấm thuốc không đồng nhất.	T2	Tăng tín hiệu. Khối u lớn có thể thấy không đồng nhất do có các phần nang của u, các nốt vôi hóa hay chảy máu cũ. Thường không phù não kèm theo.
		Flair	Tăng tín hiệu, không phù não

Chẩn đoán phân biệt: u lao, tổn thương thứ phát, u máu thể hang.

2.3.5. U biểu mô ống nội tủy (Ependymoma)

Bảng 5. Đặc điểm u biểu mô ống nội tủy trên CT scan và MRI

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính		Hình ảnh chụp cộng hưởng từ	
Trước tiêm	**Sau tiêm**	T1	Khối u không đồng nhất, giảm hoặc đồng tín hiệu, dạng nang thường tăng tín hiệu nhẹ so với dịch não tủy; các nốt vôi hóa hay chảy máu tăng tín hiệu.
Khối lớn không đồng nhất, thường thấy vôi hóa (50%)	Ngấm thuốc không đồng nhất.	T2	Khối không đồng nhất, đồng hoặc tăng tín hiệu. Các nốt dạng nang tăng tín hiệu. Các nốt vôi hóa hay chảy máu giảm tín hiệu.
		Flair	Có thể có ranh giới rõ giữa khối u với dịch não tủy. Các phần dạng nang tăng tín hiệu rất mạnh so với dịch não tủy.
		MRS	Tăng chuyển hóa Cho, giảm chuyển hóa NAA

Chẩn đoán phân biệt: u nguyên tủy bào (Meduloblastoma)

2.4. Chẩn đoán mô bệnh học u thần kinh đệm

2.4.1. Phân loại u thần kinh trung ương theo Tổ chức Y tế thế giới năm 2016

	Phân độ
U sao bào lan tỏa và u thần kinh đệm ít nhánh	
U sao bào lan tỏa, đột biến IDH	II
U sao bào lan tỏa không biệt hóa, đột biến IDH	III
U nguyên bào thần kinh đệm, không có đột biến IDH	IV
U nguyên bào thần kinh đệm, đột biến IDH	IV
U thần kinh đệm lan tỏa, đột biến H3 K27M	IV
U thần kinh đệm ít nhánh, đột biến IDH và mất đoạn 1p19q	II
U thần kinh đệm ít nhánh, không biệt hóa, đột biến IDH và mất đoạn 1p19q	III
U sao bào khác	
U sao bào lông	I
U sao bào lông nhầy	II
U sao bào tế bào lớn dưới màng nội tủy	I
U sao bào vàng đa hình	II
U sao bào vàng đa hình, không biệt hóa	III
U màng nội tủy	
U dưới màng nội tủy	I
U màng nội tủy cơ nhú	I
U màng nội tủy	II
U màng nội tủy, RELA dương tính	II hoặc III
U màng nội tủy không biệt hóa	III

U thần kinh đệm khác	
U thần kinh đệm trung tâm mạch (Angiocentric glioma)	I
U thần kinh đệm màng mạch của não thất ba (Chordoid glioma of third ventricle)	II
U đám rối mạch mạc	
U nhú đám rối mạch mạc	I
U nhú đám rối mạch mạc, không điển hình	II
Carcinoma đám rối mạch mạc	III
U hỗn hợp tế bào đệm và tế bào thần kinh, u tế bào thần kinh	
U tế bào biểu mô thần kinh loạn sản phôi	I
U tế bào hạch	I
U thần kinh đệm hạch	I
U thần kinh đệm hạch không biệt hóa	III
U tế bào hạch loạn sản của tiểu não (Lhermitte-Duclos)	I
U thần kinh đệm hạch và u sao bào dạng mô xơ ở trẻ sơ sinh	I
U hỗn hợp tế bào thần kinh và thần kinh đệm dạng nhú	I
U hỗn hợp tế bào thần kinh và thần kinh đệm dạng Rosette	I

2.4.2. Đặc điểm hình thái học u thần kinh đệm

a. U sao bào lông độ I theo WHO (Astrocytoma pilocytic)

Nghiên cứu của Nguyễn Phúc Cương về hình thái học điển hình của u sao bào lông cho thấy: tế bào u 2 cực với bào tương kéo dài thành sợi mảnh (tế bào hai cực, tế bào tóc). Hai thành phần điển hình trong u sao bào lông là sợi Rosenthal và các hạt ưa toan. Hình ảnh nhân bất thường, tăng sinh tế bào, dị nhân, nhân chia.

b. U tế bào hình sao lan toả, độ II (Diffuse Astrocytoma)

U sao bào lan tỏa thường gặp ở trẻ em, loại này tiến triển nhanh và có thể chuyển dạng thành u sao bào kém biệt hóa với hình ảnh các tế bào u mất các nhánh bào tương, xuất hiện nhân bất thường, nhân chia, tăng sinh mạch máu rõ; đôi khi có hoại tử hoặc chảy máu trong u. Hình ảnh mô học điển hình là tăng sinh tế bào dạng sợi, tế bào u thưa thớt trên nền sợi mảnh, dày. Có khi gặp hình ảnh các nang nhỏ trong u, có khi kèm các ổ calci rải rác xâm nhập các lympho bào quanh các mạch máu.

– Có 3 loại u tế bào hình sao lan tỏa thường gặp:

+U tế bào hình sao thể sợi (Fibrilary Astrocytoma)

Đại thể: U chắc, ranh giới rõ, đôi khi có nang chứa dịch trong hoặc màu vàng.

Vi thể: U cấu tạo chủ yếu bởi các tế bào hình sao chứa nhiều sợi trong bào tương, nhân tế bào nhỏ nhưng lớn hơn nhân của tế bào hình sao bình thường. Các mạch máu có tế bào nội mạc nhỏ hoặc không rõ, đôi khi có viền lympho bao quanh. Các chất trắng lắng đọng calci của mạch máu và các ổ calci nhỏ thấy khoảng 15% trường hợp.

+U tế bào hình sao nguyên sinh (Protoplasmic Astrocytoma)

Đại thể: Đám u màu xám bóng, hơi nhày.

Về cấu tạo mô bệnh học: Tế bào u đồng dạng chìm trong mô đệm giống mạng nhện và thoái hóa dạng nhày. Nhân tế bào thường tròn hoặc bầu dục, ít thấy dị hình nhân, hầu như không có nhân chia.

+U tế bào sao phồng (Gemistocytic Astrocytoma)

U cấu tạo chủ yếu bởi các tế bào hình sao có kích thước lớn, bào tương rộng toan tính, một hoặc nhiều nhân nằm lệch về một phía.

c. U tế bào thần kinh đệm ít nhánh (Oligodendroglioma)

Các tiêu chuẩn điển hình để chẩn đoán một u sao bào ít nhánh là hình ảnh tổ ong (các tế bào u xếp thành đám nhỏ với vòng sáng quanh nhân).

Trên phiến đồ tế bào học: nhân tế bào tròn, chất nhiễm sắc mịn, lan tỏa, hạt nhân nhỏ, dễ phân biệt, bào tương hẹp tạo thành hình ảnh nhân "trần".

d. U thần kinh đệm dưới ống tủy (Subependymoma)

Đại thể: mặt cắt qua u có hình ảnh màu xám nâu ít có vùng chảy máu hoặc hoại tử. Đôi khi có nang nhỏ hoặc vôi hóa.

Vi thể: Bào tương ít, không có ranh giới rõ, không thấy nhân chia và không có tế bào nhiều nhân. Một số tế bào hơi dài có một hoặc hai cực.

e. U biểu mô ống nội tủy (Ependymoma)

Đại thể: U có ranh giới rõ, cứng, không có mạch máu, thường là đặc, có màu trắng và thường có vôi hóa. Mặt cắt có màu xám nhạt, hồng, đôi khi có nang nhỏ.

Vi thể: U giàu tế bào, tạo bởi những tế bào đa diện, hoặc trụ, vuông, nhân hình bầu hoặc tròn và bào tương có hạt. Nhiều tế bào có đuôi dài và thường dính vào thành mạch máu hoặc tổ chức liên kết. Bào tương có hạt gọi là blepharoblast và bắt màu giống như tế bào của ống tủy

Các xét nghiệm khác:

Xét nghiệm máu đánh giá bilan

Xét nghiệm để phân biệt tổn thương di căn não hay tổn thương nguyên phát tại não: chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, cộng hưởng từ, xạ hình xương, PET/CT...

Xét nghiệm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, xét nghiệm đánh giá tình trạng methyl hóa tại khối u: MGMT, IDH ...

Xét nghiệm giải trình tự nhiều gen

3. ĐIỀU TRỊ

Việc điều trị u thần kinh đệm phụ thuộc vào vị trí u và độ ác tính. Có bốn loại độ theo phân loại của WHO 2000, WHO 2008; Tuy nhiên, u thần kinh đệm thường được

gọi là "độ thấp" (độ I hoặc II) hoặc "độ cao" (độ III hoặc IV), dựa trên khả năng tăng trưởng và tính chất ác tính của khối u.

Điều trị tốt nhất cho từng bệnh nhân phải tính toán đến vị trí khối u, các triệu chứng tiềm ẩn và lợi ích so với rủi ro của các phương pháp điều trị khác nhau, bao gồm phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, xạ phẫu.

3.1. Điều trị nội khoa

Phù não là hậu quả của khối choáng chỗ nội sọ, là nguyên nhân góp phần làm bệnh thêm trầm trọng. Do đó, điều trị nội khoa chống phù não là rất cần thiết, giúp cải thiện triệu chứng lâm sàng.

– Các thuốc chống phù não, giảm áp lực nội sọ bao gồm: manitol 20%, corticoid (Dexamethasone 40mg, synacthene 1mg), furosemide.

– An thần (Seduxen, diazepam…).

– Dinh dưỡng: chế độ ăn giàu dinh dưỡng, dinh dưỡng đường truyền, sonde dạ dày nuôi dưỡng.

– Nằm tại chỗ, hạn chế vận động.

– Điều trị các triệu chứng khác: chống viêm, tăng sức đề kháng, đặc biệt sử dụng các thuốc giảm đau thần kinh.

3.2. Điều trị toàn thân

3.2.1. Hóa trị

Hoá trị được sử dụng bước đầu trong trường hợp bệnh còn sót lại hoặc tiến triển, để tránh hoặc trì hoãn việc điều trị bằng xạ trị và các phản ứng phụ liên quan của nó. Carboplatin và vincristine (CV), thioguanine/procarbazine/CCNU/vincristine (TPCV) hoặc Vinblastine hàng tuần.

Glioma độ ác tính cao phổ biến ở người lớn, phác đồ STUPP được coi là "phác đồ tiêu chuẩn" cho u thần kinh đệm độ ác tính cao không di căn, cố gắng phẫu thuật lấy u tối đa, tiếp sau đó là điều trị phối hợp xạ trị và hóa trị.

Đối với u thần kinh đệm độ III mà có đột biến IDH và/hoặc đồng mất đoạn 1p/19q: Xạ trị và hóa chất bổ trợ (phác đồ PVC hoặc temozolomide). Đối với u thần kinh đệm độ III mà IDH (-) và không mất 1p/19q: Hóa xạ trị đồng thời phác đồ STUPP như u thần kinh đệm độ IV (glioblastoma).

Phác đồ PVC:

– Lomustin* 110mg/m^2 ngày 1

– Procarbazine 60mg/m^2 ngày 8-21

– Vincristine 1,4mg/m^2, tối đa 2mg/m^2 ngày 8, 29

Chu kỳ mỗi 6 tuần

Phác đồ sử dụng temozolomide trong và sau xạ trị:

Trong xạ trị liều temozolomide 75mg/m^2 uống hàng ngày vào các ngày xạ trị.

Sau xạ trị: điều trị bổ trợ temozolomide với liều 150-200mg/m^2 mỗi ngày một lần duy nhất, dùng trong 5 ngày, chu kỳ 28 ngày. Với bệnh nhi đã dùng hóa trị liệu từ trước, thì nên dùng liều khởi đầu là mỗi ngày một lần duy nhất 150mg/m^2/ngày, dùng trong 5 ngày và nếu không có độc tính thì dùng liều cao hơn, tức 200mg/m^2/ngày một lần duy nhất, trong 5 ngày cho chu kỳ sau. Chu kỳ tiếp theo của điều trị nếu số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính ≥1,5G/L và tiểu cầu ≥100G/L. Điều chỉnh liều được thực hiện theo mức độ độc tính. Có thể tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh tiến triển tối đa là 2 năm.

Điều trị thuốc chống tăng sinh mạch (Bevacizumab) phối hợp irinotecan được chỉ định cho u thần kinh đệm ác tính tái phát.

3.2.2. Điều trị miễn dịch (kháng PD-1)

Điều trị miễn dịch nhằm ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (kháng PD-1, kháng PD-L1). Các tế bào ung thư có xu hướng ngăn chặn sự đáp ứng kháng ung thư của tế bào lympho T, các kháng thể kháng PD-1 hoặc kháng PD-L1 cho phép ức chế sự bảo vệ của các tế bào ung thư để có đáp ứng miễn dịch. Tuy nhiên hiện nay đang giai đoạn thử nghiệm lâm sàng.

3.3. Xạ trị

Xạ trị gia tốc đơn thuần hay phối hợp với phẫu thuật, hóa chất đã đóng vai trò quan trọng trong điều trị bệnh ung thư, mang lại hiệu quả cao, cải thiện chất lượng và kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

Đặc biệt xạ trị có vai trò rất quan trọng với các khối u não ác tính của não như: u nguyên bào thần kinh đệm ác tính, u tế bào thần kinh đệm kém biệt hóa, u sao bào dạng lan tỏa, mà phẫu thuật không thể cắt bỏ được.

Liều xạ trị 54-60Gy, phân liều 2Gy/ngày.

3.4. Xạ phẫu

3.4.1. Xạ phẫu bằng CyberKnife

CyberKnife được chỉ định để điều trị u trong sọ, vùng cổ và phần trên của tủy sống và các khối u ở các vị trí khác trên cơ thể.

Những ưu điểm của hệ thống CyberKnife

– Có thể điều trị khối u ở nhiều vị trí trên cơ thể, nơi có chỉ định xạ trị.

– Sử dụng các mốc xương tự nhiên của cơ thể làm điểm mốc định vị đối với các mục tiêu trong sọ nên không cần các khung định vị ngoài như các hệ thống xạ phẫu khác.

– Có thể điều trị các khối u lớn, không hạn chế kích thước.

Nhược điểm của hệ thống CyberKnife

– Khó thực hiện ở những tổn thương yêu cầu có độ chính xác tuyệt đối.

– Khả năng hội tụ của chùm tia thấp nên đòi hỏi phải xạ liều lớn mới đạt được hiệu quả mong muốn.

– Những khối u có kích thước lớn để đạt được liều điều trị hiệu quả thì nguy cơ tổn thương nhu mô não lành là rất lớn, gây hậu quả thiếu hụt thần kinh sau này.

3.4.2. Xạ phẫu bằng dao gamma (Gamma Knife)

Có hai loại xạ phẫu bằng dao gamma:

Xạ phẫu bằng dao gamma cổ điển (Gamma Knife)

Xạ phẫu bằng dao gamma quay (Rotating gamma knife)

Dao gamma (Gamma Knife) cổ điển

Dao gamma cổ điển sử dụng chùm tia gamma của nguồn đồng vị phóng xạ Co-60 để điều trị một số u não và bệnh lý sọ não. Bệnh nhân u não và một số bệnh lý sọ não được chỉ định điều trị bằng xạ phẫu (Radiosurgery) thường có ít các biến chứng, thời gian nằm viện ngắn, không phải bất động và tập luyện lâu sau chiếu xạ như trong phẫu thuật mở.

Hệ thống dao gamma quay (Rotating gamma system: RGS)

Hệ thống dao gamma quay là hệ thống xạ phẫu định vị lập thể dựa trên nguyên tắc cải tiến dao gamma cổ điển. Với dao gamma quay, kết quả xạ phẫu rất tốt trong hầu hết các trường hợp. Hệ thống xạ phẫu dao gamma quay sử dụng bộ điều khiển đồng tâm (Isocenter) được tạo bởi 30 nguồn phóng xạ Co-60. Hơn nữa, nguồn và Collimator quay quanh đầu bệnh nhân trong khi chiếu xạ đã làm giảm được tối đa liều tới tổ chức não lành xung quanh. Do đó, xạ phẫu bằng dao gamma quay có thể chỉ định cho những bệnh nhân cao tuổi hoặc trẻ tuổi hơn, đặc biệt ưu việt hơn dao gamma cổ điển đối với những khối u ở vị trí sâu và nguy hiểm.

Liều xạ phẫu: Tùy vào vị trí, kích thước khối u, có xạ trị gia tốc trước đó hay không, đã từng xạ phẫu hay chưa để tính liều xạ phẫu dao gamma, CyberKnife phù hợp: có thể từ 14-20Gy.

3.5. Phẫu thuật

Phẫu thuật là phương thức điều trị ban đầu phổ biến nhất đối với u thần kinh đệm, và đòi hỏi phẫu thuật mở hộp sọ. Đôi khi nó được thực hiện với MRI trong phẫu thuật hoặc lập bản đồ não trong khi phẫu thuật nếu khối u gần các khu vực quan trọng của não. Đối với u thần kinh đệm độ ác tính thấp thì việc cắt bỏ u tối đa thường có thể đạt được đối với những tổn thương ở vị trí bán cầu hoặc tiểu não. Những vị trí u ở đường giữa sâu, đường thị giác, vùng dưới đồi, hoặc thân não thì thường chỉ cắt được một phần u hoặc sinh thiết. Sau đó xạ trị, hóa trị bổ trợ.

Sinh thiết được thực hiện trong quá trình phẫu thuật để cung cấp mẫu mô làm giải phẫu bệnh, giúp chẩn đoán chính xác thành phần khối u và các đặc tính để sau đó có thể quyết định điều trị tốt nhất.

Phẫu thuật cũng có thể cho phép loại bỏ các mô khối u để giảm áp lực trong não. Đây có thể là một thủ thuật cấp cứu khẩn cấp.

Mức độ cắt khối u được mã hóa như sau: cắt toàn bộ u, cắt gần toàn bộ mở rộng (cắt được ≥90% khối u), cắt gần toàn bộ (cắt được ≥50% nhưng <90% khối u), cắt một phần (cắt ≥10% nhưng <50% khối u), hoặc sinh thiết (cắt được <10% khối u).

Với các khối u sao bào bậc thấp: gồm u độ I và độ II theo phân loại của tổ chức y tế thế giới, điều trị phẫu thuật là lựa chọn đầu tiên với tất cả các u ở vị trí có thể cắt bỏ được khối u.

Những trường hợp cắt bỏ được toàn bộ khối u thì chỉ cần theo dõi bằng phim chụp cộng hưởng từ định kỳ 3-6-12 tháng. Ngay cả khi khối u tái phát thì lựa đầu tiên vẫn là phẫu thuật nhằm cắt bỏ toàn bộ hoặc tối đa thể tích khối u.

Những trường hợp không cắt bỏ được toàn bộ khối u: với u sao bào độ I thì cần theo dõi định kỳ bằng cộng hưởng từ, trong quá trình theo dõi nếu khối u tiến triển có thể cân nhắc điều trị bằng phẫu thuật hoặc hóa chất hoặc xạ trị tùy từng cá thể, cần có hội đồng khoa học gồm các bác sĩ phẫu thuật thần kinh, xạ trị, hóa chất, chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh đưa ra phác đồ cụ thể cho từng bệnh nhân. Với u sao bào độ II, cần làm thêm các dấu ấn hóa mô miễn dịch IDH1, IDH2, mất đoạn 1p19q (nhất là đối với Oligodendroglioma), nếu dương tính với dấu ấn hóa mô miễn dịch hoặc mất đoạn 1p19q được điều trị hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật. Với những trường hợp không có đột biến hoặc dấu ấn hóa mô miễn dịch, cần theo dõi bằng phim chụp cộng hưởng từ định kỳ để đánh giá sự tiến triển của khối u hoặc chuyển dạng ác tính của khối u và có thái độ xử trí phù hợp (xạ trị, xạ phẫu, hóa trị).

Với các khối u thần kinh đệm bậc cao: Phẫu thuật nhằm cắt bỏ toàn bộ hoặc gần toàn bộ khối u kéo dài thời gian sống (theo Brown, Schneider phẫu thuật cắt toàn bộ khối u thần kinh đệm bậc IV kéo dài thời gian sống thêm 18 tháng so với cắt 8 tháng (cắt một phần).

Với u thần kinh đệm độ IV (u nguyên bào thần kinh đệm đa hình (GBM)): Phẫu thuật là lựa chọn đầu tiên, điều trị sau phẫu thuật theo phác đồ STUPP là tiêu chuẩn vàng của điều trị. Phác đồ STUPP bao gồm: hóa xạ trị đồng thời trong vòng 6 tuần sau phẫu thuật (xạ trị 60Gy + temozolomide 75mg/m^2/ngày trong 6 tuần), duy trì hóa trị liều bổ trợ bằng temozolomide 200mg/m^2/ngày, từ ngày 1-5 hàng tháng, duy trì trong 6 tháng hoặc lâu hơn. Những trường hợp thể trạng bệnh nhân kém, không thể xạ trị được thì cần được điều trị bằng temozolomide liều đơn độc bổ trợ sau phẫu thuật. Trường hợp u tái phát sau điều trị STUPP, phẫu thuật có thể kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân.

Với u thần kinh đệm độ III: Phẫu thuật là lựa chọn đầu tiên nhằm cắt bỏ toàn bộ khối u hoặc gần toàn bộ khối u. Giải phẫu bệnh nếu có mất đoạn 1p19q và/hoặc đột biến IDH: phác đồ chuẩn là xạ trị sau phẫu thuật, sau đó chuyển sang hóa trị bổ trợ bằng PCV hoặc temozolomide. Nếu không có cả hai (mất đoạn 1p19q, đột biến IDH) điều trị bằng phác đồ STUPP (xạ trị và hóa trị đồng thời, và duy trì bằng hóa chất bổ trợ).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 445-446.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Phan Sỹ An, Mai Trọng Khoa và cs (2007). Dao gamma, một công cụ xạ phẫu sọ não tiên tiến. Tạp chí Y học lâm sàng 17, 15-18.
7. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Mai Trọng Khoa (2013). Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay. Nhà xuất bản Y học.
9. Anne G. Osborn, Susan I. Blaser, Karen L. Salzman et al (2007). Diagnostic imaging brain: I6,16- I6,41.
10. National Comprehensive Cancer Network (2019). Central nevous system tumor, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
11. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.
12. Jaing TH, Wang HS, Hung IJ, Tseng CK, Yang CP, Hung PC, Lui TN (2002). Intracranial germ cell tumors: a retrospective study of 44 children. Pediatric Neurology 26:369-373.
13. Kretschmar C, Kleinberg L, Greenberg M, Burger P, Holmes E, Wharam M (2007). Pre-radiation chemotherapy with response-based radiation therapy in children with central nervous system germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. Pediatric Blood & Cancer 48:285-291.
14. Matsutani M (2008). Treatment of intracranial germ cell tumors: the second phase II study of Japanese GCT Study Group. In: 13th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Chicago, IL, p 420.
15. Osuka S, Tsuboi K, Takano S, Ishikawa E, Matsushita A, Tokuuye K, Akine Y, Matsumura A (2007). Long-term outcome of patients with intracranial germinoma. Journal of Neurooncology 83:71-79.

16. Strojan P, Zadravec LZ, Anzic J, Korenjak R, Jereb B (2006). The role of radiotherapy in the treatment of childhood intracranial germinoma: long-term survival and late effects. Pediatric Blood & Cancer 47:77-82.

17. Kaka N, Hafazalla K, Samawi H et al (2019). Progression-Free but No Overall Survival Benefit for Adult Patients with Bevacizumab Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers Nov 4;11(11).

18. Kim YZ, Kim CY, Wee CW et al (2019). The Korean Society for Neuro-Oncology (KSNO) Guideline for WHO Grade II Cerebral Gliomas in Adults: Version 2019.01. Brain Tumor Res Treat. 2019 Oct;7(2):74-84.

19. Kim YZ, Kim CY, Lim J et al (2019). The Korean Society for Neuro-Oncology (KSNO) Guideline for WHO Grade III Cerebral Gliomas in Adults: Version 2019.01. Brain Tumor Res Treat. 2019 Oct;7(2):63-73.

20. Gerritsen JKW, Klimek M, Dirven CMF et al (2019). Awake craniotomy versus craniotomy under general anaesthesia for glioblastoma multiforme (the SAFE-trial): Study protocol for a randomized controlled trial. Contemp Clin Trials. Oct 29.

Bài 20

U MÀNG NÃO

1. ĐẠI CƯƠNG

U màng não là loại u xuất phát từ màng nhện, một trong ba thành phần của màng não, u phát triển chậm, ngoài trục, thường lành tính (>90%) và chiếm 15-25% khối u nội sọ. U màng não có gặp bất cứ nơi nào có tế bào màng nhện (giữa não và xương sọ, vùng nền sọ, trong não thất và dọc tủy sống). U màng não lạc chỗ có thể mọc trong xương sọ hoặc dưới da. U màng não ác tính chiếm khoảng 1,7%, tỷ lệ sống trên 10 năm là 51%. U màng não thường phát triển chậm nhưng cũng có một số trường hợp phát triển rất nhanh. U màng não đa ổ có khi chiếm trên 4% (thường nằm trong bệnh cảnh NF2). Phẫu thuật là phương pháp chủ yếu để loại bỏ khối u, nhưng trong một số trường hợp phẫu thuật không lấy được hoàn toàn u. Xạ trị hoặc xạ phẫu là các phương pháp điều trị bổ sung hoặc thay thế trong trường hợp này.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

2.1.1. Yếu tố nguy cơ

– Chấn thương sọ não

– Phơi nhiễm phóng xạ

– Bệnh lý rối loạn nhiễm sắc thể: bất thường ở nhiễm sắc thể 22

– Liên quan đến nội tiết sinh dục: u màng não hay gặp ở phụ nữ có thai hoặc ung thư vú.

2.1.2. Triệu chứng cơ năng

Thường gặp là đau đầu do khối u kích thích vào màng não, có thể kèm theo buồn nôn hoặc nôn, chóng mặt. Một số trường hợp u màng não ở bán cầu đại não hay biểu hiện bằng triệu chứng động kinh (chiếm 20-25%).

2.1.3. Triệu chứng thực thể

Tùy vị trí và kích thước của u mà biểu hiện lâm sàng khác nhau. Biểu hiện lâm sàng của một số u màng não ở một số vị trí:

– U màng não liềm não, xoang tĩnh mạch dọc trên:

+ Đoạn 1/3 trước (30%): hầu hết biểu hiện nhức đầu và rối loạn tâm thần

+ Đoạn 1/3 giữa (50%): thường biểu hiện với động kinh và liệt một chi tiến triển

+ Đoạn 1/3 sau (20%): nhức đầu, giảm thị lực, động kinh cục bộ hoặc rối loạn tâm thần.

– U màng não rãnh khứu:

+ Hội chứng Foster Kennedy: mất mùi, teo gai cùng bên và phù gai đối bên

+ Rối loạn tâm thần

+ Đại tiểu tiện không tự chủ

+ Giảm thị lực

+ Động kinh

– U màng não cánh bé xương bướm: u phát triển từ màng não dọc theo cánh bé xương bướm ở sàn sọ và tùy theo vị trí giải phẫu có thể phân biệt hai dạng:

+U phía ngoài cánh bé xương bướm: nếu u lớn có thể gây nhức đầu, động kinh

+U phía trong cánh bé xương bướm: u có thể bao bọc dây thần kinh thị giác và động mạch cảnh trong, xoang hang. Các dây thần kinh III, IV, VI và V có thể bị tổn thương. Nếu u lan vào trong hốc mắt có thể gây lồi nhãn cầu.

– U màng não củ yên: Thường gây triệu chứng giảm thị lực, bán manh hai bên, teo gai thị.

– U màng não lỗ chẩm: u tiến triển rất chậm. Biểu hiện: thường nhức đầu và có thương tổn nhiều dây thần kinh sọ khác nhau.

– U màng não xương đá: phát triển ở mặt trên xương đá, hay liên quan với hố Meckel và hạch Gasser nên có thể biểu hiện như đau dây thần kinh số V. Nếu u chèn ép mặt dưới thùy thái dương, có thể gây động kinh thái dương. Nếu u phát triển về phần sau xương đá, có thể gây tổn thương các dây thần kinh V, VII và VIII.

– U màng não mặt dốc xương đá: có thể gây chèn ép cầu não, các dây thần kinh và mạch máu tại khu vực này.

Ngoài ra có thể biểu hiện hội chứng tăng áp lực nội sọ do u chèn ép đường lưu thông của dịch não tủy.

2.2. Cận lâm sàng

2.2.1. Xquang sọ

– Ba đặc điểm chính của u màng não biểu hiện trên phim Xquang: dày xương hoặc hủy xương, dấu giãn rộng các mạch máu màng não và các nốt vôi hóa của u. Tỷ lệ tăng sinh xương hoặc hủy xương xấp xỉ khoảng 50% và vôi hóa khoảng 18%.

– Ngày nay, với sự phát triển của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh học hiện đại, Xquang sọ quy ước còn ít giá trị trong chẩn đoán.

2.2.2. Siêu âm não

Siêu âm xuyên sọ được áp dụng tại Việt Nam năm 1970, siêu âm xuyên sọ chỉ cho thấy các dấu hiệu gián tiếp như đè đẩy đường giữa và não thất, hiện ít được sử dụng.

2.2.3. Xạ hình (Scintigraphie)

Là kỹ thuật dùng chất đồng vị phóng xạ Tc99m ghi hình giúp xác định vị trí, kích thước khối u màng não. Cơ chế chất đồng vị phóng xạ sẽ tập trung hoạt độ cao và lâu tại khu vực có mạch máu tăng sinh.

2.2.4. Ghi hình não với ^{18}FDG (Fluorine-18-DeoxyGlucose) - PET và PET/CT (Positron Emission Tomography/CTscanner)

Ghi hình não với ^{18}FDG-PET là một trong các kỹ thuật được thực hiện phổ biến nhất trong lĩnh vực y học hạt nhân. ^{18}FDG-PET có giá trị trong phát hiện khối u, xác định mức độ lan rộng, độ ác tính của khối u cũng như đánh giá đáp ứng điều trị. Phương pháp này còn giúp phân biệt giữa mô u với mô hoại tử sau xạ trị.

2.2.5. Chụp cắt lớp vi tính sọ não

– Khối đồng đậm độ, bắt cản quang, gốc bám rộng vào màng cứng.

– Trên phim không cản quang, với đậm độ 60-70 đơn vị Hounsfield thường liên quan đến sự vôi hóa dạng thể cát. Có thể phù não quanh u ít hoặc lan vào chất trắng cả bán cầu.

– U màng não trong não thất: 50% có phù não ngoài não thất.

– Ung thư tiền liệt tuyến di căn não có thể giả u màng não (hiếm gặp nhưng thường di căn đến xương và có thể đến xương sọ, gây tăng sinh xương).

2.2.6. MRI sọ não

– Nơi u bám vào màng cứng có chân rộng

– Đường mỏng màu đen (giảm tín hiệu trên T1W1) ngăn cách u với nhu mô não. Hình ảnh phù quanh u (Tăng tín hiệu trên T2W1, giảm tín hiệu trên T1W1). Trên xung T1W1: hình ảnh đồng hoặc hơi giảm tín hiệu so với chất xám. Trên xung T2W1: hình ảnh đồng hoặc hơi tăng tín hiệu so với chất xám - Tăng tín hiệu vừa phải sau khi tiêm thuốc tương phản. Tuy nhiên, độ thay đổi tín hiệu trên MRI không xác định được u màng não lành tính hay ác tính.

– U màng não: MRI còn xác định thêm sự lan rộng các hướng của u, sự liên quan giữa u và các cấu trúc thần kinh, mạch máu và nhu mô não kế cận.

2.2.7. Chụp mạch não, hoặc chụp cắt lớp vi tính dựng hình mạch não

– Đặc trưng của u màng não là nguồn cấp máu nuôi u xuất phát từ động mạch cảnh ngoài, ngoại trừ u ở đường giữa trán thấp (u màng não rãnh khứu) nhận máu từ động mạch cảnh trong (các nhánh động mạch sàng từ động mạch mắt).

– U màng não trên yên cũng được cấp máu từ các nhánh lớn của động mạch mắt.

– U màng não cạnh yên cũng nhận máu từ động mạch cảnh trong. Nguồn cấp máu nuôi u màng não thứ hai là từ các nhánh động mạch màng não của các động mạch não trước, não giữa và não sau.

– Chụp mạch não còn cung cấp thông tin về tắc xoang tĩnh mạch màng cứng, đặc biệt với u màng não cạnh xoang tĩnh mạch dọc trên, liềm não. Mạch não đồ còn cung cấp cơ hội gây tắc trước mổ.

2.3. Chẩn đoán giải phẫu bệnh

Bảng 1. Phân loại u màng não theo WHO năm 2016

U màng não	Độ mô học
U màng não	I
U màng não không điển hình	II
U màng não không biệt hóa (ác tính)	III

2.4. Chẩn đoán phân biệt

– U màng não đa ổ: gợi ý đến neurofibromatosis 2 (u xơ thần kinh) - Pleomorphic xanthoastrocytoma: dễ nhầm với u màng não khi u ở vị trí ngoại biên và có thể có đuôi màng cứng.

– U màng não vùng trên hố yên chẩn đoán phân biệt u lớn tuyến yên (Macroadenoma).

– U màng não vị trí góc cầu tiểu não cần phân biệt với u bao dây thần kinh (Schwannoma): u dây thần kinh số VIII, u dây thần kinh số V…

– Phân biệt với các khối u trong trục (glioma, astrocytoma, u di căn não…).

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc điều trị

Lựa chọn phương pháp điều trị dựa vào vị trí khối u, loại mô bệnh học, tuổi, triệu chứng thần kinh, tình trạng toàn thân.

Đa số là u lành tính nên phẫu thuật là phương pháp điều trị chủ yếu, nhằm loại bỏ tối đa khối u và đảm bảo chức năng thần kinh.

Các khối u vị trí nền sọ, gần thân não và các vùng chức năng thường phẫu thuật lấy u không hoàn toàn, tỷ lệ biến chứng thần kinh cao, vì vậy cần phối hợp các phương pháp điều trị không xâm lấn khác như xạ trị, xạ phẫu.

3.2. Điều trị ngoại khoa

Là chọn lựa điều trị cho u màng não có triệu chứng. Với những u màng não phát hiện tình cờ không có phù não hoặc chỉ với triệu chứng động kinh mà dễ dàng kiểm soát được bằng thuốc thì có thể theo dõi qua hình ảnh học vì u màng não có xu hướng phát triển chậm và một số có thể ngừng phát triển. Phẫu thuật thường mất rất nhiều máu do đó một số trường hợp có thể gây tắc mạch trước mổ.

Nguyên tắc chung mổ u màng não: (1) Cắt đứt nguồn máu nuôi u sớm, (2) Giải ép trung tâm, (3) Tách bao u khỏi não bằng việc đốt và cắt mạch máu và màng nhện dính vào bao u, luôn kéo u về phía đã giải ép và hạn chế tối đa vén não, (4) Lấy luôn phần xương và màng cứng liên quan nếu có thể.

– Nguyên tắc chung mổ u màng não liềm não, xoang tĩnh mạch dọc trên và cánh bé xương bướm: trước hết giảm áp một phần u từ bên trong, sau đó đến gốc bám của u (liềm hoặc xương).

– Kỹ thuật mổ: tùy từng vị trí của u

+U màng não liềm não, xoang tĩnh mạch dọc trên: Phần dưới của u có thể dính vào các nhánh của động mạch não trước. Với các u màng não 1/3 giữa hoặc sau: đường rạch da theo hình móng ngựa, tư thế nghiêng hoặc nằm sấp. U màng não đoạn 1/3 trước: rạch da theo đường trán 2 bên, tư thế nằm ngửa.

+U màng não cánh bé xương bướm: Đường mổ: theo pterion với cổ hơi ưỡn để dễ vén não ra khỏi sàn sọ trước.

U màng não cánh bé xương bướm ngoài: tương tự như u màng não vòm. Đầu nghiêng sang bên 60 độ, đường rạch da và mở sọ phải đủ rộng hơn u.

U màng não cánh bé xương bướm trong: Đầu nghiêng khoảng 30 độ. Cần mài kỹ nền sọ mài hết cánh bé xương bướm đến tận mỏm yên trước, một số trường hợp cần mài cả mỏm yên trước. Khe Sylvian phải được tách rộng. Động mạch cảnh trong và não giữa thường bị u bao bọc. Đôi khi lấy u khó khăn, buộc phải để lại một phần u và điều trị tiếp với xạ phẫu.

+U màng não rãnh khứu: Đường mổ: thường mở sọ dưới trán hai bên đối với u kích thước lớn (đường SFON), một bên với u kích thước nhỏ. Với u kích thước nhỏ, một số tác giả sử dụng đường mổ Pterional.

Đường mở sọ trán 2 bên: mở sọ thấp qua xoang trán, xử trí kỹ xoang trán, thắt xoang tĩnh mạch dọc trên và cắt liềm não. Đầu tiên phải lấy u từ đường giữa và hướng ra trước để giảm áp u và cắt nguồn máu nuôi u từ động mạch sàng trước và sau. Bao u phía sau được tách khỏi nhu mô não cẩn thận bằng cách kéo u về phía sàn sọ trước và chú ý tránh gây thương tổn các nhánh động mạch của phức hợp động mạch não trước bám dính bao u.

+U màng não củ yên: Loại u này điển hình thường đẩy lệch các dây thần kinh thị ra sau và sang bên. Đôi khi các dây thần kinh thị bị u chèn ép hoàn toàn. Đường mổ Pterional thường hay dùng.

+U màng não góc cầu tiểu não:

- U xuất phát từ phía sau hoặc sau bên của lỗ chẩm, thường mổ lấy được dễ dàng.
- U ở vị trí phía trước và bên, có thể mổ qua đường sau bên. Với u phía trước, đường mổ qua lồi cầu là một trong những đường mổ được lựa chọn.
- U phía dưới động mạch đốt sống, các dây thần kinh sọ thấp bị đẩy lên trên cùng với động mạch đốt sống. Tuy nhiên khi u ở trên động mạch đốt sống, vị trí các dây thần kinh sọ thấp khó dự đoán trước được.
- Các u kích thước lớn có thể dính hoặc bao bọc các cấu trúc thần kinh mạch máu, nên lấy giảm áp u.
- Đường mổ dưới chẩm phía sau: thường dùng trong trường hợp u vùng lỗ chẩm hoặc hơi lệch sau bên.
- Tư thế bệnh nhân: nằm sấp hoặc sấp ba phần tư. Cổ gập tối thiểu để tránh chèp ép thân não do u.

- Phẫu thuật viên cần thận trọng với động mạch tiểu não sau dưới và động mạch đốt sống bị u bao phủ.

– Đánh giá khả năng lấy u trong phẫu thuật (phân loại của Simpson):

Bảng 2. Đánh giá theo bảng phân loại của Simpson

Độ I	Về đại thể lấy hết u (nơi xuất phát ở màng não, xương sọ)
Độ II	Lấy hết u và cầm máu ở gốc u
Độ III	Lấy u không cầm máu ở gốc u hoặc không lấy bỏ gốc u
Độ IV	Lấy u không hoàn toàn
Độ V	Làm giảm chèn ép, có hoặc không sinh thiết u

3.3. Xạ trị

– Chỉ định:

+Các u màng não ác tính, nhiều mạch máu, tái phát nhanh.

+U màng não lành tính hoặc ác tính không thể mổ lấy hết u.

– Phương pháp:

Xạ trị vào diện u với liều 55-60Gy.

Tác dụng lâu dài có thể gây tổn thương dây thần kinh thị, tuyến yên hoặc khả năng nhận thức.

3.4. Xạ phẫu (Radiosurgery)

– Là phương pháp điều trị hiện đại được lựa chọn thay thế hoặc phối hợp với phẫu thuật mang lại hiệu quả cao, an toàn, ít biến chứng. Theo Hiệp hội xạ phẫu Hoa Kỳ, tỷ lệ kiểm soát bệnh đối với u màng não điều trị bằng dao gamma lên tới 90-97%.

– Xạ phẫu bao gồm: CyberKnife và gamma knife (dao gamma). Dao gamma có 2 loại: dao gamma cổ điển và dao gamma quay (Rotating Gamma Knife).

– Xạ phẫu: thường áp dụng với các khối u màng não vùng xoang hang, vùng nền sọ, u vùng cạnh xoang tĩnh mạch và gần vùng chức năng.

– Ưu điểm của xạ phẫu bằng dao gamma quay:

+Các khối u có kích thước dưới 5cm. Các khối u hoặc tổn thương ở những vị trí đặc biệt, nguy hiểm như vùng thân não, nền sọ… rất khó hoặc không thể mổ mở, mổ nội soi được.

+Các khối u gần hay trong các cơ quan quan trọng như mạch máu, các dây thần kinh sọ, thân não...

+Những trường hợp u tái phát sau phẫu thuật mổ mở, mổ nội soi. Bệnh nhân từ chối phẫu thuật; bệnh nhân nhỏ tuổi hoặc nhiều tuổi... là những chỉ định rất thích hợp đối với dao gamma quay.

+Có thể điều trị được nhiều khối u một lúc (thể NF2).

+Các trường hợp u màng não không thể phẫu thuật được do có chống chỉ định gây mê.

+Thực hiện xạ phẫu nhẹ nhàng, an toàn, bệnh nhân vẫn ăn uống bình thường, không phải gây mê, có thể ra viện ngay sau khi xạ phẫu.

+Hiệu quả kiểm soát bệnh cao, ít tái phát.

3.5. Nút mạch

– Thực hiện trước phẫu thuật giúp giảm nguy cơ chảy máu, rút ngắn được thời gian phẫu thuật, phẫu thuật lấy u dễ dàng hơn.

– Biến chứng nặng của nút mạch u màng não trước mổ bao gồm các thiếu hụt thần kinh và chảy máu trong u sau nút.

3.6. Hóa trị

Rất ít tác dụng với u màng não, chỉ được cân nhắc đối với u màng não ác tính (độ 3)

4. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Theo dõi sau điều trị quan trọng nhằm đánh giá:

– Tỷ lệ sống sau 5 năm của u màng não.

– Tỷ lệ tái phát và biến chứng ở các bệnh nhân có u màng não ác tính để kịp thời điều trị. Mức độ phẫu thuật lấy hết u là một yếu tố quan trọng trong việc ngăn ngừa sự tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phan Sỹ An, Mai Trọng Khoa và cs (2007). Dao gamma, một công cụ xạ phẫu sọ não tiên tiến. Tạp chí Y học lâm sàng 17, 15-18.
2. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Mai Trọng Khoa (2013). Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Việt, Phạm Minh Thông và Đồng Văn Hệ (2011). Nghiên cứu chụp cộng hưởng từ, chụp mạch số hóa xóa nền trong chẩn đoán và điều trị u màng não. Luận án tiến sĩ.
5. Anne G. Osborn, Susan I. Blaser, Karen L. Salzman et al (2007). Diagnostic imaging brain: I6,16- I6,41.
6. National Comprehensive Cancer Network (2019). Central nevous system tumor, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

7. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.
8. International Radiosurgery Assocition (IRSA 2011). Meningioma.
9. Johns Hopkins Medicines (2010). Common locations of meningioma, Neurology and Neurosurgery.
10. Cohen-Inbar O 1, Lee CC, Schlesinger D, Xu Z, Sheehan JP (2015). Long-Term Results of Stereotactic Radiosurgery for Skull Base Meningiomas. Neurosurgery.
11. F. A. Zeiler, A. M. McDonald Pj Fau - Kaufmann, D. Kaufmann Am Fau - Fewer et at. (2012). Gamma Knife radiosurgery of cavernous sinus meningiomas: an institutional review. Can J Neurol Sci, 39(6), tr. 757-62.
12. Necmettin Pamir, Peter M. Black, Rudolf Fahlbusch (2010), Meningiomas: A Comprehensive Text.

Bài 21

U VÙNG TUYẾN TÙNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Thuật ngữ u não vùng tuyến tùng (Pineal region tumors) được dùng để chỉ các u xuất phát từ tuyến tùng và các thành phần cấu trúc xung quanh tuyến tùng. Theo nhiều nghiên cứu, u não vùng tuyến tùng ít gặp chỉ chiếm 0,4-1% u não ở người lớn, 3-8% ở trẻ em ở châu Âu và châu Mỹ, nhưng châu Á chiếm 3-9% u trong sọ.

U tuyến tùng hay gặp nhất là u tế bào mầm chiếm 37-45% (u tế bào mầm vùng yên chiếm 27-35%, u tế bào mầm xuất hiện cả trên yên và vùng tuyến tùng chiếm 10%). U xuất phát từ tế bào nhu mô tuyến tùng chiếm khoảng 0,2% các u não trong sọ và chiếm khoảng 14-27% u não vùng tuyến tùng, trong đó u tế bào tuyến tùng chiếm 30-57%, và u nguyên bào tuyến tùng chiếm 23-50%. U của tế bào nâng đỡ và cấu trúc lân cận chiếm 10-35% u vùng tuyến tùng bao gồm u thần kinh đệm, u sao bào, u tế bào màng ống nội tủy, u màng não, u mạch tế bào quanh mao mạch, u di căn tới tuyến tùng rất hiếm...

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

Các triệu chứng u não vùng tuyến tùng thường diễn biến chậm từ nhiều tuần đến nhiều năm trong bệnh sử:

Đau đầu, rối loạn thăng bằng

Đại đa số bệnh nhân có khối u vùng tuyến tùng có hội chứng tăng áp lực nội sọ do giãn não thất: đau đầu, buồn nôn và nôn, lơ mơ...

Triệu chứng chèn ép thân não dẫn đến hội chứng Parinaud:

– Liệt nhìn lên: thường còn khả năng nhìn xuống.

– Giả đồng tử Argyll Robertson: mất khả năng điều tiết và đồng tử trở nên hơi giãn như đang nhìn gần.

– Rung giật nhãn cầu co, hội tụ: thường xảy ra khi cố gắng nhìn lên. Khi nhìn lên nhanh, mắt giật lại và đồng tử co lại.

– Co mí mắt rút (dấu hiệu Collier).

– Dấu hiệu mặt trời lặn: mắt thường ở tư thế nhìn xuống.

– Dậy thì sớm: thường gặp ở nữ giới.

2.2. Cận lâm sàng

2.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

– Chụp cộng hưởng từ sọ não: cho phép xác định rõ vị trí, hình thái, cấu trúc u cũng như lựa chọn đường vào phẫu thuật. Trường hợp nghi u tế bào mầm vùng tuyến tùng cần chụp cộng hưởng từ toàn bộ cột sống để đánh giá di căn theo dịch não tủy.

– Chụp cắt lớp vi tính: thường được áp dụng trong cấp cứu, giúp chẩn đoán giãn não thất, khối vùng tuyến tùng, xác định vôi hóa trong u hay không có vai trò trong chẩn đoán xác định vị trí, kích thước, mật độ của khối u.

– Chọc dò tủy sống thắt lưng để xét nghiệm dịch não tủy nhằm chẩn đoán phân biệt với tổn thương áp xe não, viêm não. Chống chỉ định với bệnh nhân có biểu hiện tăng áp lực nội sọ.

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

– Xạ hình não bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-DTPA để đánh giá và định vị các khối u não.

2.2.2. Xét nghiệm

Các xét nghiệm chỉ điểm khối u, xét nghiệm nội tiết trong máu và dịch não tủy giúp định hướng chẩn đoán tính chất lành hay ác tính của u và định hướng kế hoạch điều trị. Các chất chỉ điểm khối u có trong huyết thanh hoặc dịch não tuỷ hiện nay đang được các labo sinh hoá hiện đại định lượng là: alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (HCG), Placental alkaline phosphatase (PLAP), Human Placental Cytokeratins (CAM 5.2, AE 1/3), c-kit (CD 117), OCT4, CD30...

Nếu AFP và β HCG tăng cao là yếu tố chẩn đoán u tế bào mầm không tinh, đôi khi không cần khẳng định bằng mô bệnh học.

β HCG ở mức độ thấp (<50-100 mIU/ml) thường gặp ở những u tế bào mầm có các tế bào hợp bào lá nuôi nên một số nhà nghiên cứu đề nghị điều trị thực nghiệm bệnh nhân như một u tinh bào mặc dù vẫn còn tranh cãi.

PLAP là một chỉ điểm u - một enzyme phản ứng phôi thai của phosphatase kiềm. Ở những bệnh nhân có PLAP tăng, nhưng β HCG và AFP bình thường thì cũng có thể cho chẩn đoán bệnh nhân có khối u tế bào mầm và điều trị như một khối u tế bào mầm.

Bảng 1. Các chỉ điểm hóa mô miễn dịch

Loại u	β-HCG	AFP	PLAP	c-kit
Ung thư biểu mô rau	+	-	±	-
Ung thư biểu mô phôi	-	-	+	-
U tinh bào (hợp bào lá nuôi)	+	-	±	+
U quái chưa trưởng thành	±	±	-	±
U quái trưởng thành	-	-	-	-
U tế bào mầm hỗn hợp	±	±	±	±
U tế bào mầm thuần nhất	-	-	±	+
U túi noãn hoàng	-	+	±	-

Bảng 2. Các chỉ điểm u huyết thanh và dịch não tủy

Loại u	β-HCG	AFP
Ung thư biểu mô rau	+++	-
Ung thư biểu mô phôi	+	+
U tế bào mầm	(±)	-
U quái	-	(+)
U túi noãn hoàng	-	+++

2.3. Chẩn đoán giải phẫu bệnh

Bảng 3. Phân loại u vùng tuyến tùng theo WHO 2016

Các u não vùng tuyến tùng/độ mô học	I	II	III	IV
U tế bào mầm *(Germinoma)*		*	*	*
U tế bào tuyến tùng *(Pineocytoma)*	*			
U tế bào nhu mô tuyến tùng dạng trung gian *(Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation)*		*	*	
U nguyên bào tùng *(Pineoblastoma)*				*
U nhú vùng tuyến tùng *(Papillary tumor of the pineal region)*		*	*	
U tổ chức cấu trúc xung quanh tuyến tùng	*	*	*	*

3. ĐIỀU TRỊ U NÃO VÙNG TUYẾN TÙNG

3.1. Nguyên tắc điều trị

– Kiểm soát việc giãn não thất

– Lấy bỏ các u lành tính

– Xác định mô học u

– Điều trị đa mô thức dựa vào mô bệnh học và giai đoạn bệnh

– Phân loại nhóm nguy cơ dựa vào giải phẫu bệnh và chỉ điểm u huyết thanh và dịch não tủy

– Điều trị các rối loạn thần kinh nội tiết: đái tháo nhạt, rối loạn điện giải, hormon.

Bảng 4. Phân loại nhóm nguy cơ theo mô bệnh học

Nhóm tiên lượng	Loại u
Tốt	U tinh bào thuần nhất
	U quái trưởng thành
Trung bình	U tinh bào với các tế bào khổng lồ của hợp bào lá nuôi
	U quái chưa trưởng thành
	Các khối u hỗn hợp thành phần chủ yếu là tinh bào hoặc quái
	U quái với chuyển dạng ác tính

Xấu	Ung thư biểu mô rau
	Ung thư biểu mô phôi
	Các khối u hỗn hợp tạo thành từ biểu mô rau, u túi noãn hoàng, hoặc biểu mô phôi
	U túi noãn hoàng

Bảng 5. Phân loại nhóm nguy cơ của u tế bào mầm nội sọ

Nguy cơ	Loại u
Thấp	U tinh bào thuần nhất, AFP bình thường, β HCG <50mIU/ml trong huyết thanh và dịch não tủy.
Nguy cơ cao	U tinh bào hỗn hợp và các biến thể ác tính khác. Và/hoặc HCG +/- AFP huyết thanh tăng hoặc HCG dịch não tủy >50 mIU/ml; AFP trên mức bình thường.

3.2. Điều trị ngoại khoa

– Chỉ định

+Điều trị giãn não thất

+Xác định mô bệnh học

+Cắt bỏ tối đa khối u lành tính, giảm thể tích các khối u ác tính vùng tuyến tùng.

– Các phương pháp điều trị giãn não thất

Có hai kỹ thuật thường đề cập để điều trị giãn não thất là đặt dẫn lưu não thất ổ bụng và nội soi phá sàn não thất ba bể đáy, gần đây nội soi phá sàn não thất ba bể đáy được lựa chọn, qua nội soi có thể lấy dịch não tủy để làm xét nghiệm hoặc sinh thiết u, kỹ thuật này ngày càng trở nên phổ biến. Phương pháp nội soi mở thông sàn não thất ba.

– Phương pháp sinh thiết u với hệ thống định vị thần kinh

Sinh thiết u với hệ thống định vị thần kinh: Tỷ lệ tai biến do sinh thiết có định vị hỗ trợ khoảng 7%-10%, tỷ lệ tử vong khoảng 1,3%-9,5%, độ chính xác trong chẩn đoán mô bệnh học khoảng 94%.

Sinh thiết u bằng phương pháp mở nắp sọ.

– Phẫu thuật cắt bỏ u vùng tuyến tùng

Các đường mổ vào u não vùng tuyến tùng gồm:

+Đường mổ xuyên phần sau thể chai của Dandy.

+Đường mổ qua não thất của Van Wagenen.

+Đường mổ trên lều xuyên lều tiểu não của Foerster và Poppen. Đường mổ đỉnh chẩm xuyên lều tiểu não với tư thế nằm sấp đầu nghiêng 3/4 của Ausman.

+Đường mổ dưới lều trên tiểu não của Krause, Stein.

+Đường mổ qua phần trước của thể chai vào não thất của Sano với những u não vùng tuyến tùng rất lớn xâm lấn vào 1/3 trước của não thất ba, và đường mổ qua mảnh cùng phía trước, đường mổ qua não thất bốn đi lên.

3.3. Xạ trị

Chỉ định xạ trị

– Chỉ định: tùy theo từng bệnh cảnh có thể xạ trị sau mổ, hoá xạ trị đồng thời, xạ trị đơn thuần.

– Mô phỏng bằng CT scan hoặc MRI sọ não

– Tổng liều: Liều xạ trị phụ thuộc vào loại mô bệnh học, vị trí khối u, tuổi, thể trạng, độ ác tính...

– Trường chiếu: có các hình thức như sau:

+Toàn bộ não: cho những ung thư tế bào mầm di căn não nhiều ổ

+Vùng u và rìa u: cho những khối u lớn không thể cắt bỏ hoặc chỉ cắt bỏ được một phần u.

+Toàn bộ não và sau đó khu trú vào vùng u.

– Kỹ thuật: Xạ trị thường quy 3D

Xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị điều biến thể tích (VMAT)

Xạ phẫu bằng dao gamma, dao gamma quay, CyberKnife

Xạ trị hạt nặng như proton therapy, C-11…

Xa trị trong mổ.

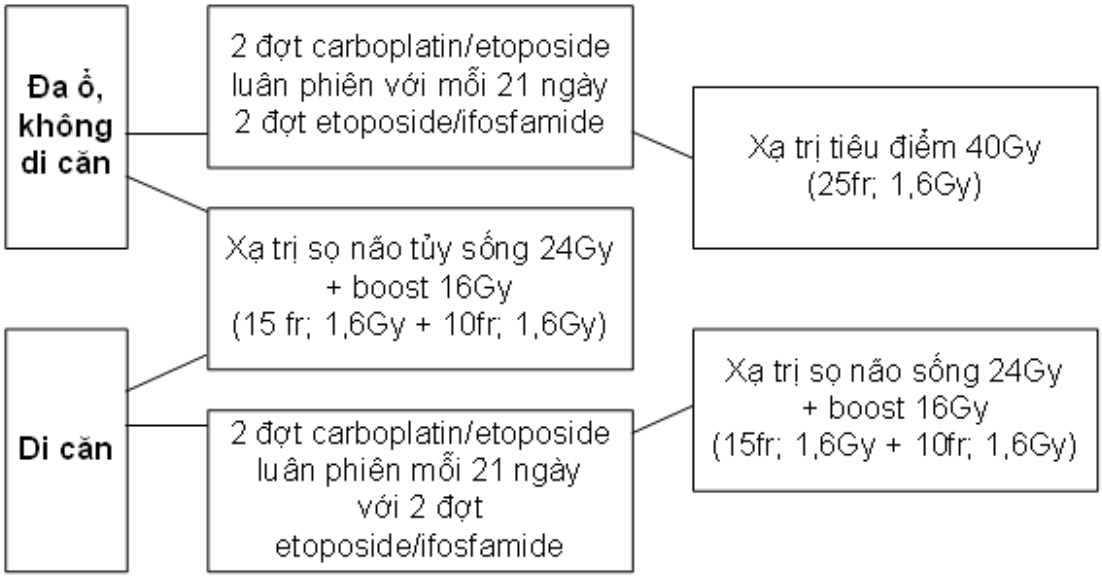
3.4. Hóa trị

Hóa trị là phương pháp điều trị hỗ trợ, tăng cường hiệu quả phẫu thuật và xạ trị.

Hiện nay trên thế giới cũng như ở Việt Nam, các phác đồ hóa trị áp dụng trong u tế bào mầm nội sọ như sau:

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ U TINH BÀO NỘI SỌ THEO SIOP

(SIOP CNS GCT 96 Protocol)



Liều hóa chất:

Carboplatin 600mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1- 3/Etoposide 100mg/m^2/ ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1- 3.

Etoposide 100mg/m^2/ ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1- 6/Ifosfamide 1.800mg/m^2/ ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1- 6.

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ U KHÔNG TINH NỘI SỌ MỚI CHẨN ĐOÁN

Hóa chất tấn công tổng cộng 6 đợt gồm Carboplatin/Etoposide luân phiên với Ifosfamide/Etoposide. Nếu không đáp ứng hoàn toàn, chỉ đáp ứng một phần mà không tiến triển thì phẫu thuật second look, sau đó hóa chất toàn thân liều cao với Thiotepa*/Etoposide + ghép tế bào gốc ngoại vi tự thân trước khi tia xạ sọ não tủy sống. Liều cụ thể:

Tấn công: Đợt 1, 3, 5 Carboplatin 600mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Etoposide 90mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2, 3.

G-CSF 5 µg/kg/ngày, tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch ngày 4-13 cho đến khi bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) >1,5G/L.

Tấn công: Đợt 2, 4, 6 ifosfamide 1.800mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

Etoposide 90mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

Mesna 360mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

G-CSF 5µg/kg/ngày, tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch ngày 6-15 cho đến khi BCĐNTT >1.5G/L.

Củng cố: Etoposide 500mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày -5 đến -3.

Thiotepa* 300mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày -5 đến -3.

Nghỉ ngày -2 đến -1. Ngày 0: Ghép tế bào gốc ngoại vi tự thân, G-CSF 5-10 µg/kg tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch ngày 1 đến tận khi BCĐNTT >10G/L.

Tia xạ: 36Gy sọ não tủy sống boost 54Gy diện u (tumor bed), 45Gy tại những vị trí tổn thương tủy sống mà không cần xem xét mức độ đáp ứng với hóa chất tấn công.

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ U TẾ BÀO MẦM KHÔNG TINH NỘI SỌ

Hóa chất tân bổ trợ từ 4-6 đợt PE + Carboplatin/Etoposide sau đó tia xạ. Nếu đáp ứng không hoàn toàn, có thể hóa chất sau xạ trị phác đồ PVB 4-6 đợt.

PE: Cisplatin 20mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

Etoposide 60mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

Carbo/Eto: Carboplatin 450mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Etoposide 150mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-3.

PVB: Cisplatin 20mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

Vinblastine 4-6mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8.

Bleomycin 10-15mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15.

NGUY CƠ THẤP

U tinh bào thuần nhất và AFP bình thường, beta HCG < 50mIU/ml trong huyết thanh và dịch não tủy

- Phác đồ hóa chất ABAB, cách mỗi 3 tuần
- A Etoposide 100mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5
  Cisplatin 40mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

  B Cyclofosfamide 1g/m^2 truyền tĩnh mạch (tối đa 2mg), ngày 1, 8, 15
- Đánh giá đáp ứng tuần thứ 12 sau hóa trị. Bắt đầu xạ trị vào tuần thứ 13

Xạ trị vị trí u nguyên phát.

Nếu đạt đáp ứng hoàn toàn liều 30,6Gy, nếu không đạt đáp ứng hoàn toàn liều 50,4Gy với diện tia cách rìa u 2cm với xạ thông thường hoặc 0,5cm với xạ trị định vị phân liều.

Nguy cơ thấp, tổn thương lan tràn thì xạ trị vị trí u nguyên phát và xạ trục thần kinh.

Nếu đạt đáp ứng hoàn toàn liều 30,6Gy, nếu không đạt đáp ứng hoàn toàn liều 36Gy.

NGUY CƠ CAO

U tinh bào hỗn hợp và các biến thể ác tính khác. Và/hoặc HCG +/- AFP huyết thanh tăng hoặc HCG dịch não tủy > 50mIU/ml; AFP trên mức bình thường.

- Phác đồ hóa chất A'B'A'B', cách mỗi 3 tuần
- A' Etoposide 100mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5
  Cisplatin 40mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5
  B' Cyclofosfamide 2g/m^2 truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2
  Vincristine 1,5mg/m^2 truyền tĩnh mạch (tối đa 2mg), ngày 1, 8 và 15
- Đánh giá đáp ứng tuần thứ 12 sau hóa trị. Bắt đầu xạ trị vào tuần thứ 13

Xạ trị vị trí u nguyên phát

Nếu đạt đáp ứng hoàn toàn liều 50,4Gy, nếu không đạt đáp ứng hoàn toàn liều 54Gy.

Kết hợp xạ trục thần kinh

Nếu đạt đáp ứng hoàn toàn liều 30,6Gy, nếu không đạt đáp ứng hoàn toàn liều 36Gy.

4. PHÒNG BỆNH

Tránh các yếu tố có nguy cơ gây ung thư, khám sức khỏe định kỳ hoặc khi có bất thường để phát hiện bệnh sớm.

5. TIÊN LƯỢNG

Kết quả điều trị các u não phụ thuộc vào loại bệnh, vị trí tổn thương... Khối u càng nhỏ, vị trí ít nguy cấp của não, loại mô bệnh học lành tính có tiên lượng tốt hơn u kích thước lớn, độ ác tính cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 445-446.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Phan Sỹ An, Mai Trọng Khoa và cs (2007). Dao gamma, một công cụ xạ phẫu sọ não tiên tiến. Tạp chí Y học lâm sàng 17, 15-18.
6. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. Mai Trọng Khoa (2013). Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Quang Hùng, Trần Đình Hà, Vương Ngọc Dương và cs (2019). Đánh giá kết quả điều trị 5.600 bệnh nhân u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí Y học thực hành. Số 1-2019, trang 62-68.
9. Anne G. Osborn(1994). Diagnostic imaging brain: 529-577.
10. Anne G. Osborn, Susan I. Blaser, Karen L. Salzman et al (2007). Diagnostic imaging brain: I6,16- I6,41.
11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Central nevous system tumor, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology

Bài 22

U MÀNG NỘI TỦY TRONG SỌ

1. ĐẠI CƯƠNG

U màng nội tủy (ependymomas) là một loại của u thần kinh đệm, điển hình mọc ở trong hoặc cạnh hệ thống não thất. U màng nội tủy thường gặp ở hố sọ sau, ở não thất tư hoặc ở tủy sống, nó cũng có thể gặp ở vùng bán cầu đại não (nhất là ở trẻ em). U màng nội tủy chiếm khoảng dưới 10% khối u thần kinh trung ương và chiếm 25% các khối u nguyên phát của tủy sống.

U màng nội tủy thường được chẩn đoán ở trẻ em ở bất kỳ tuổi nào, thường gặp nhất là ở dưới 5 tuổi, trong đó 25-40% bệnh nhân được chẩn đoán trước 2 tuổi. U màng nội tủy trong não không phổ biến ở người lớn, thường xuất hiện ở lứa tuổi trước 40 tuổi. Ở người lớn, u này thường có tiên lượng tốt khi phẫu thuật lấy toàn bộ u. Riêng ở trẻ em, u có tiên lượng kém hơn mặc dù u cũng được lấy toàn bộ như người lớn nhưng có khả năng tái phát nhanh hơn.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng phụ thuộc vào vị trí của khối u:

Hầu hết u nằm ở hố sọ sau, với biểu hiện lâm sàng là hội chứng tăng áp lực nội sọ do làm tắc nghẽn hệ thống não thất (đau đầu, nôn, phù gai thị, rối loạn tri giác). Triệu chứng của khối u vùng tiểu não: chóng mặt, rối loạn thăng bằng. Liệt dây thần kinh sọ số VI đến X là triệu chứng của khối u thâm nhiễm vào dây thần kinh sọ. Có thể gây liệt nửa người, liệt nhiều dây thần kinh sọ nếu u chèn ép vào thân não.

Động kinh hoặc dấu hiệu thần kinh khu trú (liệt, tê bì, nói khó, thay đổi hành vi…) nếu khối u mọc ở vùng trên lều tiểu não.

U xâm lấn vào tủy sống có biểu hiện thiếu hụt chức năng thần kinh: yếu chi, rối loạn cảm giác, rối loạn cơ tròn.

Chẩn đoán dựa chủ yếu vào lứa tuổi, vị trí khối u, hình ảnh cộng hưởng từ sọ não, tủy sống.

2.2. Cận lâm sàng

– Cộng hưởng từ: U thường có biểu hiện giảm tín hiệu trên T1, tăng tín hiệu trên T2, không đồng nhất tín hiệu, ngấm thuốc đối quang từ sau tiêm, u thường ở vị trí não thất bốn, hoặc cạnh não thất. U thường phát triển vào lỗ Luschka, và tín hiệu không đồng nhất là hai dấu hiệu giúp định hướng chẩn đoán u màng nội tủy, cũng như giúp chẩn đoán phân biệt với u sao bào lông, u nguyên tủy bào ở trẻ em.

U thường gây giãn não thất do tắc nghẽn não thất tư hoặc gây hiệu ứng khối ở vùng trên lều, nhưng hiếm khi có phù nề quanh u.

Cắt lớp vi tính: u có biểu hiện tăng tỷ trọng, ngấm thuốc cản quang đồng nhất, trong u có cấu trúc nang và calci hóa thường gặp.

Chẩn đoán phân biệt với các u não hố sau ở trẻ em gồm: u nguyên tủy bào, u sao bào lông, u đám rối mạch mạc, u tế bào nguồn gốc phôi thai.

Chẩn đoán sự lan tràn khối u: tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán nghi ngờ u màng nội tủy cần được chụp CHT sọ não và toàn bộ tủy sống có tiêm thuốc, do có 10% khối u di căn theo hệ thống dịch não tủy vào màng tủy. Chọc dịch não tủy tìm tế bào ung thư nhằm đánh giá giai đoạn với u màng nội tủy bất thục sản, cần lưu ý không chọc dịch não tủy khi có tăng áp lực nội sọ, thường chọc dịch não tủy tìm tế bào 10-14 ngày sau phẫu thuật.

– Giải phẫu bệnh:

Phân loại theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) về u màng ống nội tủy:

Phân loại khối u	Phân độ khối u
Subependymoma	I
Myxopapillary ependymoma	I
Ependymoma	II
Ependymoma, RELA fusion-positive	II hoặc III
Anaplastic ependymoma	III

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc điều trị

Phẫu thuật cắt bỏ tối đa và xạ trị là phương pháp điều trị chủ yếu.

Hóa trị được chỉ định với những trẻ nhỏ chưa thể xạ trị.

3.2. Điều trị ngoại khoa

Mục đích: Phẫu thuật lấy toàn bộ, tối đa khối u và bảo vệ chức năng thần kinh. Đối với những trường hợp chức năng thần kinh trước mổ quá nặng và kéo dài, khả năng hồi phục sau mổ rất hạn chế, thậm chí không hồi phục. Khả năng cắt bỏ tối đa khối u làm tăng thời gian sống thêm có ý nghĩa. Khả năng cắt bỏ khối u phụ thuộc vào kích thước, mức độ xâm lấn của u vào thân não, các dây thần kinh sọ, và kinh nghiệm của phẫu thuật viên. Các nghiên cứu chỉ ra rằng: cắt bỏ gần toàn bộ khối u giúp làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ và kéo dài thời gian sống hơn nhóm cắt một phần khối u.

3.3. Xạ trị

Xạ trị thường được sử dụng sau khi phẫu thuật cắt bỏ khối u, giúp giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ lấy u. Trường bức xạ thường bao gồm hai thân đốt sống hoặc vùng có rễ thần kinh ở trên và dưới khối u, với tổng liều 45,0 đến 50,4Gy. Khuyến cáo, trường bức

xạ bao gồm khối u hoặc giường khối u cộng với biên độ 1 đến 2cm với tổng liều là 54 đến 56Gy.

Với trẻ em trên 3 tuổi, xạ trị vào giường khối u sau phẫu thuật là phương pháp điều trị chính, kết quả thời gian sống thêm sau 5 năm không tiến triển bệnh khoảng 50-60%.

Với trẻ em dưới 3 tuổi, xạ trị ngay sau phẫu thuật không được khuyến cáo do những biến chứng về thần kinh, và làm chậm phát triển tâm thần vận động của trẻ nhỏ. Các nghiên cứu cho thấy ependymoma có khả năng đáp ứng với hóa trị liệu kết hợp, nhưng kết quả cho đến nay vẫn chưa chứng minh được rõ ràng lợi thế sống còn toàn bộ. Vì vậy, hoá trị nên dành cho những bệnh nhân thất bại sau phẫu thuật và xạ trị, hoặc có thể cân nhắc dùng cho trẻ dưới 3 tuổi để trì hoãn xạ trị.

3.4. Hóa trị

Vai trò của hóa trị ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ sau phẫu thuật như sau: hóa trị sau phẫu thuật, sử dụng kết hợp nhiều loại etoposide, vincristine, cyclophosphamide, platinum và methotrexate liều cao, cho thấy tỷ lệ đáp ứng 40% đến 50% ở trẻ em dưới 3 tuổi.

4. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Theo dõi được thực hiện 6 tháng/1 lần trong 2 năm đầu, và chụp cộng hưởng từ đánh giá. Sau đó kiểm tra 1 năm/lần.

Điều trị tái phát

Chưa có phác đồ chuẩn cho điều trị u màng nội tủy tái phát. Tuy nhiên, phẫu thuật lại cũng như xạ trị lại ngày càng được sử dụng. Phẫu thuật lại đã được chứng minh là có liên quan đến tiên lượng cải thiện thời gian sống thêm (sau 5 năm là 19% trong trường hợp cắt bỏ gần toàn bộ khối u, 14% trong trường hợp cắt bỏ bán phần khối u) so với 8% ở nhóm không phẫu thuật. Việc chiếu xạ lại được thực hiện ở người lớn cũng như ở trẻ lớn thường được sử dụng là xạ trị phân liều hoặc xạ phẫu hoặc proton.

Vai trò của hóa trị liệu trong điều trị u màng nội tủy tái phát ở người lớn vẫn chưa rõ ràng và chỉ được xem xét khi các phương pháp điều trị tại chỗ (phẫu thuật và xạ trị) không còn chỉ định. Tương tự như các u thần kinh đệm khác, temozolomide đã được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân u màng nội tủy tái phát ở người lớn. Một số báo cáo trường hợp cho thấy temozolomide đơn độc hoặc phối hợp có tác dụng điều trị u màng nội tủy tái phát độ II hoặc III. Một nghiên cứu hồi cứu trên 18 bệnh nhân bị tái phát nội sọ độ II và III tái phát mà không có chỉ định phẫu thuật hoặc xạ trị, điều trị temozolomide trong lịch trình tiêu chuẩn hoặc phối hợp cho thấy đáp ứng 22% và có thời gian sống thêm không tiến triển bệnh 9 tháng, thời gian sống thêm 30,5 tháng.

5. PHÒNG BỆNH

Tránh các yếu tố có nguy cơ gây ung thư, khám sức khỏe định kỳ hoặc khi có bất thường để phát hiện bệnh sớm.

6. TIÊN LƯỢNG

Kết quả điều trị các u não phụ thuộc vào loại bệnh, vị trí tổn thương... Khối u càng nhỏ, vị trí ít nguy cấp của não, loại mô bệnh học lành tính có tiên lượng tốt hơn u kích thước lớn, độ ác tính cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 445-446.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Phan Sỹ An, Mai Trọng Khoa và cs (2007). Dao gamma, một công cụ xạ phẫu sọ não tiên tiến. Tạp chí Y học lâm sàng 17, 15-18.
7. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội
8. Mai Trọng Khoa (2013). Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay. Nhà xuất bản Y học.
9. Anne G. Osborn (1994). Diagnostic imaging brain: 529-577.
10. Anne G. Osborn, Susan I. Blaser, Karen L. Salzman et al (2007). Diagnostic imaging brain: I6,16- I6,41.
11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Central nevous system tumor, version1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 23

UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư vòm mũi họng (Nasophanryngeal Carcinoma - NPC) là bệnh lý ác tính các tế bào niêm mạc vòm mũi họng. Theo dữ liệu của GLOBOCAN 2018 ung thư vòm mũi họng đứng đầu trong các ung thư vùng đầu-mặt-cổ chiếm khoảng 5% các ung thư và đứng hàng thứ 6 trong các bệnh ung thư nói chung. Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) có tiên lượng tốt nếu được phát hiện sớm, điều trị đúng và kịp thời. Tuy nhiên, ngay cả ở giai đoạn muộn thì việc điều trị cũng đưa lại kết quả khả quan trong việc nâng cao chất lượng và kéo dài thời gian sống ở người bệnh. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi nhưng đỉnh cao ở khoảng 30-50 tuổi. Hay gặp ở người có tiền sử hút thuốc lá, uống rượu, bị chiếu xạ, ăn trầu, cá muối, dưa muối, ăn ít rau quả tươi.

2. CHẨN ĐOÁN

Mục đích chẩn đoán:

- Chẩn đoán xác định khối u nguyên phát bằng mô bệnh học.
- Phân loại giai đoạn bệnh dựa vào lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng.

2.1. Chẩn đoán lâm sàng

2.1.1. Triệu chứng cơ năng

- Giai đoạn sớm:

  +Nhức đầu: lan tỏa, âm ỉ, thường ở một bên.

  +Ù tai: đa số một bên, ù như tiếng ve kêu.

  +Ngạt mũi một bên lúc nặng lúc nhẹ, đôi khi xì ra máu mũi.

- Giai đoạn muộn:

  +Nhức đầu liên tục có lúc dữ dội, có điểm đau khu trú.

  +Ù tai tăng, nghe kém, giảm thính lực, có thể điếc.

  +Ngạt mũi liên tục, kèm chảy máu mũi, không đáp ứng với điều trị thông thường.

  +Triệu chứng mắt: do u chèn ép, tổn thương thần kinh chi phối vận động của nhãn cầu: lác, nhìn đôi, sụp mi, giảm hoặc mất thị lực.

2.1.2. Thực thể

- Khối u vòm: soi gián tiếp qua gương hoặc trực tiếp qua ống nội soi, đa số u ở hai thành bên và nóc vòm. Giai đoạn muộn có thể gặp u đẩy lồi nhãn cầu, xuống họng miệng hoặc sùi ra ống tai ngoài. Qua soi, tiến hành sinh thiết u làm chẩn đoán mô bệnh học.

– Khám các dây thần kinh sọ: các dây số III, IV, V, VI hay bị tổn thương sớm và ở giai đoạn muộn có thể tổn thương nhiều dây thần kinh.

– Hệ hạch cổ: thường nổi hạch cổ cùng bên với u nguyên phát, hạch góc hàm tổn thương sớm và hay gặp nhất. Ban đầu hạch nhỏ còn di động, sau hạch chắc cố định.

2.2. Các xét nghiệm cận lâm sàng

– Chẩn đoán tế bào học:

+Quệt tế bào bong ở vòm họng tìm tế bào ung thư.

+Chọc hút kim nhỏ làm chẩn đoán tế bào ung thư tại hạch cổ.

– Chẩn đoán mô bệnh học: là xét nghiệm bắt buộc phải có để xác định chẩn đoán.

+Sinh thiết trực tiếp u vòm qua ống soi cứng hoặc mềm.

+Sinh thiết hạch cổ nếu kết quả mô bệnh học u vòm âm tính (chẩn đoán gián tiếp).

– Chẩn đoán hình ảnh: quan trọng để đánh giá mức độ lan tràn cũng như giai đoạn bệnh.

+Chụp Xquang tư thế Hirtz, Blondeaux (hiện nay ít làm vì giá trị chẩn đoán không cao).

+Chụp CT scan vùng vòm, nền sọ (có mở cửa sổ xương) thấy hình u làm đầy trần và thành vòm, tại cửa sổ xương thấy hình tiêu xương nền sọ nếu có tổn thương xương.

+Chụp CT scan ổ bụng, lồng ngực phát hiện các di căn

+Chụp cộng hưởng từ (MRI) vòm và sọ não. Thấy u vòm xâm lấn ra các phần mềm xung quanh hoặc thấy tổn thương di căn não trên phim chụp sọ.

+Siêu âm vùng cổ tìm hạch, siêu âm ổ bụng tìm di căn, chụp phổi thẳng tìm di căn.

+Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

+Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

+Xét nghiệm miễn dịch tìm virus Epstein Barr như IgA/VCA, IgA/EBNA… công thức máu, sinh hóa, điện tim… đánh giá tình trạng toàn thân.

+Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): SCC; Cyfra 21-1; CEA; CA 19-9 nhằm theo dõi đáp ứng điều trị, theo dõi, phát hiện tái phát, di căn xa.

+Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự gen nhiều gen.

* Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định:

– Khám lâm sàng và cận lâm sàng có tổn thương u và/hoặc hạch cổ.

– Kết quả chẩn đoán mô bệnh học (u hoặc hạch) là ung thư (có thể phải làm nhiều lần và cần thiết phải nhuộm hóa mô miễn dịch để xác định typ mô học).

2.3. Phân loại giai đoạn bệnh (theo hệ thống TNM của AJCC lần thứ 8 năm 2017)

T: U nguyên phát

T_x: Không đánh giá được u nguyên phát

T_0: Không thấy u nguyên phát nhưng có hạch cổ và virus Epstein-Barr (EBV) dương tính;

Tis: Ung thư biểu mô tại chỗ

T_1: U khu trú trong vòm họng, hoặc lan tới họng miệng và/hoặc hốc mũi nhưng chưa xâm lấn đến khoang cạnh hầu.

T_2: U xâm lấn đến khoang cạnh hầu và/hoặc phần mềm xung quanh cơ chân bướm giữa, cơ chân bướm ngoài, cơ trước cột sống).

T_3: U xâm lấn vào cấu trúc xương nền sọ, cột sống cổ, vào các xoang cạnh mũi, xương chân bướm, đốt sống cổ.

T_4: U xâm lấn vào nội sọ và hoặc các dây thần kinh sọ, hạ họng, hốc mắt, tuyến nước bọt, và/hoặc phần mềm bên ngoài cơ chân bướm ngoài, hố thái dương hoặc khoang cơ nhai.

N: Hạch vùng (N)

N_x: Không đánh giá được di căn hạch vùng

N_0: Không di căn hạch vùng

N_1: Di căn một hay nhiều hạch cổ cùng bên kích thước ≤6cm, trên hố thượng đòn và/hoặc một hoặc nhiều hạch cạnh hầu cùng bên hoặc hai bên với kích thước ≤6cm.

N_2: Di căn hạch cổ hai bên, đường kính ≤6cm, trên hố thượng đòn

N_3: Di căn một hoặc nhiều hạch cổ >6cm và/hoặc di căn hạch trong hố thượng đòn

N_{3a}: Hạch kích thước lớn nhất >6cm

N_{3b}: Hạch trong hố thượng đòn.

M: Di căn xa

M_0: Chưa có căn xa

M_1: Có di căn xa

Phân loại giai đoạn

Giai đoạn 0: $T_{is}N_0M_0$

Giai đoạn I: $T_1N_0M_0$

Giai đoạn II: $T_{0,1}N_1M_0$; $T_2N_{0,1}M_0$

Giai đoạn III: $T_{0,1,2}N_2M_0$; $T_3N_{0,1,2}M_0$

Giai đoạn IV_A: T_4, $N_{bất\ kỳ}$, M_0; $T_{bất\ kỳ}$, N_3, M_0

Giai đoạn IV_B: $T_{bất\ kỳ}$, $N_{bất\ kỳ}$, M_1

2.4. Chẩn đoán phân biệt

Chủ yếu dựa vào chẩn đoán mô bệnh học

– Hạch cổ viêm lao; tổn thương lao - biểu hiện tại vòm mũi họng.

– Hạch cổ di căn của các ung thư vùng đầu - cổ, hoặc hạch biểu hiện của bệnh ung thư hạch hệ thống (lymphoma).

– U lympho ác tính không Hodgkin biểu hiện tại vòm mũi họng và vòng Waldeyer.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc chung

– Chỉ định điều trị dựa vào giai đoạn bệnh, loại mô bệnh học, thể trạng chung người bệnh.

– Xạ trị là phương pháp cơ bản, hóa chất và một số phương pháp khác có vai trò bổ trợ trong điều trị UTVMH. Hóa xạ trị áp dụng cho bệnh nhân từ giai đoạn II.

– Xu hướng hiện nay là điều trị phối hợp nhiều phương pháp, trong đó phối hợp hóa xạ trị đồng thời mang lại kết quả tốt rõ rệt, nhất là với các ung thư ở giai đoạn toàn phát.

– Chuẩn bị bệnh nhân

– Chế độ dinh dưỡng: cho bệnh nhân các chế độ ăn đặc biệt, nhiều dinh dưỡng, khẩu phần cân đối

– Điều trị các bệnh răng miệng và chăm sóc răng miệng trong quá trình điều trị.

– Chuẩn bị tốt dụng cụ cố định bệnh nhân.

3.2. Phương pháp điều trị

– Xạ trị

Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc PET/CT, PET/MRI.

Xạ trị chiếu ngoài bằng máy gia tốc theo kỹ thuật thông thường (3D). Nếu có phần mềm chuyên dụng thì tốt nhất nên xạ trị theo kỹ thuật điều biến liều (IMRT), xạ trị điều biến thể tích (VMAT) nhằm giảm thiểu các biến chứng của tia bức xạ. Xạ trị bắt buộc cho giai đoạn I-IV_A, cân nhắc cho giai đoạn IV_B sau hóa chất nếu các ung thư di căn có đáp ứng hoàn toàn.

Liều xạ chỉ định theo giai đoạn bệnh. Trung bình liều vào u nguyên phát, hạch phát hiện trên lâm sàng và phim Xquang là 65-70Gy, phân liều 2Gy/ngày, trải liều 6-7 tuần.

Liều dự phòng vào hạch cổ đạt 50Gy. Hiện nay, xu hướng phối hợp hóa xạ trị đồng thời đã góp phần làm giảm một phần liều xạ nhưng vẫn đạt hiệu quả điều trị. Ở đây, hóa chất được coi như một yếu tố làm tăng nhạy cảm của tổ chức ung thư với xạ trị.

– Hóa trị và điều trị đích

Chỉ định phối hợp đồng thời với xạ trị (giai đoạn II-IVa) hoặc bổ trợ sau xạ trị cho các giai đoạn III, IV, T_3, T_4, hoặc N_1, N_2, và một số di căn, tái phát tại chỗ của loại ung thư.

Với những trường hợp ung thư vòm mũi họng biểu mô vẩy tiến triển tại chỗ tại vùng có thể phối hợp với thuốc điều trị đích cetuximab liều 400mg/m^2/tuần đầu tiên, sau đó liều 250mg/m^2, các tuần tiếp theo, trong 6 tuần.

Điều trị đích kết hợp với xạ trị mang lại hiệu quả trong kiểm soát bệnh tại chỗ và thời gian sống thêm toàn bộ.

Điều trị đích kết hợp với hóa chất mang lại hiệu quả tốt hơn với sử dụng hóa chất đơn thuần.

– Điều trị miễn dịch

Pembrolizumab được chứng minh có hiệu quả đối với ung thư vòm mũi họng biểu mô vảy tái phát hoặc di căn có PD-L1 dương tính (nghiên cứu KEYNOTE-028): tỷ lệ đáp ứng một phần là 25,9%, bệnh giữ nguyên ở 51,9%. Thời gian đáp ứng trung bình là 17,1 tháng. Thời gian sống bệnh không tiến triển là 6,5 tháng. Thời gian sống chung toàn bộ là 16,5 tháng và tỷ lệ sống còn ở thời điểm 6, 12 tháng là 85,2% và 63%.

Một số thuốc đích khác như: thuốc ức chế TKIs (gefitinib, erlotinib, afatinib) đang được nghiên cứu. Lapatinib có hiệu quả trong ung thư biểu mô vảy đầu cổ có gen p16 âm tính. Zalutumumab và nimotuzumab: đang được nghiên cứu trong 2 thử nghiệm pha III.

– Phẫu thuật

Được chỉ định để lấy hạch cổ làm chẩn đoán gián tiếp hoặc lấy hạch còn lại sau xạ trị, hóa trị hoặc trường hợp tái phát, di căn đơn độc hạch cổ.

Tỷ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị đạt 80-90% ở giai đoạn I và II, 30-40% ở giai đoạn III, 15% ở giai đoạn IV. Tuy nhiên, 90-97% bệnh nhân ở Việt Nam phát hiện bệnh ở giai đoạn III và IV.

3.3. Phác đồ điều trị cụ thể

3.3.1. Ung thư giai đoạn I ($T_1N_0M_0$)

Xạ trị đơn thuần, tổng liều 66Gy (với ung thư biểu mô không biệt hóa), 70Gy đối với ung thư biểu mô vảy, tại hạch cổ dự phòng liều 50Gy. Phân liều 2Gy/ngày; 10Gy/tuần. Tốt nhất xạ trị theo kỹ thuật IRMT với chụp PET/CT mô phỏng.

3.3.2. Ung thư giai đoạn II, III, IVA (T1-4N1-3M0)

Hóa chất:

– Cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 22, 43 cùng với xạ trị hoặc cisplatin 30-40mg/m^2 hàng tuần x 6 tuần.

– Carboplatin hàng tuần trong trường hợp có chống chỉ định hoặc dung nạp kém với cisplatin.

3.3.3. Các trường hợp đặc biệt

– Trường hợp tái phát tại u: tổn thương khu trú: xạ trị từ xa 40Gy trải liều 2Gy/ngày kết hợp áp sát tổng liều 70Gy. Trường hợp lan rộng: phải xét khả năng hóa kết hợp xạ trị chiếu ngoài 70Gy. Chỉ định này chỉ được tính đến khi tái phát sau điều trị ít nhất phải trên 6 tháng.

– Di căn xa: Điều trị hóa chất toàn thân, xét xạ trị tại chỗ nếu tổn thương di căn đáp ứng hoàn toàn sau hóa chất.

– Di căn xương: Điều trị đa hóa chất phác đồ mạnh:

+Nếu u có đáp ứng trên 50% tiếp tục cho tới 6 đợt, sau đó xạ trị Flash 17Gy (phân liều 4,25Gy/ngày x 4 ngày) x 2 đợt cách nhau 3 tuần tại xương bị tổn thương nếu còn khu trú. Nếu u đáp ứng dưới 50% chuyển xạ trị trải liều 60-66Gy, phân liều 2Gy/ngày, 10Gy/tuần.

+Trường hợp di căn nhiều ổ chuyển sang điều trị triệu chứng. Có thể sử dụng dược chất phóng xạ P-32, Strontium-89 hoặc Samarium-153… kết hợp thuốc giảm đau.

+Phối hợp các thuốc chống hủy xương, chống hủy cốt bào: acid zoledronic 4mg pha với 250ml muối đẳng trương truyền tĩnh mạch 1 giờ, chu kỳ 3-4 tuần; pamidronat 90mg pha với 250ml muối đẳng trương truyền tĩnh mạch 1 giờ, chu kỳ 3-4 tuần.

– Di căn phổi: hóa trị phác đồ PC hoặc DC: sau 3 đợt đánh giá lại, nếu đáp ứng trên 50% tiếp tục đủ 6 đợt, nếu đáp ứng dưới 50% chuyển xạ trị triệu chứng trải liều 65-70Gy.

– Di căn gan: tiên lượng rất xấu, bệnh nhân tử vong sớm, xét khả năng hóa chất triệu chứng và giảm đau.

– Di căn não: nếu ổ di căn <3cm, và <3 ổ: xét khả năng xạ phẫu bằng dao gamma hoặc gamma quay. Nếu nhiều ổ rải rác, hoặc quá lớn, xem xét xạ trị toàn não 40Gy (phân liều 2Gy/ngày) hoặc 30Gy (phân liều 3Gy/ngày) kết hợp hóa trị nếu sức khỏe bệnh nhân cho phép.

– Điều trị các bệnh nội khoa nếu có: cần điều trị tích cực các bệnh nội khoa xuất hiện trước, trong và sau quá trình điều trị. Đặc biệt là các biến chứng do hóa chất gây nên cần được quan tâm triệt để.

3.4. Theo dõi sau điều trị

– Theo dõi 1-3 tháng/lần trong năm đầu tiên, 3-4 tháng/lần năm thứ 2, tiếp đó là 4-6 tháng/lần từ 3-5 năm, sau năm thứ 5 thì mỗi 6-12 tháng/lần.

– Phát hiện sớm tái phát và di căn, cũng như những biến chứng do điều trị mang lại để điều trị kịp thời.

MỘT SỐ PHÁC ĐỒ HÓA CHẤT

– Hóa chất cảm ứng:

+Docetaxel + Cisplatin + 5-FU

+Cisplatin + 5-FU

Cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1;

5-FU 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5; chu kỳ 3-4 tuần x 4-6 chu kỳ.

+Paclitaxel-Epirubicin- Cisplatin

+Docetaxel-Cisplatin

Docetaxel 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ ngày 1.

Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, ngày 1. Chu kỳ 3 tuần.

Có thể thay cisplatin bằng carboplatin trong trường hợp chống chỉ định hoặc không dung nạp cisplatin.

Theo sau hóa chất cảm ứng là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin hàng tuần hoặc carboplatin hàng tuần.

– Hóa xạ trị đồng thời:

+Cisplatin 30-40mg/m^2 x 6 đợt, truyền tĩnh mạch, 1 đợt/tuần cùng với xạ trị.

+Cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 22, 43 cùng với xạ trị.

+Carboplatin hàng tuần trong trường hợp chống chỉ định hoặc không dung nạp cisplatin.

– Hóa chất bổ trợ:

+Cisplatin + 5-FU

+Carboplatin + 5-FU

– Hóa chất cho giai đoạn tái phát, di căn:

+Đa hóa trị liệu

• Gemcitabine + Cisplatin

Gemcitabine 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1,8,15

Cisplatin 50-70mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 28 ngày

• 5-FU + Cisplatin

5-FU 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 3-4 tuần x 4-6 chu kỳ

• Paclitaxel+Cisplatin/Carboplatin

Paclitaxel 135mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin AUC-2 ngày 1-4, chu kỳ 6 tuần, 4-6 chu kỳ.

Hoặc

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ ngày 1

Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, ngày 2, chu kỳ 3 tuần x 4-6 chu kỳ.

• Docetaxel+ Cisplatin/Carboplatin

Docetaxel 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ ngày 1

Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ ngày 1, chu kỳ 3 tuần x 4-6 chu kỳ.

• Carboplatin + Cetuximab (loại ung thư biểu mô vảy).

• Phác đồ GV: Gemcitabine 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8; Vinorelbine 25mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, chu kỳ 21 ngày.

• Cetuximab 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, sau đó cetuximab 250mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng tuần, carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 3 tuần, 8 chu kỳ.

• Ufur (UFT) 400mg/ngày, chia 2 lần, liên tục trong 1 đến 2 năm sau xạ trị.

+Đơn hóa trị liệu

• Cisplatin

• Carboplatin

• Paclitaxel

Paclitaxel 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5; ngày 29-33 hoặc 175mg/m^2 ngày 1, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ; chu kỳ 3 tuần x 4 chu kỳ.

• Docetaxel

Docetaxel 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ; chu kỳ 3 tuần x 4 chu kỳ.

• 5-FU

• Methotrexate

Methotrexate 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng tuần (3 tuần tính là 1 chu kỳ).

• Gemcitabine

Gemcitabine 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, chu kỳ 28 ngày.

Hoặc gemcitabine 1.250mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, chu kỳ 21 ngày.

• Capecitabine

– Điều trị miễn dịch: hiện đang trong quá trình nghiên cứu

+Nivolumab*: cho loại không sừng hóa giai đoạn tái phát/di căn.

+Pembrolizumab (giai đoạn tái phát/di căn): liều 200mg, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 3 tuần đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được, có thể đến 24 tháng nếu bệnh không tiến triển.

– Vaccin kháng EBV: hiện đang trong quá trình nghiên cứu.

Trong khi điều trị hóa chất, phải theo dõi các tác dụng phụ của hóa chất tùy theo loại hóa chất sử dụng để hạn chế các tác dụng phụ (hạ bạch cầu, tiểu cầu, thiếu máu, nôn, suy kiệt).

4. PHÒNG BỆNH

Điều chỉnh lối sống tích cực tránh các yếu tố nguy cơ gây bệnh, khám sức khỏe định kỳ để phát hiện sớm bệnh. Ung thư vòm họng nếu được phát hiện sớm có thể đạt điều trị khỏi bệnh.

5. TIÊN LƯỢNG

Tiên lượng bệnh tốt khi bệnh ở giai đoạn sớm chưa xâm lấn nền sọ, thần kinh trung ương, chưa di căn xa, tiên lượng xấu khi giai đoạn bệnh muộn.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

3 năm đầu cần khám lại 3 tháng/lần những năm tiếp theo 6-12 tháng/lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức (2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
8. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.

9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.

10. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sinh viên đại học). Nhà xuất bản Y học.

11. Nasopharyngeal carcinoma, second edition (1999), the Chinese university of Hong Kong.

12. Oxford Press University (2006). Oxford handbook of Oncology, second edition. Oxford press. University.

13. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Head and neck cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Available at: http://www.nccn.org.

14. Hsu C, Lee S, Ejadi S, et al (2017). Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death-ligand 1-positive nasopharyngeal carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 study. J Clin Oncol.

15. Twu CW, Wang WY, Chen CCet al (2014). Metronomic adjuvant chemotherapy improves treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with postradiation persistently detectable plasma Epstein-Barr virus deoxyribonucleic acid. Int J Radiat Oncol Biol Phys;89(1):21-9.

16. Liu YC, Wang WY, Twu CW, Jiang RS, Liang KL, Wu CT, Lin PJ, Huang JW1, Hsieh HY, Lin JC (2017). Prognostic impact of adjuvant chemotherapy in high-risk nasopharyngeal carcinoma patients. Oral Oncology; (64):15-21.

Bài 24

UNG THƯ THANH QUẢN - HẠ HỌNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư thanh quản - hạ họng là tổn thương ác tính tế bào niêm mạc che phủ vùng thanh quản - hạ họng. Ung thư thanh quản gồm: ung thư thượng thanh môn, thanh môn và hạ thanh môn. Ung thư hạ họng gồm: ung thư xoang lê, sau sụn nhẫn và ung thư thành họng. Ở giai đoạn sớm tổn thương tại một vùng giải phẫu, nhưng ở giai đoạn muộn chúng lan sang nhau và khó phân biệt xuất phát điểm tại đâu vì vậy thường gọi chung là ung thư thanh quản - hạ họng.

Chỉ định điều trị và tiên lượng bệnh hoàn toàn phụ thuộc vào vị trí tổn thương cũng như giai đoạn bệnh. Nếu như ung thư thanh quản có tiên lượng tốt thì ung thư hạ họng có tiên lượng rất xấu, điều trị rất khó khăn.

Ung thư thanh quản - hạ họng là bệnh hay gặp ở ung thư vùng đầu mặt cổ, theo GLOBOCAN 2018 ung thư hạ họng thanh quản đứng thứ 16 và 19 trong các loại ung thư nói chung. Bệnh chủ yếu gặp ở nam giới (90%) và có liên quan nhiều đến vấn đề nghiện rượu, hút thuốc lá, hít nhiều các khí thải độc hại…

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

Dựa vào lâm sàng và chẩn đoán mô bệnh học (qua sinh thiết tổn thương).

2.1.1. Lâm sàng

– Nuốt: vướng, nghẹn, đau.

– Khàn tiếng kéo dài, tăng dần, không khỏi sau điều trị kháng viêm, nặng mất tiếng.

– Tiếng nói ông ổng như có cộng hưởng - "nói qua ống thổi".

– Khó thở nhẹ - nặng dần, khó thở thì thở vào.

– Nổi hạch cổ cùng bên tổn thương. Giai đoạn muộn lan sang cả hai bên. Gặp nhiều hạch cổ giữa và dưới, hạch rắn chắc, lúc sớm còn di động sau hạch cố định.

– Giai đoạn muộn thấy vùng sụn giáp to chắc, nổi gồ như sờ vào mai rùa. Toàn thân gầy, sút cân, da xanh tái.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Nội soi hạ họng - thanh quản: quan sát trực tiếp tổn thương, xác định vị trí, tính chất thương tổn, đồng thời qua nội soi thực hiện sinh thiết u làm chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học. Các tổn thương có thể gặp là:

+Ung thư thanh quản: u sùi dây thanh, băng thanh thất, buồng Morgaghi, đôi khi thấy u sùi ở phía dưới dây thanh (ung thư hạ thanh môn).

+Ung thư hạ họng: hay gặp u vùng xoang lê, sụn phễu...

– Nội soi thực quản - dạ dày - tá tràng: tìm tổn thương di căn vì rất nhiều trường hợp ung thư thanh quản hạ họng có tổn thương tại thực quản bởi các tế bào ung thư theo đường ăn uống rời xuống thực quản và dạ dày.

– Chẩn đoán hình ảnh:

Chụp CT scan và MRI vùng cổ - thanh quản có thể sử dụng thuốc cản quang: đến nay, xét nghiệm này coi là thường quy bởi nó giúp cho việc đánh giá khá chính xác mức độ xâm lấn của tổn thương vào tổ chức phần mềm xung quanh. Trên phim, có thể thấy khá rõ u đã xâm lấn đến vùng nào thanh quản, đã gây chít hẹp thanh quản chưa cũng như tiên lượng khả năng mở khí quản sau này khi bệnh nhân khó thở. Qua phim cũng có thể thấy rõ các hạch cổ bị di căn ung thư. Chụp CT scan cũng giúp cho việc mô phỏng lập kế hoạch xạ trị sau này.

– Xét nghiệm mô bệnh học: là xét nghiệm bắt buộc phải làm, nó được coi là "tiêu chuẩn vàng" chẩn đoán. Trên 95% ung thư thanh quản-hạ họng là ung thư biểu mô vảy với các mức độ xâm nhập và độ biệt hóa khác nhau, chỉ có số ít là các loại khác như: sarcoma, ung thư biểu mô tuyến... Để định nhóm mô bệnh học chính xác, trong một số trường hợp cần thiết phải nhuộm đặc biệt như nhuộm hóa mô miễn dịch...

Xét nghiệm tế bào được chỉ định khi có hạch sờ thấy trên lâm sàng, tế bào học cho biết hạch cổ đó có di căn ung thư hay không.

– Một số xét nghiệm khác đánh giá "Bilan" bệnh:

+Chụp Xquang phổi: tìm di căn phổi.

+Siêu âm gan và ổ bụng: tìm di căn.

+Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

+Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

+Đo thông khí phổi, đánh giá chức năng hô hấp của bệnh nhân, tiên lượng cho việc mở khí quản chủ động sau này.

+Các xét nghiệm huyết học: công thức máu, sinh hóa máu, chức năng đông máu, các chất chỉ điểm u... nhằm đánh giá tính trạng toàn thân bệnh nhân cũng như các bệnh khác phối hợp nếu có.

+Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): SCC; Cyfra 21-1; CEA; CA 19-9 nhằm theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện tái phát, di căn xa.

+Xét nghiệm giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– Viêm thanh quản cấp và mạn tính: bệnh nhân khàn tiếng đột ngột sau cảm cúm hoặc người nói nhiều khàn tiếng kéo dài. Điều trị chống viêm giảm phù nề bệnh sẽ giảm, soi thanh quản không có u.

– Lao thanh quản: khàn tiếng kéo dài, tăng dần, soi thanh quản thấy nhiều chất xuất tiết ứ đọng bẩn, bệnh nhân sốt về chiều, chụp Xquang phổi thường thấy tổn thương lao phổi.

– Các khối u lành tính thanh quản: u xơ dây thanh, polyp thanh quản, u nhú thanh quản… chẩn đoán chủ yếu dựa vào sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học.

– Đối với hạ họng: cần phân biệt với những ung thư khác vùng họng miệng lan, xâm lấn vào hạ họng như ung thư amidan, ung thư miệng thực quản, u lympho ác tính biểu hiện tại vùng họng miệng...

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Theo phân loại của AJCC lần thứ 8 năm 2017: căn cứ độ di động của dây thanh, sự xuất hiện hạch cổ, di căn xa để sắp xếp theo hệ thống TNM.

– T (Tumor): khối u

+Ung thư thanh quản

T_x Không thể đánh giá được u nguyên phát

T_{is} Ung thư biểu mô tại chỗ

T_1 Khối u giới hạn ở một phần của thượng thanh môn với sự hoạt động của dây thanh bình thường.

T_2 Khối u xâm lấn niêm mạc của vùng lân cận hạ thanh môn hoặc thanh môn hoặc một phần ngoài thượng thanh môn tuy nhiên không cố định thanh quản.

T_3 Khối u giới hạn ở thanh quản có sự hạn chế dây thanh và hoặc xâm lấn bất kỳ vị trí sau: khoang cận hầu, sụn nhẫn và/hoặc vỏ bên trong sụn tuyến giáp.

T_4 Khối u tiến triển

T_{4a} Bệnh tại chỗ, tiến triển vừa phải, khối u xâm lấn qua vỏ ngoài của sụn tuyến giáp và/hoặc xâm lấn các mô ngoài thanh quản.

T_{4b} Khối u xâm lấn không gian trước cột sống, bao quanh động mạch cảnh hoặc cấu trúc trung thất.

+U thượng thanh môn:

T_{is} Ung thư biểu mô tại chỗ.

T_x Không xác định được u nguyên phát.

T_1 U ở một vị trí của thượng thanh môn, dây thanh còn di động bình thường.

T_2 Khối u xâm lấn niêm mạc hơn một vị trí của thượng thanh môn, thanh môn hoặc vùng bên ngoài của thượng thanh môn nhưng chưa cố định thanh quản.

T_3 Khối u giới hạn ở thanh quản, dây thanh cố định và/hoặc xâm lấn bất kỳ khu vực sau: sụn nhẫn, khoang giáp móng thanh thiệt, khoang quanh thanh môn hoặc vỏ trong sụn giáp.

T_4 U tiến triển

T_{4a} Bệnh tiến triển tại chỗ, u xâm lấn qua vỏ ngoài của sụn giáp và/hoặc xâm lấn các mô quanh thanh quản.

T_{4b} Khối u xâm lấn các thành phần trước cột sống, bao quanh động mạch cảnh hoặc cấu trúc trung thất.

+U ở hạ thanh môn:

T_x Không đánh giá được u nguyên phát

T_{is} Ung thư biểu mô tại chỗ.

T_1 Khối u giới hạn ở hạ thanh môn

T_2 Khối u xâm lấn đến dây thanh âm, dây thanh hoạt động bình thường hoặc kém di động.

T_3 Khối u giới hạn ở thanh quản gây cố định hoạt động dây thanh và/hoặc xâm lấn vùng lân cận, bờ trong sụn giáp.

T_4 U tiến triển

T_{4a} Bệnh tiến triển mức giới hạn, khối u xâm lấn qua vỏ ngoài của sụn tuyến giáp và/hoặc xâm lấn các mô ngoài thanh quản.

T_{4b} Khối u xâm lấn không gian trước cột sống, bao quanh động mạch cảnh hoặc cấu trúc trung thất.

– N (Node): hạch cổ

N_x Không đánh giá được hạch vùng

N_0 Không có hạch di căn

N_1 Di căn một hạch bạch huyết với kích thước ≤3cm và chưa phá vỡ vỏ hạch

N_2 Di căn một hạch có kích thước >3cm và không quá 6cm và chưa phá vỡ vỏ hạch hoặc di căn nhiều hạch vùng cùng bên với kích thước không quá 6cm chưa phá vỡ vỏ hạch hoặc di căn hạch bạch huyết hai bên hoặc đối bên kích thước lớn nhất không quá 6cm và chưa phá vỡ vỏ hạch.

N_{2a} Di căn một hạch có kích thước >3cm và không quá 6cm và chưa phá vỡ vỏ hạch.

N_{2b} Di căn nhiều hạch vùng cùng bên với kích thước không quá 6cm và chưa phá vỡ vỏ hạch.

N_{2c} Di căn hạch bạch huyết hai bên hoặc đối bên kích thước lớn nhất không quá 6cm và chưa phá vỡ vỏ hạch.

N_3 Di căn hạch kích thước trên 6cm và chưa phá vỡ vỏ hạch hoặc di căn đến bất kỳ hạch nào với lâm sàng đã phá vỡ vỏ hạch.

N_{3a} Di căn hạch kích thước trên 6cm và chưa phá vỡ vỏ hạch

N_{3b} Di căn đến bất kỳ hạch nào với lâm sàng đã phá vỡ vỏ hạch

– M (Metastasis): di căn xa

M_0 Chưa có di căn xa

M_1 Đã có di căn xa

Giai đoạn	T	N	M
0	T_{is}	N_0	M_0
I	T_1	N_0	M_0
II	T_2	N_0	M_0
III	T_3	N_0	M_0
	I-T_3	N_1	M_0
IV_A	T_{4a}	N_0-N_1	M_0
	I-T_{4a}	N_2	M_0
IV_B	$T_{bất kỳ}$	N_3	M_0
	T_{4b}	$N_{bất kỳ}$	M_0
IV_C	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1

3. ĐIỀU TRỊ

Chỉ định điều trị, tiên lượng bệnh hoàn toàn phụ thuộc vào vị trí tổn thương và giai đoạn bệnh. Giai đoạn sớm tổn thương còn khu trú thì phẫu thuật là phương pháp chủ yếu, xạ trị và hóa trị có vai trò bổ trợ. Ung thư thanh quản có tiên lượng tốt, ngược lại ung thư hạ họng có tiên lượng xấu. Xu hướng hiện nay là tăng cường điều trị bảo tồn thanh quản, giảm thiểu phẫu thuật tàn phá lớn ảnh hưởng đến chức năng sinh lý thanh quản.

3.1. Điều trị ung thư thanh quản

3.1.1. Phẫu thuật

– Đối với u thanh quản:

+Ung thư thanh môn: phẫu thuật cắt dây thanh, cắt thanh quản trán bên, cắt thanh quản trên sụn nhẫn → khi dây thanh di động. Cắt thanh quản toàn bộ khi dây thanh cố định.

+Ung thư thượng thanh môn và hạ thanh môn: phẫu thuật cắt thanh quản toàn bộ.

– Đối với hạch cổ:

+Không thấy hạch cổ trên lâm sàng hoặc hạch cổ <2cm: vét hạch cổ chức năng nghĩa là lấy bỏ toàn bộ hạch nhìn thấy và những vùng hạch có nguy cơ di căn ung thư cao.

+Nếu hạch cổ >2cm: vét hạch cổ triệt căn - vét theo cấu tạo giải phẫu.

3.1.2. Xạ trị

Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc PET/CT, PET/MRI. Các kỹ thuật xạ trị có thể thực hiện bằng máy ^{60}Co, máy xạ trị gia tốc, máy xạ trị proton.

– Xạ trị hậu phẫu: thực hiện sau phẫu thuật 15-20 ngày (khi vết mổ đã ổn định). Xạ trị theo kỹ thuật 3D thông thường bằng máy xạ trị gia tốc với 2 trường chiếu 2 bên vào u và hạch cổ, có kết hợp 2 loại tia bức xạ là photon + electron (ở 30Gy sau của liệu trình điều trị). Tổng liều vào u 60Gy nếu cắt thanh quản thuận lợi và 65-70Gy nếu cắt chưa triệt để, vào hạch cổ (+) liều tương tự vào u, dự phòng hạch cổ liều 50Gy. Phân liều cho mỗi vùng là 2Gy/ngày-10Gy/tuần.

– Xạ trị đơn thuần: chỉ định cho 2 trường hợp sau:

+Tổn thương nhỏ, khu trú: điều trị bảo tồn thanh quản. Trường hợp này nên điều trị theo kỹ thuật xạ trị điều biến liều IRMT có kết hợp hóa trị đồng thời liều thấp cisplatin (40mg/m^2 da) truyền 1 ngày trong tuần x 4-6 chu kỳ. Tổng liều vào u 65Gy, hạch cổ dự phòng 50Gy, phân liều 2Gy/ngày.

+Tổn thương lan rộng, không phẫu thuật được: xạ trị theo kỹ thuật 3D như trường hợp xạ trị hậu phẫu, tổng liều 70Gy, phân liều 2Gy/ngày-10Gy/tuần. Kết hợp hóa trị đồng thời với xạ trị nếu sức khỏe bệnh nhân cho phép, phác đồ đa hóa chất chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ.

3.1.3. Hóa trị

Hóa trị: trong ung thư thanh quản hạ họng, hóa chất chủ yếu được chỉ định phối hợp đồng thời với xạ trị nhằm mục đích tăng mức độ nhạy cảm của tế bào ung thư với tia bức xạ góp phần giảm liều xạ, chống tái phát và vi di căn của ung thư. Một số phác đồ hóa chất thường dùng là:

– Hóa trị phối hợp với xạ trị thường dùng đơn chất cisplatin liều 100mg/m^2 chu kỳ mỗi 3 tuần.

– Carboplatin 70mg/m^2 + 5-FU 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4.

Phác đồ CF: Cisplatin - 5-FU

Cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; 5-FU 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5; chu kỳ 3-4 tuần x 4 chu kỳ.

Phác đồ PC: Paclitaxel - Carboplatin

Paclitaxel 135mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; carboplatin AUC-2 ngày 1-4; chu kỳ 6 tuần x 4 chu kỳ.

Phác đồ PP: Paclitaxel - Cisplatin

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ ngày 1; cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30 phút ngày 2; chu kỳ 3 tuần x 4 chu kỳ.

Phác đồ DC: Docetaxel - Carboplatin

Docetaxel 75mg/m^2, carboplatin AUC 5-6 truyền tĩnh mạch ngày 1.

Phác đồ DP: Docetaxel - Cisplatin

Docetaxel 75mg/m^2, cisplatin 75mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 3 giờ ngày 1.

Phác đồ TCF

Docetaxel 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 5-FU 750-1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4.

Phác đồ DCU: chu kỳ 21 ngày, 2 chu kỳ trước xạ trị.

Docetaxel 36mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ngày 1,8

Cisplatin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1,8

Ufur (UFT) 300mg/m^2/ngày, ngày 1 đến 14

Phác đồ Ufur

Ufur (UFT) 400mg/ngày, chia 2 lần, liên tục trong 1 đến 2 năm sau xạ trị.

Đối với ung thư tế bào vảy, ung thư vùng hạ họng thanh quản phối hợp xạ trị với kháng thể đơn dòng cetuximab, hoặc nimotuzumab hàng tuần giúp giảm độc tính hơn khi phối hợp xạ trị hóa chất.

– Cetuximab liều 400mg/m^2 liều tải tuần đầu, các tuần sau liều 250mg/m^2 cùng với xạ trị.

– Nimotuzumab liều 200mg hàng tuần

– Khi bệnh tái phát hoặc di căn có thể phối hợp kháng thể đơn dòng cetuximab hoặc nimotuzumab với các phác đồ hóa chất trên để tăng hiệu quả điều trị.

– Các thuốc tác động vào cơ chế miễn dịch PD-1, PD-L1, như pembrolizumab, nivolumab*… Cho thấy kết quả khả quan hơn hóa chất cho ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn tái phát di căn, giúp tăng kết quả điều trị và cải thiện chất lượng sống.

– Phác đồ pembrolizumab 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch chu kỳ mỗi 3 tuần.

3.2. Điều trị ung thư hạ họng

– Phẫu thuật: tùy theo tổn thương của u và hạch cổ mà có những chỉ định phẫu thuật phù hợp. Song phẫu thuật trong ung thư hạ họng là không rộng rãi bởi đây là phẫu thuật khó thực hiện và chỉ làm được khi bệnh ở giai đoạn tương đối sớm. Có các loại phẫu thuật sau:

+Cắt bỏ họng - thanh quản toàn phần: cắt toàn bộ thanh quản và một phần hạ họng.

+Cắt một phần họng - thanh quản: chỉ định khi u còn nhỏ tại xoang lê.

+Cắt nửa thanh quản - hạ họng: tổn thương còn khu trú ở một bên họng thanh quản.

Các phẫu thuật trên thường gây sặc khi ăn, bởi vậy cần theo dõi hội chứng viêm phế quản.

– Xạ trị: cũng như ung thư thanh quản, ung thư hạ họng cần phải xạ trị hậu phẫu khi mổ được. Với những trường hợp không mổ được tiến hành xạ trị phối hợp đồng thời với hóa trị phác đồ đa hóa chất khi sức khỏe bệnh nhân cho phép. Nếu bệnh nhân yếu, cao tuổi, tiến hành xạ trị đơn thuần triệu chứng.

Kỹ thuật xạ trị tương tự như điều trị cho ung thư thanh quản nhưng tổng liều thường đạt 70Gy, phân liều 2Gy/ngày-10Gy/tuần.

– Hóa trị: tương tự như các phác đồ điều trị cho ung thư thanh quản.

Hóa trị phối hợp với xạ trị thường đơn chất cisplatin liều 100mg/m^2 chu kỳ mỗi 3 tuần.

Khi ung thư hạ họng thanh quản, tái phát di căn điều trị triệu chứng và hóa chất kháng thể đơn dòng giúp giảm các triệu chứng, nâng cao chất lượng sống, kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm không tiến triển có thể dùng các phác đồ hóa chất hoặc hóa chất phối hợp kháng thể đơn dòng.

Phác đồ CF: Cisplatin - 5-FU

Cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; 5-FU 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5; Chu kỳ 3-4 tuần x 4 chu kỳ.

Phác đồ PC: Paclitaxel - carboplatin

Paclitaxel 135-175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1;

Carboplatin AUC: 5-6, truyền tĩnh mạch ngày 1-4; chu kỳ 6 tuần x 4 chu kỳ.

Phác đồ PP: Paclitaxel - cisplatin

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ ngày 1;

Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30 phút ngày 2; Chu kỳ 3 tuần x 4 chu kỳ.

Phác đồ DC: Docetaxel - carboplatin

Docetaxel 75mg/m^2, carboplatin AUC 5-6, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Phác đồ DP: Docetaxel - cisplatin

Docetaxel 75mg/m^2, cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ ngày 1.

Đối với ung thư tế bào vảy ung thư vùng hạ họng thanh quản điều trị phối hợp với kháng thể đơn dòng cetuximab:

Cetuximab liều 400mg/m^2 liều tải tuần đầu, các tuần sau liều 250mg/m^2 cùng với:

Phác đồ hóa chất PC, DC, PP, DP với kháng thể cetuximab liều 400mg/m^2 liều tải tuần đầu, các tuần sau liều 250mg/m^2. Nếu bệnh nhân thể trạng yếu có thể dùng phác đồ kháng thể đơn dòng phối hợp hóa chất nhóm Taxane (Docetaxel, paclitaxel).

Phác đồ Ufur

Ufur (UFT) 400mg/ngày, chia 2 lần, liên tục trong 1 đến 2 năm sau xạ trị.

Đối với ung thư tế bào vảy, ung thư vùng hạ họng thanh quản phối hợp xạ trị với kháng thể đơn dòng cetuximab, hoặc nimotuzumab hàng tuần giúp giảm độc tính hơn khi phối hợp xạ trị hóa chất.

Gần đây các thuốc tác động vào cơ chế miễn dịch PD-1, PD-L1, như pembrolizumab, nivolumab*… cho thấy kết quả khả quản hơn hóa chất cho ung thư hạ họng - thanh quản giai đoạn tái phát di căn, đối với nhóm ung thư biểu mô tế bào vảy, giúp tăng kết quả điều trị và cải thiện chất lượng sống.

Phác đồ pembrolizumab 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch chu kỳ mỗi 3 tuần.

Với những trường hợp ung thư hạ họng - thanh quản loại ung thư biểu mô vảy giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc tái phát di căn có thể phối hợp với thuốc điều trị đích cetuximab liều 400mg/m^2/tuần đầu tiên, sau đó liều 250mg/m^2, các tuần tiếp theo, trong 6-7 tuần. Hoặc nimotuzumab liều 200mg, truyền tĩnh mạch hàng tuần.

4. PHÒNG BỆNH

Hạn chế không hút thuốc lá và uống rượu để giảm nguy cơ bệnh, khi có bất thường vùng họng miệng đến khám chuyên khoa để phát hiện sớm.

5. TIÊN LƯỢNG

– Tiên lượng tốt khi bệnh ở giai đoạn sớm chưa có hạch cổ và là ung thư thanh quản.

– 90% sống sau 5 năm với ung thư thanh quản giai đoạn T_1 và T_2; 60% với ung thư tiền đình thanh quản và ung thư hạ họng giai đoạn T_1; 30% với ung thư hạ thanh môn.

– Tiên lượng rất xấu với ung thư thanh quản T_3, T_4 và ung thư hạ họng lan rộng.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Ba năm đầu cần khám lại 3 tháng/lần những năm tiếp theo 6-12 tháng/lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức (2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.

5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
11. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
12. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sinh viên đại học). Nhà xuất bản Y học.
13. Carlos A. Perez, K.S. Clifford Chao, Luther W. Brady (Version 2-2006). "Hyphopharynx", "Larynx", Radiation Oncology-management deciscions, Lippincott Williams & Wilkins, Second edition, 255-265.
14. National Comprehensive Cancer Network (2019). Head and neck cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
15. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.
16. Maintenance chemotherapy with UFT for Head and Neck Carcinoma. Oncology-New York 14.10 (2000): 93-95.
17. Metronomic adjuvant chemotherapy improves treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with postradiation persistently detectable plasma Epstein - Barr virus deoxyribonucleic acid. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 May 1; 89(1): 21-9.
18. Prognostic impact of adjuvant chemotherapy in high-risk nasopharyngeal carcinoma patients. Oral Oncology 64 (2017) 15-21.

Bài 25

UNG THƯ KHÍ QUẢN

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư khí quản là bệnh hiếm gặp, chiếm ít hơn 1% trong tất cả các khối u ác tính, thường xếp chung với ung thư phế quản - phổi, không có đề cập số liệu trong GLOBOCAN 2018. Khối u khí quản có thể gây tắc nghẽn đường thở dẫn đến suy hô hấp nghiêm trọng đe dọa tính mạng nếu không xử trí kịp thời. Trong tất cả các khối u nguyên phát của khí quản, 80% là ác tính, trong đó, ung thư biểu mô tế bào vảy là loại mô bệnh học hay gặp chiếm khoảng 50%, tiếp theo là ung thư biểu mô tuyến nang chiếm khoảng 20%.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

Lâm sàng mang tính chất gợi ý, nội soi khí phế quản sinh thiết làm mô bệnh học có tính chất quyết định.

2.1.1. Lâm sàng

a. Giai đoạn sớm

Biểu hiện khó thở nhẹ, khò khè, ho khạc dây máu dễ nhầm lẫn với các bệnh lý của thanh quản và phổi.

b. Giai đoạn muộn

– Khó thở tăng dần, có thể gây suy hô hấp cấp tính tiến triển dữ dội nếu khối u kèm theo viêm, hoặc kèm theo sặc đờm

– Khò khè, còi cử tăng dần

– Có thể ho khạc ra máu tươi.

U có thể chèn ép thực quản gây khó nuốt; chèn ép xâm lấn các dây thần kinh và mạch máu vùng cổ.

2.1.2. Cận lâm sàng

a. Chụp Xquang lồng ngực thẳng và nghiêng

Có thể thấy hình ảnh cây khí quản bị chèn ép, phổi giảm thông khí.

b. Chụp cắt lớp vi tính

Cho phép đánh giá vị trí, kích thước, mức xâm lấn của khối u, tình trạng hạch di căn và đánh giá tổn thương di căn phổi nếu có.

c. Nội soi khí quản

Giúp quan sát trực tiếp tổn thương, xác định vị trí, hình thái tổn thương: thường gặp thể sùi và chít hẹp khí quản. Qua nội soi tiến hành sinh thiết trực tiếp tổn thương để chẩn đoán mô bệnh học.

d. Siêu âm ổ bụng

Phát hiện các tổn thương di căn.

e. Xạ hình xương

Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn. Tổn thương thường ở xương cột sống, xương chậu, xương sườn...

g. Chụp cắt lớp vi tính sọ não

Phát hiện di căn não.

h. Chụp cộng hưởng từ sọ não

Nhìn chung, ung thư khí quản ít di căn não hơn ung thư phổi. Cộng hưởng từ giúp phát hiện chính xác số lượng, kích thước tổn thương di căn não. Chụp cộng hưởng từ mô phỏng cho phép lập kế hoạch điều trị xạ phẫu bằng dao gamma.

i. Chụp PET/CT

Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

j. Xạ hình thận chức năng

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

k. Tế bào học

Tìm tế bào ung thư trong đờm, dịch rửa khí phế quản, tế bào hạch thượng đòn nếu có.

l. Sinh thiết tổn thương, chẩn đoán mô bệnh học

Đối với ung thư khí quản, sinh thiết thường được tiến hành qua nội soi khí phế quản. Về mô bệnh học, ung thư biểu mô vảy chiếm đa số, sau đó tiếp đến ung thư biểu mô tuyến.

m. Sinh học phân tử

Bệnh phẩm: mẫu mô hoặc mẫu máu.

Phân tích các đột biến gen:

EGFR (epidermal growth factor receptor)

ALK (Anaplastic Lymphoma kinase)

BRAF

ROS 1 (ROS proto-oncogene 1)

Xét nghiệm giải trình tự nhiều gen

Xét nghiệm PD-L1 (Programmed death-ligand 1).

Giá trị: giúp lựa chọn các thuốc điều trị thích hợp.

3. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

– Lao khí quản: Xét nghiệm tìm BK trong đờm, sinh thiết thấy tổ chức viêm lao.

– Áp xe vùng khí quản: CT scan có hình ảnh áp xe, nội soi khí phế quản thấy hình ảnh ổ áp xe.

– U thanh quản: Lâm sàng thường nói khàn, nội soi khí quản có tính chất quyết định.

– Ung thư phế quản gốc: Nội soi khí phế quản giúp phân biệt.

4. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN

Không có phân loại chuẩn cho khối u khí quản nguyên phát được chấp nhận rộng rãi. Trong lịch sử, tất cả các khối u khí quản được xác định là ung thư phổi giai đoạn IV trên cơ sở tiêu chuẩn phân loại của Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ (AJCC), xuất phát từ phân loại TNM. Tuy nhiên, vào năm 2004, Bhattacharya đã xây dựng hệ thống phân loại u khí quản. Hệ thống này như sau:

T_x Không biết hoặc không thể đánh giá khối u

T_1 Khối u nguyên phát giới hạn khí quản kích thước <2cm

T_2 Khối u nguyên phát giới hạn khí quản kích thước >2cm

T_3 Lan ra ngoài khí quản nhưng không đến các cơ quan hoặc cấu trúc lân cận

T_4 Lan tràn đến các cơ quan hoặc cấu trúc lân cận

N_0 Không có bằng chứng về di căn hạch vùng

N_1 Di căn hạch vùng

N_x Không biết hoặc không thể đánh giá hạch vùng

M_0 Chưa có di căn xa

M_1 Có di căn xa

5. ĐIỀU TRỊ

Tùy theo giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học mà phương pháp điều trị khác nhau. Phương thức điều trị có thể đơn thuần hoặc phối hợp nhiều phương pháp. Việc điều trị ung thư khí quản phải đòi hỏi hết sức khẩn trương vì có thể gặp biến chứng cấp tính là suy hô hấp cấp do u làm tắc đường thở bất cứ lúc nào.

5.1. Các phương pháp tại chỗ

5.1.1. Chỉ định

Giai đoạn I, II, III

5.1.2. Phương pháp cụ thể

– Phẫu thuật cắt u khí quản, vét hạch vùng và tạo hình khí quản. Sau phẫu thuật triệt căn chỉ định hóa xạ trị bổ trợ nếu có ít nhất một trong các yếu tố: diện cắt dương tính, hạch phá vỡ vỏ.

– Đặt stent khí quản

– Đốt laser u khí quản

– Đốt đông lạnh u khí quản (Cryotherapy).

5.2. Xạ trị

5.2.1. Chỉ định

– Xạ trị hậu phẫu: cho giai đoạn II, IIIA và các trường hợp phẫu thuật cắt bỏ không hoàn toàn để lại tổ chức ung thư sau phẫu thuật, u xâm lấn vỏ thần kinh hoặc mạch bạch huyết.

– Xạ trị đơn thuần hoặc hóa xạ trị đồng thời triệt căn: cho giai đoạn I, II, IIIA có chống chỉ định hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật. Hóa xạ trị đồng thời sử dụng phác đồ cisplatin 100mg/m^2 da truyền tĩnh mạch ngày 1 chu kỳ 3 tuần.

– Xạ trị triệu chứng: xạ trị giảm đau, xạ trị chống chèn ép.

5.2.2. Kỹ thuật

Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc PET/CT, PET/MRI. Có thể thực hiện xạ trị bằng máy ^{60}Co, máy xạ trị gia tốc, máy xạ trị proton.

– Xạ trị 3D-CRT (Three Dimesion Conformal Radiation Therapy).

– Xạ trị điều biến liều IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) với MLC (Multileaf Colimator), xạ trị điều biến thể tích VMAT. Hình ảnh được mô phỏng trên CT scan hoặc tốt nhất là PET/CT.

– Xạ trị áp sát Brachytherapy

5.2.3. Liều lượng

Loại điều trị	Tổng liều	Phân liều	Thời gian
Xạ trị hậu phẫu:			
- Diện cắt âm tính	50Gy	1,8-2Gy	4-5 tuần
- Phá vỡ vỏ hạch hoặc diện cắt (+)	54-60Gy	1,8-2Gy	5-6 tuần
- Còn lại u	60-70Gy	1,8-2Gy	6-7 tuần
Xạ trị triệt căn:			
- XT đơn thuần hoặc nối tiếp với hóa chất	60-74Gy	2Gy	6-7,5 tuần
- Hóa xạ trị đồng thời	60-70Gy	2Gy	6-7 tuần

Loại điều trị	Tổng liều	Phân liều	Thời gian
Xạ trị triệu chứng:			
- Chống chèn ép	30-45Gy	3Gy	2-3 tuần
- Di căn xương có u phần mền	30Gy	3Gy	2 tuần
- Di căn xương không có u phần mềm	8Gy	8Gy	1 buổi

5.3. Điều trị toàn thân

– Hóa chất thường được phối hợp đồng thời với xạ trị hậu phẫu, hoặc hóa xạ trị triệt căn. Phác đồ hay sử dụng là paclitaxel - carboplatin hoặc 5-FU với platinum.

– Với giai đoạn di căn điều trị toàn thân với phác đồ có platinum đối với ung thư biểu mô tế bào vảy.

– Điều trị đích và miễn dịch.

Tùy vào tình trạng đột biến gen và bộc lộ các dấu ấn miễn dịch, các thuốc đích và miễn dịch được điều trị như ung thư phổi không tế bào nhỏ.

5.4. Điều trị ung thư khí quản giai đoạn di căn một số vị trí đặc biệt

– Di căn xương: xạ ngoài 30Gy trong 10 buổi, 40 Gy trong 20 buổi, 20 Gy trong 5 buổi, 8Gy trong 1 buổi hoặc xạ trong (P-32, Strontium-89 hoặc Samarium-153).

– Di căn não: ít gặp hơn ung thư phổi. Xạ phẫu bằng dao gamma, dao gamma quay liều 16-24Gy nếu không quá 3 tổn thương, đường kính mỗi tổn thương ≤3cm. Hoặc xạ trị toàn não với liều 30Gy trong 10 buổi, 36Gy trong 20 buổi,… Nếu khối u di căn đơn độc kích thước lớn trên 5cm, có thể phẫu thuật lấy u giảm áp lực nội sọ và phối hợp điều trị với các phương pháp khác.

6. PHÒNG BỆNH

– Không hút thuốc lá, thuốc lào

– Tránh tiếp xúc với tia phóng xạ, bụi, khói

– Ăn nhiều thức ăn có vitamin: rau xanh, quả tươi.

7. TIÊN LƯỢNG

Ung thư khí quản là bệnh khó khăn trong điều trị, tiên lượng tốt khi bệnh giai đoạn sớm và được đánh giá cẩn thận đa chuyên khoa.

8. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Ba năm đầu cần khám lại 3 tháng/lần những năm tiếp theo 6-12 tháng/lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức (2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
11. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
12. RC Lilenbaum (2019). Malignant tracheal tumors, Uptodate.com
13. Brian J.D, M.C Mancini (2017). Tracheal Tumors Treatment & Management, Medscape.

Bài 26

UNG THƯ TUYẾN NƯỚC BỌT

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tuyến nước bọt bao gồm các tuyến nước bọt chính và phụ, trong đó các khối u tuyến mang tai chiếm 80%. Theo GLOBOCAN 2018 có 353 ca mới mắc mỗi năm và đứng thứ 23 trong các ung thư chung. Độ tuổi hay gặp ung thư tuyến mang tai là khoảng 55, mô bệnh học hay gặp là loại ung thư biểu mô biểu bì nhầy và ung thư biểu mô tuyến nang. Đa số các trường hợp ung thư tuyến nước bọt không tìm thấy nguyên nhân bệnh sinh. Tuy nhiên, nghiên cứu cho thấy có một số yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh là: sự tiếp xúc với bức xạ ion hóa, một số loại virus (Epstein Barr, Papiloma…), tiếp xúc với khói bụi công nghiệp (bụi nikel, amiăng…).

Điều trị phẫu thuật cắt bỏ khối u ở giai đoạn sớm mang lại tiên lượng tốt, khi khối u có xâm lấn hay có di căn hạch vùng thì cần xạ trị, hóa trị kết hợp.

2. CHẨN ĐOÁN

Mục đích của chẩn đoán:

- Chẩn đoán xác định khối u nguyên phát bằng mô bệnh học.
- Phân loại giai đoạn bệnh dựa vào lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng.

2.1. Chẩn đoán lâm sàng

- Các dấu hiệu chỉ điểm đặc hiệu
  - +Đau liên tục vùng mặt bên bệnh
  - +Liệt mặt
  - +Loét sùi vùng tuyến có u
- Biểu hiện lâm sàng điển hình
  - +U vùng tuyến mang tai
  - +U to gây biến dạng mặt
  - +U dính với mô xung quanh
  - +Da bề mặt tuyến sùi loét
- Hạch vùng dưới hàm, cạnh cổ
- Ở giai đoạn muộn, khối u to gây chèn ép và rối loạn các chức năng.

2.2. Các xét nghiệm cận lâm sàng

- Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA): có vai trò định hướng chẩn đoán cùng với lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.

– Sinh thiết u: bằng cách phẫu thuật cắt một phần khối u hoặc lấy u đơn thuần nhưng ít khi được chỉ định vì nguy cơ reo rắc tế bào ung thư. Chủ yếu được áp dụng khi nghi ngờ u lymphoma hoặc khối u đánh giá không còn khả năng phẫu thuật triệt căn, chỉ có thể xạ trị.

– Chẩn đoán hình ảnh: quan trọng để đánh giá mức độ lan tràn cũng như giai đoạn bệnh.

+Siêu âm vùng cổ: có giá trị sàng lọc cao, đánh giá khối u ở nhu mô hay ngoài tuyến, hướng dẫn chọc hút tế bào, đánh giá sơ bộ hạch vùng.

+Chụp CT scan vùng đầu - cổ có tiêm thuốc cản quang: đánh giá tính chất khối u, mức độ xâm lấn xung quanh đặc biệt là xâm lấn xương.

+Chụp cộng hưởng từ (MRI) vùng đầu - cổ: đánh giá xâm lấn tổ chức phần mềm tốt hơn CT.

+Siêu âm ổ bụng tìm di căn, chụp Xquang phổi thẳng tìm di căn.

+Xạ hình tuyến nước bọt với ^{99m}Tc-Pertechnetat: giúp phân biệt với áp xe hay các u tuyến.

+Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

+Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

+Xét nghiệm miễn dịch tìm virus Epstein Barr như IgA/VCA, IgA/EBNA… công thức máu, sinh hóa, điện tim… đánh giá tình trạng toàn thân.

+Xét nghiệm giải trình tự nhiều gen.

2.3. Chẩn đoán xác định

Khối u có đặc điểm lâm sàng vị trí thường gặp, tính chất cứng ít hoặc không có giới hạn, ung thư tuyến nước bọt tiến triển từ từ xâm lấn da, dây thần kinh gây liệt mặt, di căn hạch… tiêu chuẩn vàng vẫn dựa trên kết quả mô bệnh học.

2.4. Phân loại giai đoạn bệnh (theo hệ thống TNM của AJCC-2017)

* T: U nguyên phát

T_x Không xác định được u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng u nguyên phát

Tis Ung thư biểu mô tại chỗ

T_1 Đường kính lớn nhất của u ≤2cm và không xâm lấn ra ngoài nhu mô

T_2 Đường kính lớn nhất 2cm <u ≤4cm và không xâm lấn ra ngoài nhu mô

T_3 Khối u >4cm và/hoặc xâm lấn ra ngoài nhu mô

T_{4a} Khối u xâm lấn da, xương hàm dưới, ống tai và/hoặc dây thần kinh mặt

T_{4b} Khối u xâm lấn nền sọ và/hoặc xương bướm và/hoặc bao bọc động mạch cảnh.

* N: Hạch vùng

N_x Không xác định được di căn hạch vùng

N_0 Không di căn hạch vùng

N_1 Di căn 1 hạch duy nhất, cùng bên ≤3cm, không xâm lấn ngoài hạch {Extranodal extension-ENE (-)}

N_{2a} Di căn 1 hạch cùng bên, hạch từ 3-6cm, không xâm lấn ngoài hạch ENE (-)

N_{2b} Di căn nhiều hạch cùng bên, hạch ≤6cm, không xâm lấn ngoài hạch ENE (-)

N_{2c} Di căn hạch hai bên hoặc đối bên, hạch ≤6cm, không xâm lấn ngoài hạch ENE (-)

N_{3a} Di căn hạch >6cm

N_{3b} Di căn hạch bất kỳ có xâm lấn ngoài hạch ENE (+)

* M: Di căn xa

M_x Không xác định được di căn xa

M_0 Không di căn xa

M_1 Có di căn xa

Phân loại giai đoạn:

T	N	M	Giai đoạn
T_{is}	N_0	M_0	0
T_1	N_0	M_0	I
T_2	N_0	M_0	II
T_3	N_0	M_0	III
T_0, T_1, T_2, T_3	N_1	M_0	III
T_{4a}	N_0, N_1	M_0	IV_A
T_0, T_1, T_2, T_3, T_{4a}	N_2	M_0	IV_A
$T_{bất kỳ}$	N_3	M_0	IV_B
T_{4b}	$N_{bất kỳ}$	M_0	IV_B
$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1	IV_C

2.5. Chẩn đoán phân biệt

Chủ yếu dựa vào chẩn đoán mô bệnh học

– U hỗn hợp tuyến nước bọt

– U lymphoma.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc chung

– Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến có u ác tính là phương pháp điều trị triệt căn có thể khỏi bệnh ở giai đoạn sớm.

– Ở giai đoạn bệnh muộn hơn khi khối u xâm lấn rộng ngoài nhu mô tuyến và/hoặc di căn hạch vùng việc phẫu thuật cắt bỏ tuyến kèm vét hạch cổ sau đó xạ trị bổ trợ là cần thiết.

– Hóa trị được dùng trong bệnh giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật và xạ trị.

– Điều trị chăm sóc giảm nhẹ khi bệnh ở giai đoạn cuối không còn khả năng phẫu thuật hay hóa xạ trị.

3.2. Phẫu thuật

Khi phát hiện khối u tuyến nước bọt trong giai đoạn còn phẫu thuật được, không nên chỉ lấy u (nhân) hay lấy bỏ thùy nông đơn thuần.

– Cắt thùy hoặc cắt toàn bộ tuyến có bảo tồn dây thần kinh hoặc mạch máu nếu khối u nhỏ ở nông mà không xâm lấn ra ngoài nhu mô tuyến. Bảo tồn dây thần kinh mặt là một nguyên tắc phẫu thuật. Sự phẫu tích có thể dễ hoặc khó thực hiện, các động tác can thiệp thô bạo (kéo dài dây thần kinh, kẹp, đốt điện) có thể gây liệt.

– Cắt toàn bộ tuyến kèm cắt rộng cắt mô liên quan như dây thần kinh, da, cơ, xương trong trường hợp u có xâm lấn. Khi u xâm lấn dây thần kinh thì cắt bỏ dây VII được chỉ định và cắt bỏ tới tổ chức lành kiểm tra bằng sinh thiết tức thì. Trường hợp đứt hoặc cắt dây thần kinh VII có thể ghép dây thần kinh bằng dây thần kinh tai lớn hoặc dây thần kinh da - đùi, nhưng chống chỉ định khi u đã xâm lấn rộng.

– Phẫu thuật vét hạch cổ chọn lọc, vét hạch chức năng và vét hạch cổ triệt căn tùy thuộc đánh giá di căn hạch trước điều trị.

+Trường hợp không sờ thấy hạch: vét hạch cổ chọn lọc sinh thiết tức thì nếu (+) thì vét hạch cổ chức năng.

+Trường hợp sờ thấy hạch nhỏ: vét hạch cổ chức năng.

+Trường hợp hạch to đường kính trên 6cm: vét hạch cổ triệt căn.

3.3. Xạ trị

Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc PET/CT, PET/MRI.

– Xạ trị bổ trợ hậu phẫu nếu khối u độ ác tính cao, diện cắt (+), khối u xâm lấn rộng trên lâm sàng, có di căn hạch vùng.

– Xạ trị kết hợp hóa trị với trường hợp không còn khả năng phẫu thuật.

– Các phương pháp xạ trị:

+Xạ trị bằng máy gia tốc theo kỹ thuật 3D.

+Xạ trị theo kỹ thuật điều biến liều IRMT (xạ trị điều biến liều), VMAT (xạ trị điều biến thể tích) nhằm giảm thiểu các biến chứng của tia xạ.

Liều xạ trị chỉ định theo giai đoạn bệnh. Trung bình liều vào u nguyên phát, hạch phát hiện trên lâm sàng và phim Xquang là 66-70Gy, phân liều 2Gy/ngày, trải liều 6-7 tuần.

3.4. Hóa trị

Hóa trị được chỉ định điều trị kết hợp khi bệnh ở giai đoạn di căn, tái phát hoặc như một biện pháp điều trị triệu chứng khi bệnh ở giai đoạn muộn.

– Các phác đồ đơn trị liệu:

+ Paclitaxel 175-200mg/m^2 (hoặc docetaxel 80-100mg/m^2) da, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày.

+Cisplatin 80-100mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày

+Mitoxantrone 12-14mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày

+ Doxorubicin (hoặc epirubicin 30mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch hàng tuần, hoặc 90mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày).

+Methotrexate, 5 FU

+Vinorelbine 30mg/m^2 da truyền tĩnh mạch hàng tuần

+Ufur (UFT) 400mg/ngày, chia 2 lần, liên tục trong 1 đến 2 năm sau xạ trị.

– Các phác đồ đa trị liệu:

+ CAP: Cyclophosphamide 500mg/m^2 da, doxorubicin 50mg/m^2 da, cisplatin 50mg/m^2 da truyền ngày 1, chu kỳ 28 ngày.

+ Cisplatin 50mg/m^2 da, doxorubicin 30mg/m^2 da, 5-fluorouracil 500mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1,8-chu kỳ 28 ngày.

+ Cisplatin 60mg/m^2 da, epirubicin 50mg/m^2 da, 5-fluorouracil 600mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

+ Carboplatin AUC5, paclitaxel 175mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

+DCU: chu kỳ 21 ngày, 2 chu kỳ trước xạ trị.

Docetaxel 36mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ngày 1, 8

Cisplatin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1, 8

Ufur (UFT) 300mg/m^2/ngày, ngày 1 đến 14

3.5. Điều trị đích

Một số thuốc ức chế miễn dịch được nghiên cứu chứng minh rằng có tác dụng trên một nhóm các bệnh nhân đã thất bại với biện pháp hóa trị liệu.

– Imatinib 400-800mg/ngày uống hàng ngày.

– Gefitinib 250mg/ngày uống hàng ngày.

– Lapatinib 1.500mg/ngày uống hàng ngày.

– Cetuximab 400mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch tuần đầu, 250mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch các tuần tiếp theo.

– Trastuzumab 4mg/kg cân nặng, truyền tĩnh mạch ngày đầu, 2mg/kg cân nặng, truyền tĩnh mạch các tuần tiếp theo.

– Bortezomib 1,3mg/m^2 da tiêm tĩnh mạch ngày 1, 4, 8, 11 chu kỳ 21 ngày. Nếu bệnh tiến triển kết hợp thêm doxorubicin 20mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8.

– Larotrectinib*: là thuốc điều trị đích đầu tiên được FDA phê duyệt (2018) cho chỉ định điều trị tất cả các khối u có gene NTRK fusion (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) ở người lớn và trẻ em mà không phụ thuộc vị trí và nguồn gốc khối u bao gồm cả ung thư tuyến nước bọt. Hiệu quả đáp ứng khối u toàn bộ rất cao (>75%). Chỉ định điều trị larotrectinib* không phụ thuộc vào giai đoạn bệnh.

Liều dùng: Liều: người lớn và trẻ có diện tích da >1m^2: 100mg x 2 lần/ngày.

Trẻ có diện tích da <1m^2: liều: 100mg/m^2 da x 2 lần/ngày.

Chế phẩm: viên hàm lượng 25mg, 100mg; siro 20mg/ml.

3.6. Điều trị giai đoạn bệnh di căn xa

– Di căn xương: Hóa trị phối hợp với:

+Xạ trị gia tốc giảm đau: 2Gy x 20 buổi, 3Gy x 10 buổi hoặc 4Gy x 5 buổi.

+Trường hợp di căn nhiều ổ chuyển sang điều trị triệu chứng. Có thể sử dụng dược chất phóng xạ P-32, Strontium-89 hoặc Samarium-153… Khi cần thiết có thể kết hợp thuốc giảm đau.

+Phối hợp các thuốc chống huỷ xương, chống huỷ cốt bào: Acid zoledronic 4mg truyền tĩnh mạch 1 giờ, chu kỳ 3-4 tuần; Pamidronat 90mg pha với 250ml muối đẳng trương, truyền tĩnh mạch 1 giờ, chu kỳ 3-4 tuần.

– Di căn não: Nếu ổ di căn <3cm, và <3 ổ: xét khả năng xạ phẫu bằng dao gamma hoặc gamma quay. Nếu nhiều ổ rải rác, hoặc quá lớn, xem xét xạ trị toàn não 40Gy (phân liều 2Gy/ngày) kết hợp hóa trị nếu sức khỏe bệnh nhân cho phép.

– Điều trị các bệnh nội khoa nếu có: Cần điều trị tích cực các bệnh nội khoa xuất hiện trước, trong và sau quá trình điều trị. Đặc biệt là các biến chứng do hóa chất gây nên cần được quan tâm triệt để.

4. PHÒNG BỆNH

Điều chỉnh lối sống tích cực, hạn chế tiếp xúc các yếu tố nguy cơ:

- Không hút thuốc lá, thuốc lào
- Tránh tiếp xúc với tia phóng xạ, bụi, khói
- Ăn nhiều thức ăn có vitamin: rau xanh, quả tươi.

5. TIÊN LƯỢNG

Ung thư tuyến nước bọt có tiên lượng tốt khi bệnh ở giai đoạn sớm và được phẫu thuật triệt để và được đánh giá cẩn thận đa chuyên khoa, tiên lượng xấu khi không phẫu thuật được, bệnh tiến triển.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Theo dõi 1-3 tháng/lần trong năm đầu tiên, 4-6 tháng/lần trong năm thứ hai, 8 tháng/lần trong các năm tiếp theo. Sau 5 năm có thể tái khám 1 năm/lần.

- Khám lâm sàng: đánh giá tái phát tại chỗ, di căn hạch.
- Siêu âm vùng cổ và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ nếu có tổn thương nghi ngờ.
- Chụp CT scan hoặc MRI khi nghi ngờ tái phát nhưng khó xác định trên lâm sàng.
- Chụp PET/CT đánh giá tình trạng di căn xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư thường gặp. Chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến nước bọt-mang tai. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Bá Đức (2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
4. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
5. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
6. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
8. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.

9. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.

10. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.

11. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.

12. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

13. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sinh viên đại học). Nhà xuất bản Y học.

14. American Joint Committee on Cancer (2018). "Head and neck cancer", AJCC cancer staging Manual, 8th Edition. NY, Springer.

15. Edward C. Halperin, Luther W. Brady, Carlos A. Perez, et al (2013). "Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology", 6th Edition. LWW.

16. Mendenhall W.M., et al (2011). "Treatment of Head and Neck Cancer", Cancer: Principles and Practice of Oncology, 9th Edition. LWW.729-737.

17. National Comprehensive Cancer Network (2019). Head and neck cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

18. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al (2018). Efficacy of larotrectinib in TRK fusion positive cancers in adult and children. N Engl J Med;378(8):731-739.

19. Larotrectinib Product information FDA approval.

20. Maintenance chemotherapy with UFT for Head and Neck Carcinoma. ONCOLOGY-NEW YORK 14.10 (2000): 93-95.

21. Metronomic adjuvant chemotherapy improves treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with postradiation persistently detectable plasma Epstein-Barr virus deoxyribonucleic acid. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 May 1;89(1):21-9.

22. Prognostic impact of adjuvant chemotherapy in high-risk nasopharyngeal carcinoma patients. Oral Oncology 64 (2017) 15-21.

Bài 27

UNG THƯ KHOANG MIỆNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư khoang miệng là tập hợp nhóm bệnh trong khoang miệng, bao gồm ung thư lưỡi di động, sàn miệng, lợi hàm dưới, lợi hàm trên và vòm khẩu cái cứng, niêm mạc má trong, khe liên hàm, môi dưới, môi trên... Theo GLOBOCAN 2018 hàng năm có 1.877 ca mới mắc, bệnh đứng hàng thứ 18 trong các loại ung thư, mô bệnh học loại ung thư biểu mô vảy hay gặp nhất. Điều trị chủ yếu nhóm bệnh này bao gồm phẫu thuật, xạ trị, hóa trị điều trị đích miễn dịch.

2. CHẨN ĐOÁN

Mục đích chẩn đoán:

- Chẩn đoán xác định khối u nguyên phát bằng mô bệnh học.
- Phân loại giai đoạn bệnh dựa vào lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng.

2.1. Chẩn đoán lâm sàng

Các triệu chứng của ung thư khoang miệng thường biểu hiện khi khối u đã xâm lấn rộng và đôi khi ở giai đoạn muộn.

2.1.1. Triệu chứng cơ năng

Giai đoạn sớm:

- Cảm giác vướng trong khoang miệng, có thể kèm theo nuốt đau.
- Tăng tiết nước bọt, đôi khi có máu.
- Nói khó.
- Nhức đầu: lan tỏa, âm ỉ, thường ở một bên, đau lan lên tai.
- Có thể phát hiện tình cờ khi đi khám một bệnh lí khác mà không có triệu chứng lâm sàng.

Giai đoạn muộn:

- Nhức đầu liên tục có lúc dữ dội, đau nhói lên tai.
- Nói khó và đau.
- Khạc ra đờm lẫn máu và có mùi hôi.
- Nhiều bệnh nhân đến khám vì có hạch cổ.

2.1.2. Thực thể

Hình ảnh tổn thương thực thể dạng nụ sùi, loét, hoặc vừa sùi vừa loét, dễ chảy máu, bệnh nhân đau khi thăm khám chạm vào tổn thương, bờ không đều và thâm nhiễm cứng.

Các lưu ý khi thăm khám lâm sàng (dùng tay thăm khám để đánh giá tổn thương).

– Đánh giá mức độ xâm lấn vào đường giữa, vào trong hay ra phía trước.

– Mức độ xâm lấn vào phần lưỡi di động và phần lưỡi cố định.

– Mức độ xâm lấn vào xương hàm và thâm nhiễm qua da.

Hệ hạch cổ: Thăm khám hạch góc hàm, hạch dưới cằm hai bên. Tính chất hạch thường chắc, bờ không đều, đôi khi thâm nhiễm, không di động.

2.2. Các xét nghiệm cận lâm sàng

Chẩn đoán tế bào học:

– Quệt tế bào bong ở tổn thương khoang miệng tìm tế bào ung thư.

– Chọc hút kim nhỏ làm chẩn đoán tế bào ung thư tại hạch cổ.

Chẩn đoán mô bệnh học: là xét nghiệm bắt buộc phải có để xác định chẩn đoán

– Sinh thiết trực tiếp u khoang miệng qua ống soi cứng hoặc mềm (Cần gây tê, nếu khó khăn phải gây mê đặc biệt với trường hợp u thâm nhiễm hoặc ở sâu).

– Sinh thiết hạch cổ nếu kết quả mô bệnh học u khoang miệng âm tính (chẩn đoán gián tiếp).

Chẩn đoán hình ảnh: quan trọng để đánh giá mức độ lan tràn cũng như giai đoạn bệnh

– Chụp Xquang tư thế Hirtz, Blondeaux (hiện nay ít làm vì giá trị chẩn đoán không cao).

– Chụp CT scan hoặc MRI vùng hàm mặt, nền sọ có sử dụng thuốc cản quang (có mở cửa sổ xương) để phát hiện và đánh giá mức độ xâm lấn của u nguyên phát.

– Siêu âm vùng cổ tìm hạch, siêu âm ổ bụng tìm di căn, chụp phổi thẳng tìm di căn.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Xét nghiệm miễn dịch tìm virus Epstein Barr như IgA/VCA, IgA/EBNA… công thức máu, sinh hóa, điện tim… đánh giá tình trạng toàn thân.

– Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): SCC; Cyfra 21-1; CEA; CA 19-9 nhằm theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện tái phát, di căn xa.

– Xét nghiệm giải trình tự nhiều gen.

2.3. Phân loại giai đoạn bệnh (theo hệ thống TNM của AJCC-2017)

* T: U nguyên phát:

T_x Không đánh giá được u nguyên phát

T_{is} Ung thư biểu mô tại chỗ

T_1 Khối u ≤2cm, xâm lấn sâu (deep of invasion) ≤5mm

T_2 Khối u ≤2cm với 5mm < xâm lấn sâu ≤10mm, hoặc 2cm < khối u ≤4cm và xâm lấn sâu ≤10mm.

T_3 Khối 2cm < khối u ≤4cm với xâm lấn sâu >10mm hoặc kích thước u >4cm nhưng 10mm ≤ xâm lấn sâu.

T_4 U giai đoạn tiến xa

T_{4a} U >4cm, xâm lấn sâu >10mm hoặc xâm lấn cấu trúc liền kề (màng xương hàm dưới hay xương hàm trên, xoang hàm hay da mặt).

T_{4b} Khối u xâm lấn khoang cơ nhai, mỏm chân bướm, nền sọ hoặc vỏ bao động mạch cảnh.

* N: Hạch vùng (N):

N_x Không đánh giá được hạch vùng

N_0 Không có hạch di căn

N_1 Di căn 1 hạch cùng bên ≤3cm, chưa phá vỡ vỏ hạch

N_{2a} Di căn 1 hạch cùng bên trên 3cm và dưới 6cm, chưa phá vỡ vỏ hạch

N_{2b} Di căn nhiều hạch cùng bên dưới 6cm, chưa phá vỡ vỏ hạch

N_{2c} Di căn hạch đối bên hoặc hai bên đường kính dưới 6cm, chưa phá vỡ vỏ hạch

N_{3a} Hạch đường kính trên 6cm, chưa phá vỡ vỏ hạch

N_{3b} Hạch bất kỳ đã phá vỡ vỏ, xâm lấn ngoài hạch

* M: Di căn xa

M_x Không xác định được di căn xa

M_0 Không di căn xa

M_1 Di căn xa.

Phân loại giai đoạn:

T	N	M	Giai đoạn
T_{is}	N_0	M_0	0
T_1	N_0	M_0	I
T_2	N_0	M_0	II
T_3	N_0	M_0	III
$T_{1,2,3}$	N_1	M_0	III
T_{4a}	$N_{0,1}$	M_0	IV_A
$T_{1,2,3,4a}$	N_2	M_0	IV_A

T	N	M	Giai đoạn
$T_{bất\ kỳ}$	N_3	M_0	IV_B
T_{4b}	$N_{bất\ kỳ}$	M_0	IV_B
$T_{bất\ kỳ}$	$N_{bất\ kỳ}$	M_1	IV_C

2.4. Chẩn đoán phân biệt

Chủ yếu dựa vào chẩn đoán mô bệnh học:

Hạch cổ viêm lao; tổn thương lao

Hạch cổ di căn của các ung thư vùng đầu-cổ, hoặc hạch biểu hiện của bệnh ung thư hạch hệ thống (lymphoma).

2.5. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định dựa vào lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng, mô bệnh học.

Chẩn đoán giai đoạn bệnh liên quan đến tiên lượng và kế hoạch điều trị.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc chung

Chỉ định điều trị dựa vào giai đoạn bệnh, Typ mô bệnh học, vị trí u nguyên phát, thể trạng chung người bệnh.

Phẫu thuật được ưu tiên lựa chọn ở giai đoạn sớm, kết hợp phẫu thuật tái tạo.

Xạ trị là phương pháp cơ bản, hóa chất và một số phương pháp khác có vai trò bổ trợ trong điều trị ung thư vòm mũi họng (UTVMH).

Xu hướng hiện nay là điều trị phối hợp nhiều phương pháp, trong đó phối hợp hóa xạ trị đồng thời mang lại kết quả tốt, nhất là với các ung thư ở giai đoạn toàn phát.

Chuẩn bị bệnh nhân:

– Chế độ dinh dưỡng: cho bệnh nhân các chế độ ăn đặc biệt, nhiều dinh dưỡng, khẩu phần cân đối.

– Điều trị các bệnh răng miệng và chăm sóc răng miệng trong quá trình điều trị.

Chuẩn bị tốt dụng cụ cố định bệnh nhân, tốt nhất dùng mặt nạ nhựa plastic đặc dụng.

3.2. Phác đồ điều trị theo giai đoạn bệnh

3.2.1. Ung thư giai đoạn I, II ($T_{1,2}N_0M_0$)

– Phẫu thuật cắt u, vét hạch cổ cùng bên hoặc đối bên. Nếu hạch cổ dương tính cân nhắc xạ trị bổ trợ, diện cắt dương tính cân nhắc hóa xạ trị bổ trợ.

– Hóa xạ trị đồng thời trong trường hợp chống chỉ định phẫu thuật.

3.2.2. Ung thư giai đoạn III, IVa

Phẫu thuật cắt u nguyên phát, vét hạch cổ cùng bên hoặc hai bên.

– Trường hợp không có nguy cơ cao: xạ trị bổ trợ.

– Trường hợp nguy cơ cao (diện cắt dương tính, còn hạch ngoại vi hoặc yếu tố nguy cơ khác): điều trị toàn thân kết hợp xạ trị bổ trợ.

3.2.3. Ung thư giai đoạn IVb, IVc

Giai đoạn IV_b: bệnh nhân có chống chỉ định phẫu thuật: hóa xạ trị đồng thời.

Giai đoạn IV_c: điều trị hóa trị toàn thân hoặc chăm sóc giảm nhẹ.

3.3. Nguyên tắc xạ trị

Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc PET/CT, PET/MRI. Có thể xạ trị tổn thương bằng máy ^{60}Co, máy xạ trị gia tốc, máy xạ trị proton. Xạ phẫu tổn thương ung thư di căn não bằng dao gamma, dao gamma quay, CyberKnife.

3.3.1. Xạ trị triệt căn

* Xạ trị chiếu ngoài:

– Nguy cơ cao: Xạ trị gia tốc 66Gy (2,2Gy ngày) hoặc 70Gy (2Gy/ngày), 5 buổi/tuần, hoặc 81,6Gy (1,2Gy/ngày) hàng ngày.

– Nguy cơ thấp và trung bình: 44-50Gy (2Gy/ngày), 54-63Gy (1,6-1,8Gy/ngày).

* Xạ trị áp sát:

– Xạ trị áp sát suất liều thấp (0,4-0,5Gy mỗi giờ): Xạ trị chiếu ngoài 50Gy sau đó tăng liều bằng xạ trị áp sát suất liều thấp thêm 20-35Gy, hoặc xạ trị áp sát suất liều thấp lên 60-70Gy

– Xạ trị áp sát suất liều cao: Xạ trị chiếu ngoài 40-50Gy sau đó tăng liều bằng xạ trị áp sát suất liều cao thêm 21Gy, 3Gy/ngày hoặc xạ trị áp sát suất liều cao đơn thuần 45-60Gy (3-6Gy/ngày).

3.3.2. Xạ trị hậu phẫu

Nguy cơ cao: Xạ trị 60-66Gy, 2Gy/ngày, tuần 5 buổi

Nguy cơ thấp và trung bình: 44-50Gy (2Gy/ngày), 54-63Gy (1,6-1,8Gy/ngày).

3.3.3. Hóa xạ trị đồng thời

Nguy cơ cao: Xạ trị 70Gy, 2Gy/ngày, 5 buổi 1 tuần

Nguy cơ thấp và trung bình: 44-50Gy (2Gy/ngày), 54-63Gy (1,6-1,8Gy/ngày).

3.4. Nguyên tắc hóa trị

Hóa xạ trị đồng thời

– Phác đồ cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 3 tuần.

– Phác đồ cetuximab 400mg/m^2 ngày 1, sau đó bắt đầu xạ trị và cetuximab 250mg/m^2 hàng tuần.

– Phác đồ CF: cisplatin - 5-FU: cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; 5-FU 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5; chu kỳ 3-4 tuần.

– Phác đồ CF: carboplatin - 5-FU: carboplatin 70mg/m^2, truyền tĩnh mạch bolus ngày 1-4; 5-FU 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4; chu kỳ 3 tuần.

– Phác đồ PC: paclitaxel - carboplatin: paclitaxel 135mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; carboplatin AUC-2 ngày 1-4; chu kỳ 6 tuần.

– Phác đồ PP: paclitaxel - cisplatin: paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ ngày 1; cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30 phút ngày 2; chu kỳ 3 tuần.

– Phác đồ DC: docetaxel - cisplatin; docetaxel 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ ngày 1; cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ ngày 1; chu kỳ 3 tuần.

– DCU: chu kỳ 21 ngày, 2 chu kỳ trước xạ trị.

Docetaxel 36mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ngày 1, 8

Cisplatin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1, 8

Ufur (UFT) 300mg/m^2/ngày, ngày 1 đến 14

– Đối với ung thư tế bào vảy phối hợp xạ trị với kháng thể đơn dòng cetuximab, hoặc nimotuzumab hàng tuần giúp giảm độc tính hơn khi phối hợp xạ trị, hóa trị.

– Cetuximab liều 400mg/m^2 liều tải tuần đầu, các tuần sau liều 250mg/m^2 cùng với xạ trị.

– Nimotuzumab liều 200mg hàng tuần kết hợp với xạ trị trong 6 tuần, sau đó điều trị duy trì với liều 200mg mỗi 15 ngày.

– Pembrolizumab 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch, chu kỳ mỗi 3 tuần

Hóa trị hậu phẫu

Phác đồ cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 3 tuần.

Hóa trị trường hợp u tái phát, di căn

– Phác đồ cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 3 tuần

– Phác đồ cetuximab 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, sau đó bắt đầu xạ trị và cetuximab 250mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng tuần hoặc nimotuzumab 200mg, truyền tĩnh mạch hàng tuần, cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

– Phác đồ CF: cisplatin - 5-FU: cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; 5-FU 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5; chu kỳ 3-4 tuần, cetuximab 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, sau đó bắt đầu xạ trị và cetuximab 250mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng tuần.

– Phác đồ CF: carboplatin - 5-FU: carboplatin 70mg/m^2, truyền tĩnh mạch nhanh (bolus) ngày 1; 5-FU 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5; chu kỳ 3-4 tuần.

– Phác đồ PC: paclitaxel - carboplatin: paclitaxel 135mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; carboplatin AUC-2 ngày 1-4; chu kỳ 6 tuần.

– Phác đồ PP: paclitaxel - cisplatin: paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ ngày 1; cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30 phút ngày 2; chu kỳ 3 tuần.

– Phác đồ DC: docetaxel - cisplatin: docetaxel 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ ngày 1; cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ ngày 1; chu kỳ 3 tuần.

– Phác đồ Ufur (UFT): 400mg/ngày, chia 2 lần, liên tục trong 1 đến 2 năm sau xạ trị.

– Khi bệnh tái phát hoặc di căn có thể phối hợp kháng thể đơn dòng cetuximab hoặc nimotuzumab với các phác đồ hóa chất trên để tăng hiệu quả điều trị.

– Gần đây các thuốc tác động vào cơ chế miễn dịch PD-1, PD-L1 như pembrolizumab, nivolumab*… cho thấy kết quả khả quan hơn hóa chất cho ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn tái phát di căn, giúp tăng kết quả điều trị và cải thiện chất lượng sống.

– Phác đồ pembrolizumab 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch chu kỳ mỗi 3 tuần

Trong khi điều trị hóa chất, phải theo dõi các tác dụng phụ của hóa chất tùy theo loại hóa chất sử dụng để hạn chế các tác dụng phụ (hạ bạch cầu, tiểu cầu, thiếu máu, nôn, suy kiệt…).

4. PHÒNG BỆNH

Hạn chế không hút thuốc lá và uống rượu, ăn trầu...và các yếu tố nguy cơ gây ung thư để giảm nguy cơ bệnh, khi có bất thường vùng họng miệng đến khám chuyên khoa để phát hiện sớm.

5. TIÊN LƯỢNG

Ung thư khoang miệng điều trị khó khăn do bệnh ở vị trị hẹp và cửa ngõ của đường tiêu hóa, có tiên lượng tốt khi bệnh giai đoạn sớm và được phẫu thuật triệt để và được đánh giá đa chuyên khoa, tiên lượng xấu khi bệnh tiến triển di căn.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Theo dõi 1-3 tháng/lần trong năm đầu tiên, 4-6 tháng/lần trong năm thứ hai, 8 tháng/lần trong các năm tiếp theo. Sau 5 năm có thể tái khám 1 năm/lần.

– Khám lâm sàng: đánh giá tái phát tại chỗ, di căn hạch.

– Siêu âm vùng cổ và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ nếu có tổn thương nghi ngờ.

– Chụp CT scan hoặc MRI khi nghi ngờ tái phát nhưng khó xác định trên lâm sàng.

– Chụp PET/CT đánh giá tình trạng di căn xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức (2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
11. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
12. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sinh viên đại học). Nhà xuất bản Y học.
13. Nasopharyngeal carcinoma, second edition (1999), the Chinese university of Hong Kong.
14. Oxford press University (2006). Oxford handbook of Oncology, second edition. Oxford press. University.
15. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Head and neck cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
16. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.

17. AJCC cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017). American Joint Committee on cancer. p 79-95.
18. Maintenance chemotherapy with UFT for Head and Neck Carcinoma. ONCOLOGY-NEW YORK 14.10 (2000): 93-95.
19. Metronomic adjuvant chemotherapy improves treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with postradiation persistently detectable plasma Epstein-Barr virus deoxyribonucleic acid. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 May 1;89(1):21-9.
20. Prognostic impact of adjuvant chemotherapy in high-risk nasopharyngeal carcinoma patients. Oral Oncology 64 (2017) 15-21.

Bài 28

UNG THƯ XOANG MẶT

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư xoang mặt là bệnh thường ung thư xuất phát từ các xoang mặt gồm: xoang hàm, xoang sàng trước, xoang sàng sau, xoang trán và xoang bướm. Lâm sàng hay gặp ung thư xoang hàm và xoang sàng. Hai xoang này liên quan mật thiết với nhau nên khi bị tổn thương dễ lan sang các xoang lân cận. Bệnh nhân thường đến khám ở giai đoạn muộn, khi cả hai xoang bị tổn thương nên gọi chung là ung thư sàng hàm.

Chẩn đoán sớm ung thư sàng hàm rất khó, do đặc điểm cấu trúc giải phẫu phức tạp. Vùng này liên quan đến nhiều cơ quan khác như ổ mắt, hốc mũi, nền sọ nên việc điều trị gặp nhiều khó khăn, gây tổn thương đến chức năng sinh lý của các cơ quan này.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán lâm sàng

Dựa vào vị trí xuất phát của khối u, chia ung thư sàng hàm thành 3 tầng:

– Ung thư thượng tầng cấu trúc: chủ yếu là các khối u ở vùng xoang sàng: bao gồm sàng trước và sàng sau. Ung thư xoang sàng trước thường lan vào xoang trán, xoang bướm. Ung thư xoang sàng sau lan vào màng não cứng và não.

– Ung thư trung tầng cấu trúc là ung thư của xoang hàm: tổn thương xuất phát từ xoang hàm và vách của xoang.

– Ung thư hạ tầng cấu trúc: ung thư chủ yếu xuất phát từ ổ răng của xương hàm trên.

Tương ứng với vị trí tổn thương giải phẫu trên, bệnh nhân sẽ có biểu hiện tổn thương thành các hội chứng sau:

– Hội chứng mắt:

+Chảy nước mắt, phù nề mi mắt.

+Viêm kết mạc, viêm tuyến lệ, giảm thị lực.

+Lác mắt, sụp mi mắt, đau nhức hốc mắt.

+Nhãn cầu bị đẩy lồi ra ngoài hoặc ra trước.

– Hội chứng mũi xoang:

+Ngạt, tắc mũi.

+Chảy mủ, chảy máu mũi.

+Giảm và mất khứu giác.

+Đau nhức vùng mũi xoang.

+Mất rãnh mũi má.

+U sùi lan rộng trong hốc mũi, xoang.

– Hội chứng miệng:

+Đầy rãnh lợi môi.

+Phồng và thủng hàm ếch.

+Màn hầu bị đẩy phồng.

+Sùi loét ở vùng chân răng hàm trên.

– Hội chứng thần kinh:

+Nhức đầu âm ỉ, không thành cơn, làm cho bệnh nhân luôn có vẻ mặt u buồn.

+Tê bì nửa mặt do tổn thương dây thần kinh số V.

+Liệt các dây thần kinh sọ não.

– Giai đoạn lan tràn:

+Ở giai đoạn muộn: khối u lan tràn ra phía sau, về phía vòm khẩu cái mềm, đẩy phồng màn hầu. Lan tràn về phía hố chân bướm hàm gây khít hàm.

+Ung thư ở giai đoạn muộn có thể lan tràn ra cả 3 tầng.

– Di căn hạch: ung thư sàng hàm ít di căn đến hạch và khi di căn hạch thì thường là giai đoạn muộn.

– Di căn xa: thường vào phổi và xương.

2.2. Chẩn đoán cận lâm sàng

2.2.1. Chẩn đoán hình ảnh và Y học hạt nhân

* Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh

– Chụp Xquang thông thường:

Thường sử dụng 3 tư thế: Hirtz, Blondeau, sọ nghiêng. Ba tư thế này chỉ có ý nghĩa định hướng tổn thương, không đánh giá chính xác được mức độ tổn thương lan rộng của u.

– Chụp cắt lớp vi tính (CT):

Đánh giá được tổn thương phần mềm, ranh giới, tỷ trọng của khối u, nhất là sự xâm lấn của u ra tổ chức xung quanh.

– Chụp cộng hưởng từ (MRI):

Nhờ đặc điểm đối quang của tổ chức phần mềm rất cao và có thể tạo hình ảnh trên nhiều mặt phẳng khác nhau nên hình ảnh tổn thương rất rõ, nhất là giai đoạn T_1.

* Các phương pháp chẩn đoán Y học hạt nhân

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

2.2.2. Chẩn đoán tế bào - giải phẫu bệnh lý

– Chẩn đoán tế bào: sử dụng cho bệnh nhân có di căn tới các hạch vùng cổ.

– Chẩn đoán giải phẫu bệnh lý: quyết định cho chẩn đoán và điều trị.

+Đại thể: đa số có màu đỏ sẫm, sùi, hoại tử mủn nát.

+Vi thể: có các hình ảnh tổn thương như sau:

- Khối u loại biểu mô: chiếm từ 80-90% gồm có các loại sau:
  - Ung thư biểu mô vảy: loại này chiếm tới 60% các trường hợp của biểu mô, hay gặp ung thư xuất phát từ xoang hàm.
  - Ung thư biểu mô tuyến: hay gặp ở xoang sàng.
  - Ung thư biểu mô trụ: loại này tiến triển chậm.
  - Ung thư tế bào thần kinh khứu giác.
  - Ung thư tế bào chuyển tiếp.
- Khối u không thuộc loại biểu mô:
  - Sarcome phần mềm: Rhabdomyosarcome, angiosarcome.
  - Sarcome tổ chức liên kết: Sarcome sụn, sarcome xương.
  - Lymphoma: Hodgkin và non-Hodgkin lymphoma.
- Khối u di căn xa.

2.2.3. Nội soi mũi xoang

Phương pháp này hiện nay sử dụng rộng rãi để phát hiện những ung thư xoang mặt từ giai đoạn sớm. Khi có tổn thương nghi ngờ phải làm sinh thiết khối u.

2.2.4. Xét nghiệm đánh giá bilan toàn thân

Xét nghiệm công thức máu, sinh hóa, điện tim… đánh giá tình trạng toàn thân.

Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): SCC; Cyfra 21-1; CEA; CA 19-9 nhằm theo dõi đáp ứng điều trị, theo dõi, phát hiện tái phát, di căn xa.

Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

2.2.5. Khám các chuyên khoa

– Chuyên khoa mắt: đo thị lực, đo nhãn áp, đo độ lồi của mắt, soi đáy mắt.

– Chuyên khoa thần kinh: khám các dây thần kinh sọ não, điện não đồ.

– Chuyên khoa răng hàm mặt: xác định tổn thương vùng hàm mặt.

2.3. Chẩn đoán phân biệt

- Viêm xoang mạn tính
- U nhú (papillome)
- Các loại u nang: u nang nhầy xoang hàm, u nang do răng
- Các nhiễm khuẩn mạn tính giả u
- Ung thư vòm họng
- Với các loại khối u khác: u có nguồn gốc của da, tuyến lệ...
- U hạt ác tính
- Nấm ác tính: (Murcomycoses phycomycetes)
- Sarcom Kaposi và A.I.D.S:
- Bệnh Besnier - Bock - Schauman

2.4. Chẩn đoán xác định

- Dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng
- Kết quả chẩn đoán mô bệnh học: là ung thư
- Xét nghiệm giải trình tự nhiều gen.

2.5. Chẩn đoán TNM và giai đoạn theo AJCC 2017

* Khối u (T):

- Khối u tại xoang mũi và xoang sàng:

T_x Khối u nguyên phát không đánh giá được

T_0 Không phát hiện khối u nguyên phát

T_{is} Ung thư tại chỗ

T_1 Khối u giới hạn ở một bên (subsite) có/hoặc không có xâm lấn xương.

T_2 Khối u xâm lấn 2 bên xoang tại một vùng duy nhất hoặc bao gồm xâm lấn đến gần vùng mũi sàng có/không có xâm lấn xương.

T_3 Khối u xâm lấn đến vách trung gian, sàn ổ mắt, xoang hàm trên, vòm miệng, xoang sàng.

T_4 U giai đoạn tiến xa

T_{4a} U xâm lấn da vùng má, hốc mắt, xoang bướm, hố sọ trước, mỏm chân bướm, xoang bướm, xoang trán.

T_{4b} U xâm lấn đỉnh hốc mắt, màng cứng, não, hố sọ giữa, não, dây thần kinh sinh ba (quá V2), vòm mũi họng, dốc nền.

– Khối u tại xoang hàm:

T_x Khối u nguyên phát không đánh giá được

T_0 Không phát hiện khối u nguyên phát

T_{is} Ung thư tại chỗ

T_1 Khối u ở niêm mạc xoang hàm, không xâm lấn hay phá hủy xương

T_2 Khối u xâm lấn hoặc phá hủy cấu trúc bao gồm khẩu cái cứng và/hoặc khe giữa.

T_3 Khối u xâm lấn ra các vùng sau:

Da ngoài mặt

Sàn hoặc thành trong ổ mắt

Thành sau của xoang hàm

Xoang sàng trước

T_4 Khối u xâm lấn vào ổ mắt hoặc các cấu trúc sau:

T_{4a} U xâm lấn da vùng má, mỏm chân bướm, hố dưới thái dương, lá sàng của xương sàng, xoang bướm hoặc xoang trán.

T_{4b} U xâm lấn đỉnh hốc mắt, màng cứng, hố sọ giữa, não, dây thành kinh sinh ba (quá V2), vòm mũi họng, dốc nền.

* Hạch (N)

N_x Hạch vùng không khám thấy

N_0 Không có di căn hạch

N_1 Hạch cùng bên, 1 hạch đơn độc, kích thước ≤3cm, không xâm lấn ngoài hạch {Extranodal extension-ENE (-)}.

N_2 Hạch có kích thước >3cm và ≤6cm, không xâm lấn ngoài hạch ENE (-)

N_{2a} Hạch cùng bên, đơn độc.

N_{2b} Di căn một bên, nhiều hạch.

N_{2c} Di căn hạch hai bên, hoặc đối bên.

N_{3a} Di căn hạch kích thước trên 6cm, không xâm lấn ngoài hạch ENE (-)

N_{2b} Di căn hạch bất kỳ với có xâm lấn ngoài hạch ENE (+)

* Di căn xa (M):

M_x Di căn xa không xác định được

M_0 Không có di căn xa

M_1 Có di căn xa

* Phân loại theo giai đoạn:

T	N	M	Giai đoạn
T_{is}	N_0	M_0	0
T_1	N_0	M_0	I
T_2	N_0	M_0	II
T_3	N_0	M_0	III
T_1, T_2, T_3	N_1	M_0	III
T_{4a}	N_0, N_1	M_0	IV_A
T_1, T_2, T_3, T_{4a}	N_2	M_0	IV_A
$T_{bất kỳ}$	N_3	M_0	IV_B
T_{4b}	$N_{bất kỳ}$	M_0	IV_B
$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1	IV_C

3. ĐIỀU TRỊ

Có 3 phương pháp điều trị: phẫu thuật, hóa trị và xạ trị. Hầu hết phải phối hợp cả 3 phương pháp này. Phẫu thuật là phương pháp chọn lựa cho hầu hết các khối u ác tính ở vùng này khi còn chỉ định. Xạ trị đóng vai trò điều trị tân bổ trợ trước phẫu thuật hoặc bổ trợ sau phẫu thuật hoặc xạ trị triệu chứng. Hóa trị đóng vai trò điều trị tân bổ trợ, điều trị bổ trợ hoặc điều trị triệu chứng.

3.1. Phẫu thuật

Đây là phương pháp điều trị chủ yếu, phụ thuộc vào vị trí của khối u, kích thước khối u. Khi khối u còn khu trú thì phẫu thuật rộng lấy bỏ tổn thương. Khi khối u lan rộng cần phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi vùng tổn thương.

– Đối với khối u vùng tầng trên, để mở rộng đường đi vào khối u, người ta áp dụng phẫu thuật mở cạnh mũi.

– Đối với khối u thuộc tầng giữa, phẫu thuật mở đường vào thường là phẫu thuật mở xoang hàm và xoang sàng kết hợp với mở hốc mũi phải gọi chung là phẫu thuật mở xuyên mũi hàm.

– Đối với các khối u thuộc tầng dưới, cần áp dụng phẫu thuật Moure kết hợp thêm cắt bỏ vòm khẩu cái và cắt bỏ bờ lợi răng, tức là phải phối hợp phẫu thuật răng hàm mặt và phẫu thuật tạo hình.

Một số trường hợp khối u tầng trên hoặc tầng giữa đã lan tràn nhiều vào hốc mắt đòi hỏi phải nạo vét hốc mắt, như vậy phải phối hợp thêm phẫu thuật chuyên khoa mắt và phẫu thuật tạo hình.

– Vét hạch cổ: Phẫu thuật vét hạch cổ được đặt ra khi có di căn hạch, có thể vét hạch cổ triệt căn hoặc vét hạch cổ chọn lọc…

3.2. Xạ trị

3.2.1. Kỹ thuật xạ trị

– Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc PET/CT, PET/MRI.

– Xạ trị bằng máy gia tốc theo phương pháp 3D hoặc xạ trị điều biến liều (IMRT) hoặc xạ trị điều biến thể tích (VMAT).

– Vùng chiếu:

+Xoang sàng - xoang hàm.

+Hạch: Dưới vòm, vòi nhĩ, sau thực quản, hạch cảnh.

– Trường chiếu: Thường dùng nhất là kỹ thuật 3 trường chiếu: 1 trường thẳng mũi - gò má bên tổn thương và 2 trường bên - ngang gò má.

– Chiếu thẳng vào xoang sàng và xoang hàm giới hạn như sau:

+Trên: Đường ngang sát trần ổ mắt.

+Trong: Đường thẳng qua góc trong của ổ mắt đối bên, song song với đường mũi má.

+Dưới: Đường kẻ ngang bờ sau mũi.

+Ngoài: Là đường gấp khúc ôm lấy toàn bộ hốc mắt bên tổn thương.

– Trường chiếu này hình tứ giác có độ cao giống trường chiếu phía trước:

+Giới hạn sau: Là nắp tai (vùng xạ bao trùm cả vùng chân bướm hàm).

+Giới hạn trước: Là đường song song với giới hạn ngoài của trường thẳng mũi má và cách 2cm (để tránh quá liều).

3.2.2. Liều lượng

– Xạ trị hậu phẫu: Tổng liều 65-70Gy liều 10Gy/tuần/5 ngày.

– Xạ trị đơn thuần: Tổng liều có thể ≥70Gy.

– Xạ trị tiền phẫu: Liều trung bình là 40-45Gy.

Phân liều: Tùy theo tổn thương có thể thay đổi liều chiếu sao cho vùng chiếu bao trùm toàn bộ tổn thương và đạt liều cao nhất. Thông thường theo thứ tự như trên chia liều theo tỷ lệ 3-2 hoặc 2-2-1.

3.2.3. Một số kỹ thuật cần lưu ý

– Trong trường hợp tổn thương đã xâm lấn vào hốc mắt (vào cấu trúc thượng tầng) thì phải tia cả vào ổ mắt (không che chì mắt) và liều xạ chủ yếu đưa vào bằng cửa trước (thẳng mũi - gò má).

– Phải tia hệ thống hạch cổ nếu kết quả mô bệnh học là thể không biệt hóa hoặc chẩn đoán mô bệnh học sau mổ hạch cổ là dương tính.

– Kiểm tra vùng chiếu hố chân bướm bằng kỹ thuật CT hoặc PET/CT mô phỏng.

– Để tránh liều xạ vào xương hàm dưới, trong quá trình mô phỏng, chiếu tia phải để bệnh nhân ngậm nêm miệng (bệnh nhân há miệng tối đa).

– Một số cơ quan nhạy cảm phải bảo vệ là mắt, não, răng, miệng.

– Xạ phẫu tổn thương ung thư di căn não bằng dao gamma, dao gamma quay, CyberKnife.

3.3. Hóa trị

– Tùy theo từng giai đoạn mà điều trị hoá chất kết hợp: tại chỗ hoặc toàn thân.

– Có thể sử dụng hoá chất đơn thuần hoặc kết hợp phẫu thuật và tia xạ.

– Nếu u to không thể phẫu thuật được, sử dụng hoá chất theo đường động mạch thái dương nông trước, sau đó xạ trị.

3.3.1. Hoá trị đơn hóa chất

– Cisplatin 40mg/m^2 x 6 đợt, truyền tĩnh mạch, 1 đợt /tuần.

– Paclitaxel 30mg/m^2 truyền ngày 1-5; ngày 29-33 hoặc 175mg/m^2 ngày 1, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ; chu kỳ 3 tuần x 4 chu kỳ.

– Docetaxel 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ; chu kỳ 3 tuần x 4 chu kỳ.

3.3.2. Hóa xạ trị đồng thời

Cisplatin có thể áp dụng đối với bệnh nhân có thể trạng tốt.

3.3.3. Hoá trị đa hóa chất

– Phác đồ CF: Cisplatin - 5-FU:

Cisplatin 100mg/m^2 T ngày 1

5-FU 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

(chu kỳ 3-4 tuần, 4-6 chu kỳ).

– Phác đồ PC: Paclitaxel - Carboplatin:

Paclitaxel 135mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin AUC-2, ngày 1-4

(chu kỳ 6 tuần, 4-6 chu kỳ).

– Phác đồ PP: Paclitaxel - Cisplatin:

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ ngày 1; Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30phút ngày 2 (chu kỳ 3 tuần, 4-6 chu kỳ).

– Phác đồ DC: Docetaxel - Cisplatin:

Docetaxel 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ ngày 1; Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ ngày 1 (chu kỳ 3 tuần, 4-6 chu kỳ).

– Phác đồ TCF: Docetaxel 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; 5-FU 750-1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4.

– Phác đồ thuốc uống Ufur 4-6 viên/ngày.

Đối với ung thư tế bào vảy ung thư vùng đầu - mặt - cổ phối hợp xạ trị với kháng thể đơn dòng cetuximab, hoặc nimotuzumab hàng tuần giúp giảm độc tính hơn khi phối hợp xạ trị hóa chất.

– Cetuximab liều 400mg/m^2 liều tải tuần đầu, các tuần sau liều 250mg/m^2 cùng với xạ trị.

– Nimotuzumab liều 200mg hàng tuần kết hợp với xạ trị trong 6 tuần, sau đó điều trị duy trì với liều 200mg mỗi 15 ngày.

– Khi bệnh tái phát hoặc di căn có thể phối hợp kháng thể đơn dòng cetuximab hoặc nimotuzumab với các phác đồ hóa chất trên để tăng hiệu quản điều trị.

– Các thuốc tác động vào cơ chế miễn dịch PD-1, PD-L1 như pembrolizumab, nivolumab*… cho thấy kết quả khả quản hơn hóa chất cho ung thư xoang mặt giai đoạn tái phát di căn, giúp tăng kết quả điều trị và cải thiện chất lượng sống.

– Phác đồ pembrolizumab 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch chu kỳ mỗi 3 tuần, dùng cho bệnh nhân giai đoạn tái phát và di căn, thuốc dùng cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

* Trong khi điều trị hoá chất phải theo dõi các tác dụng phụ của hoá chất tuỳ theo loại hoá chất sử dụng để hạn chế các tác dụng phụ (hạ bạch cầu, tiểu cầu, thiếu máu, nôn, suy kiệt).

4. PHÒNG BỆNH

Hạn chế, không hút thuốc lá và uống rượu... và các yếu tố nguy cơ gây ung thư để giảm nguy cơ bệnh, khi có bất thường vùng họng miệng cần đến khám chuyên khoa để phát hiện sớm.

5. TIÊN LƯỢNG

– Phụ thuộc giai đoạn bệnh.

– Phụ thuộc vào các phương pháp điều trị đã được áp dụng: phối hợp tốt hơn điều trị đơn độc một phương pháp.

– Vị trí tổn thương: xoang sàng tiên lượng xấu hơn xoang hàm.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ.

– Trong 3 năm đầu cần khám lại 3-6 tháng/lần.

– Những năm tiếp theo 6-12 tháng/lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức (2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
8. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sinh viên đại học). Nhà xuất bản Y học.
11. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
12. Trần Thị Hợp (2007). Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư. Ung thư các xoang mặt. Nhà xuất bản Y học.
13. Trần Hữu Tuấn, Lê Văn Bảo (1997). Bài giảng ung thư. Ung thư các xoang mặt. Nhà xuất bản Y học.
14. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Head and neck cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
15. William M. Mendenhall, John W. Werning, David G. Pfister (2008). Treatment of Head and Neck cancer, Cancer principles & Practice of Oncology, 8th Edition. Lippincott William & Wilkins.810-872.
16. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014). Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Philadelphia, United States.

Bài 29

UNG THƯ TUYẾN GIÁP

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tuyến giáp là loại ung thư phổ biến. Theo GLOBOCAN 2018, ung thư tuyến giáp đứng hàng thứ 11 trong tổng số các ca ung thư ở cả hai giới với khoảng 567.000 ca mới mắc hàng năm, đứng thứ 5 trong số các loại ung thư ở nữ giới và đứng thứ 15 trong số các loại ung thư ở nam giới. Tỷ lệ mắc khoảng 3,1/100.000 dân ở cả hai giới và tỷ lệ nam/nữ là 1/3.

Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ: Hiện nay người ta chưa tìm thấy nguyên nhân rõ ràng trong cơ chế sinh bệnh ung thư tuyến giáp. Tuy nhiên người ta thấy có một số yếu tố sau liên quan tới ung thư tuyến giáp bao gồm: Tiền sử xạ trị vùng cổ trước đó; vụ thả bom nguyên tử của Mỹ ở Hiroshima và Nagasaki (Nhật Bản) và sau vụ nổ nhà máy điện nguyên tử Chernobyl; Tiền sử có mắc bệnh u đơn nhân hoặc đa nhân trước đó. Đối với ung thư tuyến giáp thể tủy, có tính chất gia đình và di truyền. Những bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể tủy thường nằm trong bệnh cảnh đa u nội tiết MEN 2. Yếu tố di truyền và nguồn gốc gen: RET, RAS, BRAF.

Ung thư tuyến giáp chia làm hai nhóm khác nhau về lâm sàng và tiên lượng, đó là ung thư tuyến giáp thể biệt hóa và ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa. Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tiến triển chậm, tiên lượng tốt. Ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa tiến triển nhanh, bệnh nhân thường đến viện khi khối u và hạch đã xâm lấn rộng, không cắt bỏ được, di căn xa sớm và tiên lượng xấu.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

Triệu chứng ung thư tuyến giáp thường nghèo nàn, bệnh nhân thường đến viện với triệu chứng đầu tiên là nhìn thấy hoặc sờ thấy khối u vùng cổ hoặc phát hiện tình cờ qua siêu âm tuyến giáp. Cũng có khi bệnh nhân đến viện vì sờ thấy hạch cổ hoặc di căn xa trước khi sờ thấy u tuyến giáp.

2.1.1. Triệu chứng cơ năng

– Trong giai đoạn đầu: Triệu chứng cơ năng thường nghèo nàn, ít có giá trị. Tình huống lâm sàng thường gặp nhất là bệnh nhân tự phát hiện hoặc đi khám sức khoẻ định kỳ thấy u.

– Ở giai đoạn muộn hoặc khối u xâm lấn có thể xuất hiện triệu chứng như: chèn ép, xâm lấn dây thần kinh quặt ngược gây nói khàn. Đây là đặc điểm có thể gợi ý khối u giáp là ung thư, bởi khối u giáp lành tính hiếm khi gây khàn tiếng. Chèn ép thực quản gây khó nuốt. Khó thở do u xâm lấn vào khí quản. Một số bệnh nhân đến viện vì triệu chứng của di căn xa, qua thăm khám mới phát hiện được u tuyến giáp.

2.1.2. Triệu chứng thực thể

– U giáp: Thông thường các khối ung thư tuyến giáp thường biểu hiện một khối đơn độc ở một thùy hoặc eo giáp hơn là ung thư đa ổ hoặc ung thư cả hai thùy.

– Hạch cổ: Đa số là hạch nhóm VI, cảnh cùng bên, ít gặp các nhóm hạch vùng khác. Hạch thường rắn, không đau, di động được khi hạch chưa xâm lấn, di động hạn chế khi hạch to hoặc xâm lấn.

Đánh giá lâm sàng cần quan tâm tới một số yếu tố nguy cơ có khả năng ung thư:

– U giáp lớn nhanh

– Mật độ cứng khi khám

– Dính vào các cấu trúc lân cận

– Tiền sử gia đình có ung thư tuyến giáp

– Khàn tiếng

– Khó nuốt, nuốt vướng do u chèn ép

– Da vùng cổ có thể bị thâm nhiễm hoặc sùi loét chảy máu

– Có u giáp kèm theo hạch cổ

2.2. Cận lâm sàng

2.2.1. Chẩn đoán tế bào học (chọc hút kim nhỏ - FNA)

Là xét nghiệm cho kết quả nhanh, an toàn, giá trị cao trong chẩn đoán, độ chính xác vào khoảng 90-95%. Có thể làm tế bào học tại u hoặc tại hạch. Kết quả được đánh giá theo phân loại của Bethesda năm 2017.

2.2.2. Siêu âm vùng cổ

– Là phương pháp cần thiết giúp phân biệt u đặc và u nang.

– Ngoài ra, siêu âm còn cho phép xác định vị trí, số lượng, kích thước, tính chất, sự xâm lấn của u tuyến giáp và hạch cổ. Trên hình ảnh siêu âm khối ung thư tuyến giáp thường có hình ảnh nhân đặc giảm âm, ranh giới không rõ, có thể có vi vôi hóa trong khối, chiều cao lớn hơn chiều rộng, hạch cổ to và tính chất hạch bất thường.

– Siêu âm hướng dẫn việc chọc hút tế bào chính xác hơn, đặc biệt là u nhỏ.

– Hiện nay việc sử dụng TIRADS (Thyroid Imaging Reporting ADN Data System) đánh giá các khối u tuyến giáp khá phổ biến. Hệ thống này được chia làm 6 loại từ TIRADS I - TIRADS VI theo ACR 2017.

2.2.3. Chụp CT scan và chụp MRI vùng cổ

Chụp CT scan và chụp MRI vùng cổ giúp đánh giá kỹ hơn mức độ xâm lấn u giáp và hạch với cơ quan xung quanh như khí quản, thực quản, phần mềm vùng cổ.

2.2.4. Xạ hình tuyến giáp

Xạ hình tuyến giáp thường dùng ^{131}I. Trong chẩn đoán, tế bào ung thư tuyến giáp không hoặc ít bắt Iod và biểu hiện bởi các nhân lạnh trên xạ hình. Ngoài ra, xạ hình tuyến giáp có giá trị cao xác định tuyến giáp lạc chỗ cũng như là đánh giá khối

lượng mô giáp còn lại sau phẫu thuật. Xạ hình toàn thân với ^{131}I rất có ích trong việc phát hiện di căn xa.

2.2.5. Sinh thiết tức thì trong mổ

Đây là phương pháp có độ chính xác cao giúp phẫu thuật viên quyết định phương pháp phẫu thuật ngay trong mổ.

2.2.6. Chỉ điểm sinh học, các xét nghiệm hormon tuyến giáp

– Chỉ điểm u:

+Với ung thư tuyến giáp thể biệt hoá: Tg có vai trò trong việc tiên lượng và theo dõi sau điều trị.

+Với ung thư thể tủy: Calcitonin và CEA có vai trò trong tiên lượng và theo dõi sau điều trị.

– Nồng đồ hormon tuyến giáp: Trong ung thư tuyến giáp nồng độ các hormon tuyến giáp (FT4, TSH) trong giới hạn bình thường.

3. CHẨN ĐOÁN GIẢI PHẪU BỆNH

Trong thực hành lâm sàng thường chia thành 4 loại sau: ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang, ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy và ung thư biểu mô tuyến giáp thể không biệt hóa.

– Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa: chiếm khoảng 90% gồm thể nhú, thể nang và loại kết hợp cả thể nhú và nang.

– Ung thư tuyến giáp thể tủy: chiếm khoảng từ 1-5%.

– Ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa: chiếm khoảng 5%.

Chẩn đoán giai đoạn

Phân loại theo giai đoạn TNM theo AJCC 2017

– T (tumor): Khối u nguyên phát.

T_x U nguyên phát không xác định được

T_0 Không có bằng chứng của khối u nguyên phát

T_1 U có đường kính ≤2cm, giới hạn trong tuyến giáp

- T_{1a} U có đường kính ≤1cm
- T_{1b} U có đường kính 1-2cm

T_2 U có đường kính 2-4cm, giới hạn trong tuyến giáp

- T_{3a} U có đường kính >4cm, giới hạn trong tuyến giáp
- T_{3b} U kích thước bất kỳ có vi xâm lấn ra ngoài tuyến giáp (như xâm lấn cơ ức giáp hoặc tổ chức xung quanh tuyến giáp).

T_4: Tiến triển tại chỗ

- T_{4a}: Khối u kích thước bất kỳ phá vỡ vỏ bao tuyến giáp xâm lấn tổ chức mô mềm dưới da, thanh quản, khí quản, thực quản hoặc thần kinh thanh quản quặt ngược.
- T_{4b}: U kích thước bất kỳ xâm lấn cân trước sống, bao cảnh hoặc các mạch máu trung thất.

– N (node): Hạch lympho trong vùng cổ và trung thất trên.

N_x: Hạch vùng không xác định được

N_0: Không di căn hạch

N_1: Di căn đến hạch lympho vùng

- N_{1a}: Di căn hạch nhóm VI: Hạch trước khí quản, quanh khí quản, trước thanh quản (hạch Delphian), hoặc hạch trung thất trên (nhóm VII).
- N_{1b}: Di căn hạch cổ cùng bên, hai bên hoặc đối bên (nhóm I, II, III, IV, V) hoặc hạch sau hầu.

– M (metastase): Di căn xa.

M_0: Không có di căn xa.

M_1: Có di căn xa.

Xếp giai đoạn TNM

Thể nhú và nang

– Bệnh nhân dưới 55 tuổi

+ Giai đoạn I:	Bất kỳ T	Bất kỳ N	Mo
+ Giai đoạn II:	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M_1

– Bệnh nhân ≥ 55 tuổi

+ Giai đoạn I:	$T_{1,2}$	N_0	M_0
+ Giai đoạn II:	$T_{3a,b}$	Bất kỳ N	M_0
	T_1	N_1	M_0
	T_2	N_1	M_0
+ Giai đoạn III:	T_{4a}	Bất kỳ N	M_0
+ Giai đoạn IV_a:	T_{4b}	Bất kỳ N	M_0
+ Giai đoạn IV_b:	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M_1

Thể tủy (mọi lứa tuổi)

– Giai đoạn I:	T_1	N_0
– Giai đoạn II:	T_2,T_3	N_0
– Giai đoạn III:	T_{1-3}	N_{1a}

– Giai đoạn IV_a:	T_{4a}	Bất kỳ N	
	T_{1-3}	N_{1b}	
– Giai đoạn IV_b:	T_{4b}	Bất kỳ N	
– Giai đoạn IV_c:	Bất kỳ T	Bất kỳ N	

Thể không biệt hóa (tất cả ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa đều phân loại ở giai đoạn IV)

– Giai đoạn IV_a:	T_{1-3a}	Bất kỳ N	M_0
– Giai đoạn IV_b:	T_{1-3a}	N_1	M_0
	T_{3b}	Bất kỳ N	M_0
	T_4	Bất kỳ N	M_0
– Giai đoạn IV_c:	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M_1

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc điều trị

Phẫu thuật có vai trò chủ đạo trong điều trị ung thư tuyến giáp. I-131 có vai trò bổ trợ với nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hoá. Liệu pháp nội tiết giúp kiểm soát bệnh tốt hơn. Xạ trị chiếu ngoài được chỉ định cho loại ung thư không biệt hóa hoặc loại biệt hóa nhưng ở giai đoạn muộn không thể phẫu thuật được. Điều trị bằng hóa chất và điều trị đích thường áp dụng ở giai đoạn muộn và ít hiệu quả.

4.1.1. Phẫu thuật

Ung thư tuyến giáp thể biệt hoá

– Với u giáp:

+Chỉ định cắt giáp toàn bộ trong những trường hợp:

- Tiền sử xạ trị vùng cổ
- U giai đoạn $T_{3,4}$
- Có tổn thương thùy đối bên
- Có di căn hạch cổ
- Có di căn xa
- Ung thư tuyến giáp tái phát

– Ngoài những trường hợp chỉ định cắt giáp toàn bộ bệnh nhân được chỉ định cắt thùy và eo giáp.

– Với hạch cổ:

+Nhóm cN0: Vét hạch cổ nhóm VI dự phòng với u T3,T4.

+Nhóm cN1: Vét hạch cổ nhóm hạch có bằng chứng di căn.

Ung thư tuyến giáp thể tủy

– Với u giáp: Chỉ định cắt giáp toàn bộ cho tất cả các trường hợp.

– Với hạch cổ:

+Nhóm cN0: Vét hạch cổ nhóm VI dự phòng. Vét hạch cảnh dự phòng còn đang tranh cãi.

+Nhóm cN1: Vét hạch cổ nhóm hạch có bằng chứng di căn.

Ung thư giáp trạng không biệt hóa: chỉ định cắt giáp toàn bộ + vét hạch cổ triệt căn còn khả năng phẫu thuật. Tuy nhiên thể mô bệnh học này thường đến viện ở giai đoạn muộn và không còn khả năng phẫu thuật, nên thường chỉ phẫu thuật triệu chứng như mở khí quản hay mở thông dạ dày, sau đó hoá xạ trị.

4.1.2. Điều trị ^{131}I (Radioactive iodine - RAI)

– Mục tiêu: giúp giảm tỷ lệ tái phát ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao.

– Chỉ định: dành cho các loại ung thư thể biệt hóa (nhú, nang) nguy cơ cao như đa ổ, u T_3, T_4, di căn hạch, di căn xa và có nồng độ Tg cao sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ. Trước khi điều trị I-131, bệnh nhân phải được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp.

4.1.3. Điều trị nội tiết

– Điều trị nội tiết bằng levothyroxin sau phẫu thuật để giảm nồng độ TSH, qua đó hạn chế sự phát triển của tế bào tuyến giáp.

– Với những trường hợp có nguy cơ tái phát cáo nên duy trì nồng độ TSH dưới 0,1mU/L. Còn đối với trường hợp nguy cơ thấp thì nên duy trì nồng độ TSH từ 0,1- giới hạn dưới của giá trị tham chiếu.

4.1.4. Xạ trị chiếu ngoài

– Trong ung thư tuyến giáp biệt hóa chỉ định xạ trị là rất hạn chế bởi tế bào ung thư của thể này ít nhạy cảm với xạ trị. Xạ trị được chỉ định cho những bệnh nhân không có khả năng phẫu thuật, tại những vị trí tổn thương không cắt bỏ được bằng phẫu thuật.

– Trong ung thư tuyến giáp thể tủy: Xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật chưa được chứng minh có vai trò rõ ràng trong điều trị. Tuy nhiên, xạ trị được chỉ định cho những bệnh nhân không có khả năng phẫu thuật, tại những vị trí tổn thương không cắt bỏ được bằng phẫu thuật.

– Trong ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa: Xạ trị sau phẫu thuật là chỉ định gần như bắt buộc với mục đích kiểm soát tái phát tại chỗ và hệ thống hạch.

4.1.5. Điều trị nội khoa

Hóa chất

Hóa trị được chỉ định trong trường hợp ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa. Các phác đồ được sử dụng thường có chứa doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, cisplatin, carboplatin. Tùy vào tình trạng bệnh chúng ta có thể lựa chọn phác đồ kết hợp hoặc đơn trị.

Điều trị đích

Điều trị đích trong ung thư tuyến giáp có thể cải thiện thời gian sống bệnh, giảm nhẹ triệu chứng và thường áp dụng đối với bệnh nhân thất bại sau điều trị I-131, hoặc chống chỉ định.

– Thuốc điều trị đích được sử dụng trong ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa: Các thuốc kháng BRAF như dabrafenib* và trametinib*, thuốc kháng NTRK là larotrectinib*.

– Thuốc điều trị đích được sử dụng trong ung thư giáp thể biệt hóa, thể tủy là các thuốc kháng TKI như sorafenib, pazopanib, cabozatinib*, sunitinib, axitinib*, lenvatinib*...

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

– Khám lâm sàng: phát hiện tái phát u, hạch, các dấu hiệu của di căn xa

– Cận lâm sàng:

+Xét nghiệm FT4, TSH, Tg huyết thanh

+Đối với thể tủy, xét nghiệm calcitonin và CEA

+Chụp Xquang phổi phát hiện di căn

+Siêu âm phần mềm vùng cổ và xạ hình tuyến giáp với ^{131}I

+Trong trường hợp với bệnh nhân Tg ở mức cao >10ng/ml. Xạ hình tuyến giáp, khám lâm sàng, siêu âm và CT scan không phát hiện tổn thương tái phát, di căn có thể được chỉ định chụp PET-CT với ^{18}F-FDG.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân (sách dùng sau Đại học). Giáo trình Trường Đại học Y Hà Nội. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2013). Điều trị bệnh Basedow và ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bằng ^{131}I. Nhà xuất bản Y học.
5. Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương (2017). Điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bằng ^{131}I. Nhà xuất bản Y học.
6. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

8. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Brose MS, Nutting CL, Jarzab B et al (2014). Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, doubleblind, phase 3 trial. Lancet. 2014 jul 26;384(9940):319-28.
10. Christiaan Schiepers. (2006). Diagnostic Nuclear Medicine. Springer - Verlag - Verlag Berlin Heidelberg.
11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Thyroid carcinoma, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
12. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer 2015.
13. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al (2015). Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med;372(7): 621-30.
14. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014). Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.
15. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al (2018). Efficacy of larotrectinib in TRK fusion positive cancers in adult and children. N Engl J Med; 378(8):731-739.

Bài 30

U PHYLLODE

1. ĐẠI CƯƠNG

Các khối u phyllode tuyến vú (u diệp thể) thường hiếm gặp, là những khối u có thành phần biểu mô và mô đệm. Khối u phyllode gồm: thể lành tính, thể giáp biên và thể ác tính. U phyllode chiếm khoảng 0,5% tổng các khối u ác tính của tuyến vú. Trong một nghiên cứu tại Los Angeles, tỷ lệ mắc hàng năm của u phyllode là 2,1/1.000.000 phụ nữ, tỷ lệ này cao hơn ở người da trắng Latin so với những người không phải dân Latin, người châu Á và người Mỹ gốc Phi.

Tuổi trung bình mắc bệnh dao động khoảng 42-45 tuổi, có thể gặp từ 10-82 tuổi. Cũng có thể gặp u phyllode ở nam giới, thường liên quan đến chứng vú to ở nam.

Cho đến nay chưa tìm thấy được căn nguyên cũng như yếu tố nguy cơ của các khối u phyllode ngoại trừ hội chứng Li-Fraumeni.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

– Phần lớn biểu hiện khối u nhẵn, nhiều khối, bờ rõ, mật độ chắc đôi khi mềm do chứa các khối dịch ở những u có kích thước lớn, di động và không đau. Kích thước khối u thay đổi, có thể dao động từ 1-41cm (trung bình từ 4-7cm).

– Co kéo gây tụt núm vú, loét, cố định thành ngực hay u vú cả hai bên hiếm gặp.

– Các khối u phyllode có thể tiến triển chậm hoặc nhanh hoặc có thể phát triển hai pha nhanh và chậm. Khi khối u phát triển to có thể gây biến dạng tuyến vú hoặc gây loét bề mặt do chèn ép gây hoại tử.

– Mặc dù có thể sờ thấy hạch trên lâm sàng tuy nhiên di căn hạch thường hiếm gặp.

2.2. Cận lâm sàng

– Hình ảnh điển hình trên phim chụp tuyến vú đó là hình khối u nhẵn, nhiều khối giống như u xơ tuyến vú. Có khoảng gần 20% khối u phyllode được chẩn đoán qua chụp tuyến vú khi lâm sàng không sờ thấy khối u.

– Vai trò của chụp cộng hưởng từ trong chẩn đoán khối u phyllode không rõ ràng.

2.3. Chẩn đoán mô bệnh học

– Xét nghiệm tế bào qua chọc hút kim nhỏ có kết quả âm tính cao và ít có giá trị chẩn đoán khối u phyllode.

– Tỷ lệ âm tính giả trong sinh thiết kim u phyllode khoảng 30% do vậy khi lâm sàng nghi ngờ nên sinh thiết mở để chẩn đoán.

– Phân loại mô bệnh học u phyllode chia thành 3 thể dựa trên 4 yếu tố: mức độ không điển hình của tế bào mô đệm, hoạt động phân bào, sự có/vắng mặt của sự tăng sinh quá mức mô đệm và diện u xâm lấn. Trong các yếu tố này thì yếu tố phát

triển quá mức mô đệm đóng vai trò quan trọng nhất liên quan đến kiến tạo khối u phyllode ác tính. Sự hiện diện của các thụ thể estrogen, progesterone là phổ biến trong biểu mô nhưng không phải là thành phần cấu trúc của khối u phyllode, chia ra:

+Khối u phyllode lành tính: từ 0-4 nhân chia/10 vi trường.

+Khối u phyllode giáp biên: có từ 5-10 nhân chia/10 vi trường, ít các tế bào mô đệm có nhân quái.

+Khối u phyllode ác tính: lớn hơn 10 nhân chia/10 vi trường, mô đệm có nhiều nhân quái.

Các dấu ấn như p53, Ki-67, yếu tố phát triển biểu mô, c-kit không có giá trị tiên lượng. Các thụ thể estrogen, progesterone có trong thành phần biểu mô nhưng không có trong thành phần của mô đệm.

2.4. Chẩn đoán giai đoạn

Các tài liệu ít đề cập đến chẩn đoán giai đoạn u phyllode, với thể ác tính một số tác giả đưa ra phân loại giai đoạn như ung thư phần mềm.

3. ĐIỀU TRỊ

Số lượng bệnh nhân u phyllode tuyến vú không nhiều, các nguyên tắc điều trị chủ yếu dựa vào các ca lâm sàng hồi cứu.

3.1. Phẫu thuật

– Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính cho các khối u phyllode, các khối u phyllode nên được cắt toàn bộ. Một số nghiên cứu đã chỉ ra diện cắt dương tính làm tăng tỷ lệ tái phát. Trong một phân tích đa biến trên 172 bệnh nhân u phyllode tuyến vú, diện cắt dương tính làm tăng nguy cơ gấp 4 lần tái phát tại chỗ và di căn xa. Diện cắt ≥1cm giúp làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ với các khối u thể giáp biên hoặc u ác tính. Trong một phân tích hồi cứu 48 bệnh nhân có khối u phyllode vú ác tính, 10 bệnh nhân được phẫu thuật có diện cắt <1cm, 14 bệnh nhân có diện cắt ≥1cm và 24 bệnh nhân phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn. Với thời gian theo dõi 9 năm, tỷ lệ tái phát tại chỗ cao ở nhóm có diện cắt <1cm so với diện cắt ≥1cm (60% so với 28%). Với diện cắt đảm bảo thì hiệu quả điều trị của phẫu thuật bảo tồn so với phẫu thuật cắt tuyến vú là tương đương. Cắt toàn bộ tuyến vú chỉ khi bờ diện cắt không đảm bảo với cắt rộng u hoặc cắt một phần tuyến vú.

Nạo vét hạch nách: các dữ liệu cho thấy tỷ lệ u phyllode tại vú di căn hạch nách thấp, thậm chí là khối u ác tính. Do vậy nạo vét hạch nách ít được chỉ định.

Đối với trường hợp u tái phát tại chỗ: phẫu thuật cắt tuyến vú.

3.2. Xạ trị

– Khối u phyllode lành tính không có chỉ định xạ trị.

– Chỉ định xạ trị bổ trợ: khi khối u phyllode thể giáp biên hoặc thể ác tính.

3.3. Hoá trị

Dựa trên các dữ liệu hạn chế, vai trò của hoá trị toàn thân chưa rõ ràng.

– Với các khối u lành tính hoặc u giáp biên sau phẫu thuật không có chỉ định điều trị hoá trị bổ trợ.

– Hoá trị bổ trợ với các khối u phyllode ác tính vẫn còn nhiều tranh cãi. Chỉ định hoá trị bổ trợ khi:

+Khối u >10cm

+Khối u phyllode tái phát đã được phẫu thuật

+Các phác đồ hoá trị bổ trợ giống như điều trị sarcoma phần mềm, gồm:

– Phác đồ phối hợp:

+AD (doxorubicin, dacarbazine)

+AIM (doxorubicin, ifosfamide, mesna)

+MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)

+Ifosfamide, epirubicin, mesna

+Gemcitabine, docetaxel

+Gemcitabine, vinorelbine

+Gemcitabine, dacarbazine

– Phác đồ đơn chất:

Bao gồm: doxorubicin, ifosfamide, epirubicin, gemcitabine, dacarbazine, liposomal doxorubicin, temozolomide, vinorelbine, eribulin, trabectedin, pazopanib, regorafenib, larotrectinib*.

– Đối với bệnh khi di căn, các phác đồ hoá trị được chỉ định giống như sarcoma phần mềm (như trên), lựa chọn phác đồ tùy thuộc vào các thuốc đã sử dụng trong bổ trợ, thời gian tái phát, thể trạng người bệnh, các bệnh kèm theo, mong muốn của người bệnh…

3.4. Nội tiết

Điều trị nội tiết không chứng minh được hiệu quả trong u phyllode của vú do chỉ có thành phần mô đệm của u phyllode ác tính mới cho di căn xa.

4. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Khám và theo dõi u phyllode giống như các khối u sarcoma phần mềm.

– Khám lâm sàng và xét nghiệm 6 tháng/lần trong 2 năm đầu.

– Bệnh nhân không cắt tuyến vú triệt căn nên chụp vú 1 lần/năm, nếu có tổn thương nghi ngờ trên phim chụp vú hoặc khám lâm sàng, các xét nghiệm sinh thiết nên được thực hiện.

Các bệnh nhân có tổn thương u ≥5cm hoặc u phyllode ác tính có nguy cơ cao tái phát. Việc theo dõi nên được thực hiện cùng với chụp Xquang phổi hoặc CT scan ngực. Một số các xét nghiệm cận lâm sàng khác đánh giá tình trạng di căn được chỉ định cụ thể tùy theo đặc điểm bệnh tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. National Comprehensive Cancer Network (2019). Breast cancer, version 3.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology
2. Tan BY, Acs G, Apple SK, Badve S, Bleiweiss IJ, Brogi E, Calvo JP, Dabbs DJ, Ellis IO, Eusebi V, Farshid G, Fox SB, Ichihara S, Lakhani SR, Rakha EA, Reis-Filho JS, Richardson AL, Sahin A, Schmitt FC, Schnitt SJ, Siziopikou KP, Soares FA, Tse GM, Vincent-Salomon A, Tan PH (2016). "Phyllodes tumours of the breast: a consensus review". Histopathology. 68 (1): 5-21.
3. Sivaram, P.; Jayan, C.; Sulfekar, M. S. & Rahul, M. (2015). "Metastatic Malignant Phyllodes Tumour: An Interesting Presentation as a Parotid Swelling". New Indian Journal of Surgery. 6 (3): 75-77.
4. Guillot, E.; Couturaud, B.; Reyal, F.; Curnier, A.; Ravinet, J.; Laé, M.; Bollet, M.; Pierga, J. Y.; Salmon, R.; Fitoussi, A.; Breast Cancer Study Group of the Institut Curie (2011). "Management of Phyllodes Breast Tumors". The Breast Journal. 17 (2): 129-137
5. Barth RJ Jr; Wells WA; Mitchell SE; Cole BF (2009). "A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors". Ann Surg Oncol. 16 (8): 2288-94.
6. This is available at www.phyllodes.com. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, Thu MM, Busmanis I, Li H, Chay WY, Tan MH (2012). "Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins". J Clin Pathol. 65 (1): 69-76.
7. Deen SA, McKee GT, Kissin MW (1999). "Differential cytologic features of fibroepithelial lesions of the breast". Diagn. Cytopathol. 20 (2): 53-6.

Bài 31

UNG THƯ TUYẾN ỨC

1. ĐẠI CƯƠNG

U biểu mô tuyến ức là các khối u hiếm gặp có nguồn gốc từ tuyến ức bao gồm: u tuyến ức ác tính (Thymomas) và ung thư biểu mô tuyến ức (Thymic carcinomas). Đây là loại u hay gặp nhất trong các khối u trung thất trước, theo NCCN 2019 tỷ lệ mắc tại Mỹ khoảng 1,5 trường hợp trên một triệu dân, theo thống kê tại châu Âu, tỷ lệ này dao động từ 1,3 đến 3,2 trường hợp trên một triệu dân. Bệnh nhân u biểu mô tuyến ức nếu phát hiện ở giai đoạn sớm, điều trị kịp thời thường có tiên lượng tốt, tỷ lệ sống trên 5 năm của Thymomas khoảng 90%, tuy nhiên tỷ lệ này giảm đi với nhóm bệnh nhân Thymic carcinomas với 55%.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán lâm sàng

2.1.1. Triệu chứng lâm sàng

– Các biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, có thể từ không có triệu chứng đến có các triệu chứng liên quan đến sự xâm lấn, chèn ép của khối u vào các tạng lân cận cùng với các triệu chứng toàn thân.

– Các triệu chứng lâm sàng: đau ngực, ho, sốt, khó thở, nhược cơ…

– Tuyến ức khá gần với tĩnh mạch chủ trên nên bệnh nhân cũng có thể có các biểu hiện của hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên như: sưng nề vùng mặt, đau đầu, chóng mặt…

– U tuyến ức có thể được chẩn đoán gián tiếp sau khi bệnh nhân vào viện vì các triệu chứng của: nhược cơ, thiếu máu do bất sản hồng cầu, một số bệnh tự miễn…

2.1.2. Triệu chứng cận lâm sàng

a. Xquang ngực

Đây là phương tiện chẩn đoán hình ảnh đầu tay giúp hỗ trợ các bác sĩ thăm khám, tuy nhiên bệnh ở giai đoạn sớm thường không có hiểu hiện gì đặc biệt, khi u tuyến ức to có thể thấy hình ảnh trung thất rộng, dấu hiệu bóng mờ…

b. Chụp cắt lớp vi tính (CT)

– Có giá trị cao, giúp bổ sung cho Xquang trong thăm khám, chẩn đoán u tuyến ức. Qua hình ảnh CT scan có tiêm thuốc cản quang giúp người thầy thuốc đánh giá được kích thước, sự xâm lấn và liên quan của khối u với cơ quan lân cận, tình trạng trung thất…

– Chụp cắt lớp vi tính cũng có thể hỗ trợ giúp định hướng sinh thiết tổn thương làm chẩn đoán xác định.

c. Chụp cộng hưởng từ (MRI)

Có giá trị trong việc chẩn đoán phân biệt với u trung thất nghi ngờ u thần kinh, phân biệt u tái phát hay tổ chức xơ ở bệnh nhân đã được xạ trị trước đó.

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

Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị. Dựa trên hình ảnh PET/CT có thể hướng dẫn vị trí sinh thiết u chính xác hơn.

e. Xạ hình

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

f. Các xét nghiệm khác

Công thức máu, sinh hóa máu, xạ hình chức năng thận… phục vụ cho sinh thiết, phẫu thuật, trước điều trị hóa chất toàn thân, theo dõi điều trị.

g. Xét nghiệm giải phẫu bệnh

– Giúp chẩn đoán xác định, bệnh phẩm có thể lấy từ sinh thiết xuyên thành ngực. Một số bệnh nhân việc lấy bệnh phẩm có thể từ các tổn thương di căn như hạch, xương…

– Xét nghiệm giải phẫu bệnh cũng giúp định typ mô bệnh học, phân mức độ ác tính của bệnh.

– Giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

Bệnh cần phân biệt với các loại u trung thất khác như: u thần kinh, u tuyến giáp, ung thư phế quản, u nang bạch huyết, u màng ngoài tim…

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

2.3.1. Phân chia u tuyến ức theo Masaoka và Tổ chức Y tế thế giới

Phân chia theo Masoaka		Phân chia theo TTYTTG	Bản chất
Giai đoạn I	Khối u có vỏ rõ, có thể có hiện tượng xâm lấn nhưng chưa vượt quá lớp vỏ trên vi thể	Typ A (tế bào hình thoi, thể tủy)	Lành tính
Giai đoạn II		Typ AB (hỗn hợp)	
IIa	Vi thể u xâm lấn qua lớp vỏ	Typ B	Ác tính mức độ I
IIb	Đại thể xâm lấn qua lớp vỏ hoặc tổ chức mỡ cạnh tuyến ức hoặc dính vào màng phổi hoặc màng tim nhưng chưa vượt qua màng này.	B1 (giàu lympho bào phần lớn ở vỏ)	

Phân chia theo Masoaka		Phân chia theo TTYTTG	Bản chất
Giai đoạn III	Đại thể xâm lấn tới các cơ quan lân cận (màng tim, mạch máu lớn, phổi)	B2 (thể vỏ)	
Giai đoạn IV		B3 (ung thư biểu mô tuyến ức biệt hóa rõ, biểu mô)	
IVa	U thâm nhiễm ra màng phổi hoặc màng tim	Typ C (ung thư biểu mô tuyến ức)	Ác tính mức độ II
IVb	U di căn theo đường bạch huyết hoặc máu		

2.3.2. Phân chia mức độ ác tính của u tuyến ức theo Shimosato

Tổn thương GPB	Giai đoạn	Mức độ ác tính
Typ A, AB, B_1	I và II	Không (hoặc rất thấp)
	III	Thấp
Typ B_2, B_3	I	Thấp
	II và III	Trung bình
Ung thư biểu mô tuyến ức bao gồm: dạng biểu mô vảy biệt hóa thấp, dạng biểu bì chế nhày hoặc carcinoid	I và II	Trung bình
	III	Cao
Ung thư biểu mô tuyến ức typ khác	Bất kỳ	Cao

2.3.3. Phân giai đoạn TNM theo AJCC 2017

T Khối u nguyên phát

T_x Không đánh giá được khối u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng khối u nguyên phát

T_{1a} U chưa xâm lấn màng phổi trung thất

T_{1b} U xâm lấn tới màng phổi trung thất

T_2 U xâm lấn tới màng ngoài tim

T_3 U xâm lấn đến phổi, tĩnh mạch cánh tay đầu, tĩnh mạch chủ trên, động mạch hoặc tĩnh mạch phổi ngoài màng tim, thần kinh hoành, thành ngực.

T_4 U xâm lấn động mạch chủ, cơ tim, khí quản, thực quản, cung tĩnh mạch, động mạch phổi phía trong màng ngoài tim.

N Hạch vùng

N_x Không đánh giá được hạch vùng

N_0 Không có di căn hạch

N_1 Di căn hạch trước tuyến ức

N_2 Di căn hạch sâu trong lồng ngực, hạch cổ

M Di căn xa

M_0 Không có di căn xa, không di căn màng phổi, màng tim

M_{1a} Di căn màng phổi, màng ngoài tim

M_{1b} Di căn xa, di căn nhu mô phổi.

Giai đoạn:

T	N	M	Giai đoạn
$T_{1a,b}$	N_0	M_0	I
T_2	N_0	M_0	II
T_3	N_0	M_0	III_A
T_4	N_0	M_0	III_B
$T_{bất kỳ}$	N_1	M_0	IV_A
$T_{bất kỳ}$	N_0, N_1	M_{1a}	IV_A
$T_{bất kỳ}$	N_2	M_{1a}	IV_B
$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_{1b}	IV_B

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Phương pháp điều trị

Điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, kết quả giải phẫu bệnh, việc điều trị cần kết hợp các phương pháp: Phẫu thuật, hóa trị, xạ trị. Phương pháp điều trị chủ yếu trong ung thư tuyến ức giai đoạn sớm là phẫu thuật, sau phẫu thuật điều trị bổ trợ tia xạ, hóa chất hay hóa xạ trị đồng thời phụ thuộc vào diện cắt, giai đoạn bệnh và mô bệnh học. Đối với trường hợp không phẫu thuật được điều trị hóa xạ trị đồng thời nếu chưa có di căn xa. Hóa chất là phương pháp điều trị chủ yếu trong giai đoạn di căn xa.

3.2. Phẫu thuật

– Phẫu thuật cắt bỏ khối u tuyến ức khi bệnh còn ở giai đoạn sớm, việc này cần được đánh giá kỹ càng bởi các nhà ung thư, phẫu thuật, chẩn đoán hình ảnh, việc sinh thiết lấy tổn thương trước có thể không cần thực hiện vì nó có thể làm tăng nguy cơ tái phát sau phẫu thuật, phá vỡ vỏ khối u.

– Trước phẫu thuật bệnh nhân cần được đánh giá các triệu chứng của bệnh như nhược cơ, chức năng hô hấp và toàn trạng.

– Phẫu thuật với mục tiêu lấy tối đa tổn thương u và các mô, hạch quanh tuyến ức có khả năng di căn, cần kiểm tra màng ngoài tim, màng phổi.

3.3. Xạ trị

a. Xạ trị chiếu ngoài

– Chỉ định:

Xạ trị được chỉ định sau phẫu thuật và/hoặc kết hợp với hóa chất.

– Liều xạ: Liều xạ phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, loại u tuyến ức.

+Liều 60-70Gy với bệnh nhân không thể phẫu thuật, phân liều 1,8-2Gy/ngày

+Xạ trị bổ trợ liều 45-50Gy

+Còn tổn thương diện cắt trên vi thể liều xạ 54Gy

– Mô phỏng: Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc PET/CT, PET/MRI.

– Kỹ thuật: có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều IMRT, xạ trị điều biến thể tích VMAT, xạ trị hạt nặng (proton therapy, heavy ion).

b. Xạ phẫu: Xạ phẫu có thể bằng dao gamma cổ điển, dao gamma quay, CyberKnife…

– Nguyên lý: Liều bức xạ hội tụ tại tiêu điểm khối u với liều rất cao gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

– Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn một vài ổ (Oligometastasis) đặc biệt các trường hợp di căn não.

– Trong thực hành lâm sàng, thường dùng 2 loại dao gamma cổ điển và dao gamma quay. Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn não một hoặc vài ổ. Nếu dùng dao gamma quay thì có thể điều trị với khối u có kích thước lớn hơn và nhiều khối u hơn khi xạ phẫu so với dao gamma thông thường.

c. Xạ trị áp sát: Cấy hạt phóng xạ vào khối u hoặc diện u trong các trường hợp không phẫu thuật triệt căn hoặc bệnh lý kèm theo không thể phẫu thuật hay bệnh nhân nhất định từ chối phẫu thuật.

d. Xạ trị trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT)

– IORT là một kỹ thuật đặc biệt có thể cung cấp một liều xạ trị duy nhất, tập trung cao liều bức xạ tại nền khối u sau phẫu thuật hoặc phần còn lại của khối u không thể phẫu thuật được, các khối u tái phát, di căn.

– IORT có nhiều loại kích thước của đầu phát tia bức xạ (applicator) khác nhau tùy thuộc vào diện cắt và hình dạng khối u, hơn nữa diện tích xạ trị hạn chế nên hầu như không ảnh hưởng các cấu trúc bình thường xung quanh vùng chiếu xạ.

3.4. Điều trị toàn thân

3.4.1. Hóa chất

Một số phác đồ hóa chất

a. Điều trị bước 1

Phác đồ	Cách dùng
CAP	Ngày 1: Cisplatin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch + doxorubicin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch + Cyclophosphamide 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch. Lặp lại sau mỗi 21 ngày trong tối đa 8 chu kỳ.
CAP với prednison	Ngày 1: Cyclophosphamide 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch Ngày 1 đến 3: Cisplatin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch Ngày 1 đến 3: Doxorubicin 20mg/m^2 qua truyền, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ. Ngày 1 đến ngày 5: Thuốc uống prednison 100mg. Lặp lại sau mỗi 3 tuần trong 3 chu kỳ.
ADOC	Ngày 1: Cisplatin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch + doxorubicin 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch. Ngày 3: Vincristine 0,6mg/m^2, truyền tĩnh mạch Ngày 4: Cyclophosphamide 700mg/m^2, truyền tĩnh mạch. Lặp lại sau mỗi 3 tuần trong 5 chu kỳ.
PE	Ngày 1: Cisplatin 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch trên 1 giờ Ngày 1 - 3: Etoposide 120mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Lặp lại sau mỗi 3 tuần trong tối đa 8 chu kỳ.
VIP	Ngày 1 lốc 4: Etoposide 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch + ifosfamide 1,2g/m^2, truyền tĩnh mạch + cisplatin 20mg/m^2, truyền tĩnh mạch. Lặp lại sau mỗi 3 tuần trong 4 chu kỳ.
Carboplatin + paclitaxel (ưu tiên cho ung thư biểu mô tuyến ức)	Ngày 1: Paclitaxel 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ sau đó là carboplatin AUC=6, truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Lặp lại sau mỗi 3 tuần trong tối đa 6 chu kỳ.

b. Điều trị bước 2

Etoposide	Ngày 1 đến ngày 3: Etoposide 120mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Lặp lại sau mỗi 3 tuần trong tối đa 8 chu kỳ.
Ifosfamide	Ngày 1 đến ngày 5: Ifosfamide 1,5g/m^2, truyền tĩnh mạch. Lặp lại sau mỗi 3 tuần trong tối đa 9 chu kỳ.
Pemetrexed	Ngày 1: Pemetrexed 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch. Lặp lại sau mỗi 3 tuần trong tối đa 6 chu kỳ.
5-FU + leucovorin	Ngày 1 đến ngày 5: 5-FU 300 đến 370mg/m^2, truyền tĩnh mạch + leucovorin 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch truyền nhanh. Lặp lại sau mỗi 28 ngày.
Gemcitabine	Ngày 1, 8 và 15: Gemcitabine 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Lặp lại sau mỗi 28 ngày
Paclitaxel	Ngày 1, 8, 15, 22, 29 và 36: Paclitaxel 80mg/m^2, truyền tĩnh mạch. Lặp lại sau mỗi 8 tuần.

3.4.2. Điều trị đích

Sunitinib (chỉ định cho điều trị bước hai ung thư tuyến ức - Thymic carcinomas)

- Liều sunitinib 50mg uống mỗi ngày một lần trong 4 tuần, sau đó nghỉ 2 tuần.
- Lặp lại sau mỗi 6 tuần cho đến khi bệnh tiến triển.

Everolimus (chỉ định cho điều trị bước hai)

- Liều everolimus 10mg uống mỗi ngày một lần.
- Tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không được chấp nhận.

Octreotide (bao gồm cả LAR) ± prednison (chỉ định cho điều trị bước hai)

- Octreotide 0,5mg tiêm dưới da 2 lần/ngày ± prednison 0,6mg/kg/ngày.
- Điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính không chấp nhận được.

3.4.3. Điều trị miễn dịch

- Pembrolizumab được chỉ định cho điều trị bước hai ung thư biểu mô tuyến ức.
- Liều dùng: Pembrolizumab 200mg/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 3 tuần.

4. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Khám và theo dõi 3 tháng/lần trong 2 năm đầu, các năm sau đó 6 tháng/lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2013). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

9. Mai Trọng Khoa (2015). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.

10. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.

11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Thymomas and Thymic Carcinomas, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

12. Thomas A, Rajan A, Berman AW, et al (2014). Phase II trial of sunitinib in patients with thymic epithelial tumors (TET) [abstract]. J Clin Oncol;32(suppl 5): Abstract 7525.

13. Zucali PA, De Pas TM, Palmieri G, et al (2014). Phase II study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy [abstract]. J Clin Oncol;32(suppl 5):Abstract 7527.

14. Lemma G, Lee J, Aisner S, et al (2011). Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. J Clin Oncol;29:2060-2065.

15. Loehrer P, Yiannoutsos C, Dropcho S, et al (2006). A phase II trial of pemetrexed in patients with recurrent thymoma or thymic carcinoma. J Clin Oncol;24: 7079.

Bài 32

U TRUNG THẤT

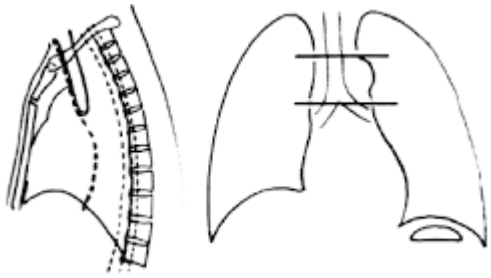
1. ĐẠI CƯƠNG

Trung thất là một khoang được giới hạn bởi hai phổi ở hai bên, cột sống phía sau, xương ức và sụn sườn phía trước, phía trên là nền cổ, dưới là cơ hoành.

U trung thất là khối u nguyên phát hoặc thứ phát ở vùng trung thất, có thể lành tính hoặc ác tính. Ung thư biểu mô tuyến ức và carcinoid tuyến ức là những khối u ác tính hiếm gặp với xu hướng xâm lấn tại chỗ và di căn xa.

Phân chia trung thất phổ biến nhất thành 9 phần: Hai mặt phẳng ngang qua đỉnh quai động mạch chủ và chỗ phân đôi của khí quản chia trung thất thành trên, giữa và dưới. Hai mặt phẳng đứng ngang qua trước khí quản và sau khí quản chia trung thất thành trước, giữa và sau.

Phía trước hay gặp u tuyến ức, u tế bào mầm, trung thất giữa hay gặp lymphoma, trung thất sau lymphoma, thực quản, u thần kinh ngoại vi...



Hình 1. Sự phân chia trung thất trước, sau và tầng trên, giữa, dưới

2. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Dựa và triệu chứng lâm sàng (hội chứng trung thất), chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm cận lâm sàng và mô bệnh học, tế bào học.

2.1. Lâm sàng

U trung thất có thể chỉ biểu hiện trên hình ảnh Xquang hoặc CT scan mà không có triệu chứng lâm sàng và ngược lại có khi có triệu chứng lâm sàng chưa hẳn là do bị u trung thất mà có thể do bệnh lý tràn dịch hoặc viêm trong trung thất, triệu chứng lâm sàng phụ thuộc vào vị trí và bản chất của khối u trung thất.

- Toàn thân: mệt mỏi, gày sút, sốt...
- Hô hấp: ho, khó thở, thở rít, khò khè, có thể ho máu.
- Tiêu hóa: nuốt nghẹn do u chèn thực quản, sặc do u xâm lấn gây dò khí quản thực quản.

– Thần kinh:

+Hội chứng Claude Bernard Horner: co đồng tử, hẹp khe mi, sụp mi, đỏ mặt một bên do chèn ép hạch giao cảm cổ.

+Khàn tiếng (giọng đôi): do chèn ép dây thần kinh quặt ngược gây liệt thanh quản (thường bên trái do dây quặt ngược đi xuống sâu qua quai động mạch chủ).

+Nấc, liệt cơ hoành gây khó thở do chèn ép xâm lấn thần kinh hoành.

– Tim mạch:

+Chèn ép tĩnh mạch chủ trên: gây phù áo khoác, tuần hoàn bàng hệ, khó thở tăng lên khi nằm và về sáng sớm, mặt đỏ tĩnh mạch cổ nổi.

+Chèn ép tĩnh mạch chủ dưới: phù chi dưới, gan to, cổ trướng... tuần hoàn bàng hệ.

+Xâm lấn tràn dịch màng tìm: triệu chứng ép tim, huyết áp kẹt, mạch đảo... (gan to tĩnh mạch cổ nổi..) khó thở tăng khi nằm.

+Chèn ép ống ngực: ít gặp, có thể gây tràn dịch màng phổi dưỡng chấp.

– U xâm lấn thành ngực gây đau, sưng tại chỗ, xâm lấn cột sống gây đau chèn ép tủy gây liệt tủy.

– Hạch to vùng cổ, thượng đòn.

– Hội chứng Pierre Marie: ngón tay dùi trống, dày cốt mạc đầu chi, đau khớp cổ chân, bàn chân, bàn tay.

Giai đoạn muộn khi đã có di căn, trên lâm sàng có các triệu chứng của di căn tùy vị trí, giai đoạn bệnh.

2.2. Cận lâm sàng

– Siêu âm hoặc siêu âm nội soi: có thể phân biệt các khối nang hoặc đặc, ít sử dụng.

– Chụp Xquang ngực thường quy, nghiêng hoặc chếch: sử dụng rộng rãi rẻ tiền góp phần định khu được tổn thương.

– Chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ ngày càng phổ biến góp phần đánh giá được giai đoạn, phân biệt và định hướng tổn thương, mức độ xâm lấn tổ chức xung quanh.

– Nội soi trung thất, nội soi lồng ngực: đánh giá đồng thời sinh thiết tổn thương làm giải phẫu bệnh trong trường hợp không sinh thiết xuyên thành ngực hoặc xuyên vách phế quản được.

– Các kỹ thuật y học hạt nhân:

+Xạ hình bằng máy SPECT/SPECT/CT với ^{131}I phân biệt và chẩn đoán tuyến giáp lan xuống dưới trung thất.

+ Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

+ Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Xét nghiệm máu: công thức máu, đông máu, chức năng gan, thận giúp đánh giá bilan.

– Xét nghiệm định lượng chất chỉ điểm khối u: aFP, beta HCG, LDH, CEA…

– Xét nghiệm mô bệnh học: Sinh thiết u dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc CT, qua soi trung thất, soi thực quản, soi phế quản, hoặc nội soi lồng ngực (lựa chọn phương pháp tùy thuộc vào vị trí giải phẫu của tổn thương).

– Giải trình tự nhiều gen.

2.3. Chẩn đoán TNM và giai đoạn

Tùy thuộc vào loại bệnh có chẩn đoán giai đoạn khác nhau và cách điều trị khác nhau.

2.4. Chẩn đoán phân biệt

– Phình động mạch chủ.

– Bất thường giải phẫu quai động mạch chủ.

– Tràn dịch màng phổi trung thất.

– Giãn thực quản trong co thắt tâm vị...

– Áp xe cạnh cột sống.

3. ĐIỀU TRỊ

Tùy thuộc bản chất khối u trung thất là gì, vị trí mà có cách điều trị chính và bổ trợ khác nhau: phẫu thuật, tia xạ, hóa chất, đích, miễn dịch...

Đối với các khối u lành tính thì điều trị phẫu thuật là phương pháp duy nhất.

3.1. U tuyến ức

Phẫu thuật cắt toàn bộ khối u nếu có thể, đánh giá mô bệnh học xem thuộc typ nào (theo độ ác tính), đã phẫu thuật hết chưa để xem xét xạ trị hoặc hóa trị bổ trợ.

3.2. Khối u thần kinh

Phẫu thuật là phương pháp duy nhất đối với u lành tính, nếu u thần kinh ác tính phải kết hợp với hóa trị và xạ trị.

3.3. Ung thư mô liên kết trong trung thất

Phẫu thuật lấy tối đa khối u sau đó điều trị hóa trị và xạ trị bổ trợ.

3.4. Bệnh lý u lympho Hodgkin và u lympho non Hodgkin

Điều trị hóa chất là phương pháp chính, đánh giá đáp ứng sau điều trị xét xạ trị bổ trợ.

3.5. U quái trung thất

Tùy mức độ thuần thục (lành tính hay ác tính) mà lựa chọn phẫu thuật đơn thuần hay kết hợp xạ trị, hóa trị.

3.6. U tế bào mầm

Điều trị hóa chất rất nhạy cảm, có thể xạ trị bổ trợ nếu khối u to hoặc vẫn còn sau điều trị hóa chất.

3.7. Ung thư thực quản

Điều trị phẫu thuật, xạ trị, hóa trị.

3.8. Ung thư phổi

Điều trị cá thể hóa tùy thuộc giai đoạn, giải phẫu bệnh, vị trí, các dấu ấn miễn dịch, gene đột biến.

4. PHÒNG BỆNH

Nguyên nhân bệnh sinh rất phức tạp cơ chế không rõ ràng, vì vậy nên khám sức khỏe định kỳ phát hiện sớm bệnh để điều trị: ít tốn kém và đạt hiệu quả cao.

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Bệnh nhân sau khi điều trị được tái khám định kỳ 3 tháng/1 lần trong 2 năm đầu và 6 đến 12 tháng trong 3 năm tiếp theo.

Bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng đánh giá tái phát và/hoặc di căn: siêu âm, chụp Xquang, chụp cắt lớp vi tính, xét nghiệm chất chỉ điểm khối u, xạ hình xương, chụp cộng hưởng từ sọ não, chụp PET/CT...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.

5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học.
11. Ngô Quý Châu, Nguyễn Thanh Hồi (2010). Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh u trung thất, Y học lâm sàng.
12. Edward Chu (2010). Physicians Cancer Chemotherapy Drug Manual.
13. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.
14. National Comprehensive Cancer Network (2019). Thymomas and Thymic carcinomas, version 7.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 33

UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư phổi tế bào nhỏ là một trong hai nhóm bệnh lý ác tính của ung thư phổi. Bệnh thường gặp ở nam giới, có mối liên quan mật thiết với tiền sử hút thuốc lá và một số yếu tố khác. Cho đến nay, mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng tiên lượng ung thư phổi tế bào nhỏ xấu hơn loại không tế bào nhỏ.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

a. Giai đoạn sớm

– Bệnh phát triển âm thầm, triệu chứng nghèo nàn hoặc không có triệu chứng.

– Dấu hiệu gợi ý: thường là nam giới trên 40 tuổi, nghiện thuốc lá, thuốc lào, ho khan kéo dài, có thể có đờm lẫn máu, điều trị kháng sinh không có kết quả.

b. Giai đoạn tiến triển

Triệu chứng đa dạng tùy theo vị trí u, mức độ lan rộng của tổn thương:

– Đau ngực, đau dai dẳng, cố định một vị trí.

– Khó thở khi khối u to, chèn ép, bít tắc đường hô hấp.

– Hội chứng trung thất:

+Chèn ép tĩnh mạch chủ trên: phù áo khoác, truyền tĩnh mạch cổ nổi to, tuần hoàn bàng hệ.

+Chèn ép thực quản: khó nuốt, nuốt đau.

+Chèn ép thần kinh quặt ngược trái: khàn tiếng, giọng đôi

+Chèn ép thần kinh giao cảm cổ: khe mắt hẹp, đồng tử co nhỏ, gò má đỏ bên tổn thương.

+Chèn ép thần kinh phế vị: hồi hộp, tim đập nhanh.

+Chèn ép thần kinh hoành: nấc, đau vùng hoành, khó thở.

+Chèn ép đám rối cánh tay: đau vai lan mặt trong cánh tay, rối loạn cảm giác.

+Chèn ép ống ngực chủ: tràn dưỡng chấp màng phổi.

– Tràn dịch màng tim, rối loạn nhịp tim.

– Tràn dịch màng phổi.

– Toàn thân: mệt mỏi, gầy sút, sốt.

– Các dấu hiệu do di căn: hạch thượng đòn, nốt di căn da thành ngực. Di căn não: hội chứng tăng áp lực nội sọ, liệt thần kinh khu trú. Di căn xương: đau, gãy xương bệnh lý. Di căn phổi đối bên, di căn gan: thường không có triệu chứng lâm sàng.

– Các hội chứng cận ung thư: thường gặp hơn trong ung thư phổi không tế bào nhỏ. Bao gồm: ngón tay dùi trống, đái tháo nhạt do khối u bài tiết chất giống ADH, hội chứng Cushing do khối u bài tiết chất giống ACTH, tăng calci máu do khối u bài tiết chất giống PTH, vú to, giọng cao, teo tinh hoàn do khối u bài tiết chất giống gonadotropin, hội chứng giả nhược cơ, viêm da cơ (bệnh tự miễn gặp trong một số bệnh ung thư).

2.1.2. Cận lâm sàng

a. Chụp Xquang lồng ngực thẳng và nghiêng

Phát hiện đám mờ, hình ảnh tràn dịch màng phổi. Giúp xác định vị trí, hình thái, kích thước tổn thương. Ngoài ra, còn để đánh giá khả năng phẫu thuật.

b. Chụp cắt lớp vi tính

Cho phép đánh giá hình ảnh khối u và hạch trung thất, xác định chính xác vị trí, kích thước và mức độ lan rộng tổn thương ở cả hai phổi.

c. Nội soi phế quản

Giúp quan sát trực tiếp tổn thương, xác định vị trí, hình thái tổn thương: thường gặp thể sùi và chít hẹp phế quản. Qua nội soi tiến hành sinh thiết trực tiếp tổn thương hoặc xuyên thành phế quản để chẩn đoán mô bệnh học.

d. Siêu âm ổ bụng

Phát hiện các tổn thương di căn.

e. Xạ hình

Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

g. Chụp cắt lớp vi tính sọ não

Phát hiện di căn não.

h. Chụp cộng hưởng từ sọ não

Phát hiện chính xác số lượng, kích thước tổn thương di căn não. Chụp cộng hưởng từ mô phỏng cho phép lập kế hoạch điều trị xạ phẫu bằng dao gamma.

i. Chụp PET/CT ((Positron Emission Tomography/ Computer Tomography)

Phương pháp này có giá trị: phát hiện sớm tổn thương, đánh giá chính xác giai đoạn bệnh, theo dõi, đánh giá đáp ứng với điều trị, phát hiện tái phát, di căn xa, tiên lượng bệnh, sử dụng PET/CT mô phỏng để lập kế hoạch xạ trị, xác định vị trí sinh thiết.

j. Tế bào học

Tìm tế bào ung thư trong đờm, dịch màng phổi, dịch rửa phế quản, tế bào hạch thượng đòn nếu có.

k. Sinh thiết tổn thương, chẩn đoán mô bệnh học

Sinh thiết qua nội soi hoặc sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn chụp cắt lớp vi tính, lấy bệnh phẩm làm chẩn đoán mô bệnh học, có giá trị xác định bệnh. Một số trường hợp không thể sinh thiết khối u phổi, có thể sinh thiết hạch thượng đòn (nếu có) hoặc các tổn thương di căn khác và nhuộm hóa mô miễn dịch để xác định nguồn gốc từ phổi.

l. Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker)

NSE; CEA; ProGRP nhằm theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

m. Xét nghiệm sinh học phân tử

Giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

2.2.1. Viêm phổi

Chụp Xquang phổi kiểm tra lại sau điều trị kháng sinh một tháng.

2.2.2. Áp xe phổi

Dựa vào: Hội chứng nhiễm trùng, chụp Xquang: hình hang, đáp ứng với điều trị kháng sinh.

2.2.3. Tràn dịch màng phổi

Nếu là ung thư phổi thì sau chọc hết dịch chụp Xquang lại có hình ảnh khối u.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn bệnh

Có ý nghĩa quan trọng giúp tiên lượng bệnh và lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp.

Hệ thống phân loại giai đoạn TNM mới nhất là phiên bản lần thứ 8 năm 2017 của AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Phân loại TNM theo AJCC 2017

T U nguyên phát

T_x Không xác định được khối u, có tế bào ác tính trong đờm hoặc dịch rửa phế quản nhưng không nhìn thấy được trên chẩn đoán hình ảnh hay nội soi phế quản.

T_0 Không có bằng chứng về u nguyên phát

T_{is} Ung thư biểu mô tại chỗ

Ung thư biểu mô tế bào vảy tại chỗ

Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ: kích thước chỗ lớn nhất ≤3cm.

T_1 Kích thước lớn nhất của khối u ≤3cm, được bao quanh bởi nhu mô phổi hoặc lá tạng màng phổi, không có bằng chứng về xâm lấn vượt quá đoạn gần của phế quản thùy.

T_{1mi} Ung thư biểu mô tuyến xâm lấn tối thiểu: ung thư biểu mô tuyến (kích thước chỗ lớn nhất ≤3cm). T_{1a}: Kích thước lớn nhất ≤1cm. Trên bề mặt, khối u lan rộng về một số kích thước, xâm lấn giới hạn tới thành phế quản và có thể mở rộng ra phế quản chính nhưng được phân loại vào T_{1a} nhưng không phổ biến. T_{1b}: 1cm < kích thước lớn nhất ≤2cm. T_{1c}: 2cm <kích thước chỗ lớn nhất ≤3cm.

T_2 3cm < kích thước lớn nhất ≤5cm hoặc bất kỳ nhưng: (1) xâm lấn phế quản gốc, cách ngã ba khí phế quản (carina) ≥2cm; (2) xâm lấn lá tạng màng phổi; (3) gây xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc nghẽn lan đến rốn phổi nhưng chưa lan toàn bộ phổi. Gồm: T_{2a}: 3cm < kích thước lớn nhất ≤4cm; T_{2b}: 4cm < kích thước lớn nhất ≤5cm.

T_3 5cm < Kích thước lớn nhất ≤7cm hoặc xâm lấn một trong các thành phần: thành ngực (bao gồm cả khối u rãnh liên thuỳ trên); thần kinh hoành; màng phổi trung thất; màng ngoài tim hoặc có các nốt riêng biệt trên cùng một thuỳ phổi.

T_4: Khối u ≥7cm hoặc u bất kỳ kích thước nhưng xâm lấn một trong các thành phần sau: cơ hoành trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh quặt ngược thanh quản, thực quản, thân đốt sống, carina, các nốt khối u khác ở thuỳ phổi khác cùng bên.

N: Hạch vùng

N_x Không xác định được hạch vùng

N_0 Không có di căn hạch vùng

N_1 Di căn hạch cạnh phế quản và hoặc hạch trong phổi, hạch rốn phổi cùng bên, bao gồm cả sự xâm lấn trực tiếp.

N_2 Di căn hạch trung thất cùng bên và hạch dưới carina

N_3 Di căn hạch rốn phổi đối bên, hạch trung thất đối bên, hạch cơ bậc thang cùng hoặc đối bên, hạch thượng đòn.

M: Di căn xa

M_x Không xác định được di căn xa

M_0 Không có di căn xa

M_1 Di căn xa

M_{1a} Có kèm theo các nốt khối u ở phổi đối bên, u ở màng phổi hoặc màng tim hoặc tràn dịch màng phổi hoặc màng tim ác tính.

M_{1b} Di căn ngoài ngực ở một cơ quan đơn thuần

M_{1c} Di căn nhiều nơi ngoài ngực với chỉ một nốt ở một cơ quan hoặc trong nhiều cơ quan.

Phân loại giai đoạn

Giai đoạn 0	$T_{is}N_0M_0$
Giai đoạn I_{A1}	$T_{1mi,a}N_0M_0$
Giai đoạn I_{A2}	$T_{1b}N_0M_0$
Giai đoạn I_{A3}	$T_{1c}N_0M_0$
Giai đoạn I_B	$T_{2a}N_0M_0$
Giai đoạn II_A	$T_{2b}N_0M_0$
Giai đoạn II_B	$T_{1a,1b,1c}N_1M_0$; $T_{2a,2b}N_1M_0$; $T_3N_0M_0$
Giai đoạn III_A	$T_{1a,1b,1c}N_2M_0$; $T_{2a,2b}N_2M_0$; $T_3N_1M_0$; $T_4N_{0-1}M_0$
Giai đoạn III_B	$T_{1a,1b,1c}N_3M_0$; $T_{2a,2b}N_3M_0$; $T_{3-4}N_2M_0$
Giai đoạn III_C	$T_{3-4}N_3M_0$
Giai đoạn IV_A	$T_{\text{bất kỳ}}N_{\text{bất kỳ}}M_{1a,1b}$
Giai đoạn IV_B	$T_{\text{bất kỳ}}N_{\text{bất kỳ}}M_{1c}$

Trong lâm sàng, được chia thành 2 giai đoạn:

– Giai đoạn khu trú: khi bệnh còn giới hạn khu trú có thể bao phủ bởi một trường chiếu xạ. Thường đánh giá giới hạn ở một bên của lồng ngực và hạch vùng bao gồm hạch trung thất, hạch thượng đòn cùng bên. Bao gồm giai đoạn I-III ($T_{\text{bất kỳ}}N_{\text{bất kỳ}}M_0$) loại trừ các trường hợp T_{3-4} mà khối u quá lan rộng hoặc có khối u hoặc hạch quá lớn vượt quá sự bao phủ một trường chiếu xạ.

– Giai đoạn lan tràn: khi bệnh vượt quá giới hạn các vùng trên. Bao gồm giai đoạn IV và các trường hợp T_{3-4} mà khối u quá lan rộng hoặc có khối u hoặc hạch quá lớn vượt quá sự bao phủ một trường chiếu xạ.

2.4. Chẩn đoán nguyên nhân

2.4.1. Thuốc lá

Là nguyên nhân quan trọng nhất, gây ra khoảng 90% các trường hợp ung thư phổi. Thời gian hút càng dài, mức độ hút càng nhiều thì nguy cơ ung thư phổi càng lớn.

2.4.2. Ô nhiễm môi trường

Các yếu tố môi trường như: arsenic, asbestos, hydrocarbon, khí mustard, tia phóng xạ cũng là nguyên nhân gây ung thư phổi.

2.4.3. Yếu tố dinh dưỡng

Chế độ ăn nhiều rau quả tươi có chứa các vitamin A, C, E có khả năng chống oxy hóa, làm giảm nguy cơ mắc bệnh ung thư phổi.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc

– Tùy theo giai đoạn bệnh mà phương pháp điều trị sẽ khác nhau. Phương thức điều trị có thể đơn thuần hoặc phối hợp nhiều phương pháp.

– Các biện pháp điều trị chủ yếu là hóa trị và xạ trị.

Do đặc điểm tiến triển nhanh tới di căn xa và là loại nhạy cảm với điều trị hóa chất nên hóa trị liệu đóng vai trò chủ đạo trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ. Phương thức điều trị phổ biến cho cả giai đoạn khu trú và lan tràn là hóa chất kết hợp với tia xạ. Hóa chất giúp giảm tỷ lệ tái phát, di căn xa và kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

– Các tác nhân điều trị đích như erlotinib, gefitinib... đã được nghiên cứu trong điều trị ung thư phổi loại tế bào nhỏ. Tuy nhiên, kết quả cho biết hiệu quả không cao như trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

3.2. Các phương pháp điều trị

3.2.1. Phẫu thuật

a. Chỉ định

Giai đoạn I-II_A ($T_{1\text{-}2}N_0M_0$).

b. Phương pháp phẫu thuật

Cắt thùy phổi + vét hạch trung thất. Đánh giá tổn thương hạch sau phẫu thuật:

– Nếu hạch di căn: Hóa trị + xạ trị sau mổ.

– Nếu hạch không di căn: Hóa trị.

3.2.2. Xạ trị

a. Xạ trị dự phòng di căn não

* Chỉ định

Giai đoạn II_B-IV có đáp ứng với điều trị toàn thân.

* Chống chỉ định

– Thể trạng chung yếu.

– Suy giảm chức năng nhận thức thần kinh trung ương.

* Liều lượng

25Gy trong 10 buổi chiếu. Với giai đoạn lan tràn có thể 20Gy trong 5 buổi chiếu.

* Điều trị phối hợp

Trong và sau thời gian xạ trị dự phòng di căn não nên sử dụng memantine để giảm nguy cơ suy giảm nhận thức do xạ trị.

– Tuần 1: Bắt đầu vào ngày thứ 1 của xạ trị, memantine 5mg mỗi buổi sáng.

– Tuần 2: Memantine 5mg mỗi buổi sáng và tối.

– Tuần 3: Memantine 10mg mỗi buổi sáng và 5mg mỗi buổi tối.

– Tuần 4: Memantine 10mg mỗi buổi sáng và tối.

b. Xạ trị lồng ngực

* Nguyên tắc

– Giai đoạn khu trú: Hóa xạ trị đồng thời là điều trị chuẩn so với hóa xạ trị kế tiếp. Xạ trị nên tiến hành sớm, ngay chu kỳ 1 hoặc 2 của hóa trị. Tốt nhất dựa trên PET/CT mô phỏng.

– Giai đoạn lan tràn: xạ trị khi có đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng tốt với hóa chất.

* Chỉ định

– Giai đoạn khu trú.

– Xạ trị định vị cắt bỏ cho các trường hợp giai đoạn I- II_A ($T_{1,2}N_0M_0$). Sau xạ trị kết hợp điều trị hóa chất.

– Giai đoạn lan tràn: xạ trị khi có đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng tốt với hóa chất.

* Liều lượng

– Giai đoạn khu trú: 60-70Gy, 2Gy/ 1 lần chiếu, 1 lần /ngày

– Giai đoạn lan tràn: 30Gy trong 10 buổi chiếu hoặc 60Gy trong 30 buổi chiếu.

3.2.3. Hóa trị

a. Nguyên tắc

– Hóa chất đóng vai trò chính trong tất cả các giai đoạn.

– Giai đoạn khu trú: hóa xạ trị đồng thời hoặc hóa xạ trị tuần tự tùy thuộc thể trạng bệnh nhân.

– Đối với bệnh nhân hóa trị đơn thuần hoặc hóa xạ trị kế tiếp: đánh giá đáp ứng nên được thực hiện sau 2-3 chu kỳ hóa chất.

– Giai đoạn lan tràn: Đánh giá đáp ứng nên được thực hiện sau 2-3 chu kỳ hóa chất và sau thời điểm kết thúc điều trị hoặc ngay sau khi bệnh tiến triển về triệu chứng lâm sàng.

b. Chỉ định

– Giai đoạn khu trú: phối hợp với xạ trị

– Giai đoạn lan tràn

– Tái phát

c. Chống chỉ định

- Thể trạng yếu: PS=3-4
- Suy gan
- Suy thận

d. Một số thuốc hóa chất

- Etoposide dạng truyền và uống
- Nhóm platin: Cisplatin, carboplatin
- Irinotecan
- Cyclophosphamide
- Doxorubicin
- Vincristine
- Topotecan uống hoặc tĩnh mạch
- Paclitaxel
- Docetaxel
- Temozolomide
- Vinorelbine dạng truyền và uống
- Gemcitabine

e. Một số phác đồ hóa chất

• Giai đoạn khu trú (4-6 chu kỳ): các phác đồ này kết hợp đồng thời hoặc tuần tự với xạ trị.

Phác đồ

Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3; chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ

Cisplatin 25mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3; chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ

Cisplatin 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 120mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3; chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ

Carboplatin AUC 5-6, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3; chu kỳ 28 ngày

• Giai đoạn lan tràn (4-6 chu kỳ)

Phác đồ

Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Atezolizumab 1.200mg, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ.

Sau đó duy trì atezolizumab, liều: 1.200mg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày

Phác đồ

Carboplatin AUC 5-6, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3; chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ

Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3; chu kỳ 28 ngày

Phác đồ

Cisplatin 80mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 80mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3; chu kỳ 28 ngày

Phác đồ

Cisplatin 25mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3; chu kỳ 28 ngày

Phác đồ

Irinotecan 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15.

Cisplatin 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 28 ngày

Phác đồ

Irinotecan 65mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Cisplatin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8; chu kỳ 28 ngày

Phác đồ

Irinotecan 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15.

Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 28 ngày

Phác đồ CAV

Cyclophosphamide 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Doxorubicin 45mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Vincristine 1,4mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày

Phác đồ CAE

Cyclophosphamide 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Doxorubicin 45mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 80-100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3 hoặc ngày 1, 3, 5; chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ CEV

Cyclophosphamide 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Epirubicin 70mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Vincristine 2mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày

Phác đồ ICE

Ifosfamide 5.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1 (với mesna)

Carboplatin 300mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 trong 1 giờ

Etoposide 120mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2 và 240mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 3.

Vincristine 1,0mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 15

Chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ VIP

Etoposide 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4

Ifosfamide 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4 (với mesna)

Cisplatin 20mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4

c. Tái phát trong thời gian ≤6 tháng, PS=0-1

Phác đồ CAV

Cyclophosphamide 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Doxorubicin 45mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Vincristine 1,4mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày

Phác đồ CAE

Cyclophosphamide 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Doxorubicin 45mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 80-100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3 hoặc ngày 1, 3, 5; chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ

Topotecan 1,0mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Cisplatin 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

- Các phác đồ đơn chất

Phác đồ: Topotecan 1,0-1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5. Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ: Topotecan 2,3mg/m^2, uống ngày 1-5. Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ: Irinotecan 300mg/m^2, truyền tĩnh mạch. Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ: Irinotecan 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng tuần

Phác đồ: Paclitaxel 175-250mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 24 giờ ngày 1, 8, 15.

Phác đồ: Paclitaxel 80mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng tuần x 6 tuần, sau đó nghỉ 2 tuần.

Phác đồ: Docetaxel 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 3 tuần

Phác đồ: Temozolomide 75mg/m^2, uống. Chu kỳ 4 tuần

Phác đồ: Vinorelbine 25-30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, hàng tuần

Phác đồ: Etoposide uống 50mg/m^2, uống. Chu kỳ 4-5 tuần

Phác đồ: Gemcitabine 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15. Chu kỳ 4 tuần

- Tái phát trong thời gian >6 tháng

Dùng như phác đồ ban đầu

- Thể trạng yếu, PS=2

Giảm liều hoặc sử dụng các yếu tố kích thích tủy xương

3.2.4. Điều trị miễn dịch

a. Atezolizumab

Là kháng thể đơn dòng kháng thụ thể PD-L1

* Chỉ định

Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn.

* Cách dùng

Atezolizumab 1.200mg, truyền tĩnh mạch mỗi 3 tuần

* Phương thức

Kết hợp hóa chất và duy trì.

*b. Nivolumab**

Là kháng thể đơn dòng kháng thụ thể PD-1

* Chỉ định

Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn IV sau thất bại với điều trị phác đồ hóa chất có platin

* Cách dùng

– Đơn chất: Nivolumab* 3mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 2 tuần

– Phối hợp:

+Phác đồ: Nivolumab* 1mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Ipilimumab* 3mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 3 tuần x 4 chu kỳ. Sau đó nivolumab* 3mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 2 tuần.

+Phác đồ: Nivolumab* 3mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Ipilimumab* 1mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 3 tuần x 4 chu kỳ. Sau đó Nivolumab* 3mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 2 tuần.

*c. Ipilimumab**

Là kháng thể đơn dòng kháng thụ thể CTLA-4.

* Chỉ định

Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn IV sau thất bại với điều trị phác đồ hóa chất có platin

* Cách dùng

Dùng phối hợp với nivolumab* theo phác đồ như trên.

d. Pembrolizumab

Là kháng thể đơn dòng kháng thụ thể PD-L1

* Chỉ định

Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn, sau thất bại với điều trị hóa chất, có PD-L1 dương tính (CPS ≥1).

* Cách dùng

Pembrolizumab 200mg, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 3 tuần.

3.2.5. Điều trị không đặc hiệu

Kháng sinh, giảm ho khi có bội nhiễm; chống xuất tiết, giảm tiết; điều biến miễn dịch; nâng cao thể trạng.

3.2.6. Điều trị ung thư phổi giai đoạn di căn một số vị trí đặc biệt

– Di căn xương: xạ ngoài 30Gy trong 10 buổi, hoặc 40Gy trong 20 buổi, 20Gy trong 5 buổi, 8Gy trong 1 buổi hoặc xạ trong (P-32, Strontium-89 hoặc Samarium-153).

– Di căn não: Ưu tiên xạ trị toàn não với liều 30Gy trong 10 buổi. Xạ phẫu bằng dao gamma, dao gamma quay liều 16-24Gy nếu không quá 3 tổn thương, đường kính mỗi tổn thương ≤3cm, đặc biệt những trường hợp đã xạ trị dự phòng di căn não.

– Trong thực hành lâm sàng, thường dùng 2 loại dao gamma cổ điển và dao gamma quay. Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn não một hoặc vài ổ. Nếu dùng dao gamma quay thì có thể điều trị với khối u có kích thước lớn hơn và nhiều khối u hơn khi xạ phẫu so với dao gamma thông thường.

4. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Theo dõi 3 tháng/lần trong 2 năm đầu tiên, sau đó mỗi 6 tháng/ lần trong các năm tiếp theo.

5. PHÒNG BỆNH

- Không hút thuốc lá, thuốc lào.
- Tránh tiếp xúc với tia phóng xạ, bụi, khói.
- Ăn nhiều thức ăn có vitamin: rau xanh, quả tươi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Nguyễn Bá Đức, Bùi Công Toàn, Trần Văn Thuấn (2007). Ung thư phổi. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2015). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
11. Mai Trọng Khoa. (2013). Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay. Nhà xuất bản Y học.
12. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
13. National Comprehensive Cancer Network (2019). Small cell lung cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
14. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.

Bài 34

UNG THƯ MÀNG PHỔI

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư trung biểu mô màng phổi là bệnh lý ác tính xuất phát từ bề mặt biểu mô của khoang màng phổi, đây là bệnh tương đối hiếm gặp, theo thống kê GLOBOCAN 2018 trên thế giới có khoảng 30.443 trường hợp mắc ung thư trung biểu mô màng phổi, và khoảng 25.576 trường hợp tử vong. Tỷ lệ mắc ung thư trung biểu mô hàng năm ở Hoa Kỳ được ước tính khoảng 3.300 trường hợp mỗi năm. Tỷ lệ mắc bệnh đang gia tăng ở nhiều Quốc gia trên thế giới, đặc biệt ở Vương Quốc Anh, Úc. Phần lớn ung thư trung biểu mô màng phổi gặp ở bệnh nhân tuổi 60 trở lên, Có 70 đến 80% bệnh nhân mắc ung thư trung biểu mô màng phổi có liên quan trực tiếp đến phơi nhiễm với amiăng, ngoài ra một số yếu tố nguy cơ làm gia tăng ung thư trung biểu mô màng phổi như bức xạ ion hóa, virus Simian 40, yếu tố di truyền liên quan đến gen BAP1. Tuy nhiên gần đây bệnh đang có xu hướng giảm dần ở các nước phát triển do sự hiểu biết ngày càng rõ hơn giữa bệnh và phơi nhiễm amiăng. Triệu chứng lâm sàng của bệnh thường không điển hình như: ho, khó thở, tức ngực, gầy sút cân… và bệnh nhân thường khi đến khám là biểu hiện của tràn dịch màng phổi. Bệnh có thời gian sống trung bình từ 9 đến 17 tháng sau khi được chẩn đoán.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán lâm sàng

2.1.1. Triệu chứng lâm sàng

– Các triệu chứng cơ năng của bệnh không đặc hiệu và có thể giống nhiều bệnh lý hô hấp khác, phần lớn các bệnh nhân đến đến khám vì: khó thở, đau ngực, ho kéo dài,…

– Bệnh ở giai đoạn muộn có thể có các biểu hiện của u đã di căn như di căn gan, xương, hệ thần kinh trung ương.

– Khám thực thể lâm sàng: thường là triệu chứng của tràn dịch màng phổi, hội chứng 3 giảm.

– Các triệu chứng toàn thân: da niêm mạc nhợt, gầy sút cân…

2.1.2. Triệu chứng cận lâm sàng

a. Xquang ngực

Hình ảnh tràn dịch màng phổi, đôi khi có thể thấy sự dày màng phổi không đều hoặc thấy tổn thương khối màng phổi trên Xquang.

b. Siêu âm màng phổi

Cho phép đánh giá lượng dịch màng phổi, quan sát, phát hiện các tổn thương ngay trên màng phổi và cơ hoành. Siêu âm cũng giúp đánh dấu vị trí chọc hút dịch màng phổi và sinh thiết màng phổi được thuận lợi cho làm chẩn đoán mô bệnh học.

c. Chụp cắt lớp vi tính

Có độ nhạy và độ đặc hiệu cho chẩn đoán các khối u ác tính tại màng phổi lần lượt là 68% và 78%, tuy nhiên hình ảnh chụp CT scan không cho phép phân biệt giữa tổn thương ung thư trung biểu mô màng phổi với ung thư di căn màng phổi.

d. Xạ hình

Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

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

Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị. Hình ảnh PET/CT giúp hướng dẫn sinh thiết hay nội soi màng phổi…

f. Các chỉ điểm u

Thường các chỉ số xét nghiệm như CA 125, CA 15-3 tăng trong khi CEA thường ít thay đổi.

g. Các xét nghiệm khác

Công thức máu, sinh hóa máu, xạ hình xương, xạ hình chức năng thận…

h. Xét nghiệm giải phẫu bệnh

– Giúp chẩn đoán xác định, bệnh phẩm có thể lấy từ dịch màng phổi, sinh thiết màng phổi qua sinh thiết mù, sinh thiết qua nội soi màng phổi… Một số bệnh nhân việc lấy bệnh phẩm có thể từ các tổn thương di căn như hạch, xương…

– Nhuộm hóa mô miễn dịch (Immunohistochemistry - IHC) với ung thư trung biểu mô màng phổi thường dương tính với các dấu ấn như: Calretinin, D2-40 và CK5/6 và âm tính với CEA và TTF1.

– Giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

Bệnh cần phân biệt với ung thư phổi di căn màng phổi, tràn dịch màng phổi do các nguyên nhân khác như lao màng phổi…

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Hệ thống phân loại giai đoạn TNM mới nhất là phiên bản lần thứ 8 năm 2017 của AJCC (American Joint Committee on Cancer) và đề nghị sử dụng từ tháng 1/2018.

Phân loại TNM theo AJCC 2017

T U nguyên phát

T_x Không đánh giá được

T_0 Không có bằng chứng của khối u nguyên phát

T_1 Giới hạn tại màng phổi cùng bên, có hoặc không có xâm lấn màng phổi lá tạng, màng phổi trung thất hay màng phổi cơ hoành.

T_2 Xâm lấn màng phổi lá tạng (màng phổi trung thất, cơ hoành và lá tạng) với ít nhất một trong số các tính chất: xâm lấn cơ hoành, xâm lấn phổi cùng bên.

T_3 Khối u tiến triển tại chỗ nhưng có khả năng phẫu thuật, u liên quan đến tất cả các bề mặt màng phổi xâm lấn đến, cân cơ trong lồng ngực, lớp mỡ trung thất, khối u đơn độc ở tổ chức nội mạc của thành ngực, xâm lấn ngoại tâm mạc nhưng chưa có dịch.

T_4 Khối u tại chỗ tiến triển không thể cắt được về mặt kỹ thuật; mỗi bên bề mặt của màng phổi có ít nhất một biểu hiện sau:

Tổn thương lan toả hoặc có nhiều khối trên thành ngực có hoặc có huỷ xương sườn.

Lan tràn của khối u trực tiếp qua cơ hoành đến phúc mạc

Lan tràn trực tiếp của khối u sang màng phổi đối diện

Lan tràn trực tiếp của khối u đến một hoặc nhiều cơ quan trung thất

Lan tràn đến cột sống

Lan tràn đến mặt trong của màng ngoài tim có hoặc không có tràn dịch màng ngoài tim hoặc có xâm lấn đến cơ tim.

N Hạch vùng

N_x Không thể đánh giá

N_0 Không có di căn hạch bạch huyết khu vực

N_1 Di căn hạch ở phế quản phổi, hạch rốn phổi hoặc trung thất cùng bên

N_2 Di căn hạch trung thất đối bên, hạch thượng đòn

M Di căn xa

M_0 Không di căn xa

M_1 Đã di căn xa

Giai đoạn:

I_A $T_1N_0M_0$

I_B $T_2, T_3N_0M_0$

II $T_1, T_2N_1M_0$

III_A $T_3N_1M_0$

III_B $T_1, T_2, T_3N_2M_0$, $T_4N_{Bất\ kỳ}M_0$

IV $T_{bất\ kỳ}N_{bất\ kỳ}M_1$

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Phương pháp điều trị

Tùy theo giai đoạn bệnh mà việc điều trị có thể là phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, miễn dịch hay điều trị kết hợp.

Ung thư giai đoạn I - III có thể phẫu thuật được

– Hóa chất tân bổ trợ trước sau đó xét phẫu thuật hoặc

– Phẫu thuật cắt màng phổi/bóc vỏ (Pleurectomy/decortication (P/D)) sau đó điều trị hóa chất, xạ trị bổ trợ hoặc

– Phẫu thuật cắt khối u màng phổi lá tạng và lá thành (Extrapleural pneumonectomy (EPP)) kết hợp xạ trị nửa ngực sau khi phẫu thuật.

Giai đoạn I - III không thể phẫu thuật

Hóa chất hoặc kết hợp xạ trị triệu chứng.

Giai đoạn IV

Hóa chất, chăm sóc giảm nhẹ hoặc xạ trị triệu chứng. Phẫu thuật không có chỉ định khi bệnh ở giai đoạn này.

3.2. Phẫu thuật

– Hai phương pháp phẫu thuật hay được áp dung trong điều trị ung thư trung biểu mô màng phổi là phẫu thuật cắt màng phổi/bóc vỏ hoặc Phẫu thuật cắt khối u màng phổi lá tạng và lá thành (P/D hoặc EPP).

– Chỉ định: Giai đoạn sớm còn chỉ định phẫu thuật: Giai đoạn I

– Chức năng hô hấp đảm bảo (đặc biệt với phẫu thuật EPP)

– P/D có thể là lựa chọn tốt hơn cho các bệnh nhân bệnh tiến triển tại chỗ (giai đoạn II - III) có hoặc không có yếu tố nguy cơ.

– EPP có thể là lựa chọn thích hợp cho các bệnh nhân giai đoạn sớm, chưa có di căn đến hạch N_2, toàn trạng tốt và không có các bệnh đồng mắc.

– Phẫu thuật không được khuyến cáo khi bệnh ở giai đoạn IV

3.3. Xạ trị

Xạ trị là một phần của điều trị đa mô thức trong ung thư trung biểu mô màng phổi.

3.3.1. Xạ trị chiếu ngoài

* Chỉ định:

– Xạ trị được chỉ định sau phẫu thuật và/hoặc kết hợp với hóa chất.

– Xạ trị bổ trợ có thể chỉ định với các bệnh nhân sau phẫu thuật EPP với toàn trạng tốt giúp tăng khả năng kiểm soát bệnh tại chỗ.

* Liều xạ: Xạ trị phải được tính toán liều lượng hết sức cẩn thận cho phổi lành vì thể tích xạ trị ung thư màng phổi thường rất rộng, bao xung quanh phổi lành.

Xạ trị	Tổng liều	Phân liều	Thời gian
Xạ trị tiền phẫu	45-50	1,8-2	4-5 tuần
Xạ trị bổ trợ diện cắt âm tính	45-54	1,8-2	4-5 tuần
Xạ trị bổ trợ diện cắt dương tính (R_1, R_2)	54-60	1,8-2	5-6 tuần
Xạ trị triệu chứng tại thành ngực	20-24	4	1-2 tuần
Xạ trị toàn não, xạ trị giảm đau xương	30	3	2 tuần
Xạ trị dự phòng nhằm giảm nguy cơ tái phát	21Gy	7Gy	3 ngày

* Mô phỏng: Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc tốt nhất với PET/CT, PET/MRI.

* Kỹ thuật: có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị điều biến thể tích (VMAT), xạ trị hạt nặng (proton therapy, heavy ion).

***3.3.2. Xạ phẫu**:* Xạ phẫu có thể bằng dao gamma cổ điển, dao gamma quay, CyberKnife…

– Nguyên lý: liều bức xạ hội tụ tại tiêu điểm khối u với liều rất cao gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

– Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn một vài ổ (Oligometastasis) đặc biệt các trường hợp di căn não.

– Trong thực hành lâm sàng, thường dùng 2 loại dao gamma cổ điển và dao gamma quay. Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn não một hoặc vài ổ. Nếu dùng dao gamma quay thì có thể điều trị với khối u có kích thước lớn hơn và nhiều khối u hơn khi xạ phẫu so với dao gamma thông thường.

3.3.3. Cấy hạt phóng xạ vào khối u hoặc diện u trong các trường hợp không phẫu thuật triệt căn hoặc bệnh lý kèm theo không thể phẫu thuật hay bệnh nhân nhất định từ chối phẫu thuật.

3.3.4. Xạ trị trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT)

– IORT là một kỹ thuật đặc biệt có thể cung cấp một liều xạ trị duy nhất, tập trung cao liều bức xạ tại nền khối u sau phẫu thuật hoặc phần còn lại của khối u không thể phẫu thuật được, các khối u tái phát, di căn.

– IORT có nhiều loại kích thước của đầu phát tia bức xạ (applicator) khác nhau tùy thuộc vào diện cắt và hình dạng khối u, hơn nữa diện tích xạ trị hạn chế nên hầu như không ảnh hưởng các cấu trúc bình thường xung quanh vùng chiếu xạ.

3.4. Điều trị toàn thân

– Hóa chất được chỉ định cho các bệnh nhân giai đoạn I-IV không còn chỉ định phẫu thuật hoặc cho một số bệnh nhân có chỉ định điều trị hóa chất tân bổ trợ trước mổ.

– Nền tảng chính là: cisplatin kết hợp pemetrexed.

– Với các bệnh nhân có thể trạng kém, việc kết hợp hóa chất carboplatin với pemetrexed được khuyên dùng.

– Các bệnh nhân không thể dùng pemetrexed thì có thể chuyển sang dùng gemcitabine, vinorelbine.

– Kháng thể đơn dòng với thuốc chống tăng sinh mạch: bevacizumab.

– Điều trị miễn dịch như pembolizumab, nivolumab*, ipilimumab*.

3.4.1. Hóa chất

Một số phác đồ hóa chất:

a. Điều trị bước 1

– Phác đồ pemetrexed - cisplatin

Pemetrexed 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Lặp lại mỗi 21 ngày.

– Phác đồ pemetrexed - cisplatin - bevacizumab

Pemetrexed 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 75mg/m^2 tĩnh mạch ngày 1

Bevacizumab 15mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ mỗi 21 ngày đến 6 chu kỳ, điều trị duy trì bằng bevacizumab 15mg/kg mỗi 21 ngày đến khi bệnh tiến triển.

– Phác đồ pemetrexed - carboplatin

Pemetrexed 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1

Lặp lại mỗi 21 ngày

– Phác đồ pemetrexed - carboplatin - bevacizumab

Pemetrexed 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1

Bevacizumab 15mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ mỗi 21 ngày đến 6 chu kỳ, điều trị duy trì bằng bevacizumab 15mg/kg mỗi 21 ngày đến khi bệnh tiến triển.

– Phác đồ gemcitabine - cisplatin

Cisplatin 80-100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Gemcitabine 1.000-1.250mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15.

Chu kỳ mỗi 21 ngày đến 6 chu kỳ.

– Phác đồ pemetrexed

Pemetrexed 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ mỗi 21 ngày.

– Phác đồ vinorelbine

Vinorelbine 25-30mg/m^2 (tối đa 60mg), truyền tĩnh mạch, hàng tuần

– Phác đồ raltitrexed* - cisplatin

Raltitrexed* 3mg/m^2 da truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 75mg/m^2 da truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

b. Một số phác đồ khác

Phác đồ gemcitabine

Gemcitabine 1.250mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15.

Lặp lại mỗi 28 ngày.

3.4.2. Miễn dịch

– Phác đồ nivolumab* ± ipilimumab*

Nivolumab* 3mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi 2 tuần.

Ipilimumab* 1mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi 6 tuần.

– Phác đồ pembrolizumab

Pembrolizumab 10mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi 2 tuần.

3.4.3. Kháng thể đơn dòng

Được sử dụng đơn độc hoặc thêm vào các phác đồ hóa trị như đã trình bày ở trên.

4. PHÒNG BỆNH

– Không hút thuốc lá

– Hạn chế đồ ăn thức uống chế biến sẵn do chứa nhiều muối, chất bảo quản, đường công nghiệp, bột tinh luyện, phẩm màu... hạn chế dùng túi nhựa, chai nhựa, hộp nhựa để đựng thức ăn.

– Nếu đang làm việc trong môi trường thường xuyên phải tiếp xúc với các chất hóa học như hầm mỏ, than đá, xăng dầu, phẩm nhuộm, phun sơn, công nghiệp nhựa, kỹ nghệ kim loại nặng... nên tuân thủ nghiêm ngặt các quy tắc an toàn, trang bị đầy đủ đồ bảo hộ khi làm việc, nhằm hạn chế đến mức tối đa mức độ ảnh hưởng của hóa chất đến cơ thể.

– Khám sức khoẻ định kỳ.

5. THEO DÕI VÀ TIÊN LƯỢNG

– Bệnh nhân sau khi điều trị được tái khám định kỳ 2-3 tháng/1 lần trong 2 năm đầu và 6 đến 12 tháng trong 3 năm tiếp theo.

– Bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng đánh giá tái phát và/hoặc di căn: chụp Xquang ngực, chụp cắt lớp vi tính, xét nghiệm chất chỉ điểm khối u, xạ hình xương, chụp cộng hưởng từ sọ não, chụp PET/CT...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. National Comprehensive Cancer Network (2019). Malignant Pleural Mesothelioma, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

10. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al (2016). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled open-label, Phase 3 trial. Lancet;387: 1405-1414.

11. Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, et al (2013). Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer;109:552-558.

12. Zauderermg, Kass SL, Woo K, et al (2014). Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer;84: 271-274.

13. Scherpereel A, Mazieres J, Greiller L, et al (2017). Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial [abstract]. J Clin Oncol;35: Abstract LBA8507.

14. Zalcman G, Mazieres J, Greiller L, et al (2017). Second or 3rd line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (ipi) in malignant pleural mesothlioma (MPM) patients: Updated results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial [abstract]. Ann Oncol;28:Abstract LBA58 PR.

15. Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al (2017). Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomized, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol; 18:623-630.

Bài 35

UNG THƯ THỰC QUẢN

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư thực quản (UTTQ) là khối u ác tính xuất phát từ các tế bào biểu mô thực quản, gồm hai loại: Biểu mô vảy và biểu mô tuyến. Ung thư thực quản đoạn 1/3 trên và 1/3 giữa giữa hầu hết là ung thư biểu mô vảy, nhạy cảm với xạ trị và hóa trị. Đoạn 1/3 dưới hay gặp ung thư biểu mô tuyến ít nhạy cảm với xạ trị và hóa trị.

Theo GLOBOCAN 2018, có khoảng 500.000 ca được chẩn đoán mới và 450.000 ca tử vong. Tại Việt Nam, ung thư thực quản đứng thứ 15 trong những bệnh ung thư thường gặp nhất với 2.411 chẩn đoán mới, 2.222 ca tử vong mỗi năm và tỷ lệ mắc 8,7/100.000 dân. Độ tuổi mắc căn bệnh này thường gặp nhất là khoảng 50 đến 60 tuổi, yếu tố nguy cơ chính của ung thư thực quản là lạm dụng rượu bia, hút thuốc lá và thói quen ăn uống nóng.

Ung thư thực quản là một trong những ung thư có tiên lượng rất xấu. Bệnh thường phát hiện ở giai đoạn muộn nên việc điều trị ung thư thực quản rất khó khăn, tiên lượng và kết quả thường xấu.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Triệu chứng lâm sàng

– Giai đoạn sớm các triệu chứng không đặc hiệu, thỉnh thoảng có nuốt vướng

– Nuốt nghẹn tăng dần, thường tiến triển từ từ sau 3-4 tháng.

– Đau khi nuốt: thường gặp, đau sau xương ức. Nếu khối u ở thực quản thấp thì có thể gặp đau bụng. Đau có thể lan ra sau lưng giữa hai vai, lên cằm, ra sau tai hay ra vùng trước tim. Khi đau lan ra sau lưng thì cần nghi ngờ xâm lấn cột sống.

– Các triệu chứng phối hợp khác như ợ hơi, nôn mửa, tăng tiết nước bọt, sặc cũng có khi là triệu chứng hoặc biến chứng của rò thực - khí phế quản.

– Các dấu hiệu tiến triển, xâm lấn:

+Chảy máu thực quản: biểu hiện nôn ra máu, đi ngoài phân đen.

+Viêm phổi: có thể là triệu chứng song cũng có khi là biến chứng.

+Ho dai dẳng: do rò thực - phế quản.

+Nói khó: do xâm lấn dây thần kinh quặt ngược thanh quản.

+Hội chứng Horner.

+Chèn ép tĩnh mạch chủ trên.

+Chảy máu dữ dội do ung thư thực quản xâm lấn vào động mạch chủ.

– Các dấu hiệu di căn: tràn dịch màng phổi ác tính, gan to, hạch cổ, đau xương, đái máu.

– Triệu chứng toàn thân có thể gặp: gầy sút trên 90% bệnh nhân, da sạm, khô do thiếu dinh dưỡng lâu ngày, thiếu máu, mệt mỏi...

2.2. Cận lâm sàng

2.2.1. Nội soi thực quản ống mềm

Là phương pháp rất có giá trị trong chẩn đoán, nội soi thực quản ống mềm quan sát trực tiếp hình ảnh khối u.

– Tổn thương: loét, sùi, thâm nhiễm hay kết hợp.

– Vị trí tổn thương: 1/3 trên, 1/3 giữa hay 1/3 dưới.

– Đánh giá tính nhu động của thực quản: nhu động tốt, nhu động hạn chế, mất nhu động.

– Mức độ tổn thương: kéo dài theo nòng thực quản, chiếm 1/2 chu vi, 3/4 chu vi, 1/3 chu vi hay toàn bộ chu vi thực quản.

– Bấm sinh thiết xét nghiệm mô bệnh học: thường gặp ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tuyến.

2.2.2. Siêu âm nội soi thực quản

Giúp đánh giá tổn thương còn khu trú hay đã xâm lấn, di căn hạch cạnh thực quản.

– Tổn thương còn khu trú ở lớp niêm mạc hay dưới niêm mạc, chưa xâm lấn lớp cơ, có thể là một ổ loét nhỏ bờ có giả mạc, cũng có thể là tổ chức sùi khỏi niêm mạc thực quản giống như hình súp lơ, đôi khi gặp hình ảnh polyp nhỏ có cuống hay không có cuống.

– Tổn thương xâm lấn qua lớp niêm mạc xuống lớp cơ, chưa xâm lấn xung quanh: lớp cơ và lớp niêm mạc mất ranh giới, thay vào đó là tổ chức u mật độ không đồng nhất, mất tính nhu động.

– Tổn thương qua lớp cơ tới tổ chức xung quanh: hình khối hay loét, thâm nhiễm cứng lan rộng vượt qua thành thực quản đến tổ chức xung quanh, có thể khí quản, phế quản, tim, các quai mạch lớn, thần kinh…

– Hạch xung quanh u kích thước ≥1cm, còn vỏ hay mất vỏ.

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

Giúp đánh giá mức độ xâm lấn của khối u, các tổn thương di căn…

– Khối u ranh giới không rõ, ngấm thuốc sau tiêm, có thể có hoại tử trung tâm.

– Xâm lấn khí quản, phế quản, mạch máu hay thần kinh.

– Hạch cứng chắc đứng đơn độc hay nhóm cạnh khối u, có thể hạch di căn ở xa vị trí khối u.

– Phát hiện được nhân di căn phổi, gan, lách, thận hay não.

2.2.4. Chụp Xquang thực quản có thuốc cản quang

Hình ảnh đọng thuốc, giãn đoạn trên tổn thương, chít hẹp từ vị trí tổn thương trở xuống.

2.2.5. Xạ hình xương

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn. Ung thư thực quản thường di căn xương, chủ yếu là các xương xốp: nốt khuyết xương ở vị trí xương sườn, cột sống, cánh chậu, bả vai…

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

2.2.6. Chụp PET/CT

Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

2.2.7. Xét nghiệm HER-2

Nếu HER2 (+++) trên hóa mô miễn dịch hoặc xét nghiệm FISH hoặc CISH dương tính thì bệnh nhân có thể sử dụng thuốc điều trị đích trastuzumab (Herceptin).

2.2.8. Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (Tumor marker)

SCC; Cyfra 21-1; CEA; CA 19-9 nhằm theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

2.2.9. Xét nghiệm sinh học phân tử

Giải trình tự nhiều gen.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn ung thư thực quản

Phân loại TNM trong ung thư thực quản theo AJCC phiên bản 8 năm 2017

U nguyên phát (T)

T Khối u nguyên phát

T_x Không xác định u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng của u nguyên phát

T Ung thư tại chỗ hoặc loạn sản nặng

T_1 Ung thư xâm nhập lớp đệm niêm mạc, lớp cơ niêm hoặc hạ niêm mạc.

T_{1a} Khối u xâm nhập lớp đệm niêm mạc hoặc lớp cơ niêm.

T_{1b} Khối u xâm nhập lớp dưới niêm mạc

T_2 U xâm lấn lớp cơ

T_3 U xâm lấn lớp áo ngoài cơ

T_4 U xâm lấn các cấu trúc xung quanh

T_{4a} U xâm lấn màng phổi, màng ngoài tim và mạch máu, cơ hoành hoặc phúc mạc

T_{4b} U xâm lấn động mạch chủ, thân đốt sống hoặc khí quản

Hạch vùng (N)

N_x Chưa đánh giá được di căn hạch

N_0 Chưa có di căn hạch vùng

N_1 Di căn 1-2 hạch vùng

N_2 Di căn 3-6 hạch vùng

N_3 Di căn ≥7 hạch vùng

Di căn xa (M)

M_0 Không có di căn xa

M_1 Có di căn xa

Giai đoạn TNM của UTTQ tế bào vảy

Giai đoạn lâm sàng

GĐ 0 $T_{is}N_0M_0$

GĐ I $T_1N_{0,1}M_0$

GĐ II $T_2N_{0,1}M_0$; $T_3N_0M_0$

GĐ III $T_{1,2}N_2M_0$; $T_3N_{1,2}M_0$

GĐ IV_A $T_{4a,4b}N_{0-2}M_0$

GĐ IV_A $T_{\text{bất kỳ}}N_3M_0$

GĐ IV_B $T_{\text{bất kỳ}}N_{\text{bất kỳ}}M_1$

Giai đoạn theo giải phẫu bệnh (Pathological stage)

GĐ	T	N	M
0	T_{is}	N_0	M_0
I_A	T_{1a}	N_0	M_0
I_B	T_{1b}	N_0	M_0
II_A	T_2	N_0	M_0
II_B	T_1 T_3	N_1 N_0	M_0 M_0
III_A	T_1 T_2	N_2 N_1	M_0 M_0
III_B	T_2 T_3 T_{4a}	N_2 N_1, N_2 N_0, N_1	M_0 M_0 M_0

GĐ	T	N	M
IVA	T_{4a} T_{4b} $T_{bất kỳ}$	N_2 $N_{bất kỳ}$ N_3	M_0 M_0 M_0
IV	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1

Nhóm tiên lượng giải phẫu bệnh (Pathological Prognostic Group)

Group	T	N	M	Grade	Vị trí u
0	T_{is}	N_0	M_0	N/A	Bất kỳ
I_A	T_{1a}	N_0	M_0	1,X	Bất kỳ
I_B	T_{1a} T_{1b} T_2	N_0 N_0 N_0	M_0 M_0 M_0	2-3 Bất kỳ 1	Bất kỳ Bất kỳ Bất kỳ
II_A	T_2 T_3 T_3	N_0 N_0 N_0	M_0 M_0 M_0	2-3,X Bất kỳ 1	Bất kỳ Thấp Trên, giữa
II_B	T_3 T_3 T_3 T_1	N_0 N_0 N_0 N_1	M_0 M_0 M_0 M_0	2-3 Bất kỳ X Bất kỳ	Trên, giữa X Bất kỳ Bất kỳ
III_A	T_1 T_2	N_2 N_1	M_0 M_0	Bất kỳ Bất kỳ	Bất kỳ Bất kỳ
III_B	T_2 T_3 T_{4a}	N_2 $N_{1,2}$ $N_{0,1}$	M_0 M_0 M_0	Bất kỳ Bất kỳ Bất kỳ	Bất kỳ Bất kỳ Bất kỳ
IV_A	T_{4a} T_{4b} Bất kỳ T	N_2 Bất kỳ N_3	M_0 M_0 M_0	Bất kỳ Bất kỳ Bất kỳ	Bất kỳ Bất kỳ Bất kỳ
IV_B	Bất kỳ	Bất kỳ	M_1	Bất kỳ	Bất kỳ

Giai đoạn TNM của UTTQ tế bào tuyến

Giai đoạn lâm sàng (Clinical Stage TNM)

GĐ 0 $T_{is}N_0M_0$

GĐ I $T_1N_0M_0$

GĐ II_A $T_1N_1M_0$

GĐ II_B $T_2N_0M_0$

GĐ III $T_2N_1M_0$; $T_{3,4a}N_{0,1}M_0$

GĐ IV_A $T_{1\text{-}4a}N_2M_0$; $T_{4b}N_{0\text{-}2}M_0$; $T_{bất kỳ}N_3M_0$

GĐ IV_B $T_{bất kỳ}N_{bất kỳ}M_1$

Giai đoạn giải phẫu bệnh (Pathological stage)

GĐ 0 $T_{is}N_0M_0$

GĐ I_A $T_{1a}N_0M_0$

GĐ I_B $T_{1b}N_0M_0$

GĐ II_A $T_2N_0M_0$

GĐ II_B $T_1N_1M_0$; $T_3N_0M_0$

GĐ III_A $T_1N_2M_0$; $T_2N_1M_0$

GĐ III_B $T_2N_2M_0$; $T_3N_{1,2}M_0$; $T_{4a}N_{0,1}M_0$

GĐ IV_A $T_{4a}N_2M_0$; $T_{4b}N_{\text{bất kỳ}}M_0$; $T_{\text{bất kỳ}}N_3M_0$

GĐ IV_B $T_{\text{bất kỳ}}N_{\text{bất kỳ}}M_1$

Nhóm tiên lượng giải phẫu bệnh (Pathological Prognostic Group)

Group	T	N	M	Grade
0	T_{is}	N_0	M_0	N/A
I_A	T_{1a}	N_0	M_0	1, X
I_B	T_{1a}	N_0	M_0	2
	T_{1b}	N_0	M_0	1, 2
I_C	T_{1a},T_{1b}	N_0	M_0	3
	T_2	N_0	M_0	1, 2
II_A	T_2	N_0	M_0	3, X
II_B	T_1	N_1	M_0	Bất kỳ
	T_3	N_0	M_0	Bất kỳ
III_A	T_1	N_2	M_0	Bất kỳ
	T_2	N_1	M_0	Bất kỳ
	T_3	N_0	M_0	Bất kỳ
III_B	T_2	N_2	M_0	Bất kỳ
	T_3	N_1,N_2	M_0	Bất kỳ
	T_{4a}	N_0,N_1	M_0	Bất kỳ
IV_A	T_{4a}	N_2	M_0	Bất kỳ
	T_{4b}	Bất kỳ N	M_0	Bất kỳ
	Bất kỳ T	N_3	M_0	Bất kỳ
IV_B	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M_1	Bất kỳ

Độ mô bệnh học

– G_x: Độ mô bệnh học không xác định

– G_1: Biệt hóa rõ

– G_2: Biệt hóa trung bình

– G_3: Kém biệt hóa

– G_4: Không biệt hóa - sắp xếp giai đoạn giống như G3 vảy.

3. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN

3.1. Ung thư thực quản giai đoạn phẫu thuật được

– Đối với UTTQ 1/3 dưới, 1/3 giữa: tiến hành phẫu thuật cắt đoạn thực quản theo phương pháp Akiyama, Lewis Santy và phương pháp khác.

– Đối với UTTQ 1/3 trên: phẫu thuật rất khó khăn, nguy cơ tai biến cao.

– Phẫu thuật mở thông dạ dày nuôi dưỡng (phẫu thuật mở hoặc qua nội soi)

– Cắt hớt niêm mạc thực quản (ER hoặc ESD) và cắt lạnh hoặc đốt sóng cao tần qua nội soi áp dụng cho những ung thư thực quản giai đoạn sớm (Tis hoặc T_{1a}).

– Chỉ định cắt u qua nội soi (EMR, ESD, RFA, Cryoablation).

+Ung thư giai đoạn Tis, pT_{1a} (≤2cm) hoặc pT_{1b} (≤2cm) biệt hóa vừa hoặc cao không có xâm lấn mạch thần kinh và chưa di căn hạch.

+Các tổn thương bề mặt (≤2cm) của thể Tis, loạn sản độ cao (HGD) hoặc bệnh Barrett có tổn thương loạn sản được cắt EMR qua nội noi.

+Các tổn thương bề mặt lớn >2cm cũng có thể điều trị hiệu quả bằng EMR nhưng nguy cơ biến chứng cao hơn. Do vậy những tổn thương này được cắt tổn thương đơn thuần.

3.2. Ung thư thực quản giai đoạn không mổ được

Đối với ung thư thực quản giai đoạn không mổ được, các phương pháp điều trị thường dùng là xạ trị, hoá trị, miễn dịch. Nhiều trường hợp tân bổ trợ, bệnh đã giảm xuống thành giai đoạn mổ được. Hoá xạ đồng thời là điều trị chuẩn cho giai đoạn này.

3.2.1. Xạ trị chiếu ngoài

– Chỉ định và liều lượng:

+Xạ trị đơn thuần: với u và hạch di căn liều 60-70Gy, phân liều 2Gy/ngày. Xạ trị hạch dự phòng 50Gy.

+Hóa xạ đồng thời: 54Gy, phân liều 2Gy/ngày hoặc 50,4Gy phân liều 1,8Gy/ngày, có thể tăng thêm liều vào u lên tới 60Gy.

– Mô phỏng: Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc tốt nhất bằng PET/CT, PET/MRI.

– Kỹ thuật: Có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT), xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

3.2.2. Xạ trị áp sát vào khối u hoặc diện u trong các trường hợp không phẫu thuật triệt căn hoặc bệnh lý kèm theo không thể phẫu thuật hay bệnh nhân nhất định từ chối phẫu thuật. Ngoài ra, xạ trị áp sát còn được chỉ định tăng liều khối u sau xạ trị chiếu ngoài.

3.2.3. Xạ trị trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT)

– IORT là một kỹ thuật đặc biệt có thể cung cấp một liều xạ trị duy nhất, tập trung cao liều bức xạ tại nền khối u sau phẫu thuật hoặc phần còn lại của khối u không thể phẫu thuật được, các khối u tái phát, di căn.

– IORT có nhiều loại kích thước của đầu phát tia bức xạ (applicator) khác nhau tùy thuộc vào diện cắt và hình dạng khối u, hơn nữa diện tích xạ trị hạn chế nên hầu như không ảnh hưởng các cấu trúc bình thường xung quanh vùng chiếu xạ.

– Chỉ định trong trường hợp cắt u thực quản tiếp cận, hoặc ung thư thực quản di căn xa (cột sống, xương chậu…).

3.3. Ung thư thực quản giai đoạn muộn và có di căn xa

– Điều trị nuốt nghẹn: nong, đặt stent nòng thực quản hay xạ trị triệu chứng chống chèn ép.

– Điều trị tổn thương di căn:

+Não (≤3 ổ: xạ phẫu bằng dao gamma quay; ≥3 ổ: xạ trị gia tốc toàn não liều 40Gy, 2Gy/ngày hoặc 30Gy, 3Gy/ngày).

+Xương: dùng pamidronat, acid zoledronic...

– Hóa chất toàn thân (xem các phác đồ cụ thể).

– Điều trị đích trong ung thư thực quản:

+Trastuzumab: ung thư thực quản giai đoạn tiến triển; tái phát; thất bại với các biện pháp điều trị khác; HER2 dương tính.

+Cách dùng: kết hợp với hóa chất.

+Liều lượng: 8mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 1. Sau đó 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 21; chu kỳ 21 ngày.

+Bevacizumab: điều trị bước 1, điều trị duy trì ung thư thực quản tiến triển tại vùng, di căn xa hoặc tái phát.

+Cách dùng: dùng kết hợp với hóa chất

+Liều dùng: Bevacizumab 7,5mg/kg cân nặng hoặc 15mg/kg cân nặng, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 3 tuần.

+Ramucirumab*: là một kháng thể đơn dòng kháng lại VEGFR-2, thuốc được chỉ định cho ung thư thực quản, ung thư miệng nối dạ dày-thực quản tiến triển sau khi thất bại với hóa trị.

+Liều dùng: Ramucirumab* 8mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 2 tuần.

– Điều trị miễn dịch:

+Với những bệnh nhân có bất thường MMR hoặc có biểu hiện MSI cao thì có thể sử dụng liệu pháp miễn dịch với pembrolizumab.

+Điều trị bước 2 với ung thư thực quản biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tuyến chỗ nối thực quản-dạ dày có biểu hiện PD-L1 với chỉ số CPS ≥10%.

+Liều dùng: Pembrolizumab 200mg/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 21 ngày.

– Điều trị triệu chứng, dinh dưỡng cho bệnh nhân:

+Mở thông dạ dày nuôi ăn bằng sonde.

+Dinh dưỡng bằng đường truyền.

+Trong quá trình phối hợp đa phương thức điều trị ung thư thực quản, thường xuyên phải quan tâm tới vấn đề dinh dưỡng và viêm thực quản.

+Thức ăn nhiều dinh dưỡng mềm, xay nhuyễn, ăn nhiều bữa trong ngày, truyền tĩnh mạch thêm các loại dịch dinh dưỡng bổ sung. Nếu bệnh nhân không ăn được, tốt nhất nên nuôi dưỡng qua đường mở thông dạ dày hoặc ruột non.

+Cho các loại thuốc bọc niêm mạc thực quản, thuốc ức chế bài tiết dịch vị chống viêm loét niêm mạc thực quản.

MỘT SỐ PHÁC ĐỒ HÓA CHẤT THƯỜNG DÙNG TRONG UNG THƯ THỰC QUẢN

(1) Phác đồ hóa chất dùng phối hợp với xạ trị: có thể sử dụng trước phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật hoặc hóa xạ đồng thời với những bệnh nhân chống chỉ định phẫu thuật.

Phác đồ paclitaxel - carboplatin

Paclitaxel 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin AUC 2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ hàng tuần trong 5 tuần

Phác đồ taxane - cisplatin

Paclitaxel 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 22

Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Dùng 1 chu kỳ phối hợp với xạ trị.

Hoặc: Docetaxel 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 22

Cisplatin 60-80mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 22

Dùng 1 chu kỳ.

Hoặc: Docetaxel 20-30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 20-30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Dùng hàng tuần trong 5 tuần.

Phác đồ 5-FU - oxaliplatin

Oxalipaltin 85mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 800mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 22 giờ ngày 1 và 2,

Chu kỳ 14 ngày, trong 3 đợt

Phác đồ capecitabin - oxaliplatin kết hợp với xạ trị

Oxalipaltin 85mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 2 tuần

Capecitabin 625mg/m^2 uống 2 lần/ngày từ ngày 1-5 trong 5 tuần xạ trị.

Phác đồ 5-FU - cisplatin

Cisplatin 75-100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 750-1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4

Chu kỳ 28 ngày

Phác đồ 5-FU - cisplatin

Cisplatin 15mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

5-FU 800mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ 21 ngày, truyền 2 chu kỳ.

Phác đồ capecitabin - cisplatin

Cisplatin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabin 625-800mg/m^2 uống 2 lần/ngày từ ngày 1-5

Chu kỳ hàng tuần trong 5 tuần

Phác đồ irinotecan - cisplatin

Irinotecan 65mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 22, 29

Cisplatin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 22, 29

Phác đồ paclitaxel - 5-FU

Paclitaxel 45-50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 300mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ hàng tuần trong 5 tuần

Phác đồ paclitaxel - capecitabin

Paclitaxel 45-50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabin 625-825mg/m^2 uống 2 lần/ngày từ ngày 1-5

Chu kỳ hàng tuần trong 5 tuần.

(2) Phác đồ bổ trợ sau phẫu thuật và/hoặc bổ trợ trước phẫu thuật

Phác đồ 5-FU - oxaliplatin

Oxalipaltin 85mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 22 giờ ngày 1 và 2,

Chu kỳ 14 ngày, 3 đợt trước phẫu thuật và 3 đợt sau phẫu thuật

Hoặc: Oxalipaltin 85mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 2.600mg/m^2, truyền tĩnh mạch chậm ngày 1, kéo dài 24 giờ

Chu kỳ 14 ngày

Phác đồ capecitabin - oxaliplatin kết hợp với xạ trị

Oxalipaltin 130mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Capecitabin 1.000mg/m^2 uống 2 lần/ngày từ ngày 1-14

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ FLOT

Docetaxel 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxalipaltin 85mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 2.600mg/m^2, truyền tĩnh mạch chậm ngày 1, kéo dài 24 giờ

Chu kỳ 14 ngày, 4 chu kỳ trước phẫu thuật và 4 chu kỳ sau phẫu thuật.

Phác đồ 5-FU - cisplatin

Cisplatin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 2.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2 trong 48 giờ

Chu kỳ 21 ngày, truyền 2 chu kỳ.

Chu kỳ 14 ngày, 4 chu kỳ trước phẫu thuật và 4 chu kỳ sau phẫu thuật.

Phác đồ 5-FU - cisplatin

Cisplatin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch chậm ngày 1-4

Chu kỳ 21 ngày, truyền 2 chu kỳ trước phẫu thuật

(3) Phác đồ hóa trị khi bệnh tái phát, di căn, tiến triển tại chỗ tại vùng

Phác đồ 5-FU - oxaliplatin

Oxalipaltin 85mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 24 giờ ngày 1 và 2,

Chu kỳ 14 ngày

Phác đồ capecitabin - oxaliplatin

Oxalipaltin 130mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Capecitabin 1.000mg/m^2 uống 2 lần/ngày từ ngày 1-14

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ 5-FU - cisplatin

Cisplatin 75-100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 750-1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch chậm trong 24 giờ từ ngày 1-4

Chu kỳ 28 ngày

Hoặc: Cisplatin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 2.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch chậm trong 24 giờ ngày 1

Chu kỳ 14 ngày

Phác đồ cisplatin - capecitabin

Cisplatin 80mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabin 1.000mg/m^2 uống 2 lần/ngày từ ngày 1-14

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ paclitaxel - cisplatin hoặc carboplatin

Paclitaxel 135-200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 hoặc Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

Hoặc: Paclitaxel 90mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Cisplatin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 14 ngày

Phác đồ docetaxel - cisplatin

Docetaxel 70-85mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 70-75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ 5-FU

Leucovorin 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 24 giờ ngày 1 và 2.

Chu kỳ 14 ngày

Hoặc

5-FU 800mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 24 giờ ngày 1-5.

Phác đồ EAP (chu kỳ 28 ngày)

Etoposide 80mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Doxorubicin 20mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1-8

Cisplatin 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 2, 8.

Phác đồ FAP (chu kỳ 28 ngày)

5-FU 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1-8

Doxorubicin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1

Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1.

Phác đồ PF (chu kỳ 21-28 ngày)

Cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1

5-FU 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5

Phác đồ DCF

Docetaxel 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 3

Leucovorin 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ngày 1

5-FU 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch chậm ngày 1

5-FU 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch chậm ngày 1-2

Chu kỳ 14 ngày

Hoặc: Docetaxel 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin 85mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

5-FU 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch chậm ngày 1-2

Chu kỳ 14 ngày

Hoặc: Docetaxel 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 2

Leucovorin 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ngày 1

5-FU 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch chậm trong 24 giờ ngày 1-3

Chu kỳ 14 ngày

Phác đồ ECF

Epirubicin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng ngày từ ngày 1-21

Chu kỳ 21 ngày

Hoặc: Epirubicin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin 130mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng ngày từ ngày 1-21

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ ECX (chu kỳ 21 ngày)

Epirubicin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabin 625mg/m^2 uống 2 lần/ngày liên tục 21 ngày

Phác đồ EOX (chu kỳ 21 ngày)

Epirubicin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin 130mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabin 625mg/m^2 uống 2 lần/ngày liên tục 21 ngày

Phác đồ FOLFOX4

Oxaliplatin 85mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 và 2

5-FU 400mg/m^2 bolus tĩnh mạch, sau đó 5-FU 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 22 giờ ngày 1 và 2, mỗi 14 ngày.

Tổng cộng 12 chu kỳ.

Phác đồ FOLFIRI

Irinotecan 180mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ngày 1

Leucovorin 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ngày 1

5-FU 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch chậm ngày 1

5-FU 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch chậm ngày 1, 2 trong 22 giờ

Chu kỳ 14 ngày.

Phác đồ Irinotecan - cisplatin

Irinotecan 65mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8.

Cisplatin 25-30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8.

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ docetaxel - irinotecan

Docetaxel 35mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8.

Irinotecan 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8.

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ đơn chất capecitabin

Capecitabin 1.250mg/m^2, uống 2 lần/ngày, ngày 1-14, chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ đơn chất paclitaxel

Paclitaxel 130-250mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 21 ngày

Hoặc:

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

Phác đồ irinotecan đơn chất

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

Hoặc: Irinotecan 150-180mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 14 ngày

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

4. PHÒNG BỆNH

- Không dùng bia, rượu, thuốc lá.
- Giảm ăn thức ăn chứa nitrosamin, tăng cường các vitamin thiết yếu.
- Điều trị triệt để bệnh viêm thực quản trào ngược mạn tính.
- Khám sức khỏe định kỳ.

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

– Trường hợp điều trị mục đích triệt căn: khám lại mỗi 3 tháng trong 1-2 năm đầu, sau đó từ 6-12 tháng trong các năm tiếp theo.

– Trường hợp điều trị triệu chứng: đánh giá bilan sau mỗi 2-4 đợt chu kỳ hóa chất. Nếu thất bại với điều trị chính thì cần thay đổi liệu pháp điều trị.

6. TIÊN LƯỢNG

Sống thêm 5 năm của ung thư thực quản theo phân loại TNM

Giai đoạn	Sống thêm 5 năm
0	>95%
I	>80%
IIA	50-80%
IIB	10-30%
III	10-15%
IV	<5%

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2012). Atlas PET/CT một số bệnh ung thư ở người Việt Nam. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2013). Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
10. Bùi Công Toàn (2003). Thực hành xạ trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, tr 271.
11. UICC (2016). Oesophagus. TNM classification of malignant tumors. 8th Ed. Springer.
12. National Comprehensive Cancer Network (2019). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 3.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
13. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014). Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.

Bài 36

UNG THƯ ĐƯỜNG MẬT

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư đường mật (UTĐM) là những tổn thương ác tính xuất phát từ tế bào biểu mô của đường mật, bao gồm: ung thư bóng Vater, ung thư túi mật, UTĐM trong gan và UTĐM ngoài gan. Mặc dù đã có rất nhiều những tiến bộ trong y học nói chung và điều trị ung thư nói riêng, bao gồm từ chẩn đoán hình ảnh, phẫu thuật, xạ trị hay điều trị hỗ trợ (dẫn lưu, đặt stent đường mật...) nhưng tiên lượng của ung thư đường mật vẫn còn rất hạn chế. Tại thời điểm phát hiện bệnh, khoảng 90% các trường hợp không thể áp dụng được các biện pháp điều trị triệt để (như phẫu thuật cắt bỏ khối u) do khối u đã xâm lấn và di căn. Do vậy, một trong những yếu tố quan trọng nhất trong kéo dài thời gian sống cho người bệnh ung thư đường mật là cần phải phát hiện và chẩn đoán sớm.

2. NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH

Ung thư đường mật có thể khởi phát ở bất cứ vị trí nào của đường mật. Khi khối u tăng trưởng, chúng sẽ gây tắc nghẽn các ống dẫn mật. Ung thư đường mật xảy ra ở cả nam giới lẫn phụ nữ. Hầu hết các bệnh nhân đều trên 65 tuổi. Các yếu tố nguy cơ gây UTĐM là có sỏi mật kèm theo, nhiễm khuẩn đường mật, viêm gan B, sán lá gan, nhiễm Salmonella ở đường mật, polyp túi mật, viêm túi mật…

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Triệu chứng lâm sàng

Giai đoạn sớm triệu chứng lâm sàng thường mơ hồ, khó phát hiện.

3.1.1. Ung thư bóng Vater

– Hội chứng vàng da tắc mật tăng dần và tắc mật hoàn toàn: da vàng, củng mạc mắt vàng tăng dần, phân bạc màu, nước tiểu sẫm màu.

– Các triệu chứng đau vùng hạ sườn phải, thượng vị.

– Triệu chứng toàn thân: gầy sút cân, sốt, ăn kém…

– Khám có thể thấy túi mật to, gan to.

3.1.2. Ung thư túi mật

– Đau tức hạ sườn phải

– Sút cân, ăn kém, sốt…

– Khám thấy túi mật to.

3.1.3. Ung thư đường mật trong và ngoài gan

– Hội chứng vàng da tắc mật tăng dần: da vàng, củng mạc mắt vàng tăng dần, phân bạc màu, nước tiểu sẫm màu.

– Các triệu chứng đau vùng hạ sườn phải, thượng vị.

– Triệu chứng toàn thân: gầy sút cân, sốt, ăn kém…

– Khám có thể thấy gan to.

3.1.4. Triệu chứng di căn xa

Tùy theo vị trí di căn mà có triệu chứng khác nhau.

– Di căn xương: đau xương, gãy xương bệnh lý…

– Di căn phúc mạc: cổ trướng, bụng căng tức, khó thở…

– Di căn phổi: khó thở, tràn dịch màng phổi…

– Di căn não: hội chứng tăng áp lực nội sọ…

3.2. Triệu chứng cận lâm sàng

3.2.1. Xét nghiệm máu

– Tình trạng tắc mật: được cụ thể bằng định lượng bilirubin huyết thanh. Trong cholangiocarcinoma, bilirubin huyết thanh thường tăng cao gấp nhiều lần giá trị bình thường và tăng toàn bộ cả bilirubin trực tiếp và gián tiếp.

– Tình trạng hủy hoại tế bào gan: thường tăng nhẹ các men gan như GGT (gamma-glutamyltransferase), AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase).

– Tình trạng chức năng gan: nồng độ albumin huyết thanh giảm, tỷ lệ % prothrombin giảm phản ánh tình trạng ứ mật kéo dài gây suy gan.

– Xét nghiệm chất chỉ điểm ung thư (tumor markers): có giá trị theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

+CA (carbohydrate antigen) 19-9: là chất chỉ điểm hay được sử dụng nhất, thường tăng cao. CA 19-9 có độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 80% trong chẩn đoán ung thư đường mật.

+CEA (carcinoembryonic antigen): thường tăng trong ung thư đường mật. Nếu cả CEA và CA 19-9 cùng tăng cao thì độ chính xác trong chẩn đoán ung thư đường mật có thể đạt 86%.

+CA 125: tăng ở 58% bệnh nhân ung thư túi mật, 40-50% bệnh nhân ung thư đường mật.

+AFP (alpha-fetoprotein), AFP-L3, PIVKA II: không tăng trong ung thư đường mật. Thường chỉ để chẩn đoán phân biệt với ung thư biểu mô tế bào gan.

3.2.2. Chẩn đoán hình ảnh

a. Siêu âm gan - mật

– Thường phát hiện được tình trạng giãn đường mật.

– Ít khi xác định được các khối u đường mật ở giai đoạn sớm. Khi thấy được khối u trên siêu âm thì thường là giai đoạn muộn.

– Có thể giúp theo dõi tiến triển sau điều trị.

b. Chụp cắt lớp vi tính

– Giá trị chẩn đoán ung thư đường mật không vượt trội hơn siêu âm

– Nhưng giúp đánh giá tình trạng di căn xa, di căn hạch vùng.

– Xác định bệnh lý kèm theo.

c. Chụp cộng hưởng từ (MRI)

– Là phương pháp tốt nhất hiện nay trong chẩn đoán ung thư đường mật

– Cần phải thực hiện với máy từ lực cao từ 1.5Tesla trở lên và có tiêm thuốc đối quang từ.

– Chuỗi xung đường mật giúp dựng hình bản đồ cây đường mật.

d. Các kỹ thuật chẩn đoán xâm nhập (siêu âm nội soi, nội soi tá tràng, chụp mật tụy ngược dòng qua nội soi, chụp mật tụy xuôi dòng qua da)

Thường chỉ áp dụng với u phần thấp ống mật chủ hoặc khi thực hiện can thiệp. Rất hạn chế đánh giá u đường mật vùng rốn gan, trong gan.

e. Các kỹ thuật Y học hạt nhân

– Xạ hình gan mật bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-HIDA/IDA để đánh giá vị trí, tính chất, đặc điểm khối u, tình trạng tắc mật.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

f. Sinh thiết tổn thương dưới hướng dẫn siêu âm, hoặc chụp cắt lớp.

g. Xét nghiệm mô bệnh học

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định bệnh

h. Xét nghiệm khác

– Xét nghiệm sự mất ổn định vi vệ tinh (MSI): giúp tiên lượng và lựa chọn phương pháp điều trị, nếu bệnh nhân có MSI cao thì có thể được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch với thuốc pembrolizumab.

– Giải trình tự nhiều gen.

3.3. Chẩn đoán

3.3.1. Chẩn đoán xác định

Dựa vào lâm sàng và cận lâm sàng, mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng.

3.3.2. Chẩn đoán phân biệt

Với một số bệnh như: Nang đường mật, nang ống mật chủ, viêm đường mật, viêm túi mật… dựa vào lâm sàng và phương pháp chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm mô bệnh học để chẩn đoán phân biệt.

3.3.3. Chẩn đoán giai đoạn: theo AJCC 2017

a. Ung thư túi mật

Khối u nguyên phát (Tumor)

T_x: Không đánh giá được khối u nguyên phát.

T_0: Không có bằng chứng ung thư được tìm thấy trong túi mật.

T_{is}: Ung thư biểu mô (ung thư) tại chỗ, có nghĩa là khối u vẫn ở trạng thái tiền xâm lấn và sự lây lan (nếu có) rất hạn chế.

T_1: Khối u xâm lấn đến lớp cơ hoặc lớp mô liên kết hạ niêm mạc

T_{1a}: Khối u xâm lấn vào lớp mô liên kết hạ niêm mạc

T_{1b}: Khối u xâm lấn vào lớp cơ.

T_2: Khối u xâm lấn vào mô liên kết trong ổ bụng nhưng chưa xâm lấn vào phúc mạc tạng hoặc khối u xâm lần vào mô liên kết trong ổ bụng về phía gan nhưng chưa xâm lấn vào gan.

T_{2a}: Khối u xâm lấn vào mô liên kết trong ổ bụng nhưng chưa xâm lấn vào phúc mạc tạng

T_{2b}: Khối u xâm lấn vào mô liên kết trong ổ bụng nhưng chưa xâm lấn vào phúc mạc tạng.

T_3: Khối u xâm lấn vào phúc mạc tạng hoặc xâm lấn trực tiếp vào gan và/hoặc các cơ quan lân cận như dạ dày, hành tá tràng, đại tràng, tụy, mạc nối hoặc đường mật ngoài gan.

T_4: Khối u xâm lấn tĩnh mạch cửa chính hoặc động mạch gan hoặc xâm lấn ít nhất 2 cơ quan hay cấu trúc ngoài gan.

Hạch bạch huyết khu vực (Node)

N_x: Các hạch bạch huyết khu vực không đánh giá được.

N_0: Không có di căn hạch khu vực.

N_1: Di căn 1 đến 3 hạch vùng.

N_2: Di căn từ 4 hạch vùng trở lên.

Di căn xa (Metastasis)

M_0: Không có di căn xa

M_1: Có sự di căn đến một hoặc nhiều bộ phận khác của cơ thể.

Chẩn đoán giai đoạn

T	N	M	Giai đoạn
T_{is}	N_0	M_0	0
T_1	N_0	M_0	I
T_{2a}	N_0	M_0	II_A
T_{2b}	N_0	M_0	II_B
T_3	N_0	M_0	III_A
$T_{1–3}$	N_1	M_0	III_B
T_4	$N_{0–1}$	M_0	IV_A
$T_{bất kỳ}$	N_2	M_0	IV_B
$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1	IV_B

b. Ung thư đường mật trong gan

Khối u nguyên phát (T)

T_x Không thể đánh giá khối u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng về khối u nguyên phát

T_{is} Ung thư biểu mô tại chỗ

T_1 Khối u đơn độc mà không xâm lấn mạch máu

T_{1a} Khối u đơn độc ≤5cm mà không xâm lấn mạch máu

T_{1b} Khối u đơn độc>5cm mà không xâm lấn mạch máu

T_2 Khối u đơn độc có sự xâm lấn mạch máu trong gan hoặc nhiều khối u, có hoặc không có sự xâm lấn mạch máu

T_3 Khối u xâm lấn phúc mạc tạng

T_4 Khối xâm lấn trực tiếp vào cấu trúc ngoài gan lân cận

Hạch bạch huyết khu vực (N)

N_x Các hạch bạch huyết khu vực không thể được đánh giá

N_0 Không có di căn hạch bạch huyết khu vực

N_1 Di căn hạch bạch huyết khu vực

Di căn xa (M)

M_0: Không di căn xa

M_1: Di căn xa

Nhóm giai đoạn

T	N	M	Giai đoạn
T_{is}	N_0	M_0	0
T_{1a}	N_0	M_0	I_A
T_{1b}	N_0	M_0	I^B
T_2	N_0	M_0	II
T_3	N_0	M_0	III_A
T_4	N_0	M_0	III_B
Any T	N_1	M_0	III_B
Any T	$N_{bất kỳ}$	M_1	IV

c. Ung thư đường mật rốn gan

Khối u nguyên phát (pT)

T_x: Khối u nguyên phát không thể được đánh giá

T_0: Không có bằng chứng về khối u nguyên phát

T_{is}: Ung thư biểu mô tại chỗ / loạn sản bậc cao.

T_1: Khối u giới hạn ở ống mật, với phần mở rộng đến lớp cơ hoặc mô sợi

T_2: Khối u xâm lấn đến bờ xa của thành đường mật, đến mô mỡ xung quanh hoặc xâm lấn nhu mô gan lân cận.

T_{2a}: Khối u xâm lấn đến bờ xa của thành đường mật, đến mô mỡ xung quanh

T_{2b}: Khối u xâm lấn nhu mô gan lân cận

T_3: Khối u xâm lấn vào 1 nhánh bên tĩnh mạch cửa hoặc 1 nhánh động mạch gan

T_4: Khối u xâm lấn vào 1 nhánh bên tĩnh mạch cửa hoặc 1 nhánh động mạch gan

Hạch bạch huyết khu vực (N)

N_x: Hạch bạch huyết khu vực không thể được đánh giá

N_0: Không có di căn hạch bạch huyết khu vực

N_1: 1-3 hạch lympho vùng rốn gan, ống túi mật, ống mật chủ, động mạch gan, sau khối tá tụy và tĩnh mạch cửa.

N_2: Từ 4 hạch trở lên so với các nhóm được mô tả ở N_1

Di căn xa (M)

M_0: Không có di căn xa

M_1: Di căn xa

Nhóm giai đoạn:

T	N	M	Giai đoạn
T_{is}	N_0	M_0	0
T_1	N_0	M_0	I
T_{2a-b}	N_0	M_0	II
T_3	N_0	M_0	III_A
T_4	N_0	M_0	III_B
$T_{bất kỳ}$	N_1	M_0	III_C
$T_{bất kỳ}$	N_2	M_0	IV_A
$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1	IV_B

d. Ung thư đường mật ngoài gan

Khối u nguyên phát (pT)

T_x: Khối u nguyên phát không thể được đánh giá

T_0: Không có bằng chứng về khối u nguyên phát

T_{is}: Ung thư biểu mô tại chỗ/ loạn sản bậc cao

T_1: Khối u xâm lấn vào thành ống mật có độ sâu dưới 5mm

T_2: Khối u xâm lấn vào thành ống mật có độ sâu 5-12mm

T_3: Khối u xâm lấn vào thành ống mật có độ sâu lớn hơn 12mm

T_4: Khối u xâm lấn động mạch thân tạng, động mạch mạc treo và/hoặc động mạch gan

Hạch bạch huyết khu vực (pN)

N_x: Hạch bạch huyết khu vực không thể được đánh giá

N_0: Không có di căn hạch bạch huyết khu vực

N_1: 1-3 hạch lympho vùng rốn gan, ống túi mật, ống mật chủ, động mạch gan, sau khối tá tụy và tĩnh mạch cửa.

N_2: Từ 4 hạch trở lên so với các nhóm được mô tả ở N_1

Di căn xa (M)

M_0: Không có di căn xa

M_1: Di căn xa

Nhóm giai đoạn

T	N	M	Giai đoạn
T_{is}	N_0	M_0	0
T_1	N_0	M_0	I
T_1	N_1	M_0	II_A
T_1	N_2	M_0	III_A
T_2	N_0	M_0	II_A
T_2	N_1	M_0	II_B
T_2	N_2	M_0	III_A
T_3	N_0	M_0	II_B
T_3	N_1	M_0	II_B
T_3	N_2	M_0	III_A
T_4	N_0	M_0	III_B
T_4	N_1	M_0	III_B
T_4	N_2	M_0	III_B
$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1	IV

e. Ung thư bóng Vater

Khối u nguyên phát (pT)

T_x: Khối u nguyên phát không thể được đánh giá

T_0: Không có bằng chứng khối u nguyên phát

T_{1a}: Khối u chỉ giới hạn ở bóng Valter hoặc giới hạn trong cơ vòng của Oddi (khối u bóng Valter).

T_{1b}: Khối u xâm lấn đến phần xa cơ vòng Oddi và/hoặc đến lớp hạ niêm mạc tá tràng.

T_2: Khối u xâm lấn vào lớp cơ tá tràng

T_{3a}: Khối u xâm lấn vào tuyến tụy có thể đến 0,5cm

T_{3b}: Khối u xâm lấn vào tụy quá 0,5cm hoặc xâm lấn đến mô quanh tụy quanh tá tràng hoặc thanh mạc tá tràng mà không xâm lấn động mạch thân tạng hoặc động mạch mạc treo tràng trên.

T_4: Khối u xâm lấn vào động mạch thân tạng, động mạch mạc treo tràng trên và/hoặc động mạch gan chung, bất kể kích thước.

Hạch bạch huyết vùng (pN)

N_x: Các hạch bạch huyết khu vực không thể được đánh giá

N_0: Không có hạch bạch huyết vùng.

N_1: Di căn 1-3 hạch vùng.

N_2: Di căn 4 hạch vùng trở lên

Di căn xa (M)

M_0: Không di căn xa

M_1: Có di căn xa

Giai đoạn:

T	N	M	Giai đoạn
T_{is}	N_0	M_0	0
T_{1a}	N_0	M_0	I
T_{1b}-T_2	N_0	M_0	I_B
T_{3a}	N_0	M_0	II_A
T_{3b}	N_0	M_0	II_B
T_{1a}-T_{3b}	N_1	M_0	III_A
$T_{bất kỳ}$	N_2	M_0	III_B
T_4	N_2	M_0	III_B
$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1	IV

3.3.4. Chẩn đoán mô bệnh học

Ung thư đường mật chủ yếu là ung thư tế bào biểu mô tuyến tiết nhầy.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

– Mục đích là để giải quyết khối ung thư và hậu quả tắc nghẽn đường mật do nó gây ra.

– Giai đoạn sớm: phẫu thuật cắt bỏ khối u, ghép gan.

– Giai đoạn bệnh tiến triển, di căn xa: hóa trị, xạ trị, chăm sóc triệu chứng…

4.2. Phẫu thuật lấy u

– Đây là phương pháp điều trị hiệu quả và triệt để nhất đối với ung thư đường mật. Tuy nhiên, theo những nhiên cứu trong và ngoài nước hiện nay thì chỉ có khoảng 10% các trường hợp có thể phẫu thuật được tại thời điểm phát hiện ra bệnh, tức là ở giai đoạn sớm.

– Kể cả với những ung thư đường mật trong gan và rốn gan (u Klatskin) giai đoạn sớm, muốn phẫu thuật cắt bỏ khối u thì chắc chắn phải thực hiện phẫu thuật cắt gan. Đây là một phẫu thuật lớn, cần có sự chuẩn bị tốt cho người bệnh và khó áp dụng được cho những người bệnh cao tuổi hoặc thể trạng không tốt.

– Vị trí khối u cũng rất quan trọng trong chỉ định phẫu thuật, đối với u đường mật ngoài gan đoạn cao, chỉ 15% các trường hợp có thể phẫu thuật được. Đoạn giữa và đoạn cuối có tỷ lệ tương ứng là 33% và 56%.

4.3. Phẫu thuật ghép gan

Chỉ định cho một số trường hợp ung thư đường mật trong gan hoặc rốn gan nhưng không thể thực hiện lấy bỏ khối u. Đây là phương pháp điều trị triệt để nhưng chi phí cao, kỹ thuật phức tạp và đặc biệt là thiếu nguồn hiến tạng.

4.4. Xạ trị

Ung thư đường mật thường đáp ứng kém với cả điều trị hóa chất và tia xạ. Các kỹ thuật xạ trị như: xạ trị điều biến liều, xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh, xạ trị điều biến thể tích, xạ trị định vị thân... giúp kiểm soát và hạn chế tối đa các tác dụng phụ do xạ trị.

4.4.1. Xạ trị chiếu ngoài

* Chỉ định

– Xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật chỉ định với ung thư đường mật ngoài gan, ung thư túi mật, liều xạ 50-60Gy, phân liều 1,8-2Gy/ngày.

– Xạ trị có thể sử dụng phối hợp với hóa trị trong ung thư đường mật trong gan.

– Xạ trị triệu chứng: xạ trị giảm đau xương, xạ trị tổn thương di căn não…

* Mô phỏng

Chụp mô phỏng bằng CT scan, MRI hoặc tốt nhất bằng PET/CT, PET/MRI.

* Kỹ thuật

Có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT), xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

4.4.2. Xạ phẫu

Xạ phẫu có thể bằng dao gamma cổ điển, dao gamma quay (Rotating Gamma Knife), CyberKnife…

– Nguyên lý: liều bức xạ hội tụ tại tiêu điểm khối u với liều rất cao gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

– Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn một vài ổ (Oligometastasis) đặc biệt các trường hợp di căn não.

4.4.3. Xạ trị định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy: SBRT)

Chỉ định các khối u nhỏ bệnh nhân từ chối phẫu thuật hoặc có bệnh lý kèm theo không thể phẫu thuật.

4.4.4. Xạ trị trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT)

– IORT là một kỹ thuật đặc biệt có thể cung cấp một liều xạ trị duy nhất, tập trung cao liều bức xạ tại nền khối u sau phẫu thuật hoặc phần còn lại của khối u không thể phẫu thuật được, các khối u tái phát, di căn.

– IORT có nhiều loại kích thước của đầu phát tia bức xạ (applicator) khác nhau tùy thuộc vào diện cắt và hình dạng khối u, hơn nữa diện tích xạ trị hạn chế nên hầu như không ảnh hưởng các cấu trúc bình thường xung quanh vùng chiếu xạ.

4.5. Điều trị nội khoa (hóa trị, điều trị đích, điều trị miễn dịch…)

– Carcinoma đường mật đáp ứng kém với cả điều trị hóa chất

– Hóa trị có thể được sử dụng điều trị tân bổ trợ, hoặc điều trị bổ trợ, hoặc điều trị triệu chứng, giảm nhẹ.

– Hóa trị có thể sử dụng đơn thuần hoặc phối hợp với xạ trị.

– Một số phác đồ hóa chất được sử dụng dựa trên hai hóa chất chính là gemcitabine và fluoropirimidine: Gemcitabine đơn chất hoặc phối hợp với nhóm platinum (cisplatin, carboplatin) hoặc phối hợp với TS-1, fluoropirimidine đơn chất hoặc kết hợp với hóa chất khác.

– Điều trị miễn dịch trong ung thư đường mật bệnh nhân có MSI cao hoặc bộc lộ MMR thì có thể được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch với thuốc pembrolizumab.

– Điều trị đích trong ung thư đường mật: Thuốc erlotinib, bevacizumab

– Không phẫu thuật: Dẫn lưu và đặt stent đường mật:

+Là phương pháp điều trị tạm thời (palliative treatment). Có thể thực hiện dưới điện quang can thiệp hoặc nội soi can thiệp.

+Mục đích điều trị là tái lập lưu thông đường dẫn mật để dịch mật có thể lưu thông từ gan xuống tá tràng. Điều này sẽ làm cho quá trình tiêu hóa thức ăn ở ruột được bình thường hóa, nâng cao thể trạng người bệnh đồng thời giảm thiểu được các biến chứng của tình trạng tắc mật (vàng da, ngứa, nhiễm trùng đường mật, suy gan).

4.6. Một số phác đồ điều trị ung thư đường mật (Ung thư bóng Vater, ung thư túi mật, ung thư đường mật)

Phác đồ gemcitabine đơn chất

Gemcitabine 1.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8. Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ gemcitabine-cisplatin

Gemcitabine 1.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Cisplatin 25mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Chu kỳ 21 ngày

Hoặc

Gemcitabine 1.250mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Cisplatin 75mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ gemcitabine - capecitabine

Gemcitabine 1.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Capecitabine 650mg/m^2 x 2 lần/ngày uống ngày 1- ngày 14.

Phác đồ gemcitabine - oxaliplatin

Gemcitabine 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2

Chu kỳ 14 ngày

Phác đồ gemcitabine - TS1

Gemcitabine 1.000mg/m^2 vào ngày 1 và 8

TS-1 liều 60-100mg/ngày, 2 lần/ngày vào ngày 1-14,

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ fluoropirimidine - cisplatin

5-Fluouracil 400mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-Fluouracil 600mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 2

Leucovorin 200mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2

Cisplatin 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 2

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ capecitabin - cisplatin

Capecitabin 1.250mg/m^2, uống 2 lần/ngày từ ngày 1- ngày 14

Cisplatin 60mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 2

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ capecitabin - oxaliplatin

Capecitabin 1.000mg/m^2 Uống 2 lần/ngày từ ngày 1- ngày 14

Oxaliplatin 130mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ fluoropirimidine (5-FU) đơn chất

5-FU 400mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2

5-FU 600mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2

Leucovorin 200mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2

Chu kỳ 14 ngày.

Phác đồ capecitabin (5-FU đường uống)

Capecitabin 1.000mg/m^2, uống 2 lần/ngày từ ngày 1 - ngày 14

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ TS 1 đơn thuần

TS 1 60-80mg/m^2, uống ngày 1-14, chu kỳ 3 tuần (21 ngày).

Hoặc TS 1: 60-80mg/m^2, uống ngày 1-28, chu kỳ 6 tuần (42 ngày).

Phác đồ UFT

UFT (Tegafur+Uracil): 100mg/m^2, uống x 3 lần/ngày, ngày 1-28

Folinic acid: 30mg/m^2, uống x 3 lần/ngày, ngày 1-28

Chu kỳ 5 tuần

Hoặc

UFT (Tegafur+Uracil): 100-125mg/m^2, uống x 3 lần/ngày, ngày 1-14, chu kỳ 21 ngày

Phác đồ docetaxel

Docetaxel 100mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ pembrolizumab

Pembrolizumab 200mg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 3 tuần

Phác đồ erlotinib

Erlotinib 150mg/ngày, uống hàng ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không dung nạp được

Phác đồ erlotinib + bevacizumab

Erlotinib 150mg/ngày, uống hàng ngày

Bevacizumab 5mg/kg, truyền tĩnh mạch 2 tuần/1 lần

Phác đồ gemcitabine + oxaliplatin + bevacizumab

Gemcitabine 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin 85mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2

Bevacizumab 10mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, 15

Chu kỳ 28 ngày

5. TIÊN LƯỢNG

Tiên lượng của ung thư đường mật vẫn còn rất hạn chế. Tại thời điểm phát hiện bệnh, khoảng 90% các trường hợp không thể áp dụng được các biện pháp điều trị triệt để (như phẫu thuật cắt bỏ khối u) do khối u đã xâm lấn và di căn.

6. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM

Khi bệnh ổn định có thể theo dõi bệnh nhân định kỳ.

Năm đầu 3 tháng một lần, từ năm thứ 2 trở đi: 6 tháng một lần.

Các xét nghiệm cận lâm sàng: Công thức máu, sinh hóa máu, CEA, CA 19-9, chụp tim phổi, siêu âm bụng, nội soi dạ dày, chụp CT scan bụng, CT scan ngực nếu cần thiết…

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 445-446.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học.
10. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Hepatobiliary Cancers, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
11. Junki Mizusawa, Chigusa Morizane et al. Randomized Phase III study of gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1113, FUGA-BT). Japanese Journal of Clinical Oncology 2016, 46 (4): 385-388.

Bài 37

UNG THƯ BÓNG VATER

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư bóng Vater (Ampulla of Vater) là một loại khối u ác tính hiếm gặp của hệ thống tiêu hóa, hình thành trong bóng Vater, đó là khu vực đoạn cuối cùng của ống mật và ống tụy đổ vào tá tràng. Tất cả các dịch tiết tụy và đường mật đi vào tá tràng thông qua bóng Vater.

Ung thư bóng Vater là một loại ung thư tương đối hiếm, chiếm khoảng 0,2% trong tất cả các loại ung thư đường tiêu hóa và 6% khối u thuộc tá tụy. Tỷ lệ khoảng 0,49 trên 100.000 người.

Các cơ quan nằm trong vùng lân cận (trong vòng 2cm) của ống Vater, bao gồm tuyến tụy, ống mật chung ở xa, tá tràng và ống của Vater, thường là biểu mô tuyến. Ung thư biểu mô tuyến được phân thành hai loại: loại ruột (tiên lượng tốt hơn) và tuyến tụy (tiên lượng xấu hơn).

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

2.1.1. Triệu chứng cơ năng

Khối u chặn đường mật, tụy sẽ cản trở sự dẫn lưu của dịch tiết tuyến tụy và đường mật vào ruột vì vậy nó gây ra một số các triệu chứng sau:

– Vàng da, đó là kết quả việc dẫn lưu dịch mật vào tá tràng bị chặn khiến billirubin tích tụ trong máu. Vàng da, thường là một trong những triệu chứng đầu tiên xuất hiện với ung thư bóng Vater.

– Ngứa: hay ngứa da, liên quan đến vàng da

– Nôn: khi khối u có kích thước lớn gây tắc tá tràng (tắc ruột cao), bệnh nhân có thể nôn vọt ngay sau khi ăn.

– Xuất huyết tiêu hóa cao cũng hay gặp khi khối u xâm lấn mạch máu

– Đau vùng thượng vị: Triệu chứng xuất hiện khi khối u xâm lấn vào tụy hoặc các cơ quan xung quanh.

– Bụng chướng ăn khó tiêu hoặc bụng có thể có dịch tự do vì di căn phúc mạc

– Đau lưng

– Đau dạ dày và nôn

– Tiêu chảy

– Viêm tụy

– Phân nhợt nhạt, nhiều dầu mỡ.

2.1.2. Triệu chứng toàn thân

- Hạch thượng đòn (thường gặp bên trái)
- Thiếu máu: tùy theo mức độ bệnh
- Gầy sút: Người bệnh có thể gầy sút 5-10kg trong vòng 2-4 tháng.
- Suy nhược: Bệnh tiến triển lâu sẽ làm cơ thể suy mòn.
- Mất cảm giác ngon miệng.

2.1.3. Triệu chứng di căn xa

Tùy theo vị trí di căn mà có triệu chứng khác nhau.

- Di căn xương: đau xương, gãy xương bệnh lý…
- Di căn phúc mạc: cổ trướng, bụng căng tức, khó thở…
- Di căn phổi: khó thở, tràn dịch màng phổi…
- Di căn não: hội chứng tăng áp lực nội sọ…

2.2. Cận lâm sàng

2.2.1. Xét nghiệm máu

– Tình trạng tắc mật: được cụ thể bằng định lượng bilirubin huyết thanh. Trong cholangiocarcinoma, bilirubin huyết thanh thường tăng cao gấp nhiều lần giá trị bình thường và tăng toàn bộ cả bilirubin trực tiếp và gián tiếp.

– Tình trạng hủy hoại tế bào gan: thường tăng nhẹ các men gan như GGT (gamma-glutamyltransferase), AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase).

– Tình trạng suy giảm chức năng gan: nồng độ albumin huyết thanh giảm, tỷ lệ % prothrombin giảm phản ánh tình trạng ứ mật kéo dài gây suy gan.

– Xét nghiệm chất chỉ điểm ung thư (tumor markers):

+CA (carbohydrate antigen) 19-9: là chất chỉ điểm hay được sử dụng nhất, thường tăng cao. CA 19-9 có độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 80% trong chẩn đoán ung thư bóng Vater có nguồn gốc của tụy.

+CEA (carcinoembryonic antigen): thường tăng trong ung thư đường mật. Nếu cả CEA và CA 19-9 cùng tăng cao thì độ chính xác trong chẩn đoán ung thư bóng Vater có nguồn gốc của đường mật có thể đạt 86%.

+AFP (alpha-fetoprotein), AFP-L3, PIVKA II: không tăng trong ung thư đường mật. Thường chỉ để chẩn đoán phân biệt với ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

+Xét nghiệm sinh học phân tử.

+Giải trình tự nhiều gen.

2.2.2. Chẩn đoán hình ảnh

a. Siêu âm gan - mật

– Thường phát hiện được tình trạng giãn đường mật.

– Ít khi xác định được các khối u bóng Vater ở giai đoạn sớm. Khi thấy được khối u trên siêu âm thì thường là giai đoạn muộn.

– Có thể giúp theo dõi tiến triển sau điều trị.

b. Chụp cắt lớp vi tính

– Giá trị chẩn đoán ung thư bóng Vater không vượt trội hơn siêu âm

– Nhưng giúp đánh giá tình trạng di căn xa, di căn hạch vùng.

– Xác định bệnh lý kèm theo.

c. Chụp cộng hưởng từ (MRI)

– Là phương pháp tốt nhất hiện nay trong chẩn đoán ung thư bóng Vater

– Cần phải thực hiện với máy từ lực cao từ 1.5 Tesla trở lên và có tiêm thuốc đối quang từ.

– Có thể dựng hình đánh giá mối liên quan của khối u bóng Vater với các cơ quan xung quanh.

d. Các kỹ thuật chẩn đoán xâm nhập (siêu âm nội soi, nội soi tá tràng, chụp mật tụy ngược dòng qua nội soi, chụp mật tụy xuôi dòng qua da)

Có thể áp dụng đánh giá mức độ hẹp tắc của ống mật, ống tụy, đánh giá sự xâm lấn của khối u, đánh giá di căn hạch bạch huyết.

e. Các kỹ thuật Y học hạt nhân

– Xạ hình gan mật bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-HIDA/IDA để đánh giá tình trạng tắc mật.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

f. Sinh thiết tổn thương qua nội soi hoặc sinh thiết dưới hướng dẫn siêu âm, chụp cắt lớp vi tính

Giúp lấy bệnh phẩm, chẩn đoán mô bệnh học.

g. Xét nghiệm mô bệnh học

Là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định bệnh. Phần lớn ung thư bóng Vater là ung thư biểu mô.

h. Xét nghiệm khác

Giải trình tự nhiều gen, xét nghiệm bất ổn vi vệ tinh MSI hoặc dMMR.

2.3. Chẩn đoán

2.3.1. Chẩn đoán xác định

Dựa vào lâm sàng và cận lâm sàng, mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng.

2.3.2. Chẩn đoán phân biệt

Cần phân biệt với một số bệnh như: nang đường mật, nang ống mật chủ, viêm đường mật, viêm túi mật… dựa vào lâm sàng và phương pháp chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm mô bệnh học để chẩn đoán phân biệt.

2.3.3. Chẩn đoán giai đoạn: theo AJCC 2017

Ung thư bóng Vater

Khối u nguyên phát (pT)

T_x: Khối u nguyên phát không thể được đánh giá

T_0: Không có bằng chứng khối u nguyên phát

T_{1a}: Khối u chỉ giới hạn ở bóng Vater hoặc giới hạn trong cơ vòng của Oddi (khối u bóng Vater).

T_{1b}: Khối u xâm lấn đến phần xa cơ vòng Oddi và/hoặc đến lớp hạ niêm mạc tá tràng.

T_2: Khối u xâm lấn vào lớp cơ tá tràng

T_{3a}: Khối u xâm lấn vào tuyến tụy có thể đến 0,5cm

T_{3b}: Khối u xâm lấn vào tụy quá 0,5cm hoặc xâm lấn đến mô quanh tụy quanh tá tràng hoặc thanh mạc tá tràng mà không xâm lấn động mạch thân tạng hoặc động mạch mạc treo tràng trên.

T_4: Khối u xâm lấn vào động mạch thân tạng, động mạch mạc treo tràng trên và/hoặc động mạch gan chung, bất kể kích thước. Hạch bạch huyết vùng (pN).

Hạch vùng (N)

N_x: Các hạch bạch huyết khu vực không thể được đánh giá

N_0: Không có hạch bạch huyết vùng.

N_1: Di căn 1-3 hạch vùng.

N_2: Di căn 4 hạch vùng trở lên

Di căn xa (M)

M_0: Không di căn xa

M_1: Có di căn xa

Giai đoạn

T	N	M	Giai đoạn
T_{is}	N_0	M_0	0
T_{1a}	N_0	M_0	I
T_{1b}-T_2	N_0	M_0	I_B
T_{3a}	N_0	M_0	II_A
T_{3b}	N_0	M_0	II_B
T_{1a}-T_{3b}	N_1	M_0	III_A
$T_{bất\ kỳ}$	N_2	M_0	III_B
T_4	N_2	M_0	III_B
$T_{bất\ kỳ}$	$N_{bất\ kỳ}$	M_1	IV

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Tiên lượng bệnh

Ung thư bóng Vater có thể bắt nguồn từ tuyến tụy, tá tràng, ống mật chung xa hoặc các cấu trúc của phức hợp ống. Khó có thể phân biệt ung thư biểu mô bóng Vater nguyên phát với các khối u của các cấu trúc xung quanh khác trước phẫu thuật. Sau khi phẫu thuật dựa vào mô bệnh học mới có thể xác định nguồn gốc của cấu trúc nào. Tuy nhiên, ung thư bóng Vater bắt nguồn từ tá tràng có tiên lượng tốt hơn so với các khối u ác tính có nguồn gốc tuyến tụy hoặc ống mật. Tỷ lệ khả năng phục hồi cao hơn, và tỷ lệ sống sót sau năm năm là khoảng 30 - 50% ở những bệnh nhân có bệnh lý xuất phát từ tá tràng. Ngược lại, ít hơn 10% bệnh nhân còn sống sau hai năm nếu bệnh ung thư có nguồn gốc từ tuyến tụy mặc dù được cắt bỏ hoàn toàn.

4.2. Các phương pháp điều trị

4.2.1. Phẫu thuật

– Mục tiêu là loại bỏ khối u khỏi bóng Vater một cách rộng rãi và triệt để. Một phẫu thuật phức tạp được gọi là phẫu thuật Whipple (cắt bỏ khối tá tụy) được sử dụng.

– Đối với những người không thể chịu đựng được phẫu thuật Whipple, có thể áp dụng một phương pháp ít phức tạp hơn như sử dụng tia laser để tiêu diệt khối u, mặc dù phương pháp này không loại bỏ khối u một cách triệt để hoàn toàn.

– Ung thư bóng Vater là một bệnh lý đe dọa đến tính mạng, nhưng những bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật Whipple đã đạt được tỷ lệ sống sót sau 5 năm, từ khoảng 20% đến cao tới 75%, tùy thuộc vào mức độ tiến triển của khối u.

– Nếu không thể thực hiện được phẫu thuật Whipple thì có thể thực hiện phẫu thuật nhằm lập lại lưu thông đường mật và đường tiêu hóa (nối mật ruột, nối vị tràng), giúp bệnh nhân có thể kéo dài cuộc sống.

– Các phương pháp khác nhằm lưu thông đường mật giải quyết vấn đề tắc mật như: đặt stent đường mật qua da hoặc qua nội soi cũng có thể được thực hiện.

4.2.2. Xạ trị

Mục đích làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ tại vùng. Phương pháp này được áp dụng không nhiều, thường được chỉ định cho những bệnh nhân không mổ được, chưa có di căn xa.

a. Xạ trị chiếu ngoài

* Chỉ định

– Khối u xâm lấn xung quanh không còn khả năng cắt bỏ

– Bổ trợ sau phẫu thuật diện cắt (+), di căn hạch vùng.

* Mô phỏng

Chụp mô phỏng bằng CT scan, MRI hoặc tốt nhất bằng PET/CT, PET/MRI.

* Kỹ thuật

Có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT), xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

b. Xạ phẫu

Xạ phẫu có thể bằng dao gamma cổ điển, dao gamma quay (Rotating Gamma Knife), CyberKnife…

– Nguyên lý: Liều bức xạ hội tụ tại tiêu điểm khối u với liều rất cao gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

– Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn một vài ổ (Oligometastasis) đặc biệt các trường hợp di căn não.

c. Xạ trị trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT)

Được tiến hành khi phẫu thuật cắt khối tá tụy.

– IORT là một kỹ thuật đặc biệt có thể cung cấp một liều xạ trị duy nhất, tập trung cao liều bức xạ tại nền khối u sau phẫu thuật hoặc phần còn lại của khối u không thể phẫu thuật được, các khối u tái phát, di căn.

– IORT có nhiều loại kích thước của đầu phát tia bức xạ (applicator) khác nhau tùy thuộc vào diện cắt và hình dạng khối u, hơn nữa diện tích xạ trị hạn chế nên hầu như không ảnh hưởng các cấu trúc bình thường xung quanh vùng chiếu xạ.

4.2.3. Hóa trị

– Hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật để kéo dài thời gian ổn định bệnh, giảm tỷ lệ tái phát và di căn hoặc được chỉ định cho những bệnh nhân không phẫu thuật được nhằm hạn chế sự phát triển bệnh.

– Các thuốc thường được sử dụng nhất sau phẫu thuật là 5-fluorouracil, gemcitabine và cisplatin.

– Điều trị đích trong ung thư đường mật: Thuốc erlotinib, bevacizumab

– Điều trị miễn dịch: Với bệnh nhân có có MSI cao hoặc bộc lộ MMR thì có thể được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch với thuốc pembrolizumab.

Phác đồ gemcitabine đơn chất

Gemcitabine 1.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8. Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ gemcitabine-cisplatin

Gemcitabine 1.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Cisplatin 25mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Chu kỳ 21 ngày

Hoặc

Gemcitabine 1.250mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Cisplatin 75mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ gemcitabine - capecitabine

Gemcitabine 1.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Capecitabine 650mg/m^2 x 2 lần/ngày uống ngày 1- ngày 14.

Phác đồ gemcitabine - oxaliplatin

Gemcitabine 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2

Chu kỳ 14 ngày

Phác đồ fluoropirimidine - cisplatin

5-Fluouracil 400mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-Fluouracil 600mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 2

Leucovorin 200mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1,2

Cisplatin 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 2

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ capecitabine - cisplatin

Capecitabine 1.250mg/m^2 Uống 2 lần/ngày từ ngày 1- ngày 14

Cisplatin 60mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 2

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ capecitabine - oxaliplatin

Capecitabine 1.000mg/m^2 Uống 2 lần/ngày từ ngày 1- ngày 14

Oxaliplatin 130mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ fluoropirimidine (5-FU) đơn chất

5-FU 400mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2

5-FU 600mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2

Leucovorin 200mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2

Chu kỳ 14 ngày.

Phác đồ capecitabine (5-FU đường uống)

Capecitabine 1.000mg/m^2, uống 2 lần/ngày từ ngày 1-ngày 14

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ TS 1 (Tegafur/gimeracil/oteracil) đơn thuần

TS 1: 60-80mg/m^2, uống ngày 1-14, chu kỳ 3 tuần (21 ngày).

Hoặc TS 1: 60-80mg/m^2, uống ngày 1-28, chu kỳ 6 tuần (42 ngày).

Phác đồ UFT

UFT (Tegafur+Uracil): 100mg/m^2, uống x 3 lần/ngày, ngày 1-28

Folinic acid: 30mg/m^2, uống x 3 lần/ngày, ngày 1-28

Chu kỳ 5 tuần.

Hoặc

UFT (Tegafur+Uracil): 100-125mg/m^2, uốngx 3 lần/ngày, ngày 1-14, chu kỳ 21 ngày

Phác đồ docetaxel

Docetaxel 100mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ pembrolizumab

Pembrolizumab 200mg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Phác đồ erlotinib

Erlotinib 150mg/ngày, uống hàng ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không dung nạp được.

Phác đồ erlotinib + bevacizumab

Erlotinib 150mg/ngày, uống hàng ngày

Bevacizumab 5mg/kg, truyền tĩnh mạch 2 tuần/1 lần

Phác đồ gemcitabine + oxaliplatin + bevacizumab

Gemcitabine 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin 85mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2

Bevacizumab 10mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, 15

Chu kỳ 28 ngày.

5. TIÊN LƯỢNG BỆNH

Ung thư bóng Vater bắt nguồn từ tá tràng có tiên lượng tốt hơn so với các khối u ác tính có nguồn gốc tuyến tụy hoặc ống mật. Tỷ lệ khả năng phục hồi cao hơn, và tỷ lệ sống sót sau năm năm là khoảng 30 - 50% ở những bệnh nhân có bệnh lý xuất phát từ tá tràng. Ngược lại, ít hơn 10% bệnh nhân còn sống sau hai năm nếu bệnh ung thư có nguồn gốc từ tuyến tụy mặc dù được cắt bỏ hoàn toàn.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Khi bệnh ổn định có thể theo dõi bệnh nhân định kỳ.

Năm đầu 3 tháng 1 lần, từ năm thứ hai trở đi: 6 tháng 1 lần.

Các xét nghiệm cận lâm sàng: Công thức máu, sinh hóa máu, CEA, CA 19-9, chụp tim phổi, siêu âm bụng, nội soi dạ dày, chụp CT scan bụng, ngực nếu cần thiết…

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 445-446.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2015). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Sobol SCooperman AM (2014). Villous adenoma of the ampulla of Vater. Gastroenterology. 2014, 75107-75109.

9. Seifert ESchulte FStolte M (2013). Adenoma and carcinoma of the duodenum and papilla of Vater: a clinicopathologic study. AmJGatroenterol.2013, 8737-8742.

10. Ashley N. Hardy, David J. Bentrem, Jeffrey D. Wayne (2016). Management of Villous Adenoma of the Ampulla of Vater.

11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

12. National Comprehensive Cancer Network (2019). Hepatobiliary Cancers, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 38

UNG THƯ TỤY

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tụy là khối u ác tính xuất phát từ các tế bào biểu mô tuyến tụy, tế bào đảo Langerhans hoặc tế bào mô liên kết của tụy. Ung thư tụy là loại ung thư đứng thứ 9 trong số những ung thư phổ biến nhất và nguyên nhân đứng thứ 5 gây tử vong do ung thư. Trên thế giới hầu hết các nước có tỷ lệ mắc khoảng 8-12/100.000 dân mỗi năm.

Tại Việt Nam, ung thư tụy có tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 0,7/100.000 dân. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng tỷ lệ sống thêm sau 5 năm của ung thư tụy chỉ đạt khoảng 4%. Hơn 80% ung thư tụy khi chẩn đoán đã ở giai đoạn không mổ được hoặc đã có di căn.

Theo thống kê dịch tễ học GLOBOCAN năm 2018 trên thế giới số trường hợp mới mắc ung thư tụy là 458.918, chiếm tỷ lệ 2,5%, số trường hợp tử vong là 432.242, chiếm tỷ lệ 4,5%. Tại Việt Nam, số trường hợp mới mắc là 965, chiếm tỷ lệ 0,01%, số trường hợp tử vong 899, chiếm tỷ lệ 0,01%.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của ung thư tuyến tụy thường phụ thuộc vào vị trí của khối u, các triệu chứng ban đầu xuất hiện mơ hồ và không đặc hiệu.

– Vàng da là triệu chứng phổ biến.

– Đau bụng, chán ăn.

– Đau lưng là gợi ý của sự xâm nhập của khối u vào sau phúc mạc.

– Viêm tụy cấp do tắc nghẽn ống tụy.

– Gầy sút cân.

– Các triệu chứng khác: tắc mạch, chán ăn, đổ mồ hôi đêm, mệt mỏi, cổ trướng, suy kiệt.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Xét nghiệm: glucose tăng trong bệnh cảnh đái tháo đường, amylase tăng do bệnh lý viêm tụy kèm theo; bilirubin tăng, phosphatase kiềm, LDH tăng do tắc mật.

– Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): CEA, CA 19-9; CA 125 tăng cao trong một số trường hợp. Có giá trị theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

– Nội soi dạ dày-tá tràng đánh giá mức độ u xâm lấn, chèn ép vào dạ dày, tá tràng.

– Siêu âm: là phương pháp dễ thực hiện, rất có giá trị trong phát hiện các khối u tụy, kích thước, tính chất xâm lấn, hạch ổ bụng.

– Siêu âm nội soi, nội soi mật tụy ngược dòng (ERCP): giúp hỗ trợ chẩn đoán.

– Chụp CT scan ổ bụng: đánh giá khối u tụy chèn ép gây hình ảnh chít hẹp, bờ không đều của đường tiêu hóa trên. CT scan phát hiện số lượng, vị trí, kích thước tính chất xâm lấn của khối u. Ngoài ra, còn giúp phát hiện tình trạng di căn hạch và di căn các tạng trong ổ bụng.

– Chụp MRI bụng: phát hiện các tổn thương kích thước nhỏ và phát hiện huyết khối tĩnh mạch cửa.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn, thường gặp di căn xương ở vị trí cột sống, xương sườn, xương chậu.

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị. Chụp PET-CT: có độ nhạy, độ đặc hiệu cao đối với ung thư tụy nguyên phát và ung thư tụy di căn, thường gặp di căn gan, phổi, hạch, xương.

– Sinh thiết u để chẩn đoán xác định loại mô bệnh học: tiến hành khi nội soi ổ bụng hoặc phẫu thuật.

– Xét nghiệm đột biến gen: BRCA1/2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, TP53, STK11, PALB2 ...

– Giải trình tự nhiều gen, xét nghiệm bất ổn vi vệ tinh MSI hoặc dMMR

2.2. Mô bệnh học

Ung thư tụy được phân 6 loại như sau: ung thư biểu mô tế bào ống, ung thư biểu mô tuyến, ung thư liên kết, ung thư tế bào đảo tụy, carcinoid đảo tụy, u nguyên bào tụy.

2.3. Chẩn đoán phân biệt

Các bệnh lý cần chẩn đoán phân biệt:

– Viêm tụy bán cấp, mạn tính.

– U lympho dạ dày.

– Ung thư biểu mô tế bào gan, u đường mật.

– Ung thư dạ dày.

2.4. Chẩn đoán giai đoạn theo TNM (AJCC 2017)

Khối u nguyên phát (T)

T_x: Khối u nguyên phát không đánh giá được.

T_0: Không có bằng chứng của khối u nguyên phát.

T_{is}: Ung thư biểu mô tại chỗ (gồm u trong biểu mô tụy có loạn sản độ cao, u nhầy nhú ống tụy có loạn sản độ cao, u nhú dạng ống của ống tụy có loạn sản độ cao và u nang nhầy tụy có loạn sản độ cao).

T_1: Khối u giới hạn ở tuyến tụy kích thước ≤2cm.

T_{1a}: Khối u ≤0,5cm

T_{1b}: Khối u >0,5cm và <1cm

T_{1c}: Khối u 1-2cm

T_2: Khối u tuyến tụy kích thước >2cm ≤4cm

T_3: Khối u >4cm

T_4: Khối u xâm lấn động mạch thân tạng hoặc các động mạch mạc treo tràng trên, động mạch gan chung bất kể kích thước.

Hạch vùng (N)

N_x: Hạch bạch huyết khu vực không đánh giá được

N_0: Không có hạch di căn hạch bạch huyết khu vực

N_1: Di căn hạch bạch huyết khu vực 1-3 hạch

N_2: Di căn hạch bạch huyết khu vực >3 hạch.

Di căn xa (M)

M_0: Không có di căn xa.

M_1: Di căn xa.

Phân loại giai đoạn

Giai đoạn 0: $T_{is}N_0M_0$

Giai đoạn IA: $T_1N_0M_0$

Giai đoạn I_B: $T_2N_0M_0$

Giai đoạn II_A: $T_3N_0M_0$

Giai đoạn II_B: $T_{1-3}N_1M_0$

Giai đoạn III: $T_{1-3}N_2M_0$, T_4 $N_{\text{bất kỳ}}M_0$

Giai đoạn IV: $T_{\text{bất kỳ}}N_{\text{bất kỳ}}M_1$

3. ĐIỀU TRỊ

Việc điều trị tối ưu của ung thư tuyến tụy phụ thuộc vào mức độ bệnh, chia thành 3 loại sau:

- Bệnh khu trú: bệnh ung thư giới hạn trong tuyến tụy.
- Bệnh tại vùng: xâm lấn từ tuyến tụy đến mạch máu hoặc cơ quan lân cận.
- Di căn: ung thư lan ra ngoài tuyến tụy đến các bộ phận khác của cơ thể.

3.1. Phẫu thuật

– Phẫu thuật Whipple: chỉ định đối với khối u đầu tụy, là phẫu thuật loại bỏ phần đầu tuyến tụy, tá tràng, túi mật và một phần của dạ dày.

– Phẫu thuật cắt lách - thân và đuôi tụy: chỉ định đối với ung thư tuyến tụy ở thân hoặc đuôi tụy, là phẫu thuật loại bỏ thân và đuôi tụy, lá lách.

3.2. Xạ trị

3.2.1. Xạ trị chiếu ngoài

* Chỉ định và liều lượng

– Xạ trị đơn thuần khối u tụy không còn khả năng cắt bỏ, bệnh nhân không có khả năng điều trị hoá chất phối hợp. Liều xạ từ 36Gy, phân liều 2,4Gy/ngày hoặc 45-54Gy, phân liều 1,8-2Gy/ngày. Liều xạ từ 50-60Gy, phân liều 2Gy/ngày.

– Hóa xạ trị đồng thời: bệnh tiến triển tại chỗ. Hóa chất kết hợp bao gồm: fluoropyrimidine (capecitabin, 5-FU), cisplatin, gemcitabine.

– Xạ trị triệu chứng giảm đau và di căn trường hợp bệnh di căn và không di căn xa: thông thường liều xạ 30Gy xạ trị trong 10 buổi hoặc 40Gy trong 20 buổi.

* Mô phỏng

Chụp mô phỏng bằng CT scan, MRI hoặc tốt nhất bằng PET/CT, PET/MRI.

* Kỹ thuật

Có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT), xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

3.2.2. Xạ phẫu

Xạ phẫu có thể bằng dao gamma cổ điển, dao gamma quay (Rotating Gamma Knife), CyberKnife…

– Nguyên lý: liều bức xạ hội tụ tại tiêu điểm khối u với liều rất cao gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

– Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn một vài ổ (Oligometastasis) đặc biệt các trường hợp di căn não.

3.2.3. Xạ trị định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy: SBRT)

Khối u tụy không mổ được hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật.

3.2.4. Xạ trị trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT)

– IORT là một kỹ thuật đặc biệt có thể cung cấp một liều xạ trị duy nhất, tập trung cao liều bức xạ tại nền khối u sau phẫu thuật hoặc phần còn lại của khối u không thể phẫu thuật được, các khối u tái phát, di căn.

– IORT có nhiều loại kích thước của đầu phát tia bức xạ (applicator) khác nhau tùy thuộc vào diện cắt và hình dạng khối u, hơn nữa diện tích xạ trị hạn chế nên hầu như không ảnh hưởng các cấu trúc bình thường xung quanh vùng chiếu xạ.

– Liều xạ: 18-20Gy.

3.2.5. Cấy hạt phóng xạ: là phương pháp cấy các hạt phóng xạ (thường là I-125) vào trong tụy, thường chỉ định trong trường hợp không phẫu thuật được.

3.3. Hóa trị

Chỉ định đối với các trường hợp điều trị bổ trợ sau phẫu thuật, điều trị hóa xạ trị đồng thời, điều trị tân bổ trợ, bệnh giai đoạn III, IV không có chỉ định phẫu thuật. Các thuốc hóa trị liệu sau đây có thể được bao gồm như là một phần của phác đồ điều trị tùy thuộc vào giai đoạn của ung thư tuyến tụy:

– Gemcitabine: tác dụng trực tiếp trên các tế bào ung thư và thường sử dụng đơn chất để điều trị ung thư tuyến tụy di căn. Gemcitabine 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15 chu kỳ 28 ngày, tổng từ 6 đến 8 chu kỳ (hoặc cho đến khi độc tính điều trị giới hạn).

– Fluorouracil: có tác dụng trực tiếp trên các tế bào ung thư và thường được sử dụng kết hợp với xạ trị vì làm cho các tế bào ung thư nhạy cảm hơn với tác động của bức xạ. 5-FU 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3, và ngày 29-31. Các tác dụng phụ bao gồm mệt mỏi, tiêu chảy, loét miệng, hội chứng tay-chân.

– Capecitabin: có tác dụng tương tự trên các tế bào ung thư như là 5-FU và thường được sử dụng kết hợp với xạ trị. Các tác dụng phụ tương tự như tiêm, truyền tĩnh mạch liên tục của 5-FU.

– TS-1: là một công thức dạng uống bao gồm ba hợp chất dược lý: tegafur, gimeracil và oteracil. Trong máu, các tế bào chuyển đổi tegafur thành 5-fluorouracil (5-FU), được chỉ định điều trị ung thư tuyến tụy. Các thành phần bổ sung, gimercal và oteracil, được bao gồm để tăng cường hiệu quả và kiểm soát tác dụng phụ của tegafur.

– Phác đồ: FOLFIRINOX

Leucovorin: 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU: 2800mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2

Oxaliplatin: 85mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Iirinotecan: 180mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

– Phác đồ Nab-paclitaxel* - Gemcitabine:

Nab-paclitaxel* 125mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15

Gemcitabine 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15. Chu kỳ 28 ngày

– Phác đồ: Gemcitabine-capecitabin

Gemcitabine: 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Capecitabin: 650mg/m^2, uống ngày 1-14.

– Phác đồ: Gemcitabine - oxaliplatin

Gemcitabine: 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin: 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2.

– Phác đồ: Gemcitabine + Docetaxel + Capecitabin (GTX)

Gemcitabine: 750mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 và 11

Docetaxel: 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 4 và 11

Capecitabin: 1.000-1.500mg/m^2, uống ngày 1-14.

– Phác đồ: Gemcitabine + TS-1

Gemcitabine: 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, chu kỳ 28

TS-1: 40-60mg/m^2, uống ngày 2 lần, ngày 1-28, nghỉ 14 ngày

– Phác đồ đơn chất: TS-1: ung thư tụy tiến triển không phẫu thuật được

TS-1: 40-60mg/m^2, uống ngày 2 lần, ngày 1-28, nghỉ 14 ngày

– Phác đồ đơn chất: TS-1: Điều trị bổ trợ ung thư tụy

TS-1: 40-60mg/m^2, uống ngày 2 lần, ngày 1-28, mỗi 6 tuần, trong 4 chu kỳ

3.4. Điều trị đích

– Erlotinib: 100mg, uống hàng ngày.

– Phác đồ kết hợp: gemcitabine - erlotinib:

Erlotinib: 100mg, uống hàng ngày.

Gemcitabine: 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

– Larotrectinib*: chỉ định điều trị ung thư tụy có biến đổi gen NTRK, giai đoạn tiến xa hoặc không còn khả năng cắt bỏ.

Liều 100mg uống 2 lần/ngày, đến khi bệnh tiến triển hoặc không chấp nhận được độc tính.

3.5. Điều trị miễn dịch

Pembrolizumab: chỉ định khối u MSI-H hoặc dMMR: liều 200mg chu kỳ 3 tuần.

3.6. Các liệu pháp giảm nhẹ triệu chứng

Ung thư tuyến tụy có thể gây ra các triệu chứng đau, vàng da do tắc nghẽn ống mật.

– Điều trị đau: Ngoài các liệu pháp điều trị đau thông thường có thể tiến hành hủy đám rối thần kinh celiac bằng việc sử dụng một ống nội soi với sự hướng dẫn siêu âm hoặc dưới hướng dẫn của CT. Tiêm một chất hóa học (thường là alcohol) vào đám rối thần kinh celiac - nơi nhận tín hiệu đau từ tụy. Đây là phương pháp giảm đau do ung thư tụy rất tốt.

– Điều trị tắc mật: Đặt stent đường mật trong trường hợp khối u tụy chèn ép gây tắc mật, phương pháp này thường được thực hiện với ống nội soi tiêu hóa, nhưng cũng có thể được thực hiện qua da dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính. Phẫu thuật nối mật ruột nếu không thực hiện được kỹ thuật đặt stent.

4. PHÒNG BỆNH

– Không hút thuốc lá

– Tránh thức ăn nhiều dầu mỡ, nên ăn nhiều hoa quả, rau củ; thể dục thể thao hợp lý.

– Nếu đang làm việc trong môi trường thường xuyên phải tiếp xúc với các chất hóa học như benzidine, beta-naphthylamine, thuốc trừ sâu (DDT), các chất liên quan đến dung môi, xăng dầu... bạn nên tuân thủ nghiêm ngặt các quy tắc an toàn, trang bị đầy đủ đồ bảo hộ khi làm việc, nhằm hạn chế đến mức tối đa mức độ ảnh hưởng của hóa chất đến cơ thể.

– Viêm tụy, tiểu đường cũng là một trong số những yếu tố nguy cơ dẫn tới ung thư tụy. Do đó nếu bạn có tiền sử tiểu đường, viêm tụy cấp hoặc viêm tụy mạn tính, bạn nên thăm khám theo dõi tầm soát định kỳ theo lời khuyên của bác sĩ.

5. THEO DÕI VÀ TIÊN LƯỢNG

– Bệnh nhân sau khi điều trị được tái khám định kỳ 3 tháng/1 lần trong 2 năm đầu và 6 đến 12 tháng trong 3 năm tiếp theo.

– Bệnh nhân được khám lâm sàng, siêu âm, chụp Xquang ngực, chụp cắt lớp vi tính, xét nghiệm chất chỉ điểm khối u CEA, CA 19-9.

– Chỉ định xạ hình xương, chụp cộng hưởng từ sọ não, chụp PET/CT đánh giá tái phát và/hoặc di căn.

– Ung thư tuỵ là bệnh lý có tiên lượng xấu. Thời gian sống thêm 5 năm của bệnh là 27,1% với bệnh tại chỗ, 10,7% với bệnh tại vùng và 2,4% với trường hợp bệnh di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.

6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.

7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.

8. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.

9. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

10. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sinh viên đại học). Nhà xuất bản Y học.

11. ESMO (2016). Cancer of the Pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines.

12. Jennifer S. Yu, Joy Coleman, and Jeanne Marie Quivey (2010). "Pancreatic Cancer", Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology, 2nd Edition. Chapter 21.

13. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Available at: http://www.nccn.org.

14. Richard E. Royal, Robert A. Wolff, Christopher H. Crane (2008). "Pancreatic Cancer", Cancer principles & Practice of Oncology, 8thEdition,pp. Lippincott William & Wilkins.1087-1120.

15. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.

16. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y et al (2016). Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). Lancet;388(10041): 248-57.

17. Japan Pancreas Society(2013). EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer.

18. H Ueno et al (2013). Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. Journal of Clinical Oncology. 31(13):1640-1648.

19. Koji Yamaguchi, Takuji Okusaka, Kyoko Shimizu et al (2014). EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer. Issued by the Japan Pancreas Society: A Synopsis. Japanese Journal of Clinical Oncology. 44 (10): 883-888.

Bài 39

UNG THƯ THẬN

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh ung thư tế bào thận hiếm gặp, chiếm tỷ lệ 2% các bệnh ung thư, bệnh thường gặp ở lứa tuổi trên 55 và nam nhiều hơn nữ, theo GLOBOCAN 2018 ung thư thận ở Việt Nam đứng thứ hai trong ung thư hệ tiết niệu và đứng thứ 17 trong các bệnh ung thư chung, số ca mắc mới hàng năm là 2.394. Bệnh gặp ở các nước Bắc Âu nhiều hơn ở châu Phi và châu Á. Bệnh có xu hướng tăng dần trong những năm gần đây. Có khoảng 90% các khối u thận là u ác tính trong đó ung thư biểu mô tế bào sáng chiếm 80%. Các yếu tố nguy cơ như hội chứng Von Hippel Lindau, đột biến mất đoạn ở nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 3. Một số yếu tố khác được xác định có liên quan như hút thuốc, tăng huyết áp, béo phì.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Đái máu toàn bãi, đái buốt.

– Đau lưng, có khối u ở bụng, sụt cân, thiếu máu, sốt, có thể âm thầm không triệu chứng.

– Giai đoạn muộn khi đã có di căn, trên lâm sàng có các triệu chứng của di căn tùy vị trí, giai đoạn bệnh.

2.1.2. Cận lâm sàng

Ngày nay với sự phát triển của y học cùng công tác khám sức khỏe định kỳ, ung thư thận thường được phát hiện tình cờ qua các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Chỉ có 10% bệnh nhân đến khám vì tam chứng cổ điển bao gồm nổi khối vùng mạng sườn, đau thắt lưng và đái máu.

Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh:

– Siêu âm thận: khối u đặc, thâm nhiễm phá vỡ bao thận, xâm lấm mỡ quanh thận, có thể thấy huyết khối tĩnh mạch thận.

– Chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ, khối u đặc ít ngấm thuốc hơn nhu mô thận lành, đánh giá tình trạng tổ chức u thâm nhiễm xung quanh, hạch, di căn tiểu khung ổ bụng, có thể thấy huyết khối tĩnh mạch thận, tĩnh mạch chủ dưới.

– Chụp UIV: thấy bóng thận to, giúp đánh giá chức năng bài tiết của thận.

– Các kỹ thuật chẩn đoán y học hạt nhân:

+Xạ hình thận chức năng bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-DTPA: có thể thấy thay đổi pha mạch, pha tiết, pha bài xuất của từng thận tùy theo vị trí, kích

thước, số lượng khối u thận. Xạ hình thận đánh giá chức năng từng thận riêng rẽ giúp lên kế hoạch phẫu thuật.

+Xạ hình thận hình thể bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-DMSA: thấy hình ảnh ổ khuyết ở thận nhưng cần phân biệt với nang thận và các khối u thận khác.

+Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn. Ung thư thận hay di căn ở cột sống, xương sườn, xương chậu, xương sọ...

+Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị. Chụp PET/CT: ít giá trị chẩn đoán với u thận nguyên phát. Có giá trị phát hiện các tổn thương di căn: thường gặp ở phổi, gan, hạch ổ bụng, xương...

– Sinh thiết u dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc CT để chẩn đoán mô bệnh học. Ung thư biểu mô tế bào thận có các dưới nhóm thường gặp: thể tế bào sáng, thể nhú, chromophobe.

– Xét nghiệm máu toàn bộ: công thức máu, đông máu toàn bộ, chức năng gan, thận giúp đánh giá bilan.

– Xét nghiệm sinh hóa nước tiểu.

– Xét nghiệm định lượng LDH, calci huyết.

– Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): CEA, BTA (bladder tumor antigen) tăng cao trong một số trường hợp. Có giá trị theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

– Xét nghiệm đột biến gen: mlH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PTEN, TP53, VLH ...

– Giải trình tự nhiều gen.

– Chẩn đoán xác định dựa trên lâm sàng và cận lâm sàng trong đó chẩn đoán mô bệnh học mang tính chất quyết định.

2.2. Chẩn đoán giai đoạn theo TNM (AJCC 2017)

Bảng 1. Phân loại TNM

U nguyên phát	
T_x	Không đánh giá được u nguyên phát
T_0	Không có u nguyên phát
T_1	U có đường kính lớn nhất nhỏ hơn 7cm, khu trú trong thận
T_{1a}	U có đường kính lớn nhất nhỏ hơn 4cm, khu trú trong thận
T_{1b}	U có đường kính lớn nhất trong khoảng 4cm đến 7cm, khu trú trong thận
T_2	U có đường kính lớn nhất hơn 7cm, khu trú trong thận

U nguyên phát	
T_{2a}	U có đường kính lớn nhất trong khoảng 7cm đến 10cm, khu trú trong thận
T_{2b}	U lớn hơn 10cm, khu trú trong thận
T_3	U xâm nhập vào tĩnh mạch lớn hay mô quanh thận nhưng không ra khỏi cân Gerota và không xâm lấn vào tuyến thượng thận cùng bên
T_{3a}	U xâm nhập vào tĩnh mạch thận hay các nhánh của tĩnh mạch thận hay mô quanh thận hay mô mỡ xoang thận nhưng còn chưa xâm nhập cân Gerota
T_{3b}	U xâm nhập tĩnh mạch chủ dưới, đoạn dưới cơ hoành hoặc tĩnh mạch thận.
T_{3c}	U xâm nhập vào trong tĩnh mạch chủ dưới đoạn trên cơ hoành hay xâm nhập vào thành của tĩnh mạch chủ dưới
T_4	U xâm nhập ra ngoài cân Gerota hoặc xâm lấn tuyến thượng thận cùng bên.
Hạch vùng	
N_x:	Không đánh giá được hạch vùng
N_0	Không di căn hạch vùng
N_1:	Có di căn hạch vùng
Di căn xa	
M_x	Không đánh giá được di căn xa
M_0	Không có di căn xa
M_1	Có di căn xa

Bảng 2. Chẩn đoán giai đoạn ung thư thận theo TNM

Giai đoạn	T	N	M
Giai đoạn 1	T_1	N_0	M_0
Giai đoạn 2	T_2	N_0	M_0
Giai đoạn 3	T_{1-2}	N_1	M_0
	T_3	N_{0-1}	M_0
Giai đoạn 4	T_4	$N_{bất kỳ}$	M_0
	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1

3. ĐIỀU TRỊ

Điều trị ung thư thận phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, tình trạng chức năng của từng thận và tùy từng trường hợp bệnh nhân. Cụ thể như sau:

3.1. Điều trị ung thư thận chưa di căn ($T_{1,2}N_0M_0$)

Phẫu thuật triệt căn gồm cắt thận toàn bộ và cắt thận bán phần. Cắt thận toàn bộ bao gồm cắt cả bao Gerota thận và tuyến thượng thận cùng bên. Phẫu thuật bán phần hay bảo tồn trong một số trường hợp như: u nhỏ ở một cực của thận, bệnh nhân có một thận, u thận 2 bên, 2 thận có chức năng đều giảm.

3.2. Điều trị ung thư thận tiến triển tại chỗ ($T_{3,4}N_{1,2}M_0$)

Cắt thận triệt căn, vét hạch và lấy huyết khối, có thể phối hợp với xạ trị. Nhìn chung ung thư thận ít đáp ứng với xạ trị. Xạ trị có thể là:

3.2.1. Xạ trị chiếu ngoài

* Chỉ định

– Xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật: khối u xâm lấn vỏ bao thận, ra ngoài hố thận.

– Xạ trị ung thư thận giai đoạn tại chỗ được chỉ định khi bệnh nhân không muốn phẫu thuật hoặc mắc các bệnh kèm theo không thể phẫu thuật được. Liều xạ 45Gy có thể tăng liều tập trung lên 55,8Gy phân liều 1,8Gy/ngày.

* Mô phỏng

Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc tốt nhất bằng PET/CT, PET/MRI.

* Kỹ thuật

Có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT), xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

3.2.2. Xạ trị định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy: SBRT)

Trường hợp u thận không còn khả năng cắt bỏ hoặc u thận mà bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật.

3.2.3. Cấy hạt phóng xạ: là phương pháp cấy các hạt phóng xạ I-125 vào diện u trong các trường hợp không phẫu thuật triệt căn.

3.2.4. Xạ trị trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT)

– IORT là một kỹ thuật đặc biệt có thể cung cấp một liều xạ trị duy nhất, tập trung cao liều bức xạ tại nền khối u sau phẫu thuật hoặc phần còn lại của khối u không thể phẫu thuật được, các khối u tái phát, di căn.

– IORT có nhiều loại kích thước của đầu phát tia bức xạ (applicator) khác nhau tùy thuộc vào diện cắt và hình dạng khối u, hơn nữa diện tích xạ trị hạn chế nên hầu như không ảnh hưởng các cấu trúc bình thường xung quanh vùng chiếu xạ.

3.3. Điều trị ung thư thận giai đoạn di căn xa ($T_{bất\ kỳ}N_{bất\ kỳ}M_1$)

– Ung thư thận chủ yếu gặp loại mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào sáng. Điều trị đích và điều trị miễn dịch là các phương pháp chính trong ung thư thận giai đoạn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn.

– Di căn một ổ đơn độc: phẫu thuật cắt thận và cắt tổn thương di căn.

– Di căn nhiều ổ: chủ yếu là điều trị toàn thân và thường mang tính chất điều trị triệu chứng. Cụ thể như sau:

Điều trị bước 1

– Pazopanib: Điều trị bước 1 trên bệnh nhân ung thư thận tiến xa/di căn có nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình hoặc nguy cơ cao. Liều pazopanib khuyến cáo là 800mg uống một lần mỗi ngày. Điều chỉnh liều dựa trên mức độ dung nạp của từng bệnh nhân.

– Bệnh nhân không có triệu chứng, không có yếu tố tiên lượng xấu, cần theo dõi sát tốc độ tiến triển bệnh.

– Bệnh nhân có triệu chứng, có yếu tố nguy cơ trung bình xấu, có thể sử dụng phác đồ: Nivolumab* + ipilimumab*, pembrolizumab + axitinib*, đơn trị cabozatinib*.

– Bevacizumab phối hợp với interferon alfa-2a được chỉ định trong điều trị bước một cho bệnh nhân ung thư thận tiến triển và/hoặc di căn. Liều khuyên dùng là 10mg/kg cân nặng, một lần mỗi 2 tuần.

Điều trị bước 2

– Bệnh nhân tiến triển sau điều trị miễn dịch: Axitinib*, cabozatinib*, sunitinib.

– Bệnh nhân tiến triển sau liệu pháp kháng sinh mạch: Nivolumab*.

– Bệnh nhân sau thất bại với liệu pháp kháng sinh mạch và miễn dịch kết hợp: Nivolumab*, ipilimumab*.

– Sunitinib 50mg uống hàng ngày trong 4 tuần chu kỳ 6 tuần tới khi bệnh tiến triển.

– Sorafenib 400mg uống ngày 2 lần tới khi bệnh tiến triển.

– Temsirolimus* truyền tĩnh mạch 25mg/tuần

– Everolimus 10mg/ngày uống hàng ngày cho đến khi bệnh tiến triển.

– Pazopanib cho ung thư thận di căn xa, uống 800mg/ngày

– Ipilimumab* + Nivolumab*

– Cabozatinib*

– Axitinib*

– Lenvatinib*: 18mg uống hàng ngày, phối hợp với everolimus 5mg/ngày.

– Hóa chất gemcitabine - cisplatin:

Gemcitabine 800 mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1, 8 và 15

Cisplatin 70 mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ 28 ngày

Hoặc

Gemcitabine 1250 mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Cisplatin 70 mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 21 ngày

– Hóa chất gemcitabine - carboplatin:

Gemcitabine 1250 mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Carboplatin AUC 5 truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

4. PHÒNG BỆNH

Một số yếu tố được coi là nguyên nhân hoặc tác nhân liên quan gây ung thư thận đã được xác định đó là thuốc lá, béo phì, tăng huyết áp và yếu tố gia đình.

Để phòng bệnh ung thư thận: không hút thuốc lá, thuốc lào; tránh béo phì; loại trừ các nguyên nhân gây tăng huyết áp, điều trị tốt và kiểm soát bệnh tăng huyết áp; theo dõi, tầm soát định kỳ với các đối tượng trực hệ trong gia đình đã có người mắc ung thư thận.

5. TIÊN LƯỢNG BỆNH

Bệnh có tiên lượng còn hạn chế do đa số phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn. Phát hiện sớm mang lại tỷ lệ chữa khỏi bệnh cao.

6. THEO DÕI DỊNH KỲ

– Khi bệnh ổn định có thể theo dõi bệnh nhân định kỳ.

– Năm đầu 3 tháng 1 lần, từ năm thứ hai trở đi: 6 tháng 1 lần.

– Các xét nghiệm cần làm: Công thức máu, sinh hóa máu, chụp tim phổi, siêu âm bụng, chụp CT scan bụng, xạ hình thận… chụp PET/CT khi cần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 445-446.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.

9. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học.
10. Hội tiết niệu - Thận học Việt Nam (2013). Hướng dẫn điều trị ung thư tế bào thận.
11. Ramaswamy Govindan (2008). Washington Manual of Oncology.
12. National Comprehensive Cancer Network (2019). Kidney Cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
13. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014). Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.

Bài 40

UNG THƯ BIỂU MÔ ĐƯỜNG NIỆU TRÊN

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư biểu mô đường niệu trên là một khối u ác tính phát sinh từ các tế bào biểu mô chuyển tiếp của đường niệu từ bể thận đến lỗ niệu quản. Bệnh ít gặp chiếm khoảng 5-10% ung thư biểu mô đường tiết niệu với tỷ lệ mắc hàng năm ở các nước phương Tây khoảng 2/100.000 dân. Khoảng 60% trường hợp bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn xâm lấn.

Nguyên nhân chính xác của ung thư biểu mô đường niệu hiện nay chưa xác định được rõ; tuy nhiên, một số yếu tố nguy cơ đã được xác định. Công nhân trong các ngành công nghiệp hóa chất, hóa dầu, nhuộm anilin và nhựa, cũng như những người tiếp xúc với than, than cốc và nhựa đường, có nguy cơ cao mắc bệnh xương chậu và khối u niệu quản. Hút thuốc lá dường như là yếu tố nguy cơ mắc phải đáng kể nhất đối với đường tiết niệu trên (70% khối u đường tiết niệu trên ở nam giới và 40% ở phụ nữ có nguyên nhân do hút thuốc). Thảo dược Trung Quốc có khả năng gây bệnh thận do acid aristolochic được tìm thấy trong một số phương thuốc thảo dược được sử dụng trong y học cổ truyền Trung Quốc. Lạm dụng thuốc giảm đau là một yếu tố nguy cơ; như sử dụng phenacetin dẫn đến tăng gấp 20 lần nguy cơ đối với các khối u ở niệu quản thận. Các thuốc hóa trị như Cyclophosphamide và ifosfamide có liên quan đến sự phát triển của ung thư đường tiết niệu trên và dưới, đặc biệt là sau viêm bàng quang xuất huyết do thuốc.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Triệu chứng cơ năng

Ung thư biểu mô đường tiết niệu trên có thể được phát hiện tình cờ qua thăm khám hoặc có các dấu hiệu gợi ý bệnh bao gồm:

Tiểu máu là triệu chứng xuất hiện phổ biến nhất, xảy ra ở 75-95% bệnh nhân. Tiểu máu vi thể xảy ra ở 3-11% bệnh nhân.

Khoảng 14-37% bệnh nhân biểu hiện đau. Đau thường âm ỉ và được gây ra bởi sự tắc nghẽn dần dần của hệ thống đường niệu. Đau bụng cũng có thể xảy ra với sự di chuyển của cục máu đông.

Bệnh nhân có thể sốt do nhiễm trùng đường tiết niệu đi kèm.

Dấu hiệu toàn thân như: mệt mỏi, chán ăn, gầy sút cân...

Các triệu chứng di căn xa:

- Di căn xương: Đau xương, gãy xương

- Di căn phổi: Ho kéo dài, đau tức ngực
- Di căn gan: Gan to, đau hạ sườn phải.

2.1.2. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng lâm sàng thường không điển hình, đặc biệt là ở những bệnh nhân mắc bệnh ở giai đoạn đầu.

Khám bụng sờ thấy khối u ở khoảng 20% trường hợp.

Bộ ba lâm sàng cổ điển bao gồm tiểu máu, đau và sờ thấy khối u hiếm gặp (chiếm 15%) và thường là một dấu hiệu của bệnh ở giai đoạn tiến triển, di căn xa.

Ung thư đường niệu thấp vị trí tuyến tiền liệt xâm lấn có thể khám qua thăm trực tràng đánh giá kích thước tính chất tổn thương.

Các triệu chứng toàn thân như gầy sút ăn kém suy kiệt nổi hạch di căn xa khi bệnh tiến triển.

2.1.3. Cận lâm sàng

a. Xét nghiệm máu, nước tiểu

Tổng phân tích nước tiểu: Sự hiện diện của đái máu vi thể cho thấy có hồng cầu trong nước tiểu. Đánh giá tình trạng nhiễm trùng đường tiết niệu kèm theo.

Xét nghiệm tế bào học nước tiểu là một phương pháp chẩn đoán thuận tiện và không xâm lấn, nhưng có độ nhạy thấp để chẩn đoán khối u đường tiết niệu trên, đặc biệt là tổn thương có độ mô học thấp.

Xét nghiệm công thức máu đánh giá tình trạng thiếu máu.

Xét nghiệm sinh hóa máu đánh giá chức năng gan thận.

Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): CEA, CA 19-9, BTA (bladder tumor antigen) tăng cao trong một số trường hợp. Có giá trị theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

Giải trình tự nhiều gen.

Xét nghiệm mức độ biểu hiện PD-L1.

b. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp đường niệu có thuốc cản quang (UIV) đánh giá tổn thương bất thường ở đường tiết niệu trên, có thể được phát hiện ở 50-75% bệnh nhân. Chống chỉ định với bệnh nhân có suy thận.

Siêu âm ổ bụng, chụp cắt lớp vi tính (CT scan) ổ bụng giúp đánh giá khối u, mức độ xâm lấn của khối u, hạch ổ bụng, các tổn thương di căn xa. CT scan có thể phân biệt giữa sỏi thận và khối u đường tiết niệu trên.

Nội soi bàng quang giúp xác định vị trí chảy máu tại bàng quang hay từ lỗ niệu quản trái hoặc phải, phát hiện tổn thương bàng quang kết hợp.

Nội soi niệu quản ngược dòng: Đánh giá được vị trí khối u, tình trạng chảy máu. Kỹ thuật nội soi ngược dòng đặc biệt hữu ích khi chức năng thận không cho phép đánh giá được bằng UIV như: suy thận hoặc dị ứng với thuốc cản quang. Kết hợp sinh thiết trong nội soi niệu quản cho phép chẩn đoán xác định bệnh. Chẩn đoán chính xác có thể đạt được trong 80-90% trường hợp.

Chụp Xquang phổi, chụp cắt lớp vi tính (CT) ngực đánh giá tình trạng di căn phổi

Chụp cộng hưởng từ hệ tiết niệu để đánh giá kích thước khối u, mức độ xâm lấn vào các tổn thương lân cận.

Chụp cộng hưởng từ sọ não phát hiện tổn thương di căn não.

c. Y học hạt nhân

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

d. Chẩn đoán mô bệnh học

Ung thư biểu mô đường niệu chiếm hơn 90% các khối u đường tiết niệu, các thể mô bệnh học khác ít gặp bao gồm: ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) và ung thư biểu mô tuyến.

Ung thư biểu mô đường niệu của đường tiết niệu trên giống hệt về mặt mô học với ung thư bàng quang. Hầu hết ung thư biểu mô đường niệu thường gặp thể nhú, có thể là một hoặc nhiều vị trí.

Ung thư biểu mô phẳng tại chỗ cũng có thể phát triển trong đường tiết niệu, có thể ở niệu quản xa của 20-35% bệnh nhân phẫu thuật cắt bàng quang do ung thư bàng quang.

2.2. Chẩn đoán giai đoạn

Phân loại TNM lần thứ 8 của ung thư biểu mô đường tiết niệu trên.

T: U nguyên phát

T_x Khối u nguyên phát không thể đánh giá được

T_0 Không có bằng chứng về khối u nguyên phát

T_a Ung thư biểu mô không xâm lấn

T_{is} Ung thư biểu mô tại chỗ

T_1 Khối u xâm lấn mô liên kết dưới biểu mô

T_2 Khối u xâm lấn vào lớp cơ

T_3 Khối u xâm lấn ra ngoài lớp cơ vào mỡ quanh màng bụng hoặc mỡ quanh thận hoặc vào nhu mô thận.

T_4 Khối u xâm lấn các cơ quan lân cận hoặc qua thận vào lớp mỡ quanh thận.

N: Hạch vùng

N_x Các hạch bạch huyết khu vực không thể được đánh giá

N_0 Không di căn hạch vùng

N_1 Di căn một hạch bạch huyết, kích thước hạch ≤2cm.

N_2 Di căn một hạch bạch huyết, kích thước hạch >2cm hoặc di căn nhiều hạch

M: Di căn xa

M_0 Chưa di căn xa

M_1 Có di căn xa

Độ mô học:

Đối với ung thư biểu mô đường niệu

LG Độ thấp

HG Độ cao

Đối với ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến:

G_x Không xác định được độ mô học

G_1 Biệt hóa cao

G_2 Biệt hóa trung bình

G_3 Biệt hóa thấp

Phân loại giai đoạn

Giai đoạn 0_a	$T_aN_0M_0$
Giai đoạn 0_{is}	$T_{is}N_0M_0$
Giai đoạn I	$T_1N_0M_0$
Giai đoạn II	$T_2N_0M_0$
Giai đoạn III	T_{1-2},N_1, M_0
	$T_3N_{0-1}M_0$
Giai đoạn IV	$T_4N_{0-1}M_0$
	$T_{\text{bất kỳ}}N_2M_0$
	$T_{\text{bất kỳ}}N_{\text{bất kỳ}}M_1$

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc điều trị

Phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn, áp dụng khi bệnh ở giai đoạn tại chỗ, tại vùng. Kết hợp với bơm hóa chất tại chỗ trong trường hợp ung thư biểu mô tại chỗ (CIS) hoặc hóa trị bổ trợ nhằm giảm tỷ lệ tái phát sau khi phẫu thuật.

Điều trị nội khoa bao gồm hóa trị và liệu pháp miễn dịch thường được sử dụng điều trị bổ trợ sau phẫu thuật trong trường hợp khối u có độ mô học cao, xâm nhập hoặc những trường hợp chống chỉ định phẫu thuật (thể trạng bệnh nhân kém hoặc bệnh tiến triển).

Vai trò của xạ trị trong ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp đường tiết niệu trên không được xác định rõ. Một số nghiên cứu cho thấy rằng xạ trị có thể có một số tác dụng như liệu pháp bổ trợ để cải thiện kiểm soát tại chỗ sau khi điều trị phẫu thuật đối với bệnh tiến triển. Ngoài ra, xạ trị có thể áp dụng điều trị phối hợp các trường hợp tổn thương di căn xa như: di căn xương, não…

3.2. Điều trị theo giai đoạn

– Giai đoạn bệnh chưa di căn, độ mô học thấp: phẫu thuật nội soi ± hóa chất bơm đường niệu.

– Giai đoạn bệnh chưa di căn, độ mô học cao, khối u lớn, xâm lấn rộng: phẫu thuật triệt căn ± hóa trị bổ trợ.

– Giai đoạn di căn xa: điều trị toàn thân (hóa trị, miễn dịch)

– Giai đoạn pT_0, pT_1: sau phẫu thuật không điều trị hóa chất bổ trợ

– Giai đoạn pT_2, pT_3, pT_4, pN(+): cân nhắc hóa trị bổ trợ.

3.3. Phẫu thuật

Bệnh giai đoạn sớm, độ mô học thấp đáp ứng tốt với điều trị phẫu thuật triệt căn hoặc bảo tồn. Bệnh giai đoạn muộn, độ mô học cao, phẫu thuật triệt căn, nạo vét hạch kết hợp hóa trị bổ trợ.

3.3.1. Phẫu thuật nội soi

Các khối u của đường tiết niệu trên có thể được cắt bỏ bằng phương pháp nội soi ngược dòng. Chỉ định phẫu thuật nội soi bao gồm: số lượng 1 u, có cấu trúc nhú, kích thước <1,5cm, độ mô học thấp, kết quả sinh thiết u cho thấy không xâm nhập.

Phẫu thuật nội soi cho kết quả tương đương với phẫu thuật cắt thận - niệu quản trong trường hợp khối u đáp ứng đủ các tiêu chuẩn trên.

3.3.2. Phẫu thuật cắt thận - niệu quản, một phần bàng quang (Neuphrouretectomy with cuff bladder)

Phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ thận, niệu quản, một phần bàng quang kèm nạo vét hạch vùng áp dụng cho các trường hợp u đường niệu trên đa ổ, kích thước lớn, độ mô học cao, kết quả sinh thiết cho thấy u xâm nhập.

3.3.3. Phẫu thuật cắt đoạn niệu quản

Các khối u niệu quản đoạn giữa có độ mô học thấp, đơn độc có thể được điều trị bằng phẫu thuật cắt đoạn niệu quản.

Các khối u niệu quản đoạn xa có thể được điều trị bằng phẫu thuật cắt đoạn niệu quản xa và tái ghép niệu quản nếu không có tổn thương đa ổ.

3.4. Bơm hóa chất bể thận, bàng quang

Điều trị hóa chất tại chỗ được sử dụng như liệu pháp điều trị bổ trợ để giảm tỷ lệ tái phát sau khi phẫu thuật cắt u bể thận qua nội soi hoặc sau phẫu thuật cắt thận - niệu quản có độ mô học thấp.

Bacille Calmette-Guérin (BCG)

Trái ngược với hiệu quả của BCG trong ung thư bàng quang, khả năng BCG điều trị ung thư biểu mô đường niệu tiến triển rất hạn chế. Liều 80mg, bơm hàng tuần.

Mitomycin-C

Tỷ lệ tiến triển và tái phát của đường tiết niệu trên sau khi điều trị bằng mitomycin-C tương đương với BCG. Tuy nhiên, biến chứng ít gặp hơn khi bơm hóa chất đường niệu bằng mitomycin-C, nên mitomycin-C là liệu pháp đầu tiên trong điều trị dự phòng thứ phát của đường tiết niệu trên.

Liều: 40mg, bơm hàng tuần

Gemcitabine: Liều 2000mg, bơm hàng tuần

Doxorubicin: Liều 50mg, bơm hàng tuần

Epirubicine: Liều 80mg, bơm hàng tuần

Thiopeta*: Liều 30mg, bơm hàng tuần

3.5. Hóa trị

Các hóa chất thường sử dụng trong điều trị ung thư biểu mô đường niệu trên bao gồm nhóm platinum, doxorubicin, gemcitabine, taxane, bleomycin…

Một số phác đồ hóa chất thường được sử dụng như:

MVAC

Methotrexate: 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 15, 22

Vinblastine: 3mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2, 15, 22

Doxorubicin: 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2

Cisplatin: 70mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2

Chu kỳ 28 ngày.

CMV

Methotrexate: 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Vinblastine: 4mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Cisplatin: 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2 (sau truyền Methotrexate 12 giờ)

Chu kỳ 21 ngày.

MCV

Methotrexate: 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 15, 22

Carboplatin: AUC 4-5, truyền tĩnh mạch ngày 1

Vinblastine: 3mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2, 15, 22

Chu kỳ 28 ngày.

ITP

Ifosfamide: 1.500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Paclitaxel: 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin: 70mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày.

Gemcitabine - cisplatin

Gemcitabine: 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15

Cisplatin: 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 28 ngày.

Gemcitabine - carboplatin

Gemcitabine: 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Carboplatin: AUC 4, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày.

Gemcitabine - paclitaxel

Gemcitabine: 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15

Paclitaxel: 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày.

Gemcitabine - docetaxel

Gemcitabine: 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15

Docetaxel: 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày.

Docetaxel - cisplatin

Docetaxel: 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin: 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày.

Paclitaxel - carboplatin

Paclitaxel: 225mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin: AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày.

CAP

Cyclophosphamide: 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Doxorubicin: 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin: 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2

Chu kỳ 21 ngày.

3.6. Điều trị miễn dịch: Thuốc ức chế PD-1 / PD-L1

Pembrolizumab

Liều sử dụng: 200mg, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 3 tuần

Điều trị đến lúc bệnh tiến triển hoặc tối đa 2 năm.

Atezolizumab

Chỉ định giai đoạn ung thư biểu mô di căn hoặc những bệnh nhân giai đoạn di căn mà không đủ điều kiện hóa trị liệu có chứa cisplatin và có khối u biểu hiện PD-L1 (PD-L1 nhuộm tế bào miễn dịch (IC) chiếm 5% diện tích khối u), ở những bệnh nhân không đủ điều kiện sử dụng liệu pháp chứa platin bất kể tình trạng PD-L1, hoặc ở những bệnh nhân tiến triển bệnh trong hoặc sau khi sử dụng bất kỳ hóa trị liệu có chứa platin hoặc trong vòng 12 tháng sử dụng hóa trị tân bổ trợ hoặc bổ trợ.

Liều sử dụng: 1.200mg chu kỳ 3 tuần.

Tiếp tục duy trì cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

Nivolumab*

Liều sử dụng: 240mg, truyền tĩnh mạch chu kỳ 2 tuần hoặc 480mg chu kỳ 4 tuần.

Tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

Durvalumab*

Liều sử dụng: 10mg/kg, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 2 tuần.

Tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính hoặc tối đa 12 tháng.

Avelumab*

Liều sử dụng: 10mg/kg, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 2 tuần.

Tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

3.7. Thuốc điều trị đích phân tử nhỏ

Erdafitinib*

Liều khởi đầu: 8mg, uống hàng ngày, tăng lên đến liều 9mg, uống hàng ngày nếu thuốc dung nạp tốt, độc tính chấp nhận được.

3.8. Xạ trị

Nhìn chung, ung thư biểu mô đường niệu ít nhạy cảm với xạ trị. Xạ trị chỉ được chỉ định trong một số ít các trường hợp.

3.8.1. Xạ trị chiếu ngoài

* Chỉ định

Xạ trị hậu phẫu: cho bệnh giai đoạn III/IV, có độ mô học cao hoặc các trường hợp phẫu thuật cắt u tiếp cận hoặc cắt bỏ không hoàn toàn được tổ chức ung thư sau phẫu thuật. Liều xạ từ 50-60Gy, phân liều 2Gy/ngày.

Xạ trị triệu chứng: xạ trị giảm đau, xạ trị toàn não, xạ trị chống chèn ép. Liều xạ 30Gy phân liều 3Gy/ngày hoặc 40Gy phân liều 2Gy/ngày.

* Mô phỏng

Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc PET/CT, PET/MRI.

* Kỹ thuật

Có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị điều biến thể tích (VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

3.8.2. Xạ phẫu

Xạ phẫu có thể bằng dao gamma cổ điển, dao gamma quay, CyberKnife…

– Nguyên lý: liều bức xạ hội tụ tại tiêu điểm khối u với liều rất cao gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

– Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp ung thư biểu mô đường niệu di căn một vài ổ (Oligometastasis) đặc biệt các trường hợp di căn não. Tuỳ theo vị trí, số lượng, kích thước ổ di căn liều xạ phẫu có thể từ 18-26Gy.

3.8.3. Xạ phẫu định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy: SBRT, SABR)

– Chỉ định u giai đoạn khu trú, chưa di căn hạch, có bệnh lý kèm theo nhiều tai biến khi phẫu thuật hoặc bệnh nhân nhất định từ chối phẫu thuật.

– Liều xạ: 25-30Gy 1 fraction duy nhất hoặc 45-60Gy chia 3-4 fractions

3.8.4. Cấy hạt phóng xạ vào khối u trong các trường hợp bệnh nhân có bệnh lý kèm theo không thể phẫu thuật, bệnh nhân nhất định từ chối phẫu thuật hoặc các tổn thương di căn đơn độc. Hạt phóng xạ có thể dùng là ^{125}I hoặc ^{90}Y.

3.8.5. Xạ trị trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT)

– IORT là một kỹ thuật đặc biệt có thể cung cấp một liều xạ trị duy nhất, tập trung cao liều bức xạ tại nền khối u sau phẫu thuật hoặc phần còn lại của khối u không thể phẫu thuật được, các khối u tái phát, di căn.

– IORT có nhiều loại kích thước của đầu phát tia bức xạ (applicator) khác nhau tùy thuộc vào diện cắt và hình dạng khối u, hơn nữa diện tích xạ trị hạn chế nên hầu như không ảnh hưởng các cấu trúc bình thường xung quanh vùng chiếu xạ.

Chỉ định: các trường hợp cắt u tiếp cận, hoặc các trường hợp di căn xa như cột sống, xương chậu.

4. THEO DÕI

Do nguy cơ tái phát tại chỗ và tại bàng quang cao, việc theo dõi lâu dài cho những bệnh nhân ung thư biểu mô đường niệu là bắt buộc.

Theo dõi định kỳ mỗi 3 tháng trong vòng 2 năm đầu: đánh giá chức năng gan, thận. Xét nghiệm tế bào nước tiểu, nội soi bàng quang, niệu quản ngược dòng. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác như chụp CT scan, cộng hưởng từ, chụp PET/CT

Theo dõi định kỳ hàng năm từ năm thứ ba.

5. TIÊN LƯỢNG

Giai đoạn khối u là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất đối với ung thư biểu mô đường tiết niệu trên. Sống thêm tương quan chặt chẽ với giai đoạn khối u. Tỷ lệ sống sau 5 năm ở những bệnh nhân sau phẫu thuật bảo tồn khoảng 70-90%.

Độ mô học của khối u là một yếu tố tiên lượng bệnh. khối u có độ mô học cao tiến triển nhanh hơn khối u có độ mô học thấp. Giai đoạn và độ mô học tương quan tới 83% các trường hợp.

Tỷ lệ sống sau 5 năm sau phẫu thuật triệt để phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, như sau:

Các giai đoạn T_{is}, T_a hoặc T_1: 91%

Giai đoạn T_2: 43%

Các giai đoạn T_3, T_4, N_1 hoặc N_2: 23%

Các giai đoạn N_3 hoặc M: 0%

Tái phát trong ung thư biểu mô đường niệu sau khi điều trị bảo tồn thường gặp. Tỷ lệ tái phát tại chỗ khoảng 25-50%. Hầu hết các đợt tái phát mức độ thấp có thể được điều trị bằng cắt bỏ bảo tồn lặp lại. Tỷ lệ sống sau 5 năm ở những bệnh nhân mắc bệnh ở giai đoạn thấp có thể đạt tới 100%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
11. Mai Trọng Khoa và cộng sự. (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học.
12. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Upper GU tract tumor.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb. 66 (1):7-30.
14. Necchi A, Sonpavde G, Lo Vullo S, Giardiello D, Bamias A, et al. (2017). Nomogram-based Prediction of Overall Survival in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-line Platinum-based Chemotherapy: Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). Eur Urol. 2017 Feb. 71 (2):281-289.
15. Sonpavde G, Pond GR, Rosenberg JE, Bajorin DF, Choueiri TK, Necchi A, et al. (2016). Improved 5-Factor Prognostic Classification of Patients Receiving Salvage Systemic Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. J Urol. 2016 Feb. 195 (2):277-82.

16. Demery ME, Thezenas S, Pouessel D, Culine S (2012). Systemic chemotherapy in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium and impaired renal function. Anticancer Drugs. 23(2):143-8.

17. Tully CM, Apolo AB, Zabor EC, Regazzi AM, Ostrovnaya I, Furberg HF, et al (2016). The high incidence of vascular thromboembolic events in patients with metastatic or unresectable urothelial cancer treated with platinum chemotherapy agents. Cancer. 122 (5):712-21.

18. Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, Raggi D, Naik G, Galsky MD, et al (2016). The Impact of Adding Taxanes to Gemcitabine and Platinum Chemotherapy for the First-Line Therapy of Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 69 (4): 624-33.

19. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, et al (2016). Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 389(10064):67-76.

20. Zibelman M, Ramamurthy C, Plimack ER. (2016). Emerging role of immunotherapy in urothelial carcinoma-Advanced disease. Urol Oncol. 34 (12):538-547.

21. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al (2016). Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 387 (10031):1909-20.

22. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al.(2017). Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 18(3):312-322.

23. Adam S.Feldman, Jason A. Efstathiou, Richard J. Lee, et al (2015). Cancer of the Bladder, Ureter, and Renal Pelvis. Cancer Principles Practice of Oncology DeVita. Hellman, and Rosenberg's 10 ed. P. 896-916.

24. Edouard J. Trabulsi and Leonard G. Gomella. (2015). Cancer of the Urethra and Penis. Cancer Principles Practice of Oncology DeVita. Hellman, and Rosenberg's 10 ed. P981-988.

Bài 41

UNG THƯ TUYẾN THƯỢNG THẬN

I. UNG THƯ VỎ THƯỢNG THẬN

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tuyến thượng thận là loại ung thư phát sinh từ tuyến thượng thận, được chia làm hai loại là ung thư vỏ thượng thận và ung thư tủy thượng thận (u tế bào ưa crom).

Ung thư vỏ thượng thận là một loại ung thư (UT) hiếm gặp, chiếm 0,05-0,2% tất cả các loại UT. Tỷ lệ mắc trên toàn cầu khoảng 2/1.000.000 người mỗi năm, hay gặp trong khoảng tuổi 40-50. Nữ giới có tỷ lệ mắc cao gấp 2,5 lần nam giới. Nữ giới có xu hướng bị UT biểu mô có chức năng (chế tiết nội tiết tố) trong khi ở nam giới hay gặp loại không chức năng. Với sự gia tăng sử dụng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, chụp cắt lớp, chụp cộng hưởng từ, PET/CT...) nhiều trường hợp được phát hiện u thượng thận khi chưa có triệu chứng lâm sàng. Ung thư vỏ thượng thận là loại UT không mang tính chất gia đình và cho tới nay người ta vẫn chưa rõ các yếu tố bệnh nguyên của nó.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Triệu chứng lâm sàng

2.1.1. Triệu chứng cơ năng (loại u nội tiết hoạt động chiếm 30-40% loại u ở người trưởng thành)

Các triệu chứng hội chứng về nội tiết: bao gồm hội chứng Cushing, hội chứng nam hóa ở nữ và chứng nữ hóa ở nam. Có khoảng 40-60% UT vỏ thượng thận có biểu hiện triệu chứng về nội tiết, mức độ và tính chất của các triệu chứng này tùy thuộc vào tuổi và giới của bệnh nhân.

Các biểu hiện lâm sàng như béo thân, mặt tròn đỏ, u mỡ sau gáy, rậm lông mi, tóc mai, râu, ria mép ở nữ, tóc sau gáy; tăng huyết áp, trứng cá ở mặt, lưng; rạn da màu tím đỏ, sờ vào thấy mịn như lụa và lõm dưới mặt da. Vị trí thường gặp ở vùng bụng dưới hai bên, mặt trong của đùi 2 bên, khoeo chân, nếp lằn nách, lưng; tăng cân, mệt mỏi, mất kinh ở nữ, âm vật to; rối loạn tâm lý, yếu cơ gốc chi, loãng xương, sỏi thận, đái tháo đường.

Sự tăng quá mức androgen do mọi nguyên nhân làm phát triển lông giới tính (cằm, môi dưới, bụng và ngực) và tăng hoạt động các tuyến bã gây trứng cá. Hay gặp rối loạn kinh nguyệt, không rụng noãn, vô kinh ở nữ và có hiện tượng nam hóa ở nữ giới như (hói đầu phía trước, phì đại âm vật, bắp thịt nở nang, giọng nói trầm hơn). Nếu có sự bài tiết quá mức androgen thì sẽ mất nữ tính ở nam giới như (giảm kích thước tuyến vú, mất mô mỡ).

2.1.2. Triệu chứng thực thể

– Khối u sờ thấy được ổ bụng: khoảng 50% UT vỏ thượng thận bệnh nhân tự sờ thấy khối u ở bụng hoặc do tình cờ chụp bụng với mục đích chẩn đoán khác tìm ra.

– Các triệu chứng khác: gồm các triệu chứng như đau bụng vùng thượng vị, sút cân, chán ăn, mệt mỏi. Khi có các triệu chứng này bệnh thường ở giai đoạn muộn. Tùy theo vị trí di căn mà có thể có các triệu chứng do các di căn gây nên. Vị trí di căn thường gặp trong UT vỏ thượng thận là phổi (71%), hạch (68%), gan (42%) và xương (26%).

2.2. Thể mô bệnh học

Có nhiều trường hợp khối u ác tính ở thượng thận là di căn của UT nguyên phát từ các cơ quan khác như phổi, vú... Đối với u nguyên phát của vỏ thượng thận, việc phân biệt về mô bệnh học khá khó khăn giữa u tuyến (lành) thượng thận và UT biểu mô của thượng thận. Người ta chủ yếu dựa vào tính chất phân bào, dị bội thể và xâm lấn mạch máu. Ung thư biểu mô có hai loại chủ yếu:

– Thể rất biệt hóa: thường thấy ở nữ và thường có các triệu chứng về nội tiết.

– Thể bất thục sản: phổ biến hơn ở nam giới.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Khối u nguyên phát

T_x: Không thể đánh giá khối u nguyên phát

T_0: Không có bằng chứng về khối u nguyên phát

T_1: Khối u ≤5cm, không xâm lấn ngoài tuyến thượng thận

T_2: Khối u >5cm, không xâm lấn ngoài tuyến thượng thận

T_3: Kích thước bất kỳ và xâm nhập ngoài tuyến thượng thận nhưng không xâm lấn các cơ quan lân cận.

T_4: Xâm lấn thận, cơ hoành, tuyến tụy, lách, gan, tĩnh mạch thận hoặc tĩnh mạch chủ.

N: Hạch vùng

N_x: Không thể đánh giá

N_0: Không di căn hạch vùng

N_1: Di căn hạch hạch vùng

M: Di căn xa

M_0: Chưa di căn xa

M_1: Di căn xa

Giai đoạn

T	N	M	Giai đoạn
T_1	N_0	M_0	I
T_2	N_0	M_0	II
T_1	N_1	M_0	III
T_2	N_1	M_0	III
T_3	$N_{bất\ kỳ}$	M_0	III
T_4	$N_{bất\ kỳ}$	M_0	III
$T_{bất\ kỳ}$	$N_{bất\ kỳ}$	M_1	IV

Ngoài ra dưới đây là cách xếp giai đoạn MacFarlane thường được dùng trong chẩn đoán UT vỏ thượng thận.

Giai đoạn	Kích thước (cm)	Hạch hoặc xâm lấn tại vùng	Di căn xa
I	<5	-	-
II	>5	-	-
III	Bất kỳ	+	-
IV	Bất kỳ	Bất kỳ	+

Hầu hết (>70%) UT vỏ thượng thận khi được chẩn đoán đã ở giai đoạn III hoặc IV. Đây là loại UT với độ ác tính cao, tỷ lệ sống 5 năm khoảng 23%, 10 năm là 10%. Tiên lượng của bệnh phụ thuộc chủ yếu vào giai đoạn và thể mô bệnh học.

Thời gian sống trung bình đối với UT vỏ thượng thận thể rất biệt hóa là 40 tháng, thể bất thục sản là 5 tháng. Tính chung cho cả hai thể, giai đoạn I, II, III thời gian sống trung bình từ 24-28 tháng, giai đoạn IV thời gian sống là 12 tháng.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật cắt bỏ thành một khối (en bloc) là phương pháp thường được áp dụng. Có khoảng 1/2 bệnh nhân UT vỏ thượng thận khi phát hiện vẫn còn khả năng cắt bỏ được, tuy nhiên trong một số trường hợp việc cắt bỏ hoàn toàn là không thể thực hiện được. Các bệnh nhân được cắt bỏ hoàn toàn nên được kiểm tra định kỳ bằng MRI (cộng hưởng từ) hoặc định lượng steroid huyết thanh (trong trường hợp bệnh nhân có triệu chứng về nội tiết) để phát hiện tái phát. Tái phát tại vùng và một số trường hợp di căn xa cũng có thể phẫu thuật cắt bỏ nếu thực hiện được.

3.2. Xạ trị

Xạ trị đóng vai trò chủ yếu trong điều trị làm giảm nhẹ triệu chứng đau do u xâm lấn tại chỗ hoặc di căn xa, đặc biệt là di căn xương, não. Xạ trị cũng được dùng để phòng tái phát tại chỗ sau phẫu thuật cắt bỏ (liều trung bình từ 40-55Gy trong 4 tuần). Có thể cấy hạt phóng xạ tại tổn thương u hoặc tổ chức di căn nhằm điều trị triệu chứng giảm đau ...

3.3. Hóa trị

Hóa trị được chỉ định trong các trường hợp UT vỏ thượng thận tái phát, di căn, không cắt bỏ được. Các hóa chất dùng trong điều trị UT vỏ thượng thận bao gồm một số thuốc sau:

3.3.1. Các thuốc chặn corticoid

– Mitotane* (o, p'-DDD)

Mitotane* được dùng điều trị UT vỏ thượng thận từ những năm 60. Thuốc có tác dụng ngăn chặn sự tổng hợp và tiêu diệt các tế bào tiết ra corticosteroid.

Liều mitotane* khởi đầu từ 2-6g/ngày, chia 3 lần/ngày, sau đó tăng dần lg mỗi lần sau mỗi tháng tới 9-10g/ngày hoặc nâng tới liều tối đa không có tác dụng phụ. Hàm lượng o, p'-DDD nên được duy trì ở mức >14µg/ml và dưới 20µg/ml.

Đáp ứng thường đạt được sau 6 tuần điều trị bằng giảm tiết các nội tiết tố trong máu. Một số ít trường hợp giảm tiết nội tiết tố không tương ứng với đáp ứng về kích thước u. Có khoảng 30-40% trường hợp u giảm kích thước rõ ràng, nhưng hiếm thấy trường hợp u có đáp ứng hoàn toàn. Thời gian đáp ứng trung bình là 10,5 tháng. Phối hợp xạ trị với mitotane* cũng không mang lại hiệu quả cao hơn so với dùng mitotane* đơn thuần.

Nôn và buồn nôn xuất hiện ở 80% các trường hợp dùng mitotane*, các triệu chứng về ngộ độc thần kinh cũng có thể xuất hiện nếu điều trị trong thời gian dài, ở một số ít trường hợp thấy có sự thay đổi điện thế trên điện não đồ. Suy tuyến thượng thận có ở 50% bệnh nhân (nếu không được điều trị bằng nội tiết tố thay thế). Khoảng 20% bệnh nhân sử dụng mitotane* có biểu hiện viêm da.

– Điều trị glucocorticoid thay thế:

Trong quá trình điều trị mitotane*, cần thiết phải điều trị dự phòng suy tuyến thượng thận bằng cách dùng cortison acetat 25mg, với 0,lmg fludrocortison acetat uống vào buổi sáng và 12,5mg uống vào buổi tối. Nên đo cortisol huyết tương để kiểm soát chức năng tuyến thượng thận trong quá trình điều trị. Nếu bệnh nhân có biểu hiện sốt hoặc tác dụng phụ nặng, ngừng ngay dùng mitotane* và tăng liều corticosteroid.

– Điều trị các trường hợp không đáp ứng với mitotane*:

Bệnh nhân UT vỏ thượng thận không đáp ứng với điều trị bằng mitotane* có thể dùng các tác nhân chặn corticoid thượng thận khác như metyrapone* 750mg uống 4 giờ 1 lần hoặc aminoglutethimide* với liều khởi điểm 250mg uống 6 giờ/lần sau đó tăng dần lên tới liều 2g/ngày. Thuốc khác có thể sử dụng là ketoconazol.

3.3.2. Các thuốc gây độc tế bào

Các thuốc gây độc tế bào thường được dùng khi bệnh nhân không đáp ứng với điều trị bằng mitotane*. Trên thực tế số lượng bệnh nhân này không nhiều, do vậy kinh nghiệm điều trị UT vỏ thượng thận bằng hóa trị rất giới hạn mặc dù đã có nhiều thử nghiệm lâm sàng.

Không có thuốc nào được công nhận có hiệu quả trong điều trị UT vỏ thượng thận, cho dù doxorubicin, cisplatin, 5-FU, etoposide, cyclophophamide và suramin* có một phần tác dụng trên bệnh nhân UT vỏ thượng thận di căn.

Một số tác giả đưa ra các phác đồ hóa trị phối hợp bao gồm cyclophosphamide 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch; doxorubicin, 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch, phối hợp với cisplatin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày, thấy có đáp ứng một phần ở 2 trong tổng số 11 bệnh nhân UT vỏ thượng thận. Ở một thử nghiệm lâm sàng khác được tiến hành trên 4 bệnh nhân dùng phác đồ cisplatin 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch, với etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch và bleomycin, 30 U.I, truyền tĩnh mạch dùng 28 ngày một đợt. Có 3 bệnh nhân đáp ứng với điều trị trong đó có 1 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Tuy nhiên, tác dụng phụ đều có với mức độ rất nặng ở cả 2 nghiên cứu này.

Hóa trị liệu có thể dùng phối hợp với mitotane*, phác đồ cisplatin, 75-100mg/m^2 phối hợp với mitotane* 4g, uống hàng ngày cho tỷ lệ đáp ứng 30% và kéo dài trong thời gian 7,9 tháng. Thời gian sống cho bệnh nhân nghiên cứu này là 11,8 tháng. Một số phác đồ khác phối hợp mitotane* với hóa trị cũng đang được tiến hành nghiên cứu.

3.3.3. Một số phác đồ hóa trị được sử dụng trong điều trị ung thư vỏ thượng thận

– Phác đồ PE

Cisplatin 25mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Etoposide 100mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Nhắc lại mỗi đợt sau 21-28 ngày.

– Mitotane* (o, p'- DDD):

Mitotane* 2-10g/ngày, uống chia làm 3-4 lần/ngày, kết hợp với điều trị glucocorticoid và corticoid khoáng thay thế.

– Phác đồ

Cisplatin 40mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch 3-4

Etoposide 100mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch 2-4

Doxorubicin 40mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch 1

Kết hợp Mitotane* 4g/ngày.

3.4. Các phương pháp điều trị khác

– Gây tắc mạch: Một phương pháp khác cũng được dùng điều trị giảm nhẹ triệu chứng của bệnh là gây tắc động mạch (arterial embolization) nhằm mục đích ngăn chặn khối u phát triển, giảm kích thước u và giảm đau. Các tác nhân gây tắc mạch bao gồm bột Polyvinyl alcohol và gelatin ngoại khoa.

– Cắt bỏ bằng sóng cao tần (radiofrequency ablation): có thể được sử dụng nhằm kiểm soát tại chỗ hoặc các ổ di căn cho với trường hợp bệnh không mổ được.

4. TIÊN LƯỢNG

Tiên lượng bệnh ung thư vỏ thượng thận rất xấu nếu phát hiện muộn, nếu phát hiện sớm điều trị tích cực thì kết quả cải thiện hơn.

5. PHÒNG BỆNH

Tránh các yếu tố nguy cơ có thể gây bệnh, khám sức khỏe đều đặn, khi có các triệu chứng nghi ngờ đến khám tư vấn bác sĩ chuyên khoa để chẩn đoán điều trị kịp thời.

6. THEO DÕI VÀ KHÁM LẠI ĐỊNH KỲ

- Khi bệnh ổn định có thể theo dõi bệnh nhân định kỳ.
- Năm đầu 3 tháng 1 lần, từ năm thứ hai trở đi: 6 tháng 1 lần.
- Các xét nghiệm cần làm: Công thức máu, sinh hóa máu, chụp tim phổi, siêu âm bụng, chụp CT scan bụng, xạ hình tuyến thượng thận… để phát hiện các tái phát, di căn và biến chứng muộn nếu có.

II. U TẾ BÀO ƯA CROM (PHEOCHROMOCYTOMA)

1. ĐẠI CƯƠNG

U tế bào ưa crom có ở khoảng 0,1% trong số các bệnh nhân mắc chứng tăng huyết áp. Đây là bệnh liên quan tới "cái chết đột ngột". Tỷ lệ ác tính chiếm khoảng 5-46% trong số bệnh nhân mắc u tế bào ưa crom. Khi u tế bào ưa crom lan ra ngoài tuyến thượng thận thường mang tính chất ác tính.

U tế bào ưa crom có thể liên quan tới một số hội chứng mang tính chất gia đình. Các hội chứng này bao gồm: đa u xơ thần kinh lan tỏa Von Recklinghausen's Neurofibromatosis, hội chứng đa u nội tiết typ 2a và 2b, hội chứng u nguyên bào mạch máu võng mạc mắt tiểu não của Von Hippel-Lindau. Các trường hợp u tế bào ưa crom hai bên hầu hết mang tính chất gia đình. Một cách dễ nhớ là u tế bào ưa crom tuân theo nguyên tắc 10%: 10% xuất hiện ở trẻ em, 10% mang hội chứng gia đình, 10% có biểu hiện ở hai bên, 10% ngoài tuyến thượng thận và 10% mang tính chất ác tính.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Triệu chứng lâm sàng

2.1.1. Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là cao huyết áp, có ở hơn 90% số bệnh nhân. Hạ huyết áp tư thế cũng là một triệu chứng hay gặp. Các triệu chứng khác bao gồm đau đầu, ra mồ hôi, đánh trống ngực, mệt mỏi, buồn nôn, xanh xám, chán ăn, đau bụng, sút cân...

2.1.2. Triệu chứng thực thể: u thường nhỏ và đơn độc (khó thăm khám)

2.2. Các xét nghiệm chẩn đoán

Xét nghiệm nước tiểu 24 giờ để định lượng vanillylmandelic acid (VMA), metanephrin và catecholamin. Nếu metanephrin >3g/24 giờ hoặc catecholamin huyết tương >2.000pg/ml, gần như chắc chắn bệnh nhân mắc u tế bào ưa crom và nên tiếp tục đánh giá bằng chẩn đoán hình ảnh.

– Nếu kết quả xét nghiệm nằm trong khoảng ranh giới (metanephrin từ 1,4-3mg/24 giờ hoặc catecholamin huyết tương trong khoảng 400-2.000pg/ml) bệnh nhân nên được kiểm tra lại xét nghiệm sau đó. Nếu hàm lượng catecholamin huyết tương >1.000pg/ml, nên làm test chặn bằng clonidin.

– Nếu hàm lượng catecholamin nằm trong khoảng 400-1.000Pg/ml, nên làm test kích thích glucagon (định lượng catecholamin huyết tương từ 1-3 phút sau khi dùng l-2mg glucagon, nếu catecholamin tăng gấp 3 lần trở lên có thể chẩn đoán là u tế bào ưa crom).

– Chẩn đoán hình ảnh bằng chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ nên được làm khi nghi ngờ u tế bào ưa crom trên lâm sàng hoặc xét nghiệm sinh học. Đây cũng là phương pháp đánh giá xem bệnh nhân còn khả năng mổ lấy bỏ u đi hay không cũng như tìm các vị trí di căn nếu có.

– Xạ hình tuyến thượng thận bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{131}I-MIBG (^{131}I-metaiodobenzylguanidin) rất hữu hiệu trong trường hợp các phương pháp chẩn đoán khác âm tính nhưng lâm sàng hoặc xét nghiệm nghi ngờ u tế bào ưa crom. MIBG cũng được dùng trong trường hợp nghi ngờ u tế bào ưa crom ngoài tuyến thượng thận.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Chọc tế bào bằng kim nhỏ không nên làm ở bệnh nhân u tế bào ưa crom do nguy cơ cao gây biến chứng tăng huyết áp.

– Trên thực tế việc chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh lý u tế bào ưa crom có phải là loại ác tính hay không rất khó khăn. Nhìn chung u ác tính thường có kích thước lớn hơn, độ bội thể DNA cao hơn và tỷ lệ tế bào giảm phân cao hơn. Một tiêu chuẩn duy nhất có thể khẳng định chẩn đoán u tế bào ưa crom ác tính khi chưa xuất hiện di căn là sự xuất hiện của các tế bào ưa crom (chromaffin cells).

3. ĐIỀU TRỊ

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính cho u nguyên phát, bệnh tái phát và thậm chí cả khi bệnh di căn. Đánh giá cẩn thận, điều trị nội khoa hợp lý trước mổ sẽ giúp giảm thiểu nguy cơ cơn tăng huyết áp khi tiến hành phẫu thuật. Các tác giả khuyên

bệnh nhân nên có ít nhất 2 tuần điều trị tiền phẫu. Thuốc chặn α-adrenergic với phenoxybenzamin được dùng liều khởi đầu l0mg uống 2 lần/ngày để kiểm soát huyết áp. Các thuốc điều trị thay thế cũng được chỉ định để phòng hạ huyết áp tư thế.

Nên dùng các thuốc chặn β để phòng cơn nhịp nhanh và loạn nhịp. Nếu dùng các thuốc trên nhưng huyết áp bệnh nhân vẫn chưa kiểm soát được hoặc không cắt được u, trong trường hợp này sử dụng metyrosin sẽ có hiệu quả. Metyrosin thường được dùng với liều khởi đầu là 250mg uống 4 lần/ngày. Thuốc này có tác dụng hạn chế u tiết catecholamin.

Xạ trị có vai trò rất hạn chế trong điều trị u tế bào ưa crom ác tính, thường dùng điều trị mang tính chất vớt vát, giảm nhẹ triệu chứng của bệnh.

Hóa trị liệu cũng có vai trò hạn chế. Phối hợp cyclophosphamide với vincristine và dacarbazine cho tỷ lệ đáp ứng sinh học là 79%, đáp ứng về kích thước khối u là 57% với thời gian đáp ứng trung bình là 22 tháng. Streptozocin dùng đơn lẻ có tỷ lệ đáp ứng không quá 10%.

Phác đồ hóa trị thường dùng trong điều trị u tế bào ưa crom ác tính:

Cyclophosphamide 750mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 vincristine l,4mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Dacarbazine 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2. Chu kỳ 21 ngày.

4. TIÊN LƯỢNG

Thời gian sống trung bình đối với u tế bào ưa crom ác tính là 4 năm, tỷ lệ tái phát trong vòng 5 năm trong khoảng 10-46%. Sống thêm toàn bộ sau 5 năm có ở 52% u tế bào ưa crom ác tính.

5. PHÒNG BỆNH

Tránh các yếu tố nguy cơ có thể gây bệnh, khám sức khỏe đều đặn, khi có các triệu chứng nghi ngờ đến khám tư vấn bác sĩ chuyên khoa để chẩn đoán điều trị kịp thời.

6. THEO DÕI VÀ KHÁM LẠI ĐỊNH KỲ

- Khi bệnh ổn định có thể theo dõi bệnh nhân định kỳ.
- Năm đầu 3 tháng 1 lần, từ năm thứ hai trở đi: 6 tháng 1 lần.
- Các xét nghiệm cần làm: Công thức máu, sinh hóa máu, chụp tim phổi, siêu âm bụng, chụp CT scan bụng, xạ hình tuyến thượng thận… để phát hiện các tái phát, di căn và biến chứng muộn nếu có.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2013), Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Berruti A, Terzolo M, Sperone P et al (2005). Etoposide, doxorubicin, and cisplatin plus Mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. Endocr Relat Cancer; 12 (3).657-666.
10. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, et al (2001). Adrenal cortical carcinoma. World J Surg; 25(7):914-926.
11. PacakK, Linehan WM, Eisenhofer G, et al (2001). Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med;134:315-329.
12. Korf D, Goretzki PE, Lehnert H (2001). Clinical management of malignant adrenal tumors. J Cancer Res Clin Oncol; 127(3):143-155.
13. Khan TS, Sundin A,Juhlin C, et al (2004). Vincristine, ciplatin, teniposide, and Cyclophosphamide combination in the treatment of recurrent or metastatic adrenocortical cancer. Med Oncol;21(2):167-177.
14. Bagi RP Jana, Neetu Radhakrishman (2018), Adrenal Carcinoma, Medscape.

Bài 42

UNG THƯ BÀNG QUANG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư bàng quang chủ yếu là ung thư biểu mô đường niệu xuất phát từ bàng quang, một số ít là ung thư của tổ chức liên kết như sarcoma cơ trơn, mạch máu. Theo GLOBOCAN 2018, ở Việt Nam ung thư bàng quang gặp 1.502 ca mới mỗi năm, đứng thứ 20 trong các loại ung thư.

Nguyên nhân gây bệnh chưa xác định. Bệnh hay tái phát, điều trị gồm các phương pháp phẫu thuật, hóa trị, xạ trị.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

– Lâm sàng:

+Đái máu, đái nhiều lần, đái khó.

+Đái buốt, có dấu hiệu tắc nghẽn đường niệu.

+Giai đoạn muộn khi đã có di căn, trên lâm sàng có các triệu chứng của di căn tùy theo vị trí, giai đoạn bệnh.

+Biểu hiện toàn thân: sốt, sút cân, thiếu máu…

– Cận lâm sàng:

+Nội soi bàng quang: cho hình ảnh trực tiếp khối u sùi loét chảy máu… Nội soi giúp sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học.

+Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa, Xquang… giúp đánh giá chung.

+Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): CEA, CA 19-9, BTA (bladder tumor antigen); NMP 22 (nuclear matrix protein 22), TPA (tissue polypeptide antigen), Cyfra 21-1 tăng cao trong một số trường hợp. Có giá trị theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

+Chẩn đoán hình ảnh: siêu âm, CT, MRI giúp xác định khối u, vị trí, kích thước, đánh giá tình trạng tổ chức u thâm nhiễm xung quang, hạch, di căn tiểu khung ổ bụng.

+Chụp thận tiết niệu có cản quang tĩnh mạch UIV đánh giá hình thể và chức năng thận, niệu quản.

+Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

+Chụp UIV: đánh giá tổn thương tại bàng quang và hệ tiết niệu.

+Nội soi bàng quang: đánh giá tổn thương và sinh thiết u làm chẩn đoán xác định.

+Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

+Xét nghiệm nước tiểu: tìm hồng cầu (đái máu vi thể), tìm tế bào ung thư.

+Sinh thiết u xét nghiệm mô bệnh học là tiêu chuẩn để chẩn đoán xác định. Đa số là ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp đường niệu.

+Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán TNM và giai đoạn

2.2.1. Chẩn đoán TNM

– **T (u nguyên phát)**

T_x Không xác định được u nguyên phát

T_0 Không có dấu hiệu u nguyên phát

T_a Ung thư biểu mô nhú không xâm lấn

T_{is} Ung thư tại chỗ

T_1 U xâm lấn lớp dưới niêm mạc

T_2 U xâm lấn cơ

T_{2a} U xâm lấn 1/2 trong lớp cơ

T_{2b} U xâm lấn ra 1/2 ngoài lớp cơ

T_3 U xâm lấn lớp mỡ quanh bàng quang

T_{3a} U xâm lấn lớp mỡ quanh bàng quang (vi thể)

T_{3b} U xâm lấn lớp mỡ quanh bàng quang (đại thể)

T_4 U xâm lấn tuyến tiền liệt, tử cung, âm đạo, thành chậu hông hoặc thành bụng

T_{4a} U xâm lấn tuyến tiền liệt, tử cung, âm đạo

T_{4b} U xâm lấn thành chậu hông hoặc thành bụng.

– N (hạch vùng):

N_x Không xác định được hạch vùng

N_0 Không có di căn hạch vùng

N_1 Di căn 1 hạch vùng đơn độc trong khung chậu (hạch hạ vị, hạch chậu trong, hạch chậu ngoài, hạch hố bịt.

N_2 Di căn nhiều hạch vùng khung chậu (hạch hạ vị, hạch chậu trong, hạch hố bịt).

N_3 Di căn hạch chậu chung

– M (di căn xa):

M_x Không xác định được di căn xa

M_0 Không có di căn xa

M_1 Có di căn xa.

2.2.2. Chẩn đoán giai đoạn

Giai đoạn	T	N	M
Oa	T_a	N_0	M_0
Ois	T_{is}	N_0	M_0
I	T_1	N_0	M_0
II	$T_{2a, 2b}$	N_0	M_0
III	$T_{3a, 3b, 4a}$	N_0	M_0
IV	$T_{bất kỳ}$	$N_{1,2,3}$	M_0
	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1
	T_{4b}	N_0	M_0

2.3. Chẩn đoán phân biệt

– Viêm bàng quang

– U nhú bàng quang

– U cơ bàng quang

– Lao bàng quang.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc chung

Điều trị theo giai đoạn bệnh và phối hợp đa mô thức.

3.2. Các phương pháp điều trị ung thư bàng quang

3.2.1. Phẫu thuật

Cắt u (qua nội soi, hoặc mổ mở), cắt bàng quang triệt để vét hạch, cắt toàn bộ bàng quang, phẫu thuật tạo hình bàng quang. Giai đoạn muộn phẫu thuật mở thông bàng quang, dẫn lưu niệu quản.

3.2.2. Hóa trị

Hóa chất nội bàng quang hoặc toàn thân nhằm điều trị bổ trợ hoặc điều trị triệu chứng.

Hóa chất nội bàng quang nên tiến hành sớm trong vòng 24 giờ, tốt nhất 2 giờ sau phẫu thuật. Các thuốc thường được sử dụng bao gồm BCG, mytomycin C, doxorubicin, epirubicin, cisplatin, gemcitabine...

3.2.3. Xạ trị

a. Xạ trị chiếu ngoài

* Chỉ định và liều lượng

– Xạ trị tiền phẫu: cho các trường hợp khối u xâm lấn lan rộng ra các tạng xung quanh, liều 45Gy, phân liều 1,8-2Gy/ngày.

– Xạ trị hậu phẫu: 50-64Gy phân liều 1,8-2Gy/ngày, tùy tổn thương có còn lại sau phẫu thuật không.

– Xạ trị triệu chứng: giúp cầm máu, giảm đau 30Gy chia 3Gy x 10 buổi hoặc 40Gy chia 20Gy/ngày x 20 buổi.

* Mô phỏng

Chụp mô phỏng bằng CT scan, MRI hoặc tốt nhất bằng PET/CT, PET/MRI.

* Kỹ thuật

Có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT), xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

b. Xạ phẫu

Xạ phẫu có thể bằng dao gamma cổ điển, dao gamma quay (Rotating Gamma Knife), CyberKnife…

– Nguyên lý: liều bức xạ hội tụ tại tiêu điểm khối u với liều rất cao gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

– Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn một vài ổ (Oligometastasis) đặc biệt các trường hợp di căn não. Nhìn chung, ung thư bàng quang rất ít khi di căn não.

3.3. Một số phác đồ hóa chất

– Hóa chất nội bàng quang: hóa chất nội bàng quang nên tiến hành sớm sau phẫu thuật trong vòng 24 giờ.

+Mitomycin C: liều 30-40mg hoặc doxorubicin hoặc epirubicin 50mg, pha trong 50ml dung dịch natriclorua 0,9% trong trường hợp nguy cơ thấp và trung bình. Bơm vào bàng quang, 1 lần/tuần trong 4-8 tuần liên tiếp.

+Cisplatin cũng có thể sử dụng trong trường hợp không có thuốc mitomycin C và không có chống chỉ định.

+Gemcitabine liều 2.000mg pha vào 50ml dung dịch natriclorua 0,9% trong trường hợp nguy cơ trung bình.

+BCG liều 80-120mg pha vào 50ml dung dịch natriclorua 0,9% bơm vào bàng quang, 1 lần/ tuần trong 6 tuần liên tiếp.

– Hóa chất toàn thân

Phác đồ CMV

Cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 2 (sau MTX 12 giờ).

Methotrexate (MTX) 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8.

Vinblastine 4mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8.

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ MVAC

Methotrexate (MTX) 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 15, 22.

Vinblastine 3mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 2, 15, 22.

Doxorubicin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 2.

Cisplatin 70mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 2.

Chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ GC

Gemcitabine 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, ngày 1, 8, 15.

Cisplatin 70mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, ngày 2.

Chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ DC

Docetaxel 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày 1.

Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày 1.

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ PC

Paclitaxel 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, ngày 1.

Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, ngày 1.

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ gemcitabine

Gemcitabine 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, ngày 1, 8, 15.

Phác đồ gemcitabine + carboplatin

Gemcitabine 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, ngày 1, 8, 15.

Carboplatin 5 AUC, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ gemcitabine+ paclitaxel

Gemcitabine 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, ngày 1, 8.

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1 chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ Paclitaxel

Paclitaxel 250mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 24 giờ, ngày 1; chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ docetaxel

Docetaxel 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày 1; chu kỳ 21 ngày.

– Các phác đồ bước 2.

Các thuốc theo cơ chế miễn dịch tác động PD-1, PD-L1, cho thấy kết quả khả quan hơn hóa chất cho ung thư bàng quang giai đoạn tái phát di căn như: atezolizumab, nivolumab*, erdafitinib*, pembrolizumab, durvalumab*, avelumab*…

4. PHÒNG BỆNH

Tránh tiếp xúc các tác nhân gây ung thư, sinh hoạt điều độ, không hút thuốc …

5. TIÊN LƯỢNG

Bệnh hay tái phát. Tiên lượng bệnh tốt nếu được phát hiện sớm.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Sau điều trị triệt căn:

– Khám định kỳ 3 tháng 1 lần trong 5 năm đầu. Sau đó 1 năm 1 lần trong các năm tiếp theo.

– Khám: Lâm sàng, cận lâm sàng, phát hiện các tái phát, di căn và biến chứng muộn nếu có.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

8. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. HansenEric K, Roach IIIMack (2010). Bladder Cancer. Handbook of evidence-based radiation oncology. Spinger. 410-421.
10. Cambridge university (2008). "Bladder Cancer". Practical Clinical Oncology Cambridge. Cambridge University Express. 243-252.
11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Bladder Cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
12. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.

Bài 43

UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư buồng trứng (UTBT) là một trong những ung thư phụ khoa hay gặp nhất và cũng là một trong những nguyên nhân gây tử vong nhiều nhất cho nữ giới. Theo GLOBOCAN 2018, trên thế giới, UTBT đứng hàng thứ tám ở phụ nữ với tỷ lệ mới mắc 6,6/100.000 dân. Ước tính, mỗi năm có khoảng 185.000 trường hợp tử vong do UTBT. Phụ nữ Bắc Mỹ và châu Âu có tỷ lệ mắc UTBT cao nhất, tỷ lệ mắc bệnh thấp ở châu Á.

Tại Việt Namtheo GLOBOCAN 2018, mỗi năm có khoảng 1.500 trường hợp mới mắc và khoảng 850 ca tử vong do UTBT. Tỷ lệ mắc bệnh chuẩn theo tuổi là 2,7/100.000 dân. Tỷ lệ mắc tăng dần theo tuổi, phần lớn ung thư biểu mô buồng trứng gặp ở lứa tuổi hậu mãn kinh, tuổi mắc trung bình là 63. Ngược lại, ung thư tế bào mầm buồng trứng thường gặp ở phụ nữ trẻ, từ 15-20 tuổi.

UTBT là bệnh khó phòng ngừa, khó phát hiện sớm vì buồng trứng là cơ quan nằm sâu trong tiểu khung, các triệu chứng thường âm thầm, mơ hồ, không đặc hiệu dễ nhầm lẫn với các bệnh nội, phụ khoa khác, khi triệu chứng đã rõ bệnh thường ở giai đoạn muộn.

Do có sự khác biệt cơ bản về mô bệnh học và đặc điểm lâm sàng cũng như tiên lượng, có thể chia UTBT ra các loại sau: Ung thư biểu mô buồng trứng (hay gặp nhất chiếm 80-90%), ung thư tế bào mầm (5-10%), ung thư có nguồn gốc mô đệm sinh dục, ung thư bắt nguồn từ trung mô, và các ung thư di căn đến buồng trứng. Ung thư biểu mô buồng trứng là loại hay gặp nhất, thường gặp ở phụ nữ hậu mãn kinh, tiên lượng xấu; ung thư tế bào mầm ít gặp, đại đa số gặp ở phụ nữ trẻ (từ dưới 20 đến 30 tuổi), tiên lượng rất tốt, tỷ lệ chữa khỏi cao vì rất nhạy cảm với điều trị hoá chất. Về sàng lọc phát hiện sớm UTBT kết quả còn rất hạn chế. Các phương pháp thường dùng là thăm khám lâm sàng, định lượng CA 125, HE4, siêu âm đầu dò âm đạo... Gần đây đang nghiên cứu tiến hành thêm một số maker mới như M-CSF, LPA.

Nguyên nhân của bệnh vẫn chưa được rõ ràng. Rất nhiều nghiên cứu tìm hiểu mối liên quan giữa bệnh và các yếu tố môi trường, chế độ ăn, sinh sản, nội tiết, virus và di truyền trong đó yếu tố gia đình đã được xác nhận, khoảng 7% UTBT có mang tính chất gia đình. Những phụ nữ có mẹ và chị em gái mắc bệnh này có nguy cơ mắc tăng gấp 20 lần cộng đồng.

Một số nghiên cứu cho thấy chế độ ăn giàu Vitamin A và chất xơ giảm nguy cơ UTBT.

Tuổi cao cũng là một yếu tố nguy cơ vì tỷ lệ mắc ung thư biểu mô buồng trứng tăng dần theo số lần rụng trứng. Những người có thai trước 25 tuổi, mãn kinh sớm cũng liên quan đến giảm tỷ lệ mắc UTBT.

Liệu pháp hormon thay thế cũng không làm tăng nguy cơ mắc UTBT. Gần đây, một số nghiên cứu về gen cho thấy sự đột biến gen BRCA1 (nằm trên NST 17), gen p53 làm tăng nguy cơ UTBT.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

Ung thư buồng trứng ở giai đoạn sớm: triệu chứng mơ hồ, không đặc hiệu dễ nhầm lẫn với các bệnh nội khoa, sản phụ khoa khác: khó tiêu, mệt mỏi, chán ăn.

Một số triệu chứng của UTBT giai đoạn muộn hơn có thể gặp:

– Cảm giác khó chịu, ậm ạch vùng bụng dưới, đau bụng

– Bụng chướng

– Sờ thấy khối ổ bụng

– Chảy máu âm đạo

– Các triệu chứng về ruột, tiết niệu (do u chèn ép, xâm lấn).

2.1.2. Cận lâm sàng

a. Chẩn đoán hình ảnh

– Siêu âm: phát hiện các khối u buồng trứng, nhân di căn gan, phúc mạc, dịch tự do ổ bụng

– Soi ổ bụng: phát hiện u nguyên phát và các nhân di căn phúc mạc, bề mặt gan và tiến hành sinh thiết làm giải phẫu bệnh.

– Chụp Xquang phổi: có thể thấy hình ảnh di căn phổi, màng phổi.

– Chụp CT, MRI bụng: có thể thấy khối u buồng trứng, hạch ổ bụng, dịch tự do, các tổn thương di căn phúc mạc, gan…

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

b. Nội soi ổ bụng

Phát hiện u nguyên phát và các nhân di căn phúc mạc, bề mặt gan và tiến hành sinh thiết làm giải phẫu bệnh.

c. Nội soi đường tiêu hóa

Đứng trước một trường hợp u buồng trứng, cần phải nội soi dạ dày, đại trực tràng thường quy để loại trừ các khối u đường tiêu hóa di căn đến buồng trứng (Hội chứng Krukenberg).

d. Xét nghiệm tế bào học, mô bệnh học

– Chọc hút dịch ổ bụng, hạch, dịch màng phổi nếu có để làm tế bào học.

– Mô bệnh học: sinh thiết qua nội soi ổ bụng hoặc phẫu thuật để xét nghiệm mô bệnh học là xét nghiệm quyết định chẩn đoán.

e. Định lượng chất chỉ điểm khối u (Tumor marker)

– CEA; CA 125; HE4, CA 72-4, Inhhibin B, AMH, LH: Thường tăng cao, có giá trị đánh giá đáp ứng với điều trị và theo dõi tái phát di căn.

– Alpha-fetoprotein (AFP) và Human chorionic gonadotropin (HCG) tăng trong ung thư tế bào mầm.

f. Xét nghiệm gen

– Xét nghiệm gen BRCA1/BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, MUTYH, TP53, STK11, PALB2 ... giúp tiên lượng bệnh, lựa chọn các thuốc điều trị nhắm trúng đích, đánh giá khả năng mắc bệnh ung thư buồng trứng di truyền.

– Giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– Các bệnh lý viêm nhiễm, apxe vùng tiểu khung.

– Lao sinh dục, lao màng bụng.

– Các khối u khác cơ quan sinh dục (u tử cung, u lành buồng trứng).

– Các khối u đường tiêu hoá, đường tiết niệu, u sau phúc mạc, u mạc treo…

– Các ung thư di căn đến buồng trứng: phải đánh giá toàn diện trước khi điều trị.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn TNM theo AJCC (Ủy ban Phòng chống ung thư Hoa Kỳ) và FIGO (Hiệp hội Sản phụ khoa Quốc tế) phiên bản lần thứ 8 năm 2017

FIGO	Tiêu chuẩn T	TNM
	Không đánh giá được u nguyên phát	T_x
0	Không có bằng chứng về u nguyên phát	T_0
I	Ugiới hạn ở buồng trứng hoặc vòi trứng	T_1
I_A	U giới hạn ở một bên buồng trứng hoặc vòi trứng, có vỏ bọc nguyên vẹn, không có khối u trên bề mặt buồng trứng, không có tế bào ung thư trong dịch cổ trướng hay dịch rửa ổ bụng.	T_{1a}
I_B	U giới hạn ở 2 bên buồng trứng hoặc vòi trứng, có vỏ bọc nguyên vẹn, không có u ở bề mặt buồng trứng, không có tế bào ung thư trong dịch cổ trướng hay dịch rửa ổ bụng	T_{1b}
I_C	U giới hạn ở 1 hoặc 2 buồng trứng, ống dẫn trứng với các dấu hiện sau:	T_{1c}
I_{C1}	Mô bao quanh khối u bị phá vỡ trong quá trình phẫu thuật.	T_{1C1}
I_{C2}	U phá vỡ vỏ trước phẫu thuật hoặc u ở bề mặt buồng trứng, vòi trứng	T_{1C2}
I_{C3}	Tế bào ác tính trong dịch cổ trướng hay dich rửa ổ bụng	T_{1C3}

FIGO	Tiêu chuẩn T	TNM
II	U ở một hoặc hai buồng trứng hoặc vòi trứng hoặc ống dẫn trứng xâm lấn vùng chậu	T_2
II_A	U xâm lấn và/hoặc reo rắc tế bào ung thư đến tử cung và/hoặc vòi trứngvà/hoặc buồng trứng.	T_{2a}
II_B	Xâm lấn, lan tràn đến cơ quan khác trong khung chậu.	T_{2b}
III	U ở 1 hoặc 2 bên buồng trứng hoặc vòi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát nhưng có di căn phúc mạc ngoài tiểu khung và/hoặc di căn hạch sau phúc mạc (hạch chậu và/hoặc hạch cạnh động mạch chủ).	T_3
III_{A2}	Di căn vi thể phúc mạc ngoài vùng tiểu khung có hoặc không có di căn hạch sau phúc mạc.	T_{3a}
III_B	Di căn đại thể phúc mạc ngoài tiểu khung, đường kính lớn nhất ≤2cm, có hoặc không có di căn hạch sau phúc mạc.	T_{3b}
III_C	Di căn đại thể phúc mạc ngoài vùng chậu với đường kính nhân di căn >2cm, có/không có di căn hạch khoang sau phúc mạc, bao gan hoặc lách.	T_{3c}
IV	Di căn xa không kể di căn phúc mạc bao gồm: di căn màng phổi, nhu mô gan, lách, hạch bẹn.	M_1
	Không đánh giá được hạch vùng	N_x
	Không có hạch di căn vùng	N_0
	Các tế bào u tách biệt ở hạch vùng ≤0.2mm	$N_{0(i+)}$
III_{A1}	Chỉ hạch sau phúc mạc dương tính (xác định bằng mô bệnh học)	N_1
III_{A1i}	Hạch di căn lên tới 10mm.	N_{1a}
III_{A1ii}	Hạch di căn >10mm.	N_{1b}
	Chưa di căn xa	M_0
IV	Di căn xa bao gồm tràn dịch màng phổi có tế bào học dương tính, di căn nhu mô gan hoặc lách, di căn đến các cơ quan ngoài ổ bụng (bao gồm hạch bẹn và hạch ngoài ổ bụng), xâm lấn thành ruột.	M_1

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc chung

Tùy theo thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh, tuổi, tình trạng bệnh nhân… để áp dụng các phương pháp điều trị thích hợp. Điều trị đa mô thức bao gồm phẫu thuật, xạ trị, hoá trị, điều trị đích, điều trị miễn dịch …

3.2. Điều trị cụ thể

3.2.1. Đối với ung thư biểu mô buồng trứng

a. Điều trị phẫu thuật

Phẫu thuật có vai trò rất quan trọng trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng.

– Phẫu thuật sinh thiết tức thì làm mô bệnh học chẩn đoán xác định UTBT;

– Đánh giá chính xác giai đoạn bệnh;

– Phẫu thuật triệt để bao gồm cắt tử cung toàn bộ, phần phụ hai bên, mạc nối lớn. Trong tình huống bệnh đã lan tràn thì phẫu thuật lấy tối đa các tổn thương sao cho các tổn thương còn lại có kích thước ≤1cm. Trong phẫu thuật cần kiểm tra vòm hoành, toàn bộ bề mặt phúc mạc, bề mặt các cơ quan, hạch chậu, hạch chủ bụng và sinh thiết các tổn thương nghi ngờ. Dịch rửa ổ bụng cần được lấy làm xét nghiệm tìm tế bào ác tính.

– Đối với giai đoạn I_A, I_B, mô bệnh học loại biệt hóa tốt hoặc trung bình thì phẫu thuật triệt để được xem là đủ. Đối với các bệnh nhân trẻ có nhu cầu sinh con và bệnh ở giai đoạn còn khu trú (I_A, I_B), độ mô học thấp (độ I), có thể xem xét chỉ định điều trị bảo tồn với phẫu thuật giới hạn chỉ cắt phần phụ bên tổn thương.

b. Điều trị hoá chất

Hoá chất đóng vai trò ngày càng quan trọng nhất là từ khi có các tác nhân mới góp phần lớn cải thiện tiên lượng bệnh. Các hóa chất mới có hiệu quả trong điều trị UTBT bao gồm: các taxane (Paclitaxel, docetaxel), gemcitabine, lipo-doxorubicin, topotecan. Đây là những tác nhân gây độc tế bào, đặc biệt gây độc tủy xương, khi phối hợp 2 thuốc trở lên, nên theo dõi chặt chẽ sau truyền, dùng các thuốc hỗ trợ và sử dụng các thuốc dự phòng hạ bạch cầu. Điều trị hóa chất có thể là tân bổ trợ, bổ trợ hoặc giảm nhẹ cho giai đoạn di căn xa.

* Các phác đồ hóa trị tân bổ trợ hay dùng:

Phác đồ Carboplatin - paclitaxel

Carboplatin AUC 5-6, truyền tĩnh mạch ngày 1; Paclitaxel 175mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ Carboplatin - docetaxel

Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1; Docetaxel 75mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày.

* Các phác đồ hóa trị bổ trợ hay dùng:

– Paclitaxel 175mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1; Carboplatin AUC 5-6 truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày, 3-6 chu kỳ.

– Paclitaxel 80mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, và 15; Carboplatin AUC 5-6 truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày, 6 chu kỳ.

– Paclitaxel 60mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1; Carboplatin AUC 2 truyền tĩnh mạch ngày 1; hàng tuần trong 18 tuần.

– Docetaxel 60-75mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1; Carboplatin AUC 5-6 truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày, 3-6 chu kỳ.

– Carboplatin AUC 5 truyền tĩnh mạch ngày 1; Pegylated liposomal doxorubicin 30mg/m^2; chu kỳ 28 ngày, 6 chu kỳ.

* Các phác đồ hóa trị thường dùng giai đoạn di căn:

Phác đồ Carboplatin - cyclophosphamide

Carboplatin 300mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1;

Cyclophosphamide 600mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ CP

Cisplatin 75mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1;

Cyclophomide 600mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ PAC

Cisplatin 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1; Doxorubicin 50mg/m^2 da truyền tĩnh mạch ngày 1; Cyclophosphamide 750mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ Carboplatin - paclitaxel: như tân bổ trợ

Phác đồ Carboplatin - docetaxel: như tân bổ trợ

Phác đồ PT

Cisplatin 75mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1; Paclitaxel 175mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ Carboplatin - paclitaxel

Carboplatin 300mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1; Paclitaxel 175mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ gemcitabine - carboplatin

Gemcitabine 1.000mg/m^2 tiêm tĩnh mạch ngày 1 và 8

Carboplatin AUC4, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ paclitaxel đơn thuần

Paclitaxel 175mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ paclitaxel hàng tuần

Paclitaxel 80mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Phác đồ docetaxel đơn thuần

Docetaxel 100mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ topotecan

Topotecan 1,5mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch 30 phút ngày 1-5; chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ etoposide uống

Etoposide 50mg/m^2, uống từ ngày 1-21, chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ liposomal doxorubicin

Dùng trong trường hợp bệnh dai dẳng với phác đồ có cisplatin, tỷ lệ đáp ứng khoảng 26%.

Liposomal doxorubicin 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 28 ngày.

c. Điều trị đích (Targeted therapy)

Hiện nay, có nhiều tiến bộ trong điều trị ung thư buồng trứng, đặc biệt là liệu pháp nhắm trúng đích. Sự ra đời của kháng thể đơn dòng tác động lên các phân tử trên bề mặt tế bào và các chất ức chế phân tử nhỏ tác động bên trong tế bào ung thư là một tiến bộ lớn trong điều trị bệnh ung thư nói chung và ung thư buồng trứng nói riêng.

(1) Thuốc ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu: Bevacizumab

Bevacizumab là kháng thể đơn dòng ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Bevacizumab cải thiện có ý nghĩa rõ rệt khi phối hợp với hóa chất phác đồ PC (Paclitaxel - Carboplatin) trong điều trị UTBT giai đoạn III, IV và UTBT có yếu tố tiên lượng xấu, kích thước tổn thương tồn dư sau phẫu thuật >1cm. Bevacizumab đã chính thức được FDA Mỹ chấp thuận điều trị ung thư buồng trứng tái phát kháng với phác đồ có platinum từ tháng 11.2014.

* Một số phác đồ hóa chất kết hợp với bevacizumab:

Phác đồ paclitaxel - carboplatin - bevacizumab

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, ngày 1

Carboplatin AUC 5-6, truyền tĩnh mạch ngày 1

Bevacizumab 15mg/kg, truyền tĩnh mạch 30-90 phút, ngày 1

Chu kỳ 3 tuần, 6 chu kỳ. Bevacizumab tiếp tục đến đủ 12 chu kỳ.

* Phác đồ cho bệnh tái phát nhạy platin

Phác đồ bevacizumab - carboplatin - gemcitabine

Bevacizumab 15mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Gemcitabine 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 8.

Carboplatin AUC 4, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ 3 tuần/ lần, trong 6 đến 10 liệu trình.

Tiếp tục bevacizumab đơn độc (15mg/kg) mỗi 3 tuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không chịu được độc tính của thuốc.

* Phác đồ cho bệnh tái phát kháng platin

Phác đồ paclitaxel hàng tuần - bevacizumab

Paclitaxel 80mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng tuần

Bevacizumab 10mg/kg cân nặng, truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần.

Phác đồ lipodoxorubicin - bevacizumab

Lipodoxorubicin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, mỗi 3 tuần

Bevacizumab 10mg/kg, truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần.

Phác đồ topotecan - bevacizumab

Topotecan 1,25-1,5mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5, mỗi 3 tuần

Bevacizumab 15mg/kg, truyền tĩnh mạch mỗi 3 tuần.

Phác đồ topotecan hàng tuần - bevacizumab

Topotecan 1,75mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng tuần

Bevacizumab 10mg/kg, truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần.

Phác đồ docetaxel

Docetaxel 75mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày

Phác đồ gemcitabine

Gemcitabine 1000mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 8, chu kỳ 21 ngày.

(2) Thuốc ức chế PARP (Poly ADP ribose polymerase)

– Olaparib* là thuốc ức chế PARP, làm ức chế quá trình sửa chữa DNA, từ đó gây chết tế bào ung thư. Thuốc này có chỉ định:

+Điều trị duy trì ung thư biểu mô buồng trứng độ mô học cao, ung thư ống dẫn trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát ở giai đoạn tiến xa (FIGO giai đoạn III và IV) và có đột biến gen *BRCA1/2* {dạng di truyền (germline) và/hoặc dạng mắc phải (somatic)}, đang có đáp ứng (hoàn toàn hoặc một phần) sau khi hoàn tất hóa trị liệu bước 1 có chứa platinum.

+Điều trị duy trì ung thư biểu mô buồng trứng độ mô học cao, ung thư ống dẫn trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát và tái phát nhạy với platinum (platinum sensitive relapsed), đang có đáp ứng (hoàn toàn hoặc một phần) với hóa trị liệu có chứa platinum.

Liều dùng: Thuốc được dung nạp tốt, có dạng bào chế viên nén 100mg và 150mg. 2 viên 150mg x 2 lần mỗi ngày, tương đương với tổng liều hàng ngày là 600mg. Điều trị tới khi bệnh tiến triển hoặc tùy theo đánh giá của bác sĩ tại tại thời điểm 2 năm (đối với bước 1 ung thư buồng trứng giai đoạn tiến xa có đột biến BRCA).

– Các thuốc ức chế PARP thế hệ sau bao gồm rucaparib* và niraparib* được FDA chấp thuận điều trị ung thư buồng trứng tiến triển sau điều trị.

+Rucaparib* chỉ định ung thư buồng trứng tái phát có đột biến BRCA, liều dùng 600mg, uống 2 lần/ngày.

+Niraparib* được chỉ định trong điều trị ung thư buồng trứng (loại nhạy cảm với platinum trước đó) sau thất bại với ít nhất 2 bước điều trị hoá chất. Liều dùng 300mg uống hàng ngày.

d. Liệu pháp nội tiết

Liệu pháp nội tiết tố có thể được xem xét cho những bệnh nhân tái phát không có triệu chứng hoặc bệnh nhân cần nghỉ hóa trị liệu.

Tamoxifen 20mg hai lần/ngày, uống hàng ngày

Letrozole 2,5mg uống hàng ngày

e. Điều trị miễn dịch

Điều trị miễn dịch đang nở rộ mang lại nhiều hứa hẹn cho bệnh nhân ung thư nói chung, trong đó có ung thư buồng trứng. Các thử nghiệm lâm sàng với pembrolizumab, atezolizumab đang được tiến hành mang lại những kết quả khả quan ban đầu.

f. Điều trị miễn dịch phóng xạ (Radioimmunotherapy - RIT)

Hiện các kháng thể đơn dòng gắn đồng vị phóng xạ đang được thử nghiệm với hy vọng mở ra một kỷ nguyên mới cho bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn muộn, phải kể đến HMFG (human milk fat globule) gắn ^{90}Y, Hu2PLAP (Placental-like alkaline phosphatase) gắn ^{111}In, ^{123}I, Trastuzumab (kháng thể kháng HER2) gắn ^{90}Y, Pertuzumab (kháng thể kháng một domain của Her-2/neu) gắn ^{177}Lu, OC125 (kháng thể kháng kháng nguyên CA 125 trong ung thư buồng trứng) gắn ^{90}Y.

g. Xạ trị

Ít được áp dụng trong ung thư buồng trứng, bao gồm xạ trị hậu phẫu các bệnh nhân giai đoạn I, xạ trị cho những bệnh nhân không đáp ứng với hoá chất, hoặc điều trị vớt vát.

Có thể áp dụng xạ trị giảm nhẹ toàn ổ bụng trong UTBT giai đoạn muộn, UTBT tái phát lan tràn ổ bụng. Có thể xạ trị bằng máy Cobalt - 60, máy xạ trị gia tốc, máy xạ trị proton. Liều xạ 44Gy.

Xạ trị toàn não trong UTBT di căn não đa ổ (>3 ổ), liều xạ 40-45Gy, 2Gy/ngày hoặc 30Gy, 3Gy/ngày có thể phối hợp với dao gamma.

h. Xạ phẫu bằng dao gamma, dao gamma quay

Rất có xạ giá trị trong việc kiểm soát UTBT di căn não từ 1-3 ổ, kích thước dưới 3cm. Tỷ lệ kiểm soát tại não đạt 90%. Liều xạ phẫu 18-26Gy.

3.2.2. Điều trị ung thư tế bào mầm buồng trứng

Ung thư tế bào mầm buồng trứng có những đặc điểm khác như:

– Thường gặp ở phụ nữ trẻ tuổi, từ dưới 20-30 chiếm đa số. Triệu chứng thường rầm rộ như đau do căng và xoắn dây chằng buồng trứng ngay khi u còn khu trú, do vậy 70% bệnh được phát hiện ở giai đoạn I.

– Xếp loại giai đoạn giống với ung thư biểu mô buồng trứng

– Rất nhạy cảm với hoá chất và tia xạ

– Về phẫu thuật thì phẫu thuật bảo tồn được áp dụng cho mọi giai đoạn bệnh kể cả giai đoạn di căn xa. Xạ trị được cân nhắc trong vài tình huống đặc biệt khi bệnh nhân không có nhu cầu sinh con và không thể hóa trị được.

– Trong các phác đồ hoá chất, BEP có tỷ lệ đáp ứng cao hơn cả. Các phác đồ hóa chất điều trị ung thư tế bào mầm đều là những phác đồ có độc tính nặng đặc biệt với tủy xương, thận. Vì vậy khuyến cáo nên dùng các thuốc hỗ trợ, nâng cao thể trạng và sử dụng thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu (Filgrastim) sau truyền hóa chất.

Phác đồ BEP

Cisplatin 20mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Etoposide 100mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Bleomycin 20mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 2, 9, 16 (tối đa 30mg)

Chu kỳ 21 ngày, điều trị 4 đợt.

Phác đồ PVB

Cisplatin 20mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Vinblastine 12mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Bleomycin 20mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15

Chu kỳ 21 ngày, điều trị 3-4 đợt.

Phác đồ VAC

Vincristine 1,5mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 15

Dactinomycin* 0,3mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Cyclophosphamide 150mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ PEI

Ifosfamide 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5 với mesna, etoposide 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5; Cisplatin 20mg/mg^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5, chu kỳ 21-28 ngày.

3.2.3. U mô đệm - dây sinh dục

Phẫu thuật

– Phẫu thuật bảo tồn chỉ định cho bệnh nhân trẻ, giai đoạn I, có nhu cầu sinh con.

– Phẫu thuật triệt để như trong ung thư biểu mô buồng trứng cho các trường hợp còn lại.

Hóa trị

Hóa trị hỗ trợ sau mổ được chỉ định cho các giai đoạn II-III-IV và giai đoạn I ở phụ nữ trên 40 tuổi. Các phác đồ thường dùng tương tự như cho ung thư tế bào mầm bao gồm: PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin) hoặc BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin).

Xạ trị

Xạ trị vùng chậu có thể được dùng cho các trường hợp còn u sau phẫu thuật hoặc điều trị giảm nhẹ.

4. PHÒNG BỆNH

Tránh các yếu tố có nguy cơ gây ung thư, khám sức khỏe định kỳ hoặc khi có bất thường để phát hiện bệnh sớm, nhất là các phụ nữ có nguy cơ cao, xét nghiệm sàng lọc các gene BRCA1, BRCA2.

5. TIÊN LƯỢNG

Bệnh ung thư buồng trứng thường có tiên lượng xấu, kết quả điều trị ung thư buồng trứng phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Khối u càng nhỏ, chưa di căn hạch thì khả năng khỏi bệnh cao.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Định kỳ khám lại 3 tháng 1 lần cho bệnh nhân suốt thời gian 5 năm sau điều trị. Mỗi lần khám cần khám lâm sàng, phụ khoa các xét nghiệm cận lâm sàng để phát hiện sớm tái phát hoặc di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2012). Atlas PET/CT một số bệnh ung thư ở người Việt Nam. Nhà xuất bản Y học.

10. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học.
11. World Health Organization (2018). Ovarian cancer. International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2018.
12. Daniel G. Haller, Lawrence D, Kevin A, William J (2013). Gynecologic cancer. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. UBM Medica, LLC, a UBM company.
13. Devita, Hellman & Rosenberg's (2014). Gynecologic cancers. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.
14. Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff, Charles A. Koller (2010). Ovarian cancer. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. MD Anderson Centre, Texas.
15. National Comprehensive Cancer Network (2019). Ovarian Cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 44

UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư cổ tử cung là bệnh ung thư phổ biến ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới, bệnh đứng thứ hàng thứ 2 chỉ sau ung thư vú. Theo GLOBOCAN năm 2018, trên thế giới có gần 600.000 người mới mắc và xấp xỉ 312.000 người vử vong vì ung thư cổ tử cung. Tại Việt Nam, năm 2018 có 4.177 ca mới mắc và 2.420 ca tử vong. Trong 30 năm qua, nhờ các chương trình sàng lọc phát hiện sớm ung thư cổ tử cung bằng xét nghiệm tế bào học cổ tử cung - âm đạo, đã giúp giảm 70% tỷ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Triệu chứng lâm sàng

– Ra máu bất thường ở âm đạo: ra máu sau giao hợp, giữa hai kỳ kinh, sau mãn kinh, sau đại tiện gắng sức.

– Ra khí hư nhiều, khí hư lẫn máu, có mùi hôi.

– Đau vùng hạ vị, đau ngang cột sống thắt lưng.

– Có thể biếng ăn, sút cân, suy thận, phù hai chân, rò phân và nước tiểu qua đường âm đạo… khi bệnh ở giai đoạn muộn.

– Khám lâm sàng:

+Thăm khám âm đạo bằng tay và mỏ vịt: đánh giá tổn thương cổ tử cung, mức độ lan tràn của khối u ra vùng túi cùng và thành âm đạo. Quan sát trực tiếp tổn thương và sinh thiết tổn thương để có chẩn đoán mô bệnh học: hình ảnh tổn thương tại cổ tử cung: u thể sùi, loét, sùi loét, thâm nhiễm. Cần đánh giá kích thước khối u và mức độ xâm lấn của khối u vào âm đạo, túi cùng. Sinh thiết tổn thương u: sinh thiết tại rìa khối u.

+Thăm trực tràng: đánh giá mức độ xâm lấn vào dây chằng rộng, trực tràng (nếu có).

+Nếu khối u không rõ ràng cần kiểm tra bên trong ống cổ tử cung, có thể nạo hoặc hút ống cổ tử cung để lấy bệnh phẩm.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Xét nghiệm tế bào học cổ tử cung-âm đạo (Test PAP):

+Là phương pháp có giá trị để phát hiện tổn thương tiền ung thư, ung thư ở giai đoạn sớm và được dùng trong sàng lọc phát hiện sớm ung thư ở cộng đồng.

+Quệt tế bào bong cổ trong và cổ ngoài tử cung, nhuộm soi phát hiện tế bào bất thường.

– Khi phiến đồ nghi ngờ có tổn thương cần tiến hành soi cổ tử cung và sinh thiết để chẩn đoán xác định:

+Soi cổ tử cung: giúp quan sát tổn thương cổ tử cung ở giai đoạn sớm, xác định vùng ranh giới tổn thương, qua đó xác định vị trí sinh thiết chính xác. Để quan sát rõ tổn thương, có thể làm nghiệm pháp Schiller (nghiệm phát Lugol): iod sẽ làm cho những tế bào bình thường (có chứa glycogen) trở nên sẫm màu, những tế bào bất thường sẽ không đổi màu và tiến hành sinh thiết vùng không đổi màu.

+Sinh thiết tổn thương: dùng kìm sinh thiết tổn thương u để làm xét nghiệm mô bệnh học.

+Khoét chóp cổ tử cung: là biện pháp lấy bệnh phẩm để chẩn đoán mô bệnh học đồng thời cũng là biện pháp điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn tại chỗ.

– Các xét nghiệm để đánh giá giai đoạn: siêu âm ổ bụng, chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ, nội soi bàng quang-trực tràng…

– Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): CEA, CA12-5, SCC tăng cao trong một số trường hợp. Có giá trị theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: Giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

Giai đoạn sớm: cần chẩn đoán phân biệt với: viêm lộ tuyến cổ tử cung, loét cổ tử cung.

Giai đoạn muộn: cần chẩn đoán phân biệt với: lộ tuyến nhiễm khuẩn, lao cổ tử cung, giang mai cổ tử cung, polyp cổ tử cung, u nhú cổ tử cung.

2.3. Chẩn đoán nguyên nhân

Một số yếu tố được coi là có liên quan nhiều đến ung thư cổ tử cung như: quan hệ tình dục sớm, với nhiều người, sinh đẻ nhiều, vệ sinh sinh dục kém. Nhiễm Human papiloma virus (HPV): là nguyên nhân chính gây ra 70% các trường hợp. Bao gồm 140 typ, trong đó có 20 typ liên quan đến ung thư, đặc biệt typ 6, 11, 16, 18 có vai trò quan trọng trong ung thư cổ tử cung. HPV typ 16 liên quan đến ung thư biểu mô vảy tế bào lớn, HPV typ 18 liên quan đến ung thư ít biệt hóa và ung thư biểu mô tuyến.

2.4. Chẩn đoán mô bệnh học

Bệnh phẩm được lấy qua sinh thiết, khoét chóp cổ tử cung, bệnh phẩm sau phẫu thuật. Bao gồm các typ: ung thư biểu mô vảy: chiếm trên 90%. Ung thư biểu mô tuyến, tuyến vảy, u lympho, sarcoma…

2.5. Chẩn đoán giai đoạn

Phân loại giai đoạn ung thư cổ tử cung của Hiệp hội Sản Phụ Quốc tế (FIGO, 2018) và phân loại TNM theo AJCC (2017).

Bảng 1. Phân loại giai đoạn ung thư cổ tử cung

TNM	FIGO	Tổn thương
T (khối u)		
T_x		Không đánh giá được u nguyên phát
T_0		Không có bằng chứng về khối u nguyên phát
T_{is}	0	Ung thư tại chỗ
T_1	I	U còn khu trú tại tử cung
T_{1A}	I_{1A}	Ung thư xâm lấn xác định trên vi thể. Xâm lấn mô đệm sâu ≤5mm từ màng đáy và rộng ≤7mm.
T_{1a1}	I_{A1}	Xâm nhập dưới lớp màng đáy ≤3mm, rộng ≤7mm
T_{1a2}	I_{A2}	Xâm nhập dưới lớp màng đáy ≤5mm, rộng ≤7mm
T_{1b}	I_B	U còn khu trú tại cổ tử cung, kích thước lớn hơn T_{1a}/I_{A2}
	I_{B1}	U kích thước ≤2cm
	I_{B2}	U kích thước 2-4cm
	I_{B3}	U kích thước >4cm
T_2	II	Ung thư xâm lấn quá cổ tử cung nhưng chưa lan đến vách chậu hay chưa tới 1/3 dưới âm đạo
T_{2a}	II_A	Chưa xâm lấn dây chằng rộng
T_{2a}	II_{A1}	U kích thước ≤4cm
T_{2a}	II_{A2}	U kích thước >4cm
T_{2b}	II_B	U xâm lấn dây chằng rộng
T_3	III	U xâm lấn đến vách chậu và/hoặc xâm lấn 1/3 dưới âm đạo và/hoặc gây ứ nước thận hoặc làm thận mất chức năng
T_{3A}	III_A	U xâm lấn đến 1/3 dưới âm đạo, chưa xâm lấn vách chậu
T_{3B}	III_B	U xâm lấn vách chậu và/hoặc gây thận ứ nước thận hoặc làm thận mất chức năng
T_4	IV_A	U xâm lấn ra ngoài khung chậu hoặc xâm lấn bàng quang, trực tràng (có bằng chứng giải phẫu bệnh)
N (Hạch vùng): di căn hạch vùng (hạch vùng bao gồm hạch quanh CTC, dây chằng rộng, hạch hố bịt, hạch chậu gốc, chậu trong, chậu ngoài, trước xương cùng, xương cùng).		
N_x		Không đánh giá được di căn hạch vùng

TNM	FIGO	Tổn thương
N_0		Không di căn hạch vùng
$N_{0(i+)}$		Các tế bào u tách biệt ở hạch vùng kích thước ≤0,2mm
N_1		Di căn hạch vùng
M: Di căn xa		
M_0		Chưa có di căn xa
M_1	IV_B	Di căn xa (bao gồm lan tràn phúc mạc, hạch động mạch chủ bụng, hạch trung thất, hạch thượng đòn, gan, phổi, xương)

Phân loại giai đoạn bệnh

Bảng 2. Phân loại giai đoạn bệnh

Giai đoạn	T	M
I	T_1	M_0
I_A	T_{1a}	M_0
I_{A1}	T_{1a1}	M_0
I_{A2}	T_{1a2}	M_0
I_B	T_{1b}	M_0
I_{B1}	T_{1b1}	M_0
I_{B2}	T_{1b2}	M_0
II	T_2	M_0
II_A	T_{2a}	M_0
II_{A1}	T_{2a1}	M_0
II_{A2}	T_{2a2}	M_0
II_B	T_{2b}	M_0
III	T_3	M_0
III_A	T_{3a}	M_0
III_B	T_{3b}	M_0
IV_A	T_4	M_0
IV_B	$T_{bất kỳ}$	M_1

3. ĐIỀU TRỊ

Tùy theo giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học, tình trạng cụ thể để đưa ra các phác đồ điều trị phù hợp. Cụ thể:

3.1. Giai đoạn tiền xâm nhập

Loạn sản, ung thư tại chỗ. Các biện pháp điều trị: đốt lạnh, đốt laser, cắt vòng (LEEP), khoét chóp cổ tử cung, cắt tử cung toàn bộ.

3.2. Giai đoạn xâm nhập

3.2.1. Phẫu thuật

a. Khoét chóp tử cung

Chỉ định: giai đoạn IA1, phụ nữ trẻ, mong muốn sinh con.

b. Phẫu thuật Wertheim Meigs

Cắt tử cung toàn bộ + 2 phần phụ + vét hạch chậu hai bên. Chỉ định: giai đoạn I, IIa.

3.2.2. Xạ trị

Có thể đơn thuần, kết hợp với phẫu thuật, hóa chất.

a. Xạ trị triệt căn đơn thuần

– Chỉ định: giai đoạn O, I, II_A, II_B.

Phương pháp: kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát. Có thể xạ trị bằng máy ^{60}Co hoặc máy gia tốc theo phương pháp 3D conformal hoặc xạ trị điều biến liều, điều biến thể tích, xạ trị proton. Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc PET/CT, PET/MRI.

– Xạ trị áp sát đơn thuần: giai đoạn O, I_{A1}, I_{A2}.

+Xạ trị từ ngoài kết hợp xạ trị áp sát: giai đoạn II_A, II_B.

+Thể tích chiếu xạ bao gồm cổ tử cung, tử cung, hai phần phụ, hạch chậu ngoài, chậu trong, chậu gốc.

+Liều lượng: tùy thuộc thể tích khối u và sự phối hợp với xạ trị áp sát. Tổng liều: xạ trị từ ngoài 50Gy vào tiểu khung, xạ trị áp sát vào tử cung - âm đạo 20Gy.

b. Xạ trị tiền phẫu

– Chỉ định: giai đoạn I_B, II_A.

– Phác đồ:

+Nếu tổn thương <4cm: xạ trị áp sát vào tử cung, âm đạo liều 60Gy tại điểm A; phẫu thuật Wertheim sau 6 tuần.

+Nếu tổn thương >4cm: xạ trị từ ngoài vào vùng chậu 20-30Gy; xạ trị áp sát vào tử cung, âm đạo liều 65-70Gy tại điểm A; phẫu thuật Wertheim sau 6 tuần.

c. Xạ trị hậu phẫu

– Chỉ định: sau phẫu thuật, kết quả mô bệnh học của hạch, diện cắt dây chằng rộng, âm đạo dương tính.

– Biện pháp: xạ trị áp sát mỏm cụt âm đạo liều 25-30Gy hoặc xạ trị từ ngoài vào tiểu khung liều 30-50Gy và có thể nâng liều vào vùng hạch chậu đến 50-55Gy tùy theo đã xạ ngoài trước đó hay chưa.

d. Các phương pháp xạ trị

Xạ trị chiếu ngoài (EBRT: External Beam Radiation Therapy):

– Sử dụng hình ảnh cắt lớp vi tính hoặc PET/CT để mô phỏng lập kế hoạch xạ trị. PET/CT giúp đánh giá di căn hạch tốt hơn CT. Tuy nhiên, cộng hưởng từ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh tốt nhất để đánh giá mức độ xâm lấn của khối u vào tử cung, âm đạo và tổ chức xung quanh.

Thể tích xạ trị bao gồm toàn bộ khối u, dây chằng tử cung-cùng, âm đạo (dưới 3cm diện u xâm lấn tới âm đạo), hạch trước xương cùng và các hạch vùng tại vị trí khác có nguy cơ bị di căn

– Đối với các bệnh nhân không có di căn hạch sau phẫu thuật hoặc không rõ di căn hạch trên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thì thể tích xạ trị cần bao toàn bộ hạch chậu ngoài, chậu trong và hố bịt.

– Đối với bệnh nhân có nguy cơ di căn hạch nhiều (khối u kích thước lớn, khối u, nghi ngờ hoặc có di căn hạch chậu) thì thể tích xạ trị cần bao cả hạch chậu chung.

– Ở những bệnh nhân có di căn hạch chậu chung và/hoặc hạch cạnh động mạch chủ thì trường chiếu cần mở rộng đến hạch cạnh động mạch chủ ngang mức động mạch thận

– Liều xạ trị ngoài dự phòng hạch là 45Gy (phân liều 1,8-2,0Gy mỗi ngày) và nếu có hạch di căn mà không phẫu thuật được có thể tăng thêm 10-15Gy vào hạch này.

– Đối với các bệnh nhân không phẫu thuật được nên điều trị hóa-xạ trị đồng thời với cisplatin 40mg/m^2/hàng tuần trong 5 tuần hoặc cisplatin+ 5-fluorouracil (5-FU 750mg/m^2 da/ngày 1-5 và cisplatin 75mg/m^2 da ngày 1, chu kỳ 21 ngày).

– Xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị điều biến thể tích (VMAT) là các kỹ thuật xạ trị nhằm mục đích đạt liều xạ trị vào khối u và hạch là cao nhất mà giảm thiểu liều bức xạ đến ruột non, trực tràng và các cấu trúc khác (đặc biệt có ích khi xạ trị liều cao vào khối u, hạch vùng và các bệnh nhân sau khi cắt bỏ tử cung, khi xạ trị vào hạch cạnh động mạch chủ).

Khi xạ trị điều biến liều, cần phải xem xét liều xạ trị đến tổ chức ung thư và mô lành bằng cách kiểm tra đảm bảo chất lượng của quá trình xạ trị.

Tuy nhiên, IMRT không sử dụng để thay thế xạ trị áp sát trong điều trị ung thư cổ tử cung.

b. Xạ trị áp sát (Brachytherapy)

Xạ trị áp sát liều cao phối hợp với xạ ngoài có vai trò quan trọng trong phác đồ điều trị ung thư cổ tử cung. Xạ trị áp sát nhằm mục đích nâng liều cao tại vị trí tổn thương cổ tử cung, eo cổ tử cung, thân tử cung và vùng cận kề. Liều xạ suy giảm nhanh tỷ lệ nghịch với khoảng cách, vừa đạt mục đích đưa liều cao tại vị trí u, giảm liều tại bàng quang, trực tràng.

c. Xạ trị trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT)

– IORT là một kỹ thuật đặc biệt có thể cung cấp một liều xạ trị duy nhất, tập trung cao liều bức xạ tại nền khối u sau phẫu thuật hoặc các khối u không thể cắt bỏ hết được, các khối u tái phát.

– Trong IORT, các mô bình thường (như ruột hoặc các tạng khác) có thể được phẫu thuật viên đặt tránh xa vùng xạ trị nên rất ít tác dụng phụ.

– IORT có nhiều loại kích thước của đầu phát tia bức xạ (applicator) khác nhau tùy thuộc vào diện cắt và hình dạng khối u, hơn nữa diện tích xạ trị hạn chế nên bảo vệ các cấu trúc bình thường xung quanh vùng chiếu xạ.

3.2.3. Hóa trị

a. Chỉ định: giai đoạn II_B, III, IV. Bệnh nhân từ chối phẫu thuật, xạ trị.

b. Phương thức

– Hóa chất đơn thuần: giai đoạn IV_B.

– Hóa chất tiền phẫu: giai đoạn II_B.

– Hóa chất hậu phẫu: sau phẫu thuật, kết quả mô bệnh học ở hạch, diện cắt dây chằng rộng, âm đạo dương tính (kết hợp với xạ trị).

– Hóa chất kết hợp với xạ trị: giai đoạn II_B, III, IV.

Trường hợp giai đoạn I_{B2}, II_A nếu bệnh nhân từ chối phẫu thuật có thể cân nhắc hóa chất kết hợp với xạ trị.

c. Các phác đồ

Phác đồ cisplatin đơn thuần

Cisplatin: 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

Hoặc

Cisplatin: 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng tuần, kết hợp với xạ trị.

Phác đồ capecitabine

Capecitabine 1.000-1.250mg/m^2/lần, uống 2 lần/ngày, ngày 1-14, chu kỳ 21 ngày

Hoặc

Capecitabine 825mg/m^2/lần, uống 2 lần/ngày, ngày 1-5, chu kỳ 21 ngày kết hợp với xạ trị.

Phác đồ UFT

UFT (Tegafur+Uracil): 100-125mg/m^2, uống x 3 lần/ngày, ngày 1-14, chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ docetaxel đơn thuần

Docetaxel 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ paclitaxel đơn thuần

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ vinorelbine

Vinorelbine 30mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8 hoặc vinorelbin 60-80mg/m^2 da, uống ngày 1, 8. Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ topotecan

Topotecan 1,5mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 3-4 tuần.

Phác đồ Irinotecan

Irinotecan 125mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 28. Chu kỳ 42 ngày.

Phác đồ pemetrexed

Pemetrexed 900mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày

Phác đồ gemcitabine

Gemcitabine 800mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15. Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ 5 FU

5-FU 370mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch bolus

Leucovorin 200mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch bolus, mỗi 4 tuần.

Phác đồ gemcitabine - cisplatin

Cisplatin 30mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Gemcitabine 800mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8. Chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ PF:

Cisplatin: 50 -75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

5 FU: 750mg-1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4; chu kỳ 21-28 ngày, có thể kết hợp với xạ trị.

Phác đồ PC

Paclitaxel 135mg/m^2, truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1

Cisplatin: 50mg-75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2, chu kỳ 21 ngày

Hoặc

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin: 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày

Hoặc

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin: 300mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ topotecan - cisplatin

Topotecan 0,75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, ngày 1-3

Cisplatin: 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ topotecan - paclitaxel

Topotecan 0,75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, ngày 1-3

Paclitaxel: 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ vinorelbine - cisplatin

Vinorelbine 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 6-10 phút, hoặc 60-80mg/m^2 uống, hàng tuần.

Cisplatin: 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 4 giờ ngày 1, chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ EP

Etoposide: 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Cisplatin: 25mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ 2 tuần, có thể kết hợp với xạ trị.

Phác đồ IP

Ifosfamide: 5.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1

Cisplatin: 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày

Hoặc

Cisplatin: 20mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Ifosfamide: 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5, chu kỳ 21 ngày

Hoặc

Ifosfamide: 5.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1

Carboplatin: 300mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ TIP

Paclitaxel: 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin: 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Ifosfamide: 5.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 2, chu kỳ 28 ngày.

Lưu ý: Trong các phác đồ khi truyền ifosfamide cần phối hợp truyền mesna liều từ 50% đến 100% liều ifosfamide, truyền trước và sau ifosfamide để hạn chế tác dụng phụ.

d. Điều trị đích

Bevacizumab:

– Thuốc kháng sinh mạch là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp (monoclonal antibody), tác động đặc hiệu lên thụ thể tăng sinh nội mạc mạch máu (Vascular endothelial growth factor - VEGF) trên tế bào ung thư. Bevacizumab phát huy tác dụng làm giảm tăng sinh mạch, giảm nuôi dưỡng tế bào u, giảm khả năng di chuyển xâm nhập di căn của tế bào ung thư, đưa tế bào chết theo chương trình, làm tăng nhạy cảm của tế bào ung thư với hóa trị liệu.

– Bevacizumab được chỉ định cho ung thư biểu mô cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn.

– Liều dùng: 15mg/kg, truyền tĩnh mạch mỗi 3 tuần phối hợp với các phác đồ hóa chất cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính không dung nạp được.

Phác đồ BPC

Bevacizumab 15mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin: 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ BTP

Bevacizumab 15mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Topotecan 0,75mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, ngày 1-3

Paclitaxel: 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

Các thuốc phân tử nhỏ: Sunitinib, Erlotinib, Lapatinib, Pazopanib đang được nghiên cứu trong điều trị ung thư cổ tử cung hứa hẹn kết quả khả quan.

e. Điều trị miễn dịch

Tháng 6 năm 2018, pembrolizumab đã được FDA phê duyệt để điều trị cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung có bộc lộ PD-L1 tái phát, di căn hoặc tiến triển bệnh trong hoặc sau khi hóa trị.

Liều pembrolizumab 200mg/m^2 tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày, đến 2 năm hoặc khi bệnh tiến triển hoặc không dung nạp được.

3.3. Điều trị trong các trường hợp u xâm lấn rộng, di căn xa

– U xâm lấn bàng quang, trực tràng: nếu còn khả năng phẫu thuật thì phẫu thuật vét đáy chậu trước, sau, toàn bộ + điều trị hóa xạ trị; nếu không còn khả năng phẫu thuật thì điều trị hóa xạ trị.

– Khối u lan rộng chèn ép gây suy thận, chảy máu: xạ trị triệu chứng liều 30-50Gy; nếu hết suy thận và chảy máu thì xem xét khả năng điều trị hóa trị.

– Khối u xâm lấn di căn xương: dùng thuốc chống hủy xương: zoledronic acid, pamidronat… kết hợp xạ trị giảm đau (xạ ngoài: 8Gy/1 lần hoặc 4,25Gy x 4 buổi hoặc 3Gy x 10 buổi hoặc 2Gy x 20 buổi) vào vùng tổn thương di căn xương gây đau hoặc xạ trong giảm đau bằng ^{32}P.

– Khối u di căn não: xạ phẫu (bằng dao gamma, Cyberknife…) có thể kết hợp với xạ trị gia tốc toàn não.

4. TIÊN LƯỢNG

Ung thư cổ tử cung là bệnh có tiên lượng tốt nếu được chẩn đoán sớm, khả năng khỏi bệnh cao, nếu bệnh tiến triển giai đoạn muộn điều trị khó khăn, tiên lượng xấu, bệnh có thể sàng lọc để phát hiện sớm.

5. PHÒNG BỆNH

Dựa vào các yếu tố nguy cơ gây bệnh ở trên để đưa ra cách phòng bệnh thích hợp như:

– Tiêm phòng vaccin chống HPV (human papillomavirus) cho trẻ em gái từ 9-25 tuổi.

– Hạn chế quan hệ tình dục sớm, quan hệ với nhiều người.

– Vệ sinh sinh dục tốt…

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Sau điều trị triệt căn:

– Khám định kỳ 3 tháng 1 lần trong 5 năm đầu. Sau đó 1 năm 1 lần trong các năm tiếp theo.

– Khám: Lâm sàng, cận lâm sàng, phụ khoa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học.
11. K. S. Lim, P. Chan, et al (2008). Cervix cancer regression measured using weekly MR imaging during fractionated radiotherapy: Radiobiologic modeling and correlation with tumor hypoxia. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 70(1):126-33.
12. Alfonso Duenas - Gonzalez et al (2014). New molecular targets against cervical cancer. International Journal of Women's Health;6: 1023-1031.
13. National Comprehensive Cancer Network (2019). Cervical Cancer, Version 2.2019. Clinical practice guidelines in oncology.
14. World Health Organization (2018). Cervical Cancer. International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2018.

Bài 45

UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư nội mạc tử cung là loại ung thư phụ khoa phổ biến nhất ở Mỹ, chiếm tới 6% các ung thư ở nữ với 63.230 ca mắc mới và 11.350 ca tử vong năm 2018. Tại Việt Nam, theo GLOBOCAN 2018, mỗi năm có 4.150 ca mới mắc và 1.156 ca tử vong, đứng hàng thứ 11 về tỷ lệ mắc. Bệnh gặp chủ yếu ở người đã mãn kinh (75%), thường gặp ở độ tuổi ≥55 tuổi. Chỉ có 5% trường hợp mắc dưới 40 tuổi. Nguy cơ mắc bệnh tăng ở những người béo phì, đái tháo đường, có các chu kỳ không phóng noãn. Phụ nữ chưa sinh đẻ, có kinh sớm, mãn kinh muộn, điều trị nội tiết thay thế bằng estrogen, mất cân bằng estrogen trong thời gian dài, dùng thuốc tamoxifen kéo dài đều làm tăng nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung. Bên cạnh đó, tiền sử gia đình mắc ung thư buồng trứng, ung thư đại trực tràng, hội chứng Lynch II, ung thư nội mạc tử cung và ung thư vú cũng góp phần làm tăng nguy cơ mắc bệnh.

Về mô bệnh học, ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung chiếm 90% ung thư thân tử cung. Tiên lượng bệnh liên quan chặt chẽ tới giai đoạn và phân loại mô bệnh học của u.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng hay gặp nhất là ra máu âm đạo bất thường ngoài chu kỳ kinh (chiếm tới 90% các trường hợp). Vì vậy, tất cả phụ nữ đã mãn kinh có chảy máu âm đạo cần được khám phụ khoa kỹ lưỡng để chẩn đoán bệnh. Các phụ nữ chưa mãn kinh có kinh nguyệt kéo dài hoặc ra máu nhiều hơn bình thường hoặc ra máu giữa kỳ kinh cũng cần được kiểm tra (sinh thiết nội mạc tử cung). Phụ nữ đang điều trị tamoxifen có ra máu âm đạo cũng cần được sinh thiết nội mạc tử cung.

Đôi khi bệnh nhân có biểu hiện đau bụng dưới (thường ở giai đoạn muộn hơn).

Các biểu hiện ở giai đoạn rất muộn bao gồm tắc ruột, vàng da, dịch ổ bụng…

2.2. Các xét nghiệm cận lâm sàng

- Chụp buồng tử cung vòi trứng: hiện ít làm
- Siêu âm ổ bụng (qua thành bụng hoặc qua âm đạo)
- Nội soi buồng tử cung, có thể kết hợp với sinh thiết nội mạc tử cung.
- Nạo hoặc hút buồng tử cung lấy bệnh phẩm làm tế bào học và giải phẫu bệnh.
- Chụp Xquang ngực, CT scan ngực phát hiện tổn thương di căn.
- Soi bàng quang, trực tràng phát hiện tổn thương xâm lấn.

– Chụp CT scan, MRI ổ bụng, tiểu khung đánh giá mức độ xâm lấn, di căn hạch vùng.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Chụp MRI sọ não nếu bệnh nhân có triệu chứng gợi ý di căn não.

– Các xét nghiệm máu, sinh hóa, nước tiểu, vi sinh thường quy.

– Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): CEA, CA 12-5; CA 15-3 tăng cao trong một số trường hợp. Có giá trị theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

– Xét nghiệm đột biến gen: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PTEN, TP53, STK11 …

– Giải trình tự nhiều gen.

2.3. Xếp loại mô bệnh học

Mô bệnh học có vai trò quyết định chẩn đoán, đánh giá độ ác tính, tình trạng di căn hạch và xâm lấn mạch của khối u. Các thể mô bệnh học của ung thư nội mạc tử cung bao gồm:

– Ung thư biểu mô tuyến nội mạc

– Ung thư biểu mô nhú thanh dịch của tử cung

– Ung thư biểu mô tế bào sáng

– Ung thư biểu mô nhầy

– Ung thư biểu mô tế bào vảy.

Bên cạnh phân loại mô bệnh học, cần làm thêm các xét nghiệm thụ thể nội tiết estrogen receptor (ER) và progesterone receptor (PR) giúp cho việc điều trị nội tiết về sau.

2.4. Chẩn đoán giai đoạn

Để chẩn đoán giai đoạn chính xác cần dựa vào phẫu thuật. Đánh giá giai đoạn sớm theo độ sâu xâm lấn của lớp cơ tử cung. Ung thư nội mạc tử cung thường di căn tới hạch chậu, hạch cạnh động mạch chủ. Di căn xa hay gặp ở phổi, hạch bẹn, hạch thượng đòn, gan, xương, não và âm đạo.

Bảng 1. Chẩn đoán giai đoạn ung thư nội mạc tử cung theo FIGO và AJCC 2017

AJCC	FIGO	Tổn thương
T		
T_x		Không đánh giá được tình trạng u nguyên phát
T_0		Không có bằng chứng về u nguyên phát
T_{is}		Ung thư tại chỗ
T_1	I	Khối u khu trú trong buồng tử cung, bao gồm cả xâm lấn tuyến cổ trong.
T_{1a}	I_A	U xâm lấn <50% cơ tử cung
T_{1b}	I_B	U xâm lấn ≥50% cơ tử cung
T_2	II	U xâm lấn mô đệm liên kết của cổ tử cung nhưng chưa vượt quá tử cung. Không bao gồm xâm lấn tuyến cổ trong.
T_3	III	Khối u xâm lấn thanh mạc, phần phụ, âm đạo hoặc parametrium (tổ chức xơ và mỡ quanh tử cung).
T_{3A}	III_A	Khối u xâm lấn thanh mạc và/hoặc phần phụ (xâm lấn trực tiếp hoặc di căn).
T_{3B}	III_B	Khối u xâm lấn trực tiếp hoặc di căn tới âm đạo hoặc xâm lấn parametrium.
T_4	IV_A	Khối u xâm lấn niêm mạc bàng quang và/hoặc niêm mạc ruột
N		
N_x		Không đánh giá được hạch vùng
N_0		Không di căn hạch vùng
$N_{0(+)}$		Các tế bào u tách biệt ở hạch lympho kích thước ≤0,2cm
N_1		Di căn hạch chậu
N_{1mi}	III_{C1}	Di căn hạch chậu kích thước >0,2cm nhưng ≤2cm
N_{1a}	III_{C1}	Di căn hạch chậu kích thước >2cm
N_2	III_{C2}	Di căn hạch cạnh động mạch chủ, có hoặc không di căn hạch chậu
N_{2mi}	III_{C2}	Di căn hạch cạnh động mạch chủ kích thước >0,2cm nhưng ≤2cm, có hoặc không di căn hạch chậu
N_{2a}	III_{C2}	Di căn hạch cạnh động mạch chủ kích thước >2cm, có hoặc không di căn hạch chậu
M		
M_0		Chưa di căn xa
M_1	IV_B	Có di căn xa (bao gồm di căn hạch bẹn, phúc mạc, không bao gồm di căn hạch chủ bụng, âm đạo, phần phụ hoặc phúc mạc tiểu khung).

Bảng 2. Phân loại giai đoạn theo AJCC lần thứ 8 năm 2017

Giai đoạn	T	N	M
I	T_1	N_0	M_0
I_A	T_{1a}	N_0	M_0
I_B	T_{1b}	N_0	M_0
II	T_2	N_0	M_0
III	T_3	N_0	M_0
III_A	T_{3a}	N_0	M_0
III_B	T_{3b}	N_0	M_0
III_{C1}	T_{1-3}	N_1	M_0
III_{C2}	T_{1-3}	N_2	M_0
IV_A	T_4	$N_{bất kỳ}$	M_0
IV_B	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1

3. ĐIỀU TRỊ

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính trong ung thư nội mạc tử cung bao gồm cắt tử cung toàn bộ, vòi - buồng trứng hai bên, vét hạch chậu và hạch cạnh động mạch chủ. Phẫu thuật kết hợp hoặc không với xạ trị được tiến hành ở bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn khu trú. Xạ trị chiếu ngoài kết hợp xạ trị áp sát thường được dùng ở giai đoạn bệnh không mổ được. Hóa trị được sử dụng cho bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển, di căn xa.

3.1. Điều trị giai đoạn I

Phương pháp điều trị là phẫu thuật, xạ trị bổ trợ (bao gồm xạ trị áp sát và/hoặc xạ trị chiếu ngoài) được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân có các yếu tố tiên lượng xấu (mô học độ 2 hoặc 3, u xâm lấn ≥50% cơ tử cung).

3.2. Điều trị giai đoạn II

Phương pháp điều trị là phẫu thuật sau đó xạ trị áp sát và/hoặc xạ trị chiếu ngoài. Với những bệnh nhân có độ mô học 3 cân nhắc hóa trị bổ trợ.

3.3. Điều trị giai đoạn III, IV

Điều trị hệ thống bao gồm hóa trị, điều trị đích và nội tiết, có hoặc không kết hợp với xạ trị chiếu ngoài xạ trị áp sát.

3.3.1. Xạ trị

a. Xạ trị chiếu ngoài

* Chỉ định

Bổ trợ sau phẫu thuật ung thư nội mạc tử cung xâm lấn tiểu khung +/- có di căn hạch vùng.

* Mô phỏng

Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc tốt nhất bằng PET/CT, PET/MRI.

* Kỹ thuật

Có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT), xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

b. Xạ phẫu

Xạ phẫu có thể bằng dao gamma cổ điển, dao gamma quay (Rotating Gamma Knife), CyberKnife…

– Nguyên lý: Liều bức xạ hội tụ tại tiêu điểm khối u với liều rất cao gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

– Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn một vài ổ (Oligometastasis) đặc biệt các trường hợp di căn não.

c. Xạ trị áp sát

Vào diện u trong các trường hợp không phẫu thuật triệt căn hoặc tăng liều xạ sau khi xạ trị chiếu ngoài.

3.3.2. Hóa trị

Các phác đồ thường sử dụng:

Carboplatin - paclitaxel

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin: AUC 5-6, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày.

Cisplatin - doxorubicin

Doxorubicin 60mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ 21 ngày.

Cisplatin - doxorubicin - paclitaxel

Doxorubicin 45mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Paclitaxel 160mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 2.

Chu kỳ 21 ngày.

Carboplatin - docetaxel

Docetaxel 60-75mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin: AUC 5-6, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày.

Ifosfamide - paclitaxel

Paclitaxel 135mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Ifosfamide 1,6g/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2, 3

Chu kỳ 21 ngày.

Cisplatin - ifosfamide

Cisplatin 20mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-4

Ifosfamide 1,5g/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-4

Mesna 120mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch liều bolus trong 15 phút

Mesna 1,5 g/m^2 da, truyền tính mạch liên tục ngày 1-5.

Chu kỳ 21 ngày.

Carboplatin - paclitaxel - bevacizumab

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin: AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1

Bevacizumab 15mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Everolimus - letrozole

Everolimus: uống 10mg/ngày

Letrozole: uống 2,5mg/ngày.

Hóa trị đơn chất

- Cisplatin: 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
- Carboplatin: 400mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
- Doxorubicin: 60mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 28 ngày.
- Liposomal doxorubicin: 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 28 ngày
- Paclitaxel: 110-200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày
- Albumin-paclitaxel
- Topotecan: 1,5mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5, chu kỳ 21 ngày.
- Bevacizumab: 15mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
- Temsirolimus*: 25mg, truyền tĩnh mạch hàng tuần.
- Docetaxel: 36mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, chu kỳ 28 ngày

– Ifosfamide: 2g/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-3, chu kỳ 21 ngày. Mesna tổng 2g chia 4 lần, truyền tĩnh mạch trong 15 phút trước và sau 4 giờ, 8 giờ, 12 giờ truyền Ifosfamide.

– Gemcitabine 1.000mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1,8, 15, chu kỳ 28 ngày.

3.3.3. Điều trị nội tiết

Liệu pháp nội tiết được sử dụng trong điều trị ung thư nội mạc tử cung tái phát hoặc di căn. Các nghiên cứu chưa thống nhất được liều, thời gian điều trị, loại thuốc được cho là có hiệu quả vượt trội. Yếu tố tiên lượng mức độ đáp ứng với liệu pháp bao gồm: mật độ thụ thể nội tiết (ER/PR), mức độ biệt hóa khối u, thời gian không bệnh. Các thuốc nội tiết bao gồm:

– Megestrol/tamoxifen: Megestrol acetate 80mg, uống 2 lần/ngày, hàng ngày trong 3 tuần xen kẽ với tamoxifen 20mg, uống 2 lần/ngày, hàng ngày trong 3 tuần.

– Ức chế men aromatase: Arimidex 1mg uống hàng ngày cho ung thư nội mạc tử cung có thụ thể nội tiết (+).

– Fulvestrant: 500mg tiêm bắp sâu mỗi 2 tuần cho 1 tháng đầu, sau đó cứ 1 tháng 1 lần.

3.3.4. Điều trị đích

Thuốc kháng tăng sinh mạch (Vascular endothelial growth factor-VEGF) bevacizumab kết hợp với hóa chất đang được nghiên cứu trong điều trị ung thư nội mạc tử cung. Các thử nghiệm lâm sàng bước đầu cho kết quả hứa hẹn.

3.3.5. Điều trị miễn dịch

Liệu pháp miễn dịch với pembrolizumab phối hợp lenvatinib được chỉ định điều trị bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn tiến xa, không có sự bất ổn môi trường vi vệ tinh ở mức cao (MSI-H) hoặc thiếu hụt sửa chữa ghép cặp (dMMR) với bệnh tiến triển sau trị liệu toàn thân trước đó và không có chỉ định phẫu thuật hoặc xạ trị.

4. PHÒNG BỆNH

Tránh các yếu tố có nguy cơ gây ung thư, khám sức khỏe định kỳ hoặc khi có bất thường để phát hiện bệnh sớm.

5. TIÊN LƯỢNG

Kết quả điều trị ung thư nội mạc tử cung phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Khối u càng nhỏ, chưa di căn hạch thì khả năng khỏi bệnh cao.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Định kỳ khám lại 3 tháng 1 lần cho bệnh nhân suốt thời gian 5 năm sau điều trị. Mỗi lần khám cần khám lâm sàng, phụ khoa các xét nghiệm cận lâm sàng để phát hiện sớm tái phát hoặc di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Dellinger TH, Monk BJ (2009). Systemic therapy for recurrentendometrial cancer: a review of North American trials. Expert Rev Anticancer Ther; 9:905-916.
10. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D et al (2017). Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1- Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. J Clin Oncol; 35:2535-2541.
11. Simpkins F, Drake R, Escobar PF et al (2015). A phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma (EMCA). Gynecol Oncol;136:240-245.
12. National Comprehensive Cancer Network (2019). Cervical cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 46

UNG THƯ ÂM HỘ

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư âm hộ (UTAH) là loại ung thư ít gặp chiếm từ 3-5% các ung thư sinh dục nữ, xảy ra chủ yếu ở người cao tuổi, thường gặp nhất ở lứa tuổi 65-75 tuổi. Theo GLOBOCAN 2018, thế giới mỗi năm có khoảng trên 44.000 người mới mắc và trên 15.000 người tử vong. Tại Việt Nam mỗi năm có 188 ca mới mắc và 87 ca tử vong do ung thư âm hộ. Nguyên nhân mắc bệnh chưa rõ, nhiễm virrus gây u nhú ở người (HPV) làm tăng nguy cơ bị bệnh, nhiều trường hợp bệnh xuất hiện sau sùi mào gà (condyloma). Thông thường bệnh phát sinh từ tổn thương tiền ung thư gọi là tân sản nội biểu mô âm hộ.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

* Triệu chứng chủ quan:

Triệu chứng sớm hay gặp là ngứa âm hộ trong thời gian dài. Về sau bệnh nhân có thể có chảy máu, chảy dịch khi có loét bề mặt, muộn hơn có đái khó và đau. Bệnh nhân thường tự sờ thấy khối u, khi để muộn có thể sùi thành khối lớn.

* Khám thực thể:

– Khám thấy tổn thương nổi gồ, có thể đỏ tươi hoặc có những mảng trắng hoặc có những nụ sùi. Hầu hết UTAH biểu hiện đơn ổ trên bệnh nhân đã mãn kinh thường liên quan đến các tổn thương mạn tính ở âm hộ. Có khoảng 5% biểu hiện đa ổ thường ở những phụ nữ trẻ.

– Vị trí thường gặp ở môi lớn (50%), sau đó là môi nhỏ (15-20%), hiếm gặp ở vị trí âm vật.

– Cần khám phụ khoa toàn diện, khám hạch bẹn, các cơ quan xung quanh đánh giá mức độ xâm lấn của bệnh.

– Để chẩn đoán sớm trước một tổn thương âm hộ, thầy thuốc cần bấm sinh thiết. Sử dụng máy soi cổ tử cung sau khi chấm acid acetic 3-6% giúp quan sát tốt hơn để chọn vị trí sinh thiết, đặc biệt ở những phụ nữ có tổn thương rộng.

2.2. Cận lâm sàng

– Sinh thiết: giúp chẩn đoán xác định. Đối với các tổn thương nhỏ nghi ngờ, có thể cắt gọn toàn bộ tổn thương vừa giúp chẩn đoán, vừa điều trị.

– Soi bàng quang: xác định xem có xâm lấn bàng quang hay không. Nếu thấy tổn thương nghi ngờ, cần sinh thiết.

– Soi trực tràng: đánh giá có xâm lấn trực tràng hay không. Nếu thấy tổn thương nghi ngờ, cần sinh thiết.

– Chụp hệ tiết niệu có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch (UIV) trường hợp u lan rộng chèn ép đường niệu.

– Chụp Xquang phổi, siêu âm ổ bụng: Đánh giá di căn xa.

– Chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ chậu hông, bụng, ngực đánh giá tổn thương di căn.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): CEA, SCC tăng cao trong một số trường hợp. Có giá trị theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

– Xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu đánh giá tình trạng thiếu máu, chức năng gan, thận.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

2.3. Mô bệnh học

2.3.1. Các khối u biểu mô của âm hộ và các tổn thương liên quan (theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới)

* Các tổn thương vảy:

– Tân sản nội biểu mô (tân sản nội biểu mô âm hộ - VIN)

+Loạn sản nhẹ (VIN 1).

+Loạn sản vừa (VIN 2).

+Loạn sản nặng (VIN 3).

+UTBM tại chỗ (VIN 3).

– UTBM tế bào vảy: chiếm từ 85-90% các UTAH

+Sừng hóa.

+Không sừng hóa.

+Dạng đáy (basaloid).

+Dạng mụn cơm (verrucous).

+Dạng sùi mào gà (condylomatous).

+Các loại khác.

– UTBM tế bào đáy.

* Các tổn thương tuyến:

- Bệnh Paget của âm hộ.
- UTBM của tuyến Bartholin.
- UTBM cùng dạng với UTBM tuyến vú.
- UTBM của tuyến mồ hôi.
- Các UTBM tuyến khác.

2.3.2. Các khối u không phải biểu mô

- U hắc tố: chiếm khoảng 5-10% trường hợp UTAH.
- Các ung thư tổ chức liên kết (sarcoma).
- Bệnh mô bào X.

Do UTBM vảy là loại chủ yếu, các thông tin về UTBM trong bài này tập trung vào thể mô bệnh học này.

2.4. Chẩn đoán giai đoạn

Bảng 1. Phân loại giai đoạn theo FIGO và AJCC lần thứ 8 năm 2017

AJCC	FIGO	
T_x		U nguyên phát không đánh giá được
T_0		Không có bằng chứng của u nguyên phát
T_1	I	Tổn thương giới hạn tại âm hộ hoặc tầng sinh môn.
T_{1a}	I_A	Tổn thương ≤2cm giới hạn ở âm hộ và đáy chậu, xâm nhập mô đệm ≤1mm.
T_{1b}	I_B	Tổn thương >2cm, hoặc kích thước bất kỳ nhưng xâm lấn mô đệm >1mm, còn giới hạn ở âm hộ và đáy chậu
T_2	II	Khối u với kích thước bất kỳ nhưng xâm lấn đến các cơ quan xung quanh đáy chậu (1/3 dưới niệu đạo, 1/3 dưới âm đạo hoặc hậu môn).
T_3	IV_A	Khối u xâm lấn tới bất kỳ bộ phận sau: 2/3 trên niệu đạo, 2/3 trên âm đạo, niêm mạc bàng quang, niêm mạc trực tràng, hoặc cố định vào xương chậu.
N_x		Hạch vùng không đánh giá được
N_0		Không di căn hạch vùng
$N_{0(i+)}$		Các tế bào u tách biệt ở hạch vùng kích thước ≤0,2mm
N_1	III	Di căn 1-2 hạch vùng, mỗi hạch<5mm, hoặc di căn 1 hạch vùng có kích thước ≥5mm.
N_{1a}	III_A	Di căn 1-2 hạch, mỗi hạch <5mm
N_{1b}	III_A	Di căn 1 hạch có kích thước ≥5mm
N_2		Di căn ≥3 hạch vùng có kích thước mỗi hạch <5mm hoặc di căn ≥2 hạch vùng có kích thước ≥5mm hoặc có phần ngoài hạch.

N_{2a}	III_B	Di căn ≥3 hạch vùng có kích thước <5mm
N_{2b}	III_B	Di căn ≥2 hạch vùng có kích thước ≥5mm
N_{2c}	III_C	Di căn hạch, có tổn thương ra ngoài hạch
N_3	IV_A	Hạch vùng di căn cố định hoặc loét
M_x		Di căn xa không đánh giá được
M_0		Không có di căn xa
M_1	IV_B	Di căn xa (bao gồm di căn hạch chậu)

Bảng 2. Phân loại giai đoạn bệnh

Giai đoạn	T	N	M
I	T_1	N_0	M_0
I_A	T_{1a}	N_0	M_0
I_B	T_{1b}	N_0	M_0
II	T_2	N_0	M_0
III	T_1-T_2	N_1-N_{2c}	M_0
III_A	T_1-T_2	N_1	M_0
III_B	T_1-T_2	N_{2a} N_{2b}	M_0
III_C	T_1-T_2	N_{2c}	M_0
IV	T_1 - T_3	N_3	M_0
IV_A	T_1-T_2	N_3	M_0 - M_1
IV_A	T_3	$N_{bất kỳ}$	M_0
IV_B	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Phẫu thuật

– Giai đoạn 0 và các tổn thương tiền ung thư: các tổn thương sớm này có thể điều trị sớm bằng sinh thiết cắt bỏ tổn thương hoặc đốt bằng laser CO_2 hoặc kết hợp cả hai.

– Đối với các trường hợp xâm lấn tại chỗ (giai đoạn I; II), những tổn thương này có thể điều trị bằng cắt bỏ tại chỗ rộng rãi, phẫu thuật cắt bỏ âm hộ một bên hoặc cắt bỏ âm hộ triệt căn biến đổi đảm bảo diện cắt an toàn (diện cắt cách bờ tổn thương 1-2cm) kèm theo vét hạch bẹn.

3.2. Xạ trị

– Áp dụng cho các trường hợp sau phẫu thuật diện cắt còn tổ chức ung thư, hạch bẹn dương tính, bệnh tái phát, di căn hoặc các bệnh nhân không phù hợp để tiến hành phẫu thuật.

– Xạ trị áp sát nhằm tăng liều xạ vào vị trí khối u.

3.3. Hóa trị

3.3.1. Hóa - xạ trị đồng thời

– Áp dụng ở giai đoạn bệnh tiến triển tại chỗ (T_2, T_3, hạch bẹn dương tính) hoặc giai đoạn di căn.

– Phác đồ hóa chất thường sử dụng: Cisplatin 40mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch hàng tuần.

– Các phác đồ khác ít sử dụng:

+Fluorouracil - mitomycin C

5-Fluorouracil: 1.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch 24 giờ.

Mitomycin C: 10mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 28 ngày.

+Cisplatin - fluorouracil

5-Fluorouracil: 1.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1.

Cisplatin: 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 14 ngày.

3.3.2. Giai đoạn tiến triển, di căn xa

Các phác đồ thường sử dụng:

– Cisplatin: Cisplatin 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 mỗi 3 tuần.

– Cisplatin - paclitaxel

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Cisplatin: 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

– Cisplatin - 5-fluorouracil

5-Fluorouracil: 800mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1-4.

Cisplatin: 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

– Cisplatin - 5-fluorouracil - paclitaxel

5-Fluorouracil: 800mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch 24 giờ ngày 1-4.

Cisplatin: 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 2,3.

Paclitaxel: 175mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 21 ngày.

– Vincristine - cisplatin - bleomycin

Vincristine: 1mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-3.

Cisplatin: 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Bleomycin: 25UI/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-3. Chu kỳ 10 ngày.

– Carboplatin - paclitaxel

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Carboplatin: AUC 5-6, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

– Paclitaxel: 175mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch mỗi 3 tuần.

– Cisplatin - vinorelbine:

Cisplatin: 80mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Vinorelbine: 25mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8 hoặc vinorelbine 60-80mg/m^2 da, uống ngày 1, 8, chu kỳ 21 ngày.

– Cisplatin - gemcitabine

Cisplatin 75mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Gemcitabine 1.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, chu kỳ 21 ngày.

3.3.3. Điều trị đích

a. Bevacizumab dùng phối hợp với hóa chất

Bevacizumab 15mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

b. Các thuốc phân tử nhỏ

Một nghiên cứu lâm sàng phase II tiến hành trên 41 bệnh nhân nữ ung thư âm hộ tái phát di căn xa được điều trị bằng erlotinib (thuốc ức chế tyrosin kinase) với liều 150mg/ngày, uống hàng ngày cho thấy một số bệnh nhân đáp ứng một phần, 40% bệnh nhân ổn định.

3.3.4. Điều trị miễn dịch

Điều trị miễn dịch là một xu hướng mới có nhiều hứa hẹn trong điều trị nhiều bệnh ung thư. Nguyên lý của liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư đó là: các tế bào lympho T của hệ miễn dịch trong cơ thể có khả năng tiêu diệt tế bào ung thư, tuy nhiên các "điểm kiểm soát miễn dịch" (immune checkpoint) trên một số tế bào ung thư như CTLA-4 và PD-L1 có khả năng giúp các tế bào này thoát khỏi sự tiêu diệt của tế bào T. Vì vậy, nếu ức chế hoạt động của CTLA-4 và PD-L1 có thể làm tăng khả năng nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư của các lympho T.

Hiện nay một số thuốc ức chế miễn dịch như pembrolizumab, nivolumab* đang được tiến hành nghiên cứu trên các bệnh nhân ung thư âm hộ giai đoạn tiến triển và di căn xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 445-446.
2. Nguyễn Bá Đức (2007). Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư. Ung thư âm hộ. tr: 352-361.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Gunter Deppe, Ismail Mert, Jimmy Belotte, Ira S. Winer (2013). Chemotherapy of vulvar cancer: a review. The central European Jounal of Medicine.
10. National Comprehensive Cancer Network (2019). Cervical Cancer. Version 1.2019. Clinical practice guidelines in oncology.

Bài 47

UNG THƯ TINH HOÀN

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tinh hoàn (UTTH) là bệnh ác tính phổ biến nhất ở nam giới trẻ tuổi, bao gồm 2 nhóm lớn: 95% là khối u tế bào mầm, 5% không phải tế bào mầm. U tế bào mầm chia ra 2 loại: nhóm u tinh (seminoma) và nhóm u mầm không phải tế bào dòng tinh.

Ung thư tinh hoàn là bệnh ung thư có khả năng chữa khỏi cao, tính chung cho các giai đoạn có thể chữa cho 90% bệnh nhân, ở giai đoạn lan tràn của bệnh cũng có thể cứu chữa cho 80% các trường hợp bệnh khỏi hoàn toàn.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Triệu chứng lâm sàng

– Thể tích tinh hoàn tăng lên.

– Cảm giác căng tức.

– U thường không đau hoặc đau ít.

– Khám và so sánh hai tinh hoàn để phát hiện bất thường, ngoài ra chú ý thăm khám phát hiện hạch bẹn. Đôi khi chỉ khám thấy một tinh hoàn, còn một tinh hoàn lạc chỗ nằm trong ổ bụng.

– Khám lâm sàng có thể phát hiện u khu trú một bên hay đã xâm lấn sang bên kia hoặc u đã xâm lấn thừng tinh.

– Trong giai đoạn muộn, ung thư có thể vỡ ra trong hoặc ngoài bìu. Trong trường hợp tinh hoàn lạc chỗ trong ổ bụng, khối u có thể vỡ và xâm lấn các tổ chức xung quanh ổ bụng.

– Ung thư tế bào mầm hay di căn theo đường bạch mạch tới hạch chủ lưng, hạch chậu hoặc hạch bẹn, có thể đi vào phổi gan não và xương (biểu hiện các triệu chứng tương ứng). Đôi khi phù bạch huyết chi dưới.

– Khi thấy tinh hoàn sưng to, đau hoặc khám thấy không đủ hai tinh hoàn hoặc có kèm theo các dấu hiệu di căn, phải theo dõi ung thư tinh hoàn.

2.2. Triệu chứng cận lâm sàng

– Chẩn đoán hình ảnh:

+Siêu âm: để phát hiện di căn hạch và các tạng trong bụng. Đặc biệt quan trọng trong trường hợp tinh hoàn ẩn. Siêu âm bìu để phát hiện u và phân biệt với tràn dịch màng tinh hoàn.

+Chụp Xquang tim phổi: phát hiện di căn phổi, hoặc bất thường để định hướng chụp CT scan.

+Chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ, chụp bạch mạch: đánh giá tình trạng u và hạch.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Xét nghiệm tế bào và mô bệnh học:

+Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ là phương pháp chẩn đoán sơ bộ, nhanh, không được ESMO, NCCN khuyến cáo.

+Sinh thiết tinh hoàn: nên làm sinh thiết mở hoặc sinh thiết tức thì, tránh làm reo rắc tế bào u.

– Xét nghiệm các chất chỉ điểm u: giúp chẩn đoán và theo dõi tiến triển bệnh.

+hCG (Human Chorionic Gonadotropin): tăng cao, chỉ số bình thường <10 UI/ml.

+LDH (Lactico dehydrogenase): tăng cao trong các trường hợp đã di căn xa.

+AFP (Anpha feto-protein): thường tăng cao.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

– Chẩn đoán xác định: dựa vào mô bệnh học, có 3 loại: (Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới 2014).

+U tinh: u tinh, u tinh kinh điển, u tinh giảm biệt hóa, u tinh bào.

+U không tinh: ung thư biểu mô phôi, u túi noãn hoàng, u quái, ung thư rau.

+U không phải tế bào mầm: u tế bào đệm, u lympho, ung thư biểu mô tại chỗ.

2.3. Chẩn đoán phân biệt

Phân biệt với u và hạch bệnh lý khác. Đặc biệt cần phân biệt với: viêm mào tinh hoàn hay tràn dịch màng tinh hoàn.

2.4. Chẩn đoán giai đoạn bệnh

* Xếp loại TNM theo AJCC lần thứ 8 năm 2017: gồm T, N, M, S

T: U nguyên phát

T theo lâm sàng (cT)

cT_x: Không đánh giá được u nguyên phát

cT_0: Không có bằng chứng của u nguyên phát

cT_{is}: Tân sản tế bào mầm tại chỗ

cT_4: U xâm lấn bìu có hoặc không xâm lấn mạch/bạch huyết

T theo mô bệnh học (pT)

pT_x: U nguyên phát không đánh giá được

pT_0: Không có bằng chứng của u nguyên phát

pT_{is}: Tân sản tế bào mầm tại chỗ

pT_1: U giới hạn ở tinh hoàn không xâm lấn mạch bạch huyết

pT_{1a}: Kích thước u <3cm

pT_{1b}: Kích thước u ≥3cm

pT_2: U giới hạn ở tinh hoàn có xâm lấn mạch bạch huyết, hoặc u xâm lấn qua màng trắng hoặc mào tinh có hoặc không xâm lấn mạch bạch huyết.

pT_3: U xân lấn thừng tinh có hoặc không xâm lấn mạch bạch huyết

pT_4: U xâm lấn bìu có hoặc không xâm lấn có hạch bạch huyết

N: hạch vùng

N theo lâm sàng (cN)

cN_x: Không đánh giá được hạch vùng

cN_0: Không có di căn hạch vùng

cN_1: Di căn 1 khối hạch vùng kích thước ≤2cm hoặc di căn nhiều hạch nhưng không có hạch nào kích thước lớn nhất >2cm.

cN_2: Di căn 1 khối hạch vùng kích thước >2cm và ≤5cm

cN_3: Di căn 1 khối hạch vùng kích thước >5cm

N theo mô bệnh học (pT):

pN_x: Không đánh giá được hạch vùng

pN_0: Không có di căn hạch vùng

pN_1: Di căn 1 khối hạch vùng kích thước lớn nhất ≤2cm và ≤5 hạch dương tính, không hạch nào >2cm.

pN_2: Di căn 1 khối hạch vùng kích thước >2cm và ≤5cm hoặc nhiều hơn 5 hạch dương tính, kích thước ≤5cm hoặc có bằng chứng xâm lấn ngoài hạch.

pN_3: Di căn khối hạch kích thước >5cm

M: Di căn xa

M_0: Chưa có di căn xa.

M_1: Đã có di căn xa.

M_{1a}: Di căn hạch không phải hạch sau phúc mạc hoặc di căn phổi

M_{1b}: Di căn tạng khác

S: Xét nghiệm chỉ điểm u trong huyết thanh

Sx: Xét nghiệm chỉ điểm u không có sẵn hoặc không được thực hiện

S_0: Nồng độ chỉ điểm u trong giới hạn bình thường

S1: LDH <1,5 lần giới hạn trên chỉ số bình thường và hCG <5.000mIU/mL và AFP <1.000ng/mL.

S2: LDH từ 1,5-10 lần giới hạn trên chỉ số bình thường hoặc hCG: 5.000-50.000mIU/mL hoặc AFP: 1.000-10.000ng/mL

S3: LDH>10 lần giới hạn trên chỉ số bình thường hoặc hCG>50.000mIU/mL hoặc AFP >10.000ng/mL

* Phân giai đoạn theo TNM

Giai đoạn	T	N	M	S
0	pT_{is}	N_0	M_0	S_0
I	pT_{1-4}	N_0	M_0	S_x
I_A	pT_1	N_0	M_0	S_0
I_B	pT_{2-4}	N_0	M_0	S_0
I_S	$T_{bất kỳ}$	N_0	M_0	S_{1-3}
II	$T_{bất kỳ}$	N_{1-3}	M_0	S_x
II_A	$T_{bất kỳ}$	N_1	M_0	S_{0-1}
II_B	$T_{bất kỳ}$	N_2	M_0	S_{0-1}
II_C	$T_{bất kỳ}$	N_3	M_0	S_{0-1}
III	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1	S_x
III_A	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_{1a}	S_{0-1}
III_B	$T_{bất kỳ}$	N_{1-3}	M_0	S_2
	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_{1a}	S_2
III_C	$T_{bất kỳ}$	N_{1-3}	M_0	S_3
	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_{1a}	S_3
	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_{1b}	$S_{bất kỳ}$

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc điều trị

– Theo từng giai đoạn và thể bệnh để áp dụng 3 phương pháp: phẫu thuật, xạ trị, hóa trị.

– U không dòng tinh thường có tiên lượng xấu hơn. Sử dụng hóa chất cũng làm tiên lượng của bệnh được cải thiện nhiều.

– Điều trị theo giai đoạn T, N, M

+U tinh bào:

Giai đoạn u khu trú ở tinh hoàn: phẫu thuật được lựa chọn trước tiên, sau đó xạ trị. U tinh là loại ung thư rất nhạy cảm với điều trị bằng xạ trị. Liều 25-30Gy vào diện u và vùng hạch chậu, hạch chủ bụng, hạch trung thất và thượng đòn.

Giai đoạn di căn hạch: hạch <5cm được chỉ định tia xạ, liều 50-70Gy vào diện u và hạch liên quan; hạch >5cm hoặc di căn hạch lan tỏa nên điều trị bằng hóa chất, thường sử dụng phác đồ có cisplatin (BEP - đáp ứng khoảng 70-90%).

Giai đoạn di căn các tạng và di căn trên cơ hoành: liệu pháp hóa chất (BEP…) được lựa chọn đầu tiên. Sau đó, u còn sót lại có thể phẫu thuật hoặc xạ trị.

+U tế bào mầm không phải dòng tinh:

Giai đoạn u khu trú ở tinh hoàn: phẫu thuật nạo vét hạch; nếu trường hợp là u di căn thì điều trị hóa chất (BEP, EP…).

Giai đoạn di căn hạch: điều trị bằng phẫu thuật nạo vét hạch; nếu có di căn từ 6 hạch trở lên hoặc u có kích thước >2cm, điều trị bổ trợ bằng hóa chất (BEP, EP…).

Giai đoạn di căn xa (trên cơ hoành hoặc các tạng trong cơ thể):

– Hóa chất được lựa chọn đầu tiên. Phổ biến là phác đồ (BEP, EP), phác đồ này có thể cải thiện được tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm cho bệnh nhân, ngoài ra còn giảm được một số độc tính.

– Phác đồ có cisplatin thường cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn phác đồ có carboplatin, vì thế chúng được sử dụng nhiều hơn (BEP, EP, PVB…).

– Trường hợp u còn sót lại sau điều trị hóa chất, có thể tiến hành phẫu thuật cắt bỏ u. Sau đó, truyền thêm hóa chất.

– Trường hợp tái phát hoặc không đáp ứng với điều trị ban đầu có thể chỉ định phác đồ hóa chất mạnh: VeIP (Vinblastine, ifosfamind, cisplatin).

3.2. Một số phác đồ thường sử dụng trong ung thư tinh hoàn

Phác đồ BEP

Bleomycin 30U, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8, 15 hoặc ngày 2, 9, 16.

Etoposide 100mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5.

Cisplatin 20mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5.

Chu kỳ mỗi đợt 21 ngày.

Phác đồ EP

Cisplatin 20mg/m² /ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5.

Etoposide 100mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5.

Chu kỳ mỗi đợt 21 ngày.

Phác đồ PVB

Cisplatin 20mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5.

Vinblastine 0,15mg/kg, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2.

Bleomycin 30U, truyền tĩnh mạch, ngày 2, 9, 16.

Chu kỳ mỗi đợt 21 ngày.

Phác đồ VeIP (phác đồ mạnh): sử dụng khi các phác đồ trên đáp ứng kém

Vinblastine 0,11mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2.

Ifosfamide 1.200mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5.

Cisplatin 20mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5.

Chu kỳ mỗi đợt 21 ngày.

Phác đồ VIP (phác đồ mạnh)

Etoposide 75mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5.

Ifosfamide 1.200mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5.

Cisplatin 20mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5.

Chu kỳ 21 ngày.

Chú ý: Khi sử dụng phác đồ có ifosfamide hay gây viêm bàng quang chảy máu, nên truyền cùng mesna để trung hòa độc tính với bàng quang.

Phác đồ TIP

Paclitaxel 250mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Ifosfamide 1.500mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 2-5

Uromitexan 300mg/m^2 các ngày có Ifosfamide

Cisplatin 25mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 2-5

Chu kỳ 21 ngày

– Điều trị miễn dịch: Pembrolizumab được chứng minh có hiệu quả trong một số trường hợp cụ thể có MSI-H hoặc dMMR.

Một số phác đồ khác

Gemcitabine - Oxaliplatin

Ghép tế bào gốc tự thân

4. PHÒNG BỆNH

Cần phát hiện sớm những bất thường về số lượng, vị trí và hình dạng của tinh hoàn để được khám và phát hiện sớm bệnh để có cơ hội cứu chữa cao.

5. TIÊN LƯỢNG

Nhìn chung bệnh có tiên lượng tốt, đáp ứng tốt với điều trị, tỷ lệ khỏi bệnh cao ngay cả những trường hợp đã có di căn. Điều trị cần phối hợp đa phương pháp để đạt hiệu quả cao.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Sau điều trị triệt căn cần:

– Khám định kỳ 3 tháng 1 lần trong 5 năm đầu. Sau đó 1 năm 1 lần trong các năm tiếp theo

– Khám: Lâm sàng, cận lâm sàng, phát hiện các tái phát, di căn và biến chứng muộn nếu có.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức (2003). Hóa chất điều trị bệnh ung thư. Ung thư tinh hoàn. Nhà xuất bản Y học. tr: 201-203.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội (2011). Bài giảng ung thư học. Ung thư tinh hoàn. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng Khoa (2012). Atlas PET/CT một số bệnh ung thư ở người Việt Nam. Nhà xuất bản Y học.
11. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
12. Baxter Oncology (2005). Selected Schedules in the Therapy of Malignant Tumors. Baxter Oncology GmbH, 16th edition. 457-459.
13. National Comprehensive Cancer Network (2019). Testiscular Cancer, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
14. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.

Bài 48

UNG THƯ DƯƠNG VẬT

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư dương vật (UTDV) là ung thư biểu mô xuất phát từ niêm mạc bao quy đầu, quy đầu và sarcoma xuất phát từ tế bào liên kết của dương vật. Ung thư dương vật hầu hết là ung thư biểu mô tế bào vảy, sinh ra từ lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá, hầu như không gặp ung thư tế bào đáy. Theo GLOBOCAN 2018, ung thư dương vật là bệnh không phổ biến với 34.475 ca mới mắc và 15.138 ca tử vong, tỷ lệ mắc theo tuổi là 0,8/100.000 dân. Tại Việt Nam tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 0,67/100.000 dân. Tỷ lệ mắc thay đổi tùy theo nhóm chủng tộc, dân tộc và vị trí địa lý. Các yếu tố nguy cơ quan trọng bao gồm các thói quen văn hóa và xã hội các điều kiện vệ sinh và tín ngưỡng tôn giáo.

Nguyên nhân hay gặp nhất là hẹp bao quy đầu chiếm tỷ lệ khoảng 25-75% ở nam giới. UTDV thường gặp hơn trên bệnh nhân cắt bao quy đầu muộn đến tuổi dậy thì. Cả ung thư dương vật ở nam giới và ung thư cổ tử cung ở phụ nữ đều có liên quan đến nhiễm trùng Papilloma virus (HPV). Typ virus HPV-16 và HPV-18 đã được tìm thấy ở một phần ba nam giới bị ung thư dương vật.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Triệu chứng lâm sàng

a. Triệu chứng cơ năng

– Quy đầu ngứa, tiết dịch hôi kéo dài, đau khi va chạm, khi giao hợp, thậm chí khi đi tiểu. Bệnh nhân thường né tránh quan hệ tình dục.

– Chảy máu khi vệ sinh sinh dục, khi va chạm hoặc khi giao hợp.

– Sốt do tổn thương bội nhiễm, nhiễm trùng.

– Tùy thuộc vị trí số lượng cơ quan di căn biểu hiện đau, gầy sút, mệt mỏi…

b. Triệu chứng thực thể

– Trường hợp không hẹp bao quy đầu khối u xuất hiện ở mặt trong bao quy đầu hoặc ở rãnh bao quy đầu. Đầu tiên, u biểu hiện là một nốt sùi, dễ chảy máu khi va chạm.

– Trường hợp có hẹp bao quy đầu, ung thư bị che lấp, khó chẩn đoán sớm. Giai đoạn đầu u nhỏ, kín đáo. Đến khám, thầy thuốc phải mở bao quy đầu mới thấy khối u dạng sùi, dạng loét, hoặc loét sùi. Tổn thương dễ chảy máu, có mùi hôi đặc biệt khó chịu. Cần sinh thiết chẩn đoán giải phẫu bệnh, không nên cắt bỏ u hoặc cắt bao quy đầu mà không xét nghiệm mô bệnh học.

– Giai đoạn muộn hơn, khối u lớn, dương vật như quả lắc chuông. Khối u chiếm chỗ, đẩy căng bao quy đầu. Đầu dương vật trở nên to và nặng, kéo thõng dương vật xuống dưới như một chiếc dùi trống. Khối u có thể xâm lấn, phá huỷ một phần bao quy đầu, sùi loét dễ chảy máu, tiết dịch hôi. Da dương vật bị bội nhiễm, nề đỏ, rối loạn vận mạch tại chỗ làm cho dương vật ứ máu, to và dài hơn bình thường trong tình trạng không cương cứng. Chẩn đoán giai đoạn này dễ nhưng có thể đánh giá nhầm. Một số trường hợp u rất lớn nhưng thực ra u chỉ chiếm gần hết bao quy đầu, chưa lan đến quy đầu. Khối u là một khối lớn, đẩy quy đầu qua một bên. Nếu nhầm là ung thư phá huỷ toàn bộ quy đầu, có thể chỉ định cắt cụt không hợp lý. Vì vậy, khi có hẹp bao quy đầu che lấp u thì nên mở bao đánh giá đúng ung thư lan rộng ở mức độ nào để chỉ định cắt cụt hay không.

– Ung thư xâm lấn thân dương vật bằng hai hình thái lâm sàng khác nhau. Hình thái thứ nhất, u lan theo da dương vật, thường là thể sùi, phát triển nhanh hay chậm tuỳ mức độ ác tính. Khi lan hết da dương vật, u xâm lấn tiếp đến da bìu và da mu. Khối sùi to, hôi hám, dễ chảy máu, thậm chí có hoại tử cụt dần đầu dương vật. Hình thái thứ hai, u gây đông máu trong vật hang, làm cho dương vật cứng thành một khối từ ngọn cho đến tận gốc. U thường phát triển nhanh, độ ác tính cao. Khi lan hết thân dương vật, u xâm lấn tiếp đến tuyến tiền liệt, thậm chí đến cổ bàng quang. Nên thăm trực tràng đánh giá mức độ tổn thương vùng tuyến tiền liệt.

– Trong mọi trường hợp, niệu đạo và vật xốp của dương vật ít bị xâm lấn hơn vật hang và da. Điều này khó giải thích nhưng cần quan tâm khi đánh giá tổn thương trong phẫu thuật và kiểm tra diện cắt.

– Hạch khu vực của dương vật thuộc các nhóm hạch bẹn nông, hạch bẹn sâu, hạch chậu ngoài. Thông thường, ung thư xâm nhập vào chặng hạch thứ nhất là hạch bẹn nông. Đến chặng hai, ung thư xâm nhập hạch bẹn sâu hoặc vào hạch chậu ngoài. Tuỳ theo u khu trú bên nào của dương vật mà có hạch bên đó sớm bị di căn hơn bên kia. Độ ác tính về mặt mô học càng cao thì càng sớm di căn hạch, càng di căn nhiều hạch và nhiều chặng hạch. Không nhất thiết khối u càng lớn thì càng nhiều di căn hạch.

– Chẩn đoán di căn hạch bẹn trong UTDV bằng lâm sàng khá dễ dàng khi hạch to, chắc, vỡ ra ngoài da. Trường hợp hạch to vừa, đơn độc, di động thì khó chẩn đoán hơn, khó phân biệt hạch to phản ứng với viêm nhiễm tại dương vật hay hạch to do di căn hạch. Không nên chọc hút chẩn đoán tế bào hạch vì giá trị chẩn đoán thấp, tác hại nhiều do chọc vỡ vỏ hạch, lan tràn tế bào ung thư ra ngoài hạch.

– Di căn hạch bẹn sâu và hạch chậu ít khi sờ thấy được. Trường hợp hạch chậu bị di căn nhiều, dính thành đám, ôm chặt, thậm chí xâm lấn vào lòng tĩnh mạch chậu và hệ bạch mạch chậu gây nên phù chân 1 hoặc 2 bên. Triệu chứng phù chân có thể kín đáo, nhưng cần phát hiện vì đó là dấu hiệu chống chỉ định phẫu thuật. Siêu âm đánh giá hạch chậu là cần thiết.

2.1.2. Triệu chứng cận lâm sàng

a. Xét nghiệm

– Xét nghiệm đánh giá chung, bao gồm công thức máu; xét nghiệm sinh hóa máu, đông máu, HbsAg, HIV …

– Bệnh nhân ung thư dương vật tiến triển có thể bị thiếu máu, tăng bạch cầu và giảm glucose máu.

– Tăng calci máu đã được tìm thấy ở một số bệnh nhân trong trường hợp không có di căn.

– Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): CEA, SCC có thể tăng trong một số trường hợp. Có giá trị theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: Giải trình tự nhiều gen.

b. Chẩn đoán hình ảnh và y học hạt nhân

– Siêu âm hạch bẹn, siêu âm ổ bụng đánh giá kích thước vị trí số lượng, tính chất hạch vùng bẹn đùi, ổ bụng.

– Chụp cộng hưởng từ (MRI) đánh giá tổn thương tại chỗ của khối u, mức độ xâm lấn và tình trạng hạch bạch huyết. Hình ảnh MRI tạo ra hình ảnh rõ ràng chính xác cấu trúc dương vật để đánh giá sự xâm lấn của khối u và có thể giúp xác định mức độ ung thư dọc theo bề mặt dương vật ở bệnh nhân có khối u lớn hơn 2cm.

– Chụp cắt lớp vi tính: đánh giá tổn thương khối u, mức độ xâm lấn, tình trạng hạch vùng và di căn xa.

– Chụp Xquang ngực có thể giúp phát hiện di căn phổi.

– Chụp PET/CT đánh giá kích thước, xâm lấn của tổn thương, di căn hạch vùng đùi, bẹn, chậu.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

c. Mô bệnh học

Chẩn đoán ung thư dương vật chủ yếu bằng lâm sàng. Tuy nhiên, quyết định chẩn đoán phải dựa trên kết quả sinh thiết. Sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học vừa giúp chẩn đoán phân biệt, vừa có tính nguyên tắc trong xếp loại giai đoạn bệnh, xếp độ ác tính của ung thư. Thêm nữa, mô bệnh học là cơ sở quan trọng khi chỉ định cắt cụt hoặc cắt toàn bộ dương vật, điều trị phẫu thuật đơn thuần hoặc phối hợp. Hầu hết dạng mô bệnh học

ung thư dương vật là ung thư biểu mô tế bào vảy sừng hóa, với độ biệt hóa khác nhau. Tổn thương thường phá vỡ màng đáy, xâm lấn các cấu trúc xung quanh.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

Ung thư dương vật cần được chẩn đoán phân biệt với một số bệnh.

– Giai đoạn đầu có thể nhầm với tình trạng viêm niêm mạc quy đầu do đái tháo đường. Xét nghiệm đường huyết cao, đường niệu dương tính, bề mặt quy đầu viêm đỏ, phẳng, không sùi, có thể có loét trợt niêm mạc. Không nên sinh thiết ngay mà cần điều trị hạ đường huyết, vệ sinh quy đầu, dùng kháng sinh đường uống. Sau 3 tuần, tổn thương tự lành, ít khi cần sinh thiết.

– U nhú lành tính, biểu hiện các nhú li ti nổi trên mặt niêm mạc, khu trú thành đám hoặc lan toả rộng. Quan sát u nhú bằng kính lúp sẽ thấy rõ các nhú, bề mặt u rất ít mạch máu tân tạo. Cần sinh thiết để chẩn đoán chính xác hình ảnh mô bệnh học của u nhú lành tính không phá vỡ màng đáy.

– Một số bệnh khác về da liễu như gôm giang mai, viêm loét quy đầu cũng cần được lưu ý chẩn đoán.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Chẩn đoán giai đoạn bệnh UTDV dựa vào xếp loại lâm sàng TNM theo AJCC 2017. Về nguyên tắc, xếp loại này chỉ dành riêng cho ung thư biểu mô, vậy nên cần có chẩn đoán mô bệnh học. Các phân loại TN sau mổ thì gọi là pTN. U nguyên phát (T) ở bao quy đầu, ở quy đầu, thân dương vật và gốc dương vật. Hạch vùng (N) là những hạch bẹn nông, sâu, hạch chậu.

* Xếp loại:

T: Khối u nguyên phát

T_x Chưa đánh giá được u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng của u nguyên phát

T_{is} Ung thư tại chỗ

T_a Ung thư biểu mô tế bào vảy chưa xâm lấn

T_1 U xâm lấn lấn dưới niêm mạc

T_{1a} U xâm lấn dưới niêm mạc nhưng chưa xâm lấn mạch bạch huyết và bạch mạch hoặc quanh thần kinh và không phải độ ác tính cao.

T_{1b} U xâm lấn mạch bạch huyết và/hoặc quanh thần kinh hoặc độ ác tính cao

T_2 U xâm lấn thể xốp có hoặc không xâm lấn niệu đạo

T_3 U thư xâm lấn thể hang có hoặc không xâm lấn niệu đạo

T_4 U xâm lấn vào các cấu trúc xung quanh (như bìu, tuyến tiền liệt, xương mu)

N: Hạch vùng

cN_x Chưa thể đánh giá hạch vùng

cN_0 Chưa có hạch bẹn nhìn thấy hoặc sờ thấy được

cN_1 Di căn hạch bẹn 1 bên

cN_2 Hạch còn di động, ≥2 hạch cùng bên hoặc di căn hạch bẹn 2 bên

cN_3 Khối hạch bẹn cố định sờ thấy hoặc di căn hạch bẹn một hoặc 2 bên

pN_x Chưa thể đánh giá hạch khu vực

pN_0 Chưa di căn hạch

pN_1 Di căn ≤2 hạch bẹn cùng bên, hạch chưa phá vỡ vỏ

pN_2 Di căn ≥3 hạch bẹn cùng bên hoặc di căn hạch 2 bên, hạch chưa phá vỡ vỏ

pN_3 Hạch di căn phá vỡ vỏ hoặc di căn hạch chậu

M: Di căn xa

M_0 Chưa di căn xa

M_1 Có di căn xa

* Xếp giai đoạn

Giai đoạn O_{is}	$T_{is}N_0M_0$
Giai đoạn O_a	$T_aN_0M_0$
Giai đoạn I	$T_{1a}N_0M_0$
Giai đoạn II_A	$T_{1b}N_0M_0$
	$T_2N_0M_0$
Giai đoạn II_B	$T_3N_0M_0$
Giai đoạn III_A	$T_{1-3}N_1M_0$
Giai đoạn III_B	$T_{1-3}N_2M_0$
Giai đoạn IV	$T_4N_{\text{bất kỳ}}M_0$
	$T_{\text{bất kỳ}}N_3M_0$
	$T_{\text{bất kỳ}}N_{\text{bất kỳ}}M_1$

* Phân loại độ mô học: G

G_x Không thể đánh giá mức độ biệt hóa.

G_1 Biệt hóa cao.

G_2 Biệt hóa vừa.

G_{3-4} Biệt hóa kém/ độ ác tính cao

* Đánh giá nguy cơ:

Bệnh nhân được xếp nhóm tiên lượng dựa trên giai đoạn và độ mô học

Nhóm nguy cơ thấp: T_{is}, T_aG_{1-2} hoặc T_1G_1.

Nhóm nguy cơ trung bình: T_1G_2.

Nhóm có nguy cơ cao: T_2 hoặc bất kỳ G_3.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc chung

Điều trị triệt căn UTDV chủ yếu bằng phẫu thuật. Mục tiêu của cuộc mổ là cắt hết u và vét sạch hạch khu vực. Diện cắt phải cách xa bờ khối u. Kiểm tra bằng mắt thấy diện cắt là tổ chức lành, kiểm tra vi thể không có tế bào ung thư. Nếu diện cắt chưa sạch ung thư, phẫu thuật viên nhất thiết phải cắt lại cho đủ sạch vì không có biện pháp nào tốt hơn. Hạch khu vực được vét một cách có hệ thống. Vét cả hai bên bẹn, vét hạch bẹn nông và hạch bẹn sâu. Trường hợp hạch bẹn bị di căn, phải vét hạch vượt thêm một chặng, nghĩa là phải vét hạch chậu. Vì vậy, khi vét hạch bẹn, phẫu thuật viên cần đánh giá di căn hạch bằng mắt và bằng sinh thiết tức thì để quyết định có vét hạch chậu hay không. Chỉ định phẫu thuật và lựa chọn phương pháp mổ phải được thực hiện tốt ngay từ đầu, bảo đảm sao cho ít nhất không được sót ung thư tại diện cắt dương vật và tại hạch khu vực.

Xạ trị được chỉ định trong 4 trường hợp. Thứ nhất, giai đoạn $T_1N_0M_0$ cần xạ trị áp sát để bảo tồn quy đầu, ở nước ta ít áp dụng vì khó thực hiện. Thứ hai, hạch bị di căn, sau khi vét hạch cần xạ trị bổ trợ vùng bẹn, vùng chậu hai bên phòng tái phát hạch. Thứ 3, phối hợp với hoá chất trong trường hợp ung thư không còn chỉ định phẫu thuật. Thứ 4, xạ trị giảm đau vùng di căn xương, não.

Hóa trị có vai trò bổ trợ phẫu thuật. Hoá trị trước mổ được chỉ định đối với UTDV phát triển nhanh, độ mô học cao, cần hoá chất thu nhỏ bớt u, hạch trước khi mổ. Hoá trị sau mổ chống vi di căn cũng được chỉ định nhưng chủ yếu đối với ung thư biểu mô vảy ít biệt hoá. Trường hợp ung thư lan rộng không phẫu thuật được có thể sử dụng hóa trị đơn thuần hoặc phối hợp với xạ trị nhằm giảm bệnh, giảm triệu chứng, kéo dài thời gian sống thêm nhưng ít khi đạt được tính chất triệt căn.

3.2. Chỉ định điều trị

3.2.1. Phẫu thuật

– Bảo tồn dương vật

Điều trị khối u nguyên phát có bảo tồn dương vật được chỉ định đối với giai đoạn sớm của bệnh, với xếp loại $T_{is,1}N_0M_0$. Chống chỉ định đối với T_2, T_3, T_4 hoặc bất cứ T, có N_1.

Đối với T_{is} là ung thư tiền xâm lấn, chưa di căn hạch và di căn xa nên chỉ cần cắt bỏ hết u là được. Nếu u lan toả bề mặt quy đầu thì cắt hết lớp niêm mạc quy đầu và bao quy đầu. Nước ngoài có dùng xạ áp sát 55-60Gy nhưng ở nước ta ít áp dụng.

Đối với $T_1N_0M_0$, u khu trú tại bao quy đầu nên phẫu thuật cắt rộng bao quy đầu bảo tồn dương vật. Nếu u lan toả bề mặt quy đầu không nên mổ bảo tồn vì hay tái phát tại chỗ. Trong mọi trường hợp đều vét hạch bẹn có hệ thống.

– Cắt cụt dương vật

Cắt cụt dương vật khi không còn khả năng bảo tồn dương vật, được chỉ định đối với T_1 lan toả, T_1 có di căn hạch, $T_{2,3}N_{0-3}M_0$. Chống chỉ định đối với T_4 hoặc ung thư có nhân ngấm dưới da, nghĩa là có di căn theo mạng lưới bạch huyết dưới da.

Phẫu thuật cắt cụt dương vật phối hợp với vét hạch bẹn hai bên. Nếu có di căn hạch bẹn cần phải vét thêm cả hạch chậu. Xạ trị bổ trợ sau mổ tại hạch khu vực. Hóa trị bổ trợ sau mổ đối với ung thư biểu mô vảy ít biệt hoá, pN_3.

– Cắt bộ phận sinh dục ngoài

Cắt toàn bộ bộ phận sinh dục ngoài được chỉ định đối với $T_4N_{0-2}M_0$. Chống chỉ định đối với nhân ngấm dưới da. Phẫu thuật cắt bộ phận sinh dục ngoài + vét hạch bẹn + vét hạch chậu hai bên. Nếu khối u xâm lấn tuyến tiền liệt thì cắt thêm tuyến tiền liệt, mở thông bàng quang trên xương mu.

– Phẫu thuật sạch sẽ

Phẫu thuật sạch sẽ được chỉ định đối với bất cứ T, N có M_1 hoặc bất cứ T, N, có M_0 nhưng bệnh nhân quá già yếu, tuổi trên 85 khó chấp nhận cuộc mổ rộng như vét hạch bẹn, vét hạch chậu.

Vét hạch bẹn hai bên được chỉ định theo nguyên tắc phẫu thuật triệt căn. N_{0-2} cần vét hạch bẹn, N_3 cần vét cả hạch bẹn và hạch chậu. Có quan niệm cho rằng N_0 không nên vét hạch mà cần theo dõi đến khi N_1 mới vét. Thực tế, nhiều trường hợp N_0 được vét và thấy di căn hạch, xếp pN_1, thậm chí là pN_2. Hơn nữa, bệnh nhân UTDV thường gặp ở người nghèo, ở nông thôn, hay bỏ khám lại, thậm chí thấy hạch to lại tự điều trị cho đến khi hạch vỡ ra da. Vì vậy, cần vét hạch bẹn hai bên có hệ thống, kể cả N_0.

3.2.2. Xạ trị

a. Xạ trị chiếu ngoài

* Chỉ định và liều lượng

– Giai đoạn T_{1-2}, N_0

Khối u <4cm:

+Xạ trị ngoài cách rìa khối u 2cm, liều 65-70Gy (phân liều 2Gy/ngày) hoặc

+Hóa xạ trị đồng thời cách rìa khối u 2cm, liều 65-70Gy (phân liều 2Gy/ngày).

Khối u ≥4cm:

+Xạ trị ngoài trường chiếu rộng toàn bộ dương vật, hạch chậu, hạch đùi liều xạ trị 45-50,4Gy, nâng liều xạ cách rìa u 2cm đến tổng 65-70Gy (phân liều 1,8-2Gy/ngày)

– Giai đoạn T_{3-4} hoặc N+ (không phẫu thuật được)

Xạ trị ngoài trường chiếu rộng toàn bộ dương vật, hạch chậu, hạch đùi liều xạ trị 45-50,4Gy, nâng liều xạ cách rìa u 2cm đến tổng 65-70Gy (phân liều 1,8-2Gy/ngày).

– Giai đoạn T_{3-4} hoặc N+ (phẫu thuật được)

+Nếu không còn u: xạ trị diện phẫu thuật liều 45-60Gy.

+Nếu còn u: xạ như trường hợp không phẫu thuật được.

– Hạch đùi bẹn di căn:

Xạ trị rộng diện hạch vùng đùi bẹn 45-50,4Gy, nâng liều xạ trị tại vị trí hạch di căn lên đến 65-70Gy.

– Xạ trị triệu chứng: xạ trị giảm đau, xạ trị toàn não di căn não, xạ trị chống chèn ép. Liều xạ 30Gy phân liều 3Gy/ngày hoặc 40Gy phân liều 2Gy/ngày.

* Mô phỏng: Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc PET/CT, PET/MRI.

* Kỹ thuật: Có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị điều biến thể tích (VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

b. Xạ phẫu: xạ phẫu có thể bằng dao gamma cổ điển, dao gamma quay, CyberKnife… Nhìn chung, ung thư dương vật rất hiếm khi di căn não.

Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp ung thư biểu mô dương vật di căn não một vài ổ (Oligometastasis). Tuỳ theo vị trí, số lượng, kích thước ổ di căn liều xạ phẫu có thể từ 18-26Gy.

c. Cấy hạt phóng xạ (Radioactive seed implant)

Chỉ định điều trị khối hạch di căn tái phát sau phẫu thuật, xạ trị. Hạt phóng xạ có thể dùng là I-125 hoặc ^{90}Y.

d. Xạ trị trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT)

IORT là một kỹ thuật đặc biệt có thể cung cấp một liều xạ trị duy nhất, tập trung cao liều bức xạ tại nền khối u sau phẫu thuật hoặc phần còn lại của khối u không thể phẫu thuật được, các khối u tái phát, di căn.

Chỉ định: Các trường hợp cắt u tiếp cận, hoặc các trường hợp di căn xa như cột sống, xương chậu.

3.2.3. Hóa trị

Ung thư dương vật thường gặp loại ung thư biểu mô vảy, hóa trị không phổ biến do ít đáp ứng với hoá chất. Điều trị hoá chất bổ trợ trước mổ được chỉ định đối với ung thư phát triển nhanh, độ mô học cao. Trường hợp này chưa nên mổ ngay. Điều trị hoá chất làm thoái lui khối u và hạch, tiến hành mổ sẽ thuận lợi hơn, ít khả năng lan tràn tế bào ung thư ra trường mổ.

Điều trị hoá chất sau mổ nhằm chống vi di căn, nhất là đối với ung thư ít hoặc không biệt hoá. Trường hợp ung thư lan rộng không mổ được, điều trị hóa chất đơn thuần hoặc phối hợp với xạ trị nhằm giảm triệu chứng, duy trì chất lượng sống.

* Một số phác đồ hóa trị

Phác đồ TIP

Paclitaxel 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Ifosfamide 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3.

Cisplatin 25mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3.

Chu kỳ 3-4 tuần

Phác đồ CF

Cisplatin 70-80mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

5-FU 800-1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4 hoặc ngày 2-5.

Chu kỳ 3-4 tuần

* Điều trị tân bổ trợ

Chỉ định: T_4 hoặc T_x, N_{2-3}, M_0, hoặc ≥4 hạch bẹn di căn.

Phác đồ: TIP x 4 chu kỳ.

* Điều trị bổ trợ

Chỉ định: di căn hạch chậu hoặc hạch phá vỡ vỏ hoặc di căn hạch bẹn 2 bên, hoặc hạch di căn ≥4cm.

Phác đồ: TIP hoặc CF.

* Điều trị hóa xạ trị đồng thời

Phác đồ: Cisplatin hoặc capecitabine.

* Điều trị tái phát di căn

Phác đồ: TIP, CF.

3.2.4. Điều trị bệnh tái phát

Tái phát tại chỗ sau mổ bảo tồn dương vật cần cắt cụt dương vật. Diện cắt cách xa u tái phát ít nhất 2cm và phải được kiểm tra bằng mắt và bằng sinh thiết tức thì, nếu còn sót tế bào ung thư phải cắt lại cho sạch. Tái phát sau cắt cụt dương vật, cần cắt toàn bộ bộ phận sinh dục ngoài. Tái phát sau cắt toàn bộ bộ phận sinh dục ngoài có thể không can thiệp hoặc phẫu thuật sạch sẽ.

Tái phát tại hạch cần cắt bỏ khối hạch to. Nếu trước đây chưa xạ trị thì nên xạ trị sau mổ.

4. PHÒNG BỆNH

Tuyên truyền cắt bao quy cầu cho các trẻ hẹp bao quy đầu, có lối sống lành mạnh tránh các nguy cơ gây bệnh.

5. TIÊN LƯỢNG

Kết quả điều trị UTDV phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Khối u càng nhỏ, chưa di căn hạch thì khả năng khỏi bệnh cao. Giai đoạn $T_1N_0M_0$ sống thêm 5 năm 100% trong khi T_4 chỉ còn sống thêm 33%. Chưa di căn hạch sống thêm 5 năm 85,5%, có di căn hạch sống thêm chỉ đạt 20,5%.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Định kỳ khám lại cho bệnh nhân suốt thời gian 5 năm sau điều trị. Mỗi lần khám cần phát hiện tái phát tại dương vật, tái phát hạch bẹn, hạch chậu. Ngoài ra, cần phát hiện ung thư lan tràn theo đường bạch huyết dưới da kiểu nhân ngấm. Phát hiện di căn xa thường khó khăn do triệu chứng âm thầm, cần khám định kỳ 3 tháng 1 lần trong 2 năm đầu và 6 tháng 1 lần trong 3 năm tiếp theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
9. Phạm Hoàng Anh, Vũ Hoài Nga, Trần Hồng Trường và CS (2002). YHTH, số 431/2002, Hội thảo quốc gia về phòng chống ung thư 10/2002. Tình hình bệnh ung thư ở Hà Nội giai đoạn 1996-1999. Tr: 4-11.
10. Nguyễn Đại Bình (2007). Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư. Ung thư dương vật. Nhà xuất bản Y học. Tr: 269-281.
11. Nguyễn Bá Đức (2006). Phòng và phát hiện sớm bệnh ung thư. Nhà xuất bản Hà Nội. Tr:148-153.
12. Bùi Chí Viết (1997). YH TP.HCM, số đặc biệt chuyên đề ung thư, tháng 9/1997. Góp phần nghiên cứu lâm sàng, chẩn đoán và điều trị ung thư dương vật tại Trung tâm ung bướu TP.HCM.
13. H. Van Poppel, N. A. Watkin, S. Osanto, L. Moonen, A. Horwich, V. Kataja (2018). Penile Carcinoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines. Ann Oncol; 24 (Suppl 6): vi115-vi124.
14. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Penile Cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 49

UNG THƯ XƯƠNG NGUYÊN PHÁT

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư xương bao gồm hai loại nguyên phát và thứ phát, do một ung thư khác di căn vào xương. Trong bài này chúng tôi chỉ đề cập tới ung thư xương nguyên phát (UTXNP). Bệnh thường gặp ở trẻ em và thanh thiếu niên. Năm 2019, tại Mỹ ước tính có khoảng 3.500 trường hợp mới mắc và khoảng 1.660 ca tử vong. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc UTXNP chiếm 0,8-1,5% các bệnh ung thư. Bệnh tiến triển nhanh, di căn sớm chủ yếu vào phổi. UTXNP có các thể chính: ung thư xương (osteosarcoma), sarcome Ewing, sarcome sụn (chondrosarcoma) và các loại khác (u tế bào khổng lồ ác tính, sarcoma nội mô mạch máu, u tế bào ngoại mạch ác tính…).

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Đau: chiếm 85%-95% các trường hợp. Lúc đầu có thể đau ít sau đau tăng dần liên tục.

– Khối u xương thường có dạng hình cầu, hình thoi cứng chắc ranh giới rõ, không di động, u ở sâu, hay gặp nhất là đầu dưới xương đùi, đầu trên xương chày, đầu trên xương cánh tay, đầu trên xương đùi. Các xương dẹt hay gặp là xương chậu và xương bả vai.

– Có thể gãy xương bệnh lý do va chạm hoặc tiến triển tự nhiên của bệnh.

– Các tổn thương phần mềm: teo cơ, sưng nề.

– Hạn chế vận động.

2.1.2. Cận lâm sàng

a. Chẩn đoán hình ảnh

– Chụp Xquang thường quy: u có hình ảnh tạo xương, tiêu xương hoặc hỗn hợp, hình cỏ cháy, bong màng xương, xâm lấn tổ chức phần mền xung quanh.

– Chụp CT scan: hình ảnh u phá hủy xương hoặc đặc xương, xâm lấn tổ chức xung quanh. Có thể phát hiện được các tổn thương ung thư xương di căn ở phổi (hình ảnh thả bóng)…

– MRI: đánh giá chính xác xâm lấn của u vào tổ chức phần mềm, mạch máu thần kinh.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương xương nguyên phát và di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Chụp PET/CT toàn thân với ^{18}F-NaF trước điều trị để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh, sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

b. Sinh thiết mở hoặc sinh thiết kim dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc CT

Giúp chẩn đoán xác định mô bệnh học trước điều trị.

c. Xét nghiệm sinh học phân tử

Giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– Với các khối u xương lành tính: chồi xương, u tế bào khổng lồ lành tính (độ I, II, III).

– Với các khối u phần mềm xung quanh xâm lấn xương: sarcom bao hoạt dịch, sarcom cơ vân, u thần kinh ngoài vi ác tính.

– Các ung thư di căn vào xương.

– Các tổn thương không phải u: lao xương, viêm xương.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Theo Ủy ban phòng chống ung thư Mỹ AJCC lần thứ 8 năm 2017.

T: U nguyên phát

Xương chi, xương thân, xương sọ và xương mặt

T_x Không đánh giá được u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng về u nguyên phát

T_1 U có kích thước lớn nhất nhỏ hơn hoặc bằng 8cm

T_2 U có kích thước lớn nhất lớn hơn 8cm

T_3 Các khối u không liên tục ở vị trí xương nguyên phát

Xương cột sống

T_x Không đánh giá được u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng về u nguyên phát

T_1 U giới hạn ở một đốt sống hoặc 2 đốt sống liên tục

T_2 U giới hạn ở 3 đốt sống liên tục

T_3 U giới hạn ở ít nhất 4 đốt sống liên tục hoặc ở các đốt sống rời nhau

T_4 U phát triển vào ống sống hay mạch máu lớn

T_{4a} U phát triển vào ống sống

T_{4b} U phát triển vào mạch máu lớn hoặc có huyết khối ở mạch máu lớn

Xương chậu

T_x Không đánh giá được u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng về u nguyên phát

T_1 U còn khu trú trong một xương của xương chậu và không có phần mở rộng

T_{1a} U có kích thước lớn nhất nhỏ hơn hoặc bằng 8cm

T_{1b} U có kích thước lớn nhất lớn hơn 8cm

T_2 U còn khu trú trong một xương của xương chậu và có phần mở rộng

T_{2a} U có kích thước lớn nhấtnhỏ hơn hoặc bằng 8cm

T_{2b} U có kích thước lớn nhất lớn hơn 8cm

T_3 U lan rộng ở 2 xương của xương chậu và có phần mở rộng

T_{3a} U có kích thước lớn nhất nhỏ hơn hoặc bằng 8cm

T_{3b} U có kích thước lớn nhất lớn hơn 8cm

T_4 U lan ra cả 3 xương của xương chậu hoặc vượt qua khớp cùng chậu

T_{4a} U vùng khớp cùng chậu và lan vào giữa đến lỗ tiếp hợp

T_{4b} U xâm lấn mạch chậu ngoài hoặc có huyết khối ở mạch máu lớn vùng chậu.

N: Hạch vùng

N_x Không đánh giá được hạch vùng

N_0 Chưa di căn hạch vùng

N_1 Di căn hạch vùng

M: Di căn xa

M_x Không đánh giá được di căn xa

M_0 Chưa di căn xa

M_1 Có di căn xa

M_{1a}: Di căn phổi

M_{1b}: Di căn các vị trí khác

G: Độ mô học G

G_x Không đánh giá được độ mô học

G_1 Biệt hóa cao - độ ác tính thấp

G_2 Biệt hóa vừa - độ ác tính thấp

G_3 Kém biệt hóa - độ ác tính cao

Xếp loại giai đoạn theo AJCC lần thứ 8 năm 2017

Giai đoạn	U nguyên phát	Hạch vùng	Di căn xa	Độ mô học
I_A	T_1	N_0	M_0	G_1hoặc G_x
I_B	T_2 hoặcT_3	N_0	M_0	G_1 hoặc G_x
II_A	T_1	N_0	M_0	G_2 hoặcG_3
II_B	T_2	N_0	M_0	G_2 hoặc G_3
III	T_3	N_0	M_0	G_2 hoặc G_3
IV_A	$T_{bất kỳ}$	N_0	M_{1a}	$G_{bất kỳ}$
IV_B	$T_{bất kỳ}$	N_1	$M_{bất kỳ}$	$G_{bất kỳ}$
	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_{1b}	$G_{bất kỳ}$

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc chung

- Có chẩn đoán chính xác bằng mô bệnh học
- Đánh giá giai đoạn bệnh chính xác
- Điều trị đa mô thức: phẫu thuật, hóa trị, xạ trị
- Căn cứ tình trạng bệnh nhân cụ thể, cân nhắc các biến chứng có thể xảy ra.

3.2. Các phương pháp điều trị

3.2.1. Phẫu thuật

Là phương pháp cơ bản điều trị ung thư xương nguyên phát.

Phẫu thuật cắt u cục bộ rộng: Phẫu thuật cắt rộng loại bỏ ung thư, cũng như một phần của các mô khỏe mạnh xung quanh khối u. Song vẫn giữ được chức năng hình thể cơ bản của chi. Có thể chỉ cần tạo hình đơn giản với vật liệu kinh điển như: xương tự thân, xương đồng loại, xi măng sinh học, đinh nẹp vít.

Phẫu thuật cắt chi tối thiểu: là phẫu thuật cắt đoạn chi có chứa u, thường cách rìa u xương lớn 3cm. Sau đó tạo hình lại khuyết hổng phần xương và phần mềm. Vật liệu tạo hình xương khớp: Khớp nhân tạo bằng hợp kim, xương đồng loại, xương tự thân và vật liệu y sinh học… Tạo hình phần mềm bằng chuyển vạt cân cơ có cuống mạch, xoay vạt cân cơ tại chỗ, chuyển vạt vi phẫu… Tùy từng tổn thương khác nhau đưa ra phương án tạo hình cụ thể.

Tại các cơ sở phát triển, đoạn xương có chứa u sau khi cắt được đưa ra ngoài xử lý: xạ trị; nitơ lỏng: thanh trùng… và tái ghép. Phương pháp này cung cấp một mảnh ghép xương lớn phù hợp chính xác với yêu cầu của khuyết hổng xương. Đặc biệt chi phí thấp.

Phẫu thuật xoay vòng cổ chân: Phẫu thuật viên sẽ loại bỏ khối ung thư và khớp gối. Sau đó, phẫu thuật gắn cổ chân với phần còn lại của chân và tạo ra khớp gối mới. Bàn chân sẽ hướng về phía sau và khớp cổ chân sẽ hoạt động như khớp gối với khả năng có một bộ phận giả được gắn vào bàn chân.

3.2.2. Xạ trị

a. Xạ trị chiếu ngoài

* Chỉ định: Chỉ định xạ trị triệt căn phối hợp với hoá trị cho một số trường hợp không đồng ý mổ hoặc không mổ được.

Xạ trị đóng vai trò bổ trợ sau phẫu thuật.

* Liều xạ: Liều xạ 60Gy với u độ thấp; 66Gy với u độ cao; phân liều 2Gy/ngày hoặc có thể xạ trị triệu chứng giảm đau chống chèn ép, liều 3Gy/ngày x 10 ngày hoặc 4,25Gy/ngày x 4 ngày.

* Mô phỏng: Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc tốt nhất bằng PET/CT, PET/MRI. Ứng dụng kỹ thuật PET/CT mô phỏng xạ trị giúp đánh giá chính xác tổn thương, tăng cường hiệu quả điều trị và giảm thiểu tác dụng phụ do tia xạ.

* Kỹ thuật: Có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị điều biến thể tích (VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

b. Xạ phẫu: xạ phẫu có thể bằng dao gamma cổ điển, dao gamma quay (Rotating Gamma Knife), CyberKnife…

– Nguyên lý: Liều bức xạ hội tụ tại tiêu điểm khối u với liều rất cao gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

– Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn một vài ổ (Oligometastasis) đặc biệt các trường hợp di căn não.

c. Xạ trị định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy: SBRT)

d. Xạ trị áp sát: cấy hạt phóng xạ vào khối u hoặc diện u trong các trường hợp không phẫu thuật triệt căn hoặc bệnh lý kèm theo không thể phẫu thuật hay bệnh nhân nhất định từ chối phẫu thuật.

e. Xạ trị trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT)

– IORT là một kỹ thuật đặc biệt có thể cung cấp một liều xạ trị duy nhất, tập trung cao liều bức xạ tại nền khối u sau phẫu thuật hoặc phần còn lại của khối u không thể phẫu thuật được, các khối u tái phát, di căn.

– IORT có nhiều loại kích thước của đầu phát tia bức xạ (applicator) khác nhau tùy thuộc vào diện cắt và hình dạng khối u, hơn nữa diện tích xạ trị hạn chế nên hầu như không ảnh hưởng các cấu trúc bình thường xung quanh vùng chiếu xạ.

3.2.3. Hóa trị

Nếu không điều trị hóa chất, 80% bệnh nhân UTXNP chết do di căn xa mặc dù đã được điều trị phẫu thuật triệt để tại chỗ. Kết quả sống thêm sau điều trị cải thiện rất nhiều trong vòng 30 năm qua nhờ những tiến bộ trong hóa trị liệu. Khoảng 70-90% osteosarcoma ở chi có thể điều trị bằng phẫu thuật bảo tồn kết hợp với hóa trị mang lại 65% sống thêm sau 5 năm. Điều trị bằng hóa chất động mạch có thể làm tăng độ tập trung của hóa chất vào khối u nhưng không tăng tỷ lệ đáp ứng.

– Điều trị đích: Đang được bắt đầu nghiên cứu ứng dụng ức chế yếu tố phát triển biểu bì EGFR, ức chế con đường dẫn truyền mTOR.

Một nghiên cứu sử dụng imatinib trên 56 bệnh nhân chordoma giai đoạn tiến triển, 70% bệnh nhân ổn định, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 9 tháng.

Erlotinib và lapatinib được sử dụng có hiệu quả ở bệnh nhân chordomas kháng với imatinib với tỷ lệ đáp ứng một phần và bệnh không tiến triển tương ứng là 33% và 39%.

Một số thuốc đích khác có hiệu quả như sunitinib, dasatinib*, denosumab*…

– Điều trị miễn dịch

Điều trị miễn dịch đang nở rộ mang lại nhiều hứa hẹn cho bệnh nhân ung thư nói chung, trong đó có ung thư xương. Các thử nghiệm lâm sàng với pembrolizumab, nivolumab*, atezolizumab đang được tiến hành.

3.3. Điều trị cụ thể

3.3.1. Osteosarcoma

a. Giai đoạn khu trú

– Điều trị triệt căn cho Osteosarcoma đòi hỏi phải kết hợp giữa phẫu thuật và hóa trị. So với phẫu thuật đơn thuần, điều trị đa mô thức cho Osteosarcoma có độ ác tính cao làm tăng tỷ lệ sống thêm không bệnh từ 10-20% lên tới trên 60%.

– Mục đích của phẫu thuật là lấy bỏ khối u triệt căn đồng thời bảo tồn chi tối đa có thể. Hầu hết bệnh nhân nếu được phối hợp với hóa trị có thể bảo tồn chi. Doxorubicin, cisplatin, methotrexate liều cao và ifosfamide là những thuốc cho tỷ lệ đáp ứng cao nhất. Phác đồ phối hợp doxorubicin - cisplatin là phác đồ cơ bản thường dùng nhất. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng phác đồ này thêm với methotrexate và/hoặc ifosfamide mang lại đáp ứng cao hơn. Tuy có nhiều phác đồ tiền phẫu, hậu phẫu được ứng dụng trong lâm sàng nhưng chưa phác đồ nào được cho là tốt nhất. Hóa chất tiền phẫu làm tăng tỷ lệ bảo tồn chi, tuy nhiên không kéo dài thời gian sống thêm so với hóa trị hậu phẫu đơn thuần. Các thử nghiệm gần đây khuyến cáo lên thay đổi phác đồ hóa chất hậu phẫu nếu như phác đồ đó cho đáp ứng kém khi điều trị tiền phẫu.

– Đối với Osteosarcoma độ ác tính thấp, có thể được điều trị bằng phẫu thuật đơn thuần.

b. Giai đoạn di căn xa hoặc bệnh tái phát

– Osteosarcoma giai đoạn di căn xa có thể được điều trị với mục đích triệt căn như giai đoạn chưa di căn xa. Có khoảng 30% osteosarcoma xuất hiện di căn xa ngay từ ban đầu, trong số này hơn 40%, những trường hợp có thể phẫu thuật cắt bỏ các khối di căn xa, có thể được điều trị với mục đích triệt căn, sống thêm lâu dài.

– Đối với osteosarcoma tái phát cần được đánh giá thời gian tái phát di căn, số lượng và vị trí ổ di căn. Tiên lượng bệnh xấu, khả năng chữa khỏi khoảng 20%. Phẫu thuật đóng vai trò cơ bản, trong đó phẫu thuật lấy triệt để nhân di căn luôn được cân nhắc kể cả với trường hợp di căn đa ổ. Hóa trị lần 2 ít hiệu quả hơn và hiện nay chưa có phác đồ chuẩn. Các tác nhân có hiệu quả bao gồm: Ifosfamide +/- etoposide +/- carboplatin.

3.3.2. Ewing sarcoma

a. Giai đoạn khu trú

– Với phẫu thuật hoặc xạ trị đơn thuần, sống thêm 5 năm chỉ đạt dưới 10%. Tuy nhiên, khi kết hợp với hóa trị thì tỷ lệ sống thêm đạt 60-70% ở giai đoạn khu trú, 20-40% ở giai đoạn bệnh di căn xa.

– Hầu hết các nghiên cứu đưa ra phác đồ hóa trị tân bổ trợ 3-6 đợt, điều trị tại chỗ, tiếp theo củng cố thêm 6-10 hóa trị khác nữa. Thời gian điều trị 10-12 tháng. Các tác nhân có hiệu quả nhất là doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, vincristine, dactinomycin* và etoposide. Hóa chất liều cao phối hợp với ghép tủy đang được nghiên cứu với Ewing sarcoma độ ác tính cao.

b. Giai đoạn di căn xa

– Bệnh ở giai đoạn này được điều trị như giai đoạn khu trú tuy nhiên có tiên lượng xấu hơn, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm chỉ còn 20%. Phác đồ hóa chất liều cao kết hợp với ghép tủy đang được nghiên cứu hứa hẹn mang lại kết quả khả quan hơn.

– Với bệnh tái phát, tiên lượng phụ thuộc vào thời gian tái phát, thời gian tái phát sau 2 năm có tiên lượng tốt hơn. Chưa có phác đồ hóa chất chuẩn cho giai đoạn này. Các phác đồ thường dùng là sự kết hợp giữa nhóm alkyl hóa (Cycophosphamide, ifosfamide liều cao) với nhóm ức chế men topoisomerase (Etoposide, topotecan) hoặc irinotecan với temozolomide.

3.3.3. Chondrosarcoma

Điều trị phụ thuộc vào độ mô học

– Độ mô học thấp: chỉ cần phẫu thuật đơn thuần lấy bỏ hết tổn thương, không cần điều trị bổ trợ.

– Độ mô học cao: phẫu thuật lấy u với rìa cắt rộng rãi. Nếu không bảo tồn được phải cắt cụt chi. Xạ trị được chỉ định cho những trường hợp phẫu thuật không lấy bỏ hết được tổn thương. Hóa trị được sử dụng như osteosarcoma, tuy nhiên độ nhạy cảm thấp hơn nhiều.

3.4. Một số phác đồ hóa trị

3.4.1. Một số phác đồ hóa trị điều trị osteosarcoma

Phác đồ T-10

Tiền phẫu:

Methotrexate 8-12g/m^2, truyền tĩnh mạch, hàng tuần x 4 tuần

Calcium leucovorin 15mg/m^2, truyền tĩnh mạch, hoặc uống 6 giờ/lần x 10 lần, bắt đầu 24 giờ sau khi dùng methotrexate.

Hậu phẫu (BCD):

Bleomycin 15U/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2

Cyclophosphamide 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2

Dactinomycin* 600µg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2

Sau đó:

Methotrexate 8-12g/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1 vào tuần 9, 10, 14, 15

Calcium leucovorin 15mg/m^2, truyền tĩnh mạch hoặc uống 6 giờ/lần x 10 lần, bắt đầu 24 giờ sau khi dùng methotrexate

Doxorubicin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2 tuần 11.

Duy trì (3 tuần sau):

Độ 1-2

Doxorubicin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 22

Cisplatin 120mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 22

BCD (như phần trên) ngày 42.

Nhắc lại mỗi vòng duy trì với tổng số 3 đợt

Độ 3-4

Bleomycin 15U/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2

Cyclophosphamide 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2

Dactinomycin* 600µg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2.

Sau đó:

Methotrexate 8-12g/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1 vào tuần 9, 10, 14, 15

Calcium leucovorin 15mg/m^2, truyền tĩnh mạch, 6 giờ sau dùng methotrexate.

Doxorubicin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2 tuần 11.

Điều trị duy trì trong 4 đợt.

– Phác đồ dùng hàng tuần liều cao methotrexate và doxorubicin (HDMTX):

Vincristine 2mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1

Methotrexate 7.500mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1 (30 phút sau vincristine)

Calcium leucovorin 15mg/m^2, truyền tĩnh mạch, 3 giờ/lần x 8 lần (2 giờ sau MTX) sau đó 15mg/m^2, uống 6 giờ/lần x 8 lần

HDMTX-DOX

Doxorubicin 75mg/m^2, ngày 6

HDMTX hàng tuần x 4, sau HDMTX-Dox hàng 3 tuần x 6, sau HDMTX hàng tuần x 4, sau HDMTX-Dox hàng 3 tuần x 6, sau HDMTX hàng tuần x 4.

Phác đồ EOI (European Osteosarcoma Intergroup)

Doxorubicin 25mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1-3

Cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch, (truyền liên tục) ngày 1

Nhắc lại mỗi đợt sau 3 tuần (3 đợt tiền phẫu, phẫu thuật vào ngày thứ 63 sau đó bổ sung 3 đợt hậu phẫu).

Phác đồ IE: dùng với trường hợp thất bại với hoá trị methotrexate liều cao

Ifosfamide 3.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch, (truyền 3 giờ), ngày 1-4, mesna hỗ trợ

Etoposide 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch (truyền 1 giờ) ngày 1-4

Nhắc lại mỗi đợt sau 3-4 tuần (điều trị 02 đợt).

Phác đồ IE: chỉ định với trường hợp di căn vào thời điểm chẩn đoán

Ifosfamide 3.500mg/m^2, truyền tĩnh mạch, (truyền 3 giờ), ngày 1-5, mesna hỗ trợ

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch (truyền 1 giờ) ngày 1-5

Dùng thuốc kích thích tăng bạch cầu (G-CSF) từ ngày thứ 6. Phác đồ này độc tính cao với tuỷ xương, nguy cơ suy tuỷ, cân nhắc khi áp dụng.

Nhắc lại mỗi đợt sau 3 tuần.

3.4.2. Phác đồ hóa trị điều trị sarcom Ewing

Phác đồ IESS-MD1

Pha 1 (tuần 1-8)

Vincristine 1,5mg/m^2 da (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8, 15, 22, 29, 36.

Cyclophosphamide 500mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 22, 29, 36.

Doxorubicin 60mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 36.

Pha 2 (tuần 9-68) tiếp theo xạ trị

Dacinomycin 0,015mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

Vincristine 1,5mg/m^2 da (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 15, 22, 29, 36, 43.

Cyclophosphamide 1.200mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 15, 22, 29, 36, 43.

Doxorubicin 60mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 43.

Pha 3 (tuần 69-98)

Dacinomycin 0,015mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Vincristine 1,5mg/m^2 da (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 15, 22, 29, 36, 43

Cyclophosphamide 500mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 15, 22, 29, 36, 43

Phác đồ EICESS (European Intergroup Cooperative Ewings Sarcoma Studies)

Vincristine 1,5mg/m^2 da (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch, ngày 1

Cyclophosphamide 500mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Dacinomycin 0,5mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 3

(Dacinomycin xen kẽ với doxorubicin)

Doxorubicin 30mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 2

Chu kỳ 21 ngày.

4. PHÒNG BỆNH

Tuyên truyền có lối sống khỏe mạnh, tránh các chất độc hại có nguy cơ gây ung thư, khi có dấu hiệu bất thường cần được khám sàng lọc phát hiện sớm chữa trị đúng phác đồ.

5. TIÊN LƯỢNG

Tiên lượng bệnh còn nặng nề, bệnh tiến triển nhanh, di căn sớm chủ yếu vào phổi. Điều trị bệnh ở giai đoạn sớm có kết quả tốt.

6. THEO DÕI

Khi bệnh ổn định có thể theo dõi bệnh nhân định kỳ.

Năm đầu 3 tháng 1 lần, từ năm thứ hai trở đi: 6 tháng 1 lần.

Các xét nghiệm cận lâm sàng: Công thức máu, sinh hóa máu, chụp tim phổi, siêu âm bụng, chụp cộng hưởng từ nơi tổn thương… phát hiện tái phát và di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.

8. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

9. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học.

10. Daniel G. Haller, Lawrence D, Kevin A, William J (2013). Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, Bone Sarcoma, UBM Medica, LLC, a UBM company.

11. Devita, Hellman & Rosenberg's (2014). Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th Edition, Bone Sarcoma, Lippincott Williams & Wilkins.

12. Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff, Charles A. Koller (2010). The MD Anderson Manual of Medical Oncology, Soft tissue and bone sarcomas. MD Anderson Centre, Texas.

13. National Comprehensive Cancer Network (2019). Bone Cancer, version 1.2020. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 50

SARCOMA MÔ MỀM

1. ĐẠI CƯƠNG

Sarcoma mô mềm (SCMM) là sarcoma của mô liên kết bao gồm các ung thư có nguồn gốc trung mô trừ xương, tạng và võng nội mô.

Sarcoma mô mềm là một loại ung thư rất hiếm gặp, chiếm khoảng 1,5% trường hợp trong tất cả các loại ung thư. Có khoảng gần 7.800 trường hợp mới được chẩn đoán bị sarcoma mô mềm tại Hoa Kỳ mỗi năm và khoảng 4.400 người tử vong vì căn bệnh này hàng năm. Tỷ lệ mắc bệnh ở nam nhiều hơn nữ.

2. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

2.1. Triệu chứng lâm sàng

– U nguyên phát:

+Giai đoạn đầu: Khối u nhỏ nằm trong mô mềm, di động không đau không cản trở vận động.

+Giai đoạn sau: Khối u phát triển to dần gây biến dạng hình thái và ảnh hưởng chức năng vận động của các cơ quan. Cũng có thể hoại tử trong khối, chảy máu, bội nhiễm...

– Hạch khu vực: Hạch di căn thường to và chắc.

– Di căn xa:

+Chủ yếu là di căn phổi: với các triệu chứng khó thở do tràn dịch màng phổi, ho khan kéo dài dai dẳng, đau tức ngực, đôi khi ho khạc đờm máu.

+Một số trường hợp di căn gan: hình nốt ranh giới rõ, ngấm thuốc.

+Di căn hạch ngoài khu vực: hạch to, chắc, thâm nhiễm.

2.2. Chẩn đoán cận lâm sàng

– Sinh thiết u: là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định, qua sinh thiết lấy bệnh phẩm chẩn đoán mô bệnh học. Kết quả mô bệnh học có thể là: sarcoma cơ vân, sarcoma cơ trơn, sarcoma bao hoạt dịch, u mô bào xơ ác tính...

– Chụp cắt lớp vi tính (CT), cộng hưởng từ (MRI): rất có giá trị trong chẩn đoán mức độ xâm lấn khối u vào tổ chức xung quanh và các tổn thương di căn phổi, não, gan, thận...

Hình khối xuất phát từ mô mềm, không có vỏ, ranh giới không rõ, ngấm thuốc mạnh sau tiêm, thâm nhiễm xương, ổ khớp, mạch máu, thần kinh làm mất cấu trúc bình thường của cơ quan.

Nhân di căn: hình nốt, có thể có nhiều nhân, nằm rải rác trong nhu mô, ngấm thuốc sau tiêm, nhân to gây hoại tử trung tâm.

– Chụp Xquang tim phổi cũng có thể phát hiện được tổn thương di căn đó là đám mờ hình tua gai, ranh giới không rõ, có thể có tràn dịch màng phổi. Tuy nhiên, xét nghiệm này không đặc hiệu bằng chụp CT scan phổi.

– Siêu âm ổ bụng phát hiện: di căn gan, di căn thận, hạch ổ bụng...

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị..

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn bệnh

Xếp loại TNM của sarcoma mô mềm theo AJCC lần thứ 8 năm 2017 như sau:

Sarcoma mô mềm vùng đầu cổ

T U nguyên phát

T_x Không đánh giá được u nguyên phát

T_1 Kích thước u ≤2cm

T_2 2cm < kích thước u ≤4cm

T_3 Kích thước u >4cm

T_4 U xâm lấn cấu trúc xung quanh

T_{4a} U xâm lấn hốc mắt, nền sọ, màng cứng, các tạng trung tâm, gồm xương mặt, xâm lấn cơ chân bướm.

T_{4b} U xâm lấn nhu mô não, bao động mạch cảnh, cơ trước cột sống, hoặc hệ thống thần kinh trung ương qua tổ chức quanh thần kinh.

N Di căn hạch vùng

N_0 Không di căn hạch vùng hoặc không biết tình trạng di căn hạch vùng.

N_1 Có di căn hạch vùng.

M Di căn xa

M_0 Chưa có di căn xa.

M_1 Có di căn xa.

Sarcoma mô mềm ở thân và chi

T U nguyên phát

T_x Không đánh giá được u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng của u nguyên phát

T_1 Kích thước u ≤5cm

T_2 5cm < kích thước u ≤10cm

T_3 10cm < kích thước u ≤15cm

T_4 Kích thước u >15cm

N Di căn hạch vùng

N_0 Không di căn hạch vùng hoặc không biết tình trạng di căn hạch vùng.

N_1 Có di căn hạch vùng.

M Di căn xa

M_0 Chưa có di căn xa.

M_1 Có di căn xa.

G Độ biệt hóa

G_x Không thể đánh giá độ biệt hóa

G_1 Biệt hóa hoàn toàn, chỉ số nhân chia và điểm hoại tử 2 hoặc 3

G_2 Biệt hóa hoàn toàn, chỉ số nhân chia và điểm hoại tử 4 hoặc 5

G_3 Biệt hóa hoàn toàn, chỉ số nhân chia và điểm hoại tử 6, 7 hoặc 8

Phân loại giai đoạn sarcoma mô mềm ở thân và chi:

Giai đoạn	U nguyên phát	Hạch vùng	Di căn xa	Độ mô học
I_A	T_1	N_0	M_0	G_1, G_x
I_B	T_2, T_3, T_4	N_0	M_0	G_1, G_x
II	T_1	N_0	M_0	G_2, G_3
III_A	T_2	N_0	M_0	G_2, G_3
III_B	T_3, T_4	N_0	M_0	G_2, G_3
IV	$T_{bất kỳ}$	N_1	$M_{bất kỳ}$	$G_{bất kỳ}$
	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1	$G_{bất kỳ}$

Sarcoma mô mềm của tạng vùng bụng và vùng ngực

T U nguyên phát

T_x Không đánh giá được u nguyên phát

T_1 U giới hạn trong cơ quan

T_2 U xâm lấn vào mô quanh cơ quan

T_{2a} U xâm lấn lá thành hay lá tạng của phúc mạc

T_{2b} U xâm lấn qua lá thành (mạc treo)

T_3 U xâm lấn một cơ quan khác

T_4 U đa ổ

T_{4a} U 2 vị trí

T_{4b} U 3 đến 5 vị trí

T_{4b} U >5 vị trí

N Di căn hạch vùng

N_0 Không di căn hạch vùng hoặc không biết tình trạng di căn hạch vùng.

N_1 Có di căn hạch vùng.

M Di căn xa

M_0 Chưa có di căn xa.

M_1 Có di căn xa.

G Độ biệt hóa

G_x Không thể đánh giá độ biệt hóa

G_1 Biệt hóa hoàn toàn, chỉ số nhân chia và điểm hoại tử 2 hoặc 3

G_2 Biệt hóa hoàn toàn, chỉ số nhân chia và điểm hoại tử 4 hoặc 5

G_3 Biệt hóa hoàn toàn, chỉ số nhân chia và điểm hoại tử 6, 7 hoặc 8

U mô đệm dạ dày ruột (GIST)

T U nguyên phát

T_x Không đánh giá được u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng về u nguyên phát

T_1 Kích thước u ≤2cm

T_2 2cm < kích thước u ≤5cm

T_3 5cm < kích thước u ≤10cm

T_4 Kích thước u >10cm

N Di căn hạch vùng

N_0 Không di căn hạch vùng hoặc không biết tình trạng di căn hạch vùng.

N_1 Có di căn hạch vùng.

M Di căn xa

M_0 Chưa có di căn xa

M_1 Có di căn xa

Tỷ lệ phân bào

Thấp: ≤5 phân bào/ $5mm^2$

Cao: >5 phân bào/ $5mm^2$

Phân loại giai đoạn GIST:

GIST ở dạ dày và mạc nối

Giai đoạn	U nguyên phát	Hạch vùng	Di căn xa	Tỷ lệ phân bào
I_A	T_1, T_2	N_0	M_0	Thấp
I_B	T_3	N_0	M_0	Thấp
II	T_1	N_0	M_0	Cao
II	T_2	N_0	M_0	Cao
II	T_4	N_0	M_0	Thấp
III_A	T_3	N_0	M_0	Cao
III_B	T_4	N_0	M_0	Cao
IV	$T_{bất\ kỳ}$	N_1	M_0	Bất kỳ
IV	$T_{bất\ kỳ}$	$N_{bất\ kỳ}$	M_1	Bất kỳ

GIST ở ruột non, thực quản, đại trực tràng, thực quản, mạc treo và phúc mạc

Giai đoạn	U nguyên phát	Hạch vùng	Di căn xa	Tỷ lệ phân bào
I	T_1, T_2	N_0	M_0	Thấp
II	T_3	N_0	M_0	Thấp
III_A	T_1	N_0	M_0	Cao
III_A	T_4	N_0	M_0	Thấp
III_B	T_2	N_0	M_0	Cao
III_B	T_3	N_0	M_0	Cao
III_B	T_4	N_0	M_0	Cao
IV	$T_{bất\ kỳ}$	N_1	M_0	Bất kỳ
IV	$T_{bất\ kỳ}$	$N_{bất\ kỳ}$	M_1	Bất kỳ

Sarcomna mô mềm của u sau phúc mạc

T U nguyên phát

T_x Không đánh giá được u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng về u nguyên phát

T_1 Kích thước u ≤5cm

T_2 5cm < kích thước u ≤10cm

T_3 10cm < kích thước u ≤15cm

T_4 Kích thước u >15cm

N Di căn hạch vùng

N_0 Không di căn hạch vùng hoặc không biết tình trạng di căn hạch vùng.

N_1 Có di căn hạch vùng.

M Di căn xa

M_0 Chưa có di căn xa.

M_1 Có di căn xa.

G Độ biệt hóa

G_x Không thể đánh giá độ biệt hóa

G_1 Biệt hóa hoàn toàn, chỉ số nhân chia và điểm hoại tử 2 hoặc 3

G_2 Biệt hóa hoàn toàn, chỉ số nhân chia và điểm hoại tử 4 hoặc 5

G_3 Biệt hóa hoàn toàn, chỉ số nhân chia và điểm hoại tử 6, 7 hoặc 8

Giai đoạn	U nguyên phát	Hạch vùng	Di căn xa	Độ biệt hóa
I_A	T_1,	N_0	M_0	G_1, G_x
I_B	T_2,T_3, T_4	N_0	M_0	G_1, G_x
II	T_1	N_0	M_0	G_2, G_3
III_A	T_2	N_0	M_0	G_2, G_3
III_B	T_3, T_4	N_0	M_0	G_2, G_3
III_B	$T_{bất kỳ}$	N_1	M_0	Bất kỳ
IV	$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1	Bất kỳ

3. ĐIỀU TRỊ

Điều trị sarcoma mô mềm theo giai đoạn TNM.

3.1. Ung thư chưa di căn hạch và di căn xa ($T_{1-3}N_0M_0$)

– T_1: cắt rộng u. Nếu $G_{2,3}$: tiến hành xạ trị sau mổ bằng máy ^{60}Co hoặc máy gia tốc với tổng liều 65Gy, phân liều 2Gy/ngày.

– T_2 di động: sinh thiết u, nếu là sarcoma mô mềm tiến hành xạ trị chiếu ngoài bằng máy ^{60}Co hoặc máy gia tốc trước mổ 30Gy sau đó cắt rộng u, nếu $G_{2,3}$ tiếp tục xạ trị sau mổ 35Gy, phân liều 2Gy/ngày.

– T_2 ít di động: tiến hành sinh thiết u, nếu dương tính thì xạ trị trước mổ 30Gy sau đó phẫu thuật cắt u, nếu diện cắt tiếp cận u phải xạ trị sau mổ 35Gy, phân liều 2Gy/ngày.

– T_3: tiến hành sinh thiết u, mô bệnh học là sarcoma mô mềm thì cắt chi, nếu chưa đủ rộng thì xạ trị sau mổ 65Gy, phân liều 2Gy/ngày.

– U chảy máu: nếu là $T_{1,2}$ thì cắt rộng u sau đó xạ trị 65Gy, phân liều 2Gy/ngày.

– Nếu T_3 tiến hành cắt cụt chi, nếu chưa đủ rộng thì xạ trị sau mổ 65Gy, phân liều 2Gy/ngày.

3.2. Ung thư di căn hạch ($T_{bất kỳ}N_1M_0$)

$T_{1-3}N_1M_0$: tiến hành sinh thiết hạch, nếu kết quả mô bệnh học là hạch di căn của SCMM thì phẫu thuật vét hạch, sau đó điều trị hóa chất.

3.3. Ung thư di căn xa ($T_{1-3}N_{0,1}M_1$)

– Tiến hành sinh thiết u, nếu dương tính thì điều trị hóa chất hoặc điều trị triệu chứng.

– Nếu u chảy máu tiến hành mổ sạch sẽ sau đó hóa trị liệu hoặc điều trị triệu chứng.

– Nếu sarcoma mô mềm di căn não ≤3 ổ: xạ phẫu bằng dao gamma quay các tổn thương nhân di căn trên não. Nếu u di căn ≥3 ổ: xạ trị chiếu ngoài toàn não bằng máy gia tốc liều 40Gy, phân liều 2Gy/ngày.

– Nếu sarcoma mô mềm di căn xương:

+Dùng thuốc chống hủy xương: Pamidronat, acid zoledronic

+Xạ trị chiếu trong bằng P-32: liều 7-10mCi… (hoặc Strontium-89 hoặc Samarium-153).

+Xạ trị chiếu ngoài bằng máy xạ trị ^{60}Co hoặc máy gia tốc.

3.4. Ung thư tái phát chưa di căn (N_0M_0)

– U di động, tái phát sớm sau xạ trị tiến hành mổ rộng u.

– U di động, tái phát muộn sau xạ trị: xạ trị trước mổ 30Gy sau đó mổ rộng u rồi xạ trị sau mổ 35Gy, phân liều 2Gy/ngày.

– U cố định thì cắt cụt chi, nếu chưa đủ rộng tiến hành xạ trị sau mổ 65Gy, phân liều 2Gy/ngày.

3.5. Sarcoma mô mềm trẻ em

Tiến hành sinh thiết u, sau đó hóa trị rồi mổ lấy u còn lại. Nếu bệnh nhân không có điều kiện hóa trị thì xạ trị, sau đó mổ lấy u còn lại.

3.6. Một số phác đồ hóa chất điều trị sarcoma mô mềm

Phác đồ AI

Doxorubicin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Ifosfamide 5g/m^2, truyền tĩnh mạch trong 24 giờ.

Mesna 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch, trước truyền ifosfamide sau đó 2,5g/m^2, truyền tĩnh mạch, pha với 3 lít dịch chảy cùng với ifosfamide và 1,25g/m^2 trong 2 lít dịch truyền trong 12 giờ sau dùng ifosfamide.

Chu kỳ mỗi đợt 21 ngày.

Hoặc:

Doxorubin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1,2.

Ifosfamide 3,75g/m^2, truyền tĩnh mạch, 4 giờ, ngày 1,2.

Mesna 750g/m^2, truyền tĩnh mạch, trước mỗi đợt ifosfamide sau đó 4 giờ và 8 giờ sau truyền ifosfamide.

Chu kỳ mỗi đợt 21 ngày.

Phác đồ CYVADIC

Cyclophosphamide 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1.

Vincristine 1,4mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1.

Doxorubicin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1.

Dacarbazine 400mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-3.

Chu kỳ mỗi đợt 21 ngày.

Phác đồ dùng doxorubicin đơn thuần

Doxorubin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1.

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ VAC

Vincristine 2mg/m^2, truyền tĩnh mạch, hàng tuần x 12.

Dactinomycin* 0,075mg/kg, truyền tĩnh mạch, 5 ngày, 3 tháng/đợt x 5 đợt.

Cyclophosphamide 2,5mg/kg/ngày, uống trong 2 năm.

Phác đồ gemcitabine và docetaxel

Gemcitabine 900 mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch trong 30-90 phút ngày 1 và ngày 8

Docetaxel 75-100 mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch trong 60 phút ngày 8

Chu kỳ 21 ngày

Hoặc

Gemcitabine 900 mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch trong 30-90 phút ngày 1 và ngày 8

Docetaxel 35 mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch trong 60 phút ngày 1 và ngày 8

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ AD

Doxorubicin 15 mg/m^2 da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục ngày 1- 4

Dacarbazine 250 mg/m^2 da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 1-4

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ MAID

Mesna 2.5 g/m^2 da/ngày , truyền tĩnh mạch liên tục ngày 1-4

Doxorubicin 20 mg/m^2 da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục ngày 1-3

Ifosfamide 2.5 g/m^2 da/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Dacarbazine 300 mg/m^2 da/ngày, truyền tĩnh mạch lien tục ngàys 1-3

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ doxorubicin và olaratumab

Olaratumab 15 mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1 và 8

Doxorubicin 75 mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

Sau 8 chu kỳ, tiếp tục truyền olaratumab cho tới khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không chấp nhận được.

Phác đồ doxorubicin

Doxorubicin 60 mg/m^2 da truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày

Hoặc

Doxorubicin 25 mg/m^2 da/ngày, ngày 1-3, chu kỳ 21 ngày

Hoặc

Liposomal pegylated doxorubicin: 30- 35 mg/m^2 da truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ ifosfamide

Ifosfamide 2000-3000 mg/m^2 da/ngày, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, 3-4 ngày với mesna; chu kỳ 21 ngày.

Hoặc

Ifosfamide 5000 mg/m^2 da truyền tĩnh mạch trong 24 giờ với mesna 5000 mg/m^2 da trong 24 giờ và bổ sung 400-600 mg/m^2 da truyền tĩnh mạch trong 2 giờ sau khi truyền xong ifosfamide; chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ gemcitabine

Gemcitabine 1000mg/m^2 da hoặc 1200 mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch trong 90-120 phút ngày 1, 8; chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ trabectedin

Trabectedin 1.5 mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày

Phác đồ epirubicin

Epirubicin 160 mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch bolus ngày 1, chu kỳ 21 ngày

Phác đồ dacarbazine

Dacarbazine 250 mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1- 5, chu kỳ 21 ngày

Hoặc

Dacarbazine 800-1000 mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày

3.7. Điều trị đích

– Larotrectinib*

Chỉ định: Điều trị sarcoma mô mềm có gen NTRK fusion dương tính. Larotrectinib* là thuốc điều trị đích đầu tiên được FDA phê duyệt cho chỉ định điều trị tất cả các khối u có gene NTRK fusion (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) ở người lớn và trẻ em mà không phụ thuộc vị trí và nguồn gốc khối u. Do hiệu quả đáp ứng khối u toàn bộ rất cao (>75%).

+Liều dùng: Người lớn và trẻ có diện tích da trên 1m^2: 100mg x ngày 2 lần.

+Trẻ có diện tích da <1m^2: 100mg/m^2 da x ngày 2 lần.

+Chế phẩm: Viên hàm lượng 25mg, 100mg; siro 20mg/ml.

– Pazopanib

Chỉ định: Điều trị sarcoma mô mềm tiến triển ở bệnh nhân người lớn đã dùng hóa trị để điều trị di căn trước đó hoặc cho những bệnh nhân vẫn tiến triển bệnh trong vòng 12 tháng sau điều trị tân bổ trợ.

Liều dùng: 800mg/ngày. Điều chỉnh liều dựa trên mức độ dung nạp thuốc của từng bệnh nhân.

4. PHÒNG BỆNH

Cần phát hiện sớm bệnh thì điều trị có kết quả, giảm tỷ lệ tái phát và lan tràn. Có chế độ ăn uống và luyện tập hợp lý, nâng cao miễn dịch giúp phòng tránh bệnh.

5. TIÊN LƯỢNG

Tiên lượng bệnh còn nặng nề, bệnh tiến triển nhanh, di căn sớm chủ yếu vào phổi. Điều trị bệnh ở giai đoạn sớm có kết quả tốt.

6. THEO DÕI

Khi bệnh ổn định có thể theo dõi bệnh nhân định kỳ.

Năm đầu 3 tháng 1 lần, từ năm thứ hai trở đi: 6 tháng 1 lần.

Các xét nghiệm cận lâm sàng: Công thức máu, sinh hóa máu, chụp tim phổi, siêu âm bụng, chụp cộng hưởng từ nơi tổn thương… phát hiện tái phát và di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học.
10. Vincent T. Devita, Jr. Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg, Chang A.E et al (2014). Sarcomas of soft tissue. Cancer principles and pratice of oncology, 10th Edition, Lippincott.
11. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al (2018). Efficacy of larotrectinib in TRK fusion positive cancers in adult and children. N Engl J Med; 378(8):731-739.
12. National Comprehensive Cancer Network (2019). Soft Tissue Sarcoma, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 51

ĐA U TỦY XƯƠNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Đa u tủy xương (multiple myeloma) là bệnh lý tăng sinh ác tính của các tế bào dòng plasmo (tương bào) trong tủy xương với những đặc trưng bệnh lý bao gồm: hủy xương, tăng sinh ác tính dòng plasmo trong tủy xương, xuất hiện các protein đơn dòng trong huyết thanh và nước tiểu.

2. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

2.1. Lâm sàng

– Có thể thấy các triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, suy sụp, giảm cân, gày sút, sốt kéo dài.

– Đau xương: triệu chứng đau tự nhiên, tăng dần, ít đáp ứng với thuốc giảm đau thông thường. Vị trí: thường gặp ở các xương sườn, xương chậu, cột sống. Có thể gặp gãy xương tự nhiên. Có thể xuất hiện các u tương bào.

– Thiếu máu: thường ở mức độ nhẹ và vừa: da xanh niêm mạc nhợt, mệt mỏi.

– Nhiễm trùng: sốt, môi khô lưỡi bẩn.

– Có thể có xuất huyết dưới da do giảm tiểu cầu.

– Gan lách to: thường ít gặp.

– Suy thận: bệnh nhân có thể có biểu hiện phù, đái ít…

– Biểu hiện của tăng calci máu: khát, đái nhiều, nôn, táo bón, rối loạn tâm thần.

2.2. Cận lâm sàng

2.2.1. Máu ngoại vi

– Đa số là thiếu máu bình sắc hồng cầu bình thường, tuy nhiên đôi khi cũng có thể thấy thiếu máu hồng cầu to.

– Hình ảnh hồng cầu chuỗi tiền.

– Giảm bạch cầu hạt trung tính và giảm tiểu cầu tùy theo giai đoạn bệnh.

– Tốc độ máu lắng tăng.

2.2.2. Tủy đồ

Giảm sinh các dòng tế bào tủy bình thường (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu), tỷ lệ plasmocyt >10% (thường >30%), có các rối loạn hình thái như: nhân chia, nhiều nhân, bào tương có nhiều không bào, hình ngọn lửa...

2.2.3. Sinh thiết tủy xương

– Tủy giảm sinh (có thể cả ba dòng tế bào máu).

– Có các cụm plasmocyt tập trung (4-5 tế bào).

2.2.4. Hóa sinh máu

– Protein toàn phần tăng cao >80G/L. Tỷ lệ A/G đảo ngược (<1). Một số trường hợp (ví dụ chuỗi nhẹ) protein toàn phần có thể không tăng.

– Điện di protein có hình ảnh tăng gamma-globulin đơn dòng.

– Định lượng Ig thấy tăng kháng thể đơn dòng, các loại Ig còn lại thì giảm nặng. (Tỷ lệ loại bệnh hay gặp: 55% IgG, 25% IgA, 20% bệnh chuỗi nhẹ).

– $\beta_2$microglobulin huyết thanh tăng >6mg/L, đây là yếu tố tiên lượng xấu cho bệnh.

– Ure và creatinin tăng trong trường hợp có suy thận, acid uric tăng.

– Tăng calci máu.

2.2.5. Sinh hoá nước tiểu

– Có protein Bence-Jone.

– Calci thường tăng.

2.2.6. Chụp Xquang xương

Có hình ảnh tiêu xương (đột xương).

2.2.7. Các kỹ thuật chẩn đoán y học hạt nhân

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn. Tổn thương tại xương thường thấy hình ảnh tăng hoặc khuyết hoạt độ phóng xạ tại nhiều vị trí xương như xương sườn, cột sống, xương chậu …

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Chụp PET/CT với ^{18}F-NaF trước điều trị để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh, sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

2.2.8. Xét nghiệm sinh học phân tử

Giải trình tự nhiều gen.

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

– Tiêu chuẩn chính:

+U tương bào (qua sinh thiết tủy xương hoặc sinh thiết khối u).

+Tỷ lệ tương bào trong tủy >30%.

+Tăng protein đơn dòng (>3g/dl nếu là IgG, >2g/dl nếu là IgA hoặc nước tiểu có protein Bence-Jone, chuỗi nhẹ hoặc kappa >1g/24 giờ).

– Tiêu chuẩn phụ:

+Tỷ lệ tương bào trong tủy khoảng từ >10% đến <30%.

+Tổn thương khuyết xương.

+Tăng protein đơn dòng nhưng chưa đủ như trong tiêu chuẩn chính.

+Giảm tỷ lệ các Ig bình thường (IgM<0,05g/dl, IgA<0,1g/dl, IgM<0,6g/dl).

– Chẩn đoán xác định bệnh khi:

+Có đủ 2 tiêu chuẩn chính.

+Có 1 tiêu chuẩn chính và 2 tiêu chuẩn phụ.

+Có >3 tiêu chuẩn phụ.

2.4. Chẩn đoán giai đoạn theo Durie Salmon

Bảng 1. Chẩn đoán giai đoạn theo Durie Salmon

Giai đoạn	Định lượng globulin huyết thanh (g/dl)	Hemoglobin (G/L)	Calci huyết	Tổn thương xương
I	IgG<5; IgA<3; chuỗi nhẹ trong nước tiểu nhỏ hơn 4	>100	Bình thường	0-1
II	Không phù hợp với các tiêu chuẩn giai đoạn I và II			
III	IgG>7; IgA>5; chuỗi nhẹ trong nước tiểu >12	<85	>12mg/dl	>3

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Điều trị đặc hiệu

Bao gồm điều trị bằng hóa chất, đích, miễn dịch, tia xạ, ghép tủy. Trước khi điều trị phải xác định rõ mục tiêu để có chiến lược và kế hoạch điều trị cụ thể.

– Điều trị tấn công với mục tiêu ghép tủy

– Điều trị tái phát sau ghép tủy

– Điều trị không với mục đích ghép tủy.

3.1.1. Điều trị hóa chất

Sử dụng một trong các phác đồ dưới đây:

– Phác đồ MP: Melphalan 8-10mg/m^2 uống ngày 1-4, prednisolon 60mg/m^2 uống ngày 1-4, chu kỳ 42 ngày.

– Phác đồ VAD: Vincristine 0,4mg/ngày, truyền ngày 1-4; doxorubicin 9mg/m^2 truyền ngày 1-4; dexamethason 40mg uống ngày 1-4, 9-12, 17-20, chu kỳ 28 ngày.

– Lipodoxorubicin - vincristine - dexamethasone

– Phác đồ thalidomide - dexamethason: Thalidomide 200mg/ngày, uống hàng ngày; dexamethason 40mg/ngày, uống ngày 1-4, 9-12, 17-20 cho 4 chu kỳ đầu, sau đó là 40mg/ngày, uống ngày 1-4 chu kỳ 28 ngày.

– Lenalidomide 10mg/ngày, duy trì, dùng từ ngày 1-21 chu kỳ 28 ngày

– Thalidomide 50mg/ngày với liều bắt đầu, tăng lên 200mg/ngày, nếu dung nạp được.

– Bortezomib - melphalan: bortezomib 1mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1, 4, 8 và 11. Melphalan 0,1mg/kg uống từ ngày 1-4.

– Bortezomib - lenalidomide - dexamethasone.

– Bortezomib - cyclophosphamide - dexamethasone.

– Bortezomib - doxorubicin - dexamethasone.

– Carfilzomib* - lenalidomide - dexamethasone.

– Phác đồ Ixazomib* (uống 4mg ngày 1, ngày 8 và ngày 15) + lenalidomide (25mg/ngày từ ngày 1 đến ngày 21) + dexamethasone (40mg ngày 1, ngày 8, ngày 15 và ngày 22), chu kỳ 28 ngày.

– Daratumumab*

– Panobinostat* - carfilzomib*.

– Pomalidomide* - dexamethasone.

– Elotuzumab*

– Selinexor* - dexamethasone

3.1.2. Xạ trị

Chỉ định: U tương bào ngoài tủy đơn độc, hay với mục đích giảm đau chống chèn ép. Bằng máy ^{60}Co hoặc máy gia tốc. Liều thường dùng: 40-50Gy với điều trị triệu chứng giảm đau thì liều 20-30Gy.

3.1.3. Ghép tế bào gốc

Cần thực hiện ở tuyến y tế chuyên khoa: chỉ định tuổi 18-60, Hb>80G/L, bạch cầu >3G/L, tiểu cầu >100G/L, chức năng hô hấp, gan, thận còn tốt, bệnh còn đáp ứng tốt với hóa trị liệu.

3.2. Điều trị hỗ trợ

– Phẫu thuật cố định cột sống khi có tổn thương ở cột sống gây mất vững hoặc chèn ép tủy.

– Thiếu máu: truyền máu, dùng erythropoietin tiêm dưới da.

– Suy thận: truyền dịch natriclorua 0,9% 2.000ml/ngày, kèm theo lợi tiểu. Khi cần có thể chỉ định chạy thận nhân tạo nếu suy thận nặng (ure máu >30mmol/l, creatinin máu >500µmol/l, kali máu >5,5mmol/l, thiểu niệu hoặc vô niệu, phù phổi…).

– Tăng calci máu:

+Truyền dịch natriclorua 0,9% >3l/24 giờ.

+Calcitonin (5-10UI/kg/24giờ truyền tĩnh mạch), pamidronat, zoledronic acid (3 đến 4 tuần truyền 1 lần).

+Lọc máu nếu không đáp ứng với điều trị nội khoa.

– Đau xương: sử dụng các thuốc giảm đau thông thường. Nếu không đáp ứng với các thuốc giảm đau thông thường: miếng dán fentanyl, oxycodone 10mg uống, dùng morphin uống hoặc tiêm dưới da, tiêm bắp.

– Phòng và điều trị biến chứng nhiễm trùng nếu có.

4. TIÊN LƯỢNG

Tùy theo giai đoạn bệnh: Tỷ lệ sống 5 năm giai đoạn I: 50%, giai đoạn II: 40%, giai đoạn III: 10-25%.

5. PHÒNG BỆNH

Cần phát hiện sớm bệnh thì điều trị có kết quả, giảm tỷ lệ tái phát và lan tràn. Có chế độ ăn uống và luyện tập hợp lý, tránh tiếp xúc những yếu tố nguy cơ cao.

6. THEO DÕI

Khi bệnh ổn định có thể theo dõi bệnh nhân định kỳ.

Năm đầu 3 tháng 1 lần, từ năm thứ hai trở đi: 6 tháng 1 lần.

Các xét nghiệm cận lâm sàng: Công thức máu, sinh hóa máu, chụp tim phổi, siêu âm bụng, chụp cộng hưởng từ nơi tổn thương… phát hiện tái phát và di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.

7. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
8. Edward Chu (2010). Multiple myeloma, Physicians Cancer Chemotherapy Drug Manual.
9. Morey Blinder (2008). Multiple myeloma, The Washington Manual Hematology and Oncology Subspecialty Cosult.
10. Ramaswamy Govindan (2008). Multiple myeloma, Washington Manual of Oncology.
11. National Comprehensive Cancer Networks (2019). Multiple Myeloma guidelines, Version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 52

BỆNH HODGKIN

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh Hodgkin là một trong hai nhóm bệnh ác tính của tế bào lympho (bệnh Hodgkin và bệnh u lympho ác tính không Hodgkin). Bệnh Hodgkin là bệnh có thể chữa khỏi, theo thống kê GLOBOCAN 2018, trên thế giới có khoảng 79.990 ca mới mắc/năm (tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 1/100.000 dân). Tỷ lệ nam/nữ khoảng 1-1,3/1. Về độ tuổi mắc bệnh, ở các nước phát triển, bệnh phân bố ở người trẻ (khoảng 20 tuổi) và ở người già (65 tuổi). Tại Việt Nam, theo GLOBOCAN 2018 có 731 ca mới mắc hàng năm.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

Dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trong đó tiêu chuẩn vàng là chẩn đoán dựa vào mô bệnh học, hóa mô miễn dịch qua sinh thiết hạch, hoặc sinh thiết tổn thương u ngoài hạch.

2.1.1. Lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu và thường có biểu hiện giống như tình trạng nhiễm khuẩn hơn là bệnh lý ác tính.

Khoảng 70% bệnh nhân có biểu hiện hạch to. Hạch thường mềm, di động hoặc cứng, di động khó khi có xơ hóa. Hạch thường gặp ở vùng đầu cổ, trung thất, nách, bẹn, hạch sau phúc mạc, dưới cơ hoành...

Biểu hiện toàn thân thường gặp là hội chứng B: sốt >38^{0}C không rõ nguyên nhân, giảm >10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng, ra mồ hôi đêm.

Bệnh lan tràn thường theo đường bạch huyết, đặc biệt là ống ngực, sau đó là các cơ quan khác.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Chẩn đoán mô bệnh học: được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định bệnh, có thể tiến hành qua sinh thiết lấy gọn hạch hoặc u vị trí ngoài hạch.

– Chẩn đoán hình ảnh:

+Chụp Xquang tim phổi thường quy (hình ảnh trung thất rộng: hạch trung thất, u trung thất).

+Siêu âm ổ bụng phát hiện hình ảnh hạch to dọc động mạch chủ bụng, mạc treo, u sau phúc mạc), tổn thương u gan, lách có tính chất nhiều khối.

+Chụp CT, MRI (hình ảnh nhiều hạch trong trung thất, hạch phế quản, hạch dưới cựa khí quản, khối u trung thất, hạch dọc động mạch chủ bụng, mạc treo, sau phúc mạc, rốn gan, có thể thấy hình ảnh tổn thương tại lách, gan, tổn thương ngoài hạch như cột sống, não với đặc điểm u có tính chất ngấm thuốc đối quang từ…).

+Chụp PET/CT toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Các xét nghiệm huyết học: công thức máu, huyết tủy đồ, sinh thiết tủy xương... được làm để đánh giá sự xâm lấn và lan tràn của bệnh đối với máu ngoại vi và tủy xương. Khi có biểu hiện xâm lấn tủy xương, có thể thấy tế bào Hodgkin điển hình hoặc xuất hiện các tế bào bất thường trong tủy xương.

– Các xét nghiệm sinh hoá: β2 microglobulin máu tăng giúp tiên lượng thời gian sống thêm ngắn và khả năng tái phát bệnh.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– U lympho ác tính không Hodgkin.

– Lao hạch, viêm hạch.

– Các ung thư khác di căn hạch.

2.3. Chẩn đoán mô bệnh học

Theo Tổ chức Y tế thế giới (2001), bệnh Hodgkin chia làm 2 nhóm: bệnh Hodgkin cổ điển và bệnh Hodgkin ưu thế nang lympho.

Bảng 1. Chẩn đoán mô bệnh học bệnh Hodgkin

Typ		Tỷ lệ	Đặc điểm
Cổ điển (CD30+, CD15+, CD20-, CD45-, CD75-, CD79a-)	Giàu lymphocyte	5%	Giàu lymphocyte và ít tế bào Reed-Sternberg; ít gặp u trung thất; tiên lượng tốt.
	Nghèo lymphocyte	<1%	Xơ, hoại tử xen lẫn tế bào Reed-Sternberg (RS) lớn; gặp ở người già, HIV; tiên lượng xấu.
	Hỗn hợp	15-30%	Đa dạng tế bào, >50% ở giai đoạn III/IV; tiên lượng trung bình.
	Xơ nốt	60-80%	Xơ và nang phát triển với nhiều tế bào RS và biến thể; gặp chủ yếu ở nữ, trẻ tuổi; hay gặp u trung thất.
Bệnh Hodgkin ưu thế nang lympho CD30-, CD15-, CD79a+, CD20+, CD75+, CD45+.		5%	Gồm các biến thể lympho B kích thước lớn, mô bào và lymphocyte.

2.4. Chẩn đoán giai đoạn

Các giai đoạn lâm sàng theo Ann Arbor, 1971.

Bảng 2. Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng bệnh Hodgkin theo Ann Arbor

Giai đoạn	
I	Tổn thương một vùng hạch hoặc một vị trí ngoài hạch (IE).
II	Tổn thương hai vùng hạch trở lên trên cùng một phía cơ hoành. Có thể bao gồm cả lách (IIS), vị trí ngoài hạch (IIE) hoặc cả hai (IIES) nhưng vẫn nằm một phía cơ hoành.
III	Tổn thương nằm hai phía cơ hoành. Có thể tổn thương ở lách (IIIS), hoặc vị trí ngoài hạch (IIIE), hoặc cả hai (IIIES).
IV	Tổn thương lan tỏa rải rác nhiều tạng hoặc mô ngoài hạch (như: tủy xương, gan, phổi…), có kèm hoặc không kèm tổn thương hạch.
B là khi có biểu hiện triệu chứng "B": Sốt, ra mồ hôi đêm, sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng. A là khi không có các triệu chứng trên.	

3. ĐIỀU TRỊ

Giai đoạn I, II không có yếu tố tiên lượng xấu: xạ trị đơn thuần trường chiếu rộng, liều xạ 20-36Gy, phân liều 1,8-2Gy/ngày.

– Giai đoạn I, II có kèm theo yếu tố tiên lượng xấu: hóa trị 4-6 đợt MOPP hoặc ABVD và xạ trị trường chiếu nhỏ vào vùng tổn thương, liều xạ 20-36Gy, phân liều 1,8-2Gy/ngày.

– Giai đoạn III, IV: hóa trị 6-8 đợt MOPP hoặc ABVD và xạ trị trường chiếu nhỏ vào vùng tổn thương nếu hạch ban đầu kích thước lớn hay hạch còn sót lại sau hóa, liều xạ 20-36Gy, phân liều 1,8-2Gy/ngày.

3.1. Điều trị toàn thân

Các liệu pháp toàn thân đóng vai trò cơ bản trong điều trị bệnh Hogdkin, bao gồm hóa chất, miễn dịch, điều trị đích.

3.1.1. Một số phác đồ hoá chất cụ thể

Phác đồ ABVD: chu kỳ 28 ngày

– Adriamycin 25mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15

– Bleomycin 10mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15

– Vinblastine 6mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15

– Dacarbazine 375mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15.

Phác đồ MOPP: chu kỳ 28 ngày

– Mechlorethamin 6mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

– Vincristine 1,4mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 (liều cao nhất là 2mg)

– Procarbazine 100mg/m^2 da, uống từ ngày 1 đến 7

– Prednison 40mg/m^2 da, uống từ ngày 1 đến ngày 14.

Phác đồ A-AVD: Chu kỳ 28 ngày (CD30 dương tính)

Brentuximab vendotin: 1,2mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1 và 15

Doxorubicin: 25mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và 15

Vinblastine: 6mg/ m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và 15

Dacarbazine: 375mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và 15

Phác đồ BV+ ASCT (ghép tế bào gốc tự thân) (CD30 dương tính)

Tiến hành ASCT, chờ 4-6 tuần, sau đó dùng Brentuximab vendotin

Brentuximab vendotin: 1,8mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ BEACOPP: chu kỳ 21 ngày

- Bleomycin 10mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 8.
- Etoposide 100mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch từ ngày 1-3
- Adriamycin 25mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1
- Cyclophosphamide 650mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1
- Vincristine 1,4mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 8
- Procarbazine 100mg/m^2 da, uống từ ngày 1 đến ngày 7
- Prednison 40mg/m^2 da, uống từ ngày 1 đến ngày 14.
- Yếu tố kích thích tủy xương tăng sinh bạch cầu từ ngày 8 đến khi bạch cầu đa nhân trung tính >1.000/mm^3.

Phác đồ COPP/ABVD: chu kỳ 8 tuần.

Bảng 3. Phác đồ COPP/ABVD

Cyclophosphamide	**650mg/m^2**	**Truyền tĩnh mạch**	**Ngày 1, 8**
Vincristine	1,4mg/m^2	Truyền tĩnh mạch	Ngày 1, 8
Procarbazine	100mg/m^2	Uống	Ngày 1-14
Prednison	40mg/m^2	Uống	Ngày 1-14
Doxorubicin	25mg/m^2	Truyền tĩnh mạch	Ngày 29, 43
Bleomycin	10mg/m^2	Truyền tĩnh mạch	Ngày 29, 43
Vinblastine	6mg/m^2	Truyền tĩnh mạch	Ngày 29, 43
Dacarbazine	375mg/m^2	Truyền tĩnh mạch	Ngày 29, 43

Phác đồ Stanford V

Doxorubicin, Vinblastine, mechlorethamine, etoposide, vincristine, bleomycin, prednisone.

Phác đồ VEPEMB

Vinblastine, Cyclophosphamide, prednisone, procarbazine, etoposide, mitaxantrone, bleomycine.

Phác đồ PVAG

Prednisone, Vinblastine, doxorubicin, gemcitabine.

3.1.2. Phác đồ điều trị u lympho Hodgkin thể ưu thế nang lympho CD20 dương tính

Phác đồ ABVD + rituximab

Adriamycine 25mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15

Bleomycine 10mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15

Vinblastine 6mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15

Dacarbazine 375mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15

Rituximab 375mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Phác đồ CHOP + rituximab

Cyclophosphamide 750mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Doxorubicin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Vincristine 1,4mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, liều cao nhất là 2mg

Prednisolone 100mg/m^2 uống ngày 1-5

Rituximab 375mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Phác đồ CVP + rituximab

Cyclophosphamide 750-1.000mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Vincristine 1,4mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1, liều cao nhất là 2mg

Prednisolone 100mg tổng liều hoặc 100mg/m^2 uống ngày 1-5

Rituximab 375mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

3.1.3. Điều trị bước 2

Phác đồ Brentuximab vedotin cho trường hợp u lympho Hodgkin typ kinh điển, có CD 30 dương tính.

Phác đồ C-MOPP (Cyclophosphamide, vincirstine, procarbazine, prednisone)

Phác đồ DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine liều cao)

Phác đồ ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine liều cao, cisplatin)

Phác đồ GCD (gemcitabine, carboplatin, dexamethasone)

Phác đồ GVD (gemcitabine, vinorelbine, doxorubicin).

Phác đồ ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)

Phác đồ IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine)

Phác đồ MINE (etoposide, ifosfamide, mesna, mitoxantrone)

Phác đồ Mini-BEAM (carmustine, cytarabine, etoposide, melphalan)

Lựa chọn điều trị thêm ở bệnh nhân u lympho Hodgkin typ kinh điển:

Bendamustine

Everolimus

Lenalidomide

Nivolumab*

Pembrolizumab

Hóa trị liều cao với sự trợ giúp của tế bào nguồn hoặc ghép tủy tự thân cho những bệnh nhân tái phát hoặc kháng với các phương pháp điều trị ban đầu.

3.1.4. Điều trị bước 3

Phác đồ brentuximab vendotin đơn trị cho trường hợp u lympho Hodgkin typ kinh điển có CD30 dương tính.

Liều 1,8mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

3.2. Xạ trị

– Xạ trị đơn thuần hoặc xạ trị bổ sung vào vùng hạch ban đầu có kích thước lớn hoặc hạch còn sót lại sau điều trị hóa trị liệu, với máy ^{60}Co hoặc máy gia tốc với liều 20-36Gy, phân liều 1,8-2Gy/ngày.

– Xạ trị toàn não bằng máy C-60 hoặc máy gia tốc với liều 22-40Gy, phân liều 1,8-2Gy/ngày trường hợp lymphoma biểu hiện tại não.

– Xạ phẫu bằng dao gamma, dao gamma quay cho những bệnh nhân Hodgkin biểu hiện tại não có kích thước u nhỏ hơn 5cm, liều trung bình 18-20Gy.

3.3. Phẫu thuật

– Phẫu thuật sinh thiết u, hạch để làm mô bệnh học chẩn đoán

– Phẫu thuật chủ động trong một số trường hợp u lympho đường tiêu hóa có nguy cơ thủng, u lympho trung thất xâm lấn mạch máu lớn…

– Điều trị một số biến chứng của bệnh như hạch chèn ép gây tắc đường mật, tắc niệu quản, tắc ruột, chảy máu.

4. TIÊN LƯỢNG BỆNH

Bệnh Hodgkin là bệnh đáp ứng tốt với điều trị bằng hóa chất và xạ trị, giai đoạn bệnh là yếu tố quan trọng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp.

5. PHÒNG BỆNH

Có chế độ ăn uống luyện tập sinh hoạt hợp lý, khám sức khỏe định kỳ phát hiện bệnh sớm.

6. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM

Khi bệnh ổn định có thể theo dõi bệnh nhân định kỳ.

Năm đầu 3 tháng 1 lần, từ năm thứ hai trở đi: 6 tháng 1 lần.

Các xét nghiệm cận lâm sàng: Công thức máu, sinh hóa máu, chụp tim phổi, siêu âm bụng, nội soi dạ dày, đại tràng, chụp CT scan bụng, CT scan ngực nếu cần thiết… phát hiện tái phát và di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học
5. Nguyễn Bá Đức (2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư. Bệnh Hodgkin. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
11. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học.

12. Drew Provan et al (2009). Hodgkin's Lymphoma. Oxford Handbook of Clinical Haematology, 3th edition. pp. 208-214.
13. Lynny Yung and David Linch (2005). Hodgkin's lymphoma. Postgraduate Haematology, fifth edition. pp. 722-733.
14. National Comprehensive Cancer Network (2019). Hodgkin Lymphoma, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 53

U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

1. ĐẠI CƯƠNG

U lympho ác tính không Hodgkin (NHL: Non Hodgkin Lymphoma) là nhóm bệnh ác tính của tổ chức lympho, biểu hiện có thể tại hạch hoặc ngoài hạch. Theo GLOBOCAN 2018, bệnh đứng thứ 11 về tỷ lệ mới mắc và đứng thứ 11 về tỷ lệ tử vong sau ung thư phổi, đại trực tràng, dạ dày, gan, vú, thực quản, tụy, tuyến tiền liệt, cổ tử cung, lơ xê mi. Năm 2018 trên thế giới có 509.590 ca mới mắc (tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 6,7/100.000 dân), ở Việt Nam có 3.508 ca mới mắc.

Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, phổ biến từ 45-55 tuổi; trung bình 52 tuổi. Bệnh hiếm gặp ở trẻ em, nam có tỷ lệ mắc bệnh nhiều hơn nữ.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

Dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, trong đó tiêu chuẩn vàng là mô bệnh học qua sinh thiết hạch, hoặc sinh thiết tổn thương ngoài hạch.

2.1.1. Lâm sàng

– Hạch to (gặp ở 60-100% trường hợp): là triệu chứng điển hình, có thể gặp ở các vị trí cổ, thượng đòn, nách, bẹn, ổ bụng, trung thất. Với tính chất hạch to, nhiều hạch nhưng thường không có biểu hiện đau, viêm.

– Biểu hiện u ngoài hạch: có thể nguyên phát hoặc gặp trong quá trình diễn biến bệnh. Vị trí tổn thương ngoài hạch có thể biểu hiện ở bất kỳ cơ quan nào như: vùng tai-mũi-họng (ngạt mũi, amidan sưng to, u ở thành họng…); da (ban sẩn, u ngoài da); mắt (lồi mắt, giảm thị lực); đường tiêu hóa (đau bụng, rối loạn phân…); thần kinh trung ương (đau đầu, buồn nôn, liệt vận động…)…

– Biểu hiện toàn thân (hội chứng B): có một trong ba dấu hiệu sau: sốt >38°C không rõ nguyên nhân; ra mồ hôi đêm; giảm cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng. Bệnh nhân có hội chứng B thì xếp vào nhóm có tiên lượng xấu.

– Khi bệnh ở giai đoạn tiến triển, có thể xuất hiện các biểu hiện chèn ép, xâm lấn của tổ chức lympho như: hội chứng trung thất (phù áo khoác, liệt thần kinh quặt ngược...); lồi mắt; tê, liệt vận động, liệt do chèn ép tủy sống; tắc ruột nếu u thuộc ống tiêu hóa…..

2.1.2. Cận lâm sàng

a. Sinh thiết hạch hoặc tổ chức lympho, xét nghiệm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch

– Thể hạch: Sinh thiết hạch để chẩn đoán loại mô bệnh học, xác định dòng tế bào lympho T hay B, dấu ấn miễn dịch CD20...

– Thể ngoài hạch: Sinh thiết u, tùy vị trí u ngoài hạch có thể u ở hốc mũi, amydal đường tiêu hóa, da, não…

b. Tủy đồ và sinh thiết tủy xương

Xác định tình trạng xâm lấn của tế bào u vào tủy xương, hình ảnh thường gặp giảm sinh các dòng tế bào sinh hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, xuất hiện các tế bào non bất thường trong tủy.

c. Chẩn đoán hình ảnh

– Chụp CT scan, chụp MRI:

+Thể hạch: hình ảnh hạch to, ngấm thuốc đối quang từ, vị trí hay gặp: vùng cổ, trung thất, dọc động mạch chủ, mạc treo, sau phúc mạc, rốn gan…

+Thể ngoài hạch: tùy vị trí u và hay gặp ở vùng vòm họng, hốc mũi (u thành họng, hốc mũi, amydal...), tại não (khối u não, ngấm thuốc đối quang từ mạnh, có viền phù não xung quanh), hốc mắt (u thường ở vị trí hậu nhãn cầu, ngấm thuốc đối quang từ)…

– Siêu âm ổ bụng: hình ảnh hạch dọc động mạch chủ bụng, mạc treo, rốn gan, sau phúc mạc.

– Nội soi dạ dày, soi đại-trực tràng: phát hiện các u lympho biểu hiện tại đường tiêu hóa với tính chất thường gặp dạng u sùi và/hoặc có loét. Sinh thiết u chẩn đoán mô bệnh học.

– Chụp PET, PET/CT toàn thân với ^{18}F-FDG: có độ nhạy và độ đặc hiệu cao để phát hiện các tổn thương hạch, u. Đánh giá chính xác vị trí, kích thước của hạch, u, tổn thương di căn giúp xác định chính xác giai đoạn bệnh, theo dõi tiến triển, đánh giá đáp ứng điều trị, giúp mô phỏng để lập kế hoạch xạ trị.

d. Các kỹ thuật chẩn đoán y học hạt nhân

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT, PET/MRI toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

e. Các xét nghiệm khác

– Xét nghiệm sinh hóa chất chỉ điểm u: Lactate dehydro genase (LDH) máu tăng cao, beta2-microglobulin máu tăng có tiên lượng bệnh xấu.

– Xét nghiệm phân loại miễn dịch bằng flow cytomtry

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– U lympho Hodgkin: Trên hạch đồ và sinh thiết hạch tìm thấy tế bào Reed-Sternberg hoặc các biến thể.

– Hạch tăng sinh phản ứng: Hạch to, thường đau, ở gần nơi tổn thương. Hạch to diễn biến cấp nhưng lành tính và trở lại bình thường sau khi khỏi bệnh chính.

– Hạch lao: Thường gặp hạch dọc cơ ức đòn chũm, thành chuỗi, không đau, nếu kéo dài thường vỡ và chất bã đậu chảy ra ngoài. Hạch đồ và sinh thiết hạch thường thấy tổn thương gồm: Tế bào bán liên, tế bào khổng lồ Langerhans, chất hoại tử bã đậu.

– Hạch ung thư di căn: Trên hạch đồ và sinh thiết hạch thường thấy các tế bào ung thư: kích thước lớn, nhân to, mịn, thường có nhiều hạt nhân, nguyên sinh chất rộng, đôi khi có hốc chế tiết, thường đứng thành đám. Đa số trường hợp có thể phát hiện được cơ quan ung thư nguyên phát.

2.3. Chẩn đoán thể bệnh

a. Xếp loại u lympho không Hodgkin theo công thức thực hành (Working Formulation-WF), 1982

Phân loại		Đặc điểm
Độ ác tính thấp	WF1	U lympho tế bào nhỏ
	WF2	Thể nang tế bào nhỏ, nhân khía
	WF3	Thể nang hỗn hợp tế bào nhỏ, nhân khía và tế bào lớn
Độ ác tính trung bình	WF4	Thể nang, ưu thế tế bào lớn
	WF5	Lan tỏa, tế bào nhỏ, nhân khía
	WF6	Lan tỏa, hỗn hợp tế bào lớn, nhỏ
	WF7	Lan tỏa, tế bào lớn (nhân khía và không khía)
Độ ác tính cao	WF8	Tế bào lớn, nguyên bào miễn dịch
	WF9	Nguyên bào lympho
	WF10	U lympho Burkitt's, tế bào nhỏ nhân không khía

– Phân loại theo WHO năm 2001, 2008 mới nhất là năm 2016: dựa vào mô bệnh học và hóa mô miễn dịch, phân thành các dòng tế bào B, T, NK.

Bảng 1. Phân loại u lympho ác tính không Hodgkin (theo WHO, 2016)

MATUREB-CELLNEOPLASMS	MATURE T/NK NEOPLASMS
– U lympho thể nang	– Rối loạn biệt hóa tế bào T có CD30 +
– Tăng sinh thể nang tại chỗ*	– Lymphomatoid papulosis
– U lympho thể nang typs tá tràng*	– Tế bào T bất thục sản da
– U lympho thể nang trẻ em*	– Tế bào T nguyên phát ở da
– Tế bào B lớn với sự sắp xếp lại IRF4*	– Tế bào T lớn CD8 +*
– Tiểu u nang nang trung tâm da	– Rối loạn biệt hóa tế bào T CD4+*
– U lympho tế bào thần kinh	– Tế bào T ngoại vi, NOS
– Tăng sinh thể nang tại chỗ tế bào phủ*	– Tế bào T nguyên bào miễn dịch
– U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), NOS	– Tế bào T dạng nang*
– Typ trung tâm mầm (GCB)	– Tế bào T ngoại vi với kiểu hình TFH *

MATUREB-CELLNEOPLASMS	MATURE T/NK NEOPLASMS
– Typ hoạt hóa (ABC) – Tế bào B lớn giàu lympho T – DLBCL nguyên phát thần kinh trung ương – DLBCL nguyên phát tại da, typ chân – EBV hoạt động DLBCL, NOS* – EBV +, loét dạ dày* – DLBCL kết hợp với viêm mạn tính – Lymphomatoid granulomatosis – U lympho tế bào B lớn trung thất – Tế bào B lớn nội mạc mạch máu – U lympho tế bào B với ALK + – U lympho nguyên tương bào – U lympho tràn dịch nguyên phát – DLBCL có HHV8 +, NOS* – U lympho Burkitt – Giống Burkitt với đột biến NST 11* – U lympho độ cao với MYC và BCL2 và/hoặc BCL6* – U tế bào B độ cao, NOS* – U lympho độ cao tế bào B độ cao không phân loại (trung gian DLBCL và Hodgkin cổ điển)	– Tế bào T lớn, ALK + – Tế bào T lớn, ALK - * – Tế bào T lớn bất thục sản liên quan đến túi ngực.

*: Thay đổi so với phân loại của WHO năm 2008

b. Xếp loại u lympho không Hodgkin theo tiến triển của bệnh

Kết hợp mô bệnh học và biểu hiện lâm sàng của mỗi thể mà chia làm hai nhóm:

– Nhóm tiến triển chậm bao gồm: Lơ xê mi kinh dòng lympho/ u lympho tế bào nhỏ; u lympho thể nang (giai đoạn I, II); u lympho vùng rìa (hạch, lách, thể MALT); hội chứng Sezary/ Mycosis fungoides; u lympho da nguyên phát tế bào T lớn kém biệt hóa. Bệnh thường không có biểu hiện lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán, nhiều khi do tình cờ phát hiện. Bệnh tiến triển chậm. Đáp ứng điều trị ban đầu tốt nhưng khả năng tái phát cao.

– Nhóm tiến triển nhanh bao gồm: u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa, u lympho ác tính không Hodgkin thể nang giai đoạn III, u lympho Burkitt's, u lympho không Hodgkin tế bào T không thuộc hai thể kể trên. Biểu hiện lâm sàng thường rõ ràng tại thời điểm chẩn đoán. Điều trị cần được tiến hành ngay với phác đồ mạnh.

2.4. Chẩn đoán giai đoạn

Cho đến nay, chẩn đoán giai đoạn của u lympho Hodgkin vẫn dựa theo các tiêu chuẩn của Ann Arbor, (năm 1971).

Giai đoạn	Biểu hiện
I	Tổn thương một vùng hạch hoặc một vị trí ngoài hạch (IE).
II	Tổn thương hai vùng hạch trở lên trên cùng một phía cơ hoành. Có thể bao gồm cả lách (IIS), vị trí ngoài hạch (IIE) hoặc cả hai (IIES) nhưng vẫn nằm một phía cơ hoành.
III	Tổn thương nằm hai phía cơ hoành. Có thể tổn thương ở lách (IIIS), hoặc vị trí ngoài hạch (IIIE), hoặc cả hai (IIIES).
IV	Tổn thương lan tỏa rải rác nhiều tạng hoặc mô ngoài hạch như: tủy xương, gan, phổi…, có kèm hoặc không kèm tổn thương hạch.
B là khi có biểu hiện triệu chứng "B": Sốt, ra mồ hôi đêm, sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng. A là khi không có các triệu chứng trên.	

3. ĐIỀU TRỊ

Điều trị bệnh u lympho ác tính không Hodgkin tùy theo giai đoạn bệnh, hội chứng "B" có hay không, loại mô bệnh học. Phương pháp điều trị cụ thể như sau:

3.1. Điều trị với trường hợp mới chẩn đoán

3.1.1. Nhóm tiến triển chậm

– Giai đoạn I, II:

+Theo dõi khi không có triệu chứng.

+Xạ trị vùng với các tổn thương ngoài hạch hoặc hạch to, liều xạ 30-40Gy, mô phỏng bằng CT, MRT, hoặc tốt hơn với PET/CT, PET/MRI mô phỏng.

+Hóa chất: Chlorambucil, CVP khi có một trong các tiêu chuẩn GELF 1998 (bao gồm: Hạch hoặc tổn thương ngoài hạch có kích thước >7cm; có ít nhất 3 hạch với mỗi hạch có kích thước >3cm; có triệu chứng B; lách to ngang rốn; biểu hiện chèn ép (niệu quản, dạ dày-ruột, hốc mắt hoặc tràn dịch màng phổi, màng bụng); bạch cầu <1G/L và/hoặc tiểu cầu <100G/L; chuyển Lơ xê mi cấp (blast trong tủy ≥20%). Thêm rituximab nếu CD 20+.

– Giai đoạn III, IV:

+Theo dõi khi không có triệu chứng.

+Xạ trị vùng với các tổn thương ngoài hạch nguyên phát hoặc hạch to: 30-40Gy.

+Hóa chất: Điều trị khi có một trong các tiêu chuẩn GELF. Các phác đồ lựa chọn: CHOP, CVP, fludarabin đơn độc hoặc phối hợp (FC, FMD). Thêm rituximab nếu có CD20 +.

– U lympho thể nang có thể tiến hành điều trị ngay ở giai đoạn I, II với hóa trị liệu, có thể kết hợp với xạ trị. Phác đồ có thể lựa chọn: R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine.

– U lympho lymphoplasmatic: Hyper CVAD + POMP, BFM, LBM86, CALGB. Nếu Ph (+), bổ sung imatinib.

– U lympho thể da và hội chứng Sezary/ Mycosis fungoides: phối hợp điều trị liệu pháp ánh sáng (UBV hoặc UAV).

– Thể MALT ở dạ dày: có thể phối hợp với phẫu thuật và làm test phát hiện H. pylori và điều trị nếu có.

– Sau điều trị tấn công, có thể điều trị duy trì bằng rituximab trong 2 năm tiếp theo.

3.1.2. Nhóm tiến triển nhanh

– Giai đoạn I, II: Hóa chất 6-8 đợt kết hợp xạ trị vùng.

– Giai đoạn III, IV: Hóa chất 3 đợt, sau đó đánh giá mức độ đáp ứng điều trị: Nếu đáp ứng hoàn toàn: Tiếp tục điều trị cho đến 6-8 đợt; Nếu đáp ứng không hoàn toàn: Tiếp tục phác đồ cho đến 6-8 đợt hoặc chuyển phác đồ (cân nhắc ghép tủy); Nếu không lui bệnh: Chuyển phác đồ điều trị (cân nhắc ghép tủy).

– Phác đồ đa hóa trị liệu:

+Lựa chọn đầu tiên: CHOP, EPOCH.

+U lympho tế bào áo nang: Phác đồ Hyper CVAD.

+U lympho Burkitt: Hyper CVAD, EPOCH, CALGB; không dùng CHOP.

– U lympho tế bào T ở da có CD 30 dương tính, Brentuximab vendotin đơn trị.

+U lympho tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu: CHOP, CHOP-E. Hyper CVAD.

– U lympho tế bào T ngoại vi có CD 30 dương tính: Điều trị bước 1: Phác đồ Brentuximab vendotin + CHP. Điều trị bước 2: Brentuximab vendotin đơn trị.

+Tế bào T/NK ngoài hạch, thể mũi: Nên xạ trị vùng trước, SMILE.

+Phối hợp rituximab với tất cả các phác đồ trên nếu u lympho không Hodgkin tế bào B có CD20+.

+U lympho ác tính bất thục sản (ALCL): Điều trị bước 1: Brentuximab vendotin (1,8mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày) + CHP (Cyclphosphamide + Doxorubicin). Điều trị bước 2: Brentuximab vendotin (1,8mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày) đơn trị bước 2.

3.2. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng

– Trường hợp không chụp được PET, đánh giá theo NCCN - (National Comprehensive Cancer Network, 2013).

Đáp ứng	Lâm sàng	Hạch	Kích thước hạch	Tủy xương
Đáp ứng hoàn toàn	Bình thường	Không sờ thấy	Bình thường hoặc giảm >75% kích thước hạch	Bình thường hoặc không rõ
Đáp ứng một phần	Bình thường hoặc giảm kích thước gan/lách	Không sờ thấy hoặc giảm >50%	Bình thường hoặc giảm >50% kích thước hạch	Có thể vẫn còn biểu hiện xâm lấn tủy
Không đáp ứng hoặc bệnh tái phát	Tăng kích thước gan/lách, xuất hiện tổn thương mới	Xuất hiện mới	Tăng	Xuất hiện trở lại

– Trường hợp chụp được PET hoặc PET/CT, đánh giá dựa trên thang điểm Deauville (theo NCCN 2013).

3.3. Điều trị khi tái phát hoặc không đáp ứng

3.3.1. Nhóm tiến triển chậm

– Đa hóa trị liệu: Phác đồ phụ thuộc vào phác đồ sử dụng trong điều trị tấn công. Ví dụ: Nếu trước đó dùng CVP, có thể cân nhắc dùng CHOP…

– Sử dụng kháng thể đơn dòng: Kết hợp hóa chất hoặc gắn với đồng vị phóng xạ như ^{131}I - Tositumomab, ^{90}Y-Ibritumomab tiuxetan.

– Cân nhắc ghép tủy tự thân cùng hóa trị liều cao.

– Trường hợp tái phát, phải làm lại mô bệnh học hạch nhằm xác định xem có sự chuyển dạng sang nhóm u lympho tiến triển nhanh.

3.3.2. Nhóm tiến triển nhanh

– Đa hóa trị liệu liều cao: ESHAP, ICE, IVE, DHAP.

– Có thể kết hợp với kháng thể đơn dòng như Rituximab nếu có CD20+.

– Ghép tủy: Tự thân hoặc đồng loại.

3.4. Một số trường hợp đặc biệt

3.4.1. Điều trị u lympho thần kinh trung ương nguyên phát

– Sử dụng phác đồ MTX hoặc cytarabine liều cao (giảm liều ở người bệnh trên 70 tuổi). Nếu đáp ứng hoặc ổn định, xạ trị toàn não hoặc ghép tế bào gốc tự thân.

– Với người bệnh tiến triển hoặc chống chỉ định hóa trị, xạ trị toàn não (có thể kèm corticoid).

3.4.2. U lympho không Hodgkin trên người bệnh HIV/AIDS

Sử dụng phác đồ hóa trị liệu tương tự kèm G-CSF, tiêm thuốc nội tủy. Nếu CD20(+), có thể dùng rituximab (trừ khi CD4 <100/µl).

3.5. Các phác đồ cụ thể

– CHOP

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cyclophosphamide	750mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1
Doxorubicin	50mg/m^2 da	Truyền/tiêm tĩnh mạch	1
Vincristine	1,4mg/m^2 da (max 2mg)	Tiêm/truyền tĩnh mạch	1
Prednisone	100mg	Uống	1-5

Có thể kết hợp với tiêm tủy sống: Methotrexate 12,5mg, ngày 1 (khi có thâm nhiễm thần kinh trung ương).

– CVP

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cyclophosphamide	750mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1
Vincristine	1,4mg/m^2 da (Max 2mg)	Tiêm/truyền tĩnh mạch	1
Prednisone	100mg	Uống	1-5

– EPOCH

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Etoposide	50mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1-4
Vincristine	0,4mg/m^2 da	Tiêm/truyền tĩnh mạch	1-4
Doxorubicin	10mg/m^2 da	Truyền/tiêm tĩnh mạch	1-4
Cyclophosphamide	750mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	6
Prednisone	60mg/m^2 da	Uống	1-6

– CHOP-E

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cyclophosphamide	750mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1
Doxorubicin	50mg/m^2 da	Truyền/tiêm tĩnh mạch	1
Vincristine	1,4mg/m^2 da (max 2mg)	Tiêm/truyền tĩnh mạch	1
Prednisone	100mg	Uống	1-5
Etoposide	100mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1-3

– CHOP-Bleomycin

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cyclophosphamide	750mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1
Doxorubicin	50mg/m^2 da	Truyền/tiêm tĩnh mạch	1
Vincristine	1,4mg/m^2 da (max 2mg)	Tiêm/truyền tĩnh mạch	1,5
Prednisone	100mg	Uống	1-5
Bleomycin	10 đơn vị/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1, 5

Một số trường hợp có thể thay prednisone thành methylprednisolon 45mg/m^2 da truyền tĩnh mạch.

– FC

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Fludarabin	25mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1-3
Cyclophosphamide	250mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1-3

– DHAP

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cisplatin	100mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch chậm trong 24 giờ	1
Cytarabine	2g/m^2 da/12 giờ	Truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, 2 lần/ngày	2
Dexamethasone	40mg	Uống hoặc truyền tĩnh mạch	1-4

+Nhỏ mắt bằng dexamethasone trước và sau dùng cytarabine liều cao.

+Điều trị 3 đợt, mỗi đợt cách nhau 28 ngày.

– ESHAP

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cisplatin	25mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch liên tục	1-4
Etoposide	40mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch trong 1 giờ	1-4
Cytarabine	2g/m^2 da	Truyền tĩnh mạch trong 3 giờ	5

+Nhỏ mắt bằng dexamethasone trước và sau khi dùng cytarabine liều cao.

+Bổ sung kali và magie trước và sau truyền.

+Điều trị 3-6 đợt, mỗi đợt cách nhau 28 ngày.

– ICE

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Ifosfamide	5g/m^2 da	Truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ	2
Etoposide	100mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch trong 2 giờ	1-3
Carboplatin	AUC 5	Truyền tĩnh mạch trong 1 giờ	2

+Điều trị 3 đợt, mỗi đợt cách nhau 14 ngày.

+Dùng mesna trước và sau truyền ifosfamide.

– Chlorambucil: 0,1-0,2mg/kg/ngày x 7-14 ngày, chu kỳ 28 ngày. Hoặc 0,4-0,6mg/kg mỗi 2 tuần có thể kết hợp với prednisolone.

– Gem-Ox, chu kỳ 28 ngày

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Gemcitabine	1.000mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1, 15
Oxaliplatin	100mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1, 15

– GDP, chu kỳ 21 ngày

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Gemcitabine	1.000mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1, 8
Dexamethasone	20-40mg	Uống	1-3
Cisplatin hoặc (carboplatin)	25mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch trong 1 giờ	1-3

– GELOX

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Gemcitabine	1.000mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1,8
Pegaspargase	2.000-2.500U/m^2 da	Tiêm bắp	1
Oxaliplatin	130mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1

– MINE

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Mitoxantrone	8mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1
Ifosfamide	1,3g/m^2 da	Truyền tĩnh mạch trong 1 giờ	1-3
Mesna	1,3g/m^2 da	Truyền tĩnh mạch trong 1 giờ cùng ifosfamide và 500mg uống 4 giờ sau truyền ifosfamide	1-3
Etoposide	65mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch trong 1 giờ	1-3

– Bendamustin ± rituximab, chu kỳ 28 ngày

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Bendamustin	90mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	2,3
Rituximab	375mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1

– HyperCVAD

Chu kỳ 1, 3, 5, 7 (Chu kỳ 21 ngày)

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cyclophosphamide	300mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch liên tục 3 giờ, mỗi 12 giờ	2→4
Vincristine	1,4mg/m^2 da (tối đa 2mg)	Truyền tĩnh mạch Truyền sau Cyclophosphamide 12 giờ ở ngày 5	5, 12
Doxorubicin	16,6mg/m^2 da/ngày	Truyền tĩnh mạch trong 72 giờ	Bắt đầu ngày 5
Dexamethason	40mg	Truyền tĩnh mạch hoặc uống	2→5; 12→15
Mesna	600mg/m^2 da/ngày	Truyền tĩnh mạch trong 72 giờ, bắt đầu ngày 2, truyền 1 giờ trước liều đầu và 12 giờ sau liều cuối Cyclophosphamide	2

– Chu kỳ 2, 4, 6, 8

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Methotrexate	200mg/m^2 da Sau đó 800mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch trong 2 giờ Truyền tĩnh mạch trong 22 giờ	2
Cytarabine	3.000mg/m^2 da Giảm liều 1.000mg/m^2 da ở người già	Truyền tĩnh mạch trong 2 giờ Mỗi 12 giờ	3,4

– BV + CHP (Chu kỳ 21 ngày)

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Brentuximab vendotin	1,8mg/kg	Truyền tĩnh mạch	1
Cyclophosphamide	750mg/m^2	Truyền tĩnh mạch	1
Doxorubicin	50mg/m^2	Truyền tĩnh mạch	1
Prednisone	100mg	Uống	1-5

– R-MVP (Chu kỳ 14 ngày)

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Rituximab	500mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	2
Methotrexate	3,5g/m^2 da	Truyền tĩnh mạch liên tục 2 giờ	1
Vincristine	1,4mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1
Procarbazine	100mg/m^2 da	Uống ở chu kỳ chẵn	2→8
Calcium folinate	100mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1,2

– SMILE- modified

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Dexamethason	40mg	Truyền tĩnh mạch	2→4
Methotrexate	2g/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	1
Ifosfamide	1,5g/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	2→4
Pegaspargase	1.500-2.500U/m^2 da	Tiêm bắp	8
Etoposide	100mg/m^2 da	Truyền tĩnh mạch	2→4

– AspaMetDex (Chu kỳ 21 ngày)

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Pegaspargase	6.000U/m^2 da	Tiêm bắp	2,4,6,8
Methotrexate	3g/m^2 da	Truyền tĩnh mạch trong 2 giờ	1
Dexamethason	40mg	Uống	1-4

– Nếu u lympho không Hodgkin tế bào B có CD20+, thêm rituximab 375mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch hoặc dùng rituximab dạng tiêm dưới da từ chu kỳ 2 vào ngày 1 (48 giờ) ở các phác đồ CHOP, CVP, EPOCH, CHOP-E, CHOP-Bleo, FC, ICE… hoặc thuốc kháng CD20 thế hệ 2 obinutuzumab 1.000mg mỗi chu kỳ.

Phác đồ đơn chất

– Lenalidomide: 25mg/ngày, uống ngày 1 đến ngày 21, chu kỳ 28 ngày.

– Bortezomib: 1,3mg/m^2 da, tiêm tĩnh mạch ngày 1, 4, 8, 11; chu kỳ mỗi 3 tháng x 2 năm.

– Brentuximab ventotin: 1,8mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

3.6. Điều trị đích

Cho các bệnh nhân điều trị hóa chất bước 1, điều trị hóa chất đơn thuần không đáp ứng, hoặc đáp ứng một phần hoặc tái phát.

3.6.1. Các kháng thể đơn dòng

– Rituximab: Truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da (chỉ định cho bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B, CD20 dương tính), liều dùng 375mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 kết hợp với hoá chất một trong các phác đồ trên (CHOP, CVP, CHOEP, EPOCH, ICE, FC...); truyền tĩnh mạch (chỉ định cho bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B, CD20 dương tính), liều dùng 1.000mg/m^2 da kết hợp với các thuốc điều trị đích và phác đồ hóa chất khác.

– Obinutuzumab được chỉ định điều trị kết hợp với hóa trị liệu (bendamustine, CHOP, CVP), sau đó tiếp tục duy trì bằng obinutuzumab* cho bệnh nhân u lympho thể nang (FL) chưa được điều trị trước đó; được chỉ định điều trị kết hợp với hóa trị liệu không lập lại bước 1 (bendamustine, CHOP, CVP), sau đó tiếp tục duy trì bằng Obinutuzumab cho bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin thể nang không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển trong hoặc sau khi điều trị với rituximab hay phác đồ có chứa rituximab.

– Brentuximab vedotin có tác dụng kháng CD30 ở bệnh nhân u lympho ác tính bất thục sản (anaplastic large cell lymphoma), u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL CD30+), u lympho tế bào T ở da (CTCL CD30+), u lympho ác tính bất thục sản thể da (cutaneous anaplastic large cell lymphoma), mycosis fungoides: Điều trị phác đồ Brentuximab vendotin + CHP (cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone), hoặc Brentuximab vendotin đơn trị.

3.6.2. Các thuốc đích phân tử nhỏ

Acalabrutinib*, copanlisib, duvelisib*, ibrutinib, idelalisib*, venetoclax*

– Ibrutinib: 560mg, uống hàng ngày.

– Acalabrutinib*: thuốc ức chế Tyrosine kinase (BTK). Dạng bào chế viên nang 100mg, liều dùng 2 lần/ngày, được chỉ định điều trị cho bệnh nhân u lympho tế bào vỏ (MCL) đã nhận ít nhất 1 liệu trình điều trị trước đây và bệnh nhân bạch cầu mạn dòng lympho (CLL).

– Venetoclax*: phối hợp với ibrutinib liều như trên

+Tuần 5: 50mg venetoclax*/ngày, uống

+Tuần 6: 100mg venetoclax*/ngày, uống

+Tuần 8 đến tuần 16: 400mg venetoclax*/ngày, uống

+Từ tuần 16:

Bệnh đáp ứng hoàn toàn: duy trì 400mg venetoclax*/ngày, uống

Bệnh đáp ứng không hoàn toàn: duy trì 800mg venetoclax*/ngày, uống

3.6.3. Điều trị miễn dịch sinh học

Pembrolizumab:

– Chỉ định: u lympho không Hogdkin tế bào B lớn nguyên phát ở trung thất bệnh tồn tại dai dẳng sau điều trị hoặc tái phát với từ 2 phác đồ điều trị trước đó.

– Liều dùng: 200mg, truyền tĩnh mạch mỗi 3 tuần.

– Thời gian điều trị: cho tới khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được hoặc điều trị cho tới 24 tháng nếu bệnh không tiến triển.

3.7. Điều trị khác

– Hóa trị liều cao với sự trợ giúp của tế bào gốc hoặc ghép tủy tự thân được áp dụng ở bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tuổi trẻ (<60 tuổi), bệnh tái phát hoặc kháng với các phương pháp điều trị ban đầu.

– Điều trị miễn dịch phóng xạ (RIT- Radio Immuno Therapy): sử dụng kháng thể đơn dòng gắn với đồng vị phóng xạ như ^{131}I-Rituximab, ^{131}I-Tositumomab, ^{90}Y-Ibritumomab tiuxetan cho những bệnh nhân không đáp ứng với hóa chất hoặc tái phát dai dẳng, có CD20 dương tính.

3.8. Xạ trị

– Xạ trị: thường được chỉ định trong trường hợp khối u còn khu trú (giai đoạn I, II) hoặc có khối u kích thước lớn.

– Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc PET/CT, PET/MRI

– Xạ trị vùng bằng máy ^{60}Co hoặc máy gia tốc với liều 30-40Gy tới 50-55Gy tùy thuộc vào thể bệnh mô bệnh học, phân liều 1,8-2Gy/ngày.

– Có thể xạ bổ sung vào vùng hạch ban đầu 1,8-2Gy/ngày.

– Xạ trị toàn não bằng máy ^{60}Co hoặc máy gia tốc với liều 22-40Gy, phân liều 1,8-2Gy/ngày trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin biểu hiện tại não.

– Xạ phẫu bằng dao gamma cổ điển, hoặc dao gamma quay cho những bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin biểu hiện tại não có kích thước u nhỏ hơn 5cm. Liều trung bình 18-20Gy.

3.9. Phẫu thuật

Đóng vai trò quan trọng trong điều trị một số biến chứng như: tắc ruột, u chèn ép...

U lympho ác tính không Hodgkin đường tiêu hóa: đại tràng, dạ dày... có thể chỉ định cắt u sau đó điều trị hóa chất theo phác đồ trên.

4. TIÊN LƯỢNG

– Chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI - International Prognostic Index)

+Dựa trên các yếu tố nguy cơ cao bao gồm: Tuổi >60, giai đoạn bệnh III-IV, LDH cao hơn giá trị bình thường, ≥2 vị trí tổn thương ngoài hạch, tổng trạng (theo ECOG) ≥2.

+Nhóm nguy cơ thấp có ≤1 yếu tố; Nhóm nguy cơ trung bình thấp có 2 yếu tố; Nhóm nguy cơ trung bình - cao có 3 yếu tố; Nhóm nguy cơ cao có ≥4 yếu tố.

+Tuy vậy, IPI còn hạn chế trong một số thể u lympho không Hodgkin như: U lympho tế bào T ngoại vi ở gan, lách, ruột, tiên lượng rất xấu dù thuộc nhóm nguy cơ thấp theo IPI.

– Chỉ số tiên lượng đối với u lympho thể nang (FLIPI- Follicular lymphoma International Prognostic Index):

+Dựa trên các yếu tố nguy cơ cao bao gồm: Tuổi >60, giai đoạn bệnh III/IV, Hgb <120G/L, số lượng hạch vùng >4, LDH cao hơn giá trị bình thường.

+Nhóm nguy có thấp có ≤1 yếu tố; Nhóm nguy cơ trung bình có 2 yếu tố; Nhóm nguy cơ cao có ≥3 yếu tố.

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

– Các trường hợp đặc biệt: xuất hiện hạch to, sốt, gầy sút cân… phải tái khám ngay.

– Với nhóm tiến triển nhanh:

+Tái khám: 1 tháng/lần trong năm đầu. 3 tháng/ lần trong năm thứ hai.

+Sau đó 6 tháng/lần trong 3 năm tiếp.

+Sau đó 1 năm/lần.

– Với nhóm tiến triển chậm:

+Tái khám: 3 tháng/lần trong năm đầu.

+4 tháng/lần trong năm thứ 2, 6 tháng/ lần trong năm thứ 3.

+Sau đó 1 năm/lần.

– Với mỗi lần tái khám:

+Khám lâm sàng: Chú ý các triệu chứng lâm sàng, hạch to, gan to, lách to.

+Xét nghiệm: Tổng phân tích tế bào máu, sinh hóa máu (LDH, chức năng gan, thận), chức năng tuyến giáp nếu có xạ trị vùng trước đó; CT scan bụng ngực hoặc PET, PET/CT mỗi 6 tháng trong 2 năm đầu, sau đó chụp khi có biểu hiện lâm sàng. Xét nghiệm tủy đồ ít nhất 2 năm/lần. Làm lại sinh thiết khi có hạch to trở lại hoặc xuất hiện tổn thương mới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 445-446.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học
5. Nguyễn Bá Đức(2010). U lympho ác tính không Hodgkin. Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học, 285-294.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2015). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
10. Bộ Y tế (2017). U lympho ác tính không Hodgkin, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Nhà xuất bản Y học.
11. Drew Provan, et al (2009). Non-Hodgkin's Lymphoma. Oxford Handbook of Clinical Haematology, 3th edition. pp 194-205.
12. Steven T. Rosen, Jane N.Winter (2006). Non-Hodgkin's lymphoma, Cancer Management: a multidisciplinary approach, 9th edition. pp 697-748.
13. National Comprehensive Cancer Network (2019). Non Hodgkin Lymphoma, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
14. World Health Organization (2018). Non Hodgkin Lymphoma. International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2018.
15. Kenneth Kaushansky, William J Williams (2010).“Neoplasic lymphoid diseases”, William hematology. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC. Chapter 92, 93, 94, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106.

Bài 54

LƠ XÊ MI CẤP

1. ĐẠI CƯƠNG

Lơ xê mi (LXM) cấp là một nhóm bệnh máu ác tính. Đặc trưng của bệnh là sự tăng sinh một loại tế bào non chưa biệt hoá hoặc biệt hoá rất ít (tế bào blast), nguồn gốc tại tuỷ xương. Sự tăng sinh và tích luỹ các tế bào ác tính sẽ dẫn đến hai hậu quả: (1) Sinh máu bình thường bị giảm sút gây nên tình trạng suy tuỷ xương dẫn đến thiếu máu, nhiễm trùng và chảy máu; (2) Các tế bào ác tính lan tràn ra máu, thâm ngấm vào các cơ quan làm tăng thể tích các cơ quan như gan, lách, hạch to, phì đại lợi, đau xương. Chia nhóm thành (1) LXM tủy cấp (acute myelogenous leukemia - AML); trong đó bao gồm (2) LXM cấp thể tiền tủy bào (acute promyelocytic leukemia - APL); (3) LXM lympho cấp (acute lymphoblastic leukemia - ALL). Theo GLOBOCAN 2018, bệnh lơ xê mi đứng thứ 7 về tỷ lệ mới mắc và đứng thứ 5 về tỷ lệ tử vong. Năm 2018 ở Việt Nam có 6.144 ca mới mắc và 4.923 ca tử vong.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

Tùy theo từng bệnh nhân và từng thể bệnh có thể gặp 1 triệu chứng, một số hay đầy đủ các biểu hiện lâm sàng sau:

Hội chứng thiếu máu: xảy ra nhanh, nặng dần với các biểu hiện da xanh, mệt mỏi, hoa mắt chóng mặt, nhịp tim nhanh. Mức độ thiếu máu thường không cân xứng với tình trạng xuất huyết do cơ chế chủ yếu gây thiếu máu ở đây là giảm tổng hợp hồng cầu trong tủy xương.

Hội chứng xuất huyết: xuất huyết tự nhiên, hay gặp ở da và niêm mạc (chấm, nốt, đám, mảng xuất huyết, chảy máu mũi, chảy máu chân răng…) có thể ở các tạng (xuất huyết đường tiêu hoá, tiết niệu, sinh dục, não - màng não...).

Hội chứng nhiễm trùng: sốt, viêm loét miệng họng, viêm phổi, nhiễm trùng da.

Hội chứng thâm nhiễm: gan to, lách to, hạch to, phì đại lợi, thâm nhiễm da, đau xương, thâm nhiễm thần kinh trung ương với các dấu hiệu thần kinh khu trú...

Biểu hiện toàn thân: mệt mỏi gày sút, chán ăn, thể trạng suy sụp nhanh.

2.1.2. Cận lâm sàng

a. Máu ngoại vi

Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi thường có các biểu hiện sau: thiếu máu bình sắc, hồng cầu kích thước bình thường, hồng cầu lưới giảm; số lượng bạch cầu thường tăng, nhưng có thể bình thường hoặc giảm; công thức bạch cầu thường thấy

giảm các tế bào máu trưởng thành và gặp một tỷ lệ tế bào non - ác tính (tế bào blast), số lượng tiểu cầu thường giảm.

b. Tủy xương

– Tuỷ đồ (xét nghiệm tế bào tủy xương) là xét nghiệm quyết định chẩn đoán. Hình ảnh thường gặp là tăng cao một loại tế bào non ác tính có hình thái khá đồng nhất.

– Theo tiêu chuẩn chẩn đoán năm 1986 của FAB, các tế bào non ác tính phải chiếm tỷ lệ ≥30% các tế bào có nhân trong tủy thì chẩn đoán xác định LXM cấp. Năm 2001, Tổ chức Y tế thế giới đã đưa ra tiêu chuẩn mới để chẩn đoán xác định LXM cấp với quy định tỷ lệ tế bào non ác tính ≥20% các tế bào có nhân trong tủy xương hoặc máu ngoại vi.

– Số lượng tế bào tuỷ thường tăng (có thể bình thường, ít khi giảm), các dòng hồng cầu, bạch cầu hạt và mẫu tiểu cầu bị lấn át bởi tế bào non ác tính.

– Sinh thiết tuỷ xương (xét nghiệm mô bệnh học tủy xương) được chỉ định trong trường hợp chọc hút tuỷ không chẩn đoán xác định được do tủy nghèo tế bào.

– Nhuộm hoá học tế bào các tiêu bản tủy cho phép chẩn đoán thể bệnh LXM cấp. Bốn phương pháp nhuộm hóa học tế bào hiện đang được sử dụng: periodic acid-Schiff (PAS), sudan đen, peroxidase và esterase (đặc hiệu và không đặc hiệu).

2.1.3. Xét nghiệm miễn dịch phát hiện dấu ấn của tế bào non - ác tính

Sử dụng kháng thể đơn dòng để phát hiện những dấu ấn trên bề mặt tế bào hoặc trong bào tương. Các dấu ấn này được gọi tên là các CD (cluster of differentiation - cụm biệt hóa). Dấu ấn miễn dịch tế bào thay đổi tùy theo độ biệt hóa và dòng tế bào, do đó được sử dụng để phân biệt tế bào blast thuộc các dòng khác nhau.

2.1.4. Xét nghiệm di truyền tế bào phát hiện bất thường nhiễm sắc thể và gen

Trong LXM cấp gặp khá nhiều dạng bất thường nhiễm sắc thể (NST) và gen, trong đó có những đột biến NST và gen khá đặc trưng, có ý nghĩa trong chẩn đoán thể bệnh, lựa chọn điều trị và tiên lượng bệnh. Ví dụ NST Philadelphia và/hoặc gen bcr-abl trong LXM lympho cấp, chuyển đoạn t(15;17) và/hoặc gen PML/RARα trong LXM cấp thể tiền tủy bào.

Một số đột biến NST và gen thường gặp và có ý nghĩa tiên lượng được mô tả dưới đây:

– Đột biến NST trong LXM tủy cấp

Tiên lượng tốt: t(8;21), t(15;17), hoặc inv(16);

Tiên lượng trung bình: công thức NST bình thường, +8, -Y,+6;

Tiên lượng xấu: -7, -5, tổn thương đồng thời nhiều NST (≥3NST).

– Đột biến gen trong LXM tủy cấp

Một số đột biến gen gặp trong tế bào non ác tính tương đối đặc hiệu trong chẩn đoán cũng như có giá trị tiên lượng bệnh. Các đột biến thường gặp bao gồm:

Đột biến gen *FLT3 (FLT3-ITD)* có tiên lượng xấu;

Đột biến gen *CEBPA* đi kèm thời gian lui bệnh và thời gian sống thêm dài hơn.

Đột biến gen *NPM* đi kèm với đáp ứng điều trị tốt hơn.

Đột biến gen *MLL (MLL-PTD)* có tỷ lệ đáp ứng điều trị tốt hơn.

Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

2.1.5. Phân loại LXM cấp

Phân loại FAB của các nhà huyết học Pháp, Mỹ và Anh cơ bản dựa trên hình thái tế bào blast, có sử dụng đặc điểm nhuộm hóa học tế bào. Theo bảng phân loại này, LXM cấp được chia ra thành LXM tủy cấp và lympho cấp. LXM tủy cấp có 8 thể (M0-M7). LXM lympho cấp có 3 thể (L1-L3).

a. Phân loại LXM tủy cấp

- **Phân loại LXM tủy cấp theo FAB 1986**

Bảng 1. Phân loại LXM tủy cấp theo FAB kết hợp dấu ấn miễn dịch

Thể bệnh	Đặc điểm hình thái, hoá học tế bào	Dấu ấn miễn dịch
M0	Tế bào non chưa biệt hóa ≥90% các tế bào có nhân không thuộc dòng hồng cầu, không có thể Auer, <3% MPO+	CD34+
M_1	Tế bào non chưa trưởng thành dòng tủy ≥90% các tế bào có nhân không thuộc dòng hồng cầu, hiếm gặp thể Auer, <3% MPO+	HLA-DR, CD13, CD33, CD15, CD11±
M2	Tế bào non đầu dòng tủy <90% các tế bào có nhân không thuộc dòng hồng cầu, nhiều thể Auer.	HLA-DR, CD13, CD33, CD15, CD11±
M3	Lơ xê mi tiền tủy bào cấp Dưới nhóm: M3v	CD33, CD13, CD15, CD11
M4	Lơ xê mi tủy-mono cấp dưới nhóm: M4eo	HLA-DR, CD34±, CD33, CD15±, CD14, CD64, CD11
M5	Lơ xê mi mono cấp	HLA-DR, CD34±, CD33, CD15±, CD14, CD64, CD11
M6	≥50% là các tiền thân hồng cầu Blast dòng tủy ≥30% các tế bào có nhân không thuộc dòng hồng cầu	Glycophorin A
M7	≥30% là các tế bào tiền thân dòng mẫu tiểu cầu	HLA-DR, CD61, CD42, CD34±, CD33±

- **Phân loại LXM tủy cấp theo WHO**

Năm 2001 WHO đưa ra các bảng phân loại mới cho LXM tủy cấp, các bảng phân loại này tiếp tục được cập nhật và sửa đổi năm 2008 và 2016.

Phân loại LXM tủy cấp và các bệnh lý tân tạo liên quan của WHO 2016 cụ thể như sau (xem bảng 2).

Bảng 2. Phân loại LXM tủy cấp và các bệnh lý tân tạo liên quan của WHO 2016

1. LXM tủy cấp có kèm theo bất thường vật chất di truyền tái diễn:
– LXM tủy cấp với t(8;21)(q22;q22); gen RUNX1-RUNX1T1.
– LXM tủy cấp với inv(16)(p13.1;q22) hoặc t(16;16)(p13.1;q22); gen CBFβ/MYH11.
– LXM cấp thể tiền tủy bào với gen PML/RARα.
– LXM tủy cấp với t(9;11)(p22;q23); gen MLLT3/KMT2A.
– LXM tủy cấp với t(6;9)(p23;q34); gen DEK/NUP214.
– LXM tủy cấp với inv(3)(q21;q26.2) hoặc t(3;3)(q21.3;q26.2); gen GATA2, MECOM.
– LXM tủy cấp (dòng mẫu tiểu cầu) với t(1;22)(p13;q13); gen RBM15-MKL1.
– Thể để xuất bổ sung LXM cấp dòng tủy với BCR-ABL1.
– LXM tủy cấp có biến đổi gen NPM1.
– LXM tủy cấp có biến đổi gen CEBPA.
– Thể đề xuất bổ sung LXM cấp dòng tủy với đột biến RUNX1;
2. LXM tủy cấp có liên quan với hội chứng rối loạn sinh tủy.
3. LXM tủy cấp có liên quan đến điều trị.
4. LXM tủy cấp không xếp loại được theo các cách khác.
– LXM tủy cấp có sự biệt hóa tối thiểu.
– LXM tủy cấp không có sự trưởng thành.
– LXM tủy cấp có sự trưởng thành.
– LXM cấp tủy-mono.
– LXM cấp mono/nguyên bào mono.
– LXM cấp dòng hồng cầu.
– LXM cấp dòng mẫu tiểu cầu.
– LXM cấp dòng bạch cầu hạt ưa base.
– Tăng tế bào tủy cấp kèm theo xơ tủy.

5. Sarcoma tủy

6. Tăng sinh dòng tủy có liên quan đến hội chứng Down:

- Sinh tủy bất thường thoáng qua (transient abnormal myelopoiesis -TAM).
- LXM cấp dòng tủy liên quan đến hội chứng Down.

7. Tân sản tế bào tua non dạng tương bào.

8. LXM cấp hỗn hợp dòng:

- LXM cấp tế bào không biệt hóa.
- LXM cấp kiểu hình hỗn hợp (mixed phenotyp acute leukemia - MPAL) với t(9;22) (q34.1;q11.2); gen BCR-ABL1.
- MPAL dòng tế bào B/tủy, không phân loại được theo cách khác.
- MPAL dòng tế bào T/tủy, không phân loại được theo cách khác.

b. Phân loại LXM lympho cấp

- **Phân loại LXM lympho cấp (ALL) theo FAB 1986**

Phân loại LXM lympho cấp theo FAB 1986 được đưa ra dựa trên cơ sở hình thái tế bào ác tính như kích thước và đặc điểm nhân và nguyên sinh chất. (bảng 3)

Bảng 3. Phân loại LXM lympho cấp theo FAB 1986

Thể bệnh theo FAB	Đặc điểm hình thái tế bào
ALL thể L1	Các tế bào có kích thước nhỏ, đồng đều
ALL thể L2	Các tế bào có kích thước lớn; to nhỏ không đồng đều
ALL thể L3	Các tế bào có kích thước lớn, nhiều hốc trong nguyên sinh chất

b. Phân loại LXM lympho cấp (ALL) theo đặc trưng dấu ấn miễn dịch

Bảng 4. Phân loại LXM lympho cấp theo kiểu hình miễn dịch

Thể bệnh		Đặc điểm dấu ấn miễn dịch
Dòng B (chiếm 85%)	ALL tế bào B sớm (pro-B)	CD 19 (+), CD79a (+), CD22 (+), TdT (+), CD10 (-), slg (-)
	ALL tế bào tiền B (pre-B)	CD 19 (+), CD79a (+), CD22 (+), clg (+), CD10 (+) [CD10 còn gọi là kháng nguyên B phổ biến (Common B ALL antigen - CALLA)]
	ALL tế bào B trưởng thành (mature B/Burkitt)	TdT (-), slg (+)
Dòng T (chiếm 15%)	ALL tế bào T sớm (pro-T)	cCD3 (+), CD7 (+), TdT (+) CD1a (-), CD2 (-), sCD3 (-), CD4 (-), CD8 (-), CD34 (+/-)

Thể bệnh		Đặc điểm dấu ấn miễn dịch
	ALL tế bào tiền T (pre-T)	cCD3 (+), CD7 (+), CD2 (+), TdT (+) CD1a (-), CD4 (-), CD8 (-), CD34 (+/-)
	ALL tế bào T vỏ (cortical T-ALL)	cCD3 (+),CD7 (+), CD1a (+), CD2 (+), CD4 (+), CD8 (+),CD34 (-)
	ALL tế bào T tủy (medullary T-ALL)	sCD3 (+), cCD3 (+),CD7 (+), CD1a (-), CD2 (+), CD4 (+) hoặc CD8 (+),CD34 (-)

Chú thích: cIG: immunoglobulin bào tương (cytoplasmic); sIg: immunoglobulin bề mặt (surface).

- **Phân loại LXM lympho cấp theo WHO**

Năm 2001 WHO đưa ra phân loại LXM lympho cấp trong khuôn khổ Bảng phân loại bệnh lý ác tính dòng lympho (bao gồm LXM lympho cấp, LXM lympho kinh và u lympho ác tính). Bảng phân loại này được cập nhật và sửa đổi năm 2008 và 2016 (xem bảng 5).

Bảng 5. Phân loại LXM lympho cấp theo WHO 2016

1. LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho B

– LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho B không phân loại được theo cách khác.

– LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho B với các biến đổi di truyền tái diễn:

+LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho B với t(9;22)(q34;q11.2); BCR/ABL1.

+LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho B với t(v;11q23); KMT2A tái tổ hợp.

+LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho B với t(12;21)(p13;q22); ETV6/RUNX1.

+LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho B với biến đổi thêm bội.

+LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho B với biến đổi thiểu bội.

+LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho B với t(5;14)(q31;q32): IL3-IGH.

+LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho B với t(1;19)(q23;p13.3): TCF3-PBX1.

+Thể đề xuất bổ sung LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho B biểu hiện tương tự BCR-ABL (BCR-ABLlike).

+Thể đề xuất bổ sung LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho B với iAMP21.

2. LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho T

– Thể đề xuất bổ sung: LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào tiền thân T sớm (early T-cellprecursor).

– Thể đề xuất bổ sung: LXM cấp/u lympho ác tính dòng tế bào lympho NK.

2.1.6. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định LXM cấp trên đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm, cụ thể là:

– Dựa vào triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh.

– Dựa vào triệu chứng cận lâm sàng: xét nghiệm tuỷ đồ (hoặc máu ngoại vi) thấy tế bào blast ≥20% tế bào có nhân.

Chẩn đoán thể bệnh LXM cấp dựa vào các bảng phân loại của WHO và FAB.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– Phản ứng giả lơ xê mi: người bệnh có biểu hiện nhiễm trùng nặng, số lượng bạch cầu tăng vừa phải (thường dưới 50 G/L), có hiện tượng non hóa của tế bào bạch cầu dòng hạt (tỷ lệ tế bào non tương đối thấp, thường khoảng từ 5% đến dưới 20%), không có sự tăng sinh ác tính dòng bạch cầu trong tuỷ xương. Khi hết nhiễm trùng, số lượng bạch cầu dần trở về bình thường.

– Hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS): đây là một nhóm bệnh lý tiền LXM. Đa số bệnh lý MDS sẽ tiến triển thành LXM cấp.

– Đôi khi cũng cần phân biệt LXM cấp với một số bệnh máu khác như tan máu, giảm tiểu cầu, suy tủy, u lympho ác tính.

3. ĐIỀU TRỊ LƠ XÊ MI CẤP

3.1. Mục đích điều trị

– Tiêu diệt tế bào ác tính để đạt được lui bệnh hoàn toàn.

– Tránh tái phát.

3.2. Nguyên tắc điều trị

– Dùng phác đồ đa hoá trị liệu.

– Điều trị làm nhiều đợt: tấn công, củng cố, duy trì.

– Kết hợp điều trị đặc hiệu với điều trị hỗ trợ.

– Trong điều kiện có thể: phối hợp hoá trị liệu với điều trị nhắm đích và ghép tế bào gốc tạo máu.

– Điều trị tuỳ theo nhóm nguy cơ.

3.3. Điều trị cụ thể

3.3.1. Điều trị LXM tủy cấp (AML) trừ thể tiền tủy bào (APL)

Phác đồ hóa trị liệu tiêu chuẩn bao gồm trong LXM cấp người lớn: điều trị tấn công (điều trị cảm ứng) bằng phác đồ "3+7", củng cố bằng cytarabine liều cao (HIDAC) 4 đợt. Cụ thể như sau:

a. Phác đồ"3+7"

– Daunorubicin 60mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-3;

– Cytarabine 100-200mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-7.

Với bệnh nhân có đột biến FLT3, phác đồ 3+7 phối hợp với uống midostaurin 50mg x 2 lần/ngày từ ngày thứ 8 đến ngày thứ 21.

b. Phác đồ cytarabine liều cao: cytarabine 3.000mg/m^2/12 giờ x 2 lần/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, 3,5.

Với bệnh nhân có đột biến FLT3, phác đồ cytarabine liều cao phối hợp với uống midostaurin 50mg x 2 lần/ngày từ ngày thứ 8 đến ngày thứ 21 x 4 chu kỳ.

Với bệnh nhân có đột biến FLT3 đạt đáp ứng hoàn toàn sau phác đồ cytarabine liều cao sẽ được chỉ định duy trì với midostaurin 50mg x 2 lần/ngày trong 12 chu kỳ (mỗi chu kỳ 28 ngày).

LXM tủy cấp tiên lượng tốt (chẳng hạn có đột biến t(8;21) hoặc inv(16) đáp ứng tốt với hóa trị liệu củng cố theo phác đồ HIDAC (4 đợt). Chỉ nên cân nhắc ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài nếu tái phát. Trong khi đó các thể LXM tủy cấp có tiên lượng xấu ít khi đáp ứng tốt với hóa trị liệu vì thế nên ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài sau lui bệnh hoàn toàn lần 1).

Với LXM tủy cấp tái phát hoặc kháng thuốc, có thể sử dụng các phác đồ hóa trị liệu liều cao như phác đồ FLAG, FLAG-IDA... hoặc các phương pháp điều trị phác đồ FLAG-IDA được mô tả dưới đây.

c. Phác đồ FLAG-IDA

– Fludarabin 25-30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

– Cytarabine 2.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

– G-CSF 300mg/ngày tiêm dưới da từ ngày 6 đến khi phục hồi bạch cầu đoạn trung tính trên 1,5 G/L.

– Idarubicin 10mg/m^2/ngày đường tĩnh mạch ngày 1-3.

3.3.2. Điều trị LXM cấp thể tiền tủy bào (APL)

Phác đồ điều trị thường phối hợp ATRA (all trans retinoic acid) và hóa trị liệu, cụ thể là: ATRA (45mg/m^2) và hóa trị liệu bao gồm các đợt tấn công, củng cố và duy trì:

a. Phác đồ tấn công CALGB9710

– ATRA (45mg/m^2/ngày đến khi lui bệnh hoàn toàn: tối đa 90 ngày).

– Daunorubicin 50mg/m^2 da/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 3-6.

– Cytarabine 200mg/m^2 da/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 3-9.

b. Điều trị củng cố (2đợt)

– ATRA (45mg/m^2/ngày đường uống ngày 1-7).

– Daunorubicin 50mg/m^2 da/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 3-5.

c. Điều trị duy trì bằng ATRA 45mg/m^2 hàng ngày trong 15 ngày mỗi 3 tháng, 6- MP 60mg/m^2 1 lần hàng ngày và methotrexate 20mg/m^2 1 lần hàng tuần trong 2 năm.

Đối với LXM cấp tiền tủy bào tái phát, có thể lựa chọn điều trị bằng arsenic trioxide (ATO) với liều: ATO 0,15mg/kg/ngày đến khi lui bệnh hoàn toàn trong tủy xương với số liều dùng tối đa là 60 liều. Điều trị củng cố bằng ATO với liều như trên trong 5 tuần với số liều dùng tối đa là 25 liều.

3.3.3. Điều trị LXM lympho cấp (ALL) ở người lớn

a. Nguyên tắc điều trị

Dựa trên các tiêu chí: lâm sàng, miễn dịch, bất thường tế bào di truyền, đáp ứng với điều trị tấn công mà chia làm 2 nhóm:

– Nhóm nguy cơ tiêu chuẩn bao gồm các bệnh nhân độ tuổi dưới 35; có số lượng bạch cầu dưới 30 G/L (đối với B-ALL) hoặc số lượng bạch cầu dưới 100 G/L (đối với T-ALL); không thâm nhiễm thần kinh trung ương hoặc tinh hoàn; nhạy với corticoid; đạt lui bệnh hoàn toàn thời điểm 4 tuần sau điều trị tấn công; không còn biểu hiện tồn dư tối thiểu của bệnh sau điều trị củng cố; có bất thường di truyền kiểu tăng bội nhiều (51-65), đột biến NOTCH1/FBW7.

– Nhóm nguy cơ cao bao gồm các bệnh nhân có SLBC trên 30 G/L (đối với B-ALL) hoặc SLBC trên 100 G/L (đối với T-ALL); thâm nhiễm thần kinh trung ương hoặc tinh hoàn; kém đáp ứng với corticoid; không đạt lui bệnh thời điểm 4 tuần sau điều trị tấn công; có các bất thường di truyền kiểu: t(4;11) và/hoặc MLL-AF4(+) B- ALL, t(9;22) và/hoặc BCR-ABL(+), t(1;19) và/hoặc E2A-PBX1(+) B-ALL, đa tổn thương NST.

Lựa chọn phác đồ đa hóa trị liệu và liệu trình điều trị, bao gồm: tấn công, củng cố, dự phòng thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương, điều trị duy trì.

b. Phác đồ điều trị

* Nguyên tắc chung

- *Điều trị tấn công (điều trị cảm ứng) và củng cố*

Thuốc hoá chất cơ sở điều trị tấn công bao gồm vincristine và prednisolone. Thử nghiệm CALGB bổ sung anthracyclin (daunorubicin) giúp tăng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lên 70-85%. Các phác đồ hóa trị liệu sau này bổ sung thêm L-asparaginase và/hoặc Cyclophosphamide (vincristine, prednisolone, daunorubicin, asparaginase và/hoặc Cyclophosphamide) (phác đồ LALA 94 hoặc CALGB 8811).

Với sự xuất hiện của các thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase (tyrosine kinase inhibitor - TKI), hiện nay bệnh nhân LXM lympho cấp thường được chia thành nhóm có NST Ph(+) hoặc NST Ph(-) để lựa chọn điều trị hóa trị liệu đơn thuần hoặc phối hợp với thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase và ghép tế bào gốc tạo máu.

Ngoài ra, bệnh nhân LXM lympho cấp người lớn trẻ tuổi (15-39 tuổi) thường đáp ứng tốt hơn với các phác đồ hóa trị liệu liều cao, sử dụng các thuốc tương tự phác đồ điều trị LXM lympho cấp trẻ em. Do đó đối với những bệnh nhân LXM lympho cấp trẻ tuổi có NST Ph(-), có thể dùng các phác đồ ví dụ phác đồ GRAALL 2003. Đối với LXM lympho cấp có NST Ph(+) có thể sử dụng hóa trị liệu liều cao phân liều (Hyper-CVAD) phối hợp với thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase (imatinib hoặc dasatinib*) (phác đồ GRAALL 2005); sau đó chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

Đối với LXM lympho cấp có CD20(+), sử dụng phối hợp kháng thể đơn dòng kháng CD20 (rituximab) và đa hóa trị liệu cũng giúp tăng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lên đáng kể.

- *Điều trị duy trì*

Phác đồ thường dùng mercaptopurin hàng ngày và methotrexate hàng tuần, phối hợp với các đợt điều trị bằng vincristine và prednisolon kéo dài tới 2 năm kể từ khi chẩn đoán.

- *Điều trị dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương*

Do tỷ lệ thâm nhiễm thần kinh trung ương khá cao (khoảng 1/3 số bệnh nhân), nhất là LXM lympho cấp tế bào B trưởng thành (tới 10% bệnh nhân khởi phát với triệu chứng thâm nhiễm thần kinh trung ương). Phác đồ điều trị thường bao gồm hoá chất nội tuỷ (Methotrexate, cytarabine) có thể kèm theo tia xạ não, ngay khi bắt đầu hoá trị liệu tấn công.

* Một số phác đồ điều trị LXM lympho cấp

- ***Phác đồ CALGB 8811*** (bao gồm điều trị tấn công, củng cố, duy trì, dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương).

Đợt I: Điều trị tấn công (4 tuần):

– Cyclophosphamide 1.200mg/m^2 (800mg/m^2 nếu bệnh nhân trên 60 tuổi) đường tĩnh mạch; ngày 1.

– Daunorubicin 45mg/m^2/ngày (30mg/m^2/ngày nếu bệnh nhân trên 60 tuổi) đường tĩnh mạch; ngày 1-3.

– Vincristine 2mg đường tĩnh mạch; ngày 1, 8, 15 và 22.

– Prednisone 60mg/m^2/ngày đường uống; ngày 1-21 (ngày 1-7 nếu bệnh nhân trên 60 tuổi).

– L-asparaginase 6.000 U/m^2 tiêm dưới da; ngày 5, 8, 11, 15, 18 và 22.

Đợt II: Tăng cường sớm (4 tuần/chu kỳ, tổng cộng 2 chu kỳ):

– Methotrexate 15mg tiêm tủy sống; ngày 1

– Cyclophosphamide 1.000mg/m^2 đường tĩnh mạch; ngày 1

– 6-mercaptopurine 60mg/m^2/ngày đường uống; ngày 1-14

– Cytarabine 75mg/m^2/ngày tiêm dưới da; ngày 1-4 và 8-11

– Vincristine 2mg đường tĩnh mạch; ngày 15 và 22

– L-asparaginase 6.000IU/m^2 tiêm dưới da; ngày 15, 18, 22 và 25

Đợt III: Dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương và duy trì giữa kỳ (12 tuần):

– Tia xạ não 2.400cGy ngày 1-12

– Methotrexate 15mg tiêm tủy sống; ngày 1, 8, 15, 22 và 29

– 6-mercaptopurine 60mg/m^2/ngày đường uống; ngày 1-70

– Methotrexate 20mg/m^2 đường uống; ngày 36, 43, 50, 57 và 64

Đợt IV: Tăng cường muộn (8 tuần):

– Daunorubicin 30mg/m^2 đường tĩnh mạch; ngày 1, 8 và 15

– Vincristine 2mg đường tĩnh mạch; ngày 1, 8 và 15

– Dexamethasone 10mg/m^2/ngày đường uống; ngày 1-14

– Cyclophosphamide 1.000mg/m^2 đường tĩnh mạch; ngày 29

– 6-thioguanine 60mg/m^2/ngày đường uống; ngày 29-42

– Cytarabine 75mg/m^2/ngày tiêm dưới da; ngày 29-32 và 36-39.

Đợt V: Duy trì kéo dài (đến 24 tháng tính từ thời điểm chẩn đoán):

– Vincristine 2mg đường tĩnh mạch; ngày 1

– Prednisone 60mg/m^2/ngày đường uống; ngày 1-5

– Methotrexate 20mg/m^2 đường uống; ngày 1, 8, 15 và 22

– 6-mercaptopurine 80mg/m^2/ngày đường uống; ngày 1-28; lặp lại mỗi 4 tuần.

- ***Điều trị LXM lympho cấp có NST Ph(+) bằng thuốc nhắm đích***

Hiện nay, các thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase như imatinib, dasatinib*, được sử dụng điều trị LXM lympho cấp có NST Ph(+). Các thuốc này thường được phối hợp với đa hóa trị liệu để tăng thêm hiệu quả điều trị. Có thể phối hợp imatinib (liều 600mg/ngày đường uống) hoặc dasatinib* (liều 140mg/ngày đường uống) với phác đồ hóa trị liệu liều cao phân liều Hyper-CVAD, hoặc ponatinib (uống 45mg/ngày, điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được).

- ***Hóa trị liệu liều cao phân liều***

Thường được sử dụng với LXM lympho cấp tái phát hoặc các thể đáp ứng kém với hoá trị liệu liều tiêu chuẩn (mature B-ALL, Burkit leukemia). Nguyên tắc chung là sử dụng liệu trình điều trị quay vòng nhiều đợt, mỗi đợt ngắn ngày nhưng hoá chất sử dụng liều rất cao. Phác đồ thường dùng là Hyper-CVAD, bao gồm 8 đợt điều trị liều cao phân liều, không điều trị duy trì.

Phác đồ Hyper - CVAD

Phác đồ Hyper - CVAD bao gồm 8 đợt điều trị, chia thành 2 liệu trình A và B, điều trị xen kẽ.

Đợt (course) A:

– Cyclophosphamide 300mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, 12 giờ 1 lần, ngày 1-3.

– Methotrexate 12mg tiêm tủy sống ngày 2

– Doxorubicin 50mg/m^2 tiêm tĩnh mạch ngày 4

– Vincristine 2mg tiêm tĩnh mạch ngày thứ 4, 11

– Dexamethasone 40mg/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc uống ngày 1-4 và 11-14

– Cytarabine 70mg tiêm tĩnh mạch ngày thứ 7

Đợt (course) B:

– Methotrexate 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong vòng 24 giờ ngày 1;

– Cytarabine 3.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, 12 giờ một lần, ngày 2, 3.

- ***Điều trị bệnh nhân LXM lympho cấp trẻ tuổi (15-39 tuổi)***

Phác đồ GRAALL2005

Giai đoạn test corticoid:

Thực hiện từ ngày 1-7, tối đa là ngày thứ 10.

Prednisone: liều 60mg/m^2 đường uống hoặc methylprednisolone liều 48mg/m^2 đường tĩnh mạch từ ngày 1-7 (hoặc đến ngày thứ 10).

Sau đó bệnh nhân được chia thành 2 nhóm để lựa chọn phác đồ điều trị là nhóm có NST Ph(+) và nhóm có NST Ph(-).

Nhóm bệnh nhân có NST Ph(-) điều trị như sau:

(1) Giai đoạn điều trị cảm ứng (điều trị tấn công)

– Prednisone liều 60mg/m^2 đường uống (hoặc methylprednisolon liều 48mg/m^2 đường tĩnh mạch) ngày 1-14.

– Daunorubicin liều 50mg/m^2 đường tĩnh mạch ngày 1, 2, 3, 15, 16.

– Vincristine liều 2mg đường tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 22.

– Cyclophosphamide liều 750mg/m^2 đường tĩnh mạch (truyền trong 3 giờ) ngày 1, 15.

– L-Asparaginase liều 6.000UI/m^2 đường tĩnh mạch ngày 8, 10, 12, 20, 22, 24, 26, 28.

– Tiêm tủy sống: Methotrexate 15mg, cytarabine 40mg, methylprednisolon 40mg ngày 1,8.

– G-CSF 5µg/kg/ngày bắt đầu từ ngày 18 cho đến khi phục hồi số lượng bạch cầu hạt trung tính >1 G/L.

Trong trường hợp chưa đạt lui bệnh hoàn toàn sau điều trị tấn công thì cần điều trị hóa chất bổ sung (điều trị cứu vãn) bằng các thuốc sau:

– Mitoxantron liều 12mg/m^2 tiêm dưới da từ ngày1-3.

– Aracytine liều 1g/m^2/12 giờ đường tĩnh mạch (truyền trong 3 giờ) ngày1-4.

– G-CSF liều 300 UI tiêm dưới da từ ngày 9 cho đến khi phục hồi số lượng bạch cầu hạt trung tính >1 G/L.

(2) Giai đoạn điều trị củng cố 1 và 2

– Đợt (block) Ara-C: (Block 1 và 4)

+Aracytine (Ara-C) 2.000mg/m^2/12 giờ đường tĩnh mạch (truyền trong 2 giờ) ngày 1, 2.

+Dexamethasone 10mg/12 giờ đường uống ngày 1, 2.

+L-Asparaginase 10.000UI/m^2 đường tĩnh mạch ngày 3.

+G-CSF 300 UI tiêm dưới da ngày 9-13.

– Block MTX: (Block 2 và 5)

+Vincristine liều 2mg đường tĩnh mạch ngày 15.

+Methotrexate (MTX) liều 3.000mg/m^2 đường tĩnh mạch (truyền 24 giờ) ngày 15 dùng với thuốc giải độc lederfoline.

+6-Mercartopurine liều 60mg /m^2 đường uống ngày 15-21.

+L-Asparaginase 10.000UI/m^2 đường tĩnh mạch ngày 16.

+G-CSF liều 300 UI tiêm dưới da ngày 23-27.

– Block CPM: (Block 3 và 6)

+Methotrexate liều 25mg/m^2 đường tĩnh mạch ngày 29.

+Cyclophosphamide liều 500mg/m^2 đường tĩnh mạch (truyền trong 3 giờ) ngày 29, 30.

+Etoposide (VP-16) liều 75mg/m^2 đường tĩnh mạch ngày 29,30.

+Tiêm tủy sống ngày 29.

+G-CSF liều 300UI tiêm dưới da ngày 31 cho đến khi phục hồi số lượng bạch cầu hạt trung tính >1 G/L.

(3) Giai đoạn điều trị tăng cường muộn

– Đối với các bệnh nhân không qua điều trị cứu vãn:

+Prednisone liều 60mg/m^2 đường uống (hoặc Solumedrol liều 48mg/m^2 đường tĩnh mạch) ngày 1-14.

+Daunorubicin liều 30mg/m^2 đường tĩnh mạch ngày 1, 2, 3, 15, 16.

+Vincristine liều 2mg đường tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 22.

+Cyclophosphamide liều 750mg/m^2 đường tĩnh mạch ngày 1, 15.

+L-Asparaginase liều 6.000UI/m^2 đường tĩnh mạch ngày 10, 12, 20, 22, 24, 28.

+G-CSF liều 300UI tiêm dưới da từ ngày 8 cho đến khi phục hồi số lượng bạch cầu hạt trung tính >1 G/L.

+Tiêm tủy sống ngày 1, 8.

– Đối với các bệnh nhân được điều trị cứu vãn:

+Mitoxantrone liều 12mg/m^2 đường tĩnh mạch ngày 1, 2, 3.

+Aracytine liều 2.000mg/m^2/12 giờ đường tĩnh mạch (truyền trong 2 giờ) ngày 1, 2, 3, 4.

+G-CSF liều 300UI tiêm dưới da từ ngày 9 cho đến khi phục hồi số lượng bạch cầu hạt trung tính >1G/L.

+Tiêm tủy sống ngày 8, 15.

(4) Giai đoạn điều trị củng cố 3

– Block Ara-C: như trên.

– Block MTX: như trên.

– Block CPM: như trên.

(5) Giai đoạn xạ trị

– Liều chiếu xạ: 1,8Gy x 10 (5 lần/1 tuần) với tổng liều là 18Gy.

– 6-Mercaptopurine liều 60mg/m^2/ngày đường uống trong suốt thời gian xạ trị.

Nếu bệnh nhân có biểu hiện thâm nhiễm LXM vào tinh hoàn, cần cân nhắc xạ trị khu trú.

(6) Giai đoạn điều trị duy trì

– Vincristine liều 2mg đường tĩnh mạch ngày 1.

– Prednisone liều 40mg/m^2/ngày đường uống trong 7 ngày.

– 6-Mercaptopurine liều 60mg/m^2/ngày đường uống.

– Methotrexate 25mg/m^2/tuần đường uống (vào tuần 2, 3, 4).

Những bệnh nhân thuộc vào nhóm nguy cơ cao được chỉ định ghép tế bào gốc đồng loài sau giai đoạn điều trị củng cố nếu có người cho phù hợp HLA và độ tuổi <55.

Nhóm bệnh nhân có NST Ph(+) điều trị như sau:

(1) Giai đoạn điều trị cảm ứng (điều trị tấn công)

– Doxorubicin liều 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 24 giờ ngày 4.

– Cyclophosphamide liều 300mg/m^2/12 giờ, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2, 3.

– Vincristine liều 2mg đường tĩnh mạch ngày 4, 11.

– Dexamethasone liều 40mg đường tĩnh mạch ngày 1-4, 11-14.

– Imatinib liều 800mg đường uống chia làm 2 lần.

– G-CSF 5 liều µg/kg/ngày bắt đầu từ ngày 18 phục hồi số lượng bạch cầu hạt trung tính >1 G/L.

– Tiêm tủy sống: Methotrexate 15mg, cytarabine 40mg, dépo-médrol 40mg ngày 1, 8, 15.

(2) Giai đoạn điều trị sau tấn công

– Methotrexate liều 1.000mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 24 giờ dùng với thuốc giải độc lederfoline.

– Aracytine liều 3.000mg/m^2/12 giờ đường tĩnh mạch (trong 2 giờ)

– Imatinib liều 800mg đường uống chia làm 2 lần sáng và tối

– Tiêm tủy sống.

– G-CSF liều 300 UI tiêm dưới da từ ngày 6 cho đến khi phục hồi số lượng bạch cầu hạt trung tính >1 G/L.

(3) Giai đoạn điều trị củng cố

Các đợt điều trị củng cố được thực hiện xen kẽ, bao gồm: Đợt 3/5/7: (giống điều trị cảm ứng).

– Vincristine liều 2mg đường tĩnh mạch ngày 4, 11.

– Doxorubicin liều 50mg/m^2 đường tĩnh mạch ngày 4.

– Cyclophosphomide liều 300mg/m^2/12 giờ đường tĩnh mạch ngày (truyền trong 3 giờ) ngày 1, 2, 3.

– Dexamethasone liều 40mg đường uống ngày 1-4, 8-11.

– Imatinib mesylate liều 600mg đường uống chia 2 lần sáng và tối ngày 1-14.

– Tiêm tủy sống ngày 1.

– G-CSF liều 300 UI tiêm dưới da từ ngày 15 cho đến khi phục hồi số lượng bạch cầu hạt trung tính >1 G/L.

Đợt 4/6/8: (giống điều trị sau tấn công)

– Methotrexate liều 1g/m^2 đường tĩnh mạch dùng với thuốc giải độc lederfoline ngày 1.

– Aracytine liều 3g/m^2/12 giờ đường tĩnh mạch ngày 2,3.

– Imatinib liều 600mg đường uống chia làm 2 lần sáng và tối ngày 1-14.

– Tiêm tủy sống ngày 1.

– G-CSF liều 300 UI tiêm dưới da từ ngày 9 cho đến khi phục hồi số lượng bạch cầu hạt trung tính >1 G/L.

(4) Giai đoạn điều trị duy trì

Thời gian / Thuốc	Tháng 1-5	Tháng 6	Tháng 7-11	Tháng 12
Vincristine	Ngày 1 hàng tháng	Lặp lại đợt 3/5/7	Ngày 1 hàng tháng	Lặp lại đợt 4/6/8
Prednisone	Ngày 1-5 hàng tháng		Ngày 1 - ngày 5 hàng tháng	
Imatinib	Đường uống chia làm 2 lần hàng ngày			

– Vincristine liều 2mg đường tĩnh mạch vào ngày đầu hàng tháng.

– Prednisone liều 200mg/ngày trong 5 ngày từ ngày 1-5 hàng tháng.

– Imatinib liều 600mg đường uống chia làm 2 lần.

3.3.4. Điều trị hỗ trợ

Chống thiếu máu, xuất huyết bằng các chế phẩm máu (khối hồng cầu, khối tiểu cầu).

Chống nhiễm trùng: Bệnh nhân được điều trị trong điều kiện vô trùng; dùng kháng sinh phổ rộng khi có nhiễm trùng (imipenem, meropenem, cephalosporin thế hệ 3, 4, phối hợp vancomycin, aminosid, kháng sinh chống nấm, chống virus); dùng các yếu tố kích thích sinh máu như GM-CSF, G-CSF.

Chống tăng acid uric: thuốc allopurinol, truyền dịch, tăng cường bài niệu, kiềm hoá nước tiểu. Gạn tách bạch cầu bằng máy tách thành phần máu tự động khi số lượng bạch cầu quá cao (trên 100 G/L).

Cân nhắc ghép tế bào gốc đồng loại với phác đồ điều kiện hóa thông thường, ghép tế bào gốc đồng loại điều kiện hóa tối thiểu kết hợp truyền tế bào lympho người cho để tận dụng hiệu ứng mảnh ghép chống LXM.

4. TIÊN LƯỢNG

– Tùy thuộc vào dòng tế bào, mức độ biệt hóa và các đột biến gen kèm theo mà có tiên lượng và điều trị khác nhau.

– Đột biến NST và gen trong Lơ xê mi cấp dòng tủy và ý nghĩa tiên lượng

+Nguy cơ thấp: Đột biến NST t(8;21), t(15;17), hoặc inv(16) (tương ứng với các đột biến gen AML1/ETO, PML/RARα gặp trong lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào, gen CBFβ/MYH11). Đột biến gen *MLL*...

+Nguy cơ trung bình: công thức NST bình thường, đột biến NST +8, -Y, +6;

+Nguy cơ cao: Bất thường NST -7, -5, tổn thương đồng thời nhiều NST (≥3), hoặc đột biến gen *FLT3(FLT3-ITD)*...

– Đột biến NST và gen trong lơ xê mi cấp dòng lympho và ý nghĩa tiên lượng.

+NST Philadelphia (NST Ph-t(9;22)) và/hoặc gen bcr-abl (mã hóa tổng hợp protein p190) có tiên lượng xấu, thời gian lui bệnh ngắn, hay tái phát. Tuy nhiên, tiên lượng này đã được cải thiện khi áp dụng phương pháp điều trị nhắm đích bằng thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kynase (imatinib, nilotinib, dasatinib*).

+Bất thường NST t(4;11), t(1;19), t(12;21), t(11;19)… hoặc tái tổ hợp gen MLL có tiên lượng xấu.

5. THEO DÕI ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

5.1. Tiêu chuẩn lui bệnh về huyết học

Đánh giá lui bệnh bằng xét nghiệm tủy đồ theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ (1990):

– Lui bệnh hoàn toàn: người bệnh ổn định trên lâm sàng, số lượng bạch cầu trung tính >1,5 G/L, Hct >0,3 l/l, số lượng tiểu cầu >100 G/L, không còn tế bào blast ở máu ngoại vi, tỷ lệ tế bào blast trong tủy xương <5%, trên nền tủy sinh máu bình thường.

– Lui bệnh không hoàn toàn: tỷ lệ tế bào blast ở tủy xương từ 5-20%.

– Không lui bệnh: tỷ lệ tế bào blast ở tủy xương ≥20%.

5.2. Đánh giá tồn dư tối thiểu của bệnh (minimal residual disease - MRD)

Tồn dư tối thiểu của bệnh là tình trạng còn tồn tại các tế bào blast dưới ngưỡng phát hiện được bằng xét nghiệm tế bào học máu ngoại vi và tủy xương sau khi điều trị LXM cấp.

Để phát hiện tồn dư tối thiểu của bệnh cần xác định số lượng tế bào blast ác tính còn lại trên người bệnh sau điều trị là nhỏ hơn $1/10^4$ tế bào bình thường (<0,01%) bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy đa màu (multicolor flow cytometry) hoặc kỹ thuật PCR định lượng (RQ-PCR).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Bộ Y tế (2017). Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức(2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư, Nhà xuất bản Y học, 285-294.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học, 2014.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2015). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, 2015.
8. Kantarjian H etal (2004). Long-term follow-up results of hyperfractionated Cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemie. Cancer 2004; 101:2788.
9. National Comprehensive Cancer Network (2019). Acute Myeloid leukemia, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
10. Pastore D et al (2003). FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. Ann Hematol 2003; 82:231.
11. Soignet SL et al (2001). United states multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol 2001; 19:3852.
12. Thomas DA et al (2006). Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt's-typ lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2006; 106:1569.
13. Vardiman JW, et al (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood; 114(5): 937-951.
14. R.M. Stone et al (2017). Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med; 377:454-64.

Bài 55

LƠ XÊ MI KINH DÒNG BẠCH CẦU HẠT

1. ĐẠI CƯƠNG

– Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt (Chronic myeloid leukemia - CML) là một bệnh ác tính hệ tạo máu thuộc nhóm hội chứng tăng sinh tuỷ mạn ác tính, đặc trưng bởi sự tăng sinh các tế bào dòng bạch cầu hạt có biệt hóa trưởng thành, hậu quả là số lượng bạch cầu tăng cao ở máu ngoại vi với đủ các tuổi của dòng bạch cầu hạt.

– Tiến trình tự nhiên của lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt bao gồm 3 giai đoạn: (1) Giai đoạn mạn tính; (2) Giai đoạn tăng tốc; (3) Giai đoạn chuyển lơ xê mi cấp.

– Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt là một bệnh máu thường gặp (chiếm 5% tổng số các bệnh tạo máu, 20-25% các bệnh lơ xê mi). Theo GLOBOCAN 2018, bệnh lơ xê mi đứng thứ 7 về tỷ lệ mới mắc và đứng thứ 5 về tỷ lệ tử vong. Năm 2018 ở Việt Nam có 6.144 ca mới mắc và 4923 ca tử vong. Bệnh gặp ở cả nam và nữ, tỷ lệ nam/nữ khoảng 1,4/1. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, chủ yếu là tuổi trung niên trở lên.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

a. Giai đoạn mạn tính

– Lách to là triệu chứng điển hình, gặp ở 85-90% người bệnh. Lách trong lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt thường rất to (15-20cm dưới bờ sườn). Gan to gặp trên 50% người bệnh.

– Người bệnh có các triệu chứng chung của các bệnh ác tính như mệt mỏi, kém ăn, sụt cân, ra mồ hôi đêm.

– Biểu hiện thiếu máu mức độ nhẹ hoặc vừa. Một số ít người bệnh có thể có biểu hiện xuất huyết do bất thường về chức năng tiểu cầu hoặc chức năng sản xuất các yếu tố đông máu của gan.

– Hội chứng tăng bạch cầu với biểu hiện tắc mạch và tăng độ quánh máu tương đối thường gặp trong lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt (tắc mạch lách, tắc mạch chi, tắc tĩnh mạch dương vật, các biểu hiện thần kinh như phù gai thị, giảm hoặc mất thị giác một bên, giảm thính giác, liệt v.v...).

– Các biểu hiện của bệnh gút do tăng acid uric máu gặp trên một số người bệnh.

b. Giai đoạn tăng tốc

– Người bệnh có biểu hiện lâm sàng nặng lên (thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng).

– Lách to không đáp ứng với điều trị.

c. Giai đoạn chuyển lơ xê mi cấp

– Trong giai đoạn này thường gặp biểu hiện lâm sàng đặc trưng cho lơ xê mi cấp như triệu chứng thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng, hội chứng thâm nhiễm.

– Tiên lượng của lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt chuyển cấp rất xấu, thời gian sống thêm ngắn (trung bình từ 3 tháng đến 2 năm kể cả khi điều trị đa hoá trị liệu tích cực).

2.1.2. Cận lâm sàng

a. Giai đoạn mạn tính

– Máu ngoại vi: Thiếu máu (thường là nhẹ hoặc vừa) bình sắc, kích thước hồng cầu bình thường. Số lượng bạch cầu tăng cao (thường trên 50 G/L). Gặp đủ các tuổi dòng bạch cầu hạt trong máu ngoại vi. Tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào dưới 15%. Tăng tỷ lệ bạch cầu đoạn ưa acid và bạch cầu đoạn ưa base. Số lượng tiểu cầu tăng trên 450 G/L (gặp trong khoảng 50-70% trường hợp).

– Tuỷ xương: Tuỷ giàu tế bào (số lượng tế bào tuỷ trên 100 G/L). Tăng sinh dòng bạch cầu hạt đủ các lứa tuổi. Tỷ lệ dòng bạch cầu hạt: Dòng hồng cầu (tỷ lệ M:E) trên 10:1 (bình thường là 3-4:1). Tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào dưới 15%.

– Xét nghiệm NST Ph và/hoặc gen bcr-abl: Dương tính trên khoảng 90-95% trường hợp.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: Giải trình tự nhiều gen.

– Nồng độ axit uric máu: Tăng trên 40-60% người bệnh.

b. Giai đoạn tăng tốc

– Máu ngoại vi: Tăng tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào nhưng dưới 20%. Giảm số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin. Số lượng tiểu cầu có thể tăng hoặc bắt đầu có xu hướng giảm.

– Tuỷ xương: Giảm sinh dòng hồng cầu và dòng mẫu tiểu cầu. Xu hướng tăng tế bào non ác tính (tế bào blast), trong đó tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào nhưng dưới 20%.

Lưu ý: Giai đoạn tăng tốc cần được theo dõi định kỳ mang tính động học để xác định xu thế và thời điểm chuyển thành lơ xê mi cấp của người bệnh.

c. Giai đoạn chuyển lơ xê mi cấp

– Máu ngoại vi: Tăng tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào ≥20%. Giảm số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin. Giảm tiểu cầu.

– Tuỷ xương: Giảm sinh dòng hồng cầu và dòng mẫu tiểu cầu. Tăng sinh các tế bào non ác tính (tế bào blast), trong đó tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào ≥20%.

d. Chẩn đoán xác định

– Dựa vào các triệu chứng lâm sàng (triệu chứng lách to điển hình, thiếu máu, gan to, biểu hiện tắc mạch v.v…).

– Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi có số lượng bạch cầu tăng cao và gặp đủ các lứa tuổi của dòng bạch cầu hạt, có thể có tăng bạch cầu hạt ưa acid và ưa base.

– Xét nghiệm tuỷ đồ cho thấy tình trạng tủy giàu tế bào, có sự tăng sinh dòng bạch cầu hạt đủ các lứa tuổi.

– Xét nghiệm NST Ph1 và/hoặc gen tổ hợp bcr-abl dương tính.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– Phản ứng giả lơ xê mi: Biểu hiện nhiễm trùng nặng, số lượng bạch cầu tăng vừa phải (thường dưới 50 G/L), không gặp các tuổi đầu dòng của dòng bạch cầu hạt trong máu, có hiện tượng non hóa của tế bào bạch cầu dòng hạt (tỷ lệ tế bào non tương đối thấp, thường khoảng từ 5% đến dưới 20%), không có sự tăng sinh ác tính dòng bạch cầu hạt trong tuỷ xương, NST Ph/gen bcr-abl âm tính. Khi hết nhiễm trùng, số lượng bạch cầu dần trở về bình thường.

– Các bệnh khác trong hội chứng tăng sinh tuỷ ác tính (xem bảng xếp loại bệnh tăng sinh tủy mạn ác tính của WHO 2008 dưới đây). Dấu hiệu phân biệt chủ yếu là NST Ph và/hoặc gen bcr-abl dương tính.

Bảng xếp loại MPNs của WHO năm 2008: Nhóm bệnh lý tăng sinh tủy ác tính (Myeloproliferative neoplasms -MPNs)

– Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt
– Đa hồng cầu nguyên phát
– Tăng tiểu cầu tiên phát
– Xơ tủy vô căn
– Lơ xê mi kinh bạch cầu hạt trung tính
– Lơ xê mi kinh bạch cầu hạt ưa acid
– Hội chứng tăng bạch cầu hạt ưa acid
– Bệnh tế bào mast (Mast cell disease)
– MPNs khác, không xếp loại

Trong các bệnh nêu trên, cần đặc biệt chú ý chẩn đoán phân biệt lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt với các bệnh sau:

– Đa hồng cầu nguyên phát ở giai đoạn muộn khi biểu hiện chủ yếu không còn là tăng số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin (thậm chí các chỉ số này còn giảm) mà chủ yếu là tăng tiểu cầu và xơ tủy. Dấu hiệu phân biệt chủ yếu là NST Ph và/hoặc gen bcr-abl dương tính, biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm ban đầu của bệnh khi chẩn đoán xác định.

– Tăng tiểu cầu tiên phát, nhất là đối với lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt sau một thời gian điều trị bằng hydroxyurea, khi số lượng bạch cầu không còn tăng cao nhưng số lượng tiểu cầu còn cao đi kèm với tình trạng xơ tủy rõ. Dấu hiệu phân biệt chủ yếu là NST Ph và/hoặc gen bcr-abl dương tính và biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm ban đầu của bệnh khi chẩn đoán xác định.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Giai đoạn mạn tính và tăng tốc

3.1.1. Điều trị nhắm đích bằng thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase

– Lựa chọn điều trị thứ nhất hiện nay là các thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase. Mục tiêu điều trị là đạt được và duy trì tình trạng lui bệnh mức độ phân tử.

– Thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase thế hệ 1: Imatinib, liều khởi đầu 400mg/ngày, có thể tăng liều 600mg, 800mg hoặc giảm liều 300mg tùy đáp ứng và khả năng dung nạp của thuốc.

– Thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase thế hệ 2 như nilotinib hoặc dasatinib* làm lựa chọn điều trị bước 1. Liều khởi đầu nilotinib được khuyến cáo là 300mg x 2 lần/ngày nếu là lựa chọn điều trị bước 1. Dasatinib* liều 100mg, uống hàng ngày, có thể tăng liều 140mg/ngày.

– Ngoài ra, trong trường hợp có kháng thuốc với imatinib, có thể chuyển sang sử dụng các thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase thế hệ 2 như nilotinib hoặc dasatinib*, hoặc ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại. Đối với người bệnh sử dụng nilotinib là lựa chọn điều trị thứ 2, hoặc điều trị trong giai đoạn tăng tốc hoặc chuyển cấp, liều khởi đầu có thể tăng lên 400mg x 2 lần/ngày nếu cần thiết. Dasatinib* liều 100mg, uống hàng ngày, có thể tăng liều 140mg/ngày.

Phác đồ kê đơn thuốc Imatinib và theo dõi đáp ứng điều trị

– Liều dùng ban đầu: 400mg/ngày (4 viên hàm lượng 100mg/ngày) với người bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt giai đoạn mạn tính; 600-800mg/ngày ở giai đoạn tăng tốc, 800mg/ngày ở giai đoạn chuyển lơ xê mi cấp.

– Tạm thời ngừng thuốc: Khi người bệnh có 1 trong các biểu hiện tác dụng phụ sau:

+Phản ứng phụ huyết học:

- Giảm bạch cầu hạt độ 3-4 (số lượng bạch cầu hạt trung tính <1G/L): Tạm dừng thuốc. Bắt đầu lại với liều như cũ nếu số lượng bạch cầu đoạn trung tính phục hồi >1G/L trong vòng 2 tuần hoặc giảm liều còn 300mg/ngày uống một lần nếu số lượng bạch cầu đoạn trung tính giảm <1G/L kéo dài >2 tuần.
- Giảm tiểu cầu độ 3-4 (số lượng tiểu cầu <50G/L): Tạm dừng thuốc. Bắt đầu lại với liều như cũ nếu số lượng tiểu cầu phục hồi >50G/L trong 2 tuần, hoặc giảm liều còn 300mg/ngày uống một lần nếu số lượng tiểu cầu <50G/L kéo dài trên 2 tuần.

+Phản ứng phụ không phải huyết học:

Tăng nồng độ bilirubin và/hoặc men gan độ ≥ 3: Tạm dừng thuốc đến khi nồng độ trở về độ ≤ 1 (tăng nồng độ bilirubin >3 lần giới hạn trên của mức bình thường hoặc men gan >5 lần giới hạn trên của mức bình thường).

– Tăng liều thuốc: Nếu sau 3 tháng không đạt đáp ứng về huyết học, hoặc sau 12 tháng không đạt đáp ứng về tế bào di truyền, làm xét nghiệm đột biến kháng thuốc. Nếu không có đột biến kháng thuốc hoặc thì tăng liều lên 600-800mg/ngày, sau 6 tháng đánh giá lại.

– Theo dõi đáp ứng điều trị bằng xét nghiệm:

+Tủy đồ và NST Ph (công thức NST và/hoặc FISH) sau mỗi 3 tháng kể từ lúc bắt đầu điều trị.

+Định lượng gen bcr-abl (kỹ thuật PCR định lượng) từ lúc chẩn đoán và mỗi 3 tháng trong quá trình điều trị để lượng hóa mức độ lui bệnh phân tử. Nếu không có điều kiện xét nghiệm PCR định lượng có thể dùng kỹ thuật PCR định tính đối với gen bcr-abl sau mỗi 3 tháng kể từ lúc bắt đầu điều trị để sơ bộ đánh giá tình trạng lui bệnh phân tử.

+Phát hiện đột biến gen bcr-abl kháng thuốc khi người bệnh không đáp ứng với điều trị bằng kỹ thuật giải trình tự gen để cân nhắc chuyển từ imatinib sang các thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase thế hệ 2 (nilotinib hoặc dasatinib*); hoặc ghép tế bào gốc tạo máu (ví dụ nếu phát hiện đột biến T315I). Nilotinib được khuyến cáo là 300mg x 2 lần/ngày, có thể tăng lên 400mg x 2 lần/ngày nếu cần thiết. Hoặc sử dụng dasatinib* liều 100mg, uống hàng ngày, có thể tăng liều 140mg/ngày.

3.1.2. Các thuốc điều trị khác

– Hydroxyurea

+Khởi đầu bằng liều 30-60mg/kg cân nặng cơ thể/ngày.

+Giảm liều tùy theo số lượng bạch cầu rồi chuyển sang điều trị duy trì liều thấp (10-20mg/ngày) khi số lượng bạch cầu trở về giá trị bình thường. Duy trì điều trị trong suốt giai đoạn mạn tính của bệnh để giữ số lượng bạch cầu trong giới hạn bình thường hoặc cao hơn bình thường ở mức độ vừa phải (không gây nguy cơ tắc mạch cho người bệnh).

+Mục tiêu điều trị là đạt được và duy trì tình trạng lui bệnh về huyết học.

– Interferon-α

+Liều khởi đầu 5 MU/m^2/ngày.

+Người bệnh cần tiếp tục điều trị trong vòng 3 năm sau khi đạt tình trạng lui bệnh về tế bào di truyền.

+Sau thời điểm này, có thể giảm liều Interferon-α rồi dừng thuốc và xét nghiệm nhiễm sắc thể Philadelphia (Ph) mỗi 6 tháng.

– Ponatinib* đơn trị: 45mg/ngày đến khi bệnh tiến triển.

3.1.3. Ghép tế bào gốc tạo máu

– Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại với người cho phù hợp HLA là phương pháp cho phép đạt tới tình trạng lui bệnh lâu dài với khả năng tiến tới khỏi bệnh.

– Chỉ định khi người bệnh không đáp ứng với thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase.

3.1.4. Điều trị hỗ trợ

– Truyền máu trong trường hợp thiếu máu (nồng độ hemoglobin dưới 90G/L). Cần hạn chế chỉ định truyền máu khi người bệnh có số lượng bạch cầu máu ngoại vi còn cao trên 100G/L để tránh làm tăng nguy cơ tắc mạch.

– Bổ sung dịch bằng đường uống (2-3 lít nước/m^2 hàng ngày), kiềm hóa nước tiểu, lợi niệu cưỡng bức phòng ngừa hội chứng ly giải u.

– Allopurinol đường uống 300mg/ngày để phòng ngừa và điều trị tình trạng tăng acid uric máu.

– Phòng ngừa và điều trị các biến chứng do tăng độ quánh máu bằng hoá trị liệu (hydroxyurea đơn độc hoặc phối hợp với cytarabin) và/hoặc kết hợp với phương pháp gạn tách bạch cầu bằng máy tách tế bào tự động.

3.2. Điều trị trong giai đoạn chuyển cấp

– Trong giai đoạn chuyển cấp của lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt, cần điều trị như đối với lơ xê mi cấp (đa hoá trị liệu và ghép tuỷ đồng loại) phối hợp với điều trị nhắm đích bằng các thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kynase.

– Có thể tham khảo các phác đồ điều trị lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt chuyển cấp dòng tủy như: Điều trị tấn công bằng phác đồ "3+7", củng cố bằng phác đồ HIDAC, phác đồ FLAG, FLAG-IDA, v.v… Với lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt chuyển cấp dòng lympho có thể dùng các phác đồ tiêu chuẩn điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho phối hợp với imatinib (liều 600-800mg/ngày).

– Phác đồ FLAG-IDA:

+Fludarabin 25-30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

+Cytarabine 2.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

+G-CSF 300mg/ngày tiêm dưới da từ ngày 6 đến khi phục hồi bạch cầu đoạn trung tính trên 1,5 G/L

+Idarubicin 10mg/m^2/ngày đường tĩnh mạch ngày 1-3.

– Phác đồ HIDAC: phác đồ "3+7", củng cố bằng cytarabine liều cao 4 đợt. Cụ thể như sau:

+Phác đồ"3+7":

Daunorubicin 60mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Cytarabine 100-200mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-7.

+Phác đồ cytarabine liều cao: cytarabine 3.000mg/m^2/12 giờ x 2 lần/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, 3, 5.

3.3. Tiêu chuẩn đáp ứng điều trị

– Tiêu chuẩn đáp ứng hoàn toàn về huyết học:

+Số lượng bạch cầu <10G/L; không còn bạch cầu hạt tuổi trung gian.

+Số lượng tiểu cầu <450G/L.

+Lách không to, lâm sàng ổn định.

– Tiêu chuẩn đáp ứng về tế bào di truyền:

+Đáp ứng hoàn toàn: Ph(+) 0%.

+Đáp ứng nhiều: Ph(+) 1%-35%.

+Đáp ứng một phần: Ph(+) 36%-65%.

+Đáp ứng tối thiểu: Ph(+) 66%-95%.

+Không đáp ứng: Ph(+) >95%.

– Tiêu chuẩn đáp ứng mức độ phân tử:

+Đáp ứng sâu ở mức không phát hiện thấy bản phiên mã của gen bcr-abl (còn gọi là đáp ứng hoàn toàn mức độ phân tử): Khi xét nghiệm PCR định lượng (với độ nhạy ít nhất 4,5 log dưới mức đường chuẩn) không tìm thấy mRNA của gen bcr-abl.

+Đáp ứng không hoàn toàn: Số lượng mRNA của gen bcr-abl giảm ít nhất 3 log dưới mức đường chuẩn (dưới 0,1%).

4. TIÊN LƯỢNG

– Trước kia, giai đoạn mạn tính của lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt thường kéo dài 3-5 năm. Sau đó người bệnh chuyển sang giai đoạn tăng tốc và nhanh chóng chuyển thành lơ xê mi cấp. Tiên lượng người bệnh chuyển cấp rất xấu, thời gian sống thêm thường không quá 1 năm. Trong giai đoạn mạn tính, người bệnh cũng có thể tử vong nếu có biến chứng tắc mạch nặng.

– Ngày nay, việc sử dụng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại và điều trị nhắm đích bằng các thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase, tiên lượng người bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt được cải thiện mạnh mẽ. Người bệnh có thể sống thêm 10 năm hoặc lâu hơn nữa, với khả năng điều trị khỏi bệnh bằng ghép tế bào gốc tạo máu.

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

– Theo dõi đáp ứng điều trị bằng xét nghiệm:

+Tủy đồ và NST Ph (công thức NST và/hoặc FISH) sau mỗi 3 tháng kể từ lúc bắt đầu điều trị.

+Định lượng gen bcr-abl (kỹ thuật PCR định lượng) từ lúc chẩn đoán và mỗi 3 tháng trong quá trình điều trị để lượng hóa mức độ lui bệnh phân tử. Nếu không có điều kiện xét nghiệm PCR định lượng có thể dùng kỹ thuật PCR định tính đối với gen bcr-abl sau mỗi 3 tháng kể từ lúc bắt đầu điều trị để sơ bộ đánh giá tình trạng lui bệnh phân tử.

+Phát hiện đột biến gen bcr-abl kháng thuốc khi người bệnh không đáp ứng với điều trị bằng kỹ thuật giải trình tự gen để cân nhắc chuyển từ imatinib sang các thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase thế hệ 2 (nilotinib hoặc dasatinib*); hoặc ghép tế bào gốc tạo máu (ví dụ nếu phát hiện đột biến T315I).

– Theo dõi các tác dụng phụ của thuốc.

+Khám lâm sàng

+Xét nghiệm công thức máu, sinh hóa chức năng gan thận…

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. (2017). Bộ Y tế Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức(2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư, Nhà xuất bản Y học, 285-294.
3. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
4. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
5. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học, 2014.
6. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2015). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, 2015.
9. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al (2013). European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Blood;122(6):872-84.
10. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. European LeukemiaNet (2017). Chronic myeloid leukaemia. Lancet 2007; 370: 342-350.
11. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A et al (2006). Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood; 108: 28-37.
12. National Comprehensive Cancer Network (2019). Chronic myelogenous leukemia, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
13. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Thiele J (2019). Chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1 positive. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues 2008. Am J Clin Pathol; 132(2): 250-60.

Bài 56

LƠ XÊ MI KINH DÒNG LYMPHO

1. ĐẠI CƯƠNG

Lơ xê mi kinh dòng lympho (Chronic Lymphocytic Leukemia - CLL) là bệnh lý tăng sinh lympho ác tính đặc trưng bởi sự tích lũy các tế bào lympho trưởng thành, kích thước nhỏ trong máu ngoại vi, tủy xương và hạch. Theo xếp loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2008, tế bào bệnh lý trong lơ xê mi kinh dòng lympho luôn luôn là tế bào dòng lympho B. Trong khi đó, thể bệnh lơ xê mi kinh dòng lympho T trước đây được xếp là lơ xê mi tế bào tiền lympho T.

Bệnh gặp nhiều hơn ở châu Âu và Mỹ, ít gặp ở châu Á. Lơ xê mi kinh dòng lympho chiếm khoảng 0,8% trong tổng số các bệnh ung thư nói chung. Năm 2019, tại Mỹ có 20.720 trường hợp được chẩn đoán mắc mới, khoảng 3.930 trường hợp tử vong do bệnh. Tỷ lệ mắc lơ xê mi kinh dòng lympho trung bình tại Mỹ là 2,7/100.000 người, tỷ lệ này dao động từ <1 đến 5,5/100.000 người trên toàn thế giới. Bệnh hay gặp ở người lớn tuổi, nam nhiều hơn nữ (gấp khoảng 2,8 lần).

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Khoảng 20% người bệnh không có triệu chứng gì tại thời điểm chẩn đoán, mà thường được phát hiện tình cờ bởi sự tăng tế bào lympho trong máu ngoại vi không giải thích được. Một số trường hợp khác chỉ có dấu hiệu mệt mỏi hoặc hạn chế hoạt động thể lực. Ở giai đoạn muộn, người bệnh có thể sụt cân, nhiễm trùng tái diễn, xuất huyết do giảm tiểu cầu và thiếu máu.

– Trên 80% số người bệnh có hạch to, phần lớn ở vùng cổ, thượng đòn và nách. Kích thước hạch rất đa dạng, có thể từ một hạch rất nhỏ cho đến nhiều hạch lớn. Các hạch không đau, không dính với nhau, mật độ chắc. Một tỷ lệ khá lớn người bệnh có hạch ổ bụng có thể phát hiện được trên siêu âm hay khi chụp cắt lớp vi tính.

– Lách to xuất hiện ở 50% số người bệnh, lách to mức độ nhẹ đến vừa. Đôi khi lách to có thể gây cường lách biểu hiện thiếu máu và giảm tiểu cầu.

– Gan to ít gặp hơn, một số trường hợp dẫn đến suy giảm chức năng gan.

– Thâm nhiễm ngoài hạch là triệu chứng ít gặp, một số trường hợp có biểu hiện viêm mũi mạn tính do hiện tượng thâm nhiễm của các tế bào lơ xê mi kinh dòng lympho.

– Thường có thiếu máu, nhưng xuất hiện muộn hơn và nặng dần nên người bệnh ít để ý.

– Xuất huyết do giảm số lượng tiểu cầu.

– Nhiễm trùng do suy giảm miễn dịch, giảm bạch cầu hạt trung tính. Người bệnh dễ bị nhiễm các loại virus, nấm tái diễn.

Nhìn chung, các triệu chứng lâm sàng tiến triển từ từ trong một thời gian dài, rất mờ nhạt, người bệnh ít để ý tới.

2.1.2. Cận lâm sàng

a. Máu ngoại vi

– Tăng số lượng tuyệt đối tế bào lympho trên 5G/L, tuy nhiên hầu hết tăng trên 10G/L, một số người bệnh tăng cao trên 100G/L. Về hình thái, những tế bào này giống như lympho trưởng thành trong máu ngoại vi, ngoài ra có thể có một số tế bào lympho kích thước lớn dạng tiền lympho nhưng không vượt quá 55% tổng số tế bào lympho.

– Nồng độ hemoglobin giảm, càng về sau thể hiện càng rõ; hồng cầu bình sắc, kích thước bình thường.

– Số lượng tiểu cầu lúc đầu có thể bình thường, về sau giảm dần.

– Bạch cầu hạt giảm nặng.

b. Tủy xương

Dòng lympho chiếm trên 30% các tế bào có nhân trong tủy xương. Hình ảnh các tế bào lympho xâm lấn một phần hoặc toàn bộ tổ chức tủy sinh máu. Ở giai đoạn muộn thường thấy kiểu xâm lấn lan tỏa.

c. Hạch

Tổ chức hạch bị phá hủy bởi các tế bào xâm lấn, đó là các tế bào lympho nhỏ hình dạng giống như trong máu ngoại vi. Cấu trúc mô bệnh học tương tự như u lympho tế bào nhỏ độ ác tính thấp.

d. Xét nghiệm miễn dịch

– Các tế bào lơ xê mi kinh dòng lympho thường dương tính mạnh với CD5, CD19, CD23; dương tính yếu với CD20, CD79b, immunoglobulin bề mặt và một trong hai loại chuỗi nhẹ kappa hoặc lambda; âm tính với CD10, CD103.

– Nghiệm pháp Coombs trực tiếp dương tính ở những người bệnh có biểu hiện hoặc tiềm ẩn nguy cơ tan máu tự miễn.

– Có thể giảm nồng độ các globulin miễn dịch và suy giảm chức năng của tế bào T trong giai đoạn bệnh tiến triển.

– Điện di protein huyết thanh có thể gặp hình ảnh globulin miễn dịch đơn dòng (khoảng 5% người bệnh).

e. Một số bất thường di truyền tế bào trong lơ xê mi kinh dòng lympho

– Nhóm tiên lượng tốt: del 13q; đột biến gen Rb, Mir-15a, Mir-16-1.

– Nhóm tiên lượng xấu: trisomy 12q, del 11q, del 17p, del 6q; đột biến gen P53, ATM, MDM2.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen..

2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán xác định

Theo tiêu chuẩn cập nhật (2008) của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ, chẩn đoán xác định CLL đòi hỏi đồng thời 2 tiêu chuẩn sau:

1. Số lượng tế bào lympho B trưởng thành, kích thước nhỏ trong máu ngoại vi tăng trên 5G/L, tỷ lệ prolymphocyte ≤55%.

2. Chứng minh được tính chất đơn dòng của lympho B trong máu ngoại vi bằng kỹ thuật flow cytometry: dương tính mạnh với CD5, CD19, CD23; dương tính yếu với CD20, CD79b, immunoglobulin bề mặt và kappa hoặc lambda.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– U lympho tế bào nhỏ: Hạch to nhiều, lách to, tế bào lympho máu ngoại vi <5G/L, chẩn đoán xác định bằng sinh thiết và hóa mô miễn dịch tổ chức hạch.

– Tăng sinh lympho B đơn dòng: Tăng sinh lympho B máu ngoại vi nhưng <5G/L, không thiếu máu, không giảm tiểu cầu, hạch và lách không to.

– Lơ xê mi tế bào tiền lympho B: Tỷ lệ tế bào tiền lympho B >55% ở máu ngoại vi và tủy xương, hình thái tế bào lớn hơn, non hơn, có thể có hạt nhân.

– Lơ xê mi tế bào tóc: Có tế bào "tóc" ở máu ngoại vi, CD5 âm tính, bạch cầu mono thường giảm.

– U lympho tế bào lympho-plasmo: Tế bào lympho máu ngoại vi có thể bình thường hoặc tăng ít, sinh thiết hạch thấy tế bào lympho-plasmo, CD5 và CD23 âm tính.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Hiện nay có 2 hệ thống được sử dụng rộng rãi trên thế giới:

Bảng 1. Giai đoạn theo Rai (1975)

Nguy cơ	Giai đoạn	Triệu chứng
Thấp	0	Tăng tế bào lympho
Trung bình	1	Tăng tế bào lympho và hạch to
	2	Tăng tế bào lympho và gan/lách to kèm theo hạch to hoặc không
Cao	3	Tăng tế bào lympho và Hb <11g/dL kèm theo gan, lách, hạch to hoặc không
	4	Tăng tế bào lympho và tiểu cầu <100G/L kèm theo gan, lách, hạch to hoặc không

Bảng 2. Giai đoạn theo Binet (1981)

Giai đoạn	Triệu chứng
A	Hb ≥10g/dL, tiểu cầu ≥100G/L, <3 nhóm hạch to
B	Hb ≥10g/dL, tiểu cầu ≥100G/L, ≥3 nhóm hạch to
C	Hb <10g/dL hoặc tiểu cầu <100G/L bất kể gan lách hạch to hay không

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Điều trị đặc hiệu

– Với những người bệnh giai đoạn sớm, bệnh ổn định (Binet A, B và Rai 0, I, II không có biểu hiện tiến triển của bệnh) thì không cần thiết phải điều trị ngay, theo dõi các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm 3 tháng 1 lần.

– Chỉ định điều trị hóa chất với những người bệnh giai đoạn Binet A, B và Rai 0, I, II có dấu hiệu bệnh tiến triển; Binet C và Rai III, IV.

– Biểu hiện tiến triển của bệnh gồm: triệu chứng B, thiếu máu và giảm tiểu cầu do xâm lấn tủy xương, gan lách hạch to nhiều, thời gian tăng gấp đôi số lượng tế bào lympho dưới 6 tháng (với người bệnh có số lượng tế bào lympho >30G/L), tan máu và giảm tiểu cầu miễn dịch đáp ứng kém với corticoid.

Phác đồ cho người bệnh dưới 70 tuổi, chức năng tim gan thận bình thường

– Phác đồ FR (Fludarabine - rituximab):

+Fludarabine 25mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2, 3, 4, 5.

+Rituximab 375mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ 28 ngày

– Phác đồ FCR (Fludarabine - Cyclophosphamide - rituximab):

+Fludarabine 25mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2, 3.

+Cyclophosphamide 250mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2, 3.

+Rituximab 375mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ 28 ngày

Lưu ý:

– Các phác đồ trên có thể dùng tối đa đến 6 đợt (tùy theo đáp ứng của từng người bệnh). Khoảng cách giữa 2 đợt điều trị thường là 28 ngày.

– Phác đồ PCR (Pentostatin* - cyclophosphamide - rituximab). Chu kỳ 21 ngày

+Rituximab 375mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

+Cyclophosphamide 600mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

+Pentostatin* 4mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

+Phác đồ BR (Bendamustine - rituximab). Chu kỳ 28 ngày

Chu kỳ 1

+Rituximab 375mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

+Bendamustine 70mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2.

+Từ chu kỳ 2-6

+Rituximab 500mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

+Bendamustine 70mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2.

– Chlorambucil

+40mg/m^2 da, uống ngày 1, chu kỳ 28 ngày. Tối đa 12 chu kỳ. Hoặc:

+0,3mg/kg, uống ngày 1-5, chu kỳ 28 ngày. Hoặc:

+0,1mg/kg, uống hằng ngày, chu kỳ 28 ngày cho đến khi bệnh tiến triển.

– Chlorambucil - obinutuzumab

Chu kỳ 1

+Ngày 1: Obinutuzumab 100mg, truyền tĩnh mạch kết hợp với chlorambucil 0,5mg/kg, uống.

+Ngày 2: Obinutuzumab 900mg, truyền tĩnh mạch

+Ngày 8: Obinutuzumab 1.000mg, truyền tĩnh mạch

+Ngày 15: Obinutuzumab 1.000mg, truyền tĩnh mạch, kết hợp chlorambucil 0,5mg/kg, uống.

+Từ chu kỳ 2-6

+Ngày 1: Obinutuzumab 1.000mg, truyền tĩnh mạch, kết hợp chlorambucil 0,5mg/kg, uống.

+Ngày 15: Chlorambucil 0,5mg/kg, uống.

– Alemtuzumab*

+Ngày 1: Alemtuzumab* 3mg, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ

+Ngày 2: Alemtuzumab* 10mg, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ

+Ngày 3 hoặc 5: Alemtuzumab* 30mg, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ.

Duy trì truyền hàng tuần (thứ 2/ thứ 4/ thứ 6), tối đa 12 tuần.

– Ofatumumab*. Chu kỳ 28 ngày

Chu kỳ 1:

+Ofatumumab* 300mg, truyền tĩnh mạch ngày 1

+Ofatumumab* 1.000mg, truyền tĩnh mạch ngày 8

Từ chu kỳ 2:

+Ofatumumab* 1.000mg, truyền tĩnh mạch ngày 8.

Điều trị đến lúc bệnh đáp ứng hoặc tối đa 12 chu kỳ

– Ibrutinib

Ibrutinib 420mg, uống hằng ngày cho đến khi độc tính không chấp nhận được hoặc bệnh tiến triển.

– Idelalisip

Idelalisip 150mg, ngày uống 2 lần.

– Duvelisib*

Duvelisib* 25mg, ngày uống 2 lần

– Lenalidimide ± rituximab. Chu kỳ 21 ngày

+Lenalidimide 10mg, uống hàng ngày

+Aspirin 81mg, uống hàng ngày

+Rituximab 375mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng tuần chu kỳ 1, 2, sau đó hàng tháng từ chu kỳ 3-12.

– Venetoclax*

Venetoclax* liều khởi đầu 20mg, uống hàng ngày, chỉnh liều hàng tuần lên 50mg, 100mg, 200mg, liều tối da 400mg. Uống đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được.

– Venetoclax* kết hợp obinutuzumab

Chu kỳ 1:

+Ngày 1: Obinutuzumab 100mg, truyền tĩnh mạch

+Ngày 2: Obinutuzumab 900mg, truyền tĩnh mạch

+Ngày 8, 15: Obinutuzumab 1.000mg, truyền tĩnh mạch

+Ngày 22: venetoclax*, uống, chỉnh liều hàng tuần khởi đầu từ 20mg đến 400mg trong 5 tuần (hết chu kỳ 2).

Chu kỳ 2:

+Ngày 1: Obinutuzumab 1.000mg, truyền tĩnh mạch

Chu kỳ 3-6:

+Ngày 1: Obinutuzumab 1.000mg, truyền tĩnh mạch

+Ngày 1-28: Venetoclax* 400mg uống hàng ngày

Chu kỳ 7-12:

Ngày 1-28: Venetoclax* 400mg uống hàng ngày

– Điều trị duy trì: có thể điều trị duy trì bằng thuốc chlorambucil uống 2mg/ngày.

Phác đồ cho người bệnh trên 70 tuổi

– Phác đồ ibrutinib 420mg, uống hàng ngày cho đến khi bệnh tiến triển.

– Phác đồ chlorambucil 2-4mg uống hàng ngày.

– Phác đồ fludarabine 25mg/ngày + cyclophosphamide 250mg/ngày x 3 ngày.

– Phác đồ bendamustine 70-90mg/m^2 da x 2 ngày.

– Phác đồ alemtuzumab* 30mg, truyền tĩnh mạch, 3 lần/tuần hoặc hàng ngày. Tối đa 12 tuần.

– Bệnh đáp ứng có thể chuyển sang uống duy trì chlorambucil 2mg/ngày.

3.2. Điều trị biến chứng

3.2.1. Tan máu tự miễn và giảm tiểu cầu miễn dịch do xuất hiện tự kháng thể

– Methylprednisolone: 2-4mg/kg cân nặng/ngày, giảm dần liều và dừng khi người bệnh không còn biểu hiện tan máu và giảm tiểu cầu miễn dịch.

– Rituximab, truyền tĩnh mạch 375mg/m^2 da /tuần x 4 tuần.

– Cắt lách nếu điều trị nội khoa không đáp ứng.

3.2.2. Điều trị nhiễm trùng do suy giảm miễn dịch

– Kháng sinh, chống nấm, kháng virus.

– Có thể dự phòng bằng truyền globulin miễn dịch.

3.3. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị (theo International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia - 2008)

3.3.1. Đáp ứng hoàn toàn

– Số lượng lymphocyte máu ngoại vi <4G/L.

– Không còn hạch to (kích thước >1,5cm).

– Không còn gan lách to.

– Không có triệu chứng B.

– Bạch cầu trung tính >1,5G/L; Hb >110G/L; Tiểu cầu >100G/L.

– Số lượng tế bào tủy trong giới hạn bình thường, dòng lympho giảm <30% các tế bào có nhân trong tủy xương.

3.3.2. Đáp ứng một phần

– Số lượng lymphocyte máu ngoại vi giảm >50% so với trước điều trị.

– Kích thước hạch giảm >50% so với trước điều trị.

– Kích thước gan lách giảm >50% so với trước điều trị.

– Bạch cầu trung tính >1,5G/L; tiểu cầu >100G/L hoặc tăng >50% so với trước. Huyết sắc tố >110G/L hoặc tăng >50% so với trước điều trị.

– Dòng lympho xâm lấn tủy xương giảm tối thiểu 50% so với trước điều trị.

4. TIÊN LƯỢNG

Các yếu tố có giá trị tiên lượng trong lơ xê mi kinh dòng lympho

Yếu tố tiên lượng tốt	Yếu tố tiên lượng xấu
Giai đoạn sớm theo Rai hoặc Binet	Giai đoạn muộn theo Rai hoặc Binet
Xâm lấn kiểu khe kẽ hoặc thành nốt của lympho B trong tủy xương.	Xâm lấn kiểu lan tỏa của lympho B trong tủy xương.
Thời gian tế bào lympho tăng gấp đôi >12 tháng.	Thời gian tế bào lympho tăng gấp đôi <12 tháng
CD38 âm tính	CD38 dương tính

Yếu tố tiên lượng tốt	Yếu tố tiên lượng xấu
Đột biến các gen chuỗi nặng immunoglobulin	Không có đột biến các gen chuỗi nặng immunoglobulin
ZAP-70 âm tính	ZAP-70 dương tính
Del 13q14	Del 11q23
	Del 17p hoặc đột biến P53
	Tăng TNF-α, β2 microglobulin, LDH

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

– Với những người bệnh giai đoạn sớm, bệnh ổn định (Binet A, B và Rai 0, I, II không có biểu hiện tiến triển của bệnh) thì không cần thiết phải điều trị ngay, theo dõi các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm 3 tháng 1 lần.

– Bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn: theo dõi định kỳ 3 tháng/ lần trong 1 năm, sau đó 6 tháng trong các năm tiếp theo.

– Bệnh nhân đáp ứng một phần điều trị duy trì chlorambucil: theo dõi và cấp thuốc định kỳ hàng tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học.(2017). Bộ Y tế. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức (2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư, Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
4. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
5. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học, 2014.
6. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học
7. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2015). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, 2015

9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. (2008), “Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute Working Group 1996 guidelines”. Blood; 111: 5446-5456.

10. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. (2010), “Addition of rituximab to fludarabine and Cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial”. Lancet; 376: 1164-1174.

11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

12. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al (2010). “Rituximab plus fludarabine and Cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and Cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia”. J Clin Oncol; 28: 1756-1765.

13. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al (2009). “Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia”. J Clin Oncol; 27: 4378-4384.

Bài 57

UNG THƯ CHƯA RÕ NGUYÊN PHÁT

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư chưa rõ nguyên phát là những khối u ác tính di căn được khẳng định bằng mô bệnh học nhưng không thể xác định được u nguyên phát khi đánh giá trước điều trị bao gồm khám lâm sàng, khai thác tiền sử, xét nghiệm máu, chẩn đoán hình ảnh, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. Những phương tiện hiện đại đã giúp ích nhiều cho chẩn đoán ung thư, tìm được vị trí nguyên phát hoặc định loại được chính xác nhưng vẫn có khoảng 5-10% số bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư chưa rõ nguyên phát. Tần suất mắc xảy ra tương đương ở hai giới và thường gặp khoảng 60 tuổi. Các vị trí biểu hiện thường gặp là gan, phổi, xương và hạch.

Hầu hết các trường hợp ung thư chưa rõ nguyên phát có tiên lượng xấu, lan tràn nhanh, di căn sớm, mức độ ác tính cao. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị, tuy nhiên thời gian sống thêm trung bình chỉ khoảng 6-9 tháng.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

– Ung thư chưa rõ nguyên phát thường biểu hiện với các triệu chứng gây nên bởi tổn thương di căn. Nhiều bệnh nhân có các triệu chứng không đặc hiệu như chán ăn, gầy sút cân. Ngoài việc khai thác bệnh sử liên quan đến diễn biến của các tổn thương di căn cần hỏi đến các triệu chứng ở các cơ quan khác có khả năng liên quan đến u nguyên phát hoặc di căn ở nơi khác.

– Khi khai thác tiền sử cần lưu ý về ung thư hoặc khối u trước đây đã sinh thiết, phẫu thuật (lấy u, cắt bỏ).

– Khai thác về các khối u hoặc các tổn thương tự nhiên mất đi.

– Cần khám thực thể toàn thân để đánh giá phát hiện các tổn thương bất thường tại tất cả các cơ quan.

2.2. Cận lâm sàng

Bệnh cảnh của ung thư chưa rõ nguyên phát đa dạng, tùy từng tình huống lâm sàng cụ thể mà sử dụng các phương pháp chẩn đoán, xét nghiệm khác nhau.

– Xét nghiệm máu, nước tiểu.

– Xét nghiệm các chất chỉ điểm khối u: aFP, CEA, CA 19-9, Cyfra 21-1, CA72-4, CA12-5, CA 15-3, PSA, NSE …

– Chụp Xquang ngực.

– Siêu âm ổ bụng.

– Chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ các vùng nghi ngờ, đặc biệt là các vùng lân cận của tổn thương ác tính phát hiện được.

– Nội soi các cơ quan, bộ phận nghi ngờ (tiêu hóa, vòm mũi họng, phế quản, cổ tử cung…).

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị. Chụp PET/CT là xét nghiệm có giá trị cao trong chẩn đoán tìm ổ nguyên phát.

– Tế bào học: tại các vị trí có tổn thương nghi ngờ.

– Sinh thiết hoặc xét nghiệm khối tế bào (Cellblock) các dịch tiết chẩn đoán mô bệnh học: có thể sinh thiết kim hoặc sinh thiết mở (lấy một phần hoặc toàn bộ tổn thương).

– Nhuộm hóa mô miễn dịch bệnh phẩm sinh thiết để xác định nguồn gốc: có vai trò rất quan trọng trong định hướng và xác định tổn thương nguyên phát, tuy nhiên nhiều trường hợp còn nhiều khó khăn trong việc xác định các dấu ấn tổn thương nguyên phát nên có thể phải lấy thêm bệnh phẩm hoặc hội chẩn chuyên gia.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

3. ĐIỀU TRỊ

Với các kỹ thuật hiện đại, khi đánh giá đầy đủ có thể tìm được ổ nguyên phát ở gần 30% bệnh nhân ban đầu được coi là ung thư chưa rõ nguyên phát. Các trường hợp này được điều trị theo bệnh được chẩn đoán.

Với các trường hợp không tìm được ổ nguyên phát, việc đánh giá toàn diện nhằm phân định giữa bệnh còn khu trú với bệnh lan tràn khá quan trọng bởi phương pháp điều trị khác nhau.

3.1. Ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô không đặc trưng

3.1.1. Bệnh khu trú

a. Hạch vùng đầu cổ

Các trường hợp ung thư biểu mô tuyến có thể tiến hành phẫu thuật vét hạch cổ toàn diện. Một số trường hợp có thể cắt bỏ tuyến mang tai nếu có chỉ định. Sau phẫu thuật cần xạ trị vùng hạch cổ có thể kèm theo nền tuyến mang tai.

Đối với các trường hợp ung thư biểu mô kém biệt hóa hoặc ung thư biểu mô không đặc trưng có các lựa chọn sau: hoặc phẫu thuật vét hạch cổ trước sau đó xạ trị hạch cổ kèm theo vùng cơ quan, bộ phận tương ứng với mức hạch (hoặc cơ quan, bộ phận vùng đầu cổ có khả năng là vị trí nguyên phát) hoặc xạ trị trước, sau đó vét hạch cổ toàn diện

nếu hạch còn tồn tại sau xạ trị. Hiện nay hóa trị đồng thời tỏ ra có hiệu quả đối với ung thư vùng đầu cổ. Hóa xạ trị đồng thời có thể áp dụng trước hoặc sau phẫu thuật.

b. Hạch thượng đòn

Các trường hợp biểu hiện hạch thượng đòn một bên hoặc cả hai bên, phương pháp lựa chọn là xạ trị. Sau xạ trị có thể xem xét hóa trị. Vai trò của hóa trị trong các trường hợp này đã được chứng minh hiệu quả.

c. Hạch nách

Bệnh nhân nữ bị ung thư biểu mô tuyến tại hạch nách khả năng di căn từ ung thư vú rất cao. Hiện nay chiến lược chung của nhiều nước trên thế giới cho các trường hợp này là điều trị như ung thư vú.

Đối với nam giới, ung thư biểu mô tuyến hoặc ung thư biểu mô không đặc trưng di căn hạch nách cần phẫu thuật vét hạch nách. Đối với các trường hợp xâm lấn phá vỡ vỏ hạch trên đại thể cần xem xét xạ trị vùng nách, tiếp theo có thể hóa trị hoặc theo dõi.

d. Hạch trung thất

Ở người dưới 40 tuổi có thể điều trị như ung thư tế bào mầm nguy cơ cao cho dù không được chẩn đoán là ung thư tế bào mầm.

Đối với các trường hợp ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô không đặc trưng biểu hiện ở trung thất, tuổi từ 40 đến 50 tuổi, có thể điều trị hoặc như đối với ung thư tế bào mầm nguy cơ cao hoặc ung thư phổi không tế bào nhỏ. Nếu bệnh nhân trên 50 tuổi, điều trị như ung thư phổi không tế bào nhỏ.

e. Di căn phổi

Đa số bệnh nhân di căn phổi với các thể mô bệnh học nhóm này thường biểu hiện với thể nốt, khả năng điều trị triệt căn rất thấp. Phương pháp điều trị chủ yếu là kiểm soát triệu chứng. Những bệnh nhân có thể trạng tốt có thể điều trị hóa trị toàn thân.

f. Tràn dịch màng phổi

Ngoài các biện pháp quản lý bệnh tại chỗ (chọc hút dịch màng phổi, gây dính màng phổi…), hóa chất đóng vai trò chủ đạo trong điều trị tràn dịch màng phổi ác tính. Có thể tiến hành điều trị song song hóa chất toàn thân và hóa chất màng phổi.

g. Di căn phúc mạc

Những phụ nữ có biểu hiện di căn phúc mạc, có thể xem xét điều trị như ung thư buồng trứng nếu mô bệnh học và hóa mô miễn dịch định hướng nguyên phát tại cơ quan sinh dục. Đối với các trường hợp khác thì hóa trị đóng vai trò chủ đạo. Ngoài hóa chất toàn thân có thể cân nhắc sử dụng hóa chất bơm màng bụng nếu có chỉ định.

h. Khối u sau phúc mạc

Khi bệnh nhân có khối u sau phúc mạc, cần xem xét khả năng di căn của u tế bào mầm. Nếu mô bệnh học phù hợp với u tế bào mầm, xem xét điều trị như u tế bào mầm nguy cơ cao. Nếu mô bệnh học ít liên quan đến u tế bào mầm, có thể xem xét khả năng phẫu thuật sau đó xạ trị. Nếu tổn thương không mổ được hoặc bệnh lý đi kèm đáng kể không có chỉ định phẫu thuật, có thể xạ trị đơn thuần. Điều trị hóa chất đóng vai trò quan trọng trong các trường hợp này.

i. Hạch bẹn

Các trường hợp di căn hạch bẹn hai bên, tiến hành phẫu thuật nạo vét hạch cả hai bên. Nếu tổn thương chỉ một bên, chỉ cần vét hạch bên tổn thương. Sau phẫu thuật, xem xét xạ trị nếu hạch phá vỡ vỏ. Tiếp theo xạ trị có thể cân nhắc việc sử dụng hóa chất cho các bệnh nhân này.

k. Biểu hiện tại gan

Đối với các trường hợp không cắt bỏ được các tổn thương gan có thể lựa chọn các phương pháp can thiệp tại chỗ như xạ trị trong chọn lọc với hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y, hóa chất động mạch gan, nút mạch hóa chất, đốt lạnh, đốt sóng cao tần hoặc tiêm cồn qua da… Sau các phương pháp can thiệp tại chỗ, cần cân nhắc sử dụng hóa chất ở các bệnh nhân này.

l. Biểu hiện tại xương

Phẫu thuật có thể hữu ích ở các trường hợp tổn thương xương đơn độc. Ngoài ra phẫu thuật cũng giúp loại bỏ ổ gây đau tại xương. Các xương chịu lực có nguy cơ bị gãy cũng có thể cần phẫu thuật để cố định hoặc trợ lực. Các tổn thương xương khu trú nếu không có chỉ định phẫu thuật có thể xạ trị kèm theo hóa chất hoặc không. Điều trị các thuốc chống hủy xương.

m. Biểu hiện tại não

Đối với các tổn thương tại não, có thể phẫu thuật lấy bỏ khối u nếu có ít khối u (thường ≤3 ổ), ở các vị trí có thể phẫu thuật được. Sau phẫu thuật có thể cân nhắc xạ trị, tốt nhất là xạ phẫu bằng dao gamma hoặc xạ trị định vị.

3.1.2. Bệnh lan tràn

Mục đích của điều trị nhằm kéo dài thời gian sống thêm và nâng cao chất lượng cuộc sống tốt nhất cho bệnh nhân. Phương pháp chủ đạo là kiểm soát bằng thuốc hoặc các phương pháp tại chỗ. Các trường hợp ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa hoặc ung thư biểu mô không biệt hóa thường đáp ứng tốt hơn so với nhóm biệt hóa vừa hoặc biệt hóa tốt. Đối với bệnh nhân trẻ tuổi biểu hiện ở hạch trung thất có thể xem xét điều trị theo hướng u tế bào mầm.

3.2. Ung thư biểu mô vảy

3.2.1. Bệnh khu trú

a. Hạch đầu cổ

Hạch di căn chưa rõ nguyên phát của đầu cổ cần được phẫu thuật nạo vét hạch toàn diện. Các trường hợp di căn hạch nhiều hoặc hạch phá vỡ vỏ cần xạ trị vào hạch hoặc thêm vùng cơ quan liên quan với mức hạch hoặc các cơ quan có thể là nguyên phát. Có thể cân nhắc sử dụng hóa xạ trị đồng thời.

b. Hạch thượng đòn

Xạ trị có thể hữu ích trong trường hợp di căn hạch thượng đòn một bên hoặc hai bên. Có thể hóa trị đồng thời hoặc hóa trị sau xạ trị cho các trường hợp này.

c. Hạch trung thất

Hạch trung thất loại biểu mô vảy có thể nghĩ nhiều đến di căn từ phế quản. Do vậy các trường hợp này được điều trị ung thư phổi loại biểu mô vảy.

d. Di căn phổi hoặc tràn dịch màng phổi

Các trường hợp này cũng được xem như bệnh lan tràn. Vai trò điều trị triệu chứng và hóa trị là rất quan trọng. Có thể sử dụng hóa chất bơm màng phổi nếu di căn màng phổi kết hợp với liệu pháp hóa trị toàn thân.

f. Hạch nách hoặc hạch bẹn

Các bệnh nhân ung thư biểu mô vảy khu trú có vị trí đặc trưng như hạch nách hoặc hạch bẹn có thể điều trị bằng phẫu thuật nạo vét hạch và xạ trị nếu có từ hai hạch trở lên hoặc hạch phá vỡ vỏ, tiếp theo có thể cân nhắc hóa trị.

g. Biểu hiện tại xương hoặc não

Phương hướng điều trị cũng giống như đối với ung thư biểu mô tuyến biểu hiện tại xương, não.

3.2.2. Bệnh lan tràn

Đối với ung thư biểu mô vảy không rõ nguyên phát giai đoạn lan tràn, điều trị hóa trị toàn thân đóng vai trò rất quan trọng. Các phác đồ thường được sử dụng có cisplatin. Ngoài ra có thể kết hợp thêm các phương pháp điều trị tại chỗ và chăm sóc triệu chứng.

3.3. U thần kinh nội tiết

3.3.1. Nhận dạng được loại tế bào đặc trưng trên mô bệnh học

Các u thần kinh nội tiết dạng được gọi là carcinoid, tế bào tiểu đảo, pheochromcytoma… qua mô bệnh học được điều trị theo loại u được chẩn đoán.

3.3.2. Không nhận dạng được loại tế bào đặc trưng, bệnh khu trú

a. Hạch đầu cổ

Hiện chưa có phương pháp cụ thể với u thần kinh nội tiết biểu hiện tại hạch vùng đầu cổ. Các trường hợp này được điều trị như ung thư biểu mô không đặc trưng.

b. Hạch thượng đòn, hạch nách

Đối với các trường hợp hạch biểu hiện một bên thượng đòn hoặc một bên hạch nách phương pháp điều trị tại chỗ được đặt ra. Loại tế bào nhỏ hoặc bất thục sản biểu hiện tại thượng đòn hoặc nách một bên có thể điều trị bằng xạ trị, sau đó hóa trị. Đối với loại bất thục sản biểu hiện tại hạch nách có thể điều trị bằng phẫu thuật kết hợp với hóa trị hoặc thêm xạ trị. Các thể mô bệnh học khác biểu hiện một vị trí (thượng đòn hoặc nách một bên) được điều trị bằng phẫu thuật hoặc xạ trị hoặc cả hai phương pháp.

Các trường hợp biểu hiện cả hai bên hạch thượng đòn hoặc cả hai bên hạch nách, điều trị toàn thân đóng vai trò quan trọng hơn. Với thể mô bệnh học thuộc loại tế bào nhỏ hoặc bất thục sản, có thể được hóa trị. Với các thể còn lại, điều trị triệu chứng được coi là biện pháp chính. Một số trường hợp dương tính với chụp octreotide scan có thể

xem xét điều trị bằng octreotid, là một dẫn chất của somatostatin bào chế kết hợp với các đồng vị phóng xạ có tác dụng với các u thần kinh nội tiết (trừ loại tế bào nhỏ hoặc bất thục sản). Cần theo dõi chặt chẽ trong khi điều trị để tránh các tác dụng phụ nặng như ức chế tủy xương.

c. Hạch trung thất

Xạ trị tiếp theo bằng hóa trị hoặc hóa xạ trị đồng thời là phương pháp điều trị hợp lý nhất hiện nay.

d. Di căn phổi thể nốt

Các trường hợp u thần kinh nội tiết biểu hiện tại phổi, không có các tổn thương khác có thể được điều trị như u thần kinh nội tiết nguyên phát của phổi.

e. Biểu hiện tại gan

Các trường hợp u biệt hóa tốt không thể cắt bỏ được, có thể áp dụng các phương pháp điều trị tại chỗ kết hợp với điều trị bệnh nội tiết. Đối với các trường hợp cắt bỏ được, có thể tiến hành phẫu thuật cắt thùy hoặc phân thùy gan chứa khối u.

Với các trường hợp u phát triển nhanh hoặc mô bệnh học thuộc loại bất thục sản (anaplastic), hóa trị toàn thân có thể được sử dụng là cisplatin kết hợp với etoposide hoặc xạ trị tại vùng.

f. Biểu hiện tại xương

Đối với loại tế bào nhỏ hoặc bất thục sản, có thể điều trị bằng xạ trị kết hợp hóa trị. Đối với các thể còn lại ngoài hai biện pháp nói trên, xem xét điều trị bằng octreotid nếu octreotid scan dương tính.

g. Biểu hiện tại não

Hướng điều trị tương tự ung thư biểu mô tuyến hoặc ung thư biểu mô không đặc trưng.

3.3.3. Không nhận dạng được loại tế bào đặc trưng, bệnh lan tràn

Các trường hợp tế bào nhỏ hoặc bất thục sản có thể được hóa trị nếu thể trạng bệnh nhân cho phép. Các trường hợp còn lại cần xem xem xét điều trị bằng octreotid nếu octreotid scan dương tính. Hóa trị giúp giảm nhẹ triệu chứng, kéo dài thời gian sống ở một số bệnh nhân có thể trạng tốt. Ngoài ra đối với hầu hết các trường hợp bệnh lan tràn, cần kiểm soát tốt các triệu chứng.

Các phác đồ hóa chất thường được sử dụng trong ung thư chưa rõ nguyên phát:

Phác đồ 1

5-FU, 300mg/m^2 /ngày, truyền liên tục.

Truyền tối đa 24 tuần (nếu sau 12 tuần bệnh không tiến triển).

Phác đồ 2

Paclitacel 200mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, ngày 1

Carboplatin AUC=6, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 3 tuần, truyền tối đa 8 chu kỳ.

Phác đồ 3

Docetacel 75mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin AUC=6, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 3 tuần, truyền tối đa 8 chu kỳ đối với các trường hợp có đáp ứng hoặc bệnh giữ nguyên.

Phác đồ 4

Paclitacel 200mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, ngày 1

Carboplatin AUC=6, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 50mg, uống ngày 1, 3, 5, 7, 9 và uống 100mg ngày 2, 4, 6, 8, 10

Chu kỳ 3 tuần.

Phác đồ 5

Paclitacel 200mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, ngày 1

Carboplatin AUC=6, truyền tĩnh mạch ngày 1

Gemcitabine 1.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Chu kỳ 3 tuần, truyền tối đa 4 chu kỳ, nếu có đáp ứng hoặc bệnh giữ nguyên chuyển paclitacel hàng tuần liều 70mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch trong 6 tuần. Nhắc lại sau 2 tuần, điều trị 3 đợt.

Phác đồ 6

Paclitacel 200mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, ngày 1

5-FU, 300mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 30-60 phút ngày 1-3

Folinic acid 300mg, truyền tĩnh mạch trong 30-60 phút ngày 1-3

Chu kỳ 4 tuần.

Phác đồ 7

Gemcitabine 1.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Carboplatin AUC=5, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 3 tuần.

Phác đồ 8

Etoposide 120mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Cisplatin 65mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 3 tuần.

4. TIÊN LƯỢNG

Các yếu tố tiên lượng xấu bao gồm: nam giới, mô bệnh học loại ung thư biểu mô tuyến biểu hiện ở gan, ung thư biểu mô tuyến không phải thể nhú trong phúc mạc, ung

thư biểu mô tuyến di căn đa ổ tại phổi, màng phổi, xương, não, thượng thận. Tiên lượng xấu tăng dần theo số cơ quan bị ảnh hưởng.

Các yếu tố tiên lượng có lợi hơn bao gồm: ung thư biểu mô kém biệt hóa ở đường giữa, phụ nữ với ung thư biểu mô tuyến nhú trong khoang phúc mạc, phụ nữ ung thư biểu mô tuyến chỉ biểu hiện tại hạch nách, ung thư biểu mô vảy biểu hiện tại hạch cổ hoặc hạch bẹn.

5. THEO DÕI

Đối với hầu hết các ung thư chưa rõ nguyên phát, theo dõi bao gồm khám định lỳ 2-3 tháng/lần trong 18 tháng đầu, sau đó 3-4 tháng/lần trong 18 tháng tiếp theo. Làm các xét nghiệm kiểm tra tùy theo vị trí bệnh và triệu chứng lâm sàng khi khám lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học.
9. National Comprehensive Cancer Network (2019). Occult Primary, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
10. Pavlidis N, Fizazi K (2005). Cancer of unknown primary (CUP). *Crit. Rev. Oncology;* 54(3):243-50.
11. Roland T. Skeel, Samir N. Khleif (2011). Cancer of unknown primary. *Handbook of cancer chemotherapy.*
12. Urban D, Rao A, Bressel M, et al *(2013)*. Cancer of unknown primary: a population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities. *Br J Cancer.* 109: 1318-1324.

Bài 58

UNG THƯ HẮC TỐ

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư hắc tố là những u tế bào sinh hắc tố melanin trên da hoặc các cơ quan khác (ống hậu môn, đại tràng, hốc mắt...). Bệnh gặp chủ yếu trên da, thường xuất hiện trên những nốt ruồi. Bệnh thường rất ác tính, di căn xa sớm và gây tử vong cao. Nếu được phát hiện sớm bệnh sẽ làm tăng hiệu quả điều trị và cải thiện tiên lượng. Ngược lại, nếu phát hiện muộn khi bệnh đã có di căn xa (vào hạch hoặc phủ tạng) tiên lượng rất xấu, khó điều trị và hiệu quả kém. Tần suất mắc bệnh trên thế giới đang có xu hướng tăng cùng với ô nhiễm môi trường ngày càng cao. Thống kê một số nước cho thấy tần số tăng gấp đôi sau 10-15 năm và tăng dần theo tuổi.

Một số yếu tố thuận lợi là: tuổi càng cao tỷ lệ mắc càng tăng, người da trắng nguy cơ mắc cao hơn so với người da đen, các yếu tố di truyền: gia đình đã có người bị bệnh, hội chứng nốt ruồi gia đình, bất thường trong nhiễm sắc thể 1p, 6, 7…, bệnh lý da có sẵn trước: da vảy sừng hoá, tổn thương sắc tố bẩm sinh, nốt ruồi loạn sản, xơ da nhiễm sắc… hoặc tiếp xúc nhiều với ánh nắng hoặc dùng nhiều thuốc nội tiết.

Phương pháp điều trị chính là phẫu thuật. Hóa trị, xạ trị giúp điều trị bổ trợ hoặc điều trị triệu chứng. Ngày nay, cùng với sự phát triển mạnh mẽ của ngành sinh học phân tử, liệu pháp miễn dịch sinh học đã mang lại nhiều hiệu quả trong điều trị ung thư hắc tố.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Triệu chứng lâm sàng

* Khối u: 70% u xuất hiện trên các nốt ruồi bẩm sinh thường gặp ở vùng thân mình (24%), đầu cổ (20%), chi (10%).

- U thường xuất hiện trên mặt da thành cục hoặc thành nấm, ít khi là mảng phẳng.
- Mặt u loét, chảy nước vàng, máu, hôi do bội nhiễm.
- Màu u đen nhánh, có khi đỏ…
- Vùng quanh u thấy có vùng thâm nhiễm, chuyển tiếp giữa u và tổ chức da lành.

* Hạch: Ung thư hắc tố rất hay di căn hạch, bị di căn sớm thường to nhanh, nhiều khi hạch lớn gấp nhiều lần u nguyên phát. Hạch di căn có thể đứng thành chùm, chèn ép gây đau.

* Di căn xa:

- Bên cạnh u có thể thấy những cục nổi dưới da.

– Phổi, gan, não, là những cơ quan hay bị di căn, tuỳ theo từng bộ phận và giai đoạn mà có thể thấy các hình ảnh lâm sàng khác nhau: khó thở, đau tức hạ sườn phải, đau đầu.

Lưu ý: Khi lâm sàng nghi ngờ là ung thư hắc tố thì quá trình thăm khám phải hết sức nhẹ nhàng, không được làm sinh thiết hoặc chọc hút tế bào để tránh tạo điều kiện thuận lợi cho tế bào ung thư di căn, bởi tế bào ung thư rất nhỏ, liên kết tế bào rất lỏng lẻo nên rất dễ bị dời khỏi tổ chức u nguyên phát và di bào đến các tạng, cơ quan khác.

2.2. Triệu chứng cận lâm sàng

* Chẩn đoán tế bào

Dùng lam kính áp vào vùng tổn thương để chẩn đoán tế bào bong. Tránh dùng kim chọc hút tế bào trực tiếp từ khối u.

* Xét nghiệm đánh giá bilan bệnh

– Xét nghiệm máu

– Chụp Xquang phổi

– Siêu âm gan và ổ bụng

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

– Chụp PET/CT toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

* Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

* Sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học

Tế bào u hắc tố ác tính rất dễ di căn, do vậy tốt nhất nên phẫu thuật rộng rãi lấy gọn tổn thương sau đó làm chẩn đoán mô bệnh học.

* Trên lâm sàng, ung thư hắc tố gồm 4 loại

– Ung thư hắc tố thể lan rộng theo bề mặt (70%)

– Ung thư hắc tố thể phẳng (4-10%)

– Ung thư hắc tố thể cục (8-20%)

– Ung thư hắc tố thể nốt ruồi son (5-10%)

– Ung thư hắc tố không xếp loại (0-5%).

2.3. Chẩn đoán xác định

– Dựa vào tiến triển và thăm khám lâm sàng

– Tiền sử, có nốt ruồi phát triển nhanh

- Hình ảnh màu đen đặc trưng của ung thư hắc tố
- Xét nghiệm cận lâm sàng…

2.4. Xếp loại giai đoạn (Theo AJCC lần thứ 8 năm 2017)

Giai đoạn ở mức vi thể, áp dụng cho u nguyên phát

T U nguyên phát

T_x Không đánh giá được tình trạng u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng của u nguyên phát

T_{is} Ung thư giai đoạn tại chỗ

T_1 Bề dày của u ≤1mm

T_{1a} Bề dày u<0,8mm và không có loét

T_{1b} Bề dày u: 0,8-1mm hoặc có loét

T_2 1mm< bề dày của u ≤2mm

T_{2a} 1mm< bề dày của u ≤2mm và không có loét

T_{2b} 1mm< bề dày của u ≤2mm và có loét

T_3 2mm< bề dày của u ≤4mm

T_{3a} 2mm< bề dày của u ≤4mm và không có loét

T_{3b} 2mm< bề dày của u ≤4mm và có loét

T_4 Bề dày u >4mm

T_{4a} Bề dày u >4mm và không có loét

T_{4b} Bề dày u >4mm và có loét

N Hạch vùng

N_x Không đánh giá được tình trạng hạch vùng

N_0 Chưa di căn hạch vùng

N_1 Di căn 1 hạch vùng hoặc có di căn vệ tinh nhưng chưa di căn hạch vùng

N_{1a} Di căn vi thể 1 hạch

N_{1b} Di căn 1 hạch phát hiện trên lâm sàng

N_{1c} Di căn kiểu vệ tinh, vi vệ tinh nhưng chưa di căn hạch vùng

N_2 Di căn 2 đến 3 hạch vùng hoặc có di căn vệ tinh nhưng chưa di căn hạch vùng

N_{2a} Di căn vi thể 2 đến 3 hạch

N_{2b} Di căn 2 đến 3 hạch trong đó ít nhất 1 hạch phát hiện được trên lâm sàng

N_{2c} Di căn 1 hạch phát hiện trên lâm sàng và có hạch vệ tinh hoặc vi vệ tinh.

N_3 Di căn từ 4 hạch trở lên, hoặc bất kỳ số lượng nào mà hạch dính nhau, có hoặc không kèm di căn vệ tinh và/hoặc vi vệ tinh.

N_{3a} Di căn vi thể từ 4 hạch trở lên

N_{3b} Di căn từ 4 hạch trở lên, trong đó ít nhất 1 hạch phát hiện trên lâm sàng hoặc có hạch dính nhau.

N_{3c} Di căn ≥2 hạch phát hiện được trên lâm sàng và/hoặc có sự hiện diện của hạch dính nhau, có di căn vệ tinh, vi vệ tinh.

M Di căn xa

M_x Không đánh giá được tình trạng di căn xa

M_0 Chưa di căn xa

M_1 Có di căn xa

M_{1a} Di căn xa tới da mô mềm, cơ và/hoặc di căn hạch xa ngoài vị trí hạch vùng

M_{1b} Di căn phổi có kèm M_{1a} hoặc không

M_{1c} Di căn tới các tạng không phải thần kinh trung ương có kèm M_{1a}, M_{1b} hoặc không

M_{1d} Di căn xa tới thần kinh trung ương có kèm $M_{1a,}$ M_{1b}, M_{1c} hoặc không

Giai đoạn

Giai đoạn 0 $T_{is}N_0M_0$

Giai đoạn IA $T_{1a}N_0M_0$ hoặc $T_{1b}N_0M_0$

Giai đoạn I_B $T_{2a}N_0M_0$

Giai đoạn II_A $T_{2b}N_0M_0$ hoặc $T_{3a}N_0M_0$

Giai đoạn II_B $T_{3b}N_0M_0$ hoặc $T_{4a}N_0M_0$

Giai đoạn IIC $T_{4b}N_0M_0$

Giai đoạn III_A $T_{(1-2a)}N_{(1a,2a)}M_0$

Giai đoạn III_B $T_0N_{(1b,1c)}M_0$ hoặc $T_{(1-2a)}N_{(1b-2b)}M_0$ hoặc $T_{(2b,3a)}N_{(1a-2b)}M_0$

Giai đoạn IIIC $T_0N_{(2b-3c)}M_0$ hoặc $T_{(1a-3a)}N_{(2c,3)}M_0$ hoặc $T_{(3b,4a)}N_{(1-3)}M_0$ hoặc $T_{4b}N_{(1a-2c)}M_0$

Giai đoạn IIID $T_{4b}N_3M_0$

Giai đoạn IV $T_{\text{bất kỳ}}N_{\text{bất kỳ}}M_1$

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Phẫu thuật

Mục đích của phẫu thuật là cắt u rộng rãi, nạo vét hạch, đồng thời giúp chẩn đoán mô bệnh học, chẩn đoán xác định giai đoạn giúp tiên lượng bệnh.

Ung thư hắc tố là loại ung thư khó tiên lượng, thậm chí tổn thương nguyên phát rất nhỏ cũng có thể di căn hạch và di căn xa ngay sau khi được phẫu thuật cắt bỏ. Nhìn chung ung thư hắc tố có tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật khoảng 25-75%. Giai đoạn I-II_A thì phẫu thuật có thể chữa khỏi 70-90%. Tuy nhiên, giai đoạn II_B-III tỷ lệ tái phát từ 30-80%. Do đó cần tiến hành điều trị sau phẫu thuật bao gồm xạ trị, đơn hóa trị liệu, đa hóa trị liệu, điều trị miễn dịch bằng BCG, IFN hoặc IL-2.

3.1.1. Đối với u nguyên phát

- U ở giai đoạn I, II (AJCC) → cắt u với diện cắt 1cm
- U ở giai đoạn III, IV cắt u với diện cắt 3-5cm, tuỳ thuộc vào vị trí.
- U ở nền móng→ tháo khớp bàn ngón
- U với nhiều nhân vệ tinh trên 1 đoạn chi → cắt cụt chi
- Trường hợp u lớn, có nhân di căn vệ tinh, sau khi cắt rộng có thể tiêm BCG quanh diện cắt của u nguyên phát và nhân vệ tinh.

3.1.2. Đối với hạch vùng

- U dày <1mm, không loét → chỉ vét hạch khi lâm sàng nghi ngờ có di căn
- U dày >1mm hoặc u mọi kích thước có loét → vét hạch vùng. Một số tác giả có chủ trương vét cao hơn 1 chặng hạch so với hạch vùng.

3.1.3. Đối với nhân di căn đơn độc

Có thể tiến hành phẫu thuật lấy nhân di căn, khi toàn trạng bệnh nhân tốt, vị trí nhân di căn thuận lợi cho việc phẫu thuật và bệnh chưa lan tràn toàn thân.

3.2. Xạ trị

Nhìn chung u hắc tố ác tính là loại ung thư đáp ứng kém với phương pháp tia xạ.

Tia xạ có tác dụng điều trị bổ trợ sau phẫu thuật bằng cách tia vào diện u và diện vét hạch, giúp giảm tỷ lệ tái phát, song không kéo dài thời gian sống thêm.

Tia xạ giảm đau liều 20Gy tại vị trí u tái phát.

Xạ phẫu Gamma các trường hợp u hắc tố di căn não kích thước dưới 3cm. Liều xạ phẫu 18-26Gy.

3.3. Điều trị hoá chất

3.3.1. Điều trị hoá chất toàn thân

Ngày nay, nhờ tiến bộ của sinh học phân tử, nhiều các phương pháp điều trị mới có hiệu quả ra đời như điều trị đích, miễn dịch. Đối với ung thư hắc tố di căn xa, điều trị bước một được khuyến cáo bằng các liệu pháp miễn dịch hoặc đích. Điều trị hóa chất chỉ áp dụng cho u hắc tố ác tính giai đoạn có di căn xa, không thể kiểm soát được bằng phẫu thuật, không có điều kiện hoặc chống chỉ định với liệu pháp miễn dịch hoặc đích.

Phác đồ bổ trợ bằng IFNα liều cao: $20x10^6UI/m^2$, tiêm dưới da 5 lần/tuần x 4 tuần, sau đó $20x10^6UI/m^2$, tiêm dưới da 3 lần/tuần x 48 tuần.

Phác đồ CVD

Cisplatin 20mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-4

Vinblastine 1,6mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4

Dacarbazine 800mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ mỗi 3 tuần.

Phác đồ dartmouth

Cisplatin 25mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Carmustin (BCNU) 150mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Dacarbazine 220mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Tamoxifen 20-40mg/ngày, uống bắt đầu từ ngày thứ 4

Chu kỳ mỗi 3 tuần.

Phác đồ dacarbazine

Dacarbazine 250mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ mỗi 3 tuần.

Phác đồ IFN/IL-2

Interferon 6x10^6UI/m^2, tiêm dưới da ngày 1, 4

IL-2 7,8x10^6UI/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2.

Phác đồ temozolomide

Temozolomide 150-200mg/m^2 uống ngày 1-5

Chu kỳ 28 ngày, uống tối đa 1 năm.

Phác đồ temozolomide + interferon alpha

Temozolomide 150-200mg/m^2 uống ngày 1-5

Interferon alpha 5x10^6UI/m^2, tiêm dưới da 3 lần/tuần

Chu kỳ mỗi đợt 28 ngày.

Phác đồ paclitaxel - carboplatin

Paclitaxel 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ Nab-paclitaxel*

Nab-paclitaxel* 150mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, chu kỳ 28 ngày

3.3.2. Phương pháp truyền hoá chất liều cao kết hợp với ghép tủy tự thân

Có thể nâng cao đáng kể tỷ lệ đáp ứng: melphalan là 58%, thiotepa* là 57%, BCNU là 38%.

3.3.3. Phương pháp truyền hoá chất biệt lập chi

Cho kết quả tốt vì có thể dùng liều cao mà ít gây ra biến chứng toàn thân: Cisplatin liều 100-200mg/m^2, kết hợp nâng nhiệt độ đoạn chi (38-45^{0}C) cho tỷ lệ đáp ứng 67%.

3.4. Điều trị đích

Ngoài các phương pháp điều trị truyền thống, ngày nay điều trị đích đã mang lại nhiều cơ hội cải thiện chất lượng cuộc sống, kéo dài thời gian sống thêm cho các bệnh nhân ung thư hắc tố.

3.4.1. Thuốc ức chế gen BRAF

– Vemurafenib*

+Chỉ định: ung thư hắc tố có đột biến gen BRAF V600E

+Liều lượng: 960mg/ngày, mỗi ngày uống 2 lần

– Dabrafenib*

+Chỉ định: ung thư hắc tố có đột biến gen BRAF V600E

+Liều lượng: 150mg/ngày, mỗi ngày uống 2 lần

3.4.2. Thuốc ức chế gen MEK

– Trametinib*

+Chỉ định: có đột biến gen BRAF V600E hoặc V600K (do con đường dẫn truyền tín hiệu gen MEK tương tự gen BRAF nên ức chế gen BRAF cũng ức chế gen MEK).

+Liều lượng: uống liều duy nhất 2mg/ngày, có thể kết hợp dabrafenib* 150mg/ngày, 2 lần/ngày.

Một số thuốc khác hiện đang được nghiên cứu: Imatinib, larotrectinib* và nilotinib.

3.5. Điều trị miễn dịch sinh học.

Các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch PD-1/PD-L1, CTLA4 ra đời đã mang lại một bước ngoặt lớn cho điều trị bệnh nhân ung thư hắc tố giai đoạn tiến xa.

3.5.1. Pembrolizumab

– Chỉ định:

+Ung thư hắc tố di căn xa hoặc không thể cắt bỏ được

+Điều trị bổ trợ cho ung thư hắc tố di căn hạch vùng đã được phẫu thuật nạo vét triệt căn.

– Liều dùng: Pembrolizumab 200mg, truyền tĩnh mạch mỗi 3 tuần.

*3.5.2. Nivolumab**

– Chỉ định:

+Ung thư hắc tố di căn xa hoặc không thể cắt bỏ được.

+Điều trị bổ trợ cho ung thư hắc tố di căn hạch vùng đã được phẫu thuật nạo vét triệt căn.

– Có thể dùng đơn chất hoặc phối hợp với Ipillimumab*.

– Liều dùng: 240mg mỗi 2 tuần hoặc 480mg mỗi 4 tuần.

*3.5.3. Ipillimumab**

– Chỉ định:

+Ung thư hắc tố di căn xa hoặc không thể cắt bỏ được.

+Điều trị bổ trợ cho ung thư hắc tố di căn hạch vùng đã được phẫu thuật nạo vét triệt căn.

– Liều dùng:

+Điều trị ung thư hắc tố tiến xa, liều 3mg/kg, mỗi 3 tuần, tối đa 4 chu kỳ.

+Điều trị bổ trợ, 10mg/kg mỗi 3 tuần, 4 chu kỳ; sau đó nhắc lại liều như trên mỗi 12 tuần, trong 3 năm.

4. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Hướng dẫn bệnh nhân cách tự khám da định kỳ hàng tuần hoặc khi tắm.

– Hai năm đầu: theo dõi định kỳ 3 tháng 1 lần: lâm sàng, chụp Xquang phổi, siêu âm ổ bụng và các xét nghiệm đánh giá tình trạng sứ khoẻ chung.

– Ba năm sau: khám định kỳ 6 tháng 1 lần

– Ngoài 5 năm sau: khám định kỳ mỗi năm 1 lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.

6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Nguyễn Bá Đức (2003). Hóa chất điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, tr 231.
9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
10. C. C. Carson, S. J. Moschos, S. N. Edmiston, et al (2015). IL2 Inducible T-cell Kinase, a Novel Therapeutic Target in Melanoma. *Clinical Cancer Research*; 21 (9): 2167.
11. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Melanoma, version 2.2019. *NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.*
12. Roland T.Skeel, Samir N.Khleif (2011). Handbook of cancer chemotherapy.

Bài 59

UNG THƯ DA

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư da bao gồm ung thư xuất phát từ biểu mô da che phủ mặt ngoài cơ thể và từ các tuyến phụ thuộc da.

Ung thư da tế bào đáy xuất phát từ lớp tế bào đáy, bình diện ngay trên màng đáy của da. Ung thư này hay gặp ở người già, vị trí phổ biến ở vùng mặt, chiếm 65% tổng số các ung thư da. Đặc điểm ung thư da tế bào đáy là phát triển chậm, hầu như không di căn hạch, không di căn xa, có tiên lượng tốt.

Ung thư da tế bào vảy xuất phát từ lớp tế bào vảy, lớp này gồm vài hàng tế bào đa diện. Ung thư này thường xuất hiện trên nền sẹo cũ, sẹo bỏng vôi, sẹo bỏng do cháy xăng dầu. Vị trí hay gặp ở tứ chi, chiếm 25% trong tổng số các ung thư da. Đặc điểm ung thư da tế bào vảy là phát triển nhanh, có di căn hạch, di căn xa, tiên lượng xấu hơn ung thư da tế bào đáy.

Ung thư tuyến phụ thuộc da xuất phát từ các tế bào của tuyến mồ hôi hoặc tuyến bã. Vị trí hay gặp ở vùng da đầu, nách, mông, chiếm khoảng 10% trong tổng số các ung thư da. Đặc điểm ung thư tuyến phụ thuộc da là phát triển nhanh, hay di căn hạch, di căn xa, tiên lượng xấu.

Về dịch tễ học, ung thư da chủ yếu gặp ở người già, nam nhiều hơn nữ.

Bệnh thường xuất hiện ở vùng da hở, 90% ở vùng mặt. Tỷ lệ mắc ung thư da ở Việt Nam khoảng 2,9-4,5/100.000 dân.

Về nguyên nhân sinh bệnh, ung thư da chủ yếu do tia cực tím. Một số nguyên nhân khác như tia phóng xạ, chất thạch tín, hoá chất diệt cỏ. Sẹo bỏng lâu ngày, mụn cơm, xơ da nhiễm sắc được coi là tổn thương tiền ung thư. Các tổn thương này có thể biến đổi từ lành tính sang ác tính sau một thời gian dài tồn tại và tiến triển.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng sớm ung thư da: ổ loét lâu liền hoặc loét rớm máu; ổ dày sừng có loét, nổi cục, dễ chảy máu; ổ loét hoặc u trên nền sẹo cũ; nốt đỏ mạn tính có loét.

2.1.1. Ung thư da tế bào đáy

– Vị trí: Ung thư da tế bào đáy hay gặp ở vùng da hở, đặc biệt là mũi, má, thái dương và rất ít khi ở niêm mạc.

– Đặc điểm lâm sàng: Thể điển hình là những tổn thương dạng hạt nổi gồ lên bề mặt da, màu đỏ hồng, cản sáng có đường kính khoảng vài milimet và có giãn mạch (hình 1).



Hình 1. Ung thư da tế bào đáy

– Ngoài ra còn có các dạng khác như sau:

+Dạng nốt: tổn thương dạng nốt to màu trắng.

+Dạng sẹo phẳng: được hình thành từ vùng trung tâm của sẹo trên da với vùng bờ nổi gồ lên, thường ở má.

+Dạng loét: tổn thương dạng loét, không nổi gồ, tiến triển nhanh.

+Dạng có màu sắc: các hạt nổi gồ trên da có màu sắc.

+Dạng xơ cứng bì: tổn thương thâm nhiễm không rõ ranh giới.

+Dạng tổn thương đỏ da, ranh giới rất rõ với bờ nổi gồ.

– Tính chất di căn hạch: ung thư da tế bào đáy hầu như không di căn hạch vùng, không di căn xa.

2.1.2. Ung thư da tế bào vảy

– Vị trí: Ung thư da tế bào vảy gặp nhiều nhất ở vùng mặt, mu bàn tay và mặt lưng cẳng tay, là những vị trí có cường độ tiếp xúc với ánh nắng cao nhất.

– Đặc điểm lâm sàng:

Tổn thương tiền ung thư: dày sừng ánh sáng (keratose actinique): là các tổn thương không nổi gồ, nhưng sần sùi kích thước bé hơn 1cm thường màu đen và tăng sừng hóa, thường gặp ở mặt, mu bàn tay và vùng da đầu có tóc.

Những tổn thương này có thể thoái triển một cách tự nhiên, nhưng có khoảng 5-20% tiến triển tiếp thành ung thư da tế bào vảy.

Ung thư da tế bào vảy tại chỗ (bệnh Bowen): là tổn thương ung thư chưa vượt qua lớp màng đáy, thường gặp ở những phụ nữ trên 70 tuổi. Tổn thương thường dạng ovan, ranh giới rõ, bề mặt sần sùi, màu đỏ, tiến triển chậm và thường ở chi dưới.

Ung thư da tế bào vảy xâm nhập:

Thường xuất phát trên vùng da bất thường, có thể trên nền của bệnh dày sừng ánh sáng hoặc bệnh Bowen hay trên nền sẹo cũ như sẹo bỏng cháy nhà, cháy xăng dầu, hố vôi, bom napan. Tổn thương ung thư thường có cả 3 đặc điểm: nổi sùi, loét và thâm nhiễm. Thể loét sùi, là thể thường gặp nhất, có đặc điểm: u sùi, thâm nhiễm, bề mặt không đều, ở giữa có loét, dễ chảy máu.



Hình 2. Ung thư da tế bào vảy thể loét-sùi

Đôi khi u lớn thể hiện như một khối loét sùi kiểu súp lơ, mùi hôi khó chịu.

Ở giai đoạn muộn, khối u bội nhiễm, nề đỏ quanh u, đau, nghẽn tĩnh mạch nông. Khối u tiến triển nhanh, loét sùi lan rộng, xâm lấn xuống lớp sâu, ở vùng bàn tay bàn chân có thể làm rụng ngón, ở vùng gần khớp gây hạn chế vận động chi. Khối u vùng da đầu có thể làm lộ xương sọ, biến dạng và bội nhiễm trầm trọng.

Ung thư da tế bào vảy hay di căn hạch khu vực. U vùng đầu mặt di căn hạch cổ. U chi trên và nửa trên thân mình di căn hạch nách. U chi dưới và nửa dưới thân mình di căn hạch bẹn, hạch chậu ngoài. Hạch di căn thường to, chắc, đơn độc hoặc dính thành đám, di động hoặc cố định. Da trên bề mặt của hạch bình thường, thâm nhiễm hoặc vỡ loét. Ung thư da tế bào vảy độ ác tính càng cao, càng ít biệt hoá thì càng sớm di căn theo đường bạch huyết vào hạch và di căn theo đường máu vào phổi, xương, gan, não.

Ung thư da tế bào vảy thể không điển hình, u xuất hiện trên nền tổn thương tiền ung thư, trên nền sẹo xơ hoá lâu ngày, tiến triển chậm. Bề mặt khối u có gai, sừng hóa hoặc sùi không rõ rệt. Bệnh phát triển tại chỗ là chính, ít di căn hạch khu vực và di căn xa. Thể ung thư này thường có độ ác tính mô học thấp, tế bào biệt hoá cao. Ngoài ra, có thể gặp Paget của da ở vùng bẹn, bộ phận sinh dục và tầng sinh môn.

2.1.3. Ung thư tuyến phụ thuộc da

Tuyến phụ thuộc da gồm tuyến mồ hôi, tuyến bã. Các tuyến này nằm ngay dưới da nên khi xuất hiện ung thư thường nằm dưới mặt da, đẩy lồi da lên cao, dễ nhầm ung thư phần mềm. U vùng nách dễ nhầm với ung thư tuyến vú phụ hay di căn hạch nách của ung thư vú. U vùng mông dễ nhầm với u tuyến bã lành tính.

Đặc điểm u: Khối u chắc, dính, di động kém, nề đỏ, đau khi khám như một khối viêm. U vùng trên lồi cầu trong xương cánh tay dễ nhầm với hạch viêm. U phát triển nhanh, xâm lấn xuống lớp sâu vào cơ và xương kế cận.

Ung thư tuyến phụ thuộc da sớm di căn hạch và di căn xa.

2.2. Cận lâm sàng

Sinh thiết tổn thương chẩn đoán mô bệnh học.

– Xét nghiệm huyết học, hóa sinh: đánh giá tình trạng thiếu máu, chức năng gan thận.

– Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): SCC có thể tăng trong một số trường hợp. Có giá trị theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

Chụp Xquang, chụp cộng hưởng từ để đánh giá xâm lấn xương (đối với ung thư tuyến phụ thuộc da).

Chụp Xquang để phát hiện di căn phổi, xương, chụp cộng hưởng từ phát hiện di căn não. Siêu âm để tìm di căn gan

Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

Chụp PET/CT toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

2.3. Chẩn đoán phân biệt ung thư da

Ung thư da tế bào đáy cần được chẩn đoán phân biệt với u nhú, mụn cơm, viêm nốt ruồi, u máu nhiễm trùng, loét mạn tính.

Ung thư da tế bào vảy chẩn đoán phân biệt với loét mạn tính cẳng bàn chân, u nhú nhiễm trùng, ung thư khác di căn hạch cổ, nách, bẹn.

Ung thư tuyến phụ thuộc da cần được chẩn đoán phân biệt với ung thư phần mềm, hạch viêm, ung thư vú, u lympho ác tính, u Malherbe. Chẩn đoán bằng sinh thiết mở, sinh thiết cắt toàn bộ u, sinh thiết kim lớn khi u nằm sâu.

2.4. Chẩn đoán giai đoạn bệnh ung thư da

Chẩn đoán giai đoạn bệnh ung thư da loại tế bào vảy dựa vào xếp loại TNM lần theo AJCC lần thứ 8 năm 2017.

U nguyên phát (T) ở da. Hạch khu vực (N) của u vùng đầu mặt là hạch cổ, của u ở chi trên, ở nửa trên thân mình là hạch nách, của u ở chi dưới ở nửa dưới thân mình là hạch bẹn. Di căn xa (M) là di căn phổi /gan/ não.

T Khối u nguyên phát

T_x Không đánh giá được u nguyên phát

T_0 Không có u nguyên phát

T_{is} Ung thư tiền xâm lấn, u tại chỗ chưa qua màng đáy

T_1 Kích thước u <2cm

T_2 Kích thước u ≥2cm và <4cm

T_3 Kích thước u ≥4cm hoặc ăn mòn xương nhỏ, hoặc xâm lấn thần kinh, hoặc xâm lấn sâu

T_4 Khối u xâm lấn xương lớn, tủy xương hoặc xâm lấn nền sọ

T_{4a} U xâm lấn xương lớn, tủy xương

T_{4b} U xâm lấn nền sọ

N Hạch vùng

N theo lâm sàng (cN)

N_x Chưa đánh giá hạch tại vùng.

N_0 Chưa có di căn hạch vùng.

N_1 Di căn 1 hạch duy nhất, cùng bên ≤3cm, không xâm lấn ngoài hạch {Extranodal extension-ENE (-)}

N_2 Di căn hạch vùng kích thước ≤6cm và ENE (-)

N_{2a} Di căn 1 hạch cùng bên, hạch từ 3-6cm, không xâm lấn ngoài hạch ENE (-)

N_{2b} Di căn nhiều hạch cùng bên, hạch ≤6cm, không xâm lấn ngoài hạch ENE (-)

N_{2c} Di căn hạch hai bên hoặc đối bên, hạch ≤6cm, không xâm lấn ngoài hạch ENE (-)

N_3 Di căn hạch kích thước >6cm hoặc ENE (+)

N_{3a} Di căn hạch >6cm

N_{3b} Di căn hạch bất kỳ có xâm lấn ngoài hạch ENE (+)

N theo mô bệnh học (pN)

N_x Chưa đánh giá hạch tại vùng.

N_0 Chưa có di căn hạch vùng

N_1 Di căn một hạch vùng kích thước ≤3cm và ENE (-)

N_2 Di căn hạch vùng kích thước ≤6cm và ENE (-) hoặc hạch kích thước ≤3cm và ENE (+)

N_{2a} Di căn một hạch vùng kích thước >3cm và ≤6cm và ENE (-) hoặc hạch kích thước ≤3cm và ENE (+)

N_{2b} Di căn nhiều hạch vùng kích thước ≤6cm và ENE (-)

N_{2c} Di căn hạch 2 bên hoặc đối bên kích thước ≤6cm và ENE (-)

N_3 Di căn hạch kích thước >6cm hoặc ENE (+) trừ N_{2a}

N_{3a} Di căn một hạch kích thước >6cm và ENE (-)

N_{3b} Di căn hạch bất kỳ và ENE (+) loại trừ di căn một hạch kích thước ≤3cm

M Di căn xa

M_0 Chưa có di căn xa

M_1 Có di căn xa

Giai đoạn theo TNM

Giai đoạn 0 $T_{is}N_0M_0$

Giai đoạn 1 $T_1N_0M_0$

Giai đoạn 2 $T_2N_0M_0$

Giai đoạn 3 $T_3N_0M_0$; $T_{1-3}N_1M_0$

Giai đoạn 4 $T_{1-3}N_2M_0$; $T_{\text{bất kỳ}}N_3M_0$;$T_4N_{\text{bất kỳ}}M_0$; $T_{\text{bất kỳ}}N_{\text{bất kỳ}}M_1$

Xếp độ mô học (độ ác tính mô học của ung thư da tế bào vảy)

G_x	Chưa xếp được độ mô học
G_1	Ung thư biểu mô biệt hoá cao
G_2	Ung thư biểu mô biệt hoá vừa
G_3	Ung thư biểu mô biệt hoá kém
G_4	Ung thư biểu mô không biệt hoá

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Các phương pháp điều trị

Điều trị ung thư da dựa vào loại mô bệnh học, vị trí u, mức độ lan rộng, giai đoạn bệnh của ung thư. Riêng ung thư da tế bào vảy còn dựa vào xếp độ ác tính mô học.

Điều trị triệt căn ung thư da chủ yếu bằng phẫu thuật, trong đó có phẫu thuật cắt rộng u và phẫu thuật tạo hình.

Điều trị ung thư da tế bào đáy cần cắt u cách bờ u ≥5mm, kiểm tra vi thể diện cắt sạch tế bào ung thư, không cần vét hạch trừ trường hợp đặc biệt có di căn hạch nhưng rất hiếm. Tia xạ điều trị ung thư da tế bào đáy có kết quả tương đương phẫu thuật nhưng thời gian điều trị dài, thẩm mỹ kém, hay tái phát.

Điều trị ung thư da tế bào vảy cần cắt u với diện cắt cách bờ u >2cm, kiểm tra vi thể diện cắt sạch tế bào ung thư, vét hạch khu vực một cách hệ thống. Điều trị bổ trợ tia xạ tại vùng liều cao nếu có di căn hạch pN_1. Điều trị hoá chất bổ trợ chống vi di căn đối với G_3, G4.

Ung thư tuyến phụ thuộc da ít đáp ứng với tia xạ hoặc hoá chất nên vai trò phẫu thuật rất lớn. Phẫu thuật gồm cắt bỏ u rộng rãi và vét hạch khu vực một cách hệ thống. Cân nhắc chỉ định điều trị bổ trợ, thường ít hiệu quả như mong muốn.

Điều trị không triệt căn ung thư da nhằm giảm triệu chứng, chống chảy máu, hạn chế nhiễm khuẩn, chống đau. Đối với ung thư da tế bào vảy G_3, G_4 có thể hóa trị toàn thân, kéo dài thời gian sống thêm và duy trì chất lượng sống nhờ sự đáp ứng hoá chất.

Đối với những bệnh nhân giai đoạn muộn, bên cạnh hóa chất điều trị kháng thể đơn dòng cetuximab - ức chế yếu tố phát triển biểu bì (EGFR) cho tỷ lệ đáp ứng khả quan 28%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 69%.

Vismodegib*: là một kháng thể đơn dòng ức chế SMO (receptor smoothened homolog trên bề mặt tế bào) đang được nghiên cứu pha II trong điều trị ung thư da.

3.2. Phác đồ điều trị

3.2.1. Ung thư da tế bào đáy

Giai đoạn 0 ($T_{is}N_0M_0$): phẫu thuật đơn thuần.

Giai đoạn I ($T_1N_0M_0$), giai đoạn II ($T_2N_0M_0$): phẫu thuật đơn thuần.

Giai đoạn III ($T_3N_0M_0$): chỉ định tia xạ liều 55Gy, bảo vệ mắt trước khi tia.

Giai đoạn IV: chăm sóc triệu chứng, điều trị liệu pháp toàn thân bằng thuốc vismodegib* 150mg uống hàng ngày

3.2.2. Ung thư tế bào vảy và tuyến phụ thuộc da

Ung thư da tế bào vảy và tuyến phụ thuộc da có đặc điểm tương tự nhau nên được chỉ định điều trị gần như nhau.

Giai đoạn 0 ($T_{is}N_0M_0$): phẫu thuật cắt rộng u.

Giai đoạn I ($T_1N_0M_0$), giai đoạn II ($T_2N_0M_0$), giai đoạn III ($T_3N_0M_0$): cắt rộng u, vét hạch khu vực. Vét hạch cổ đối với u đầu mặt cổ; vét hạch nách đối với u chi trên, nửa trên thân mình; vét hạch bẹn đối với u chi dưới, da bìu bẹn, tầng sinh môn, nửa dưới thân mình. Thường vét một bên, nếu u ở đường giữa phải vét hai bên. Xạ trị bổ trợ tại chỗ liều 55-60Gy đối với G_3, G_4, diện cắt tiếp cận u. Xạ trị bổ trợ tại hạch đối với pN_1.

Giai đoạn III ($T_{\text{bất kỳ}}N_1M_0$): đối với u, cắt bỏ rộng tuỳ theo T_1,T_2,T_3,T_4. Đối với hạch nên vét xa hơn 1 chặng hạch, ví dụ N_1 hạch bẹn thì vét hạch bẹn + hạch chậu ngoài, N_1 hạch nách thì vét hạch nách, hạch dưới đòn. Xạ trị bổ trợ tại chỗ liều 55-60Gy đối với G_3, G_4, diện cắt tiếp cận u, tại hạch. Hoá trị bổ trợ chống vi di căn.

Giai đoạn IV ($T_4N_{\text{bất kỳ}}M_0$): khối u ở chi, chỉ định cắt cụt chi hoặc tháo khớp, vét hạch khu vực. Nếu u ở đầu cổ và thân mình, phẫu thuật cắt u tối đa, đục bạt một phần xương nếu bị u xâm lấn. Nên tạo hình bằng vạt da - cơ che phủ khuyết. Xạ trị bổ trợ tại chỗ liều 55-60Gy đối với G_3, G_4, diện cắt tiếp cận u. Xạ trị bổ trợ tại hạch đối với pN_1.

Giai đoạn IV (N_3M_1): bệnh đã tiến xa, nên điều trị triệu chứng. Phẫu thuật sạch sẽ khối u nguyên phát phối hợp với hoá chất toàn thân nếu toàn trạng bệnh nhân cho phép, tuổi <70, độ mô học G_3, G_4.

* Một số phác đồ hóa chất và điều trị đích:

– Bleomycin 30mg, truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần, tối đa 300mg.

– 5-FU dạng uống 175mg uống hàng ngày.

– Cisplatin 100mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 kết hợp với 5-FU 650mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch từ ngày 1 đến ngày 5.

– Cisplatin 75mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 kết hợp với doxorubicin 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

– Carboplatin AUC 5 hoặc 200-400mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 chu kỳ 21 hoặc 28 ngày.

– Capecitabine 1250mg/m^2 da, uống ngày hai lần, ngày 1-14 chu kỳ 21 ngày

– INF-α 3.000 đơn vị tiêm bắp hàng ngày kết hợp với 13-cis-retinoic acid (13cRA) 1mg/kg uống hàng ngày.

– Gefitinib 250mg uống hàng ngày.

– Cetuximab 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, sau đó 250mg/m^2 truyền tĩnh mạch hàng tuần.

4. TIÊN LƯỢNG

Ung thư da tế bào đáy có tiên lượng tốt do tiến triển chậm, hầu như không di căn hạch và di căn xa. Kết quả sống thêm 5 năm đạt 98%. Nếu tái phát tại chỗ có thể phẫu thuật lại hoặc xạ trị, sống thêm 5 năm đạt 96%.

Ung thư da tế bào vảy biệt hoá cao, chưa di căn hạch có tiên lượng tốt, kết quả điều trị cao. Trường hợp ung thư da tế bào vảy có di căn hạch, ung thư ít hoặc không biệt hoá thường di căn xa, kết quả sau điều trị thường xấu. Sống thêm 5 năm khoảng 70%.

Ung thư tuyến phụ thuộc da tiên lượng xấu, do ung thư xâm lấn sâu và rộng, sớm di căn hạch, di căn xa, ít đáp ứng với xạ và hoá trị. Tỷ lệ sống thêm 5 năm ≤ 50%.

5. THEO DÕI

5.1. Khám định kỳ

Khám định kỳ mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, 6 tháng/ lần trong 3 năm tiếp theo, sau đó 1 năm/lần. Mỗi lần khám cần làm:

Khám lâm sàng tại vùng mổ, khám hạch khu vực. Khám toàn thân để phát hiện một số dấu hiệu di căn xa âm thầm như da xanh, sút cân nhiều, ho khan, đau ngực.

Siêu âm, chụp Xquang, chụp CT, MRI, SPECT, SPECT/CT, PET/CT ... phát hiện di căn.

5.2. Điều trị tái phát

Tái phát sau mổ ung da tế bào đáy có thể phẫu thuật lại hoặc tia xạ, kết quả tốt. Tái phát sau mổ ung da tế bào vảy hoặc tuyến phụ thuộc da thường rất khó khăn do bệnh ác tính cao. Tái phát ung thư da ở chi nên chỉ định cắt cụt hoặc tháo khớp. Tái phát tại hạch cần cắt bỏ khối hạch. Nếu trước đây chưa xạ trị thì nên xạ trị bổ trợ sau mổ. Ung da tế bào vảy G_3, G_4 có chỉ định hoá trị nếu tái phát. Hầu hết các trường hợp di căn xa rất khó điều trị khỏi, vậy nên điều trị triệu chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Nguyễn Văn Hiếu (2016). Ung thư học. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. Tr 302-310.
9. Mai Trọng Khoa (2013), "Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư". Nhà xuất bản Y học.
10. National Comprehensive Cancer Network (2019). Squamous cell skin cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Basal cell skin cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
12. Jame Abraham, James L. Gulley, Carmen J. Allegra (2010). The bethesda handbook of clinical oncology.
13. Lee D Cranmer, Candece Engelhardt, Sherif S.Morgan (2010). Treatment of Unresectable and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. The oncologist. 15(2): 1320-1328.

Bài 60

U MÔ ĐỆM ĐƯỜNG TIÊU HÓA

1. ĐẠI CƯƠNG

U mô đệm đường tiêu hóa (GastroIntestinal Stromal Tumors - GIST) là dạng sarcom mô mềm đường tiêu hóa. GIST là u trung mô ác tính thường gặp nhất của đường tiêu hóa, chiếm khoảng 1-3% các u ác tính của dạ dày ruột. GIST xuất phát từ dưới niêm mạc dạ dày hoặc ruột có xu hướng phát triển ra ngoài của ống tiêu hóa, ngoài ra bệnh có thể gặp ở vị trí ngoài đường tiêu hóa như mạc nối lớn, mạc treo ruột hay phúc mạc. Vị trí hay gặp nhất là dạ dày (chiếm khoảng 60%) tiếp đến là ruột non (25-30%), đại trực tràng (5-15%), ít gặp ở thực quản, mạc treo, mạc nối lớn.

Tỷ lệ mắc bệnh hàng năm dao động từ 7-15/1.000.000 dân. Bệnh chủ yếu gặp ở người trung niên và người cao tuổi, hiếm gặp ở người trẻ. Theo SEER tuổi mắc bệnh trung bình khoảng 64 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,2-2/1.

85-95% các trường hợp GIST có biểu hiện của c-KIT (CD117) trong các tế bào khối u, khoảng 3-5% có đột biến PDGFR (platelet-derived growth factor receptor alpha) gây kích hoạt thụ thể tyrosine kinase có liên quan là thụ thể yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu và đây là cơ chế giúp điều trị nhắm đích trong bệnh GIST giúp cải thiện đáng kể thời gian bệnh tái phát và thời gian sống.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng bệnh GIST có thể thay đổi tùy theo vị trí, kích thước và mức độ xâm lấn của khối u vào mô tạng xung quanh. Khoảng 20% bệnh nhân GIST không có triệu chứng lâm sàng mà tình cờ phát hiện khi khám sức khỏe định kỳ bằng nội soi, chụp cắt lớp vi tính…

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp có thể bao gồm:

– Đau bụng: đau âm ỉ hoặc trội thành cơn.

– Xuất huyết tiêu hóa cao từ dạ dày: nôn ra máu, đi ngoài phân đen hoặc xuất huyết tiêu hóa thấp như đi ngoài phân máu từ đen đến đỏ thẫm hay đỏ tươi tùy vị trí xuất huyết khác nhau như từ ruột non hay đại trực tràng. Kèm theo biểu hiện toàn thân của thiếu máu tùy từng mức độ xuất huyết.

– Nuốt vướng, nuốt khó: u vị trí thực quản hay u lớn dạ dày, tâm vị.

– Buồn nôn, nôn.

– Khối u sờ thấy trên lâm sàng vùng bụng.

– Tắc ruột (đau bụng cơn, nôn, buồn nôn, bí trung đại tiện…): thường gặp ở trường hợp u ruột non hay khối u lớn gây hẹp tắc đường tiêu hóa.

– Viêm phúc mạc do thủng tạng rỗng: bệnh nhân có thể sốt, đau bụng như dao đâm, bụng cứng như gỗ, phản ứng thành bụng dương tính…

– Triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, chán ăn, sụt cân và các triệu chứng di căn (bệnh thường gặp di căn theo đường máu vào gan, phúc mạc…).

2.2. Cận lâm sàng

– Nội soi đường tiêu hóa - thực quản, dạ dày, đại trực tràng: có giá trị chẩn đoán được vị trí, hình thái, đặc điểm khối u đồng thời có thể tiến hành sinh thiết khối u qua nội soi để chẩn đoán mô bệnh học.

– Siêu âm nội soi: đánh giá khối u ở thành ống tiêu hóa và sự xâm lấn của u ra tổ chức xung quanh.

– Nội soi ruột non: đánh giá trong trường hợp nghi u xuất phát từ ruột non.

– Chụp cắt lớp vi tinh có cản quang và chụp cộng hưởng từ để đánh giá vị trí, kích thước, hình thái và mức độ xâm lấn của khối u ra tổ chức cơ quan lân cận. Đánh giá tổn thương di căn như di căn ổ bụng, gan…

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

– Sinh thiết u qua nội soi, siêu âm nội soi hoặc sinh thiết kim dưới hướng dẫn của siêu âm, cắt lớp vi tính (sinh thiết tổn thương gan, u sau phúc mạc, mạc treo…) để xét nghiệm mô bệnh học.

– Xét nghiệm mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch tổn thương u: đây là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định bệnh. Cần nhuộm hóa mô miễn dịch các dấu ấn trên bề mặt tế bào u như CD117, DOG1, CD34, Ki67 và một số dấu ấn khác để chẩn đoán phân biệt trong một số thể bệnh không điển hình, đánh giá số lượng phân bào trên vi trường để đánh giá nguy cơ tái phát di căn.

– Xét nghiệm sinh học phân tử:

+Xác định một số đột biến gen: đột biến gen KIT ở exon 9,11; đột biến PDGFRA, đột biến gen NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase)… giúp tiên lượng và điều trị trong một số trường hợp.

+Giải trình tự nhiều gen: có thể phát hiện hầu hết các đột biến.

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

2.3.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định bệnh dựa vào đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong đó tiêu chuẩn vàng dựa trên mô bệnh học và hóa mô miễn dịch tổn thương u.

2.3.2. Chẩn đoán giai đoạn

Hiện nay có 2 hệ thống được sử dụng cho GIST gồm phân loại TNM theo AJCC 2017 và phân loại theo mức nguy cơ như sau:

* Phân loại TNM theo AJCC 2017:

T U nguyên phát

T_x Không xác định được u nguyên phát

T_0 Không có u nguyên phát

T_1 Kích thước u ≤2cm

T_2 2 < kích thước u ≤5cm

T_3 5< kích thước u ≤10cm

T_4 Kích thước u >10cm

N Hạch vùng

N_0 Không có hạch vùng di căn hoặc không biết tình trạng hạch vùng

N_1 Di căn hạch vùng

M Di căn xa

M_0 Không có di căn xa

M_1 D căn xa

Phân độ mô học của GIST theo mức độ phân chia tế bào

Độ thấp: ≤5 phân chia/mm^2 hoặc trên 50 vi trường độ phóng đại cao HPF

Độ cao: >5 phân chia/mm^2 hoặc trên 50 vi trường độ phóng đại cao HPF

Phân loại giai đoạn

* Đối với dạ dày*

Giai đoạn	T	N	M	Độ mô học
I_A	$T_{1,2}$	N_0	M_0	Thấp
I_B	T_3	N_0	M_0	Thấp
II	$T_{1,2}$ T_4	N_0 N_0	M_0 M_0	Cao Thấp
III_A	T_3	N_0	M_0	Cao
III_B	T_4	N_0	M_0	Cao
IV	$T_{bất kỳ}$ $T_{bất kỳ}$	N_1 $N_{bất kỳ}$	M_0 M_1	Bất kỳ Bất kỳ

* Đối với ruột non**

Giai đoạn	T	N	M	Độ mô học
I	$T_{1,2}$	N_0	M_0	Thấp
II	T_3	N_0	M_0	Thấp
III_A	T_1 T_4	N_0 N_0	M_0 M_0	Cao Thấp
III^B	$T_{2,3,4}$	N_0	M_0	Cao
IV	$T_{bất kỳ}$ $T_{bất kỳ}$	N_1 $N_{bất kỳ}$	M_0 M_1	Bất kỳ Bất kỳ

Ghi chú: * Áp dụng cho cả khối u ở mạc nối lớn.

** Áp dụng cho cả khối u ở thực quản, đại trực tràng, mạc treo ruột và phúc mạc.

* Phân loại mức độ nguy cơ tái phát, di căn (theo đồng thuận NIH cải biên 2008)

Phân mức nguy cơ	Vị trí u nguyên phát	Kích thước khối u (cm)	Số nhân chia/50 vi trường
Nguy cơ rất thấp	Bất kỳ	≤ 2	≤5
Nguy cơ thấp	Bất kỳ	2,1-5	≤ 5
Nguy cơ trung bình	Bất kỳ	≤ 5	6-10
	Dạ dày	2,1-5	>5
		5,1-10	≤ 5
Nguy cơ cao	Bất kỳ	Vỡ u	Bất kỳ
		>10	Bất kỳ
		Bất kỳ	>10
		>5	>5
	Không phải dạ dày	2,1-5	>5
		5,1-10	≤ 5

2.3.3. Chẩn đoán phân biệt

- Ung thư đường tiêu hóa
- U cơ trơn, u phần mềm khác

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc điều trị chung

- GIST, KIT (+) giai đoạn khu trú, nguyên phát có khả năng phẫu thuật:

+Phẫu thuật cắt bỏ tổn thương

+Điều trị bổ trợ bằng thuốc kháng tyrosin kinase thế hệ 1: imatinib cho bệnh nhân có nguy cơ tái phát đáng kể (nguy cơ trung bình và nguy cơ cao).

– GIST, KIT (+) giai đoạn không phẫu thuật được hoặc di căn.

+Điều trị tân bổ trợ bằng thuốc kháng tyrosin kinase, bệnh đáp ứng có thể phẫu thuật được thì tiến hành phẫu thuật cắt u và điều trị bổ trợ tiếp theo.

+Điều trị bằng các thuốc kháng tyrosin kinase theo các bước cho tới khi bệnh tiến triển hoặc không dung nạp với thuốc, điều trị chăm sóc giảm nhẹ.

+Xạ trị: ít nhạy cảm, chỉ được chỉ định giảm triệu chứng, hoặc trường hợp tái phát tại vùng kháng các thuốc điều trị đích. Có thể mô phỏng bằng CT, MRI hoặc tốt hơn bằng PET/CT, PET/MRI. Các kỹ thuật xạ trị thường sử dụng là xạ trị chiếu ngoài 3D, IMRT, VMAT.

3.2. Điều trị cụ thể

3.2.1. Điều trị ngoại khoa

– Phẫu thuật là phương pháp điều trị quan trọng cơ bản. Phẫu thuật cắt u hình chêm hoặc cắt đoạn ống tiêu hóa với diện cắt đủ rộng.

– Phương pháp: có thể tiến hành qua nội soi ống tiêu hóa, phẫu thuật nội soi ổ bụng hay mổ mở dưới sự hỗ trợ của gây mê hồi sức.

– Đảm bảo nguyên tắc diện cắt phẫu thuật đạt R0.

– Đối với những khối u <2cm tại thực quản, dạ dày việc phẫu thuật cắt bỏ khối u còn đang tranh cãi. Theo ESMO có thể tiến hành theo dõi sát tổn thương bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh qua nội soi, cắt lớp vi tính và can thiệp ngoại khoa khi tổn thương tiến triển trong quá trình theo dõi. Theo hướng dẫn NCCN, các khối u GIST dưới 2cm nên được cắt bỏ nếu có yếu tố nguy cơ cao (bờ không đều, có khoảng trống nang, trống âm hoặc không đồng nhất về hình dạng).

– Trường hợp GIST di căn, có thể điều trị tân bổ trợ với thuốc kháng tyrosin kinase (imatinib) khoảng 6-9 tháng sau đó đánh giá lại khả năng u có thể cắt bỏ hoàn toàn sẽ tiến hành phẫu thuật và tiếp tục điều trị kháng tyrosin kinase sau đó liên tục đến khi bệnh tiến triển hoặc không dung nạp thuốc thì chuyển bước điều trị tiếp theo.

– Trường hợp GIST di căn gan (di căn thường gặp trong bệnh GIST), nếu có khả năng phẫu thuật cắt u di căn thì tiến hành phẫu thuật cắt tổn thương u gan và điều trị kháng tyrosin kinase. Với trường hợp bệnh nhân có khối di căn gan không thể cắt bỏ có thể kết hợp nút mạch gan, xạ trị trong chọn lọc với ^{90}Y, đốt sóng cao tần tổn thương gan phối hợp với điều trị kháng tyrosin kinase.

3.2.2. Điều trị nội khoa

– Trước thời kỳ thuốc kháng tyrosin kinase ra đời, phẫu thuật đóng vai trò chủ yếu trong điều trị GIST, tuy nhiên có khoảng 50% bệnh nhân tái phát sau phẫu thuật hoặc trường hợp bệnh giai đoạn không thể cắt bỏ được và các hóa chất điều trị GIST mang lại hiệu quả rất thấp, độc tính cao cho người bệnh.

– Nhờ cơ chế bệnh sinh GIST có sự bất thường gen dẫn đến kích hoạt hoạt tính tyrosin kinase trên tế bào u làm tăng sinh tế bào quá mức gây bệnh lý. Các thuốc ức thế hoạt tính tyrosin kinase đã ức chế con đường tín hiệu tế bào gây chết tế bào theo chương

trình và mang lại hiệu quả cao tăng thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ.

Phác đồ điều trị bước 1: Imatinib

– Chỉ định:

+Điều trị bổ trợ 3 năm cho bệnh nhân GIST sau phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn u ở nhóm nguy cơ cao. Đối với nhóm bệnh nhân nguy cơ trung bình cân nhắc có thể điều trị. Đối với nhóm bệnh nhân nguy cơ thấp không điều trị sau phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn u nhưng cần theo dõi định kỳ.

+Điều trị bệnh nhân GIST giai đoạn không phẫu thuật được hoặc tái phát, di căn.

– Liều lượng:

+Liều khởi đầu 400mg/ngày, uống 1 lần hàng ngày cùng với bữa ăn và 1 ly nhiều nước.

+Có thể giảm liều 300mg/ngày nếu bệnh nhân gặp độc tính, dung nạp kém.

+Có thể tăng liều 600-800mg/ngày chia 2 lần nếu bệnh tiến triển với liều khởi đầu mà bệnh nhân dung nạp thuốc tốt.

Phác đồ điều trị bước 2: Sunitinib

Sunitinib có hoạt tính rộng hơn imatinib, ức chế nhiều thụ thể tyrosine kinases (gồm PDGFR, KIT, VEGFR, và FLT3) có vai trò trong tăng trưởng u, sinh mạch, và tiến triển di căn.

– Chỉ định:

Điều trị bệnh nhân GIST đã thất bại với điều trị imatinib trước đó hoặc bệnh nhân không dung nạp với imatinib.

– Liều lượng:

+Liều khởi đầu 50mg/ngày, uống liên tục 4 tuần, ngừng 2 tuần và lặp lại chu kỳ trên.

+Có thể giảm liều 37,5mg hoặc 25mg/ngày nếu bệnh nhân gặp độc tính, dung nạp kém.

Phác đồ điều trị bước 3: Regorafenib

– Chỉ định:

Regorafenib được chỉ định để điều trị cho các bệnh nhân GIST không còn khả năng phẫu thuật hoặc di căn có tiến triển hoặc không dung nạp với phác đồ điều trị trước đó bằng imatinib và sunitinib.

– Liều lượng:

+Liều khuyến cáo là 160mg regorafenib uống một lần mỗi ngày trong 3 tuần điều trị, sau đó nghỉ điều trị 1 tuần để tạo thành một chu kỳ 4 tuần, lặp lại chu kỳ mỗi 4 tuần.

+Có thể cần ngừng và/hoặc giảm liều dựa trên an toàn và khả năng dung nạp của từng cá thể. Hiệu chỉnh liều được áp dụng giảm theo từng bậc 40mg (một viên). Liều khuyến cáo hàng ngày thấp nhất là 80mg. Liều dùng hàng ngày tối đa là 160mg.

Phác đồ Larotrectinib*

Là nhóm thuốc điều trị đích mới được FDA phê duyệt 2018.

– Chỉ định:

Larotrectinib* được chỉ định điều trị tất cả các khối u có NTRK gene fusion (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) dương tính ở người lớn và trẻ em mà không phụ thuộc vị trí và nguồn gốc khối u bao gồm u mô đệm đường tiêu hóa (GIST).

– Liều lượng:

+Người lớn và trẻ có diện tích da trên $1m^2$: 100mg x 2 lần/ngày

+Trẻ có diện tích da dưới $1m^2$: liều: $100mg/m^2$ da x 2 lần/ngày

+Chế phẩm: viên hàm lượng 25mg, 100mg; siro 20mg/ml.

4. TIÊN LƯỢNG

– Dựa vào giai đoạn bệnh

– Các yếu tố nguy cơ phân loại từ rất thấp, thấp, trung bình đến nguy cơ cao.

– Nhờ điều trị bằng phẫu thuật triệt căn và các thuốc điều trị đích mà bệnh có tiên lượng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm đã phẫu thuật sau 3 năm đạt 86% và thời gian sống thêm toàn bộ sau 5 năm đạt 92%.

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

– Với những bệnh nhân GIST giai đoạn sớm được điều trị triệt căn: khám theo dõi định kỳ mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 6 tháng cho những năm tiếp theo.

– Bệnh nhân GIST giai đoạn tiến triển, di căn cần điều trị duy trì liên tục các thuốc ức chế tyrosin kinase theo hướng dẫn và theo dõi sát đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn.

– Khám lâm sàng và xét nghiệm theo dõi sau điều trị gồm Xquang, siêu âm, nội soi, chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ, chụp PET/CT… tùy trường hợp cụ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức(2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư, Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.

4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
9. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
11. Mai Trọng khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
12. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.
13. Demetri et al. (2011). Tyrosine kinase inhibitor therapy for advanced gastrointestinal stromal tumors, UpTodate.
14. Liang, X., and others. (2013). Gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: surgical management and survival results. World J Gastroenterol, 19(36): 6000-6010.
15. Dematteo et al.(2009) Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009; 373(9669):1097-104 (ISSN: 1474-547X).
16. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Gastrointestinal stromal tumor, Soft tissue sarcoma, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
17. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al(2018). Efficacy of larotrectinib in TRK fusion positive cancers in adult and children. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8):731-739.

Bài 61

U MÔ BÀO LANGERHANS

1. ĐẠI CƯƠNG

U mô bào Langerhans (Langerhans cell histiocytosis – LCH) là bệnh lý hiếm gặp, gây ra bởi sự phát triển quá mức của tế bào Langerhans chưa trưởng thành. Tế bào Langerhans được tìm thấy trong khắp cơ thể đặc biệt ở da, các hạch bạch huyết, lách, phổi, gan và tủy xương, chúng có chức năng điều hòa hệ thống miễn dịch trong cơ thể chống lại tác nhân nhiễm trùng, nhưng trong bệnh lý này do sự tăng trưởng bất thường của nó gây nên các tổn thương mô và viêm. Nguyên nhân gây bệnh chưa được xác định rõ ràng. Trong phần lớn các trường hợp, bệnh thường gặp ở trẻ nhỏ hay giai đoạn đầu của tuổi trưởng thành. 80% các trường hợp bệnh biểu hiện ở xương, trường hợp còn lại bệnh biểu hiện ở phổi, gan, hệ tạo huyết…

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

Tùy theo vào vị trí tổn thương trong cơ thể mà bệnh nhân có các triệu chứng khác nhau, có thể gặp các biểu hiện lâm sàng sau:

2.1.1. Tổn thương xương

Gặp khoảng 80% các trường hợp.

– Các xương hay bị tổn thương: hộp sọ, xương hàm, xương sườn, khung chậu, cột sống, xương đùi, xương cánh tay, xương ổ mắt hay xương vùng quanh tai.

– Triệu chứng lâm sàng: đau xương vị trí tổn thương u, sưng mô mềm có thể gây ra các biểu hiện thứ phát khác như:

+Viêm tai giữa và viêm tai xương chũm tái diễn do tổn thương xương thái dương, xương chũm và xương vùng tai.

+Lồi mắt do tổn thương xương ổ mắt và phì đại mô hạt trong ổ mắt.

+Răng lỏng lẻo do tổn thương xương hàm dưới.

+Rối loạn chức năng vùng dưới đồi - tuyến yên do tổn thương vùng yên và xương bướm, tùy vị trí mà có thể gặp: (1) Tổn thương tuyến yên sau hay gặp nhất, gây triệu chứng đái nhạt (lượng nước tiểu có thể trên 4 lít/ngày hoặc trên 300ml/kg/ngày. (2) Tổn thương tuyến yên trước gây lùn tuyến yên, chậm phát triển, rối loạn dậy thì, suy giáp. (3) Tổn thương vùng dưới đồi gây rối loạn hành vi, rối loạn điều hòa thân nhiệt và giấc ngủ.

+Gãy xương tự phát do tổn thương tiêu xương: như xương đùi, cánh tay…

+Gù vẹo cột sống do tổn thương đốt sống hay khối u chèn ép đốt sống.

2.1.2. Tổn thương da và móng

– Tổn thương sẩn có vảy.

– Tổn thương khác như: tổn thương tróc vảy, các sẩn phù cứng màu vàng - nâu tập trung hay lan rộng, có thể rỉ nước giống viêm da tiết bã nhờn.

– Vùng da hay tổn thương: đầu, mặt, thân mình, mông, vùng nếp gấp

– Tổn thương loét tạo hạt

– Tổn thương u hạt vàng

– Tổn thương thâm nhiễm dạng u nhỏ hoặc loét hay gặp ở vùng miệng, lợi, bộ phận sinh dục.

– Tổn thương long móng hay vùng mất màu vạch ngang móng.

2.1.3. Tổn thương hạch bạch huyết và tuyến ức

– Sưng hạch bạch huyết

– Khó thở

– Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên: ho, khó thở, phù mặt cổ và cánh tay.

2.1.4. Tổn thương gan, lách, tủy xương

– Thiếu máu

– Xuất huyết giảm tiểu cầu

– Vàng da

– Gan to, lách to

– Có thể có cổ trướng, phù

– Sốt, nhiễm trùng tái diễn.

2.1.5. Tổn thương phổi

– Tràn khí màng phổi: đau tức ngực, khó thở, da xanh nhợt…

– Ho khan

– Khó thở, thở nhanh

– Tổn thương phổi: phổi giảm thông khí có thể có ran hoặc không.

2.1.6. Tổn thương thần kinh trung ương

– Mất thăng bằng, loạng choạng, đi lại khó khăn.

– Nói khó

– Giảm thị lực

– Đau đầu

– Thay đổi hành vi

– Giảm trí nhớ.

2.2. Cận lâm sàng

2.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

– Xquang xương: hình ảnh ổ khuyết xương, có thể gặp hình ảnh gãy xương

– Chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ sọ não và cột sống phát hiện tổn thương khối choán chỗ trong sọ, cột sống, tổn thương xương sọ, cột sống.

– Chụp Xquang tim phổi, cắt lớp vi tính phổi: tìm tổn thương có nốt thâm nhiễm ranh giới không rõ, có kén khí, tình trạng tràn khí màng phổi…

– Siêu âm: tìm tổn thương ở gan, lách, ổ bụng, hạch bạch huyết…

– Xạ hình xương: hình ảnh ổ tăng hoặc khuyết hoạt độ phóng xạ vị trí xương tổn thương.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

2.2.2. Xét nghiệm tế bào

– Test lẩy da: tăng số lượng tế bào võng

– Công thức máu ngoại vi: thường có thiếu máu không do thiếu sắt, có thể kèm theo giảm số lượng tiểu cầu dưới 100G/L, số lượng bạch cầu trung tính có thể giảm dưới 1,5G/L.

– Tủy đồ: hình ảnh nhiều mô bào trong tủy xương, tủy không giảm sinh.

2.2.3. Xét nghiệm sinh hóa

– Tăng men gan GOT, GPT, có thể giảm protid máu, giảm albumin máu.

– Nội tiết hormone tuyến yên, hormone chống bài niệu có thể giảm.

– Nước tiểu: tỷ trọng có thể giảm, protein niệu hay hồng cầu, bạch cầu niệu…

2.2.4. Xét nghiệm đột biến gen

Có thể phát hiện các đột biến gen BRAF, MAP2K1, RAS và gen ARAF. Giải trình tự nhiều gen.

2.2.5. Xét nghiệm mô bệnh học

Là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán bệnh. Hình ảnh mô bệnh học của u mô bào Langerhans ở tổn thương sinh thiết u.

2.3. Chẩn đoán xác định

Năm 1987 hội mô bào đã đề xuất 3 mức độ trong chẩn đoán bệnh mô bào Langerhans như sau:

– Mức 1:

+Lâm sàng

+Dự đoán qua đặc điểm hình thái tế bào dưới kính hiển vi quang học

– Mức 2: chẩn đoán đúng hướng

+Lâm sàng

+Hình thái tế bào dưới kính hiển vi quang học

+Nhuộm dương tính từ 2 phương pháp nhuộm sau đây trở lên: (1) nhuộm adenosine triphosphate, (2) protein S100, (3) alpha-D-mannosidase, (4) lectin từ lạc.

– Mức 3: Chẩn đoán xác định

+Hình thái tế bào dưới kính hiển vi quang học với

+Hạt birbeck ở tế bào tổn thương qua kính hiển vi điện tử và/hoặc

+Nhuộm kháng nguyên CD1a dương tính ở tế bào tổn thương.

2.4. Chẩn đoán giai đoạn

2.4.1. Phân loại theo nhóm bệnh nhân

– Nhóm 1: Nhóm tổn thương đa cơ quan, có cơ quan nguy cơ.

– Nhóm 2: Nhóm tổn thương đa cơ quan, không có cơ quan nguy cơ.

– Nhóm 3: Nhóm tổn thương đơn độc hoặc nhiều vị trí ở xương và có tổn thương các vị trí đặc biệt (thần kinh trung ương có lan sang mô mềm trong sọ hoặc cột sống xâm lấn mô mềm trong tủy sống).

2.4.2. Phân loại theo các cơ quan nguy cơ

– Hệ tạo máu: có thể kèm hoặc không kèm tổn thương tủy xương.

+Thiếu máu: huyết sắc tố dưới 10g/dl (trẻ nhỏ <9g/dL) loại trừ thiếu máu thiếu sắt.

+Giảm bạch cầu: bạch cầu <4G/L.

+Giảm tiểu cầu: tiểu cầu <100G/L.

– Tổn thương tủy xương được xác định khi xét nghiệm nhuộm dấu ấn CD1a dương tính trong tiêu bản dịch tủy xương. Tủy xương ít tế bào, có hình ảnh thực bào, rối loạn sinh tủy và/hoặc xơ tủy có thể được xem như tổn thương thứ phát. Thực bào máu có thể nổi trội trong trường hợp tiến triển nặng.

– Tổn thương lách: lách to ≥2cm dưới bờ sườn.

– Tổn thương gan: gan to hoặc rối loạn chức năng gan (tăng billirubin, giảm protein máu, giảm albumin máu, tăng men GGT, phosphatase kiềm, GOT, GPT, cổ trướng) và/hoặc có chẩn đoán mô bệnh học.

– Tổn thương phổi: thay đổi trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính và/hoặc chẩn đoán mô bệnh học.

– Các tổn thương có nguy cơ xâm lấn thần kinh trung ương bao gồm: xương chũm, xương sống, xương ổ mắt, xương thái dương, xương bướm, xương sàng, xương gò má, xương hàm trên, các xoang hoặc hố sọ trước và hố sọ giữa có xâm lấn mô mềm trong sọ.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Điều trị nội khoa

– Hóa trị được chỉ định đối với u mô bào Langerhans tùy thuộc vào vị trí và mức độ lan tràn của bệnh.

– Các thuốc hóa chất có thể sử dụng đơn trị hoặc phối hợp nhiều loại.

Điều trị cụ thể như sau:

3.1.1. Điều trị tổn thương đơn độc

– Tổn thương xương có nguy cơ thâm nhiễm thần kinh trung ương:

Phác đồ vinblastine - prednisolon

– Tổn thương tại da:

Phác đồ methotrexate

Phác đồ hydroxyurea

Phác đồ thalidomide

3.1.2. Điều trị tổn thương đa ổ

Phác đồ vinblastine - prednisolon

3.1.3. Điều trị một số trường hợp đặc biệt

– Tổn thương thần kinh trung ương:

Phác đồ cladribine*

Phác đồ vinblastine - prednisolon

Phác đồ cytarabine

Phác đồ điều trị thuốc ức chế MAP2K: vemurafenib*, dabrafenib*.

– Tổn thương phổi có triệu chứng và tiến triển:

Phác đồ cladribine*

Phác đồ prednisolon

Phác đồ cytarabine

Phác đồ vinblastine

Phác đồ điều trị thuốc ức chế MAP2K: vemurafenib*, dabrafenib*.

– Tái phát sau điều trị vinblastine - prednisolon:

+Bệnh nhân nguy cơ thấp tái phát sau 12 tháng: Phác đồ methotrexate - mercaptopurine.

+Bệnh nhân nguy cơ thấp tái phát trước 12 tháng: Phác đồ cladribine*

+Bệnh nhân nguy cơ cao: Phác đồ clofarabine.

3.2. Điều trị tia xạ

Xạ trị là một phương pháp an toàn và hiệu quả cho điều trị u mô bào Langerhans biểu hiện ở xương hoặc ngoài xương. Liều xạ trị dao động tùy theo cơ quan tổn thương. Trung bình 11,4Gy (từ 7,5-50,4Gy). Có thể mô phỏng bằng CT, MRI hoặc tốt hơn bằng PET/CT, PET/MRI. Các kỹ thuật xạ trị thường sử dụng là xạ trị chiếu ngoài 3D, IMRT, VMAT.

3.3. Điều trị ngoại khoa

Trường hợp u mô bào Langerhans thể hạch đơn độc: có thể phẫu thuật vét hạch triệt căn.

3.4. Các điều trị khác

– Điều trị chống hủy xương ở trường hợp thể xương: pamidronate, biphosphonate, zoledronic acid.

– Ghép tế bào gốc.

– Điều trị triệu chứng: bổ sung nội tiết khi có suy tuyến nội tiết, rối loạn chức năng cơ quan như khó thở khi có biểu hiện ở phổi…

4. TIÊN LƯỢNG

Tiên lượng bệnh phụ thuộc vào phân loại nhóm bệnh nhân tổn thương đơn độc hay tổn thương đa cơ quan.

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Sau điều trị, theo dõi mỗi 3 tháng/ lần trong 2 năm đầu, sau đó mỗi 6 tháng cho 2 năm tiếp theo, sau đó hàng năm. Đánh giá qua thăm khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng.

Lưu ý các ảnh hưởng muộn sau điều trị đối với trẻ em có thể gặp:

– Các vấn đề về tăng trưởng và phát triển

– Các vấn đề về phát triển thần kinh

– Bệnh phổi khuếch tán

– Bệnh gan

– Các vấn đề về răng. Tổn thương tủy xương Bất thường về nội tiết. Bệnh lý ác tính khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư, Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học, 2014.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2015). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, 2015.
8. Oussama Abla, Gritta Janka (2014). Histiocytic Disorders, Springer.
9. Panaite L, Shadman M (2019). Concurrent diagnosis of classical Hodgkin lymphoma and Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2019 May 09; 133 (19):2109.
10. DiCaprio MR, Roberts TT (2014). Diagnosis and management of langerhans cell histiocytosis. J Am Acad Orthop Surg. 22(10):643-52.
11. J. Ma, J.H. Laird Jr, K. Chau, et al (2018). Treatment Modality Choices and Outcome in Langerhans Cell Histiocytosis: Radiation Therapy Versus Other Modalities. Radiation Oncology, ASTRO.

Bài 62

U THẦN KINH NỘI TIẾT

1. ĐẠI CƯƠNG

U tế bào thần kinh nội tiết là tập hợp một nhóm đa dạng các loại u xuất phát từ những tế bào thần kinh - nội tiết khác biệt hiện diện ở khắp nơi trên cơ thể. Phổ biến nhất là khối u thần kinh nội tiết xuất phát từ đường tiêu hoá, phổi, phế quản, tuyến ức và tuyến tụy. Vị trí u thần kinh nội tiết hay gặp tại đường tiêu hoá là: dạ dày, ruột non, ruột thừa và trực tràng. Một số vị trí ít gặp hơn: tuyến cận giáp, tuyến giáp, tuyến thượng thận và tuyến yên.

Phân tích của cơ sở dữ liệu SEER ước tính rằng tỷ lệ mắc các khối u thần kinh nội tiết ở Hoa Kỳ là 6,98/100.000 người trong năm 2004 và tỷ lệ mắc ngày càng có xu hướng gia tăng. Yếu tố nguy cơ của u thần kinh nội tiết còn chưa rõ ràng. Có một số khối u thần kinh nội tiết có thể liên quan với các hội chứng di truyền, bao gồm đa u tuyến nội tiết loại 1 và loại 2 (MEN 1, 2), bệnh von Hippel - Lindau, xơ cứng củ và u xơ thần kinh.

Chẩn đoán và điều trị các khối u thần kinh nội tiết thường liên quan đến nhiều chuyên khoa khác nhau, do vậy để mang lại hiệu quả điều trị tốt nhất cho bệnh nhân thì cần thành lập hội đồng chuyên môn bao gồm: bác sĩ chuyên ngành ung thư, giải phẫu bệnh, nội tiết, chẩn đoán hình ảnh, y học hạt nhân…

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Ở giai đoạn sớm không có triệu chứng nên rất khó chẩn đoán sớm các u thần kinh nội tiết. Trong nhiều trường hợp, u thần kinh nội tiết được phát hiện tình cờ khi bệnh nhân đi khám sức khỏe định kỳ hoặc đi khám vì một bệnh lý khác.

– Bệnh nhân có thể vào viện với nhiều triệu chứng lâm sàng khác nhau, tuỳ thuộc vào vị trí khối u nguyên phát. Bệnh thường có biểu hiện trên lâm sàng với các khối u thần kinh nội tiết có chức năng.

– Các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng carcinoid

+Da đỏ ửng, nóng bừng mặt, ngực và thay đổi màu sắc, từ hồng sang tím

+Triệu chứng xuất tiết (bao gồm chảy nước mắt, ra mồ hôi, chảy nước bọt, buồn nôn, nôn, sốt và tiêu chảy trầm trọng) có thể kéo dài từ vài phút đến vài giờ hoặc lâu hơn.

+Tiêu chảy, chuột rút ở chân và đau bụng

+Khó thở, thở khò khè

+Nhịp tim nhanh, loạn nhịp

+Một số bệnh nhân vào viện vì xuất hiện biến chứng như: tổn thương van tim, suy tim, tắc ruột…

– Tùy thuộc vào vị trí, bản chất khối u mà bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng khác nhau.

– U thần kinh nội tiết biểu hiện tại đường tiêu hóa (dạ dày, ruột non, đại trực tràng, ruột thừa): đau bụng, rối loạn nhu động ruột, xuất huyết tiêu hóa, một số trường hợp vào viện vì tắc ruột hoặc viêm phúc mạc do thủng tạng rỗng…

– U thần kinh nội tiết ở phổi: ho khan hoặc ho ra máu, đau tức ngực, tràn dịch màng phổi…

– U thần kinh nội tiết ở tụy: các triệu chứng do bài tiết hormon tuyến tụy insulin, glucagon, gastrin và các peptid khác

+U tụy nội tiết insulin (Insulinoma): bao gồm 2 nhóm triệu chứng cơ bản sau: Thiếu glucose máu não (đau đầu, lú lẫn, rối loạn thị giác, động kinh, thay đổi nhân cách, rối loạn định hướng thậm chí hôn mê) và tăng tiết cathecholamin với các biểu hiện như mạch nhanh, mệt, run tay chân, ra mồ hôi, tim đập nhanh và dễ bị kích thích)…

+U tụy nội tiết glucagon (Glucagonoma): các triệu chứng giống như bệnh tiểu đường và các triệu chứng đau đớn và nguy hiểm khác: tăng đường huyết, tiêu chảy mạn tính, phát ban da, bàn chân thường bị bong tróc da, huyết khối tĩnh mạch sâu…

– Pheochromocytomas (PHEOs) là những khối u thần kinh nội tiết tiết ra các catecholamine, có nguồn gốc từ những tế bào ưa crom của tủy thượng thận hoặc các hạch giao cảm (paraganglia) ngoài thượng thận. Bệnh có đặc trưng bởi các cơn tăng huyết áp kịch phát, tim đập nhanh, mạnh, vã mồ hôi, đau đầu dữ dội, run tay chân, khó thở…

2.1.2. Cận lâm sàng

– Xét nghiệm máu: xét nghiệm các hormon tuyến tụy, tuyến thượng thận (Insulin, glucagon, VIP, C - peptide, catecholamin…), hormon tuyến yên (LH, FSH, TSH…).

– Siêu âm ổ bụng: là phương pháp dễ thực hiện, rất có giá trị đánh giá vị trí, kích thước, tính chất xâm lấn khối u, đánh giá hạch ổ bụng.

– Chụp Xquang phổi phát hiện các tổn thương phổi.

– Nội soi dạ dày - tá tràng, nội soi đại trực tràng, nội soi ruột non đánh giá vị trí, kích thước, tính chất xâm lấn khối u.

– Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, lồng ngực: phát hiện số lượng, vị trí, kích thước, tính chất xâm lấn của khối u. Ngoài ra, còn giúp phát hiện tình trạng di căn hạch và di căn các tạng trong ổ bụng.

– Chụp cộng hưởng từ: đánh giá vị trí, kích thước, tính chất và mức độ xâm lấn của khối u.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị,

đánh giá tái phát và di căn; thường gặp di căn xương ở vị trí cột sống, xương sườn, xương chậu.

– Xạ hình khối u thần kinh nội tiết bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{111}In-Pantetreotide; ^{123}I-MIBG để chẩn đoán u nguyên phát, tổn thương di căn.

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

– Chụp PET/CT hoặc PET/MRI toàn thân với ^{68}Ga-dotatate (somatostatin receptor): có độ nhạy, độ đặc hiệu cao đối với các u thần kinh nội tiết tăng biểu hiện somatostatin receptor.

– Chụp PET/CT hoặc PET/MRI toàn thân với ^{18}F-FDG: có độ nhạy, độ đặc hiệu cao đối với ung thư tụy nguyên phát và ung thư tụy di căn, thường gặp di căn gan, phổi, hạch, xương.

– Sinh thiết khối u và nhuộm hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định loại mô bệnh học.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– Tùy thuộc vào vị trí khối u nguyên phát mà có những chẩn đoán phân biệt khác nhau.

– Ví dụ với u thần kinh nội tiết ở tụy cần chẩn đoán phân biệt:

+Viêm tụy cấp, bán cấp

+Viêm tụy mạn tính.

+Nang giả tụy

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

* Chẩn đoán giai đoạn u thần kinh nội tiết của dạ dày

T Khối u nguyên phát

T_x Khối u nguyên phát không đánh giá được

T_0 Không có bằng chứng của khối u nguyên phát

T_1 U xâm nhập đến lớp đệm hoặc dưới màng đáy với kích thước ≤1cm

T_2 U xâm nhập đến lớp cơ hoặc kích thước u >1cm

T_3 Xâm nhập qua lớp cơ vào lớp dưới thanh mạc mà không xâm nhập đến thanh mạc

T_4 Xâm nhập phúc mạc tạng (thanh mạc) hoặc các cơ quan khác hoặc các cấu trúc lân cận

N Hạch bạch huyết vùng

N_x Hạch vùng không đánh giá được

N_0 Không có hạch di căn hạch vùng

N_1 Có hạch di căn hạch vùng

M Di căn xa

M_0 Không có di căn xa

M_1 Di căn xa

M_{1a} Di căn gan

M_{1b} Di căn cơ quan khác ngoài gan (phổi, buồng trứng, hạch ở xa (không phải hạch vùng), phúc mạc, xương).

M_{1c} Di căn gan và các di căn ngoài gan.

Phân loại giai đoạn:

T	N	M	Giai đoạn
T_x, T_0	N_x, N_0, N_1	M_1	IV
T_1	N_0	M_0	I
T_1	N_1	M_0	III
T_1	N_x, N_0, N_1	M_1	IV
T_2	N_0	M_0	II
T_2	N_1	M_0	III
T_2	N_x, N_0, N_1	M_1	IV
T_3	N_0	M_0	II
T_3	N_1	M_0	III
T_3	N_x, N_0, N_1	M_1	IV
T_4	N_0	M_0	III
T_4	N_1	M_0	III
T_4	N_x, N_0, N_1	M_1	IV

* Chẩn đoán giai đoạn u thần kinh nội tiết của tá tràng và bóng vater (AJCC 2017)

T Khối u nguyên phát

T_x Không đánh giá được khối u nguyên phát

T_1 U xâm xâm lấn niêm mạc hoặc lớp dưới niêm mạc và kích thước ≤1cm với khối u tá tràng; hoặc u ≤1cm và nằm trong cơ thắt oddi (U bóng Vater).

T_2 U xâm lấn đến cơ có kích thước >1cm với tá tràng; Hoặc u xâm lấn qua cơ thắt vào lớp dưới niêm mạc của tá tràng hoặc lớp cơ hoặc >1cm (bóng Vater).

T_3 U xâm lấn tuyến tụy hoặc mô đệm quanh tụy

T_4 U xâm lấn vào phúc mạc tạng (thanh mạc) hoặc các cơ quan khác

N Hạch bạch huyết vùng

N_x Hạch vùng không đánh giá được

N_0 Không có hạch di căn hạch vùng

N_1 Có hạch di căn hạch vùng

M Di căn

M_0 Không có di căn xa

M_1 Di căn xa

M_{1a} Di căn gan

M_{1b} Di căn cơ quan khác ngoài gan (phổi, buồng trứng, hạch ở xa (không phải hạch vùng), phúc mạc, xương).

M_{1c} Di căn gan và các di căn ngoài gan.

Phân loại giai đoạn:

T_1	N_0	M_0	I
T_2	N_0	M_0	II
T_3	N_0	M_0	II
T_4	N_0	M_0	III
$T_{bất kỳ}$	N_1	M_0	III
$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1	IV

* Chẩn đoán giai đoạn u thần kinh nội tiết của hỗng, hồi tràng (AJCC 2017)

T_x Không đánh giá được khối u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng của khối u nguyên phát

T_1 U xâm nhập đến lớp đệm hoặc dưới màng đáy với kích thước ≤1cm

T_2 U xâm nhập đến lớp cơ hoặc kích thước u >1cm

T_3 Xâm nhập qua lớp cơ vào lớp dưới thanh mạc mà không xâm nhập đến thanh mạc

T_4 Xâm nhập phúc mạc tạng (thanh mạc) hoặc các cơ quan khác hoặc các cấu trúc lân cận.

Lưu ý: Đối với mọi T, chúng ta thêm (m) cho nhiều khối u, ví dụ: T_x (#) hoặc T_x (m), trong đó x=1 đến 4 và # là số khối u chính được xác định; Khi có nhiều khối u khác nhau chúng ta chọn mức T cao nhất.

N Hạch bạch huyết vùng

N_x Không đánh giá được hạch bạch huyết vùng

N_0 Không di căn hạch bạch huyết vùng

N_1 Di căn hạch bạch huyết vùng ít hơn 12 hạch

N_2 Phát hiện khối tại mạc treo lớn kích thước >2cm và/hoặc di căn trên 12 hạch, đặc biệt là những tổn thương bao quanh mạch mạc treo tràng trên.

M Di căn xa

M_0: Không có di căn xa

M_1 Di căn xa

M_{1a} Di căn gan

M_{1b} Di căn cơ quan khác ngoài gan (phổi, buồng trứng, hạch ở xa (không phải hạch vùng), phúc mạc, xương).

M_{1c} Di căn gan và các di căn ngoài gan.

Phân loại giai đoạn:

T	N	M	Giai đoạn
T_x, T_0	N_x, N_0, N_1, N_2	M_1	IV
T_1	N_0	M_0	I
T_1	N_1, N_2	M_0	III
T_1	N_x, N_0, N_1, N_2	M_1	IV
T_2	N_0	M_0	II
T_2	N_1, N_2	M_0	III
T_2	N_x, N_0, N_1, N_2	M_1	IV
T_3	N_0	M_0	II
T_3	N_1, N_2	M_0	III
T_3	N_x, N_0, N_1, N_2	M_1	IV
T_4	N_0	M_0	III
T_4	N_1, N_2	M_0	III
T_4	N_x, N_0, N_1, N_2	M_1	IV

* Chẩn đoán giai đoạn u thần kinh nội tiết của đại trực tràng (AJCC 2017)

T_x Không đánh giá được khối u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng của khối u nguyên phát

T_1 U xâm nhập đến lớp đệm hoặc dưới màng đáy với kích thước ≤2cm

T_{1a} U xâm nhập đến lớp đệm hoặc dưới màng đáy với kích thước ≤1cm

T_{1b} U xâm nhập đến lớp đệm hoặc dưới màng đáy với kích thước 1-2cm

T_2 U xâm nhập đến lớp cơ hoặc kích thước u >2cm xâm nhập lớp đệm hoặc dưới màng đáy.

T_3 Xâm nhập qua lớp cơ vào lớp dưới thanh mạc mà không xâm nhập đến thanh mạc

T_4 Xâm nhập phúc mạc tạng (thanh mạc) hoặc các cơ quan khác hoặc các cấu trúc lân cận

Lưu ý: Đối với mọi T, chúng ta thêm (m) cho nhiều khối u ví dụ: T_x (#) hoặc T_x (m), trong đó x =1 đến 4 và # là số khối u chính được xác định; Khi có nhiều khối u khác nhau chúng ta chọn mức T cao nhất.

N Hạch bạch huyết vùng

N_x Không đánh giá được hạch bạch huyết vùng

N_0 Không di căn hạch bạch huyết vùng

N_1 Di căn hạch bạch huyết vùng

M Di căn xa

M_0 Không có di căn xa.

M_1 Di căn xa

M_{1a} Di căn gan

M_{1b} Di căn cơ quan khác ngoài gan (phổi, buồng trứng, hạch ở xa (không phải hạch vùng), phúc mạc, xương).

M_{1c} Di căn gan và các di căn ngoài gan.

Phân loại giai đoạn:

T	N	M	Giai đoạn
T_x, T_0	N_x, N_0, N_1	M_1	IV
T_1	N_0	M_0	I
T_1	N_1	M_0	III_B
T_1	N_x, N_0, N_1	M_1	IV
T_2	N_0	M_0	II_A
T_2	N_1	M_0	III_B
T_2	N_x, N_0, N_1	M_1	IV
T_3	N_0	M_0	II_B
T_3	N_1	M_0	III_B
T_3	N_x, N_0, N_1	M_1	IV
T_4	N_0	M_0	III_A
T_4	N_1	M_0	III_B
T_4	N_x, N_0, N_1	M_1	IV

* Chẩn đoán giai đoạn u thần kinh nội tiết của tụy (AJCC 2017)

T U nguyên phát

T_x Khối u nguyên phát không đánh giá được

T_1 Khối u giới hạn ở tuyến tụy kích thước <2cm

T_2 Khối u giới hạn ở tuyến tụy kích thước từ 2-4cm

T_3 Khối u giới hạn trong tuyến tuy, kích thước >4cm hoặc xâm lấn vào tá tràng hoặc ống mật chung.

T_4 Khối u xâm lấn các cơ quan lân cận (dạ dày, lách, đại tràng, tuyến thượng thận), hoặc các mạch máu lớn (động mạch mạc treo tràng trên, động mạch gan).

Lưu ý: Đối với mọi T, chúng ta thêm (m) cho nhiều khối u ví dụ: T_x (#) hoặc T_x (m), trong đó x=1 đến 4 và # là số khối u chính được xác định; Khi có nhiều khối u khác nhau chúng ta chọn mức T cao nhất.

N Hạch bạch huyết khu vực

N_x Hạch bạch huyết khu vực không đánh giá được

N_0 Không có hạch di căn hạch bạch huyết khu vực

N_1 Di căn hạch bạch huyết khu vực

M Di căn xa

M_0 Không có di căn xa.

M_1 Di căn xa

M_{1a} Di căn gan

M_{1b} Di căn cơ quan khác ngoài gan (phổi, buồng trứng, hạch ở xa (không phải hạch vùng), phúc mạc, xương).

M_{1c} Di căn gan và các di căn ngoài gan.

Phân loại giai đoạn:

T	N	M	Giai đoạn
T_1	N_0	M_0	I
T_2	N_0	M_0	II
T_3	N_0	M_0	II
T_4	N_0	M_0	III
$T_{bất kỳ}$	N_1	M_0	III
$T_{bất kỳ}$	$N_{bất kỳ}$	M_1	IV

Phân loại độ mô học

Theo phân loại của WHO 2000/2004 dựa trên nguồn gốc phôi thai, các khối u thần kinh nội tiết chia thành 3 loại: có nguồn gốc từ ruột trước, ruột giữa (trung tràng) và ruột sau của phôi thai. Các khối u từ tuyến ức, thực quản phổi, dạ dày, tá tràng, tụy là có nguồn gốc từ ruột trước. Các khối u có nguồn gốc từ ruột giữa (trung tràng) bao gồm: tá tràng dưới, hỗng tràng, hồi tràng, manh tràng, ruột thừa, đại tràng lên. Ruột sau gồm đại tràng xuống, trực tràng.

Phân loại theo độ mô học:

Độ biệt hoá	Độ	NET đường tiêu hoá	NET tụy	Phổi và tuyến ức
Biệt hoá tốt	Độ mô học thấp G_1	<2 phân chia/10 HPF và/hoặc <3% Ki-67.	<2 phân chia/10 HPF và <3% Ki-67	<2 phân chia/10 HPF và không có hoại tử.
	Độ mô học trung bình G_2	2-20 phân chia/10 HPF và/hoặc 3-20% Ki-67.	2-20 phân chia/10 HPF hoặc 3-20% Ki-67.	2-20 phân chia/10 HPF và/hoặc có ổ hoại tử.
	Độ mô học cao G_3		>20 phân chia/10 HPF hoặc >20% Ki-67.	
Biệt hoá kém	Độ mô học cao G_3	>20 phân chia/10 HPF và/hoặc >20% Ki-67.	>20 phân chia/10 HPF hoặc >20% Ki-67.	>10 phân chia/10 HPF

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Phẫu thuật

– Phẫu thuật được chỉ định những trường hợp bệnh giai đoạn I, II, III. Các khối u ngoại biên và khối u nhỏ (<2cm), không có chức năng có thể tiến hành phẫu thuật nội soi.

– Với bệnh tái phát, di căn xa đơn độc thì có thể cân nhắc phẫu thuật với bệnh nhân có thể trạng tốt.

– Tùy thuộc vào vị trí u nguyên phát sẽ có phương thức phẫu thuật khác nhau.

3.2. Điều trị nội khoa (Hóa trị, điều trị đích)

Với nhóm u thần kinh nội tiết tiến triển tại chỗ hoặc di căn:

– Octreotide LAR: chỉ định điều trị cho bệnh nhân u thần kinh nội tiết ở đường tiêu hoá, phổi, tụy, tuyến ức tiến triển tại chỗ hoặc di căn hoặc các khối u thần kinh nội tiết không rõ vị tí u nguyên phát.

Liều dùng: Octreotide LAR 30mg tiêm bắp sâu, lặp lại mỗi 4 tuần/lần

Octreotide LAR được chỉ định điều trị cho bệnh nhân có hội chứng liên quan đến khối u thần kinh nội tiết dạ dày, ruột, tụy có tiết nội tiết tố.

Liều dùng: Octreotide LAR 20mg tiêm bắp sâu, lặp lại mỗi 4 tuần/lần. Điều chỉnh tuỳ thuộc vào mức độ đáp ứng với thuốc.

Nếu bệnh tiến triển, điều trị với Octreotide LAR nên được tiếp tục trên bệnh nhân u thần kinh nội tiết có tiết nội tiết tố và có thể phối hợp với các điều trị toàn thân khác.

– Lanreotide*: 120mg/1 lần, tiêm dưới da, chu kỳ 4 tuần

– Everolimus: chỉ định điều trị cho bệnh nhân u thần kinh nội tiết có nguồn gốc ở đường tiêu hoá, phổi, tụy không phẫu thuật được hoặc đã có di căn.

Liều dùng: uống 10mg/ngày. Điều chỉnh liều dựa trên mức độ dung nạp.

– Sunitinib: đường uống, 37,5mg/ngày

– Điều trị phóng xạ thụ thể peptid (Peptide receptor Radionuclide Therapy - PRRT) với ^{177}Lu-DOTATATE (Lutathera) (nếu khối u tăng biểu hiện somatostatin receptor trên xạ hình/PET hoặc bệnh tiến triển với Octretide LAR liều 20-30mg mỗi 3-4 tuần, 7,4 GBq (200mCi), truyền tĩnh mạch trong 30-40 phút x 4 lần truyền mỗi 8 tuần. Truyền aminoacid tĩnh mạch 30 phút trước điều trị và 3 giờ sau điều trị ^{177}Lu-DOTATATE: arginine 2,5% lysin 2,5% pha 1.000ml NaCl 0,9% truyền trong 4 giờ. Không sử dụng lanreotide* hoặc octreotide tác dụng kéo dài trong 4-6 tuần trước điều trị. Trong trường hợp cần giảm triệu chứng của hội chứng carcinoid có thể sử dụng octreotide tác dụng nhanh ít nhất 24 giờ trước điều trị.

– PRRT với ^{131}I-MIBG (metaiodobenzylguanidine): tiêm tĩnh mạch 10-18mCi/kg: uống 6mg/kg dung dịch potassium iodine 8 giờ trước điều trị, sau đó tiếp tục uống 1mg/kg mỗi 4 giờ từ ngày 0-6, sau đó 1mg/kg/ngày đến 45 ngày sau điều trị (để bảo vệ tuyến giáp).

– PRRT với ^{90}Y-DOTATATE: liều 5GBq mỗi 10-12 tuần x 3 chu kỳ.

– Hoá trị:

Một số phác đồ hóa chất:

Phác đồ etoposide - cisplatin

Etoposide 80mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Cisplatin 80mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày

Phác đồ etoposide - carboplatin

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 28 ngày

Phác đồ temolozomide - capecitabine

Capecitabine 750mg/m^2 2 lần 1 ngày ngày 1-14

Temolozomide 150-200mg/m^2 ngày 10-14, chu kỳ 28 ngày

Phác đồ 5-FU - doxorubicin - streptozocin (FAS)

5-FU 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Doxorubicin 40-60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tổng liều tối đa 550mg/m^2)

Streptozocin 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5, chu kỳ 28 ngày

Phác đồ temolozomide

Temolozomide 150-200mg/m^2 uống ngày 1-5, chu kỳ 28 ngày

Phác đồ temolozomide - octreotide hoặc lanreotide*

Temolozomide 150-200mg/m^2 uống ngày 1-5, chu kỳ 28 ngày

Octreotideb LAR 20-30mg tiêm bắp sâu hoặc lanreotide* 120mg/1 lần, tiêm dưới da, chu kỳ 4 tuần

Phác đồ interferons

Intron A - 3-5 triệu UI, 3-5 lần/tuần tiêm dưới da

Peginterferon alfa 2a 80-180mcg tiêm bắp mỗi tuần

Peginterferon alfa 2b 80-120mcg tiêm bắp mỗi tuần

3.3. Điều trị các tổn thương di căn gan

Đối với các u thần kinh nội tiết chỉ di căn gan có thể điều trị các tổn thương gan bằng các phương pháp: phá huỷ u tại chỗ (đốt sóng cao tần - RFA, đốt u gan bằng vi sóng, áp lạnh u gan), nút mạch hoá chất (TACE), xạ trị trong chọn lọc u gan với hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y (SIRT).

3.4. Xạ trị

– Xạ trị chiếu ngoài ít được sử dụng trong u thần kinh nội tiết, chỉ được dùng chủ yếu với mục đích giảm đau hoặc giảm nhẹ các triệu chứng. Có thể mô phỏng bằng CT, MRI hoặc tốt hơn bằng PET/CT, PET/MRI. Các kỹ thuật xạ trị thường sử dụng là xạ trị chiếu ngoài 3D, IMRT, VMAT.

– Xạ phẫu: Xạ phẫu có thể được thực hiện bằng CyberKnife, dao gamma cổ điển, đặc biệt dao gamma quay …

Nguyên lý: Liều bức xạ hội tụ tại tiêu điểm khối u với liều rất cao gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp u thần kinh nội tiết di căn một vài ổ (Oligometastasis) đặc biệt các trường hợp di căn não. Tuỳ theo vị trí, số lượng, kích thước ổ di căn liều xạ phẫu có thể từ 18-26Gy.

4. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

– Bệnh nhân sau khi điều trị được tái khám định kỳ 3 tháng/1 lần trong 2 năm đầu và 6 đến 12 tháng trong 3 năm tiếp theo.

– Bệnh nhân được khám lâm sàng, các xét nghiệm chỉ điểm u (chromogranin A, insulin, pro-insulin, C-peptide, VIP, glucagon, gastrin…) tuỳ loại u thần kinh nội tiết, siêu âm, chụp Xquang ngực, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực/ổ bụng, MRI tiểu khung, chỉ định xạ hình xương, chụp cộng hưởng từ sọ não, chụp PET/CT hoặc PET/MR với ^{18}F-FDG hoặc ^{68}Ga-DOTATATE đánh giá tái phát và/hoặc di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức (2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư, Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.

8. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

9. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.

10. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.

11. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân (sách dùng sau Đại học). Giáo trình Trường Đại học Y Hà Nội. Nhà xuất bản Y học.

12. Mai Trọng khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

13. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.

14. Nastos K, Cheung VTF, Toumpanakis C et al (2017). Peptide Receptor Radionuclide Treatment and ^{131}I-MIBG in the management of patients with metastatic/progressive phaeochromocytomas and paragangliomas. J Surg Oncol. 115(4):425-434.

15. National Comprehensive Cancer Network (2019). Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

16. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al (2017). Phase 3 trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 376:125-135.

17. Kloppel G, Perren A, Heitz PU (2004). The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. Ann N Y Acad Sci. 1014:13-27.

Phần 3

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH UNG THƯ Ở TRẺ EM

Bài 63

U TẾ BÀO MẦM THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

1. ĐẠI CƯƠNG

U tế bào mầm nội sọ là một nhóm các khối u tương đối hiếm gặp, có đặc điểm mô bệnh học, di truyền, sinh hóa học, chẩn đoán và điều trị tương tự như các khối u tế bào mầm ngoài hệ thần kinh trung ương. U tế bào mầm nội sọ chiếm dưới 4% u não trẻ em ở Bắc Mỹ. U bắt nguồn từ gần não thất ba, lan rộng từ vùng trên yên đến tuyến tùng. Các khối u tế bào mầm vùng tuyến tùng gặp nhiều hơn vùng trên yên với tỷ lệ 2:1, nhưng có 5-10% trường hợp phát hiện khối u ở cả hai vùng này. Phân loại các khối u tế bào mầm nội sọ thành hai nhóm lớn là u tinh mầm và u không tinh mầm. U tinh thường gặp hơn, chiếm khoảng 50-70% tổng số u tế bào mầm nội sọ. U không tinh chiếm 1/3 các khối u tế bào mầm nội sọ bao gồm ung thư biểu mô phôi, u xoang nội bì (yolk sac), ung thư biểu mô rau, u quái chưa thuần thục, u quái thuần thục và các khối u tế bào mầm hỗn hợp nguồn gốc tế bào.

Các khối u tế bào mầm nội sọ chủ yếu xuất phát từ vùng tuyến tùng hoặc trên hố yên, ít khi gặp ở đường giữa như hạch nền, đồi thị, các não thất, đặc biệt là não thất bốn. Vì thế, xạ trị bao trùm diện điều trị lớn được xem là điều trị chuẩn. Những khối u này có thể lan sang các bộ phận khác của não hoặc tủy sống thông qua dịch não tủy, hóa trị hiệu quả, kết hợp các thủ thuật phẫu thuật và kỹ thuật tia xạ tiến bộ đã giúp cải thiện về khả năng sống sót. Độ tuổi hay gặp là 10-12 tuổi, tỷ lệ mắc trẻ gái/ trẻ trai khối u không tinh nội sọ là 3,2:1, khối u tinh có tỷ lệ nam:nữ chỉ là 1,8:1. Ở trẻ gái, 75% các khối u tế bào mầm nội sọ phát triển ở vùng trên yên, trong khi ở trẻ trai 70% được phát hiện ở vùng tuyến tùng.

Kết quả sống thêm của bệnh nhân có u tế bào mầm tinh nội sọ đơn thuần thì tốt hơn có ý nghĩa so với của những bệnh nhân u tế bào mầm không tinh. Tỷ lệ khỏi bệnh là 90% nhờ xạ trị đơn thuần. Tiên lượng của u tế bào mầm không tinh xấu với tỷ lệ sống sót 5 năm của những khối u này khoảng 20-49%. Điều trị đa mô thức cải thiện đáng kể tỷ lệ sống thêm của những bệnh nhân u tế bào mầm không tinh. Vai trò của phẫu thuật lấy u và hóa trị liều cao kết hợp ghép tế bào gốc cho bệnh nhân u tế bào mầm không tinh hiện nay vẫn còn đang nghiên cứu.

Mô bệnh học là yếu tố tiên lượng quan trọng, đối với u tế bào mầm không tinh có chỉ điểm u tăng. Cụ thể, nồng độ β HCG hoặc AFP trong huyết thanh và/hoặc dịch não tủy lớn hơn 1.000 IU/L hoặc 1.000 ng/mL, thì có khả năng tiên lượng xấu hơn có ý nghĩa. Bệnh nhân nhỏ tuổi thì có nguy cơ cao bị ảnh hưởng cả thể chất cũng như tâm lý thần kinh, tinh thần.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng tùy thuộc vào vị trí của khối u trong não. Các khối u nằm trong vùng tuyến tùng thường có các triệu chứng tăng áp lực nội sọ do ứ dịch não tủy tắc nghẽn. Do các khối u không tinh có tính chất tiến triển hơn về mặt sinh học so với khối u tinh nên thường có bệnh sử ngắn hơn.

– Đau đầu, buồn nôn và ói mửa, nặng hơn vào buổi sáng: 56-93%.

– Mờ mắt, ngủ gà (trạng thái mơ màng): 20-54%.

– Cử động mắt bất thường.

– Thất điều, cơn co giật, rối loạn hành vi: 10-28%.

– U tế bào mầm nằm trong hạch nền gây triệu chứng yếu một bên của cơ thể.

– Xâm lấn các cấu trúc lân cận giữa não có thể gây rối loạn thị lực, biểu hiện dấu hiệu Parinaud - mất phối hợp liếc dọc nhãn cầu, gặp 25-50% các khối u tế bào mầm vùng tuyến tùng.

– Ở những bệnh nhân có khối u tế bào mầm vùng tuyến tùng, khoảng 80% có các triệu chứng tăng áp lực nội sọ trong khi đó các triệu chứng tăng áp lực nội sọ chỉ gặp dưới 10% bệnh nhân có khối u tế bào mầm trên yên.

– Các rối loạn nội tiết như tiểu đường, dậy thì sớm xảy ra ở bệnh nhân có khối u tế bào mầm nội sọ chiếm khoảng 6-12%. Bệnh nhân có khối u tế bào mầm vùng trên yên có thể gây nên các rối loạn nội tiết tuyến yên như chậm tăng trưởng, đái tháo đường, đái tháo nhạt... Các triệu chứng này ít gặp trên bệnh nhân có u tế bào mầm vùng tuyến tùng.

– Các khối u tế bào mầm nội sọ có thể xâm lấn các cấu trúc lân cận như vùng dưới đồi (11%), não thất ba (22%), hoặc lan tràn qua dịch não tủy (10%). Với các khối u xoang nội bì hoặc ung thư biểu mô rau thì thường lan tràn hơn, và xâm lấn não thất ba gặp hơn 40% trường hợp. Lan tràn ngoài sọ đến phổi và xương cũng đã được báo cáo ở khoảng 3% bệnh nhân.

2.1.2 Cận lâm sàng

a. Chẩn đoán hình ảnh và y học hạt nhân

Chẩn đoán hình ảnh giúp nhận định khối u vùng tuyến tùng và vùng trên hố yên nhưng khó khăn trong chẩn đoán phân biệt với các loại u khác ở vị trí đó.

– Hình ảnh CT scan: Biểu hiện khối u tăng tỷ trọng nhẹ hoặc cao, tổ chức u tăng tỷ trọng đồng nhất sau tiêm thuốc cản quang.

– Hình ảnh cộng hưởng từ sọ não (MRI): Hiện nay, MRI là phương pháp chẩn đoán hình ảnh cho phép chẩn đoán rõ nhất về hình ảnh học với u tế bào mầm hệ thần kinh trung ương. Trên xung T1-weighted: u có hình ảnh giảm hoặc đồng tín hiệu so với nhu mô não, trên xung T2-weighted u có hình ảnh tăng hoặc đồng tín hiệu với nhu mô não. Sau tiêm thuốc đối quang từ, khối u tăng tín hiệu tương đối đồng nhất. Ngoài ra

trên hình ảnh CT và MRI sọ não còn cho phép đánh giá kích thước, vị trí, đặc biệt là hình ảnh biến chứng của u gây ra như là ứ dịch não tủy.

– Chỉ định chụp MRI toàn bộ cột sống đánh giá giai đoạn và yếu tố nguy cơ để chỉ định phương pháp điều trị phù hợp.

– Chụp PET/CT, PET/MRI khi cần thiết

b. Xét nghiệm sinh hoá huyết thanh và dịch não tủy và sinh học phân tử

Các chất chỉ điểm khối u là: alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (HCG), Placental alkaline phosphatase (PLAP), Human Placental Cytokeratins (CAM 5.2, AE 1/3), c-kit (CD 117), OCT4, CD30.

AFP tăng trong các khối u có thành phần noãn hoàng như u xoang nội bì, u quái có thành phần xoang nội bì, đôi khi trong ung thư biểu mô phôi.

β HCG thường tăng trong các ung thư biểu mô rau, u quái ác tính, ung thư biểu mô phôi có chứa mô lá nuôi phôi.

AFP và β HCG tăng cao là yếu tố chẩn đoán u tế bào mầm không tinh, không cần khẳng định bằng mô bệnh học nếu vị trí u khó tiếp cận, không sinh thiết được hoặc những nguy cơ cao do sinh thiết.

β HCG ở mức độ thấp (<50-100mIU/ml) thường gặp ở những u tinh bào có các tế bào hợp bào lá nuôi, đang được điều trị thực nghiệm bệnh nhân như một u tinh bào. Chỉ AFP hoặc β HCG tăng thì cần phải sinh thiết chẩn đoán.

PLAP là một chỉ điểm u - một enzyme phản ứng phôi thai của phosphatase kiềm, các khối u tế bào mầm khác rất giúp chẩn đoán. Vì thế, một quan điểm gây tranh cãi là ở những bệnh nhân có PLAP tăng, nhưng β HCG và AFP bình thường thì có thể cho là chẩn đoán bệnh nhân có khối u tế bào mầm và điều trị như một khối u tế bào mầm. Chỉ điểm u tế bào mầm khác gần đây được nghiên cứu là chất đồng phân hòa tan của C-kit (s-kit). Trong dịch não tủy của bệnh nhân u tế bào mầm có tăng s-kit và có liên quan đến các giai đoạn lâm sàng. Nồng độ s-kit cao hơn rõ ràng ở những bệnh nhân có khối u lan tràn.

Các dấu ấn OCT4, một yếu tố sao chép miền 18-kDa POU được mã hóa bởi gen POU5F1 đã chứng tỏ là một xét nghiệm có độ đặc hiệu và độ nhạy chẩn đoán u tế bào mầm.

Bảng 1. Các chỉ điểm u huyết thanh và dịch não tủy

Loại u	β-HCG	AFP
Ung thư biểu mô rau	+++	-
Ung thư biểu mô phôi	+	+
U tinh bào	(±)	-
U quái	-	(+)
U túi noãn hoàng	-	+++

Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

c. Giải phẫu bệnh

Chẩn đoán xác định thể loại tế bào u phải dựa vào giải phẫu bệnh học. Kết quả giải phẫu bệnh học tế bào u được chẩn đoán bằng các cách thức: phẫu thuật lấy u hoặc kỹ thuật sinh thiết kim dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh. Tuy nhiên các kỹ thuật sinh thiết mô não có nhiều rủi ro: chảy máu, di chứng thần kinh nên ít được áp dụng tại các cơ sở lâm sàng.

Những bệnh nhân không tiếp cận sinh thiết tổn thương được, chỉ điểm u huyết thanh/dịch não tủy cao cùng với chẩn đoán hình ảnh có tổn thương vùng tuyến tùng hoặc trên yên giúp cho chẩn đoán. Những bệnh nhân không có tăng nồng độ AFP và β HCG có ý nghĩa thì bắt buộc phải sinh thiết u.

Để phân loại u tế bào mầm người ta dùng các chất chỉ điểm hóa mô miễn dịch.

Bảng 2. Các chỉ điểm hóa mô miễn dịch

Loại u	β-HCG	AFP	PLAP	c-kit
Ung thư biểu mô rau	+	-	±	-
Ung thư biểu mô phôi	-	-	+	-
U tinh bào (hợp bào lá nuôi)	+	-	±	+
U quái chưa trưởng thành	±	±	-	±
U quái trưởng thành	-	-	-	-
U tế bào mầm hỗn hợp	±	±	±	±
U tinh bào thuần nhất	-	-	±	+
U túi noãn hoàng	-	+	±	-

2.2. Chẩn đoán phân biệt

Một tổn thương vùng tuyến tùng bao gồm: u nguyên bào tuyến tùng, u nguyên bào võng mạc 2 bên ở một bệnh nhân có u nguyên bào võng mạc hai bên, u tế bào tuyến tùng, u thần kinh đệm, u màng não, u lympho hoặc những tổn thương lành tính như một nang. Các nang lành tính nói chung có thể phân biệt với các khối u ác tính dạng nang bằng sự thiếu phân giải hoặc một viền phân giải rất mỏng bao quanh một trung tâm giảm tỷ trọng.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Phần lớn các tác giả thống nhất chia u tế bào mầm nội sọ thành giai đoạn khu trú và giai đoạn lan tràn. Bệnh nhân có u tại chỗ và dịch não tủy không có tế bào ác tính (M0) được coi là bệnh khu trú. Bệnh nhân có tế bào trong dịch não tủy và có bằng chứng di căn theo đường tủy sống, di căn dưới màng nhện trong sọ (M+) được coi là bệnh lan tràn.

Phân nhóm nguy cơ: dựa vào thể giải phẫu bệnh và chỉ điểm u huyết thanh/dịch não tủy. Mỗi thể giải phẫu bệnh có khả năng đáp ứng với điều trị rất khác nhau. Phân loại tiên lượng của nhóm nghiên cứu u não trẻ em Nhật Bản:

Bảng 3. Phân loại tiên lượng của nhóm nghiên cứu u não trẻ em Nhật Bản

Nhóm tiên lượng	Loại u
Tốt	U tinh bào thuần nhất
	U quái trưởng thành
Trung bình	U tinh bào với các tế bào khổng lồ của hợp bào lá nuôi
	U quái chưa trưởng thành
	Các khối u hỗn hợp thành phần chủ yếu là tinh bào hoặc quái
	U quái với chuyển dạng ác tính
Xấu	Ung thư biểu mô rau
	Ung thư biểu mô phôi
	Các khối u hỗn hợp tạo thành từ biểu mô rau, u túi noãn hoàng, hoặc biểu mô phôi
	U túi noãn hoàng

3. ĐIỀU TRỊ

Việc phát hiện sớm và điều trị kịp thời không những cho kết quả tốt hơn mà còn tránh được biến chứng nguy hiểm như ứ dịch não tuỷ. Chỉ định điều trị u tế bào mầm nội sọ có nhiều phương pháp: phẫu thuật, xạ trị, hoá chất, nội khoa.

Bảng 4. Lựa chọn điều trị u tế bào mầm thần kinh trung ương trẻ em

Nhóm điều trị	Các lựa chọn điều trị
Các u tinh bào trẻ em mới chẩn đoán	Xạ trị
	Hóa trị tân bổ trợ, sau đó xạ trị dựa trên mức đáp ứng
U quái trẻ em mới chẩn đoán	Phẫu thuật
	Điều trị bổ trợ, đối với trường hợp cắt được một phần u - Xạ trị tại chỗ - Hóa trị - Xạ phẫu
U không tinh trẻ em mới chẩn đoán	Hóa trị, sau đó là xạ trị
	Phẫu thuật
U tế bào mầm thần kinh trung ương tái phát	Hóa trị, sau đó xạ trị
	Hóa chất liều cao, ghép tế bào gốc

3.1. Phẫu thuật

– Phẫu thuật đặt dẫn lưu não thất - ổ bụng, não thất - bể đáy (Shunt): Thực hiện khi có biến chứng ứ dịch não tuỷ trong nội sọ gây hội chứng tăng áp lực nội sọ, cho phép giảm áp lực nội sọ nhanh và lấy dịch não tủy xét nghiệm. Ngày nay ít áp dụng do việc tăng áp lực nội sọ có thể giải quyết được bằng việc điều trị nội khoa (thuốc, hóa trị, xạ trị…) và việc đặt dẫn lưu như vậy khiến bệnh nhân nguy cơ di căn liên quan đến dẫn lưu.

– Mở não thất bốn bằng nội soi được áp dụng nhiều hơn trong những năm gần đây giúp lấy bệnh phẩm sinh thiết, lấy mẫu dịch não tủy xét nghiệm chỉ điểm u và tế bào học, chuyển hướng được dịch não tủy bên trong. Thủ thuật này không áp dụng được ở bệnh nhân có xâm lấn sàn não thất ba - là tình trạng gặp hầu hết bệnh nhân có u tế bào mầm trên yên. Lúc này, đặt dẫn lưu vẫn còn có giá trị.

– Đặt dẫn lưu tạm thời ngoài não thất cho những bệnh nhân u tinh bào mà khối u có thể tiến triển đáng kể trong vòng vài ngày bắt đầu xạ trị hoặc hóa trị và trong những tình huống mà việc cắt u bằng phẫu thuật mở được coi là bước đầu trong kiểm soát bệnh.

– Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u: phương pháp này gặp nhiều khó khăn và hiện nay ít được áp dụng vì vị trí khối u ở trong sâu, biến chứng tàn tật và vẫn còn tái phát sau phẫu thuật. Những bệnh nhân mà u có đặc điểm u quái nhưng AFP hoặc β HCG không tăng có ý nghĩa nên không gợi ý thành phần ác tính hoặc không có bằng chứng di căn thì nên phẫu thuật cắt hoàn toàn khối u.

– Vi phẫu sinh thiết: bị hạn chế bởi những biến chứng, mặt khác có thể không cho kết quả chính xác do không sinh thiết được chính xác tổ chức tế bào u.

3.2. Xạ trị

Hiệu quả của xạ trị phụ thuộc vào loại tế bào u.

Hiện nay, trên thế giới áp dụng hai phương pháp xạ trị đối với u tế bào mầm hệ thần kinh trung ương là xạ trị gia tốc tuyến tính và xạ phẫu.

– Phương pháp xạ trị chiếu ngoài bằng máy xạ trị gia tốc tuyến tính: thường được áp dụng cho thể bệnh nhiều vị trí hoặc thể tích khối u lớn (trên 5cm).

Liều xạ trị u ban đầu 5.000cGy, một số báo cáo liều 4.000cGy, 4.000cGy-4.500cGy đạt được kết quả sống thêm tương đương khi điều trị liều xạ cao hơn.

U tinh bào rất nhạy cảm với hóa chất nên có thể điều trị hóa chất trước tia xạ nhằm giúp giảm liều và trường xạ. Những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với hóa chất trước thì liều xạ giảm từ 5.000cGy xuống 3.000cGy ở những bệnh nhân tổn thương khu trú, giảm liều xạ trị sọ não cột sống từ 3.600cGy xuống 2.100cGy với những bệnh nhân có tổn thương lan tràn.

– Phương pháp xạ phẫu (bằng dao gamma, dao gamma quay, Cyber Knife…) áp dụng cho khối u có kích thước nhỏ (≤5cm) hoặc tiến hành sau khi đã xạ trị gia tốc nhưng vẫn còn tổ chức u.

3.3. Điều trị hóa chất

3.3.1. U tinh bào nội sọ

Tương tự như xạ trị, hiệu quả của phương pháp điều trị u tế bào mầm với hoá chất phụ thuộc vào thể tế bào học của u.

Hiện nay trên thế giới cũng như là ở Việt Nam, các phác đồ hóa trị áp dụng trong u tế bào mầm nội sọ như sau:

Phác đồ

Carboplatin 600mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 100mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-3.

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ

Etoposide 100mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-6

Ifosfamide 1.800mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-6

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ (Nhóm nguy cơ thấp)

Etoposide 100mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Cisplatin 40mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Cyclophosphamide 1g/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch (tối đa 2mg) ngày 1, 8, 15

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ (Nhóm nguy cơ cao)

Etoposide 100mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5

Cisplatin 40mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Cyclophosphamide 2g/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch (tối đa 2mg), ngày 1, 8, và 15.

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ

Tấn công: Đợt 1, 3, 5

Carboplatin 600mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Etoposide 90mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2, 3.

G-CSF 5µg/kg/ngày, tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch, ngày 4-13 cho đến khi BCĐNTT >1,5G/l.

Tấn công: Đợt 2, 4, 6

Ifosfamide 1.800mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

Etoposide 90mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

Mesna 360mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

G-CSF 5µg/kg/ngày, tiêm dưới da hoặc truyền, truyền tĩnh mạch, ngày 6-15 cho đến khi BCĐNTT >1,5G/l.

Củng cố

Etoposide 500mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày -5 đến -3.

Thiotepa* 300mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày -5 đến -3.

Nghỉ ngày -2 đến -1. Ngày 0: Ghép tế bào gốc ngoại vi tự thân, G-CSF 5-10µg/kg tiêm dưới da hoặc, truyền tĩnh mạch ngày 1 cho đến khi BCĐNTT >10G/l.

3.3.2. U tế bào mầm không tinh nội sọ

Hóa chất tân bổ trợ từ 4 đến 6 đợt sau đó tia xạ. Nếu đáp ứng không hoàn toàn, có thể hóa chất sau xạ trị 4 đến 6 đợt.

Phác đồ

Cisplatin 20mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Etoposide 60mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Phác đồ

Carboplatin 450mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 150mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Phác đồ

Cisplatin 20mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Vinblastine 4-6mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Bleomycin 10-15mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15

Điều trị bệnh tái phát

Tái phát tại vị trí u nguyên phát là chủ yếu, nhưng cũng có 30% tái phát bên ngoài vị trí nguyên phát và/hoặc kết hợp với làn tràn màng mềm.

- Điều trị khi tái phát: Hóa trị, sau đó là xạ trị
- Hóa chất liều cao kết hợp ghép tế bào gốc.

4. PHÒNG BỆNH

Tránh tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư như tia xạ, hóa chất…

5. TIÊN LƯỢNG

Tiên lượng phụ thuộc thể mô bệnh học và giai đoạn bệnh.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Lịch trình theo dõi và chỉ định xét nghiệm đánh giá phụ thuộc và bệnh cảnh lâm sàng, tình trạng lúc ra viện, theo dõi tái phát, di căn và xử trí các tác dụng phụ của điều trị.

Lịch trình: khám 2 tháng 1 lần trong năm đầu, khám 3 tháng 1 lần trong năm thứ hai và năm thứ ba, nếu ổn định từ năm thứ tư trở đi khám 6 tháng 1 lần.

Khám lâm sàng, xét nghiệm chất chỉ điểm u, chụp Xquang, siêu âm, chụp cộng hưởng từ sọ não (phụ thuộc vào tổn thương ban đầu).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
11. Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ, Diez B, Rosenblum M, Brualdi L, Finlay JL (2004). Intensive cisplatin and cyclophosphamide-based chemotherapy without radiotherapy for intracranial germinomas: failure of a primary chemotherapy approach. Pediatric Blood & Cancer 43:126-133.

12. Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ, Diez B, Rosenblum M, Brualdi L, Finlay JL (2004). Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. Journal of Clinical Oncology 22:846-853.

13. Kretschmar C, Kleinberg L, Greenberg M, Burger P, Holmes E, Wharam M (2007). Pre-radiation chemotherapy with response-based radiation therapy in children with central nervous system germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. Pediatric Blood & Cancer 48:285-291.

14. Matsutani M (2008). Treatment of intracranial germ cell tumors: the second phase II study of Japanese GCT Study Group. In: 13th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Chicago, IL, p 420.

15. Osuka S, Tsuboi K, Takano S, Ishikawa E, Matsushita A, Tokuuye K, Akine Y, Matsumura A (2007). Long-term outcome of patients with intracranial germinoma. Journal of Neurooncology 83:71-79.

16. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Central Nervous System Cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 64

U NGUYÊN BÀO THẦN KINH

1. ĐẠI CƯƠNG

U nguyên bào thần kinh là loại khối u đặc ác tính ngoài sọ, chiếm khoảng 8-10% trong tổng số các ung thư trẻ em, với tần suất mắc bệnh là 10,3/1 triệu trẻ em. Tuổi thường gặp dưới 10 tuổi, trong đó 50% dưới 2 tuổi. Căn nguyên của bệnh liên quan tới sự rối loạn sắp xếp gen di truyền, bất thường nhiễm sắc thể (NST) biểu hiện mất hoặc sắp xếp lại của nhánh ngắn NST1 hoặc NST 10, 14, 17, 19. Gen sinh ung thư nằm ở nhánh p36 của NST1 và gen N-myc tiền ung thư nằm trên nhánh ngắn NST 2. Sự khuyếch đại gen N-myc trong mô u nguyên bào thần kinh có liên quan đến gen MDR (gen kháng thuốc). Xét nghiệm di truyền: xác định tổn thương nhiễm sắc thể hoặc sự khuyếch đại của gen tham gia sinh ung thư, đặc biệt là gen N-myc là cần thiết và quan trọng cho quyết định phác đồ điều trị, cũng như tiên lượng bệnh.

U nguyên bào thần kinh được chia thành ba mức độ nguy cơ: thấp, trung bình và cao. Nhóm nguy cơ thấp thường gặp ở trẻ nhỏ, khả năng chữa khỏi cao chỉ bằng phẫu thuật. Nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ chữa khỏi còn thấp mặc dù tế bào ung thư rất nhạy cảm với hóa chất, tia xạ.

Yếu tố tiên lượng: phụ thuộc vào tuổi, giai đoạn lâm sàng, hạch vùng bị di căn (trên >01 tuổi), loại mô bệnh học và gen N-myc khuếch đại. Các yếu tố thuận lợi và không thuận lợi phần lớn dựa vào mô bệnh học và tuổi bệnh nhi lúc chẩn đoán bệnh.

U tại chỗ, hoặc bệnh tiến triển ở trẻ <1 tuổi, có thời gian sống thêm cao.

Trẻ lớn, bệnh tiến triển, dù điều trị tích cực kết quả vẫn thấp. Giai đoạn IV kết quả sống thêm 2 năm còn 20%.

- Ferritin/ huyết thanh↑
- LDH/ huyết thanh↑
- Di căn tủy xương

} Trong và sau hóa trị→ có tiên lượng xấu

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

Lâm sàng diễn biến khởi đầu âm thầm, u có thể xuất hiện bất cứ vị trí nào của hệ thần kinh giao cảm.

– Khối u tại ổ bụng chiếm 2/3 các trường hợp ở tuyến thượng thận, bụng to kèm sốt kéo dài, xanh xao, tiêu chảy. Ngoài ra có thể gặp ở vùng cổ, trung thất có kèm theo ho, phù nề mặt, cổ, khó thở.

– Tổn thương di căn: 50% có di căn vào tủy xương, gan, da, ngoài ra còn di căn hạch vùng, hệ thần kinh trung ương.

– Dấu hiệu lồi mắt, xuất huyết quanh hốc mắt (hội chứng Hutchinson).

– Hội chứng cận u: rung giật mắt - co giật chi - thái dương.

– Dấu hiệu toàn thân và kết hợp: sốt, mệt mỏi, sút cân, thiếu máu, nhiễm trùng,

– Gan to, đau xương.

– Tiêu chảy do khối u tiết chất VIP (vasoactive intestinal polypeptide).

2.1.2. Cận lâm sàng

a. Chẩn đoán hình ảnh

– Siêu âm

– Chụp cắt lớp vi tính

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT hoặc PET/MRI toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

b. Xét nghiệm tủy xương

– Huyết tủy đồ tìm di căn tủy xương

– Sinh thiết tủy xương (trong trường hợp tủy không rõ hoặc khó tiếp cận u nguyên phát)

c. Xét nghiệm sinh hóa

– Định lượng calci máu

– Chuyển hóa cathecholamin

– Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): LDH huyết thanh, VMA (Vanillylmandelic acid) nước tiểu, HVA (Homovanillic acid) nước tiểu tăng cao trong một số trường hợp. Có giá trị theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

d. Dấu ấn di truyền

– Có khuyếch đại gen N-Myc hoặc không, tỷ lệ có khuyếch đại gen N-Myc ở nhóm bệnh nhân giai đoạn 3 là 25%, giai đoạn 4 là 32%, giai đoạn 1 và 2 chỉ có 7%.

– Chỉ số DNA, thêm đoạn 17q(17q+), mất đoạn 1p(1p-), mất đoạn 11q(11q-)

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

e. Giải phẫu bệnh

Phân loại dựa trên hình ảnh tế bào xanh tròn nhỏ, với mức độ trưởng thành và biệt hóa. Hóa mô miễn dịch dương tính với Synaptophysin, NSE. Theo hệ thống phân loại u nguyên bào thần kinh quốc tế đưa ra dựa trên mô đệm Schwann, mức độ biệt hóa tế bào, chỉ số gián phân, phân hủy nhân MKI, phân loại các khối u thành mô hình tiên lượng thuận lợi và không thuận lợi. Có 3 loại chính:

– U nguyên bào thần kinh

– U nguyên bào hạch thần kinh

– U hạch thần kinh

Chẩn đoán xác định dựa vào 2 cơ sở sau:

– Mô bệnh học chắc chắn từ bệnh phẩm là tổ chức khối u có nhuộm hóa mô miễn dịch hoặc không. Tăng catecholamine hoặc sản phẩm chuyển hóa trong nước tiểu (hoặc máu).

– Chọc hút tủy xương chắc chắn có tế bào u di căn (đám tế bào hoặc nhuộm hóa mô miễn dịch dương tính) kèm theo tăng catecholamine hoặc sản phẩm chuyển hóa trong nước tiểu (hoặc máu).

2.2. Chẩn đoán giai đoạn

2.2.1. Theo nhóm u nguyên bào thần kinh quốc tế INSS (International Neuroblastoma Staging System)

– Giai đoạn 1: U tại chỗ, cắt bỏ hoàn toàn, vi thể diện cắt âm tính, không có hạch cùng bên.

– Giai đoạn 2A: U một bên tại chỗ không cắt bỏ được hoàn toàn, không có hạch

– Giai đoạn 2B: U một bên tại chỗ có thể cắt bỏ được hoặc không, có hạch cùng bên khối u và không có hạch đối bên khối u.

– Giai đoạn 3: Khối u xâm lấn qua đường giữa có hoặc không kèm di căn hạch vùng; hoặc khối u một bên, di căn hạch đối bên; hoặc khối u lan rộng hai bên di căn hạch.

– Giai đoạn 4: Có di căn hạch, xương, tủy xương, gan, hoặc các cơ quan khác hoặc theo định nghĩa xếp 4S.

– Giai đoạn 4S: Trẻ nhỏ <1 tuổi, u tại vùng được xếp như giai đoạn I hoặc II. Có di căn: di căn gan, da, tủy xương có <10% tế bào ác tính.

2.2.2. Theo nhóm nguy cơ u nguyên bào thần kinh quốc tế INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System)

Với nhóm tuổi 12-18 tháng không có khuếch gen N-myc thuộc nhóm nguy cơ trung bình.

– Giai đoạn L1: U tại chỗ, không có yếu tố nguy cơ

– Giai đoạn L2: U tại chỗ có yếu tố nguy cơ

– Giai đoạn M: Có di căn

– Giai đoạn MS: Có di căn tương tự như 4S.

2.3. Chẩn đoán phân biệt

U nguyên bào thần kinh thường cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh sau:

U tuyến tùng

U tế bào mầm

U thần kinh đệm

U màng não …

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc điều trị chung

3.1.1. Chỉ định điều trị theo giai đoạn INSS

Giai đoạn 1

Phẫu thuật cắt toàn bộ u, tỷ lệ chữa khỏi 90%, trừ các trường hợp có yếu tố tiên lượng xấu, chỉ định điều trị hóa chất hỗ trợ: trẻ trên 2 tuổi, yếu tố sinh học không thuận lợi, tăng Fe/huyết thanh, tăng LDH.

Giai đoạn 2A

– Phẫu thuật: sinh thiết chẩn đoán, cắt bỏ một phần hoặc phẫu thuật u còn lại sau hóa trị có đáp ứng.

– Xạ trị khi còn u hoặc u không phẫu thuật được, liều xạ trị 15-20Gy, phân liều 1,5-1,8Gy.

– Điều trị hóa chất phác đồ có cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, VP 16 (4-6 chu kỳ).

– Tỷ lệ sống thêm là 75-90%.

Giai đoạn 2B,3

– Trẻ <1 tuổi, cắt bỏ u nếu có thể, điều trị hóa chất cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, VP 16 hoặc vincristine, cisplatin ± VP 16 (6-8 chu kỳ), tỷ lệ chữa khỏi 80%.

– Trẻ từ 1 tuổi trở lên nếu u cắt bỏ được cắt u + điều trị hóa chất.

Nếu u không cắt bỏ được, điều trị hóa chất ± tia xạ, sau đó phẫu thuật cắt u bổ sung

Phác đồ cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, VP 16 (6-8 chu kỳ)

Xạ trị vào những vùng dẫn lưu hạch.

Giai đoạn 4

Cần phân biệt những bệnh nhi ở giai đoạn 4S với bệnh nhi giai đoạn 4. Tiên lượng ở giai đoạn di căn tùy thuộc vào tuổi của trẻ lúc chẩn đoán: trẻ dưới 1 tuổi, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm khoảng 50-80%, trong khi trẻ >1 tuổi tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ còn 10-40%.

Điều trị hóa chất tấn công với: cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, teniposid hoặc teniposid + vincristine.

Phẫu thuật và xạ trị để kiểm soát tại chỗ nếu có đáp ứng.

Điều trị hóa chất làm sạch tủy (dùng ifosfamide hoặc cisplatin tăng liều) ± 13 cis-retinoic acid + ghép tủy tự thân, hoặc liệu pháp kháng thể đơn dòng.

Giai đoạn 4S (theo INSS) đặc biệt trẻ <1 tuổi.

Có tỷ lệ bệnh tự thoái lui cao, thời gian sống thêm 2 năm >90%.

Điều trị hóa chất 6-10 tuần chỉ định trong trường hợp có triệu chứng xâm lấn các cơ quan, mà việc cắt bỏ u không thực hiện được. Xạ trị cân nhắc khi u không đáp ứng với hóa chất.

3.1.2. Chỉ định điều trị theo các yếu tố nguy cơ

Bệnh nhân giai đoạn 1, 2 (trừ bệnh nhân trên 1 tuổi lúc chẩn đoán, N-myc, mô bệnh học thể không thuận lợi) điều trị chủ yếu bằng phẫu thuật.

Không có gen N-myc khuếch đại, yếu tố mô học không thuận lợi

Điều trị hóa chất 24 tuần với cyclophosphamide, doxorubicin, carboplatin, VP 16 + cắt u ± tia xạ nếu còn sót u.

Nhóm nguy cơ trung bình

Bệnh nhân giai đoạn 3, dưới 1 tuổi không có sự khuếch đại gen N-myc. Bệnh nhân giai đoạn 3, trên 1 tuổi không có sự khuếch đại gen N-myc, thể giải phẫu bệnh thể thuận lợi. Trẻ bú mẹ giai đoạn IV không có sự khuếch đại gen N-myc. Giai đoạn 4S không có sự khuếch đại gen N-myc, thể giải phẫu bệnh thể không thuận lợi. Điều trị hóa chất 24 tuần với cyclophosphamide, doxorubicin, carboplatin, VP 16 phối hợp tia xạ 24-30Gy vào diện u và hạch.

Nhóm nguy cơ cao

Bệnh nhân thuộc một trong các trường hợp sau:

- Giai đoạn 2 có sự khuếch đại gen N-myc, thể giải phẫu bệnh không thuận lợi.
- Giai đoạn 3 có sự khuếch đại gen N-myc.
- Trên 1 tuổi thể giải phẫu bệnh không thuận lợi.
- Giai đoạn 4, trên 1 tuổi.
- Giai đoạn 4S có sự khuếch đại gen N-myc.

Điều trị hóa chất 24 tuần với cyclophosphamide, doxorubicin, carboplatin, VP 16 ± có Ifosfamide và cisplatin liều cao, sau đó mổ cắt u nếu được. Hóa chất làm sạch tủy + truyền tế bào gốc máu ngoại biên ± tia xạ, điều trị tiếp với 13-cis retinoic acid uống 6 tháng.

3.2. Phẫu thuật

– Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán, điều trị, nhưng không phải là cách thức điều trị được lựa chọn đầu tiên với trẻ em được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh nguy cơ cao. Phẫu thuật khẳng định chẩn đoán, cung cấp mẫu tổ chức để nghiên cứu gen. Phẫu thuật "second-look" với mục đích khẳng định sự đáp ứng với điều trị, lấy phần bệnh còn sót lại nhất là nhóm nguy cơ cao. Với hiệu quả của hóa trị liệu với nhóm u nguyên bào thần kinh nguy cơ cao, thoái giảm kích thước khối u cũng như những di căn xa, khả năng cắt bỏ bộ phận cơ thể thời điểm chẩn đoán có thể được loại trừ.

– Các phương pháp phẫu thuật: mổ mở kinh điển, phẫu thuật nội soi, phẫu thuật robot là những tiến bộ trong những năm gần đây. Chỉ định áp dụng từng phương pháp tùy thuộc vào giai đoạn, thể trạng chung của bệnh nhi và trình độ của phẫu thuật viên.

– Biến chứng phẫu thuật u nguyên bào thần kinh chiếm tỷ lệ từ 5%-25% bao gồm phải cắt thận, chảy máu trong mổ, lồng ruột sau phẫu thuật, dính ruột, tổn thương mạch máu thận, và suy thận hiếm gặp hơn. Biến chứng phẫu thuật gặp nhiều nhất ở trẻ nhỏ, nhóm này gồm tuổi từ 0 đến 2 tháng, giai đoạn 4S theo INSS, có tỷ lệ sống thêm cao. Do đó loại trừ những biến chứng phẫu thuật ở nhóm này là vấn đề quan trọng. Ngoài ra còn phải kể đến các biến chứng liên quan đến gây mê hồi sức ở trẻ em, vì thế chú trọng phát triển các kỹ năng phẫu thuật u nguyên bào thần kinh cần phải nâng cao trình độ gây mê hồi sức trong phẫu thuật nhi khoa nói chung và u nguyên bào thần kinh nói riêng.

3.3. Xạ trị

U nguyên bào thần kinh nguy cơ cao rất nhạy cảm với tia xạ, nhưng không dùng xạ trị điều trị triệt căn u nguyên bào thần kinh, bởi những nguy cơ di căn xa của bệnh.

3.3.1. Chỉ định xạ trị

– U nguyên bào thần kinh nguy cơ trung bình khi:

+ Tiến triển trong quá trình điều trị hóa chất

+ Bệnh dai dẳng sau tất cả các phương pháp điều trị khác (hóa chất và phẫu thuật)

– U nguyên bào thần kinh nguy cơ cao

– Xạ trị cấp cứu trong trường hợp:

+ Khối u chèn ép tủy

+ Khối u gan gây khó thở

+ Khối u hố mắt gây mất thị lực

– Xạ trị triệu chứng trong trường hợp u nguyên bào thần kinh di căn.

3.3.2. Thể tích xạ trị

Dựa theo ICRU 50, 62 và phác đồ của COG (Children's Oncology Group's)

– GTV: Thể tích u thô được phát hiện bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như CT, MRI, MIBG scan (Metaiodobenzylguanidine scan).

+GTV1: thể tích u thô trước phẫu thuật nhưng sau điều trị hóa chất, tương ứng với vùng giải phẫu có nguy cơ tế bào u tồn dư cao nhất, nơi mà giới hạn xung quanh bởi các mô lành. GTV1 bao gồm vùng khối u xâm lấn được xác định trong mổ hoặc trên giải phẫu bệnh. GTV không bao gồm vùng xâm lấn trước điều trị hóa chất hoặc vùng hạch không di căn.

Nếu một thể tích lớn u được cắt bỏ tại thời điểm chẩn đoán, GTV1 sẽ dựa trên thể tích u ban đầu lúc chẩn đoán.

Trong trường hợp có sự khác biệt giữa chẩn đoán hình ảnh và tổn thương trong mổ, GTV1 được lựa chọn là thể tích lớn hơn.

Khi khối u đè đẩy các cấu trúc mô lành nhưng không xâm lấn và sau phẫu thuật, mô lành trở về vị trí bình thường, chỉ có mép của mô lành (<3mm) nơi tiếp xúc với khối u là bao gồm trong GTV1.

+GTV2: thể tích u tồn dư sau hóa chất và phẫu thuật, thể tích >1cm^3

Nếu khối u nằm ở vùng di động lớn như dưới cơ hoành, hình ảnh 4D nên được sử dụng để xác định GTV2.

+mgTV: là thể tích u di căn sau khi điều trị hóa chất

+CTV: thể tích u lâm sàng

+CTV1 = GTV1 + 1cm, để đảm bảo bao gồm thể tích vi xâm lấn. Nếu có bằng chứng rõ ràng của xâm lấn vào cơ quan lân cận trên chẩn đoán hình ảnh hoặc trong mổ, CTV1 nên được mở rộng vào trong vùng cơ quan thay vì chỉ ở diện tiếp xúc. Nếu không có xâm lấn, CTV cần được chỉnh sửa để loại bỏ thận, gan, thân cột sống.

+CTV2 = GTV2 + 1cm

+mCTV = mgTV + 1cm

– PTV: thể tích lập kế hoạch = CTV + 0,5-1cm

3.3.3. Liều xạ trị

Liều xạ tại u thường khoảng 13-30Gy tùy thuộc vào tuổi, thể tích u và vị trí u. Tia xạ trải liều từ 150 cGy đến 300 cGy phụ thuộc vào thể tích, vị trí u.

– PTV1: 21,6Gy (1,8Gy/fr)

– PTV2: 36Gy (1,8Gy/fr)

– Tổn thương di căn: 21,6Gy (1,8Gy/fr)

– Gan to dẫn đến khó thở: xạ toàn gan: 4,5Gy (1,5Gy/fr)

– Xạ toàn trục: 21,6Gy (1,8Gy/fr)

3.3.4. Kỹ thuật xạ trị

– Mô phỏng: Sử dụng CT mô phỏng để lập kế hoạch điều trị được khuyến cáo rộng rãi, lát cắt nên ≤3mm. Tùy theo vị trí u, cần các phương tiện cố định và kiểm soát sự di động.

– Trường hợp trẻ nhỏ, cân nhắc xạ trị có gây mê.

– Xạ trị 2D: hiện nay không sử dụng.

– Xạ trị 3 chiều theo hình dạng (3D-CRT): là kỹ thuật được sử dụng phổ biến nhất hiện nay. Xạ trị trường chiếu ngoài với máy xạ trị photon có mức năng lượng ≥6 MV.

– Xạ trị điều biến liều (IMRT): IMRT sử dụng nhiều trường chiếu nhỏ hơn so với xạ trị 3D thông thường và cường độ chùm tia ở một số khu vực có thể thay đổi để phân bố liều cao nhất tới tổ chức đích đồng thời giảm liều tới mô lành xung quanh. Mức năng lượng thường sử dụng 6-10 MV.

– Xạ phẫu: là sử dụng các chùm năng lượng cao, hội tụ tập trung tại khối u để điều trị các khối u nhỏ có ranh giới rõ. Trong y văn, Nathan C. Rowland và cộng sự đã mô tả hai trường hợp sử dụng xạ phẫu gamma knife với khối u nguyên bào thần kinh nguy cơ cao tái phát di căn não.

– Xạ trị proton: là phương pháp tiến bộ mới đang được nghiên cứu và phát triển trong những năm gần đây. Xạ trị proton giúp phân bố tối đa liều tới tổ chức đích và giảm đáng kể liều tới mô lành.

3.4. Điều trị nội khoa

3.4.1. Điều trị hóa chất

Liệu pháp điều trị hóa chất (Hóa trị liệu) là biện pháp cơ bản chỉ định cho bệnh u nguyên bào thần kinh ở nhóm nguy cơ trung bình và nguy cơ cao. Hóa trị liệu cũng được sử dụng trong trường hợp nhóm nguy cơ thấp nhưng với triệu chứng chèn ép tạng trong cơ thể.

Phác đồ hóa chất điều trị u nguyên bào thần kinh:

Phác đồ CadO (chu kỳ 1, 3)

Cyclophosphamide 300mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg/m^2), truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 5

Doxorubicine 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 5.

Chu kỳ 21 ngày

Xen kẽ với

Phác đồ carboplatin và etoposide (chu kỳ 2,4)

Carboplatin 160mg/m^2, truyền tĩnh mạch từ ngày 1-5

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch từ ngày 1-5

Chu kỳ 21 ngày

G-CSF hỗ trợ

Phác đồ OPEC/OJEC(4OPEC/3OJEC)

OPEC

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch (liều tải) ngày 1

Cisplatin 80mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 24 giờ ngày 1

Etoposide 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 4 giờ ngày 3

Cyclophosphamide 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

OJEC

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch (liều tải) ngày 1

Carboplatin 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 24 giờ ngày 1

Etoposide 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 4 giờ ngày 1

Cyclophosphamide 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Phác đồ POG 8742

Cisplatin 90mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2

Cyclophosphamide 150mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 3-10

Doxorubicin 35mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 11

Chu kỳ 21-28 ngày

Nhóm phác đồ bước 2, hoặc chỉ định bước 1 cho nhóm nguy cơ cao

Phác đồ CCG 3891(91-96)

Cisplatin 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 3, 6

Cyclophosphamide 900mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 4, 5

Doxorubicin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 3

Phác đồ CDEC (tuần 0, 4, 8, 13, 18)

Cisplatin 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 0 trong 6 giờ

Doxorubicin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2, ngày

Cyclophosphamide 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 3, ngày 4

Phác đồ CIDE (hoặc tuần 22 và tuần 26, 30)

Cisplatin 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 6 giờ ngày 0-3

Ifosfamide 2.500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 0-3

Mesna bảo vệ tiết niệu

Doxorubicin 1mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ từ ngày 0-3

Etoposide 125mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 0-3

Phác đồ CEM-TBI

Carboplatin 250mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày -8 đến ngày -5

Etoposide 160mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày -8 đến -5

Melphalan 140mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày -7

Melphalan 70mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày -6

Tia xạ toàn cơ thể ngày -3 đến -1.

Ghép tế bào gốc tự thân ngày 0

Phác đồ Study NB 82

ACVD 5 chu kỳ (tuần 1, 8, 16, 24, 32)

Doxorubicin 35mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cyclophosphamide 150mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-7

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

DTIC 250mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4

PCVm5 chu kỳ (tuần 4, 12, 20, 28, 36)

Cisplatin 20mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Cyclophosphamide 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Teniposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Phác đồ NB 97

Giai đoạn tấn công

CAV × 4 (đợt 1, 2, 4, 6)

Cyclophosphamide 70mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch trong 6 giờ ngày 1, ngày 2

Adriamycin 25mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch trong 24 giờ ngày 1, ngày 2, ngày 3

Vincristine 0,022ng/kg/ngày, truyền tĩnh mạch trong 6 giờ ngày 1, ngày 2, ngày 3

P/VP × 3 (đợt 3, 5, 7)

Cisplatin 50mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ ngày 1, ngày 2, ngày 3, ngày 4

Etoposide 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ngày 1, ngày 2, ngày 3

Xem xét phẫu thuật cắt u nguyên phát

Giai đoạn củng cố

Phác đồ

Busulfan 150mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 2, ngày 3, ngày 4

Melphalan 140mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 6

Ghép tế bào gốc tự thân ngày 8

Phác đồ: Cyclophosphamide + topotecan

Cyclophosphamide 250mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Topotecan 0,75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

G- CSF hỗ trợ từ ngày 6, 7 xét nghiệm công thức máu, dừng thuốc khi BC hạt trung tính >3G/L

Phác đồ: Temozolomide+ irinotecan

Temozolomide 100mg/m^2/ngày uống 1-5

Irinotecan 10mg/m^2/ngày truyền tĩnh mạch ngày 5

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ:

Temozolomide 100mg/m^2/ngày uống từ ngày 1-5

Bevacizumab 10mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15

Chu kỳ 4 tuần, điều trị 6 đợt

Phác đồ:

Temozolomide 100mg/m^2 /ngày uống từ ngày 1-5

Irinotecan 50mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Bevacizumab 15mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 3 tuần, điều trị 6 đợt

Phác đồ:

Topotecan 0,75mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Temozolomide 100mg/m^2/ngày uống từ ngày 1-5

Bevacizumab 10mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 15

Chu kỳ 4 tuần, điều trị 6 đợt

3.4.2. Cấy ghép tế bào gốc

Điều trị u nguyên bào thần kinh tích cực bằng hóa trị liệu liều cao và cấy ghép tế bào gốc, sử dụng kết hợp các phương pháp hóa trị, xạ trị, retinoids và các phương pháp điều trị khác. Một thử nghiệm lâm sàng gần đây đã xem xét liệu việc cấy ghép hai tế bào gốc cho trẻ em mắc u nguyên bào thần kinh nguy cơ cao có hiệu quả tốt hơn so với chỉ ghép một tế bào gốc. Các nghiên cứu khác đang tìm kiếm xem liệu sử dụng tế bào gốc được hiến tặng từ người khác (ghép tế bào gốc dị thân) cải thiện các khối u khó điều trị.

3.4.3. Các phương pháp điều trị khác

Retinoids: Retinoids như 13- cis - retinoic acid (isotretinoin) đã làm giảm nguy cơ tái phát sau khi điều trị ở trẻ em mắc u nguyên bào thần kinh nguy cơ cao, đặc biệt là khi các bệnh nhi được điều trị bằng một số liệu pháp miễn dịch.

Thuốc điều trị đích: Hiện có nghiên cứu các loại thuốc nhắm vào các con đường bên trong các tế bào u nguyên bào thần kinh giúp chúng phát triển, chẳng hạn như crizotinib* cho con đường ALK và alisertib (MLN8237) cho con đường aurora A.

Crizotinib* là một loại thuốc nhắm vào các tế bào có sự thay đổi trong gen *ALK*. Có tới 15% u nguyên bào thần kinh có những thay đổi trong gen này. Một số loại thuốc khác gồm bortezomib, vorinuler*, temsirolimus*, bevacizumab, nifurtimox và DMFO cũng được đưa vào điều trị

Liệu pháp miễn dịch: Liệu pháp miễn dịch là việc sử dụng các loại thuốc để giúp hệ thống miễn dịch của chính bệnh nhân chống lại ung thư. Một vài loại liệu pháp miễn dịch khác nhau đang được sử dụng trong u nguyên bào thần kinh.

Kháng thể đơn dòng Anti-GD2

Các kháng thể đơn dòng dinutuximab, nhắm vào GD2 trên các tế bào u nguyên bào thần kinh, hiện được sử dụng thường xuyên cho trẻ em mắc u nguyên bào thần kinh nguy cơ cao, để giúp các tế bào hệ thống miễn dịch tìm và tiêu diệt các tế bào ung thư.

Các thử nghiệm lâm sàng hiện đang thử nghiệm hiệu quả của một số kháng thể khác nhắm vào GD2:

Hu14.18-IL2 là một kháng thể được liên kết với interleukin-2 (một cytokine tăng cường miễn dịch). Kết quả ban đầu đã phát hiện ra rằng sự kết hợp kháng thể/ cytokine này có thể giúp một số trẻ em mà các phương pháp điều trị khác không còn hiệu quả.

Hu14.18K322A là một kháng thể được sửa đổi có thể hoạt động tốt như các kháng thể GD2 khác mà không có một số tác dụng phụ.

Hu3F8 là một kháng thể được sửa đổi khác nhắm vào GD2. Nó đang được nghiên cứu kết hợp với các phương pháp điều trị khác.

Vaccin: Một số vaccin ung thư cũng đang được nghiên cứu để sử dụng chống lại u nguyên bào thần kinh. Đối với các loại vắc-xin này, tiêm tế bào u nguyên bào thần kinh sửa đổi hoặc các chất khác được đưa ra để cố gắng có được hệ thống miễn dịch của chính đứa trẻ để tấn công các tế bào ung thư. Những phương pháp điều trị này vẫn đang trong giai đoạn đầu của các thử nghiệm lâm sàng.

Liệu pháp tế bào CAR: là liệu pháp mới đầy hứa hẹn để có được các tế bào miễn dịch của chính bệnh nhân được gọi là tế bào T (một loại tế bào bạch cầu) để chống lại ung thư bằng cách thay đổi chúng trong phòng thí nghiệm để chúng có thể tìm và tiêu diệt các tế bào ung thư. Các tế bào T được sử dụng trong liệu pháp tế bào CAR được thay đổi trong phòng thí nghiệm để phát hiện các tế bào ung thư cụ thể bằng cách thêm một thụ thể nhân tạo (được gọi là thụ thể kháng nguyên chimeric hoặc CAR). Một thử nghiệm đầu tiên đã tạo ra các tế bào CAR - T để nhắm mục tiêu GD2 trên các tế bào u

nguyên bào thần kinh. Các thử nghiệm lâm sàng khác đang nghiên cứu sử dụng tế bào CAR- T nhắm vào các protein khác ở bên ngoài tế bào u nguyên bào thần kinh.

Những trường hợp tái phát di căn, chuyển phác đồ bậc cao hơn, hoặc dùng sản phẩm hóa chất chống ung thư mới, điều trị bằng đồng vị phóng xạ MIBG, điều trị các tác nhân đích sinh học: bằng retinoid, điều trị miễn dịch bằng kháng thể kháng GD2. Tác nhân chống tăng sinh mạch đang được nghiên cứu điều trị trên nhóm có khuyếch đại gen N-Myc. Liệu pháp ức chế kinase đang được thử nghiệm.

4. PHÒNG BỆNH

Tránh tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư, xét nghiệm sàng lọc trước sinh các đột biến gen…

5. TIÊN LƯỢNG

Kết quả điều trị sống thêm sau 5 năm nhóm nguy cơ cao là 50%, nhóm nguy cơ thường là 90%.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Lịch trình theo dõi và chỉ định xét nghiệm đánh giá phụ thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng, tình trạng lúc ra viện, theo dõi tái phát, di căn và xử trí các tác dụng phụ của điều trị.

Lịch trình: Khám 2 tháng 1 lần trong năm đầu, khám 3 tháng 1 lần trong năm thứ hai và năm thứ ba, nếu ổn định từ năm thứ tư trở đi khám 6 tháng 1 lần.

Khám lâm sàng, xét nghiệm chất chỉ điểm u, chụp Xquang, siêu âm, chụp CT scan hoặc MRI (phụ thuộc vào từng trường hợp có chỉ định phù hợp).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

8. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
11. Mai Trọng Khoa (2012). Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
12. Trần Chánh Khương, Huỳnh Thị Ngọc Hạnh (2006). U nguyên bào thần kinh. Bệnh ung thư trẻ em. Nhà xuất bản Y học; 167-171.
13. Corvetta D, Chayka O, Gherardi S, et al (2013). Physical interaction between MYCN oncogene and polycomb repressive complex 2 (PRC2) in neuroblastoma: functional and therapeutic implications. J Biol Chem. 288(12):8332-41.
14. Groh T, Hrabeta J, Poljakova J, et al (2012). "Impact of histone deacetylase inhibitor valproic acid on the anticancer effect of etoposide on neuroblastoma cells". Neuro Endocrinol Lett; 33 Suppl 3:16-24.
15. Krosch TC, Sangwan V, Banerjee S, et al (2013)."Triptolide-mediated cell death in neuroblastoma occurs by both apoptosis and autophagy pathways and results in inhibition of nuclear factor-kappa B activity". Am J Surg. 205(4):387-96.
16. Mueller S, Bhargava S, Molinaro AM, et al (2013). "Poly (ADP-Ribose) polymerase inhibitor MK-4827 together with radiation as a novel therapy for metastatic neuroblastoma". Anticancer Res. 33(3):755-62.
17. Park JR, Bagatell R, London WB, et al (2013). "Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma". Pediatr Blood Cancer. 60(6): 985-93.
18. Simon T, Haberle B, Hero B et al (2013). "Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis". J Clin Oncol. 31(6): 752-8.
19. Berthold F, Ernst A, Hero B, et al(2018). Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. Br J Cancer. 119:282.
20. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Central Nervous System Cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 65

U THẦN KINH ĐỆM TRẺ EM

1. ĐẠI CƯƠNG

U thần kinh đệm (Glioma) xuất phát từ tế bào thần kinh đệm - hỗ trợ và nuôi dưỡng các tế bào thần kinh trong não. Khoảng 33% các khối u não nói chung là u thần kinh đệm. Gliomas được gọi là các khối u não theo trục trong não vì chúng phát triển trong bộ não và thường lẫn với mô não bình thường.

Các khối u thần kinh đệm là loại u não phổ biến nhất ở trẻ em, chiếm khoảng 25% u não ở trẻ em, chiếm gần 50% khối u thần kinh trung ương (não và tủy sống) và hầu hết là độ ác tính thấp (80%), có khả năng điều trị, tỷ lệ chữa khỏi cao. Loại u thần kinh đệm phổ biến nhất, được gọi là u sao bào lông, có tỷ lệ chữa khỏi trên 90%.

Tiểu ban u thần kinh đệm của các khối u não thuộc Hội Ung thư trẻ em Quốc tế (SIOP) đã phát triển một chiến lược điều trị đa mô thức, toàn diện cho u thần kinh đệm trẻ em, được thí điểm và chấp nhận rộng rãi trên lâm sàng. Bệnh nhân tiến triển sau phẫu thuật hoặc bệnh đe dọa đến chức năng thần kinh được xem xét điều trị bằng các phương pháp không phẫu thuật.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng của một khối u thần kinh đệm phụ thuộc rất nhiều vào kích thước khối u và vị trí của u trong não.

Một số triệu chứng phổ biến nhất bao gồm:

– Nhức đầu, đặc biệt là vào buổi sáng hoặc đỡ hơn sau khi nôn.

– Nôn nghiêm trọng hoặc thường xuyên mà không có các dấu hiệu khác của bệnh dạ dày-ruột.

– Các vấn đề về thị giác, như thị giác kép, thị lực mờ hoặc mất thị lực.

– Động tác vụng về. Khó đi bộ hoặc cân bằng do yếu chân, tay, tê.

– Động kinh

– Tăng hoặc giảm cân

– Dậy thì sớm

– Nhầm lẫn

– Có vấn đề về lời nói

– Buồn ngủ

– Thay đổi hành vi.

2.1.2. Xét nghiệm cận lâm sàng

– Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cộng hưởng từ (MRI) để đánh giá khối u, vị trí và kích thước của u

Chụp cột sống, chụp Xquang ống sống của toàn bộ cột sống kiểm tra xem có khối u bên trong cột sống hay không thông qua tiêm chất cản quang vào dịch não tủy.

Chụp PET/CT hoặc PET/MRI toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Thăm dò chức năng

Điện não: Electroencephalogram (EEG), đo hoạt động điện của não.

– Xét nghiệm khác

Chọc hút dịch não tủy xét nghiệm xem khối u có lan tràn không.

Các dấu ấn sinh học hoặc đột biến gen được tìm thấy trong khối u có thể giúp xác định tiên lượng, bao gồm: IDH1, IDH2, MGMT, EGFR và đồng mất đoạn nhiễm sắc thể 1p/19q. Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

– Xét nghiệm mô bệnh học

Lấy mẫu sinh thiết hoặc mô từ khối u: Khẳng định loại khối u và độ ác tính của nó, đặc điểm sinh học phân tử của các tế bào khối u.

Cần chẩn đoán độ ác tính từ độ I đến độ IV. Theo phân loại giải phẫu bệnh các khối u thần kinh trung ương 2016, u thần kinh đệm cụ thể gồm:

– U thần kinh đệm độ I: Pilocytic astrocytoma. Hay gặp ở trẻ em. U thường ở tiểu não, thân não, đôi khi ở bán cầu đại não.

– U thần kinh đệm độ II: Gồm astrocytoma, oligodendroglioma và oligoastrocytoma hỗn hợp. Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors: Diffuse astrocytoma, IDH (+), gemistocytic astrocytoma, IDH (+), diffuse astrocytoma, IDH (+), diffuse astrocytoma, NOS. Oligodendroglioma với IDH (+) và mất 1p/19q.

– U thần kinh đệm độ III: Gồm anaplastic astrocytoma với IDH (+), anaplastic astrocytoma với IDH (-), anaplastic astrocytoma, NOS, anaplastic oligodendroglioma với IDH (+) và mất 1p/19q, và oligoastrocytoma hỗn hợp bất thục sản, anaplastic oligoastrocytoma, NOS.

– U thần kinh đệm độ IV: Glioblastoma không có đột biến IDH, glioblastoma tế bào khổng lồ, gliosarcoma, glioblastoma dạng biểu bì, glioblastoma có đột biến IDH, glioblastoma, NOS.

Các khối u sao bào khác: Pilomyxoid astrocytoma, subependymal giant cell astrocytoma, pleomorphic xantho astrocytoma, anaplastic pleomorphic xantho astrocytoma.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

U nguyên bào thần kinh

U tuyến tùng

U tế bào mầm

U màng não …

3. ĐIỀU TRỊ

Điều trị u thần kinh đệm phụ thuộc vào vị trí u và độ ác tính

3.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật là phương pháp điều trị đầu tiên với tất cả các loại u thần kinh đệm ở trẻ em. Phẫu thuật nhằm lấy bỏ u tối đa hoặc làm sinh thiết với các u ở vị trí khó, phẫu thuật điều trị các biến chứng (ứ dịch não tủy, giảm áp lực trong hộp sọ). Tùy thuộc vào vị trí khối u, tuổi, tình trạng bệnh nhân, các phương pháp điều trị tiếp theo mà có chiến thuật điều trị khác nhau.

Có thể phẫu thuật mở hộp sọ vi phẫu hoặc phẫu thuật bằng hệ thống vi phẫu định vị.

3.2. Xạ trị

Xạ trị được thực hiện sau khi phẫu thuật cho một số loại u thần kinh đệm hoặc cho bệnh nhân trong trường hợp phẫu thuật không lấy được hết u. Ba loại xạ trị được sử dụng để điều trị u thần kinh đệm: Xạ trị chiếu ngoài, xạ phẫu, xạ trị áp sát.

3.2.1. Xạ trị u thần kinh đệm độ thấp

Tổng liều từ 45-54Gy với phân liều 1,8-2Gy. Tuy nhiên, với thể IDH âm tính, nên xem xét việc xạ trị đến liều 59,4-60Gy do tính chất tái phát và xâm lấn cao của thể này.

Xạ phẫu liều 14-22Gy.

3.2.2. Xạ trị u thần kinh đệm độ cao

Thể tích trường chiếu xạ được lấy từ thể tích toàn bộ khối u mở rộng thêm 1-2cm đối với độ III, và 2-2,5cm đối với độ IV.

Liều khuyến cáo là 60Gy với phân liều 2Gy và 59,4Gy với phân liều 1,8Gy. Tuy nhiên, có thể cân nhắc giảm liều với phân liều 55,8-57,6Gy với phân liều 1,8Gy hoặc 57Gy với phân liều 1,9Gy trong trường hợp thể tích khối u quá lớn, u nguyên bào thần kinh đệm lan tỏa (gliomatosis) hoặc u sao bào độ III.

Xạ phẫu liều 14-22Gy.

3.3. Điều trị nội khoa

Hóa trị u thần kinh đệm độ cao ở trẻ em:

Phác đồ

Với bệnh nhi >3 năm tuổi

Temozolomide liều 150-200mg/m^2 mỗi ngày một lần duy nhất, dùng trong 5 ngày

Chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ PEV

Cisplatin 20mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày 1-5

Etoposide 100mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1-3 (luôn luôn sau Cisplatin).

Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch, ngày 5.

Sau đó truyền vincristine hàng tuần với liều như trên.

Phác đồ PEI

Cisplatin 20mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày 1-5

Etoposide 100mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1-3

Ifosfamide 1,5g/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ,ngày 1-5

Uromitexan (Mesna) 500mg/m^2 tiêm ngay trước, và sau truyền ifosfamide 4 giờ, 8 giờ.

Uống valproic acid được bắt đầu ở liều 10mg/kg/ngày, trong 1 tuần, sau đó 20mg/kg/ngày trong tuần 2.

Truyền dịch 2,4 L/m^2/24 giờ bắt đầu ít nhất 8 giờ trước truyền cisplatin và truyền dịch tiếp 24 giờ sau khi kết thúc hóa chất.

Phác đồ PVC

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong ngày 1

Lomustin* 100mg/m^2, uống

Prednisone 40mg/m^2/ngày x 14 ngày.

Phác đồ

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong ngày 1

Lomustin* 100mg/m^2, uống.

Procarbazine 75mg/m^2, uống.

Hydroxyurea 3.000mg/m^2, uống.

Cisplatin 90mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong ngày 1

Cytarabine 300mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong ngày 1

Dacarbazine 150mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong ngày 1

Methylprednisolone 300mg/m^2 uống x 3 liều.

Phác đồ

Cilengitide* 120-2400mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ

Phác đồ

Bevacizumab 10mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Irinotecan 125mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Nhắc lại mỗi 2 tuần

Phác đồ

Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 1 của tuần 1-10.

Carboplatin 550mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 trong 1 giờ của tuần 1, 4, 7, và 10.

Liều thuốc được thay đổi cho trẻ em có trọng lượng <10kg (tính trên 1kg). Trẻ em dưới 6 tháng tuổi được khuyến cáo giảm thêm một phần ba. Giảm liều được quy định trong trường hợp có độc tính về huyết học hay cơ quan.

Phác đồ

Cisplatin 25mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1-3.

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1-3.

Chu kỳ mỗi 3 tuần

Phác đồ

Carboplatin 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ ngày 1, trong 4 tuần liên tiếp, nghỉ 2 tuần, rồi nhắc lại 4 tuần tiếp.

Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch hàng tuần x 10 tuần đồng thời với carboplatin.

Phác đồ

Carboplatin 175mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, trong 4 tuần liên tiếp.

Vincristine 1.5mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch hàng tuần trong 3 tuần đầu.

Lặp lại mỗi 4 tuần (nghĩa là có 3 tuần nghỉ giữa mỗi đợt duy trì, tiếp tục như vậy tới 12 chu kỳ ở những trẻ ổn định bệnh hoặc cải thiện.

Một số thuốc mới

Các chất *ức chế thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR)*

– Cetuximab đang được nghiên cứu như một phần trong phác đồ điều trị hóa xạ trị trên bệnh nhân trẻ em u thần kinh đệm ở cầu não độ ác tính cao và các u sao bào. Kết quả bước đầu của nghiên cứu này là đa số bệnh nhân đạt sống thêm không tiến triển 1 năm.

– Nimotuzumab là một kháng thể đơn dòng h-R3 chống EGFR đang nghiên cứu điều trị u thần kinh đệm ác tính cao ở trẻ em. Nimotuzumab được truyền với liều tấn công 150mg/m^2 hàng tuần trong 6 tuần, sau đó điều trị duy trì 4 lần truyền. Đáp ứng khách quan đạt được ở 14 trong 46 bệnh nhân: đáp ứng một phần trong 4 bệnh nhân, bệnh ổn định trong 10 bệnh nhân. Sống thêm toàn bộ trung bình tăng lên ở nhóm có đáp ứng (10 tháng) so với ở nhóm không đáp ứng (4 tháng).

– Erlotinib, gefitinib, imatinib là các thuốc phân tử nhỏ tác động lên các thụ thể EGFR và PDGFR (platelet derived growth factor receptors) cũng đang được nghiên cứu đánh giá hiệu quả trong u thần kinh đệm.

Các vaccin dựa trên tế bào đuôi gai

Các tế bào đuôi gai tự thân gắn với các chuỗi peptid khối u mất acid chỉ ra là có kích hoạt đáp ứng tế bào T ở bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm. Trong một thử nghiệm pha II, chủng ngừa vaccine tế bào đuôi gai ở 32 bệnh nhân người lớn bị u nguyên bào thần kinh đệm, cả thời gian tiến triển u và thời gian sống thêm đều dài hơn có ý nghĩa ở những bệnh nhân đáp ứng với vaccin - báo cáo đầu tiên về mối liên quan giữa hoạt động của tế bào T và đáp ứng lâm sàng ở người. Điều trị miễn dịch dựa trên tế bào đuôi gai hiện nay cũng đã được thử nghiệm ở trẻ em; 45 trẻ điều trị trước bằng phẫu thuật và hóa xạ được tiêm chủng, trong đó bao gồm 33 trẻ bị u thần kinh đệm ác tính cao. Chỉ có tác dụng phụ nhẹ. Có 6 bệnh nhân sống thêm lâu dài (sống thêm toàn bộ >24 tháng) trong những bệnh nhân u thần kinh đệm ác tính cao trẻ em tái phát (bao gồm 3 bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm) và 4 trong những bệnh nhân này vẫn sống đến thời điểm theo dõi cuối cùng, giữa 36 và 86 tháng.

Các trị liệu đang phát triển khác

Liệu pháp bắt neutron bằng boron (một dạng xạ trị thử nghiệm sử dụng một chùm tia neutron tương tác với boron đã tiêm vào một bệnh nhân), các tế bào T độc tế bào đặc hiệu cytomegalovirus, IL-13-PE38QR và chất ức chế tăng cường LDE225. Ức chế telomerase cũng đang được gợi ý là phương pháp điều trị mới u nguyên bào thần kinh đệm, một telomerase người phiên mã ngược được biểu hiện ở mức cao trong hầu hết các u sao bào trẻ em.

Ức chế gamma secretase, chẳng hạn MK-0752 và RO4929097, đang được phát triển để ức chế tín hiệu Notch, một kiểu phát tín hiệu được cho là rất quan trọng trong sống còn của tế bào u nguyên bào thần kinh đệm. Hoạt tính của Akt là một phát hiện hay gặp trong u tế bào thần kinh đệm ác tính trẻ em, và ức chế Akt là một đích điều trị tiềm năng. Cuối cùng, ABT-888, một chất ức chế poly(ADP-ribose) polymerase đang được nghiên cứu kết hợp với temozolomide ở những bệnh nhân trẻ có u TKTW tái phát hoặc dai dẳng.

4. PHÒNG BỆNH

Tránh tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư.

5. TIÊN LƯỢNG

Tiên lượng của trẻ tùy thuộc vào rất nhiều yếu tố khác nhau như: loại khối u, độ ác tính của khối u, độ lan tràn của bệnh, kích thước và vị trí của khối u. Có hay không có di căn. Sự đáp ứng với điều trị của khối u. Tuổi và tình trạng sức khỏe chung của trẻ. Sự dung nạp của trẻ với các thuốc đặc hiệu, thủ thuật hoặc trị liệu. Tiến bộ mới của điều trị.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Nhiều người sống sót sau điều trị u não phải đối mặt với những thách thức về thể chất, tinh thần, xã hội và trí tuệ liên quan đến việc điều trị của họ và sẽ cần được đánh giá liên tục và chăm sóc đặc biệt. Cần phải có chương trình đa ngành này đề cập đến những vấn đề về sức khoẻ và xã hội lâu dài cho các gia đình và trẻ em. Cần cung cấp các dịch vụ như:

- Khám, theo dõi, chụp định kỳ MRI để theo dõi sự tái phát của khối u
- Đánh giá chức năng trí tuệ
- Đánh giá và điều trị nội tiết
- Đánh giá thần kinh
- Chăm sóc tâm lý xã hội
- Thính giác, theo dõi thị lực
- Đánh giá và điều trị rối loạn buồng trứng
- Đánh giá chức năng vận động và liệu pháp vật lý

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2012). Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

8. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.

9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.

10. Mai Trọng khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

11. Trần Chánh Khương, Huỳnh Thị Ngọc Hạnh (2006). U nguyên bào thần kinh. Bệnh ung thư trẻ em. Nhà xuất bản Y học; 167-171.

12. Gnekow AK, Walker DA, Kandels D et al (2017). A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤16 years) low grade glioma - A final report. Eur J Cancer; 81:206-225.

13. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al (2016). The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol. 131: 803-820.

14. Johannes E.A. Wolff, Pablo Hernaiz Driever, Bernhard Erdlenbruch, et al (2010). Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. Volume 116, Issue 3. 705-712.

15. Massimino M, Spreafico F, Riva D, Biassoni V et al (2010). A lower-dose, lower-toxicity cisplatin-etoposide regimen for childhood progressive low-grade glioma. J Neurooncol. 100(1):65-71.

16. Omuro A, DeAngelis LM (2013). Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. JAMA. Nov 6; 310(17):1842-50.

17. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Central Nervous System Cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 66

U NGUYÊN TỦY BÀO

1. ĐẠI CƯƠNG

Khái niệm u nguyên tủy bào (Medulloblastoma - viết tắt UNTB) lần đầu tiên được Bailey và Cushing giới thiệu năm 1925, đề cập đến một khối u tế bào tròn nhỏ rất ác tính. UNTB là khối u não nguyên thủy có độ ác tính cao, xuất phát từ vùng tiểu não hay hố sau, ngày nay được biết đến như thuộc nhóm u thần kinh ngoại bì nguyên thủy (primary neuroepidermal tumour - PNET) ở sọ não. Thuật ngữ khác của UNTB là u thần kinh ngoại bì nguyên thủy dưới lều (infratentorial PNET), nó chiếm hầu hết u thần kinh ngoại bì nguyên thủy ở não. Tất cả những PNET của não đều xâm lấn và phát triển nhanh, không giống như hầu hết các loại u não khác, chúng lan theo dịch não tủy và di căn tới các vùng khác của não và tủy sống. UNTB rất phổ biến ở trẻ em, chiếm 10 -20% tổng số u não và 40% các u ở hố sau (rất hiếm gặp ở người lớn, chỉ vào khoảng dưới 2% số u não ở người lớn). Tỷ lệ mắc nam cao hơn nữ (nam khoảng 62% nữ 38%), trẻ nhỏ mắc cao hơn trẻ lớn (40% được chẩn đoán ở tuổi dưới 5). UNTB thường hình thành từ não thất 4 giữa thân não và tiểu não, những khối u có hình ảnh mô học tương tự, nhưng hình thành ở vùng khác không được gọi là UNTB.

Có rất nhiều yếu tố nguy cơ gây UNTB:

– Giới tính: UNTB phổ biến hơn ở các bé trai so với các bé gái.

– Tuổi tác: UNTB thường xảy ra nhất trong 8 năm đầu tiên của cuộc đời, với khoảng 1/2 trường hợp ở trẻ dưới 6 tuổi. Tuổi cao nhất của tỷ lệ mắc bệnh là 3-5 năm. Khoảng 80% bệnh nhân được chẩn đoán trong 15 năm đầu đời.

– Di truyền: Trong những tình huống hiếm hoi, trẻ có hội chứng ung thư biểu mô tế bào đáy có nguy cơ phát triển UNTB. Hội chứng ung thư biểu mô tế bào đáy là một tình trạng di truyền hay còn gọi là hội chứng Gorlin. Những người bị hội chứng này có nhiều khả năng phát triển các khối u khác nhau. Hội chứng Coffin-Siris, hội chứng Cowden, hội chứng Gardner, hội chứng Li-Fraumeni hội chứng Rubinstein-Taybi, hội chứng Turcot.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định dựa và triệu chứng lâm sàng, hình ảnh, giải phẫu bệnh.

2.1.1. Triệu chứng lâm sàng

Thường các triệu chứng ban đầu không liên tục và không rõ ràng.

– Đau đầu, nôn vào buổi sáng, ngủ gà

– Thất điều thân, chi hoặc loạn tầm động tác

– Liệt mặt

– Phù gai thị

– Dấu hiệu màng não

– Trẻ nhũ nhi thường không bộc lộ triệu chứng điển hình

– Bộ ba Cushing (bao gồm tăng huyết áp, nhịp tim chậm và giảm thông khí), một phát hiện không phổ biến ở trẻ em bị tăng áp lực nội sọ, thường báo hiệu sắp xảy ra thoát vị.

– Rối loạn chức năng tiểu não: Với kích thước khối u ngày càng tăng và xâm lấn vào các mô não xung quanh, các triệu chứng đặc trưng hơn xuất hiện: Mất điều hòa hai chi dưới, mất phối hợp thân, chi trên.

– Dấu hiệu tổn thương thân não: Khối u xâm nhập vào thân não hoặc tăng áp lực nội sọ có thể dẫn đến nhìn đôi và nhiều triệu chứng của thần kinh sọ khác, như yếu mặt, ù tai, giảm thính lực, nghiêng đầu và cứng cổ.

– Bệnh di căn: Có khoảng 10% trường hợp Medulloblastoma di căn xuống tủy sống. Không thường xuyên, bệnh nhân có thể bị đau lưng hoặc yếu chân thứ phát sau di căn cột sống.

2.1.2. Cận lâm sàng

Chẩn đoán hình ảnh

– Trên phim cắt lớp vi tính có hoặc không có tiêm thuốc cản quang thấy khối đặc, thuần nhất.

– Chụp cộng hưởng từ sọ não và toàn bộ tủy sống cho những bệnh nhân có kết quả chụp cắt lớp và lâm sàng phù hợp với chẩn đoán UNTB. Các khối u hố sau ở đường giữa khác như u sao bào, u màng não thất/tủy (ependymoma) cũng có thể tương tự như UNTB trên phim chụp cắt lớp. Do vậy, cộng hưởng từ rất hữu ích trong những trường hợp cần phân biệt. Cần chụp cộng hưởng từ trước và sau phẫu thuật muộn nhất là 72 giờ nhằm đo được tổn thương sót lại sau mổ. Cộng hưởng từ tủy sống là phương pháp nhạy nhất để xác định di căn tủy sống.

Lưu ý: Kiểm tra cơ bản (hoặc CT hoặc MRI) phải được thực hiện trước khi chọc dò tủy sống để loại trừ sự hiện diện của não úng thủy.

Y học hạt nhân

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn. Vì UNTB có thể di căn ra bên ngoài, đặc biệt là xương nên chụp xạ hình xương có thể phát hiện được, nhất là trường hợp có triệu chứng đau xương.

– Chụp PET/CT hoặc PET/MRI toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

Chọc dò tủy sống

Chọc lấy dịch não tủy để phát hiện tế bào ác tính trong dịch não tủy. Nên làm xét nghiệm này trước phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật 2 tuần (tránh thấy tế bào ác tính trong dịch não tủy là do phẫu thuật gây ra).

Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

Giải phẫu bệnh

U nguyên tủy bào là khối u thần kinh phôi không biệt hóa của tiểu não. Chúng là những khối u có tính tế bào cao, mềm và dễ vỡ bao gồm các tế bào có nhân bắt màu base đậm có kích thước và hình dạng thay đổi, tế bào chất ít thấy rõ và thường hạt nhân ít.

Về vi thể là đặc điểm của một khối u tế bào nhỏ, tròn, màu xanh. Các khối u giống hệt nhau về mặt hình thái phát sinh ở vùng tuyến tùng được gọi là u nguyên bào tuyến tùng và những khối u phát sinh ở các vị trí thần kinh trung ương khác được gọi là khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy (PNET). Thường thấy các cụm hoa hồng (Homer-Wright rosettes) hoặc giả hoa hồng.

Bảng 1. Phân loại các khối u phôi thai của hệ TKTW theo WHO

1. U nguyên tủy bào A. U nguyên tủy bào (Desmoplastic/nodular) B. U nguyên tủy bào với các nốt (extensive nodularity) C. U nguyên tủy bào bất thục sản (Anaplastic) D. U nguyên tủy bào tế bào lớn
2. U ngoại bì thần kinh nguyên thủy hệ thần kinh trung ương (PNET) A. UNBTK ở thần kinh trung ương B. U nguyên bào hạch thần kinh ở thần kinh trung ương C. U biểu bì tủy (Medulloepithelioma) D. U nguyên bào màng não tủy/thất
3. Dạng quái không điển hình/ u dạng vân

2.2. Chẩn đoán phân biệt

U nguyên bào thần kinh

U tuyến tùng

U tế bào mầm

U màng não

U sao bào

Viêm màng não do vi khuẩn

Viêm màng não vô khuẩn ở trẻ em

U màng não thất/tủy.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Bảng 2. Phân loại giai đoạn UNTB cải biên

T_1	U < 3cm đường kính tối đa, giới hạn không vượt đường giữa, trục của não thất IV hoặc bán cầu tiểu não.
T_2	U ≥ 3cm đường kính tối đa, xâm lấn vào một phần cấu trúc hoặc lấp một phần não thất IV.
T_{3A}	U ≥ 3cm đường kính tối đa, lan tràn vào cống Sylvius, lỗ Magendie hoặc lỗ Luschka, dẫn tới tình trạng não úng thủy.
T_{3B}	U ≥ 3cm đường kính tối đa và xâm lấn vào thân não.
T_4	U ≥ 3cm đường kính tối đa qua cống Sylvius xâm lấn vào não giữa hoặc não thất III hoặc lấn xuống lỗ Magendie.
M_0	Không có di căn.
M_1	Di căn mức độ vi thể vào dịch não tủy (DNT (+) với các tế bào u).
M_2	Di căn (gieo) hạt to vào khoang tiểu não hoặc khoang dưới nhện hoặc trong não thất III hoặc não thất bên.
M_3	Gieo hạt to vào khoang dưới nhện tủy sống.
M_4	Di căn ngoài thần kinh.

Bảng 3. Phân tầng nguy cơ UNTB hiện nay

Các yếu tố	Nguy cơ thường -trung bình	Nguy cơ cao
Phạm vi u	Xâm lấn hố sau, không xâm lấn thân não, không có hạch di căn	Lan tràn trọng sọ não hoặc tủy sống. Di căn ngoài hệ thần kinh
Mức lấy bỏ được u	Gần toàn bộ, sót lại <1,5cm^2 (đo trên MRI)	Không lấy được toàn bộ, sót lại >1,5cm^2
Dịch não tủy	Không có tế bào u	Có tế bào u
MRI tủy sống	Không có di căn xuống trục tủy sống	Có di căn xuống trục tủy sống
Tuổi	≥ 3 tuổi	<3 tuổi
Giải phẫu bệnh	Type cổ điển, desmoplastic, không biệt hóa	Bất thục sản, tế bào lớn, biệt hóa
Giai đoạn	Có thể đánh giá giai đoạn đầy đủ	Đánh giá giai đoạn không đầy đủ

3. ĐIỀU TRỊ

Cần phải có một đội ngũ đa chuyên khoa, đa mô thức bao gồm phẫu thuật viên thần kinh, xạ trị, hóa trị, hóa trị thần kinh, chăm sóc điều dưỡng, hồi sức cấp cứu, chuyên gia tâm lý, vật lý trị liệu, các tổ chức xã hội và tình nguyện viên….

Mô thức điều trị bao gồm phẫu thuật, sau đó xạ trị và hóa trị.

3.1. Phẫu thuật

Bao gồm phẫu thuật lấy u, lấy một phần u, lấy bệnh phẩm làm giải phẫu bệnh, dẫn lưu não thất giảm áp lực nội sọ, mở buồng não thất ba bằng phẫu thuật nội soi, phẫu thuật đặt buồng bơm hóa chất.

Trước phẫu thuật: Steroid trước phẫu thuật (dexamethasone 0,1mg/kg/liều x 2 - 3 lần mỗi ngày) có lợi trong kiểm soát áp lực nội sọ

Chăm sóc hậu phẫu: Các biến chứng sau phẫu thuật không phải là bất thường. Bệnh nhân phải được giảm đau đầy đủ. Chụp cộng hưởng từ sau phẫu thuật, tốt nhất là trong vòng 48-72 giờ nên được thực hiện nếu có thể để đánh giá kích thước khối u tồn dư hoặc khối máu tụ cần thăm dò lại. Ngoài ra, chọc dò thắt lưng nên được thực hiện tối thiểu 2 tuần sau khi phẫu thuật để tìm kiếm các tế bào ác tính (di căn M_1). Dịch não tủy cần làm tế bào học ngay lập tức.

3.2. Xạ trị

Bao gồm xạ trị sọ não toàn trục, boost liều tùy theo nhóm nguy cơ. Chỉ định xạ trị không nên cho trẻ dưới 3 tuổi, nhằm giảm nguy cơ muộn với thần kinh như giảm nhận thức, rối loạn nội tiết, rối loạn hành vi cảm xúc, bệnh ung thư thứ hai. Xạ trị tiến hành sau mổ từ 4-7 tuần.

– Với trẻ nhỏ từ 3-5 tuổi:

Xạ trị sọ não trục tủy sống đủ liều - với nguy cơ trung bình và nguy cơ cao: Liều xạ chuẩn ở giai đoạn sớm bao gồm 36Gy cho cả não và tủy sống, chia làm 20 phân liều, 5 lần/tuần, tăng (boost) 18-20Gy đến vị trí u nguyên phát.

Xạ trị sọ não trục tủy sống giảm liều: Nếu hóa trị bổ trợ được đưa ra, thì xạ trị giảm liều được coi là tiêu chuẩn chăm sóc. Một liều 23,4Gy sọ trục tủy sống trong 13 phân liều, theo sau là tăng liều vào hố sau (hoặc giường khối u) 30,6Gy trong 17 phân liều.

– Với trẻ lớn hơn:

+U nguyên tủy bào nguy cơ trung bình: Liều thông thường: liều xạ toàn trục từ 30-36Gy toàn não tủy, sau đó boost thêm vào khối u nguyên phát tại não từ 54-55,8Gy (có thể kèm theo hoặc không điều trị hóa chất). Tuy nhiên, có thể cân nhắc giảm liều xạ toàn trục não tủy 23,4Gy nếu kèm theo hóa chất đủ liệu trình, nhưng vẫn cần đảm bảo liều boost u nguyên phát tại não đủ 54-55,8Gy.

+U nguyên tủy bào nguy cơ cao: Cần có hóa chất trước xạ, đảm bảo liều xạ toàn trục đủ 36Gy và boost u nguyên phát tại não 54-55,8Gy.

3.3. Hóa trị

Phác đồ SIOP 1

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch kết hợp xạ trị hàng tuần sau đó 8 chu kỳ

Cisplatin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Lomustin* 75mg/m^2, uống ngày 1-3

Vincristine 1.5mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Cách nhau mỗi 6 tuần.

Phác đồ SIOP III

Carboplatin 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Xen kẽ với:

Cyclophosphamide 1,5g/m^2, truyền tĩnh mạch ngày1

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3,

Tiếp theo là xạ trị với vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch hàng tuần.

Phác đồ

Cyclophosphamide 750mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Phác đồ

Cisplatin 90mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1 với

Etoposide 150mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-2

Chu kỳ 21 ngày, 3 chu kỳ, sau đó

Vincristine 2mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1 với

Cyclophosphamide 1g/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-2

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ PNET 3

Áp dụng cho UNTB từ M_0-M_1 và các PNET trên lều. Hóa chất trước, tia xạ sau

Đợt 1 + 3:

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Carboplatin 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2

Luân phiên mỗi 3 tuần với:

Đợt 2 + 4:

Vincristine 1.5mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15.

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3.

Cyclophosphamide 1,5g/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Tia xạ sau đợt thứ 4 càng sớm càng tốt.

Phác đồ VCP

Vincristine 1,5-2mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Lomustin* 75mg/m^2 uống ngày 1-3

Cisplatin 70mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

8 chu kỳ, mỗi chu kỳ cách nhau 6 tuần

Phác đồ

Giai đoạn đầu tiên bao gồm ba chu kỳ

Cisplatin 90mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 150mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 3, 4

Mỗi chu kỳ cách nhau mỗi 4 tuần.

Giai đoạn củng cố

Hóa trị được đưa ra 3 tuần sau khi xạ trị

7 chu kỳ như sau:

Cyclophosphamide 1.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 và 2 (với mesna 360mg/m^2, truyền tĩnh mạch dùng để ngăn ngừa viêm bàng quang xuất huyết).

Vincristine 2,0mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Mỗi chu kỳ cách nhau 4 tuần.

4. PHÒNG BỆNH

Tránh tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư

Khám sàng lọc cho các đối tương nguy cơ cao có đột biến gen: Hội chứng Gorlin. hội chứng Coffin-Siris, hội chứng Cowden, hội chứng Gardner, hội chứng Li-Fraumeni hội chứng Rubinstein-Taybi, hội chứng Turcot.

5. TIÊN LƯỢNG

Nhìn chung, tỷ lệ sống sót sau 5 năm đối với trẻ em mắc bệnh có nguy cơ trung bình là 70% đến 80%. Đối với trẻ mắc bệnh có nguy cơ cao, tỷ lệ này khoảng 60%-65%. Đối với trẻ sơ sinh mắc bệnh cục bộ, tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 30% đến 50%.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Đánh giá toàn bộ trước khi ra viện. Cần theo dõi tình trạng bệnh còn sót lại, diễn biến tái phát, di căn. Những di chứng, biến chứng sau điều trị. Theo dõi thường xuyên là cần thiết. Khám lâm sàng, tốt nhất là chụp MRI nên được lặp lại 3 tháng một lần trong năm đầu tiên; cứ sau 4-6 tháng và hàng năm sau đó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
11. Trần Chánh Khương, Huỳnh Thị Ngọc Hạnh (2006). U nguyên bào thần kinh. Bệnh ung thư trẻ em. Nhà xuất bản Y học; 167-171.
12. Roger ETaylor, Clifford CBailey, Kathryn JRobinson et al (2004). Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotherapy chemotherapy for M0-M1 medulloblastoma. International Journal of Radiation Oncology - Biology - Physics. Volume 58. Issue 4. Pages 1184-1193.
13. Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WRet al (2013). High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy. J Clin Oncol. 31(23): 2936-2941.
14. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Medulloblastoma, Central Nervous System Cancers, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 67

U NGUYÊN BÀO VÕNG MẠC

1. ĐẠI CƯƠNG

U nguyên bào võng mạc là một khối u ác tính của võng mạc trung tâm phôi, là khối u ác tính nội nhãn hay gặp nhất ở trẻ em nhỏ tuổi. Khối u có thể phát triển ở một hoặc hai mắt. Nguyên nhân của bệnh u nguyên bào võng mạc có thể do sự đột biến ở một gen quy định tổng hợp protein, điều khiển chu kỳ tế bào, xảy ra lẻ tẻ hoặc có tính di truyền, có khoảng 30% u nguyên bào võng mạc có yếu tố di truyền. Trẻ em bị u nguyên bào võng mạc di truyền cũng có khả năng bị phát sinh những loại u ác tính khác.

Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán trước 2 tuổi, nhưng có thể chẩn đoán được từ lúc mới sinh và ở người lớn trên 52 tuổi. Điều trị thành công được bệnh này một phần là do khuynh hướng của u phát triển bệnh chủ yếu nội nhãn cầu, trước khi xâm lấn ra cấu trúc xung quanh, lan tràn vào các bề mặt ở trong sọ (nền sọ) hoặc di căn xa.

Các biện pháp điều trị kết hợp phẫu thuật, hóa chất, tia xạ đạt kết quả khả quan, sống thêm toàn bộ sau 5 năm với u nội nhãn đạt 90%, u ngoài nhãn cầu 10%. Điều trị hóa chất thường chỉ định cho những trường hợp bệnh từ giai đoạn II, xu hướng hiện nay là hướng tới sống thêm kèm bảo tồn thị lực, hóa chất có thể áp dụng ở giai đoạn sớm của u nguyên bào võng mạc.

Các yếu tố tiên lượng xấu gồm:

– Chẩn đoán chậm hơn 6 tháng.

– Tiền sử phẫu thuật nội nhãn: khả năng gieo mầm vào thủy tinh, lan tràn ra ngoài mắt.

– Đục nhân mắt.

– Xâm lấn màng mạch, thị thần kinh hoặc ổ mắt

– Tiên lượng bệnh còn phụ thuộc vào: thể trạng, vị trí và mức độ tái phát.

– Khối u ổ mắt: u đã lan tràn ổ mắt đáp ứng kém.

– Khối u di căn gồm cả vào sọ não và lan tràn theo đường máu, bệnh nhân chết vì di căn hệ thần kinh trung ương là 50% và 50% ngoài hệ thần kinh trung ương.

Tái phát ngoài nhãn cầu, kết quả <50% có đáp ứng điều trị.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Đồng tử trắng: chiếm 56% đến 70% trường hợp bệnh được phát hiện nhờ dấu hiệu này, gọi khác như "mắt mèo", "mắt có ánh sáng lập lòe"..., thường quan sát thấy khi mắt chuyển động. Khi nhìn vào mắt bé, cha mẹ thấy có ánh trắng (nhất là vào ban đêm hoặc trong phòng tối vì khi đó đồng tử giãn).

– Lác: có khoảng 34% trường hợp, trẻ bị lé trong vòng 6 tháng tuổi nên nghi ngờ có u nguyên bào võng mạc đi khám chuyên khoa, cần phân biệt tật khúc xạ.

– Thị lực kém: khoảng 8% thị lực giảm hoặc mất khi khối u cả hai bên.

– Đỏ và đau nhức mắt do tăng nhãn áp, viêm màng bồ đào, viêm tế bào hốc mắt, xuất huyết tự nhiên trong tiền phòng, trong thể pha lê. Mắt đỏ và đau chứng tỏ bệnh lan rộng, có xâm lấn màng mạch rộng.

Khám khối u bằng soi đáy mắt gián tiếp, hình ảnh khối u lan tràn vào trong thủy tinh thể, màu hồng kèm theo sự tăng sinh mạch lan tràn bề mặt. Trẻ lớn hay gặp u màu trắng như tuyết hoàn toàn vô mạch. Vị trí riềm răng cưa chiếm 75% các trường hợp bệnh. Calci hoá có thể thấy trong 50% các trường hợp qua soi đáy mắt. Sự mô tả chính xác vị trí khối u sẽ giúp lập kế hoạch xạ trị. Kích thước của tổn thương có thể ước tính bằng cách so sánh với đường kính đầu dây thần kinh mắt.

Các thể lâm sàng

– U nguyên bào võng mạc một bên mắt: 75% trường hợp, gặp ở trẻ 2-4 tuổi.

– U nguyên bào võng mạc hai bên mắt: 25%, gặp ở trẻ nhỏ hơn, khoảng 14-16 tháng tuổi, có tính di truyền 40% trường hợp.

– U nguyên bào võng mạc ba bên (trilateral): u nguyên bào võng mạc hai bên và có thêm u nguyên bào tuyến tùng, chiếm 3-9%, tiên lượng rất xấu. Đa số trẻ bị tử vong trong vòng 35 tháng.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Chụp Rơnghen sọ não 75% các trường hợp có calci hoá trong ổ mắt và có thể xác định sự xâm lấn ổ mắt của khối u.

– Siêu âm đặc biệt có ích trong các trường hợp thể thủy tinh đục như mây phủ.

– Chụp cắt lớp vi tính là kỹ thuật nhạy nhất để chứng minh có sự calci hoá và đánh giá trước điều trị về hoạt động của bệnh trong thị thần kinh thị giác, trong ổ mắt và trong não.

– Chụp PET/CT hoặc PET/MRI với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Xác định LDH trong thuỷ tinh dịch: nồng độ LDH cao trong thuỷ tinh dịch khoảng 93% mắt bị ung thư võng mạc.

– Nồng độ CEA và AFP trong máu cao sau đó giảm dần xuống đến mức bình thường sau khi cắt bỏ nhãn cầu.

– Kiểm tra tuỷ xương tìm tế bào ung thư, xét nghiệm dịch não tuỷ đánh giá sự xâm lấn của u vào thần kinh trung ương.

– Mô bệnh học.

Mô bệnh học không phải là yếu tố bắt buộc khi chẩn đoán u nguyên bào võng mạc, vì lý do chẩn đoán chủ yếu bằng các biện pháp không xâm nhập nhãn cầu. Có giá trị sau mổ đánh giá mức độ xâm lấn của khối u. U nguyên bào võng mạc bao gồm những tế bào thoái sản không biệt hóa kết tụ chung quanh các mạch máu, hoại tử, điểm vôi hóa và các thể hoa hồng Flexner-Winterstiener. Mô bệnh học có nhiều điểm tương tự, dễ

nhầm lẫn với u nguyên bào thần kinh, u nguyên tủy bào, u nguyên bào tuyến tùng, sarcom tế bào tròn nhỏ, u lympho ác tính không Hodgkin.

– Xét nghiệm đột biến gen RB1 đánh giá nguy cơ mắc bệnh u nguyên bào võng mạc di truyền

– Xét nghiệm sinh học phân tử: Giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

U nguyên bào thần kinh

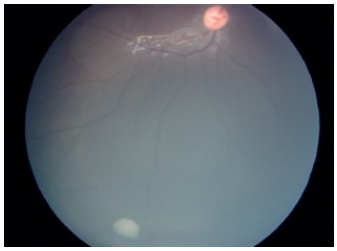
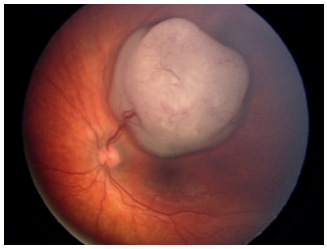
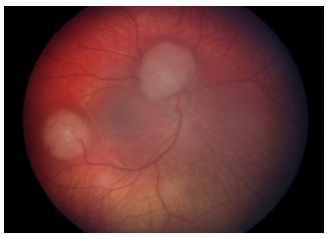
U nguyên tủy bào, u nguyên bào tuyến tùng

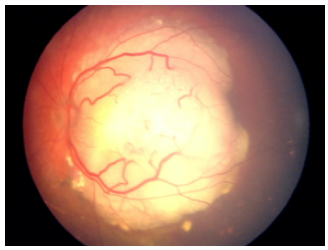
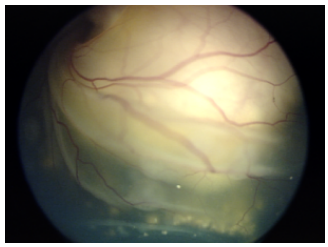
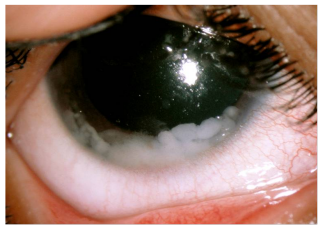
Sarcom tế bào tròn nhỏ

U lympho ác tính không Hodgkin.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Phân loại IIRC 2006 (International Intraocular Retinoblastoma Classification)

Nhóm	Đặc điểm xác định	Hình ảnh
Nhóm A: U nhỏ và nằm xa vùng hoàng điểm và đĩa thị.	U ≤3mm Cách hoàng điểm >3mm và cách đĩa thị >1,5mm.	U nhỏ ≤3mm nằm xa gai thị, hoàng điểm. 
Nhóm B: Tất cả khối u trên võng mạc.	Tất cả các khối u nằm ở võng mạc không thuộc nhóm A. Có dịch dưới võng mạc, quầng dịch ≤3mm.	U >3mm ở bất kỳ vị trí nào 
		U ≤3mm gần gai thị và hoàng điểm. 

Nhóm C: Dịch dưới võng mạc khu trú hay tế bào u phân tán trong dịch kính.	Quầng dịch dưới võng mạc cách bờ u >3mm đến >6mm. C1: Phân tán tế bào u dưới võng mạc cách u ≤3mm. C2: Phân tán tế bào u trong dịch kính cách u ≤3mm. C3: Phân tán tế bào u dưới võng mạc và trong dịch kính cách u ≤3mm.	U có dịch dưới võng mạc và tế bào phát tán vào dịch kính. 
Nhóm D: Dịch dưới võng mạc lan tỏa hay tế bào u phân tán trong dịch kính lan tỏa.	Quầng dịch dưới võng mạc cách bờ u >6mm. D1: Phân tán tế bào u dưới võng mạc cách u >3mm. D2: Phân tán tế bào u trong dịch kính cách u >3mm. D3: Phân tán tế bào u dưới võng mạc và trong dịch kính cách u >3mm.	Tế bào u phát tán vào dịch kính nhiều.  Dịch dưới võng mạc và tế bào u phát tán dưới võng mạc 
Nhóm E: Có đặc điểm tiên lượng xấu.	Khối u lớn 1/2 nhãn cầu hoặc Tế bào u ở bán phần trước hay thể mi Tân mạch mống mắt, glôcôm tân mạch. Xuất huyết tiền phòng, xuất huyết nội nhãn. Hoại tử u, viêm tổ chức hốc mắt Teo nhãn cầu	Tế bào u phát tán ra tiền phòng 

Phân loại giai đoạn theo International Retinoblastoma Staging System (IRSS)

Giai đoạn	Đặc điểm	Ghi chú
0	Điều trị bảo tồn	UTNBVM nội nhãn (Reese-Ellsworth hoặc ICRB).
I	Nhãn cầu được khoét bỏ loại trừ hoàn toàn tế bào ung thư.	Điều trị hóa chất bổ sung nếu có yếu tố nguy cơ trên mô bệnh học.
II	Nhãn cầu được khoét bỏ, tồn tại tế bào ung thư dạng vi thể.	Có tế bào ung thư ở diện cắt thị thần kinh hoặc xâm lấn qua củng mạc.
III	Xâm lấn hốc mắt Xâm lấn hạch trước tai hoặc hạch cổ	
IV	Di căn Di căn theo đường máu (không có tổn thương thần kinh trung ương). Tổn thương một vị trí Tổn thương nhiều vị trí Xâm lấn thần kinh trung ương (kèm hoặc không kèm di căn xa). Tổn thương trước giao thoa thị giác Khối u trong hệ thần kinh trung ương Xâm lấn màng não hoặc trong dịch não tủy.	Tổn thương trước giao thoa thị giác được phân loại độc lập vì có tiên lượng tốt hơn các xâm lấn thần kinh trung ương.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc chung

Chỉ định điều trị:

- Phẫu thuật khoét bỏ nhãn cầu:
  - + U lớn >60% thể tích nhãn cầu
  - + Mất thị lực
  - + Xâm lấn thần kinh thị
  - + Bảo tồn thất bại
- Điều trị hóa chất:
  - + Còn thị lực
  - + Sau phẫu thuật trường hợp có nguy cơ
  - + U lớn không phẫu thuật được: xâm lấn giác mạc, xuất ngoại
  - + Tái phát, di căn sau điều trị ban đầu
- Điều trị laser: kích thước u nhỏ rộng 4,5mm, dày 2,5mm
- Xạ trị: xạ trị chiếu ngoài, xạ trị áp sát

3.2. Điều trị ngoại khoa

Chỉ định khối u lớn (hơn 60% thể tích nhãn cầu) không còn thị lực, mù, mắt đau và/hoặc khối u xâm lấn vào thị thần kinh, hoặc thất bại với các phương pháp điều trị bảo tồn trước, tăng nhãn áp thứ phát, gieo mầm vào thủy tinh, hoặc xâm lấn ra tiền phòng.

Biến chứng tiềm tàng của khoét bỏ nhãn cầu gồm gieo rắc tế bào ung thư vào trong ổ mắt. Sau khoét bỏ nhãn cầu, có thể xem xét hóa trị, xạ trị bổ trợ ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ cao (xâm lấn mống mắt, nếp mi, màng mạch, màng cứng và xâm lấn qua thần kinh thị ra phía sau tới lá sàng). Sau khoét bỏ nhãn cầu có thể lắp mắt giả cho trẻ.

Tổn thương ở một bên mắt: khi bệnh nhân bị lác vì khối u xâm lấn vào điểm vàng trong khi vẫn còn ở giai đoạn I, II còn thị lực tránh khoét bỏ nhãn cầu, chỉ định điều trị hóa chất trước.

Tổn thương cả hai bên mắt: rất ít hy vọng bảo tồn được thị lực là do mức độ lan tràn vào võng mạc, mắt bị bệnh lan tràn nên được khoét bỏ, giữ bên nhẹ hơn. Bệnh ồ ạt ở cả hai bên mắt thì mắt mà ít bị xâm lấn nhất luôn được giữ để điều trị bảo tồn và thường cho khả năng điều trị tương đối tốt.

3.3. Xạ trị

Chỉ định:

– Giai đoạn II, III xạ trị chiếu ngoài liều vào võng mạc là 35Gy. Sau điều trị 4-6 tuần khám lại nếu khối u nhỏ lại và calci hoá không rõ lắm thì sẽ sử dụng biện pháp gây đông (cryotherapy).

– Giai đoạn IV, V liều tại khối u ở sau võng mạc là 45Gy.

3.4. Điều trị nội khoa

Một số thuốc cyclophosphamide, vincristine, dactinomycin* và doxorubicin trong giai đoạn đầu đã cho thấy có tác dụng diệt tế bào u nguyên bào võng mạc. Sau này có thêm etoposid, carboplatin, ifosfamide có hiệu quả trong điều trị u nguyên bào võng mạc.

3.4.1. Điều trị hóa chất

Phác đồ

Etoposide 100mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Carboplatin 160mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Vincristine 1.5mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 22 và ngày 26

Cyclophosmamide 300mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch từ ngày 22 ngày 26

Chu kỳ 28 ngày

Phác đồ

Vincristine 1.5mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin 160mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ 21 ngày (Tuy nhiên chỉ điều trị hóa chất khi tiểu cầu >100G/l và bạch cầu hạt >1G/l).

Phác đồ

Xạ trị trong 3 tuần sau phẫu thuật bỏ nhãn cầu với liều 45Gy

3 chu kỳ hóa chất gồm:

Etoposide 100mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Carboplatin 160mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Thiotepa* 15mg tiêm tủy sống ngày 1

Vincristine 1,5mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 22

Cyclophosphamide 1.000mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch từ ngày 22 đến ngày 24

Thu hoạch tế bào gốc ngoại vi sau đợt 1 hoặc 2 vincristine-endoxan

Phác đồ

Carboplatin (AUC=7/ngày), truyền tĩnh mạch từ ngày -8 đến ngày -6

Etoposide 250mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch từ ngày -5 đến ngày -3

Thiotepa* 300mg/m^2/ngày N-5 đến N-3

Truyền tế bào gốc N_0

Phác đồ

Đối với trẻ trên 1 tuổi và trên 10kg:

Etoposide 450mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin 600mg/m^2truyền tĩnh mạch ngày 1

Đối với trẻ từ 2 tháng, 5kg đến dưới 12 tháng hoặc 10kg

Etoposide 15mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin 20mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Đối với trẻ từ 1 đến 2 tháng, cân nặng dưới 5kg

Etoposide 10mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin 13mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Phác đồ VEC

Đối với trẻ trên 1 tuổi và nặng trên 10kg

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tối đa 2mg)

Etoposide 300mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Đối với trẻ từ 2 tháng, 5kg đến dưới 12 tháng hoặc 10kg

Vincristine 0,05mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tối đa 2mg)

Etoposide 12mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin 24mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Đối với trẻ từ 1 đến 2 tháng, cân nặng dưới 5kg

Vincristine 0,025mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tối đa 2mg)

Etoposide 9mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Carboplatin 18mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Phác đồ carboplatin + etoposide

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Carboplatin 160mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ 21-28 ngày

Phác đồ carboplatin + etoposide

Etoposide 150mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Carboplatin 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Chu kỳ 21-28 ngày

Phác đồ CADO

Cyclophosphamide 300mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 5

Doxorubicin 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 5

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ Ifos + VPO:

Ifosfamide 1.800mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 0-2

Etoposide 150mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 0-2

Vicristin 2mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 0

Chu kỳ 21 ngày, kèm G-CSF từ ngày 3

Điều trị tại chỗ có thể bắt đầu từ chu kỳ hóa chất thứ 3. Các biện pháp bao gồm: Điều trị nhiệt kết hợp hóa trị bằng carboplatin 600mg/m^2 (N_1 = ngày tiến hành laser nhiệt) và/hoặc lạnh đông và/hoặc xạ trị áp sát với I-125 và/hoặc melphalan động mạch. Chỉ định các biện pháp điều trị tại chỗ phụ thuộc vào tổn thương tại mắt và có thể kết hợp nhiều biện pháp với nhau.

Thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương được điều trị bằng methotrexate trong vỏ hoặc kết hợp với methotrexate, cytosine arabinoside, hydrocortisone dựa trên những kết quả

như trong bệnh bạch cầu hoặc bệnh u lympho ác tính. Kết quả vẫn còn rất xấu, tỷ lệ chết và tỷ lệ kháng điều trị còn rất cao.

3.4.2. Hóa chất động mạch mắt

Tiêm melphalan vào động mạch mắt thông qua catheter động mạch đùi thường được thực hiện cách tháng. Bệnh nhân được gây mê và đặt catheter đến động mạch mắt dưới hướng dẫn hình ảnh. Liều melphalan phụ thuộc tuổi và kích thước nhãn cầu của bệnh nhân (khi sinh kích thước của nhãn cầu là 2/3 kích thước người trưởng thành, ở 3 tuổi kích thước gần như tương đương với người lớn). Trong thực tế, tùy thuộc vào tuổi của bệnh nhân liều 0,4mg/kg (liều tối đa 5mg) mỗi lần tiêm. Nếu có chỗ nối thông lớn với động mạch màng não hoặc động mạch sàng có thể tăng thêm liều.

3.5. Liệu pháp đông lạnh (cryotherapy) và liệu pháp laser

Liệu pháp đông lạnh (cryotherapy): chỉ định những khối u ra phía trước đường xích đạo và không tiến triển theo chiều hướng tốt khi khám lại mắt lần đầu sau 4-6 tuần xạ trị từ ngoài vào. U nguyên bào võng mạc tái phát sau xạ trị từ ngoài vào. Các khối u < 4mm đường kính và còn rất tách biệt với đầu mút thần kinh thị giác rất phù hợp với liệu pháp điều trị này.

Mục đích của liệu pháp này là ngăn chặn các mạch máu dẫn đến khối u, các mạch máu khối u bị phá hủy trong vòng 3-4 tuần. Những biến chứng nứt võng mạc, xuất huyết võng mạc ít xảy ra. Nguy cơ lan tràn của tế bào u vào trong giác mạc và củng mạc.

Laser quang đông (laser photocoagulation): chỉ định dùng liệu pháp này, kích thước khối u là quan trọng, cho những khối u bề rộng dưới 4,5mm, bề dày dưới 2,5mm. Điều trị trực tiếp trong phạm vi khối u, làm đông các mạch máu nuôi khối u.

4. PHÒNG BỆNH

Tránh tiếp xúc với các tác nhân gây đột biến gen đối với phụ nữ mang thai và trẻ nhỏ. Các tác nhân gây đột biến gen như: tia xạ, hóa chất...

5. TIÊN LƯỢNG

Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân có u nguyên bào võng mạc ở trong hố mắt là xem tỷ lệ sống sót theo thời gian, khống chế bệnh trong một mắt có u đồng thời với việc giữ được thị lực. Tỷ lệ chữa khỏi có nghĩa là khống chế được bệnh trong mắt có u và bảo tồn được thị lực hữu ích, với kết quả sau 5 năm như sau: Giai đoạn I: 91%, Giai đoạn II: 83%, Giai đoạn III: 81%, Giai đoạn IV: 62%, Giai đoạn V: 29%. Xu hướng điều trị hiện nay luôn đặt ra nếu còn thị lực cố gắng bảo tồn được song song với đạt kết quả sống thêm, vai trò của hóa chất góp phần không nhỏ để đạt mục tiêu này. U nguyên bào võng mạc 3 bên (trilateral): UNBVM 2 bên mắt có thêm u nguyên bào tuyến tùng, chiếm 3-9%, tiên lượng rất xấu. Tử vong trong vòng 35 tháng.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Bệnh nhân sẽ được theo dõi đến khi trưởng thành.

6.1. Theo dõi chuyên khoa mắt

Khám đáy mắt dưới gây mê mỗi tháng trong năm đầu tiên, và mỗi ba tháng trong những năm tiếp theo. Có thể khám không cần gây mê nếu trẻ hợp tác (trên 4 tuổi) và khi khối u đã thoái triển hoàn toàn (2 năm sau khi kết thúc điều trị).

Đánh giá thị lực khi trẻ hợp tác

Siêu âm mắt khi kết thúc đợt điều trị bổ trợ, kết thúc đợt điều trị tại chỗ hoặc khi u tái phát hoặc xuất hiện khối u mới.

6.2. Theo dõi về chuyên khoa nội nhi

Khám lâm sàng toàn diện

Đánh giá tăng trưởng

Khám thính lực: sau 1 năm kết thúc điều trị. Sau đó hàng năm nếu có bất thường hoặc sau 5 năm nếu bình thường.

Đánh giá chức năng thận (điện giải đồ, ure, creatinine): cuối đợt điều trị. Sau đó 1 năm hoặc 5 năm (nếu bình thường).

Phát hiện u thứ phát

Đánh giá liều bức xạ bệnh nhân nhận được nếu được điều trị bằng melphalan động mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.

7. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.

8. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.

9. Mai Trọng khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

10. Trần Chánh Khương, Huỳnh Thị Ngọc Hạnh (2006). U nguyên bào thần kinh. Bệnh ung thư trẻ em. Nhà xuất bản Y học; 167-171.

11. Trần Chánh Khương, Quách Vĩnh Phúc (2006). U nguyên bào võng mạc. Bệnh ung thư ở trẻ em. Nhà xuất bản Y học Hà Nội. Trang 238-42.

12. Phạm Thị Việt Hương và cộng sự (2009). Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả của phác đồ EC trong điều trị bảo tồn bệnh u nguyên bào võng mạc tại Bệnh viện K. Tạp chí ung thư học Việt Nam số chuyên đề nhân dịp kỷ niệm 40 năm thành lập Bệnh viện K 1969-2009. Hội Phòng chống ung thư Việt Nam. Trang 16-21.

13. Berry J.L, Jubran R, Kim J.W, Wong K, Bababeygy S.R, Almarzouki H, Lee T.C, Murphree A.L. (2013). "Long-term outcomes of Group D eyes in bilateral retinoblastoma patients treated with chemoreduction and low-dose IMRT salvage". Pediatric Blood Cancer. 60(4): 688-93.

14. Aerts I, Sastre-Garau X, Savignoni A, Lumbroso-Le Rouic L, Thebaud.L.E et al (2013). "Results of a multicenter prospective study on the postoperative treatment of unilateral retinoblastoma after primary enucleation". J Clin Oncol. 31(11):1458-63.

15. Schaiquevich P, Ceciliano A, Millan N, Taich P, Villasante F et al (2013). "Intra-arterial chemotherapy is more effective than sequential periocular and intravenous chemotherapy as salvage treatment for relapsed retinoblastoma". Pediatric Blood Cancer. 60(5):766-70.

16. Yannuzzi NA, Francis JH, Marr BP, et al (2015). Enucleation vs Ophthalmic Artery Chemosurgery for Advanced Intraocular Retinoblastoma: A Retrospective Analysis. JAMA Ophthalmol; 133:1062.

17. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, et al (2019). Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. "Alive, with good vision and no comorbidity". Prog Retin Eye Res.

Bài 68

U NGUYÊN BÀO THẬN

1. ĐẠI CƯƠNG

U nguyên bào thận (còn gọi là u Wilms) là loại khối u ác tính hay gặp nhất trong số các khối u nguyên phát của thận ở trẻ em, chiếm khoảng 5% trong tổng số các ung thư trẻ em, tỷ lệ nam/nữ: 0,91/1. Khoảng 500 trẻ em được chẩn đoán mắc khối u Wilms ở Hoa Kỳ mỗi năm và khoảng 75% những bệnh nhân này dưới 5 tuổi, 95% trường hợp được chẩn đoán dưới 10 tuổi. Tuổi mắc bệnh trung bình với bệnh lý một bên là 37 tháng ở nam, 43 tháng ở nữ. Trẻ mắc bệnh cả hai bên thận thường được chẩn đoán ở độ tuổi nhỏ hơn (tuổi mắc bệnh trung bình ở nữ là 31 tháng, ở nam là 24 tháng). Theo ghi nhận ung thư ở Hà Nội, u Wilms chiếm khoảng 2% tổng số các ung thư trẻ em. Nguyên nhân bệnh sinh: các yếu tố di truyền đóng vai trò chủ yếu trong sinh bệnh học của khối u Wilms. Biến đổi gen WT1, CTNNB1 và WTX đã được tìm thấy trong khoảng 1/3 bệnh nhân mắc bệnh. Vấn đề di truyền liên quan đến sự phát triển u Wilms biểu hiện một số vùng có liên quan tới u bao gồm dải 11p13 chứa gen ức chế u Wilms WT1, dải 11p15 có chứa gen u Wilms WT2, nhánh nhiễm sắc thể 17q chứa vị trí họ FWT1 và nhánh nhiễm sắc thể 19q chứa FWT2, các nhánh nhiễm sắc thể 16q, 1p, 7p và 17p chứa gen p53, yếu tố môi trường hầu như không rõ rệt. U Wilms là khối u tương đối nhạy cảm với tia xạ và hóa chất, kết hợp với những tiến bộ trong lĩnh vực ngoại khoa đã góp phần làm thay đổi đáng kể tiên lượng của bệnh.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Khối u: đặc điểm u Wilms thường là khối lớn ở mạn sườn không di động theo nhịp thở. Biểu hiện cả hai thận chiếm 5-10%.

– Đau bụng, đái máu đại thể.

– Tăng huyết áp do tăng hoạt tính renin.

– Triệu chứng nhiễm trùng đường tiết niệu, thiểu niệu hoặc đa niệu ít gặp.

– Giãn tĩnh mạch tinh phát hiện rõ khi trẻ nằm ngửa.

– Toàn thân: có thể sốt, sút cân, nôn, mệt mỏi.

– Phát hiện các hội chứng liên quan với u Wilms như không có mống mắt, dị dạng mặt, phì đại nửa người một phần hay hoàn toàn, các bất thường về sinh dục tiết niệu như lỗ sáo lệch dưới, tinh hoàn ẩn, lưỡng tính giả.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Xét nghiệm đánh giá chức năng thận, gan.

– Định lượng calci huyết, tổng phân tích nước tiểu.

– Siêu âm ổ bụng: xác định khối u nguyên phát từ thận, dạng đặc hay nang, kích thước u, đánh giá tình trạng tĩnh mạch chủ dưới có huyết khối hay không, mức độ lan rộng của huyết khối.

– Chụp cắt lớp ổ bụng: đánh giá bản chất và mức độ lan rộng của u, tình trạng thận bên đối diện, hình ảnh trên phim như khối u không đồng nhất, có vùng hoại tử, xen kẽ có vùng chảy máu, calci hóa.

– Chụp hệ tiết niệu có thuốc cản quang: đánh giá tình trạng đài bể thận và giúp lập kế hoạch xạ trị.

– Xạ hình chức năng thận: đánh giá chức năng thận giúp lựa chọn phương pháp điều trị.

– Chụp Xquang, cắt lớp vi tính lồng ngực phát hiện tổn thương di căn phổi

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Chẩn đoán mô bệnh học: Kết quả mô bệnh học sau mổ hoặc qua sinh thiết trong trường hợp không phẫu thuật cắt được khối u.

Đại thể: U màu xám nhạt hoặc vàng nâu trên diện cắt, có chảy máu, hoại tử, u ranh giới rõ, mật độ hơi chắc nhưng cũng có thể mềm, dễ vỡ.
Vi thể điển hình: đa dạng với 3 thành phần tế bào mầm, tế bào đệm và tế bào biểu mô. Phân chia dễ thực hành trong điều trị là:

+ Thể thuận lợi là thể không có biến đổi bất thục sản (thể này chiếm 90%).

+ Thể không thuận lợi có các biến đổi bất thục sản, thể này được chia tiếp thành bất thục sản khu trú và bất thục sản lan tỏa.

– Xét nghiệm giải trình tự gen: phát hiện các bất thường trên hệ gen.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt với các khối u khác của thận như:

– Sarcoma tế bào sáng của thận.

– U dạng cơ vân

– U biểu mô thần kinh của thận

– Ung thư biểu mô thận

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Xếp giai đoạn theo NWTS (National Wilms Tumor Study Group) và COG (Children's Oncology Group) bao gồm:

– Giai đoạn I: U giới hạn ở một thận và có thể cắt bỏ hoàn toàn, chưa xâm lấn đến vỏ thận và các mạch máu của xoang thận. Không có bằng chứng u vùng diện cắt. Khoảng 40% tất cả u Wilms ở giai đoạn I.

– Giai đoạn II: U lan ra ngoài thận nhưng có thể cắt bỏ hoàn toàn, không có bằng chứng u vùng diện cắt. Theo dõi có thể có xâm lấn mạch máu xoang thận, và/hoặc ngoài nhu mô thận. Khối u được sinh thiết trước khi loại bỏ hoặc có vùng chảy máu trong khi phẫu thuật. Khoảng 20% tất cả u Wilms ở giai đoạn II.

– Giai đoạn III: Có một hoặc nhiều đặc tính sau:

Khối u không cắt bỏ được, có di căn hạch ổ bụng hoặc xương chậu chưa di căn hạch xa, bờ diện cắt dương tính, u lan tràn trong ổ bụng trước và trong phẫu thuật, xâm lấn các cấu trúc xung quanh không thể cắt bỏ hoàn toàn. Khoảng 20% tất cả u Wilms ở giai đoạn III.

– Giai đoạn IV: Di căn theo đường máu tới phổi, gan, xương hoặc hạch ngoài ổ bụng.

– Giai đoạn V: U cả hai bên thận. Khoảng 5% tất cả u Wilms ở giai đoạn V.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc chung

Chỉ định điều trị theo giai đoạn và mô bệnh học

– Giai đoạn I:

Thể mô bệnh học thuận lợi: phẫu thuật cắt toàn bộ thận tổn thương, điều trị hóa chất dactinomycin* và vincristine 18 tuần.

Thể bất thục sản thành ổ và lan tỏa: phẫu thuật cắt toàn bộ thận tổn thương, điều trị hóa chất dactinomycin* và vincristine 18 tuần, tia xạ tại vùng u.

– Giai đoạn II:

Thể mô bệnh học thuận lợi: phẫu thuật cắt toàn bộ thận tổn thương, điều trị hóa chất dactinomycin* và vincristine 18 tuần.

Thể bất thục sản thành ổ: Phẫu thuật cắt toàn bộ bên thận tổn thương, hóa chất bổ trợ dactinomycin*, vincristine và doxorubicin 24 tuần, tia xạ vùng u thận.

Thể bất thục sản lan tràn: Phẫu thuật cắt toàn bộ bên thận tổn thương, hóa chất bổ trợ vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide và etoposide 24 tuần, tia xạ vùng u thận.

– Giai đoạn III:

Thể mô bệnh học thuận lợi: Phẫu thuật cắt toàn bộ bên thận tổn thương, hóa chất bổ trợ dactinomycin*, vincristine và doxorubicin 24 tuần, tia xạ vùng u thận từ 10-30Gy.

Thể bất thục sản thành ổ: Điều trị hóa chất trước mổ phác đồ dactinomycin*, vincristine và doxorubicin 24 tuần. Phẫu thuật cắt thận, nạo vét hạch, tia xạ vùng u thận.

Thể bất thục sản lan tràn: Điều trị hóa chất trước mổ phác đồ vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide và etoposide 24 tuần. Phẫu thuật cắt thận, nạo vét hạch, tia xạ vùng u thận.

– Giai đoạn IV:

Thể mô bệnh học thuận lợi: Phẫu thuật cắt thận tổn thương, nạo vét hạch, tia xạ vùng u thận, tia xạ phổi hai bên, điều trị hóa chất phác đồ dactinomycin*, vincristine và doxorubicin 24 tuần.

Thể bất thục sản thành ổ: Phẫu thuật cắt thận tổn thương, nạo vét hạch, tia xạ vùng u thận, tia xạ phổi hai bên, điều trị hóa chất phác đồ dactinomycin*, vincristine và doxorubicin 24 tuần.

Thể bất thục sản lan tràn: Phẫu thuật cắt thận tức thì, nạo vét hạch, tia xạ vùng u thận, tia xạ phổi hai bên, điều trị hóa chất phác đồ vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide và etoposide 24 tuần.

– Giai đoạn V

Thể mô bệnh học thuận lợi: Sinh thiết thận hai bên và đánh giá giai đoạn mỗi thận, điều trị hóa chất trước mổ phác đồ dactinomycin*, vincristine nếu bệnh mỗi thận ở giai đoạn II, hoặc phác đồ dactinomycin*, vincristine và doxorubicin nếu bệnh mỗi thận > giai đoạn II, phẫu thuật second-look bổ sung hóa chất, tia xạ.

Thể mô bệnh học bất thục sản: Sinh thiết thận hai bên và đánh giá giai đoạn mỗi thận, điều trị hóa chất trước mổ vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide và etoposide. Phẫu thuật second-look, điều trị bổ sung hóa chất hoặc phẫu thuật.

Thể mô bệnh học tế bào sáng của thận từ giai đoạn I đến giai đoạn III điều trị như loại bất thục sản giai đoạn II, III.

3.2. Điều trị phẫu thuật

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính trong u Wilms.

– Phẫu thuật cắt thận triệt để, cắt toàn bộ thận, niệu quản và mô mỡ quanh thận. Yêu cầu quan trọng là không làm vỡ vỏ hoặc gieo rắc u, phải đánh giá chính xác mức độ lan rộng của u. Trong phẫu thuật cần đánh giá hạch ổ bụng và thận đối bên để xác định phương pháp điều trị bổ trợ.

– Đối với bệnh biểu hiện ở cả hai bên, sinh thiết thận hai bên và đánh giá giai đoạn cho từng thận để sau đó điều trị hóa chất là phương pháp hợp lý. Phẫu thuật cắt thận một phần để giữ chức năng thận hiện nay đang còn tranh cãi, dành cho các trường hợp có một thận và các trường hợp chức năng thận không đủ để cắt toàn bộ.

– Các biến chứng hay gặp nhất là chảy máu, tắc ruột.

3.3. Xạ trị

U Wilms là loại nhạy cảm với tia xạ, nên xạ trị được sử dụng khá rộng rãi trong điều trị loại này, cần chú ý các nguyên tắc chung của xạ trị cho trẻ em, lưu ý các biến chứng muộn. Trường tia cần phải vượt qua đường giữa để hai bên thân các đốt sống chịu liều tia như nhau, trẻ sẽ không cong vẹo cột sống khi phát triển. Liều tia cần điều chỉnh theo tuổi, trẻ ít tuổi cần liều tia thấp hơn bởi khả năng chịu đựng của mô lành thấp hơn. Xạ trị toàn bộ phổi cũng được chỉ định cho các trường hợp di căn phổi.

3.3.1. Chỉ định

– Xạ trị vùng u thận trong trường hợp:

+U Wilms thể mô học thuận lợi giai đoạn III, IV, V

+U Wilms thể bất thục sản giai đoạn I-IV.

– Xạ trị toàn bộ ổ bụng trong trường hợp:

+U vỡ trước phẫu thuật

+U lan tràn ổ bụng trong phẫu thuật

+Tế bào dịch ổ bụng dương tính

+Di căn phúc mạc

– Xạ trị toàn bộ phổi trong trường hợp di căn phổi kèm theo một trong các yếu tố sau:

+Thể bất thục sản

+Di căn xa khác ngoài phổi

+Mất dị hợp tử trong 1p và 16q.

+Đáp ứng không hoàn toàn với 6 tuần của phác đồ hóa chất DD4A (vincristine, dactinomycin*, doxorubicin).

– Xạ trị toàn bộ gan nếu di căn gan đa ổ.

3.3.2. Liều xạ

– Xạ trị vùng u thận

+Thể mô bệnh học thuận lợi, liều xạ: 10,5-10,8Gy (1,8Gy/phân liều)

+Thể bất thục sản:

- Giai đoạn II, III, bất thục sản khu trú: 10,8Gy (1.8Gy/phân liều)
- Giai đoạn II, bất thục sản lan tỏa: 10,8Gy (1,8Gy/phân liều)
- Giai đoạn III, bất thục sản lan tỏa: 19,8Gy (1,8Gy/phân liều)

– Xạ trị toàn ổ bụng: 10,5Gy (1,5Gy/phân liều)

– Xạ trị toàn phổi: 12Gy (1,5Gy/phân liều)

– Xạ trị toàn gan: 19,8Gy (1,5Gy/phân liều)

3.3.3. Mô phỏng

Chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc tốt nhất bằng PET/CT, PET/MRI.

3.3.4. Kỹ thuật

Có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT), xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

3.4. Điều trị hóa chất

U Wilms là khối u đặc đáp ứng tốt với thuốc hóa chất dactinomycin*, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide. Các trường hợp không mổ được (u xâm lấn rộng, không cắt bỏ được) chỉ định điều trị hóa chất trước, hóa chất bổ trợ và phác đồ sử dụng tùy thuộc giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học.

Phác đồ AV

Dactinomycin* 15µg/kg/ngày ngày 1-5 (tuần 1, 10, 17)

Vincristine 1,5mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 (Tuần 1, 2, 3, 4, 10, 11, 17, 18)

Phác đồ AVE

Dactinomycin* 15µg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-5 (tuần 1, 11, 17, 23)

Vincristine 1,5mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tuần 1-8, 11-18, 20-24, 26, 27)

Doxorubicin 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tuần 4, 8, 14, 20, 26)

Phác đồ DEVI

Dactinomycin* 30µg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tuần 5, 14, 21, 28, 35)

Doxorubicin 50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tuần 1, 10, 17, 24, 31)

Vincristine 1,5mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tuần 1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 35, 36)

Ifosfamide 3.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-2 (tuần 3, 12,19, 26, 33)

Mesna 2.800-3.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-2 (tuần 3, 12, 19, 26, 33)

Giai đoạn tái phát di căn, u Wilms nguy cơ xấu

Phác đồ ICE

Ifosfamide 1.800mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Mesna 1.600-1.800mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Carboplatin 400mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-2

Etoposide 100mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ ICE dùng cho các trường hợp tái phát, u Wilms nguy cơ xấu. Dự kiến 6 chu kỳ (Lưu ý phác đồ ICE độc tính cao, thận trọng khi dùng) G-CSF dùng từ ngày 6, kiểm tra xét nghiệm máu, đảm bảo bạch cầu hạt trung tính trên 3G/L.

Phác đồ IE

Ifosfamide 2.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Mesna 1800-2.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Etoposide 100mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Chu kỳ 14-21 ngày

Phác đồ PE

Carboplatin 160mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Etoposide 100mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ điều trị u Wilms nhóm nguy cơ cao

Ifosfamide 3.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2-4 (tuần 0, 3, 23)

Mesna 2.800-3.000mg/m^2+, truyền tĩnh mạch ngày 2-4 (tuần 0, 3, 23)

Carboplatin AUC=6, truyền tĩnh mạch ngày 2-4 (tuần 0, 3, 23)

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2-4 (tuần 0, 3, 23)

Vincristine1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tuần 6, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 21, 26, 28, 30, 32, 34, 36).

Dactinomycin* 0,6mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 1 (tuần 6, 8, 10, 13, 21, 28, 32, 34, 36).

Doxorubicin 25mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tuần 6, 8, 10, 15, 19, 26, 30).

4. TIÊN LƯỢNG BỆNH

Tiên lượng bệnh phụ thuộc:

– Mô bệnh học là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất, thể bất thục sản có tiên lượng kém hơn các thể khác.

– Kích thước u: u càng lớn tiên lượng càng xấu

– Tuổi: dưới 24 tháng tiên lượng tốt hơn trẻ lớn tuổi.

– Giai đoạn bệnh: giai đoạn muộn có di căn hạch, phúc mạc có tiên lượng xấu.

– Các đặc điểm tại chỗ của u: xâm lấn vỏ thận hoặc mạch máu.

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

– Trước khi ra viện, đánh giá lại tổng thể, không còn bằng chứng bệnh, theo dõi năm đầu 3 tháng một lần, 6 tháng một lần trong 5 năm tiếp theo.

– Khám định kỳ, làm xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh, siêu âm ổ bụng, chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, chụp phổi nhằm phát hiện sớm tái phát và di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
11. Trịnh Văn Quang (2002), Những khối u nguyên bào thận. Bách khoa thư ung thư học. Nhà xuất bản Y học.
12. Nakamura L., Ritchey M. (2010). Current management of Wilms tumor. Curr.Uro.Rep 11:58-65.
13. Pietras W. (2012). Advances and changes in the treatment of children with nephroblastoma. Adv Clin Exp Med. 809-820.
14. Zugor V., Schott G.E., Lausen B., Labanaris A.P.(2010). Clinical and surgical experience with Wilms'tumor. Long-term results of a single institution. Anticancer Res. 30(5):1735-9.
15. SIOP Renal Tumour Study Group (2017). Paediatric renal tumours: perspectives from the SIOP-RTSG. Nat. Rev. Urol. 14. 3-4.

16. Pritchard-Jones, K. et al (2015). Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet 386. 1156-1164.

17. Chagtai, T. et al (2016). Gain of 1q as a prognostic biomarker in Wilms tumors (WTs) treated with preoperative chemotherapy in the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) WT 2001 trial: a SIOP Renal Tumours Biology Consortium study. J. Clin. Oncol. 34. 3195-3203.

18. Cresswell, G. D. et al (2016). Intra-tumor genetic heterogeneity in Wilms tumor: clonal evolution and clinical implications. EBioMedicine 9. 120-129.

19. Dome, J. S. et al (2015). Advances in Wilms tumor treatment and biology: progress through international collaboration. J. Clin. Oncol. 33. 2999-3007.

20. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Kidney Cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 69

SARCOMA EWING

1. ĐẠI CƯƠNG

Sarcoma Ewing là một nhóm ung thư đặc biệt của mô nâng đỡ, chiếm hàng thứ hai trong số các ung thư xương nguyên phát, sau sarcoma xương. Tỷ lệ mắc của nhóm sarcoma Ewing tương đối thấp, tại Mỹ, tỷ lệ mắc là 2,1/1 triệu trẻ em. Sarcoma Ewing chiếm 2-3% tổng số ca ung thư ở trẻ em. Thường gặp nhất ở trẻ em >10 tuổi và trong khoảng 10-20 tuổi tương tự sarcoma xương. Về giới: trẻ em trai mắc nhiều hơn trẻ em gái. Bản chất giải phẫu bệnh ngoài sarcoma Ewing có nguồn gốc thần kinh, còn có sarcoma Ewing của phần mềm (còn gọi là sarcoma Ewing ngoài xương) và u ngoại bì thần kinh nguyên thủy (ung thư biểu mô thần kinh). Khối u nguyên phát ở xương hay gặp hơn ở phần mềm. Nguyên nhân sinh bệnh chủ yếu là do rối loạn nhiễm sắc thể. Thường gặp là các chuyển đoạn nhiễm sắc thể 11 và 22, t(11,22)(q24,q12) chiếm khoảng 85% tất cả các khối u sarcoma Ewing, gen sắp đặt EWSR1-ETS và hiếm gặp hơn là gen FUS-ETS. Ngoài ra còn một số chuyển đoạn nhiễm sắc thể khác.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng

Khối u kèm sưng và đau thường gặp nhất. Khối u xuất hiện ở tứ chi tương đối dễ phát hiện vì ở nông.

Khối u ở xương chậu, cột sống thường khó phát hiện vì u ở sâu. Tại các vị trí này, khối u xuất hiện âm thầm nhưng khi chèn ép sẽ gây đau nhiều và ảnh hưởng vận động. Khối u ở cột sống xâm lấn, chèn ép vào tủy sống gây hội chứng ép tủy.

Khi khối u phát triển mạnh, kích thước lớn tạo nên sự biến dạng tại chỗ, làm lệch đối xứng của chi, của cơ thể, hạn chế vận động, thậm chí gây gãy xương bệnh lý.

Ngoài ra có thể gặp sốt dai dẳng, một số trường hợp biểu hiện đầu tiên là triệu chứng di căn xa như tiêu xương sọ, xương sườn và xương dẹt khác.

Triệu chứng ở các cơ quan di căn: có khoảng 10-30% sarcoma Ewing có di căn tại thời điểm chẩn đoán. Vị trí di căn nhiều nhất là phổi (38%), kế đến là xương (31%), tủy xương (11%), di căn hạch chiếm khoảng 7%, ít khi thấy di căn gan. Ngoài ra người ta còn thấy di căn mạc treo ổ bụng, di căn thành ống tiêu hoá. Hiếm khi có di căn hệ thần kinh trung ương, nếu có chỉ khoảng <5%.

2.1.2. Cận lâm sàng

Chụp Xquang: biểu hiện phá huỷ thân xương, mất màng xương, gậm nhấm màng xương, xâm lấn ra phần mềm bao quanh thân xương. Đôi khi có phản ứng màng xương kiểu nhiều lớp như vỏ hành. Chụp Xquang phổi mang tính thường quy vì đa số sarcoma Ewing có di căn phổi. Hình ảnh chụp phổi vừa có giá trị chẩn đoán vừa có ích cho sự theo dõi đánh giá trong suốt quá trình điều trị và theo dõi.

Chụp cộng hưởng từ cho thấy được khối u qua các lớp cắt dọc ở thời điểm không tiêm thuốc cản quang và có tiêm thuốc cản quang, hình ảnh u xâm lấn vào trong ống tuỷ và xâm lấn ra ngoài ống tuỷ. Chụp cộng hưởng từ cho phép thấy rõ tình trạng của phần mềm, sự liên quan của mạch máu và thần kinh quan trọng của chi so với bề mặt khối u, rất cần thiết đối với phẫu thuật.

Chụp cắt lớp vi tính đánh giá tốt tình trạng bề mặt khối u và màng xương. Chụp cắt lớp vi tính phổi để chẩn đoán di căn phổi khi hình ảnh chụp Xquang không rõ.

Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương u nguyên phát, di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

Chụp PET/CT toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

Mô bệnh học: Hình ảnh vi thể của sarcoma Ewing điển hình thấy các tế bào nằm rải đều như một đám hạt, mất chất nền, tế bào kích thước nhỏ, nhân tròn đều, bào tương ít, hình ảnh nhân chia thưa thớt, thường không thấy quá 2 nhân chia trong 1 vi trường. Trường hợp sarcoma Ewing không điển hình, trên kính hiển vi thấy phân bố tế bào thành đám, có chất nền, kích thước tế bào không đồng đều từ nhỏ đến lớn, thường hình tròn, bào tương ít hoặc dễ nhận thấy, nhân tròn hoặc hình thoi, nhiều nhân chia. Hình ảnh vi thể của u ngoại bì thần kinh nguyên thuỷ cho thấy phân bố tế bào thành nang, thành thùy, thành hình hoa hồng, có chất nền, kích thước tế bào không đồng đều từ nhỏ đến lớn, xu hướng hình tròn, bào tương dễ nhận thấy, nhân tròn đôi khi hình thoi, nhiều nhân chia, thường >2 nhân chia trong 1 vi trường.

Xét nghiệm sinh học phân tử: Giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– Viêm xương tuỷ cấp và mạn tính: thường bệnh nhân có sốt dai dẳng, xét nghiệm bạch cầu cao, Xquang có hình ảnh vừa tiêu xương, vừa tạo xương, đôi khi có hình ảnh xương chết.

– Phân biệt với các u lành có hình ảnh tiêu xương như đối với u tế bào hạt ái toan, u tế bào khổng lồ.

– Sarcoma xương, u lympho ác tính biểu hiện ở xương, u mô bào xơ ác tính của xương.

– Ung thư di căn xương.

– Sarcoma Ewing ngoài xương còn cần được chẩn đoán phân biệt với một số u lành và sarcoma mô mềm.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Hệ thống giai đoạn AJCC lần thứ 8 cho bệnh ung thư xương năm 2017

AJCC sử dụng một hệ thống để mô tả tất cả các bệnh ung thư xương, bao gồm các sarcoma Ewing bắt đầu trong xương dựa trên 4 thông tin chính:

T U nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng về u nguyên phát

T_1 U không quá 8cm

T_2 U lớn hơn 8cm.

T_3 U ở nhiều vị trí trong cùng 1 xương.

Các loại T có khác nhau nếu khối u chính nằm ở xương chậu (xương hông) hoặc cột sống.

N Hạch vùng

N_0 Không di căn hạch vùng

N_1 Di căn hạch vùng.

M Di căn xa

M_0 Chưa có di căn xa

M_{1a} Di căn phổi

M_{1b} Di căn cơ quan khác

G Độ biệt hóa; mức độ ác tính của khối u

G_x Không thể đánh giá độ biệt hóa

G_1 Độ ác tính thấp

G_2- G_3 Độ ác tính cao

* Tất cả các khối u Ewing được phân loại là G_3 (độ ác tính cao),

Theo nhóm giai đoạn ung thư xương sarcoma Ewing từ giai đoạn II trở lên

Giai đoạn IIA $T_1N_0M_0G_3$

Giai đoạn IIB $T_2N_0M_0G_3$

Giai đoạn III $T_3N_0M_0G_{2\text{-}3}$

Giai đoạn IVA $T_{\text{bất kỳ}}N_0M_{1a}G_{\text{bất kỳ}}$

Giai đoạn IVB $T_{\text{bất kỳ}}N_1M_{\text{bất kỳ}}G_{\text{bất kỳ}}$

$T_{\text{bất kỳ}}N_{\text{bất kỳ}}M_{1b}G_{\text{bất kỳ}}$

Các tác giả tại Mỹ áp dụng các phân giai đoạn đơn giản hơn đó là:

Giai đoạn tại vùng: Đây là ung thư chưa lan rộng. Khối u vẫn còn trong mô nơi nó phát triển hoặc trong các mô lân cận, chẳng hạn như cơ hoặc gân.

Giai đoạn di căn: Ung thư này đã di căn đến các bộ phận khác của cơ thể, hay gặp phổi, xương khác hoặc tủy xương. Ít gặp là hạch bạch huyết hoặc gan.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc chung

Sarcoma Ewing là ung thư tế bào nhỏ của xương về tính nhạy cảm đối với tia xạ. Phẫu thuật và tia xạ có thể kiểm soát tại chỗ tốt loại ung thư này, nhưng kết quả lâu dài không tốt, 90% bệnh nhân sẽ chết do di căn xa. Phác đồ điều trị luôn tận dụng tính nhạy cảm tia xạ để phối hợp với phẫu thuật chống tái phát tại chỗ. Điều trị hoá chất chống di căn xa, tốt nhất là giai đoạn vi di căn.

3.2. Điều trị phẫu thuật

***Nguyên tắc phẫu thuật*:** Sarcoma Ewing nhạy cảm tốt với tia xạ, nhưng tỷ lệ tái phát cao sau tia xạ đơn thuần. Phẫu thuật đơn thuần hay phẫu thuật phối hợp với tia xạ khống chế tại chỗ tốt hơn nhiều so với tia xạ đơn thuần. Khác với sarcoma xương, phẫu thuật trong sarcoma Ewing không cần tàn phá rộng.

***Mục tiêu phẫu thuật*:** Lấy bỏ tối đa khối u nguyên phát, không phá huỷ nhiều chức năng của xương và cơ bám xương. Tái tạo lại xương, bảo tồn chức năng nâng đỡ của xương và chức năng vận động của cơ bám xương.

***Nguyên tắc bảo tồn chi*:** Phẫu thuật bảo tồn đối với sarcoma Ewing có một phần tương tự như phẫu thuật bảo tồn trong sarcoma xương nhưng có 3 điểm khác biệt lớn như sau: sarcoma Ewing nhạy cảm tia xạ còn sarcoma xương không nhạy cảm, tuổi thường gặp của sarcoma Ewing trẻ hơn sarcoma xương, sarcoma Ewing khu trú ở thân xương còn sarcoma xương khu trú ở đầu xương.

Phẫu thuật phụ thuộc vào vị trí tổn thương: Phẫu thuật lấy u tối đa phụ thuộc vào chức năng nâng đỡ của xương có u nguyên phát.

3.3. Xạ trị

Sarcoma Ewing là loại ung thư có nhạy cảm với tia xạ, chỉ định trước phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật. Bệnh nhân nên được điều trị phác đồ đa hóa chất ít nhất 9 tuần trước khi chỉ định các phương pháp điều trị tại chỗ.

* Chỉ định:

Xạ trị sau mổ cho trường hợp diện cắt R1, R2. Cân nhắc xạ trị sau mổ cho trường hợp R0 nhưng có độ mô học kém.

Cân nhắc xạ trị trước mổ nhằm thu gọn tổn thương tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật trong trường hợp khối u có thể cắt bỏ triệt căn.

Xạ trị triệt căn đồng thời với hóa chất trong trường hợp không thể phẫu thuật.

Xạ trị triệu chứng: xạ trị giảm đau, xạ trị toàn não trường hợp di căn não đa ổ, xạ trị chống chèn ép. Với vị trí di căn tại phổi, tia xạ tại u di căn kết hợp với hóa chất cho kết quả tốt hơn là hóa chất đơn thuần. Với sarcoma Ewing có di căn xương, tia xạ có thể chỉ định cho các trường hợp có số tổn thương di căn ít.

* Mô phỏng: chụp mô phỏng bằng CT, MRI hoặc PET/CT, PET/MRI.

* Kỹ thuật: có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị điều biến thể tích (VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

3.4. Điều trị nội khoa

Điều trị hoá chất

Trước khi có hoá chất, chỉ có 10% sarcoma Ewing sống thêm 5 năm sau điều trị. Số bệnh nhân tử vong chủ yếu là do di căn xa. Phối hợp phẫu thuật, tia xạ và hóa chất đã mang lại nên kết quả sống thêm 5 năm chung các giai đoạn bệnh là 60%, thậm chí có di căn phổi vẫn điều trị sống thêm 5 năm là 40%.

* Nhóm phác đồ bước 1.

Phác đồ IESS-MD1

Pha 1 (tuần 0-8)

Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 22, 29, 36

Doxorubicin 60mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 36

Cyclophosphamide 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 22, 29, 36

Pha 2 (tuần 9-68)

Dactinomycin* 0,015mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 15, 22, 29, 36, 43

Doxorubicin 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 43

Cyclophosphamide 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 15, 22, 29, 36, 43

Pha 3 (tuần 69-98)

Dactinomycin* 0,015mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1-5, 7

Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 15, 22, 29, 36, 43

Cyclophosphamide 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 15, 22, 29, 36, 43

Phác đồ VAIA

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1+2 tuần (1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40).

Doxorubicin 20mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3 tuần (1, 7, 13, 19, 25, 31, 37)

Ifosfamide 2.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3, 21-23 tuần (1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40).

Mesna 1.800-2.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch cùng ngày ifosfamide

Dactinomycin* 0,5mg, truyền tĩnh mạch ngày 21-23 tuần (4, 10, 16, 22, 28, 34, 40)

(Lưu ý: Phác đồ VAIA có tổng liều tích lũy doxorubicin >400mg/m^2, thận trọng khi dùng cho trẻ em dưới 14 tuổi, dùng đến liều tích lũy dưới 300mg/m^2).

Phác đồ EVAIA

(Gồm có VAIA cộng với etoposide với liệu trình dùng 150mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch từ ngày 1-3 vào các tuần (1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40).

Phác đồ VDC-IE liều chuẩn (phác đồ được lựa chọn hiện nay cho cả nhóm: Sarcoma Ewing và nhóm sarcoma sụn trung mô).

– VDC

Vincristine 2mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 1

Doxorubicin 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cyclophosphamide 1.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Mesna 1.800-2.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Dactinomycin* 1,25mg, truyền tĩnh mạch nhanh ngày 1

Thay thế dactinomycin* cho doxorubicin khi tổng liều tích lũy của doxorubicin là 375mg/m^2 da (khoảng 5 chu kỳ).

– Xen kẽ với IE

Ifosfamide 1.800mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Mesna 1.800-2.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch nhanh ngày 1-5

Chu kỳ 21 ngày

Điều trị 17 chu kỳ (49 tuần), phẫu thuật hoặc tia xạ tuần thứ 12

Độc tính tủy xương của phác đồ thường xảy ra khi dùng liệu trình Ifosfamide, etoposide do vậy cân nhắc dùng G-CSF.

Phác đồ VIDE

Vincristine 2mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 1

Ifosfamide 3.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Mesna 1.800-2.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Doxorubicin 20mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch nhanh ngày 1-3

Chu kỳ 21 ngày

G-CSF hỗ trợ ngày 4, 5

* Nhóm phác đồ bước 2

Phác đồ ICE

Ifosfamide 1.800mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Mesna 1.800-2.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Carboplatin 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch nhanh ngày 1-5

Chu kỳ 21 ngày

G-CSF hỗ trợ

Phác đồ Irinotecan + temozolomide

Irinotecan 20mg/m^2, truyền tĩnh mạch nhanh ngày 1-5, 8-12

Temozolomide 100mg /m^2 uống ngày 1-5

Chu kỳ 21 ngày

3.5. Điều trị sarcoma Ewing tái phát

Bệnh nhân có tái phát tại chỗ điều trị phẫu thuật và hóa chất. Bệnh tái phát ở xa bao gồm xuất hiện ở phổi hoặc xương chỉ định điều trị hóa chất. Nếu tổn thương đơn độc ở phổi tia xạ bổ sung tại phổi cải thiện được tỷ lệ sống thêm.

Thời gian xuất hiện tái phát sau điều trị càng sớm càng xấu, xuất hiện trong khoảng 2 năm đầu sống thêm 5 năm chỉ còn 4%-8,5%. Xuất hiện muộn hơn sống thêm 5 năm khoảng 23-35%. Điều trị hóa chất liều cao và truyền tế bào gốc là một hướng góp phần cải thiện tình trạng tiên lượng xấu của bệnh. Bệnh tái phát sau điều trị ở vị trí tiên phát hay ở vị trí di căn đều có chỉ định điều trị lại. Đánh giá tình trạng bệnh tái phát tại chỗ hay tái phát di căn đều phải tỉ mỉ, dựa vào hình ảnh cộng hưởng từ và cắt lớp vi tính. Điều trị tại chỗ sử dụng cả phẫu thuật và tia xạ. Khối u ở chi tái phát, phẫu thuật phải nhằm đến chỉ định cắt cụt hoặc tháo khớp. Nếu diện cắt không đủ rộng hoặc tiếp cận phải tia xạ bổ sung. Phải luôn luôn kiểm tra diện cắt sạch u và nếu chưa sạch phải cắt hết u một cách tối đa để giúp tia xạ có hiệu quả cao.

Điều trị tái phát tại vị trí di căn hoặc có di căn mới cần phải chỉ định đa hoá chất, lưu ý tránh phác đồ đã từng dùng lần trước.

3.6. Điều trị miễn dịch, sinh học

Các kháng thể chống lại protein thụ thể IGF-1 cũng đã được nghiên cứu như là một phương pháp điều trị tiềm năng cho sarcoma Ewing. CD99 là một phân tử khác đang được nghiên cứu như là một mục tiêu liệu pháp miễn dịch tiềm năng để điều trị sarcoma Ewing. CD99 có mặt trên hầu hết các tế bào khối u sarcoma Ewing.

4. TIÊN LƯỢNG

Yếu tố tiên lượng sarcoma Ewing gồm:

Yếu tố tiên lượng xấu: quan trọng nhất là có di căn xa vào thời điểm chẩn đoán.

– Xuất hiện nhiều khối u có tiên lượng xấu.

– Vị trí khối u: xương chậu có tiên lượng xấu, xương sườn và xương chi tiên lượng tốt hơn.

– Lượng LDH tăng cao là yếu tố tiên lượng xấu.

Yếu tố tiên lượng tốt.

– Đáp ứng tốt với hóa chất,

– Kích thước khối u nhỏ,

– Tuổi <10 tuổi có tiên lượng tốt hơn trên 10 tuổi

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Theo dõi khám lại; xét nghiệm phosphatase kiềm, LDH, chụp phổi, siêu âm ổ bụng, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ.

Khám định kỳ 2-3 tháng/lần trong năm đầu, sau đó 6 tháng 1 lần trong năm thứ hai, thứ ba. Bệnh ổn định từ năm thứ tư trở đi 1 năm 1 lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.

5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.

6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.

7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

8. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.

9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.

10. Mai Trọng khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

11. Trần Nguyên Hà, Vũ Ngọc Đức, Đoàn Hữu Nam, Bùi Chí Viết, Phạm Hùng Cường (2004). Sarcôm xương - phần mềm. Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học 2004, trang 308-318.

12. Eyre1R., Feltbower R.G., Mubwandarikwa1 E, Jenkinson H.C., Parkes S, J et all (2009). "Incidence and survival of childhood bone cancer in northern England and the West Midlands, 1981-2002". British Journal of Cancer 100, 188-193.

13. Frederic G. B.,Meyer W.H. (2010). "Role of Fusion Subtype in Ewing Sarcoma".J. Clin. Oncol., April 20, 28(12): 1973-1974.

14. John A. van Doorninck, Lingyun Ji, Betty Schaub, Hiroyuki Shimada, Michele R. Wing, Mark D. Krailo, Stephen L. Lessnick et al (2010). "Current Treatment Protocols Have Eliminated the Prognostic Advantage of Type 1 Fusions in Ewing Sarcoma: A Report From the Children's Oncology Group". Journal of Clinical Oncology, Vol 28, No 12. pp. 1989-1994.

15. Allison D. C.,Carney S. C, Ahlmann E. R. et al (2012). "A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era". Sarcoma.

16. Wong K. C. and. Kumta S. M (2012). "Computer-assisted tumor surgery in malignant bone tumors". Clinical Orthopaedics and Related Research. vol. 471, no. 3. pp. 750-761.

17. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, Chou AJ, Merola PR, Price AP, et al (2009). "Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience". Pediatr Blood Cancer. 53:1029-34.

18. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Soft tissue Sarcoma, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 70

SARCOMA XƯƠNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư xương nguyên phát là loại ung thư xuất phát từ các thành phần của xương. Bệnh sarcoma xương có nguồn gốc từ tế bào gốc tạo xương, chiếm tỷ lệ từ 54,8% đến 60% tổng số các ung thư xương nguyên phát. Sarcoma xương chiếm 5% trong tổng số các ung thư trẻ em. Mô bệnh học sarcoma xương gồm có 8 loại sarcoma xương: trong đó loại sarcoma xương thông thường chiếm chủ yếu 70%-75%, với đặc điểm có độ ác tính cao, mức độ di căn xa sớm và nhanh, thậm chí di căn ngay vào thời điểm chẩn đoán, thường di căn đến phổi. Chẩn đoán bệnh sarcoma xương cần sự kết hợp rất chặt chẽ giữa các triệu chứng lâm sàng, Xquang và mô bệnh học, trong đó mô bệnh học quyết định chẩn đoán. Phẫu thuật đơn thuần bệnh sarcoma xương cho kết quả sống thêm sau 5 năm rất thấp. Phẫu thuật kết hợp hóa chất là biện pháp điều trị bệnh cơ bản, làm tăng thêm đáng kể sống thêm cho bệnh sarcoma xương từ 62%-75% sống thêm sau 5 năm.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

Triệu chứng cơ năng

Đau tại chỗ: là dấu hiệu đầu tiên, triệu chứng đau chiếm 87,5% các sarcoma xương. Đặc điểm đau lúc đầu ít, ngắt quãng sau đó đau liên tục và kéo dài, đau nhói kiểu gãy vụn xương. Biểu hiện toàn thân như mệt mỏi, mất ngủ. Vận động giảm ở giai đoạn muộn hoặc tổn thương nhiều vị trí.

Triệu chứng thực thể

Khối u ở sâu, cứng chắc, có ranh giới rõ. Da trên u nóng hơn phần da lành, đôi khi có tĩnh mạch bàng hệ. Khối u hay gặp tại xương dài, ở hành xương, thường gặp ở vị trí đầu trên xương chày, đầu dưới xương đùi, vị trí ít gặp hơn là đầu trên xương cánh tay và đầu trên xương đùi. Các xương dẹt hay bị tổn thương là xương chậu và xương bả vai.

Teo cơ, sưng nề ở phần mềm, hình dát cà phê kiểu giầy thể thao hoặc u máu ngoài da đôi khi giúp ích cho chẩn đoán. Những khối u ở vùng điểm thần kinh hông hoặc xương cùng có thể phát hiện được có sự suy giảm chức năng thần kinh.

Gãy xương tự nhiên gặp từ 1,1% đến 5% các trường hợp.

2.1.2. Cận lâm sàng

Chụp Xquang quy ước: đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán các khối u xương, cung cấp nhiều thông tin như số lượng, vị trí, ranh giới tổn thương, sự xâm lấn phần

mềm, phản ứng màng xương dạng vỏ hành, gai màng xương. Hình ảnh tạo xương, tiêu xương hoặc hỗn hợp.

Chụp cắt lớp vi tính: Đánh giá mức độ lan rộng của tổn thương trong xương, trong tuỷ xương và ngoài xương. Đặc biệt có giá trị hơn cộng hưởng từ là phát hiện sự huỷ xương dưới vỏ.

Chụp cộng hưởng từ: Đánh giá sự lan rộng của khối u trong tuỷ xương, vào mô mềm, xâm lấn thần kinh, xâm lấn mạch máu. Đánh giá mức độ nhạy cảm của tế bào sarcoma xương với hoá trị dựa vào việc đo tỷ lệ hoại tử của mô u trên phim chụp cộng hưởng từ.

Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá u nguyên phát, tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

Chụp PET/CT toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

Chụp PET/CT với ^{18}F-NaF trước điều trị để đánh giá tổn thương u nguyên phát, di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh, sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

Xét nghiệm sinh hóa: Phosphatase kiềm giá trị bình thường độ tuổi 1-12 tuổi là 50-140U/l. Người trưởng thành 20-40U/l, phosphatase kiềm trong máu tăng lên khi có hoạt động của nguyên bào xương, hay gặp trong sarcoma xương, không có giá trị nhiều trong chẩn đoán. Nhưng có giá trị theo dõi và tiên lượng, phosphatase kiềm giảm về bình thường sau cắt bỏ sarcoma xương hoặc sau điều trị hóa chất tiền phẫu có giảm dần. Sau điều trị theo dõi nếu phosphatase kiềm tăng trở lại, nghĩ đến tái phát hoặc di căn.

***Xét nghiệm mô bệnh học*:** có giá trị quyết định chẩn đoán, xác định loại mô bệnh học để có cách thức điều trị thích hợp. Phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2002 về bệnh học và gen của các khối u phần mềm và xương. Mô bệnh học sarcoma xương có 8 loại theo mức độ ác tính từ cao đến thấp gồm:

– Sarcoma xương thể thông thường: chiếm 70-75% các sarcoma xương. Các tế bào u trong thể sarcoma xương có độ ác tính cao, có đa hình thái nhân rõ rệt, bất thường của chất nhiễm sắc, hạt nhân trội, nhiều hình nhân chia không điển hình. Thành phần sarcoma có thể là nguyên bào xương, nguyên bào sụn, nguyên bào xơ giống u mô bào xơ ác tính, tế bào khổng lồ chiếm ưu thế, tế bào nhỏ có giãn mạch. Có sự hình thành chất dạng xương từng ổ bởi các tế bào u tổn thương được xếp loại là sarcoma xương.

– Sarcoma xương tế bào nhỏ: là loại sarcoma xương trong tủy độ ác tính cao, cấu tạo bởi các tế bào ung thư nhỏ giống như của sarcoma Ewing hoặc u lympho, luôn luôn thấy chất dạng xương. Chiếm khoảng 1%-4% các sarcoma xương.

– Sarcoma xương bề mặt ác tính cao: là loại sarcoma xương độ ác tính cao phát triển từ vỏ xương, chiếm 1% tổng số các sarcoma xương.

– Sarcoma xương dạng giãn mạch: là khối u tạo xương đặc trưng bởi những khoảng rộng tràn ngập hồng cầu, Xquang có hình huỷ xương đơn thuần, tỷ lệ của bệnh chiếm khoảng 4% trong tổng số sarcoma xương. Độ ác tính cao.

– Sarcoma xương thứ phát: là sarcoma có hình dạng của xương, gặp ở xương trước đó có những biểu hiện bất thường, hay gặp bệnh Paget, thay đổi sau tia xạ và những rối loạn hiếm khác. Sarcoma xương Paget: Tần suất gặp biến đổi sarcoma hóa từ bệnh Paget khoảng 0,7%- 0,95%. Sarcoma xương sau xạ trị chiếm khoảng 3,4%-5,5% tổng số các sarcoma xương.

– Sarcoma xương trung tâm ác tính thấp: là loại sarcoma xương phát triển trong khoang tuỷ và cấu tạo chủ yếu bởi mô xương, mô sợi với rất ít dị dạng tế bào. Chiếm 1-2% các sarcoma xương.

– Sarcoma xương cận vỏ: là loại sarcoma xương độ ác tính thấp, phát triển từ mặt ngoài của xương, chiếm 4% trong tổng số các sarcoma xương.

– Sarcoma xương màng xương: là loại sarcoma xương ở bề mặt chủ yếu xảy ra ở thân xương dài. U có thể ăn mòn vỏ xương, nhưng hầu hết không xâm lấn tủy. Gặp khoảng 2% các sarcoma xương.

Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

– Viêm tuỷ xương cấp do vi khuẩn sinh mủ: Nguyên nhân do tụ cầu chiếm 75%, sau là liên cầu tan huyết nhóm A, khởi phát bệnh rầm rộ ở trẻ em. Tăng cảm giác đau tại chỗ. Xét nghiệm chọc hút tủy xương và màng xương để cấy vi khuẩn cần thiết cho chẩn đoán.

– Viêm tuỷ xương bán cấp: lâm sàng thường kèm theo sốt, tốc độ máu lắng tăng. Chọc hút khối u có thể có dịch mủ, cần thiết phải nuôi cấy tìm vi khuẩn.

– Sarcoma phần mềm: Khi khối u hoại tử, xâm lấn vào xương có thể gây đau nhiều, thậm chí gãy xương bệnh lý. Chụp Xquang thường có dày màng xương, tiêu xương hoặc gãy xương bệnh lý. Chụp cộng hưởng từ thấy khối u từ phần mềm xâm lấn vào xương. Cần sinh thiết xét nghiệm mô bệnh học để chẩn đoán phân biệt.

– Di căn xương thứ phát: Các triệu chứng thường gặp là đau, tổn thương thần kinh, gãy xương bệnh lý, khối u xương, đôi khi phát hiện có tăng can xi máu. Các ung thư thường di căn đến xương đó là ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư đường tiêu hóa trên, ung thư thận. Kết hợp các triệu chứng lâm sàng, Xquang, xét nghiệm chỉ điểm u, mô bệnh học có thể giúp ích cho chẩn đoán phân biệt.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn sarcoma xương

Hệ thống giai đoạn AJCC lần thứ 8 năm 2017 chung cho bệnh ung thư xương

AJCC sử dụng một hệ thống để mô tả tất cả các bệnh ung thư xương dựa trên 4 thông tin chính:

T: mô tả kích thước của khối u nguyên phát ở các vị trí khác nhau của xương

- T_0: Không có bằng chứng về khối u
- T_1: Khối u không quá 8cm
- T_2: Khối u lớn hơn 8cm.
- T_3: Khối u nằm ở nhiều vị trí trong cùng một xương.

* Các loại T có khác nhau nếu khối u nằm ở xương chậu (xương hông) hoặc cột sống.

N: Hạch vùng

- N_0: Không di căn hạch vùng
- N_1: Di căn hạch vùng.

M: Di căn xa

- M_0: Chưa có di căn xa
- M_{1a}: Di căn phổi
- M_{1b}: Di căn cơ quan khác

G: G là viết tắt của độ ác tính của khối u

- G_x: Không thể đánh giá độ ác tính
- G_1: độ ác tính thấp
- $G_{2\text{-}3}$: độ ác tính cao

Nhóm giai đoạn ung thư xương

Giai đoạn I_A $T_1N_0M_0G_1$ (hoặc G_x)

Giai đoạn I_B $T_{2\text{-}3}N_0M_0G_1$ (hoặc G_x)

Giai đoạn II_A $T_1N_0M_0G_{2\text{-}3}$

Giai đoạn II_B $T_2N_0M_0G_{2\text{-}3}$

Giai đoạn III $T_3N_0M_0G_{2\text{-}3}$

Giai đoạn IV_A $T_{\text{bất kỳ}}N_0M_{1a}G_{\text{bất kỳ}}$

Giai đoạn IVB $T_{\text{bất kỳ}}N_1M_{\text{bất kỳ}}G_{\text{bất kỳ}}$

$T_{\text{bất kỳ}}N_{\text{bất kỳ}}M_{1b}G_{\text{bất kỳ}}$

Với loại sarcoma xương áp dụng phân giai đoạn theo Enneking

Giai đoạn	Độ mô học	U nguyên phát	Di căn
I_A	G_1	T_1	M_0
I_B	G_1	T_2	M_0
II_A	G_2	T_1	M_0
II_B	G_2	T_2	M_0
III	$G_{\text{bất kỳ}}$	$T_{\text{bất kỳ}}$	M_1

Enneking và cộng sự áp dụng hệ thống giai đoạn phẫu thuật với sarcoma xương, cách xếp loại này dễ vận dụng trong lâm sàng. Theo cách phân loại này, G_1 là độ ác tính thấp xếp giai đoạn I. G_2 là độ ác tính cao xếp giai đoạn II, có di căn xa xếp giai đoạn III. Xâm lấn vùng giải phẫu (ống tủy), tại vùng (A) hoặc ngoài vùng (B).

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc điều trị

Chỉ định điều trị theo thể mô bệnh học kết hợp với giai đoạn:

Bốn thể độ ác tính cao (G_2) của sarcoma xương: Sarcoma xương thể thông thường, sarcoma tạo xương tế bào nhỏ, sarcoma xương bề mặt ác tính cao, sarcoma xương dạng giãn mạch, đánh giá giai đoạn theo phân loại Ennerking luôn được xếp bắt đầu từ giai đoạn II.

– Giai đoạn II_A, cân nhắc điều trị phẫu thuật bảo tồn, hóa chất hậu phẫu, hoặc hóa chất tiền phẫu, phẫu thuật và hóa chất hậu phẫu.

– Giai đoạn II_B: mức độ xâm lấn rộng phẫu thuật cắt cụt hoặc tháo khớp, hóa chất hậu phẫu. Mức độ xâm lấn ít có thể chỉ định hóa chất tiền phẫu, phẫu thuật bảo tồn hoặc cắt cụt sau đó điều trị hóa chất hậu phẫu.

– Giai đoạn III có di căn, điều trị hóa chất, tùy theo mức độ đáp ứng có chỉ định phẫu thuật nếu tổn thương di căn thoái lui hết, u nguyên phát đáp ứng tốt.

Ba thể có độ ác tính thấp của sarcoma xương

Sarcoma xương trung tâm ác tính thấp: Loại ít di căn, điều trị phẫu thuật cắt rộng u là đủ kiểm soát được bệnh.

Sarcoma xương cận vỏ: Chỉ định phẫu thuật ưu tiên hàng đầu, tuy nhiên có cân nhắc điều trị hóa chất nếu trên bệnh phẩm có những vùng mất biệt hóa chiếm khoảng 25% các trường hợp.

Sarcoma xương màng xương: Điều trị bằng phẫu thuật là chủ yếu, mặc dù có 15% trường hợp có di căn phổi nhưng vai trò của hóa trị và xạ trị ít hiệu quả.

3.2. Điều trị phẫu thuật

Nguyên tắc chung điều trị phẫu thuật ung thư xương: Phẫu thuật cắt cụt chi hay phẫu thuật tiết kiệm chi đều dựa trên nguyên tắc cơ bản là cắt bỏ toàn bộ u và vị trí sinh thiết diện cắt không còn tế bào ung thư. Sự phát triển tại chỗ của các khối u xương ác tính xảy ra ban đầu bằng cách phát triển nội tủy và ngoại tủy. Sau khi phá vỡ vỏ, nó xâm lấn các tổ chức lành xung quanh, xâm lấn trực tiếp mạch máu thần kinh thì hiếm, xâm lấn các tĩnh mạch thường gặp do huyết khối hơn là do xâm lấn trực tiếp vào thành mạch. Sarcoma xương có thể xâm lấn đầu xương nhưng hiếm khi xâm lấn qua lớp sụn khớp.

Lựa chọn phương pháp phẫu thuật dựa vào một số yếu tố như vị trí u, kích thước hoặc mức độ xâm lấn ngoài tủy có hay không có di căn xa, thể giải phẫu bệnh.

Phẫu thuật cắt cụt hoặc tháo khớp

Nguyên tắc phẫu thuật cắt cụt chi, tháo khớp: điều trị cắt cụt chi thực hiện với những khối u ở xa, cắt cụt trên khớp gối nếu u ở xương chày hoặc xương mác gần. Cắt cụt dưới gối nếu tổn thương ở đoạn xa của xương chày. Tháo khớp vai hoặc cắt cụt ngang cánh tay nếu khối u ở vùng xương cánh tay đoạn xa. Tháo bỏ khớp chậu một bên nếu khối u ở vùng cổ xương đùi. Thường có một ranh giới cách u khoảng 7-10cm. Sau cắt cụt phục hồi chức năng chi bằng lắp chân giả.

Phẫu thuật bảo tồn chi

Phẫu thuật bảo tồn chi là phương pháp cắt bỏ khối u, sau đó ghép phục hồi đoạn xương đã mất hoặc thay xương giả, khớp giả. Trong thực tế tỷ lệ di căn do phẫu thuật bảo tồn chi cao hơn có ý nghĩa so với phẫu thuật cắt cụt chi. Điều trị hóa chất tiền phẫu cho phép thu hẹp chỉ định phẫu thuật cắt cụt chi, tháo khớp. Với sự hỗ trợ của hóa trị liệu, đạt được tỷ lệ 70-90% ung thư xương ở chi có thể điều trị phẫu thuật bảo tồn. Hóa chất tiền phẫu làm giảm phù nề quanh khối u, đôi khi co nhỏ khối u.

Chụp cộng hưởng từ giúp lựa chọn chính xác những bệnh nhân đủ điều kiện phẫu thuật bảo tồn. Lựa chọn khi u còn khu trú, chưa xâm lấn mạch máu thần kinh chủ yếu của chi, còn cơ để di chuyển tạo lại cấu trúc vận động. Mức độ đáp ứng với hóa chất tiền phẫu của u nguyên phát cũng là yếu tố quan trọng trong việc quyết định phẫu thuật bảo tồn chi, hoại tử u trên 90% ở trẻ em có thể chỉ định bảo tồn chi.

Chi trên, sarcoma xương chủ yếu ở xương cánh tay đầu bám cơ, trong hầu hết các trường hợp, cắt bỏ xương cánh tay đoạn bám cơ và một số cơ xung quanh có thể giữ lại một phần bao khớp, bảo tồn mạch máu thần kinh cho phối cánh tay và cẳng tay (Phẫu thuật Tikhoff-Linberg). Ở chi dưới sarcoma xương thường ở đầu xa xương đùi, đoạn bám cơ xương chày, ít gặp hơn là đoạn bám cơ xương đùi. Những đoạn ở xa xương chày được điều trị tốt nhất bằng cắt cụt chi dưới khớp gối. Ung thư xương cột sống hiếm gặp, cắt bỏ u có thể thực hiện bất kỳ lúc nào nhưng khó có thể được diện cắt âm tính trong khi vẫn bảo tồn chức năng thần kinh.

Phẫu thuật chỉnh hình, tái tạo cấu trúc chức năng

Phẫu thuật tạo hình được thực hiện khi phẫu thuật cắt bỏ khối u an toàn sạch sẽ, tức là diện cắt không còn tế bào ác tính.

Các tổn thương ác tính tại thân xương thường được cắt đoạn xương sau đó ghép xương đồng loại hoặc đoạn PEEK cố định nẹp vis hoặc đinh nội tủy. Nên ưu tiên nẹp vis, vì đinh nội tủy có thể làm tế bào ác tính lan tràn theo ống tủy.

Các khuyết hổng phần mềm sẽ được các bác sĩ chuyên khoa tạo hình thực hiện. Với tổn thương nhỏ thường được xoay vạt cân cơ có cuống mạch tại chỗ. Kèm vá da rời hoặc vạt da đi theo vạt cân cơ. Các khuyết hổng lớn có thể cân nhắc chuyển vạt vi phẫu. Tuy nhiên, cần cân nhắc kỹ các chỉ định bởi bệnh nhân ung thư xương thường truyền hóa chất làm ảnh hưởng đến hệ thống mạch máu toàn thân, tuần hoàn bị ảnh hưởng đáng kể. Do đó, nguy cơ thiểu dưỡng, nhiễm trùng vạt cân cơ cao hơn với các bệnh nhân không điều trị hóa chất.

3.3. Xạ trị

Chỉ định

Sarcoma xương là loại kháng tia xạ, được chỉ định trong một số trường hợp:

– Xạ trị trong trường hợp không thể phẫu thuật được do vị trí u (nếu cắt bỏ sẽ ảnh hưởng đến chức năng sống), do bệnh lý toàn thân…

– Xạ trị bổ trợ trong trường hợp diện cắt dương tính hoặc tiệm cận với ung thư độ mô học cao, hoặc tế bào sáng hoặc xâm lấn ngoài xương.

– Xạ trị triệu chứng cho bệnh nhân giai đoạn tiến triển, tái phát.

Liều xạ trị

– Xạ trị sau mổ: liều 55Gy và nâng liều 9-13Gy vào diện còn tồn dư (tổng liều 64-68Gy).

– Liều 60-70Gy với trường hợp không thể phẫu thuật, liều phụ thuộc mô lành xung quanh.

Các kỹ thuật xạ trị: Xạ trị 3 chiều theo hình dạng (3D-CRT), xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT), xạ trị proton.

3.4. Điều trị nội khoa

3.4.1. Điều trị hóa chất

Điều trị phẫu thuật đơn thuần sarcoma xương thì tỷ lệ sống thêm sau 5 năm chỉ đạt từ 5%-20%, chủ yếu chết do di căn phổi, có khoảng 80% về mặt vi thể có di căn vào lúc chẩn đoán. Hóa chất tân bổ trợ làm tăng tỷ lệ sống thêm 5 năm từ 10%-15% lên 60%-70% và giảm tỷ lệ phải cắt cụt còn khoảng 30%. Hóa trị liệu có hiệu quả trên các loại mô bệnh học có độ ác tính cao của sarcoma xương.

Hóa trị liệu trước phẫu thuật

Hóa trị liệu trước phẫu thuật (hóa trị liệu tân bổ trợ) ưu điểm làm giảm khả năng phải cắt cụt hoặc tháo khớp, làm tăng tỷ lệ những bệnh nhân được phẫu thuật tiết kiệm chi và tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật tiết kiệm chi nhờ u co nhỏ lại. Đánh giá sự thoái lui của mô u dựa trên Xquang có hình ảnh tạo lại cấu trúc màng xương, trên cộng hưởng từ, phosphatase kiềm (nếu trước điều trị tăng cao), đánh giá mức độ hoại tử u sau hóa trị liệu theo hệ thống đánh giá Huvos. Trong hệ thống Huvos chia độ I hoại tử từ 0%-50%, độ II hoại tử từ 50%-95%, độ III hoại tử >95% chưa tới 100%, độ IV hoại tử 100%. Đáp ứng với hóa chất ở độ III, IV là đáp ứng tốt. Tuy nhiên, đáp ứng ở độ I và II, u còn sót lại trên 10% vẫn có tiên lượng tốt hơn có ý nghĩa so với những trường hợp không được điều trị hóa chất, khoảng 85% bệnh nhân có hiệu quả với hóa chất không thuận lợi thì vẫn giữ được không tái phát sau 3 năm nhờ thay đổi phác đồ sau mổ.

Hóa trị liệu sau phẫu thuật

Khoảng 80% bệnh nhân sarcoma xương được điều trị bằng phẫu thuật đơn thuần xuất hiện di căn. Hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật cắt cụt chi hoặc cắt u nguyên phát làm tăng đáng kể thời gian sống thêm không tái phát cũng như tỷ lệ sống thêm toàn bộ. Hóa

chất bổ trợ: các khối u sarcoma xương sau phẫu thuật hoặc tia xạ có tỷ lệ di căn khá cao, mục đích của điều trị hóa chất bổ trợ là ngăn chặn tái phát, di căn đặc biệt tiêu diệt các ổ vi di căn ở phổi (đa số), xương vào thời điểm chẩn đoán.

Ưu điểm của hóa chất sau phẫu thuật, giảm nguy cơ tích tụ của dòng tế bào kháng thuốc tại u. Nhưng có nhược điểm không ngăn chặn được sớm các vi di căn, không đánh giá được đáp ứng với hoá chất của mô u trước khi phẫu thuật, không làm giảm được tỷ lệ phải cắt cụt hoặc tháo khớp ở bệnh nhân. Đánh giá hiệu quả của điều trị hoá chất hậu phẫu phải dựa vào theo dõi sống thêm, mức độ tái phát, di căn trong hoặc sau điều trị.

Một số phác đồ hóa chất điều trị sarcoma xương

Phác đồ bước 1

Phác đồ EOI:

Doxorubicin 25mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ INCTR:

Cisplatin 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2 tuần (0, 6, 14, 22)

Doxorubicin 35mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2 tuần (0, 6, 14, 22)

Ifosfamide 2.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5 tuần (3, 9, 19, 25)

Mesna 1.800-2.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5 tuần (3, 9, 19, 25)

Phẫu thuật tuần 12

Phác đồ COSS 86/96:

Doxorubicin 90mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2 (tuần 1, 11, 20, 29)

Methotrexate 12.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tuần 3, 4, 13, 14, 18, 19, 22, 23, 27, 28)

Ifosfamide 3.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2 (tuần 5, 8, 15, 24)

Mesna 3.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2 (tuần 5, 8, 15, 24)

Cisplatin 120mg/m^2 (tổng liều), truyền tĩnh mạch trong 72 giờ ngày 3-5 (tuần 5, 8, 15, 24)

Phẫu thuật sau tuần 8

Methotrexate với liều dùng tối đa: 20.000mg/m^2 hoặc 8.000mg/m^2 đối với bệnh nhân trên 25 tuổi. Acid folic 15mg uống 6 giờ một lần sau truyền methotrexate 24 giờ. Phác đồ Coss 86/96 độ ác tính cao trên tủy xương cũng như niêm mạc đường tiêu hóa. Cân nhắc khi chỉ định phác đồ này.

Phác đồ IPE

Cisplatin 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Epirubicin 90mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Ifosfamide 2.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2-4

Mesna 2.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 2-4

Chu kỳ 21 ngày

Nhóm phác đồ bước 2

Phác đồ IE (Ifosfamide, etoposide) liệu trình 4 ngày

Ifosfamide 3.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4

Mesna 3.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4

Etoposide 75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-4

Chu kỳ 3-4 tuần

Phác đồ IE (Ifosfamide, etoposide) liệu trình 5 ngày

Ifosfamide 3.500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Mesna 3.500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ 3-4 tuần

Dùng G-CSF từ ngày 6 đến ngày 10 (dựa công thức máu để điều chỉnh ngày sử dụng).

Phác đồ ICE (Ifosfamide, carboplatin, etoposide) liệu trình 5 ngày

Ifosfamide 1.800mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Mesna 1.800mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Carboplatin 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2

Chu kỳ 3 tuần

Phác đồ Gemcitabine - docetaxel

Gemcitabin 6.750mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1,8

Docetaxel 75-100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 8

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ Cyclophosphamide - topotecan

Cyclophosphamide 250mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Topotecan 0,75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ MBCAD

Methotrexate 8-12g/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, tuần (1, 2, 3, 9, 10, 14, 15)

Bleomycin 15mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2 tuần 6

Cyclophosfamide 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2 tuần 6

Dactinomycin* 0,6mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2 tuần 6

Doxorubicin 30mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2, 3 tuần 11

Hoá chất bảo vệ (Chimioprotecteur)

Thio-sulfat: Trung hoà cisplatin ở mức ống thận vì vậy làm giảm độc tính trên thận. Cisplatin khi dùng đến liều 200mg/m^2 có thể giảm độc tính nếu tiêm xen kẽ thiosulfat liều 2,13mg/m^2/h trong 12 giờ. Thuốc không có khả năng bảo vệ độc tính thần kinh của cisplatin.

Dexrazonxane (ADR 529, ICRF 139): Hoạt động như một cặp sắt và làm giảm chính sự tạo thành gốc tự do oxygen (chịu trách nhiệm với độc tính tim). Nguy cơ độc tính tim tăng lên 2,5 lần ở nhóm chứng không điều trị dexrazonxane và tăng lên 10 lần nếu doxorubicin ở tổng liều tích lũy 400mg/m^2. Tuy nhiên, dexrazonxane có tác dụng phụ làm giảm nhẹ bạch cầu hạt và tiểu cầu.

Mesna: (Natri 2-mercapto ethan sulfonat) tương tác hóa học với những chất chuyển hóa độc gồm acrolein, của các hóa chất chống ung thư ifosfamide, cyclophosphamide có trong nước tiểu, nên ngăn ngừa hoặc giảm mức độ độc đối với bàng quang (viêm bàng quang chảy máu, huyết niệu). Ngoài ra mesna làm tăng đào thải cystein, chất này có thể phản ứng hóa học với acrolein góp phần vào tác dụng bảo vệ đường tiết niệu của mesna.

3.4.2. Điều trị miễn dịch, sinh học

Các nghiên cứu điều trị miễn dịch, sinh học trên bệnh sacom xương bước đầu có khả quan với các sản phẩm: pazopanib, trabectedin, và eribulin.

Muramyl tripeptide (MTP), IFN-α, phác đồ MAP + IFN-α-2b tăng tỷ lệ sống thêm cho sarcoma xương, pembrolizumab.

Phác đồ Sorafenib + Everolimus

Sorafenib 800mg uống/ngày

Everolimus 5mg uống/ngày uống đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không tiếp nhận được.

3.5. Điều trị sarcoma xương tái phát và di căn sau điều trị

Tái phát tại chỗ cân nhắc điều trị phẫu thuật bởi vì điều trị hóa chất sarcoma xương ngăn chặn, diệt di căn nhưng hạn chế trong việc ngăn ngừa tái phát tại chỗ.

Khoảng 85% bệnh nhân sarcoma xương có di căn xuất hiện tại phổi, với một vị trí di căn có thể điều trị phẫu thuật cắt bỏ thùy phổi cùng tổn thương. Cơ hội khỏi bệnh của những bệnh nhân được cắt bỏ tổn thương cao hơn hẳn những trường hợp không được cắt bỏ. Chỉ định hóa trị liệu cho những tổn thương hai bên phổi.

4. TIÊN LƯỢNG

Các yếu tố tiên lượng sarcoma xương:

– Loại mô bệnh học: sarcoma tạo xương thể giãn mạch có tiên lượng xấu nhất

– Vị trí u: cột sống tiên lượng xấu, ở xương ống chân tiên lượng tốt.

– Kích thước u lớn >8cm tiên lượng xấu hơn u nhỏ <8cm tiên lượng tốt hơn

– Có di căn xa vào thời điểm chẩn đoán.

– Tổn thương dị hợp tử gen RB tiên lượng xấu.

– Phosphatase kiềm tăng cao trên hai lần giá trị bình thường tiên lượng xấu.

– Biểu lộ Her-2/neu dương tính có tiên lượng xấu.

– Đáp ứng hóa chất ở mức độ hoại tử III, IV có tiên lượng tốt hơn mức I, II.

Kết quả điều trị chung các loại ung thư xương hiện nay sống thêm 5 năm 70%, trong đó sarcoma sụn đạt tới 80% sống thêm 5 năm. Kết quả sống thêm sarcoma xương có di căn phổi 3 năm là 30%-38%.

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

– Theo dõi lâm sàng, xét nghiệm phosphatase kiềm, LDH, chụp phổi, siêu âm ổ bụng, chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ.

– Khám lại 2-3 tháng 1 lần trong năm đầu, sau đó 6 tháng 1 lần trong năm thứ hai, ba.

– Bệnh ổn định từ năm thứ tư trở đi khám lại 1 năm 1 lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.

9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.

10. Mai Trọng khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

11. Trần Văn Công (2009).“Nhận xét kết quả điều trị phối hợp phẫu thuật và hóa trị liệu bệnh sarcoma xương ở trẻ em tại Bệnh viện K 2000-2008”. Nghiên cứu y học, Y học thành phố Hồ Chí Minh, tập 13, phụ bản số 6, chuyên đề ung bướu, tr 760.

12. Allison D. C.; Carney S. C, Ahlmann E. R. et al(2012). A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era. Sarcoma.

13. Eyre R., Feltbower R.G., Mubwandarikwa E, Jenkinson H.C., Parkes S, J et all (2009). “Incidence and survival of childhood bone cancer in northern England and the West Midlands, 1981-2002”. British Journal of Cancer 100, 188-193.

14. Dung LT, Durham JN, Smith KN, et al (2017). Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 357(6349): 409-413.

15. C. Meazza, G. Cefalo, M. Massimino et al. (2017). “Primary metastatic osteosarcoma: results of a prospective study in children given chemotherapy and interleukin-2”. Medical Oncology, vol. 34, no. 12. p. 191.

16. Grignani G, Palmerini E, Ferraresi V, et al (2015). Italian Sarcoma Group. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial. Lancet Oncol.; 16(1):98-107.

17. P. Hingorani, M. L. Maas, M. P. Gustafson et al (2015). “Increased CTLA-4+ T cells and an increased ratio of monocytes with loss of class II (CD14+HLA-DRlo/neg) found in aggressive pediatric sarcoma patients”. Journal for Immuno Therapy of Cancer, vol. 3, no. 1. p. 35.

18. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Soft tissue Sarcoma, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 71

SARCOMA CƠ VÂN

1. ĐẠI CƯƠNG

Sarcoma cơ vân là khối u ác tính có nguồn gốc từ tế bào trung mô chưa trưởng thành, đây là loại sarcoma phần mềm thường gặp ở trẻ em, chiếm đến 50%. U xuất phát từ trung mô, do đó vị trí tổn thương nguyên phát có thể gặp ở bất kỳ nơi nào trong cơ thể, hay gặp là ở vùng đầu cổ và hệ sinh dục tiết niệu. Tỷ lệ mắc bệnh khoảng 4,3/1.000.000 người. Sarcoma cơ vân hay gặp ở trẻ nhỏ, tuổi lúc chẩn đoán trung bình dưới 10 tuổi. Tuổi mắc bệnh trung bình là 5, chiếm 2/3 được chẩn đoán dưới 6 tuổi. Nam có xu hướng mắc nhiều hơn nữ, với tỷ lệ nam/nữ là 1,4/1. Có sự liên quan nhất định giữa vị trí khối u, tuổi mắc bệnh và thể mô bệnh học. U vùng đầu cổ thường gặp ở trẻ em dưới 8 tuổi, nếu phát sinh từ ổ mắt thường là sarcoma cơ vân thể bào thai. U vùng chi hay gặp ở trẻ vị thành niên, mô bệnh học thường là thể hốc. U vùng bàng quang, âm đạo có hình ảnh dạng chùm nho.

Nguyên nhân gây bệnh chưa rõ ràng, có thể liên quan đến một số yếu tố di truyền như bệnh u xơ thần kinh, đột biến gen P53, hội chứng Noonan, hội chứng Li - Fraumeni, hội chứng Beckwith - Wiedermann và một số yếu tố môi trường như bà mẹ mang thai sử dụng cần sa, cocain, tiền sử thai chết lưu, mẹ phơi nhiễm với tia xạ.

Di căn hạch chiếm 20% các trường hợp. Tỷ lệ di căn hạch khác nhau tùy từng vị trí tổn thương, u ở chi và vùng cận tinh hoàn có tỷ lệ di căn cao trong khi đó u vùng mắt ít di căn hạch. Tỷ lệ di căn phổi gặp 40%-50% các trường hợp có di căn xa. Những vị trí khác gồm tủy xương (20%-30%), xương (10%), di căn nội tạng rất hiếm gặp. Với những biện pháp điều trị đa mô thức đã cho phép cải thiện đáng kể tiên lượng bệnh hiện nay.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

Khối u và hậu quả do u gây nên:

– Khối u vùng mi, ổ mắt thường gây ra lồi mắt, đôi khi liệt mắt. U cận màng não (trừ ổ mắt) thường gây tắc nghẽn mũi, xoang, tiết dịch mủ bất thường, liệt thần kinh sọ, có thể kèm đau đầu, nôn, tăng huyết áp.

– Khối u vùng bàng quang gây bí đái, đái máu, đôi khi chảy dịch nhày máu. Khối u vùng tuyến tiền liệt đôi khi đái buốt, đái rắt, táo bón xu hướng di căn phổi, tủy xương và xương. U vùng âm đạo thường ở trẻ nhỏ gây tiết dịch âm đạo bất thường.

– U vùng chi, thân mình xuất hiện bằng khối bất thường đỏ da, tăng nhạy cảm đau. Các vị trí khác hiếm gặp trong lồng ngực, sau phúc mạc, trong tiểu khung khó phát hiện

sớm. U vùng đáy chậu và quanh hậu môn lâm sàng đôi khi giống như ổ áp xe hay polyp. Tại đường mật biểu hiện bằng vàng da tắc nghẽn.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Siêu âm: là phương tiện chẩn đoán đơn giản, có thể phát hiện các khối u phần mềm ở nhiều vị trí đặc biệt ở phần khung chậu.

– Xquang ngực: phát hiện các tổn thương di căn phổi

– Chụp cắt lớp vi tính: cho những hình ảnh rõ ràng, chi tiết về khối u bao gồm: kích thước, sự xâm lấn tổ chức xung quanh, hạch vùng cũng như tổn thương di căn phổi hoặc các cơ quan khác.

– Chụp cộng hưởng từ: đem lại những hình ảnh chi tiết của mô mềm trong cơ thể, đánh giá được tính chất khối u, tổ chức xung quanh u. Phương pháp này đặc biệt có giá trị khi đánh giá các khối u vùng đầu cổ, tay hoặc chân, trong khung chậu, đánh giá chính xác sự xâm lấn của khối u. Ngoài ra, cộng hưởng từ rất có giá trị phát hiện tổn thương di căn não, tủy sống.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT toàn thân với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Xét nghiệm tế bào dịch não tủy: đối với u nghi ngờ xâm lấn màng não

– Huyết tủy đồ: đánh giá tình trạng di căn tủy. Đôi khi phải sinh thiết tủy xương.

– Xét nghiệm mô bệnh học: có thể thực hiện bằng sinh thiết kim hoặc sinh thiết mở, có tính chất quyết định chẩn đoán. Theo phân loại quốc tế chia Sarcoma cơ vân thành các nhóm:

+ Sarcoma cơ vân thể bào thai: hình ảnh một khối u giàu mô đệm, thấy tế bào hình thoi, không thấy hình ảnh hốc. Các biến thể gồm thể chùm nho, thể tế bào hình thoi.

+ Sarcoma cơ vân thể hốc chiếm 20-30% các sarcoma cơ vân có tiên lượng xấu hơn thể bào thai: hình ảnh gồm các tế bào tròn nhỏ xếp dày đặc, có thấy hình ảnh hốc trên tiêu bản. Có một biến thể là thể hốc đặc gồm các tế bào tròn nhỏ xếp dày đặc nhưng không có hình ảnh hốc.

+ Sarcoma cơ vân thể không biệt hóa có tiên lượng xấu, chiếm 8% các trường hợp.

+ Sarcoma cơ vân thể đa hình chiếm 1% các trường hợp, tiên lượng xấu.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt lâm sàng với các khối viêm cơ phần mềm, các u lành (u mỡ, u cơ vân, u xơ thần kinh…), u ác tính (u lympho ác tính, u nguyên bào thần kinh, sarcoma Ewing). Phân biệt qua sinh thiết mô bệnh học, đôi khi phải sử dụng nhuộm đặc biệt, soi kính hiển vi điện tử nhất là các khối u ác tính.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Hệ thống giai đoạn TNM của Liên nhóm nghiên cứu sarcoma cơ vân (IRS: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies)

T Khối u nguyên phát

T_1 Khối u khu trú tại cơ quan nguyên phát

T_{1a} Kích thước u <5cm

T_{1b} Kích thước u ≥5cm

T_2 U xâm lấn và/hoặc dính vào tổ chức xung quanh

T_{2a} Kích thước u <5cm

T_{2b} Kích thước u ≥5cm

N Hạch vùng

N_0 Chưa thấy di căn hạch trên lâm sàng

N_1 Di căn hạch vùng trên lâm sàng

N_x Không đánh giá được xâm lấn hạch vùng trên lâm sàng.

M Di căn xa

M_0 Chưa có di căn xa

M_1 Có di căn xa

Xếp giai đoạn lâm sàng theo vị trí u và giai đoạn TNM

Đây là hệ thống xếp giai đoạn trước điều trị, rất có giá trị trong tiên lượng bệnh.

Bảng 1. Hệ thống xếp giai đoạn trước điều trị

Giai đoạn	Vị trí u	T	Kích thước u	N	M
I	Thuận lợi*	T_1, T_2	a hoặc b	$N_{bất\ kỳ}$	M_0
II	Không thuận lợi**	T_1, T_2	a	N_0, N_x	M_0
III	Không thuận lợi**	T_1, T_2 T_1, T_2	a b	N_1 $N_{bất\ kỳ}$	M_0
IV	Tất cả các vị trí	T_1, T_2	a hoặc b	N_0, N_1	M_1

* Vị trí u thuận lợi bao gồm đường mật, hốc mắt, đầu cổ (không bao gồm các tổn thương cận màng não) và hệ niệu dục (không bao gồm bàng quang và tuyến tiền liệt)

** Vị trí u không thuận lợi bao gồm các cơ quan còn lại.

Nhóm lâm sàng IRS: Nhóm lâm sàng dựa trên việc bác sĩ phẫu thuật có thể loại bỏ khối u hay không. Liên nhóm nghiên cứu sarcoma cơ vân (IRS) hướng dẫn nhóm và phân giai đoạn:

Bảng 2. Nhóm lâm sàng IRS

Nhóm	Mức độ lan rộng của bệnh và kết quả phẫu thuật
Nhóm I	U giới hạn tại vùng, có thể cắt bỏ hoàn toàn
Ia	Khối u giới hạn tại vùng, khu trú trong cơ quan nguyên phát
Ib	Khối u giới hạn tại vùng, thâm nhiễm ra ngoài cơ quan nguyên phát, hạch âm tính.
Nhóm II	
IIa	U khu trú, còn u trên vi thể sau phẫu thuật
IIb	U di căn hạch vùng, đã phẫu thuật Không còn u trên vi thể sau phẫu thuật
IIc	U di căn hạch vùng Còn u trên vi thể sau phẫu thuật
Nhóm III	U còn trên đại thể sau phẫu thuật
Nhóm IV	Có di căn xa

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc chung

Ba phương pháp chính điều trị sarcoma cơ vân là phẫu thuật, xạ trị và hóa trị, tùy thuộc vào vị trí u nguyên phát.

– U vị trí tại hốc mắt và cận màng não, phẫu thuật giới hạn, ưu tiên lựa chọn xạ trị và hóa trị.

– U vị trí thân mình, giai đoạn I, II phẫu thuật và hóa chất. Giai đoạn III kết hợp xạ trị, phẫu thuật, hóa trị. Giai đoạn IV: hóa trị và xạ trị.

– U vị trí sinh dục, tiết niệu: u vùng bàng quang, tuyến tiền liệt, âm đạo chỉ định hóa trị, xạ trị, cân nhắc phẫu thuật.

– U vị trí khác có thể phẫu thuật, xạ trị, hóa trị.

3.2. Điều trị phẫu thuật

Phẫu thuật điều trị sarcoma cơ vân với những mục tiêu sau:

– Chẩn đoán mô bệnh học

– Cắt bỏ hoàn toàn khối u nguyên phát nếu có thể phẫu thuật triệt căn, nếu không thì phẫu thuật để giảm gánh nặng khối u tại chỗ.

– Xếp loại giai đoạn lâm sàng và đánh giá tiến triển của liệu pháp điều trị với phẫu thuật "second-look".

– Giảm tái phát tại chỗ hoặc điều trị di căn giúp cho cắt bỏ bằng phẫu thuật.

Khối u vùng đầu cổ rất khó có thể phẫu thuật triệt để do khối u thường tiếp cận các mạch máu, thần kinh lớn. Một số vị trí như bàng quang, âm đạo, đường mật, phẫu thuật hạn chế do gây mất chức năng quá lớn. Đối với các trường hợp u đáp ứng tốt khi điều trị bằng hóa chất và tia xạ như u vùng ổ mắt, phẫu thuật cắt bỏ là không cần thiết.

Phẫu thuật đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị các khối u vùng thân, chi. Phẫu thuật công phá u được thực hiện nhằm giảm tối đa thể tích u trong trường hợp không thể lấy bỏ u hoàn toàn, sau đó dựa vào xạ trị và hóa trị để loại bỏ khối u còn sót lại.

Phẫu thuật Second look nhằm mục đích: 1) Kiểm tra mô bệnh học đối với một khối u đã được loại bỏ hoàn toàn trên lâm sàng để đánh giá điều trị tiếp. 2) Lấy bỏ những tổn thương còn lại sau xạ trị, hóa trị. 3) Để giảm liều xạ đối với những bệnh nhân thuộc nhóm III.

3.3. Xạ trị

3.3.1. Chỉ định

Sự lan tràn của bệnh là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất và là cơ sở để phân nhóm nguy cơ trong nghiên cứu sarcoma cơ vân, trong đó gồm 4 nhóm:

– Nhóm I: Khối u khu trú và cắt bỏ được hoàn toàn mà không có di căn hạch

A: Giới hạn trong cơ quan hoặc cơ

B: Thâm nhiễm ra ngoài cơ quan hoặc cơ

– Nhóm II: Cắt bỏ toàn bộ khối u thô

A: Diện cắt R1 và N_0

B: Cắt bỏ được hạch di căn

C: Diện cắt R1 và cắt bỏ được hạch di căn

– Nhóm III: Cắt bỏ không hoàn toàn với diện cắt R2

A: Sau sinh thiết

B: Sau một phẫu thuật lớn

– Nhóm IV: Bệnh di căn xa tại thời điểm chẩn đoán.

Chiến lược điều trị của sarcoma cơ vân phụ thuộc sự phân tầng nguy cơ trong đó kết hợp chặt chẽ các yếu tố về nhóm, giai đoạn, mô bệnh học và tuổi tại thời điểm chẩn đoán. Dựa theo khuyến cáo của IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study), chỉ định xạ trị cho bệnh nhân nhóm I có giải phẫu bệnh thể hốc và tất cả bệnh nhân nhóm II-IV.

3.3.2. Liều xạ trị

Liều xạ trị, khoảng thời gian xạ và thời điểm xạ phụ thuộc vào nhóm nguy cơ và vị trí của bệnh.

Nhóm I, thể hốc: liều xạ 36Gy (1,8Gy/phân liều)

Nhóm II, hạch âm tính: liều xạ 36Gy (1,8Gy/phân liều)

Nhóm II, hạch dương tính: liều xạ 41,4Gy (1,8Gy/phân liều)

Nhóm III: liềuxạ 50,4Gy (1,8Gy/phân liều) (trừ ổ mắt: 45Gy)

Xạ trị chiếu ngoài có thể gây ra các độc tính cấp tính hoặc biến chứng muộn. Nhiều chiến lược được nghiên cứu để giảm các tác dụng không mong muốn của tia xạ như giảm liều tia trong một số trường hợp đặc biệt, chẳng hạn tổn thương ổ mắt có thể kiểm soát được với liều tia giảm tới 45Gy. Trẻ em dưới 3 tuổi tổng liều xạ không nên vượt quá 40Gy.

3.4. Điều trị hóa chất

Sarcoma cơ vân là một trong những loại ung thư đáp ứng tốt với hóa trị liệu. Phối hợp đa hóa chất cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn. Ifosfamide đơn thuần hay phối hợp với etoposide, doxorubicin chỉ ra có hiệu quả cao hơn trong việc kiểm soát các trường hợp mới được chẩn đoán hay tái phát. Một số phác đồ có ifosfamide khác là VAI (Vincristine, dactinomycin*, ifosfamide), VIE (vincristine, ifosfamide, etoposide), thường được chỉ định trong các trường hợp có nguy cơ cao. Phối hợp điều trị vincristine, irinotecan, temozolomide là hướng mới trong điều trị những trường hợp sarcoma cơ vân tiên lượng xấu, tái phát, di căn.

Một số phác đồ hóa trị liệu:

* Bước 1:

Phác đồ VA

Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 1/tuần (3-8, 12-17, 21-26, 30-35, 39-45, 48-53).

Dactinomycin* 0,015mg/kg/ngày, (tối đa 0,5mg), truyền tĩnh mạch ngày 1-5 (tuần 0, 9, 18, 27, 36, 45).

Phác đồ VAC

Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 1,8,15

Dactinomycin* 1,35mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cyclophosphamide 2.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Mesna 2.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ VDC/IE

Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 1

Doxorubicin 37,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2

Cyclophosphamide 800mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2

Ifosfamide 1.800mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Mesna 1.800mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ 21 ngày

Chỉ định cho nhóm sarcoma cơ vân típ không biệt hóa

VDC dùng tuần 0, 6, 12, 18, 24, 30 và 36

IE dung tuần 3, 9, 15. 21, 27. 33, 39

Vincristine có thể thêm vào tuần 1, 2, 7 và 8

Doxorubicin không dùng tuần 18, 24, 36 nếu có tia xạ xen kẽ.

Phác đồ VAC/VTC: cho nhóm nguy cơ trung bình,

VAC **(**trẻ trên 3 tuổi)

Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 1

Dactinomycin* 0,045mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1

Cyclophosphamide 2.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Mesna 2.200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

Trẻ dưới 1 tuổi, vincristine: 0,025mg/kg, dactinomycin*: 0,025mg/kg, cyclophosphamide: 36mg/kg.

Trẻ từ 1-3 tuổi vincristine: 0,05mg/kg, dactinomycin*: 0,045mg/kg, cyclophosphamide: 73mg/kg.

Xen kẽ với:

VTC (trẻ trên 3 tuổi)

Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 1

Topotecan 0,75mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Cyclophosphamide 250mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ 21 ngày

Trẻ dưới 1 tuổi, vincristine: 0,025mg/kg

Trẻ từ 1-3 tuổi, vincristine: 0,05mg/kg

***Bước 2**: chỉ định cho trường hợp nguy cơ cao ngay từ đầu

Phác đồ VAIA

Ifosfamide 3.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2 (tuần 1, 4, 7)

Mesna 2.800-3.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2 (tuần 1, 4, 7)

Dactinomycin* 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tuần 1, 7)

Doxorubicin 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2 (tuần 4)

Vincristine 1,5mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 (tuần 1, 2, 3, 4)

Phác đồ ICE

Ifosfamide 1.800mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Mesna 1.800mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Carboplatin 400mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-2

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ 21 ngày

G-CSF từ ngày 6 đảm bảo duy trì bạch cầu đa nhân trung tính trên 3G/L

Phác đồ ICE áp dụng cho những trường hợp tái phát, di căn. Khi sử dụng phác đồ này có nguy cơ độc tính cao trên tủy xương, G-CSF sử dụng sau hóa chất tùy theo mức độ ức chế tủy có thể dùng dài hoặc ngắn phụ thuộc mức độ phục hồi của bệnh nhân.

Có thể kết hợp phác đồ IE xen kẽ VCA

Điều trị phác đồ cyclophosphamide + vinorelbine

Cyclophosphamide 25mg/m^2, truyền tĩnh mạch hoặc uống ngày 1-28

Vinorelbin 25mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15

Chu kỳ 28 ngày

Hóa chất điều trị tổn thương hệ thần kinh trung ương

Kết quả nghiên cứu của viện nghiên cứu sarcoma cơ vân quốc tế 35% những tổn thương sarcoma cơ vân ở mũi hầu, khoang mũi, các xoang cạnh mũi, ống tai giữa và chân-bướm-khẩu cái, các hố thái dương có bằng chứng lan tràn trực tiếp vào màng não thời điểm chẩn đoán hoặc sau đó khoảng 5 tháng. Vì vậy chỉ định điều trị tia xạ sọ não và hóa chất nội tủy được đặt ra. Hóa chất nội tủy thường dùng cytosine, methotrexate, hydrocortisone…

4. TIÊN LƯỢNG

Tiên lượng bệnh dựa vào các yếu tố sau:

- Tình trạng khối u, u khu trú tại chỗ có tiên lượng tốt.
- Di căn: có hay chưa có di căn
- Vị trí u: vùng ổ mắt, mi mắt, các u ở vùng đầu cổ không kể tổn thương cận màng não, các u hệ tiết niệu sinh dục không kể u vùng bàng quang, tiền liệt tuyến thuộc nhóm có tiên lượng tốt, trong đó tiên lượng tốt nhất là u vùng ổ mắt.
- Khả năng cắt bỏ được khối u (trừ u vùng ổ mắt)

– Mô bệnh học: Sarcoma cơ vân thể bào thai và các biến thể có tiên lượng tốt hơn sarcoma cơ vân thể hốc và thể không biệt hóa.

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

– Đánh giá sau điều trị trước khi ra viện: lâm sàng

– Cận lâm sàng: siêu âm, chụp Xquang, chụp cắt lớp vi tính

Không phát hiện có tiến triển, hoặc xuất hiện bệnh trở lại, ra viện.

– Liệu trình thời gian: trong năm đầu khám lại 3 tháng 1 lần, bệnh ổn định từ năm thứ hai, 6 tháng khám lại 1 lần, từ năm thứ năm trở đi khám lại mỗi năm 1 lần.

Phát hiện bệnh tái phát, hệ thần kinh trung ương

– Tái phát tại chỗ: Phẫu thuật cắt bỏ tổn thương tái phát là biện pháp cần phải được ưu tiên cân nhắc. Điều trị phối hợp bằng hóa trị và xạ trị là cần thiết trong một số trường hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

11. Carolyn Fein Levy. Leonard H. Wexler, M.D (2011). Rhabdomyosarcoma and Other Soft-Tissue Sarcoma. Manual of Pediatric hematology and oncology. Fifth Edition. Philip Lanzkowsky,728-732.

12. Pizzo P.A., Doplack D.G. (2011). Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. Principles and practice of pediatric oncology. Fourth edition. Lippincott William and Wilkins, Philadelphia; 923:953.

13. Vassal G., Couanet D., Stockdale E. (2007). Phase II Trial of Irinotecan in Children with relapse or refractory Rhabdomyosarcoma: A Joint study of the Frenche society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Chidren's cancer study group. J Clin Oncol, Vol 25, No 4;356-361.

14. Yuan G, Yao H, Li X, Li H, Wu L(2017). Stage 1 embryonal rhabdomyosarcoma of the female genital tract: A retrospective clinical study of nine cases. World J Surg Oncol; 15: 42.

15. Orbach D, Mosseri V, Gallego S et al(2017). Nonparameningeal head and neck rhabdomyosarcoma in children and adolescents: Lessons from the consecutive International Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumor studies. Head Neck; 39: 24-31.

16. Rogers T, Minard-Colin V, Cozic N et al (2017)Paratesticular rhabdomyosarcoma in children and adolescents: Outcome and patterns of relapse when utilizing a nonsurgical strategy for lymph node staging: Report from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) malignant mesenchymal tumour 89 and 95 studies. Pediatr Blood Cancer; 64: 26486.

17. National Comprehensive Cancer Network (2019). Soft tissue Sarcoma, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 72

U LYMPHO KHÔNG HODGKIN Ở TRẺ EM

1. ĐẠI CƯƠNG

U lympho ác tính (gồm Hodgkin và không Hodgkin) đứng hàng thứ ba trong các loại ung thư ở trẻ em, sau bệnh bạch cầu cấp và khối u hệ thần kinh trung ương. U lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) gặp ở trẻ trai nhiều hơn trẻ gái. Tỷ lệ nam/nữ khoảng 3/1. Tỷ lệ mắc từ 10% đến 13% trong các ung thư trẻ em, ước tính khoảng 1/40.000 trẻ em. Tại Việt Nam, u lympho ác tính chiếm 13,9% các ung thư trẻ em (2001-2004). ULAKH trẻ em được chia thành giai đoạn khu trú (giai đoạn I và II) và lan tràn (giai đoạn III và IV). Đa số bệnh nhi đến bệnh viện ở giai đoạn muộn, ULAKH giai đoạn III và IV chiếm khoảng 60%-70%. Khoảng 90% trường hợp ULAKH trẻ em có độ mô bệnh học ác tính cao, do đó thường bệnh tiến triển nhanh, nặng nề hơn ở người lớn. Mô bệnh học theo phân loại của WHO gồm 4 loại thường gặp: u lympho burkitt và u lympho tế bào B lớn, u lympho nguyên bào lympho, u lympho tế bào lớn bất thục sản, u lympho tế bào T ngoại vi. Tỷ lệ sống thêm 5 năm của ULAKH trẻ em tăng từ 17% trong giai đoạn 1975-1984 đến 78% giai đoạn 1992-1996. Nguyên nhân gây bệnh hiện nay: Vai trò chính xác của EBV trên bệnh sinh của u lympho loại Burkitt và các u ác khác chưa biết rõ. Hội chứng suy giảm miễn dịch bẩm sinh: Hội chứng tăng sinh lympho liên kết nhiễm sắc thể X, mất điều hòa giãn mạch, hội chứng Wiscott Aldrich, Các bệnh suy giảm miễn dịch khác. Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải: Điều trị ức chế miễn dịch, các rối loạn miễn dịch mắc phải gồm HIV cũng làm tăng nguy cơ phát triển ULAKH, thường là u lympho tế bào B lớn lan tỏa và u lympho Burkitt.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Diễn biến bệnh thường tiến triển nhanh. Tổn thương ngoài hạch thường gặp hơn tổn thương tại hạch.

– Hạch to nhanh cứng chắc, di động hạn chế do dính, không gây đau.

– Khó thở, đau ngực, hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên có thể gặp khi có tổn thương ở trung thất.

– Có thể gặp các tổn thương ngoài hạch như: sưng đau amydal, lồi mắt, tổn thương ở vòm họng. Triệu chứng không đặc hiệu, có thể giống với các bệnh lý vùng đầu cổ.

– Hạch ổ bụng gây đau bụng, tắc ruột.

– Các triệu chứng toàn thân như sốt, vã mồ hôi về đêm, mẩn ngứa ngoài da, sút cân nhanh (hội chứng B).

– Thâm nhiễm thần kinh trung ương có các triệu chứng trên lâm sàng như đau đầu ngày càng tăng, nôn vọt, liệt dây thần kinh sọ não, thường là dây III, V, VI, nhìn đôi, rối loạn cơ tròn, liệt nửa người, hôn mê. Hoặc thấy tế bào ác tính trong dịch não tủy.

2.1.2. Cận lâm sàng

Chẩn đoán mô bệnh học: tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định bệnh.

– Sinh thiết u, hạch chẩn đoán mô bệnh học. Nhuộm Hemotoxylin-Eosin, Giemsa, PAS, reticulin cho các xét nghiệm mô học thường quy.

– Nhuộm hoá mô miễn dịch phân nhóm tế bào B, T, không B không T.

– Tìm tế bào ác tính trong bệnh phẩm từ dịch ly tâm: Dịch màng phổi, màng bụng, dịch não tuỷ...

– Có nhiều phân loại mô bệnh học trong ULAKH.

+Bảng phân loại công thức thực hành 1982 (Working Formulation - WF) dành cho lâm sàng. Bảng này chia ULAKH thành 3 nhóm lớn có giá trị tiên lượng bệnh là độ ác tính thấp, trung bình và cao, bao gồm 10 phân nhóm mô bệnh học.

Bảng 1. Xếp loại u lympho không Hodgkin theo công thức thực hành phân loại mô bệnh học ULAKH 1982

Phân loại		Đặc điểm
Độ ác tính thấp	WF1	U lympho tế bào nhỏ
	WF2	Thể nang tế bào nhỏ, nhân khía
	WF3	Thể nang hỗn hợp tế bào nhỏ, nhân khía và tế bào lớn
Độ ác tính trung bình	WF4	Thể nang, ưu thế tế bào lớn
	WF5	Lan tỏa, tế bào nhỏ, nhân khía
	WF6	Lan tỏa, hỗn hợp tế bào lớn, nhỏ
	WF7	Lan tỏa, tế bào lớn (nhân khía và không khía)
Độ ác tính cao	WF8	Tế bào lớn, nguyên bào miễn dịch
	WF9	Nguyên bào lympho
	WF10	U lympho Burkitt's, tế bào nhỏ nhân không khía

+Phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (2001): Bao hàm hình thái học, phân nhóm miễn dịch, những biến đổi di truyền và các đặc điểm lâm sàng. Đây là hệ thống phân loại chi tiết nhất, có ý nghĩa thực tiễn. Dựa vào sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch.

Bảng 2. Phân loại mô bệnh học của Tổ chức Y tế thế giới 2001

Các u tế bào B
– Các u tế bào B tiền thân
Bệnh bạch cầu/U lympho nguyên bào lympho B tiền thân
– Các U tế bào B thuần thục
+ Bệnh bạch cầu lympho mạn tính/u lympho tế bào lympho nhỏ
+ Bệnh bạch cầu tiền thân lympho bào B
+ U lympho tương bào
+ U lympho vùng rìa của lách
+ Bệnh bạch cầu tế bào tóc
+ U tủy tương bào
+ U tương bào đơn độc của xương
+ U tương bào ngoài xương
+ U lympho tế bào B vùng rìa ngoài hạch của mô lympho niêm mạc
+ U lympho tế bào B vùng rìa của hạch
+ U lympho nang
+ U lympho tế bào áo nang
+ U lympho tế bào B lớn lan tỏa
+ U lympho tế bào B lớn trung thất
+ U lympho tế bào B lớn trong mạch
+ U lympho tràn dịch tiên phát
+ U lympho/ bệnh bạch cầu Burkitt
Các u tế bào T và NK
– Các u tế bào T tiền thân: Bệnh bạch cầu/ u lympho nguyên bào lympho T tiền thân
– Các u tế bào T và NK thuần thục
+ Bệnh bạch cầu tiền lympho bào T
+ Bệnh bạch cầu lympho bào T lớn có hạt
+ bệnh bạch cầu tế bào NK tiến triển
+ Bệnh bạch cầu/ u lympho ở người lớn
+ U lympho tế bào T/ NK ngoài hạch, ở mũi
+ U lympho tế bào t ở ruột
+ U lympho tế bào T ở gan, lách
+ U lympho tế bào T dạng viêm mỡ dưới da
+ U sùi dạng nấm/ hội chứng Serazy
+ U tế bào lớn bất thục sản nguyên phát ở da
+ U lympho tế bào T ngoại vi không đặc hiệu
+ U lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch
+ U lympho tế bào T lớn bất thục sản
+ U lympho tế bào NK nguyên bào

Huyết đồ, tủy đồ

– Huyết đồ: Đánh giá số lượng các tế bào máu ngoại vi, tìm tế bào ác tính trong máu ngoại vi (lymphoblast).

– Tuỷ đồ: Đánh giá tình trạng phát triển của tuỷ xương, tìm tế bào ung thư trong tủy.

Xét nghiệm sinh hóa, miễn dịch

– Chất chỉ điểm u trong huyết thanh trước điều trị: Lactat dehydrogenase (LDH), β2- microglobulin.

– Các chỉ số sinh hóa chức năng gan thận trước điều trị, điện giải đồ, calci máu

– Định lượng acid uric huyết thanh nhằm phát hiện và phòng ngừa hội chứng ly giải khối u trước, trong điều trị.

– Chọc dò tuỷ sống: chỉ định cả khi không có triệu chứng thâm nhiễm thần kinh trên lâm sàng, nhất là ở những trẻ có nguy cơ cao bị thâm nhiễm TKTW như vị trí tổn thương gần màng não tuỷ, độ mô học ác tính cao, thâm nhiễm tuỷ. Chỉ tiêu ghi nhận gồm: áp lực, màu sắc, số lượng tế bào, định lượng protein và glucose, hình thái tế bào bằng nhuộm tế bào, sự hiện diện của tế bào lympho bất thường trong dịch não tuỷ. Khi có bất kỳ tế bào ác tính trong dịch não tuỷ đều được coi là có thâm nhiễm TKTW (Riêng ULAKH thể nguyên bào lympho, có >5 tế bào ác tính/mm^3).

Chẩn đoán hình ảnh

– Chụp Xquang lồng ngực thẳng, nghiêng, cắt lớp lồng ngực phát hiện u hạch trung thất, tình trạng xâm lấn, hạch rốn phổi, tràn dịch màng phổi, màng tim...

– Siêu âm, chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, tiểu khung phát hiện u hạch, gan lách hạch to và các tổn thương khác, chụp bụng không chuẩn bị khi nghi ngờ tắc ruột.

– Chụp cộng hưởng từ cột sống phát hiện u ngoài màng cứng, những khối u cạnh cột sống, trên thân đốt sống. Chụp cộng hưởng từ não khi nghi ngờ thâm nhiễm não.

Y học hạt nhân

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

Xét nghiệm chẩn đoán mới (miễn dịch, gen tế bào, sinh học phân tử, giải trình tự nhiều gen) góp phần chẩn đoán chính xác từng thể bệnh u lympho ác tính trẻ em.

Phân loại của WHO cho NHL

Bảng 3. Các loại mô bệnh học chính của ung thư hạch không Hodgkin ở trẻ em và thanh thiếu niên

Phân loại của WHO	Miễn dịch	Biểu hiện lâm sàng	Nhiễm sắc thể bất thường	Gen bị ảnh hưởng
U lympho Burkitt	Tế bào B trưởng thành	Tính chất lẻ tẻ (Sporadic); thường gặp tổn thương ngoài hạch như ở hệ thần kinh trung ương, tổn thương xương vùng mặt (xương hàm hiếm gặp) hay có tổn thương trong bụng.	t (8; 14) (q24; q32), t (2; 8) (p11; q24), t (8; 22) (q24; q11)	*MYC*, *TCF3*, *ID3*, *CCND3*, *TP53*
U lympho giống Burkitt với quang sai 11q (tạm thời)	Tế bào B trưởng thành	Nốt	Thay đổi 11q, không sắp xếp lại *MYC*	
U lympho tế bào B lớn với sắp xếp lại *IRF4.*	Tế bào B trưởng thành	Nốt (thường là đầu và cổ)	*Sắp* xếp lại *IRF1* mật mã với locus *IGH*	*IRF4*
Phát tán u lymphoma tế bào B lớn.	Tế bào B trưởng thành	Hạch, bụng, xương, hệ thần kinh trung ương (khi liên quan đến suy giảm miễn dịch), trung thất.	Không có bất thường tế bào phù hợp được xác định.	
U lympho tế bào B lớn trung thất (tuyến ức).	Tế bào B trưởng thành, thường là CD30 +	Trung thất, nhưng cũng có thể có bệnh hạch hoặc ngoại tiết khác (ví dụ, bụng, thường là thận).	Tăng 9p và 2p	*CIITA*, *TNFAIP3*, *SOCS1*, *PTPN11*, *STAT6*
Lymphoma tế bào B lớn có bộc lộ *ALK*		Thường có hạch toàn thân, xâm lấn tủy xương ở 25% bệnh nhân.	t (2; 5) (p23; q35); các phiên bản biến thể ít phổ biến hơn liên quan đến *ALK.*	*ALK*, *NPM*
Bệnh bạch cầu lymphoblastic/ lymphoma	Tế bào lympho T (TdT, CD2, CD3, CD7, CD4, CD8)	Khối trung thất, tủy xương		
Bệnh bạch cầu B-lymphoblastic/ lymphoma	Tế bào lympho B (CD19, CD79a, CD22, CD10, TdT)	Da, mô mềm, xương, hạch bạch huyết, tủy xương.		
U lympho nang trẻ em	Tế bào B trưởng thành	Nốt (thường là đầu và cổ)		*TNFRSF14*, *MAP2K1*
Hạch bạch huyết vùng biên	Tế bào B trưởng thành	Nốt (thường là đầu và cổ)		

2.2. Chẩn đoán phân biệt

Mặc dù hình thái lâm sàng ULAKH có một số đặc trưng theo từng thể nhưng cần phải phân biệt với một số khối u tế bào xanh tròn nhỏ bao gồm sarcom tế bào tròn nhỏ (sarcom Ewing, sarcom cơ vân thể bào thai, u nguyên bào thần kinh.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Bảng 4. Xếp giai đoạn bệnh theo Murphy St Judy

Giai đoạn	Mô tả
I	Một u (ngoài hạch) hay một vùng giải phẫu (hạch) ngoại trừ trung thất hay bụng
II	Một u (ngoài hạch) kèm hạch vùng bị ảnh hưởng Hai hay nhiều hạch vùng ở cùng một bên cơ hoành Hai u (ngoài hạch) kèm hay không hạch vùng bị ảnh hưởng ở cùng một bên cơ hoành Một u nguyên phát ở đường tiêu hóa thường là vùng hồi tràng kèm hay không hạch mạc treo bị ảnh hưởng.
III	Hai u (ngoài hạch) ở hai phía của cơ hoành Hai hay nhiều vùng hạch ở hai bên của cơ hoành Tất cả những u ở trong lồng ngực (trung thất, màng phổi, tuyến ức) Tất cả những u nguyên phát ở trong ổ bụng Tất cả những u ở cạnh cột sống hay ngoài màng cứng bất kể các vị trí u khác
IV	Bất kỳ vị trí nào kèm tổn thương hệ thần kinh trung ương hay tủy xương.

Xếp giai đoạn chính xác giúp lựa chọn phác đồ phù hợp, cường độ thời gian kéo dài điều trị và tiên lượng bệnh.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc chung

– Điều trị càng sớm càng tốt vì ULAKH trẻ em tiến triển nhanh, lan tràn rộng.

– Điều trị kết hợp đa mô thức: Phẫu thuật, tia xạ, hoá chất, miễn dịch, điều trị dự phòng hệ thần kinh trung ương (TKTW), phòng hội chứng ly giải khối u và các rối loạn chuyển hoá trong điều trị, hóa chất liều cao kết hợp ghép tế bào gốc.

– Đa hoá trị liệu tốt hơn đơn hoá trị liệu. Xu hướng ngày càng lựa chọn phác đồ nhiều thuốc, liều cao, kết hợp ghép tế bào gốc.

Cấp cứu trong điều trị u lympho ác tính trẻ em

– Các khối u thường có kích thước lớn, thời gian nhân đôi nhanh (u lympho Burkitt có thời gian nhân đôi là 24 giờ, các khối u ở da có thời gian nhân đôi là 3 ngày) có thể gây ra những biến chứng đe dọa cuộc sống của trẻ.

– Cấp cứu những biến chứng u lympho tại trung thất: tắc nghẽn đường thở, chèn ép tim, tắc nghẽn tĩnh mạch chủ trên thường xảy ra. Chứng nuốt khó ít xảy ra hơn.

– U lympho ổ bụng: hay gặp với loại tế bào B, B lớn hoặc u lympho Burkitt. Biểu hiện tắc ruột, tắc nghẽn đường tiểu, tắc tĩnh mạch chủ dưới, chảy máu miệng ống, thủng ruột từ những khối u hoại tử là những biến chứng thường gặp. Lồng ruột với những khối u nhỏ, nhiều khi bệnh nhi có biểu hiện như viêm ruột thừa. Phẫu thuật phải đặt ra trước.

– Hội chứng ly giải khối u

Hội chứng ly giải khối u là kết quả của sự phá vỡ nhanh chóng của các tế bào ác tính, gây ra một số bất thường về chuyển hóa, đáng chú ý nhất là tăng acid uric máu, tăng kali máu và tăng phospho máu. Hội chứng ly giải u có thể xảy ra trước khi bắt đầu điều trị.

Allopurinol hoặc rasburicase (urate oxyase) là những thành phần thiết yếu của trị liệu ở tất cả các bệnh nhân, ngoại trừ những người mắc bệnh hạn chế nhất.

Tăng axit uric máu và hội chứng ly giải khối u, đặc biệt khi liên quan đến tắc nghẽn niệu quản, thường dẫn đến các biến chứng đe dọa tính mạng. Tăng acid uric máu và hội chứng ly giải u: xảy ra với dòng tế bào lympho B hơn là dòng tế bào.

Cách thức điều trị theo loại tế bào u lympho ác tính

Bảng 5. Các lựa chọn điều trị bệnh u lympho không Hodgkin ở trẻ em (NHL)

Nhóm điều trị		Những lựa chọn điều trị
NHL tế bào B trưởng thành:		
Burkitt và u lympho giống như Burkitt	Mới được chẩn đoán	Phẫu thuật (chỉ dành cho giai đoạn I và II)
		Hóa trị có hoặc không có rituximab
	Tái phát	Hóa trị có hoặc không có rituximab
		Ghép tế bào gốc
Phát tán u lymphoma tế bào B lớn	Mới được chẩn đoán	Phẫu thuật (chỉ dành cho giai đoạn I và II)
		Hóa trị có hoặc không có rituximab
	Tái phát	Hóa trị có hoặc không có rituximab
		Ghép tế bào gốc
	U lympho tế bào B trung thất nguyên phát	Hóa trị và rituximab
U lympho	Mới được chẩn đoán	Hóa trị
		Xạ trị khi có thâm nhiễm thần kinh trung ương
	Tái phát	Phác đồ hóa trị liệu chứa nelarabine hoặc nelarabine.
		Hóa trị
		Ghép tế bào gốc

Nhóm điều trị		Những lựa chọn điều trị
Anaplastic lymphoma tế bào lớn	Mới được chẩn đoán	Phẫu thuật tiếp theo là hóa trị (cho giai đoạn I)
		Hóa trị
	Tái phát	Hóa trị, brentuximab vendotin, và/hoặc crizotinib*
		Ghép tế bào gốc
Bệnh bạch huyết liên quan đến suy giảm miễn dịch:		
	Bệnh bạch huyết liên quan đến suy giảm miễn dịch nguyên phát	Hóa trị có hoặc không có rituximab
		Ghép tế bào gốc
	ULAKH liên quan đến hội chứng khiếm khuyết sửa chữa DNA.	Hóa trị
	ULAKH liên quan đến HIV	Hóa trị có hoặc không có rituximab
	PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorder)	Phẫu thuật và giảm liệu pháp ức chế miễn dịch, nếu có thể.
		Rituximab một mình
		Hóa trị tiêu chuẩn hoặc biến đổi một chút có hoặc không có rituximab (đối với PTLD tế bào B).
		Hóa trị liệu liều thấp có hoặc không có rituximab (đối với PTLD tế bào B dương tính với EBV).
ULAKH hiếm:		
	U lympho nang trẻ em	Phẫu thuật
		Hóa trị có hoặc không có rituximab
	U lympho vùng biên	Phẫu thuật
		Xạ trị
		Rituximab có hoặc không có hóa trị
		Điều trị bằng kháng sinh, đối với ung thư hạch MALT
	U lympho hệ thần kinh trung ương nguyên phát	Hóa trị
	U lympho tế bào T ngoại vi	Hóa trị
		Xạ trị
		Ghép tế bào gốc
	U lympho tế bào T ở da	Không có phương pháp điều trị tiêu chuẩn đã được thiết lập

EBV: Virus Epstein-Barr; MALT: Mô bạch huyết liên quan đến niêm mạc;
PTLD: Post-transplant lymphoproliferative disorder.

3.2. Điều trị phẫu thuật

Đóng vai trò hạn chế trong điều trị bệnh ULAKH, với mục đích chính là sinh thiết chẩn đoán, những tổn thương tại đường tiêu hóa mà nguy cơ đáp ứng có thể biến chứng thủng ruột, tổn thương còn sót lại sau điều trị đặc hiệu, nhất là ở vị trí tinh hoàn.

3.3. Xạ trị và xạ phẫu

3.3.1. Xạ trị chiếu ngoài

* Chỉ định:

– Được áp dụng trong những trường hợp u chèn ép trung thất, tủy sống trong tình trạng cấp cứu.

Cân nhắc với những tổn thương còn sót lại sau điều trị hóa chất, những khối u, hạch ban đầu có kích thước lớn (trên 3cm).

* Liều xạ trị từ 36-45Gy

* Mô phỏng: Chụp mô phỏng bằng CT scan, MRI hoặc tốt nhất bằng PET/CT, PET/MRI.

* Kỹ thuật: có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT), xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

3.3.2. Xạ phẫu

Xạ phẫu có thể bằng dao gamma cổ điển, dao gamma quay (Rotating Gamma Knife), CyberKnife…

– Nguyên lý: Liều bức xạ hội tụ tại tiêu điểm khối u với liều rất cao gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

– Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn một vài ổ (Oligometastasis) đặc biệt các trường hợp di căn não.

– Liều xạ phẫu: tùy theo vị trí, kích thước, số lượng u, liều xạ phẫu từ 36-45Gy.

3.4. Điều trị nội khoa

3.4.1. Điều trị hóa chất

Điều trị hóa chất u lympho ác tính không Hodgkin trẻ em trên cơ sở sử dụng kết hợp, chống tái phát bệnh, ít độc tính và có khả năng xảy ra hoạt tính cộng lực đồng vận. được áp dụng theo các thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh. Tùy thuộc các thể tế bào u lympho ác tính không Hodgkin, có các nhóm phác đồ đặc hiệu mang lại hiệu quả cao cho từng nhóm.

3.4.2. Điều trị giai đoạn khu trú (GĐ I,II)

Điều trị u lympho Burkit và tế bào B lớn lan tỏa

Đặc điểm của thể tế bào này là tỷ lệ tăng sinh rất nhanh, thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương với tỷ lệ cao (nhất là nhóm u lympho Burkitt). Những thuốc thường được dùng trong phác đồ là cyclophosphamide, methotrexate liều cao, cytarabine, vincristine, adriamycin, prednisone và etoposide mang lại hiệu quả cao.

– Nghiên cứu COG-C5961 dùng phác đồ **FAB/LMB-96** phân chia làm ba nhóm nguy cơ trong đó:

+Nhóm A: Khối u giai đoạn I cắt bỏ được hoàn toàn, chỉ cần điều trị 2 chu kỳ hóa chất COPAD.

+Nhóm B: Giai đoạn I, II không cắt bỏ được dùng COP + 2 COPADM + 2CYM

– Phác đồ NHL-BFM 95:

+Nhóm (R1) dùng 2 chu kỳ hóa chất.

+Nhóm R2: NHL-BFM 95 pha trước + 4 chu kỳ + truyền Methotrexate liều cao 3g/m^2 da trong 4 giờ.

Phác đồ CODOX-M/IVAC

Điều trị u nguyên bào lympho: điều trị trong 2 năm gồm cảm ứng, củng cố, tăng cường, duy trì.

Phác đồ NHL-BFM 90, phác đồ COMP

Điều trị u lympho tế bào lớn bất thục sản dùng một trong các phác đồ sau:

– Phác đồ POG-8719: 3 chu kỳ không tia xạ, không duy trì

– Phác đồ NHL-BFM 90 pha V + 3 chu kỳ

– Phác đồ ALCL 99.

3.4.3. Điều trị giai đoạn lan tràn (GĐ III,IV)

Phác đồ FAB/LMB-96

– Nhóm B: nhiều tổn thương trong ổ bụng

Giai đoạn I không cắt bỏ được, giai đoạn II, III, IV. Tủy xương có <25% bạch cầu non. Không có thâm nhiễm thần kinh trung ương.

Điều trị pha COP + 2 COPADM+ 2 CYM, điều trị tái tấn công.

– Nhóm C: thâm nhiễm tủy từ 25% trở lên, thâm nhiễm thần kinh trung ương, những bệnh nhi nhóm B đáp ứng kém ngày 7, điều trị 8 đợt, dùng methotrexate liều 8g/m^2, liều cao cytarabine và etoposide (chu kỳ CYVE).

Phác đồ NHL-BFM 90

– R2 giai đoạn I /II không cắt bỏ được và giai đoạn III với LDH <500IU/ml, pha V + 4 chu kỳ + truyền methotrexate liều cao 3g/m^2 da trong 4 giờ.

– R3 giai đoạn III với LDH từ 500 đến 999IU/ml, không có thâm nhiễm thần kinh trung ương, giai đoạn IV >25% tế bào non trong tủy, điều trị pha V + 5 chu kỳ + truyền methotrexate liều cao 5g/m^2 da trong 24 giờ.

– R4 giai đoạn III, IV, bạch cầu cấp tế bào B, LDH >1.000IU/ml. Thâm nhiễm thần kinh trung ương. Điều trị pha V + 6 chu kỳ + truyền methotrexate liều cao 5g/m^2 da trong 24 giờ.

Nghiên cứu COG-ANHL01P1 của nhóm nghiên cứu ung thư trẻ em phối hợp điều trị rituximab với phác đồ LMB 89 bước đầu mang lại hiệu quả cao với dòng tế bào có CD 20 dương tính.

Điều trị u lympho tế bào lớn bất thục sản giai đoạn lan tràn

Lựa chọn điều trị tiêu chuẩn bệnh u lympho ác tính tế bào lớn bất thục sản

Giai đoạn III hoặc IV có tỷ lệ sống sót không mắc bệnh khoảng 60% đến 75%. Phác đồ điều trị có thể được sử dụng bao gồm:

Gord-8314/Gord-8719 / Gord 9219: Ba chu kỳ hóa trị (không xạ trị hoặc điều trị duy trì) cho bệnh ở giai đoạn I và giai đoạn II. GER-GPOH-NHL-BFM-90: Prephase cộng với ba chu kỳ hóa trị liệu (chỉ dành cho bệnh đã khỏi hoàn toàn).

APO: Doxorubicin, prednison và vincristine. Phác đồ này có thể được thực hiện trong môi trường ngoại trú. Thời gian điều trị là 52 tuần và liều doxorubicin tích lũy là 300mg/m^2.

FRE-IGR-ALCL99: Dexamethasone, cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide, doxorubicin, methotrexate (IV) tiêm tĩnh mạch (3g/m^2 trong một nhánh nghiên cứu), cytarabine, prenison. Tổng thời gian điều trị là 5 tháng và liều tích lũy của doxorubicin là 150mg/m^2.

– Phác đồ NHL-BFM 90,95**:** gồm có prednisone, dexamethasone, vincristine, daunorubicin, doxorubicin, L-asparaginase, cyclophosphamide, cytarabine, methotrexate, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine và tia xạ hệ thần kinh trung ương chỉ áp dụng cho những trường hợp tổn thương rõ.

– Phác đồ LSA2-L2 cũng mang lại hiệu quả với nhóm bệnh này.

– Phác đồ APO: doxorubicin, prednisone, vincristine

– Phác đồ ALCL 99.

Điều trị u lympho nguyên bào lympho giai đoạn lan tràn

– Phác đồ LSA2-L2

– Phác đồ NHL- BFM 90 hiệu quả với nhóm tế bào T

– Phác đồ Euro-LB 02

– Phác đồ Study VII

Một số phác đồ hóa chất điều trị u lympho ác tính trẻ

ICE: Chu kỳ mỗi 3-4 tuần

– Ifosfamide 1.500mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ

– Mesna bảo vệ tiết niệu, ngày 1-3

– Carboplatin 635mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày 3

– Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày 3-5

R-ICE

– Rituximab 375mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1 + 3*

– Ifosfamide 3.000m^2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ

– Mesna bảo vệ tiết niệu, truyền tĩnh mạch ngày 3-5

– Carboplatin 635mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày 3

– Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày 3-5

Phác đồ NHL-BFM 90

Tấn công (tuần 1 đến 9):

– Prednisolon 60mg/m^2 uống từ ngày 1-28 sau đó giảm liều xuống 3 lần x 3 ngày.

– Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg) tĩnh mạch ngày 8, 15, 22, 29.

– Daunorubicin 30mg/m^2 tĩnh mạch ngày 8, 15, 22, 29.

– L'asparaginase 10.000IU/m^2 tĩnh mạch ngày 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33.

– Cyclophosphamide 1.000mg/m^2 tĩnh mạch ngày 36, 64 (với mesna)

– Cytarabine 75mg/m^2 tĩnh mạch ngày 38-41, 45-48, 52-55, 59-62.

– Mercaptopurin 60mg/m^2 uống ngày 36-63.

– Methotrexate 12mg tiêm nội tủy ngày 1, 15, 29, 45, 59 (điều chỉnh liều cho trẻ dưới 3 tuổi, thêm ngày 8 và 22 nếu thâm nhiễm thần kinh trung ương ngay lúc chẩn đoán).

Củng cố: Tuần 11-19

– Mercaptopurin 25mg/m^2 uống ngày 1-56.

– Methotrexate 5.000mg/m^2 tĩnh mạch ngày 8, 22, 36, 50.

– Methotrexate 12mg tiêm nội tủy ngày 8, 22, 36, 50.

Tái tấn công: Tuần 22-28

– Dexamethason 10mg/m^2 uống ngày 1-21 sau đó giảm liều xuống 3 lần x 3 ngày.

– Vincristine 1,5mg/m^2 (tối đa 2mg) tĩnh mạch ngày 8, 15, 22, 29.

– Doxorubicin 30mg/m^2 tĩnh mạch ngày 8, 15, 22, 29.

– L'asparaginase 10.000IU/m^2 tĩnh mạch ngày 8, 11, 15, 18.

– Cyclophosphamide 1.000mg/m^2 tĩnh mạch ngày 36 (với mesna)

– Cytarabine 75mg/m^2 tĩnh mạch ngày 38-41, 45-48

– Mercaptopurin 60mg/m^2 uống ngày 36-63.

– Methotrexate 12mg tiêm nội tuỷ ngày 38, 45.

Duy trì (tuần 30-104)

– Mercaptopurin 60mg/m^2 uống hàng ngày.

– Methotrexate 20mg uống hàng tuần.

Phác đồ CODOX-M/IVAC.

CODOX-M

– Cyclophosphamide 800mg/m^2, truyền tĩnh mạch, ngày 1

– Cyclophosphamide 200mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, ngày 2-5

– Doxorubicin 40mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, ngày 1

– Vincristine 1,5mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, ngày 1+8 (+15*)

– Methotrexate 1.200mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, ngày 10 trong 1 giờ. Sau đó methotrexate liều 240mg/m^2 da mỗi giờ liên tục trong 23 giờ.

– Folinic acid 192mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch vào ngày 11 (12 giờ sau truyền methotrexate) sau đó duy trì folinic acid 12mg/m^2, truyền tĩnh mạch mỗi 6 giờ, ngày 11 (12 giờ sau methotrexate), sau đó mỗi 6 giờ (cho đến khi MYX<$5x10^{-8}$mol/L).

– Cytarabine 70mg, nội tủy, ngày 1+3

– Methotrexate 12mg, nội tủy, ngày 15

Prephase COP

– Cyclophosphamide 300mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, ngày 1

– Vincristine 1mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, ngày 1

– Prednisone 30mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch 2 lần/ngày hoặc uống ngày 1-7

– Methotrexate 15mg, nội tủy, ngày (3, 5)[a]

– Hydrocortisone 15mg, nội tủy, ngày (3, 5)[a]

– Cytarabine[a] 30mg, nội tủy, ngày 1, 3, 5

[a] Chỉ cho nhóm C

Pha tấn công COPAD/ COPADM

– Vincristine 2mg/m^2 (tối đa 2mg) da, truyền tĩnh mạch, ngày1, (6)[a]

– Methotrexate[b] 3.000[c]/8.000[d]mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch (3 h[c]/4 h[d] inf), ngày 1

– Folinic acid[d] 15[c]/30[d]mg/m^2 da, uống mỗi 6 giờ, ngày 2-4

– Doxorubicin 60mg/m^2da, truyền tĩnh mạch, ngày 2

– Cyclophosphamide 250[a]/500[f]mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, 2 lần/ngày, ngày 2, 3, 4

– Prednisone 60mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, hoặc uống, ngày 1-60

– Methotrexate[b] 15mg, nội tủy, ngày 2, (4)[d], 6

– Hydrocortisone[b] 15mg, nội tủy, ngày 2, (4)[d], 6

– Cytarabine[b] 30mg, nội tủy, ngày 2, (4)[d], 6

[a] Liều thứ 2 chỉ trong COPAD + COPADM2[b] không trong COPAD[c] nhóm B

[d] Nhóm C[e] COPAD + COPADM1[f] COPADM2

Pha củng cố CYM (Nhóm B)

- Methotrexate 3.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, ngày 1
- Folinic acid 15mg/m^2 da, uống mỗi 6 giờ, ngày 2-4
- Cytarabine 100mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, ngày 2-6
- Methotrexate 15mg, nội tủy, ngày 2
- Hydrocortisone 15mg, nội tủy, ngày 2, 6
- Cytarabine 30mg, nội tủy, ngày 6

Pha củng cố CYVE (Nhóm C)

- Cytarabine50mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5
- Cytarabine 3.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, ngày 2-5
- Etoposide 200mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, ngày 2-5

Duy trì **m1 +m3**

- Vincristine 2mg/m^2 da (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch, ngày 1
- Methotrexate* 3.000[a]/8.000[b]mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch (3h[a]/4h[b] inf), ngày 1
- Folinic acid* 15mg/m^2 da, uống mỗi 6 giờ, ngày 2-4
- Prednisone 60mg/m^2 da, uống, ngày 1-5
- Cyclophosphamide 500mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, ngày 1 + 2
- Doxorubicin 60mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, ngày 2
- Methotrexate 15mg, nội tủy, ngày 2
- Hydrocortisone 15mg, nội tủy, ngày 2
- Cytarabine[b] 30mg, nội tủy, ngày 2

* Chỉ trong m1, [a]Nhóm B, [b]nhóm c.

Duy trì m2 + m4

- Etoposide 150mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch, ngày 1-3
- Cytarabine 50mg/m^2 da, uống 2 lần/ngày, ngày 1-5

3.5. Điều trị đích trong ULAKH trẻ em

Rituximab đang được nghiên cứu ở trẻ em có bộc lộ CD20, bao gồm u lympho Burkitt, u lympho tế bào B lớn lan toả ... Rituximab có thể đơn thuần hay kết hợp với hóa chất chuẩn.

Hiện nay, có một số thuốc kháng thể đơn dòng, thuốc điều trị đích phân tử nhỏ đang được nghiên cứu trong điều trị ULAHK trẻ em cho kết quả hứa hẹn như:

– Epratuzumab*, kháng thể đơn dòng kháng CD22, có thời gian bán huỷ trong huyết thanh khá dài (23 ngày) nên duy trì được tác dụng chống u. Có một tỷ lệ lớn u lympho ác tính tế bào B và bệnh bạch cầu lympho cấp tế bào tiền B bộc lộ CD22. Ở trẻ em bị bạch cầu lympho cấp tế bào tiền B tái phát, epratuzumab* kết hợp với phác đồ hóa chất chuẩn đã cho đáp ứng khá tốt.

– Alemtuzumab*, một kháng thể đơn dòng chống CD52 rất có hoạt tính với u lympho tế bào B và bệnh bạch cầu lympho mạn tế bào B. CD52 bộc lộ ở khá nhiều trẻ em bị bệnh bạch cầu lympho cấp. Alemtuzumab* đang được đánh giá ở trẻ em bị bạch cầu lympho cấp tái phát. Để tăng cường chức năng hiệu lực của kháng thể đơn dòng, việc gắn kết với thuốc, chất độc và các nguyên tử phóng xạ đã được nghiên cứu tích cực.

– Brentuximab vedotin là một kháng thể kháng CD30 của tế bào u lympho có CD30 trên bề mặt. Kháng thể hoạt động như một tín hiệu, mang thuốc hóa chất đến các tế bào u lympho. Brentuximab có thể được sử dụng để điều trị ULAKH tế bào lớn bất thục sản tái phát sau điều trị. Đến nay chủ yếu dùng cho người lớn, nhưng vẫn còn đang nghiên cứu trên trẻ em. Kháng thể đơn dòng có khả năng là đích nhắm của điều trị phóng xạ miễn dịch (radioimmunotherapy-RIT). Đáp ứng với RIT hiếm khi thấy ở các u đặc mà thường ở u lympho và bệnh bạch cầu. Mặc dù ^{131}I là đồng vị được sử dụng nhiều nhất, ^{90}Y và ^{67}Cu có thể có nhiều đặc tính vật lý tốt hơn. Mặc dù nhiều khối u ở trẻ em nhạy cảm với phóng xạ, kinh nghiệm về RIT ở trẻ em còn khá ít.

– Ibritumomab là kháng thể đơn dòng kháng CD20 gắn với ^{90}Y đã được chấp thuận sử dụng trên u lympho tế bào B thể nang ở người lớn. Erin Cooney-Qualter và cs (2007) đã có nghiên cứu pha I trên 5 trẻ em bị ULAKH CD20 dương tính tái phát/kháng điều trị cho thấy không có độc tính nghiêm trọng xảy ra với liều 5mCi.

4. TIÊN LƯỢNG BỆNH

Tiên lượng bệnh của trẻ em ULAKH, đặc biệt là giai đoạn muộn đã cải thiện đáng kể trong suốt những năm 1990. Tỷ lệ sống còn 5 năm của ULAKH trẻ em đạt gần 90% với giai đoạn sớm và 70% với giai đoạn muộn. Các yếu tố tiên lượng: giai đoạn bệnh, nồng độ LDH, xâm nhập tủy xương, xâm nhập hệ thần kinh trung ương. Giai đoạn muộn, mô bệnh học độ ác tính cao là hai yếu tố tiên lượng không thuận lợi quan trọng trong ULAKH trẻ em.

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

– Tùy theo thể mô bệnh học, trên từng yếu tố nguy cơ của bệnh nhi, có đánh giá theo dõi diễn biến sau điều trị. Với những thể tế bào u tăng sinh nhanh, như u lympho Burkitt, theo dõi 2-3 tháng 1 lần trong năm đầu.

– Khám lâm sàng, xét nghiệm, chụp Xquang, siêu âm, chụp CT scan

– Đánh giá thoái lui, có còn bệnh hay không tốt nhất là chụp PET/CT

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
10. Mai Trọng khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 127 (20): 2375-90.
12. Yanik EL, Shiels MS, Smith JM, et al (2017). Contribution of solid organ transplant recipients to the pediatric non-hodgkin lymphoma burden in the United States. Cancer 123 (23): 4663-4671.
13. Attarbaschi A, Carraro E, Abla O, et al (2016). Non-Hodgkin lymphoma and pre-existing conditions: spectrum, clinical characteristics and outcome in 213 children and adolescents. Haematologica 101 (12): 1581-1591.
14. Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, et al(2015). International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria. J Clin Oncol 33 (18): 2106-11.
15. Pillon M, Mussolin L, Carraro E, et al (2016). Detection of prognostic factors in children and adolescents with Burkitt and Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with the AIEOP LNH-97 protocol. Br J Haematol 175 (3): 467-475.

16. Gerrard M, Waxman IM, Sposto R, et al (2013). Outcome and pathologic classification of children and adolescents with mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB96 mature B-NHL therapy. Blood 121 (2): 278-85.

17. Alexander S, Kraveka JM, Weitzman S, et al (2014). Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the children's oncology group. Pediatr Blood Cancer 61 (12): 2236-42.

18. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (2017). Burkitt lymphoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th rev. ed. World Health Organization.

19. Grande BM, Gerhard DS, Jiang A, et al (2019). Genome-wide discovery of somatic coding and non-coding mutations in pediatric endemic and sporadic Burkitt lymphoma. Blood.

20. Wagener R, Seufert J, Raimondi F, et al (2019). The mutational landscape of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration is distinct from that of Burkitt lymphoma. Blood 133 (9): 962-966.

21. Satwani P, Jin Z, Martin PL, et al.(2015). Sequential myeloablative autologous stem cell transplantation and reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation is safe and feasible in children, adolescents and young adults with poor-risk refractory or recurrent Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Leukemia 29 (2): 448-55.

22. Osumi T, Mori T, Fujita N, et al (2016).Relapsed/refractory pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab combination therapy: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Pediatr Blood Cancer 63 (10): 1794-9.

23. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, et al (2017). Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. Br J Haematol 179 (5): 739-747.

24. National Comprehensive Cancer Network (2019). Non Hodgkin lymphoma version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 73

BỆNH HODGKIN Ở TRẺ EM

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh Hodgkin là bệnh phát sinh từ các tế bào lympho chủ yếu ở hệ thống hạch bạch huyết. ngoài ra có thể phát sinh ở ngoài hệ thống hạch và ngoài tổ chức bạch huyết như ở xương, da, dạ dày, ruột, phần mềm. Tỷ lệ mắc bệnh Hodgkin ở trẻ em tương đối hiếm gặp chiếm 3,6% tổng số các ung thư trẻ em, lứa tuổi thường gặp 5-10. Các triệu chứng của bệnh ở trẻ em rầm rộ hơn, sớm ảnh hưởng đến chức năng hoạt động của cơ thể. Đặc điểm lâm sàng bệnh Hodgkin ở trẻ em có phần khác biệt với bệnh Hodgkin ở người lớn. Nguyên nhân gây bệnh hiện nay vẫn chưa được rõ ràng, tính nhạy cảm của gen và các yếu tố môi trường, tình trạng nhiễm EBV là yếu tố có liên quan đến hình thành bệnh.

Chẩn đoán xác định: lâm sàng và mô bệnh học, các xét nghiệm khác bổ sung chẩn đoán giai đoạn. Điều trị bệnh Hodgkin bằng đa mô thức, tuy nhiên do đặc điểm bệnh lý của bệnh, phương pháp điều trị chủ yếu bằng xạ trị, hóa trị, phẫu thuật chỉ định hạn hẹp hơn. Bệnh Hodgkin trẻ em hiện nay được coi là bệnh có tiên lượng tốt nhất, có tỷ lệ chữa khỏi cao nhất trong các bệnh ung thư trẻ em.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

Triệu chứng tại hạch

– Hạch vùng trên cơ hoành chiếm khoảng 90%. Thường gặp hạch vùng đầu, cổ chiếm khoảng 60-80%, một hạch hoặc thành chuỗi, đặc điểm hạch to dần với tính chất cứng, không đau, kém di động. Các vị trí khác ít gặp hơn như hạch nách, khoeo, ống cánh tay. Hạch trung thất tùy mức độ có các triệu chứng chèn ép như: Ho, khó thở, đau ngực, hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên gây triệu chứng phù áo khoác.

– Hạch dưới cơ hoành thường ít gặp hơn chiếm khoảng 10%. vùng ổ bụng thường âm thầm, ít có biểu hiện triệu chứng, có thể phát hiện sau khi được siêu âm ổ bụng hoặc biểu hiện đau bụng do khối hạch lớn trong ổ bụng gây chèn ép…

– Các tạng như: Gan, lách, xâm lấn tủy xương ít gặp.

Hội chứng toàn thân: là các triệu chứng biểu hiện của bệnh ảnh hưởng tới toàn thân, tập hợp thành hội chứng B gồm:

– Sốt trên 38^0C từng đợt trong vài ngày, hay sốt về đêm theo tiến triển của bệnh không rõ nguyên nhân.

– Sút cân >10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng.

– Ra mồ hôi về đêm hoặc kèm theo ngứa.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Tế bào học: Chọc hút tế bào tại vị trí hạch chỉ có giá trị định hướng chẩn đoán đôi khi tế bào có hình ảnh tế bào Reed - Sternberg.

– Huyết tủy đồ: Đánh giá tình trạng tủy xương, mức độ xâm lấn tủy xương nếu có. Trường hợp nghi ngờ thâm nhiễm xương và tủy xương cần sinh thiết tủy xương.

– Các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu đánh giá chức năng gan, thận, định lượng LDH giúp tiên lượng và theo dõi kết quả điều trị.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

– Xquang lồng ngực, siêu âm ổ bụng: cho kết quả nhanh, giúp phát hiện tổn thương ở phổi, hạch trung thất, tràn dịch màng phổi, hay hạch ổ bụng.

– Chụp CT scan: đánh giá chính xác giai đoạn bệnh, mức độ lan tràn của tổn thương, đặc biệt trong những trường hợp hạch tổn thương nhỏ ở trung thất hay ổ bụng.

– Chụp cộng hưởng từ: xác định tổn thương, đánh giá giai đoạn bệnh.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn.

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

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

– Mô bệnh học:

Là tiêu chuẩn chính cho chẩn đoán xác định dựa vào bệnh phẩm sinh thiết hạch (hạch cần lấy gọn cả vỏ và hạch) hoặc tổn thương ngoài hạch, và cũng có giá trị chẩn đoán phân biệt.

Cấu trúc bình thường của hạch bạch huyết bị thay thế bởi các đám tế bào đa hình thái bao gồm:

– Các tế bào Reed-Sternberg (RS có ba biến thể: kinh điển, thể hốc, nhiều thùy) và tế bào Hodgkin.

– Các lympho bào

– Các mô bào, đôi khi có dạng biểu mô

– Các bạch cầu đa nhân trung tính và ái toan

– Các tương bào

Hệ thống phân loại Rye cho bệnh Hodgkin

Typ	Tên gọi	Mô tả	Tần suất
I	Nhiều lympho bào	Cấu trúc hạch bị xóa Tăng sinh mạnh lympho bào. Rất ít tế bào Reed-Sternberg điển hình. Không có hoại tử	5-10%
II	Thể xơ nốt	Mô hạch bị xâm lấn bởi nốt tạo bởi tương bào, lympho bào, bạch cầu đa nhân ái toan, tế bào HK, tế bào khuyết (biến thể của tế bào Reed-Sternberg). Bao quanh nốt là bè xơ	30-60%
III	Thể hỗn hợp	Xâm nhập đa hình thái: lympho bào, mô bào, tương bào, bạch cầu đa nhân ái toan và trung tính. Nhiều tế bào Reed-Sternberg điển hình.	20-40%
IV	Thể thiếu lympho bào	Xơ hóa lan tỏa, nghèo tế bào, đặc biệt là lympho bào. Nhiều tế bào Reed-Sternberg.	5-10%

2.2. Chẩn đoán phân biệt

- U lympho ác tính non Hodgkin
- Lao hạch
- Viêm hạch…

2.3. Chẩn đoán giai đoạn

Hệ thống xếp giai đoạn Cotswolds

Giai đoạn	Mô tả
I	Tổn thương 1 vùng hạch hoặc 1 cấu trúc hạch bạch huyết (lách, tuyến ức, vòng Waldeyer) hoặc 1 vị trí ngoài hệ thống bạch huyết (IE).
II	Tổn thương từ 2 vùng hạch trở lên cùng 1 phía cơ hoành (II), hoặc tổn thương cận kề, khu trú chỉ 1 cơ quan, vị trí ngoài hạch cùng hạch vùng ở 1 phía cơ hoành (IIE).
III	Tổn thương các vùng hạch ở cả hai phía của cơ hoành (III), có thể kèm theo tổn thương ở lách (IIIS), hoặc kèm một vị trí ngoài hạch cận kề duy nhất (IIIE) hoặc cả 2 (IIIES).
III1	Có hoặc không có tổn thương ở lách, hạch rốn lách, bụng, hạch cửa
III2	Có tổn thương hạch cạnh động mạch chủ, hạch chậu, hạch mạc treo ruột
IV	Tổn thương lan tràn một hay nhiều vị trí ngoài hạch có hoặc không có tổn thương hạch đi kèm.

Phân nhóm

A: Không có triệu chứng toàn thân

B: Có một trong trong những triệu chứng sau: sốt (>38^{0}C) và/hoặc ra mồ hôi về đêm và, hoặc sút cân >10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng.

Các yếu tố không thuận lợi gồm:

– Có hội chứng B.

– Bệnh có khối lớn hạch trung thất to hơn 1/3 chiều ngang lồng ngực, hoặc có khối hạch đường kính >5cm.

– Có >3 vị trí tổn thương.

– Xâm lấn ngoài hạch.

– Giai đoạn III_B; Giai đoạn IV.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc điều trị chung

– Có nhiều cách điều trị khác nhau cho trẻ bị bệnh Hodgkin.

– Các biện pháp điều trị tiêu chuẩn được sử dụng:

+ Hóa trị

+ Xạ trị

+ Liệu pháp nhắm trúng đích

+ Phẫu thuật

+ Hóa trị liệu liều cao với ghép tế bào gốc

– Các loại điều trị mới đang được thử nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng:

Xạ trị bằng tia proton

Điều trị bệnh Hodgkin ở trẻ em là phối hợp đa phương pháp tùy theo yếu tố nguy cơ, sử dụng hóa chất đa thuốc kết hợp với tia xạ liều thấp, trường chiếu vùng liên quan tổn thương. Phẫu thuật chỉ định trong trường hợp cụ thể, đặc biệt tạng rỗng.

– Giai đoạn I, II: thể thuận lợi có thể xạ trị đơn thuần

– Giai đoạn I, II: thể không thuận lợi điều trị hóa chất bước 1, xạ trị bổ sung

– Giai đoạn III: thể thuận lợi điều trị hóa chất bước 1, xạ trị bổ sung

– Giai đoạn III B và giai đoạn IV (thể không thuận lợi) điều trị hóa chất bước 2, xạ trị bổ sung.

– Xạ diện hạch còn sót lại sau hóa chất, liều 30-40Gy. Đối với khối hạch lớn đường kính trên 10cm hoặc đối với tổn thương hạch trung thất lớn hơn 1/3 đường kính lồng ngực cần xạ bổ sung sau hóa chất ngay cả tổn thương cũ đã tan hết.

3.2. Điều trị phẫu thuật

Cũng giống như trong điều trị u lympho ác tính nói chung, phẫu thuật chủ yếu có vai trò sinh thiết u để làm xét nghiệm mô bệnh học chẩn đoán xác định và xếp giai đoạn bệnh. Ngoài ra, bệnh Hodgkin biểu hiện ở tạng rỗng, phẫu thuật cắt bỏ phần u liên quan đến tạng sau đó điều trị bổ trợ.

3.3. Xạ trị

3.3.1. Xạ trị chiếu ngoài

* Chỉ định: Chỉ định xạ trị cho bệnh nhân nhi phụ thuộc:

– Lứa tuổi

– Độ lớn của khối u nguyên phát

– Khả năng gây tai biến sau điều trị

– Trường hợp lui bệnh không hoàn toàn sau hóa chất, hoặc diện u lớn còn sót lại, xạ trị là biện pháp điều trị bổ xung cần thiết.

* Liều lượng:

Trường chiếu xạ: trường chiếu vùng liên quan tổn thương là trường tia không chỉ bao phủ các hạch bị bệnh mà còn cả các hạch xung quanh thuộc vùng, đây là trường tia nhỏ nhất đối với điều trị bệnh Hodgkin. Trường tia Mantle là trường phức tạp và quan trọng trong xạ trị bệnh Hodgkin. Gồm các vùng hạch dưới hàm, dưới cằm, cổ, thượng đòn, hạ đòn, nách trung thất và rốn phổi. Việc che chắn các vị trí quan trọng cần thiết để tránh các biến chứng. Đối với khối hạch trung thất lớn, cần chống chèn ép, có thể sử dụng kỹ thuật " Shringking-field" và chỉ cần liều 10Gy-15Gy cũng đủ giúp thoái lui tốt.

Liều xạ trị: Đối với xạ trị đơn thuần liều tia 36-45Gy có thể kiểm soát tốt tổn thương, liều tia 30Gy đủ để loại bỏ bệnh không rõ trên lâm sàng. Xạ trị đơn thuần hiện nay ít áp dụng cho trẻ em. Xạ trị kết hợp hóa trị liệu: liều tia 15-25Gy tùy theo tuổi, thường lập kế hoạch về liều theo mức độ đáp ứng với hóa chất.

* Mô phỏng: Chụp mô phỏng bằng CT scan, MRI hoặc tốt nhất bằng PET/CT, PET/MRI.

* Kỹ thuật: có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT), xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

3.3.2. Xạ phẫu

Xạ phẫu có thể bằng dao gamma cổ điển, dao gamma quay (Rotating Gamma Knife), CyberKnife…

– Nguyên lý: liều bức xạ hội tụ tại tiêu điểm khối u với liều rất cao gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

– Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn một vài ổ (Oligometastasis) đặc biệt các trường hợp di căn não.

3.4. Điều trị nội khoa

3.4.1. Điều trị hóa chất

Do đặc trưng của bệnh thuộc hệ thống tạo huyết, khả năng lan tràn rộng theo hệ thống bạch huyết nên chỉ định điều trị hóa chất bệnh Hodgkin được đặt lên hàng đầu.

Các phác đồ áp dụng điều trị cho bệnh Hodgkin ở trẻ em:

Phác đồ OPPA

Vincristine 1,5-2mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 8, ngày 15

Doxorubicin 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 15

Procarbazin 100mg/m^2 uống ngày 1-15

Prednisolon 60mg/m^2 uống ngày 1-15

Chu kỳ 28 ngày

Phác đồ OPEA

Vincristine 1,5-2mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 8, ngày 15

Doxorubicin 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 15

Etoposide 125mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 3 đến ngày 6.

Prednisolon 60mg/m^2 uống ngày 1-15

Chu kỳ 28 ngày

Phác đồ COPP

Cyclophosphamide 500mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 8

Vincristine 1,5-2mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 8

Procarbazin 100mg/m^2 uống ngày 1-14

Prednisolon 60mg/m^2 uống ngày 1-15

Chu kỳ 28 ngày

Phác đồ VAMP

Vinblastine 6mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 15

Doxorubicin 25mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 15

Methotrexate 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 15

Prednisolon 40-100mg/m^2 uống từ ngày 1 đến ngày 14

Chu kỳ 28 ngày

Phác đồ COMP/OAP

Cyclophosphamide 600mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Vincristine 1,4mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 8

Methotrexate 40mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 8

Prednisolon 40mg/m^2 uống ngày 1 đến ngày 14

Chu kỳ 28 ngày

Phác đồ OAP

Vincristine 1,4mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 8, ngày 15

Doxorubicin 60mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 15

Prednisolon 100mg/m^2 uống ngày 1-5

Chu kỳ 28 ngày

Phác đồ PVACEBOP

(Dành cho bệnh Hodgkin nguy cơ cao)

Vinblastine 6mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Procarbazin 100mg/m^2 uống ngày 1-14

Chlorambucil 6mg/m^2 uống ngày 1-14

Doxorubicin 25mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 8

Vincristine 2mg, truyền tĩnh mạch ngày 8

Bleomycin 6mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 15, ngày 22

Prednisolon 40m/m^2 uống ngày 14-28

Chu kỳ 28 ngày

Phác đồ IEP

Ifosfamide 2.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Mesna 2.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Etoposide 125mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Prednisolon 100m/m^2 uống ngày 1-5

G-CSF hỗ trợ từ ngày 6

Phác đồ IVE

Ifosfamide 3.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Mesna 3.000mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Etoposide 200mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1-3

Epirubicin 50mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

G-CSF hỗ trợ từ ngày 4

3.4.2. Hóa trị liệu liều cao với ghép tế bào gốc

Liều hóa trị cao được đưa ra để tiêu diệt tế bào ung thư. Các tế bào khỏe mạnh, bao gồm các tế bào tạo máu, cũng bị phá hủy bởi phương pháp điều trị ung thư. Ghép tế bào gốc là một điều trị để thay thế các tế bào tạo máu. Tế bào gốc (tế bào máu chưa trưởng thành) được lấy ra khỏi máu hoặc tủy xương của bệnh nhân hoặc người hiến và được đông lạnh và lưu trữ. Sau khi bệnh nhân hoàn thành hóa trị liệu, các tế bào gốc được lưu trữ sẽ được tan băng và trả lại cho bệnh nhân thông qua truyền dịch. Những tế bào gốc được tái sử dụng này phát triển thành (và phục hồi) các tế bào máu của cơ thể.

Phác đồ hóa chất liều cao và ghép tế bào gốc, CBV (Carmustine, etoposide, cyclophosphamiade hoặc BEAM (Carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) có thể kết hợp với rituximab 375mg/m^2. Ngoài ra có thể chỉ định bước 2: Điều trị xen kẽ giữa từng đợt MOPP và ABVD, tổng cộng 6 đợt, hoặc phác đồ lai MOPP/ABV, phác đồ COPP-ABVD điều trị 4-6 đợt tùy giai đoạn. Nhóm phác đồ này được áp dụng điều trị chủ yếu cho bệnh nhân tái phát, sử dụng như phác đồ vớt vát sau các phác đồ GPOH-HD 90 và GPOH-HD 95. Hoặc những bệnh nhân hay tái phát, tiến triển dai dẳng việc điều trị hóa chất liều cao kết hợp truyền tế bào nguồn, tủy tự thân, cũng đang được nghiên cứu.

3.4.3. Điều trị đích

– Rituximab: là kháng thể đơn dòng kháng CD20. Liều dùng 375mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch mỗi 3 tuần, 4-8 chu kỳ.

– Brentuximab vendotin: là kháng thể đơn dòng kháng CD30

+Điều trị bước 1 phối hợp với doxorubicin, vinblastine và dacarbazine (AVD) cho Hodgkin typ kinh điển giai đoạn III, IV. Liều dùng 1,2mg/kg mỗi 2 tuần đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được, đến tối đa 12 chu kỳ.

+Điều trị Hodgkin typ kinh điển nguy cơ cao tái phát hoặc tiến triển sau ghép tủy tự thân, hoặc thất bại sau ghép tủy tự thân hoặc thất bại ít nhất 2 bước hóa trị ở bệnh nhân không được ghép tủy. Liều dùng 1,8mg /m^2 (không quá 180mg/ lần) mỗi 3 tuần, đến khi bệnh tiến triển hoặc không dung nạp được thuốc.

3.4.4. Điều trị miễn dịch sinh học

– Pembrolizumab: là thuốc ức chế PD-1, liều dùng 2mg/kg mỗi 3 tuần, trong vòng 2 năm.

– Nivolumab*: là thuốc ức chế PD-1, dùng cho trẻ trên 12 tuổi, liều 240mg, truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần, tới khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể nhấp nhận được.

4. PHÒNG BỆNH

Tránh tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư như: tia xạ, hóa chất…

5. TIÊN LƯỢNG

– Giai đoạn bệnh, kích thước khối u, triệu chứng B là những yếu tố tiên lượng quan trọng hàng đầu.

– Các yếu tố khác như trẻ nam, bạch cầu tăng hoặc giảm, hemoglobin giảm, số hạch tổn thương nhiều, tốc độ máu lắng tăng, nồng độ albumin huyết thanh thấp liên quan đến tiên lượng xấu của bệnh.

6. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

– Đánh giá bilan trước khi ra viện

– Theo dõi định kỳ: Năm đầu tiên 3 tháng 1 lần: khám lâm sàng, xét nghiệm máu, xét nghiệm beta 2 microglobulin, siêu âm, chụp phổi, chụp cắt lớp vi tính trong trường hợp cần thiết.

– Năm thứ hai bệnh ổn định 6 tháng 1 lần, từ năm thứ ba, có thể mỗi năm 1 lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Công, (2006), Bệnh Hodgkin. Bệnh ung thư ở trẻ em, Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.

7. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.

8. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

9. Mai Trọng Khoa và cs (2016). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Tài liệu đào tạo thuộc chương trình Bệnh viện vệ tinh, chuyên ngành Ung bướu. Nhà xuất bản Y học.

10. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.

11. Mai Trọng khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

12. Trần Chánh Khương, Huỳnh Thị Ngọc Hạnh (2006). U nguyên bào thần kinh. Bệnh ung thư trẻ em. Nhà xuất bản Y học.

13. Alebouyeh M, Moussavi F, Haddad-Deylami H, Vossough P (2005), "Successful ambulatory treatment of Hodgkin's disease in Iranian children based on German-Austrian DAL-HD 85-90: single institutional results". Annals of Oncology. 1936-1940.

14. Monica Metzger, Matthew J. Krasin, Melissa M. Hudson, and Mihafla Onciu (2011). Hodgkin lymphoma, Principles and practice of Pediatric oncology, sixth edition. Lippincott Williams & Wilkins.

15. Charpentier AM, Friedman DL, Wolden S, et al (2016). Predictive Factor Analysis of Response-Adapted Radiation Therapy for Chemotherapy-Sensitive Pediatric Hodgkin Lymphoma: Analysis of the Children's Oncology Group AHOD 0031 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 96:943.

16. Appel BE, Chen L, Buxton AB, et al (2016). Minimal Treatment of Low-Risk, Pediatric Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group.J Clin Oncol; 34:2372.

17. LaCasce AS, Bociek G, Sawas A, et al (2015). Brentuximab Vedotin Plus Bendamustine: A Highly Active Salvage Treatment Regimen for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts); 126:3982.

18. National Comprehensive Cancer Network (2019). Hodgkin lymphoma version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Bài 74

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ U NÃO Ở TRẺ EM

1. ĐẠI CƯƠNG

U não ở trẻ em là loại u thường gặp, chiếm 25% trong tổng số bệnh lý u ở trẻ em, là nguyên nhân tử vong hàng đầu trong các bệnh lý khối u ở trẻ em và đứng hàng thứ hai sau bệnh ung thư máu (lơ-xê-mi). Biểu hiện bệnh rất đa dạng từ lành tính đến ác tính với mọi lứa tuổi từ nhũ nhi đến tuổi thành niên, có thể xuất hiện ở tất cả các vị trí trong hộp sọ bao gồm trên lều tiểu não, dưới lều tiểu não, đường giữa và trong não thất.

U não ở trẻ em có nhiều đặc điểm khác với u não ở người lớn. Vị trí thường gặp là ở vùng hố sau chiếm 50-55% tổng số u não ở trẻ em. Loại mô bệnh học thường gặp nhất là u tế bào thần kinh đệm độ ác tính thấp, trong đó chủ yếu là u sao bào lông (30-40%). Một số loại mô bệnh học khác ít gặp hơn như: U nguyên tuỷ bào, u màng não thất, u sọ hầu, u tế bào mầm, u nguyên bào thần kinh đệm…

Triệu chứng lâm sàng thường gặp là hội chứng tăng áp lực nội sọ do khối u vùng hố sau hay gây tắc đường lưu thông của dịch não tủy làm giãn hệ thống não thất, nhưng nhiều lúc hội chứng này lại không biểu hiện do hộp sọ của trẻ em có tính đàn hồi lớn, não của trẻ em có tính mềm dẻo và chịu đựng cao. Điều trị u não ở trẻ em khác với người lớn vì não của trẻ em vẫn còn ở giai đoạn hoàn thiện và phát triển nhất là 3 năm đầu sau sinh nên việc chọn phương pháp và kết hợp các phương pháp điều trị cũng khác với người lớn.

2. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

2.1. Lâm sàng

Tùy theo tuổi mắc bệnh, vị trí và tính chất mô bệnh học của u mà bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng với các hội chứng tăng áp lực nội sọ, rối loạn hành vi, rối loạn nội tiết, dấu hiệu thần kinh khu trú.

Hội chứng tăng áp lực nội sọ: là hội chứng thường gặp nhất trong u não trẻ em, nó biểu hiện bằng các triệu chứng đau đầu, nôn và buồn nôn. Đôi khi hội chứng này xuất hiện muộn do các khớp sọ của trẻ chưa liền, xương sọ còn mềm, do vậy khi áp lực trong hộp sọ tăng do u phát triển thì hộp sọ cùng giãn ra theo lực tác động vào hộp sọ.

– Đau đầu: thường đau nhiều vào sáng sớm hay nửa đêm về sáng, đau dai dẳng, lặp lại hàng ngày, ngày càng đau nhiều hơn về cả cường độ và thời gian. Ở trẻ còn bé chưa biết phàn nàn đau có thể biểu hiện bằng các triệu chứng như bỏ ăn, quấy khóc, ngủ ít, vật vã.

– Nôn: thường đi kèm với triệu chứng đau đầu nhưng cũng có trường hợp bệnh nhân đi khám vì triệu chứng nôn đơn thuần. Đặc điểm là nôn vọt, nôn tự nhiên không liên quan đến bữa ăn, thường nôn vào buổi sáng. Sau mỗi lần nôn bệnh nhân thường

mệt hơn, nhưng sau nôn thường đỡ đau đầu. Nếu để bệnh nhân nôn nhiều có thể dẫn đến suy kiệt, mất nước, rối loạn điện giải.

– Phù gai thị: dấu hiệu nặng thường gặp trong tăng áp lực nội sọ ở trẻ lớn còn đối với trẻ nhỏ thì ít gặp hơn.

– Ở các trẻ nhỏ dưới 2 tuổi các triệu chứng đau đầu, nôn, phù gai nhiều khi ít gặp mà thường biểu hiện bằng dấu hiệu kích thước vòng đầu tăng lên bất thường (nhanh hơn so với số đo chuẩn), các khớp sọ giãn rộng, thóp phồng, da đầu căng, giãn các tĩnh mạch dưới da đầu, có thể thấy mắt của bệnh nhân ở vị trí nhìn xuống (dấu hiệu mặt trời lặn).

– Hậu quả của tăng áp lực nội sọ:

+Bệnh nhân thay đổi tính tình: không hòa nhập với những người xung quanh, dễ cáu gắt hoặc kích động, kém tập trung, ngủ nhiều hoặc ở trạng thái buồn ngủ.

+Tụt kẹt não: khi áp lực nội sọ tăng quá ngưỡng sẽ gây tụt kẹt não qua liềm đại não, qua lều tiểu não hoặc qua lỗ chẩm làm cho bệnh nặng lên nhanh gây nguy hiểm đến tính mạng bệnh nhân. Nó được biểu hiện bằng các triệu chứng đau đầu dữ dội hoặc đau vùng gáy, bệnh nhân nằm tư thế ưỡn cổ đầu ngửa ra sau, giãn đồng tử, thở nhanh nông hoặc ngừng thở, hôn mê, nếu không xử lý kịp thời sẽ tử vong.

– Dấu hiệu thần kinh khu trú: tùy theo u khu trú ở vị trí nào của não sẽ có biểu hiện triệu chứng do vùng đó chi phối.

+Hội chứng của hố sau: bệnh nhân đi loạng choạng hay bị ngã, rối loạn thăng bằng, liệt các dây thần kinh sọ (u ở thân não).

+Hội chứng của trên lều tiểu não: giảm hoặc mất cảm giác nửa người, yếu hoặc liệt vận động nửa người, rối loạn nói (có thể hiểu lời nói nhưng bệnh nhân không nói được hoặc nói được nhưng không hiểu lời nói), rối loạn nhìn, rối loạn ý thức, rối loạn giấc ngủ…

– Dấu hiệu về mắt:

+Giảm thị lực: gặp trong trường hợp tăng áp lực nội sọ, u thần kinh đệm của dây thị giác hay chéo thị giác.

+Bán manh: gặp trong trường hợp u chèn vào một phần của dải thị giác.

+Liệt vận nhãn: gây nhìn đôi, thường gặp liệt dây VI bệnh nhân biểu hiện lác trong, liệt dây III biểu hiện lác ngoài. Hội chứng Parinaud (bệnh nhân không hội tụ được nhãn cầu) thấy trong u chèn vào cuống não hoặc u vùng tuyến tùng.

+Rung giật nhãn cầu: thường gặp ở bệnh nhân u hố sau.

– Động kinh: có thể là cơn động kinh toàn thể hoặc cơn động kinh cục bộ.

– Rối loạn nội tiết: bệnh nhân phát triển thể trạng và sinh lý không bình thường. Có hai thể là giảm tiết hormon và tăng tiết hormon.

+Giảm tiết hormon thường gặp hơn do u ở vùng tuyến yên hay dưới đồi (u sọ hầu, u thần kinh đệm) chèn ép gây suy tuyến yên biểu hiện là bệnh nhân chậm phát triển về thể lực, đái tháo nhạt, không dậy thì.

+Tăng tiết hormon: Ít gặp hơn, thường thấy trong bệnh u loạn sản phôi (hamartome) ở trên yên và u tuyến yên tăng tiết hormon biểu hiện bằng dấu hiệu dậy thì sớm ở trẻ em.

– Vòng đầu to: thường gặp ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 1 tuổi.

– Chậm phát triển tâm thần vận động và thay đổi hành vi: ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ có thể biểu hiện tăng động và rối loạn hành vi. Việc thay đổi hành vi, tính cách, giảm kết quả học tập thường kín đáo, cha mẹ và thầy thuốc cần chú ý mới nhận thấy sự thay đổi này.

– Hội chứng thần kinh da: trẻ có biểu hiện hội chứng thần kinh da gồm xơ hóa củ, đa u xơ thần kinh (NF1) thường tăng nguy cơ có khối u ở não. Với những bệnh nhân xơ hóa củ có thể phối hợp với u tế bào thần kinh đệm khổng lồ dưới màng não thất. Trẻ bị NF1 có các nốt cà phê nâu ở da, đa u xơ thần kinh, có thể phối hợp với u dây thị giác và giao thoa thị giác.

– Các khối u bẩm sinh của hệ thần kinh trung ương: hiếm gặp, chiếm khoảng dưới 2% các khối u ở trẻ sơ sinh. Thường được chẩn đoán trong bệnh cảnh vòng đầu tăng và thóp phồng căng lúc sinh, đây là triệu chứng gây ra do hậu quả thứ phát là giãn não thất. Đa số trường hợp, chẩn đoán u não ở trẻ sơ sinh được phát hiện sau khi siêu âm qua thóp hoặc chụp cộng hưởng từ não ở trẻ có nghi ngờ về bất thường cấu trúc ở não.

2.2. Cận lâm sàng

– Xét nghiệm nội tiết: Cần xét nghiệm các hormon luteinizing (LH), follicle stimulating hormon (FSH), adrenocorticotropic hormon (ACTH), thyroid stimulating hormon (TSH), growth hormon (GH), prolactin (PRL). Khi bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng của hội chứng tuyến yên và dưới đồi nhằm đánh giá tình trạng u trước điều trị và theo dõi sau điều trị.

– Chụp Xquang sọ thường quy: hiện nay ít dùng vì khả năng phát hiện bệnh thấp. Dấu hiệu đặc trưng là dấu ấn ngón tay trên xương sọ, hố yên rộng, giãn các khớp sọ trên bệnh nhân nhi.

– Ghi điện não đồ: xác định ổ sóng động kinh.

– Siêu âm qua thóp: chỉ thực hiện được ở trẻ em bé, thóp còn rộng. Có khả năng chẩn đoán được vị trí u, kích thước của u, u đặc hoặc u nang và tình trạng não thất bên, não thất III.

– Chụp cắt lớp vi tính (CT scan): cho phép xác định chính xác vị trí, kích thước, ranh giới tính chất xâm lấn và một phần não đó đánh giá độ ác tính của u dựa trên các đặc điểm hình ảnh phân tích được.

– Chụp cộng hưởng từ sọ não (MRI): là phương tiện chẩn đoán hữu hiệu nhất hiện nay. MRI có thể xác định được chính xác:

+Vị trí 3 chiều của khối u.

+Kích thước, bản chất khối u.

+Độ ác tính, tính chất xâm lấn của u.

+Cho phép lập trình để định vị trước mổ, trong mổ, đánh giá kết quả sau mổ và theo dõi sau điều trị.

+Cộng hưởng từ phổ cho phép phân tích được sự thay đổi về chuyển hóa một số chất trong não khi bị bệnh để chẩn đoán phân biệt u não với áp xe, viêm não giả u phân biệt giữa u não tái phát với tổn thương thứ phát sau xạ trị (không phải u) hoặc tổ chức ngấm thuốc đối quang từ sinh lý sau mổ.

– Chọc dò ống sống thắt lưng xét nghiệm dịch não tủy để chẩn đoán phân biệt với tổn thương áp xe não, viêm não. Chống chỉ định với bệnh nhân có biểu hiện tăng áp lực nội sọ.

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

– Xạ hình não bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-DTPA để đánh giá và định vị các khối u não.

– Xét nghiệm phân tử: Xét nghiệm đột biến gen P53, IDH1, IDH2, ATRX, TERT, H3F3A, BRAF, phát hiện đồng mất đoạn 1p/19q, giải trình tự nhiều gen, khảo sát sự methyl hóa vùng khởi động gen MGMT trong u tế bào thần kinh đệm cho phép chẩn đoán mô học, tiên lượng bệnh, đưa ra hướng điều trị cho bệnh nhân.

3. ĐIỀU TRỊ

Điều trị bao gồm điều trị nội khoa, phẫu thuật, xạ trị, hóa trị. Tùy theo tuổi của bệnh nhân, vị trí, tính chất xâm lấn và giải phẫu bệnh khối u người ta có thể chọn phương pháp điều trị để đạt hiệu quả cao, an toàn cho bệnh nhân. Có thể điều trị một phương pháp đơn thuần hoặc kết hợp nhiều phương pháp. Để có một cách thức điều trị đúng đắn cần có sự kết hợp, bàn luận của các bác sĩ nội khoa thần kinh, phẫu thuật viên thần kinh, các bác sĩ ung thư, xạ trị, hóa trị, giải phẫu bệnh.

3.1. Điều trị nội khoa: là phương pháp điều trị các triệu chứng

– Điều trị động kinh: Khi có triệu chứng động kinh thì nên được kiểm soát bằng thuốc chống động kinh cả quá trình trước, trong và sau mổ, xạ trị hay hóa trị.

– Chống phù não: Chống phù não quanh u, giảm các triệu chứng do u gây ra nhằm đảm bảo an toàn trong phẫu thuật.

Dùng thuốc chống phù não: Mannitol 20%, liều 0,5-2g/kg/24 giờ, truyền tĩnh mạch cách quãng 4-6 giờ hiệu quả hơn dùng liên tục, tốc độ truyền 80-100 giọt/phút.

Dexamethasone 4mg-16mg/ngày tiêm tĩnh mạch.

Synacthene 1mg tiêm bắp ngày 1 ống.

Furosemide 20mg tiêm tĩnh mạch 8 giờ/1 lần, cần chú ý cân bằng nước và điện giải, nhất là ion kali.

3.2. Điều trị phẫu thuật

– Là phương pháp được lựa chọn đầu tiên trong điều trị u não. Đó là phương pháp có thể điều trị nhanh và khỏi hoàn toàn ở một số u não trẻ em, mang lại hiệu quả cao và an toàn.

– Mục đích của phẫu thuật:

+ Lấy hết u nếu có thể.

+ Nếu không lấy hết được u có thể lấy tối đa u để giảm thể tích khối u, giảm chèn ép do u gây ra, bảo đảm an toàn cho bệnh nhân về sự sống cũng như chất lượng sống.

+ U ở vị trí khó không thể lấy được thì phải lấy 1 phần bằng sinh thiết mở hoặc lấy các mẫu nhỏ bằng sinh thiết kim để chẩn đoán mô bệnh học phục vụ cho điều trị xạ trị hoặc hóa trị.

+ Trong trường hợp có giãn não thất thì dẫn lưu não thất ổ bụng hoặc mở thông não thất bằng nội soi.

3.3. Xạ trị

– Chỉ định xạ trị tuỳ theo từng bệnh cảnh: có thể xạ trị sau mổ, hoá xạ trị đồng thời, xạ trị đơn thuần. Bệnh nhân nhi cần phải nằm yên trong quá trình xạ trị, có khả năng hiểu và giao tiếp được với nhân viên y tế. Ngoài ra, cần có sự phối hợp tốt giữa bệnh nhân, người nhà bệnh nhân với nhân viên y tế.

– Mô phỏng bằng CT hoặc MRI sọ não.

– Tổng liều: phụ thuộc vào loại bệnh ung thư, loại mô bệnh học, vị trí khối u, tuổi, thể trạng, độ ác tính...

+ Tia xạ vào vùng u và rìa u: cho những khối u lớn không thể cắt bỏ hoặc chỉ cắt bỏ được 1 phần u, những khối u não ác tính (u nguyên bào thần kinh đệm ác tính, u sọ hầu, u tuyến tùng ác tính, u màng não ác tính, lymphoma ở não...).

+ Tia xạ toàn bộ não và sau đó khu trú vào vùng u: u nguyên tủy bào, u màng não thất ác tính, u tế bào mầm, ung thư biểu mô não...).

+ Tia xạ toàn bộ não: cho những ung thư di căn não nhiều ổ.

– Kỹ thuật xạ trị:

+ Xạ trị thường quy 3D

+ Xạ trị điều biến liều (IMRT)

+ Xạ trị điều biến thể tích (VMAT).

+ Xạ phẫu bằng dao gamma, dao gamma quay, máy CyberKnife.

+ Xạ trị hạt nặng như proton therapy, C-11…

+ Xa trị trong mổ

3.4. Xạ phẫu bằng dao gamma

– Chỉ định:

+ Kích thước u ≤5cm (hiệu quả tốt nhất là u ≤3cm).

+ U ở vị trí không thể phẫu thuật (thân não, vùng vận động...)

+ U tái phát sau phẫu thuật hoặc xạ trị.

+ Bệnh nhân nhi có thể kết hợp gây mê để tiến hành xạ phẫu.

– Thiết bị xạ phẫu bao gồm 2 loại: dao gamma cổ điển và dao gamma quay. Ngoài ra có thể xạ phẫu bằng hệ thống CyberKnife.

3.5. Quang động học (Photodynamic Therapy)

Xạ trị bằng phương pháp quang động học (chiếu tia laser vào vùng sau mổ lấy u). Quang động học là phương pháp điều trị tại chỗ, điều trị phối hợp hai loại tác nhân là thuốc nhạy quang và ánh sáng nhìn thấy, để tiêu diệt tế bào ung thư, là phương pháp nhiễm độc tế bào dưới tác động của ánh sáng.

3.6. Hóa chất

– Phương thức điều trị: Hóa chất đơn thuần hoặc phối hợp với phẫu thuật, xạ trị, xạ phẫu.

* Phác đồ cụ thể tùy theo loại mô bệnh học:

– Glioblastoma multiforme (GBM)

+ Điều trị GBM về cơ bản là sự phối hợp đa mô thức. Phẫu thuật lấy bỏ u, xạ trị hậu phẫu, tuỳ thuộc bệnh nhân mà có thể kết hợp thêm hóa chất.

+ Temozolomide: khởi đầu 75mg/m^2 da trong thời gian xạ trị; sau đó 150-200mg/m^2 da, uống từ ngày 1 đến ngày 5, chu kỳ 4 tuần, duy trì 6 tháng-2 năm.

+ Nitrosoure: Carmustin 80mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch hàng ngày, trong 3 ngày, chu kỳ 6 tuần.

+ Khi tái phát: Bevacizumab liều 10mg/kg truyền tĩnh mạch kết hợp với Irinotecan chu kỳ mỗi 2 tuần.

– Astrocytoma độ II và Anaplastic Astrocytoma

+ Đối với dạng bậc thấp lan toả điều trị cơ bản là xạ trị, liều tiêu chuẩn là 54Gy. Hoá chất có thể sử dụng là temozolomide.

+ Đối với dạng bậc cao lan toả: Phẫu thuật; sau đó xạ đến 60Gy. Hoá chất sau mổ thường dùng nhóm nitrosourea: Procarbazine, CCNU và vincristine (PCV). Hiện nay, temozolomide đã được chứng minh trong 1 nghiên cứu hồi cứu về hiệu quả tương đương, còn độc tính thì thấp hơn so với nhóm sử dụng PCV.

+ PCV: CCNU 110mg/m^2 da, uống ngày 1

+ Procarbazine 80mg/m^2 da, uống ngày 8 đến ngày 21

+ Vincristine 1,4mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 29, tối đa 2mg

+ Chu kỳ 6 tuần.

– Oligodendroglioma và Oligoastrocytoma

+Đối với Oligodendroglioma bậc thấp chỉ cần phẫu thuật, xạ trị áp dụng cho dạng bậc thấp tiến triển và anaplastic Oligodendroglioma. Hoá chất PCV hoặc temozolomide được sử dụng nhằm tăng hiệu quả điều trị của tia xạ, qua đó làm giảm độc tính thần kinh của tia xạ, đặc biệt với các trường hợp u lớn, diện chiếu xạ rộng.

– Ependymoma

+Đã có nhiều loại hoá chất được thử nghiệm, tuy nhiên vai trò của chúng trong điều trị Ependymoma còn chưa rõ ràng.

– Medulloblastoma.

+Phẫu thuật là quan trọng.

+Xạ trị 23,4Gy-32,4Gy, phụ thuộc giai đoạn bệnh, yếu tố nguy cơ:

+Hóa trị.

- Vincristine 1,5mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch hàng tuần
- CCNU 75mg/m^2 da uống ngày 1
- Cisplatin 75mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Hiệu quả phác đồ này tương tự phác đồ:

- Cisplatin 75mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1.
- Vincristine 1,5mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch hàng tuần
- Cyclophosphamide 1.000mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch trên 60 phút ngày 21 và 22

– U lympho não nguyên phát

+Xạ trị và hoá chất có vai trò quan trọng trong điều trị.

+Methotrexate là hoá chất quan trọng hàng đầu trong điều trị lymphoma não.

+Các nghiên cứu đã chỉ ra hoá chất methotrexate liều cao trước xạ trị kéo dài thời gian sống trung bình và thời gian sống thêm toàn bộ.

+Liều lượng:

- Methotrexate liều cao: khoảng liều từ 1,5-8g/m^2 da mỗi 3 tuần kết hợp leucovorin.
- Methotrexate 2,5mg/m^2 da, vincristine 1,4mg/m^2 da, procarbazine 100mg/m^2 da /ngày trong 7 ngày (chu kỳ 1, 3, 5), kết hợp methotrexate 12mg tiêm nội tuỷ sau đó xạ toàn não 45Gy.

3.7. Điều trị đích

– Kháng thể đơn dòng bevacizumab được chỉ định đối với u thần kinh đệm ác tính tái phát sau phẫu thuật và hóa xạ trị.

– Liều dùng: Bevacizumab 10mg/kg/2 tuần, truyền tĩnh mạch, phối hợp hóa chất irinotecan.

– Rituximab phối hợp hóa chất được chỉ định cho lymphoma não khi CD20 dương tính.

3.8. Điều trị nội tiết

– U tuyến yên tiết GH tái phát sau phẫu thuật, xạ trị, xạ phẫu hoặc còn lại sau phẫu thuật nếu có nồng độ GH, IGF1 (yếu tố tăng trưởng tương tự Insulin) cao có chỉ định điều trị Octreotide tiêm bắp sâu, liều khởi đầu Octreotide 20mg, cách 4-6 tuần 1 lần, duy trì 6-8 chu kỳ.

– Ngoài ra, các bệnh nhân u não có suy nội tiết gây đái tháo nhạt, suy tuyến giáp, suy tuyến thượng thận, suy tuyến sinh dục phải được bổ sung nội tiết tố phù hợp.

4. PHÒNG BỆNH

Tránh các yếu tố có nguy cơ gây ung thư, khám sức khỏe định kỳ hoặc khi có bất thường để phát hiện bệnh sớm.

5. TIÊN LƯỢNG

Kết quả điều trị các u não phụ thuộc vào loại bệnh, vị trí tổn thương... Khối u càng nhỏ, vị trí ít nguy cấp của não, loại mô bệnh học lành tính có tiên lượng tốt hơn u kích thước lớn, độ ác tính cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 445-446.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Phan Sỹ An, Mai Trọng Khoa và cs (2007). Dao gamma, một công cụ xạ phẫu sọ não tiên tiến. Tạp chí Y học lâm sàng 17, 15-18.
6. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. Mai Trọng Khoa (2013). Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay. Nhà xuất bản Y học.

8. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Quang Hùng, Trần Đình Hà, Vương Ngọc Dương và cs (2019). Đánh giá kết quả điều trị 5.600 bệnh nhân u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí Y học thực hành. Số 1-2019, trang 62-68.

9. Anne G. Osborn(1994). Diagnostic imaging brain: 529-577.

10. Anne G. Osborn, Susan I. Blaser, Karen L. Salzman et al (2007). Diagnostic imaging brain: I6,16- I6,41.

11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Central nevous system tumor, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

Phần 4

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH UNG BƯỚU BẰNG Y HỌC HẠT NHÂN

Bài 75

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA BẰNG IOD PHÓNG XẠ (^{131}I)

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tuyến giáp (UTTG) là loại ung thư phổ biến nhất trong các ung thư của hệ thống tuyến nội tiết. Tỷ lệ mắc ung thư tuyến giáp có xu hướng ngày càng gia tăng.

Theo GLOBOCAN 2018, trên thế giới UTTG đứng thứ 11, chiếm 3,1% trong tổng số các loại ung thư, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi trên 100.000 dân là 3,1 ở nam và 10,2 ở nữ. Tại khu vực Đông Nam Á tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 2,2 ở nam và 6,2 ở nữ. Ở Việt Nam UTTG đứng thứ 9, chiếm khoảng 3,54% các loại ung thư, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi trên 100.000 dân là 1,6 ở nam và 7,8 ở nữ.

Ung thư tuyến giáp biệt hóa gồm thể nhú, thể nang, hỗn hợp nhú và nang chiếm 80%; 20% còn lại là ung thư tuyến giáp không biệt hóa bao gồm thể tủy, thể thoái biến, ung thư tổ chức liên kết, lymphoma.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Triệu chứng sớm:

+ Thường thầm lặng ít có dấu hiệu lâm sàng. Nhiều bệnh nhân tự phát hiện thấy có u tuyến giáp trạng, u thường có đặc điểm: cứng chắc, bờ rõ, bề mặt nhẵn hay gồ ghề, di động theo nhịp nuốt.

+ Nhiều trường hợp, phát hiện qua khám sức khỏe định kỳ, siêu âm tuyến giáp thấy có u tuyến giáp, có nốt vôi hóa trong u.

+ Có thể có hạch ở vùng cổ, hạch thường nhỏ, di động và thường cùng bên với khối u.

– Triệu chứng muộn, khi u lớn, bệnh nhân thường có các dấu hiệu:

+ Khối u to, rắn, cố định ở trước cổ.

+ Khàn tiếng, có thể khó thở.

+ Khó nuốt, nuốt vướng do u chèn ép.

+ Da vùng cổ có thể thâm nhiễm hoặc sùi loét, chảy máu.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Chẩn đoán hình ảnh:

+ Chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ vùng cổ: đánh giá tổn thương tại tuyến giáp và hạch di căn xâm lấn của u vào khí quản, thực quản.

+ Siêu âm tuyến giáp và hạch cổ: giúp phân biệt tổ chức u đặc hay dạng nang, phát hiện các nốt vôi hóa, hạch cổ 2 bên, nhiều trường hợp giúp định vị để xác định vị trí kim chọc hút làm xét nghiệm tế bào học và sinh thiết.

Kỹ thuật y học hạt nhân:

+ Xạ hình tuyến giáp với ^{131}I: phần lớn khối u nguyên phát của ung thư tuyến giáp không bắt iod phóng xạ ^{131}I và biểu hiện bằng hình ảnh "nhân lạnh".

+ Xạ hình tuyến giáp với ^{99m}Tc-Pertechnetate: tuyến giáp phì đại; hình ảnh khối choán chỗ trong nhu mô.

+ Xạ hình xương với ^{99m}Tc-MDP: phát hiện di căn xương, hình ảnh ổ khuyết hoặc tăng tập trung hoạt tính phóng xạ.

+ Xạ hình khối u bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc-MIBI để chẩn đoán u nguyên phát, tổn thương di căn.

+ Xạ hình toàn thân với ^{131}I: phát hiện di căn xa, di căn hạch thể hiện là hình ảnh tổ chức bắt ^{131}I ngoài tuyến giáp.

+ Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG: được chỉ định cho các bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hoá sau khi phẫu thuật và điều trị ^{131}I, tái khám định kỳ có nồng độ Tg, AntiTg cao và xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính (không thấy ổ tập trung ^{131}I trong cơ thể): tìm tổn thương di căn tái phát.

+ Định lượng miễn dịch phóng xạ hormon tuyến giáp: T_3 (triodothyroxin), FT_3, T_4 (Thyroxine), FT_4, TSH (Thyroid-stimulating hormon), thyroglobulin (Tg) và AntiTg bằng phương pháp RIA và IRMA.

– Các xét nghiệm đánh giá Bilan:

+ Xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu, định lượng hormon tuyến giáp: T_3, FT_3, T_4, FT_4, TSH, thyroglobulin (Tg) và AntiTg, nước tiểu, Xquang tim phổi, điện tim, siêu âm ổ bụng.

+ Nội soi tai mũi họng (trong trường hợp có nghi ngờ tổn thương u xâm lấn vào thanh quản).

Xét nghiệm tế bào học: dùng kim nhỏ chọc hút trực tiếp vào khối u, vào hạch để xét nghiệm tế bào học tìm tế bào ác tính.

Xét nghiệm mô bệnh học: sinh thiết u, hạch thường thấy các hình ảnh tổn thương sau:

+ Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (Papillary Thyroid Carcinoma - PTC) chiếm khoảng 60-80%, tiến triển chậm, tiên lượng tốt.

+ Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang (Follicular Thyroid Carcinoma - FTC) ít gặp hơn, chiếm khoảng 10-20% các loại, tiên lượng loại này xấu hơn so với PTC.

+Ung thư biểu mô tuyến giáp thể hỗn hợp nhú-nang, khoảng 20% (mix thyroid carcinoma) tiến triển chậm, tiên lượng gần như thể nhú.

+Ung thư tế bào Hurthle: tế bào Hurthle bắt iod phóng xạ kém hơn, tần suất di căn nhiều hơn, tỷ lệ sống thêm thấp hơn.

Chẩn đoán xác định dựa xét nghiệm mô bệnh học.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: Gen BRAF, RET, NIS, Giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán giai đoạn

Phân loại giai đoạn TNM theo AJCC lần thứ 8 năm 2017

T U nguyên phát

T_x Không đánh giá được u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng của u nguyên phát

T_1 U có kích thước lớn nhất ≤ 2cm, còn giới hạn trong tuyến giáp.

T_{1a} U có kích thước lớn nhất ≤ 1cm, còn giới hạn trong tuyến giáp.

T_{1b} U có kích thước lớn nhất >1cm và ≤ 2cm, còn giới hạn trong tuyến giáp

T_2 U có kích thước lớn nhất >2cm và ≤ 4cm, còn giới hạn trong tuyến giáp

T_3 U có kích thước lớn nhất >4cm, còn giới hạn trong tuyến giáp hoặc u kích thước bất kì mới xâm lấn đại thể vào cơ ức móng, cơ ức giáp, cơ giáp móng hoặc cơ vai móng.

T_{3a} U >4cm, còn giới hạn trong tuyến giáp

T_{3b} U kích thước bất kỳ xâm lấn đại thể vào cơ ức móng, cơ ức giáp, cơ giáp móng hoặc cơ vai móng.

T_4 U kích thước bất kỳ đã xâm lấn qua các cơ ức móng, cơ ức giáp, cơ giáp móng hoặc cơ vai móng.

T_{4a} U kích thước bất kỳ xâm lấn đại thể ra tổ chức mô mềm dưới da, thanh quản, khí quản, thực quản hoặc dây thần kinh thanh quản quặt ngược.

T_{4b} U kích thước bất kỳ, xâm lấn vào cân trước cột sống hoặc bao động mạch cảnh, hoặc mạch máu trung thất.

Lưu ý: Tất cả giai đoạn u nguyên phát có thể chia thành s (khối u đơn độc) và m (u nhiều khối).

N Hạch vùng

N_x Không đánh giá được hạch vùng.

N_0 Không có bằng chứng di căn hạch vùng.

N_1 Di căn hạch vùng

N_{1a} Di căn hạch lympho nhóm VI hoặc VII (hạch trước khí quản, cạnh khí quản, trước thanh quản/hạch Delphian, hoặc hạch trung thất trên) một bên hoặc hai bên.

N_{1b} Di căn hạch lympho nhóm I, II, III, IV hoặc V hoặc hạch sau hầu

M Di căn xa

M_0 Chưa di căn xa

M_1 Có di căn xa.

Phân loại giai đoạn bệnh theo AJCC (American Joint Committe on Cancer)

Bảng 1. Phân loại giai đoạn ung thư tuyến giáp biệt hóa theo AJCC lần thứ 8 năm 2017

Ung thư biểu mô thể nhú hoặc thể nang		
Giai đoạn	**Bệnh nhân <55 tuổi**	**Bệnh nhân ≥55 tuổi**
Giai đoạn I	$T_{bất\ kỳ}N_{bất\ kỳ}M_0$	$T_{1,2}N_0/N_xM_0$
Giai đoạn II	$T_{bất\ kỳ}N_{bất\ kỳ}M_1$	$T_{1,2}N_1M_0$
		$T_{3a,3b}N_{bất\ kỳ}M_0$
Giai đoạn III		$T_{4a}N_{bất\ kỳ}M_0$
Giai đoạn IV_A		$T_{4b}N_{bất\ kỳ}M_0$
Giai đoạn IV_B		$T_{bất\ kỳ}N_{bất\ kỳ}M_1$

3. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA BẰNG ^{131}I

3.1. Nguyên tắc chung

Tế bào ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có khả năng bắt giữ và tập trung ^{131}I như tế bào tuyến giáp bình thường, bởi vậy với một liều ^{131}I đủ cao có thể tiêu diệt được tế bào và tổ chức ung thư tại chỗ hoặc di căn.

Phải sử dụng phác đồ điều trị phối hợp: phẫu thuật + ^{131}I + hormon liệu pháp. Sau khi phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp toàn phần, khoảng 2-4 tuần sau thì điều trị tiếp tục bằng ^{131}I để huỷ nốt mô tuyến giáp còn lại, diệt các ổ ung thư nhỏ (microcarcinoma) và diệt các tế bào ung thư di căn sẽ hạn chế tái phát ung thư, sau đó dùng hormon tuyến giáp thay thế để bệnh nhân về bình giáp.

3.2. Quy trình điều trị

3.2.1. Chỉ định

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa bao gồm thể nhú, thể nang, thể hỗn hợp nhú và nang, ung thư tế bào Hurthle, đã được phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp toàn phần và vét hạch cổ (nếu có) hoặc bệnh nhân giai đoạn muộn không còn chỉ định phẫu thuật.

3.2.2. Các bước tiến hành

a. Chuẩn bị bệnh nhân

Không dùng các thuốc, chế phẩm và thực phẩm có iod, không chụp CT với thuốc cản quang chứa iod trong vòng 1 tháng.

Không dùng các hormon tuyến giáp (T_3, T_4). Nếu đang uống T_4 thì ngừng 02 tuần, nếu đang uống T_3 thì ngừng 01 tuần trước khi điều trị ^{131}I.

Đảm bảo chắc chắn không có thai (lâm sàng, siêu âm, test HCG), không cho con bú.

Khám lâm sàng: toàn thân, tuyến giáp, hạch vùng.

Làm các xét nghiệm cơ bản: công thức máu, chức năng gan, thận, hormon tuyến giáp, TSH, thyroglobulin (Tg), AntiTg.

Siêu âm: tuyến giáp, hạch cổ, ổ bụng, tim.

Xạ hình xương, chụp CT xác định di căn (nếu cần).

Xạ hình toàn thân sau phẫu thuật với ^{131}I: liều 2-5mCi uống xa bữa ăn.

Sau 24 hoặc 48 giờ hoặc 72 giờ: đo độ tập trung ^{131}I vùng tuyến giáp, xạ hình toàn thân và vùng cổ.

Đánh giá: tổ chức tuyến giáp còn lại, di căn vùng, di căn xa.

Có thể đánh giá tổ chức tuyến giáp còn lại sau mổ bằng xạ hình với ^{99m}Tc-pertechnetate, liều 2-5mCi, tiêm tĩnh mạch, ghi hình sau tiêm 15 phút.

Tiến hành điều trị bằng ^{131}I khi bệnh nhân đang ở tình trạng nhược giáp, với TSH ≥30μUI/ml, thường sau mổ >2 tuần.

b. Xác định liều ^{131}I

Liều hủy mô tuyến giáp: 30-50-100mCi.

Bệnh nhân đã có di căn hạch vùng: 100-150mCi.

Bệnh nhân đã có di căn xa: 200-250mCi; di căn phổi dùng liều 100-150mCi/1 lần điều trị.

c. Phổ biến, hướng dẫn bệnh nhân về đảm bảo an toàn phóng xạ

Phổ biến các quy định bảo đảm vệ sinh, an toàn phóng xạ cho từng bệnh nhân trước khi uống ^{131}I.

d. Chăm sóc bệnh nhân trước điều trị

Tăng lipid máu: dùng các thuốc hạ mỡ máu fenofibrat 100-200mg/ngày/uống sau ăn tối hoặc rosuvastatin 10-20mg/ngày/uống sau ăn tối.

Nâng cao thể trạng chung, dùng các thuốc điều biến miễn dịch.

e. Bệnh nhân nhận liều điều trị

Liều ^{131}I đã chỉ định dạng viên nang hoặc dung dịch.

Uống ^{131}I xa bữa ăn (2-4giờ), uống nhiều nước, nhai kẹo cao su, đi tiểu nhiều lần.

f. Phòng chống các tác dụng phụ của ^{131}I

Trước khi cho bệnh nhân nhận liều điều trị ^{131}I khoảng 20-30 phút, cho bệnh nhân dùng các thuốc sau để chống tác dụng phụ khi uống ^{131}I liều cao:

Ondansetron 8mg x 01 ống hoặc primperan 10mg x 01 ống tiêm tĩnh mạch.

Dimedrol 10mg x 01 ống tiêm tĩnh mạch.

Dexamethason 4mg hoặc methylprednisolone 40mg x 01 lọ tiêm tĩnh mạch.

g. Theo dõi và xử trí các biến chứng sớm nếu có

Nhức đầu, ù tai: dùng giảm đau, an thần: Paracetamol viên 0,5g uống lần 1 viên ngày 2-3 lần hoặc efferalgan codein viên 0,5g uống lần 1 viên ngày 2-3 lần.

Buồn nôn, nôn: chống nôn Ondansetron 8mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch lần 1 ống hoặc Primperan viên 10mg uống lần 1-2 viên ngày 1-2 lần.

Viêm tuyến nước bọt, tuyến giáp, phần mềm vùng cổ do bức xạ: chườm lạnh, dùng các thuốc chống viêm, giảm đau: paracetamol viên 0,5g uống lần 1 viên ngày 2-3 lần hoặc efferalgan codein viên 0,5g uống lần 1 viên ngày 2-3 lần, nếu nặng dùng methylprednisolone 40mg x 02 lọ tiêm, truyền tĩnh mạch.

Viêm thực quản, dạ dày do bức xạ: dùng thuốc bọc niêm mạc gastropulgit uống 1 gói/lần ngày 2 lần ; giảm tiết acid: omeprazol hoặc pantoprazol viên 40mg uống mỗi lần 1 viên/ngày 1-2 lần; an thần: seduxen 5mg uống tối.

Viêm tổ chức phổi do bức xạ khi có tổn thương di căn phổi tập trung nhiều ^{131}I: Efferalgan codein viên 0,5g uống lần 1 viên ngày 2-3 lần; Medrol 16mg uống ngày 1-2 viên; Methylprednisolon 40mg x 02 lọ tiêm, truyền tĩnh mạch.

Phù não: chống phù não mannitol 20% 250-500ml, truyền tĩnh mạch; methylprednisolone 40mg x 02 lọ tiêm tĩnh mạch.

h. Bổ sung hormon tuyến giáp

3-5 ngày sau uống liều điều trị ^{131}I, bệnh nhân được uống T_4, liều T_4 2-4 µg/kg cân nặng/ngày. Sau 1 tháng uống T_4, cần định lượng lại các hormon tuyến giáp, TSH để điều chỉnh liều T_4 nhằm đảm bảo chắc chắn là bệnh nhân ở tình trạng bình giáp. Bệnh nhân phải được uống liên tục hormon tuyến giáp cho đến hết đời, duy trì liều T_4 đủ ức chế TSH <0,1µUI/ml.

i. Đo suất liều ^{131}I và xạ hình sau khi nhận liều điều trị

3-7 ngày sau uống liều điều trị ^{131}I, khi hoạt độ phóng xạ trong máu đã thấp, tiến hành:

Xạ hình vùng cổ và toàn thân.

Đánh giá:

Sự tập trung ^{131}I tại tuyến giáp.

Tập trung ^{131}I tại vùng cổ, ngoài tuyến giáp (hạch, di căn).

Tập trung ^{131}I tại nơi khác trong cơ thể (di căn xa).

Đo suất liều cách người bệnh 1 m.

k. Bệnh nhân xuất viện

Bệnh nhân xuất viện khi đã được bù T_4; tình trạng chung ổn định; suất liều cách 01 mét ≤50µSv/giờ hoặc ≤ 5mR/giờ.

Tiếp tục dùng T_4 liều 2-4µg/kg cân nặng/ngày, duy trì liều T_4 đủ ức chế TSH <0,1µUI/ml, bệnh nhân ở trạng thái bình giáp.

3.3. Điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng hoặc không đáp ứng với ^{131}I

Bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa bao gồm thể nhú, thể nang, hỗn hợp nhú nang và thể tế bào Hurthle điều trị ^{131}I không đáp ứng, bệnh tiến triển hoặc bệnh tái phát, di căn không còn đáp ứng với ^{131}I có chỉ định dùng thuốc điều trị đích nhóm ức chế tyrosine kinase (Tyrosine Kinase Inhibitors: TKIs), cụ thể:

– Nhóm multitargeted kinase Inhibitor: lenvatinib*, sorafenib, sunitinib, axitinib*, everolimus, vandetanib, cabozatinib*, pazopanib.

– Nhóm BRAF V600E mutation inhibitor: vemurafenib*, dabrafenib*, trametinib*, selumetinib*.

– Nhóm ALK inhibitor (Anaplastic lymphoma kinase inhibitor): có thể có hiệu quả cho các bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú có đột biến gen ALK.

Lenvatinib* và sorafenib đã được FDA phê chuẩn điều trị, các thuốc điều trị đích khác đang tiếp tục được nghiên cứu.

+Lenvatinib* liều 24mg/ngày. Trường hợp có tác dụng phụ hoặc thể trạng bệnh nhân yếu, có thể giảm liều xuống 20mg/ngày, lần giảm liều tiếp còn 14mg/ngày, nếu cần giảm tiếp xuống còn 10mg/ngày.

+Sorafenib liều 800mg chia uống 2 lần trong ngày, trước khi ăn một giờ hoặc sau khi ăn hai giờ. Trường hợp cần giảm liều do tác dụng phụ hoặc thể trạng bệnh nhân cho dùng liều giảm dần xuống 600mg/ngày, có thể xuống tới 400mg/ngày.

Đánh giá đáp ứng điều trị sau mỗi 8 tuần. Nếu có đáp ứng, các thuốc trên được dùng cho tới khi bệnh tiến triển.

4. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ VÀ THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ ^{131}I

4.1. Tái khám sau khi ra viện 01 tháng

Khám lâm sàng: toàn thân, tại chỗ.

Xét nghiệm: công thức máu, hormon tuyến giáp và TSH.

Điều chỉnh liều T_4 để bệnh nhân ở trạng thái bình giáp, TSH ≤ 0,1µUI/ml.

4.2. Tái khám đánh giá kết quả điều trị sau 6 tháng

4.2.1. Cách 1

Bệnh nhân sau uống liều ^{131}I điều trị, được dùng T_4 liều 2-4µg/kg cân nặng/ngày liên tục 5 tháng sau đó ngừng T_4 trong một tháng, đến tái khám.

Lâm sàng: khám toàn thân, tuyến giáp, hạch.

Xét nghiệm: hormon tuyến giáp, TSH, Tg, anti Tg; chức năng gan, thận, công thức máu (làm tủy đồ nếu cần); siêu âm tuyến giáp, hạch…

Xạ hình với ^{131}I:

– Liều ^{131}I: 2-5mCi, uống khi đói.

– Sau 48 giờ hoặc 72 giờ, xạ hình vùng cổ và toàn thân.

4.2.2. Cách 2

Sau điều trị ^{131}I 6 tháng bệnh nhân không ngừng uống T_4, dùng TSH ngoại sinh (Thyrogen) tiêm bắp ngày 1 và ngày 2 mỗi lần 0,9mg và ngày thứ 3 xạ hình toàn thân với ^{131}I và định lượng Tg, AntiTg ngày thứ 5.

– Đánh giá:

+ Kết quả hủy mô tuyến giáp còn lại sau mổ: còn hay hết.

+ Diệt các tổn thương di căn vùng; diệt các di căn xa: còn hay hết.

+ Xuất hiện ổ tập trung ^{131}I mới tại tuyến giáp, tại vùng cổ, tại nơi khác trong cơ thể?

– Đánh giá sau đợt điều trị ^{131}I:

Hủy hoàn toàn tổ chức tuyến giáp còn lại sau mổ, không còn tổ chức bệnh lý (Disease free) khi Tg (-): nồng độ Tg trong máu <2ng/ml và AntiTg (-); Xạ hình toàn thân với ^{131}I (-): không có các ổ tập trung ^{131}I bất thường trong cơ thể, thì không cần điều trị ^{131}I tiếp, mà tiếp tục cho uống T_4 liều 2-4µg/kg cân nặng/ngày. Khám lại định kỳ 6 tháng một lần trong 2 năm đầu, sau đó một năm một lần trong nhiều năm tiếp sau.

+ Xạ hình toàn thân với ^{131}I (+): có các ổ tập trung ^{131}I bất thường trong cơ thể, Tg (+) hoặc Tg (-): xem xét chỉ định điều trị ^{131}I tiếp tục.

+ Xạ hình toàn thân với ^{131}I (-): không có ổ tập trung ^{131}I bất thường trong cơ thể và Tg trong máu ≥10ng/ml và AntiTg (-): xem xét chỉ định điều trị ^{131}I tiếp tục.

+ Xạ hình toàn thân với ^{131}I (-) và nồng độ Tg trong khoảng từ 2ng/ml đến dưới 10ng/ml, AntiTg (-): cần theo dõi thêm, đánh giá các yếu tố nguy cơ, chỉ định điều trị ^{131}I tiếp tục cần được xem xét một cách thận trọng.

Chú ý:

Bệnh nhân sau phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn phần và điều trị ^{131}I phải uống hormon tuyến giáp thay thế suốt đời.

Điều trị ung thư tuyến giáp bằng ^{131}I chỉ được tiến hành ở các cơ sở Y học hạt nhân có phòng điều trị ^{131}I đã được cấp phép về an toàn bức xạ, có bác sĩ, kỹ sư, điều dưỡng, kỹ thuật viên có chứng chỉ hành nghề Y học hạt nhân, có chứng chỉ an toàn bức xạ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân (sách dùng sau Đại học). Giáo trình Trường Đại học Y Hà Nội. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2013). Điều trị bệnh Basedow và ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bằng ^{131}I. Nhà xuất bản Y học.
5. Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương (2017). Điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bằng ^{131}I. Nhà xuất bản Y học.
6. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Cử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
9. Brose MS, Nutting CL, Jarzab B et al (2014). Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, doubleblind, phase 3 trial. Lancet. 2014 jul 26;384(9940):319-28
10. Christian Schiepers (2006). Diagnostic Nuclear Medicine. Springer - Verlag - Verlag Berlin Heidelberg.
11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Thyroid carcinoma, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
12. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer 2015.
13. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al (2015). Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med;372(7): 621-30.
14. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014). Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.
15. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al (2018). Efficacy of larotrectinib in TRK fusion positive cancers in adult and children. N Engl J Med;378(8):731-739.

Bài 76

ĐIỀU TRỊ BỆNH BASEDOW BẰNG IOD PHÓNG XẠ (^{131}I)

1. ĐẠI CƯƠNG

Basedow (bệnh bướu tuyến giáp lan tỏa nhiễm độc) là một bệnh nội tiết thường gặp. Tỷ lệ mắc ở nữ nhiều hơn nam, thường gặp ở lứa tuổi 20-40.

Bệnh nhân có bướu tuyến giáp phì đại lan tỏa, tăng hoạt động chức năng (cường năng) bài tiết nhiều hormon (T_3, T_4) quá mức so với nhu cầu của cơ thể và gây ra tình trạng nhiễm độc hormon tuyến giáp.

Basedow được xếp vào loại bệnh có cơ chế tự miễn.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

Bướu tuyến giáp phì đại dạng lan tỏa, mật độ căng, sờ có thể thấy rung miu, nghe có tiếng thổi liên tục hoặc thổi tâm thu.

Biểu hiện ở mắt: có thể có lồi mắt, thường cả hai bên, nề mi, cứng mi, mất sự hội tụ nhãn cầu.

Run đầu chi: run tay không theo ý muốn, run đầu chi, run tăng khi xúc động, có thể gặp teo cơ gốc chi (dấu hiệu ghế đẩu dương tính).

Rối loạn tim mạch: hồi hộp, trống ngực, nhịp nhanh xoang cả khi nghỉ, huyết áp tối đa tăng. Giai đoạn muộn khi đã có biến chứng tim: có biểu hiện suy tim, rối loạn nhịp tim, rung nhĩ loạn nhịp hoàn toàn.

Các triệu chứng khác: da nóng ẩm, nóng bức, sút cân, rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy), ăn khỏe, uống nhiều, rối loạn sinh dục (phụ nữ: mất kinh, nam giới: suy giảm sinh lý, liệt dương).

2.2. Cận lâm sàng

Định lượng hormon tuyến giáp trong máu: nồng độ T_3, FT_3, T_4, FT_4 tăng cao.

Định lượng TSH: nồng độ thấp hơn bình thường.

Định lượng TPO (thyroperoxidase), TRAb (TSH receptor-Thyrotropin receptor antibodies): tăng cao.

Đo độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp: tăng cao, trường hợp cường năng nặng thường có góc thoát.

Xạ hình tuyến giáp với ^{131}I hoặc ^{99m}Tc-Pertechnetate: giúp xác định vị trí, hình thái, cấu trúc và thể tích tuyến giáp, bướu tuyến giáp lan tỏa, phì đại cả 2 thùy và eo tuyến, tăng tập trung hoạt độ phóng xạ.

Siêu âm tuyến giáp: giúp xác định vị trí, hình thái, cấu trúc và thể tích tuyến giáp. Bướu tuyến giáp phì đại lan tỏa, giảm âm, không có nhân.

Điện tâm đồ: tim nhịp xoang nhanh, rung nhĩ, loạn nhịp, dày thất trái gặp khi bệnh có biến chứng tim, giai đoạn muộn.

Sinh hóa máu: đường huyết tăng hoặc bình thường, cholesterol giảm.

Chuyển hóa cơ bản tăng, thời gian phản xạ gân gót giảm.

Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

2.3. Chẩn đoán phân biệt

Bướu tuyến giáp đơn thuần háo iod.

Cường giáp do dùng hormon tuyến giáp.

Triệu chứng cường giáp trong viêm tuyến giáp cấp.

Triệu chứng cường giáp trong ung thư tuyến giáp.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Các phương pháp điều trị chính

Phẫu thuật: chỉ định khi bướu tuyến giáp quá to, chèn ép khí quản, thực quản.

Nội khoa: dùng các thuốc kháng giáp trạng tổng hợp, kết hợp thuốc giảm nhịp tim, an thần...

Điều trị bằng iod phóng xạ: dùng ^{131}I đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch để làm nhỏ tuyến giáp và đưa chức năng tuyến giáp về tình trạng bình giáp.

3.2. Điều trị bệnh Basedow bằng ^{131}I

3.2.1. Chỉ định

Bệnh nhân có chẩn đoán xác định là Basedow có thể đã qua điều trị nội khoa bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp không khỏi, tái phát hoặc không thể điều trị tiếp do dị ứng thuốc, viêm gan, giảm sinh tủy.

Bệnh nhân có chẩn đoán xác định là Basedow mà không điều trị phẫu thuật được hoặc tái phát sau phẫu thuật.

Bệnh nhân có chẩn đoán xác định là Basedow chưa điều trị gì, chọn điều trị ^{131}I ngay từ đầu.

Độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp đủ cao: sau 24 giờ >50%: điều trị tốt; từ 30 đến 50%: có thể điều trị được; <30%: phải cho liều cao, hiệu quả kém hơn.

Nếu bướu quá to chèn ép gây nuốt nghẹn, khó thở thì nên chỉ định điều trị phẫu thuật trước để giải phóng chèn ép trước, sau đó điều trị bằng ^{131}I.

Bệnh nhân đang ở tình trạng nhiễm độc giáp nặng, có nguy cơ xảy ra cơn bão giáp phải điều trị nội khoa trước, khi tình trạng bệnh nhân ổn định mới điều trị bằng ^{131}I.

3.2.2. Chống chỉ định

Phụ nữ có thai.

Phụ nữ đang cho con bú.

Bệnh nhân đang dùng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp thì phải ngừng thuốc trước 1-2 tuần, bệnh nhân đã hoặc đang dùng các thuốc, chế phẩm có iod (tiêm thuốc cản quang, dầu iod…) thì phải ngừng tối thiểu một tháng.

3.2.3. Chuẩn bị bệnh nhân

Bệnh nhân được giải thích về tình hình bệnh tật và các mặt lợi hại của việc dùng thuốc phóng xạ ^{131}I để điều trị bệnh.

Người bệnh làm giấy cam kết tự nguyện điều trị bệnh bằng thuốc phóng xạ.

Bệnh nhân được hướng dẫn thực hiện các quy định về vệ sinh, an toàn phóng xạ khi điều trị bằng ^{131}I.

Điều trị nâng cao thể trạng và các triệu chứng: tim mạch, rối loạn tiêu hóa, thần kinh trước khi uống thuốc phóng xạ.

3.2.4. Tính liều điều trị

Liều ^{131}I điều trị thay đổi tùy thuộc: trọng lượng bướu; mức độ cường năng tuyến giáp; độ tập trung ^{131}I tuyến giáp; độ nhạy cảm phóng xạ của tế bào tuyến giáp ở mỗi bệnh nhân.

Có nhiều cách tính liều ^{131}I để điều trị bệnh Basedow. Công thức tính liều điều trị theo Rubenfeld (phương pháp chỉ định liều theo hoạt độ phóng xạ cho 1 gam tuyến giáp) thường được áp dụng nhiều trên lâm sàng vì dễ thực hiện. Công thức tính như sau:

$$D = \frac{C \times m}{T_{24}} \times 100$$

Trong đó: D là liều điều trị tính bằng μCi; C là liều ^{131}I cho 1gram tuyến giáp và thường từ 80-160μCi; m là trọng lượng bướu tuyến giáp tính bằng gram; T_{24} là độ tập trung ^{131}I tuyến giáp sau 24 giờ (%).

3.2.5. Cho bệnh nhân nhận liều điều trị

Bệnh nhân nhận liều iod phóng xạ bằng đường uống, xa bữa ăn để tăng độ hấp thu ^{131}I vào tuyến giáp.

Trường hợp bệnh nhân không uống được hoặc ỉa lỏng nhiều thì có thể cho bệnh nhân nhận liều bằng đường tiêm tĩnh mạch.

4. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

Trên lâm sàng, hiệu quả điều trị thường bắt đầu thể hiện từ 2 đến 4 tuần sau khi bệnh nhân nhận liều điều trị. Hiệu quả đạt tối đa sau 8 đến 10 tuần, bởi vậy nên đánh giá kết quả điều trị sau 3 tháng.

Hiệu quả điều trị được đánh giá dựa trên các chỉ tiêu về triệu chứng cơ năng, thực thể, tình trạng bướu tuyến giáp và các xét nghiệm siêu âm, xạ hình để đánh giá kích thước, cấu trúc, trọng lượng tuyến giáp và các xét nghiệm định lượng hormon tuyến giáp T_3, FT_3, T_4, FT_4 và TSH để đánh giá tình trạng chức năng tuyến giáp sau điều trị. Tùy theo mức độ đáp ứng điều trị, 3 khả năng sau đây có thể xảy ra:

Kết quả tốt: bướu tuyến giáp nhỏ lại, chức năng tuyến giáp trở về bình thường, không phải xử trí gì thêm. Hẹn khám theo dõi định kỳ tiếp 6 tháng-1 năm/lần.

Bệnh nhân bị nhược giáp: cần bổ sung hormon tuyến giáp thay thế liều T_4 (levothyroxin) uống 2-4mcg/kg uống hàng ngày đảm bảo đưa bệnh nhân về bình giáp.

Bệnh nhân vẫn còn tình trạng cường giáp: bướu còn to, còn cường năng mức độ vừa hoặc nặng: cho liều bổ sung ^{131}I lần 2. Liều điều trị lần sau thường thực hiện sau điều trị lần trước 6 tháng.

5. CÁC BIẾN CHỨNG ĐIỀU TRỊ BỆNH BASEDOW BẰNG ^{131}I

5.1. Biến chứng sớm

5.1.1. Viêm tuyến giáp do bức xạ

Tuyến giáp và tổ chức xung quanh sưng nề, nóng, đỏ, đau. Thường nhẹ có thể tự khỏi, nếu nặng có thể cho các thuốc chống viêm, giảm đau (Paracetamol viên 0,5g uống 1 lần 1 viên/ngày 2-3 lần), corticoid (Medrol viên 16mg uống sau ăn 2 viên buổi sáng x 2-3 ngày sau đó uống 1 viên x 2-3 ngày), an thần (Diazepam 5mg uống lần 1 viên buổi tối), chườm lạnh vùng bướu giáp bị sưng.

5.1.2. Cơn bão giáp kịch phát

Nguyên nhân là do tác dụng của tia bức xạ phá hủy các tế bào, nang tuyến giáp giải phóng ào ạt vào máu một lượng lớn hormon tuyến giáp. Thường xảy ra sau khi nhận liều điều trị 48-72 giờ, ở những bệnh nhân bướu mạch, vốn ở tình trạng cường năng tuyến giáp nặng. Bệnh nhân thấy buồn nôn, kích thích, nhức đầu, khó ngủ, sốt, tim nhanh, nhịp tim có thể lên đến 140-160 lần/phút, huyết áp hạ, giảm trương lực cơ. Nếu không xử trí kịp thời bệnh nhân có thể bị sốc, hôn mê và tử vong. Đây là một cấp cứu nội khoa, cần phải xử trí tích cực theo phác đồ cấp cứu ngay khi phát hiện bệnh nhân có những dấu hiệu đầu tiên.

Xử trí cơn bão giáp kịch phát

* Hạn chế tối đa việc tổng hợp và bài xuất hormon tuyến giáp

Thuốc kháng giáp tổng hợp liều cao: MTU 50mg uống 6-12 viên/ngày hoặc neomercazol, thyrozol 5mg uống 10-12 viên/ngày hoặc baseden 25mg uống 12-16 viên/ngày.

Dung dịch lugol 10% uống 40-60 giọt/ngày.

* Hồi sức tổng hợp

Truyền tĩnh mạch: dung dịch glucose 5%, natriclorua 0,9%: 3-4 lít/ngày.

Kaliclorua 8-10g/ngày (uống hoặc pha truyền tĩnh mạch), điều chỉnh liều tùy thuộc nồng độ kali trong máu.

Methylprednisolon tiêm, truyền tĩnh mạch 1-2mg/kg/ngày.

Hạ sốt: Paracetamol 1-2g/ngày uống hoặc truyền tĩnh mạch.

Trợ tim: Digoxin 1/4mg uống 1/2-1 viên ngày (điều chỉnh chỉ định dùng và liều lượng theo nhịp tim, ngừng uống khi tim <90ck/phút).

Lợi tiểu: Furosemid 20mg tiêm tĩnh mạch.

An thần: Diazepam 5-10mg/ngày, uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

Reserpin 2mg tiêm bắp hoặc uống. Propranolol 20-40mg uống 3 giờ lần.

Đặt ống thông dạ dày nuôi dưỡng nếu bệnh nhân không ăn được.

5.2. Biến chứng muộn

Nhược giáp: tỷ lệ thay đổi tùy liều ^{131}I đã sử dụng, mức độ nhạy cảm phóng xạ của người bệnh. Tỷ lệ suy giáp tích lũy theo thời gian sau điều trị. Liều càng cao, tỷ lệ nhược giáp càng nhiều.

Điều trị: Uống hormon tuyến giáp thay thế: Thyroxin liều 2-4mcg/kg/ngày, chỉnh liều uống cho đến khi đạt và duy trì ở tình trạng bình giáp.

Các rối loạn di truyền, sinh ung thư do bức xạ: cho đến hiện nay sau hơn 60 năm sử dụng ^{131}I điều trị cho hàng triệu bệnh nhân theo tổng kết của WHO cũng như tổng kết qua 30 năm điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai không có sự khác biệt khi điều trị bằng ^{131}I.

Chú ý: Điều trị bệnh Basedow bằng ^{131}I chỉ được tiến hành ở các cơ sở y học hạt nhân có phòng điều trị ^{131}I và đã được cấp phép về an toàn bức xạ, có bác sĩ, kỹ sư, điều dưỡng, kỹ thuật viên có chứng chỉ hành nghề Y học hạt nhân và Ung bướu, có chứng chỉ an toàn bức xạ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân (sách dùng sau Đại học). Giáo trình Trường Đại học Y Hà Nội. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2013). Điều trị bệnh Basedow và ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bằng ^{131}I. Nhà xuất bản Y học.
5. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết-Chuyển hóa (2014). Bộ Y tế.

6. Christian Schiepers (2006). Diagnostic Nuclear Medicine, 2nd Revised Edition. Springer - 2. Verlag Berlin Heidelberg.
7. Ell P.J., S.S. GAMBIR (2004). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Churchill Livingstone.
8. Hans. Jyrgen Biersack, Leonard. M. Freeman. (2007). Clinical Nuclear Medicine; Springer-7. Verlag Berlin Heidelberg.
9. Lawrence M. Tierney, Stephen J. Mcphee, Maxine A. Papadakis (2005). Current medical diagnosis & treatment. Mc Graw Hill Medical.
10. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke S et al (2012). The SNM Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with 131 I 3.0*. Journal of Nuclear Medicine.
11. Vincent t DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2014), Cancer Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Lippincott Ravell publishers. Philadelphia, United States.

Bài 77

ĐIỀU TRỊ BƯỚU TUYẾN GIÁP ĐƠN THUẦN BẰNG IOD PHÓNG XẠ (^{131}I)

1. ĐẠI CƯƠNG

Bướu tuyến giáp đơn thuần hay bướu cổ đơn thuần (simple goiter) còn gọi là bướu tuyến giáp không độc (nontoxic goiter) - là u lành tính của tuyến giáp, do tổ chức tuyến quá sản, phì đại. Bướu cổ đơn thuần gồm có 2 loại:

– Bướu cổ tản phát (sporadic nontoxic goiter) là sự phì đại lành tính của tuyến giáp ở người bình giáp sống trong vùng thiếu hụt iod. Có thể gặp bướu lan toả, đơn nhân hoặc đa nhân với kích thước rất khác nhau sinh ra như là phản ứng của tuyến giáp trước nhu cầu tăng hormon của cơ thể trong các giai đoạn sinh lý, hay xảy ra ở nữ khi dậy thì, thời kỳ thai nghén và tiền mãn kinh.

– Bướu cổ địa phương (endemic nontoxic goiter) hoặc bướu colloid vì trong các nang đều chứa đầy chất keo. Tỷ lệ mắc trên 10% tổng dân số trong vùng. Bệnh phát sinh do các thay đổi bất thường ảnh hưởng tới sự sinh tổng hợp hormon tuyến giáp. Sự thiếu hụt tương đối hay tuyệt đối hormon tuyến giáp sẽ gây ra tình trạng kích thích tuyến yên tăng tiết TSH. TSH tăng sẽ kích thích tuyến quá sản tế bào sinh ra bướu.

2. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân chưa được biết rõ. Tại những vùng thiếu iod, tuyến giáp phát triển là để tăng khả năng bắt giữ iod, đáp ứng bù trừ đủ yêu cầu về iod để sản xuất nội tiết tố tuyến giáp cho cơ thể. Người dân sinh sống ở vùng núi có nhiều ion vô cơ trong nước như Ca^{++}, K^{+}, Flo ức chế hấp thu iod vào tuyến giáp gây thiếu iod.

Bướu cổ địa phương còn có thể phát sinh do tác động của các chất sinh bướu (goitrogene), thực phẩm có chứa thiocyanate (sắn, măng...) ức chế tổng hợp hormon tuyến giáp.

Khi lượng iod vào cơ thể nhiều quá (>2mg/ngày) sẽ phong bế sự ly giải protein và không giải phóng được các nội tiết tố tuyến giáp vào máu cũng sẽ tạo ra bướu giáp.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Bướu tuyến giáp đơn thuần gặp chủ yếu ở nữ giới. Trường hợp nhẹ, kích thước bướu nhỏ, bệnh thường không có triệu chứng cơ năng. Kích thước bướu tăng chậm qua nhiều năm, khi bướu lớn gây ra các dấu hiệu chèn ép khí quản, thực quản: khó thở, nuốt vướng, khàn giọng... Nếu có xuất huyết trong nang (cyst) có thể thấy đau ở một vùng nhất định và sưng. Thường là bướu lan toả, không có tiếng thổi ở bướu, không có các dấu hiệu cường giáp như tay run, mắt lồi, mạch nhanh.

Một thể hiếm gặp là bướu sau xương ức. Khi đó, nếu bệnh nhân giơ cánh tay lên cao quá đầu, mặt sẽ bị đỏ vì xung huyết, tĩnh mạch cảnh ngoài tắc nghẽn và bệnh nhân có thể bị choáng (dấu hiệu Pemberton).

3.2. Cận lâm sàng

Nói chung, trong bướu tuyến giáp đơn thuần, triệu chứng cận lâm sàng nghèo nàn. Các triệu chứng này chỉ thay đổi khi đã có các biến chứng.

Định lượng các hormon tuyến giáp: T_4 thấp, T_3 và TSH bình thường.

Xét nghiệm thăm dò chức năng tuyến giáp: Độ tập trung ^{131}I tuyến giáp hơi tăng, cao dần qua các thời điểm 2 giờ, 6 giờ, 24 giờ và giảm chậm.

Siêu âm: tuyến giáp phì đại, trong bướu lớn có thể có vùng giảm hoặc trống âm. Xác định kích thước, hình thể và thể tích bướu.

Xạ hình tuyến giáp với ^{131}I hoặc ^{99m}Tc: Tuyến giáp phì đại, phân bố hoạt độ phóng xạ có thể đồng đều hoặc kém đồng đều nếu tổ chức tuyến không đồng nhất, có thể có những vùng tăng, giảm hoạt độ xen kẽ. Phát hiện bướu phát triển xuống trung thất, bướu giáp ngầm sau xương ức.

Xét nghiệm sinh học phân tử: Gen BRAF, RET, NIS, Giải trình tự nhiều gen

Xquang: tìm dấu hiệu di lệch khí quản. Chụp cắt lớp vi tính (CT scan) có giá trị để đánh giá về cấu trúc và thể tích của bướu tuyến giáp.

Ngoài ra cần làm thêm các xét nghiệm khác như sinh hoá máu, nước tiểu, huyết học, điện tâm đồ để đánh giá chung.

3.3. Phân loại

Phân độ bướu giáp theo Tổ chức Y tế thế giới:

Độ	Đặc điểm
0	Không có bướu giáp
I_A	Mỗi thùy tuyến giáp to hơn đốt 1 ngón cái, sờ nắn được
I_B	Khi ngửa đầu ra sau tối đa, nhìn thấy tuyến giáp to Bướu sờ nắn được.
II	Tuyến giáp to, nhìn thấy khi đầu ở tư thế bình thường và ở gần. Bướu nhìn thấy.
III	Bướu giáp kích thước rất lớn, nhìn thấy dù ở xa. Bướu lớn làm biến dạng cổ.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

Loại trừ cường giáp khi TSH, FT_4 và T_3 bình thường. Viêm tuyến giáp Hashimoto có đặc điểm riêng về mật độ tuyến giáp, có triệu chứng rối loạn miễn dịch rõ. Chẩn đoán mô học không phải ung thư.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

– Không cần điều trị gì nếu bướu nhỏ, chưa gây ra các triệu chứng như khó nuốt, khó thở, thở gấp, ho.

– Điều trị nội khoa: khi bướu chưa quá to, chưa có dấu hiệu chèn ép, dùng các chế phẩm hormon giáp với liều sinh lý T_4: 50-100 µg/ngày; T_3: 30-60 µg/ngày.

– Điều trị ngoại khoa: phẫu thuật cắt bỏ khi bướu quá to, điều trị nội khoa không kết quả, gây chèn ép, nghi ung thư hoá.

– Điều trị bằng ^{131}I

+ Mục đích: làm giảm thể tích bướu.

+ Cơ chế tác dụng: Khi bệnh nhân được uống một liều ^{131}I, vào máu ^{131}I sẽ dần tập trung cao tại bướu. Dưới tác dụng sinh học của bức xạ β do ^{131}I phát ra, tế bào tổ chức bướu sẽ bị phá huỷ, giảm sinh, các mạch máu nhỏ trong tổ chức bướu bị xơ hoá làm giảm tưới máu. Kết quả là bướu nhỏ lại.

4.2. Chỉ định

Bệnh nhân có bướu cổ đơn thuần, thể tích lớn, điều trị nội khoa không kết quả, bệnh nhân cao tuổi, không mổ được hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật.

4.3. Chống chỉ định

Phụ nữ có thai. Phụ nữ đang cho con bú. Người già, thể trạng quá kém.

4.4. Các bước tiến hành

– Chuẩn bị bệnh nhân:

Bệnh nhân được giải thích về tình hình bệnh tật và các mặt lợi hại của việc dùng ^{131}I điều trị bệnh. Bệnh nhân làm giấy cam đoan đồng ý, tự nguyện được điều trị bằng thuốc phóng xạ ^{131}I. Hướng dẫn người bệnh thực hiện các quy định bảo đảm vệ sinh, an toàn bức xạ khi điều trị.

Bệnh nhân nếu dùng thuốc kháng giáp phải ngừng ít nhất 2 ngày trước khi dùng iod phóng xạ. Nếu dùng T_4 phải ngừng ít nhất 4 tuần, T_3 phải ngừng ít nhất 2 tuần. Không dùng thức ăn có nhiều iod hoặc thuốc chứa iod.

– Liều điều trị ^{131}I:

Liều ^{131}I dùng khác nhau tuỳ theo kích thước bướu.

Áp dụng công thức tính liều:

$$D\ (\mu Ci) = (C \times m) \times 100 / T_{24}$$

Trong đó: D là liều uống tính bằng µCi.

C là hoạt độ ^{131}I (tính bằng μCi) cho 1 gam trọng lượng bướu; m là trọng lượng bướu tính bằng gam; thông thường C=80-120μCi/g.

T_{24} là độ tập trung ^{131}I tại tuyến giáp sau 24 giờ tính theo %.

Có thể cho bệnh nhân dùng các thuốc chống nôn, giảm kích thích khi sử dụng liều cao: primperan 10mg x 01 ống, dimedrol 10mg x 01 ống tiêm tĩnh mạch trước khi nhận liều ^{131}I.

– Kết quả điều trị

Sau điều trị 4-8 tuần bướu bắt đầu nhỏ lại, bệnh nhân thấy dễ chịu hơn về các dấu hiệu cơ năng. Các nghiên cứu đã chứng minh 90% các bệnh nhân được điều trị bằng ^{131}I giảm thể tích bướu trung bình 50-60% sau 12-18 tháng và giảm các triệu chứng chèn ép. Bệnh nhân trẻ đáp ứng tốt hơn, kích thước bướu giảm nhiều hơn.

Sử dụng rhTSH (recombinant human TSH) 24 giờ trước khi điều trị ^{131}I giúp giảm liều ^{131}I cần thiết để thu nhỏ bướu (có thể giúp giảm liều lên đến 50%).

4.5. Biến chứng và xử trí

Biến chứng sớm: Viêm tuyến giáp cấp (ít gặp), tuyến giáp và tổ chức xung quanh sưng nề, nóng, đỏ, đau - thường nhẹ có thể tự khỏi, nếu nặng có thể cho các thuốc chống viêm, giảm đau (Paracetamol viên 0,5g uống mỗi lần 1 viên/ngày 2-3 lần), corticoid (Medrol viên 16mg uống 2 viên buổi sáng x 2-3 ngày sau đó uống 1 viên x 2-3 ngày), an thần (Diazepam 5mg uống lần 1 viên buổi tối), chườm lạnh vùng bướu giáp bị sưng.

Có thể gặp cường giáp nhẹ trong 2 tuần đầu sau điều trị.

Biến chứng muộn: Nhược giáp, tỷ lệ thay đổi tuỳ theo liều điều trị, liều càng cao tỷ lệ nhược giáp càng tăng. Cần theo dõi định kỳ bệnh nhân sau điều trị 3-6 tháng/lần để bổ sung hormon T_4 kịp thời. Điều trị: Thyroxine liều 2-4mcg/kg/ngày, chỉnh liều uống cho đến khi đạt và duy trì ở tình trạng bình giáp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân (sách dùng sau Đại học). Giáo trình Trường Đại học Y Hà Nội. Nhà xuất bản Y học.
4. Bộ Y tế (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết-Chuyển hóa.

5. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê (1999). Nội tiết học đại cương. Nhà xuất bản TP Hồ Chí Minh.

6. Aileen Y. Leilani B. (2011). Radioactive Iodine Therapy is Effective in Diffuse and Nodular Non-toxic Goiter, Volume 49 Number 2.

7. Bahn RS, Castro MR (2011). Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. J Clin Endocrinol Metab. 96(5): 1202-12.

8. Fast S, Nielsen VE, Grupe P, et al (2009). Optimizing ^{131}I uptake after rhTSH stimulation in patients with nontoxic multinodular goiter: evidence from a prospective, randomized, double-blind study. J Nucl Med. 50(5): 732-7.

9. Howard BA, James OG, Perkins JM, Pagnanelli RA, Borges-Neto S, Reiman RE (2017). A practical method of ^{131}I thyroid cancer therapy dose optimization using estimated effective renal clearance. SAGE Open Med Case Rep.

Bài 78

ĐIỀU TRỊ BƯỚU NHÂN ĐỘC TUYẾN GIÁP BẰNG IOD PHÓNG XẠ (^{131}I)

1. ĐẠI CƯƠNG

Bướu nhân tuyến giáp là biểu hiện lâm sàng chung của nhiều bệnh lý tuyến giáp. Đó có thể là viêm tuyến giáp khu trú (focal thyroiditis), bướu nhân tuyến giáp đơn thuần (simple nodular goiter), bướu nhân độc tuyến giáp (toxic nodular goiter), nhân ung thư tuyến giáp (malignant thyroid nodule).

Bướu nhân độc tuyến giáp hay nhân độc tự trị (autonomously functioning thyroid nodules) là bệnh lý hay gặp, chiếm 15-30% trong các bệnh lý gây cường giáp, chỉ sau Basedow. Ở vùng thiếu hụt iod, bướu nhân độc tuyến giáp gặp với tỷ lệ cao hơn, có thể là đơn nhân (single toxic nodular goiter), cũng có thể là đa nhân (multiple toxic nodular goiter). Bệnh gặp nhiều ở nữ giới, tuổi trên 40.

Cường chức năng tuyến giáp thường xảy ra khi nhân độc tuyến giáp có kích thước trên 2,5cm. Bệnh cảnh lâm sàng ở bệnh nhân bướu nhân độc tuyến giáp giống các bệnh có tình trạng nhiễm độc hormon tuyến giáp khác.

2. NGUYÊN NHÂN

Cơ chế bệnh sinh chưa biết đầy đủ, có thể: do thiếu hụt iod dẫn đến thiếu hụt T_4, một phần mô tuyến giáp tăng sinh để đáp ứng bù trừ thành nhân cường năng. Hậu quả là sự kiểm soát từ tuyến yên bị ức chế, mô giáp ngoài vùng tuyến yên bị ức chế theo.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Dấu hiệu cơ năng: nuốt vướng, cảm giác đè, ấn ở vùng tuyến giáp, người yếu, nóng, sút cân, hồi hộp, trống ngực, rối loạn tiêu hoá...

Triệu chứng thực thể: lồi mắt, tay run, sờ thấy tuyến giáp có nhân căng, chắc, di động theo nhịp nuốt, ấn không đau. Nếu là bướu đa nhân, tuyến giáp có thể tăng thể tích, sờ mật độ không đều, có nhiều nhân. Nhịp tim tăng nhanh, có thể có các biến chứng về tim mạch nếu tình trạng nhiễm độc giáp kéo dài.

3.2. Cận lâm sàng

– Định lượng hormon tuyến giáp T_3, FT_3, T_4, FT_4 tăng cao, TSH thấp.

– Xét nghiệm tế bào học: chọc hút kim nhỏ (fine needle asspiration) rất quan trọng để chẩn đoán loại trừ nhân ung thư có biểu hiện cường năng tuyến giáp.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: Gen BRAF, RET, NIS, giải trình tự nhiều gen.

– Xạ hình tuyến giáp với ^{131}I, ^{123}I hoặc ^{99m}Tc: hình đơn nhân hoặc đa nhân tuyến giáp tập trung phóng xạ cao hơn hẳn tổ chức tuyến giáp bình thường tạo hình nhân ấm hoặc nhân nóng. Khi trên xạ hình thấy hình ảnh của nhân nóng tập trung hoạt tính phóng xạ cao còn tổ chức tuyến không lên hình đó là nhân độc tự trị. Nhân hoạt động quá mạnh gây tình trạng ưu năng giáp, ức chế tuyến yên bài tiết TSH nên phần tổ chức tuyến lành xung quanh bị ức chế không hoạt động, không tập trung ^{131}I nên không lên hình, phần này của tuyến giáp có thể lên hình nếu cho bệnh nhân dùng TSH kích thích rồi làm xạ hình lại.

3.3. Chẩn đoán xác định

T_3, FT_3, T_4, FT_4 tăng cao, TSH thấp.

Trên xạ hình có hình ảnh nhân nóng tập trung hoạt tính phóng xạ cao, hình ảnh nhân độc tự trị.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

Phân biệt với ung thư tuyến giáp.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Các phương pháp chính để điều trị bệnh bướu nhân giáp nhiễm độc là: thuốc kháng giáp tổng hợp, phẫu thuật và điều trị bằng ^{131}I, trong đó điều trị bằng ^{131}I có nhiều ưu điểm và là phương pháp điều trị được lựa chọn hiện nay.

– Mục đích điều trị bướu nhân tuyến giáp nhiễm độc bằng ^{131}I là đưa chức năng tuyến giáp trở về bình thường, hết nhân cường năng hoặc nhân nhỏ lại.

– Cơ chế tác dụng: Bệnh nhân được dùng ^{131}I bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, ^{131}I vào máu sẽ tập trung tương đối đặc biệt vào nhân cường năng của tuyến giáp và tia β do ^{131}I phát ra sẽ phát huy tác dụng tại chỗ mà ít ảnh hưởng đến nhu mô tuyến lành xung quanh. Các tế bào ưu năng của nhân sẽ bị phá huỷ, bị tổn thương cấu trúc do tia bức xạ dẫn đến giảm sinh và chết dần, các vi mạch nuôi nhân sẽ bị xơ hoá giảm tưới máu. Kết quả là nhân sẽ biến mất hoặc nhỏ lại, chức năng chung của tuyến giáp sẽ về bình thường.

4.2. Chỉ định

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là bướu nhân tuyến giáp nhiễm độc (bướu nhân độc tuyến giáp), đã loại trừ ung thư.

Trên xạ hình nếu phần tuyến giáp ngoài nhân không hoàn toàn bị ức chế bởi nhân cường năng, vẫn có hình ảnh tuyến trên xạ hình thì nên cho bệnh nhân dùng thêm T_3 liều 75µg/ngày, để ^{131}I không tập trung vào tuyến quá cao, tránh nhược giáp về sau.

4.3. Chống chỉ định

Phụ nữ có thai. Phụ nữ đang cho con bú. Nếu nhân kích thước lớn, cường giáp nặng thì phải được chuẩn bị tốt bằng nội khoa trước để tránh các biến chứng nặng khi điều trị bằng ^{131}I liều cao.

4.4. Các bước tiến hành

– Chuẩn bị bệnh nhân:

Bệnh nhân được giải thích về tình hình bệnh tật và các mặt lợi hại của việc dùng ^{131}I điều trị bệnh. Bệnh nhân làm giấy cam đoan đồng ý, tự nguyện được điều trị bằng thuốc phóng xạ ^{131}I. Hướng dẫn người bệnh thực hiện các quy định bảo đảm vệ sinh, an toàn bức xạ khi điều trị.

Bệnh nhân phải ngừng thuốc kháng giáp trạng ít nhất 2 ngày trước khi dùng iod phóng xạ. T_4 phải ngừng ít nhất 4 tuần, T_3 phải ngừng ít nhất 2 tuần. Không dùng thức ăn có nhiều iod hoặc thuốc chứa iod.

Bệnh nhân được điều trị các triệu chứng về tim mạch, thần kinh, tiêu hoá, nâng cao thể trạng trước khi nhận liều ^{131}I điều trị.

– Chỉ định liều ^{131}I:

Bướu nhân kháng xạ hơn bướu lan toả (Basedow). Do đó, liều sử dụng thường cao hơn trong điều trị bướu giáp nhu mô lan toả nhiễm độc, 10-30mCi đạt kết quả tốt. Có thể tính theo công thức:

100 x 10mCi/T_{24} (T_{24}: độ tập trung (%) ^{131}I tại tuyến giáp lúc 24 giờ), hoặc 200μCi/g mô tuyến giáp. Liều dưới 10mCi tác dụng hạn chế.

– Kết quả điều trị:

Kết quả tốt nhất là hết nhân, chức năng tuyến giáp từ ưu năng trở về bình thường (bình giáp), bệnh nhân hết tình trạng nhiễm độc giáp. Đạt kết quả tốt từ 60-100% các trường hợp nhân độc tự trị điều trị bằng ^{131}I.

Đánh giá kết quả điều trị bằng các chỉ tiêu lâm sàng: tình trạng chung của bệnh nhân, bướu giáp, nhân tuyến giáp, các dấu hiệu lâm sàng khác. Các chỉ tiêu xét nghiệm T_3, FT_3, T_4, FT_4 và TSH, xạ hình tuyến giáp với ^{131}I, siêu âm... Sau 6 tháng nếu bệnh nhân còn cường năng giáp thì cần điều trị tiếp.

4.5. Biến chứng và xử trí

– Biến chứng sớm: Viêm tuyến giáp cấp, tuyến giáp và tổ chức xung quanh sưng nề, nóng, đỏ, đau - thường nhẹ có thể tự khỏi, nếu nặng có thể cho các thuốc chống viêm, giảm đau (Paracetamol viên 0,5g uống mỗi lần 1 viên/ngày 2-3 lần), corticoid (Medrol viên 16mg uống 2 viên buổi sáng x 2-3 ngày sau đó uống 1 viên x 2-3 ngày), an thần (Diazepam 5mg uống lần 1 viên buổi tối), chườm lạnh vùng bướu giáp bị sưng.

Có thể viêm tuyến nước bọt, khắc phục bằng các thuốc chống viêm giảm đau, corticoid như trên.

– Biến chứng muộn: Nhược năng tuyến giáp ít gặp hơn so với điều trị Basedow bằng ^{131}I do thuốc chỉ tập trung tác dụng tại nhân, ít ảnh hưởng tới tổ chức tuyến giáp lành xung quanh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân (sách dùng sau Đại học). Giáo trình Trường Đại học Y Hà Nội. Nhà xuất bản Y học.
4. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết - Chuyển hóa (2014). Bộ Y tế.
5. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê. (1999). Nội tiết học đại cương. Nhà xuất bản TP. Hồ Chí Minh.
6. Aileen Y. Leilani B (2011). Radioactive Iodine Therapy is Effective in Diffuse and Nodular Non-toxic Goiter. Volume 49 Number 2.
7. Janet F. Eary, Winfried Brenner (2007). Nuclear medicine therapy. Informa Healthcare USA, Inc. 270 Madison Avenue New York.
8. Christiaan Schiepers (2006). Diagnostic Nuclear Medicine, 2nd Revised Edition. Springer - 2. Verlag Berlin Heidelberg.
9. Ell P.J., S.S. Gambir (2004). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Churchill Livingstone.
10. Hans. Jỹrgen Biersack, Leonard. M. Freeman (2007). Clinical Nuclear Medicine. Springer-7. Verlag Berlin Heidelberg.
11. Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff, Charles A. Koller (2006). The MD Anderson manual of medical oncology. McGraw-Hill.
12. Janet FE, Winfried B (2007). Nuclear medicine therapy. Informa heathcare. New York. London.
13. National Comprehensive Cancer Network (2019). Supportive care, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
14. Swarm R, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al (2018). Adult cancer pain. J Natl Compr Canc Netw. 8(9):1046-1086.

Bài 79

ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐA HỒNG CẦU NGUYÊN PHÁT BẰNG PHOSPHO PHÓNG XẠ (^{32}P)

1. ĐẠI CƯƠNG

Đa hồng cầu nguyên phát (bệnh Vaquez) là bệnh lý tăng sinh tủy mạn tính được đặc trưng bằng sự tăng sinh quá mức của tế bào gốc sinh máu, nghiêng về dòng hồng cầu, làm tăng thể tích khối hồng cầu toàn thể. Về lâu dài, bệnh đa hồng cầu có thể dẫn đến bệnh bạch cầu cấp với tỷ lệ 5-15% số bệnh nhân trong vòng 10 năm. Nếu không được điều trị, thời gian sống của bệnh nhân rất ngắn, khoảng 1,5-2 năm. Nếu được điều trị tốt, có thể kéo dài trên 10 năm.

Bệnh không rõ nguyên nhân. Thường gặp ở người trên 50 tuổi, nam mắc nhiều hơn nữ. Bệnh khởi phát âm thầm cho đến khi được phát hiện bởi triệu chứng rõ ràng hoặc biến chứng của bệnh.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

Triệu chứng cơ năng: đau đầu, chóng mặt, dị cảm, ngứa sau khi tắm nước nóng do tăng độ quánh của máu. Mệt mỏi, sút cân.

Thực thể: đỏ da mặt và đầu chi, niêm mạc đỏ sẫm; lách to, có thể có gan to; tăng huyết áp.

Nếu bệnh giai đoạn muộn có thể có các biến chứng: suy tim, tắc mạch, chảy máu, gút - sỏi thận do tăng acid uric, loét dạ dày-tá tràng do tăng histamin.

2.2. Cận lâm sàng

Công thức máu: hồng cầu bình sắc, số lượng tăng, hemoglobin (Hb) >160G/L và hematocrit >47% ở nữ. Hb >180G/L và hematocrit >55% ở nam. Số lượng bạch cầu và tiểu cầu tăng nhẹ.

Thể tích hồng cầu toàn thể tăng trên 130%.

Tủy đồ: tăng số lượng tế bào tủy, tủy giàu tế bào.

Sinh thiết tủy xương: tủy giàu tế bào, tăng sinh cả 3 dòng, đặc biệt dòng hồng cầu, đôi khi có kèm theo xơ hóa tủy.

Độ bão hòa oxy máu động mạch ≥ 93%.

Xét nghiệm sinh học phân tử: Gen JAK/STAT, giải trình tự nhiều gen.

2.3. Chẩn đoán phân biệt

Đa hồng cầu giả: cô đặc máu, thalasemie thể nhẹ.

Đa hồng cầu thứ phát: thiếu oxy tổ chức do suy hô hấp, bệnh tim, ngộ độc...

Bệnh lý khối u tăng tiết erythropoietin.

3. ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐA HỒNG CẦU NGUYÊN PHÁT BẰNG ^{32}P

Điều trị bệnh đa hồng cầu nguyên phát có thể áp dụng các phương pháp sau:

– Trích máu (phlebotomy): tiến hành khi hematocrit >50%, huyết áp tăng.

– Hóa trị (chemotherapy): thời gian điều trị kéo dài, khó theo dõi, dễ biến chứng thành leucemie cấp. Một số nhóm thuốc thường dùng là hydroxyurea, pegylated interferon-α và busulfan.

– Ruxolitinib là một chất ức chế JAK không đặc hiệu đã được FDA chấp thuận cho những bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp với hydroxyurea. Liều dùng 10mg, uống 2 lần/ngày.

– Điều trị bằng thuốc phóng xạ: phospho phóng xạ ^{32}P là phương pháp rất hiệu quả, an toàn.

3.1. Thuốc phóng xạ ^{32}P

– ^{32}P là sản phẩm của lò phản ứng hạt nhân với các đặc tính sau:

+ Thời gian bán rã vật lý $T_{1/2}$=14,3 ngày.

+ Phát tia beta đơn thuần với năng lượng E_β =0,69MeV.

+ Dạng sử dụng: dung dịch uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

– Các ứng dụng trong điều trị của ^{32}P:

Dạng dung dịch (sodium phosphat) được sử dụng để điều trị một số bệnh lý sau:

– Đa hồng cầu nguyên phát (bệnh Vaquez).

– Bạch cầu kinh thể tủy và thể lympho.

– Đau do ung thư xương nguyên phát hoặc ung thư di căn vào xương.

– Cơ chế tác dụng của ^{32}P trong điều trị đa hồng cầu nguyên phát:

+ ^{32}P vào tổ chức theo cơ chế chuyển hóa đặc hiệu vào tổ chức xương.

+ Tập trung cao nhất ở tủy xương.

+ Phát huy tác dụng điều trị do: năng lượng bức xạ của tia beta (β) gây tổn thương AND và làm thay đổi cấu trúc acid nucleic của các tế bào máu tăng sinh trong tủy xương là các tế bào có độ nhạy cảm cao với bức xạ ion hóa hơn các tế bào bình thường.

3.2. Chỉ định, chống chỉ định

– Chỉ định:

+ Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là đa hồng cầu nguyên phát, thể tích hồng cầu >130%.

+ Độ bão hòa oxy máu động mạch >93%.

– Chống chỉ định:

+ Phụ nữ có thai, đang cho con bú.

+ Suy gan, suy thận nặng.

+ Số lượng bạch cầu <2,0G/L.

3.3. Các bước tiến hành

Liều điều trị ^{32}P có thể tính theo hai cách:

Cách 1: liều đầu tiên: 2-3mCi/m^2 diện tích da (tối đa ≤5mCi). Có thể nhắc lại liều sau mỗi 3 tháng đến khi đạt kết quả hematocrit nằm trong khoảng 42-47%.

Cách 2: liều đầu tiên 3mCi, nếu không có đáp ứng, liều thứ hai sau 3 tháng tăng 25% so với liều đầu tiên, có thể tiếp tục điều trị đến khi đạt kết quả Hematocrit nằm trong khoảng 42-47%. Mỗi liều điều trị không quá 7mCi.

– Đường dùng: có thể uống, hoặc tiêm tĩnh mạch.

– Vấn đề an toàn bức xạ: do khả năng đâm xuyên và quãng chạy của tia beta ^{32}P trong tổ chức trung bình khoảng 3mm (tối đa: 8mm) nên không cần cách ly bệnh nhân. Quản lý chất thải: phân và nước tiểu vào bể thải lỏng theo qui định.

– Biến chứng có thể gặp: thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu. Chuyển dạng thành bệnh bạch cầu cấp, suy tủy (hiếm gặp).

3.4. Hiệu quả điều trị

Điều trị bệnh đa hồng cầu nguyên phát bằng phospho phóng xạ (^{32}P) là phương pháp điều trị an toàn, hiệu quả, dễ thực hiện, ít biến chứng hơn so với các phương pháp điều trị khác. Kết quả điều trị ổn định được trong một thời gian dài, số lượng hồng cầu duy trì ở mức bình thường từ 12 đến 20 tháng, ngăn chặn các biến chứng tắc mạch, nâng cao chất lượng cuộc sống, kéo dài thời gian sống thêm, bệnh nhân dễ dàng sử dụng thuốc.

Các nghiên cứu tổng kết cho thấy bệnh đa hồng cầu nguyên phát điều trị bằng ^{32}P làm giảm biến chứng tắc mạch từ 25,7% xuống còn 4,2%. Tăng thời gian sống còn của bệnh nhân. Nếu điều trị bằng ^{32}P và bệnh nhân được theo dõi tốt thời gian sống còn trung bình 11-16 năm, trong khi điều trị bằng hoá chất thời gian sống trung bình là 6-7 năm và nếu không được điều trị thời gian sống còn của bệnh nhân chỉ là 1,5 đến 2 năm.

Chú ý: Điều trị bệnh đa hồng cầu nguyên phát (bệnh Vaquez) bằng ^{32}P chỉ được tiến hành ở các cơ sở y học hạt nhân có phòng điều trị cho nguồn phóng xạ hở đã được cấp phép về an toàn bức xạ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân (sách dùng sau Đại học). Giáo trình Trường Đại học Y Hà Nội. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê. (1999). Nội tiết học đại cương. Nhà xuất bản TP Hồ Chí Minh.
5. Janet F. Eary, Winfried Brenner (2007). Nuclear medicine therapy. Informa Healthcare USA, Inc. 270 Madison Avenue New York.
6. Christiaan Schiepers (2006). Diagnostic Nuclear Medicine, 2nd Revised Edition. Springer - 2. Verlag Berlin Heidelberg.
7. Ell P.J., S.S. Gambir (2004). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Churchill Livingstone.
8. Hans. Jỹrgen Biersack, Leonard. M. Freeman (2007). Clinical Nuclear Medicine. Springer-7. Verlag Berlin Heidelberg.
9. Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff, Charles A. Koller (2006). The MD Anderson manual of medical oncology. McGraw-Hill.
10. Janet FE, Winfried B (2007). Nuclear medicine therapy. Informa heathcare. New York. London.
11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Supportive care, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
12. Swarm R, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al (2018). Adult cancer pain. J Natl Compr Canc Netw. 8(9):1046-1086.

Bài 80

ĐIỀU TRỊ ĐAU DO UNG THƯ DI CĂN XƯƠNG BẰNG ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ

1. ĐẠI CƯƠNG

Di căn xương là sự phát triển khối u trong cấu trúc xương do sự di chuyển của tế bào ung thư từ nơi khác đến, thường gặp khi bệnh ung thư đang tiến triển. Nhiều loại ung thư có thể di căn vào xương, hay gặp là ung thư vú và ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư dạ dày... Khi bệnh ở giai đoạn muộn tỷ lệ ung thư di căn vào xương gặp ở 2/3 tới 3/4 bệnh nhân. Di căn xương thường theo con đường mạch máu hoặc đường bạch huyết. Hình ảnh di căn xương thường gặp là hủy xương, ngoài ra gặp ít hơn là hình ảnh đặc xương hoặc dạng hỗn hợp.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

– Đau là cảm giác khó chịu và sự trải qua những cảm xúc có liên quan đến tổn thương mô học thực thể hoặc tiềm tàng, hoặc được mô tả về phương diện tổn thương mô học. Đau do tổn thương di căn xương thường âm ỉ nhưng có thể trở nên đau buốt khi cử động.

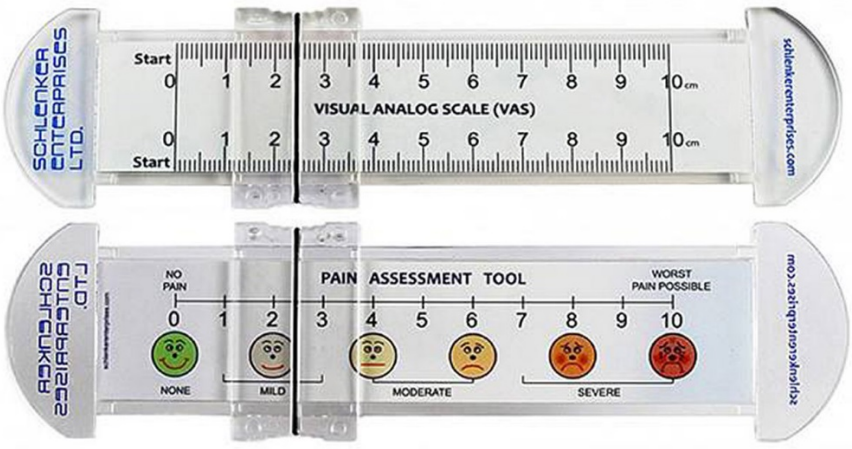
– Đau là triệu chứng chủ yếu để chỉ định điều trị và đánh giá hiệu quả điều trị. Triệu chứng đau tuỳ thuộc vào vị trí và thời gian di căn. Lúc đầu, đau có thể ở mức độ nhẹ, ngắt quãng nhưng về sau sẽ nặng lên và liên tục.

– Gãy xương bệnh lý: thường xảy ra ở khoảng 8% các trường hợp, đặc biệt với loại di căn huỷ xương.

– Biến dạng cột sống, xẹp đốt sống, triệu chứng chèn ép tủy sống.

– Đánh giá mức độ đau:

+Thước đo hiển thị số (Visual Analogue Scale: VAS): Thước đo được chia thành 10 điểm từ 0 đến 10 (0 điểm: không đau, 10 điểm: là mức độ đau mà bệnh nhân không chịu đựng nổi). Bệnh nhân được hướng dẫn để tự chấm điểm đánh giá mức độ đau.



Hình 1. Thước đo VAS

+ Thước đánh giá tỷ lệ hiển thị số (Numerical Rating Scale: NRS): Thước đo được chia thành 100 điểm từ 0 đến 100 (0 điểm: không đau, 100 điểm: là mức độ đau mà bệnh nhân không chịu đựng nổi). Bệnh nhân được hướng dẫn để tự chấm điểm đánh giá mức độ đau từ 0 đến 100. Ưu điểm: thước dễ sử dụng, ít sai số vì tỷ lệ chia thang điểm nhỏ chỉ bằng 1/10 của thước VAS.

+ Mức độ đau theo bậc thang của WHO: Đau được chia thành 3 bậc: 1, 2 và 3 tương ứng đau nhẹ, đau vừa và đau nặng theo mức độ điều trị và kiểm soát đau. Đây là cách đánh giá đau có ý nghĩa lâm sàng và thực tiễn nhất. Phương pháp này dễ thực hiện và thuận tiện cho người thầy thuốc trong việc đánh giá và kiểm soát đau trong ung thư.

Bảng 1. Lượng hoá mức độ đau khi kết hợp các phương thức đánh giá

Theo WHO	Theo Serlin, Nakamura	Theo thang điểm VAS
Bậc 1	Đau nhẹ	1-4 điểm
Bậc 2	Đau vừa	5-7 điểm
Bậc 3	Đau nặng	8-10 điểm

2.1.2. Cận lâm sàng

– Xét nghiệm máu: Tăng calci máu gặp trong khoảng 5-10% các trường hợp di căn xương. Tăng phosphatase kiềm máu gặp trong một số trường hợp.

– Chẩn đoán hình ảnh:

+ Chụp Xquang xương khớp: hình tiêu xương (vùng không cản quang và ranh giới không rõ), hình đặc xương (điểm mờ hoặc đám mờ bờ viền không rõ) hoặc hỗn hợp, gãy xương.

+ Chụp CT scan và MRI: phát hiện tổn thương có thay đổi cấu trúc xương (phá hủy xương, tiêu xương, nốt đặc xương), kích thước thay đổi tùy theo tổn thương, thường từ 1cm trở lên đã có thể thấy trên CT hoặc MRI.

– Xạ hình xương toàn thân với ^{99m}Tc-MDP: khảo sát được toàn bộ hệ thống xương. Thường phát hiện di căn xương sớm, trước khi xương có những biến đổi về cấu trúc trên hình ảnh điện quang. Tổn thương di căn là hình ảnh tăng hoặc khuyết hoạt độ phóng xạ hoặc cả hai, đơn ổ hoặc đa ổ, phân bố không cân xứng trên hệ thống xương.

– Chụp PET/CT với ^{18}F-FDG hoặc với ^{18}FNa: phát hiện di căn xương ở giai đoạn rất sớm. Tổn thương di căn xương là hình ảnh tăng hấp thu ^{18}FDG đơn ổ hoặc đa ổ trên hệ thống xương.

– Sinh thiết xương làm giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán ung thư di căn xương. Sinh thiết có thể thực hiện dưới hướng dẫn của CT.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: Gen EGFR, BRAF,... Giải trình tự nhiều gen.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

Với các bệnh ung thư xương nguyên phát, u xương lành tính, đa u tuỷ xương, viêm xương, chấn thương xương...

3. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DI CĂN XƯƠNG BẰNG ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ

Là phương thức xạ trị chuyển hóa bằng đồng vị phóng xạ nguồn hở: áp dụng được cho cả các trường hợp ung thư di căn xương nhiều ổ.

3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

– Bệnh nhân đã có chẩn đoán xác định ung thư nguyên phát

– Xạ hình xương với máy gamma camera, SPECT, PET/CT có hình ảnh di căn xương tăng hấp thu đồng vị phóng xạ hoặc trên hình ảnh Xquang, CT, MRI xác định tổn thương xương do ung thư di căn.

– Đau xương do tổn thương di căn xâm lấn, chèn ép.

– Công thức máu: Bạch cầu ≥3,5G/L. Bạch cầu đa nhân ≥1,5G/L. Tiểu cầu ≥100G/L. Trong trường hợp bệnh nhân có các chỉ tiêu này thấp hơn các số liệu trên thì không phải hoàn toàn chống chỉ định điều trị nhưng có thể làm tăng khả năng nhiễm trùng hoặc chảy máu.

– Chức năng thận, bài xuất nước tiểu bình thường.

– Không có dấu hiệu hoặc triệu chứng bị chèn ép tuỷ sống.

– Nếu là bệnh nhân nữ thì không có thai hoặc không cho con bú.

3.2. Một số đồng vị phóng xạ dùng trong điều trị ung thư di căn xương

– Phospho-32 (^{32}P): dung dịch uống hoặc viên nang uống

Liều dùng: 1-2mCi/10kg cân nặng cơ thể, một lần 7-12mCi hoặc uống 4 liều mỗi liều 3mCi (tổng liều 12mCi) uống cách ngày.

– Strontium-89 (^{89}Sr): dung dịch tiêm tĩnh mạch.

Liều dùng: 0,3-0,4mCi/kg cân nặng. Tổng liều có thể lên tới 4,05mCi.

– Rhenium-186 (^{186}Re): dung dịch tiêm tĩnh mạch.

Liều dùng: 30-35mCi.

– Rhenium-188 (^{188}Re): dung dịch tiêm tĩnh mạch.

Liều dùng: 30-35mCi.

– Samarium-153 (^{153}Sm): dung dịch tiêm tĩnh mạch.

Liều dùng: 0,6-1mCi/kg cân nặng.

– Các thuốc phóng xạ mới điều trị ung thư di căn xương:

+ Lutetium-177 (^{177}Lu): $T_{1/2}$ =6,64 ngày, phát tia Beta với E_β =497KeV; tia gamma năng lượng thấp (Eγ=113-208KeV). ^{177}Lu-EDTMP (ethylene diamine tetra mono phosphate) điều trị đau do ung thư di căn xương liều 1.295MBq-2.590MBq/lần, truyền tĩnh mạch. ^{177}Lu-PSMA điều trị đặc hiệu cho ung thư tuyến tiền liệt di căn xương liều 6,8-7,2GBq/lần x 6 lần, chu kỳ mỗi 4 tuần.

+ Radium-223 (^{223}Ra): $T_{1/2}$=11,4 ngày, phát tia gamma. Thuốc dùng trên lâm sàng điều trị ung thư tuyến tiền liệt di căn xương, liều 50KBq (1,35µCi)/kg cân nặng cơ thể/ lần x 06 lần/chu kỳ mỗi 4 tuần.

Khi điều trị giảm đau bằng thuốc phóng xạ cần phải tạm ngừng xạ trị chiếu ngoài hoặc hoá trị để tránh những tác động mạnh cùng một lúc cho sức khoẻ của bệnh nhân.

3.3. Hiệu quả điều trị

Hiệu quả điều trị ung thư di căn vào xương bằng các đồng vị phóng xạ khác nhau sẽ khác nhau. Thời gian giảm đau được duy trì lâu dài, không gây quen thuốc như một số thuốc giảm đau không phóng xạ. Loại ung thư nguyên phát di căn vào xương, số ổ tổn thương xương, giai đoạn bệnh... là những yếu tố có thể ảnh hưởng đến hiệu quả và thời gian giảm đau của các đồng vị phóng xạ.

Tuy nhiên, mức độ giảm đau và thời gian duy trì giảm đau còn tùy thuộc vào nhiều yếu tố khác như: mức độ tổn thương xương, mức độ nhạy cảm phóng xạ, khả năng đáp ứng điều trị của từng bệnh nhân. Liệu pháp hầu như không có biến chứng sớm nặng nề. Tác dụng phụ gây suy tuỷ thiếu máu cần cân nhắc nếu điều trị nhiều đợt, và thời gian sống của bệnh nhân còn dài.

Điều trị giảm đau do ung thư xương di căn với ^{32}P, tác dụng giảm đau có thể duy trì trong thời gian trung bình 3 tháng. Hầu hết bệnh nhân có đáp ứng giảm đau trong tháng đầu tiên. Có thể cho liều tiếp theo nếu tình trạng đau chưa hết. Hiệu quả điều trị giảm đau và thời gian duy trì giảm đau tùy thuộc vào loại ung thư, loại đồng vị phóng xạ sử dụng, liều dùng...

3.4. Biến chứng

Liệu pháp điều trị đau do ung thư di căn xương bằng đồng vị phóng xạ đơn giản, dễ thực hiện, hiệu quả và an toàn, hầu như không có biến chứng nặng nề.

Tác dụng độc tính đối với tủy xương có thể gây giảm số lượng tế bào máu như hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu thường xuất hiện từ 4-5 tuần sau khi nhận liều điều trị bằng đồng vị phóng xạ. Sau 6-7 tuần các thành phần của máu có thể tự hồi phục, không cần can thiệp gì.

Tác dụng phụ gây suy tủy, thiếu máu cần cân nhắc nếu điều trị nhiều đợt và thời gian sống thêm của bệnh nhân còn dài.

3.5. Điều trị phối hợp chống đau và chống hủy xương do ung thư di căn xương

Tổn thương ung thư di căn xương thường là nhiều ổ, xâm lấn, chèn ép, gây tiêu hủy xương do vậy cần phối hợp điều trị hợp lý, dùng thêm các thuốc chống đau và thuốc chống hủy xương.

Trường hợp đau nhiều, trong khi chờ tác dụng giảm đau của liệu pháp đồng vị phóng xạ cần cho bệnh nhân dùng thêm các thuốc chống đau sử dụng các thuốc kháng viêm giảm đau thông thường (paracetamol), các thuốc giảm đau dạng opioid yếu (cocain), các thuốc opioid dạng uống hoặc tiêm (morphine), các thuốc phối hợp (an thần, gây ngủ, thuốc chống trầm cảm…) tùy theo mức độ đau.

Khi ung thư di căn xương thường gây tiêu hủy xương do vậy cần phối hợp điều trị chống hủy xương. Thuốc chống hủy xương sử dụng trên lâm sàng:

Biphosphonate liều 90mg hoặc acid zoledronic liều 4mg pha trong 100-200ml dung dịch natri clorua 0,9%, truyền tĩnh mạch mỗi tháng 1 lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân. Sách dùng cho sau đại học. NXB Y học.
5. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
6. Christiaan Schiepers (2006). Diagnostic Nuclear Medicine, 2nd Revised Edition. Springer - 2. Verlag Berlin Heidelberg.
7. Ell P.J., S.S. Gambir (2004). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Churchill Livingstone.

8. Hans. Jyrgen Biersack, Leonard. M. Freeman (2007). Clinical Nuclear Medicine. Springer-7. Verlag Berlin Heidelberg.

9. Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff, Charles A. Koller (2006). The MD Anderson manual of medical oncology. McGraw-Hill.

10. Janet FE, Winfried B (2007). Nuclear medicine therapy. Informa heathcare. New York. London.

11. National Comprehensive Cancer Network (2019). Supportive care, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

12. Swarm R, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al (2018). Adult cancer pain. J Natl Compr Canc Netw. 8(9):1046-1086.

Bài 81

CẤY HẠT PHÓNG XẠ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

1. ĐẠI CƯƠNG

Tuyến tiền liệt là tuyến sản sinh ra tinh dịch giúp nuôi dưỡng và vận chuyển tinh trùng. Ung thư tuyến tiền liệt rất phổ biến ở nam giới, đặc biệt ở Hoa Kỳ và các nước châu Âu.

Tại nước ta, khi điều kiện kinh tế ngày càng phát triển, tuổi thọ ngày càng kéo dài, ung thư tuyến tiền liệt đang dần tăng lên trong những năm vừa qua.

Về giải phẫu bệnh: hơn 90% ung thư tuyến tiền liệt là ung thư biểu mô tuyến, chủ yếu là loại biệt hóa tốt.

Giai đoạn sớm bệnh thường không có triệu chứng hoặc nhầm lẫn với u phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Do vậy, bệnh thường phát hiện muộn, một nửa số bệnh nhân khi chẩn đoán đã có di căn xa và hay gặp di căn vào xương, phổi.

Điều trị dựa vào phân loại các yết tố nguy cơ (giai đoạn bệnh TNM, điểm Gleason, nồng độ PSA và thời gian mong đợi sống). Các phương pháp điều trị bao gồm: phẫu thuật, xạ trị (xạ trị chiếu ngoài, xạ trị áp sát), nội tiết và hóa trị.

Cấy hạt phóng xạ là phương pháp xạ trị áp sát suất liều thấp để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Các hạt phóng xạ được cấy trực tiếp vào tuyến tiền liệt, vì vậy khối u tuyến tiền liệt sẽ nhận được liều bức xạ cao nhất và giảm thiểu tối đa liều bức xạ đến các cơ quan xung quanh. Điều này giúp cho việc kiểm soát khối u tối ưu đồng thời bảo tồn tốt nhất các chức năng của cơ quan xung quanh, cải thiện chất lượng cuộc sống.

Cấy hạt phóng xạ điều trị ung thư tuyến tiền liệt là một trong những phương pháp điều trị cơ bản được minh chứng mang lại hiệu quả rất cao đồng thời gần như bảo tồn được các chức năng của các cơ quan lân cận như bàng quang, trực tràng, sinh dục và đã được triển khai thường quy tại các nước phát triển như Mỹ, châu Âu, tuy nhiên phương pháp này mới được triển khai ở nước ta.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

Giai đoạn sớm thường không có triệu chứng gì, có thể phát hiện bệnh qua sàng lọc cho những đối tượng có nguy cơ cao. Khi bệnh xuất hiện các triệu chứng rầm rộ như bí tiểu, tiểu máu, bệnh thường đã ở giai đoạn muộn.

Triệu chứng toàn thân: sụt cân, chán ăn, thiếu máu.

Triệu chứng tiết niệu-sinh dục: đái rắt, đái khó, bí đái, đái ngắt quãng, đái máu… Có khi đau khi xuất tinh.

Các triệu chứng di căn: đau xương, gãy xương bệnh lý, đau ngực, khó thở…

Thăm khám trực tràng: có thể thấy tiền liệt tuyến to, dính, hạn chế di động khi u đã xâm lấn ra ngoài.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Chẩn đoán hình ảnh:

+ Siêu âm ổ bụng: đánh giá sơ bộ tình trạng khối u, phát hiện các hạch di căn, tổn thương di căn các cơ quan trong ổ bụng.

+ Siêu âm nội soi trực tràng: phát hiện tình trạng xâm lấn của u vào các tạng lân cận trực tràng, bàng quang.

+ Chụp CT scan, cộng hưởng từ: phát hiện u, mức xâm lấn và tổn thương di căn hạch.

– Y học hạt nhân:

+ Chụp xạ hình xương với ^{99m}Tc-MDP: phát hiện những tổn thương di căn vào xương. Các tổn thương xương thường gặp ở xương cột sống, xương sườn, xương cánh chậu, xương sọ…

+ Chụp PET/CTvới ^{18}F-FDG: ít có giá trị phát hiện u nguyên phát vì u tuyến tiền liệt thường phát triển chậm nên hấp thu^{18}F-FDG kém, nhưng giúp phát hiện chính xác di căn, tái phát, đánh giá hiệu quả các phương pháp điều trị. Có thể chụp PET/CT với ^{11}C-Acetate cho hình ảnh u nguyên phát rõ nét hơn.

– Sinh thiết u qua tầng sinh môn hoặc qua thành trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm để chẩn đoán mô bệnh học.

– Chất chỉ điểm ung thư: PSA (Prostaste Specific Antigene): có giá trị sàng lọc, chẩn đoán, đánh giá kết quả điều trị, theo dõi tái phát và di căn. PSA toàn phần, liên hợp thường tăng.

Nhằm mục đích tăng độ nhạy và độ chuyên biệt của xét nghiệm PSA, các xét nghiệm chuyên sâu như đo vận tốc PSA, tỷ trọng PSA, tỷ lệ PSA tự do, PSA theo tuổi (tỷ lệ người mắc ung thư tuyến tiền liệt tăng theo tuổi, giữa hai nhóm dưới 50 tuổi và trên 50 tuổi có sự tăng vọt), ngoài ra xác định thêm tỷ lệ PSA tự do trên PSA toàn phần nếu dưới 20% thì nghi ngờ ung thư nhiều hơn.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: Giải trình tự nhiều gen.

– Xét nghiệm máu: Calci máu, phosphatase kiềm tăng trong trường hợp có di căn xương.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

Cần phân biệt với: viêm tuyến tiền liệt, lao tuyến tiền liệt, phì đại tuyến tiền liệt.

2.3. Chẩn đoán giai đoạn TNM theo AJCC lần thứ 8 năm 2017

T U nguyên phát

T_x Không đánh giá được u nguyên phát

T_0 Không có bằng chứng của u nguyên phát

T_1 U nguyên phát không có biểu hiện lâm sàng và không sờ thấy

T_{1a} U xác định bằng mô bệnh học ở ≤5% trong tổ chức lấy được

T_{1b} Uxác định bằng mô bệnh học ở >5% trong tổ chức lấy được

T_{1c} U xác định bằng sinh thiết kim ở một hoặc cả 2 thùy

T_2 U sờ thấy và còn khu trú trong tuyến tiền liệt

T_{2a} U chiếm không quá 1/2 của một thùy

T_{2b} U chiếm hơn 1/2 của một thùy nhưng vẫn ở trong 1 thùy

T_{2c} U có cả ở 2 thùy

T_3 U xâm lấn qua bao tuyến tiền liệt

T_{3a} U xâm lấn vỏ bao một hoặc hai bên

T_{3b} U xâm lấn túi tinh

T_4 U dính hoặc xâm lấn cơ quan lân cận ngoài túi tinh: cơ thắt ngoài, bàng quang, trực tràng, cơ nâng hậu môn, thành chậu.

N Hạch vùng

N_x Không đánh giá được hạch vùng.

N_0 Chưa có di căn hạch vùng.

N_1 Di căn hạch vùng.

M Di căn xa

M_0 Chưa di căn xa

M_1 Có di căn xa

M_{1a} Di căn hạch ngoài vùng

M_{1b} Di căn xương

M_{1c} Di căn cơ quan khác có hoặc không có di căn xương.

3. PHÂN LOẠI NGUY CƠ

3.1. Nguy cơ rất thấp

T_{1a}

Điểm Gleason: ≤6

PSA <10ng/ml

PSA tỷ trọng <0,15ng/ml/g

Sinh thiết tuyến tiền liệt: <3 điểm (+), <50% tế bào (+) trong mỗi điểm.

3.2. Nguy cơ thấp

T_1, T_{2a}

Điểm Gleason: 2-6

PSA <10ng/ml.

3.3. Nguy cơ trung bình

T_{2b}, T_{2c} hoặc

Điểm Gleason =7 hoặc

PSA=10-20ng/ml.

3.4. Nguy cơ cao

T_{3a} hoặc

Điểm Gleason =8-10 hoặc

PSA >20 ng/ml.

3.5. Nguy cơ rất cao

T_{3b}, T_4

N_1

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Tùy theo bảng phân loại nguy cơ lựa chọn và phối hợp những phương pháp điều trị thích hợp.

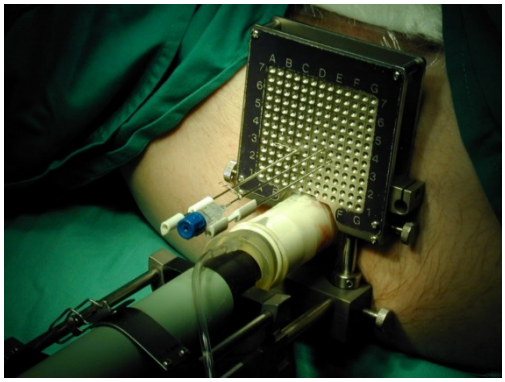
Giai đoạn khu trú: phương pháp điều trị được lựa chọn là phẫu thuật hoặc xạ trị kết hợp nội tiết.

Giai đoạn muộn: điều trị nội tiết, điều trị hóa chất khi nội tiết thất bại, xạ trị triệu chứng.

4.2. Điều trị ung thư tuyến tiền liệt bằng phương pháp cấy hạt phóng xạ ^{125}I

Là phương pháp đưa các hạt phóng xạ trực tiếp vào tuyến tiền liệt theo một kế hoạch đã được lập trước bằng một phần mềm chuyên dụng đảm bảo khối u sẽ nhận được liều bức xạ cao nhất và giảm thiểu tối đa liều bức xạ tới các cơ quan lành xung quanh. Đây là phương pháp cấy hạt phóng xạ vĩnh viễn (Permanent brachytherapy hoặc Low dose rate brachytherapy): các hạt phóng xạ (Iodine-125 hoặc Palladium-103) được cấy vĩnh viễn trong tuyến tiền liệt, liều bức xạ được giải phóng chậm trong một vài tháng.

Việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt bằng phương pháp cấy hạt phóng xạ cần được thực hiện ở các cơ sở Y học hạt nhân có đủ điều kiện và được phép xử lý, lưu trữ và sử dụng các nguồn phóng xạ cho quy trình điều trị, theo luật an toàn bức xạ.



Hình 1. Cấy hạt phóng xạ điều trị cho bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt

4.2.1. Chỉ định

– Nguy cơ thấp: cấy hạt phóng xạ điều trị áp sát đơn thuần.

– Nguy cơ trung bình: cấy hạt phóng xạ điều trị áp sát + xạ trị chiếu ngoài (40-50Gy) ± nội tiết (4-6 tháng).

Liều xạ trị:

– Cấy hạt phóng xạ với ^{125}I liều 145Gy, với ^{103}Pd liều 125Gy.

– Cấy hạt phóng xạ sau khi xạ trị chiếu ngoài 40-50Gy: với ^{125}I liều 110Gy và ^{103}Pd liều 100Gy.

4.2.2. Chống chỉ định

– Ung thư tuyến tiền liệt tổn thương rộng, di căn, thể trạng kém

– Tắc nghẽn đường bài niệu nặng

– Chống chỉ định của gây mê

– Bệnh nhân ung thư kèm bệnh lý suy tim, suy hô hấp nặng, thời gian sống thêm dưới 5 năm.

– Cần cân nhắc khi kích thước tuyến tiền liệt lớn, kích thước thùy giữa tuyến tiền liệt lớn do khả năng cấy không đạt tối ưu. Có thể điều trị liệu pháp nội tiết trước sau đó đánh giá lại xét cấy hạt phóng xạ.

4.2.3. Các bước chuẩn bị

4.2.3.1. Nhân lực

– Bác sĩ chuyên khoa

+ Y học hạt nhân

+ Ung bướu (có chứng chỉ xạ trị ung thư và đã được đào tạo về xạ trị áp sát và cấy hạt phóng xạ điều trị ung thư tuyến tiền liệt: tối thiểu lập kế hoạch được 5 bệnh nhân (BN), quan sát 5 BN, thực hành điều trị dưới hướng dẫn 10 BN, theo dõi 10 BN).

+ Chẩn đoán hình ảnh

+ Thận tiết niệu

+ Gây mê

– Điều dưỡng chuyên khoa

– Kỹ thuật viên chuyên khoa: gây mê hồi sức, xạ trị ung thư, y học hạt nhân

– Kỹ sư vật lý y khoa có chứng chỉ an toàn bức xạ.

4.2.3.2. Phương tiện

a. Hệ thống cấy hạt phóng xạ chuyên dụng

– Máy siêu âm với đầu dò chuyên dụng, độ phân giải từ (5-12MHz)

– Hệ thống giá đỡ (tấm áp)

– Hạt phóng xạ: I-125

– Kim cấy phóng xạ

– Hệ thống tải nạp hạt

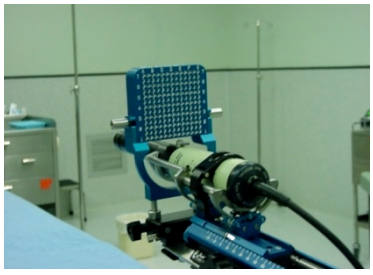
– Hệ thống lập kế hoạch chuyên dụng (phần mềm lập kế hoạch xạ trị)

– Máy đo rà phóng xạ

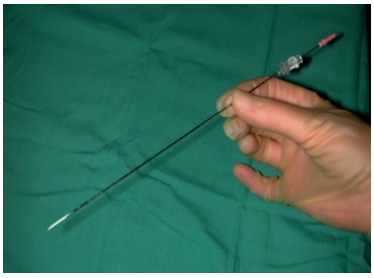
– Thiết bị chuẩn hoạt độ phóng xạ



Hình 2. Giường điều trị và máy siêu âm chuyên dụng



Hình 3. Hệ thống giá đỡ và ma trận



Hình 4. Kim cấy hạt phóng xạ

b. Phòng mổ

– Thuốc gây tê, gây mê, giảm đau, kháng sinh, corticoid …

– Hệ thống monitor trong khi thực hiện thủ thuật

– Máy nội soi bàng quang ống mềm

c. Phòng hồi tỉnh (chăm sóc bệnh nhân sau thủ thuật)

– Giường

– Thuốc cần thiết: kháng sinh, giảm đau, kháng viêm,…

4.2.3.3. Người bệnh

– Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư tuyến tiền liệt bằng mô bệnh học, có chỉ định điều trị bằng cấy hạt phóng xạ.

– Bệnh nhân và gia đình đồng ý chấp nhận kỹ thuật này.

4.2.4. Các bước tiến hành

4.2.4.1. Kiểm tra lại dữ liệu bệnh nhân

4.2.4.2. Lập kế hoạch xạ trị

– Siêu âm xác định vị trí, ranh giới, hình dạng, thể tích u.

– Xác định liều xạ, lập kế hoạch xạ trị.

Liều xạ đối với thể tích lập kế hoạch PTV: 108-110Gy

Mục tiêu kế hoạch xạ trị:

Thể tích đích lâm sàng (Clinical Target Volume, CTV):

– $V100_{CTV}$ (tỷ lệ phần trăm thể tích CTV nhận được 100% liều điều trị) ≥95%

– $V150_{CTV}$ (tỷ lệ phần trăm thể tích CTV nhận được 150% liều điều trị) ≤50%

– $D90_{CTV}$ (liều bao phủ trên 90% thể tích CTV) > liều chỉ định

Trực tràng:

– $D2cc_{rectum}$ (liều tối thiểu trong 2mm^3 thể tích trực tràng bị chiếu xạ) < liều chỉ định

– $D0.1cc_{rectum}$ (liều tối thiểu trong 0,1mm^3 thể tích trực tràng bị chiếu xạ) <200Gy

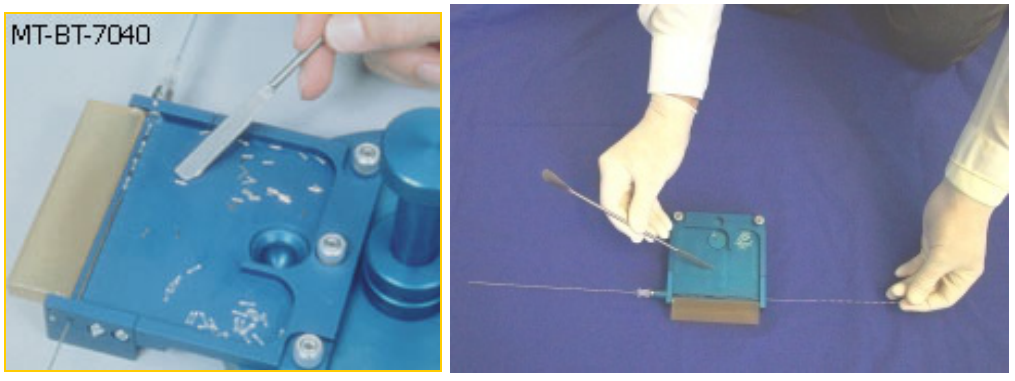
Niệu đạo:

– $D10\%_{urethra}$ (liều tối thiểu trong 10% niệu đạo đoạn tiền liệt) <150% liều chỉ định

– $D30\%_{urethra}$ (liều tối thiểu trong 10% niệu đạo đoạn tiền liệt) <130% liều chỉ định

– Bác sĩ Y học hạt nhân kiểm tra lại số lượng hạt cần dùng và khoảng cách giữa các hạt.

– Chuẩn bị kim cấy hạt phóng xạ theo kế hoạch

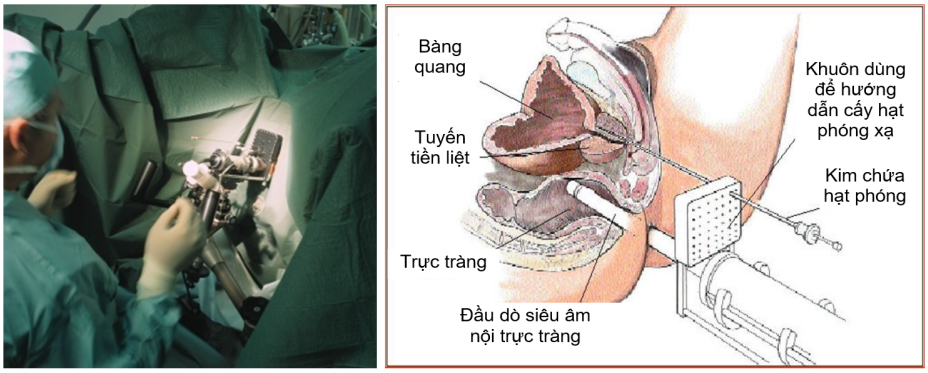


Hình 5. Chuẩn bị kim cấy hạt phóng xạ

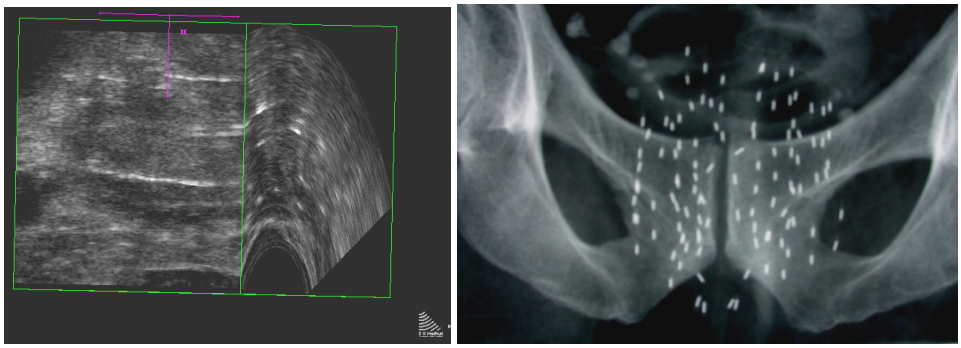
4.2.4.3. Tiến hành cấy hạt phóng xạ

– Tiến hành cấy hạt phóng xạ theo kế hoạch dưới hướng dẫn của siêu âm.

– Siêu âm xác định lại phân bố các hạt phóng xạ trong u.



Hình 6. Tiến hành cấy hạt phóng xạ cho bệnh nhân theo kế hoạch đã lập



Hình 7. Hình ảnh kiểm tra sau cấy hạt phóng xạ trên siêu âm và Xquang thường quy

4.2.4.4. Kiểm tra sau cấy hạt phóng xạ

– Chụp Xquang tiểu khung đánh giá sự phân bố các hạt phóng xạ (Hình7).

– Nội soi bàng quang kiểm tra bảo đảm không có tổn thương bàng quang, đo hoạt độ phóng xạ trong nước tiểu.

4.2.5. Các biến chứng

– Tác dụng phụ trong quá trình cấy hạt phóng xạ: có thể gây tổn thương các cơ quan xung quanh như bàng quang, trực tràng, đại tràng, ruột non… tuy nhiên có thể phát hiện và xử lý kịp thời do có sự hướng dẫn của siêu âm trong quá trình điều trị.

– Tác dụng phụ sau cấy hạt phóng xạ:

+ Triệu chứng về tiết niệu-sinh dục:

Thường gặp là tiểu nhiều lần, tiểu dắt, tiểu buốt, các triệu chứng này sẽ hết sau 4-6 tuần.

Bí tiểu, tiểu không tự chủ

Tiểu máu: thường hết sau 3-5 ngày

Rối loạn chức năng dinh dục: ít gặp

+ Triệu chứng về tiêu hóa:

Đau rát, chảy máu trực tràng

Rối loạn tiêu hóa (ỉa chảy), đại tiện không tự chủ

+ Một số tác dụng phụ khác: mệt mỏi, cảm giác khó chịu ở vùng chậu, viêm nhiễm vùng da giữa bìu và hậu môn…

– Tác dụng phụ muộn:

+ Viêm trực tràng mạn tính

+ Viêm bàng quang mạn tính

+ Tiểu khó do hẹp niệu đạo

+ Rối loạn cương dương, liệt dương: ít gặp

5. PHÒNG BỆNH

Cần khám lâm sàng (thăm trực tràng), siêu âm tuyến tiền liệt và định lượng PSA định kỳ ở những người đàn ông trên 50 tuổi. Tiến hành sinh thiết xét nghiệm mô bệnh học khi u tuyến tiền liệt rắn, nồng độ PSA >4ng/ml.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (2010). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán bệnh ung thư, chẩn đoán và điều trị ung thư tiền liệt tuyến. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học
5. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
6. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội (2011). Bài giảng ung thư học, ung thư tiền liệt tuyến. Nhà xuất bản Y học, tr: 224-227.
8. Mai Trọng Khoa (2012). Atlas PET/CT một số bệnh ung thư ở người Việt Nam. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học.
10. Hội Tiết niệu - Thận học Việt Nam (2018). Phác đồ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

11. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) (2018). Practice Guideline for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer.

12. Brian J Davis, Eric M Horwitz, W. Robert Lee, et al (2012). American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound guided permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy 11 (2012) 6-19.

13. Peter D. Grimm D.O., John E. Sylvester M.D., et al (2009). "Low and Intermediate Risk Prostate Cancer – Comparative Effectiveness of Brachytherapy, Cryotherapy, External Beam Radio Therapy, HIFU, Proton Therapy, Radical Prostatectomy and Robot Assisted Radical Prostatectomy", accepted for publication and presentation at the 51st American Society for Radiation Oncology Annual Meeting, abstract, Chicago, IL, November 1-5, 2009.

14. Vicent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2008). Prostate cancer. Principles and Practice of Oncology, 7th edition. Lippincott Williams and Wilkins. pp 431-434.

15. The Royal College of Radiologists (2012). Quality assurance practice guidelines for transperineal LDR permanent seed brachytherapy of prostate cancer. London.

16. National Comprehensive Cancer Network (2019). Prostate cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

17. Janet F. Eary, Winfried Brenner (2007). Nuclear medicine therapy. Informa Healthcare USA, Inc. 270 Madison Avenue New York

18. Christiaan Schiepers (2006). Diagnostic Nuclear Medicine, 2nd Revised Edition. Springer - 2. Verlag Berlin Heidelberg.

19. Ell P.J., S.S. Gambir (2004). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Churchill Livingstone.

20. Hans. Jÿrgen Biersack, Leonard. M. Freeman (2007). Clinical Nuclear Medicine. Springer-7. Verlag Berlin Heidelberg.

21. Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff, Charles A. Koller (2006). The MD Anderson manual of medical oncology. McGraw-Hill.

22. Janet FE, Winfried B (2007). Nuclear medicine therapy. Informa heathcare. New York. London.

Bài 82

XẠ TRỊ TRONG CHỌN LỌC UNG THƯ GAN BẰNG HẠT VI CẦU PHÓNG XẠ ^{90}Y

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư gan có thể xuất phát từ tế bào nhu mô gan (ung thư gan nguyên phát) hoặc có thể do di căn ung thư từ nơi khác đến (ung thư gan thứ phát).

Theo GLOBOCAN 2018, ung thư gan đứng đầu trong nhóm ung thư về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong. Điều trị ung thư gan có thể sử dụng các phương pháp sau: phẫu thuật cắt bỏ phần gan mang khối u; phẫu thuật ghép gan; phá hủy u tại chỗ bằng sóng cao tần (RFA), bằng vi sóng, bằng điện đông, bằng tiêm cồn (PEI); cắt nguồn máu nuôi khối u phối hợp diệt tế bào ung thư bằng hóa chất (nút mạch hóa chất TACE) hoặc sử dụng ^{188}Re-Lipiodol hoặc bằng kỹ thuật xạ trị trong chọn lọc với hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y (Selective Internal Radiation Therapy - SIRT).

Đồng vị phóng xạ ^{90}Y được sử dụng điều trị bệnh đầu tiên vào những năm đầu của thập niên 60. Phương pháp SIRT với ^{90}Y được áp dụng lần đầu tiên ở Mỹ năm 2000 và và ứng dụng lâm sàng đang ngày càng mở rộng.

2. NGUYÊN NHÂN

Ung thư gan nguyên phát có mối liên quan chặt chẽ với tình trạng nhiễm virus viêm gan B, virus viêm gan C và bệnh lý xơ gan do rượu. Ngoài ra, còn có một số yếu tố nguy cơ khác như nhiễm độc tố aflatoxin, dioxin…

Ung thư gan thứ phát là do di căn ung thư từ nơi khác đến (ung thư đại trực tràng, ung thư phổi, ung thư dạ dày…).

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

3.1.1. Hỏi bệnh sử: Cần tìm hiểu các yếu tố nguy cơ của người bệnh như đã từng nhiễm virus viêm gan B hay viêm gan C hay cả hai; đã từng truyền máu hay từng sử dụng kim tiêm chung với người khác; tình trạng sử dụng rượu, bia; đã từng tiếp xúc với các loại độc tố hay hóa chất; các bệnh lý kèm theo.

3.1.2. Khám lâm sàng

- Đánh giá toàn trạng, dấu hiệu sinh tồn, tình trạng vàng da, niêm mạc.
- Khám tổng thể, khám bụng, chú ý có sờ thấy gan to hay không.

3.2. Cận lâm sàng

- Công thức máu, xét nghiệm
- Chức năng gan thận

– Các xét nghiệm về viêm gan B, C: HBsAg, HBeAg, HbeAb, HBV-DNA, Anti HCV, HCV-RNA.

– Chất chỉ điểm ung thư gan: AFP, AFP-L3, PIVKA II; loại khác: CEA, CA 19-9, CA 72-4, CA-125, CA 15-3, PSA toàn phần, PSA tự do.

– Chẩn đoán mô bệnh học:

+Chẩn đoán và phân loại typ mô bệnh học, độ mô học theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới.

+Đánh giá mức độ xâm lấn, xâm nhập mạch, thần kinh, di căn hạch và các mô xung quanh, phân loại pTNM theo AJCC 2017. Xác định các tổn thương kèm theo.

+Nhuộm hoá mô miễn dịch chẩn đoán xác định, định típ mô học hoặc phân biệt (nếu cần thiết).

+Làm xét nghiệm MSI

+Làm xét nghiệm NGS

– Xét nghiệm sinh học phân tử: Giải trình tự nhiều gen

– Xquang tim phổi

– Siêu âm gan, siêu âm Doppler mạch máu gan

– Nội soi dạ dày, đại trực tràng (tìm ổ nguyên phát)

– CT scan ổ bụng và cộng hưởng từ ổ bụng.

– Xạ hình-SPECT gan với Phytate đánh dấu ^{99m}Tc đánh giá cấu trúc gan

– Xạ hình gan với HIDA đánh dấu ^{99m}Tc đánh giá chức năng bài tiết mật, lưu thông đường mật.

– Chụp PET/CT giúp đánh giá tình trạng di căn, xếp giai đoạn bệnh.

3.3. Chẩn đoán xác định

3.3.1. Ung thư gan nguyên phát chẩn đoán xác định khi có một trong các tiêu chuẩn sau:

– Có bằng chứng giải phẫu bệnh lý là ung thư tế bào gan nguyên phát.

– Hình ảnh điển hình trên CT scan ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ (MRI) ổ bụng có cản từ và có AFP >400 ng/ml.

– Hình ảnh điển hình trên CT scan ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ (MRI) ổ bụng có cản từ và AFP tăng cao hơn bình thường (nhưng chưa đến 400 ng/ml) ở bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B hoặc C. Có thể làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định nếu bác sĩ lâm sàng thấy cần thiết.

Các trường hợp không đủ các tiêu chuẩn trên đều phải làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.

[*] *Hình ảnh điển hình trên CT scan bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ (MRI) bụng có cản từ: khối u tăng quang trên thì động mạch gan và thoát thuốc (wash out) trên thì tĩnh mạch cửa hay thì chậm, hoặc khối u giảm quang trên thì chưa tiêm cản quang và tăng quang trên thì động mạch gan.*

3.3.2. Ung thư gan thứ phát

Có chẩn đoán xác định về ung thư nguyên phát (ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi, ung thư vú…); Trên CT scan, MRI tổn thương u gan ngấm thuốc cản quang mạnh, các dấu ấn ung thư tương ứng tăng cao, nếu có điều kiện chụp PET/CT tổn thương gan tăng hấp thu FDG mạnh, maxSUV >2,5.

Trường hợp tổn thương di căn gan không điển hình cần sinh thiết u gan để chẩn đoán xác định.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

– U máu ở gan (hemangioma): Khối u ngấm thuốc dần từ thì động mạch gan đến thì chậm, không có hiện tượng thoát thuốc; chụp SPECT u máu ở gan với hồng cầu tự thân đánh dấu đồng vị phóng xạ có hình ảnh u máu trong gan; AFP bình thường, có thể có hoặc không nhiễm virus viêm gan B hay C.

– Các u lành ở gan (adenoma, tăng sinh dạng nốt, apxe gan, nốt vôi hóa ở gan…) hình ảnh CT scan, MRI không điển hình, chụp xạ hình - SPECT gan mật với ^{99m}Tc-HIDA rất có giá trị xác định u gan tăng sinh dạng nốt. Chủ yếu xác định nhờ MRI hoặc sinh thiết gan.

– Ung thư đường mật trong gan: ngấm thuốc cản quang không đồng đều, không có hiện tượng thoát thuốc, chất chỉ điểm ung thư CA 19-9 tăng cao.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Khối u trong ung thư gan được nuôi dưỡng bởi máu từ các nhánh động mạch gan (90%) và từ tĩnh mạch cửa (10%). Các hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y có kích thước 20-40 micromet được bơm vào động mạch nuôi khối u sẽ đi vào các nhánh động mạch nhỏ khắp trong khối u gây tắc mạch cắt nguồn dinh dưỡng nuôi u, mặt khác bức xạ bêta với mức năng lượng cực đại 2,28MeV do ^{90}Y gắn trên các hạt vi cầu phát ra sẽ tiêu diệt các tế bào ung thư, hiệu quả chung sẽ làm giảm thể tích hoặc tiêu hoàn toàn khối ung thư gan mà rất ít ảnh hưởng đến tổ chức lành xung quanh. Đây là phương pháp xạ trị trong chọn lọc (Selective Internal Radiotherapy: SIRT) hay còn gọi là phương pháp tắc mạch phóng xạ (Radio Embolization: RE).

4.2. Chỉ định

Ung thư gan nguyên phát hoặc thứ phát, không có chỉ định phẫu thuật hoặc không muốn phẫu thuật.

Trong đó:

– Tổng trạng bệnh nhân còn tốt: ECOG 0-2 hoặc Karnofsky ≥70

– Chức năng gan còn bù

+ Bilirubin toàn phần <2,0mg/dl

+ Albumin huyết tương >3,0g/dl

– Shunt lưu thông hoạt tính phóng xạ lên phổi <20% trên xạ hình ^{99m}Tc-MAA.

– Tiên lượng thời gian sống của bệnh nhân ≥3 tháng.

4.3. Chống chỉ định

4.3.1. Chống chỉ định tuyệt đối

– Có luồng thông động mạch gan - phổi lớn (>20%)

– Trào ngược hạt phóng xạ vào các động mạch mạch cấp máu nuôi dưỡng dạ dày ruột, tụy tạng mà không thể kiểm soát trước được bằng nút coils.

– Dị ứng thuốc cản quang.

4.3.2. Chống chỉ định tương đối

– Các bệnh nhân trước đó đã có xạ trị vào vùng gan.

– Cổ trướng tự do hoặc có dấu hiệu của suy gan mất bù.

– Có tắc nghẽn đường mật, huyết khối toàn bộ thân tĩnh mạch cửa.

– Các chống chỉ định liên quan đến can thiệp mạch: suy thận, rối loạn đông máu, creatinin máu >176,8µmol/l; tiểu cầu <100G/L.

– Dị ứng thuốc cản quang.

– Bệnh nhân có di căn ngoài gan, có dấu hiệu dọa vỡ khối u gan.

– Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

– Tiên lượng thời gian sống của bệnh nhân <3 tháng.

4.4. Chuẩn bị

4.4.1. Nhân lực thực hiện kỹ thuật

– Bác sĩ, điều dưỡng chuyên khoa ung bướu.

– Bác sĩ, kỹ thuật viên, điều dưỡng, cán bộ hóa dược phóng xạ, cán bộ an toàn bức xạ chuyên khoa y học hạt nhân.

– Bác sĩ, kỹ thuật viên can thiệp mạch máu chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh.

– Bác sĩ, kỹ thuật viên, điều dưỡng chuyên khoa gây mê hồi sức.

4.4.2. Phương tiện máy móc và trang thiết bị để thực hiện

– Máy chụp mạch số hóa xóa nền (DSA) một bình diện

– Máy chụp cắt lớp vi tính đa dãy (MSCT)

– Máy chụp xạ hình SPECT

– Máy PET/CT (nếu có)

– Máy đo liều bức xạ gamma và positron (Dose Calibrator)

– Máy đo rà bức xạ gamma và beta

– Máy siêu âm

– Máy gây mê

– Monitor 5 thông số theo dõi bệnh nhân.

4.4.3. Thuốc và vật tư tiêu hao

– Ống thông và dây dẫn ống thông chụp mạch thân tạng, mạc treo tràng trên.

– Vi ống thông và dây dẫn vi ống thông chụp mạch chọn lọc và siêu chọn lọc khối u gan.

– Vòng xoắn kim loại nút tắc mạch bàng hệ ra ngoài gan.

– Thuốc phóng xạ và in vivo kít để chụp đánh giá shunt gan-phổi: ^{99m}Tc-MAA (Macroaggregated albumin); Liều dùng: 5-10mCi.

– Hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y (^{90}Y microsphere).

– Bộ dụng cụ thiết bị vi cầu mang hạt nhân phóng xạ.

– Thuốc cản quang, thuốc giảm đau hạ sốt, thuốc ức chế bơm proton, corticoid, kháng sinh, thuốc tê, thuốc gây mê.

– Film, giấy ảnh.

– Catheter; bộ dây truyền dịch; bơm tiêm 1ml, 3ml, 5ml, 10ml, 20ml, 50ml đầu xoáy; kim lấy thuốc; bông, cồn, băng dính.

– Quần áo phẫu thuật; áo chì, kính chì bảo vệ bức xạ; găng tay.

– Liều kế cá nhân.

4.4.4. Chuẩn bị bệnh nhân

– Giải thích động viên tinh thần

– Khám và làm các xét nghiệm cận lâm sàng thường quy trước phẫu thuật, siêu âm Doppler màu và chụp MSCT để đánh giá, phân loại giai đoạn u gan.

– Người bệnh được dùng thuốc ức chế bơm proton 2 tuần trước điều trị và kéo dài 6 tuần để dự phòng biến chứng loét đường tiêu hóa trên.

– Nhịn ăn trước 4-6 giờ trước khi tiến hành điều trị SIRT.

4.5. Các bước tiến hành

4.5.1. Chụp mạch gan trước điều trị (pha 1)

Chụp mạch đánh giá bản đồ mạch máu của gan cũng như mạch nuôi khối u gan trước điều trị, đánh giá khả năng di chuyển của các hạt phóng xạ vào các cơ quan có nguồn cấp máu từ động mạch thân tạng. Cân nhắc nút tắc dự phòng động mạch tá tụy, động mạch vành vị trái để giảm thiểu nguy cơ di chuyển các hạt phóng xạ vào các nhánh mạch này gây loét đường tiêu hóa trên, viêm tụy cấp.

4.5.2. Chụp xạ hình đánh giá shunt gan - phổi, tính liều phóng xạ

– Đặt catheter động mạch gan.

– Đặt bệnh nhân lên bàn máy SPECT, tư thế nằm ngửa, tiêm ^{99m}Tc-MAA (Macroaggregated albumin), liều 5-10mCi qua catheter động mạch gan.

– Ghi hình động (Dynamic): ghi ngay sau tiêm, ghi 3 giây/hình x 20 hình.

– Ghi hình tĩnh (Static): ngay sau ghi hình động, ghi 5 phút/hình hoặc 700 kcounts/hình với các tư thế: thẳng trước - thẳng sau (Ant-Post), nghiêng phải - nghiêng trái 90°, chếch trước phải - chếch trước trái.

Hoặc làm xạ hình shunt gan phổi sau khi bơm ^{99m}Tc-MAA 30 phút.

– Tính tỷ lệ phần % hoạt tính phóng xạ ở phổi = hoạt tính phóng xạ phổi/(hoạt tính phóng xạ phổi + hoạt tính phóng xạ gan) x 100.

Nếu tỷ lệ bắt giữ phóng xạ ở phổi >10% cần giảm liều ^{90}Y và nếu >20% thì không chỉ định điều trị tắc mạch xạ trị với ^{90}Y.

– Đánh giá khả năng di chuyển của hạt phóng xạ ^{90}Y vào vùng dạ dày ruột.

4.5.3. Tính toán liều phóng xạ ^{90}Y điều trị

Sử dụng MSCT hoặc MRI để tính thể tích gan, là thể tích vùng gan được bơm dược chất phóng xạ qua động mạch nuôi. Sau đó chuyển đổi thành trọng lượng gan điều trị bằng tỷ lệ 1,03g/cm^3.

Hoạt tính phóng xạ ^{90}Y điều trị được tính bằng 1 trong 2 phương pháp sau:

Tính theo diện tích da BSA biến đổi (modified BSA)

$$\text{Liều Y- 90 } [GBq] = \left\{(BSA - 02) + \frac{V_{khối\ u}}{V_{thùy}}\right\}. V \frac{V_{thùy}}{V_{Toàn\ gan}}$$

$V_{khối\ u}$ = Thể tích của khối u

$V_{toàn\ gan}$ = Thể tích toàn gan

$V_{thùy}$ = Thể tích thùy gan

Trong đó:

– A là liều (GBq) thực tế các hạt vi cầu resin mang ^{90}Y

– BSA là diện tích da toàn bộ cơ thể.

Tính liều theo công thức từng phần (Partition model)

$$A[GBq] = \frac{D_{gan}.\ \{(T_{T/N}\ .\ M_U) + Mgan\}}{49670\ (1\text{- shunt gan phổi})}$$

$T_{T/N}$ = tỷ số u/gan lành

Trong đó:

– A là liều (GBq) thực tế các hạt vi cầu resin mang ^{90}Y

– T/N: tỷ số u/gan lành

4.5.4. Tiến hành điều trị (pha 2)

– Sử dụng hình ảnh dẫn đường để đặt ống thông và bơm hạt vi cầu phóng xạ ^{90}Y với liều đã chỉ định chọn lọc vào động mạch nuôi khối u gan.

– Bệnh nhân nằm trên bàn chụp mạch, dưới màn hình tăng sáng.

– Đặt catheter qua da vào động mạch gan, chụp mạch, chọn nhánh động mạch nuôi khối u gan.

– Lọ hỗn dịch ^{90}Y microsphere đặt trong thiết bị cản tia được nối với ống thông vào động mạch gan.

– Tiến hành bơm chậm, ít một ^{90}Y microsphere trong dung dịch nước cất vô trùng qua ống thông vào nhánh động mạch chọn lọc nuôi khối u gan.

4.6. Theo dõi bệnh nhân và đánh giá kết quả

– Sau khi bơm ^{90}Y microsphere vào gan, bệnh nhân được theo dõi qua đêm tại phòng riêng.

– Theo dõi lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận trong 48 giờ đầu.

– Thuốc giảm đau hạ sốt, ức chế bơm proton, corticoid, kháng sinh được chỉ định để dự phòng biến chứng sau can thiệp.

– Ghi hình Bremsstrahlung được thực hiện trong vòng 24 giờ sau can thiệp, bằng chụp xạ hình toàn thân hoặc chụp SPECT đánh giá phân bố ^{90}Y trong gan hoặc chụp PET/CT sau điều trị 4 giờ.

– Bệnh nhân được tái khám sau 1 tháng, sau đó định kỳ cách 3 tháng: đánh giá hiệu quả điều trị qua các chỉ số lâm sàng, XN công thức máu, chức năng gan thận, AFP, AFP-L3, PIVKAII, các chỉ điểm ung thư khác (với trường hợp ung thư di căn gan) siêu âm, chụp CT/MRI ổ bụng.

– Đánh giá đáp ứng của khối u: theo mRECIST.

5. BIẾN CHỨNG VÀ XỬ TRÍ

Điều trị ung thư gan với ^{90}Y microsphere có độ dung nạp tốt và an toàn. Hội chứng sau tắc mạch (sốt, đau vùng gan, mệt mỏi, chán ăn, nôn - buồn nôn, tăng men gan) có thể gặp nhưng thường ít và nhẹ nhàng hơn so với TACE. Tuy nhiên, cũng có thể gặp một số biến chứng sau:

– Viêm gan mật và suy gan:

Viêm gan, viêm đường mật do bức xạ có thể xảy ra trong vòng 4-8 tuần sau can thiệp với tần suất 0-4%. Cổ trướng, vàng da là các triệu chứng đe dọa suy gan tối cấp. Về lâu dài, tắc mạch xạ trị có thể thúc đẩy quá trình gan xơ.

Xử trí: Corticoid liều cao (Hydrocortison 40-80mg tiêm, truyền tĩnh mạch).

– Viêm phổi do tia xạ:

Tỷ lệ gặp dưới 1% nếu tuân thủ chặt chẽ quy trình điều trị. Nguy cơ cao xuất hiện biến chứng khi có tỷ lệ shunt phổi >13%.

Xử trí: đảm báo thông khí (thở ôxy), khí dung corticosteroid, giảm đau, điều trị các triệu chứng đi kèm nếu có.

– Các biến chứng dạ dày ruột:

Biến chứng xảy ra do sự di chuyển các hạt phóng xạ vào tuần hoàn dạ dày ruột. Tỷ lệ biến chứng ≤5% nếu tuân thủ kỹ thuật bơm hạt phóng xạ chậm có kiểm soát và thực hiện tắc dự phòng các động mạch chi phối ống tiêu hóa bằng coils.

Xử trí: thuốc ức chế bơm proton giảm tiết dịch dạ dày, kiểm soát đau, chống nôn, điều trị triệu chứng đi kèm nếu có. Trường hợp viêm loét nặng có hoại tử phải tính tới khả năng phẫu thuật nhưng rất hiếm.

6. PHÒNG BỆNH

– Tiêm vaccine phòng bệnh viêm gan B.

– Chủ động sàng lọc định kỳ ung thư gan nguyên phát đối với những người có nhiễm virus viêm gan B và C.

– Tuyên truyền giáo dục cộng đồng phòng, tránh lây nhiễm virus viêm gan B và C.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
9. Memon K, Lewandowski RL, Kulik L, et al (2010). Radioembolization for primary and metastatic liver cancer. Semin Radiat Oncol. 21(4): 294-302.

10. Murthy R, Kamat D, Salem R, Nunes R (2006). Radioembolization of Ytrium-90 for Hepatic Malignancy, Semin Intervent Radiol. 25:48-57.

11. Sad M Ibrahim, Robert J Lewandowski, Ken T Salo, et al (2008). Radioembolization for the treatmet of unresectable hepatocellular carcinoma: A clinical review. World J Gastroenterol. 14(11): 1664-1669.

12. Salem R, Thurston KG (2006). Radioembolization with Ytrium-90 micropheres: a state- of- the- art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 2: special topics. J Vasc Interv Radiol. 17: 1425-1539.

13. Kumali Aktolun, Stanley J Goldsmith (2013). Principles and Clinical Applications. Nuclear Medicine Therapy.

14. National Comprehensive Cancer Network (2019). Hepatobiliary Cancers, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.

15. Janet F. Eary, Winfried Brenner (2007). Nuclear medicine therapy. Informa Healthcare USA, Inc. 270 Madison Avenue New York.

16. Christiaan Schiepers (2006). Diagnostic Nuclear Medicine, 2nd Revised Edition. Springer - 2. Verlag Berlin Heidelberg.

17. Ell P.J., S.S. Gambir (2004). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Churchill Livingstone.

18. Hans. Jỹrgen Biersack, Leonard. M. Freeman (2007). Clinical Nuclear Medicine. Springer-7. Verlag Berlin Heidelberg.

19. Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff, Charles A. Koller (2006). The MD Anderson manual of medical oncology. McGraw-Hill.

20. Swarm R, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al (2018). Adult cancer pain. J Natl Compr Canc Netw. 8(9):1046-1086.

Bài 83

ĐIỀU TRỊ TRÀN DỊCH KHOANG MÀNG PHỔI DO UNG THƯ BẰNG THUỐC PHÓNG XẠ

1. ĐẠI CƯƠNG

Tràn dịch màng phổi do ung thư di căn là triệu chứng thường gặp. Tràn dịch màng phổi với số lượng lớn gây đau tức ngực, ho, khó thở ảnh hưởng đến chất lượng sống.

Các phương pháp điều trị dịch màng phổi thông thường là chọc hút, đặt ống dẫn lưu, sử dụng các thuốc gây độc tế bào toàn thân, bơm hoá chất (bleomycin, fluorouracil, cisplatin...), bơm chất gây xơ dính (doxycyclin, bột talc...) vào khoang màng phổi. Bơm keo phóng xạ ^{90}Y vào khoang màng phổi là phương pháp mới; Phẫu thuật mở ngực và bóc màng phổi đối với tràn dịch kháng điều trị nội khoa.

2. NGUYÊN NHÂN

Tràn dịch màng phổi ác tính là do các tế bào ung thư di căn vào màng phổi, gây tiết dịch và do phản ứng viêm.

Các bệnh ung thư hay di căn màng phổi là ung thư phổi, ung thư vú, u lympho ác tính, u trung mô ác tính, ung thư buồng trứng, ung thư ống tiêu hóa, ung thư tiết niệu và ung thư tử cung.

3. CHẨN ĐOÁN

Dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng sau:

3.1. Lâm sàng

Nếu tràn dịch với số lượng ít, ban đầu có thể chưa có triệu chứng. Khi tràn dịch với số lượng nhiều xuất hiện các triệu chứng như khó thở, thở ngắn khi gắng sức hoặc khi nghỉ ngơi, khó thở khi nằm, khó thở kịch phát ban đêm, đau tức ngực bên tràn dịch, ho.

Khi khám lâm sàng: gõ đục, rung thanh giảm hoặc mất hẳn, rì rào phế nang giảm hoặc mất (hội chứng ba giảm) là những dấu hiệu điển hình.

3.2. Cận lâm sàng

– Xquang phổi: góc sườn hoành tù, mờ đều vị trí tràn dịch.

– Siêu âm màng phổi: hình ảnh tràn dịch màng phổi giúp đo khối lượng dịch và định vị hướng dẫn vị trí chọc hút dịch màng phổi.

– Chọc hút dịch màng phổi: thường dịch màu đỏ (nước rửa thịt) không đông để làm xét nghiệm chẩn đoán tế bào học: cho kết quả dương tính ở 50-70% các trường hợp tràn dịch ác tính.

– Chọc hút dịch màng phổi: có thể làm xét nghiệm cell block để có chẩn đoán mô bệnh học.

– Sinh thiết màng phổi giúp chẩn đoán xác định ung thư di căn.

– Mở lồng ngực hoặc soi màng phổi để sinh thiết trực tiếp ở các bệnh nhân có kết quả tế bào học và sinh thiết mù màng phổi âm tính nhưng vẫn nghi ngờ ung thư.

– CT scan ngực: phát hiện dịch màng phổi, đánh giá số lượng, ngoài ra giúp phát hiện tổn thương nhu mô phổi, tổn thương trong trung thất (u, hạch).

3.3. Chẩn đoán xác định

Có bệnh ung thư nguyên phát, dịch màng phổi hoặc sinh thiết màng phổi có tế bào ung thư.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

– Tràn dịch màng phổi do suy tim ứ huyết, suy thận.

– Tràn dịch màng phổi do nhiễm trùng, lao.

– Tràn dịch màng phổi do nhồi máu phổi.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Đây là phương thức điều trị dùng keo phóng ^{90}Y đưa vào khoang màng phổi, để làm giảm nhẹ mức độ tràn dịch ở các khoang đó do ung thư gây nên. Điều đó làm cho bệnh nhân đỡ mất nước, điện giải và các chất dinh dưỡng, giảm nhẹ triệu chứng. Các hạt keo phóng xạ ^{90}Y có kích thước lớn tồn tại trong khoang màng phổi, tia β do ^{90}Y phát ra có năng lượng cực đại là 2,25MeV với quãng chạy trong tổ chức 9-11mm sẽ tác dụng trực tiếp lên các mao mạch, tế bào thanh mạc, tổ chức viêm, tế bào ung thư di căn phát huy tác dụng điều trị. Tác dụng của bức xạ β có khả năng:

– Tiêu diệt các tế bào ung thư lơ lửng tự do trong dịch màng phổi.

– Tác dụng trực tiếp lên bề mặt khối u di căn trên mặt thanh mạc.

– Xơ hoá mạch máu nhỏ của màng phổi gây giảm xuất tiết dịch.

Mục đích chính của điều trị này là điều trị giảm nhẹ (palliative treatment).

4.2. Chỉ định

Tràn dịch màng phổi do ung thư di căn.

4.3. Chống chỉ định

Bệnh nhân nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Tràn dịch khu trú (encapsulated).

Bạch cầu trung tính <2G/L.

4.4. Các bước tiến hành

– Chuẩn bị thuốc phóng xạ: $^{90}YCl_3$ dung dịch, $T_{1/2}$ =64 giờ; phát tia beta năng lượng cực đại 2,23MeV, năng lượng trung bình 0,93MeV.

– Liều dùng: 80-120mCi. Có thể chia làm 2 hoặc 3 lần.

– Tiêm vào khoang màng phổi sau khi đã hút dịch màng phổi.

– Chuẩn bị bệnh nhân: Cần giải thích cho bệnh nhân hiểu rõ để có sự đồng ý của bệnh nhân hoặc người nhà, để phối hợp điều trị và thực hiện an toàn bức xạ.

– Bước 1:

+ Siêu âm xác định thể tích dịch màng phổi, xác định vị trí chọc hút dịch màng phổi và tiêm dung dịch keo ^{90}Y.

+ Sát khuẩn. Vô cảm bằng xylocaine, lidocain.

+ Chọc tháo dịch màng phổi cho chảy hết.

– Bước 2: Tiêm vào khoang màng phổi dung dịch keo ^{90}Y hòa trong 50ml nước muối sinh lý.

Trong giờ đầu sau tiêm bệnh nhân phải thường xuyên thay đổi tư thế để thuốc phân tán đều trong khoang màng phổi.

– Theo dõi bệnh nhân và xử lý kịp thời các phản ứng không mong muốn nếu có.

– Đánh giá kết quả điều trị qua lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng:

+ Đáp ứng tốt: hết dịch màng phổi.

+ Đáp ứng một phần: giảm lượng dịch ≥50% so với trước điều trị.

+ Đáp ứng kém: giảm lượng dịch <50% so với trước điều trị.

+ Không đáp ứng: dịch màng phổi không thay đổi hoặc tăng thêm.

4.5. Biến chứng và xử trí

– Buồn nôn, nôn: chống nôn primperan 10mg, 2 viên, uống lần 1 viên, ngày 2 lần hoặc primperan ống 10mg hoặc ondansetron ống 8mg, tiêm tĩnh mạch lần 1 ống, ngày 1-2 lần.

– Giảm bạch cầu: khi số lượng bạch cầu trung tính <2G/L cho kháng sinh dự phòng: Cephalosporin lọ 1g, tiêm tĩnh mạch ngày 2 lọ. Thuốc kích bạch cầu filgrastim 300mcg tiêm dưới da ngày 1 ống cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính ≥2G/L.

– Tại chỗ: viêm màng phổi, viêm phổi do bức xạ.

Xử trí: chống viêm, giảm đau, corticoid.

Paracetamol viên 0,5g uống 1 lần 1 viên/ngày 2-3 lần).

Corticoid (Medrol viên 16mg uống 2 viên buổi sáng x 2-3 ngày sau đó uống 1 viên x 2-3 ngày) nếu nặng methylprednisolone 40mg x 2 lọ, tiêm tĩnh mạch.

An thần: Diazepam 5mg uống lần 1 viên buổi tối khi đi ngủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
5. Ell P.J., S.S. Gambir (2004). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Churchill Livingstone.
6. Hans Jÿrgen Biersack, Leonard M. Freeman (2007). Clinical Nuclear Medicine. Springer-7. Verlag Berlin Heidelberg.
7. Janet FE, Winfried B (2007). Nuclear medicine therapy. Informa heathcare. New York. London.
8. Christiaan Schiepers (2006). Diagnostic Nuclear Medicine, 2nd Revised Edition. Springer - 2. Verlag Berlin Heidelberg.
9. Ell P.J., S.S. Gambir (2004). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Churchill Livingstone.
10. Hans. Jÿrgen Biersack, Leonard. M. Freeman (2007). Clinical Nuclear Medicine. Springer-7. Verlag Berlin Heidelberg.
11. Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff, Charles A. Koller (2006). The MD Anderson manual of medical oncology. McGraw-Hill.
12. Janet FE, Winfried B (2007). Nuclear medicine therapy. Informa heathcare. New York. London.

Bài 84

ĐIỀU TRỊ TRÀN DỊCH Ổ BỤNG DO UNG THƯ BẰNG THUỐC PHÓNG XẠ

1. ĐẠI CƯƠNG

Tràn dịch màng bụng ác tính thường xảy ra khi có sự gieo rắc lan tràn các tổn thương ác tính trên màng bụng.

Về nguyên tắc, điều trị tràn dịch màng bụng ác tính tốt nhất là bằng các phương pháp toàn thân nếu các phương pháp đó hiệu quả. Điều trị tại vùng bao gồm các phương pháp: chọc hút dịch, lợi tiểu, điều trị trong khoang màng bụng bằng các đồng vị phóng xạ, các thuốc hóa chất gây độc tế bào.

2. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân gây tràn dịch màng bụng ác tính là do các tổn thương ung thư gây xuất tiết dịch ổ bụng. Khi dòng chảy của hệ bạch huyết dưới hoành hoặc tĩnh mạch cửa bị cản trở cũng gây tràn dịch màng bụng. Ngoài ra, hiện tượng rò rỉ mao mạch bởi các tế bào u hoặc các tế bào có hiệu lực miễn dịch cũng có thể là một yếu tố góp phần gây tràn dịch màng bụng.

Một số loại ung thư hay gây tràn dịch màng bụng ác tính là ung thư biểu mô buồng trứng (thường gặp nhất), ung thư biểu mô ống tiêu hóa, ung thư biểu mô không rõ nguyên phát, u lympho ác tính, u trung mô ác tính, ung thư nội mạc tử cung và ung thư vú. Ung thư gan, nếu không phải ở giai đoạn rất muộn, ít khi gây tràn dịch màng bụng có triệu chứng.

3. CHẨN ĐOÁN

Dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

3.1. Lâm sàng

– Bệnh nhân có thể hoàn toàn không có triệu chứng hoặc thấy căng bụng, đau bụng, khó thở khi có quá nhiều dịch.

– Khi có di căn màng bụng có thể gây nhu động ruột bất thường hoặc liệt ruột, mất cảm giác thèm ăn, chán ăn, buồn nôn, nôn.

– Khám thấy bụng dưới và mạng sườn bè ra khi bệnh nhân nằm ngửa; gõ đục vùng thấp, có dấu hiệu sóng vỗ hoặc dấu hiệu vũng nước (đục vùng quanh rốn khi bệnh nhân quỳ và chống thân trên bằng khuỷu tay).

3.2. Cận lâm sàng

– Siêu âm ổ bụng: thấy dịch trong ổ bụng, xác định số lượng nhiều hay ít có thể thấy tổn thương di căn màng bụng.

– CT và MRI: thấy dịch trong ổ bụng, tổn thương di căn màng bụng, các khối u trong ổ bụng hoặc khung chậu, di căn gan, di căn hạch.

– Chọc hút: dịch ổ bụng thường có màu vàng sẫm hoặc màu đỏ sậm như nước rửa thịt, lấy dịch làm xét nghiệm sinh hóa, xét nghiệm tìm tế bào ác tính.

– Chụp PET/CT: tìm u nguyên phát, di căn hạch và di căn xa, tổn thương di căn màng bụng.

3.3. Chẩn đoán xác định

Bệnh nhân tràn dịch ổ bụng đã có chẩn đoán xác định về ung thư nguyên phát.

Chẩn đoán xác định tràn dịch ổ bụng do ung thư khi trong dịch ổ bụng có tế bào ung thư.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

Tràn dịch ổ bụng do các nguyên nhân khác như suy tim ứ huyết, xơ gan, viêm màng bụng.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Đây là phương thức điều trị dùng keo phóng xạ ^{90}Y đưa vào khoang màng bụng, để làm giảm nhẹ mức độ tràn dịch do ung thư gây nên. Các hạt keo phóng xạ ^{90}Y có kích thước lớn tồn tại trong khoang màng bụng, tia β do ^{90}Y phát ra có năng lượng cực đại là 2,25MeV với quãng chạy trong tổ chức 9-11mm sẽ tác dụng trực tiếp lên các mao mạch, tế bào thanh mạc, tổ chức viêm, tế bào ung thư di căn phát huy tác dụng điều trị. Tác dụng của bức xạ β có khả năng:

– Tiêu diệt các tế bào ung thư lơ lửng tự do trong dịch ổ bụng.

– Tác dụng trực tiếp lên bề mặt khối u di căn trên mặt thanh mạc, phúc mạc.

– Xơ hoá mạch máu nhỏ của màng bụng gây giảm xuất tiết dịch.

Mục đích chính của điều trị này là điều trị giảm nhẹ (palliative treatment).

4.2. Chỉ định

Tràn dịch màng bụng do ung thư di căn.

4.3. Chống chỉ định

Bệnh nhân nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Tràn dịch khu trú (encapsulated).

Bạch cầu trung tính <2G /L.

4.4. Các bước tiến hành

– Chuẩn bị thuốc phóng xạ:

$^{90}YCl_3$ dung dịch, $T_{1/2}$ =64 giờ; phát tia beta năng lượng cực đại 2,23MeV, nặng lượng trung bình 0,93MeV.

Liều dùng: 80-120mCi. Có thể chia làm 2 hoặc 3 lần.

– Chuẩn bị bệnh nhân: Cần giải thích cho bệnh nhân hiểu rõ để có sự đồng ý của bệnh nhân và người nhà, để phối hợp điều trị và thực hiện an toàn bức xạ.

– Bước 1:

+ Siêu âm xác định mức dịch ổ bụng, xác định vị trí chọc hút dịch và bơm ^{90}Y.

+ Sát khuẩn. Vô cảm bằng xylocaine hoặc lidocain.

+ Chọc dịch ổ bụng tại điểm giao giữa 1/3 ngoài và 2/3 trong đường thẳng nối từ rốn đến gai chậu trước trên bên trái. Rút dịch ổ bụng cho chảy hết.

– Bước 2: Tiêm vào khoang màng bụng dung dịch keo ^{90}Y hòa trong 100-150ml nước muối sinh lý.

– Trong giờ đầu sau tiêm bệnh nhân phải thường xuyên thay đổi tư thế để thuốc phân tán đều trong khoang màng bụng.

– Theo dõi bệnh nhân và xử lý kịp thời các phản ứng không mong muốn nếu có.

– Đánh giá kết quả điều trị qua lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng:

+ Đáp ứng tốt: hết dịch ổ bụng.

+ Đáp ứng một phần: giảm lượng dịch ≥50% so với trước điều trị.

+ Đáp ứng kém: giảm lượng dịch <50% so với trước điều trị.

+ Không đáp ứng: dịch ổ bụng không thay đổi hoặc tăng thêm.

4.5. Biến chứng và xử trí

– Buồn nôn, nôn: Primperan viên 10mg, uống lần 1 viên, ngày 2 lần hoặc primperan ống 10mg hoặc Ondansetron ống 8mg, tiêm tĩnh mạch lần 1 ống, ngày 1-2 lần.

– Giảm bạch cầu: khi số lượng bạch cầu trung tính <2G/L cho kháng sinh dự phòng: Cephalosporin lọ 1g, tiêm tĩnh mạch ngày 2 lọ. Thuốc kích bạch cầu filgrastim 300mcg tiêm dưới da ngày 1 ống cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính ≥2G/L.

– Tại chỗ: viêm màng phổi, viêm phổi do bức xạ.

Xử trí: chống viêm, giảm đau, corticoid.

Paracetamol viên 0,5g uống 1 lần 1-2 viên/ngày 2-3 lần).

Corticoid (Medrol viên 16mg uống 2 viên buổi sáng x 2-3 ngày sau đó uống 1 viên x 2-3 ngày) nếu nặng methylprednisolone 40mg x 2 lọ, tiêm tĩnh mạch.

An thần: Diazepam 5mg uống lần 1 viên buổi tối khi đi ngủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
8. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
9. Gary JFT Cook, Micheal N Maisey, Kelth E Britton and Vaseem Chengazai (2002). Clinical Nuclear Medicine, 4th edition.
10. Janet F. Eary, Winfried Brenner (2007). Nuclear medicine therapy. Informa Healthcare USA, Inc. 270 Madison Avenue New York.
11. Christiaan Schiepers (2006). Diagnostic Nuclear Medicine, 2nd Revised Edition. Springer - 2. Verlag Berlin Heidelberg.
12. Ell P.J., S.S. Gambir (2004). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Churchill Livingstone.
13. Hans. Jỹrgen Biersack, Leonard. M. Freeman (2007). Clinical Nuclear Medicine. Springer-7. Verlag Berlin Heidelberg.
14. Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff, Charles A. Koller (2006). The MD Anderson manual of medical oncology. McGraw-Hill.
15. Janet FE, Winfried B (2007). Nuclear medicine therapy. Informa heathcare. New York. London.

Bài 85

ĐIỀU TRỊ U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN BẰNG LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH PHÓNG XẠ

1. ĐẠI CƯƠNG

U lympho ác tính không Hodgkin (Non-Hodgkin Lymphoma) là nhóm bệnh ác tính của tổ chức lympho, bệnh có thể biểu hiện tại hạch hoặc ngoài hạch. Theo GLOBOCAN 2018, u lympho ác tính không Hodgkin đứng thứ 12 về tỷ lệ mới mắc và đứng thứ 12 về tỷ lệ tử vong sau ung thư phổi, dạ dày, gan, vú, đại tràng, thực quản, tuỵ, tiền liệt tuyến, cổ tử cung, trực tràng, lơ xê mi. Năm 2018 trên thế giới có 509.590 ca mới mắc (tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 6,7/100.000 dân), ở Việt Nam có 3.508 ca mới mắc.

Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, phổ biến từ 45-55 tuổi. Trung bình 52 tuổi. Bệnh hiếm gặp ở trẻ em. Nam giới có xu hướng mắc bệnh nhiều hơn nữ.

Bệnh có thể điều trị bằng các phương pháp nội khoa (thuốc hóa chất, tác nhân sinh học, điều trị đích bằng kháng thể đơn dòng…); xạ trị (đối với trường hợp khối u ban đầu kích thước lớn, u còn lại sau hóa trị…); phẫu thuật (u đường tiêu hóa, u gây chảy máu, chèn ép…).

Điều trị bệnh u lympho ác tính không Hodgkin bằng kháng thể gắn đồng vị phóng xạ là phương pháp điều trị đích ‘‘kép” dựa trên tác dụng gây chết tế bào u của kháng thể đơn dòng và tác dụng tiêu diệt tế bào u của tia bức xạ do đồng vị phóng xạ phát tia beta như ^{131}I, ^{90}Y... do đó làm tăng hiệu quả điều trị đặc biệt ở những trường hợp bệnh nhân tái phát bệnh hoặc bệnh tồn tại dai dẳng sau điều trị bằng các phương pháp khác.

2. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân sinh bệnh chưa được chứng minh một cách rõ ràng. Cho đến nay, người ta chỉ đưa ra các giả thuyết sau đây:

2.1. Yếu tố nhiễm khuẩn

Các virus bao gồm: HIV (virus gây suy giảm miễn dịch ở người), Epstein-Barr virus (EBV), human T-leukemia/lymphoma virus-1 (HTLV-1) có khả năng làm bất tử tế bào lympho và gây ung thư hóa; human herpes virus 8 (HHV8) tác động lên quá trình chuyển dạng của tế bào lympho gây ra bệnh lý.

Các vi khuẩn: Helicobacter pylori (HP), Chlamydophila psittaci, Campylobacter jejuni… gây phản ứng tăng sinh lympho, tạo điều kiện hình thành bệnh.

2.2. Yếu tố miễn dịch

Những người bị suy giảm miễn dịch tự nhiên (hội chứng Wiskott-Aldrich, SCID…) hoặc mắc phải (HIV/AIDS, nhiễm EBV, sau ghép tạng…) hoặc bệnh lý tự miễn có nguy cơ cao mắc bệnh.

2.3. Môi trường

Một số tác nhân môi trường như: thuốc trừ sâu, thuốc nhuộc tóc, dioxin, yếu tố phóng xạ… được coi là bệnh nguyên ULAKH. Sau vụ ném bom nguyên tử tại Hiroshima tại Nhật Bản hay sau vụ nổ nhà máy điện hạt nhân Chernobyl, tỷ lệ u lympho tăng cao.

3. CHẨN ĐOÁN

Dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

3.1. Lâm sàng

– Hạch to (gặp >60% các trường hợp): hay gặp ở các vị trí cổ, thượng đòn, nách, bẹn, người bệnh có thể tự sờ thấy hạch hoặc nhìn thấy sưng to bằng mắt thường. Những trường hợp hạch to trong ổ bụng thì thường xuất hiện đau bụng âm ỉ liên tục hoặc từng cơn, nếu hạch quá to có thể sờ thấy khối rắn chắc trong ổ bụng, biểu hiện ở gan lách thì có thể sờ thấy gan to hoặc lách to; nếu hạch to trong lồng ngực có thể tức ngực, ho, cổ bạnh to (phù áo khoác) do hạch chèn ép vào mạch máu. Hạch to thường không có biểu hiện đau, viêm.

– Biểu hiện u ngoài hạch: có thể xuất hiện từ đầu hoặc kết hợp thể tại hạch, các vị trí ngoài hạch như: vùng mũi họng (ngạt mũi, chảy máu mũi, amygdal sưng to, u ở thành họng, hốc mũi, vòm…); da (các ban sẩn, u ngoài da có thể gây sùi loét hoại tử, tổn thương lâu liền); đường tiêu hóa (đau bụng, rối loạn phân, triệu chứng bán tắc hay tắc ruột…). Bệnh có thể biểu hiện ở bất kỳ cơ quan, bộ phận trong cơ thể.

– Biểu hiện toàn thân: sốt $>38^0$C không rõ nguyên nhân; Ra mồ hôi đêm; sút cân không rõ nguyên nhân, đây là các dấu hiệu có tiên lượng xấu.

– Khi bệnh ở giai đoạn tiến triển, có thể xuất hiện các biểu hiện chèn ép, xâm lấn của hạch, u như: lồi mắt; liệt mặt, tê, liệt tay chân, liệt do chèn ép tủy sống; tắc ruột, chảy máu đường tiêu hóa nếu u thuộc ống tiêu hóa…

3.2. Cận lâm sàng

3.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

– Siêu âm: vùng cổ, nách, bẹn, ổ bụng… để phát hiện số lượng, vị trí, kích thước của hạch, u.

– Chụp Xquang tim phổi: hình ảnh trung thất rộng (hạch to trong trung thất).

– Chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ: lồng ngực, ổ bụng, sọ não, cột sống: đánh giá kích thước của u, hạch, vị trí, mức độ xâm lấn. Vị trí hay gặp: vùng cổ, trung thất, dọc động mạch chủ, mạc treo, sau phúc mạc, rốn gan…, u lách); Thể ngoài hạch: tùy vị trí u.

– Nội soi dạ dày, soi đại trực tràng: phát hiện các u lympho biểu hiện tại đường tiêu hóa. Thường gặp dạng u sùi và/hoặc có loét. Giúp sinh thiết u chẩn đoán mô bệnh học.

3.2.2. Chẩn đoán y học hạt nhân

– Xạ hình bạch mạch với ^{99m}Tc-Sulfur Colloid: ghi lại hình ảnh hệ thống bạch mạch theo sự di chuyển của thuốc phóng xạ, giúp đánh giá sự lưu thông và tình trạng hệ thống bạch huyết của vùng cần khảo sát.

– Xạ hình xương với ^{99m}Tc-MDP: khi bệnh nhân có đau xương hoặc các xét nghiệm khác gợi ý có tổn thương xương.

– Xạ hình khối u với ^{67}Ga: giúp phát hiện và định vị u hạch, xác định giai đoạn bệnh, đánh giá đáp ứng điều trị, theo dõi tái phát.

– Chụp PET/CT: có giá trị cao để phát hiện các tổn thương hạch, u. Đánh giá chính xác vị trí, kích thước của hạch, u, tổn thương di căn giúp xác định giai đoạn bệnh, theo dõi tiến triển, đánh giá đáp ứng điều trị, theo dõi tái phát.

3.2.3. Sinh thiết hạch, u làm xét nghiệm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch

Sinh thiết hạch, u để chẩn đoán xác định bệnh và phân loại dòng tế bào.

3.2.4. Tủy đồ và sinh thiết tủy xương

Xác định tình trạng xâm lấn của tế bào u vào tủy xương giúp phân loại giai đoạn và tiên lượng

3.2.5. Các xét nghiệm khác

– Xét nghiệm chất chỉ điểm u: men lactate dehydro genase (LDH) máu tăng cao, beta 2-microglobulin máu tăng có ý nghĩa tiên lượng bệnh xấu.

– Xét nghiệm sinh học phân tử: giải trình tự nhiều gen.

3.3. Chẩn đoán xác định

Dựa vào các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng để chẩn đoán, tuy nhiên bệnh được chẩn đoán xác định bằng kết quả mô bệnh học qua sinh thiết hạch, u.

3.4. Phân loại mô bệnh học

3.4.1. Phân loại theo bảng công thức thực hành WF (1982)

	Phân loại	Đặc điểm
Độ ác tính thấp	WF1	U lympho tế bào nhỏ
	WF2	Thể nang tế bào nhỏ, nhân khía
	WF3	Thể nang hỗn hợp tế bào nhỏ, nhân khía và tế bào lớn
Độ ác tính trung bình	WF4	Thể nang, tế bào lớn
	WF5	Lan tỏa, tế bào nhỏ, nhân khía
	WF6	Lan tỏa, hỗn hợp tế bào lớn, nhỏ
	WF7	Lan tỏa, tế bào lớn
Độ ác tính cao	WF8	Tế bào lớn, nguyên bào miễn dịch
	WF9	Nguyên bào lympho
	WF10	Tế bào nhỏ nhân không khía, tế bào Burkitt hoặc không phải Burkitt

3.4.2. Phân loại mô bệnh học u lympho không Hodgkin của WHO năm 2016

Độ ác tính thấp (Indolent NHL)

1. U lympho không Hodgkin thể nang.
2. U lympho không Hodgkin dạng tương bào.
3. U lympho không Hodgkin vùng rìa.
4. U lympho không Hodgkin ULAKH vùng rìa ở lách.
5. U lympho không Hodgkin bất thục sản tế bào lớn nguyên phát.

Độ ác tính cao (Aggressive NHL)

1. U lympho không Hodgkin thể lan toả tế bào lớn
2. U lympho không Hodgkin thể lan toả tế bào lớn nguyên phát ở trung thất
3. U lympho không Hodgkin thể nang tế bào lớn.
4. U lympho không Hodgkin thể bất thục sản tế bào lớn
5. U lympho không Hodgkin loại tế bào NT/T ngoài hạch.
6. U lympho không Hodgkin dạng u hạt.
7. U lympho không Hodgkin tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch máu.
8. U lympho không Hodgkin tế bào T ngoại vi.
9. U lympho không Hodgkin tế bào T typ ruột.
10. U lympho không Hodgkin tế bào lớn nội mạc máu tế bào B.
11. U lympho không Hodgkin lan toả tế bào nhỏ không khía (u lympho Burkitt).
12. U lympho không Hodgkin loại nguyên bào lympho.
13. U lympho không Hodgkin loại tế bào T người lớn.
14. U lympho không Hodgkin tế bào áo nang (tế bào mantle).
15. Rối loạn tăng sinh dòng lympho sau ghép tuỷ.
16. U lympho không Hodgkin loại mô bào thực sự.
17. U lympho không Hodgkin thể tràn dịch nguyên phát.

3.4.3. Chẩn đoán giai đoạn

Giai đoạn	Mô tả
I	Tổn thương 1 vùng hạch duy nhất hoặc 1 cơ quan hay 1 vị trí ngoài hạch duy nhất (IE).
II	Tổn thương từ 2 vùng hạch trở lên cùng 1 phía cơ hoành, hoặc tổn thương khu trú ở 1 cơ quan hay vị trí ngoài hạch (IIE) và 1 hay nhiều vùng hạch cùng 1 phía cơ hoành.
III	Tổn thương nhiều vùng hạch ở cả 2 phía cơ hoành, có thể đi kèm với tổn thương ở lách (IIIS) hoặc cả hai (IIIES).
IV	Tổn thương lan tràn 1 hay nhiều vị trí ngoài hạch (như: tuỷ xương, gan, phổi…) có hoặc không có tổn thương hạch đi kèm.
A: không có triệu chứng toàn thân. B: có một trong những triệu chứng sau: sốt (>38°C) và, hoặc ra mồ hôi về đêm và/hoặc sút cân >10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng.	

3.5. Chẩn đoán phân biệt

Lao hạch, viêm hạch, ung thư di căn hạch…

4. ĐIỀU TRỊ BẰNG MIỄN DỊCH PHÓNG XẠ

4.1. Nguyên tắc chung

Điều trị bằng kháng thể đơn dòng gắn đồng vị phóng xạ là phương pháp điều trị phối hợp đồng thời 2 cơ chế tác động lên tổ chức u ác tính:

– Cơ chế tác động của kháng thể đơn dòng: gây chết tế bào theo chương trình, gây độc qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể, gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể, ức chế tăng sinh mạch, chẹn thụ thể…

– Năng lượng bức xạ của tia β có tác dụng làm:

+ Chết, phá hủy, ức chế, kìm hãm... cho các tế bào ác tính.

+ Xơ hóa, ức chế sự phát triển... các mạch máu trong khối u ác tính.

Như vậy, tế bào ung thư cùng lúc đồng thời bị tiêu diệt, ức chế... một cách chọn lọc bởi kháng thể đơn dòng và năng lượng của tia bức xạ nhưng cơ quan lành được bảo vệ tối đa (điều trị trúng đích "kép").

4.2. Chỉ định

– Bệnh nhân có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin và có dấu ấn CD20 dương tính, bệnh tái phát hoặc tồn tại dai dẳng sau điều trị bằng hoá chất, thuốc điều trị đích.

– Bệnh nhân chưa có xâm lấn tủy xương hoặc xâm lấn tủy xương dưới 25%.

4.3. Chống chỉ định

– Bệnh nhân nữ có thai hoặc đang cho con bú.

– Bệnh nhân dị ứng với thành phần của thuốc.

– Bệnh nhân suy tủy xương nặng.

4.4. Các bước tiến hành

4.4.1. Các bước tiến hành với ^{131}I-Rituximab

– Chuẩn bị bệnh nhân:

+Cần giải thích cho bệnh nhân hiểu rõ để có sự đồng ý của bệnh nhân hoặc người nhà, ký cam kết điều trị, phối hợp điều trị và thực hiện an toàn bức xạ.

+Bảo vệ tuyến giáp: bệnh nhân uống dung dịch KI (Kali iodua) 6mg/kg cân nặng 1 ngày trước ngày điều trị, sau đó liều 1mg/kg mỗi 4 giờ trong 7 ngày tiếp; sau đó 1mg/kg/ngày liên tục 14 ngày sau đó.

– Cụ thể:

+Truyền kháng thể đơn dòng rituximab không gắn đồng vị phóng xạ ^{131}I liều 375mg/m^2 cho bệnh nhân theo phác đồ.

+Tiếp theo tiến hành truyền tĩnh mạch ^{131}I-Rituximab 1-2mCi/kg cho mỗi đợt, liều dùng phụ thuộc vào kết quả ghi hình miễn dịch phóng xạ.

+Trong vòng 1 giờ sau khi truyền ^{131}I-Rituximab tiến hành ghi hình miễn dịch phóng xạ. Liều hấp thụ toàn thân là 0,75Gy.

+Ghi hình lại vào ngày thứ 3 và ngày thứ 7.

+Rituximab không gắn ^{131}I liều 375mg/m^2 tiếp tục được truyền tĩnh mạch vào tuần 3 và tuần 4.

– Theo dõi bệnh nhân và xử lý kịp thời các phản ứng không mong muốn nếu có.

– Đánh giá kết quả điều trị qua triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng.

4.4.2. Các bước tiến hành với ^{90}Y-Ibritumomab tiuxetan

– Chuẩn bị bệnh nhân:

+Cần giải thích cho bệnh nhân hiểu rõ để có sự đồng ý của bệnh nhân hoặc người nhà, ký cam kết điều trị, phối hợp điều trị.

+Giải thích quy trình điều trị và cách thực hiện an toàn bức xạ.

– Cụ thể:

+Ngày 1: Thực hiện truyền kháng thể đơn dòng rituximab không gắn phóng xạ, liều 250mg/m^2 da, sau đó tiêm tĩnh mạch ^{111}In-Ibritumomab tiuxetan (180 MBq) trong 10 phút, tiến hành ghi hình miễn dịch phóng xạ 24 giờ và ngày 7 sau tiêm. Đánh giá phân bố liều làm cơ sở tính liều ^{90}Y-Ibritumomab cho bệnh nhân.

+Ngày 8 hoặc ngày 9 truyền kháng thể đơn dòng rituximab 250mg/m^2 da, sau đó truyền tĩnh mạch chậm liều ^{90}Y-Ibritumomab tiuxetan đã chỉ định.

+Liều ^{90}Y-Ibritumomab tiuxetan có thể được tính trung bình 0,3-0,4mCi/kg trọng lượng cơ thể phụ thuộc vào số lượng tiểu cầu máu ngoại vi của bệnh nhân. Liều tối đa 32mCi.

– Theo dõi bệnh nhân và xử lý kịp thời các phản ứng không mong muốn nếu có.

– Đánh giá kết quả điều trị qua triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng.

4.5. Biến chứng và xử trí

– Giảm sinh máu: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Xử trí:

Thiếu máu: dùng thuốc kích thích tuỷ xương tạo hồng cầu erythropoietine 2.000UI/ngày/ tiêm dưới da, truyền khối hồng cầu khi lượng Hb <90G/L.

Hạ tiểu cầu: không có thuốc kích thích đặc hiệu dòng tiểu cầu, dùng methylprednisolone 40-80mg/ngày/ tiêm hoặc truyền tĩnh mạch. Truyền khối tiểu cầu khi số lượng tiểu cầu <20G/L có nguy cơ xuất huyết.

Hạ bạch cầu: dùng thuốc kích thích tuỷ xương tạo bạch cầu filgrastim 300mg tiêm dưới da/ngày cho đến khi bạch cầu trung tính đạt ≥2G/L. Truyền khối bạch cầu khi số lượng bạch cầu trung tính giảm <1,5G/L, nguy cơ nhiễm trùng.

– Suy tuyến giáp trạng: dùng hormon tuyến giáp thay thế, thyroxin (T_4) 2-4µg/kg cân nặng/ngày, uống hàng ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
4. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
6. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
7. Mai Trọng Khoa (2015). Hóa chất trong điều trị một số bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.

8. Mai Trọng Khoa (2012). Y học hạt nhân. Sách dùng cho sau đại học. Nhà xuất bản Y học.
9. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học, tr: 293-316.
10. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
11. Ell PJ, SS Gambir (2004). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Churchill Livingstone.
12. Hans Jyrgen Biersack, Leonard M Freeman (2007). Clinical Nuclear Medicine. Springer - Verlag Berlin Heidelberg.
13. National Comprehensive Cancer Network (2019). Non Hodgkin Lymphoma, version 4.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.
14. Ell P.J., S.S. Gambir (2004). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Churchill Livingstone.
15. Janet F. Eary, Winfried Brenner (2007). Nuclear medicine therapy. Informa Healthcare USA, Inc. 270 Madison Avenue New York.
16. Christiaan Schiepers (2006). Diagnostic Nuclear Medicine, 2nd Revised Edition. Springer - 2. Verlag Berlin Heidelberg.
17. Ell P.J., S.S. Gambir (2004). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Churchill Livingstone.
18. Hans. Jyrgen Biersack, Leonard. M. Freeman (2007). Clinical Nuclear Medicine. Springer-7. Verlag Berlin Heidelberg.
19. Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff, Charles A. Koller (2006). The MD Anderson manual of medical oncology. McGraw-Hill.
20. Janet FE, Winfried B (2007). Nuclear medicine therapy. Informa heathcare. New York. London.